

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第23期
(总第23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: 难治性肺癌的致命性弱点	2
Cell: 利用 synNotch T 细胞直接运送药物到肿瘤中	2
Cancer Res: GRP78 蛋白或可恢复耐受性乳腺癌对常见疗法的敏感性	2
ACS Chem Neurosci: 基于咖啡因的新型化合物或可有效抵御帕金森疾病	3
Nature: 艰难梭菌毒素 B 入侵细胞机制	3
Sci Rep: 利用 pNaKtide 降低氧化应激或有助治疗尿毒症心肌病	4
Nat Commun: 科学家成功绘制出人类 DNA 中的“暗物质”信息	4
Cell Rep: 防治帕金森病的关键可能在肠道	4

药物研发

卫材新型抗癌药 lenvatinib 一线治疗晚期肾细胞癌(RCC)进入 III 期临床开发	5
安进每月一次偏头痛药物 erenumab 治疗发作性偏头痛(EM) III 期临床获得成功	5
FDA 授予艾伯维泛基因型丙肝鸡尾酒 ABT-493/ABT-530 突破性药物资格	5
FDA 授予罗氏抗炎药 Actemra/RoActemra 第 2 个突破药物资格, 治疗巨细胞动脉炎 ..	5

院内成果

仁济医院房静远团队世界首次揭秘长非编码 RNA GCInc1 可能参与胃癌发生发展	6
徐楠杰课题组阐明调节先天性恐惧发生的受体信号	6

(周刊, 内部参考)

前沿进展

Nature :难治性肺癌的致命性弱点

美国德州大学西南医学中心四家实验室的研究人员发现所谓的无药可治的(undruggable)肺癌的一个弱点,并且发现一种现存的药物可能被用来治疗这种癌症。这项研究描述了当被用于抵抗 KRAS 癌基因驱动的侵袭性的和很难治疗的癌症时,药物 Selinexor (KPT-330) 如何杀死肺癌细胞和导致小鼠体内的肿瘤缩小。Selinexor 已在临床试验中用于治疗其他类型的癌症,主要是白血病和淋巴瘤。研究人员使用自动化仪器构建和筛选携带上千种癌细胞/潜在药物组合的盘碟以便发现 KRAS 突变的弱点,发现靶向和失活在细胞核中发现的用来将基因产物从细胞核运送到细胞质中的蛋白 XPO1,会杀死大多数 KRAS 癌基因发生突变的癌细胞。

XPO1-dependent nuclear export is a druggable vulnerability in KRAS-mutant lung cancer

<http://www.nature.com/nature/journal/v538/n7623/pdf/nature19771.pdf>

Cell : 利用 synNotch T 细胞直接运送药物到肿瘤中

美国加州大学旧金山分校的研究人员构建出能够精确地确定患病细胞在体内任何位置和执行一系列可定制反应(customizable responses)的人免疫细胞,包括将药物或其他治疗运载物直接运送到肿瘤或其他不健康的组织中。在小鼠体内开展的实验中,这些被称作 synNotch (synthetic Notch) T 细胞的免疫细胞高效地靶向肿瘤,释放一种特定的人抗体药物,从而根除癌症,而不会攻击正常的细胞。

Engineering T Cells with Customized Therapeutic Response Programs Using Synthetic Notch Receptors
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416312442>

Cancer Res : GRP78 蛋白或可恢复耐受性乳腺癌的敏感性

美国威克森林浸信医学中心的科学家们通过对动物模型进行研究,成功增强并且恢复了 ER+肿瘤对雌激素受体阻断药物的敏感性。首先他们检测了一种能够靶向作用 GRP78 的分子—吗啉基(morpholino),该分子能够修饰基因的表达,从而成功抑制 GRP78 并且恢复耐受性肿瘤对他莫昔芬的敏感性。Morpholinos 是一种候选药物,目前在临床中被用于靶向作用其它蛋白质来治疗前列腺癌,但本文研究中首次利用该药物来抑制 GRP78 的表达,这或许能够帮助克服癌细胞对化疗的耐受性。此外,对乳腺癌细胞的代谢分析结果表明,抑制 GRP78 能够增加细胞内必要的多不饱和脂肪的水平,包括亚油酸等,相关的研究数据也表明 GRP78 在介导细胞脂质代谢过程中扮演着一种新型的角色。为了证实 GRP78 调节的代谢改变所带来的效应,研究者利用不同剂量的亚油酸治疗含有相同肿瘤的小鼠,结果发现,这种方法所带来的效应,同靶向作用 GRP78 恢复肿瘤对他莫昔芬敏感性所产生的效应相同。

Endoplasmic Reticulum Stress
Protein GRP78 Modulates Lipid Metabolism to Control Drug Sensitivity and Antitumor Immunity in Breast Cancer.

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/19/5657.long>

ACS Chem Neurosci : 基于咖

啡因的新型化合物或可有效抵御

帕金森疾病

萨斯喀彻温大学 (University of Saskatchewan) 的研究人员开发出了两种基于咖啡因的化合物, 这种新型化合物或可有效帮助抵御帕金森疾病对患者的影响。当前很多治疗性的化合物都主要关注于增强残存细胞的多巴胺输出, 但这仅仅在由足够细胞发挥作用的情况下才是有效的, 而该研究目的就是通过抑制 α -突触核蛋白的错误折叠来保护产生多巴胺的神经元细胞; 研究者们合成了 30 种不同的双功能二聚体药物, 这些药物分子连接着两种不同的物质, 而这些物质对于产生多巴胺的细胞具有一定的效应; 随后研究人员以咖啡因“支架”开始进行研究, 发现了一种刺激物具有明显保护机体抵御帕金森疾病的效应, 以咖啡因“支架”为基础, 研究者逐渐添加上了具有多种效应的其它化合物, 比如尼古丁、二甲双胍、氨基苄等, 同时研究者们还探索了和帕金森药物雷沙吉兰类似的化学效应。利用帕金森疾病酵母模型, 研究团队发现了两种化合物能够抑制 α -突触核蛋白的聚集, 从而就会有效地使得细胞正常生长。研究结果表明, 这些新型的双功能二聚体化合物分子或许在抑制帕金森疾病的进展上扮演着重要的作用, 后期研究人员还将通过更为深入的研究来开发治疗帕金森疾病的新型疗法。

Novel Dimer Compounds That Bind α -Synuclein Can Rescue Cell Growth in a Yeast Model Overexpressing α -Synuclein. A Possible Prevention Strategy for Parkinson's Disease

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acchemneuro.6b00209>

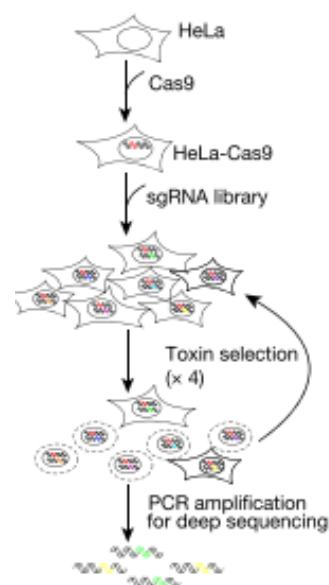
Nature : 艰难梭菌毒素 B 入侵人细胞机制

美国哈佛医学院、波士顿儿童医院和马萨诸塞大学医学院等机构的研究人员鉴定出抵抗新兴的威胁生命的胃肠道艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 感染的一个关键靶标。研究人员首先利用新开发的 CRISPR/Cas9 基因编辑技术开展全基因组筛选, 让体外培养的人细胞中的基因发生突变。在四轮筛选后, 研究人员获得未受到损伤的细胞群体。他们推论这些细胞携带保护它们免受这种毒素伤害的突变。研究人员利用下一代测序技术揭示出这些存活下来的细胞发生多种突变, 其中一种突变就发生在一种被称作 Frizzled 的受体上。之后, 研究人员首先证实毒素 B 利用 Frizzled 作为它的受体入侵体外培养的人细胞。接下来, 利用结肠干细胞构建“类器官 (organoid)”——微型的三维肠道组织培养物。当编码 Frizzled 受体的基因被剔除时, 这种类器官就对这种毒素产生抵抗性; 那些保留 Frizzled 基因

的类器官遭到明显的损伤。研究人员鉴定出一种保护结肠的潜在策略: 发现一种重组的 Frizzled 蛋白片段能够被用来“摄取”毒素 B; 另一种潜在的方法是直接激活 Wnt 信号。

Frizzled proteins are colonic epithelial receptors for *C. difficile* toxin B

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature19799.pdf>



Sci Rep : 利用 pNaKtide 降低氧化应激或有助治疗尿毒症心脏病

美国马歇尔大学、托雷多大学和纽约医学院的研究人员针对最近发现的 Na/K 泵 (sodium-potassium pump) 的信号转导功能进一步开展研究, 鉴定出这一发现的一项重要的应用, 从而可能潜在地导致人们开发出治疗肾脏疾病患者的新疗法。这项研究的发现提示着导入肽 pNaKtide 降低氧化应激 (oxidant stress) 能够缓解实验性尿毒症心脏病 (uremic cardiomyopathy)。

Attenuation of Na/K-ATPase Mediated Oxidant Amplification with pNaKtide Ameliorates Experimental Uremic Cardiomyopathy
<http://www.nature.com/articles/srep34592>

Nat Commun : 科学家成功绘制出人类 DNA 中的“暗物质”信息

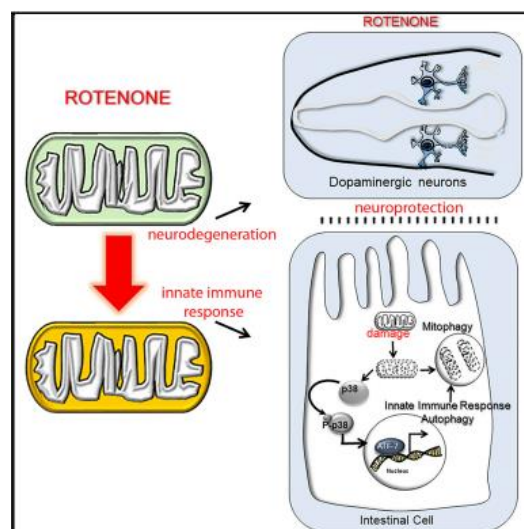
西安交通大学、萨尔兰大学等机构的研究人员通过研究在深入理解人类基因组上取得了突破性的进展, 在 250 个荷兰家庭中鉴别出大型的 DNA 突变后, 研究人员发现了基因组中部分 DNA “暗物质”, 相关研究或可帮助全球的研究人员对 DNA 突变体进行研究, 并且利用相关研究结果更好地理解遗传性疾病的发生机制。

A high-quality human reference panel reveals the complexity and distribution of genomic structural variants

<http://www.nature.com/articles/ncomms12989>

Cell Rep : 防治帕金森病的关键可能在肠道

爱荷华大学一项最新研究表明, 肠道可能在预防帕金森病发生方面起到重要作用, 原因可能在于小肠免疫细胞对线粒体的“监控”。研究人员将蛔虫暴露于一种叫做鱼藤酮的毒性物质, 这种毒性物质能够杀死与帕金森病有关的神经元。他们发现鱼藤酮激活了蛔虫的免疫防御, 使其抛弃了许多损伤的线粒体, 阻止了一系列可能导致合成多巴胺的神经元出现损失的事件。这其中非常重要的是, 研究人员发现免疫应答起源于小肠而非神经系统。



The Mitochondria-Regulated Immune Pathway Activated in the *C. elegans* Intestine Is Neuroprotective

[http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(16\)31023-3.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(16)31023-3.pdf)

药物研发

卫材新型抗癌药 lenvatinib 一线治疗晚期肾细胞癌(RCC)进入III期临床开发

日本药企卫材(Eisai)近日宣布启动一项全球性的III期临床研究(Study 307, CLEAR),调查其内部开发的多受体酪氨酸激酶抑制剂 lenvatinib 分别联合诺华抗癌药 Afinitor(通用名: everolimus, 依维莫司)及默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda (pembrolizumab) 一线治疗晚期肾细胞癌(RCC)的潜力。该研究的主要终点为无进展生存期(PFS)。

安进每月一次偏头痛药物 erenumab 治疗发作性偏头痛(EM)III期临床获得成功

美国生物技术巨头安进(Amgen)近日公布了每月一次皮下注射偏头痛新药 erenumab (AMG 334) III期临床研究 ARISE 的积极顶线数据。该研究是一项全球性、多中心、随机、12周、双盲、安慰剂对照研究,在577例发作性偏头痛(episodic migraine, EM)患者中开展,调查了每月一次皮下注射 erenumab (70mg) 相对于安慰剂预防偏头痛发作的疗效和安全性。数据显示,在12周治疗期的最后4周,与安慰剂相比, erenumab 使每月偏头痛天数从基线实现统计学意义的显著降低(-2.9天 vs -1.8天),达到了研究的主要终点。

FDA 授予艾伯维泛基因型丙肝鸡尾酒 ABT-493/ABT-530 突破性药物资格

FDA 近日授予艾伯维 ABT-493/ABT-530 治疗基因型1丙型肝炎(GT1-HCV)的突破性药物资格,具体为既往接受直接作用抗病毒药物(DAAs,包括NS5A抑制剂和/或蛋白酶抑制剂)治疗失败的GT1-HCV群体。ABT-493/ABT-530 (300mg/120mg)是一种全口服、每日一次、无利巴韦林、泛基因型丙肝鸡尾酒,开发用于全部6种基因型丙肝的治疗;其中,ABT-493 (glecaprevir, G)是一种NS3/4A蛋白酶抑制剂,ABT-530 (pibrentasvir, P)则是一种NS5A抑制剂。

FDA 授予罗氏抗炎药 Actemra/RoActemra 第2个突破性药物资格,治疗巨细胞动脉炎(GCA)

FDA 近日授予罗氏抗炎药 Actemra/RoActemra 治疗巨细胞动脉炎(GCA)的突破性药物资格(BTD),这也是该药在美国监管方面获得的第2个突破性药物资格,之前,FDA于2015年6月授予该药治疗系统性硬化症(SSc)的BTD。



院内成果

仁济医院房静远团队世界首次揭秘长非编码 RNA GClnc1 可能参与胃癌发生发展

Cancer Discovery 发表了上海交通大学医学院附属仁济医院和密歇根大学合作的题为“LncRNA GClnc1 promotes gastric carcinogenesis and may act as a modular scaffold of WDR5 and KAT2A complexes to specify the histone modification pattern”的研究成果。该文还得到了同期特邀编辑的述评。本次研究成果的临床意义主要包括以下三个方面：一是首次将长非编码 RNA GClnc1 作为独立的一个生物标志物，来预测胃癌的发生和预后；二是首次发现在胃癌从轻度-中度-重度癌前病变的发展过程中，长非编码 RNA GClnc1 的表达量是依次升高的，与传统技术相比，长非编码 RNA 检测特异性好，提示该预测因子可能成为胃癌癌前病变发展中的独立诊断依据之一；第三，该研究首次发现长非编码 RNA GClnc1 可以独立于 TNM 分期来对胃癌病人的预后进行预测。与常规肿瘤预后的预测一般使用 TNM 分期来进行比较，揭示可能可以通过测定 GClnc1 的表达量来预测肿瘤病人的预后。

<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/6/7/784.full-text.pdf>

徐楠杰课题组阐明调节先天性恐惧发生的受体信号

上海交通大学医学院解剖学与组织胚胎学系徐楠杰课题组与沈阳药科大学杨静玉教授团队合作在美国《神经科学杂志》(Journal of Neuroscience)发表题为“杏仁核 EphB2 信号调节谷氨酸能神经元成熟和先天性恐惧”的研究论文。这项工作被推荐为该期的封面介绍文章。这是该课题组继今年初在《Nature Communications》上发表介导先天性恐惧环路形成过程的轴突导向分子 ephrin-B3 的关键作用之后的又一重要工作。

在这项工作中，作者发现 EphB2 作为表达在杏仁核中的受体调节了谷氨酸能神经元的成熟过程，促进了先天性恐惧的形成。这个发现和该课题组前期研究发现一起，确认了在小鼠发育关键期介导这种功能特异的跨核团环路的配体 (ephrin-B3) 和受体 (EphB2) 相互作用机制。这一对分子犹如钥匙与锁，通过在出生后精确时间点发生特异性结合，引导长距离神经环路的形成。该研究首先利用高架十字迷宫和食肉动物气味分别诱导两种引发先天性恐惧的行为学方法，检测了 EphB2 在恐惧发生中的必要性，进而通过详细分析杏仁核中谷氨酸能和 GABA 能神经元的反应差别，明确了影响谷氨酸能神经元活性的树突棘发育的关键因素，证明了 EphB2 酪氨酸激酶活性依赖的信号在杏仁核神经元突触形成和功能中的重要作用。

<http://www.jneurosci.org/content/36/39/10151.full.pdf+html>