

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第11期
(总第44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

Nat Commun: 发现乳腺癌独特转移前体	2
Cell: 肠道细菌或可影响结肠癌治疗效果	2
Mol Pharm: 新方法有望延长止疼药常规药性	3
Nature: 人脐带血中的蛋白TIMP2有望逆转衰老	3
Cell: AMCase酶保护哺乳动物免受肺部疾病	4
Science: 发现5种新型血液免疫细胞.....	5
PNAS: 首次分化得到有助修复脊神经损伤的神经元	5

药物研发

默沙东三联疗法 MK-3682B 针对难治性 I 型丙肝治愈率达 100%	6
艾伯维抗癌药veliparib治疗非小细胞肺癌和三阴乳腺癌III期临床均惨遭失败	6
百健 Spinraza 成欧洲首个治疗脊髓性肌萎缩症药物	6
默沙东麻醉创新药物布瑞亭®在华获批上市	6
阿斯利康肺癌靶向药Tagrisso获美国和欧盟完全批准	7
FDA批准酶替换药Brineura	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 4 月 28 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nat Commun: 发现乳腺癌独特转移前体

布鲁塞尔自由大学、比利时法兰德斯生物中心和鲁汶大学的研究人员于4月21日发布了一项重要研究报告，该报告对转移性乳腺癌有了更深一步的分析。报告的研究数据来源于对病人的尸体解剖，这种获得研究数据的方式还是首次。

研究团队研究了10例患者的不同转移病灶和原发性肿瘤的生物学特征，显示出大部分转移起源于一个单独的转移前体，而不是由原发性肿瘤引起独立的多重扩散。在初次诊断后不久再次复发情况下，从基因组角度看，原发性肿瘤的转移特征已开始显现。另一方面，复发较晚的情况下，分子差异更大。然而，同一个病人不同转移病灶的基因组谱也具有很大差别，这就为同一个病人在医院环境下观察到的不同抗癌反应提供了有力的解释。

该研究提示，在乳腺癌复发时，至少对一处转移病变（如有可能对多处的）进行活检并分析，尤其是如果复发发生在初次发病的几年后，尽可能的给出病灶的特定基因组谱。还可以通过采用高通量的测序技术与一系列预定义的和临床相关的参数比较差异，给出的基因组谱将帮助制定治疗方案，尤其是靶向治疗的选择。

Phylogenetic analysis of metastatic progression in breast cancer using somatic mutations and copy number aberrations

<https://www.nature.com/articles/ncomms14944>

Cell: 肠道细菌或可影响结肠癌

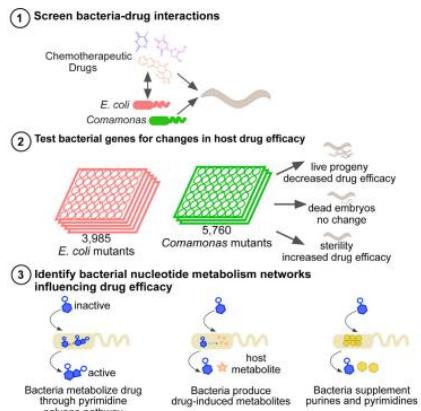
治疗效果

美国马萨诸塞大学医学院发现，肠道菌群可能在病人能够对化疗药物做出的反应中发挥着重要的作用，他们证实接受大肠杆菌喂食的秀丽隐杆线虫对化疗药物氟尿苷（flouxuridine, FUDR）的敏感性是接受其他细菌喂食的线虫的100多倍。

研究人员利用线虫（作为癌症的一种相关物）来确定不同的细菌如何可能增强或抑制癌症药物的效果。他们先给大肠杆菌喂食大肠杆菌或丛毛单胞菌（Comamonas），随后让这些线虫接触不同的化疗药物来评估它们的表型和基因型变化。其中的一种药物是被用来治疗结肠癌的抗代谢物FUDR。

相比于接受丛毛单胞菌喂食的线虫，接受大肠杆菌喂食的线虫对FUDR更加敏感。依赖于FUDR的剂量，这些线虫产生死亡的后代或者是完全不育的。然而，接受丛毛单胞菌喂食的线虫在接触相同剂量的FUDR时，产生活的后代。相比于接受大肠杆菌喂食的线虫，接受丛毛单胞菌喂食的线虫在接触100多倍的FUDR剂量时才会产生不育。

为了产生这种效果，这些细菌需要是活



的以便当接触 FUDR 时, 活跃地代谢这种药物或者产生一种代谢物。研究人员随后利用基因筛选确定哪些细菌基因增加或降低药物在线虫中的疗效。这允许他们通过鉴定改善或减少 FUDR 在线虫中的疗效的细菌突变体来揭示 FUDR 治疗效果得到改善的分子机制。

研究人员认为, 利用线虫和强大的基因筛选工具, 能够潜在地利用益生菌开发出可能让一些化疗药物效果最大化的个体化疗法。可以测试能够给线虫喂食的任何细菌和具有观察到的表型的任何药物。鉴于可能想要测试上千种药物和细菌的组合, 这让科学家们拥有巨大的测试空间。希望这项研究启发更多的研究空间, 并且在未来探究将该发现用于临床环境中。

Bacterial Metabolism Affects the *C. elegans* Response to Cancer Chemotherapeutics
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092867417303756>

Mol Pharm: 新方法有望延长

止疼药常规药性

美国西北大学的研究人员开发出一种新方法, 可使常用止痛药布洛芬(ibuprofen)的药性持续时间超出常规的四至六个小时。

该方法采用了一种名为“金属有机骨架化合物”(MOFs)的材料, 该化合物由金属离子与有机配体混合而成, 主要承担药物输送的功能。MOFs 是由无机金属中心(金属离子或金属簇)与桥连的有机配体通过自组装相互连接, 形成的一类具有周期性网络结构的晶态多孔材料。它不仅可以被用来封装止疼疼痛的活性成分, 也可以是水溶性的,

而水溶性可更好地实现其作为药物传递系统的效果。

研究人员将一定浓度的布洛芬融合环糊精和碱金属阳离子, 装入生物相容性材料 MOFs, 并将这一化合物注射进大鼠体内。研究发现, 这些化合物很快(大约 10 到 20 分钟)就进入了血液流, 而且持续时间是布洛芬盐的两倍, 布洛芬盐是常用的非处方液体凝胶配方的有效成分。研究人员希望通过这一发现, 未来能找到在人体内更快传输非处方止痛药的方法。

Encapsulation of Ibuprofen in CD-MOF and Related Bioavailability Studies.
<http://pubs.acs.org/doi/ipdf/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00168>

Nature : 人脐带血中的蛋白

TIMP2 有望逆转衰老

美国斯坦福大学医学院的研究人员首次证实人脐带血中 TIMP2 蛋白能够有助提高年老小鼠的记忆和学习能力。

研究人员通过比较来自 19 岁到 24 岁的人、61 岁到 82 岁的人和脐带血的血浆, 鉴定出多种蛋白发生年龄相关的变化, 猜测这些变化可能影响着大脑中的海马体区域, 然后利用免疫缺陷的实验室小鼠开展研究, 发现当年老的小鼠在两周内每四天接受人脐带血血浆注射时, 海马体功能的很多指标显著地发生改善。在一项旨在寻找一种能够增加大脑中的神经细胞活性的物质的实验室测试中, 发现金属蛋白酶 2 组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteases 2, TIMP2)在很大程度上增强这种活性。

将 TIMP2 注射到年老小鼠体内能够在

很大程度上再现人脐带血的有益效果，它甚至恢复了这些小鼠的筑巢能力。但是，接受缺乏 TIMP2 的人脐带血血浆注射的年老小鼠在学习和记忆上并没有得到改善；注射 TIMP2 中和抗体到年轻的正常小鼠体内会彻底破坏它们超凡的记忆能力。

TIMP2 在大脑中的影响已得到少量研究，但是并未得到大量研究，而且对衰老的影响也并未获得研究。在该研究中，它再现了利用人脐带血获得的记忆和学习影响，似乎是通过改善海马体功能来实现的。

Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice
<https://www.nature.com/nature/journal/v544/n7651/pdf/nature22067.pdf>

Cell : AMCase 酶保护哺乳动物免受肺部疾病

美国加州大学旧金山分校的研究人员发现几丁质促进肺部疾病产生，同时还发现 AMCase 酶可以延缓/预防这些疾病的发生，从而潜在地有助于人们开发一系列治疗肺部疾病的药物；还证实 AMCase 过量表达的人不容易得哮喘类疾病。

为了检测 AMCase 在保护身体免受肺部疾病中的作用，研究人员构建出经过基因改造后不能够产生 AMCase 的小鼠。随着年龄的增加，这些小鼠逐渐变得呼吸困难，最终窒息而亡。长时间的观察结果表明缺乏 AMCase 的小鼠一半以上只能存活不到 2 年的时间，而对照组的健康小鼠多数能够存活 2 年以上。缺乏 AMCase 的年老小鼠的肺部氧吸收量明显低于正常小鼠，同时伴有炎症、

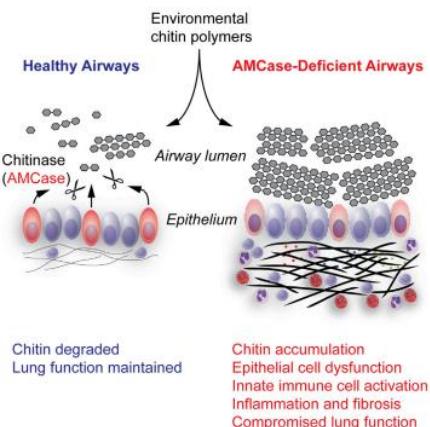
肺纤维化、瘢痕组织聚集等症状。

这些研究人员发现这些问题的核心在于动物分解几丁质的能力。缺乏 AMCase 的年老小鼠的呼吸道内含有的几丁质比同龄小鼠多。通过基因改造或人工注射（从鼻孔注入人工合成的几丁质酶）恢复 AMCase 供应，即便对已经产生肺部疾病症状的老年小鼠，其肺部纤维化和炎症水平都下降了。

为了研究几丁质是否也会导致人类产生肺部疾病，研究人员检测了间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 病人呼吸道粘液中的几丁质含量，发现 ILD 病人呼吸道内的几丁质含量差不多是正常人的两倍，然而，ILD 病人并不缺少 AMCase。他们认为，与正常人相比，这些 ILD 病人的几丁质清除途径存在异常。

如果进一步的研究最终证实几丁质确实能够导致肺部疾病，那么就有可能利用 AMCase 帮助病人免受肺部疾病的折磨。

Spontaneous Chitin Accumulation in Airways and Age-Related Fibrotic Lung Disease
[http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(17\)30373-2.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(17)30373-2.pdf)



Science : 发现 5 种新型血液免疫细胞

美国 Broad 研究所等机构研究人员发现了人免疫系统中的两种新的树突状细胞亚群及两种新的单核细胞亚群；还发现了一种新的树突状细胞前体细胞。

研究人员使用单细胞基因组学技术分析了人血细胞的基因表达模式。此前，不同的免疫细胞已经被研究过，并根据它们表面的蛋白进行分类。这项新技术则更强大，能够揭示旧技术无法发现的罕见细胞类型。下一步将是解密这些新细胞在我们人体健康和生病状态下分别发挥什么作用。

这项研究是来自去年启动的人类细胞图谱计划的首批成果之一，本研究为在其他细胞和组织上进行类似分析提供了重要信息。

Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors
<http://science.sciencemag.org/content/356/6335/eaah4573/tab-pdf>

PNAS : 首次分化得到有助修复

脊神经损伤的神经元

加拿大 Gladstone 研究所的研究者们利用人体的干细胞创造出了一种特殊的具有修复脊髓神经损伤能力的神经元。这些被称为“V2a”的神经元能够在脊髓中传递信号，进而帮助控制运动。当研究者们将细胞移植到小鼠的脊髓中后，这些神经元能够快速生长并与已有的细胞结合。

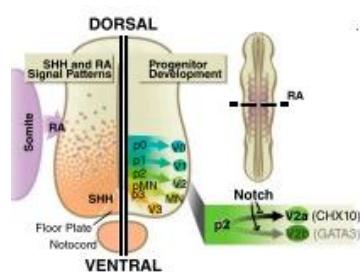
V2a 神经元依赖于大脑向脊髓传递的

信号，进而能够与运动神经联系控制肢体的运动。该类神经元的损伤会导致大脑与肢体之间的联系的缺失，进而导致瘫痪的发生。在脊髓神经损伤之后，间质神经元能够改变其原有的传递路线。这使得其成为一种有希望的治疗靶点，该研究目标是通过重建这一受损的神经回路，从而对损伤的神经信号进行修复。

目前已经有许多利用细胞重构的方式治疗脊柱神经损伤的疗法，其中大多数都含有干细胞分化来的脊髓神经细胞前体。然而，这些方法都无法成功地分化产生某些特定类型的呈递脊神经元，其中包括 V2a。

在目前的这项研究中，研究者们首次成功地分化得到了 V2a 神经元细胞。通过将一种化合物“鸡尾酒”缓慢地与干细胞混合培养之后，这些细胞能够分化成为形成 V2a 神经元的前体细胞。通过调节不同化合物的比例，研究者们优化了其培养方案，创造了大量的 V2a 间质神经元细胞。研究者们称，他们下一步计划将这些细胞移植到神经损伤小鼠的体内，检测这类神经元能否帮助恢复小鼠的运动能力。同时，研究者们还将利用这一细胞治疗其它神经退行性疾病。

Differentiation of V2a interneurons from human pluripotent stem cells
<http://www.pnas.org/content/early/2017/04/18/1608254114.full.pdf>



药物研发

默沙东三联疗法 MK-3682B 针 对难治性 1 型丙肝治愈率 达 100%

美国制药巨头默沙东 (Merck & Co) 近日在 2017 年国际肝病会议 (ILC) 上公布了丙肝三联疗法 MK-3682B 一项 II 期临床研究 C -SURGE 的积极数据。MK-3682B 是默沙东在研的一种三联疗法，用于难治性慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染者的治疗。MK-3682B 由 HCV 核苷酸类似物 NS5B 聚合酶抑制剂 MK-3682、HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂 MK-5172 (grazoprevir)、HCV NS5A 抑制剂 MK-8408 (ruzavir) 组成。

艾伯维抗癌药 veliparib 治疗非 小细胞肺癌和三阴乳腺癌 III 期 临床均惨遭失败

生物制药公司艾伯维 (AbbVie) 近日宣布，其口服 PARP 抑制剂 veliparib 的两项 III 期临床研究均未达到主要终点。这两项研究分别评估了 veliparib 联合卡铂和紫杉醇化疗方案治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 和三阴性乳腺癌 (TNBC) 的疗效和安全性。详细数据将在随后召开的医学会议或公开发表的学术期刊上公布。

百健 Spinraza 成欧洲首个治疗

脊髓性肌萎缩症药物

由百健 (Biogen) 与合作伙伴 Ionis 制药公司合作开发的一款罕见病治疗药物 Spinraza (nusinersen) 近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 已发布一份积极意见，支持批准 Spinraza 用于脊髓性肌萎缩症 (SMA) 患者的治疗。CHMP 通过加速审评程序对 Spinraza 进行了审查。CHMP 推荐批准 Spinraza 用于 5q SMA 的治疗，这是 SMA 的最常见类型，约占全部 SMA 病例的 95%。欧盟委员会 (EC) 将参考 CHMP 的意见并在未来 2-3 个月内做出最终审查决定。如果获批，Spinraza 将成为欧洲市场首个治疗脊髓性肌萎缩症 (SMA) 的药物。

默沙东麻醉创新药物布瑞亭®在 华获批上市

4 月 26 日，国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 正式批准默沙东麻醉领域的创新药物布瑞亭® (舒更葡糖钠注射液) 在中国上市。获批适应症：①在成人中拮抗罗库溴铵或维库溴铵诱导的神经肌肉阻滞。②儿科患者：在儿童和青少年中，仅推荐本品用于常规拮抗罗库溴铵诱导的阻滞 (2~17 岁)。这是全球首个特异性结合性神经肌肉阻滞拮抗药物，开启中国麻醉精准治疗时代。

国食品和药品监督管理总局的批准。

阿斯利康肺癌靶向药 Tagrisso

获美国和欧盟完全批准

英国制药巨头阿斯利康肺癌靶向抗癌药 Tagrisso (omisertinib, 40mg 和 80mg 片剂) 近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧盟委员会 (EC) 已授予 Tagrisso 40mg 和 80mg 片剂完全上市许可 (full marketing authorization)，作为一种每日一次的药物，用于局部晚期或转移性表皮生长因子受体 (EGFR) T790M 突变阳性非小细胞肺癌成人患者的治疗。在美国，Tagrisso 于今年 3 月底获得了 FDA 的完全批准，并获得了中

FDA 批准酶替换药 Brineura

FDA 近日批准了 BioMarin 的酶替换药物 Brineura (通用名 cerliponase alfa)，用于治疗一种叫做 CLN2 的超级罕见病。CLN2 主要影响儿童，是巴登氏病的一个亚型，由于 TPP1 三肽水解酶缺乏造成溶酶体储存障碍。Brineura 是重组 TPP1，在此之前获得突破性药物和孤儿药地位、优先审批权。