

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第 2 期
(总第65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

JCI: 发现一种特殊蛋白或能帮助调节癌细胞的 DNA 修复.....	2
Sci Transl Med: 溶瘤病毒联合检查点抑制剂疗法或能有效治疗乳腺癌和黑色素瘤	3
Mol Cancer Ther: 发现有效抵御卵巢癌转移的关键受体.....	4
Cancer Res: 发现促进乳腺癌侵袭转移的新癌基因	4
Science: 特定肠道共生细菌能够提高癌症免疫疗法的成功率	5
PNAS: 新化合物或能够有效抑制 HIV	6
Nature: 精准编辑肠道菌群可缓解结肠炎	6
JEM: 成功将白色脂肪转化为棕色脂肪 新型肥胖疗法有望被开发	7
Diabetes: 经典 Wnt 信号通路因子 TCF7L2 可调节脂肪细胞发育和功能.....	7

药物研发

关节炎首创新药 GLPG1972 公布积极顶线数据.....	8
反义核苷酸新药 Inotersen 获 FDA 优先审评资格.....	8
皮炎新药 Upadacitinib 获突破性疗法认定	8

(周刊 , 内部参考)

责任编辑：上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期：2018 年 1 月 12 日

021-63846590-778045

前沿进展

JCI :发现一种特殊蛋白或能帮助调节癌细胞的 DNA 修复

美国埃默里大学的研究人员通过研究发现,癌细胞依赖的一种免于细胞死亡的特殊蛋白或能帮助调节癌细胞的 DNA 修复。文章中,研究者阐明了如何使得这种名为 Mcl-1 的蛋白质失去功能来促进癌细胞对 DNA 复制压力变得更加敏感,靶向作用 Mcl-1 蛋白的化合物或许就能作为一类新型的抗癌药物。

通过仔细观察细胞循环周期中 Mcl-1 蛋白水平的上升和下降,研究人员就鉴别出了该蛋白的另一种特殊功能,如果细胞存在严重的 DNA 损伤,即 DNA 链发生断裂,细胞会有两种方式来尝试修复这种 DNA 损伤,其中一种就是从另外一个染色体复制正确的序列,该过程称之为同源重组;但这仅仅是在细胞进行染色体复制过程中才会发生,另外,细胞还会尝试将破损的 DNA 利用修剪和编织的方式重新组合在一起,该过程称之为非同源性末端接合(non-homologous end-joining, NHEJ),该过程通常效率较低,研究人员将细胞对两种双链断裂修复形式的依赖性比喻为跷跷板,其会表现出周期性地一上一下现象。

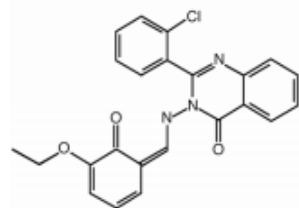
研究者发现, Mcl-1 能够控制细胞远离 NHEJ 但靠近同源重组的过程,如果细胞中不含有 Mcl-1, 其就会对诱导 DNA 复制压力的制剂变得更加敏感,比如 PARP 抑制剂

和羟基脲。PARP 抑制剂是一类用于治疗卵巢癌和部分类型乳腺癌的药物,而羟基脲则能够抵御慢性髓性白血病、鳞状细胞癌和镰状细胞性贫血症等, Mcl-1 似乎并不会损伤 X 射线诱导的 DNA 破碎的修复过程,后者更多地依赖于 NHEJ 过程。

此外,研究者发现,名为 MI-223 的化合物能干扰 Mcl-1 调节同源重组形式 DNA 的修复过程,同时还能结合 PARP 抑制剂和羟基脲来杀灭肺癌细胞。癌细胞会变得非常敏感,这依赖于 Mcl-1 的抗细胞死亡特性,因为癌细胞对于 DNA 复制压力非常敏感,因此 Mcl-1 抑制剂或许也能在肺癌之外的其它多种类型癌症的治疗过程中发挥作用,最近研究人员还发现 Mcl-1 抑制剂或许能够有效抵御三阴性乳腺癌。

Chen G, Magis AT, Xu K, et al. Targeting Mcl-1 enhances DNA replication stress sensitivity to cancer therapy. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):500-516. doi: 10.1172/JCI92742

<https://www.jci.org/articles/view/92742/pdf>



Chemical structure of MI-223
(MW: 419.86)

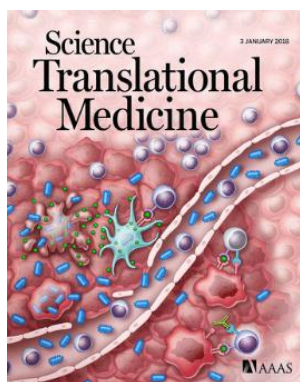
Mcl-1 BH1/MI-223 modeling



Sci Transl Med : 溶瘤病毒联合

检查点抑制剂疗法或能有效治疗

乳腺癌和黑色素瘤



加拿大渥太华医院和渥太华大学的研究人员通过对小鼠进行研究发现,将溶瘤病毒同检查点抑制剂疗法结合

的一种新型组合性免疫疗法或能有效成功治疗乳腺癌及其它多种类型的癌症。

研究人员很意外地发现利用这种新型组合性疗法能够治愈大部分患癌小鼠,甚至是一些对免疫疗法产生耐药性的小鼠;我们认为,相同的机制在人类癌症中或许也会发生作用,但后期还需要进行更为深入的研究在人类机体中进行证实。

当前研究中,研究人员重点对三阴性乳腺癌进行研究,这是一种恶性且非常难以治疗的乳腺癌。研究者对三只三阴性乳腺癌小鼠模型进行研究发现,这些患癌小鼠对检查点抑制剂疗法均产生了一定的耐药性,同时他们还发现,当一种名为 Maraba 的溶瘤病毒在这些患癌小鼠机体中复制时,似乎能帮助小鼠的免疫系统有效识别并且攻击癌症,然而单一的溶瘤病毒疗法似乎对小鼠的总体生存率影响甚微。

随后研究者对术后模拟乳腺癌转移扩散的小鼠模型进行研究,检测了溶瘤病毒结

合检查点抑制剂疗法对模型的作用效果,结果发现,这种组合性疗法能治疗 60%至 90%的患癌小鼠,而单独使用检查点抑制剂的治愈率为 0%,单独使用溶瘤病毒疗法的治愈率也仅有 20%至 30%,对于这些患癌模型而言,研究人员在术前给予模型病毒治疗,同时在术后进行检查点抑制剂疗法治疗。

研究者表示,我们的免疫系统会持续识别并且杀灭癌细胞,但癌细胞也总是会尝试躲避机体免疫系统的识别作用,当将病毒注射到癌细胞中时,似乎就生气了一面巨大的国旗,其能帮助免疫系统来识别并且攻击癌细胞;但在某些类型的癌症中似乎这种方法作用有限,研究者指出,当癌细胞感染病毒后加入检查点抑制剂疗法,其就会释放所有警报,提醒免疫系统有效攻击癌症。

近来研究人员进行的一项临床试验也证实,溶瘤病毒和检查点抑制剂疗法联合后能有效治疗黑色素瘤,但本文研究中研究人员首次证实这种组合性疗法可以成功治疗乳腺癌;当然这项研究中研究者也首次尝试在手术和癌症转移模型中检测病毒和检查点抑制剂疗法的联合作用效果,对于临床中患者的治疗而言具有重要价值。

Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade.

<http://stm.sciencemag.org/content/10/422/eaam757/tab-pdf>

Amelia Sadie Aitken, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy.

<http://stm.sciencemag.org/content/10/422/eaao1641/tab-pdf>

Mol Cancer Ther : 发现有效抵

御卵巢癌转移的关键受体

西班牙 Bellvitge 生物医学研究所的研究人员通过研究在卵巢癌的转移过程中发现了一种关键的细胞受体 CXCR4, 相关研究或能帮助研究人员利用该受体的抑制剂作为治疗多种恶性突变形式卵巢癌的新型疗法。

研究人员将卵巢肿瘤细胞中的 CXCR4 受体的表达同癌细胞在血液中的扩散联系了起来, CXCR4 是一种参与血液细胞运动的关键受体, 此前研究人员发现, 血液细胞运动和乳腺癌细胞的传播扩散过程直接相关。在利用原位模型进行研究的过程中, 研究人员发现, 在高表达 CXCR4 受体的癌症中应用 CXCR4 抑制剂或能明显降低血液和腹膜中肿瘤细胞的传播扩散, 同时研究者还观察到, 在细胞培养液中通过遗传性地消除 CXCR4 或能减缓肿瘤的生长, 减少肿瘤发生扩散的比例。

研究人员认为, 研究肿瘤细胞的传播扩散模式对于理解癌细胞扩散机制和改善疾病的诊断非常重要, 研究人员的研究重点就是鉴别参与癌细胞扩散的分子, 通常情况下发生癌症扩散时患者机体腹部就会出现不正常的液体积聚。最后研究者表示, 如果能够鉴别出驱动癌细胞移动的因素, 并在新器官中植入肿瘤细胞, 或许就能有效阻断癌细胞扩散并且最大化地降低癌症转移的机会, CXCR4 或许并不是唯一的因素, 后期还需要进行更多深入的研究来鉴别出有效治疗卵巢癌的新型治疗靶点。

Agnes Figueras, Elisenda Alsina-Sanchís, Alvaro

Lahiguera, et al. A ROLE FOR CXCR4 IN PERITONEAL AND HEMATOGENOUS OVARIAN CANCER DISSEMINATION. *Molecular Cancer Therapeutics* (2017). DOI:

10.1158/1535-7163.MCT-17-0643

<http://mct.aacrjournals.org/content/early/2017/11/15/1535-7163.MCT-17-0643.full-text.pdf#>

Cancer Res :发现促进乳腺癌侵

袭转移的新癌基因

徐州医科大学发现 PTBP3 能够诱导乳腺肿瘤细胞发生上皮间充质转化, 并促进肿瘤细胞的侵袭性生长和转移。PTBP3 的表达上升与乳腺癌的淋巴结转移、组织学分级、TNM 分期以及病人的 5 年不良生存率都存在显著相关性。

在人类乳腺上皮细胞中, PTBP3 的过表达能够诱导上皮间充质转化 (EMT) 过程, 增强细胞的迁移、侵袭和癌症干细胞样特性。研究人员发现 PTBP3 通过结合对 EMT 过程有重要调控作用的转录因子 ZEB1 的 mRNA 3'UTR, 阻止 mRNA 降解, 进而调节了 ZEB1 的表达, 导致上述表型的发生。如果 ZEB1 发生缺失, PTBP3 将失去对 EMT 过程的诱导能力。

这些结果表明 PTBP3 能够通过控制 ZEB1 的表达对癌细胞的 EMT 过程进行调控, 因此 PTBP3 也具有癌基因功能, 或可成为癌症靶向治疗的潜在候选基因。

Pingfu Hou, et al. PTBP3-Mediated Regulation of ZEB1 mRNA Stability Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer. *Cancer Research*, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0883 <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/early/2018/01/08/0008-5472.CAN-17-0883.full.pdf>

Science : 特定肠道共生细菌能够提高癌症免疫疗法的成功率

美国芝加哥大学的研究人员证实特定的共生细菌——天然地栖息在肠道中的微生物群体——菌株能够提高晚期黑色素瘤患者对免疫治疗药物的反应率。

研究人员证实相比于 26 名 (62%) 对这种免疫治疗不作出反应的患者, 包括长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、产气柯林斯菌 (*Collinsella aerofaciens*) 和屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 在内的几种特定细菌物种在 16 名 (38%) 对这种免疫治疗作出反应的患者中更加丰富。这些特定细菌在肠道中的存在似乎促进 T 细胞浸润到肿瘤微环境中, 并提高 T 细胞对癌细胞的杀伤作用, 从而增加产生强效且持久的免疫反应的可能性。

研究人员表示, 特定肠道细菌与对抗 PD-1 免疫治疗药物作出的临床反应之间存在着较强的关联性, 提示着“存在因果关系”。

当前的这项研究着重关注 42 名接受免疫治疗的转移性黑色素瘤患者。些研究人员收集每名患者在接受治疗前的粪便样品。38% 的患者接受抗 PD-1 抗体药物治疗——即所谓的“免疫检查点抑制剂”, 如纳武单抗 (nivolumab) 和派姆单抗 (pembrolizumab)。另外 4 名患者接受一种相关的抗 CTLA4 抗体药物易普利姆玛 (ipilimumab) 治疗。

研究人员重点关注在对免疫治疗作出反应的患者中更加丰富的 8 种细菌物种以及在对免疫治疗不作出反应的患者中更加丰富的 2 种细菌物种。鉴于细菌发生变化, 他

们采用三种不同的方法来确定这些细菌的基因序列。具有较高比例的“有益”细菌/“非有益”细菌的患者都对免疫治疗表现出临床反应, 这意味着肿瘤大小降低了。

研究人员随后开展了一个较小的实验。他们从三名对免疫治疗反应良好的患者和三名不作出反应的患者中收集粪便细菌。他们将这些细菌转移到无菌小鼠的肠道内。两周后, 他们将人黑素瘤细胞移植到这些小鼠体内。

在接受来自对免疫治疗作出反应的患者粪便细菌移植的三组小鼠中, 两组小鼠具有缓慢生长的肿瘤。在接受来自对免疫治疗不作出反应的患者粪便细菌移植的三组小鼠中, 两组小鼠具有快速生长的肿瘤。接受 PD-1 阻断药物治疗的小鼠仅当它们接受来自对免疫治疗作出反应的患者粪便细菌移植时才表现出肿瘤缩小。

另外两个研究小组也发现了类似的结果, 但是发现了不同的细菌。法国古斯塔夫-鲁西癌症学院提出 *Akkermansia muciniphila* 导致肠道微生物组的抗肿瘤作用; 美国德州大学 MD 安德森癌症中心提出 *Faecalibacterium* 和梭菌 (*Clostridiales*) 的抗肿瘤作用。

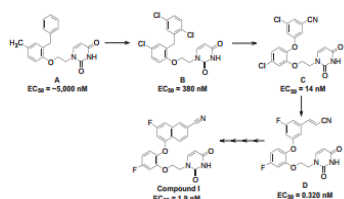
该文研究结果强烈地提示着肠道菌群是抗肿瘤免疫反应的一个主要因素。研究人员希望在 2018 年开始使用双歧杆菌开展临床试验。

Vyara Matson, Jessica Fessler, Riyue Bao et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 05 Jan 2018, 359(6371):104-108, doi:10.1126/science.aao3290 <http://science.sciencemag.org/content/359/6371/104/tab-pdf>

PNAS:新化合物或能够有效抑

制 HIV

美国耶鲁大学的研究人员测试了一种新的化合物 I-NP, 能够抑制 HIV, 保护免疫细胞。在动物实验中, 这种化合物被证明是一种很有希望的新型候选药物, 可以增强目前的 HIV 治疗方案, 而不会增加毒副作用。



研究人员使用基于计算和结构的设计方法来开发一类

针对 HIV 复制所必需的病毒蛋白的化合物。研究人员对这一类化合物进行了改进, 以提高效力, 降低毒性, 改善药物性质, 以便确定一个有前途的临床前候选药物。并在移植人血细胞的小鼠身上检测候选药物并感染 HIV。在人性化小鼠中, 该化合物实现了 HIV 治疗的关键目标: 将病毒抑制到血液中检测不到的水平; 它保护了病毒感染的免疫细胞; 研究人员表示, 它与已获批准的艾滋病药物协同作用。此外, 研究人员发现单剂量化合物(以长效纳米颗粒形式)的效果持续了近一个月。

From in silico hit to long-acting late-stage preclinical candidate to combat HIV-1 infection.

<http://www.pnas.org/content/early/2017/12/18/1717932115.full.pdf>

Nature : 精准编辑肠道菌群可

缓解结肠炎

美国德州大学西南医学中心的研究人

员通过对肠道中的细菌群体进行精准编辑来阻止或减轻结肠炎小鼠模型中的炎症严重程度。

该研究使用重金属钨的一种形式来抑制病原菌的代谢通路。总体思路是钨破坏肠杆菌科细菌成员产生能量的方式, 减缓这些病原菌在炎症期间的生长。

研究人员发现钨被细菌摄取, 并且无意中被整合到一种重要的细菌辅助因子中。由此产生的这种中毒的辅因子不能够正常地发挥功能, 并破坏肠杆菌科细菌成员在发炎的肠道中产生能量的能力。在小鼠模型中, 口服饮用水中的钨酸盐(一种可溶性的钨盐)会选择性阻止了肠道中的肠杆菌科细菌成员大量繁殖。附近的有益菌不受影响, 这明显是因为它们的能量生成代谢并不依赖于这种特定的辅因子。

值得注意的是, 该策略仅抑制肠道炎症期间肠杆菌科细菌成员的大量繁殖, 而不会完全清除它们。这一发现是非常重要的, 这是因为在合适的比例下, 肠杆菌科细菌成员也具有抵抗病原菌定植的作用。因此, 在炎症发作期间控制这些细菌的繁殖要优于将它们从消化道系统中完全清除。

在这项新的研究中, 研究人员认为, 就肠道细菌种类平衡而言, 让小鼠结肠炎模型接受钨酸盐治疗会让它们的肠道微生物菌群转向更加正常的状态, 并且也会降低肠道炎症。钨酸盐治疗并不能治愈这种疾病, 但它改善了这些小鼠的整体健康状况。

Wenhan Zhu, Maria G. Winter, Mariana X. Byndloss et al. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis. *Nature*, Published online: 03 January 2018, doi:10.1038/nature25172
<https://www.nature.com/articles/nature25172>

JEM : 成功将白色脂肪转化为棕色脂肪 新型肥胖疗法有望被开发

美国卡罗琳学院等机构的研究人员通过对小鼠进行研究,阐明了将储存能量的白色脂肪转化成为消耗能量的棕色脂肪的分子机制。

这项研究中,研究人员对肥胖小鼠进行研究,他们通过阻断名为 VEGFR1 的生长因子受体分子的功能来刺激白色脂肪组织中血管的形成,而这种效应研究者也能通过药物在另一组小鼠机体中实现,而且利用遗传修饰的方式也能够实现,因此这就能够增加白色脂肪向棕色脂肪的转化,同时降低小鼠的肥胖程度,并且改善其机体对胰岛素的敏感性。

最后研究者说道,该研究发现或能帮助开发治疗肥胖和糖尿病的新型药物,后期我们还将通过更为深入的研究来开发更多有效将白色脂肪转化成为棕色脂肪的新方法,从而为开发更加有效的肥胖疗法提供新的思路和研究数据。

Takahiro Seki, Kayoko Hosaka, Carina Fischer, et al. Ablation of endothelial VEGFR1 improves metabolic dysfunction by inducing adipose tissue browning. *The Journal of Experimental Medicine* (2018). DOI: 10.1084/jem.20171012
<http://jem.rupress.org/content/early/2018/01/04/jem.20171012/tab-pdf>

Diabetes : 经典 Wnt 信号通路因子 TCF7L2 可调节脂肪细胞发育和功能

美国德克萨斯大学健康科学中心的研究人员在关于 TCF7L2 在脂肪细胞发育和功能方面研究获得了新进展。研究人员首先在体外实验中发现 TCF7L2 蛋白在 3T3L1 和原代脂肪前体细胞的诱导分化过程中表达逐渐增加,并且 TCF7L2 的表达是 Wnt 信号对脂肪细胞生成过程的调控作用所必需的。随后他们在小鼠成熟脂肪细胞内移除了 TCF7L2 蛋白的 HMG-box DNA 结合结构域,发现这会导致小鼠出现全身的血糖不耐受以及肝脏胰岛素抵抗。这种表型还伴随着皮下脂肪量的增加、脂肪细胞肥大以及炎症的出现。

最后,研究人员对血糖耐受性受损以及脂肪细胞存在胰岛素抵抗的病人进行观察发现他们脂肪细胞内的 TCF7L2 mRNA 表达出现下调。这些结果表明 TCF7L2 对脂肪组织发育和功能都有关键作用,该研究部分揭示了 TCF7L2 如何促进 2 型糖尿病的发生。

Xi Chen, et al. The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. *Diabetes* 2018 Jan; db170318.
<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2018/01/08/db17-0318.full-text.pdf>

药物研发

关节炎首创新药 GLPG1972 公

布积极顶线数据

1月7日,比利时生物公司 Galapagos 公布了在美国骨关节炎患者中进行的临床 1b 试验积极的初步顶线研究数据。GLPG1972 的作用机制是靶向一种叫做 ADAMTS-5 的软骨降解酶,机制已在两种动物模型中证实。在健康志愿者中进行的前期 1 期研究达到了所有安全性和药代动力学指标,同时还证明 GLPG1972 在两周内降低了 ARGS 新生表位的血液水平达 50% 以上。

反义核苷酸新药 Inotersen 获

FDA 优先审评资格

Ionis Pharmaceuticals 宣布, FDA 为 inotersen 的新药申请(NDA) 颁发了优先审评资格。Inotersen 是一种用于治疗遗传性 TTR 淀粉样变性(hATTR)患者的在研新药。

Inotersen (IONIS-TTRRx) 是一种反义核苷酸药物,专门针对 TTR 淀粉样变性。它可以抑制所有 TTR 蛋白(包括突变型和野生型)的生成。该药已经在多种不同的 TTR 蛋白淀粉样变性引起的疾病患者上进行临床试验,并展示出了强劲且持久的对 TTR 蛋白表达的抑制功效。2017 年 5 月, Inotersen 完成了由 hATTR 引起的多发性神经病的 3 期临床研究 NEURO-TTR。

皮炎新药 Upadacitinib 获突破

性疗法认定

生物制药公司 AbbVie 宣布,美国 FDA 给予其在研新药 Upadacitinib 针对特应性皮炎的突破性疗法认定,用于患有中重度特应性皮炎的适合进行全身治疗的成年患者。该认定基于 AbbVie 在 2017 年 9 月公布的其 2B 期临床试验的积极结果。Upadacitinib 是一种口服小分子药,可以选择性抑制 JAK1。JAK1 在免疫介导的疾病的病理生理过程中发挥重要作用。

