

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第 5 期
(总第68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

Cancer Res: 发现肿瘤可分泌 TGF- β 抑制树突状细胞活性.....	2
BMJ: 高水平的维生素 D 或能有效降低个体患癌风险.....	2
Cancer Res: 发现促进血管生成和肿瘤转移的旁分泌因子.....	3
J Exp Med: 激活 T 细胞显著改善免疫检查点疗法和 T 细胞疗法.....	3
J Clin Invest: 新研究揭示胰岛素抵抗与脂肪组织炎症的因果关系.....	4
J Clin Invest: 利用特殊表观遗传修饰有望彻底击败潜伏中的 HIV.....	6

药物研发

FDA 批准 Trogarzo 治疗多药耐药性艾滋病.....	7
FDA 优先审评宫颈癌 PD-1 疗法.....	7
FDA 正式审查抗癌药 Calaspargase Pegol.....	7
囊性纤维化药物 PTI-428 获 FDA 突破性疗法认定.....	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 3 月 16 日

021-63846590-778045

前沿进展

Cancer Res : 发现肿瘤可分泌 TGF- β 抑制树突状细胞活性

法国巴斯德研究所的研究人员为浆细胞样树突状细胞可能在宿主-肿瘤的关系中发挥重要作用提供了实验证据。

研究人员利用 TC-1 和 B16-OVA 两个不同的肿瘤模型分析了浆细胞样树突状细胞对实体肿瘤发育的影响。对肿瘤相关浆细胞样树突状细胞进行表型和功能基因表达谱分析,结果表明肿瘤微环境能够影响浆细胞样树突状细胞的激活水平以及这类细胞产生细胞因子和趋化因子的能力。除此之外,肿瘤细胞分泌的一些因子能够抑制浆细胞样树突状细胞产生 I 型干扰素的能力。

在肿瘤细胞产生的多种细胞因子和趋化因子中,研究人员发现 TGF- β 是肿瘤细胞抑制浆细胞样树突状细胞激活和分泌能力的主要原因。利用缺失浆细胞样树突状细胞的一个小鼠模型,研究人员发现浆细胞样树突状细胞能够促进 TC-1 肿瘤生长, NK 细胞和调节性 T 细胞参与了浆细胞样树突状细胞的促肿瘤生长效应。

这些结果表明浆细胞样树突状细胞、NK 细胞和调节性 T 细胞之间的对话能够促进肿瘤生长,除此之外还揭示了这些细胞在抗肿瘤免疫应答中发挥的作用。

Mariana Terra, et al. Tumor-derived TGF- β alters the ability of plasmacytoid dendritic cells to respond to innate immune signaling. *Cancer Research*, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2719

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/early/2018/03/09/0008-5472.CAN-17-2719.full.pdf>

BMJ :高水平的维生素 D 或能有效降低个体患癌风险

日本国家癌症中心的研究人员通过研究发现,高水平的维生素 D 或许和较低的患癌风险直接相关;这项研究或支持了研究人员此前的一种研究结论,即维生素 D 能够帮助机体抵御某些类型的癌症。

这项研究中,研究人员就想通过研究来评估维生素 D 和总体及特定癌症风险之间是否存在一定关联;研究数据来源于日本公共卫生中心的前瞻性研究,包括对 33736 名年龄在 40-69 岁之间的男性和女性进行研究,参与者提供了多项详细信息,包括医学史、饮食、生活方式,同时研究者采集参与者的血液样本来分析其维生素 D 的水平。

维生素 D 水平的变化依赖于样本采集的时间,相比冬天或春天而言,在夏秋两季机体中维生素 D 的水平趋于升高,当考虑了季节变化的因素后,研究人员将样本分为四组(即从最低水平的维生素 D 到最高水平的维生素 D),随后他们对参与者平均持续监测 16 年,在这期间,有 3301 名参与者被报道出现了癌症。

当调整了多个已知的癌症风险因素,比如年龄、BMI、体力活动水平、吸烟、饮酒和膳食影响因素后,研究人员还发现,较高水平的维生素 D 能够降低参与者 20% 的总体患癌风险;而且高水平的维生素 D 还能够降低 30% 至 50% 患肝癌的相对风险,相比女性而言,这种关联在男性机体中表现更为明显。然而研究人员并未发现维生素 D 和肺癌或前列腺癌之间的关联,他们指出,并没有任何一种癌症风险的升高与较高的维生素 D 水平相关。

此外,研究人员还指出了本文的一些局限性,比如器官特异性癌症患者的数量相对较少,而且当调整了多个已知的风险因素后,研究人员也无法排除一些未测定的因素可能会影响到研究结果,从而他们就无法得出维生素 D 和癌症风险之间的因果关联性。尽管如此,研究者表示,本文研究支持了维生素 D 能够保护人们抵御癌症风险这种理论,但这似乎会产生一些上限效应,即除了一定程度的维生素 D 外,似乎没有其它什么益处。当然了,后期研究人员还需要进行更为深入的研究来阐明能有效预防癌症发生的最佳维生素 D 浓度。

Sanjeev Budhathoki,Akihisa Hidaka,Taiki Yamaji, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *BMJ* 2018; 360 doi: 10.1136/bmj.k671
<http://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k671.full.pdf>

Cancer Res :发现促进血管生成和肿瘤转移的旁分泌因子

美国南卡罗来纳大学的研究人员对 Inhibin 在肿瘤转移过程中发挥的作用以及机制进行了揭示。该研究首次发现 Inhibin 在肿瘤转移和血管生成方面的作用,并提供了一个抗体疗法用于靶向抑制 Inhibin。

在这项研究中,研究人员发现 Inhibin 的 α 亚基与人类卵巢组织和异种移植模型的微血管密度有关,能够预测多种癌症的不良临床结果。他们还发现 Inhibin 能够调节肿瘤转移所必需的血管生成过程。虽然 Inhibin 对肿瘤细胞信号途径没有直接影响,但是研究结果表明肿瘤细胞来源和重组

Inhibin 蛋白都能够诱导内皮细胞展现出很强的旁分泌效应,触发 SMAD1/5 激活和血管生成过程,这一结果在体外和体内都得到证实。

研究还发现 Inhibin 诱导的血管生成能够被抗 Inhibin α 抗体所阻止。由 ALK1 和 endoglin 组成的内皮细胞特异性 TGF β 受体复合体是 Inhibin 信号途径中的关键介导因子,这为解释 Inhibin 介导的血管生成提供了一个分子机制。

Singh P, Jenkins LM, Horst B, et al. Inhibin is a novel paracrine factor for tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Research*, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2316
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2018/03/13/0008-5472.CAN-17-2316.full.pdf>

J Exp Med : 激活 T 细胞显著改善免疫检查点疗法和 T 细胞疗法

美国匹兹堡大学医学院的新研究表明靶向治疗的同时防止或者逆转这种代谢上的耗竭可以增强免疫治疗,可能有助于免疫疗法帮助更多的人。该研究通过揭示 T 细胞表面一个叫做 41BB 的蛋白质的工作原理导致了这些发现。41BB 是 T 细胞在对抗感染时激活的一个共刺激因子,但是肿瘤内部的环境使它失活。过去的研究发现激活 41BB 可以帮助 T 细胞复制并长时间维持,但是还不清楚它如何发挥作用。

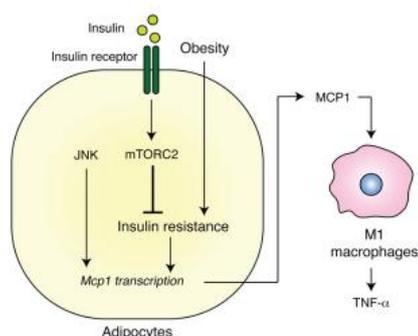
研究团队发现的是 41BB 的效应可以完全归结于它如何改变 T 细胞的代谢。从某种意义上讲,活化的 41BB 使 T 细胞一直处于吃饱的状态,因此可以持续战斗。在实验室培养的小鼠 T 细胞中,研究人员发现一个蛋白抗体可以激活 41BB,导致 T 细胞的线粒

体数量增加,且互相融合。活化的41BB增加了T细胞的能量供应,因此这些细胞可以完全按需释放它们的杀伤能力。然而,激活41BB的药物在临床实验中并不成功。为了解决这个问题,研究人员检测了激活41BB是否可以改善两种免疫治疗的疗效:抑制T细胞PD-1蛋白的检查点抑制剂疗法和工程化T细胞以识别癌细胞的细胞疗法。当他们在通常对两种疗法响应率都很低的小鼠黑素瘤模型中进行检测时,他们发现将激活41BB和这些疗法联合效果更好。

尽管激活41BB解决能量问题,但是它无法解决免疫学问题,而这正是免疫检查点抑制剂或者细胞疗法的长处,因此发现二者联合疗效优于两种疗法的单纯相加。有趣的是,研究人员还发现预先使用41BB激活剂短时间激活41BB,随后再使用PD1免疫疗法的效果和两种疗法同时使用的效果一样,这也就可能降低41BB激活相关的副作用。研究人员正在人类肿瘤模型中检测联合疗法的效果,将在未来进行临床试验。

Menk AV, Scharping NE, Rivadeneira DB, et al. 4-1BB costimulation induces T cell mitochondrial function and biogenesis enabling cancer immunotherapeutic responses. *J Exp Med*. 2018 Mar 6. pii: jem.20171068. doi: 10.1084/jem.20171068.

<http://jem.rupress.org/content/early/2018/03/05/jem.20171068.full>



J Clin Invest : 新研究揭示胰岛素抵抗与脂肪组织炎症的因果关系

瑞士巴塞尔大学的研究人员发现脂肪组织的胰岛素抵抗导致了局部炎症的发生,并非炎症导致了脂肪组织的胰岛素抵抗。该研究揭示了脂肪组织胰岛素抵抗与局部炎症之间的因果关系,为阐明糖尿病发生与免疫系统之间的关系提供了重要的信息。

在这项研究中,研究人员利用Ap2-cre小鼠在脂肪组织中特异性敲除了mTORC2复合体的关键组成蛋白Rictor,阻断了脂肪组织中的胰岛素/mTORC2信号通路,在高脂饮食喂养下小鼠出现胰岛素抵抗,而蛋白质组学和GO分析结果表明,因mTORC2信号途径受阻发生的胰岛素抵抗会引起促炎症巨噬细胞的局部聚集和炎症加剧。

研究人员还从机制上进行了更进一步的研究,他们发现脂肪细胞发生胰岛素抵抗以后会合成趋化因子MCP1,在MCP1的作用下单核细胞被招募到脂肪组织中并激活促炎症巨噬细胞。除此之外研究人员还发现肥胖病人的内脏脂肪中胰岛素抵抗与胰岛素/mTORC2信号途径受抑制和MCP1合成增加有关。这些结果表明脂肪组织胰岛素抵抗会导致炎症,而非炎症导致了胰岛素抵抗。

Mitsugu Shimobayashi, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*. doi:10.1172/JCI96139

<https://www.jci.org/articles/view/96139/version/1/pdf/render>

Cell : 揭示诱发 2 型糖尿病的分子机制

美国 Whitehead 生物医学研究所的研究人员发现了一种异常的蛋白质沉积物或许会在 β 细胞中积累扰乱其正常功能, 这些蛋白质类似于诸如阿尔兹海默病等神经变性疾病中出现的蛋白质。文章中, 研究人员阐明了名为 Ste24 关键蛋白的功能, 该蛋白能够帮助疏通细胞器, 促进蛋白质在不同细胞器间穿梭, 研究人员认为, 这种疏通作用或许能够有效降低或抑制损伤 β 细胞的蛋白质在细胞中进行积累。

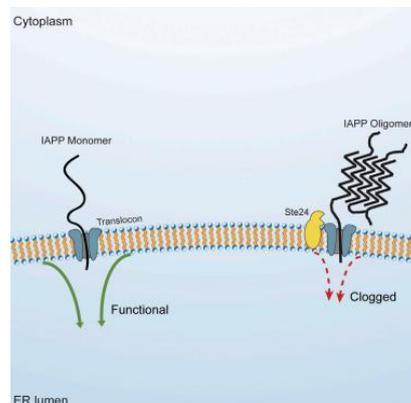
研究者表示, 该研究开发出了一种新型平台来识别潜在的遗传性和药物靶点, 这或许能帮助有效中和患者机体中积累的毒性蛋白, 利用该平台进行的初期研究中, 发现了 Ste24 靶点, 这或许将为理解 2 型糖尿病的蛋白质毒性机制提供新的思路和希望。除了能够产生降血糖的胰岛素外, β 细胞还能产生名为 IAPP 的特殊蛋白质 (human islet amyloid polypeptide, 人体胰岛类淀粉多肽), 随着这两种蛋白质在细胞内成熟, 其就会捆绑在一起并在相同的小泡中释放, 然而 IAPP 处于淀粉蛋白形态, 其更易于形成较大的聚集块, 从而更容易在细胞内外堆积。

随着机体对胰岛素需求的增加, 机体就需要获得较多的 IAPP, 一旦机体制造过多的 IAPP, 这些蛋白质就更易于积累, 因此, 当机体制造过多 IAPP 时, 其就会开始毒害 β 细胞。为了深入研究 IAPP 产生和聚集的分子机制, 研究者开发出了一种携带 6 个串联拷贝 IAPP 的酵母模型, 在大多数神经变性和蛋白质聚集疾病中, 研究人员都更倾向于研究较小的低聚体, 其更容易在细胞中分

散并引发细胞毒性。

在 IAPP 毒性模型的帮助下, 研究人员利用遗传性技术鉴别出了能够增强或改善 IAPP 聚集效应的特殊酵母蛋白, 随后研究者发现了名为 Ste24 的蛋白质, 而且值得注意的是, Ste24 在进化上具有高度保守性, 以至于人类机体的 ZMPSTE24 蛋白质版本能够替代酵母, 随后研究者们开始阐明人类体内蛋白质的天然变异如何影响其疏通功能, 通过对 ZMPSTE24 的不同突变体进行研究, 研究者发现了功能受到损伤的蛋白质版本, 早期研究结果表明, 相比其它疾病而言, 某些缺失功能的突变体更容易在 2 型糖尿病中出现, 这或许就提示了诱发 2 型糖尿病的原因。

最后研究者表示, 后期还需要更为深入的研究来阐明 Ste24、IAPP 毒性及 2 型糖尿病发病之间的关联, 研究人员还希望, 创新性的酵母模型能够作为一种强大的工具来阐明诱发 2 型糖尿病的具体分子机制和原因。Can Kayatekin, Audra Amasino, Giorgio Gaglia, et.al. Translocon Declogger Ste24 Protects against IAPP Oligomer-Induced Proteotoxicity. Cell (2018) DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.026 [http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30170-3.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30170-3.pdf)



J Clin Invest : 利用特殊表观遗传修饰有望彻底击败潜伏中的 HIV

美国加州大学戴维斯分校等机构的研究人员发现,通过增加巴豆酰化(Crotonylation)修饰或许是暴露隐藏的 HIV 及促进病毒对抗 HIV 药物变得敏感的关键,巴豆酰化是一种存在于组蛋白赖氨酸上的酰基化修饰,同时也是一种指导基因表达的表观遗传机制。

研究者表示,长期以来我们一直研究想要寻找干扰潜伏 HIV 的新机制,而我们的目标就是让隐藏中的 HIV 暴露,从而能让机体免疫系统或靶向性免疫疗法药物来靶向杀灭 HIV,这项研究中首次鉴别出了组蛋白的巴豆酰化修饰或许是驱动 HIV 转录的关键,同时组蛋白的去巴豆酰化也是 HIV 沉默的表观遗传标志物。

研究者表示,组蛋白的巴豆酰化修饰能够调节 HIV 的休眠,如果我们能够对该过程进行调节的话,就有望有效发现隐藏中的 HIV 病毒;为了更好地理解这种机制,研究者对名为 ACSS2 的酶类进行研究,该酶在肠道脂肪酸代谢过程中扮演着关键角色, HIV 通常会损伤这种脂质代谢过程,因此 ACSS2 就有望成为 HIV 治愈的一种潜在的靶点。

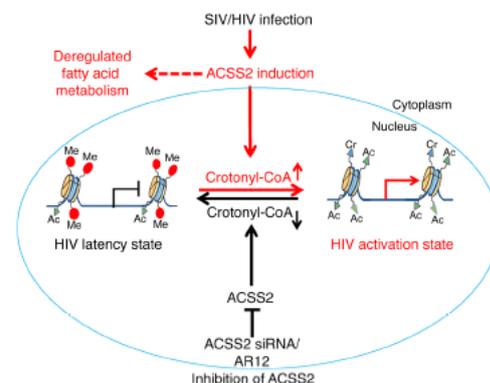
随后研究人员对来自 HIV 感染患者及多个 HIV 潜伏的细胞模型中的末梢血液样本进行研究,结果表明,激活 ACSS2 就能够增加病毒的转录,而来自人类患者样本的研究结果尤其明显。研究人员检测了具有 HIV 潜伏特征的细胞模型,同时还对接受抗逆转录病毒疗法的 HIV 患者的免疫细胞也

进行了相应检测,结果发现均检测不到病毒载量了;在这些样本中,研究人员通过诱导组蛋白的巴豆酰化修饰就能干扰 HIV 的沉默过程。

为了进一步证实研究结论,研究人员利用 ACSS2 抑制剂对样本进行检测,这种抑制剂能够降低可检测到的病毒水平,这或许就强调了去巴豆酰化修饰在建立 HIV 潜伏过程上的重要性。本文研究的亮点之一就在于,增加组蛋白的巴豆酰化修饰或许能与抗 HIV 潜伏的疗法一起协同作用来抵御 HIV 的感染,这些抗 HIV 潜伏的疗法包括蛋白激酶 C 激动剂 PEP005 和 HDAC 抑制剂伏立诺他。

如今研究者及其同事希望能够进行更为深入的研究来寻找能够供给潜伏 HIV 的分子,从而开发出新型组合型疗法来抑制 HIV 的表达;将组蛋白的巴豆酰化修饰与其它激活潜伏 HIV 的机制相结合,研究人员就有望开发出协同性的干扰策略,未来研究人员还希望能够筛选并鉴别出特殊的小型分子来优化对 HIV 的修饰。

Jiang G, Nguyen D, Archin NM, et al. HIV latency is reversed by ACSS2-driven histone crotonylation. *J Clin Invest*. 2018 Mar 1;128(3):1190-1198. doi:



药物研发

FDA 批准 Trogarzo 治疗多药耐药性艾滋病

FDA 批准使用 Trogarzo 治疗成人多药耐药性艾滋病，这是一种针对成年艾滋病患者的新型抗逆转录病毒药物，使用这一药物的患者过去曾尝试过多种艾滋病毒药物，而其艾滋病毒感染无法用其他现有疗法成功地治疗。Trogarzo 每 14 天由专业医疗人员静脉注射一次，并与其他抗逆转录病毒药物联合使用。Trogarzo 是新型抗逆转录病毒药物中的第一种药物，它可以为没有艾滋病毒治疗选择的患者提供巨大的益处，新的治疗方案可能会改善其结果。

FDA 优先审评宫颈癌 PD-1 疗法

默沙东公司宣布美国 FDA 接受了该公司为抗 PD-1 疗法 KEYTRUDA 递交的补充生物制剂许可申请并且授予其优先审评资格。这项申请使用 pembrolizumab 治疗接受化疗之后癌症继续恶化的晚期宫颈癌患者。默沙东开发的 pembrolizumab 是一种免疫检查点抑制剂，它通过阻断 PD-1 受体蛋白与它的配体 PD-L1 和 PD-L2 的结合，提高 T 淋巴细胞杀伤肿瘤的能力。Pembrolizumab 问世以来，已经被批准用于治疗多种癌症，其中包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌等等。本次申请是基于默沙东公司仍在进行的 KEYNOTE-158 临床 2 期试验的部分结果。

FDA 正式审查抗癌药 Calaspargase Pegol

近日，英国制药公司 Shire 宣布 FDA 已受理实验性抗癌药 Calaspargase Pegol (Cal-PEG, SHP663) 的生物制品许可申请 (BLA)。目前，该药正评估作为多药化疗方案的一部分，用于急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的治疗。FDA 已指定该 BLA 的处方药用户收费法 (PDUFA) 目标日期为 2018 年 12 月 22 日。如果获批，Cal-PEG 将为 ALL 患者群体提供一种新的聚乙二醇门冬酰胺酶一线治疗药物，同时将提供一种与市面上的聚乙二醇化天冬酰胺酶药物相比具有延长的保质期的产品，这将有助于确保患者对药物的可及性 (availability)。Cal-PEG 的作用机制也被认为是基于血浆 L-天冬酰胺的耗竭。

囊性纤维化药物 PTI-428 获 FDA 突破性疗法认定

美国临床阶段生物制药公司 Proteostasis Therapeutics 公布称，美国 FDA 已授予公司在研项目 PTI-428 用于囊性纤维化治疗的突破性疗法认定，具体适应症为用于接受 Orkambi 背景治疗的 F508del 突变纯合子患者的治疗。该药物单药作为已批准的 CFTR 调节剂附加治疗或与增效剂 PTI-808 以及校正剂 PTI-801 联用的临床试验正在进行中，用于 CFTR 基因 F508del 突变纯合子的囊性纤维化治疗。