

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2016

第19期  
(总第19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

Oncogene: 成胶质细胞瘤新靶点 .....	2
Oncogene: 阻断癌细胞对低氧应答.....	2
NEJM: 研究发现急性骨髓性白血病至少是 11 种不同的疾病 .....	3
Neuron: 血液中发现可检测神经元损伤的生物标志物 .....	3
PNAS: 心血管药物有助治疗糖尿病并发症.....	4
Science: 从结构上揭示基因特异性转录激活蛋白工作机制.....	4
Nature: 抗生素促进肠道病原菌生长.....	5

### 院内成果

六院在缺血预适应肾脏保护机制上取得新进展 .....	5
----------------------------	---

### 新药研发

降糖药 Jardiance 显著降低 2 型糖尿病患者心血管死亡风险.....	6
Keytruda 一线治疗 NSCLC 关键 III 期研究提前终止.....	6
双特异性抗体在研药物.....	6

### 政策动向

细胞免疫治疗技术入选上海市 2016 年度生物医药领域产学研医合作项目.....	7
白宮拨款 2 亿美元支持新型器官移植技术研发 .....	7

( 周刊 , 内部参考 )

## 前沿进展

### Oncogene : 成胶质细胞瘤新靶点

美国俄亥俄州立大学的一项新研究表明阻断肿瘤细胞内一种叫做 PRMT5 的酶可能是有效治疗成胶质细胞瘤的一种潜在方法。

研究人员利用从病人体内获得的原代肿瘤细胞以及动物模型检测了 PRMT5 缺失如何影响成熟以及未成熟肿瘤细胞的生存、增殖、凋亡以及衰老。他们发现抑制 PRMT5 (protein arginine methyltransferase 5) 表达能够迫使细胞进入衰老过程, 延缓甚至阻止肿瘤生长。之前研究发现 PRMT5 能够通过甲基化修饰调节基因转录及其他细胞过程, 该分子在成胶质细胞瘤中过表达与疾病的恶性程度存在显著相关性。

研究人员发现 PRMT5 能够抑制抑癌基因 PTEN 的表达, 并且在不同分化状态的细胞中 PRMT5 发挥的作用也存在不同, 在未分化的细胞中, PRMT5 能够促进细胞增殖, 而在已经分化的成胶质细胞瘤细胞中该分子对于癌细胞存活具有非常重要的作用。

该研究表明抑制 PRMT5 既能影响成胶质细胞瘤中的成熟肿瘤细胞也能影响未成熟的肿瘤细胞, 因此开发靶向 PRMT5 的抑制剂可以为癌症患者提供一个新的潜在治疗方法。

PRMT5 - PTEN molecular pathway regulates senescence and self-renewal of primary glioblastoma neurosphere cells  
<http://www.nature.com/ncurrent/full/ncurrent2016199a.html>

### Oncogene : 阻断癌细胞对低氧应答

英国牛津大学和诺丁汉姆大学的研究人员发现使用一种叫做 JQ1 的药物能够改变癌细胞对低氧产生的应答反应。

在许多乳腺肿瘤中都存在低氧情况, 特别是最难以治疗的三阴性乳腺癌。研究发现 JQ1 通过阻止癌细胞对低氧产生的适应性变化发挥作用, JQ1 能够延缓肿瘤生长并限制血管生成。JQ1 属于 bromodomain 和 extraterminal 抑制剂- (BETi) 家族, 此家族的药物之前已经用于其他癌症的治疗, 而这项研究则表明此类药物对抑制低氧状态下的癌细胞生长有重要作用。

这项研究为解释 BETi 家族药物如何帮助治疗三阴性乳腺癌提供了深入见解, 同时也表明干扰身体对低氧的自然应答可能是阻止癌症传播的重要途径, 不过仍然需要更多临床研究进一步证明 JQ1 的治疗效果究竟如何。

The BET inhibitor JQ1 selectively impairs tumour response to hypoxia and downregulates CA9 and angiogenesis in triple negative breast cancer  
<http://www.nature.com/ncurrent/full/ncurrent2016184a.pdf>



## NEJM : 研究发现急性骨髓性白血病至少是 11 种不同的疾病

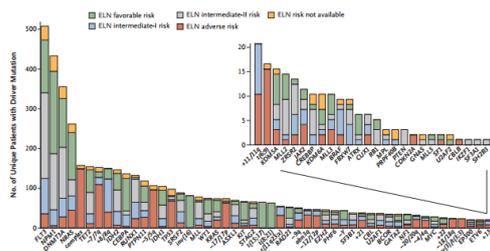
英国剑桥大学韦尔科姆基金会桑格学院研究所 (Wellcome Trust Sanger Institute) 等机构的研究者发现, 急性骨髓性白血病 (AML)或许并不是一种单一的疾病, 实际上其至少是 11 种不同的疾病, 而且遗传改变可以帮助解释年轻 AML 患者存活状况的差异; 本文研究或将改善未来针对 AML 患者的临床试验及患者的诊断和治疗策略。

文章中, 研究者对招募进临床试验中的 1540 名 AML 患者进行研究, 他们分析了患者机体中引发白血病的 100 个基因, 目的在于鉴别出疾病发生背后的常见遗传系列。研究者发现, 这些被研究的患者可以被分为至少 11 个主要的研究组, 每组患者在遗传改变及特色的遗传特性上均具有不同的群集, 然而尽管研究者发现了常见的群集, 但本文研究指出, 大部分患者在驱动白血病发生上均具有特殊的遗传改变组合, 这种遗传复杂性或可帮助解释为何 AML 在患者的生存率上表现出了一定的差异性。

本文研究中首次揭示了大多数 AML 患者基因组中的遗传复杂性, 同时也阐明了引发 AML 的不同进化路径, 通过理解这些进化路径, 可以开发出针对不同 AML 患者的信息港个体化疗法。

Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa15116192>



## Neuron : 血液中发现可检测神经元损伤的生物标志物

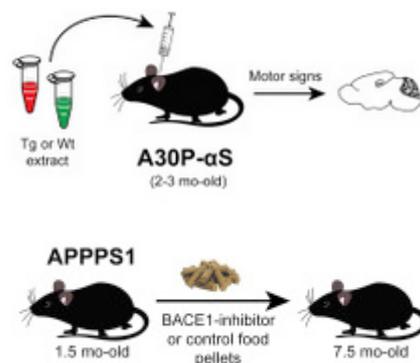
德国的科学家在血液和脑脊液中发现神经元细胞释放的神经细丝轻链蛋白能够反映神经元细胞的损伤程度。

研究人员首先在小鼠模型中发现脑脊液和血液中的神经细丝蛋白浓度存在紧密关联, 并且脑部损伤越严重, 检测到的神经细丝蛋白浓度越高, 该蛋白浓度会随神经病变程度而变化。在病人样本中, 神经细丝轻链蛋白在血液和脑脊液中的浓度液也存在很强关联性, 并且相比于健康人, 病人样本中的该蛋白浓度更高。

研究人员表示, 该生物标志物的特别之处在于其在动物和人类中都存在显著变化, 因此动物模型的研究结果能够很好地转化到临床研究, 这对于新治疗方法的开发非常重要。除此之外, 该生物标记物的检测无需依赖脑脊液, 为病人减轻了痛苦。该研究还表明血液中的神经细丝轻链蛋白浓度能够为预测脑部神经退行性病变程度提供足够信息, 因此未来进行临床研究只需要简单地采集血液样本进行检测就已经足够了。

Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627316301970>



## PNAS : 心血管药物有助治疗糖尿病并发症

英国贝尔法斯特皇后大学和伦敦大学学院的研究人员发现一种最初开发治疗心血管疾病的药物达普拉缇有可能降低糖尿病引起的并发症——失明。

研究人员发现达普拉缇能抑制酶 Lp-PLA2, 这种酶在糖尿病患者体内增加, 可以促使血液中的脂肪新陈代谢从而导致血管损伤和视网膜破坏。研究人员表明达普拉缇有可能减少每月药物注射量并防止更多的糖尿病患者群体视力丧失。他们正在计划一项临床试验, 如果成功很快就会看到一个没有痛苦和低成本有效的治疗糖尿病并发症失明的选择方法。

Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes  
<http://www.pnas.org/content/early/2016/06/07/1514213113.full.pdf>

## Science : 从结构上揭示基因特异性转录激活蛋白工作机制

美国罗格斯大学的研究人员发现一种基因特异性转录激活复合物的三维结构, 并且首次在结构上和机制上描述了细胞用来开启或者说激活特异性基因以应对细胞形状、发育状态和环境的变化的过程。

研究人员确定的结构是来自嗜热栖热菌 (*Thermus thermophilus*) 的含转录激活蛋白 TTHB099 (transcription activator protein TTHB099, TAP) 转录激活复合物的结构。鉴于 TAP 在序列和结构上与典型的最有名的细菌转录激活蛋白——降解物活化蛋白 (catabolite activator protein, CAP), 也被称作环腺苷酸受体蛋白质 (cyclic AMP receptor protein, CRP) ——存在密切的关联性, 这些结果为理解细菌转录激活提供一个框架。同

时鉴于细菌和高等生物中的转录复合体在结构上和机制上也存在关联性, 这种结构也为理解包括人类在内的高等生物中的转录和转录调节提供一个框架。

这种结构确定了 RNA 聚合酶和转录起始因子 $\sigma$ 与靶基因上游的 DNA 序列之间的相互作用。也确定了 TAP 与 DNA 序列、RNA 聚合酶和转录起始因子 $\sigma$ 之间的相互作用。TAP 识别并结合靶基因上游的特异性 DNA 序列。它通过将一对 $\alpha$ -螺旋插入到 DNA 双螺旋的沟中和检测 DNA 碱基对边缘的功能性基团来识别特异性的 DNA 序列。

这种结构表明 DNA 结合 TAP (即结合到 DNA 序列上的 TAP) 的一个暴露的表面 (被称作 AR4) 与 RNA 聚合酶 $\alpha$ 亚基羧基端结构域进行蛋白间接触。这种相互作用是在 RNA 聚合酶初始结合到 DNA 序列之前或期间发生, 协助 RNA 聚合酶结合到 DNA 序列上。这种结构还表明 DNA 结合 TAP 的两个其他暴露的表面 (被称作 AR2 和 AR3) 与 RNA 聚合酶 $\beta$ 亚基之间和也与转录起始因子 $\sigma$ 之间进行蛋白间接触。这两种相互作用仅在 RNA 聚合酶初步结合到 DNA 序列后发生, 协助 RNA 聚合酶和转录起始因子 $\sigma$ 对 DNA 序列进行解旋。

AR4 相互作用以及 AR2 和 AR3 相互作用都是简单的粘附的类似尼龙搭扣的相互作用, 因而能够起着让 RNA 聚合酶和转录起始因子 $\sigma$ 与 TAP 结合的 DNA 序列附近的 DNA 片段之间的接触稳定化的作用。这两组相互作用的不同功能结果——AR4 相互作用促进 DNA 结合, 而 AR2 和 AR3 相互作用促进 DNA 解旋——起源于相互作用的时间选择, 而不是起源于相互作用性质上的差异。

Structural basis of transcription activation  
<http://science.sciencemag.org/content/352/6291/1330.full.pdf+html>

## Nature :抗生素促进肠道病原菌生长

美国加州大学戴维斯分校等机构的研究人员鉴定出一种宿主介导的肠道内糖类物质氧化促进抗生素治疗后病原菌增殖的新机制,它能够解释服用抗生素如何改变肠道菌群,增加有益于沙门氏菌等病原菌生长的营养物质可获得性。

在这项研究中,研究人员发现口服链霉素(一种抗生素)增加小鼠盲肠中的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)编码基因表达, iNOS产生一氧化氮自由基,而这种自由基能够将小鼠盲肠中的半乳糖和葡萄糖分别氧化为粘酸(galactarate)和葡萄糖酸(glucarate)。粘酸和葡萄糖酸促进小鼠肠道中的鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella Typhimurium*)茁壮成长。利用基因手段破坏相应的代谢途径可降低鼠伤寒沙门氏菌的竞争优势。

Host-mediated sugar oxidation promotes post-antibiotic pathogen expansion

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature18597.html>

## 院内成果

### 六院在缺血预适应肾脏保护机制上取得新进展

近日,《Cell》和《Lancet》联合支持的国际开源期刊《EBioMedicine》在线发表附属第六人民医院肾脏科王锋、汪年松课题组研究论文,发现 Renalase 参与了远端缺血预处理对造影剂肾病的保护机制(Renalase 作为一种肾脏来源的蛋白,具有单胺氧化酶活性与细胞因子样功能)。研究结果对揭示缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)发挥器官保护效应的分子机制具有重要的科

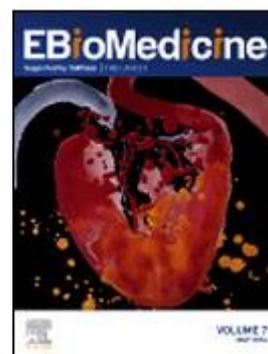
学意义。

本研究首次发现远端肢体 IPC 能显著上调肾组织 Renalase 表达并保护造影剂诱导的大鼠 AKI。研究者利用实验证实肢体 IPC 会导致大鼠缺血肌肉及血浆 TNF- $\alpha$ 水平升高,而 TNF- $\alpha$ 可随循环进入肾脏,激活 NF- $\kappa$ B 从而刺激近曲小管细胞合成 Renalase; 阻断 TNF- $\alpha$ 及 NF- $\kappa$ B 通路均能抑制肢体 IPC 造成的 Renalase 上调。研究者推测,肢体 IPC 通过体液途径激活 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路上调 Renalase, 可能是 IPC 发挥远隔器官保护的重要分子机制。这一研究拓展了目前对 IPC 作用机制的认识,也进一步揭示了 Renalase 的生物学功能,为 AKI 防治提供了新思路。

本研究具有较好的转化应用前景:对心血管造影患者预先给予 Renalase 蛋白,可能会减少造影剂肾病的发生并避免 IPC 的潜在副作用,改善预后,这符合转化医学及精准医学模式; IPC 对多器官缺血-再灌注损伤均有保护作用, Renalase 可能也参与了 IPC 对肾脏之外其他远隔器官的保护,对心肌梗死等疾病的防治也有借鉴意义。

Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase

[http://ac.els-cdn.com/S2352396416302006/1-s2.0-S2352396416302006-main.pdf?\\_tid=4eef950e-3466-11e6-b204-00000aabb0f01&acdnat=1466152649\\_06f61ebdce875480a8e3409ec09d928d](http://ac.els-cdn.com/S2352396416302006/1-s2.0-S2352396416302006-main.pdf?_tid=4eef950e-3466-11e6-b204-00000aabb0f01&acdnat=1466152649_06f61ebdce875480a8e3409ec09d928d)



## 药物研发

### 降糖药 Jardiance 显著降低 2 型糖尿病患者心血管死亡风险

勃林格殷格翰-礼来糖尿病联盟在 2016 年第 76 届美国糖尿病协会 (ADA) 科学会议 (2016 年 06 月 10 日-14 日) 上公布了糖尿病药物 Jardiance (empagliflozin, 恩格列净) 里程碑意义的临床研究 (EMPA-REG OUTCOME) 新的分析数据, 证明了 Jardiance 能够有效降低 2 型糖尿病患者心血管死亡和心衰住院风险, Jardiance 是全球首个被证实可降低 2 型糖尿病心血管死亡风险的降糖药。

### Keytruda 一线治疗 NSCLC 关键 III 期研究提前终止

6 月 16 日, 默沙东宣布 Keytruda 一线单药治疗晚期 NSCLC 的随机、关键 III 期 KEYNOTE-024 研究提前终止, 研究结果证明 Keytruda 可能会改变晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案。PD-1 有望成为晚期肺癌首选治疗。

KEYNOTE-024 研究主要在 305 例 PD-L1 高表达 (TPS  $\geq$  50%) 的晚期 NSCLC 患者中比较了 pembrolizumab 单药与含铂类药物标准治疗作为一线疗法的安全性和疗效差异。患者随机接受每 3 周 1 次 pembrolizumab 200mg 单药或紫杉醇+卡铂、培美曲塞+卡铂、培美曲塞+顺铂、吉西他滨+卡铂、吉西他滨+顺铂等。研究到达了主要

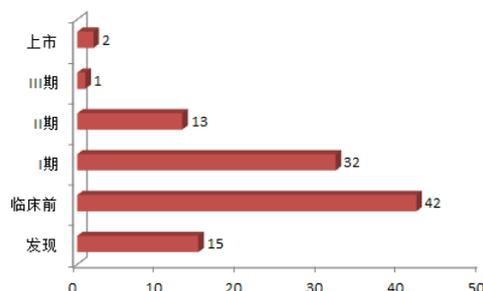
终点, 无论是 PFS, 还是 OS, pembrolizumab 一线单药治疗晚期 NSCLC 均优于标准化疗组。数据监测委员会因此建议研究提前终止。

### 双特异性抗体在研药物

双特异性抗体含有两种抗体的特异性, 因而能够结合一个抗原的 2 个表位, 或者结合 2 种抗原的表位。其对信号通路的阻断有以下多种实现方式。传统的重组单抗只能结合一个表位, 且不能募集 T 细胞, 因其不表达 Fc 受体, 因而往往不能充分利用免疫系统的效应。双特异性抗体的开发就显得必要。

第一个上市的双特异性抗体 Removab (Catumaxomab, 卡妥索单抗) 就是利用上述的杂交瘤细胞获得 (Triomab), 具有 Trifunctional (EPCAM-CD3, 同时具有 Fc 介导的杀伤作用) 的双特异性抗体。目前在研的双特异性抗体主要采用基因工程, 双特异性抗体的形式也更加多样化。

据统计, 截止到 2016 年 5 月, 双特异性抗体在研药物有 114 个, 研发阶段如下 (9 个未知研发阶段的药物未列出):



## 政策动向

### 细胞免疫治疗技术入选上海市 2016年度生物医药领域产学研 医合作项目

6月14日,上海市科委发布上海市2016年度“科技创新行动计划”生物医药领域产学研医合作项目指南。征集范围涉及两个专题:

#### 专题1: 特异性细胞免疫治疗技术的临床研究与高通量抗体筛选技术研究

研究目标: 1、初步建立特异性细胞免疫治疗技术的临床应用方案,并评价疗效及安全性。2、初步建立高通量全人源化抗体筛选技术和高通量哺乳动物细胞培养表达技术体系、通用技术平台,提高筛选通量速度、降低筛选成本。

研究内容: 1、针对恶性肿瘤开展特异性细胞免疫治疗的临床安全性及有效性研究。2、高通量全人源化抗体筛选和高通量哺乳动物细胞培养表达关键技术研究、及其相关高产细胞株筛选、抗体性质表征研究。

执行期限: 在2019年12月30日前完成。

经费额度: 研究内容1, 每个项目不超过400万元。企业需提供自筹经费。研究内容2, 每个项目不超过200万元。

#### 专题2: 创新产品的临床示范应用和再评价研究

研究目标: 完成上市生物医药产品的临床示范应用和再评价。

研究内容: 1、针对2010年1月1日以后获准上市(不包括到期后再注册)的化学药、生物药、2类以上医疗器械产品开展产品的临床示范应用研究,或临床再评价研究。2、针对中药注射剂产品开展产品的临床示

范应用研究,或临床再评价研究。

执行期限: 在2019年12月30日前完成。

经费额度: 每个项目不超过100万元。企业应提供配套经费。

### 白宫拨款2亿美元支持新型器官移植技术研发

最近白宫宣布将拨款2亿美元用于支持关于器官移植方面的研发工作。更早些时候,奥巴马也将器官移植技术列在了美国科研优先发展名单之中。

此次白宫宣布的2亿美元研究经费有超过1亿6千万美元来自美国国防部。该笔经费将主要支持新型活体组织制造等技术的开发。研究人员希望利用体外细胞或组织培养的新技术来降低对器官捐献的需求。此外,国防部还拨付了700万美元用于器官或组织保存技术的开发。除了增强相关技术的研发外,政府还将呼吁增强全美30个器官移植中心的信息交流,以求最大程度利用现有的器官移植资源。目前NIH下属的National Institute of Allergy and Infectious Disease也正在艾滋病患者之间器官捐献的具体准则。