

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第24期
(总第57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: 鉴别出多种类型耐药癌细胞或拥有相同的隐蔽弱点	2
PNAS: 深入解读调节性 T 细胞的功能或有望帮助开发癌症和自身免疫疾病的新型疗法	3
Nature: 发现恢复自闭症患者大脑连接功能的疗法	4
Nat Cell Biol: 有望利用干细胞来开发出根治糖尿病的新型疗法	4
Nat Med: 靶向白脂素有望治疗肥胖和糖尿病	5
Cell: 揭示杀伤性 T 细胞攻击细菌方式, 有望解决抗生素耐药问题	6
Nat Commun: 首次发现癌症和机体老化中两种重要信号通路的密切关联	6

药物研发

Sarepta 公司 GALGT2 基因疗法新药临床获 FDA 批准	7
罗氏靶向抗癌药 Alecensa 获 FDA 批准用于一线治疗	7
葛兰素史克 BCMA 靶向疗法获 FDA 突破性药物资格	7
吉利德 Yescarta 获 FDA 批准, 成第 2 款上市 CAR-T 疗法	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

Nature :鉴别出多种类型耐药癌

细胞或拥有相同的隐蔽弱点

加州大学旧金山分校的研究人员通过研究发现一种特殊的基因易损性(基因弱点),其或能帮助肿瘤学家有效清除多种类型的耐药癌细胞,相关研究或为开发新型疗法来抑制癌症复发提供新的思路。

研究人员利用RNA测序技术对未经治疗的乳腺癌细胞系及来自这些细胞的持续细胞(高剂量药物拉帕替尼治疗9天后存活下来的细胞)进行研究,寻找这两类细胞之间基因活性的差异,结果发现,持续细胞在典型的间充质细胞中具有较高的基因活性,但在应对氧化性应激的细胞中某些基因的活性却很低。此前研究者发现,间质状态下的癌细胞对于铁死亡(Ferroptosis)途径非常敏感,而且通过阻断谷胱甘肽过氧化酶4(GPX4)就能够触发细胞的命运。

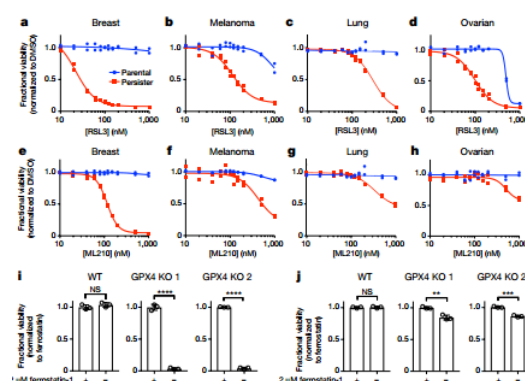
该研究在实验室中发现,GPX4抑制剂能够选择性地杀灭药物治疗的乳腺癌持续细胞,同时并不会对未治疗的乳腺癌细胞或正常的乳腺细胞产生副作用,随后研究者对诸如黑色素瘤、肺癌及卵巢癌等多种类型的癌症进行了相关研究,在每一种癌症研究中,他们都发现,GPX4抑制剂能够诱发药物治疗的持续细胞出现铁死亡,但对于未经治疗的癌细胞并没有什么影响。

GPX4抑制剂能够杀灭多种癌症类型中的持续细胞,如今我们发现,对药物耐受的

持续细胞的弱点或许超越了癌症的“血统”,此外这种抑制剂也超越了最初研究人员用来对抗癌症的特殊药物,这就意味着,未来研究人员或许可以开发出一种通用的策略来消除癌症躲避疗法以及复发的风险。将GPX4抑制剂同靶向肿瘤萎缩的疗法相结合就能够有效消除持续细胞,这或许也能够成为有效抑制多种类型癌症复发的新型策略。

最后研究者表示,本文研究中他们首次鉴别出了多种类型的耐药癌细胞所共享的一种特殊的基因易感性(基因弱点),后期他们将以该基因弱点为靶点开发出有效抑制癌症患者疾病复发,甚至能100%清除癌症患者机体癌细胞的新型靶向性疗法。

Matthew J. Hangauer, Vasanthi S. Viswanathan, Matthew J. Ryan, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. *Nature* (2017) doi:10.1038/nature24297
<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature24297.pdf>



PNAS : 深入解读调节性 T 细胞的功能或有望帮助开发癌症和自身免疫疾病的新疗法

澳大利亚索尔克研究所的研究人员首次发现了一种特殊蛋白质能够控制调节性 T 细胞的存活和功能, 相关研究或能帮助研究人员开发多种方法来影响调节性 T 细胞的功能, 最终使得和免疫相关的疗法变得更加有效。

研究者所发现的蛋白质名为 Lkb1 (肝脏激酶 B1), 此前研究者认为, Lkb1 在细胞代谢过程中扮演着关键角色, 但这项研究中, 研究者并不清楚 Lkb1 是否能够控制调节性 T 细胞在免疫反应中的功能, 他们利用机体调节性 T 细胞中 Lkb1 基因被敲除的小鼠模型进行研究, 小鼠会表现出多种自身免疫疾病症状, 同时会在出生后不久死亡。后期深入研究结果表明, 小鼠机体中调节性 T 细胞的正常代谢功能被打断了, 而且这些细胞中含有功能缺陷的线粒体, 从而产生 ATP 的水平就会被明显减弱。

研究者认为, Lkb1 通路对于向调节性 T 细胞提供能量非常重要, 一旦缺失该通路, 调节性的 T 细胞就无法制造足够的能量来保持功能。而且调节性 T 细胞还需要能量来完成自己的工作, 来抑制其它种类的 T 细胞攻击机体, 这是研究者此前并未发现的一种特殊机制。

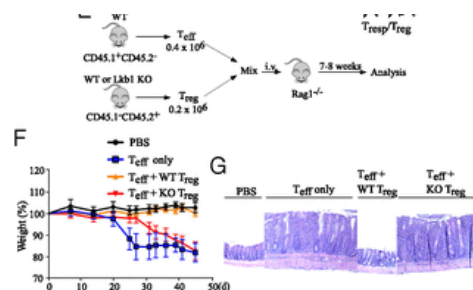
这项研究对于后期研究人员开发新型癌症免疫疗法及自身免疫疾病疗法具有重要的意义。在癌症中, 调节性 T 细胞会被肿

瘤招募来抑制其它类型 T 细胞发挥功能, 包括杀伤性 T 细胞等, 为了增强癌症免疫疗法的效果, 研究人员就需要发现能够阻断 Lkb1 途径的方法, 而这种抑制作用所产生的后果就是增强了机体抵御其它类型 T 细胞的免疫反应, 从而就能够帮助有效破坏肿瘤。

从另外一方面来讲, 增强调节性 T 细胞的能力来抑制其它免疫细胞发挥功能还能够抑制自身免疫反应, 而这是通过抑制这些细胞攻击机体器官和组织来实现的; 增强调节性 T 细胞的数量还能够在患者器官移植后转移机体的免疫排斥反应。研究者表示, 尽管 Lkb1 本身很难被靶向作用, 但这项研究中我们在该信号通路下游鉴别出了能被药物修饰改变的关键分子, 这些药物要么会抑制要么就会增强该通路的活性, 后期研究人员还需要更多深入的研究来开发出有效治疗癌症和自身免疫疾病的新药。

Nanhai He, Weiwei Fan, Brian Henriquez, et al. Metabolic control of regulatory T cell (Treg) survival and function by Lkb1. *PNAS* (2017) doi:10.1073/pnas.1715363114

<http://www.pnas.org/content/early/2017/10/31/1715363114.full.pdf>



Nature :发现恢复自闭症患者大脑连接功能的疗法

美国 UT 西南医学中心的科学家鉴定出了一组可以恢复自闭症患者大脑功能的疗法, 这些自闭症患者体内缺乏对维持神经元连接至关重要的基因 KCTD13。

虽然这个基因曾被与异常脑部大小相关联, 但在小鼠中进行的研究表明, 这个基因并没有这个功能, 取而代之的是, 它在调节一种抑制神经元之间互相通讯的蛋白质中发挥作用。

另外, 这项研究发现, 由于缺乏 KCTD13 基因导致的大脑连接功能的丧失, 完全可通过使用阻止这种蛋白的药物在数小时内恢复。

KCTD13 基因是 16 号染色体上和自闭症、发育迟缓和智力障碍相关联的一个区域里的 29 个基因之一。研究人员在小鼠中删除这个基因并检测了影响, 研究发现 Kctd13 的缺失并没有改变大脑的大小, 而是使神经元彼此通信的突触连接数量减少了一半。

研究人员将这一问题的根源追溯到 RhoA 蛋白, 该蛋白在 Kctd13 缺失时积累。通过使用 RhoA 抑制剂——Rhosin 或胞外酶 C3, 4 小时之内便修复了大脑功能。然而, 研究人员表示, 科学家们必需首先研究 KCTD13 在广大的基因池中的功能, 以及研究改善大脑中的连接功能是否就能逆转行为变化。

Christine Ochoa Escamilla et al. Kctd13 deletion reduces synaptic transmission via increased RhoA, *Nature* (2017). DOI: 10.1038/nature24470
<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature24470.pdf>

Nat Cell Biol :有望利用干细胞来开发出根治糖尿病的新型疗法

丹麦哥本哈根大学的研究人员通过进行一项新型的干细胞研究, 阐明了如何有效增加糖尿病患者机体中胰岛素的产生。

研究人员表示, 通过鉴别出关键信号, 来指导小鼠机体祖细胞转化成为能制造产生胰岛素的 β 细胞, 就能够将相应的方法应用于人类干细胞中, 使其更加强劲地制造 β 细胞。

研究人员想通过研究理解指导机体祖细胞进入不同命运终点的机制, 然而让他们惊讶的是, 这种机制实际上非常简单, 其主要受到了祖细胞的极性的控制。表皮生长因子通路 (EGF) 能够通过极性的改变来控制管道和 β 细胞的形成, 而且胰腺祖细胞转化成为 β 细胞还依赖于管道的方向。

目前这项研究主要基于在小鼠中进行实验, 但研究人员决定继续深入研究来检测是否在人类细胞中也存在相同的机制。研究者表示, 细胞极性的调节或许是许多其它人类细胞类型发生发育的关键, 比如神经细胞等, 本文研究或为后期研究人员开发新型干细胞靶向疗法来治疗其它多种疾病提供了新的思路和线索。

Zarah M. Löf-Öhlin, Pia Nyeng, Matthew E. Bechard, et al. EGFR signalling controls cellular fate and pancreatic organogenesis by regulating apicobasal polarity. *Nature Cell Biology* 19, 1313 – 1325 (2017)
doi:10.1038/ncb3628
<https://www.nature.com/articles/ncb3628>

Nat Med :靶向白脂素有望治疗

肥胖和糖尿病

美国贝勒医学院和德克萨斯大学健康科学中心的研究人员报道一种参与新生儿型早衰症疾病的葡萄糖释放激素跨过血脑屏障和靶向调节小鼠食欲的神经元,提示着通过靶向这种被称作白脂素 (asprosin) 的激素来治疗肥胖和糖尿病是有可能的。

研究小组在之前的一项研究中已证实 NPS 患者在基因 FBN1 末端附近发生突变 (Cell, 21 April 2016, doi:10.1016/j.cell.2016.02.063)。基因 FBN1 编码前肌原纤维蛋白 (profibrillin)。已知前肌原纤维蛋白经加工后产生一种胞外基质蛋白,即肌原纤维蛋白-1 (fibrillin 1)。从前肌原纤维蛋白末端切割下来的一个长140个氨基酸的片段被该研究团队命名为白脂素,是由脂肪组织释放出来的,作为一种激素发挥作用:它导致肝脏制造葡萄糖。他们确定两名 NPS 患者发生 FBN1 基因杂合突变,具有显著下降的循环白脂素水平。

在当前的这项研究中,研究团队发现与同年龄和同性别的人相比,这两名 NPS 患者具有总体下降的食物摄入量和能量消耗水平。为了验证一种假设:白脂素调节着食欲而且导致 NPS 患者极度消瘦,他们培育出一种导致 FBN1 截断的杂合突变小鼠模型,并且这种杂合突变与在一名 NPS 患者中发现的相同。

显著的是,这些 NPS 小鼠是非常消瘦

的,它们的循环白脂素水平要比野生型小鼠中的一半还要低,而且它们的食物摄入和能量消耗下降与 NPS 患者中的相比拟。当维持高脂肪饮食 6 个月时,这些 NPS 小鼠抵抗野生型小鼠在相同的条件下产生的肥胖和葡萄糖耐受不良。

在一项补充实验中,研究人员证实注射一种结合到白脂素上并且让它失活的抗体会降低肥胖小鼠的进食和身体重量。正如肥胖的人那样,这些肥胖小鼠也具有高于正常水平的循环白脂素。

在 NPS 小鼠中,一组刺激食欲的神经元——agouti 相关神经肽 (agouti-related neuropeptide, AgRP) 阳性神经元——的活动是比较低的,但是注射白脂素则会拯救这种表型,并且让这些小鼠的食物摄入量增加到野生型水平。这些研究人员证实白脂素跨过血脑屏障,在那里,它增加 AgRP 阳性神经元的放电频率,随后降低抑制食欲的前阿片黑素细胞皮质激素 (pro-opiomelanocortin, POMC) 阳性神经元的放电频率。在缺乏 AgRP 阳性神经元的小鼠中,白脂素并不刺激食物摄入,除非这些小鼠进食高脂肪食物,这提示着这些神经元是这种激素影响正常饮食所必不可少的。

Clemens Duerrschmid, Yanlin He, Chunmei Wang et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. Nature Medicine, Published online: 06 November 2017, doi:10.1038/nm.4432
<https://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/pdf/nm.4432.pdf>

Cell : 揭示杀伤性 T 细胞攻击细菌方式 , 有望解决抗生素耐药问题

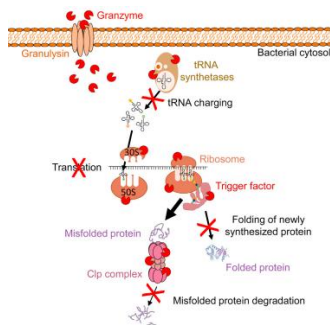
美国密歇根大学和哈佛大学的一个研究小组利用蛋白质组技术和计算机建模方法发现了杀伤性 T 细胞攻击细菌的方式与抗生素的作用方式存在着一种关键性的差异: 抗生素通常攻击细菌中的单个过程, 而杀伤性 T 细胞同时攻击细菌中的多个过程。

研究团队监控了杀伤性 T 细胞如何应对三种不同的威胁: 大肠杆菌、李斯特菌和肺结核菌。当接触颗粒酶 B 时, 这些细菌不能够对这种多管齐下的攻击产生抵抗力, 即便经过多代接触, 也是如此。这种酶降解多种对这些细菌存活所必不可少的蛋白。

这些关于杀伤性 T 细胞的新发现的潜在应用包括从开发新的药物到通过模拟颗粒酶 B 来改变之前已被批准的联合使用时抵抗感染的药

物的用途。研究团队如今正在研究细菌如何隐藏着, 躲避杀伤性 T 细胞攻击。

Farokh Dotiwala, Sumit Sen Santara, Andres Ariel Binker-Cosen et al. Granzyme B Disrupts Central Metabolism and Protein Synthesis in Bacteria to Promote an Immune Cell Death Program. *Cell*, Published online:26 October 2017, doi:10.1016/j.cell.2017.10.004
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417311881/pdfft?md5=4d341958aa49ce64633cf9d59ca33689&pid=1-s2.0-S0092867417311881-main.pdf>



Nat Commun : 首次发现癌症和机体老化中两种重要信号通路的密切关联

西班牙国立癌症中心首次描述了 PI3K 通路和端粒之间的关联, PI3K 是癌症和机体老化过程中的一种关键蛋白。TRF1 是一种对于端粒完整性非常重要的端粒蛋白复合体, 研究人员想找到能有效降低 TRF1 水平的药物, 多次研究发现, 当患者服药时会引发这种结构发生损伤, 从而抑制癌细胞分裂, 但并不清楚其中所涉及的确切靶点。

这项研究中, 研究人员假设, TRF1 水平的降低是由于 PI3K 的作用所致, 由于研究者所开发的化合物属于 PI3K 抑制剂, 使用了这些化合物后, TRF1 水平下降了, 此外, PI3K 的作用被抑制, 但研究者并不知道, 是否这些具有相关性, 而此时 PI3K 通路的另外一种组分 AKT 开始行动了, 在正常情况下, PI3K 的其中一种功能就是修饰 AKT, 通过磷酸化作用来激活其表达, 然而这种反应在 PI3K 抑制剂存在时并不会发生。

研究者随后通过进行不同的实验阐明了是否 AKT 会以任何一种方式来修饰 TRF1, AKT 能够通过磷酸化来修饰 TRF1, 通过阻断 PI3K, 这些磷酸化反应也会被阻断, 同时 TRF1 也会失去稳定性, 其半衰期会缩短, 更加不受端粒的束缚。本文研究对于研究者有效管理携带 PI3K 突变的肿瘤, 以及如何利用 PI3K 抑制剂来治疗肿瘤提供了新的研究线索。

Modulation of telomere protection by the PI3K/AKT pathway.

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01329-2.pdf>

药物研发

Sarepta 公司 GALGT2 基因疗

法新药临床获 FDA 批准

Sarepta 公司 11 月 3 日宣布, GALGT2 基因疗法的新药临床试验已被 FDA 批准。今年年底, 将在全国儿童医院开始进行 DMD 患者的 1 / 2a 期临床试验。

GALGT2 疗法是一种替代基因疗法, 它针对蛋白聚糖, 这是与肌萎缩蛋白 dystrophin 结合的膜蛋白。GALGT2 将 galNac 或 N-乙酰半乳糖胺的糖放在特定的蛋白质上, 肌营养不良蛋白聚糖就是其中的靶点之一。

罗氏靶向抗癌药 Alecensa 获

FDA 批准用于一线治疗

瑞士制药巨头罗氏抗癌管线近日在美国监管方面传来特大喜讯。FDA 已批准靶向抗癌药 Alecensa (alectinib), 用于经 FDA 批准的试剂盒检测证实为间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗。同时, FDA 还将 2015 年 12 月授予的 Alecensa 二线治疗 ALK 阳性 NSCLC 的加速批准转为完全批准。在欧盟方面, EMA 人用医药产品委员会 (CHMP) 于今年 10 月中旬也推荐批准 Alecensa 用于一线治疗, 同时推荐批准 Alecensa 二线治疗的有条件批准转为完全批准。

葛兰素史克 BCMA 靶向疗法获

FDA 突破性药物资格

英国制药巨头葛兰素史克 (GSK) 近日宣布, (FD) 已授予新型抗 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 单克隆抗体-药物偶联物 (ADC) GSK2857916 作为单药疗法用于既往接受至少 3 种疗法治疗失败 (包括一种抗 CD38 抗体疗法, 以及对一种蛋白酶抑制剂和一种免疫调节剂难治) 的多发性骨髓瘤 (MM) 患者的突破性药物资格 (BTD)。BCMA 是一种极其重要的 B 细胞生物标志物, 广泛存在于 MM 细胞表面, 已成为 MM 和其他血液系统恶性肿瘤的一个非常热门的免疫治疗靶点, GSK-2857916 是一种新型人源化 Fc-改造过的抗 BCMA 单抗与细胞毒制剂。

吉利德 Yescarta 获 FDA 批准,

成第 2 款上市 CAR-T 疗法

美国制药巨头吉利德旗下凯特制药 (Kite) 近日宣布, FDA 已批准嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T) Yescarta (axicabtagene ciloleucel, 前称 KTE-C19) 用于既往接受二线或多线系统治疗的复发性或难治性大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 成人患者的治疗, 包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL), 以及源于滤泡性淋巴瘤 (FL) 的 DLBCL (TFL)。该药不适用于原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的治疗。此次批准, 使 Yescarta 成为全球首个治疗 DLBCL 的 CAR-T 疗法; 同时, Yescarta 也是继诺华 Kymriah 之后获批上市的第二款 CAR-T 疗法。