

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第 3 期
(总第36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

PNAS: 发现预测抗癌药物疗效的新型标志物	2
Cancer Res: 前列腺癌细胞储存胆固醇为生长提供燃料.....	2
Cell: 神经元可以促进肿瘤生长及转移	3
JMC: 新化合物可增强脂肪细胞糖摄取	3
发现胰腺癌新药	4
Psychol Med: 维生素 B 可以缓减精神分裂症	4
PNAS: 海螺毒液成分或可成为代替鸦片的止痛药	5
Nature: 利用 CRISPR/Cas9 构建出更强效的 CAR-T 细胞.....	5

院内成果

黄荷凤教授发表女性高雄激素症致子代胚源性疾病研究进展	6
中德合作发现肝功能恢复的“秘密机关”	6

药物研发

FDA 批准首个治疗杜氏肌营养不良的类固醇药物 Emflaza.....	6
安进新一代肾脏病药物 Parsabiv 获 FDA 批准	6
FDA 授予默沙东免疫疗法 Keytruda 一二线治疗尿路上皮癌优先审查资格	7

政策动向

欧洲出台癌症控制最新指南	7
--------------------	---

(周刊 , 内部参考)

前沿进展

PNAS : 发现预测抗癌药物疗效的新型标志物

匹兹堡大学医学院的研究人员已经发现了甲状腺癌中一种新的基因机制以及一个可以预测甲状腺癌及许多其他癌症对一类药物反应程度的标记物 IGF2BP3。

为了找到和甲状腺癌相关的新的基因突变, 研究团队使用下一代测序的新技术, 分析了一系列不含任何已知突变的甲状腺乳头状癌病人的肿瘤组织。结果发现很大一部分肿瘤都有一种基因突变, 涉及一个名叫 THADA 的基因与另一个此前未知的叫做 IGF2BP3 的相邻基因的融合, 结果导致 IGF2BP3 含量升高。IGF2BP3 是 IGF1R 蛋白信号通路的重要组件, 而该信号通路在肿瘤形成及生长中发挥重要作用。此后, 研究团队开始研究其它肿瘤是否也存在 IGF2BP3 含量升高的现象。通过研究其他常见肿瘤(如肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌等)发现 5%-15% 的肿瘤中 IGF2BP3 含量升高。随后研究人员通过细胞模型及动物模型实验验证了抑制 IGF1R 的抑制剂是否可以抑制肿瘤生长。

THADA fusion is a mechanism of IGF2BP3 activation and IGF1R signaling in thyroid cancer

<http://www.pnas.org/content/early/2017/02/08/1614265114.full.pdf>

Cancer Res : 前列腺癌细胞储存胆固醇为生长提供燃料

杜克癌症研究所的研究人员发现癌细胞会劫持并储存胆固醇为癌细胞的生长提供动力。发现这一过程可以帮助找到控制胆固醇在肿瘤中积累的更好方法, 或可改善前列腺癌病人的生存率。

研究人员首先在前列腺肿瘤中发现了一些参与胆固醇调节的基因, 其中一个叫做 CYP27A1 的基因其表达产物是细胞内胆固醇水平调控机制中的一个关键成分。他们发现在前列腺肿瘤中, CYP27A1 基因的表达明显更低, 对于侵袭性癌症患者来说更是如此。该基因表达的下调会关闭细胞对胆固醇水平的感知, 这样就会导致胆固醇在肿瘤细胞中的积累。获取了更多胆固醇的前列腺癌细胞就会获得一种生长优势。

如何恢复细胞内的胆固醇水平调控机制以及是否有方法能够缓解因 CYP27A1 表达缺失导致的胆固醇摄取增加还需要进一步确定。目前还在进行相关研究, 包括寻找诱导细胞排出胆固醇的方法, 逆转对 CYP27A1 的抑制以及筛选一些能够阻断胆固醇合成的化合物。

CYP27A1 loss dysregulates cholesterol homeostasis in prostate cancer

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2017/01/27/0008-5472.CAN-16-2738.full-text.pdf>

Cell : 神经元可以促进肿瘤生长及转移

华威大学的研究人员首次发现有机钷化合物 FY26 能够靶向攻击癌细胞的弱点来杀伤癌细胞,其活性是现有抗癌药物顺铂的 50 倍。

通过使用欧洲同步辐射实验室(ESRF),研究人员分析了 FY26 对卵巢癌细胞的影响,他们通过检测发射的 X 射线荧光来追踪细胞内化合物的活性。通过在纳米尺度观察癌细胞的各个部分,研究人员得以看到细胞内的微小细节,比如细胞的能量源线粒体等。研究人员发现 FY26 可以进入线粒体,使得它们可以从内部攻击并破坏癌细胞的功能。此外,研究人员还可以看到身体产生的锌、钙等元素在细胞中运动。已知钙可以影响细胞功能,研究人员认为是这种金属帮助 FY26 到达了攻击癌细胞的部位。尽管这项研究在卵巢癌细胞中进行的,但是这项突破性成果也可以运用于其它癌症。他们的实验结果表明 FY26 对于正常细胞和癌细胞的选择性高于顺铂,因此对癌细胞的效应远高于正常细胞。

Synchrotron X-Ray Fluorescence Nanoprobe Reveals Target Sites for Organo-Osmium Complex in Human Ovarian Cancer Cells
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201605911/epdf>

JMC : 新化合物可增强脂肪细胞糖摄取

英国巴斯大学的科学家们最近开发出一些新的分子未来或可用于癌症和糖尿病的治疗。这些化合物可以增加脂肪细胞对葡

萄糖的摄取,帮助糖尿病患者控制疾病;除此之外还可以抑制结肠癌细胞增殖,帮助揭示糖尿病与癌症之间的关联。

巴斯大学的研究人员与芬兰奥卢大学的研究人员共同合作开发了两个能够特异性结合并抑制端锚聚合酶的分子,这类酶分子参与对 Wnt/ β -catenin 信号途径的调节。该研究的另一个重要发现就是靶向抑制端锚聚合酶可以促进脂肪细胞进行葡萄糖摄取。选择性抑制端锚聚合酶的强力抑制剂未来有望用于 2 型糖尿病治疗或可帮助 1 型糖尿病患者减少胰岛素注射量。研究的下一个阶段是进一步优化分子,利用一些模型对这些分子进行评估,为开发新的治疗方法提供潜在机会。除此之外,研究人员也在研究这些抑制剂分子对糖尿病和肥胖模型的作用,希望能够揭示癌症、纤维变性、糖尿病和肥胖之间的隐藏机制。

研究人员认为更好得了解端锚聚合酶与 Wnt 信号有助于发现肥胖、糖尿病和一些癌症之间的生化机制。他们计划利用病人来源细胞构建 3D 模型来检测端锚聚合酶抑制剂的作用效果,还希望在肥胖和糖尿病模型上检测这些分子在减少脂肪增加胰岛素敏感性方面的作用。

Highly Potent and Isoform Selective Dual Site Binding Tankyrase/Wnt Signaling Inhibitors That Increase Cellular Glucose Uptake and Have Antiproliferative Activity
<http://pubs.acs.org/doi/ipdf/10.1021/acs.jmedchem.6b01574>

发现胰腺癌新药

赫特福德大学与伦敦大学玛丽皇后学院癌症研究所合作，使用计算化学方法设计了一种新化合物，理论上可以阻止 S100P 激活。

研究人员根据色甘酸（一种可以治疗过敏诱导哮喘的药物）设计了一种新的药物结构并合成，然后他们使用分子生物学技术检测了 93 种合成化合物抑制 S100P 激活的效果，并从中发现了 18 种潜在的药物，随后检测了细胞毒性。结果证明这些化合物本身不能杀伤癌细胞，但是它们可以阻止癌细胞移动，这对治疗这种癌症而言是个大好消息，因为理论上任何可以发挥这种效应的药物都可以是癌症进程变慢，使之对化疗更敏感。

他们下阶段的工作就是优化最有潜力的药物候选物的结构以降低药物副作用。如果成功的话，将延长无药可救的胰腺癌病人的生命。也许可以控制胰腺癌。

<http://www.news-medical.net/news/20170213/Scientists-design-new-drugs-that-may-help-prevent-spread-of-aggressive-pancreatic-cancers.aspx>

Psychol Med : 维生素 B 可以缓减精神分裂症

一项全球进行的增加高剂量维生素 B（包括 B6、B8、B12）治疗的临床试验表明这种疗法与标准疗法相比可以显著缓解精神分裂症的症状。

研究人员汇总分析了所有报道维生素或者是补充矿物质对精神分裂症病人精神状态影响的随机临床试验，这是这个领域的第一个荟萃分析，他们最终筛选出了 18 个临床试验，包含了 832 名使用抗精神病药物治疗精神分裂症的病人。结果发现高剂量的维生素 B 可以缓减精神症状，而低剂量却无效。此外，由于补充维生素 B 更可能缓解病期较短的病人的症状，因此可能越早补充维生素 B 效果越好。高剂量维生素 B 可能有助于改善精神病患者症状，在一些临床试验中发现了显著性差异。同时，有一些证据表明有相关基因或者饮食营养缺陷的病病人的总体效果更好。研究团队认为还需要更多的研究确定营养物质如何作用于大脑并改善人体精神状况，以及检测基于营养物质的疗法对脑功能、身体代谢状态的影响。

The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis

<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/3CFE6C3B0FED2ED04B9968AD2660EA08/S0033291717000022a.pdf/div-class-title-the-effects-of-vitamin-and-mineral-supplementation-on-symptoms-of-schizophrenia-a-systematic-review-and-meta-analysis-div.pdf>

PNAS : 海螺毒液成分或可成为代替鸦片的止痛药

犹他大学最近一项研究发现:海螺分泌的毒液中有一种成分能够缓解疼痛,而且该化合物的作用机制与传统的鸦片类止痛剂并不相同。

这种能够止痛的有效成分叫做 RgIA,是一种叫做"Conus regius"的海螺物种分泌的毒液中的化合物。这种海螺有着圆锥状的外壳,常见于加勒比海中。此前的研究都着重于 RgIA 对于啮齿类动物的止痛效果,但这一药物的作用机制一直以来却不太清楚。针对这一问题,研究人员利用合成化学的手段得到了 RgIA 的二十种不同的化合物,彼此之间存在细微的分子结构的差异。通过计算机模拟的方法,他们发现 RgIA 能够特异性地与 $\alpha 9\alpha 10$ 乙酰胆碱受体结合,而且有可能会通过这种方式阻断受体的活性。结果显示,接受了 RgIA4 治疗的小鼠没有痛苦的症状,而没有接受治疗的动物则在接受化疗药物处理之后出现了明显的疼痛感。此外, $\alpha 9\alpha 10$ 受体缺失突变的小鼠也不再能够感受到疼痛。目前这一研究仍处于初步阶段,不能保证 RgIA4 对于人体的疼痛治疗同样有效果,但研究者们对此抱有信心。

Inhibition of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors prevents chemotherapy-induced neuropathic pain

<http://www.pnas.org/content/early/2017/02/17/1621433114.full.pdf>

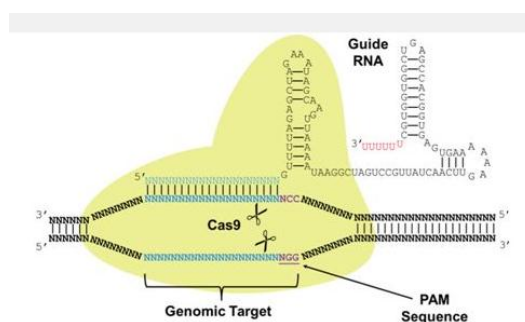
Nature : 利用 CRISPR/Cas9 构建出更强效的 CAR-T 细胞

美国斯隆凯特林癌症纪念中心的研究人员利用 CRISPR/Cas9 的力量构建出更加强效的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞),从而增强小鼠体内的肿瘤免疫排斥。这一出于意外的发现揭示出 CAR 免疫疗法的一些细节,并且突出强调了利用 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术推动癌症免疫疗法的潜力。

在这项新的研究中,这些研究人员证实 CRISPR/Cas9 技术能够运送 CAR 基因到 T 细胞基因组中的非常特异性的位点上,这种精准的方法能够更强健地构建出 CAR-T 细胞。利用 CRISPR/Cas9 技术开展的首批临床试验当前正处于规划阶段。研究团队旨在在临床试验中探究这些利用 CRISPR/Cas9 构建出的 CAR-T 细胞的安全性和疗效。

Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature21405.pdf>



院内成果

黄荷凤教授发表女性高雄激素症致子代胚源性疾病研究进展

上海交通大学医学院和平妇幼保健院黄荷凤院长领衔的课题组发现,女性妊娠前高雄激素症可能增加子代糖代谢异常的风险,而表观遗传改变的传代效应可能是其分子机制之一。

课题组首次开展了一项针对高雄激素症出生子代的前瞻性队列研究,从表观遗传学的角度,揭示了女性高雄激素通过干扰亲代配子相关印记基因从而导致子代靶细胞表观遗传改变进一步致其糖代谢异常的分子机制,为生殖内分泌障碍致子代胚胎源性疾病的发病机制提供了证据。同时,表观遗传学的传代效应也为糖尿病等重大疾病的发病机制开拓了全新的领域。

Prevalence of Prediabetes Risk in Offspring Born to Mothers with Hyperandrogenism
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396417300154>

中德合作发现肝功能恢复的“秘密机关”

2月18日,由上海交通大学医学院附属仁济医院与德国海德堡大学联合组建的“中德慢加急性肝衰竭研究合作团队”,在上海国际会议中心正式揭牌。该团队的最新研究发现,决定肝脏能否恢复功能的关键因素是“肝细胞的毛细胆管化”,这将有望降低终末期肝病患者的换肝率及死亡率。

仁济医院消化科李海团队与德国团队从2008年起即针对慢加急性肝衰竭肝脏病变的机制开展研究。2014年,经过双方合作

团队的不懈努力,终于成功发现了慢加急性肝衰竭疾病的特征性病理表现-亚大块肝坏死,肝脏发生了面积在15-70%之间的大块坏死,直接导致了强烈的全身炎症反应并最终形成多脏器衰竭。该发现阐述了疾病发生的本质,为今后开发抗急性肝细胞坏死的创新药物提供了依据。该成果已于2015年发表于世界最前沿的肝病杂志之一《Journal of Hepatology》。2016年11月,中德双方团队共同承担的“中德慢加急性肝衰竭研究合作团队”项目顺利申请获得中德科学中心(由国家自然科学基金委与德国自然科学基金委共同成立)150万的科学基金资助,加快了合作研究步伐。

药物研发

FDA批准首个治疗杜氏肌营养不良的美国固醇药物 Emflaza

FDA已批准Marathon制药公司的罕见病药物Emflaza(deflazacort),用于5岁及以上杜氏肌营养不良(DMD)患者的治疗。此次批准,使Emflaza成为全球获批治疗DMD的首个皮质类固醇药物,同时也是全球获批治疗DMD的第二款药物。

安进新一代肾脏病药物 Parsabiv 获FDA批准

美国生物技术巨头安进开发的新一代肾脏病药物Parsabiv(etelcalcetide)近日在美国监管方面传来喜讯,FDA已批准Parsabiv用于正接受血液透析治疗的慢性肾脏病(CKD)患者继发性甲状旁腺功能亢进

(sHPT) 的治疗。此次批准, 使 Parsabiv 过去 10 多年来继发性甲状旁腺素 (sHPT) 领域的首个新药, 该药也是首个在患者每次透析结束后每周三次静脉注射给药的静脉注射型拟钙剂。

FDA 授予默沙东免疫疗法 Keytruda 一二线治疗尿路上皮 癌优先审查资格

美国制药巨头默沙东免疫肿瘤学管线近日在美国监管方面传来喜讯, FDA 已受理 PD-1 免疫疗法 Keytruda (pembrolizumab) 治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌 (mUC) 的 2 份补充生物制品许可申请 (sBLA), 同时授予这 2 份 sBLA 优先审查资格。



政策动向

欧洲出台癌症控制最新指南

由欧盟共同创建的旨在改善欧洲癌症控制状况的 CanCon 近日发表了一项新指南, 旨在节约对抗癌症过程中消耗的人力、财力和时间。

这项由全球 126 个合作机构的肿瘤学专家共同创作的在线指南 “European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control” 为全欧洲的癌症护理专业人员及决策者提供了关于更好地护理癌症病人的建议, 该指南认为目前还需要更好、更普遍的护理和早期诊断手段, 同时还需要关注癌症患者的康复与生存。

这项指南包括了详细的生存保险计划、集成与社区护理建议书、基于证据的癌症筛查项目建议等。伴随着 CanCon 这项指南一起出台的还有一系列政策性文章, 内容囊括了肿瘤基因组学、欧洲癌症控制目标、医疗卫生干预、预防结果的影响评估系统及欧盟癌症控制的经费支出等。