

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第9期
(总第9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: 程序性坏死影响肿瘤微环境的机制	2
Nat Med: 肠道细菌对话小肠上皮细胞促进结直肠癌	2
Cell Rep: 用肿瘤细胞抗击肿瘤	3
PNAS: 三阴性乳腺癌中的特殊串联重复表型结构	3
Cell: 转移性癌细胞逃避免疫系统检测的机制	4
Nature: 首次绘出抗抑郁症药物神秘靶点结构	4
Cell: 发现基因活性调控新机制	5
Sci Transl Med: 癌症药物或可用来治疗血管变形疾病	5
Sci Transl Med: 新型工具调整针对不同疾病患者的药物使用剂量	6
PNAS: 研发出首个成体诱导性全能干细胞	6

新药研究

勃林格第二代 EGFR 靶向疗法 Giotrif 获欧盟批准治疗肺鳞状细胞癌	7
欧盟批准诺华 Revolade 用于慢性特发性血小板减少性紫癜儿科患者	7
FDA 批准吉利德 HIV 新药 Descovy	7
FDA 专家委员会表决通过 Intercept 肝病新药 OCA	7

政策动向

美国制定首个精准医学指导方针	8
----------------------	---

(周刊 , 内部参考)

上海交通大学医学院图书馆

021-63846590-778045

出版日期 : 2016 年 4 月 11 日

前沿进展

Nature：程序性坏死影响肿瘤微环境的机制

美国纽约大学医学院揭示了程序性坏死如何影响肿瘤微环境促进胰腺癌。在这项最新研究中，研究人员报道称组成坏死体(necrosome)的主要成分 RIP1 和 RIP3 在胰腺导管腺癌(PDA)中存在高表达，并且会在化疗药物吉西他滨的作用下进一步上调。在体外阻断 necrosome 能够促进癌细胞增殖，并诱导形成侵袭性癌症表型。与之相比，在小鼠体内删除 RIP3 或抑制 RIP1 反而会延缓癌症进展，同时会出现免疫原性髓样细胞和 T 细胞的高度浸润。

该研究发现与 RIP1/RIP3 信号相关的免疫抑制性肿瘤微环境会部分依赖程序性坏死诱导的趋化因子 CXCL1 的表达，阻断 CXCL1 能够帮助对抗 PDA。此外，细胞质内的 SAP130 (一种组蛋白去乙酰化酶复合体的亚基) 以一种 RIP1/RIP3 依赖性的方式在 PDA 中表达，它的同源受体——Mincle 在肿瘤浸润的髓样细胞中表达上调。当坏死细胞释放出来的 SAP130 与 Mincle 发生结合就会促进癌症发生，而删除 Mincle 则可以阻断癌症发生，这在表型上类似于 RIP3 删除诱导形成的免疫原性肿瘤微环境。

细胞学研究表明，虽然免疫抑制性巨噬细胞能够促进 PDA 肿瘤发生，但是一旦删除 RIP3 或者 Mincle，它们就会失去免疫抑制作用。与此同时，RIP3 或者 Mincle 的缺失还会促使 T 细胞发生基因重编程，变成抗肿瘤免疫中必不可少的介导成分。

这项研究详细描述了程序性坏死诱导的 CXCL1 和 Mincle 信号网络，并发现这两条信号途径能够促进巨噬细胞诱导的适应性免疫抑制，进而促进 PDA 进展。了解这

些信息对于开展胰腺导管腺癌的免疫治疗具有重要意义。

The necrosome promotes pancreatic oncogenesis via CXCL1 and Mincle-induced immune suppression
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature17403.html>

Nat Med：肠道细菌对话小肠上皮细胞促进结直肠癌

德国科学家发现了一种可能参与结直肠癌发育过程的重要分子，同时证明肠道细菌与小肠上皮细胞之间的交互在结直肠癌发育过程中发挥重要作用。

在这项最新研究中，研究人员发现钙调神经磷酸酶和 NFAT 在原代小肠上皮细胞中存在组成型表达，但肿瘤相关微生物群与 Toll 样受体信号途径之间的相互作用会导致钙调神经磷酸酶和 NFAT 在小肠肿瘤中发生特异性激活。研究表明上皮细胞的钙调神经磷酸酶能够通过 NFAT 依赖性方式维持癌症干细胞的存活和增殖，进而促进了小鼠体内小肠肿瘤的发育。

除此之外，研究人员还在人类结直肠癌中发现了与钙调神经磷酸酶组成型激活有关的体细胞突变，并且 NFAT 的核转位也与结直肠癌导致的死亡率增加存在关联。这些证据表明钙调神经磷酸酶/NFAT 也与人类结直肠癌的发生存在重要关系。

上述发现着重强调了整合了共生菌群来源信号的上皮细胞内在信号途径在小肠肿瘤发育过程中的重要作用，对于结直肠癌的治疗具有重要提示意义。

Epithelial calcineurin controls microbiota-dependent intestinal tumor development
<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.4072.html>

Cell Rep : 用肿瘤细胞 抗击肿瘤

比利时 VIB/UGent 研究人员最近为癌症免疫疗法打开了一扇新的大门。他们发现, 坏死性凋亡可以成为癌症免疫疗法的一部分。将坏死性凋亡的肿瘤细胞当作疫苗, 能在小鼠体内激活有效的抗肿瘤免疫。免疫原性细胞死亡一直被认为是癌症药物引起的程序性细胞死亡(凋亡)。这项研究表明, 另一种细胞死亡(坏死性凋亡)也有很高的免疫原性。研究人员诱导癌细胞发生坏死性凋亡, 然后将其送入小鼠体内。

这些细胞具有明显的保护作用, 能够有效抵抗肿瘤生长。不少癌细胞对凋亡通路有抗性, 而这项研究提供了另一条途径, 通过坏死性凋亡引发抗癌免疫应答。坏死性凋亡有望成为癌症免疫疗法的新靶点。

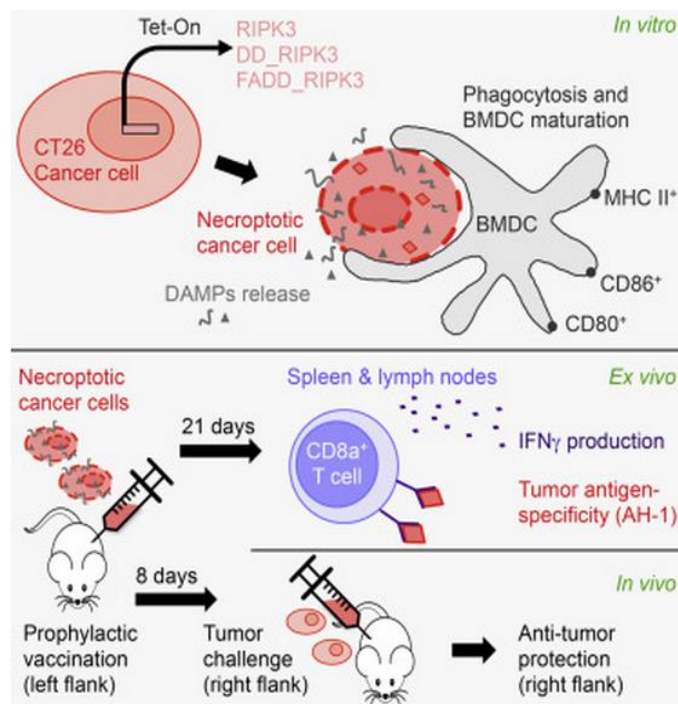
Vaccination with Necroptotic Cancer Cells Induces Efficient Anti-tumor Immunity.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S211124716302935>

PNAS : 三阴性乳腺癌中的特殊 串联重复表型结构

美国杰克逊实验室(Jackson Laboratory)的研究人员通过研究在某些致死性的女性癌症患者机体中发现了特殊的分子指纹, 这种基因组的结构被描述为一种串联重复的表型(TDP, tandem duplicator phenotype), 这种结构主要存在于在三阴性乳腺癌、严重的卵巢癌及子宫内膜癌患者机体中。

研究者发现, TDP 的特性包括癌症基因的全基因组断裂、缺失细胞循环控制、DNA 损伤修复, 同时还对顺铂敏感性增加; 恶性



的三阴性乳腺癌等女性癌症往往难以应对, 而且患者预后表现较差, 该研究通过基于基因组的串联重复评分对其中 40%的肿瘤进行了特性分析, 并且利用最佳的药物进行了治疗, 这相比此前提提高了相关癌症的治疗精准性及有效性。

研究者认为, 在某种癌症中, 多种组分会联合发挥作用来产生串联重复的表型, 从而引发下游遗传物质的改变, 进而驱动癌症发生。利用 TDP 鉴别出的三阴性乳腺癌、卵巢癌及子宫内膜癌对顺铂具有较高的敏感性, 而研究者在细胞培养液和植入人类肿瘤的小鼠中均观察到了强烈的反应, 相关的研究结果为后期开发治疗女性癌症的新型疗法及措施提供了新的思路和建议。

The tandem duplicator phenotype as a distinct genomic configuration in cancer

<http://www.pnas.org/content/early/2016/04/06/1520010113.full.pdf>



Cell：转移性癌细胞逃避免疫系统检测的机制

美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心研究人员阐明了癌细胞如何躲藏起来并且仍然不被免疫系统检测出来，从而提供一种大有希望的新途径来开发疗法。

该项研究描述了他们如何构建出一种新模型来理解潜伏性转移，并利用它首次发现这种癌症隐藏模式背后的机制。研究人员从来自早期乳腺癌和早期肺癌患者体内获得的肿瘤细胞开始研究，利用一种荧光标记对这些肿瘤细胞进行标记，随后将它们注射进小鼠体内，数月后几乎所有的移植细胞死掉，但是也有一些存活下来，存活细胞躲藏在肺部和肾脏中，研究人员将这些持续存活的肿瘤细胞称作为潜伏性癌细胞（latency competent cancer cell, LCC 细胞）。在研究 LCC 细胞制造的蛋白时，研究人员发现它们非常类似于干细胞。它们表达转录因子 SOX2 和 SOX9，这两种蛋白让 LCC 细胞在免疫系统监控下在宿主器官中存活以及在形成转移性肿瘤中发挥着至关重要的作用，这种干细胞样性质有助揭示 LCC 细胞能够分裂和在距离较远的器官中定植。

更令人吃惊的是，发现一部分 LCC 细胞产生一种被称作 WNT 抑制剂的蛋白 DKK1 阻断细胞分裂，从而促使它们进入一种假死状态。这种延缓的生长使这些细胞能够在体内不被免疫系统检测的情形下存活下来。通过不分裂，这些 LCC 细胞更不会引起自然杀伤细胞（NK 细胞）的关注。这些发现解释了为何大多数 LCC 细胞从体内清除，但是还有一些能够存活。在一段时间以后，这些癌细胞可能能够获得额外的突变，从而允许它们完全逃避免疫巡逻，并导致癌症复发。

研究团队计划与免疫学家们一起进一步研究这些癌细胞，并且有望开发出可能在 10 年内成为现实的潜在疗法。

Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT

[http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)30127-1.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)30127-1.pdf)

Nature：首次绘出抗抑郁药物神秘靶点结构

美国霍华德休斯医学研究所发布了人类 5-羟色胺转运体（SERT）的分子结构。人类 5-羟色胺转运体正是很多抗抑郁药物的作用靶点。这项新研究描述了两种被广泛使用的 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）的作用机理。

研究人员用 X 射线晶体学获取了 SERT 与两种抗抑郁药物 Paxil（paroxetine）和 Lexapro（escitalopram）结合后的结构。结果确认，抗抑郁药物把 SERT 锁定在一种“向外打开”的构象中，直接阻断了 5-羟色胺和 SERT 这个膜蛋白结合。

Nature 同时发表美国杜克大学和哥本哈根大学教授针对这一发现撰写的评论文章。他们认为，首次发现的 SERT 详细的分子结构，尤其是其变构位点的发现，为帮助人们开发出更具特异性和更有治疗效果的抗抑郁症等疾病的药物，提供了无与伦比的机会。而膜蛋白拥有变构位点，可能是超乎人们想象的普遍现象。目前人们已经确定变构位点结构的神经递质受体，已经超过 24 个，部分已经开发成治疗疾病的药物。

X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter.

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17629.pdf>

Cell : 发现基因活性调控新机制

复旦大学生物医学研究院蓝斐教授实验室和施扬教授-石雨江教授实验室合作发现:在癌细胞中,染色质中的增强子失控会过度强化附近癌基因的活性,导致细胞异常甚至癌变。同时发现,出现在该区域的蛋白质 RACK7 和去甲基化酶 KDM5C 可以限制此类增强子的活性,使基因表达保持在正常范围,从而抑制癌变。

此项创新性发现,就好比在组蛋白上为基因活性找到了一个调控“开关”。其实,组蛋白上有很多具备调控功能的开关,如组蛋白修饰。组蛋白甲基化是一种普遍而关键的修饰形式,它的功能就像是为 DNA “贴标签”,来告诉基因组一段特定的 DNA 序列如何编码、有什么作用。此次研究的对象——发生在组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸 (H3K4) 上的甲基化,就是用来标记该区段 DNA 活性的。该赖氨酸可出现多种甲基化状态,一般认为其高甲基化态 (H3K4me3) 出现在基因的起始区,而低甲基化态 (H3K4me1) 则标记着增强子区。增强子虽然本身不是基因,但是对附近基因活性调节至关重要,增强子失控可直接导致其附近基因活性失控。

意外的发现, H3K4me3 也能发生在增强子区,标志着增强子的过度活化状态,并增强附近的癌基因活性和细胞转移能力,易造成癌变。研究组顺藤摸瓜,找到了一种名为 RACK7 的蛋白质,可以吸引名为 KDM5C 的组蛋白去甲基化酶,将原本的高甲基化状态转化成低甲基化状态,使周围的基因表达保持在正常范围,从而阻止细胞癌变。

这项发现,不仅发现了表观遗传修饰对基因组信息进行自我调节的新规律、提出了“增强子过度活化态”理论,更重要的是它潜在的医疗价值:很多癌症病例中存在 RACK7 和 KDM5C 突变现象,无法对增强

子活性进行限制,使得本应保持低活性的基因异常活化。这一机制被揭示,不仅对癌症发生提供了一种新的理论解释,更为癌症的个性化治疗提供新的药物靶点和治疗思路。

Suppression of Enhancer Overactivation by

a RACK7-Histone Demethylase Complex.

Cell. 2016 Apr 7;165(2):331-42.

Sci Transl Med : 癌症药物或可用来治疗血管变形疾病

斯隆凯德琳癌症纪念研究中心等机构的研究人员发现,一种当前在癌症患者中进行试验的药物或可被用于治疗血管畸形病。

研究者对基因 PIK3CA 突变的小鼠进行工程化操作, PIK3CA 基因和癌症发病直接相关,随后这些小鼠机体中出现了静脉畸形 (VMs)。对来自伦敦大学儿童健康研究所中参与皮肤遗传性研究中的 13 名儿童患者以及 32 名来自斯隆凯德琳癌症纪念研究中心的患者的样本进行遗传性检测,结果显示,大约有四分之一的患者机体中会出现和小鼠机体中相同的基因 PIK3CA 的突变。雷帕霉素可以阻断基因 PIK3CA 下游发生的信号过程,因此其就可以阻断基因 PIK3CA 的效应,但却不能从根源上阻断该基因的表达;当给予小鼠雷帕霉素后,其就会表现出一定的临床效益,但在患者机体中其就会引发严重的副作用同时还会中和机体免疫反应。

随后研究人员在 PIK3CA 功能被直接抑制的小鼠机体中进行检测,结果显示这些药物可以很好地发挥作用并且明显减少畸形血管的尺寸。尽管 PIK3CA 抑制剂相比很多癌症药物而言非常特殊,但其在机体中仍然存在不可避免的副作用,而进行更为深入的研究将为开发治疗静脉畸形疾病的新疗法提供新的思路。

Somatic activating mutations in Pik3ca cause sporadic venous malformations in mice and humans
<http://dx.doi.org/doi:10.1126/scitranslmed.aad9982>

Sci Transl Med :新型工具调整 针对不同疾病患者的药物使用剂 量

美国加利福尼亚大学的研究人员开发了一种新型的计算机工具,其在小型的临床试验数据中进行检测可以帮助预测个体患者的药物使用最佳剂量,这种新型的模型工具有望帮助进行多种疾病患者的临床用药,比如癌症、心脏病、细菌性感染等疾病。

许多因素都会影响患者对既定药物的反应,从而使得通用型的药物剂量变得不足,这种现象在器官移植患者中表现尤为明显,免疫抑制药物通常会存在一种较窄的治疗范围。当前临床医生们往往会密切监测病人并且根据患者对免疫抑制药物及其它药物的反应来调整药物的剂量;为了更好地指导个体化用药剂量,研究者设计了一种名为抛物线式的个体化剂量(PPD, parabolic personalized dosing)的方法,该方法可以有效利用个体的临床数据,包括血液中药物浓度等,从而来预测针对个体使用的最佳药物剂量。

此前的研究方法主要基于数学模型,而研究者开发的新型 PPD 方法利用了一种代数方程来构建病人对药物反映的抛物线图谱,在一项肝脏移植患者的初步研究中,研究者利用 PPD 方法给予 4 位患者给予一定剂量的免疫抑制药物,结果显示给予药物的剂量频繁地停留到了目标药物的剂量范围内。

研究人员希望可以开展更深入的研究来阐明这种新型方法可以潜在给予患者使用的组合性药物剂量,而且随着后期研究的开展,临床医生们或许就可以将临床数据嵌入 PPD 模型中来自动调整针对一系列不同

患者的药物剂量,包括癌症患者、感染疾病和心脏病患者等。

Individualizing liver transplant immunosuppression using a phenotypic personalized medicine platform
<http://stm.sciencemag.org/content/8/333/333ra49>

PNAS : 研发出首个成体诱导性 专能干细胞

澳大利亚新南威尔士大学首次开发出一个革命性干细胞修复技术。该技术能够成功将脂肪和骨骼细胞重新诱导成专能干细胞,并有望应用于包括脊柱损伤、骨折在内的人体损伤治疗中。

研究人员以 5-氮杂胞苷(AZA)、血小板衍生生长因子-AB(PDGF-AB)试剂共同处理细胞两天,随后再用 PDGF-AB 试剂单独处理细胞 2-3 周。经过处理的细胞被重编程成诱导性专能干细胞。为了验证 iMS 细胞的功能,团队以脊柱受损的老鼠为模型,将干细胞注射至受损部位后发现,iMS 细胞能够很好的自我复制并分化出细胞,达到修复受损组织的治疗效果。

这一技术类似于蝾螈肢体再生,其最突出的成就在于,将成体细胞转变成诱导性专能干细胞(iMS cells),而且 iMS 细胞具备自我更新、分化成多种类型的细胞的功能。这种 iMS 细胞能够治疗因为疾病、衰老或者外伤引发的人体损伤,将革新再生医学治疗机体损伤的现状。目前,研究团队正在评估成年人脂肪细胞重新编程后的诱导性专能干细胞用于修复老鼠受损组织的安全性和有效性。临床试验预估将于 2017 年开展。

PDGF-AB and 5-Azacytidine induce conversion of somatic cells into tissue-regenerative multipotent stem cells.

<http://www.pnas.org/content/early/2016/04/01/1518244113.full.pdf>

新药研发

勃林格第二代 EGFR 靶向疗法 Giotrif 获欧盟批准治疗肺鳞状 细胞癌

欧盟委员会(EC)已批准德国制药巨头勃林格殷格翰的口服抗癌药 Giotrif

(afatinib, 阿法替尼), 用于含铂化疗治疗期间或治疗后病情进展的晚期肺鳞状细胞癌(SqCC)患者的治疗。之前, Giotrif 已获批一线治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)。Giotrif 将为 SqCC 群体提供一种重要的、新的口服治疗方案。此次批准, 不仅标志着 Giotrif 成为欧洲专门批准治疗肺鳞状细胞癌的首个口服治疗方案, 同时也肯定了 Giotrif 作为第二代 EGFR 靶向制剂相对于第一代靶向制剂的积极优势。

欧盟批准诺华 Revolade 用于慢性特发性血小板减少性紫癜儿科患者

欧盟委员会(EC)已批准扩大 Revolade 的适用人群, 用于对其他疗法(例如, 糖皮质激素、免疫球蛋白或)难以治疗的慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)儿科患者(1岁及以上)的治疗。此次批准包括 Revolade 片剂和一种新的口服悬液制剂, 后者专门用于可能无法吞咽片剂的儿科患者。之前, 欧盟已于2010年批准 Revolade 片剂用于慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)成人患者。

FDA 批准吉利德 HIV 新药 Descovy

美国 FDA 批准吉利德复方 HIV 新药 F/TAF (emtricitabine/tenofovir alafenamide, 恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺, 200/10mg 和 200/25mg) 上市, 这是吉利德获批的第三个以 TAF 为基础的抗 HIV 药物。用于 12 岁以上儿童及成人的抗 HIV 治疗。

Descovy 成分中的 emtricitabine/tenofovir alafenamide(F/TAF)是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI), 是一种高效的抗病毒成分, 与吉利德的另一抗病毒药物 Viread (替诺福韦酯, TDF) 相比, 仅以后者的十分之一剂量就能达到极好的抗病毒效果。此外, 在与其它抗逆转录病毒联合用药的临床试验中, TAF 在肾脏和骨骼的安全性方面也更好。

FDA 专家委员会表决通过 Intercept 肝病新药 OCA

Intercept 公司开发的用于治疗原发性胆汁性肝硬化药物 obeticholic acid (OCA) 已经通过了 FDA 下属专家委员会的不记名投票, 最迟将于 5 月 29 号就是否批准 OCA 上市做出最后决定。早先专家关于 OCA 临床研究争论的一个焦点就是使用碱性磷酸酶作为替代终点来评价药物疗效是否有充分的说服力。该疾病领域中通常选用胆红素作为该疾病的生物标志物。不过, 经过审慎判断, 专家们认为这一替代是有效的, 原因是在原发性胆汁性肝硬化早期阶段, 胆红素水平并没有明显异常。基于这一结果, 专家委员会表决通过了 5mg 剂量的 OCA 临床数据, 并同意在保证患者不发生明显副作用的前提下可以将其剂量调节至 10mg。公司有望将该药物应用于患有该疾病且对目前临床广泛使用的熊去氧胆酸无法耐受患者群体。

政策动向

美国制定首个精准医学指导方针

为了促进更准确的和个人化的癌症预测,指导更精准的治疗,改善患者生存率和结果,由美国克利夫兰医院的研究人员领导的全国专家委员会已经制定出首个精准医学指导方针。这些新的指导方针正在改变癌症治疗中传统的癌症分期方法。新的风险计算指标——将补充现有的分期系统——使得医生能更准确、精密地为每一位患者制定出最好的治疗方案。指南发布在 *A Cancer Journal for Clinicians* 上。

美国癌症联合委员会(AJCC)主要负责的是周期性评估和更新癌症分期,他们认识到癌症分期还不够完善,并致力在2016年利用更多以预后,统计学为主的风险计算指标来改善系统。

为这些改变而做准备,AJCC邀请了一组来自全美各地顶尖的医疗保健统计学专家,由此组成了精准医学核心(PMC)。PMC的任务是制定出一个准则目录,借此来评估

可能的癌症风险计算指标并决定哪种计算指标将会得到AJCC的批准。在克利夫兰医院Lerner研究所带领下,小组讨论了开发癌症患者质量风险模型的必要特征。重点以性能指标,明确实施和临床相关性为主。小组确定了AJCC癌症风险模型许可的13条纳入标准和3条排除标准。将首次在现有的预测模型上评估下列癌症:乳腺癌,直肠癌,前列腺癌,肺癌,黑色素瘤和头颈部肿瘤,其目标是在未来全面地包括所有的癌症。这些方案必须能够预测出因某种特定类型的肿瘤而导致的整体生存或死亡,并通过全部的16条标准。下一步是将目录和相关程序分发给预测模型的开发者。他们将会被受邀提交模型以待审议。

American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21339/epdf>