

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2017

第19期  
(总第52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

Science: 研究发现肿瘤细菌能降解癌症药物 .....	2
Sci Signal: 成功鉴别出抵御肺癌的新型靶点 .....	2
Sci Transl Med: 帮助癌症扩散的血管或能增强免疫疗法的疗效 .....	3
PNAS: 新型药物普乐沙福或能有效阻断癌症对抗血管生成疗法的耐受性 .....	3
Nat Genet: 成功开发出首个炎症肠病预测模型 .....	4
Sci Transl Med: 鉴定出血管是糖尿病的治疗靶标 .....	4
JBC: 鉴别出机体慢性炎症和糖尿病发生的关键分子关联 .....	5
Science: 一种三特异性抗体三管齐下有望阻止 HIV 感染 .....	5

### 药物研发

新药组合 Venclexta 和 Rituxan 治疗白血病效果积极 .....	6
首个 TSLP 抗体显示哮喘疗效 .....	6
基因泰克 6 亿美元重磅药物的仿制药横空出世 .....	6
FDA 批准拜耳靶向抗癌药 Aliqopa 三线治疗滤泡性淋巴瘤 .....	6
FDA 批准癫痫药物 BRIVIACT 单一疗法 .....	6
FDA 授予 Motif Bio 新型抗生素 iclaprim 孤儿药地位 .....	7
首款 RNAi 药物 patisiran 有望近期上市 .....	7

### 政策动向

中国“脑计划” 预计年底出台 .....	7
----------------------	---

( 周刊 , 内部参考 )

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期 : 2017 年 9 月 21 日

021-63846590-778045

## 前沿进展

### Science : 研究发现肿瘤细菌能

#### 降解癌症药物

以色列魏茨曼科学研究所的研究团队发现癌细胞内的细菌会摧毁一些药物,使其变得无效。此项发现或许可解释为何药物“吉西他滨”在治疗胰腺癌患者时极少能成功。

在 113 名胰腺癌患者中,有 3/4 的活体组织检查发现了摧毁“吉西他滨”的细菌。研究团队探究了为何健康细胞会变成癌细胞的“共犯”,从而通过某种方式帮助它们抵抗药物。他们无法解释为何一组特定的皮肤细胞会阻止“吉西他滨”杀死附近的癌细胞。

在分析了 113 个胰腺癌组织的样本后,研究人员发现,有 86 个感染了能制造胞苷脱氨酶的细菌类型,其中包括大肠杆菌、沙氏门菌等很常见的细菌。在随后接受测试的 2674 个细菌种类中(一些已知生活在人体内),有 11% 的细菌能产生胞苷脱氨酶;近一半无法产生这种酶;其他的细菌会制造无法降解药物的其他形式的酶。此项发现同其他实验室获得的细菌感染会阻碍化疗的结果相一致。在随后的试验中证实,抗生素能阻止细菌摧毁“吉西他滨”。

Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017 Sep 15;357(6356):1156-1160.

### Sci Signal : 成功鉴别出抵御肺

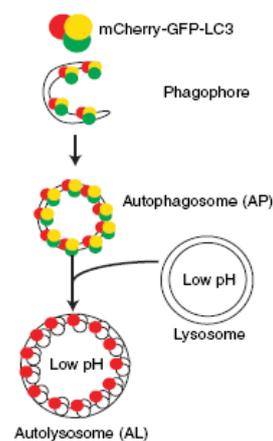
#### 癌的新型靶点

波士顿大学医学院的研究人员通过研究在非小细胞肺癌癌细胞中鉴别出了一种名为 miR-124 的分子,该分子或在癌细胞的命运决定中扮演着调节性的角色,其能够帮助确定癌细胞的特殊亚型是否会经历程序性细胞死亡过程,相关研究或为后期研究人员开发抵御非小细胞肺癌的新型靶向疗法提供新的思路。

通过对人类肺癌衍生细胞系进行分析,研究人员确定了两种肺癌细胞亚型的特性,当对比了生物化学特性后研究人员发现,miR-124 分子或许在级联放大信号中扮演着关键角色,这种信号能够帮助确定特殊类型癌细胞死亡还是存活。

研究人员希望本文研究能够帮助他们在临床前以及早期临床试验中有效靶向治疗非小细胞肺癌患者,然而后期他们还需要进行更多的研究来深入揭示潜在治疗靶点。

Regulation of autophagy, NF- $\kappa$ B signaling, and cell viability by miR-124 in *KRAS* mutant mesenchymal-like NSCLC cells  
<http://stke.sciencemag.org/content/10/496/eaam6291/tab-pdf>



## Sci Transl Med :帮助癌症扩散

### 的血管或能增强免疫疗法的疗效

芝加哥大学、洛桑大学及瑞士联邦理工学院的研究人员通过研究发现,通常被认为能够促进癌细胞从原发性位点扩散到其它位点的淋巴管或许有其另外一面特征。

研究人员发现,在接受检查点抑制剂治疗的患者机体中,淋巴管的生成会明显增强癌症免疫疗法的效果,一些诸如易普利姆玛(Ipilimumab)和纳武单抗(Nivolumab, Opdivo)的检查点抑制剂药物能够帮助激活机体抵御肿瘤的免疫反应;研究者指出,淋巴管生成还能够增强免疫系统的主要抗癌工具—T细胞,从而促进T细胞浸润到肿瘤中杀灭癌细胞。

这项研究中阐明了淋巴系统在癌症疗法中所扮演的特殊角色,淋巴管的生成部分是由化学信号、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)所驱动的,而这两种物质和癌症转移及患者较差的预后又直接相关,同时也能够促进肿瘤微环境发生免疫抑制。

VEGF-C同时也被认为对癌症患者有害,研究者认为,阻断VEGF-C或许就能够通过移除抑制T细胞杀灭肿瘤细胞的因子来增强癌症免疫疗法的治疗效果,这就是研究人员最初的假设,但研究人员通过对小鼠进行研究,随后在两项对黑色素瘤患者的临床试验中所得到的研究结果改变了他们的想法。

在所有试验中,研究者发现,在进行免疫疗法之前,血液中VEGF-C的水平不仅能够帮助预测癌症疫苗所产生的免疫反应的广度和质量,还能够对患者针对联合检查点

阻断剂疗法所产生的长期反应进行分类,同时也能够帮助研究人员调查利用血清中的VEGF-C作为免疫疗法候选者的一种可预测的生物标记物。

Manuel Fankhauser, Maria A. S. Broggi, Lambert Potin, et al. Tumor lymphangiogenesis promotes T cell infiltration and potentiates immunotherapy in melanoma. *Science Translational Medicine* (2017), DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4712

## PNAS : 新型药物普乐沙福或能

### 有效阻断癌症对抗血管生成疗法

#### 的耐受性

麻省总医院的研究人员发现一种新型策略来改善血管生成抑制剂的效率。在今年早期发表的一份研究报告中,研究人员阐明了抗血管生成疗法干扰机体抵御结直肠癌免疫反应的分子机制,如今又描述了一种新的途径来诱导产生免疫抑制的肿瘤微环境,这种通路或能被这种药物所阻断。

研究人员在早期证实了抗VEGF疗法能够增加结直肠癌小鼠模型机体中CXCR4和CXCL12分子的表达水平后,他们还检测了FDA批准的药物CXCR4抑制剂普乐沙福(AMD3100)在阻断该通路中的效果,结果发现,加入AMD3100后能够明显增强抗VEGF疗法的效用,同时还能够减缓抗VEGF疗法诱导的T细胞水平下降的表现。研究者发现,在肿瘤微环境中,CXCR4主要会在单核细胞和中性粒细胞中进行表达,而且利用AMD3100阻断相应通路后就能够明显降低免疫抑制性非典型单核细胞和中性粒细胞的进入,从而改善治疗效果。

研究人员表示,非典型单核细胞在结

直肠癌中所扮演的免疫抑制角色或许能够促进后期我们对其它类型癌症以及炎症性疾病的研究,从而帮助开发出更多新型的治疗手段。当 AMD3100 能够破坏抗 VEGF 疗法所诱导的先天性免疫细胞的积累时,其或许并不会影响这些重要细胞的基础水平,这或许就能够有效促进研究结果向临床实践的有效转移。

Targeting CXCR4-dependent immunosuppressive Ly6C<sup>low</sup> monocytes improves antiangiogenic therapy in colorectal cancer

<http://www.pnas.org/content/early/2017/09/11/1710754114.full.pdf>

## Nat Genet : 成功开发出首个炎症性肠病预测模型

美国西奈山伊坎医学院等机构的研究人员利用一种深度多组学的方法对炎症性肠病的免疫组分进行了特性分析,相关研究结果或能帮助阐明参与炎症性肠病发病过程的生物学网络,同时也为开发治疗炎症性肠病的新疗法提供了新的线索和希望。

研究人员利用收集自不同阶段炎症性肠病的不同患病群体的多种类型数据进行研究分析,其中包括 DNA 改变、基因表达、调节性元件以及临床信息等,深度分析能够帮助研究人员模拟炎症性肠病发生过程中参与免疫组分调节的精确生物学网络,从而开发出首个准确预测炎症性肠病发生的模型。

Lauren A Peters, Jacqueline Perrigoue, Arthur Mortha, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nature Genetics* (2017) doi:10.1038/ng.3947

## Sci Transl Med : 鉴定出血管是

### 糖尿病的治疗靶标

美国斯坦福大学、耶鲁医学院和斯隆凯特林癌症纪念中心的研究人员鉴定出一种分泌的蛋白,即 apelin (APLN),在调节脂肪酸跨过血管中的作用。这项研究为提供在未来开发 2 型糖尿病疗法的潜在靶标给予了新的见解。

人们早就知道蛋白 APLN 对人体的葡萄糖使用和胰岛素反应产生积极的影响。然而,其背后的生物学机制还未得到充分理解。通过利用小鼠和人体样品开展实验,研究团队发现 APLN 蛋白的受体主要在血管内皮细胞中表达。在血管内皮细胞缺乏这种受体的小鼠中,这些研究人员观察到过量的脂肪酸在组织中积累和 APLN 蛋白的有益代谢作用完全丧失。这些小鼠也产生胰岛素抵抗性,即一种能够导致血糖水平增加和 2 型糖尿病的症状。

这些发现揭示了 APLN 蛋白和它的受体如何调节葡萄糖-胰岛素平衡。它们也指出这种通路是调节代谢和治疗 2 型糖尿病的疗法的潜在靶标。重要的是,考虑到之前的研究描述了 APLN 蛋白对动脉粥样硬化的预防作用,在未来利用这种通路开发治疗糖尿病的新疗法可能为降低这种破坏性疾病的心血管并发症提供额外的好处。

Endothelial APLNR regulates tissue fatty acid uptake and is essential for apelin's glucose-lowering effects  
<http://stm.sciencemag.org/content/9/407/eaad4000/tab-pdf>

## JBC : 鉴别出机体慢性炎症和糖

### 尿病发生的关键分子关联

马里兰大学医学院的研究人员阐明了炎症如何诱发糖尿病的关键分子机制。此前研究中,研究人员对两种分子进行了重点研究,分别是胰岛素受体底物1(IRS-1)和胰岛素受体底物2(IRS-2)。随着时间延续,研究人员开始慢慢注意到很多既患2型糖尿病又患慢性炎症的患者,引发慢性炎症的原因很多,包括机体老化、肥胖、高糖分摄入等,这些因素都会增加个体患糖尿病的风险。研究者表示,似乎名为IRAK1(白介素-1受体相关激酶-1)的基因扮演着关键角色,如今研究者发现炎症能够激活IRAK1,而且这种酶类还能够通过阻断IRS-1来阻断肌肉中的胰岛素信号,从而就能够明显降低肌肉中胰岛素代谢葡萄糖的能力。

随后研究人员对遗传工程化修饰后缺失IRAK1的小鼠进行研究,他们发现,相比正常小鼠而言,IRAK1缺失的小鼠肌肉中胰岛素敏感性的水平往往较高,于是研究者推测,较高的IRAK1活性似乎在人类机体中也是缺失的,其能够增加胰岛素的耐受性,尤其是肌肉,这或许就能够给研究人员提供线索来有效改善糖尿病患者机体的胰岛素耐受性。

最后研究者表示,未来我们或许会对糖尿病患者进行研究分析来观察其机体中是否存在IRAK1基因,某些患者或许会存在有活性的IRAK1基因,而其他患者机体中IRAK1基因的活性或许会丧失;未来或许能够根据患者体重的降低或其它预防性的措

施来预测其机体胰岛素的耐受性如何,此外,未来研究人员还将通过更为深入的研究来寻找能够有效抑制IRAK1活性的新型药物。  
Deletion of interleukin 1 receptor-associated kinase 1 (Irak1) improves glucose tolerance primarily by increasing insulin sensitivity in skeletal muscle.  
<http://www.jbc.org/content/292/29/12339.long>

## Science : 一种三特异性抗体三

### 管齐下有望阻止 HIV 感染

美国国家卫生研究院(NIH)和法国制药公司赛诺菲的研究人员开发一种三特异性抗体(three-pronged antibody, trispecific antibody)要比用来制造这种三特异性抗体的单一天然抗体更好地让猴子免受两种人猴嵌合免疫缺陷病毒(SHIV)菌株的感染。目前,研究人员正在计划在健康人群和HIV感染者中开展这种三特异性抗体的早期临床试验,希望它最终能够被用来长期地预防和治疗HIV。通过与HIV的3个不同位点结合,相比于单一的天然抗体,这种病毒应当更难躲避这种三特异性抗体。

研究人员在实验室中测试了几十种双特异性抗体和三特异性抗体以便发现表现最佳的组合。他们利用赛诺菲公司的专利技术将三种天然的HIV抗体结合在一起,形成三特异性抗体,其中最为成功的三特异性抗体将广泛和HIV抗体VRC01、PGDM1400和10E8v4的独特结构结合在一起。赛诺菲公司正在制造这种三特异性抗体,计划2018年底开始在健康人体内开展的I期临床试验。  
Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques.  
<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/09/19/science.aan8630/tab-pdf>

## 药物研究

### 新药组合 Venclexta 和

### Rituxan 治疗白血病效果积极

艾伯维 (AbbVie) 近日宣布, 其与罗氏 (Roche) 共同开发的 Venclexta (venetoclax, 欧洲商品名为 Venclyxto) 与 Rituxan (rituximab) 联合使用, 在治疗复发性/难治性慢性淋巴性白血病 (CLL) 的 III 期临床实验中, 显著延长了无进展生存期, 达到了 III 期临床试验的主要终点。Venetoclax 是一款 B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 抑制剂, 旨在选择性抑制 BCL-2 的功能, 恢复细胞的通讯系统, 让癌细胞自我毁灭, 达到治疗肿瘤的目的。Rituximab 则是一款经典的抗癌药, 能靶向 B 细胞表面的 CD20, 促使恶性 B 细胞的死亡。

### 首个 TSLP 抗体显示哮喘疗效

阿斯列康和合作伙伴安进宣布他们 TSLP 抗体 tezepelumab (又名 AMG 157, MEDI9929) 在一个 II 期临床显示疗效。这个叫做 PATHWAY 的 II 期临床招募 383 名严重哮喘患者, 在标准疗法背景上使用 3 个剂量的 tezepelumab 与安慰剂比较, 结果三个剂量组分别比安慰剂降低 61%、71%、66% 的哮喘恶化率。这是第一个显示可靠疗效的 TSLP 抗体, 据估计 AZN 可能依此数据申请加速审批, 如果一切顺利这个产品可能成为 50 亿美元的超重磅药物。

### 基因泰克 6 亿美元重磅药物的仿

### 制药横空出世

近日, 安进 (Amgen) 和爱力根 (Allergan) 宣布, FDA 批准了公司旗下基因泰克 (罗氏) 阿瓦斯丁 (Avastin) 的仿制药 Mvasi 治疗非鳞状细胞肺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤、转移性肾细胞癌以及宫颈癌转移癌的化疗联合化疗的用途。Mvasi 获批对于抗癌仿制药行业来说是一个重要的里程碑事件。

### FDA 批准拜耳靶向抗癌药

### Aliqopa 三线治疗滤泡性淋巴瘤

德国制药巨头拜耳 (Bayer) 近日宣布, FDA 已批准靶向抗癌药 Aliqopa (copanlisib) 60mg 小瓶装注射液, 用于既往已接受至少 2 种系统性疗法治疗后病情复发的滤泡性淋巴瘤 (FL) 成人患者。FDA 基于总缓解率 (ORR) 数据对这一适应症进行了加速批准。copanlisib 是一种新颖的静脉注射型泛 I 类磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 抑制剂, 针对恶性 B 细胞中表达的 PI3K- $\alpha$  和 PI3K- $\delta$  异构体具有主要的抑制活性。

### FDA 批准癫痫药物 BRIVIACT

### 单一疗法

9月15日, 优时比 (UCB) 公司宣布, FDA 已经批准了 BRIVIACT (布瓦西坦) 的补充新药申请 (sNDA), 该药物将可以作为 16 岁以上癫痫患者局部 (局灶性) 发作 (POS) 的单一疗法。布瓦西坦可以控制癫痫患者 POS, 并可以在第一天以治疗剂量开始服用。

## FDA 授予 Motif Bio 新型抗生

### 素 iclaprim 孤儿药地位

FDA 近日已授予新型抗生素 iclaprim 治疗囊性纤维化 (CF) 患者金黄色葡萄球菌肺部感染的孤儿药地位。iclaprim 作用机理与目前的大多数其他抗生素作用机理均不相同。该药旨在开发用于针对其他抗生素 (包括甲氧苄氨嘧啶, trimethoprim) 已产生抗药性的细菌感染的治疗。在体外试验中, iclaprim 针对多属葡萄球菌革兰氏阳性临床分离株均表现出强大的活性, 包括甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (MSSA) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)。

## 首款 RNAi 药物 patisiran 有望

### 近期上市

美国生物技术公司 Alnylam 宣布其 RNAi 药物 patisiran 在一个家族性淀粉样多发性神经病变 (FAP) III 期临床达到一级、二级终点, 这是 RNAi 药物首次在 III 期临床达到主要临床终点。这个名为 Apollo 的试验招募 225 名患者, 使用 18 个月一级终点 mNIS+7 和二级终点 NorfolkQoL 都显著下降, 显示该药物不仅减缓疾病恶化, 还可能在逆转疾病。最重要的是 patisiran 似乎没有遇到困扰 RNA 药物的安全性问题, 具体数据在 11 月的会议公布。

## 政策动向

### 中国“脑计划”预计年底出台

中国“脑计划” (脑科学研究计划) 计划今年年底推出。该计划经过三年多酝酿, 已经作为重大科技项目被列入“十三五”规划。早在 2015 年, 中国科学家就对脑科学与类脑研究在中国“一体两翼”的部署达成初步共识。所谓“一体”, 就是以阐释人类认知的神经基础 (认识脑) 为主体和核心; “两翼”是指脑重大疾病的研究及通过计算和系统模拟推进人工智能的研究。

中国“脑计划”的投资规模将与美国“脑计划”相当, 但具体细节尚未敲定, 中国政府将会投入巨资, 民营资本也有望参与。美国与欧盟的“脑计划”投资总规模预期分别为 60 亿美元和 10 亿欧元 (约合 12 亿美元), 期限则都长达 10 年。“脑计划”的推出, 不仅能帮助科学家更好地认识阿尔茨海默综合征、抑郁等疾病的病因, 对于中国人工智能 (AI) 的发展也有极大好处。

