

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第 9 期
(总第42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

Sci Transl Med: 胰腺癌治疗新方法	2
Blood: 揭示 Caspase-3 调节细胞自噬控制白血病发生的机制	2
Cell Res: 发现胰腺癌新抑癌基因	3
Nature: 神经元如何维持它们的细胞身份	3
Science: DART 方法运送药物到特定神经元	4
Brain: 超声波结合抗体的组合性疗法或有望根治阿尔兹海默病	4
Nat Commun: 发现肿瘤坏死因子能够调控血压	5

院内成果

王宏林课题组揭示病毒感染参与银屑病发病的新机制	6
附属九院肾脏内科在急性肾损伤研究方面取得重要发现	6

药物研发

FDA 批准首个亨廷顿舞蹈症氘代新药	7
再生元降脂药物 evinacumab 获突破性药物地位	7
罗氏肺癌靶向药 III 期临床效果优于化疗	7
帕金森病首批免疫疗法将挺进 II 期临床	7

政策动向

癌前基因组图谱计划或将开启 实现对肿瘤实时追踪	8
-------------------------------	---

(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 12 日

021-63846590-778045

前沿进展

Sci Transl Med : 胰腺癌治疗新方法

澳大利亚悉尼加文医学研究所等机构揭示出一种有前景的治疗胰腺癌的新方法：靶向这种肿瘤周围的组织使得它变得“更加柔软”和对化疗做出更大的反应性。

在这项以小鼠和胰腺癌病人样品为实验对象的研究中，研究人员利用法舒地尔（Fasudil）三天疗程对胰腺瘤进行预处理（priming），使肿瘤周围的组织松弛，软化肿瘤，并且也让肿瘤周围的血管泄漏；随后利用标准的胰腺癌化疗药物治疗。显著的是，这种连续两步方法让存活时间加倍，而且也会阻止癌症扩散到其他组织中。

法舒地尔是 ROCK 蛋白抑制剂。ROCK 通常作用于肿瘤周围细胞，让它们变得更加坚硬，从而促进癌症进展。研究人员观察到在利用法舒地尔预处理之后，这种基质随着时间的推移会软化，并且也能够观察到癌细胞并不会如此容易地扩散到肝脏等继发位点（secondary site）。他们也利用血液中的荧光量子点研究了肿瘤周围血管。显著的是，在利用法舒地尔处理之后，观察到这些量子点从这种肿瘤附近的血管中释放出来，这就表明这些血管发生泄漏。

研究人员也证实一些胰腺瘤要比其他的胰腺瘤对这种连续治疗方法具有更好的反应。利用来自澳大利亚胰腺癌基因组计划（Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative）的胰腺瘤样品，他们开发出一种自动化肿瘤组织分析方法来预测一种胰腺

瘤对这种疗法的反应。

Transient tissue priming via ROCK inhibition uncouples pancreatic cancer progression, sensitivity to chemotherapy, and metastasis
<http://stm.sciencemag.org/content/9/384/eaai8504/tab-pdf>

Blood : 揭示 Caspase-3 调节细胞自噬控制白血病发生的机制

中国科学院上海生命科学研究院发现 Caspase-3 能够通过切割自噬调控因子 ULK1（ATG1）激酶调控白血病细胞自噬从而控制 AML1-ETO 融合蛋白诱导的 t(8;21) 急性髓系白血病（AML）的发生。

研究人员利用遗传小鼠模型，证明 Caspase-3 缺失可以延缓 t(8; 21) 白血病的发生。从分子水平研究揭示 Caspase-3 能够直接切割自噬调控因子 ULK1D458 位点，Caspase-3 的缺失能够促进 ULK1 蛋白激酶的上调，从而促进白血病细胞自噬。白血病中蛋白水解酶 Caspase-3，一方面通过水解 ULK1 蛋白激酶，另一方面也可以通过 mTOR/P70S6K/4EBP1 信号通路，抑制细胞自噬发生。研究组通过与迈阿密大学肿瘤研究中心合作，证明 Caspase-3 及其调控的细胞自噬信号通路与白血病发生紧密相关。

该研究阐明了蛋白水解酶 Caspase-3 与细胞自噬调控关键信号分子 ULK1，mTOR 作用并促进白血病发生的机理，研究结果为临床诊断和治疗提供了新的靶点。

Caspase-3 controls AML1-ETO-driven leukemogenesis via autophagy modulation in a ULK1 dependent manner
<http://www.bloodjournal.org/content/early/2017/04/05/blood-2016-10-745034.full.pdf>

Cell Res : 发现胰腺癌新抑癌基因

广州医科大学发现了一种内源性的胰腺肿瘤的新型抑癌基因——高迁移率族蛋白1 (HMGB1), 这一研究为寻找胰腺癌治疗药物和检测手段提供了新的思路与实验线索。

课题组发现, HMGB1 基因的缺失, 会显著加速由 K-RAS 癌基因介导的胰腺肿瘤的发生。而且, 他们还从分子机制上证明了 K-RAS 癌基因可以促进 HMGB1 从细胞核释放到细胞外。如果丢失内源性 HMGB1, 会导致染色质的不稳定性、核小体释放以及炎性微环境形成。他们还发现, 如果通过药物甘草酸抑制核 HMGB1 的移位和释放, 能细胞命运。这也提示着由迄今为止尚未鉴定出的体内每种细胞类型特异性的主调控因子组成的一种调节网络是可能存在的。鉴于 Myt1l 蛋白已被发现在自闭症、精神分裂症和重性抑郁病人体内发生突变, 这项研究发现的这种作用机制可能为治疗性干预这些疾病提供新的机会。

阻断胚胎小鼠大脑中的 Myt1l 表达会降低这些动物体内产生的成熟神经元数量。再者, 抑制成熟神经元中的 Myt1l 表达导致它们表达低于正常水平的神经特异性的基因, 并且当对电脉冲做出反应时, 它们不那么容易地放电。

研究还发现 Myt1l 的影响与另一种被称作 Ascl1 的影响形成鲜明的对比。Ascl1 是将成纤维细胞直接重编程为神经元所需的。已知 Ascl1 特异性地诱导成纤维细胞中的神经元基因表达。总之, 这两种蛋白作为一个

够防止小鼠胰腺肿瘤发生。也就是说, HMGB1 基因可以抑制胰腺肿瘤的发生, 无异于胰腺癌的克星。

Intracellular HMGB1 as a novel tumor suppressor of pancreatic cancer.

<http://www.nature.com/cr/journal/vaop/ncurrent/pdf/cr201751a.pdf>

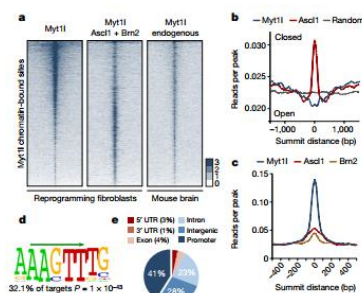
Nature : 神经元如何维持它们的细胞身份

美国斯坦福大学医学院等机构的研究人员发现神经元极力抑制与非神经元细胞类型相关的基因表达来维持它们的细胞身份。

这项研究首次鉴定出抑制蛋白 Myt1l 能够阻断除一种细胞命运之外的很多其他的完美的团队引导发育中的细胞或者发生重编程的细胞进入所需的细胞命运。它们阻断成纤维细胞程序和促进神经元程序。研究人员认为还会发现诸如 Myt1l 之类的更多主抑制因子, 它们中的每一种都会阻断除一种细胞命运之外的所有其他细胞命运。

Myt1l safeguards neuronal identity by actively repressing many non-neuronal fates

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature21722.pdf>



Science : DART 方法运送药物到特定神经元

美国杜克大学和霍华德-休斯医学研究所的研究人员开发出一种称作 DART (Drugs Acutely Restricted by Tethering) 的新方法,首次让研究人员有机会测试当一种药物专门靶向一种细胞类型时会发生什么。

在首次研究中, DART 揭示出帕金森病模式小鼠中的行动困难如何由 AMPA 受体 (AMPA) 控制。DART 的工作机制是对一种特定类型的细胞进行基因编程,使之表达来自细菌的一种惰性的酶 HaloTag。当研究人员注射一种 AMPAR 阻断药物时, HaloTag 捕获这种药物并将它附着在特定细胞的表面上。研究人员注射低剂量的药物以至于不会影响其他的细胞,发现这种运送非常高效,药物被酶 HaloTag 标记的细胞表面所捕获,并且经过几分钟的堆积,它的浓度比其他任何地方高 100~1000 倍。

在利用帕金森病模式小鼠开展的实验中,研究人员将这种 HaloTag 附着到在基底神经节中发现的两种神经元上——D1 神经元和 D2 神经元。当同时运送到这两种神经元时,这种药物仅改善运动功能障碍的几种因素中的一种,研究团队随后发现将这种药物仅运送到 D1 神经元中不会产生任何效果。然而,令人吃惊的是,当将这种药物仅运送到 D2 神经元中时,这些帕金森病模式小鼠的运动变得更加频繁和更加快速,换言之,更加接近于正常小鼠。

尽管这种药物阻止神经元接受某些传来的信号,但是它并不完全关闭这些神经元。这种细微差别对一小群具有两种突出放电形式的 D2 神经元是特别重要的。利用 DART

方法,运动功能障碍的这些元素能够独自地加以操纵,从而提供首个证据证实帕金森病的运动功能障碍是由 D2 神经元中基于 AMPAR 的放电因素引起的利用之前的完全关闭神经元的细胞特异性方法是不能够发现这种细微差别的。

Deconstructing behavioral neuropharmacology with cellular specificity.

<http://science.sciencemag.org/content/356/6333/eaaj2161/tab-pdf>

Brain : 超声波结合抗体的组合性疗法或有望根治阿尔兹海默病

昆士兰大学的研究人员发现,非侵入性的超声波或可改善靶向作用阿尔兹海默病的治疗性抗体向大脑中的运输;此前研究人员发现,一种非药理学的超声扫描技术能够逆转小鼠阿尔兹海默病的症状,并且恢复其记忆。

本文研究中,研究者发现仅利用超声波就能够清除毒性的 tau 蛋白聚集体,而将超声波同抗体疗法结合后就能够更加有效地清除蛋白聚集体,并且降低小鼠阿尔兹海默病的症状,联合疗法的效率明显高于单一疗法的效率。

这种新型组合性疗法能够有效增加大脑及单一神经元对治疗性抗体的摄入量,而且还能够有效治疗其它脑部疾病。目前研究人员正在进行更为深入的研究,希望在接下来几年里将相关的研究成果过渡到临床试验中去。

Combined effects of scanning ultrasound and a

tau-specific single chain antibody in a tau transgenic mouse model

<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awx052>

Nat Commun : 发现肿瘤坏死

因子能够调控血压

加拿大多伦多大学等机构的研究人员发现了肿瘤坏死因子 (TNF) 的一个令人惊讶的新作用: 它是小血管功能的主要调节因子, 而小血管的功能是血液的关键决定因素。

TNF 的新功能为这个传统的细胞因子打上了新标签, 使之成为了微动脉肌源性反应的主要调节因子。这是表明 TNF 可能帮助调节血压的第一个研究。研究人员发现 TNF 通过一种已知的、但并非传统的机制调节血管收缩。它不通过 TNF 受体激活传统的正向信号, 反而通过启动反向信号直接传输到平滑肌细胞中进行调节。这是首次发现免疫系统之外的反向信号可以调节重要的生理过程。血管 TNF 的这个新功能在几种

物种中都存在, 表明这种机制在进化过程中保守。

研究还发现 TNF 在小的阻力动脉中扮演力学感受器的角色, 可以感受血压的改变。随后 TNF 可以启动一系列生化过程影响血管的收缩。他们发现 TNF 控制着血压, 同时干扰 TNF 信号的药物会显著降低血压。这项研究的意义可能不仅仅只限于血管系统。由于 TNF 几乎在所有细胞中都表达, 而这些细胞都对机械力敏感, 因此这项发现可能也适用于心血管系统之外的其他组织和细胞。未来的研究将探索身体中受 TNF 影响的其他重要过程。

Constitutive smooth muscle tumour necrosis factor regulates microvascular myogenic responsiveness and systemic blood pressure.

<http://www.nature.com/articles/ncomms14805>

院内成果



王宏林课题组揭示病毒感染参与银屑病发病的新机制

近日,基础医学院王宏林课题组原创性地揭示了病毒感染在激发银屑病(寻常型银屑病)发生发展中的重要作用,首次报道病毒或是引发银屑病的关键因素。

研究发现在银屑病患者和类银屑病小鼠模型皮损中,RIG-I是显著上调的。RIG-I的特异性配体可直接引起银屑病关键致炎因子IL-23的分泌并诱发小鼠皮肤异常增厚;在无任何微生物的环境中,IL-23不能够介导小鼠类银屑病的发生,而RIG-I的基因剔除显著减轻小鼠类银屑病的症状。由此,研究人员提出包括甲型流感病毒、家畜和禽类纽卡斯尔流感病毒、呼吸道合胞病毒和丙型肝炎病毒在内的RNA病毒或是引发银屑病的关键因素。

此次基础研究提出的发病机制新假说为以往临床观察到的现象提供了有力的解释,相信后续对临床治疗银屑病也会有导向性的启示,或能推动针对抗病毒免疫应答异常的靶向治疗。

RIG - I antiviral signaling drives interleukin - 23 production and psoriasis - like skin disease

<http://embomolmed.embopress.org/content/embomol/early/2017/04/04/emmm.201607027.full.pdf>

附属九院肾脏内科在急性肾损伤研究方面取得重要发现

附属九院肾脏内科丁峰主任课题组揭示了急性肾损伤分子病理新机制,并且鉴定了介导肾脏炎症的关键趋化因子及受体,为指导急性肾损伤的预防及治疗提供了新线索和实验依据。

丁峰课题组运用BLT1基因特异性敲除小鼠,将免疫学、分子生物学、细胞生物学、模式动物等多学科相结合,深入系统的研究了AKI过程中的肾脏免疫机理,首次发现了LTB4-BLT1通路在AKI中的作用。此项新研究发现:肾毒性药物如顺铂的大量使用导致肾脏出现损伤及炎症状态,肾小管上皮细胞释放趋化因子LTB4,招募表达有LTB4受体-BLT1的中性粒细胞,迅速浸润至肾脏中。中性粒细胞的增多及活化,一方面促进了肾脏的炎症状态,另一方面可以直接导致肾小管上皮细胞的凋亡,加重肾脏损害。特异性抑制LTB4的合成或者敲除BLT1的基因,都可以有效的抑制肾脏损伤。一般情况下认为中性粒细胞是机体抵御外来病原体入侵的重要防御细胞,但在AKI病理过程中,由LTB4-BLT1通路趋化至肾脏中的中性粒细胞发挥了促炎促凋亡的作用。

本课题深入研究了AKI的发病机制、探讨保护甚至逆转肾脏病变进展的有效方法,进一步明确了AKI过程中炎症发挥的作用,为AKI的预防及治疗提供了依据,具有重要的临床意义。

The leukotriene B4-leukotriene B4 receptor axis promotes cisplatin-induced acute kidney injury by modulating neutrophil recruitment

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253817300364>

药物研发

FDA 批准首个亨廷顿舞蹈症氘代新药

Teva Pharmaceutical Industries 宣布, FDA 已经批准了该公司新药产品 AUSTEDO (deutetrabenazine) 片剂用于治疗与亨廷顿舞蹈症相关的“舞蹈病症状”(chorea)。AUSTEDOTM 是 FDA 批准的第一个氘代产品,也是获得 FDA 批准的针对亨廷顿舞蹈病的历史上第二个药物。该产品以前曾由 FDA 授予孤儿药资格认定。

再生元降脂药物 evinacumab 获突破性药物地位

再生元的降脂药 evinacumab 获得 FDA 突破性药物 (BTD) 地位,用于治疗纯合家族性高脂血症 (HoFH) 的罕见疾病。Evinacumab 抑制脂代谢调控蛋白 ANGPTL3, 既降低脂三醇 (TG) 又降低 LDL-C。该药目前处于 III 期临床试验中。

罗氏肺癌靶向药 III 期临床效果 优于化疗

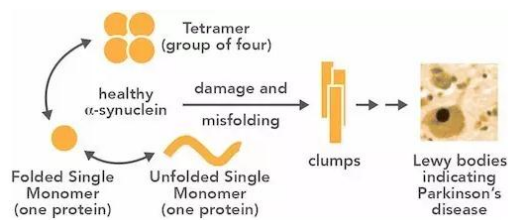
罗氏宣布其 III 期临床试验 ALUR 到达主要临床终点,证实与化疗相比, Alecensa® (alectinib) 可以显著提高曾接受过铂类化疗和 crizotinib (克唑替尼) 治疗但进展的 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的无进展生存期 (PFS)。

帕金森病首批免疫疗法将挺进 II 期临床

美国生物技术公司 Prothena 宣布,与罗氏合作研发的针对帕金森病的单抗药物 PRX002 将进入 II 期临床试验。

罗氏在 2013 年与 Prothena 达成协议,共同开发 PRX002 (罗氏的代号为 RG7935)。在 1b 期积极数据的基础上,双方共同决定将在 2017 年第二季度开始 II 期临床试验,试验将测试多个剂量的 PRX002 每个月注射一次能否改善患者的症状。

Prothena 已经完成了在帕金森病患者中的 1b 期临床试验,这项试验的主要数据于去年 11 月公布,而具体数据在近期进行的国际阿兹海默病和帕金森病会议 (Alzheimer's & Parkinson's Diseases Congress) 上展示。这也是帕金森病免疫疗法研发中第一次公布的临床数据。试验发现 PRX002 能够迅速进入患者脑部,并减少 α -synuclein, 尤其是聚积的 α -synuclein 蛋白水平。患者血清中 α -synuclein 浓度下降了多达 97%。此外,这个药物也展示了良好的安全性和耐受性数据。



政策动向

癌前基因组图谱计划或将开

启 实现对肿瘤实时追踪

近日在华盛顿举办的美国癌症研究协会年度会议(AACR)上,研究人员讨论了如何对癌变前期病变组织的基因组进行测序,相关研究结果能够帮助研究人员确定合适的治疗方法,并且帮助开发一些新型疗法来阻断癌症发生恶性病变。

来自约翰霍普金斯大学的研究人员 Elizabeth Jaffee 表示,这项研究计划已经列入到了未来癌症研究计划清单几乎最顶端的位置上了,这也是我们开始对癌症研究领域进行完全研究的一项计划。当然这个想法还是下一个癌症“大科学”研究项目中的一个计划,同时该计划还能够借鉴癌症基因组图谱计划的研究策略。

但这种新型的癌前基因组图谱计划将会随着时间推移对癌症的进展进行研究,从理论上讲其包含了相同肿瘤组织发展过程中的多个“快照”信息,研究人员也能够以此来确定什么样的改变会使得肿瘤越过临界点而恶性发展。

目前很多个人实验室已经接受了这一概念,波士顿大学的胸肺科医生 Avrum Spira 一直通过对患者气管中癌前损伤的组织样本进行测序来研究肺癌的起源,他每隔6个月或12个月就会进行活组织样本的采集。来自匹兹堡大学从事癌症预防的研究人员 Thomas Kensler 阐述了他们最近在甲状腺癌上研究的进展,研究者开发出了新型的遗传

测试手段来区分哪些肿瘤需要采取疗法进行治疗,并不是每一块甲状腺肿块都会进展成为癌症。加利福尼亚大学的研究人员 Rafael Bejar 提出了扩展模型研究的想法,其中包括一些诸如白血病等的血液肿瘤;正常的血液是由很多干细胞衍生而来,而且遗传测序技术也能够将血细胞同其衍生血细胞的干细胞相匹配,因此如果一种血液检测手段能够揭示一个谱系的干细胞能够开始接管一个群体发挥功能时,这或许就是癌症的早期征兆,进行随后的监测或许也能够阐明疾病的进展情况。

联合协调研究能够明显增强单一计划的影响力和效果,去年9月份,研究人员提倡开启美国癌症月球探测计划,这一计划目的是在未来5年里使得癌症研究的进展加倍,其中就包括癌前基因组研究计划;如今这项计划已于3月底在美国国家癌症研究所的会议进行讨论,而且其还将会在6月份的一次会议上继续进行讨论。

Hunt for cancer 'tipping point' heats up

<http://www.nature.com/news/hunt-for-cancer-tipping-point-heats-up-1.21759>

