

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第12期
(总第12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

Hepatology: 阿司匹林或可帮助预防胆管癌.....	2
Sci Transl Med: 发现三阴性乳腺癌靶向治疗基石	2
Cell: 首次鉴定出抑制 RAS 癌基因的小分子.....	3
PNAS: IL-33 可逆转老年痴呆	3
Science: 微管去酪氨酸化控制心肌细胞跳动机制.....	4
Nature: LC3 相关吞噬过程缺陷或导致全身性红斑狼疮.....	4
Cell Rep: 影响体细胞向干细胞转化的新因素	5
Nature: 模拟成年人免疫系统的小鼠模型.....	5

院内成果

健康所时玉舫组揭示 I 型干扰素肿瘤免疫治疗新机制	6
---------------------------------	---

新药研发

诺华抗癌药 Afinitor III 期临床显著减少结节性硬化症患者癫痫发作	7
安进升血小板药 Nplate 治疗儿科 ITP 患者显著提高持久血小板缓解	7
吉利德 HIV 复方新药 Descovy (F/TAF) 获欧盟批准	7
诺华自身炎症性疾病药物 Ilaris 三项适应症获 FDA 突破性疗法认定	7
Exelixis 肾癌药物 cabozantinib 时隔两年终获 FDA 批准	8
阿斯利康 COPD 复方新药 Bevespi Aerosphere 获 FDA 批准	8
FDA 授予百时美 PD-1 免疫疗法 Opdivo 治疗头颈部鳞状细胞癌的突破性药物资格	8

政策动向

英国癌症研究中心攻克癌症的 9 个项目	9
---------------------------	---

(周刊, 内部参考)

上海交通大学医学院图书馆

021-63846590-778045

出版日期: 2016 年 5 月 3 日

前沿进展

Hepatology : 阿司匹林或可帮助预防胆管癌

美国梅奥诊所的研究人员最近发现阿司匹林与胆管癌的发生风险存在显著相关性,服用阿司匹林的人发生胆管癌的风险显著降低。

已知持续的炎症反应是促进胆管癌发生的一个主要因素,而阿司匹林具有抗炎作用,因此研究人员认为或许可以通过抑制环加氧酶(COX)的促炎症作用,减轻炎症进而降低胆管癌发病风险。研究人员发现除了COX途径,阿司匹林还能够阻断其他促进癌症发展的细胞信号通路。越来越多的证据表明长期规律服用阿司匹林与多种癌症类型的发生风险降低都存在相关性,特别是胃肠道癌症。

但是阿司匹林是否足够安全能否用于癌症预防目前仍不确定。研究人员下一步计划进行人群研究,进一步证实服用阿司匹林与胆管癌风险降低之间的相关性,同时还希望能够针对胆管癌高风险人群进行服用阿司匹林的临床试验。

Risk Factors for Cholangiocarcinoma: Aspirin-use and the Risk of Cholangiocarcinoma

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28529/epdf>

Sci Transl Med : 发现三阴性乳腺癌靶向治疗基石

美国范德堡大学科学家找到一种具有潜在治疗希望的三阴性乳腺癌靶向治疗方法,发现了可以帮助解释三阴性乳腺癌抵抗多数治疗的基因变化。

JAK-STAT 是对细胞生长和存活非常重要的一条信号途径,同时也会促进许多肿瘤的生长,其中包括乳腺癌。科学家们之前一直未能发现推动三阴性乳腺癌发生的明确驱动因素,但是一些证据表明 JAK2 基因可能在其中发挥一定作用。

在这项研究中,研究人员收集了 111 名乳腺癌病人的肿瘤样本,经过测序分析之后,研究人员发现 JAK2 基因在化疗抵抗的三阴性乳腺癌病人肿瘤样本中发生基因扩增的频率更高,而这些病人癌症复发往往更快,手术后 20 个月内发生死亡的概率更高。这些发现表明, JAK2 可能在三阴性乳腺癌药物抵抗中发挥作用。

研究人员还在病人进行治疗的不同时间进行组织活检,结果发现一部分病人的肿瘤组织中, JAK2 基因扩增逐渐增加。JAK2 在这些肿瘤组织中拷贝增加的频率与化疗后肿瘤组织内的 JAK2 类似,这表明 JAK2 促进了药物抵抗,并帮助维持了癌症干细胞样特征。

之后在细胞系上检测了普通 JAK 抑制剂的效果,但并不能阻断发生 JAK2 基因扩增的细胞的肿瘤形成能力。研究人员又使用了一种 JAK2 特异性抑制剂,结果发现这种特异性抑制剂能够显著抑制三阴性乳腺癌在小鼠体内的生长。这些结果都表明 JAK2 抑制剂可能会在三阴性乳腺癌靶向治疗中发挥作用。

Triple-negative breast cancers with amplification of JAK2 at the 9p24 locus demonstrate JAK2-specific

dependence <http://stm.sciencemag.org/content/8/334/334ra53.full-text.pdf+html>

Cell : 首次鉴定出抑制 RAS 癌基因的小分子

RAS 基因在 30%以上的人类癌症中发生突变,然而,由于 RAS 突变蛋白缺乏药物结合的口袋,这一目标一直难以实现。在一项新的研究中,美国西奈山伊坎医学院等机构的研究人员鉴定出一种靶向这种重要癌基因的新机制。

研究人员鉴定出首个小分子能够同时抑制 RAS 癌基因激活的不同信号通路。这个被称作 rigosertib 或 ON01910.Na 的小分子作为一种蛋白-蛋白相互作用抑制剂发挥作用,阻止 RAS 与将正常细胞变成癌细胞的信号蛋白(包括 RAF 和 PI3K 等)相结合。研究人员开展结构学实验,证实了 rigosertib 的作用机制,并且证实这种靶向作用机制有潜力用于治疗几种由 RAS 癌基因驱动的癌症。

这一发现是癌症领域的一个重大突破。rigosertib 的作用机制代表着一种攻击无药可靶向的 RAS 癌基因的新策略。当前的重点是使用来自 rigosertib 开展的研究中提供的信息,设计下一代小分子 RAS 靶向疗法,而且激动人心的是,研究人员最近鉴定出了认为可改善 rigosertib 性质的几种化合物。在包括西奈山伊坎医学院在内的几个地方,这种候选药物当前处于 III 期临床试验中用于治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)。

A Small Molecule RAS-Mimetic Disrupts RAS Association with Effector Proteins to Block Signaling

Cell. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416303439>

PNAS : IL-33 可逆转老年痴呆

香港科技大学和英国格拉斯哥大学的科学家们发现,一种叫做 IL-33 的蛋白可以逆转小鼠阿尔茨海默病样的病状和认知功能下降。

机体中各种细胞类型均可生成 IL-33,这种蛋白在中枢神经系统(脑和脊髓)中尤为丰富。研究人员对随年龄增长形成渐进性阿尔茨海默病样疾病的小鼠品系(APP/PS1)开展了实验。发现注射 IL-33 到衰老 APP/PS1 小鼠中,可在一周内迅速改善它们的记忆和认知功能至年龄相仿的正常小鼠水平。

IL-33 似乎是通过动员小神经胶质细胞环绕淀粉样蛋白斑块,吸收和消化它们,减少斑块的数量和大小来起作用。IL-33 是通过诱导一种已知降解可溶性淀粉样蛋白的酶 neprilysin 来做到这一点的。此外,IL-33 治疗可通过抑制脑组织中的炎症来起作用,早些时候的研究证实炎症促进了斑块和缠结形成。因此,IL-33 不仅帮助清除了已形成的淀粉样蛋白斑块,还首先阻止了斑块和缠结沉积。

当前尚不清楚这一研究发现与人类阿尔茨海默病的关联。但存在一些令人鼓舞的线索。例如,以往的一些遗传研究证实了 IL-33 突变与欧洲和中国人群阿尔茨海默病之间的关联。此外,阿尔茨海默病患者的大脑比非阿尔茨海默病患者包含较少的 IL-33。

尽管令人兴奋,但实验室研究发现与临床应用之间还有一定的距离。目前研究才刚刚进入到 I 期临床试验。

IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline

<http://www.pnas.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=27091974>

Science : 微管去酪氨酸化控制心肌细胞跳动机制

美国宾夕法尼亚大学的研究人员利用新的高分辨率显微镜发现在心脏中,被称作微管(microtubule, MT)的分子支撑物(molecular strut)与心脏的收缩机构(contractile machinery)相互作用从而抵抗心脏跳动。他们的发现可能对更好地理解微管如何影响跳动中心脏内的机械机构以及当这发生差错时会发生什么产生影响。

在收缩期间,有些坚硬的微管必须在一定程度上适应心肌细胞的形状变化。在这项研究中,研究人员发现在典型的心肌细胞中,这种形状变化是由微管发生变形而形成一种弯曲的弹簧形状来实现的,这种弯曲的弹簧形状在每次跳动后都会返回到一种相同的松弛状态。微管直接与肌节(sarcomere)相连接。这种连接部分上是通过结蛋白(desmin)实现的,其中结蛋白将微管锚定在肌节上,从而让微管形成一种网格状结构。

微管和肌节之间的物理连接高度依赖于去酪氨酸化,因此研究人员对微管-肌节系统进行调整以便找出它最为脆弱的连接位置。他们发现在去酪氨酸化受到抑制的心肌细胞中,当肌节缩短时,微管通过彼此之间滑动而不是弯曲适应收缩。破坏微管-肌节相互作用允许肌节也就允许心肌细胞更进一步和更快地缩短,也因此降低这种细胞的整体硬度。

这些发现与证实肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy)患者中过度的去酪氨酸化与心脏功能降低之间存在直接关联的临床数据相一致。研究人员通过比较来自心脏移植患者捐献的人心脏组织和来自脑死亡供者的正常心脏组织,发现在患病心脏中,去酪氨酸化水平更大。来自患病心脏的心肌细胞拥有更多的微管,这些微管表现出更多的去酪氨酸化。这一过程与这个病人群体的心脏功能受损相关联,而且在接受移植前,这些患者的整个心脏具有更低的射血分数,这种更低的射血分数与更多的去酪氨酸化相关联。

如今,研究人员想要知道特异性的降低去酪氨酸化的药物是否能够让患病的心肌更强烈地跳动。经过在小鼠体内进行测试,结果与预期中一样起作用。下一步是在患病的人心肌细胞中开展测试。

Detyrosinated microtubules buckle and bear load in contracting cardiomyocytes

<http://science.sciencemag.org/content/352/6284/aaf0659.full.pdf+html>

Nature : LC3 相关吞噬过程缺陷或导致全身性红斑狼疮

美国圣犹大儿童研究医院等机构的研究人员发现一种消化死亡细胞的被称作 LC3 相关吞噬(LC3-associated phagocytosis, LAP)的过程发生缺陷可能导致一种类似狼疮的自身免疫疾病。

在这项研究中,研究人员发现存在 LAP 缺陷的小鼠不仅更小,而且也有增加的炎症、自身免疫抗体和其他的免疫变化(包括导致肾脏损伤的免疫变化),其中这些变化与人们所患的 SLE 相关联。相反地,常规的自噬过程出现缺陷并不导致这些变化。

当将死亡细胞注射进 LAP 缺陷的小鼠体内时,研究人员发现巨噬细胞正常地做出反应,但是一旦被吞噬,这些死亡细胞不能够被高效地消化。这些存在 LAP 缺陷的小鼠也拥有水平增加的促进炎症发生的被称作细胞因子的免疫分子,和水平下降的抵抗炎症的白细胞介素 10(IL-10)。反复接触死亡细胞会加快存在 LAP 缺陷的小鼠体内出现类似狼疮的疾病症状,

包括水平增加的攻击正常组织的自身抗体。在 LAP 正常发挥功能的小鼠体内,并不存在这样的情形。常规的自噬过程出现缺陷也并不会导致小鼠出现死亡细胞吞噬问题、增加的炎症细胞因子产生或类似狼疮的疾病。

LAP 和自噬过程协助细胞隔离和处理威胁。一些相同的蛋白(但并不是所有的蛋白)参与这两种过程。比如,蛋白 NOX2 是 LAP 必需的,但是并不是自噬过程必需的,而且缺乏 NOX2 的人经常患上 SLE。研究人员认为死亡细胞清除发生缺陷与 SLE 疾病过程相关。之前的研究提示着这个问题可能起源自自噬过程缺陷。这项研究证实了 LAP 缺陷导致小鼠出现 SLE 类似的疾病,而且很可能能够解释之前报道的自噬过程和狼疮之间的遗传关联。

研究人员已经开始鉴定狼疮患者体内的 LAP 缺陷,并研究 LAP 可能在其他的炎症疾病中发挥的作用。

Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17950.pdf>

Cell Rep : 影响体细胞向干细胞转化的新因素

美国休斯顿卫理公会研究所研究团队发现了影响体细胞向干细胞转化的一个新因素。在这项研究中,研究人员发现活性氧簇(ROS)对多能干细胞(iPSC)诱导过程中的基因重编程具有非常重要的作用。他们利用了多种方法进行 iPSC 的诱导,首次发现在基因重编程的早期阶段,体细胞向干细胞的转化过程始终伴随着 ROS 的增加。

不管是用基因敲除的方法删除控制 ROS 产生的基因还是通过抗氧化剂抑制 ROS 产生,研究人员都观察到 iPSC 克隆形成的显著下降,而 ROS 过量产生则会损伤干细胞形成。这就意味着自由基的量必须控制在一定水平, iPSC 才会正常形成,过多或过少都会导致重编程的关闭。研究人员还发现随着 iPSC 的成熟,ROS 的产生逐渐减弱,而成熟的干细胞克隆只有在低 ROS 水平的环境中才能够正常存活。固有免疫信号还会刺激 ROS 的产生,参与细胞防御功能。研究人员表示他们目前正在开发改变 ROS 信号的方法,希望能够将 iPSC 的产量最大化,同时更好地指导 iPSC 的分化。

Optimal ROS Signaling Is Critical for Nuclear Reprogramming

[http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(16\)30386-2.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(16)30386-2.pdf)

Nature : 模拟成年人免疫系统的小鼠模型

美国明尼苏达大学等机构的研究人员开发出一种新方法研究更好地模拟成年人免疫系统的小鼠,这可能能够显著地改善测试潜在治疗试剂的方法。研究人员在这项研究中描述了实验室小鼠用于免疫研究时存在的限制,并揭示出被他们称之为“肮脏小鼠(dirty mice)”的益处。

标准的实验室小鼠并不能反映成年人免疫系统的重要特征。为此,研究人员捕捉谷仓中的小鼠,或者在宠物店购买,然后仔细地比较它们的免疫系统和人类的免疫系统。这些自由生活的或者说肮脏的小鼠更好地反映在成年人体内发现的免疫细胞类型及其组织分布。相反,实验室小鼠的免疫系统因未接触自然微生物,更能够反映新生儿的免疫系统。

当遗传纯合的实验室小鼠与肮脏小鼠一起生活时,这会恢复实验室小鼠更为正常的微生

物接触,并允许它们的免疫系统适应和更好地反映成年人的免疫系统。这种模型可能对免疫学基础研究和遭受炎症影响的很多生物学过程和疾病提供一种重要的改进。利用这种模型测试疫苗接种和抗癌试剂或移植可能更好地预测它们如何在人体内发挥功能。相对于实验室小鼠,这些所谓的肮脏小鼠能够增加人类疾病的转化潜力,而且在不牺牲业已建立的强大研究工具的前提下,提供更好的治疗模型。

Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice

<http://www.nature.com/nature/journal/v532/n7600/pdf/nature17655.pdf>

院内成果

健康所时玉舫组揭示 I 型干扰素肿瘤免疫治疗新机制

健康科学研究所时玉舫研究组 4 月 25 日在 *Oncogene* 上发表了最新研究成果,揭示了 I 型干扰素肿瘤免疫治疗作用的新机制。

时玉舫教授研究组长期以来致力于研究间充质干细胞(MSCs)与免疫系统的相互调控及其在肿瘤发生发展中的作用。此前已研究发现, MSCs 可通过释放高浓度的一氧化氮(NO)和招募巨噬细胞到肿瘤部位,促进肿瘤生长。另外还证明,经基因工程改造后分泌 IFN α 的 MSCs 可以发挥强大的抗肿瘤作用。

近期研究组发现,除了本身可直接作用于肿瘤细胞, I 型干扰素(IFN α 和 IFN β 等)还可以使 MSCs 获得抑制肿瘤的能力。IFN α 可通过逆转 MSCs 的免疫抑制能力,从而发挥抗肿瘤作用。有意思的是,经 IFN α 预处理的 MSCs 也能有效地抑制肿瘤生长。这为临床肿瘤免疫治疗开辟了新的思路。进一步的研究表明, IFN α 通过抑制转录因子 Stat1 在 iNOS 启动子区的结合能力,调控 MSCs 的 NO 表达。因此, I 型干扰素可通过逆转 MSCs 的免疫抑制作用,有效激活机体免疫反应,从而发挥肿瘤免疫治疗作用。这一新发现为进一步理解 MSCs 的免疫调控机理,以及更好地制定基于干扰素和 MSCs 的肿瘤免疫治疗方案,提供了重要的实验和理论基础。



Type I Interferons Exert Anti-tumor Effect via Reversing Immunosuppression Mediated by Mesenchymal Stromal Cells <http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc2016128a.pdf>

新药研发

诺华抗癌药 Afinitor III 期临床显著减少结节性硬化症患者癫痫发作

瑞士制药巨头诺华 (Novartis) 近日公布了 Afinitor (everolimus, 依维莫司) 一项 III 期临床研究 (EXIST-3) 的数据。该研究表明, 当 Afinitor 用作辅助药物时, 与安慰剂相比, 可显著减少与结节性硬化症 (TSC) 相关的难治性癫痫发作。相关数据已提交至近日召开的第 68 届美国神经学会 (AAN) 年会。

安进升血小板药 Nplate 治疗儿科 ITP 患者显著提高持久血小板缓解

美国生物技术巨头安进 (Amgen) 近日宣布, 在有症状免疫性血小板减少症 (ITP) 儿科群体中开展的有关升血小板药物 Nplate (romiplostim) 的一项随机双盲安慰剂对照 III 期研究的积极数据已发表于 The Lancet。该项研究表明, Nplate 能够降低有症状 ITP 儿科患者出血事件的频率和严重程度, 从而为这类群体提供另一种可能的治疗选择。Nplate 是一种血小板生成素受体激动剂, 目前已获批用于对其他药物或手术治疗不佳的免疫性血小板减少症 (ITP) 成人患者。安进将配合监管机构, 寻求批准 Nplate 用于儿科 ITP 患者。

吉利德 HIV 复方新药 Descovy (F/TAF) 获欧盟批准

美国生物技术巨头吉利德 (Gilead) 艾滋病管线本月在美欧监管方面喜讯不断。本月初, 该公司研发的 HIV 复方新药 Descovy (emtricitabine/tenofovir alafenamide, F/TAF, 恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺, 200/10mg 和 200/25mg) 获 FDA 批准, 成为该公司在美国市场获批的第三款以 TAF 为基础的 HIV 药物。近日, Descovy 也获得欧盟批准上市, 成为吉利德在欧洲市场获批的第 2 款以 TAF 为基础的 HIV 药物, 同时也是欧盟在过去 10 年中批准的首个新的 HIV 背景疗法。Descovy 适应症为联合其他 HIV 抗逆转录病毒药物, 用于 HIV-1 成人感染者, 以及 12 岁及以上且体重至少 35 千克的 HIV 青少年感染者。

诺华自身炎症性疾病药物 Ilaris 三项适应症获 FDA 突破性疗法认定

近日, FDA 授予诺华自身炎症性疾病药物 Ilaris 三项“突破性疗法”认定, Ilaris (canakinumab) 是一种选择性、全人源化、抗-IL-1 β 单克隆抗体, 靶向抑制白介素-1 β (IL-1 β)。目前 Ilaris 正在接受 FDA 审查的三项适应症为肿瘤坏死因子受体相关周期性综合症 (Tumor Necrosis Factor-Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS)、高免疫球蛋白 D 综合症 (Hyperimmunoglobulin D Syndrome, HIDS) /甲羟戊酸激酶缺乏症 (Mevalonate Kinase Deficiency, MKD) 和秋水仙碱无法完全控制的家族性地中海热 (Familial Mediterranean Fever, FMF)。这三种疾病都是自身炎症性疾病, 属于罕见的遗传性周期性疾病。

Exelixis 肾癌药物 cabozantinib 时隔两年终获 FDA 批准

FDA 近日批准 Exelixis 的口服抗癌药 Cabozantinib (Cabometyx) 用于接受过抗血管生成治疗的晚期肾细胞癌患者的二线治疗。Cabozantinib 两年前临床试验遭遇失败, 两年后终于在肾细胞癌适应症方面收获 FDA 批文。这次获批主要是基于一项名为 Meteor 的 III 期临床试验数据。在这项针对肾细胞癌的二线治疗临床试验中, Cabozantinib 与诺华的 Afinitor 的无进展生存期各为 7.4 个月和 3.8 个月, 几乎是后者的两倍, 达到了临床试验的主要终点。

阿斯利康 COPD 复方新药 Bevespi Aerosphere 获 FDA 批准

英国制药巨头阿斯利康呼吸管线近日在美国监管方面传来喜讯, FDA 已批准 Bevespi Aerosphere (glycopyrrolate/formoterol fumarate, 格隆溴铵/富马酸福莫特罗) 吸入性气雾剂, 用于慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者气流阻塞的长期维持治疗, 包括慢性支气管炎和肺气肿。Bevespi Aerosphere 是一种每日 2 次的固定剂量双效支气管扩张剂, 由长效毒蕈碱拮抗剂 (LAMA) 格隆溴铵和一种长效 β_2 激动剂 (LABA) 富马酸福莫特罗组成。在临床试验中, 与 2 种单组分和安慰剂相比, Bevespi Aerosphere 使 COPD 患者肺功能取得统计学意义的显著改善。

FDA 授予百时美 PD-1 免疫疗法 Opdivo 治疗头颈部鳞状细胞癌的

突破性药物资格

百时美施贵宝 (BMS) 在研 PD-1 免疫疗法 Opdivo (nivolumab) 近日在美国监管方面传来喜讯, FDA 已授予 Opdivo 治疗既往已接受含铂化疗治疗的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN) 的突破性药物资格。Opdivo 成为首个也是唯一一个治疗头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN) 相对标准护理可显著改善总生存的 PD-1 免疫疗法。

政策动向

英国癌症研究中心攻克癌症的9个项目

2015年10月,英国癌症研究中心提出了抗癌“七大挑战”,并宣布五年内至少投入1亿英镑(约1.53亿美元)用于资助各大抗癌项目,旨在推动抗癌的临床创新。这七大挑战包括了研发预防非病毒性癌症的疫苗、根除由EB病毒引发的癌症、挖掘癌症突变下的基因标签、区分癌症致命与否及是否需要治疗、制作肿瘤微环境3D地图、解析原癌基因(MYC)致癌的分子模型、开发直接靶向癌细胞的“智能药物”。

自抗癌“七大挑战”计划推出以来,在五个月内,便有来自25个国家的57个科研团队报名,英国癌症研究中心的评审专家选出了9个团队,他们提出了一些潜在的创新性想法。Cancer Research网站对这些项目进行了介绍。

开发预防癌症的疫苗(1个项目)

研发疫苗来预防癌症是目前面临的一大挑战,目前已有团队提出一种潜在的解决方法。肿瘤的生长需要富含营养和氧气的血液供应,入围的研究团队建议开发一种可切断这种供应的疫苗。该团队由伯明翰大学 Roy Bicknell 教授引领,团队成员来自五个国家,他们已经确定了促进血管生长的分子,这些分子在某些肿瘤中含量很高,这可能是导致肿瘤血管形成的第一个信号。该研究团队目前正计划研发一种疫苗,在身体开始制造这些信号分子时就能被免疫系统识别,从而阻止肿瘤细胞对血液供应的呼唤。

攻克EB病毒(1个项目)

EB病毒是受全球关注的致癌病毒,也是首个被发现的致癌病毒。伯明翰大学 Alan Rickinson 教授汇集了八个国家的EB病毒研究专家共同提出了一种对该病毒两面攻击的策略。基于之前的实验室研究,攻击的第一步是开发针对由EB病毒引起的癌症的治疗方法,并在临床试验中进行测试;其次,攻击路线涉及到关于病毒感染细胞分子过程的详细研究。研究人员希望汇集所有的信息来准确理解免疫系统如何识别EB病毒,最终开发出一种疫苗能预防EB病毒引起的癌症。

从癌症的根源来预防(1个项目)

预防癌症强烈依赖于对癌症触发过程的理解,如今研究人员知道无论是环境、生活方式还是基因都能给细胞DNA留下“疤痕”,目前研究人员已经确定了人类肿瘤中的30种突变特征,但只有一半病因是已知的。在探索癌症根源的道路上,入围的研究团队由英国韦尔科姆基金会桑格研究所 Mike Stratton 教授引领,专家成员来自3个不同的国家,旨在寻找致癌因素从而预防癌症。该研究团队希望能找到致病信号与致病过程之间的关联。研究人员计划利用该方法来探索全球不同类型癌症发病率的变化以及不同病因的影响程度。该项目的总体目标是寻找途径监测健康人群中的此类信号,从而开辟新途径来预防癌症。

更好的诊断(3个项目)

开发一种能准确区分致命肿瘤和非致命肿瘤的方法也是抗癌的七大挑战之一,目前入围的9个团队中,其中有3个致力于攻克该挑战,他们的策略稍有不同,各自侧重于不同类型的癌症。

第一个研究团队由英国牛津大学 Freddie Hamdy 教授引领,研究成员来自三个不同的国家,他们把焦点放在了前列腺癌,利用最新的DNA分析和成像技术来分析成千上万个样本,希望找出致命肿瘤和非致命肿瘤中的独特“标签”,他们计划在临床试验中进行该项目。

第二个研究团队由南安普顿大学 Surinder Sahota 引领,成员来自四个不同的国家,他们致力于寻找策略准确预测意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)患者是否会发展为多发性骨髓瘤。研究人员试图寻找MGUS患者以及骨髓瘤患者DNA变化的共同之处,结合细胞内的分子缺陷以及免疫系统对骨髓瘤的反应,他们希望能够尽早地预测哪些MGUS患者将发展为癌症。

第三个研究团队是荷兰癌症研究所 Jelle Wesseling 博士引领的国际团队。该研究团队的项目将针对一个关键的临床问题——寻找策略来预测乳腺中的原位管癌(DCIS)是否会发展为浸润性乳腺癌。通过对英国、欧洲及美国临床试验数据的研究,该研究团队希望能为医生揭示这些癌症之间的差异。

制作肿瘤微环境3D地图(3个项目)

还有三个研究团队致力于攻克癌症“谷歌街景”的挑战。

第一个研究团队由剑桥大学的 Greg Hannon 教授引领,成员来自5个不同的国家,他们聚焦于乳腺癌,将跟踪活体组织细胞运动及命运的技术与分子遗传信息结合,试图建立一个能在其中“四处转转”的肿瘤3D模型。乳腺癌可分为10种不同的类型,研究人员试图根据临床资料和表型为每种类型描绘一个3D模型,这可能给科学家及医生了解肿瘤的发展和治理带来全新的途径。

第二研究团队由 Ehud Shapiro 教授团队引领,由三个不同国家的科学家组成,由于对肿瘤三维映射的不满,他们增加了一个元素——时间。研究人员使用最新的技术来追踪患者的治疗过程,在某些情况下,甚至追踪至死亡后。研究人员试图搜集大量的目前不被理解的数据,为此,他们需开发新软件来将复杂的数据转换成现实。最后,他们希望能生成一个最全面的肿瘤模型,从最早的起源开始,到何时传播,他们希望为每个病人找到最好的方式来治疗。

第三个研究团队由 Josephine Bunch 教授引导,他们提出将三个前沿领域的研究结合起来绘制详细的肿瘤“分子地图”,这三个领域包括可以测量单个癌细胞内所有分子的质谱仪、最新的成像技术以及新一代的遗传分析。该研究团队汇集不同学科的专业知识,希望给患者带来个性化的治疗方法,同时找出能准确诊断和监测肿瘤的新方法。