

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第17期
(总第17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: Treg 突变产生常规效应 T 细胞表型并具有抗肿瘤活性	2
Cell Rep: 靶向癌症相关巨噬细胞的癌症免疫疗法新突破	2
Nat Commun: Bak 蛋白可有效杀灭癌细胞	3
Cancer Res: 抗炎药具有癌症治疗前景	3
Oncogene: 潜在抗癌靶点 EM11	4
Nature: 揭示出增加癌细胞抵抗免疫攻击的 PD-L1 基因变异	4
Radiology: 血脑屏障渗漏或和阿尔兹海默氏症发病直接相关	5
Mol Cell: 表观遗传新修饰——组蛋白三羟基丁酰化	5

政策动向

卫计委公布首批 30 家干细胞临床研究机构备案名单	6
---------------------------------	---

在研药物

最近一周批准的药物（2016 年 5 月 27 日-6 月 2 日）	7
--	---

（周刊，内部参考）

前沿进展

PNAS :Treg 突变产生常规效应 T 细胞表型并具有抗肿瘤活性

哈佛医学院的研究人员针对 Helios 在 Treg 中的缺失引发的效应进行了深入研究。

首先,作者对小鼠不同部位(脾脏,淋巴结以及肿瘤组织)的 Treg 细胞进行了表型分析。结果显示,肿瘤组织中的 Treg 表达 Helios 的水平明显高于淋巴结与脾脏。通过进一步的转录组水平的分析,结果显示这部分高表达 Helios 的细胞具有更强的免疫抑制活性。

之后,作者向 Treg 细胞特异性 Helios 敲除小鼠以及对照组小鼠分别接种黑色素瘤,观察它们的抗肿瘤免疫反应。结果显示,Helios 缺失后的 Treg 表现出更强的抗肿瘤免疫反应活性。

接下来,作者分别将野生型 Treg 和 Helios 缺失突变型 Treg 与 CD4 细胞混合注射入 Rag2^{-/-}小鼠体内,随后接种肿瘤观察肿瘤的生长速率。结果显示,野生型实验组中肿瘤的生长速度较快,而 Helios 突变组中的肿瘤生长速率则相对较慢。这说明 Helios 的缺失导致 Treg 失去了抗肿瘤免疫耐受的活性。进一步,作者发现这部分缺失了 Helios 的 Treg 表现出了效应 T 细胞的表型,具体体现在 FoxP3 的表达量下调,而 IFN-gamma 的表达量上升。

最后,作者筛选到了一种特异性激活 GITR (Glucocorticoid-Induced TNF Receptor) 的抗体,该抗体能够介导 Helios 的下调。试验结果显示,经过该抗体处理的 Treg 细胞表现出更强的抗肿瘤免疫活性。这为该研究的临床应用打下了基础。

Instability of Helios-deficient Tregs is associated with conversion to a T-effector phenotype and enhanced antitumor immunity

<http://www.pnas.org/content/113/22/6248.full.pdf>

Cell Rep: 靶向癌症相关巨噬细胞的癌症免疫疗法新突破

瑞典 Karolinska 研究所的研究人员对 MARCO (macrophage receptor with collagenous structure) 进行了深入研究。

首先,作者分别利用小鼠乳腺癌,黑色素瘤以及大肠癌疾病模型进行研究。他们发现在肿瘤的基质环境中存在的 M2 巨噬细胞表面大量表达 MARCO 受体。随后,作者将 BMDM 与肿瘤培养上清或者分泌的细胞因子进行共培养,发现这种刺激能够引发巨噬细胞向 TAM 的表型转变,同时伴随 MARCO 的表达量的上升。体内实验也验证了上述结果。

之后,作者通过向乳腺癌小鼠注射 MARCO 特异性单克隆抗体,结果显示:该处理能够明显抑制肿瘤的生长以及恶化。该抗体与 CTLA-4 抗体联合使用能够提高 CTLA-4 治疗的效果。进一步,作者通过研究发现, MARCO 抗体阻断引发的肿瘤生长抑制效应依赖于细胞表面的 FcR。最后,作者通过对人体的三阴性乳腺癌进行检测,发现该癌症的微环境中也分布着大量的表达 MARCO 的 TAM,进一步验证了在小鼠水平做出的结果。

Reprogramming Tumor-Associated Macrophages by Antibody Targeting Inhibits Cancer Progression and Metastasis

[http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(16\)30529-0.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(16)30529-0.pdf)

Nat Commun : Bak 蛋白可有效杀灭癌细胞

澳大利亚墨尔本沃尔特和伊丽莎-霍尔医学研究所的研究人员通过研究,利用机体自身的细胞清除功能发现了一种诱导癌细胞死亡的新型方法;通过利用名为 Bak 的蛋白质的活性作为清除老化异常细胞的生物性“刺客”,研究人员阐明了这种杀手蛋白杀灭癌细胞的分子机制。

利用 Bak 蛋白的三维结构,研究小组发现,一种特殊的抗体可以将自身结合到 Bak 蛋白上并激活 Bak 蛋白,从而使得研究人员调查是否可以通过控制 Bak 蛋白来有效抑制癌症的发展。

如今,科学家们已经知道,名为 BH3 的蛋白质是唯一可以用来激活 Bak 蛋白的一类蛋白,但研究者又发现了新型的激活位点,下一步他们计划将抗体开发成为药物来靶向作用细胞中的 Bak 蛋白,同时在活体动物模型中进行检测。未来研究这或许有望利用相同的药物来治疗自身免疫疾病,在自身免疫疾病中,细胞凋亡的崩溃可以促进免疫细胞不恰当地共机体,因此研究者就可以利用 Bak 蛋白来杀灭一些对机体有害的细胞。

基于当前研究结果,科学家们或许有望开发出高效个体化的新型疗法,从开发可以携带化疗药物直接进入脑细胞发挥作用的纳米载体,到深入理解癌症发生的机理,科学研究的进步总是在不断驱动科学家们了解疾病发生的本源,而本文研究发现的新型 Bak 激活抗体或许有望表现出巨大的抗癌潜能。

Identification of an activation site in Bak and mitochondrial Bax triggered by antibodies
<http://www.nature.com/ncomms/2016/160524/ncomms11734/full/ncomms11734.html>

Cancer Res :抗炎药具有癌症治疗前景

美国 Scripps 研究所的科学家们发现,一种目前运用最为广泛的抗炎药物塞来昔布(西乐葆,辉瑞公司)能够抑制动物模型中特定类型肿瘤的生长。

塞来昔布是常用的非甾体类抗炎药,作用靶点为环氧化酶-2(COX-2),COX-2 是一种与体内炎症相关的酶类,此外,该酶在促进肿瘤的生长过程中也起着关键作用。COX-2 在正常组织中活性很低,但在多种类型肿瘤中却很高。

专家们感兴趣的是哪些特定信号转导通路确实对癌症进展产生了影响。在研究过程中,他们发现,癌症中一些信号能够激活炎症相关的酶类,包括 COX-2,然而像塞来昔布一类的抗炎药能够阻止这一过程。

接着,研究者继续进行动物实验以探索塞来昔布对 II 型多发性神经纤维瘤细胞(NF2)生长的抑制作用。在人类当中,由于抗肿瘤基因的突变可引起 NF2 的出现,这将引起听觉神经出现良性肿瘤。结果发现,每天接受塞来昔布处理的动物其肿瘤生长率显著低于模型组。

进一步研究发现,Hippo-YAP 通路在此过程中起着重要作用,YAP 是 NF2 细胞生长和分裂所必需的,并且与肿瘤形成有关。研究者称本次的研究显示 COX-2 抑制剂对抑制肿瘤细胞生长有作用,他们相信,COX-2 抑制剂对其他与炎症相关的癌症也有类似作用。

YAP mediates tumorigenesis in neurofibromatosis type 2 by promoting cell survival and proliferation through a COX2-EGFR signaling axis.

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/05/21/0008-5472.CAN-15-1144.long>

Oncogene : 潜在抗癌靶点 EMI1

昆士兰大学的研究人员通过研究发现了引发大多数癌症发生的关键驱动子, 这些癌症包括乳腺癌、肺癌、肝癌及卵巢癌等。

研究人员在来自胶质母细胞瘤及骨癌的肿瘤样本中发现较高水平的 EMI1 蛋白; 而高水平的 EMI1 蛋白往往会促进肿瘤发展, 增加肿瘤扩散的趋势并且改变机体中免疫反应进而促进肿瘤不断恶化; 同时研究者还指出, 高水平的 EMI1 蛋白往往和癌症患者的预后较差直接相关。

研究者认为, 高水平的蛋白会干扰正常细胞的分裂, 致使细胞最终分裂成为携带异常染色体数目的新细胞; 这种不稳定的细胞分裂过程称之为染色体不稳定性, 该过程会加速癌症恶化并且促进肿瘤细胞对癌症疗法产生耐受性。同样, 高水平的 EMI1 蛋白也是指示染色体不稳定性的指示器。

本文研究发现距离开发新型癌症疗法又迈进了一步, 下一步将会进行更为深入的研究来确定是否肿瘤会维持高水平的 EMI1 蛋白得以生存, 如果真是这样的话, 那么我们或许就会以 EMI1 蛋白为靶点来开发新型的个体化癌症疗法。

In vivo overexpression of Emi1 promotes chromosome instability and tumorigenesis
<http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc201694a.pdf>

Nature : 揭示出增加癌细胞抵抗免疫攻击的 PD-L1 基因变异

日本多家研究机构的研究人员针对成人 T 细胞白血病/淋巴瘤病例进行测序研究, 结果发现一些癌细胞中的一些增加 PD-L1 蛋白产生的基因变异, 这些基因变异增加癌

细胞抵抗免疫系统攻击。这些基因变异有可能作为癌症患者的识别性标志物。

之前的研究已证实癌细胞中的 PD-L1 蛋白表达增加会导致它们抵抗人免疫系统攻击的能力增强——T 细胞表面上的 PD-1 受体与 PD-L1 结合, 导致 T 细胞不再做出反应, 从而阻止它们攻击肿瘤。在这项新的研究中, 研究人员对一种特定类型的癌细胞进行基因分析以便更多地了解参与导致 PD-L1 表达增加的遗传过程。

研究人员对 49 名成人白血病或淋巴瘤患者的样品进行全基因组测序, 特地寻找可能解释 PD-L1 表达增加的基因变异。他们在其中的 13 种样品(测试样品的 27%)中发现诸如重复、倒位和易位之类的变异存在于第 9 号染色体的某一部分上, 而之前的研究所发现的是负责 PD-L1 表达的基因组片段。他们报道这些变异似乎切掉这个蛋白编码基因的 3' 非编码区, 而且在一些情形下, 导致这个基因的开放阅读框重排, 从而允许更多的 PD-L1 蛋白表达。

为了更深一步开展研究, 研究人员随后对来自 33 种不同类型癌症患者的 1 万多份样品进行基因分析, 寻找相同类型的基因变异。他们在包括 8% 的某些淋巴瘤患者和 2% 的某些类型胃癌在内的多种不同类型癌症中发现这些相同的基因变异。

研究人员接下来在模式小鼠体内利用 CRISPR/Cas9 进行一些基因编辑从而破坏这些基因变异带来的影响, 结果发现这样做会阻止 PD-L1 表达增加, 并且提供更多证据证实这种增加的 PD-L1 表达为癌细胞免受免疫攻击提供保护。

Aberrant PD-L1 expression through 3' -UTR disruption in multiple cancers
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature18294.html>

Radiology : 血脑屏障渗漏或与阿尔兹海默氏症发病直接相关

马斯特里赫特大学医学中心的研究人员近日利用对比增强 MRI 技术在早期阿尔兹海默氏症患者中发现了特殊的血脑屏障渗漏情况,该研究表明,增加血脑屏障的通透性或可揭示阿尔兹海默氏症早期的发病机制。

这项研究中,研究人员利用对比增强 MRI 技术将 16 名早期阿尔兹海默氏症患者同 17 名健康的同龄个体进行对照研究,研究者测定了参与对象的血脑屏障渗漏率,同时绘制出了一种矩形图谱来帮助确定渗漏到大脑中的物质的量。

相比对照而言,血脑屏障的渗漏率在阿尔兹海默氏症患者中明显升高,而且渗漏的物质会在大脑中分散开,研究者指出,阿尔兹海默氏症患者的大脑灰质中(包括大脑皮层)有着较高比例的渗漏率,同时来自矩形图谱的测定数据还表明,在患者大脑白质中也存在清微的血脑屏障损伤。

研究者发现了血脑屏障损害的范围和个体认知表现的下降存在直接关联,而这也说明,缺乏功能的血脑屏障是引发阿尔兹海默氏症早期病理学症状的重要原因,而且也是引发后期级联反应导致认知能力下降及痴呆症发生的原因。

研究者表示,利用对比增强 MRI 技术检测血脑屏障渗漏的优势在于该技术可以检测出阿尔兹海默氏症患者机体的微血管改变;研究者认为,在阿尔兹海默氏症研究领域,这种新型工具或许就可以用来研究早期痴呆症患者机体大脑的血脑屏障损伤状况。

Blood-Brain Barrier Leakage in Patients with Early Alzheimer Disease

<http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.201615>

2244

Mol Cell : 表观遗传新修饰——组蛋白三羟基丁酰化

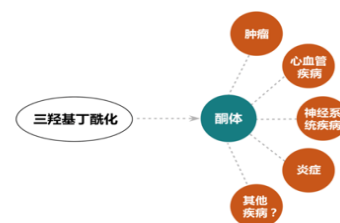
芝加哥大学等机构道了一项表观遗传学最新研究成果:首次发现了一种跟酮体代谢密切相关的表观遗传新修饰——组蛋白三羟基丁酰化。

研究人员综合运用高分辨率质谱技术和生化方法鉴定并验证了一种新的蛋白质翻译后修饰——三羟基丁酰化修饰。此修饰来源于酮体之一,三羟基丁酸,并广泛存在于细胞的组蛋白赖氨酸上。研究者应用老鼠模型来进一步研究组蛋白三羟基丁酸修饰的生物学功能。在饥饿的情况下,糖类作为能源物质的比重逐渐下降,脂肪动员产生的酮体水平逐渐升高。与此同时,研究者发现老鼠肝脏细胞中的组蛋白赖氨酸三羟基丁酸修饰水平显著升高,而主要来源于糖类代谢的乙酰化修饰水平并没有显著变化。进一步的染色质沉淀实验和基因表达测序发现伴随着组蛋白三羟基丁酸修饰的升高,一些跟饥饿生理反应相关的基因的表达被上调,比如氨基酸代谢、脂肪酸代谢、氧化还原的稳态、生物钟的调控等。该研究结果表明,三羟基丁酸修饰的变化灵敏地反映着体内环境的变化,尤其是能量代谢的改变。机体能够通过组蛋白的修饰转化为对基因转录的调控,

从而帮助机体快速调整并适应环境带来的变化。

Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lysine β -hydroxybutyrylation.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276516300491>



政策动向

卫计委公布首批 30 家干细胞临床研究机构备案名单

5月30日,国家卫计委发布了关于首批干细胞临床研究机构备案的公示,公示显示,按照《干细胞临床研究管理办法(试行)》要求,国家干细胞临床研究专家委员会对各地报送的干细胞临床研究机构备案材料进行了审核,根据专家委员会意见,形成了干细胞临床研究机构首批通过备案的建议名单(见附件)。

干细胞临床研究机构首批通过备案名单

序号	机构名称	地区
1	中国医学科学院北京协和医院	北京市
2	中日友好医院	北京市
3	中国医学科学院阜外心血管医院	北京市
4	北京大学人民医院	北京市
5	北京大学第三医院	北京市
6	北京大学口腔医院	北京市
7	中国医学科学院血液病医院	天津市
8	天津医科大学总医院	天津市
9	天津市环湖医院	天津市
10	河北医科大学附属第一医院	河北省
11	大连医科大学附属第一医院	辽宁省
12	吉林大学中日联谊医院	吉林省
13	复旦大学附属华山医院	上海市
14	上海市东方医院	上海市
15	上海交通大学医学院附属第九人民医院	上海市
16	上海交通大学医学院附属仁济医院	上海市
17	南京大学医学院附属鼓楼医院	江苏省
18	南通大学附属医院	江苏省
19	浙江大学医学院附属第二医院	浙江省
20	南昌大学第一附属医院	江西省
21	聊城市人民医院	山东省
22	郑州大学第一附属医院	河南省
23	武汉大学人民医院	湖北省
24	中南大学湘雅医院	湖南省
25	中山大学附属第三医院	广东省
26	中山大学中山眼科中心	广东省
27	广东省中医院	广东省
28	四川大学华西医院	四川省
29	贵州医科大学附属医院	贵州省
30	遵义医学院附属医院	贵州省

药物研发

最近一周批准的药物(2016年5月27日-6月2日)

日期	药物名	研发公司	适应症	批准	备注
5月27日	Axumin	Blue Earth Diagnostics	诊断前列腺癌复发	FDA	放射性注射性诊断剂,用于正电子发射断层扫描显像
5月27日	Zinbryta	Biogen	成人复发缓解型多发性硬化	FDA	可由患者自己每月使用的长效注射剂。
5月27日	AFSTYLA	CSL Behring	A型血友病	FDA	唯一一个获得FDA批准的治疗A型血友病的重组单链凝血因子VIII
5月28日	奥贝胆酸	Intercept	原发性胆汁性肝硬化(PBC)	FDA	近20年来首个获批治疗PBC的药物
5月30日	仿制药 Flixabi	Samsung Bioepis	类风湿性关节炎、克隆氏病、强直性脊柱炎和牛皮癣等	欧盟	抗-TNF- α
5月30日	Stempeucel®	Stempeutics Research	血栓性闭塞脉管炎的严重肢体缺血	印度	
5月31日	MabThera(美罗华, 1600mg)	罗氏	慢性淋巴细胞性白血病	欧盟	美罗华第二个皮下配方获得欧盟批准
5月31日	GalaFold™ (Migalastat)	Amicus Therapeutics	16岁以及16岁以上的法布里病	欧盟	口服药
5月31日	IMBRUVICA® (ibrutinib)	AbbVie	慢性淋巴细胞白血病	欧盟	该药的第五个适应症在欧盟获批
5月31日	TREVICTA®	Janssen	精神分裂症	欧盟	3个月注射一次
5月31日	Jentadueto® XR	勃林格殷格翰和礼来	成人2型糖尿病	FDA	linagliptin 和 metformin hydrochloride extended-release 缓释片剂
5月31日	TEFLARO®	Allergan	2个月到18岁急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	FDA	
6月1日	cobas® EGFR Mutation Test v2	罗氏	EGFR外显子19缺失和外显子21的L858R变异非小细胞肺癌患者	FDA	首个EGFR变异液体检测方法
6月2日	Afinitor®	诺华	不能切除或转移性分化良好胃肠道或肺起源成人非功能性神经内分泌肿瘤	EMA	欧盟该适应症的第一个获批的药物。