

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第11期
(总第74期)



上海交通大学
医学院图书馆



上海市转化医学
协同创新中心



上海交通大学医学院附属
第九人民医院科教处



上海交通大学
医学院学报

目 录

前沿进展

Cell: 开发出通用型 CART 系统治疗癌症	2
Cell Metab: 发现肝转移癌细胞会重编程, 并以肝脏的果糖为生	2
Nat Med: 携带 BRCA1/2 突变的乳腺癌患者对铂类药物反应率更高	3
Cell Rep: 肥胖抑制机体防御癌症的关键机制	3
Nature: 新研究推翻线粒体起源于 α -变形杆菌	4
Science: 揭示记忆储存在印迹神经元突触中	5

临床指南

2018 ESVS 临床实践指南: 血管通路	5
------------------------------	---

药物研发

FDA 批准全球首个 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah 第二个适应症	6
诺华 Tafinlar 与 Mekinist 组合疗法获 FDA 批准	6
全球第 6 款 PD-(L)1 抗体 cemiplimab 获 FDA 优先审批资格	6

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

前沿进展

Cell : 开发出通用型 CART 系统治疗癌症

美国 MIT 的科学家们开发出了一种通用型 CAR T 细胞系统。该研究亮点如下：开发了一种分离的、通用、可程式 (split, universal, and programmable, SUPRA) CAR 系统用于 T 细胞治疗；SUPRA CAR 可以很好地调控 T 细胞激活程度以消除毒性；SUPRA CAR 可感知多种抗原并做出响应以对抗癌症复发；SUPRA CAR 可诱导控制细胞类型特异性的信号。

这些特点可以用于对抗肿瘤复发，消除过度激活并增强 CAR T 细胞疗法的特异性。研究人员在两种肿瘤模型中对这种系统进行了测试，发现该系统展现出了广泛的抗癌能力，因此在考虑将该系统进行人源化以降低免疫原性。此外，研究人员还扩展出了一种正交的 SUPRA CAR 系统，可以独立调节不同的 T 细胞亚群，表明这是一种双重可诱导的 CAR 系统。总体而言，这些研究结果表明多种先进的逻辑和可控制的特点可疑整合到单一的综合系统 SUPRA CARs 中。研究人员希望这种 CAR-T 系统可以早期成为对抗癌症的一线药物。

Jang Hwan Cho, James J. Collins, Wilson W.

Wong. Universal Chimeric Antigen Receptors for Multiplexed and Logical Control of T Cell. Cell. 2018 Apr 17. pii: S0092-8674(18)30362-3

[https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30362-3.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30362-3.pdf)

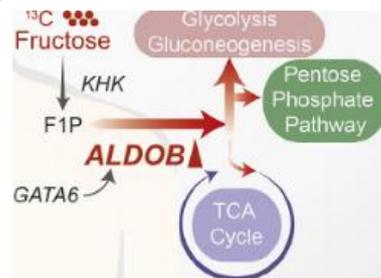
Cell Metab : 发现肝转移癌细胞会重编程，并以肝脏的果糖为生

美国杜克大学的研究者们发现转移性癌细胞可以对自身的代谢进行重编程，以适应它们在新器官中的生存。特别地，研究人员发现来自结直肠癌的细胞可以在肝脏中改变它们的饮食习惯以利用肝脏高水平的果糖。

在这项研究中，研究人员发现和最初的原发灶或者肺部的转移灶相比，肝转移灶中的某些代谢基因会变得更加活跃，而与果糖代谢相关的基因尤为突出。这让研究人员感到惊讶，因为西方饮食富含果糖，它们会使用这些新的能量来源以增殖出更多的癌细胞。为了以果糖为食，癌细胞会产生更多的分解果糖的酶——ALDOB，这是一个癌细胞可以很快从肝脏学得的新技能。一旦癌细胞找到了利用果糖供能的方法，这些癌细胞会更加失控的增殖。

这项研究除了为癌细胞转移后如何为自己供能提供新观点之外，还将有利开发靶向治疗转移灶的新疗法。明白癌细胞如何适应新器官的环境将为人们添加对抗转移癌症的新武器。

Xiling Shen et al. Aldolase B-Mediated Fructose Metabolism Drives Metabolic Reprogramming of Colon Cancer Liver Metastasis. Cell Metab. 2018 Apr 18. pii: S1550-4131(18)30244-4.



Nat Med :携带 BRCA1/2 突变的乳腺癌患者对铂类药物反应率更高

BRCA1/2 的胚系突变使携带者患乳腺癌 (germline-mutated BRCA1/2 breast cancer, gBRCA-BC) 的风险增加, 主要是由于破坏同源重组 (homologous recombination, HR) 的能力, 引起了基因不稳定性。HR 还会修复铂类药物和 PARP 抑制剂引起的基因损伤。由于三阴性乳腺癌 (TNBCs) 中有一个亚群的病人携带 BRCA1/2 突变, 因此科学家们推测这类患者的肿瘤可能对铂类药物非常敏感, 同时 BRCA1 甲基化、BACR1 mRNA 表达水平低下、有 HR 缺陷相关的突变信号以及基本表型的肿瘤 (统称为 BRCAness) 也可能对铂类药物很敏感。

英国癌症研究所等机构的研究人员在一项3期临床实验中评估了卡铂和另一个机制不同的药物——多西紫杉醇治疗无选择晚期 TNBC 患者的疗效。他们使用了一种预先设计的特殊方法分析了 gBRCA-BC 和 BRCAness 亚群的患者生物标志物-治疗相互作用。实验的主要终点是客观反应率 (ORR)。

结果发现在不考虑病人亚群的情况下 (376 人, 188 名接受卡铂治疗, 188 名接受多西紫杉醇治疗), 病人对卡铂的反应率并没有比多西紫杉醇高 (ORR, 31.4% versus 34.0%, respectively; $P=0.66$)。相反, 在 gBRCA-BC 亚群的病人中, 卡铂组病人的 ORR 是多西紫杉醇组的两倍 (68% versus 33%, respectively; 生物标志物-治疗相互关系 $P=0.01$), 而在 BRCA1 甲基化、BACR1

mRNA 表达水平低以及 Myriad HRD 测试得分高的人群中并没有这种效果。治疗和基础表型亚群的相互作用是由于对多西紫杉醇的高响应率导致。

研究人员认为晚期 TNBC 患者也许可以由于携带 BRCA1/2 突变而使用铂类药物化疗而获益, 但是无法由于 BACR1J 甲基化或者 Myriad HRD 分析获益。此外, 对于基础表型癌症的基因表达分析也可能影响治疗选择。

Andrew Tutt et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triplenegative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 Apr 30. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7. <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0009-7.pdf>

Cell Rep : 肥胖抑制机体防御癌症的关键机制

目前研究已经发现了肥胖促进肿瘤生长和恶性进展的作用, 但是肥胖在促使癌症发生过程中的作用还不清楚。器官表面的上皮细胞具有固有的清除其中的恶性细胞的功能, 这叫做上皮防御癌症机制。为了研究肥胖如何影响这种防御机制, 日本北海道大学的研究人员和他们的同事喂养了表达致癌基因突变 Ras 的小鼠, 上皮细胞通常会清除这些潜在的恶性细胞。但是当给这些小鼠喂养高脂饮食导致严重肥胖后, 这种机制被抑制, 从而增加了 Ras 细胞在组织中的数量。可以在肠道和胰腺观察到这种抑制作用, 但是肺部没有。此外, 喂养高脂饮食 1 个月后, 携带 Ras 突变的癌细胞就在胰腺长出了肿瘤。这些结果支持了过去表明肠癌和胰腺癌与肥胖相关、而肺癌与肥胖无关的研究。进

一步使用小鼠模型和细胞培养模型的实验证明脂肪酸和慢性炎症导致了抑制这种防御机制。当使用阿司匹林治疗喂养高脂饮食的小鼠后,这种防御机制得到了显著的增强。这表明使用抗炎药物增强这种上皮防御机制可以用于预防癌症。

研究人员表示,这是第一个表明肥胖和慢性炎症可以影响正常细胞和恶化细胞之间的竞争性作用的研究。这意味着其他如感染、抽烟、睡眠模式和衰老等因素都可能影响这种细胞竞争。

Ayana Sasaki et al. Obesity Suppresses Cell-Competition-Mediated Apical Elimination of RasV12-Transformed Cells from Epithelial Tissues, *Cell Reports* (2018). DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.104
[https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(18\)30480-7.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(18)30480-7.pdf)

Nature :新研究推翻线粒体起源于 α -变形杆菌

当科学家们发现真核生物线粒体 DNA 和细菌基因组之间存在相似性时,他们就猜测这种细胞器起源于在较大的细胞中定居的内共生菌(endosymbiont)。一类被称作 α -变形杆菌纲(Alphaproteobacteria)的细菌很快就成为线粒体进化起源的一种可能的候选对象。但是,如今,一项新的研究提示着线粒体最多只能算是已知的 α -变形杆菌纲细菌谱系的远亲,而并不像之前所认为的那样是 α -变形杆菌纲的后代。

瑞典乌普萨拉大学的研究人员利用来自各种环境中的所有这些新的 α -变形杆菌纲细菌谱系的数据,认为应该采取一种大胆的方法来观察线粒体祖先到底位于何处。他

们在分析中使用的大部分基因组数据来自 Tara Oceans 数据集,该数据集包括来自在不同深度的海水中采样的微生物宏基因组序列。研究人员解释了这样一个事实,即内共生菌的基因组随着时间的推移会逐渐减少,而且它们可能会失去修复复制错误(即利用碱基 A 或 T 替换另一个碱基)的 DNA 修复酶。如果这种碱基替换位于在不改变基因编码的氨基酸序列的位点上,那么它可能会继续存在,因此线粒体或诸如立克次氏体之类的有机体的基因组随着时间的推移会产生更多的富含 AT 的序列---这能够让它们看起来比实际上存在着更加密切的亲缘关系。

这些研究人员采取的抵消这种偏差的措施是不仅要比较 α -变形杆菌和线粒体的基因,还要比较它们产生的蛋白的氨基酸序列。事实上,他们发现线粒体和立克次氏体之间没有密切的亲缘关系,或者就此而言,也没有发现线粒体与任何其他被采样的 α -变形杆菌之间存在着密切的亲缘关系。相反,他们的分析表明线粒体是由所有采样的 α -变形杆菌发生分歧之前就已分叉开来的一种变形杆菌谱系进化而来的。研究人员也对这些结果感到不满意,团队计划通过分析来自非海洋环境的样品,继续寻找失散已久的与线粒体存在亲缘关系的物种。研究人员承认,它们可能已经灭绝,而且他们正在寻找的东西可能已不再存在。

Joran Martijn, Julian Vosseberg, Lionel Guy et al. Deep mitochondrial origin outside the sampled alphaproteobacteria. *Nature*, Published online:25 April 2018, doi:10.1038/s41586-018-0059-5
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0059-5.pdf>

Science : 揭示记忆储存在印迹神经元突触中

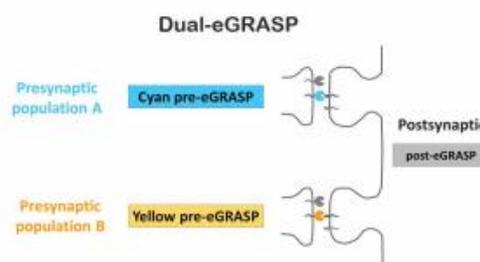
韩国首尔大学一项新研究发现,当形成记忆时,某些神经元之间形成更大的更密集的连接。研究人员将一种含重组 DNA——为印迹细胞和非印迹细胞编码不同颜色的荧光蛋白——的病毒注射到小鼠的大脑中。利用这种技术,研究团队能够确定哪种类型的细胞与突触后神经元之间形成连接。不过,开发这种技术并让它在实验中能够发挥作用是一个艰苦的过程,花了近十年时间。

在这项研究中,研究人员和他的团队首次将这种重组 DNA 注射到小鼠的海马体(参与记忆形成的一个关键的大脑区域)中。随后,他们利用恐惧条件反射实验教导这些小鼠将特定环境与电击相关联在一起。

当在显微镜下研究这些小鼠的大脑时,这些研究人员观察到印迹细胞之间形成的突触得到强化。印迹细胞之间的树突要比印迹细胞与非印迹细胞或两个非印迹细胞之间的那些树突更为密集和更大。此外,当他们对接受较弱电击的小鼠和接受较强电击的小鼠进行比较时,他们发现在接受更强电击的小鼠中,突触连接变得更强。这项研究通过证实一小组海马体神经元在学习期间连接在一起而形成新的记忆,从而推动了之前的研究取得进展。这项新研究与其他的研究一起证实人们对记忆的很多观点都适应于真实的世界。

Jun-Hyeok Choi, Su-Eon Sim, Ji-il Kim et al. Interregional synaptic maps among engram cells underlie memory formation. *Science*, 27 Apr 2018, 360(6387):430-435, doi:10.1126/science.aas9204

<http://science.sciencemag.org/content/360/6387/430/tab-pdf>



临床指南

2018 ESVS 临床实践指南 : 血管通路

2018 年 5 月,欧洲血管外科学会(ESVS)发布了最新血管通路指南,指南主要内容包括 5 期慢性肾病的流行病学,临床决策的制定,术前影像学检查,确立血管通路,患者监测,晚期血管通路并发症的管理等。标题为: Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)。

全文链接见
[https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(18\)30080-7/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(18)30080-7/fulltext).

药物研发

FDA 批准全球首个 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah 第二个适应症

美国 FDA 批准了诺华的 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah(tisagenlecleucel , CTL019), 用于治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者(先前接受过两次或以上的系统治疗), 其中包括最常见的非霍奇金淋巴瘤形式—弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)以及起因于滤泡性淋巴瘤(FL)的高级别 B 细胞淋巴瘤和 DLBCL。

值得注意的是, 这是 FDA 授予诺华的 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah 的第二个适应症。2017 年 8 月 30 日, 美国 FDA 已经批准其突破性 CAR-T 疗法, 治疗罹患 B 细胞前体急性淋巴性白血病, 且病情难治, 或出现二次及以上复发的 25 岁以下患者, 是人类历史上批准的首款 CAR-T 细胞产品。

诺华 Tafinlar 与 Mekinist 组合疗法获 FDA 批准

诺华近日宣布美国 FDA 已经批准 Tafinlar (dabrafenib) 与 Mekinist (trametinib) 的组合, 作为 BRAF V600E/K 突变黑色素瘤患者的辅助疗法。FDA 分别于 2017 年 10 月和 12 月, 向这款组合疗法颁发了突破性疗法认定和优先审评资格。

Tafinlar 和 Mekinist 分别针对 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中的丝氨酸/苏氨酸激酶家族 BRAF 和 MEK1/2 中的不同激酶, 它们通常存在于非小细胞肺癌(NSCLC)和黑色素瘤等癌症中。当 Tafinlar 与 Mekinist 一起使用时, 其在减缓肿瘤生长方面的效果被证明比单药使用效果好。目前, 这一组合疗法已在美国、欧盟、澳大利亚、加拿大等国获批, 治疗具有 BRAF V600 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。

全球第 6 款 PD-(L)1 抗体 cemiplimab 获 FDA 优先审批资格

FDA 授予赛诺菲/再生元 cemiplimab 优先审批资格, PDUFA 日期 2018 年 10 月 28 日。4 月初, 赛诺菲/再生元也已向 EMA 提交上市申请, 并处于审评阶段。

Cemiplimab 是一款全人源 PD-1 抗体, 上市申请的第一个适应症为转移性/局部晚期皮肤鳞状细胞癌 (CSCC)。全球已有 5 款 PD-(L)1 抗体上市, Cemiplimab 以 CSCC 为切入点, 临床 2 期试验后提交上市申请, 监管机构显然有意加速 PD-(L)1 抗体审评, 这也给 CSCC 带来全新疗法。