

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第27期
(总第90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 Rev Drug Discov: 《全球肿瘤免疫治疗发展趋势》	2
Cell: CRISPR 新技术成功改造免疫细胞, 并提高其抗癌能力	2
Nature: 发现癌细胞麻痹免疫系统的机制	3
Sci Transl Med: 发现促进癌症生长的一种新机制	3
Nat Med: 首次发现孤儿非编码 RNA 竟促进癌症转移, 让癌症更为致命性	4
PNAS: 新研究揭示 HIV 具有传染性的细节	4
Science: 开发出一种新型炎症抑制剂——小分子 OGG1 抑制剂	5

药物研发

新型 Hedgehog 通路抑制剂 Daurismo 获批, 一线治疗 AML	6
礼来偏头痛新药 Emgality 获欧盟批准, 成欧洲第 3 款 CGRP 靶向药物	6
FDA 批准首款噬血细胞淋巴组织细胞增多症疗法	6
吉利德史上最安全乙肝新药 Vemlidy (TAF) 获中国批准	6
诺华 Promacta 获美国 FDA 批准, 成 10 年来重度再生障碍性贫血首个一线药物	7
诺华 Kisqali 获欧盟 CHMP 推荐, 成首个一线治疗绝经前中后的 CDK4/6 抑制剂	7

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

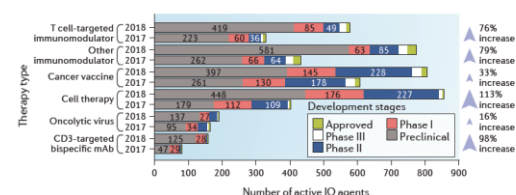
本期出版日期 : 2018 年 11 月 23 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nat Rev Drug Discov: 《全球肿瘤免疫治疗发展趋势》

2017年纽约癌症研究所（CRI, Cancer Research Institute）曾对 the global immuno-oncology (IO) landscape 进行了全面调查 (Ann.Oncol.29, 84-89; 2017)。时隔一年，CRI再次对全球肿瘤免疫治疗现状开展了大规模调查。在报告中，研究小组对这两项调查进行了比较，并对全球肿瘤免疫治疗趋势进行了纵向分析。报告指出，在1年内，肿瘤免疫治疗全球项目数增加67%，靶点数增加50%，有临床开发项目的企业与机构数增加42%，肿瘤免疫治疗蓬勃发展。Tang J, Pearce J, O'Donnell-Tormey J, et al. Trends in the global immuno-oncology landscape. Nat Rev Drug Discov. 2018 Oct 26;17:783-784 doi: 10.1038/nrd.2018.202. [Epub ahead of print] <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.167.pdf>



Cell : CRISPR 新技术成功改造免疫细胞，并提高其抗癌能力

加州大学旧金山分校的研究人员开发出了一种基于 CRISPR 的新技术—SLICE，通过全基因组筛选，成功筛选鉴定出人原代 T 细胞中的四个靶标基因，删除这些基因后，T 细胞的增殖和抗癌能力显著增强。该方法

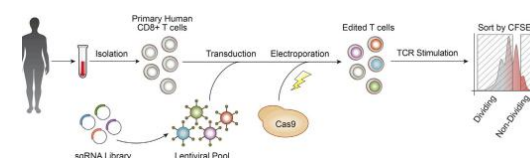
能够快速评估癌症患者原代 T 细胞中基因的功能，从而能更好地改造免疫细胞，以对抗癌症和其他疾病。

SLICE 技术，将 sgRNA 慢病毒文库与 Cas9 蛋白电穿孔相结合，将表达所需时间短的 sgRNA 通过慢病毒递送，将 Cas9 蛋白直接通过电穿孔的方式直接递送。在原代人 T 细胞中全基因组范围内实现功能丧失筛选，鉴定促进 T 细胞增殖的基因。这种基于电穿孔的 CRISPR 技术有效解决了原代 T 细胞在体外培养时间不长，慢病毒 Cas9 递送系统表达时间慢的问题，进而大大提高了递送效率。进一步将合并的 CRISPR 递送系统与入 T 细胞的单细胞转录组分析相结合，以表征在全基因组筛选中发现调节 T 细胞应答的几种基因控制的细胞程序。这些基于 CRISPR 的功能遗传研究的整合迅速确定了人类 T 细胞中的基因功能，这些基因可以被靶向以增强刺激依赖性增殖、激活反应和癌细胞杀伤力。

总的来说，这一新型 CRISPR 筛选技术，可以快速高效地探索人类免疫细胞中的功能基因，从而能更好地改造免疫细胞，以对抗癌症和其他疾病。也有望加速下一代免疫疗法中有希望的临床前候选物的发现。

Shifrut E, Carnevale J, Tobin V, et al. Genome-wide CRISPR Screens in Primary Human T Cells Reveal Key Regulators of Immune Function. Cell. 2018 Nov 13.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418313333?via%3Dihub>



Nature :发现癌细胞麻痹免疫系统 的机制

美国宾夕法尼亚大学医学院的一支跨国科研团队发现了癌细胞不可思议的狡猾一面——为了抑制免疫系统，它们竟会放出“无人机”去远程干扰免疫细胞的活性！

免疫疗法一直有一个瓶颈：只有少部分患者能从中受益。研究人员们期待能够用简便的血检，在患者的血液中找到“指示”，告诉医生免疫疗法是否起效。他们从接受了抗 PD-1 疗法治疗的黑色素瘤患者中收集了血液样本，在血液里，研究人员们将注意力集中在了一类叫做“外泌体”的小泡上。先前的研究发现，这些外泌体中具有丰富的信号分子。从癌细胞上分泌出的外泌体，也许就隐藏着关于免疫疗法效果的奥秘。果不其然！这些科学家们意外地发现，在黑色素瘤细胞分泌的外泌体表面，竟然有着大量免疫抑制分子 PD-L1。后续研究发现，外泌体上的 PD-L1 能结合到免疫 T 细胞上，并抑制它们的功能。这个发现让我们对免疫检查点的作用机制有了全新的理解。

研究人员接着提出了一个相应的模型：这些外泌体就好像无人攻击机一样，能对循环 T 细胞展开远程攻击，这些 T 细胞甚至都还没有接近肿瘤。研究人员们指出，单个肿瘤细胞就能分泌海量的外泌体，因此癌细胞能对免疫系统产生系统性的影响。这也从一定层面上解释了为什么癌症患者的免疫力往往较为低下。由于外泌体会在血液中不断循环，它们本身是一类非常简便的检测对象。通过分析患者在治疗前后的血液 PD-L1 水平，肿瘤学家能够预测患者的肿瘤负担，以

及治疗的潜在效果。

Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. Nature. 2018 Aug;560(7718):382-386.

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0392-8.pdf>

Sci Transl Med: 发现促进癌症 生长的一种新机制

美国加州大学洛杉矶分校的研究人员鉴定出肺癌细胞能够利用 SGLT2 (sodium glucose transporter 2, 钠葡萄糖转运蛋白 2) 蛋白获得葡萄糖。这一发现提供证据表明 SGLT2 可能是一种新型生物标志物，科学家们可能利用它协助诊断肺部癌前病变和早期肺癌。

研究人员使用正电子发射断层扫描 (PET) 来捕获肺癌细胞中的 SGLT 活性。他们能够利用 SGLT2 活性来监测 SGLT2 抑制剂对遗传性肺癌小鼠模型和已植入人肺肿瘤的小鼠的疗效。在人类肺癌标本中发现异常高水平的 SGLT2，这就表明这些肺肿瘤在早期的生长阶段，甚至在肺癌产生之前的癌前病变时，主要利用 SGLT2 而不是 GLUT 来转运葡萄糖。这项研究表明在更容易治疗的时候，人们可能能够更早地检测肺癌。研究人员还提供了证据表明作为 FDA 批准的一类常用的 SGLT2 抑制剂药物，列净类药物（目前用于糖尿病）可能有助于阻断癌细胞中的 SGLT2 活性，有助于减少肿瘤生长。Scafoglio CR, Villegas B, Abdelhady G, et al. Sodium-glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early-stage lung adenocarcinoma. Sci Transl Med. 2018 Nov 14;10(467).

Nat Med :首次发现孤儿非编码

RNA 竟促进癌症转移 ,让癌症更为致命性

美国加州大学旧金山分校的研究人员证实癌症并不仅仅是一个控制细胞管理操作的叛变者,它也是一个聪明的工程师,能够利用细胞中现有的原材料构建全新的促进疾病产生的调节网络。

研究人员对三种类型的乳腺癌进行了系统性搜索,确定了 201 个在癌症中存在但在正常的乳腺细胞中不存在的 oncRNA。在这 201 个 oncRNA 中,其中的一个 oncRNA 特别突出---一个仅长 45 个碱基的 oncRNA,它在高度转移性的乳腺癌中大量存在,这些研究人员将它称为 T3p。

研究人员证实 T3p 是一种癌症转移加速踏板---它使得癌症更具侵袭性并加快它的扩散速度。在 T3p 不存在时,癌症侵入附近组织的能力明显减弱。此外,相比于接受具有活性 T3p 的癌细胞注射的小鼠,接受 T3p 已失活的癌细胞注射的小鼠具有更少的转移性肿瘤。令人吃惊的是,还发现 T3p 具有与 TERC 基因的 3'端相同的序列,其中 TERC 基因编码细胞端粒酶中的 RNA 组分。研究人员证实 TERC 是产生 T3p 的原材料,一旦从 TERC 中释放出来,T3p 就会进入细胞的调节通路中,并在此过程中建立一个全新的调节网络。

研究人员发现 oncRNA 借助于外泌体(exosome)从癌细胞中逃逸出来,鉴于已知外来体在细胞之间转移分子载物,

oncRNA 可能被运送到不产生它们的细胞中,从而促进这些细胞发生转移。此外,外泌体中的 oncRNA 也可以作为一种强有力的新型诊断标志物,可在液体活检中检测到。研究团队在除 T3p 之外还鉴定了 200 个 oncRNA,有助进一步阐明这 200 个功能仍然是未知的 oncRNA 的生物学作用。

Lisa Fish, Steven Zhang, Johnny X. Yu et al. Cancer cells exploit an orphan RNA to drive metastatic progression. Nature Medicine, November 2018, 24(11):1743 – 1751, doi:10.1038/s41591-018-0230-4.

<https://www.nature.com/articles/s41591-018-0230-4.pdf>

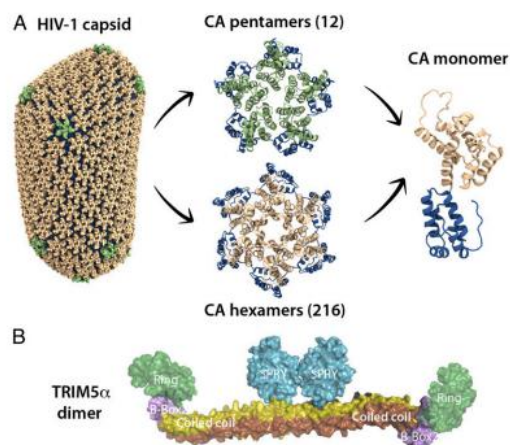
PNAS :新研究揭示 HIV 具有传染性的细节

美国特拉华大学和匹兹堡大学的研究人员获得了关于 HIV 衣壳结构的新见解。他们利用多种高科技方法研究了 HIV 衣壳及其与蛋白 TRIM5- α 之间的相互作用,其中作为一种限制因子,TRIM5- α 会破坏这种衣壳结构,因而限制这种病毒具有传染性的能力。

研究人员利用核磁共振波谱仪观察 HIV 衣壳与蛋白 TRIM5- α 之间的相互作用。此外,利用匹兹堡超级计算中心的 Bridges 超级计算机进行全原子分子动力学模拟,发现蛋白 TRIM5- α 结合到 HIV 衣壳的外面上,影响它的硬度。还吃惊地发现即便在不与 TRIM5- α 直接相互作用的 HIV 衣壳区域中,也会对 HIV 衣壳结构产生影响。

研究人员认为 TRIM5- α 利用多种机制让 HIV 衣壳的晶格状结构变得不稳定,导致它过早地裂解,然而在缺乏 TRIM5- α 的

情形下, 这种衣壳并不那么容易地裂解。近期最令人吃惊的发现在于 HIV 衣壳中的五聚体和六聚体似乎具有不同的运动行为, 这可能在这种衣壳的裂解机制中起着关键性作用。



这些研究发现进一步证实了 HIV 成熟和感染过程的复杂性和动态性。在过去, 人们认为病毒具有静态的衣壳结构: 这些构建模块结合在一起就形成封闭的衣壳。但是这种观点是错误的。HIV 衣壳是一种高度动态变化的实体。TRIM5- α 蛋白让这种衣壳裂解, 而且它确定通过一种非常复杂的机制来实现这一点, 这涉及干扰这种衣壳的内在运动性质。

Dynamic regulation of HIV-1 capsid interaction with the restriction factor TRIM5 α identified by magic-angle spinning NMR and molecular dynamics simulations.

<http://www.pnas.org/content/pnas/115/45/11519.full.pdf>

Science : 开发出一种新型炎症

抑制剂——小分子 OGG1 抑制

剂

瑞典卡罗林斯卡研究所领导的一个多学科研究小组开发出一种具有新作用机制的抗炎药物分子。通过利用这种抗炎药物分子抑制某种蛋白, 他们能够减少引发炎症的信号。

在开发出能够抑制一种修复 DNA 氧化损伤的酶的新型分子的过程中, 这些研究人员吃惊地发现这个新型分子也抑制炎症。他们证实这种称为 8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖基化酶 1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1, OGG1) 的酶除了修复 DNA 之外, 也触发炎症产生。这种抑制剂阻断诸如 TNF α 之类的炎性蛋白释放。在对患有急性肺病的小鼠开展的临床前试验中, 他们成功地抑制了这些小鼠体内的炎症。

这一发现可能为非常严重的疾病带来新的治疗方法。我们如今正在开发我们的这种 OGG1 抑制剂, 并研究它是否能够导致用于治疗炎症性疾病的新疗法以便治愈或缓解败血症、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和严重哮喘等疾病。

Torkild Visnes, Armando Cázarez-Körner¹, Wenjing Ha et al. Small-molecule inhibitor of OGG1 suppresses proinflammatory gene expression and inflammation. *Science*, 16 November 2018, 362(6416):834-839, <http://science.sciencemag.org/content/362/6416/834/tab-pdf>

药物研发

新型 Hedgehog 通路抑制剂

Daurismo 获批, 一线治疗 AML

美国制药巨头辉瑞 (Pfizer) 近日宣布, FDA 已批准靶向抗癌药 Daurismo (glasdegib), 联合低剂量阿糖胞苷 (LD-AC) 化疗, 一线治疗新确诊的 2 类急性髓性白血病 (AML) 成人患者, 具体为: (1) 年龄在 75 岁及以上的老年 AML 患者; (2) 因同时存在其他疾病而不适合进行强化诱导化疗的 AML 成人患者。之前, FDA 已授予了 Daurismo 优先审查资格。

此次批准, 使 Daurismo 成为首个也是唯一一个获 FDA 批准治疗 AML 的 Hedgehog 信号通路抑制剂, 将为因年龄或其他疾病无法接受强化化疗的难治性患者群体提供一个大幅改善总体生存的重要治疗选择。Daurismo 的药物标签中有一个黑框警告, 提示胚胎-胎儿毒性。此外, 该药尚未在严重肾损害或中至重度肝脏损害患者群体中进行研究。

礼来偏头痛新药 Emgality 获欧

盟批准, 成欧洲第 3 款 CGRP 靶

向药物

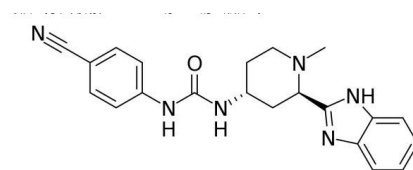
美国制药巨头礼来 (Eli Lilly) 偏头痛新药 Emgality (galcanezumab) 近日在欧盟监管方面迎来重大喜讯。欧盟委员会 (EC)

已批准 Emgality 注射液用于成人偏头痛的预防性治疗, 具体为每月经至少 4 天偏头痛的成人患者。Emgality 将为欧洲的偏头痛成人患者群体提供每月一次、自我注射的皮下注射药物。在美国, Emgality 已于今年 9 月底获得 FDA 批准。

FDA 批准首款噬血细胞淋巴组

织细胞增多症疗法

Sobi 和 Novimmune SA 公司联合宣布, 美国 FDA 批准双方共同开发的干扰素 γ (IFN γ) 抗体 Gamifant (emapalumab-lzsg) 上市, 用于治疗儿童或成年原发性噬血细胞淋巴组织细胞增多症 (HLH) 患者。这些患者患有复发/难治性疾病, 在接受常规 HLH 疗法后疾病继续恶化, 或对常规疗法不耐受。Gamifant 是 FDA 批准的首例针对 HLH 的疗法, 这代表着治疗原发性 HLH 领域 24 年来的首个重大突破。Gamifant 是一种 IFN γ 的单克隆抗体。它能够与 IFN γ 结合并且中和它的作用。



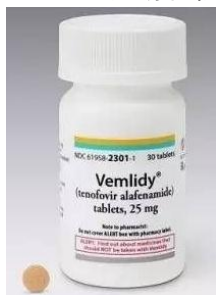
吉利德史上最安全乙肝新药

Vemlidy (TAF) 获中国批准

美国制药巨头吉利德 (Gilead) 近日宣布, 抗病毒药物 Vemlidy (tenofovir alafenamide, TAF, 替诺福韦艾拉酚胺富马酸) 已获中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准, 作为一种每日一次的药物, 用于慢性

乙型肝炎 (HBV) 成人及青少年 (12 岁及以上, 体重 ≥ 35 公斤) 患者的治疗。

此次批准, 使 Vemlidy 成为 10 年来中国市场批准治疗乙肝的首个新口服药物。Vemlidy 是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI), 该药是吉利德已上市药物 Viread (富马酸替诺福韦二吡呋酯, TDF) 的升级版。在临床试验中, TAF 已被证明在低于 TDF 十分之一剂量时, 就具有非常高的抗病毒疗效, 同时表现出更好的安全性, 具有改善的肾功能和骨骼安全参数。



诺华 Promacta 获美国 FDA 批准, 成 10 年来重度再生障碍性贫血首个一线药物

瑞士制药巨头诺华 (Novartis) 近日宣布, FDA 已批准扩大免疫药物 Promacta (eltrombopag, 艾曲波帕) 的适应症标签, 联合标准免疫抑制疗法 (IST) 用于 2 岁及以上儿童和成人重度再生障碍性贫血 (SAA) 的一线治疗。此次批准, 使 Promacta 成为美国市场十多年来批准用于新诊 SAA 患者的首个新药。之前, FDA 已授予 Promacta 一线治疗 SAA 的突破性药物资格。目前, 该药一线治疗 SAA 适应症也正在接受欧洲药品管理局 (EMA) 的审查, 预计将在 2019 年做出最终审查决定。

诺华 Kisqali 获欧盟 CHMP 推荐, 成首个一线治疗绝经前中后的 CDK4/6 抑制剂

瑞士制药巨头诺华 (Novartis) 新型乳腺癌靶向药物 Kisqali (ribociclib) 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) 已发布积极意见, 推荐批准扩大 Kisqali 的适应症。具体而言, CHMP 建议批准 Kisqali 联合氟维司群 (fulvestrant) 作为初始内分泌疗法用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性 (HR+/HER2-) 局部晚期或转移性乳腺癌患者, 以及用于之前已接受内分泌治疗的患者。此外, CHMP 还建议批准 Kisqali 联合内分泌疗法和一种促黄体激素释放激素激动剂 (LHRH) 治疗绝经前、围绝经期女性患者。

