

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第29期
(总第29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

JCI: 抗体-药物偶联靶向 CD46 清除多发性骨髓瘤细胞	2
Dev Cell: 神经信号分子或可成为治疗糖尿病的新武器	2
Cancer Res: 基质衍生的胰岛素样生长因子驱动胰腺癌化疗抵抗	3
NCB: 创新药物设计改善乳腺癌治疗	3
Nat Med: 检测循环肿瘤细胞预测肺癌化疗效果	4
Nature: 基因编辑新技术有望治愈基因缺陷病	4

院内成果

Cell Res: 基础医学院张良研究组解析脂肪酸合成途径的结构功能	5
Nat Commun: 基础医学院易静研究组阐释核仁应激的感应机制	5

药物研发

武田全球首个口服蛋白酶体抑制剂 Ninlaro 获欧盟有条件批准, 二线治疗多发性骨髓瘤	6
百时美 Opdivo 获欧盟批准治疗经典霍奇金淋巴瘤	6
梯瓦 Trisenox 获欧盟批准一线治疗急性早幼粒细胞白血病	6
葛兰素史克/强生每月注射一次的长效 HIV 疗法 cabotegravir/rilpivirine 进入 III 期临床 开发	6

政策动向

2016 精准医疗重要事件	7
---------------------	---

(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 11 月 28 日

前沿进展

JCI : 抗体-药物偶联靶向 CD46 清除多发性骨髓瘤细胞

美国加州大学旧金山分校的研究人员发现了一组抗固有免疫系统负调控因子 CD46 的人类单克隆抗体,并构建了抗体-药物联合体。

研究人员发现抗 CD46 联合体药物能够强力抑制骨髓瘤细胞系的增殖同时对正常细胞没有影响,该药物还能够强力抑制肿瘤异种移植模型体内骨髓瘤的生长。研究人员还从骨髓中获得原代骨髓瘤细胞,再进行联合体药物治疗能够诱导细胞发生凋亡,但是并没有影响非肿瘤单核细胞的活性。

CD46 基因位于 1q 染色体上,大多数发生复发的骨髓瘤病人都经历了基因扩增。研究人员发现发生基因扩增的病人其骨髓瘤细胞表面的 CD46 表达水平显著高于携带正常 1q 拷贝数的病人。因此根据 CD46 的基因扩增情况可以帮助病人选择 CD46 靶向治疗方法。

这些结果表明 CD46 是应用抗体疗法治疗多发性骨髓瘤的一个潜在靶点,特别是对于那些 1q 染色体发生基因扩增的病人,该研究为多发性骨髓瘤的治愈提供了新的可能。

Antibody-drug conjugate targeting CD46 eliminates multiple myeloma cells

<https://www.jci.org/articles/view/85856/pdf>

Dev Cell : 神经信号分子或可成为治疗糖尿病的新武器

美国约翰斯霍普金斯大学的研究人员最近发现一条经典的神经信号途径可以帮

助控制血液中的葡萄糖水平,有助于开发新的糖尿病治疗方法。研究人员证明一种调节神经细胞发育的蛋白能够促进胰岛细胞释放胰岛素,帮助控制血糖水平。

众所周知有时神经元和胰腺β细胞在一些分子组成和信号受体方面会存在许多相似性。受体是位于细胞表面应答特殊化学信号的蛋白分子,在细胞信号途径中发挥重要作用。而神经元和胰腺β细胞都有接收神经营养因子(NGF)的受体。

研究人员表示他们进行该研究的一个目的就是想要弄清楚这些神经营养因子在神经系统之外到底发挥什么作用。通过研究他们发现血液中葡萄糖水平升高会引起 NGF 从胰腺的血管中释放,NGF 信号随后促进胰腺β细胞改变细胞骨架结构将胰岛素分泌到血液中。虽然β细胞也能够合成 NGF,但是研究人员发现能够促进胰岛素分泌的是从血管中释放出来的 NGF。

借助基因工程小鼠和阻断β细胞 NGF 信号途径的药物,研究人员发现这条经典的神经信号途径对于增强小鼠体内胰岛素分泌和葡萄糖耐受是十分必要的。非常重要的是,研究人员发现 NGF 增强胰岛素分泌应答高血糖的这种能力在人类β细胞中也会发生。

目前还不清楚该系统在糖尿病患者体内如何受到影响。研究人员对处于糖尿病前期的人其体内这条信号途径是否也发生紊乱非常感兴趣。进一步确定 NGF 或结合并激活胰腺 NGF 受体的小分子是否能够用于 2 型糖尿病治疗有非常重要的意义。

Neurotrophin Signaling Is Required for Glucose-Induced Insulin Secretion

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153458071630716X>

Cancer Res :基质衍生的胰岛素样生长因子驱动胰腺癌化疗抵抗

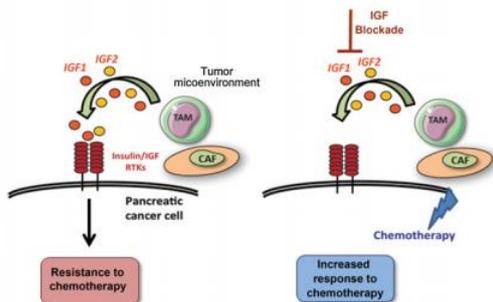
英国利物浦大学最近研究发现了人体中胰腺癌细胞抵抗化疗的一种新机制。

肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 和成纤维细胞都是存在于实体肿瘤中的非癌化细胞, 包括胰腺癌。越来越多的证据表明 TAM 和成纤维细胞能够支撑癌症进展、帮助抵抗治疗并促进癌细胞转移。但是这些细胞如何促进胰腺癌进展, 影响癌细胞对治疗药物的应答到目前为止还没有得到完全了解。

在这项研究中研究人员对 TAM 和成纤维细胞如何促进胰腺癌产生化疗抵抗进行了研究。他们发现这些细胞能够通过分泌胰岛素样生长因子直接促进胰腺癌产生化疗抵抗。这些蛋白能够激活胰腺癌细胞内维持细胞存活的信号通路使得癌细胞能够抵抗化疗药物。对胰腺癌病人的活检样本进行分析发现 72% 病人的肿瘤细胞都激活了维持细胞存活的信号通路。

这些发现揭示了引起胰腺癌抵抗化疗的一个新机制。该研究的目的是理解肿瘤微环境中存在的复杂相互作用, 进一步找到新的治疗靶点。研究人员还在该研究中发现了一个可能更加有效的治疗组合。

Chemoresistance in Pancreatic Cancer Is Driven by Stroma-Derived Insulin-Like Growth Factors
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/early/2016/11/18/0008-5472.CAN-16-1201.full.pdf>



NCB :创新药物设计改善乳腺癌治疗

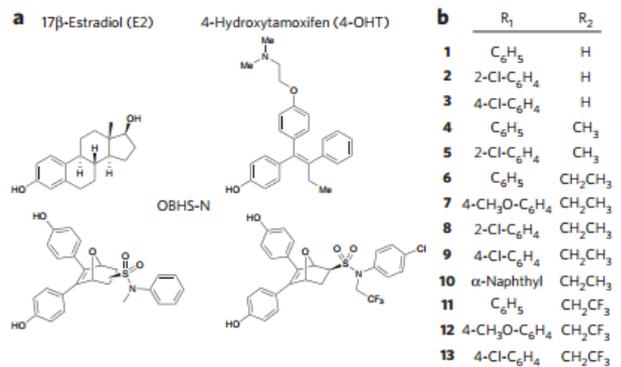
斯克里普斯研究所的科学家们提出了一种新的药物设计策略旨在改变目前乳腺癌治疗中存在的一些问题。这些研究发现表明目前的治疗方法不是阻断雌激素受体的唯一方法也不是最好的方法。

研究人员表示, 找到了一种不同方法让我们能够合成出发挥治疗作用的新药物分子, 该研究的新策略是利用 X 射线晶体成像技术将候选药物与受体的结合过程可视化, 这种成像技术可以用于指导促雌激素受体降解药物的开发, 新开发的药物分子中缺少一个侧链, 可以减低治疗抵抗和其他类型癌症发生的风险。

利用 X 射线晶体成像技术提供的分子快拍照可以看到药物分子的微小变化如何对药物的活性产生影响。该研究提出的药物分子开发策略能够为乳腺癌的预防和治疗找到新的方向。

Full antagonism of the estrogen receptor without a prototypical ligand side chain

<http://www.nature.com/nchembio/journal/vaop/ncurrent/pdf/nchembio.2236.pdf>



Nat Med:检测循环肿瘤细胞预测肺癌化疗效果

英国曼彻斯特大学的科学家们最近一项研究表明,只需要进行一次血液检测就可以预测小细胞肺癌病人对治疗药物的应答情况。研究人员从31名小细胞肺癌病人的血液中分离得到了循环肿瘤细胞,通过对这些细胞进行分析,他们发现治疗前检测到的遗传缺陷模式与病人对化疗药物的应答情况和应答所需时间存在关联。

研究人员还对一些病人体内发生的基因变化进行了研究,这些病人在开始的时候对治疗药物应答良好,但是后来仍然出现了复发。这些病人体内的循环肿瘤细胞与那些对化疗药物不产生应答的病人存在不同的模式,这表明这两种情况下产生的药物抵抗存在不同的机制。

这项研究揭示了如何应用血液样本预测肺癌病人对化疗的应答情况。通过发现病人之间遗传缺陷模式的差异,能够对患有小细胞肺癌的病人如何产生药物抵抗有更进一步的理解。

Molecular analysis of circulating tumor cells identifies distinct copy-number profiles in patients with chemosensitive and chemorefractory small-cell lung cancer

<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/pdf/nm.4239.pdf>

Nature :基因编辑新技术有望治愈基因缺陷病

美国 Salk 研究所研发的一种利用 CRISPR/Cas9 系统的创新型基因编辑技术,可以高效地对不分裂细胞进行基因编辑,为基因缺陷疾病治疗打开了一扇全新的大门。

位点特异性的基因整合一般是通过同源定向修复途径 (homology-directed repair, HDR), 不过它在不分裂细胞中并不适用。

在不分裂的细胞中 (特别是哺乳动物), 另一种双链断裂修复机制——非同源末端连接途径 (non-homologous end joining, NHEJ)——更加活跃。为了对不分裂细胞进行基因编辑, Salk 团队决定从 NHEJ 途径开始入手。

首先, Salk 团队利用 CRISPR/Cas9 系统对 NHEJ 机制进行优化, 使 DNA 可以精确地插入到基因组的目标位置。研究者们创建了一个由核酸混合物组成的插入包, 命名为“不依赖同源性的靶向整合” (homology-independent targeted integration, HITI)。然后, 他们用失活的病毒将含有遗传指令的 HITI 插入包递送到由人胚胎干细胞分化来的神经元中, 插入的基因成功地在神经元细胞中表达。接下来他们将同样的 HITI 插入包递送到成年小鼠大脑的视觉皮层, 目标基因也成功地表达了。

初步实验的成功让他们决定尝试基因替换治疗, 测试这一技术是否可以在患了基因缺陷病——Mertk 基因缺陷的视网膜色素变性——而导致失明的小鼠模型中起作用。这一次, 他们将含有正常 Mertk 基因的 HITI 插入包递送至 3 个礼拜大的小鼠眼睛中, 在小鼠长到 7-8 个礼拜的时候, 分析显示患病小鼠对光线有反应, 并且一系列的测试显示小鼠的视力得到部分恢复。这一阶段性的成果让整个研究小组都很兴奋, 这说明将这一技术用于动物的基因缺陷修复是非常有希望的。

Salk 团队的下一步计划是如何提高 HITI 插入包的递送效率。HITI 技术的优势在于它几乎适合所有的靶向基因工程系统, 所以随着这些系统的安全性和效率不断提高, HITI 插入包的应用也会越来越广。

In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20565.pdf>

院内成果

Cell Res : 基础医学院张良研究组解析脂肪酸合成途径的结构功能

上海交通大学医学院的张良研究组在 cell research 上发表研究成果,解析脂肪酸合成途径的结构功能,加深了我们对于“FAS 系统中脱水过程”的理解,并将可能促进 FAS 异常相关疾病的药物和治疗设计。

这项新的研究,提出了与 holo-ACP 的复合物中 II 型 FAS 脱水酶 FabZ 的一个 2.55Å 晶体结构,它具有高度对称的六聚体-ACP3 化学计量,每个 ACP 结合一个 FabZ 二聚体亚基。进一步的结构分析,结合生物物理和计算结果,揭示了一种新的动态的跷跷板样 ACP 结合,以及用于 FAS 系统中脱水酶模块的催化机制,这是由一个关键的“把关者”残基调节的,其操纵 β 片层的运动。这些研究结果提高了我们对于 FAS 系统中脱水过程的一般理解,可能会促进 FAS 异常相关疾病的药物和治疗设计。

Crystal structure of FabZ-ACP complex reveals a dynamic seesaw-like catalytic mechanism of dehydratase in fatty acid biosynthesis

<http://www.nature.com/cr/journal/vaop/ncurrent/pdf/cr2016136a.pdf>

Nat Commun : 基础医学院易静研究组阐释核仁应激的感应机制

基础医学院生化与分子细胞生物学系易静研究组在最新一期 Nature Communications 在线发表了最新成果,报告

该小组和华东理工大学杨弋小组以及多位合作者利用氧化还原探针和活细胞影像技术研究核仁蛋白 NPM1 感应核仁应激的工作。

易静研究组针对核仁应激激活 p53 的缘由,用活细胞中同时表达氧化还原荧光探针 ro-GFP 和一个荧光标记的名为核磷蛋白 (NPM1) 的核仁蛋白,并在同一细胞实时观察等方法,发现各种不同刺激如饥饿、辐射、低氧、高温和化疗药物放线菌素 D 等均像双氧水一样引起核仁区室的氧化,进而触发 NPM1 从核仁移位到核质。文章通过在同一个活细胞观察野生型和突变型的 NPM1 移位模式以及观察 NPM1 单独或与氧化修饰催化酶融合的蛋白的移位模式,明确了 NPM1 上一个半胱氨酸残基 C275 的氧化(类型为谷胱甘肽化)修饰导致该蛋白与核仁的 rDNA 和 rRNA 解离,离开核仁进入核质。文章最后证明,尽管前人提出的激活 p53 的核仁应激相关蛋白确实参与了该事件,但是,如果 NPM1 滞留于核仁不发生移位,如同文章中制作的突变体 NPM1 那样,那么核仁应激是无法引起 p53 激活的,从而厘清了前人所述多个分子与 NPM1 在介导 p53 激活中的角色关系。由于该论文用实时观察到的核仁氧化以及随后核仁蛋白的氧化和移位来解释核仁应激的感知和应答过程。最近报导化疗药物放线菌素 D 治疗白血病的作用需要与 NPM1 的 C275 结合。因此,核仁应激感应的氧化还原机制不仅为理解核仁的新功能提供线索,还可能解释化疗药物治疗相关白血病的作用原理。

A redox mechanism underlying nucleolar stress sensing by nucleophosmin

<http://www.nature.com/articles/ncomms13599>

药物研发

武田全球首个口服蛋白酶体抑制剂 Ninlaro 获欧盟有条件批准，二线治疗多发性骨髓瘤

日本制药巨头武田 (Takeda) 近日在欧盟监管方面传来喜讯，欧盟委员会已有条件批准口服蛋白酶体抑制剂 Ninlaro (ixazomib)，联合 Revlimid (lenalidomide，来那度胺) 及地塞米松 (dexamethasone)，用于既往已接受过至少一种治疗方案的多发性骨髓瘤 (MM) 成人患者。此次批准，使 Ninlaro 成为欧洲首个也是唯一一个口服蛋白酶体抑制剂。在美国，Ninlaro 于 2015 年 11 月获 FDA 批准，成为全球上市的首个口服蛋白酶体抑制剂。

百时美 Opdivo 获欧盟批准治疗经典霍奇金淋巴瘤，系全球首个获批治疗血液肿瘤的 PD-1 免疫疗法

欧盟委员会近日已批准百时美施贵宝 PD-1 免疫疗法 Opdivo 用于既往已接受自体造血干细胞移植 (ASCT) 及移植后 Adcetris (brentuximab vedotin) 治疗但病情复发或难治的经典霍奇金淋巴瘤成人患者。此次批准，是 Opdivo 在过去不到 2 年时间内治疗 4 种不同类型肿瘤方面在欧盟斩获的第 6 个批文，包括 3 种实体瘤以及此次获批的血液系统恶性肿瘤，Opdivo 也由此成为欧洲首个获批治疗血液肿瘤的 PD-1 免疫疗法。

梯瓦 Trisenox 获欧盟批准一线治疗急性早幼粒细胞白血病

欧盟委员会近日批准以色列制药巨头梯瓦的白血病药物 Trisenox (arsenic trioxide, ATO, 三氧化二砷) 联合维甲酸 (retinoic acid, RA) 用于新确诊的低危或中危急性早幼粒细胞白血病的一线治疗。之前，Trisenox 已于 2002 年获欧盟批准用于存在 t (15,17) 易位和/或存在 PML/RAR α 融合基因的复发性或难治性急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者的治疗。此次适应症扩展，首次为新确诊的低危或中危急性早幼粒细胞白血病 (APL) 群体提供了一种完全无化疗的有效治疗方案，在显著提高患者生存率的同时可避免化疗相关副作用，标志着欧洲 APL 临床治疗的一个重大进步。

葛兰素史克/强生每月注射一次的长效 HIV 疗法 cabotegravir/rilpivirine 进入 III 期临床开发

药物研发公司 ViiV Healthcare 近日宣布，已启动两项 III 期临床研究，评估一种实验性长效注射 HIV 疗法 (cabotegravir/rilpivirine, CAB/RPV) 用于 HIV-1 感染者的治疗。该长效注射 HIV 疗法由 ViiV 的 cabotegravir 和强生的 rilpivirine 组成，每月一次肌肉注射 (IM) 给药。其中，rilpivirine (RPV, 利匹韦林) 是一种长效非核苷逆转录酶抑制剂，cabotegravir (CAB) 则是一种长效 HIV-1 整合酶链转移抑制剂。目前，该长效注射 HIV 疗法正由 ViiV 与强生旗下杨森制药 (Janssen) 合作开发。

政策动向

2016 精准医疗重要事件

2016年2月,美国爱荷华大学的研究人员应用个性化蛋白组学为一患有眼部疾病的病人成功制定了精准治疗策略,并将相关研究结果发表在 JAMA Ophthalmology 上,在精准诊断治疗方面迈出了重要一步。

3月5日,精准医疗(基因组学)入选“十三五”100个重大项目。3月8日,《科技部关于发布国家重点研发计划精准医学研究等重点专项2016年度项目申报指南的通知》3月8日公布,拉开了精准医疗重大专项科研行动的序幕。国家指南明确,精准医疗将是今年优先启动的重点专项之一,并正式进入实施阶段。

4月15日,国家卫计委和科技部组织了生物医药、生物信息大数据和临床医学等专业领域的30余位专家,以及中国科学院、总后卫生部和国家自然科学基金委员会等部门的领导,共同研讨精准医学研究计划的实施原则、目标及重点内容,谋划我国医学发展战略。

5月,澳大利亚首相宣布了零儿童癌症计划。该计划旨利用基因组技术为目前无法治愈的儿童癌症提供个性化治疗策略。

6月,白宫颁布了一份关于精准医疗计划相关的数据安全框架草案,草案中建议精准医疗的参与者应当设立基于总体风险的安全预案并建立相应的管理体制保证数据安全。同时白宫还要求参与机构寻找第三方机构帮助其测试并确认现有数据的安全性。

6月25日,国家科技管理信息系统公共服务平台发布《关于对国家重点研发计划“精准医学研究”2016年度项目安排进行公示的通知》,将“精准医学研究”重点专项拟进入审核环节的2016年度项目信息进行

公示。61个项目进入公示名单,中央财政经费支持总计达6.4亿元。

6月底,法国政府宣布投资6.7亿欧元启动基因组和个性化医疗项目,并将其命名为:法国基因组医疗2025(France Genomic Medicine 2025)。该项目以提高国家医疗诊断和疾病预防能力为整体目标,预计在全国范围内建立12个基因测序平台,2个国家数据中心。

7月7日,FDA发布两个指导草案“基于NGS技术的针对生殖系疾病的体外诊断的FDA监督标准”“使用公共人类基因遗传差异数据库来支持以NGS技术为基础的体外诊断的临床有效性”,旨在进一步加速精准医疗计划的推动。

7月初,奥巴马宣布财年投入5500万美金建立精准医疗公用数据库,该数据库将涵盖超过100万位志愿者的详细健康信息用于疾病的研究与个性化药物和疗法的开始。

7月,由国家发改委牵头、浙江省发改委发布了《浙江省基因检测技术应用推广示范中心建设方案》,正式批复“泛生子基因检测技术应用”等示范中心的建设,并计划于2017年完成建设。

7月8日,Nature Reviews Cancer发表综述揭示了生物标志物在精准医疗领域中的发展现状,以肺癌为例概述了四种有前景的生物标志物,同时对国家级精准医疗研究面临的挑战进行解析。四种生物标志物为:肿瘤免疫和微环境生物标志物,遗传变异生物标志物,上皮间质转化相关的生物标志物,治疗抗性和易感性生物标志物。

9月,两篇把“精准医疗”推上审判台的文章引起了人们的广泛注意。一篇发表在自然杂志上,另一篇在新英格兰医学杂志上,两篇文章总结了最近发表的一些肿瘤个性化治疗的临床结果,不过都给出很悲观的评论。

10月21日,中美检验大师论坛于上海举行,论坛邀请了中美检验领域专家,共话“精确检验,精准医疗”。会议上,多位专家以个体化诊疗为基础,通过先进的检测技术介绍,强调了精准医疗的重要性。