

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第24期
(总第24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: 科学家提出胰腺癌发生新机制	2
Cancer Cell: 利用脑瘤对胆固醇的需求开发癌症治疗新方法	2
CCR: 抗体/小分子组合治疗展现对抗神经细胞瘤的新希望	3
Nat Commun: 恶性癌细胞基因突变发生的分子机制	3
PNAS: 科学家或成功实现利用基因疗法来治疗阿尔兹海默氏症	3
JBC: 鉴别出二甲双胍的新型作用靶点	4
PNAS: 人类病原体的新型致病通路	5
NAR: 基因调节过程中的关键表观遗传开关机制	5

院内成果

贾伟课题组与陈赛娟课题组合作研究白血病取得新发现	6
健康所常兴课题组报道DNA碱基编辑的新方法	6
健康所时玉舫研究组揭示了TGF β 调控间充质干细胞影响乳腺癌转移的新机制	6

新药研发

新药ALZ-801或有效攻克阿尔茨海默氏症	8
靶向WT1免疫疗法能有效治疗多发性骨髓瘤	8
脐带血治疗白血病 FDA颁发突破性疗法认定	8
基因泰克PD-L1单抗取得关键性肺癌3期临床成功	8

政策动向

科技部2017年拨款8.5亿元支持干细胞及转化研究重点专项	8
-------------------------------------	---

(周刊, 内部参考)

前沿进展

Nature 科学家提出胰腺癌发生新机制



加拿大安大略省癌症研究所等机构的研究人员发表了一项最新研究成果,该成果挑战了当前关于胰腺癌为何如此恶性的常规认知,胰腺癌更

趋向于在晚期阶段表现出来,研究者目前并不清楚为何很多胰腺癌患者发现疾病时往往是处于癌症晚期阶段。

利用全基因组测序技术,研究小组在100个独立的肿瘤中重建了胰腺癌的发展历程,让研究者不可思议的是,他们发现,很多被认为引发疾病的重要遗传改变实际上会突然发生,就类似于创世大爆炸一样。研究者希望通过后期更为深入的研究,基于本文的研究成果开发出胰腺癌的新型诊断和治疗策略,也为改善胰腺癌患者的生存状况和预后提供一定的帮助。

A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature19823.pdf>

Cancer Cell 利用脑瘤对胆固醇的需求开发癌症治疗新方法

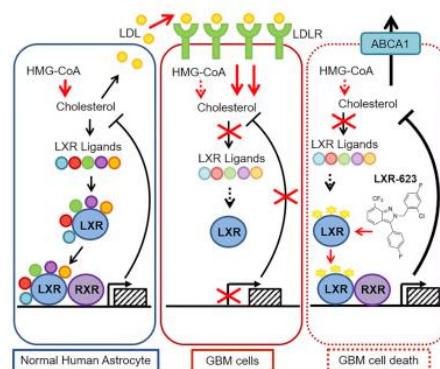
路德维希癌症研究所的研究人员发现了成胶质细胞瘤的一个代谢弱点,并在研究中揭示了如何利用这个弱点开发潜在治疗方法。

研究人员发现成胶质细胞瘤细胞特别依赖转运到细胞内的胆固醇,肿瘤细胞无法自身合成胆固醇,但同时又需要大量胆固醇满足细胞扩增的需要。癌细胞会通过关闭转运控制机制保证能够一直得到胆固醇供应。当正常细胞获得足够胆固醇,会将一部分胆固醇变成羟固醇,这些分子能够激活细胞核内一种叫做LXR的受体分子,帮助阻止胆固醇的摄取。而对于成胶质细胞瘤细胞来说,这种机制受到完全破坏,成胶质细胞瘤细胞会抑制羟固醇的合成,保证LXR受体分子处于失活状态。

研究人员发现一种叫做LXR-623的试验性代谢疾病候选药物能够激活LXR受体分子,这种药物还可以轻易通过小鼠的血脑屏障。研究人员在人源异种移植的成胶质细胞瘤小鼠模型上检测了这种药物的治疗效果,结果发现阻断成胶质细胞瘤细胞对胆固醇的摄入能够引起癌细胞死亡,肿瘤也出现显著萎缩,小鼠模型的生存时间也得到延长。除此之外,LXR-623这种药物对星形胶质细胞和身体其他组织的不良作用也很小。

An LXR-Cholesterol Axis Creates a Metabolic Co-Dependency for Brain Cancers

[http://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108\(16\)30443-3.pdf](http://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108(16)30443-3.pdf)



CCR : 抗体/小分子组合治疗展现对抗成神经细胞瘤的新希望

美国洛杉矶儿童医院萨班研究所的研究人员进行了一项研究,进一步揭示了细胞因子 TGF β 1 在成神经细胞瘤生长中的作用,并且提示了小分子药物/抗体组合疗法治疗这种癌症的可能性。

使用一种叫做 dinutuximab 的抗体药物靶向成神经细胞瘤表面高表达的 GD2 分子是目前治疗这种疾病的一种治疗方法。但是这种基于抗体开发的治疗方法仍不足以防止癌症复发。除了直接靶向参与疾病发生的分子,许多抗体疗法还靶向激活自然杀伤细胞(NK 细胞)。最近发现类似 TGF β 1 这样的蛋白分子能够抑制肿瘤微环境中 NK 细胞的抗癌功能。

在这项研究中,研究人员找到一个对抗成神经细胞瘤的新组合治疗方法,其中既包括抗体药物 dinutuximab,又包含一种叫做 galunisertib 的小分子药物,这种药物能够抑制 TGF β 1 的作用。研究人员将成神经细胞瘤细胞系或病人来源的成神经细胞瘤组织移植到免疫缺陷小鼠体内在对其进行组合治疗,发现 galunisertib 介导对 TGF β 1 的抑制,让 dinutuximab 和 NK 细胞能够更加有效地杀伤成神经细胞瘤。

TGF R1 Blockade with Galunisertib (LY2157299)

Enhances Anti-Neuroblastoma Activity of Anti-GD2 Antibody Dinutuximab (ch14.18) with Natural Killer Cells

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/10/08/1078-0432.CCR-16-1743.full-text.pdf>

Nat Commun : 恶性癌细胞基因突变发生的分子机制

伯明翰大学的研究人员通过研究描述了一种此前未知的分子机制,这种特殊的分

子机制能够导致特殊类型的恶性癌细胞出现遗传突变,同时细胞自身的转录机器也参与到了该过程中。这项研究中,研究者阐明了复制压力及随后的遗传突变如何通过细胞中转录机器活性的增加所引发;研究者指出,在携带被激活促癌基因 H-RasV12 的细胞中转录和蛋白质产生的比率会明显增加,而 DNA 转录产生的 RNA 能够在细胞中形成一种名为“R 环”的特殊结构,从而引发 DNA 损伤及复制压力。

尽管此前研究者推测 H-RasV12 能够引发转录水平的增加,但本文研究首次给出了关于该机制的实质性证据,同时还首次描述了癌基因 H-RasV12 在 R 环结构形成过程中的角色。这项研究首次发现癌基因诱导的基因表达足以干扰 DNA 的复制。而本文研究或许还能够帮助研究者阐明癌细胞突变过程中转录和复制所扮演的角色,这或许将促进基础癌症生物学的研究,同时还能够为深入研究转录蛋白和复制压力发生的机制提供一定线索。

Increased global transcription activity as a mechanism of replication stress in cancer

<http://www.nature.com/articles/ncomms13087>

PNAS : 科学家或成功实现利用基因疗法来治疗阿尔兹海默氏症

英国帝国理工学院的研究人员通过利用病毒将特殊的基因片段运输到小鼠大脑中,从而成功抑制小鼠患阿尔兹海默氏症,该研究或为后期开发治疗诸如阿尔兹海默氏症等神经性疾病的新疗法提供思路。

这项最新研究中,研究者将包含基因 PGC1- α 的病毒注射到对阿尔兹海默氏症敏感的小鼠大脑的两块区域中,即海马体和大脑皮层;研究者对早期阶段的阿尔兹海默氏症小鼠进行研究,这些小鼠大脑中并未产生淀粉样斑块,四个月后发现,相比未接

受基因疗法的小鼠而言,接受治疗的小鼠大脑中淀粉样斑块的水平较低,此外,相比对照组小鼠而言,接受治疗的小鼠的记忆表现和正常小鼠一样。

研究者指出,利用这种新型的基因疗法似乎能够有效治疗早期阶段的阿尔兹海默氏症,当然后期他们还需要在临床研究中进一步探索,目前并没有有效的疗法能够抑制阿尔兹海默氏症的进展,因此研究者希望能够通过更多创新性的研究来,比如基因疗法等方法来治疗阿尔兹海默氏症。本文研究表明,PGC1- α 似乎是未来研究者开发新型疗法的靶点。

PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model
<http://www.pnas.org/content/early/2016/10/05/1606171113.full.pdf>

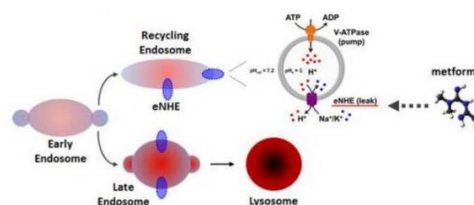
JBC: 鉴别出二甲双胍的新型作用靶点

日本名古屋大学的研究人员利用线虫作为模式动物进行研究,鉴别出了2型糖尿病药物二甲双胍的新型靶点,研究者发现,在果蝇机体中离子交换蛋白NHX-5和其相关的蛋白质或许是潜在的二甲双胍的靶点,这就表明二甲双胍能够控制细胞内吞作用的周期。

研究者发现,二甲双胍能够降低秀丽隐杆线虫L1阶段的寿命,即在第一个幼虫阶段对饥饿的生存反应,通过遗传筛查研究者鉴别出了对二甲双胍作用耐受的线虫突

变体,这种突变能够映射到胞内体的钠离子/氢离子交换蛋白NHX-5,这就表明其或许就是一种潜在的靶点。果蝇是另一种研究模型,此前研究者发现,二甲双胍疗法能够降低果蝇的寿命,而本文研究中,研究者对缺失NHE3的果蝇突变体进行了研究,NHE3是果蝇机体中NHX-5蛋白的同源蛋白,NHE3果蝇突变体对二甲双胍完全耐受,研究结果表明,NHE同时也是果蝇机体中二甲双胍的靶点,而且在其它物种中其或许还是二甲双胍的保守性靶点。

同时研究者还发现,二甲双胍能够降低秀丽隐杆线虫的氧气消耗,从而抑制线粒体的功能,这正如在哺乳动物中研究的一样;研究者Young-Jai You表示,相关研究发现表明,在线虫L1饥饿阶段,二甲双胍能够靶向作用NHX-5来干扰自体吞噬作



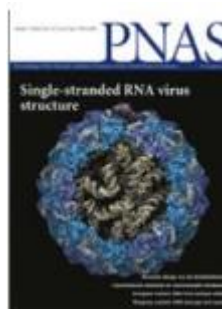
用及其相关的亚细胞过程,以便较少的能量能够被利用,而这最终将会减少线虫L1阶段的寿命,同时还阐明了线粒体和NHX-5控制的胞吞循环之间的关联。相关研究为后期研究者深入阐明二甲双胍的分子机制,从而开发治疗糖尿病的新型疗法提供新的思路 and 希望。

NHX-5, an Endosomal Na⁺/H⁺ Exchanger, Is Associated with Metformin Action

<http://www.jbc.org/content/291/35/18591.full.pdf>

PNAS : 人类病原体的新型致病通路

乔治亚州大学的研究人员通过研究阐明了一种关键酶类如何在氧气缺失的情况下释放铁原子,揭示其中所涉及的机制或为后期开发新型抗菌化合物提供了新的线索和思路。研究者将研究范围限定在了出血性大肠埃希氏菌的3个基因中,这三个基因的特性此前并未阐明,该研究是基于近年来在自由基SAM的化学研究,从进化角度来看,自由基SAM是一种酶类超家族,这些酶类非常原始,在很长一段时间内其能够利用最基础的辅因子来发挥作用。自由基SAM酶类能够利用自由基中间体在缺氧状态下打开卟啉环,文章中研究者就描述了一种通过高度的活性自由基中间体所介导的C-C键



破碎的机制。靶向作用这些特殊酶类及其在缺氧状态下的血红素降解机制或可帮助我们后期开发新型的抗菌化合物来精准靶向作用侵略性的病原微生物。

Radical new paradigm for heme degradation in

Escherichia coli O157:H7

<http://www.pnas.org/content/early/2016/10/07/1603209113.full.pdf>

NAR : 基因调节过程中的关键表观遗传开关机制

普渡大学的研究人员阐明了一种关键的表观遗传学机制,其或许是一种关键因子来揭示基因如何被开启和关闭。研究者发现,在基因表达期间,Dnmts对于释放增强子非常重要,而且特殊的酶类能够扮演“继电器开关”的作用,即一种酶类的活性能够开启下一个酶类的活性,最终诱导Dnmt3a在特殊位点对DNA进行甲基化作用。研究人员发现的这个过程或许能够为细胞提供一种途径来在特殊增强子位点控制Dnmts的活性,而在这种特殊的增强子位点上DNA的甲基化必须被“存放”以便当其在需要时能够关闭特殊基因的表达。此外研究者还研究了一类多潜能性基因的机制,即这种基因在干细胞中进行表达,干细胞能够快速复制并且停留在一种未分化的阶段以便其能够被进行指派成为特殊类型的细胞,在细胞分化的过程中,多潜能性基因能够被关闭而且DNA甲基化也会发生。

当外部因子或环境因子对分化的细胞进行作用时,DNA的甲基化作用就会被干扰,从而就会诱发细胞变为多潜能状态,最终就会导致损伤和癌变的细胞快速增殖。研究人员表示,理解细胞调节抑制机制的途径或许能够帮助我们理解损伤发生的原因,同时也为开启特定基因的表达提供思路。后期研究中研究者将会继续深入研究基因上游所发生的事件,尤其是对能够调节DNA甲基转移酶活性的信号进行研究。

An epigenetic switch regulates de novo DNA methylation at a subset of pluripotency gene enhancers during embryonic stem cell differentiation
<http://nar.oxfordjournals.org/content/44/16/7605.full.pdf+html>

院内成果

附属第六人民医院转化医学中心贾伟教授课题组在与上海血液学研究所陈赛娟教授课题组的合作研究中发现,急性髓细胞白血病(AML)细胞具有极强的果糖代谢能力,而活跃的果糖代谢促进白血病的恶性进展。课题组获得了一个重要发现:在葡萄糖缺乏的情况下,AML细胞可启动一个替代机制转而利用果糖。这项研究工作揭示,除了葡萄糖之外,果糖是AML细胞的另外一个重要能源物质。负责果糖转运和利用的蛋白转运子GLUT5,是治疗AML的一个新的靶点。这样一个特征性的果糖代谢表型很可能存在于AML以外的别的肿瘤细胞中,而针对GLUT5的小分子化学药物或者抗体药物,有望与目前的常用肿瘤化疗药物(如阿糖胞苷)联合使用,极大地改善癌症患者的治疗效果。

Enhanced fructose utilization mediated by SLC2A5 is a unique metabolic feature of acute myeloid leukemia with therapeutic potential

[http://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108\(16\)30441-X.pdf](http://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108(16)30441-X.pdf)

健康所常兴课题组报道 DNA 碱基编辑的新方法

中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所常兴研究组在Nature Methods上报道了利用靶向性胞嘧啶脱氨酶在体内实现高效率和高通量的DNA碱基编辑的新方法。研究人员发现,当把核酸酶缺陷的Cas9蛋白和诱导抗体高频突变的胞嘧啶脱氨酶AID融合后,在sgRNA靶向的基因组DNA上,胞嘧啶和鸟嘌呤可以随机地向其它三个碱基转变。这一新方法可以对细胞内的特定DNA序列进行

贾伟课题组与陈赛娟课题组合作研究白血病取得新发现

多样化,完成遗传筛选,从而分析单核苷酸突变的功能。同时,在一种多肽抑制剂的辅助下,dCas9-AID可以诱导特定的胞嘧啶向胸腺嘧啶转变,实现单碱基的精确编辑。该研究团队进一步证明,利用这一方法可以快速有效地模拟肿瘤细胞体内耐药机制的异质性,预测可能的肿瘤耐药性突变,进而改良小分子抑制剂和研究小分子与蛋白质靶点的相互作用。该研究成果为分子进化、基因治疗和单碱基水平上分析基因调控元件等领域提供新的方法。

Targeted AID-mediated mutagenesis (TAM)

enable efficient genomic diversification in mammalian cells

<http://www.nature.com/nmeth/journal/vaop/ncurrent/pdf/nmeth.4027.pdf>

健康所时玉舫研究组揭示了TGFβ调控间充质干细胞影响乳腺癌转移的新机制

9月26日,Oncogene在线发表了中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所时玉舫研究组的最新研究成果,阐述了转化生长因子β(transforming growth factor β, TGFβ)调节间充质干细胞(mesenchymal stem/stromal cells, MSCs)中CXCL12的表达决定乳腺癌细胞转移特性的新机制。研究发现, MSCs的促进乳腺癌转移的能力依赖于其对TGFβ信号的应答。通过对比细胞的转录组表达变化,时玉舫研究员领衔的团队发现TGFβ可以显著抑制MSCs分泌的一个重要趋化因子——CXCL12,该趋化因子在MSCs中的过表达可以消除MSCs的促肿瘤转移能力。进一步的研究发现, CXCL12对肿瘤细胞转移

的影响主要依赖于其对肿瘤细胞表面的 CXCR7 的调节作用,即高浓度的 CXCL12 下调肿瘤细胞 CXCR7 的表达,致使肿瘤细胞远端转移能力显著降低。这项研究揭示了原本对肿瘤细胞有束缚作用的 MSCs 在肿瘤部位丰富的 TGF β 调控下,演变为促肿瘤转移的 MSCs。通过分析乳腺癌病人样本信息,发现高水平 CXCR7 表达和低水平 CXCL12 表达是乳腺癌的典型特征,并且与乳腺癌病

人的存活率密切相关。至此,这项研究不仅揭示了 TGF β 与 MSCs 的交互作用在决定肿瘤细胞转移的新机制,同时也为乳腺癌病人的分子诊断提供了新的标志分子。

Downregulation of CXCL12 in Mesenchymal Stromal Cells by TGF β Promotes Breast Cancer Metastasis
<http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc2016252a.pdf>

新药研发

新药 ALZ-801 或有效攻克阿尔茨海默氏症

生物技术企业 Alzheon 公司正开发的新药 ALZ-801 是一种针对 β -淀粉样蛋白的拮抗剂老药 tramiprosate (homotaurine, 高牛磺酸) 改良而成的优化前体药物, 而 tramiprosate 在十年前曾被搁置开发的。ALZ-801 是一种小分子前体药物, 是 tramiprosate 的左旋缬氨酸优化前体分子, 可通过与可溶性 β 淀粉样蛋白结合来减少它在脑内沉淀, 从而改善 AD 症状。相比较与 tramiprosate, ALZ-801 具有更好的耐受性和药代动力学特征。

靶向 WT1 免疫疗法能有效治疗多发性骨髓瘤

日前, SELLAS Life Sciences 发布了该公司靶向 WT1 的创新免疫抗癌疗法在治疗多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 的临床 II 期试验中获得的中期数据。试验结果表明称为 galinpepimut-S 的免疫抗癌疗法显著提高接受过自体干细胞移植 (Autologous Stem Cell Transplantation) 的高危多发性骨髓瘤患者的存活率。alinpepimut-S 是从纪念斯隆

政策动向

科技部 2017 年拨款 8.5 亿元支持干细胞及转化研究重点专项

10 月 10 日, 科技部官网发布了《关于发布国家重点研发计划干细胞及转化研究等重点专项 2017 年度项目申报指南的通知》, 正式公布了 14 个重点专项 2017 年度项目申报指南, 其中与生物医药相关的包括“干细胞及转化研究”试点专项、“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项、“纳米科技”重

-凯特琳癌症中心获得授权的一种创新免疫疗法。它由 4 条多肽链构成, 能够激发自身免疫系统对 WT1 抗原强烈的免疫反应。

脐带血治疗白血病 FDA 颁发突破性疗法认定

以色列 Gamida Cell 公司主打产品 NiCord 获得美国 FDA 授予的突破性疗法认定。NiCord 是一种创新的细胞移植方法, 能够替代骨髓移植来治疗那些高风险血癌(包括白血病和淋巴瘤)患者。突破性疗法认定的获得将帮助该公司在开发 NiCord 的过程中得到更多来自 FDA 的指导, 以加快产品的研发速度。

基因泰克 PD-L1 单抗取得关键性肺癌 3 期临床成功

在 2016 年欧洲肿瘤医学学会 (ESMO) 上, 基因泰克公布了 atezolizumab 的关键性肺癌 3 期临床试验数据: 与化疗相比, atezolizumab 显著延长了患者的生存期中位数, 这也达到了这项试验的共同主要临床终点。

点专项。2017 年, “干细胞及转化研究试点专项”拟优先支持 28 个研究方向, 国拨总经费 8.5 亿元; 该专项实施方案部署 8 个方面的研究任务: ①多能干细胞建立与干性维持; ②组织干细胞获得、功能和调控; ③干细胞定向分化及细胞转分化; ④干细胞移植后体内功能建立与调控; ⑤基于干细胞的组织和器官功能再造; ⑥干细胞资源库; ⑦利用动物模型的干细胞临床前评估; ⑧干细胞临床研究。