

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第21期

(总第84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

Nat Med: 发现白血病复发的罕见分子机制	2
Cell Rep: 饮食或影响机体乳腺微生物组	2
Science: 发现前列腺和肺部中的小细胞癌可能由相同机制导致	3
Sci Transl Med: p95HER2-T 细胞双特异性抗体靶向杀灭乳腺癌细胞	3
Cancer Cell: 癌细胞或会拦截肠道微生物获取更多葡萄糖	4
Sci Transl Med: 抗 $\alpha 4\beta 7$ 疗法削弱 HIV 感染者胃肠道中的淋巴细胞会集	4
Nature: 组合使用 TLR7 激动剂和广泛中和抗体可杀死潜伏的 HIV 病毒库	5

药物研发

美国 FDA 批准靶向药 Kyprolis 治疗多发性骨髓瘤	5
信达生物 CD47 单抗 IBI188 获美国 FDA 颁发临床试验批件	5
欧盟授予 Orchard 的基因疗法 OTL-300 优先药物资格	6
美国 FDA 批准新型四环素抗生素	6
Alnylam 在德国推出 Onpattro (patisiran) 全球首个 RNAi 药物	6

临床指南

2018 CHEST 指南: 疑似肺炎或流感导致急性咳嗽患者的门诊管理	6
NCCN 临床实践指南: 小细胞肺癌 (2019.V1)	7
2018 EHF 指南: 特发性颅内压增高	7

(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

Nat Med :发现白血病复发的罕见分子机制

见分子机制

美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的科学家们发现进入患者机体 T 细胞促进其搜寻癌症的 CAR 慢病毒或许会终止与白血病细胞的结合, 白血病细胞中 CAR 的存在或许能够给予细胞通过掩饰 CD19 分子来躲避治疗的目的, 而 CD19 是 CARs 靶向杀灭癌细胞的一种特殊蛋白。

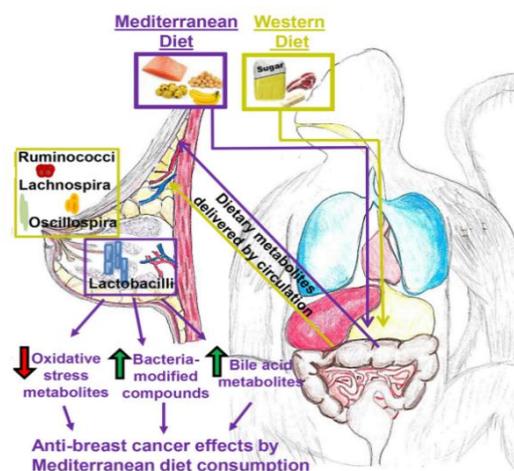
研究人员开发的疗法能够修饰患者自身的免疫 T 细胞, 而这些 T 细胞能被收集并且重编程使其寻找并且破坏患者的癌细胞, 一旦其被输送到患者机体中后, 这些细胞就会不断繁殖并且开始攻击靶向作用表达 CD19 分子的细胞。研究者指出, 在大约 60% 的 ALL 复发患者中, 其机体的癌细胞并不会表达 CD19, 而且在复发患者机体中也并未检测到 CD19 的存在, 但本文研究中, 研究人员通过研究却发现, 白血病细胞仍然呈现出 CAR 蛋白的阳性结果。该研究结果或能够帮助研究人员细化开发 CAR-T 细胞疗法的复杂过程, 从而确保患者能够得到疾病最长的缓解时间。

Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. *Nat Med*. 2018 Oct;24(10):1499-1503. doi:10.1038/s41591-018-0201-9. Epub 2018 Oct 1. <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0201-9.pdf>

Cell Rep : 饮食或影响机体乳腺微生物组

微生物组

美国维克森林大学医学院的科学家发现, 饮食或会影响非人类灵长类动物机体乳腺中的微生物菌群组成。



研究人员利用猕猴研究, 因为其与人类乳腺组织的生物学特性非常相似, 研究者让 40 个成年雌性猕猴摄入西方饮食或地中海饮食长达 31 个月时间, 结果表明摄入地中海饮食的猕猴机体的乳腺组织中乳杆菌属的水平增加了 10 倍, 此外, 研究者还发现, 地中海饮食能够帮助增加胆汁酸代谢产物及细菌所处理的生物活性化合物的水平, 从而就能够降低机体乳腺癌的风险。

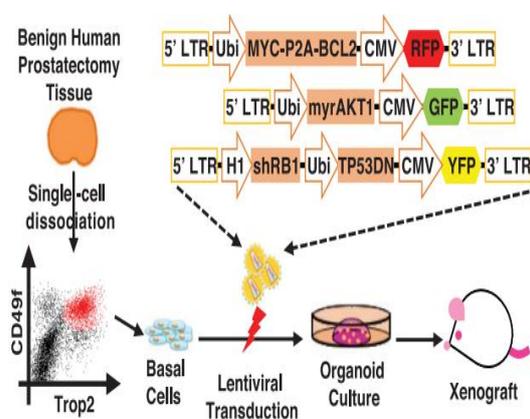
研究结果指出, 饮食能够直接影响肠道外的微生物组, 相关研究或能帮助研究人员针对乳腺中的微生物组进行干预来保护其免于乳腺癌的发生。

Shively CA, Register TC, Appt SE, et al. Consumption of Mediterranean versus Western Diet Leads to Distinct Mammary Gland Microbiome Populations. *Cell Rep*. 2018 Oct 2;25(1):47-56.e3. doi:10.1016/j.celrep.2018.08.078. <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2211-1247%2818%2931382-2>

Science : 发现前列腺和肺部中

的小细胞癌可能由相同机制导致

加州大学洛杉矶分校的研究者们为了探讨不同组织中小细胞癌之间存在的潜在相似性,将携带5种基因(统称为 PARCB)的人前列腺细胞移植到小鼠体内。当这些人前列腺细胞在小鼠体内生长时,它们表现出人 SCNC 的独特特征。



研究鉴定出当 PARCB 被导入时,为了让 SCNC 在前列腺中产生,两种已知阻止正常细胞转化为癌细胞的肿瘤抑制基因 TP53 和 RB1 必须同时失活。进一步的测试证实携带着 PARCB 的 SCNC 细胞 (PARCB-SCNC 细胞) 与来自人体的小细胞前列腺癌细胞存在着显著的类似性。另外, RNA 表达以及某些基因的开启和关闭几乎是完全一样的。研究人员还研究了大型的基因表达数据库,将 PARCB-SCNC 细胞的基因表达模式与其他器官中的癌症进行比较,结果发现 PARCB-SCNC 细胞的基因表达模式非常类似于 SCPC 和小细胞肺癌。

综上所述,这项研究提示着不同类型的小细胞癌尽管来自不同的器官,但是它们具

有相类似的进化方式,为今后的肿瘤异质性研究提供了新思路。

Park JW, Lee JK, Sheu KM, et al. Reprogramming normal human epithelial tissues to a common, lethal neuroendocrine cancer lineage. *Science*. 2018 Oct 5;362(6410):91-95. doi:10.1126/science.aat5749.

Sci Transl Med : p95HER2-T

细胞双特异性抗体靶向杀灭乳腺

癌细胞

来自西班牙、瑞士和美国的多国研究人员揭示出 p95HER2-T 细胞双特异性抗体 (p95HER2-T cell bispecific antibody, p95HER2-TCB) 能够成功地将淋巴细胞直接引导到癌细胞上,以便进行靶向消灭。

鉴于 p95HER2 蛋白仅存在于肿瘤细胞中,这种直接引导才能得以实现。这种新的免疫疗法代表着一种新的治疗途径并且给对当前的疗法不再作出反应的患者带来新的希望。它能够通过仅靶向癌细胞而被用来治疗某些 HER2+乳腺癌。这项新研究发现双特异性抗体 p95HER2-TCB 仅将淋巴细胞引导到携带着 p95HER2 的肿瘤细胞上。大约 10% 的患有表达 p95HER2 蛋白的 HER2+乳腺癌的患者可能从这种新的治疗策略中受益。鉴于这项研究已完成临床前的开发阶段,这些研究人员将寻求推进这种疗法以便在能够人体中开展临床试验。

Rius Ruiz I, Vicario R, Morancho B, et al. p95HER2-T cell bispecific antibody for breast cancer treatment. *Sci Transl Med*. 2018 Oct 3;10(461). pii: eaat1445. doi: 10.1126/scitranslmed.aat1445.

Cancer Cell : 癌细胞或会拦截

肠道微生物获取更多葡萄糖

来自美国科罗拉多大学安舒茨医学中心的研究人员通过研究阐明了白血病如何削弱正常细胞消耗葡萄糖的能力,从而窃取更多葡萄糖来为自己所用。

研究者发现,白血病细胞能以两种方式来产生相似的葡萄糖积累的状况;首先,肿瘤细胞会诱骗脂肪细胞过量产生名为 IGFBP1 的蛋白质,IGFBP1 能让健康细胞对胰岛素敏感性降低,当 IGFBP1 水平较高时,其会让更多胰岛素利用葡萄糖,第二项策略则是通过增加 IGFBP1 蛋白的水平来确保胰岛素的产生无法满足细胞所需,实际上,癌细胞会让胰岛素的产量下降,在很大程度上这些过程都是在肠道中所完成的。研究者对白血病小鼠和对照小鼠机体的肠道微生物组成进行了研究;结果发现,白血病小鼠肠道中缺少一种名为拟杆菌属的特殊菌群,这些细菌能够产生维持肠道细胞健康的短链脂肪酸,如果没有拟杆菌,肠道健康就会被损伤。

理解癌细胞促进机体能量失衡的分子机制对于研究人员开发治疗癌症的新型疗法提供了新的线索和希望,后期研究人员还希望进行更为深入的研究获得更多线索来帮助开发新型抗癌疗法。

Ye H, Adane B, Khan N, et al. Subversion of Systemic Glucose Metabolism as a Mechanism to Support the Growth of Leukemia Cells. *Cancer Cell*. 2018 Oct 8;34(4):659-673.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.016. Epub 2018 Sep 27.

Sci Transl Med : 抗 $\alpha 4\beta 7$ 疗法

削弱 HIV 感染者胃肠道中的淋

巴细胞会集

美国纽约西奈山伊坎医学院的研究人员首次描述了一种可能导致胃肠道中的称为淋巴细胞会集的免疫细胞群体减少的机制,其中淋巴细胞会集是维持 HIV 病毒库的重要避难所。

研究首次报道对 HIV-1 感染者进行治疗干预会削弱胃肠道相关淋巴细胞会集。因此,这些数据描述了 $\alpha 4\beta 7$ 受体靶向治疗的一种新的作用机制,并且为在 HIV-1 感染和其他疾病中使用这些治疗确定了一个合理的基础。

研究人员设计了一项涉及 6 名患有轻度炎症性肠病 (IBD) 且伴随 HIV-1 感染的人接受抗 $\alpha 4\beta 7$ 药物---特别是维多珠单抗 (vedolizumab, VDZ) 治疗的实验。VDZ 已成为控制 IBD 患者病情的一线药物,在这些患者中,它表现出强大的疗效和出色的安全性。他们研究了血液和肠道中的免疫细胞,并描述了 30 周内接受 VDZ 治疗的免疫学和病毒学效应。这些初步的研究结果可能对治疗 HIV-1 感染有重要意义。

Uzzan M, Tokuyama M, Rosenstein AK, et al. Anti- $\alpha 4\beta 7$ therapy targets lymphoid aggregates in the gastrointestinal tract of HIV-1 - infected individuals. *Sci Transl Med*. 2018 Oct 3;10(461). pii: eaau4711. doi: 10.1126/scitranslmed.aau4711. <http://stm.sciencemag.org/content/10/461/eaau4711/tab-pdf>

Nature :组合使用 TLR7 激动剂

和广泛中和抗体可杀死潜伏的

HIV 病毒库

美国哈佛医学院的研究人员证实组合使用旨在靶向 HIV 的广泛中和抗体 (bNAb) 和刺激先天免疫系统的 Toll 样受体 7 (TLR7) 激动剂能够延缓 HIV 在停止服用 ART 药物的猴子体内反弹。

研究感染 HIV 样病毒的 44 只恒河猴, 并在感染一周后开始用 ART 药物治疗两年半。在 96 周后, 将这些恒河猴分成四组。对照组未接受任何进一步的研究性治疗。另外的两组仅给予 TLR7 激动剂或仅给予 bNAb 抗体。第四组同时给予 TLR7 激动剂和 bNAb 抗体。在对照组中, 所有恒河猴都快速地发生 SHIV 病毒反弹并且它们具有比较高的病毒载量峰值。但是在接受这种联合治疗的恒河猴中, 11 只恒河猴中的 5 只在 6 个月内没有发生 SHIV 病毒反弹。此外, 另外 6 只发生 SHIV 病毒反弹的恒河猴显示出比对照组中的恒河猴更低的病毒载量峰值。仅给予 bNAb 抗体的恒河猴表现出可检测到的 SHIV 病毒反弹, 不过这种反弹有所延迟。

研究数据展示了这种联合治疗刺激先天免疫系统并让被感染的细胞更容易清除的一种机制。这项研究对一种潜在地靶向这种病毒库的策略进行了初步的概念验证。

Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. *Nature*. Published Online: 03 October 2018, doi:10.1038/s41586-018-0600-6.

药物研发

美国 FDA 批准靶向药 Kyprolis

治疗多发性骨髓瘤

美国 FDA 批准 Kyprolis (carfilzomib, 卡非佐米) 的一份补充新药申请 (sNDA), 扩大其处方信息, 纳入每周一次给药方案, 具体为: 每周一次 70mg/m² 剂量 Kyprolis 与地塞米松联合治疗方案 (每周一次 Kd70), 用于复发性或难治性多发性骨髓瘤 (R/R MM) 患者的治疗。

信达生物 CD47 单抗 IBI188 获

美国 FDA 颁发临床试验批件

信达生物制药有限公司 (以下简称信达生物, Innovent Biologics) 近日宣布, 公司开发的重组全人源抗 CD47 单克隆抗体 (研发代号: IBI188), 已获得美国食品和药物管理局 (FDA) 颁发的药物临床试验批件, 拟用于治疗晚期恶性肿瘤和淋巴瘤。

IBI188 是信达生物制药研发的具有自主知识产权的抗 CD47 IgG4 单克隆抗体, 拟用于治疗包括非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌在内的多种血液肿瘤和实体肿瘤。体内外实验均显示 IBI188 能够结合肿瘤细胞表面的 CD47 抗原, 阻断 CD47-SIRP α 信号通路。抑制 CD47 传递的“别吃我”信号, 促使巨噬细胞识别肿瘤细胞传递的“吃掉我”信号, 从而吞噬肿瘤细胞, 发挥机体的抗肿瘤效应。

欧盟授予 Orchard 的基因疗法

OTL-300 优先药物资格

欧洲药品管理局 (EMA) 已授予 OTL-300 优先药物资格 (PRIME)。OTL-300 是一种实验性自体体外慢病毒基因疗法, 开发用于输血依赖性 β 地中海贫血 (TDBT) 的治疗, 该病是 HBB 基因 (β 珠蛋白基因) 中 200 多种突变中的一种所引起的罕见遗传性血液病, 也是最严重类型的 β 地中海贫血, 目前唯一的治疗方法是异基因造血干细胞移植, 但存在非常高的移植相关发病率和死亡率。

美国 FDA 批准新型四环素抗生

素

FDA 批准 Seysara (sarecycline) 片剂, 用于 9 岁及以上非结节性中度至重度寻常痤疮患者治疗炎性病变。Seysara 是一种首创 (first-in-class)、窄谱四环素衍生抗生素, 具有抗炎作用, 该药每日口服一次, 可与食物或不与食物同服, 在临床研究中已被证明在开始用药后 3 周内可使皮肤炎性病变实现统计学意义的显著改善减少, 并且具有良好的安全性和耐受性。Seysara 的获批, 将为中度至重度痤疮患者提供一种创新的治疗选择。

Seysara 是 40 年来首个专门针对皮肤病设计的口服抗生素, 已被证明是一种有效、安全且耐受良好的治疗方案, 适用于治疗罹患中度至重度痤疮的患者。要指出的是, Seysara 禁忌用于对四环素类药物过敏的患者, 该药在牙齿发育过程中使用可能导致牙

齿永久变色。如果发生艰难梭菌相关性腹泻 (抗生素相关结肠炎) 或颅内高压, 应停用 Seysara。中枢神经系统副作用, 最常见的包括轻度头晕或眩晕, 已在四环素治疗中报告。临床研究中, Seysara 最常见的不良反应 (发生率 $\geq 1\%$) 为恶心。

Alnylam 在德国推出 Onpattro

(patisiran) 全球首个 RNAi

药物

Alnylam 制药公司是 RNAi 疗法开发领域的领军企业。近日, 该公司宣布, 在德国推出 Onpattro (patisiran), 用于遗传性 ATTR (hATTR) 淀粉样变性成人患者第 1 阶段或第 2 阶段多发性神经病的治疗。在美国和欧盟, Onpattro 分别于今年 8 月 10 日和 8 月 30 日获批, 成为 RNAi 现象被发现整整 20 年以来获准上市的首款 RNAi 药物。Alnylam 已计划在 2018-2019 年陆续将 Onpattro 推向欧洲其他市场。

临床指南

2018 CHEST 指南 : 疑似肺炎或

流感导致急性咳嗽患者的门诊管

理

2018 年 10 月, 美国胸科医师学会 (ACCP) 发布了 2018 CHEST 指南, 用于疑似肺炎或流感导致急性咳嗽患者的门诊管

理。基层医疗机构经常会接诊上下呼吸道感染患者，针对疑似肺炎或流感导致急性咳嗽的患者需要相关指南帮助临床医生进行准确诊断和治疗。本文主要针对该类门诊患者的诊断和治疗提出指导建议。

Hill AT, Gold PM, El Solh A, et al. Adult Outpatients with Acute Cough due to Suspected Pneumonia or Influenza: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Oct 5. pii: S0012-3692(18)32499-1.
doi: 10.1016/j.chest.2018.09.016. [Epub ahead of print]

颅内压增高的临床特征以及诊断和治疗。

Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, et al. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2018 Oct 8;19(1):93.
doi: 10.1186/s10194-018-0919-2.

NCCN 临床实践指南：小细胞肺癌 (2019.V1)

2018年10月，美国国家综合癌症网络(NCCN)发布了小细胞肺癌指南2019年第1版，指南主要内容包括：指南更新摘要、初始评估和分期、局限期，检查和治疗、蔓延期，初始治疗、初始治疗后反应评估和监测、进展性疾病后续治疗和姑息治疗、小细胞肺癌的症状和体征、小细胞肺癌的病理学评估、手术切除原则、辅助治疗原则、系统治疗原则、放疗原则、分期等。

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

2018 EHF 指南：特发性颅内压增高

2018年10月，欧洲头痛联盟(EHF)发布了特发性颅内压增高指南，特发性颅内压增高(IIH)主要表现为无明显诱因的颅内压升高，本文主要针对特发性颅内压增高的调查和管理提出循证指导建议，涉及特发性