

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第 9 期
(总第72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: 鉴别出新型癌症蛋白“防护盾”	2
Science: 揭示一种新的线粒体保护机制_mitoCPR	2
Cell: 特殊癌症蛋白有望帮助研究人员开发出新型癌症靶向疗法	3
Cancer Cell: 发现脂肪组织会想尽办法给肿瘤供能	4
Cancer Dis: 结直肠肿瘤借助 NUA1 避免氧化应激损伤	5
Science 子刊: 一种新型卵巢癌疫苗前景光明	5

药物研发

FDA 批准 Shire Vonvendi 用于 VWD 成人患者围手术期管理	6
罗氏 A 型血友病药物 Hemlibra 再获 FDA 突破性疗法认定	6
FDA 批准首款遗传佝偻病药物 burosumab	6

临床指南

《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》正式发布	7
-------------------------------	---

(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 4 月 20 日

021-63846590-778045

前沿进展

Cell : 鉴别出新型癌症蛋白“防护盾”

诺和诺德蛋白质研究基金会中心等机构的研究人员发现了一种新型的蛋白防护盾,其或能帮助修复细胞中损伤的DNA,同时还能影响乳腺癌疗法中癌细胞对药物的耐受性。

研究人员利用质谱法发现了一种未知蛋白质能够参与细胞中损伤DNA的修复工作,研究人员利用遗传工程化的人类细胞来标记能够修复DNA的关键蛋白,随后来观察能够是否存在其它蛋白质能与其相互作用。

此前研究人员通过研究开发出了极具前景的药物,PARP抑制剂,其能够选择性地治疗BRCA阳性的癌症类型,但很不幸的是,并不是所有患者都会对这种药物产生反应,而且很多期初有反应的患者在接受治疗一段时间后也会产生耐药性;因此研究人员就希望能够深入研究来理解诱发癌细胞产生耐药性的机制,同时他们还希望能够找到新型靶点来帮助开发治疗耐药性癌症的新型疗法。

更重要的是,研究人员还发现了名为Shieldin的一类此前未知的蛋白群,通过深入研究DNA修复过程中所涉及的蛋白质网络,研究人员最终鉴别出了一种特殊的蛋白质防护盾能够保护破碎的DNA末端并且帮助修复损伤的DNA;此外Shieldin还能够影响癌症患者对PARP抑制剂药物的反应,该

抑制剂是治疗BRCA阳性癌症最有效的疗法。

本文研究结果或能帮助研究人员制定决策来有效治疗癌症患者,同时帮助理解细胞对PARP抑制剂产生耐药性的机制。下一步研究人员还希望能继续深入研究理解蛋白质网络的细节情况,比如Shieldin如何保护细胞中的DNA,其如何影响癌细胞对PARP抑制剂的耐药性,同时研究人员还希望通过更为深入的研究来理解Shieldin是否能作为一种新型癌症药物的靶点来的得以利用。

Rajat Gupta, Kumar Somyajit, Takeo Narita, et al. DNA Repair Network Analysis Reveals Shieldin as a Key Regulator of NHEJ and PARP Inhibitor Sensitivity. Cell (2018) doi:10.1016/j.cell.2018.03.050 [http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30382-9.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30382-9.pdf)

Science : 揭示一种新的线粒体

保护机制——mitoCPR

美国麻省理工学院研究人员通过研究确定了细胞如何对线粒体蛋白输入缺陷做出反应。他们先在芽殖酵母中开发出一种系统来抑制这个过程,发现依赖于双组分信号序列(bipartite signal sequence)在线粒体中定位的蛋白过度表达会抑制线粒体输入并导致线粒体蛋白前体堆积。针对分裂的线粒体开展的蛋白酶保护测定和碳酸盐提取测定揭示出这些未输入蛋白堆积在线粒体表面上和被称作转位酶(translocase)的线粒体输入通道中。

通过开发出这种特异性地抑制线粒体蛋白输入的系统,研究人员研究了细胞对这种粒体蛋白输入缺陷作出的反应。对过度表

达含有双组分信号的蛋白的细胞进行转录组分析鉴定一种与多重耐药反应相关的基因表达模式。他们将这种反应称为线粒体损害蛋白输入反应(mitoCPR)。mitoCPR是由蛋白输入缺陷但不是由线粒体呼吸衰竭等其他线粒体缺陷触发的,而且它是由转录因子 Pdr3 介导的。分析结果进一步证实 mitoCPR 对在蛋白输入应激期间保护线粒体是至关重要的。与野生型细胞相比,缺乏 PDR3 的细胞在蛋白输入应激期间不会触发 mitoCPR,并且在这种细胞器表面上堆积着更高水平的未输入蛋白。因此,当线粒体输入得到恢复时,缺乏 PDR3 的细胞表现出线粒体呼吸功能下降和线粒体 DNA 丢失。这些研究结果也阐明了 mitoCPR 保护线粒体的机制。一旦细胞遭受线粒体输入应激,Pdr3 诱导 Cis1 表达。免疫共沉淀分析表明 Cis1 通过结合到转位酶受体 Tom70 上,将 AAA+三磷酸腺苷酶 Msp1 招募到移位酶上。在那里,这两种蛋白介导对无法输入到线粒体中的蛋白的清除和蛋白酶体降解。

Hilla Weidberg, Angelika Amon. MitoCPR—A surveillance pathway that protects mitochondria in response to protein import stress. *Science*, 13 Apr 2018, 360(6385):eaan4146, doi:10.1126/science.aan4146
<http://science.sciencemag.org/content/360/6385/eaan4146/tab-pdf>

Cell : 特殊癌症蛋白有望帮助开发新型癌症靶向疗法

美国霍华德休斯敦医学院的研究人员在垂体肿瘤中发现了一种新型的蛋白突变,相关研究有望帮助研究人员寻找开发抗癌药物的新型靶点。这种名为 Gas 的 G 蛋白

能在细胞中启动讯息的发送,但单一的突变常会以一种奇怪的方式来改变 Gas 蛋白的活性,这种蛋白的分子“断路开关”实际上能够开启其活性。这种反向行为或许与某些研究者的预期背道而驰,此外本文研究结果也能帮助科学家设计能够特异性靶向作用 Gas 蛋白的新型抗癌药物。该研究揭开了 G 蛋白信号一种完全意想不到的方式,该蛋白位于细胞膜上,其能开启细胞中多种信息网络,但这些蛋白在癌细胞中常常处于突变状态,其能够促进细胞信息和生化工作流变得混乱,能够结合这些突变蛋白的抗癌药物则能够有效恢复正常的细胞功能。

2013 年研究人员就通过研究开发出了针对 G 蛋白突变 K-Ras 的新型药物,K-Ras 普遍存在于肺癌和结肠癌细胞中,同时该蛋白也是研究人员 30 年以来一直进行癌症药物开发的新型靶点,然而研究人员进行的大量研究并未成功,而且他们认为该蛋白或许具有无成药性(undruggable)。类似于所有 G 蛋白一样,一旦 K-Ras 阻碍了能量分子 GTP 后,其就会开启多种细胞信号网络,当该蛋白咬断 GTP 的磷酸盐尾部结构从而制造低能量的 GTP 后,气就会阻断细胞信号通路的开启;该研究所发现的 K-Ras 突变能够改变 G 蛋白以便其能够紧密结合 GTP,从而促进钙蛋白持续激活细胞信号通路。研究人员利用 K-Ras 的结构和功能设计出了一种新型药物,这种药物就能够有效阻断 GTP 的结合作用,并且抑制突变的蛋白保持活性状态;随后研究人员对不同的 Gas 蛋白的突变进行研究,这些 Gas 蛋白时癌细胞中最常发生改变的三种 G 蛋白组分,激活 Gas 蛋白的突变常会诱发垂体瘤。由于 Gas 和

K-Ras 是相同蛋白家族的一部分,而且其具有类似的突变,因此研究人员就认为,改变 G α s 或许就会产生与在 K-Ras 中所观察到的类似效应,但当研究者进行研究时他们却发现其所引发的特征与 K-Ras 并不相同。当突变的 K-Ras 过度激活时,由于其能够紧握 GTP,因此研究者就注意到了实际上 G α s 会紧握 GDP 不放,随后研究者观察到了突变的 G α s 蛋白紧握 GDP 的 X 射线结构,并将其与已知的活性和非活性的 G 蛋白的结构进行比较,突变的 G α s/GDP 的结构与相关的活性 G 蛋白的结构非常相似,因此当突变的 G α s 与 GDP 结合时,其就会一直保持活性。

Qi Hu, Kevan M. Shokat. Disease-Causing Mutations in the G Protein G α s Subvert the Roles of GDP and GTP, *Cell* (2018). DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.018
[http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30298-8.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30298-8.pdf)

Cancer Cell 发现脂肪组织会想

尽办法给肿瘤供能

美国 Sanford Burnham Prebys 医学研究所的研究人员发现脂肪细胞的 p62 蛋白失活可以给小鼠体内的恶性转移性前列腺癌供能。P62 缺陷导致了脂肪组织能耗过程被终止,从而增加了癌细胞的营养供给。

大多数研究通过喂食高脂饮食的小鼠研究脂肪组织和肥胖在癌症中发挥的作用。尽管该模型模拟了这类病人的某些情况,但也阻止了我们真正了解背后控制肿瘤和脂肪细胞双向交流的信号通路。为了解决这个问题,研究人员转向了他们之前创造的一种小鼠模型,这些小鼠脂肪细胞缺失 p62,会

导致正常饮食情况下脂肪组织和代谢问题增加。在这项新研究中,研究人员发现 p62 在脂肪组织和肿瘤交流中发挥关键作用,支撑着肿瘤正常代谢。

特别的是他们发现脂肪细胞缺乏 p62 会通过抑制 mTORC1 蛋白复合物促进小鼠前列腺癌的进展和转移。肿瘤会抑制耗能过程,如脂肪细胞的发育、一个叫做氧化磷酸化的代谢过程以及白色脂肪组织的脂肪酸代谢。结果就是有更多的脂肪酸和其它营养物质支持肿瘤生长。脂肪细胞缺失 p62 导致的代谢重编程可以帮助满足恶性肿瘤的高能量需求。

额外的实验还发现脂肪组织缺乏 p62 会促进骨调素和 Cpt1a 的合成,而这两个蛋白对于前列腺癌的生长、迁移和侵袭很关键。这些发现与临床相关,因为高水平的骨调素和 Cpt1a 与人类的恶性转移性去势抵抗性前列腺癌相关。

这些发现表明现在临床用于治疗一系列癌症的 mTOR 抑制剂也许会有意料之外的效应:抑制脂肪组织代谢、促进肿瘤生长(至少在某些情况下是这样的)。但是这还需要未来进一步研究的确认研究人员计划进一步探索病人体内的 p62 信号通路,找出可能的治疗靶标。

Maria T. Diaz-Meco et al. Adipocyte p62/SQSTM1 Suppresses Tumorigenesis through Opposite Regulations of Metabolism in Adipose Tissue and Tumor. *Cancer Cell*, 2018; 33 (4): 770 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.001
[http://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108\(18\)30069-2.pdf](http://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108(18)30069-2.pdf)

Cancer Dis : 结直肠肿瘤借助

NUAK1 避免氧化应激损伤

英国格拉斯哥大学的研究人员发现抗氧化防御应答中的一个关键成分——NUAK1 在人类结直肠癌中存在高表达并揭示了 NUAK1 的重要作用。

在这项研究中, 研究人员发现 AMPK 相关激酶 NUAK1 是抗氧化应激应答通路的一个关键成分, 同时还发现在结直肠癌中, 癌细胞特别需要 NUAK1 在该信号通路中发挥的作用。研究结果显示 NUAK1 能够被氧化应激激活, 这种激活会促进抗氧化防御机制中的关键调控因子 NRF2 向细胞核转定位。NUAK1 的激活能够协调 PP1 β 的抑制和 AKT 激活来抑制 GSK3 β 依赖性的对 NRF2 核转位的抑制。

研究还发现敲除 NUAK1 能够抑制结直肠肿瘤的形成, NUAK1 的急性清除也会诱导局部肿瘤的退化。重要的是, NUAK1 表达水平在人类结直肠癌中的升高与疾病的恶性程度相关, NUAK1 高表达还会降低整体生存率。

这项工作发现 NUAK1 是肿瘤适应性抗氧化应激应答的关键成员, 与人类结直肠癌的恶性程度和病人的生存情况存在相关性。这些数据表明短暂抑制 NUAK1 破坏癌细胞的抗氧化防御机制可能是治疗结直肠癌的一个安全有效的方法。

Jennifer Port, et al. Colorectal Tumors Require NUAK1 for Protection from Oxidative Stress. Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0533
<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2018/04/11/2159-8290.CD-17-0533.full-text.pdf>

Sci Transl Med : 一种新型卵巢

癌疫苗前景光明

美国宾夕法尼亚大学的研究人员开展的一项初步临床试验表明一种旨在增强患者免疫系统来抵抗卵巢癌的新型疫苗取得了有希望的结果。这种疫苗似乎对患者是安全的, 并且引发广泛的抗肿瘤免疫力。

研究人员着重关注复发性晚期上皮性卵巢癌患者, 这些患者的五年生存率大约为 17%。首先, 他们从每位患者身上提取出树突细胞——协助引发 T 细胞反应的抗原呈递细胞, 并在来自相同患者的肿瘤抗原存在的情况下培养它们。随后将这些树突细胞注射回这些患者的淋巴结中, 从而触发抗肿瘤 T 细胞反应。

在这项初步临床试验中, 所有 25 名患者接受了一系列这样的疫苗注射, 不论是单独接受疫苗注射还是与化疗药物组合使用。在这些接种疫苗的患者中, 没有 1 人报道存在严重的副作用, 接受疫苗注射和两种化疗药物组合使用的患者的两年生存率为 78%, 而对仅接受化疗药物治疗的对照组患者而言, 这一数字仅为 44%。研究人员表示, 这种疫苗看起来是“如此安全以至于它是难以置信的”, 这项研究“证实开展一项更大的临床试验是合理的”。但也提醒, 相比于经过实践验证的疗法而言, 不要夸大这些研究人员开展的个体化疗法的前景。

Janos L. Tanyi, Sara Bobisse, Eran Ophir et al. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. Science Translational Medicine, 11 Apr 2018, 10(436), <http://stm.sciencemag.org/content/10/436/eaao5931/tab-pdf>

药物研发

FDA 批准 Shire Vonvendi 用于

VWD 成人患者围手术期管理

Shire 公司宣布美国 FDA 已批准 Vonvendi (重组血管假性血友病因子, rVWF), 用于血管性血友病 (VWD) 成人患者 (18 岁及以上) 的围手术期出血管理。此次批准是基于一项前瞻性、无对照、开放标签、非随机、多中心 III 期临床研究的数据。该研究在 15 例确诊为重度先天性 VWD 并进行择期手术的成人患者中开展, 评估了 Vonvendi 联用或不联用重组凝血因子 VIII (rFVIII) 用于手术前、手术期间或手术后的止血效果和安全性。数据显示, 该研究达到了主要终点。

罗氏 A 型血友病药物 Hemlibra

再获 FDA 突破性疗法认定

美国 FDA 已授予罗氏 Hemlibra (emicizumab-kxwh) 用于未产生 VIII 因子抑制剂 A 型血友病治疗的突破性疗法认定。Hemlibra 是第一款相比凝血因子 VIII 预防治疗具有更好疗效的药物, 凝血因子 VIII 治疗是未产生抑制剂 A 型血友病患者的标准治疗手段。本次突破性疗法指定是基于对

12 岁或 12 岁以上无抑制剂的 A 型血友病患者进行的临床 3 期 HAVEN 3 研究的数据。在这项研究中, 通过每周或每两周一次皮下注射 Hemlibra 预防, 与未预防相比, 治疗后患者出血显示出统计学意义和临床意义的降低。在一项病人内部的比较中, 每周一次的 Hemlibra 预防优于先前的凝血因子 VIII 预防, 治疗后出血降低具有显著的统计学意义和临床意义。Hemlibra 最常见的不良反应是注射部位反应, 未观察到新的安全信号, 本研究未发现血栓形成性微血管病变或血栓事件。

FDA 批准首款遗传佝偻病药物

burosumab

FDA 批准了 Ultragenyx (RARE) / Kyowa Kirin 合作开发的 FGF23 抗体 burosumab (Crysvita) 用于治疗一岁以上 X-连锁低磷性佝偻病 (XLH)。这是美国首款上市的 XLH 药物, 也是 RARE 继 Mepsevii 后 6 个月内上市的第二个首创新药。XLH 不同于其它磷代谢引起的佝偻病因为维生素 D 治疗效果不佳, 而补磷制剂不仅需要经常调节剂量使用不方便, 而且并不是干预疾病本身。Crysvita 与 FGF23 结合并抑制其功能, 更接近治本。

政策动向

《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》正式发布

日前,《中华病理学杂志》上正式发布了国内首部针对结直肠癌分子生物标志物检测的专家共识——《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》(以下简称《共识》)。

《共识》由分子病理学组专家和国内多位知名结直肠癌治疗的临床专家组成的编写组,共同完成撰写。为进一步规范中国结直肠癌患者的分子标志物检测,为临床治疗提供可靠的依据。

《共识》的主要内容及要点包括RAS(包括 KRAS/NRAS)和 BRAF 检测、

MMR/MSI 检测、标本收集及处理规范、检测方法及规范、报告规范及周期及其他检测等,此次共识的发布,标志着结直肠癌的辅助化疗、疗效预测及预后等方面,全面迈入了利用分子生物标志物细分人群的精准治疗大时代。

《共识》的主要内容包括:1、RAS(包括 KRAS/NRAS)和 BRAF 检测;2、MMR/MSI 检测;3、标本收集及处理规范;4、检测方法及规范;5、报告规范及周期;6、其他检测。详细内容见原文。

《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》编写组.
《中华病理学杂志》,2018 年 4 月,47(4):237