

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第15期
(总第48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: PD-1/ PD-L1 抗体另一条全新抗癌方式.....	2
Nature: 靶向BCAT1 蛋白逆转白血病侵袭性	2
Haematologica: 抗体偶联药物联合治疗有望治愈儿童白血病	3
eLife: 一种用于癌症免疫治疗的新型T细胞.....	4
Nature: 解析出一种B类G蛋白偶联受体全长结构	4
Sci Transl Med: 开发出首个球形核酸药物,靶向胶质母细胞瘤.....	5
Cell: 首次发现抵抗埃博拉病毒的人广谱性抗体	5
Science: 鉴定出哺乳动物胎儿生长的关键调节蛋白ZFP568.....	6

药物研发

FDA批准史上首个巨细胞动脉炎药物	7
白血病新药GMI-1271获FDA突破性疗法认定.....	7
FDA 批准默沙东 Keytruda 用于尿路上皮癌一线和二线治疗	7
FDA加速批准首款不区分肿瘤来源的抗癌疗法	7

(周刊 , 内部参考)

责任编辑：上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期：2017 年 05 月 26 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature : PD-1/ PD-L1 抗体另

一条抗癌方式

美国斯坦福大学医学院研究团队揭示以 PD-1/PD-L1 抗体为代表的免疫检查点抑制剂能够以一种完全不同的方式对抗癌症。研究发现,除了调动 T 细胞之外,PD-1/PD-L1 抗体还可以“解封”肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs),促使它们“吞噬”癌症。这一新发现将改善、扩大免疫疗法的效率和应用范畴。

PD-1 是一种表达于 T 细胞表面的免疫检查点分子,通过抑制 T 细胞响应而保护机体免于过度活跃的免疫系统,被称为“刹车分子”。研究团队发现,PD-1 受体同样会抑制肿瘤相关巨噬细胞的抗癌活性。这一类巨噬细胞表面同样表达有 PD-1 受体,当 PD-1 或者 PD-L1 被抗体封锁,TAMs 抑制解除,从而恢复吞噬、消灭癌细胞的能力。

课题组研究的另一种抗体——CD47 抑制剂同样也存在这种机制。他们发现,CD47 抑制剂会激活巨噬细胞“吞噬”癌细胞。这意味着,CD47 抗体同样也是癌症免疫治疗的重要研究方向之一。以患癌小鼠为模型发现,PD-1/ PD-L1 抗体会增强吞噬作用,有效抑制肿瘤扩散、延长小鼠寿命。

但是,已有的研究还不足以表明,肿瘤相关巨噬细胞助力 PD-1/ PD-L1 抗体有效对抗肿瘤的程度。研究人员认为,这一最新发现有助于通过调动 T 细胞或者巨噬细胞攻击癌症,研发出新的抗癌方法。

PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity
<https://www.nature.com/nature/journal/v545/n7655/pdf/nature22396.pdf>

Nature : 靶向 BCAT1 蛋白逆转

白血病侵袭性

美国佐治亚大学和日本东京大学的研究人员鉴定出两种最为常见的骨髓性白血病的一种新的药物靶标,并且找到一种阻止这种疾病的最为侵袭性类型的方法。

通过阻断 BCAT1 蛋白,研究人员能够阻止小鼠体内和来自白血病患者的人血液样品中的癌细胞生长。BCAT1 蛋白激活一组被称作支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 的氨基酸代谢。BCAA 是所有细胞中的必需构成单元,因而是侵袭性白血病细胞生长所必需的。BCAT1 也促进脑瘤和肺癌产生。

早期的研究已表明 BCAT 的功能是降解大多数健康组织中的 BCAA。这项新的研究首次证实白血病细胞并不降解 BCAA,而是利用 BCAT1 通路产生它们。通过阻断这种蛋白,能够逆转这种疾病的侵袭性。

通过分析来自这种进展缓慢的慢性期和更加侵袭性的急变期的血液和白血病细胞,研究团队观察到在侵袭性的急变期,具有更高浓度的 BCAA。不过不清楚的是,BCAA 的存在是否是这种更加侵袭性的急变期产生的结果,还是导致这种更加侵袭性的急变期的原因。团队鉴定出基因 BCAT1 编码一种能够在这些白血病细胞中产生 BCAA 的酶,在小鼠体内和来自白血病患者的人血液样品中,利用一种基因敲降方法抑

制这种基因的功能，结果证实 BCAT1 在这种侵袭性的急变期中发挥着重要的作用。

通过阻断 BCAT1 基因，团队能够促进这些急变期白血病细胞分化，从而使得这种疾病变得不那么具有侵袭性，而且更加缓慢地生长，就像可治疗的慢性期那样。重要的是，尽管 BCAT1 在白血病细胞中高水平表达，但是正常的血细胞具有较低的 BCAT1 水平，而且正常的血细胞很少受到 BCAT1 抑制的影响。

这些发现提示着 BCAT1 可能是一种理想的治疗靶标，很少对正常的血液产生伤害。再者，这些结果表明 BCAT1 也在急性髓性白血病中发挥着关键性的作用。

Cancer progression by reprogrammed BCAA

metabolism in myeloid leukaemia

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22314.pdf>

Haematologica : 抗体偶联药

物联合治疗有望治愈儿童白血病

英国曼彻斯特大学的研究人员发现了导致最常见的儿童白血病产生化疗抵抗的幕后黑手 5T4，它是存在细胞表面的一种蛋白质。这也就意味着 5T4 或是治疗白血病的新靶点。对此，相关人员进行了实验研究，并且令人惊喜的是，早期的研究表明使用抗体偶联药物 (ADC) 靶向 5T4 蛋白可以有效改善儿童白血病的治疗。

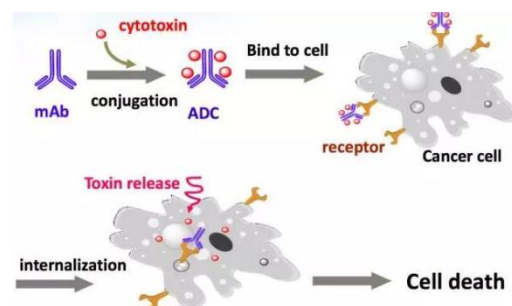
研究人员根据第一轮化疗后的癌细胞剩余数量，进行分析确定为低复发风险或高复发风险的儿童的样本。研究发现 5T4 阳性白血病细胞在复发风险高的患者中占有很

高比例，相反在初始治疗反应良好的儿童样本中并未检测到该标记物。5T4 阳性白血病细胞数量明显的增多，这也就意味着尽管只存在极少数的残留癌细胞，仍会导致白血病的复发。在接受化疗期间，研究人员发现 5T4 蛋白这只“幕后黑手”会帮助白血病干细胞从血管迁移到骨髓，为其找到安全庇护所，这就使得这些残留癌细胞更难根除，5T4 蛋白完全充当了化疗的保护伞。

研究过程中使用移植到小鼠中的人白血病系统模型，接受辉瑞公司研发的抗体偶联药物 (ADC) A1mcMMAF 治疗，该药物可以靶向表面具有 5T4 蛋白的细胞并递送对细胞有毒性的物质，抗体和细胞毒药物的完美契合是抗体偶联药物无可比拟的优势。在进行单独治疗的一组，实验结果显示出了非常有效的效果。除此之外，研究人员还对小鼠进行了联合治疗。结果发现当 ADC 药物联合地塞米松进行诱导治疗时，小鼠的存活率也显着提高。

Targeting the 5T4 oncofoetal glycoprotein with an antibody drug conjugate (A1mcmmaf) improves survival in patient derived xenograft models of acute lymphoblastic leukemia.

<http://www.haematologica.org/content/early/2017/03/17/haematol.2016.158485.full.pdf+html>



eLife :一种用于癌症免疫治疗的

新型 T 细胞

瑞士巴塞尔大学的科学家们首次报告了一种能识别和杀死 MR1 阳性肿瘤细胞的新型 T 细胞。研究人员将这些 T 细胞命名为 MR1T, 研究证实 MR1T 细胞能识别并杀死来自不同组织的许多人类肿瘤, 而且也发现 MR1T 细胞能鉴别携带表面分子 MR1 的癌细胞。

如果将 TCR 基因转入到患者的 T 细胞中, 就能识别出肿瘤细胞, 这表明 MR1T 细胞中的 TCR 基因也许能用于研发出一种全新的癌症免疫疗法。这种新型的细胞能识别和杀死肿瘤细胞, 具有广泛的应用前景, 也许能从根本上改变癌症治疗的未来。

研究人员的下一个挑战是鉴定诱导 MR1T 细胞活性, 杀死肿瘤细胞的肿瘤相关抗原, 这些研究将能为癌症免疫疗法带来新的希望。

Functionally diverse human T cells recognize non-microbial antigens presented by MR1.
<https://elifesciences.org/content/6/e24476>

Nature : 解析出一种 B 类 G 蛋

白偶联受体全长结构

中国科学院上海药物研究所领导的一个国际团队研究了葡萄糖调节中的一种至关重要的组分。他们的发现揭示了一种胰高血糖素受体的结构。这种胰高血糖素受体是糖尿病药物开发的一种高度有希望的靶标。

这篇论文的最大亮点是获得了一种 B 类 G 蛋白偶联受体 (G Protein-Coupled

Receptors, GPCR) 的全长结构, 这种特殊的细胞表面受体能够结合信号分子, 从而影响血糖调节, 这种胰高血糖素受体属于 B 类 GPCR。研究团队合作解析出这种全长人胰高血糖素受体与一种调节分子 (NNC0640) 和一种抗原结合抗体片段 (mAb1) 结合在一起时的详细分子结构图。

这项研究中分析的这种 B 类 GPCR 的详细分子结构是利用 X 射线晶体技术解析出的。在这种技术中, X 射线照射蛋白晶体, 形成一种衍射图案, 然后将这种图案重新组装成蛋白晶体样品的非常详细的结构图。这种信息对开发有效的药物是至关重要的, 这是因为这些药物必须高度特异性地结合这种复杂的靶细胞受体。在禁食期间, 一种特定的配体结合到这种胰高血糖素受体上会促发肝脏释放葡萄糖, 从而使得这种受体成为维持体内正常的葡萄糖水平的一种关键性的组分。

B 类 GPCR 对众多生理过程是至关重要的, 而且是 2 型糖尿病、代谢综合征、骨质疏松症、偏头痛、抑郁和焦虑等很多人类疾病的靶标。这种胰高血糖素受体由三种关键组分组成: 一种胞外结构域 (ECD), 从细胞表面上向外延伸出去; 一种跨膜结构域 (TMD), 附着到细胞膜上; 一种茎干区域, 将前面的两种结构域连接在一起, 起着一种旋转轴的作用。基于这种胰高血糖素受体的非常详细的结构图, 许多大型制药公司 (包括诺和诺德公司) 正在积极地开发新的糖尿病药物。

Structure of the full-length glucagon class B G-protein-coupled receptor
<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22363.pdf>

Sci Transl Med : 开发出首个球

形核酸药物,靶向胶质母细胞瘤

美国西北大学的研究人员通过研究利用球形核酸开发出了首个能够用于人类机体全身性治疗的药物,目前这种球形核酸药物已经获得 FDA 批准,并且作为一种试验性新药正处于多形性胶质母细胞瘤的早期临床试验中。

这种名为 NU-0129 的新药能够跨越血脑屏障直接进入动物模型大脑的肿瘤患处,在肿瘤位点该药物能够关闭关键的促癌基因的表达。治疗胶质母细胞瘤的药物代表了一类革命性的新型药物,研究者表示,这种新型的球形核酸平台还能够用于对其它神经变性疾病进行研究,比如阿尔兹海默病和帕金森疾病,其能够通过类似的作用机制来关闭诱发多种神经变性疾病基因的表达式。

这种新药由多个短片段的 RNA 密集地排列在球形纳米颗粒表面组成,其能够改变肿瘤细胞的遗传组成成分并且减缓肿瘤细胞分裂的能力,而且该药物还能够靶向作用参与细胞凋亡或程序性细胞死亡的关键基因 BCL2L12。基于动物模型试验,研究者发现这种药物能够很好地渗透到肿瘤位点,具有非常强大的效力,而且还能够帮助我们开发出新型有效治疗脑瘤的疗法,当然未来或许还有望帮助治疗其它人类肿瘤。

First spherical nucleic acid drug injected into humans targets brain cancer

<https://news.northwestern.edu/stories/2017/may/spherical-nucleic-acid-drug-human-brain-cancer-glioblastoma/>

Cell : 首次发现抵抗埃博拉病毒

的人广谱性抗体

美国爱因斯丹医学院等机构在一项新的研究中,通过分析 2013~2016 年埃博拉病毒爆发的一名存活者的血液,发现首个天然的人抗体能够中和所有三种主要的致病性埃博拉病毒,并且保护动物免受它们的感染。这些发现可能导致人们开发出首个广泛有效的埃博拉病毒药物和疫苗。

这项研究中,跨国研究团队发现其中的两种单克隆抗体:ADI-15878 和 ADI-15742,强效地中和组织培养物中的所有 5 种已知的埃博拉病毒的感染。这两种抗体能够保护已接触过致命剂量的三种主要的埃博拉病毒:扎伊尔型埃博拉病毒、苏丹型埃博拉病毒和本迪布焦型埃博拉病毒的动物(小鼠和雪貂)免受感染。

追踪研究证实这两种抗体的作用机制是干扰埃博拉病毒感染细胞随后在它们内部增殖过程中的一个关键步骤。当埃博拉病毒仍然存在于血液中时,这两种抗体就接触到这种病毒,结合到从它的表面延伸出来的糖蛋白上。当抗体结合到埃博拉病毒上时,这种病毒附着到细胞上,进入细胞内部的溶酶体中。这种病毒必须与溶酶体膜融合在一起才能逃到细胞的细胞质中,并在那里增殖。然而,这两种抗体阻止这种病毒逃出溶酶体,因此阻止它的感染。

通过准确地了解这两种抗体在何处附着到这些糖蛋白分子上,以及它们何时和如何中和埃博拉病毒,就能够开始开发广泛有效的免疫疗法。研究人员已经开发出一种单

克隆抗体混合物,正在更大的动物模型中测试这种混合物以便验证它是否可能用来治疗患者。研究人员也已查明免疫细胞中可能产生这两种抗体的人基因。这些发现和其他的发现可能有助加快开发疫苗来阻止埃博拉病毒感染。

Antibodies from a Human Survivor Define Sites of Vulnerability for Broad Protection against Ebolaviruses

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417304919>

Science : 鉴定出哺乳动物胎儿

生长的关键调节蛋白 ZFP568

美国国家卫生研究院、埃默里大学医学院、中国同济大学、中国国立阳明大学和中国台湾中央研究院的研究人员以小鼠为研究对象,发现蛋白 ZFP568 调节着一种重要的胎儿生长激素,即胰岛素样生长因子 2 (Igf2)。这项研究也是首次证实之前已知沉默在古老的感染中残留下来的病毒基因的 KRAB-锌指蛋白也能够在胎儿和胎盘发育中发挥着至关重要的作用。

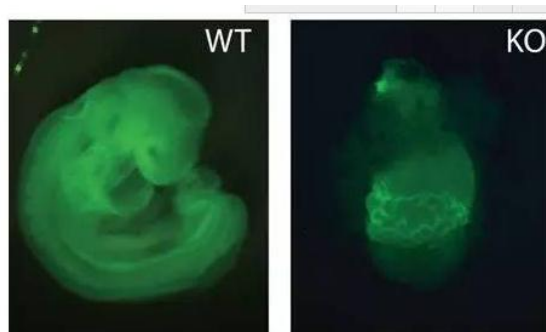
利用缺乏 ZFP568 (一种 KRAB-锌指蛋白) 的小鼠模型,研究人员发现 ZFP568 抑

制基因 Igf2 表达,该基因是平衡胎儿和胎盘生长所需要的。他们发现在胚胎在子宫中着床不久之后的一个时间窗口期间, ZFP568 阻止 Igf2 的一种胎盘版本过早地表达。准确地表达 Igf2 是比较重要的,这是因为 Igf2 表达水平发生较小的变化能够导致生长不足症状,如拉塞尔-西尔弗综合症 (Russell Silver syndrome),或者过度生长症状,如贝克威 - 斯韦德曼综合征 (Beckwith-Wiedemann syndrome)。

在这项研究中,缺乏 ZFP568 的胎儿小鼠不能够正常地发育,这提示着太多的 Igf2 在早期发育中是有毒性的。研究人员也发现包括人类在内的哺乳动物具有类似 ZFP568 的蛋白,这表明它对 Igf2 的抑制可能在哺乳动物的早期进化中发挥着重要的作用。他们正在研究 ZFP568 是否在人体中发挥着类似的功能,而且其他的 KRAB-锌指蛋白是否在进化过程中辅助其他的至关重要的发育过程。

A placental growth factor is silenced in mouse embryos by the zinc finger protein ZFP568

<http://science.sciencemag.org/content/356/6339/757/tab-pdf>



药物研发

FDA 批准史上首个巨细胞动脉

炎药物

罗氏旗下基因泰克宣布，美国 FDA 扩大批准了 Actemra (tocilizumab 单抗) 的适应症，用于皮下注射治疗巨细胞动脉炎成年患者。这一新的适应症成为首例经 FDA 批准的特别针对这种类型血管炎的治疗方案。

白血病新药 GMI-1271 获 FDA

突破性疗法认定

近日宣布，FDA 近日已经向 GlycoMimetics 公司的候选药物 GMI-1271 颁发突破性疗法认定，适应症为成年患者的复发性或难治性急性髓性白血病 (AML)。GMI-1271 为 E-selectin 拮抗剂，目前处于 II 期临床试验阶段。之前，GMI-1271 也被 FDA 授予了孤儿药资格和快速通道资格。

FDA 批准默沙东 Keytruda 用

于尿路上皮癌一线和二线治疗

制药巨头默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda (pembrolizumab) 近日在美国监管方面传来特大喜讯。FDA 已批准 Keytruda 治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌 (UC) 方面 2 个新的适应症，具体为：

(1) 一线治疗方面：用于不适合含顺铂 (cisplatin) 化疗方案的局部晚期或转移性尿路上皮癌 (UC) 患者，该适应症是基

于肿瘤缓解率和缓解持续时间加速批准；

(2) 二线治疗方面：用于接受含铂化疗期间或化疗后病情进展、或接受含铂化疗新辅助治疗 (neoadjuvant) 或辅助治疗 (adjuvant) 12 个月内病情进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌 (UC) 患者。用于上述 2 个适应症时，Keytruda 获批的用药方案均为作为单药疗法每三周一次静脉输注固定剂量 200mg，直至病情进展或不可接受的毒性，在病情无进展的患者中最多治疗 24 个月。

值得一提的是，Keytruda 是唯一一种在含铂化疗失败的晚期尿路上皮癌 (UC) 患者群体中显着提高总生存期 (OS) 的 PD-1/PD-L1 免疫疗法。

FDA 加速批准首款不区分肿瘤

来源的抗癌疗法

5 月 24 日，FDA 批准了默沙东的 PD-1 抗体 KEYTRUDA (pembrolizumab) 治疗带有微卫星不稳定性高 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 的实体瘤患者，这是 FDA 历史上第一次按照基因缺陷而不是发病组织批准抗癌药物，反映监管部门对肿瘤药物的新认识。这个批准是根据共 149

人参与的多个 II 期临床结果，经过 FDA 加速审批通道。

