

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第13期
(总第76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 Commun: 新型肿瘤靶向抗体偶联药物有效治疗结肠癌和卵巢癌	2
Cell Rep: 发现治疗乳腺癌转移的重要新靶标	2
Stem Cell Rep: 发现特殊的表观遗传标志物 有望治疗癌症及不育等多种人类疾病	3
Sci Adv: 关键基因或能帮助开发治疗癌症等疾病的新疗法	3
Haematologica: 无需预先化疗, 新型 CAR T 疗法治愈急性髓性白血病	4
Science: 揭示抗癌药物长春花碱的完整合成通路	4
Cell: 有望利用维生素 D 来治疗糖尿病	5
Nat Chem: 脑部胆固醇会促使阿尔兹海默症发生	5
Cell: 肠道细菌以性别特异性的方式影响大脑中的免疫细胞	6
Nature: 构建出将皮肤细胞转化为神经元的重编程配方	6

药物研发

FDA 批准罗氏皮下注射剂型 Actemra	7
Yamo 自闭症药物 L1-79 获美快速通道认定	7
FDA 批准首款儿童多发性硬化症新药	7

临床指南

2018 多学科共识声明: 急性缺血性卒中的血管内治疗 (修订版)	7
2018 BSPD 共识指南: 口服普萘洛尔治疗小儿血管瘤	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 5 月 18 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nat Commun : 新型肿瘤靶向

抗体偶联药物有效治疗结肠癌和卵巢癌

荷兰 Tagworks 制药公司等机构开发出了一种在极端情况下靶向肿瘤输送化疗药物的新技术。通过控制化疗药物从其结合在肿瘤的载体上的“点击释放”，研究人员可以在正确的位置激活释放药物进行治疗

抗体偶联药物 (Antibody drug conjugates, ADCs) 用于治疗淋巴瘤和转移性乳腺癌的效果非常好，但是对于许多其它的肿瘤，包括结直肠癌和卵巢癌，这些方法并不适用。问题在于没有很多肿瘤特异性的受体可以自动将药物捕获进入细胞，而如果 ADCs 留在了细胞外面，那么药物不会释放。

因此确保 ADC 仍然在胞外的情况下也释放药物就很关键。为了实现这个目标，Tagworks 公司设计了一种智能 ADCs，这种 ADCs 在注射进入体内后会结合癌细胞的受体，1-2 天后，细胞就会富含 ADCs。该研究的创新点在于使用了第二个组分，可以从 ADC 上‘点击释放’化疗药物。结果就是大量的化疗药物快速释放，攻击肿瘤。研究人员在卵巢癌和恶性结直肠癌的研究上都观察到了很强的抗癌效应。这种方法很有希望治疗多种癌症。

Rossin R, Versteegen RM, Wu J, et al. Chemically triggered drug release from an antibody-drug conjugate leads to potent antitumour activity in mice,

Nature Communications (2018). DOI:

10.1038/s41467-018-03880-y

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-03880-y.pdf>

Cell Rep : 发现治疗乳腺癌转移的重要新靶标

加拿大的研究人员发现了 AXL 蛋白一旦被抑制就可以防止 HER2 阳性的乳腺癌发生转移。HER2 阳性的乳腺癌中，AXL 水平较高的细胞更可能从肿瘤组织中脱落发生转移。

这项研究在小鼠及癌症病人的肿瘤细胞样品中完成。在 HER2 阳性的乳腺癌患者中，AXL 水平越低，生存率越高。此前研究人员还将 AXL 与另一种癌症联系在了一起（三阴性乳腺癌），但是没有人检测过它在 HER2 阳性的肿瘤组织中的情况。

基于这些发现，研究人员认为靶向 AXL 的治疗可以降低转移风险。他们已经发现 AXL 的活性可以被抑制。研究人员给 HER2 阳性的小鼠注射 AXL 抑制剂后发现发生转移的概率大大降低。而这个药物目前正在临床上进行各种用途的实验。如果接下来的研究获得成功，那么这种药物也可以用于治疗乳腺癌患者，可以作为靶向 HER2 阳性肿瘤的补充疗法。目前研究人员正在检测抑制 AXL 后是否可以影响肿瘤微环境。

Goyette MA, Duhamel S, Aubert L, et al. The Receptor Tyrosine Kinase AXL Is Required at Multiple Steps of the Metastatic Cascade during HER2-Positive Breast Cancer Progression, Cell Reports (2018). DOI:

10.1016/j.celrep.2018.04.019

[https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(18\)30548-5.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(18)30548-5.pdf)

Stem Cell Rep : 发现有望治疗癌症和男性不育症的特殊表观遗传标志物

美国马里兰大学的研究人员发现了能够鉴别雄性生殖细胞的特殊标志物,同时他们还深入阐明了环境因素或表观遗传学因素如何影响这些生殖细胞,这或为开发男性不育的新型疗法提供新的思路。

目前还没有科学家们研究种系干细胞的发育机制以及表观遗传学因素在其中所扮演的角色。该项研究的研究人员重点对生殖细胞进行了研究,同时还阐明了影响生殖细胞发育和基因表达的特殊机制,研究者常常能在与癌症和病毒感染相关的单个基因中发现特殊的生物学过程,同时还能在雄性细胞中识别出特殊标志物来鉴别并且追踪基因的表达情况,或有望开发出不育症的疗法,这些表观遗传学标志物对于鸡非常特殊,鸡是一种研究人员使用越来越多的动物模型,研究人员能利用这些生物学模型来研究机体的表观遗传学机制、干细胞发育等。后期研究人员希望能够通过更为深入的研究来寻找能够指示多种疾病的特殊机制以及表观遗传学标志物。

He Y, Zuo Q, Edwards J, et al. DNA Methylation and Regulatory Elements during Chicken Germline Stem Cell Differentiation. Stem Cell Reports, 2018; DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.03.018
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/pdf/S2213-6711\(18\)30145-0.pdf](https://www.cell.com/stem-cell-reports/pdf/S2213-6711(18)30145-0.pdf)

Sci Adv : 关键基因或能帮助科学家开发治疗癌症等疾病的新型疗法

美国密歇根大学的研究人员通过研究首次描述了 EAK-7 (mEAK-7) 基因的作用机制。研究者发现, mEAK-7 基因能够调节一种特殊的代谢途径,而该途径能够调节细胞生长和人类机体的发育,这些过程的破坏是诱发癌症、神经性障碍等其它疾病的原因之一,本文研究中,研究人员希望能够通过减缓或阻断 mEAK-7 基因的分子过程来帮助开发新型疗法,从而控制引发疾病的细胞生长和扩散过程。

2013 年研究人员开始对线虫机体中的 EAK-7 基因进行研究,无意中发现,线虫体内的 EAK-7 基因或许与人类体内相同的基因之间存在一定关联。研究者并未在任何样本中发现 mEAK-7 的存在,但当对多种癌细胞中的 mEAK-7 进行检测时发现, mEAK-7 基因的水平非常高;随后研究人员对人类细胞进行了一系列实验来观察 mEAK-7 如何对细胞的 mTOR 信号产生反应。mEAK-7 基因实际上能够激活其它的生物过程,即旁路途径。随着 mEAK-7 基因激活旁路途径被发现,还发现,细胞的代谢、分裂和迁移或许都依赖于细胞的类型。随后研究人员通过抑制人类细胞中的 mEAK-7 基因,来检测该基因在细胞增殖和迁移过程中的重要性,当促进该基因突变或从细胞中移除该基因后,相关的信号过程就会明显下降,此外研究者还检测了是否 mEAK-7 基因在细胞中会过度表达,结果发现,随着其过度表达,细胞的增殖也会明显加快。

Nguyen JT, Ray C, Fox AL, et al. Mammalian EAK-7 activates alternative mTOR signaling to regulate cell proliferation and migration. Science Advances 09 May 2018, DOI: 10.1126/sciadv.aao5838

Haematologica : 无需预先化疗 新型 CAR T 疗法治愈急性髓性白血病

嵌合抗原受体 T 细胞疗法(简称 CAR T 疗法) 被美国临床肿瘤学会评为 2017 年最大的研究突破。目前 FDA 已经批准了 CAR T 细胞疗法产品治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤成年患者以及急性成淋巴细胞性白血病儿童和年轻成年人患者。现在研究人员正在将这项革命性的疗法扩展到其他癌症。

美国一项新的 I 期临床试验正在研究 Celyad 公司的新型 CAR T 疗法(CYAD-01, 对免疫细胞进行基因工程化修饰使之表达天然杀伤细胞受体) 靶向白血病的疗效。根据一项最新的案例研究, 一个病人在接受 CAD-01 治疗后再进行骨髓移植, 9 个月之后仍然没有复发的迹象。值得注意的是这是 CAR T 疗法首次使 AML 病人病情消失, 这也是第一个 CAR T 疗法无需预先化疗就有效的案例。

对 CAR T 细胞疗法而言, 医生需要从病人血液中提取 T 细胞并将之送到实验室进行基因修饰, 使之可以更好地找到并杀伤癌细胞。一旦新的细胞送到, 病人需要进行预先的化疗以清除免疫系统, 为新细胞提供空间。而这项 THINK 研究却并不需要预先的化疗。该研究表明 CAR T 疗法是 AML 患者的一个很好的选择, 研究人员下一步将扩大临床试验规模。

Sallman DA, Brayer J, Sagatys EM, et al, NK2D2-based chimeric antigen receptor therapy induced remission in a relapsed/refractory acute myeloid leukemia

patient. Haematologica (2018). DOI: 10.3324/haematol.2017.186742
<http://www.haematologica.org/content/early/2018/04/27/haematol.2017.186742.full.pdf+html>

Science : 揭示长春花碱的完整合成通路

英国约翰英纳斯中心和法国图尔大学在一项新的突破性研究中, 经过 15 年的研究之后, 终于在长春花中基因组中发现了用于合成化学物长春花碱(vinblastine)的最后几个未知的基因。

在此之前, 长春花合成长春花碱的复杂化学机制尚未完全得到理解。因此, 获得这种延长寿命的化学物质一直是很困难。但是在这项新的研究中, 研究人员利用现代基因组测序技术鉴定出这种长春花碱合成通路中的最后几个未知的基因; 还鉴定出用于产生长春花碱前体分子——包括长春质碱(catharanthine)和水甘草碱(tabersonine)——的酶。人们很容易地利用合成生物学技术将这些酶偶联在一起用于合成长春花碱。

研究人员还指出这项新的研究建立在世界各地许多其他研究小组的工作基础上, 预计该研究团队将能够在未来的 12 至 18 个月内生产出微克量的长春花碱或它的前体分子文多灵(vindoline)或长春质碱。

LCaputi L, Franke J, Farrow SC, et al. Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle.Science, Published online: 03 May 2018, doi:10.1126/science.aat4100
<http://science.sciencemag.org/content/early/2018/05/02/science.aat4100/tab-pdf>

Cell : 有望利用维生素 D 来治疗糖尿病

美国索尔克生物研究所的研究人员开发了一种潜在的方法,通过保护机体胰腺中的 β 细胞来有效治疗糖尿病。文章中,研究人员利用维生素 D 实现了他们治疗糖尿病的目标,他们对细胞模型和小鼠模型进行研究发现,维生素 D 能够有效治疗机体中损伤的 β 细胞,同时本文研究还提出了关于基因调节的新见解,或能用来开发治疗诸如癌症等其它疾病的新型疗法。利用来自胚胎干细胞中的 β 细胞,研究人员鉴别出了一种名为 iBRD9 的化合物,该化合物能够增强维生素 D 受体的激活,当其与维生素 D 结合时就能改善 β 细胞的存活率。

研究人员进行了一项筛选试验来寻找能改善培养皿中 β 细胞存活率的特殊化合物,随后他们在糖尿病小鼠模型中检测了化合物 iBRD9 和结合维生素 D 的作用效果,结果表明,新型疗法组合能够将动物模型体内的葡萄糖水平调节至正常水平。

维生素 D 和糖尿病风险之间的关联背后所涉及的分子机制实际上与基因转录有关,即基因如何转录成为蛋白质,当将化合物 iBRD9 与维生素 D 相结合后就能特殊基因的表达水平要比疾病细胞中更多一些;研究者认为,激活维生素 D 受体的表达或能诱发基因的抗炎性功能,从而帮助细胞在压力状况下存活,而利用在实验室中开发的特殊筛选系统,就能鉴别出关键的关节来促进维生素 D 通路的超级激活。

本文研究发现将会对科学家们后期的研究产生深远的影响,研究者所鉴别出的特殊机制或能转化成为临床中开发新型疗法的药物靶点。

Wei Z, Yoshihara E, He N, et al. Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect β Cells. *Cell*, 2018; DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.013

[https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30506-3.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30506-3.pdf)

Nat Chem : 脑部胆固醇会促使阿尔兹海默症发生

尽管越来越多的证据显示胆固醇在阿尔兹海默症发病进程中发挥作用,但是其中的详细机制还没有研究清楚,研究人员并不知道这种脂质分子和这种疾病之间有何关系。为了解决这个问题并揭示背后的秘密,英国和美国的研究机构的研究人员采用基于动力学研究的策略成功揭示了胆固醇在 beta-淀粉样肽-42 (the 42-residue form of the amyloid- β peptide, A β 42)聚集过程中的催化作用,研究人员发现包含胆固醇的脂质膜可以通过异相成核通路将 A β 42 初始成核的速率提高 20 倍,从而促进 A β 42 聚集。研究人员通过进一步的实验发现多个胆固醇分子与 A β 42 的协同相互作用导致了这个过程的发生。总体而言,这些研究结果展现了胆固醇显著增强 A β 42 开始聚集的特殊微观信号通路,将帮助我们更深入地了解阿尔兹海默症和胆固醇稳态失衡之间的关系。

Johnny Habchi et al, Cholesterol catalyses A β 42 aggregation through a heterogeneous nucleation pathway in the presence of lipid membranes, *Nature Chemistry* (2018). DOI: 10.1038/s41557-018-0031-x
<https://www.nature.com/articles/s41557-018-0031-x.pdf>

Cell : 肠道细菌以性别特异性的方式影响大脑中的免疫细胞

法国巴黎文理研究大学等机构的研究人员发现小鼠大脑中的免疫细胞对肠道细菌变化作出不同的反应,这种反应差异取决于小鼠是雄性还是雌性,以及它是小鼠胎儿还是成年小鼠。近期,科学家们已发现越来越多的证据证实我们消化系统中的细菌(统称为微生物组)能够通过它们产生的代谢产物影响大脑。

在这项新的研究中,这些研究人员发现,这种影响从大脑一直延伸到子宫。通过进行显微镜观察和基因组分析,他们证实小鼠中,母鼠中的微生物组缺乏会影响发育中胎儿的小胶质细胞。研究人员表示他们从没有想到母鼠内的胎儿会因母鼠缺乏微生物组而受到影响。

这种对小胶质细胞的影响在雄性小鼠胎儿中要比雌性小鼠胎儿中更加明显。相反地,在成年小鼠中,雌性小鼠要比雄性小鼠对微生物组的缺乏或通过使用抗生素导致的微生物组损耗更加敏感。这些研究人员迄今为止仍不确定是什么导致这种差异。研究人员说明,在发育早期,还没有真正明确的机制来解释为何雄性小鼠对这种变化如此敏感。我们认为可能存在一个关键的发育窗口,在这个发育窗口期间,细胞对环境变化(这里以微生物组缺乏为例)非常敏感。

Thion MS, Low D, Silvain A, et al. Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell*, 25 January 2018, 172(3):500-516, doi:10.1016/j.cell.2017.11.042
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786503/>

Nature : 构建出将皮肤细胞转化为神经元的重编程配方

美国 Scripps 研究所设计和测试了大量的双转录因子编码以观察它们是否能够将皮肤细胞转化为具有神经元基本核心特征(比如它们的形状和电兴奋性)的细胞,从而验证简化和扩展让利用皮肤细胞直接制造出神经元的编码工具箱的可行性。

尽管这些研究人员预计会发现一些新的转录因子,或者可能根本就不会有所发现,但是他们的大规模筛选结果是极其令人吃惊的。在利用传统的电记录方法和新型高灵敏的测序方法测试的将近 600 种转录因子中,它们中的 12% 以上最终将皮肤细胞转化为神经元——发现 70 多个新的配方或编码可用于神经元产生。

接下来出现了更大的惊喜。这些由皮肤细胞(具体为成纤维细胞)产生的“合成神经元(synthetic neuron)”开始长出突触并尝试着彼此间进行通信。每个编码产生了一组具有不同性质的神经元,其中的一些神经元似乎有助于理解我们的基因组成中的差异如何让我们易于产生在自闭症、尼古丁成瘾或神经变性等疾病中出现的神经多样性。

这项新研究代表着细胞重编程领域取得重大的进展。建立这些编码和它们产生的神经元类型的数据库能够有助我们将人类大脑疾病的基因组研究直接与对神经元中发生何种差错的分子理解关联起来,这是发现和开展靶向疗法的关键。

Rachel Tsunemoto, Sohyon Lee, Attila Szűcs et al. Diverse reprogramming codes for neuronal identity. *Nature*, Published online: 09 May 2018, doi:10.1038/s41586-018-0103-5

药物研发

FDA 批准罗氏皮下注射剂型

Actemra

美国 FDA 已批准罗氏皮下注射 (SC) 剂型 Actemra (tocilizumab) 用于 2 岁及以上活动性多关节型幼年特发性关节炎 (pJIA) 患者的治疗。Actemra 可作为单药治疗或与甲氨蝶呤 (MTX) 联合治疗。

Yamo 公司自闭症药物 L1-79 获

FDA 快速通道认定

美国专注自闭症谱系障碍药物开发的公司 Yamo Pharmaceuticals 公布称, FDA 授予酪氨酸羟化酶抑制药 L1-79 用于缓解自闭症谱系障碍 (ASD) 患者的社会化和沟通症状的快速通道认定。LL1-79 是 Yamo 制药公司开发的处在临床试验阶段用于治疗 ASD 核心症状的候选药物, 为酪氨酸羟化酶抑制剂, 可望调节与 ASD 相关的儿茶酚胺通路。

FDA 批准首款儿童多发性硬化症新药

美国 FDA 宣布批准诺华公司的 Gilenya (fingolimod) 上市, 治疗 10 岁及以上的复发性多发性硬化症儿童及青少年患者。这是美国 FDA 批准的首款儿童多发性硬化症新药。在儿童及青少年患者中, Gilenya 的疗效也得到了有力的证实。

临床指南

2018 多学科共识声明: 急性缺血性卒中的血管内治疗(修订版)

美国神经外科医师协会、美国神经放射学会等协会在 2018 年 5 月 17 日的 *Am J Neuroradiol* 发布急性缺血性卒中的血管内治疗的多学科共识声明, 该改进共识声明的修订版主要聚焦急性缺血性卒中的血管内治疗的管理过程和预后, 主要内容包括急性缺血性卒中的血管内治疗的适应证和禁忌证, 质量改进。

Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 May 17. doi: 10.3174/ajnr.A5638. <http://www.ajnr.org/content/ajnr/early/2018/05/17/ajnr.A5638.full.pdf>

2018 BSPD 共识指南: 口服普萘洛尔治疗小儿血管瘤

2018 年 5 月, 英国儿科皮肤病学会 (BSPD) 发布了口服普萘洛尔治疗小儿血管瘤的共识指南, 婴幼儿血管瘤是婴儿最常见的血管肿瘤, 本文主要针对口服普萘洛尔治疗小儿血管瘤的相关内容共提出 47 条声明, 涉及开始普萘洛尔治疗的适应证和禁忌证, 围治疗期调查, 治疗开始和目标剂量, 不良反应监测, 普萘洛尔在 PHACES 综合征中的营养以及停药等。

Solman L, Glover M, Beattie PE, et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: The British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol*. 2018 May 17. doi: 10.1111/bjd.16779. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.16779>