

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第21期
(总第21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 Struct Mol Biol: 靶向双功能蛋白的新型癌症治疗药物.....	2
液态阿司匹林杀死脑癌细胞的效率比化疗提高10倍	2
PNAS: 新方法成功绘制出癌症进展.....	3
Nat Commun: 深入剖析癌症基因或帮助开发新型个体化疗法.....	3
Int J Oncol: 成瘾治疗药物或对治疗癌症也有效	4
Science: CAAR-T细胞疗法靶向治疗自身免疫疾病.....	4
Cell: 控制细胞定时分裂的蛋白参与调节血糖水平	4
Nat Commun: 控制心脏血管生长的关键蛋白	5
Science: 下肢细胞成功转化为面部软骨组织细胞	5
Nature: 利用人类iPS细胞重建眼部角膜组织功能.....	6

新药研发

Stivarga治疗肝细胞癌III期临床获得成功	7
DA批准吉利德Eplclusa上市.....	7
欧盟批准阿斯利康新型抗生素Zavicefta (CAZ-AVI)	7

政策动向

中文版癌症综合信息库网站上线	8
法国6.7亿欧元启动精准医疗计划.....	8

(周刊, 内部参考)

前沿进展

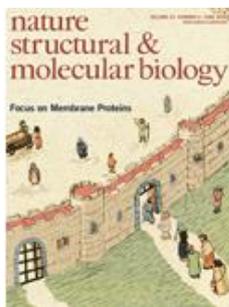
Nat Struct Mol Biol : 靶向双功能蛋白的新型癌症治疗药物

美国 Scripps 研究所的研究人员通过研究鉴别出了一种特殊蛋白——GlyRS 蛋白, 这种蛋白会启动癌症的生长并引发乳腺癌患者出现较高的死亡率。该研究或为后期开发新型靶向 GlyRS 蛋白的疗法提供新的线索。

这项研究中, 研究者发现 GlyRS 实际上是一种“双面间谍”, 其不仅对于制造蛋白非常重要, 而且还可以帮助修饰蛋白从而促进癌症生长。GlyRS 的过表达或许会导致 p27 蛋白水平的下降, 而 p27 蛋白可以阻断细胞生长。

研究发现 GlyRS 可以围绕名为 NEDD8 的修饰蛋白产生一种防护屏障, 同时还会产生一种安全的分子伴侣来对比其靶点蛋白 cullin, 在 NEDD8 存在的情况下, 蛋白 cullin 就会被激活来降解 p27。当 p27 保持在适当水平时, 其就会调节细胞循环, 从而阻断潜在的癌症生长, 但当 GlyRS 水平增加时, 过多的 p27 就会发生降解, 同时细胞的扩增就会不受限制。

当研究者分析来自乳腺癌组织数据库的数据时发现, 机体 GlyRS 水平增加的患者



的死亡率均较高, 尽管该研究依然处于初期阶段, 但研究者认为该研究可以帮助指导癌症的诊断和治疗。下一步研究者计划研究 GlyRS 在不同类型癌症中的效应, 从而为开发抑制 GlyRS 的新型药物提供可能性。

Neddylation requires glycyl-tRNA synthetase to protect activated E2

<http://www.nature.com/nsmb/journal/vaop/ncurrent/full/nsmb.3250.html>

液态阿司匹林杀死脑癌细胞的效率比化疗提高 10 倍

英国朴茨茅斯大学与 Innovate 制药合作开展的一项早期的测试结果发现: 相比于现存任何一种化疗药物, 液态阿司匹林杀死脑癌细胞的效率提高了 10 倍。

这项突破之所以能够取得是因为 Innovate 制药公司首次成功地制造出真正的液态阿司匹林。研究人员发现将阿司匹林与一种“增溶剂 (solubiliser)”和一种“稳定剂”组合使用能够导致一种真正的液态阿司匹林产生。

研究人员利用来自患上一种常见的被称作胶质母细胞瘤 (glioblastoma) 的侵袭性脑瘤的成年人和儿童的脑癌细胞测试了这种如今被称作 IP1867B 的液态阿司匹林溶液。他们发现 IP1867B 在疗效上比任何当前使用的其他药物组合强 10 倍。这种溶液中的三种组分已被批准在人体内使用, 这意味着相比于其他的新药, 它的临床试验应当会更快开展。专家们期待首个人类临床试验将在两三年内启动。

PNAS : 新方法成功绘制出癌症进展

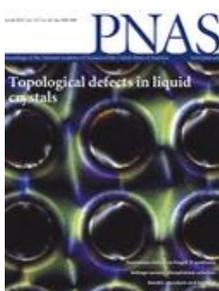
爱丁堡大学等机构的一组研究人员开发了一种新型的计算机方法来模拟癌症进展,相关研究或为开发新型癌症选择性疗法提供一定线索。

研究人员的工作重点关注多种基因和这些基因突变之间的因果关联。希望这种新型的生物信息学工具可以帮助检测肿瘤起源和发育过程中的规律性,而这或许对于理解不同患者机体的疾病特性非常关键。

这项研究中,研究者通过一种新型模型构建了结直肠癌扩散的细胞图像,最后成功捕获了癌细胞间的相互作用,这种名为 Pipeline for Cancer Inference (PiCnic, 癌症推理流水线)的模型系统,会利用基因测序数据来对癌症发生的因果关系进行预测,即哪种情况会诱发肿瘤生长等。

为了检测这种新型系统的可行性,研究者将该系统预测的结果同已有的关于结直肠癌生长的相关结果进行对比,结果表明, PiCnic 系统可以有效地预测疾病发展的相关数据,研究者希望可以将本文研究结果同其它癌症及疗法设计的相关技术进行结合,从而利用单分子或癌症成像分析来改善当前研究,最终帮助开发新型的癌症治疗方法。

Algorithmic methods to infer the evolutionary trajectories in cancer progression
<http://www.pnas.org/content/early/2016/06/27/1520213113.full.pdf>



Nat Commun : 深入剖析癌症基因或帮助开发新型个体化疗法

南安普顿大学和伯恩茅斯皇家医院的研究人员通过研究鉴别出了所有慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者很有可能共享的一种特殊基因网络,该研究或为后期开发新型靶向疗法改善患者的生活质量及生存期提供新的思路。

该研究是一项国际联合研究的一部分,而这项国际联合研究项目旨在检测表观遗传分析在临床诊断和精准医学中的可行性。在所有癌症和其它多种疾病中都会出现表观遗传变异,基于全球多个实验室的技术进展,大量研究都揭示了表观遗传学检测的准确性和稳定性;未来临床研究者们或许会在多种疾病中应用这些方法,而且有预测显示,表观遗传学测试未来或将广泛用于针对癌症及其它疾病选择新型的个体化疗法。

研究人员希望促成全球科学家的努力来对人类肿瘤开展首个“染色质景观”的大规模分析,研究者已经深入分析了 CLL 患者表观基因组中的变异,同时也鉴别出了疾病特异性的改变,而这对于后期有效区分疾病类型或鉴别合适的疗法或将非常重要,表观遗传学研究可以为我们提供一扇门来帮助改善科学家们对疾病的诊断以及更多针对患者的个体化疗法选择。

在不同患者中慢性淋巴细胞白血病会以不同的比率来发生,而且其中有些患者对疗法反应较好,检测特殊的基因缺陷或可帮助预测患者的预后,很显然还有其它生物性因素也会影响患者的预后;本文研究中研究者揭示了基因的行为以及癌细胞中多个基因的相互作用,他们希望未来可以帮助开发针对不同患者的新型疗法。

Chromatin accessibility maps of chronic lymphocytic leukaemia identify subtype-specific epigenome signatures and transcription regulatory networks
<http://www.nature.com/ncomms/2016/160627/ncomms11938/pdf/ncomms11938.pdf>

Int J Oncol : 成瘾治疗药物或对治疗癌症也有效

伦敦大学的研究人员最近发现将用于成瘾治疗的药物纳曲酮(naltrexone)以低剂量治疗癌症病人能带来一些有益治疗效果。

研究人员发现纳曲酮不仅可以阻止癌细胞生长,还能够改变细胞内在机制使癌细胞发生“自杀”,这种药物能够帮助其他癌症治疗方法变得更加有效。

纳曲酮在小剂量下能够激活促进癌细胞自杀的基因表达,同时还会影响免疫系统增加对癌细胞的监视和杀伤。研究人员同时证明纳曲酮在不同剂量下对基因表达的影响有所不同,希望可以借助这一点找到抗癌新方法。

Naltrexone at low doses upregulates a unique gene expression not seen with normal doses: Implications for its use in cancer therapy
<https://www.spandidos-publications.com/ijo/49/2/793>

Science : CAAR-T 细胞疗法靶向治疗自身免疫疾病

美国、意大利和瑞士的研究人员发现一种方法将导致自身免疫疾病的一部分制造抗体的 B 细胞清除,同时不会伤害免疫系统其余部分。

该项研究研究的是一种称为寻常天疱疮(PV)的自身免疫性疾病。据悉,PV患者的 B 细胞会产生抗体攻击一种名为 desmoglein-3 (Dsg3) 的蛋白,它的作用是使皮肤细胞粘附在一起。为了能够实现现在治疗 PV 的同时又不引发广泛的免疫抑制,宾夕法尼亚大学的科学家小组设计了一种新型 CAR 受体,能够指挥患者的 T 细胞只

攻击产生有害抗 Dsg3 (anti-Dsg3) 抗体的 B 细胞。

这种嵌合自身抗原受体(chimeric autoantibody receptor, CAAR),包含了自身抗原 Dsg3 的片段。CAAR 的作用是吸引靶向 Dsg3 的 B 细胞,最终被 T 细胞杀伤。此外,小鼠研究中,没有任何迹象表明这种工程 T 细胞会因脱靶效应产生副作用。

目前,研究小组计划在狗身上测试这一疗法。如果 CAAR-T 技术能够安全地治愈患 PV 的狗,这将是兽医领域的突破,也将为在人体中测试该疗法铺平道路。这类技术也有望用于一些相似的疾病(病因与一种抗体明确相关),如重症肌无力。

Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease
<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/06/29/science.aaf6756.full.pdf+html>

Cell : 控制细胞定时分裂的蛋白参与调节血糖水平

美国德州大学西南医学中心(UTMC)的研究人员发现在细胞分裂定时控制中发挥着关键作用的蛋白也参与调节血糖水平。

这项新的研究发现三种与细胞分裂定时控制相关联的“纺锤体检查点(spindle checkpoint)”蛋白——MAD2、BUBR1 和 p31comet——在这种新鉴定出的调节胰岛素信号通路的机制中发挥着至关重要的作用。

研究人员研究了肝脏中缺乏 p31comet 的小鼠。他们原本期待这将会产生一种潜在的非整倍性模型,但是结果却是,这些小鼠患上糖尿病。通过进一步研究,他们发现在细胞分裂定时控制中起着关键作用的这三种纺锤体检查点蛋白似乎也通过定时控制影响代谢,特别它们通过影响胰岛素受体的胞吞。肝脏中缺乏 p31comet 的

小鼠由于过早地发生胞吞,不能够让胰岛素受体保持在细胞表面上。

Mitotic Checkpoint Regulators Control Insulin

Signaling and Metabolic Homeostasis

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092867416307218>

Nat Commun : 控制心脏血管生长的关键蛋白

斯坦福大学等机构的研究人员通过研究开发了一种新药,该药物可以将心脏病发作引发的损伤降低到最低,该研究同时也揭示了一种新型的控制点来帮助控制心脏中心血管的生成,为开发治疗心脏病的新型疗法提供了新希望。

该研究发现名为 RBPJ 的蛋白作为一种主要的基因控制器来调节成体心脏的血管生长,RBPJ 可以作为新血管生成的制动器,这样就能够设计出阻断 RBPJ 的新型药物来促进血管生长并且有效改善心脏病患者的预后情况。

利用缺失 RBPJ 的小鼠进行研究表明,RBPJ 蛋白在心肌血管生成过程中扮演着重要角色,实际上该蛋白可以扮演一种主要的控制器,来抑制制造新血管所需的基因的表达;值得注意的是,移除心肌中 RBPJ 蛋白并不会引发副作用;反而没有该蛋白的小鼠依然可以使得心脏保持结构和功能完整。

RBPJ 蛋白或许可以作为一种新型的治疗靶点,本文研究表明,阻断该蛋白或可帮助使得有心脏病风险的患者受益,当然该蛋白同样也与其它疾病相关,抑制 RBPJ 的功能往往被用来治疗外周动脉疾病,而激活 RBPJ 的分子或可通过抑制肿瘤血管的生成来抑制癌症进展。

Notch-independent RBPJ controls angiogenesis in the adult heart

<http://www.nature.com/ncomms/2016/160630/ncomms12088/pdf/ncomms12088.pdf>

Science : 下肢细胞成功转化为面部软骨组织细胞

加州理工学院的科学家通过对鸟胚进行研究,将下肢区域的细胞成功转化成了可以制造软骨的面部组织,研究者发现,一种由三种基因组成的基因回路可以改变鸟类下体组织细胞的命运,从而将这些细胞转化成为产生头部软骨和骨质的细胞。

研究者将鸟类胚胎的躯干神经嵴细胞和脑神经嵴细胞进行分离使其成为单独的群体,随后发现了其基因活性的差异;研究者指出,仅在脑神经嵴细胞中他们就发现 15 个基因的表达被开启了,随后他们选择其中 6 个基因进行深入研究,这 6 个基因均编码着转录因子,而转录因子可以同 DNA 结合开启基因表达或关闭其表达,在研究了其它因子间是否彼此存在相互作用后,研究者发现 Sox8, Tfp2b 和 Ets 三个基因可以作为脑神经嵴回路的一部分。

随后利用电穿孔的技术将这三个基因插入到了发育的鸟类胚胎中,尤其是躯干神经嵴;下一步将改变的躯干神经嵴细胞移植到了胚胎的脑内区域,5 天后,这些躯干细胞就会变成产生软骨的全新细胞。

正常情况下,这些干细胞并不会制造软骨,仅仅将 3 个基因引入到这些细胞中就可以对其重编程使其获得相应的能力;希望其他科学家也可以在细胞培养液中利用这些实验结果,通过将已经发现的基因回路或其它因子加入到皮肤细胞中,研究者或许可以将皮肤细胞转化成为产生软骨组织的细胞,而这对于后期开发治疗面部骨质及软骨缺失的新型疗法或将提供新的希望。

Reprogramming of avian neural crest axial identity and cell fate

<http://science.sciencemag.org/content/352/6293/1570.full.pdf+html>

Nature 利用人类 iPS 细胞重建眼部角膜组织功能

大阪大学医学院的科学家们通过研究开发了一种 2D 培养系统,该系统可以通过促进人类诱导多能干细胞(iPS 细胞)的自发分化来模拟整个眼睛的发育过程。

本文研究中,研究者开发的新型培养系统可以利用人类 iPS 细胞来产生一种二维的结构,这种结构是一种自发形成的外胚层多重区域(SEAM),其包括 4 个细胞的同心区;在发育期间组成眼睛的大部分群体细胞都是在 SEAM 的特殊位置形成的,比如角膜上皮细胞、视网膜细胞以及晶状体的上皮细胞等。

研究者从 SEAM 的第三个区域中成功分离到了角膜上皮祖细胞,从而成功地制造出了功能性的角膜上皮组织。同时研究者通过将其移植到动物模型中进行研究,证实了人类 iPS 细胞形成的角膜上皮组织的治疗效力。

相关研究结果或帮助科学家们利用人类 iPS 细胞来重建眼部的角膜上皮组织,而后期 SEAM 或可潜在地推动新技术的发展来重建眼部的角膜组织和其它部分,对于有效治疗眼部疾病的患者或将是一大福利。

Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function

<http://www.nature.com/nature/journal/v531/n7594/full/nature17000.html>

新药研发

Stivarga 治疗肝细胞癌 III 期临

床获得成功

德国制药巨头拜耳 (Bayer) 近日公布了抗癌药 Stivarga (regorafenib, 瑞戈非尼) 治疗晚期肝细胞癌 (HCC) 的一项 III 期临床研究 RESORCE 的积极数据。该研究在接受拜耳抗癌药多吉美 (Nexavar, 通用名: sorafenib, 索拉非尼) 治疗期间病情进展的不可切除性肝细胞癌 (HCC) 患者中开展, 调查了 Stivarga 联合最佳支持治疗 (BSC) 的疗效和安全性, 并与安慰剂+BSC 进行了对比。数据显示, 与安慰剂+BSC 治疗组相比, Stivarga+BSC 治疗组总生存期 (OS) 显著延长 (中位 OS: 10.6 个月 vs 7.8 个月; HR=0.62, 95%CI:0.50-0.78, $p < 0.001$), 死亡风险显著降低 38%, 达到了研究的主要终点。该研究中, Stivarga 的安全性和耐受性与该药已知的临床属性一致。

FDA 批准吉利德 Eplclusa 上市

FDA 批准了吉利德科学的又一抗丙肝药物 Eplclusa 上市, 用于治疗成人慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染。对于患有中度至重度肝硬化 (失代偿性肝硬化) 的患者, Eplclusa 须和利巴韦林联合使用。Eplclusa 是美国 FDA 批准的首个用于所有 6 个主要基因亚型的抗丙肝药物。

欧盟批准阿斯利康新型抗生素

Zavicefta (CAZ-AVI)

英国制药巨头阿斯利康 (AstraZeneca) 抗生素管线近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧盟委员会 (EC) 已批准新型复方抗生素产品 Zavicefta (ceftazidime-avibactam , CAZ-AVI, 头孢他啶-阿维巴坦, 2g/0.5g, 粉剂), 用于需要住院治疗的严重革兰氏阴性菌感染患者的治疗。具体适应症为, 将 Zavicefta 用于静脉输注, 治疗复杂性腹腔内感染 (cIAI)、复杂性尿路感染 (cUTI, 包括肾盂肾炎)、医院获得性肺炎 (HAP, 包括呼吸机相关肺炎 VAP) 成人患者, 以及由好氧革兰氏阴性菌所致感染但缺乏治疗选择的成人患者。

政策动向

中文版癌症综合信息库网站上线

6月29日,“中文版癌症综合信息库(Physician Data Query)网站”(简称“中文版PDQ网站”)宣布在中国正式上线(网址:<http://pdq.cicams.ac.cn/>)。为中国的医生和公众获取癌症诊疗信息提供了新途径。

该项目是国家癌症中心与美国国家癌症研究所(NCI)战略合作的内容之一。1977年,美国NCI创建了PDQ,内容涵盖了癌症筛查、预防、诊断、治疗、支持与姑息治疗、补充和替代疗法、遗传学和药物等方面的综合信息。

为了使中国的癌症防治工作者及时共享全球权威癌症信息资源,自2013年起,国家癌症中心与美国NCI密切合作,开始创建“中文版PDQ网站”,此次网站首批发布的内容包含了肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌和肝癌的预防、筛查和治疗信息,今后将有包括癌症遗传学、姑息治疗、肿瘤学字典等在内的更多癌种的相关信息陆续发布。面向大众的“中文版癌症综合信息库(公众版)”也将在国内上线,为人们提供通俗易懂的癌症防治知识。同时,中文版PDQ网站将随英文版网站癌症信息的修改和增减定期更新,使医疗专业人员和公众及时了解国际癌症防治和研究领域的最新进展。

法国 6.7 亿欧元启动精准医疗计划

近日,法国政府宣布投资6.7亿欧元启动基因组和个体化医疗项目,并将其命名为:法国基因组医疗2025(France Genomic Medicine 2025)。该项目以提高国家医疗诊断和疾病预防能力为整体目标,预计在全国范围内建立12个基因测序平台,2个国家数据中心。

在未来10年,法国政府希望达到以下三个目标:

- 将法国打造成世界基因组医疗领先国家。
- 将基因组医疗整合至患者常规检测流程,意味着每年需要测23.5万个基因组。
- 建立起一个国家基因组医疗产业,从而推动国家创新和经济增长。

同时,法国政府将建立一个由总理Manuel Valls领导的部长级内阁战略委员会领导该项目。项目初期将会聚焦癌症、糖尿病和罕见病。2020以后,项目将会逐步延伸至一般性疾病。

