

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第22期
(总第55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

Nature: 阐明乳酸在促进肿瘤生长中的作用	2
Nature: 利用小分子抑制剂靶向无药可靶向的癌症	2
Science: 揭示作为细胞废弃物的氨竟促进乳腺癌生长	3
Science: 揭示肾上腺素能神经促进前列腺癌产生机制	3
Sci Rep: 鉴别出肺癌免疫疗法新靶点	4
Oncotarget: 找到治疗甲状腺癌的新方法	5
Immunity: 成功鉴别出能限制癌症免疫疗法效果的特殊“制动机制”	5
Nat Commun: 发现帕金森疾病新机制	6
Cell: 鉴定出新型胰岛素敏感剂	6
Sci Transl Med: 发现ALK 介导脓毒症发病全新机制	7
Nat Commun: 成功实现将机体大脑细胞转化成为皮肤细胞	7
Science: 首次解析出多巴胺受体D4的高分辨率结构	8

药物研发

FDA批准强生重磅抗炎药Simponi Aria两个新适应症	9
诺华靶向抗癌组合疗法Tafinlar+Mekinist在美国斩获第三个突破性药物资格	9
强生四合一HIV新药Symtuza在欧盟批准上市	10
FDA授予武田&Tigenix首创干细胞疗法Cx601孤儿药地位	10

(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

Nature :阐明乳酸在促进肿瘤生

长中的作用

美国普林斯顿大学、加州大学圣地亚哥分校、新泽西罗格斯癌症研究所等机构的研究人员发现循环乳酸 (circulating lactate) 而不是葡萄糖是肿瘤和大多数正常组织中的主要代谢燃料来源。循环乳酸被用来产生能量, 释放出葡萄糖来支持在肿瘤生长中发挥着重要作用的其他代谢功能。

人们知道的很多关于癌症中的营养物使用的知识都来自于对在人工培养基中培养的癌细胞的研究。这并不代表着肿瘤依赖的由循环血液提供的真实营养物。虽然在技术上具有挑战性, 但是这些研究人员选择在人工培养基中确定肿瘤的营养物使用。他们吃惊地发现通常被认为是代谢废弃物的乳酸是几种侵袭性肿瘤的主要营养物来源。他们也了解到这种循环乳酸被肿瘤用来产生在它们生长中起着重要作用的能量。

利用经过基因改造的肺癌和胰腺瘤小鼠模型和质谱技术, 研究人员研究了肿瘤和正常组织中的营养物使用。他们发现循环乳酸而不是葡萄糖是三羧酸循环 (TCA) 和能量的主要来源。基于之前对体外培养的癌细胞使用的营养物的研究, 这是一个出乎意料之外的发现。了解促进肿瘤生长的营养物是靶向癌症代谢的第一步。研究肿瘤代谢而不是人工培养基中分离的肿瘤细胞能够发现生理学上具有重要意义的可作为癌症治疗潜在靶标的代谢弱点。

Sheng Hui, Jonathan M. Ghergurovich, Raphael J.

Morscher et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*, Published online 18

October, doi:10.1038/nature24057

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature24057.pdf>

Nature :利用小分子抑制剂靶向

无药可靶向的癌症

英国癌症研究中心等机构研究人员发现一种靶向关键的之前被认为是“无药可靶向的 (undruggable)” 癌症相关蛋白的新方法, 开发出的两种新的特异性的小分子抑制剂能够结合到一种控制肿瘤抑制蛋白 p53 稳定性的酶上, 并让它失活。

研究人员研究了细胞内的泛素-蛋白酶体系统, 该系统调节着包括 p53 在内的一系列蛋白的周转。通过着重关注这个系统中的酶 USP7, 研究人员能够展示这两种抑制剂如何利用这种酶中的一个独特的结合位点。这导致一连串事件, 最终让 p53 重新活化。

该研究表明靶向这些“无药可靶向的”蛋白的方法就是特异性地靶向控制它们的酶。将这一发现与这些酶的详细三维结构和它们的潜在靶标结合在一起, 意味着这可能成为开发靶向它们和它们控制的蛋白的起始点。通过扩展这种药物发现方法, 研究人员希望开辟出靶向导致癌症产生的其他蛋白以及那些导致神经退化和免疫疾病等其他慢性疾病的蛋白的方法。

Andrew P. Turnbull et al. Molecular basis of USP7 inhibition by selective small-molecule inhibitors. *Nature* (2017), doi:10.1038/nature24451

<https://www.nature.com/nature/journal/v550/n7677/pdf/nature24451.pdf>

Science : 揭示作为细胞废弃物的

的氨竟促进乳腺癌生长

美国哈佛医学院和布罗德研究所的研究人员报道, 乳腺癌循环利用氨, 即细胞代谢的一种废弃物, 并且利用它作为氮源促进肿瘤生长。这些发现表明氨的存在加快体外培养的乳腺癌细胞增殖, 而且抑制氨代谢能够阻止小鼠体内的肿瘤生长。这一发现揭示了氨在癌症中所扮演的生物学角色, 并可能有助于设计新的治疗策略来减缓肿瘤的生长。

为了研究肿瘤如何处理高浓度的氨, 研究人员使用了一种对谷氨酰胺中的氮元素进行标记的技术。当谷氨酰胺在细胞代谢期间遭受降解时, 含有标记的氮元素的氨作为副产物被释放出来。

为了追踪这种标记的氨的命运, 研究人员分析了乳腺癌细胞和移植到小鼠体内的人肿瘤中的 200 多种细胞代谢物。发现癌细胞高效地循环利用氨, 将它整合到多种组分——主要是谷氨酸, 即蛋白的一种基础的构成元件, 以及它的衍生物中。在癌细胞中, 大约 20% 的谷氨酸含有这种标记的氮元素。

高浓度的氨似乎加快实验室培养的乳腺癌细胞生长。接触氨的癌细胞在 7 小时内的生长速度是没有接触氨的癌细胞的 2 倍。在三维培养中, 相比于未接触氨的癌细胞, 氨接触让癌细胞的数量和细胞团的表面积增加高达 50%。

在接受人乳腺癌移植的小鼠中, 氨也加快肿瘤生长。研究人员阻断肿瘤中的谷氨酸脱氢酶 (GDH) 的活性时, 它们的生长速度

要比具有完整的 GDH 活性的肿瘤显著减慢。

该发现表明人们应当重新评估氨的生物学作用, 从而为研究通过剥夺肿瘤的必需营养物来阻断肿瘤生长的新方法奠定基础。研究人员如今正在探究氨代谢对癌症的治疗意义。

Jessica B. Spinelli, Haejin Yoon, Alison E. Ringe et al. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. Science, Published online 12 Oct 2017, doi:10.1126/science.aam9305

<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/10/11/science.aam9305/tab-pdf>

Science : 揭示肾上腺素能神经

促进前列腺癌产生机制

美国阿尔伯特-爱因斯坦医学院的研究人员报道某些神经通过启动一种导致肿瘤血管增殖的开关来维持前列腺癌生长。他们早前的首次提出神经促进前列腺癌产生的研究促使他们开展一项探索性研究来测试β受体阻滞剂 (经常用来治疗高血压) 是否能够杀死经确诊患上前列腺癌的男性体内的癌细胞。在这项研究中, 研究人员证实神经刺激新的血管生长从而促进前列腺癌生长, 还证实我们能够阻断神经刺激, 从而阻止新的血管形成。这为治疗前列腺癌提供了一个全新的策略。

研究人员利用一种前列腺癌小鼠模型来确定结缔组织内的神经如何促进前列腺癌生长。在神经纤维释放出去甲肾上腺素之后, 这种激素结合位于血管内表面的内皮细胞上的受体。他们发现与这些受体的结合会启动一种 “血管-代谢开关 (angio-metabolic switch)”, 从而改变细胞代谢葡萄糖的方式。

为了制造新的血管,通常利用氧化磷酸化从葡萄糖中获取能量的内皮细胞如今几乎完全依赖于糖酵解。利用糖酵解代谢葡萄糖是之前在癌细胞中观察到的一种现象。

为了证实去甲肾上腺素在启动这种代谢开关中的作用,研究人员在小鼠模型中剔除了一个编码血管内皮细胞表面上的去甲肾上腺素受体的基因,从而清除了去甲肾上腺素的结合靶标。随后观察到缺乏这种受体的内皮细胞利用氧化磷酸化而不是糖酵解代谢葡萄糖。因此,新血管的形成受到抑制。
Ali H. Zahalka, Anna Arnal-Estapé, Maria Maryanovich et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science*, 20 Oct 2017, 358(6361):321-326, doi:10.1126/science.aah5072
<http://science.sciencemag.org/content/358/6361/305/tab-pdf>

Sci Rep : 鉴别出肺癌免疫疗法

新靶点

瑞士伯尔尼大学医院等机构的研究人员发现,来自肺部肿瘤中的血管周样细胞会表现地行为异常,其不仅会不恰当地支持血管结构,而且还会积极调节机体炎症和免疫反应,相关研究或为研究人员开发治疗间质癌症的新型疗法提供新的靶点。

研究者发现,血管周细胞在肿瘤的进展过程中扮演着关键的角色,这或为研究人员能够提供新型免疫疗法的靶点。这项研究对进行胸外科手术的 NSCLC 患者的样本进行了收集,随后在实验室中我们对这些肺癌样本中的血管周细胞进行分离。

相比来自正常肺部组织的相同细胞类

型而言,来自 NSCLC 患者机体中的血管周细胞往往会表现出多种异常特性,其中一种名为白介素-6 的促炎细胞因子表达上升了,白介素-6 就是一种 PD-L1,而 PD-L1 是一种可命中目标的靶向性免疫检查点抑制剂;相关研究结果表明,非小细胞肺癌患者机体中的血管周细胞能够积极调解机体的炎症和免疫反应。

下一步研究人员想通过研究观察血管周细胞如何完成其支持血管的功能,为了研究其中所涉及的机制,研究者开发了一种能在实验室中进行维护的特殊芯片,血管能够在芯片中生长;随后研究者通过研究发现,利用 NSCLC 衍生的细胞和正常的血管周细胞就能够成功生长出血管组织,但其中存在一个重要的差异,即相比正常的血管组织而言,肿瘤衍生的血管周细胞所长出的血管组织会发生泄露;这就表明,肿瘤的血管周细胞或许并不能充分支持血管的结构,这或许就会增加肿瘤细胞逃逸的可能性。

本文研究首次发现血管周细胞在促进机体促炎性反应和免疫抑制微环境的形成过程中所扮演的重要角色,后期研究人员还将进行更为深入的研究阐明肺癌疗法新型靶点,这或为未来开发新型肺癌靶向性疗法提供了一定的思路 and 希望。

Colette A. Bichsel, Limei Wang, Laurène Froment, et al. Increased PD-L1 expression and IL-6 secretion characterize human lung tumor-derived perivascular-like cells that promote vascular leakage in a perfusable microvasculature model. *Scientific Reports* (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-09928-1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587684/pdf/41598_2017_Article_9928.pdf

Oncotarget : 找到治疗甲状腺

癌的新方法

哈佛医学院的研究者发现, 被 FDA 批准用于治疗乳腺癌的药物 palbociclib 对于治疗耐药性的乳突甲状腺癌有显著地效果。

PRAF 基因的突变是诱发乳突甲状腺癌的遗传原因, 存在 BRAFV600E 突变的患者会接受 vemurafenib 药物的治疗, 以靶向该基因的突变。然而, 大部分一开始对这类药物有响应的患者随着治疗期的延长最终都会产生癌症耐药型, 进而导致癌细胞的生长以及扩散。

该研究发现利用上述两种药物组合治疗能够成为新型的治疗乳突甲状腺癌的方法。此前的研究结果表明, 实验室环境下对 vemurafenib 有耐药性的甲状腺癌细胞缺失了 P16 基因, 这一基因负责限制细胞的过度分裂。因此, 该基因的突变或许导致了甲状腺癌细胞产生对药物的耐受性。

P16 基因控制细胞分裂的方式是组织蛋白复合体 CDK4/6 的形成, 而后者对于 DNA 的复制则十分关键。作者等人认为通过靶向 CDK4/6 复合体或许能够攻克癌细胞的耐药性生长。之后, 他们找到了一种已经被 FDA 批准用于治疗乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂 palbociclib。当研究者们对耐药性细胞进行上述两种药物的联合刺激时, 发现这些药物能够协同作用引发更强的细胞死亡效应。

Zeus A. Antonello et al, Vemurafenib-resistance via de novo RBM genes mutations and chromosome 5 aberrations is overcome by combined therapy with palbociclib in thyroid carcinoma with BRAFV600E, *Oncotarget* (2017). DOI: 10.18632/oncotarget.21262 <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.ph>

[p?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=21262&path\[\]=67657](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=21262&path[]=67657)

Immunity : 成功鉴别出能限制

癌症免疫疗法效果的特殊 “制动机制”

马格德堡大学和波恩大学医院的研究人员通过研究发现了一种此前并未鉴别出 “制动机制”, 这种机制能够限制癌症免疫疗法的效率。

研究人员观察到了中性粒细胞的重要角色, 在癌症小鼠模型中, 中性粒细胞能够抑制 T 淋巴细胞的活性, 从而减弱免疫疗法所产生的治疗效应。

研究者发现, 癌症组织在攻击 T 淋巴细胞时所释放的一种可溶性介导子能够引发中性粒细胞的特性发生意想不到的变化, 研究人员推测, 正常情况下这种机制或能保护机体抵御过度的炎症反应, 然而以免疫疗法为例, 这或许就是相当不幸的了。

此外研究人员还阐明了如何抑制中性粒细胞发生不幸的转变, 这项研究或为后期他们进一步调查和临床试验提供一定的理论支撑, 帮助研究人员未来开发更加有效的新型个体化癌症免疫疗法。

Nicole Glodde, Tobias Bald, Debby van den Boorn-Konijnenberg, et al. Reactive Neutrophil Responses Dependent on the Receptor Tyrosine Kinase c-MET Limit Cancer Immunotherapy. *Immunity* (2017). DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.012 [http://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(17\)30423-5.pdf](http://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(17)30423-5.pdf)

Nat Commun : 发现帕金森疾

病新机制

比利时布鲁塞尔自由大学等机构的研究人员通过研究揭开了帕金森疾病蛋白质 LRRK2 的关键作用机制, 阐明了蛋白质 LRRK2 的二聚化和引发帕金森疾病突变之间的直接关联, 这项研究有望帮助研究人员后期开发治疗帕金森疾病的新型疗法。

研究人员通过研究成功解析了 LRRK2 复合体的特殊结构, 在蛋白质的二聚体或双态中, 蛋白质的激酶部分常常处于活性状态, 而二聚体也就意味着两个相同的蛋白会结合在一起; 以这些信息为研究起点, 研究人员调查了上述结合作用是如何建立的, 随后研究人员在特定的细菌中观察相似蛋白质的结合作用。

LRRK2 的组分—GTPase 酶能够调节整个蛋白质的状态, 其能够帮助确定 LRRK2 蛋白是否处于单独的无活性状态或者活性的“双重”状态; 此外, 研究人员还清楚地阐明了蛋白质二聚化和帕金森疾病种基因突变之间的关联, 这种调节过程或许就能为未来开发治疗帕金森疾病的新药提供靶点。

研究人员表示还需要进行更为深入的研究来理解如何精细操控这个过程, 从而帮助开发治疗帕金森疾病的新型疗法。

Deyaert E, Wauters L, Guaitoli G, et al. A homologue of the Parkinson's disease-associated protein LRRK2 undergoes a monomer-dimer transition during GTP turnover. *Nat Commun*. 2017 Oct 18;8(1):1008. doi: 10.1038/s41467-017-01103-4
<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01103-4.pdf>

Cell : 鉴定出新型胰岛素敏感剂

美国哥伦比亚大学、西奈山医学院和瑞典阿斯利康公司的研究人员发现改善胰岛素敏感性同时避免副作用的新型胰岛素增敏剂。

一种已被研究过的方法是抑制蛋白 FOXO1。动物研究已表明当 FOXO1 遭受抑制时, 肝脏产生更少的葡萄糖。但是正如其他的胰岛素敏感剂(insulin sensitizer)一样, 抑制 FOXO1 也会促进脂质产生。在当前的这项研究中, 研究人员寻找一种部分抑制 FOXO1 的方法, 从而使得葡萄糖水平下降, 但是脂质水平未受影响。

在小鼠体内开展的研究中, 研究人员发现 FOXO1 与蛋白 SIN3A 一起限制脂质产生。这提示着如果我们能够发现作用于 FOXO1 的葡萄糖产生部分同时不会干扰 SIN3A 的分子, 那么我们能够改善胰岛素敏感性, 降低血糖, 同时不会增加脂肪水平。

研究人员通过筛选一百万个小分子, 鉴定出几个仅在肝细胞中发挥预期效果的小分子。他们进一步更加详细地描述这些小分子中的三个, 这有潜力为开发新型胰岛素敏感剂铺平道路。下一步就是在动物试验中优化这些化合物, 并为临床试验奠定基础。

Fanny Langlet, Rebecca A. Haeusler, Daniel Lindén et al. Selective Inhibition of FOXO1 Activator/Repressor Balance Modulates Hepatic Glucose Handling. *Cell*, Published online: October 19, 2017, doi:10.1016/j.cell.2017.09.045
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674\(17\)31139-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674(17)31139-X)

Sci Transl Med : 发现 ALK 介

导脓毒症发病全新机制

广州医科大学附属第三医院联合陆军军医大学发现一项重磅研究成果, 该研究首次揭示了肿瘤相关激酶 ALK, 竟然能够调节免疫细胞 (例如巨噬细胞) 的过度活化, 从而导致脓毒症的发生。更重要的是, 研究人员发现抗肿瘤药物色瑞替尼 (ALK 激酶抑制剂) 能够显著抑制这种免疫系统的过度活化, 降低脓毒症的发生风险。

课题组研究人员利用靶向药物库筛查, 意外地发现抗癌药色瑞替尼 (ALK 激酶抑制剂 LDK378) 能够抑制由细菌等感染引发的 STING 通路活化, 于是科学家猜测 ALK 可能在 STING 通路活化中起到了关键性的作用。

间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 于 1994 年在间变性大细胞淋巴瘤中首次发现, 作为一个强力致癌驱动基因, 它可以启动几个参与细胞增殖和转化的信号转导通路。ALK 基因的不同改变与人体恶性肿瘤的发展有关, 特别是非小细胞肺癌 (NSCLC)。色瑞替尼则是 2014 年美国 FDA 批准用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的转移性非小细胞肺癌的靶向药。

为了进一步探明 ALK 激酶抑制剂在 STING 通路活化中的具体机制, 研究人员利用生物化学和分子生物学技术, 在多种人、鼠巨噬细胞和单核细胞中证明了, ALK 能够直接与表皮生长因子受体 (EGFR) 受体结合, 通过蛋白激酶 B (AKT) 促进 STING 通路活化。也就是说, ALK 在 STING 通

路活化中起到了重要的调节作用。

接下来, 研究人员在脓毒症小鼠模型感染的第 2, 24, 48 以及 72 小时腹腔内重复注射 ALK 抑制剂 (LDK378), 发现小鼠存活率升高, 肺部、小肠组织损伤减少, 同时减少了炎症因子的释放。同样地, 在缺乏 STING 基因的脓毒症小鼠中也观察到了上述现象。证明 ALK 靶向药物 (色瑞替尼) 能够显著控制脓毒症的凶猛病势, 并能够减少脓毒症的发生风险。另外, 研究人员又对比了健康人和脓毒症病人外周血, 验证了在脓毒症病人单核细胞中 ALK-STING 通路的过度活化。

研究人员表示, 鉴于动物模型试验已经证明, ALK 靶向药物色瑞替尼能够显著减少脓毒症的发生风险, 接下来他们准备开展一项针对 ALK 抑制剂抗炎相关的临床试验, 验证药物疗效、确定药物用量和患者耐受情况。

Zeng L, Kang R, Zhu S, et al, ALK is a therapeutic target for lethal sepsis. Sci Transl Med. 2017 Oct 18;9(412). <http://stm.sciencemag.org/content/9/412/eaan5689/tab-pdf>

Nat Commun : 成功实现将机

体大脑细胞转化成为皮肤细胞

以色列特拉维夫大学的研究人员通过研究成功将大脑细胞转化成了皮肤细胞, 文章中研究人员或许能够实现对人类机体中不同成熟细胞功能重新定位的目的, 从而就能够促进这些细胞组成的新生组织和器官的成熟。

研究者对转基因细胞转化为黑色素细胞的过程进行了追踪, 黑色素细胞主要负责

产生皮肤色素,而且其对于机体的听觉系统也非常关键;当细胞开始发育时,其会分化成为具有不同功能的器官,比如骨骼、肠道、大脑等等;本文研究中首次发现,这个过程并不是不可逆转的,他们能够让时光逆转,将在机体中扮演确定功能的成熟细胞转化成为完全不同的细胞类型。

研究者认为,这种新型技术或能消除器官移植患者长时间的等待以及机体对外源性移植器官的免疫排斥,未来或有望帮助成功治愈耳聋,也就是说在机体中采集任何一种细胞,研究人员都能将其转化成为黑色素细胞从而帮助恢复患者的听力,当然这种可能性的确已经超出了科学家们想象的范围了。研究人员对小鼠机体不同部位(比如胃部、肠道等)的细胞进行了采集,随后将这些细胞置于一种能够激活遗传开关 MITF 的溶液中,MITF 是一种小眼畸形相关转录因子(Microphthalmia-Associated Transcription Factor),其主要负责黑色素细胞的产生,通过这种方法,小鼠的胃部细胞就能够被成功转化成为皮肤细胞。

研究者表示,我们所有的基因都位于所有的细胞之中,但遗传机制能够促进其在合适的位置表现出他们最大的潜力,同时剩余的基因就会处于休眠之中,每一种细胞都有其独特的开关,研究人员能够激活 MITF 开关帮助机体通过其它功能的细胞来制造黑色素细胞。完整一代转基因小鼠的诞生或给未来的科学研究带来一定突破,未来研究人员也将会根据这种新型技术来将取自患者机体中的一种组织转化成为另外一种新型组织,从而替代患者自身被损伤的器官,比如,治愈听力缺失就是未来研究者的一个重

要方向,因为黑色素细胞对于机体的听觉系统至关重要。

Danna Sheinboim, Itay Maza, Iris Dror, et al. OCT4 impedes cell fate redirection by the melanocyte lineage master regulator MITF in mouse ESCs. *Nature Communications* (2017). DOI: 10.1038/s41467-017-01122-1
<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01122-1.pdf>

Science : 首次解析出多巴胺受体 D4 的高分辨率结构

美国北卡罗来纳大学教堂山分校、斯坦福大学和加州大学旧金山分校的研究人员解析出一种被称作 D4 的特定多巴胺受体的高分辨率晶体结构,这种分辨率是迄今为止解析出的任何其他的多巴胺受体、血清素受体和肾上腺素受体结构中最高。这一发现允许他们设计一种新的紧密地结合到 D4 受体上但不会结合到他们测试的其他 320 种受体上的化合物。

为了解析出 D4 受体的高分辨率结构,研究人员在三年多的时间里开展一系列实验让它形成结晶。他们让 D4 受体分子溶解于基于水的缓冲液中,随后缓慢地移除水分。随后,为了确保它们是完全静止的以便对它们进行成像,他们采用了多种实验技巧,从而在非常合适的条件下仔细地移除水分,直到它们紧紧地挤在一起形成晶体,接着利用 X 射线轰击形成的晶体。结果就是获得迄今为止第一张超高分辨率的结合到抗精神病药物奈莫必利(nemonapride)上的 D4 受体的结构图。

接着,这些研究人员利用这种新的高分辨率结构和他们开发的计算建模程序,对 60

万种化合物进行虚拟评估。一旦鉴定出 10 种候选化合物很可能是 D4 受体的结合物，他们就在实验室中对它们进行实验测试。他们发现这 10 种化合物中的两种结合到 D4 受体上，但是这种结合相对较为松弛。以这两种化合物为起始点，他们经过反复实验，设计和测试了几十种新的可能更加紧密地结合到 D4 受体上的化合物。

最终，通过调整化学键和离子相互作用，以及添加新的化学基团，这些研究人员鉴定出一种化合物 UCSF924，计算机模拟结果表明它能够非常紧密地结合到 D4 受体上。当在实验室对这种化合物进行测试时，他们证

实相比于初始的化合物，它能够结合到 D4 受体上的强度增加了 1000 倍。

如今，这些研究人员计划在动物模型中测试他们的新化合物以便确定它如何精确地激活 D4 受体，以及仅激活 D4 受体如何改变大脑功能。

Sheng Wang, Daniel Wacker, Anat Levit et al. D4 dopamine receptor high-resolution structures enable the discovery of selective agonists. *Science*, 20 Oct 2017, 358(6361):381-386, doi:10.1126/science.aan5468
<http://science.sciencemag.org/content/358/6361/381/tab-pdf>

药物研发

FDA 批准强生重磅抗炎药

Simponi Aria 两个新适应症

美国医药巨头强生自身免疫管线近日在美国监管方面迎来重大喜讯。FDA 已批准重磅抗炎药 Simponi Aria (golimumab, 戈利木单抗) 2 个新的适应症：(1) 用于活动性银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA) 成人患者的治疗；(2) 用于活动性强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 成人患者的治疗。这 2 种疾病均为慢性系统性炎症性疾病，据估计，在美国有超过 200 万人受这 2 种病困扰。

诺华靶向抗癌组合疗法

Tafinlar+Mekinist 在美国斩获

第三个突破性药物资格

瑞士制药巨头诺华肿瘤管线近日在美国监管方面传来喜讯，FDA 已授予靶向抗癌组合疗法 Tafinlar+Mekinist 用于 III 阶段 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤患者手术完全切除后辅助治疗的突破性药物资格 (BTD)。值得一提的是，这也是该组合第三次被授予 BTD，之前 FDA 已授予该组合治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 和甲状腺未分化癌 (ATC) 的 BTD。

强生四合一 HIV 新药 Symtuza

在欧盟批准上市

美国医药巨头强生 (JNJ) 近日在意大利城市米兰举行的第 16 届欧洲艾滋病临床协会大会上公布了四合一 HIV 药物 Symtuza (D/C/F/TAF, 800mg/150mg/200mg/10mg) 一线治疗 HIV-1 成人感染者的关键性 III 期临床研究 AMBER 的积极数据。

Symtuza 是一种新的基于 darunavir 的每日一次单一片剂方案 (STR), 结合了蛋白酶抑制剂 darunavir (地瑞那韦, D)、药代动力学增效剂 cobicistat (可比司他, C)、核苷类逆转录酶抑制剂 emtricitabine (恩曲他滨, F) 及替诺福韦艾拉酚胺 (tenofovir alafenamide, TAF)。

此次批准使 Symtuza 成为唯一一款将 darunavir 已被证明的疗效持久性及对耐药的高度基因屏障以及 TAF 改善肾功能和骨矿物密度的特性集中于同一片药物内的单一片剂方案 (STR)。

FDA 授予武田&Tigenix 首创干

细胞疗法 Cx601 孤儿药地位

比利时生物制药公司 Tigenix 与合作伙伴武田 (Takeda) 近日宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已授予首创抗炎药 Cx601 用于治疗既往接受至少一种常规或生物疗法缓解不足的克罗恩病 (CD) 患者复杂性肛周瘻 (CPF) 的孤儿药地位 (ODD)。

Cx601 是一种用于局部注射的同种异体脂肪源性干细胞悬浮液, 这是一种从人体脂肪组织中分离并在体外培养扩增的脂肪源性干细胞 (ASC), 由于 ASC 分泌的细胞因子具有调节免疫系统和抑制炎症的作用, 因此 Cx601 被认为具有治疗 CD 患者 CPF 的潜力。