

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第4期
(总第67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: 揭示儿童癌症与成人不同的突变特征	2
Leukemia: 表观遗传调控轴异常会促进骨髓细胞发生恶性转化.....	2
Cancer Res: 靶向 Hippo 信号通路或可有效治疗肉瘤	3
Science: 新方法有望消除一种癌症免疫疗法的副作用	3
Nature: 发现乳腺癌蛋白 BRCA1 和尤文肉瘤之间的神秘关联.....	4
Nature: 98%的人体肠道微生物组差异竟由环境决定	4
Nature: 阐明机体识别致死性烟曲霉菌感染的分子机制.....	5
J Exp Med: 科学家鉴别出能帮助治疗听力缺失的新型药物	5
Cell: 大脑神经网络或可预测抑郁症风险	6

药物研发

亨廷顿舞蹈症新药可清除高达 60%的致病蛋白	7
FDA 批准 10 年来首款创新 HIV 疗法.....	7
TRK 靶向药物 larotrectinib 有效治疗多种儿童和成年人癌症	7
FDA 批准 Erleada 治疗去势耐受非转移性前列腺癌.....	8
FDA 批准首款四周一次的 PD-1 抑制剂.....	8

(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 9 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature :揭示儿童癌症与成人不同的突变特征

2月28日,Nature 发表了两篇针对儿童患者进行“泛癌分析”(pan-cancer analysis)的文章。科学家们第一次梳理了超1700个肿瘤组织的基因组数据,共涉及超20种不同类型的儿童癌症,从中发现儿童癌症与成人癌症在基因突变上有很大的不同,为儿童癌症精准医疗提供了新线索。

德国海德堡霍普儿童癌症中心的研究人员选取914名患24种在分子层面类型不同的癌症的儿童,鉴定其呈现的不同遗传变化。在所有癌症类型中都发现了DNA双链断裂修复过程中的基因突变。7%的患者携带某个癌症易感性候选基因中的致病突变。有一半的肿瘤所包含的突变都有相对应的,或已经存在,或正在研发中的靶向治疗。

美国St.Jude儿童研究医院分析了DNA变化并测序了1699例小儿白血病和实体瘤的基因组、外显子组和转录物组。研究人员鉴定出了142个与这些儿童患者的癌症相关的基因,其中只有45%与在类似的成人癌症研究中的发现一致。他们还发现了11个突变印迹——突变过程在基因组中留下特殊印迹的区域——其中一个由暴露在紫外线中造成。

综合发表的两项研究,Nature在特约评论中指出,儿童癌症与成人癌症有三大不同:首先,儿童癌症的基因突变率更低;其次,儿童癌症更多是由单基因驱动;第三,

导致儿童癌症的变异,往往只针对特定的癌症。这不像成人的癌症那样,不同癌症可以拥有同样的突变。

Xiaotu Ma, Yu Liu, Yanling Liu, et.al. Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours. Nature 28 February 2018

Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et.al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature 28 February 2018.

Pratiti Bandopadhyay, Matthew Meyerson. Landscapes of childhood tumours. Nature 28 FEBRUARY 2018

Leukemia : 表观遗传调控轴异

常会促进骨髓细胞发生恶性转化

日本东京大学的研究人员发现ASXL1是一个蛋白复合体的一部分,该复合体中还包括HCFC1和OGT,OGT能够通过O-乙酰氨基葡萄糖修饰直接稳定ASXL1。干扰这一新发现的调控轴会抑制骨髓细胞分化以及H3K4的甲基化,还有H2B的糖基化,损伤参与骨髓细胞分化、剪切和核糖体功能的基因的转录,这一发现对于了解骨髓增生异常综合症的病理过程有许多提示。该调控轴还参与对骨髓相关肿瘤的抑制,体外和体内研究表明OGT的重新激活会诱导骨髓细胞分化抑制白血病发生。

该研究的一些数据还发现一个已知能够与HCFC1/OGT发生相互作用的蛋白MLL5与ASXL1-OGT调控轴调节的基因表达有关。该研究揭示了ASXL1-OGT调控轴在H3K4甲基化和基因转录激活方面的新作用。

Daichi Inoue, Takeshi Fujino, Paul Sheridan, et al. A novel ASXL1 - OGT axis plays roles in H3K4

methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. *Leukemia* (2018);doi:10.1038/s41375-018-0083-3.

<https://www.nature.com/articles/s41375-018-0083-3.pdf>

Cancer Res : 靶向 Hippo 信号

通路或可有效治疗肉瘤

美国宾夕法尼亚大学的研究人员对多形性未分化肉瘤(UPS)中出现 Hippo 信号途径的失调及其转录效应因子 YAP1 的异常稳定情况进行深入研究。通过小鼠模型和全基因组分析,发现 YAP1 在一些肉瘤中发生持续激活,进一步的研究结果显示这种情况的出现是因为其抑制因子 angiomin 1 (AMOT) 发生了表观沉默。用组蛋白去乙酰化酶抑制剂 vorinostat 和 JQ1 进行处理能够重新恢复 AMOT 的表达,使 Hippo 信号途径恢复正常,进一步诱导肌肉分化程序并抑制肉瘤的发生。

研究人员还对 YAP1 促进肉瘤发生的下游机制进行更进一步的研究,他们发现 YAP1 能够通过抑制泛素特异性肽酶 31 (USP31) 的表达促进肉瘤发生,而 USP31 是一个新发现的 NF- κ B 信号途径的上游负调控因子。组蛋白去乙酰化酶抑制剂与其他肿瘤治疗药物联合使用能够有效恢复 USP31 的表达,导致 NF- κ B 活性的下降。

该研究发现了导致多形性未分化肉瘤发生的一个关键机制,也提示了通过靶向表观遗传修饰治疗肉瘤的可能性。

Shuai Ye, Matt hew Lawlor, Adrian Rivera Reye, et al. YAP1-mediated suppression of USP31 enhances NF- κ B activity to promote sarcomagenesis. *Cancer Research*, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-4052 <http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2018>

/02/28/0008-5472.CAN-17-4052.full-text.pdf

Science : 新方法有望消除一种

癌症免疫疗法的副作用

在过继细胞转移中,被称作杀伤性 T 细胞的免疫细胞从患者血液中纯化出来,通过基因修饰让它们具备优异的肿瘤识别能力,经诱导后在体内发生增殖。这些经过基因修饰的 T 细胞随后被灌注回患者的循环系统中,在那里,它们能够高效地和选择性地破坏肿瘤。但是在进行 T 细胞灌注后进行静脉注射 IL-2 来增强过继细胞转移疗效的策略存在着较大的局限性,其原因在于大剂量注射这种强效的蛋白所引发的副作用---特别是肺水肿---是如此严重以至于超过这种治疗的好处。

不过,在一项新的研究中,美国斯坦福大学医学院的研究团队发现一种变通方法,它应当会允许过继细胞转移疗法进展下去,但是不会导致 T 细胞精疲力竭,同时也不会产生 IL-2 的破坏性副作用。研究团队通过基因改造对 IL-2 的一种亚基进行稍加调整以至于含有这个亚基的受体不再能够结合到 IL-2 上,即他们产生一种稍加调整的 IL-2 分子,该分子不能够结合到它的正常受体上。针对这种稍加调节的 IL-2,也对它的受体进行相对应的修饰,从而使得这种修饰的 IL-2 和这种修饰的受体仅彼此间能够高亲和力和力地结合。

利用实验室方法对来自小鼠的 T 细胞进行修饰,让它们表达这种修饰的受体,研究团队在一系列实验中证实这些经过修饰的 T 细胞对这种修饰的 IL-2 作出反应,就正如天然的 T 细胞预计会对正常的 IL-2 作

出反应那样。但是未经修饰的 T 细胞不会对这种修饰的 IL-2 作出反应。

Sockolosky JT, Trotta E, Parisi G, et al. Jonathan T. Sockolosky, Eleonora Trotta, Giulia Parisi et al. Selective targeting of engineered T cells using orthogonal IL-2 cytokine-receptor complexes. *Science*, 02 Mar 2018, 359(6379):1037-1042.
<http://science.sciencemag.org/content/359/6379/1037/tab-pdf>

Nature : 发现乳腺癌蛋白

BRCA1 和尤文肉瘤之间的神秘

关联

美国得克萨斯大学健康科学中心的科学家们通过研究发现了乳腺癌蛋白 BRCA1 和尤文肉瘤之间的神秘关联。研究人员揭示了 BRCA1 蛋白表现异常的新型分子机制，同时研究者的观察结果也提出了很多和尤文肉瘤及 BRCA1 生物学特性之间的问题；研究者的研究目的是寻找为何尤文肉瘤会对标准化的癌症药物变得敏感，从而就为寻找新型疗法靶点以及开发治疗对疗法无响应的相关癌症的新型疗法提供思路。

几乎所有的尤文肉瘤都是由融合在一起的两个基因重排所引发，其会产生尤文肉瘤蛋白 EWSR1 和 FLI1（融合癌基因）的组合，从而就会驱动癌症发生。本文中研究者发现，融合癌基因所产生的突变蛋白会干扰正常 EWSR1 蛋白的功能，正因为如此，癌症的正常细胞功能的运行就会不受影响；此外，当相同的细胞功能被关闭时，能进行损伤 DNA 修复的 BRCA1 就不会发挥修复功能。

最后研究者表示，EWSR1 就好像列车

管理员一样，其能看到前方铁轨上的损坏并及时停止列车，而 BRCA1 就相当于维修人员，当列车停止时其能够及时对列车损坏处进行修理，如今当发生突变时，融合癌基因就会抑制列车管理员停止列车，也会抑制 BRCA1 对列车的修复。

Gorghi A, Romero JC, Loranc E, et al. EWS - FLI1 increases transcription to cause R-loops and block BRCA1 repair in Ewing sarcoma. *Nature* (2018) doi:10.1038/nature25748

Nature : 98%的人体肠道微生物

物组差异竟由环境决定

以色列魏兹曼科学研究所的研究团队根据来自于大约 1000 名以色列人的一个独特的数据库研究，其中这些以色列人已参与一项关于个人化营养的纵向研究。除了遗传数据和微生物组组成之外，从每名研究参与者中收集的信息还包括饮食习惯，生活方式，药物和其他的测量指标。这些研究人员分析这些数据后得出结论：饮食和生活方式是塑造我们微生物组组成的最主要因素。

研究人员研究了微生物组与胆固醇、体重、血糖水平和其他临床参数数据库中的测量值之间的关联性。对于大多数这些临床参数而言，与细菌基因组的关联至少与作为宿主的人类基因组的关联性一样强，而且在某些情况下要强于与人类基因组的关联性。

研究人员认为这些发现为理解塑造我们微生物组的因素可能是理解和治疗许多常见健康问题的关键提供了坚实的证据。研究者认为，我们不能改变我们的基因，但我们如今知道我们能够影响甚至是重塑-体

内存在的不同类型细菌的组成。因此研究结果是非常有前景的；它们提示着我们的微生物组可能是改善我们健康状况的一种强有力的手段。

微生物组研究领域是相对较新的；魏兹曼科学研究所收集的这个 1000 名以色列人数据库是世界上最为广泛的数据库之一。随着时间的推移和随着新的研究数据添加到他们的研究和其他人的研究中，这些最新的发现可能会得到进一步验证，而且微生物组、遗传因素和人类健康之间的关联性将会变得更加清晰。

Daphna Rothschild, Omer Weissbrod, Elad Barkan et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. Nature, Published online: 28 February 2018, doi:10.1038/nature25973
<https://www.nature.com/articles/nature25973.pdf>

Nature :阐明机体识别致死性烟

曲霉菌感染的分子机制

英国阿伯丁大学的科学家们通过研究鉴别出了一种能对真菌特殊部分产生反应的新型机制，从而能够诱导机体免疫系统发挥作用。

研究发现名为 MelLec 的受体能够识别真菌中的黑色素，这种现象非常罕见，因为此前研究人员认为，免疫系统主要能够识别真菌细胞壁中的糖分子；同时研究者还发现，机体中突变的 MelLec 受体能够使得个体对烟曲霉菌感染变得更加易感，如果个体接受诸如移植等治疗的话就更加危险。本文研究或能帮助研究人员开发新型的诊断技术和药物来有效抵御烟曲霉菌诱发的真菌感染。

Mark H. T. Stappers, Alexandra E. Clark, Vishukumar

Aimanianda, et al. Recognition of DHN-melanin by a C-type lectin receptor is required for immunity to *Aspergillus*. Nature (2018). DOI: 10.1038/nature25974
<https://www.nature.com/articles/nature25974.pdf>

J Exp Med : 科学家鉴别出能帮

助治疗听力缺失的新型药物

美国 St.Jude 儿童研究医院的研究人员通过研究发现，抑制名为周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 的酶类或能保护小鼠和大鼠免于噪音或药物所诱导的听力缺失，研究者表示,CDK2 抑制剂能够抑制内耳细胞死亡，这或许有望帮助研究人员开发新型疗法来治疗全球数百万听力障碍的人群。

这项研究中，研究者对 4000 多种药物进行筛选来寻找能够保护耳蜗细胞免于化疗制剂顺铂影响的药物，顺铂通常用来治疗一系列癌症，但其也会引发高达 70% 的患者出现不可逆的听力缺失；最后研究人员鉴别出了多种药物能够保护耳蜗细胞免受顺铂影响，而且多种药物已经被批准用来治疗其它疾病，有三种最有效的药物都是 CDK2 酶的抑制剂，其中一种名为肯帕罗酮 (kenpaullone) 的 CDK2 抑制剂，其作用效果是当前临床治疗听力缺失的四种药物的四倍多。

将药物 kenpaullone 注射到中耳中就能够保护小鼠和大鼠免于顺铂诱导的听力缺失，此外，kenpaullone 还能够保护小鼠的听力抗噪高达 100 分贝，考虑到 100 分贝的噪音是日常社会中我们最普遍的噪音污染，因此，kenpaullone 在治疗噪音诱导的听力缺失上或具有明显的临床效用；在顺铂诱导的听

力缺失案例中, 药物 kenpaullone 似乎能够通过抑制 CDK2 刺激毒性活性氧自由基的产生来保护毛细胞。

最后研究者说道, 一次性给予 kenpaullone 所产生的强大保护力意味着, CDK2 抑制剂或能在临床上有效治疗顺铂和噪音所诱导的听力缺失患者; 而适当修饰当前的疗法体系、利用水凝胶来进行额外的优化运输方法以及通过药物化学手段来对化合物进行结构修饰或许都能够确保 CDK2 抑制剂在治疗人类听力缺失上的效果。

Tal Teitz, Jie Fang, Asli N. Goktug, et al. CDK2 inhibitors as candidate therapeutics for cisplatin- and noise-induced hearing loss. *Journal of Experimental Medicine* (2018) DOI:10.1084/jem.20172246

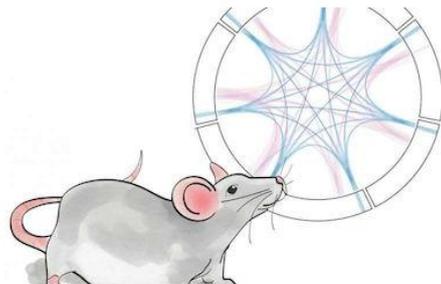
Cell : 大脑神经网络或可预测抑郁症风险

美国杜克大学研究者发现容易患抑郁症的小鼠大脑电信号网络与抵抗力较强的小鼠的大脑网络存在明显差异。

研究者让小鼠与攻击力极强的、体型较大同伴关在同一个笼子里, 一段时间之后发现大部分小鼠出现了类似于抑郁症的症状, 包括焦虑, 社交障碍以及难以入睡等等。在实验前后, 研究者同时检测了小鼠大脑不同区域(与抑郁症的发病有关)的活性, 包括前额叶皮层、杏仁核以及海马区, 发现容易患抑郁症的小鼠相比不容易患上上述症状的小鼠阻碍受到压力前后大脑的活性变化存在明显的差异。"到如今为止, 最有效的治疗抑郁症的方法还是电休克疗法, 但该疗法存在很多负面作用。因此, 我们该发现或许有

助于开发靶向正确位点的疗法, 从而避免副作用的发生。研究者认为对大脑的电信号网络进行检测不仅仅有助于治疗抑郁症, 而且有助于治疗其它类型的精神疾病, 如果这一发现能够在人体水平得到验证, 那么将会更好地预测人们患精神类疾病, 例如抑郁症的风险。

Rainbo Hultman, Kyle Ulrich, Benjamin D. Sachs et al. Brain-wide Electrical Spatiotemporal Dynamics Encode Depression Vulnerability. *Cell* (2018). DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.012



药物研发

亨廷顿舞蹈症新药可清除高达

60%的致病蛋白

Ionis Pharmaceuticals 公布了在研新药 IONIS-HTTRx (RG6042) 治疗早期亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 患者的 1/2 期研究取得的积极顶线数据。数据表明 IONIS-HTTRx (RG6042) 是首个能够降低 HD 患者致病蛋白质的新药。结果公布在第 13 届 CHDI HD 年度会议上。

Ionis 与罗氏公司联合开发的 IONIS-HTTRx 是一款靶向编码 HTT 蛋白的 mRNA 的反义 (antisense) 创新疗法。通过与编码 HTT 蛋白的 mRNA 结合, IONIS-HTTRx 能够降低所有 HTT 蛋白转译的发生, 因此无论编码 HTT 的基因变异出现在哪里, 该药物都可以减少有毒性的 mHTT 的产生。它已经获得了美国 FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 授予的孤儿药资格。

FDA 批准 10 年来首款创新 HIV

疗法

美国 FDA 宣布批准中裕新药 (TaiMed Biologics) 的 Trogarzo (ibalizumab-uiyk) 上市, 作为一种全新的抗逆转录病毒疗法, 治疗现有多种疗法均无法起效的成人 HIV 感染者。值得一提的是, 这是美国 FDA 在 2018 年批准的首款创新生物药。

Trogarzo 是由中裕新药创制、药明生物

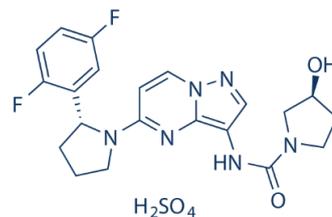
协助生产的创新药物。它也是首例在中国生产、并得到美国 FDA 批准进入美国临床试验的无菌生物制剂。作为一种“病毒侵入抑制剂”, ibalizumab 能够结合 T 细胞表面的 HIV 病毒主要受体 CD4, 以阻止这些细胞遭到病毒的入侵。

TRK 靶向药物 larotrectinib 有

效治疗多种儿童和成年人癌症

美国 Loxo Oncology 医药公司研究人员近日称, 针对美国约 5000 人中存在的罕见基因突变而非肿瘤在体内位置的精确癌症治疗显示, 抗癌新药 larotrectinib 对四分之三患者的治疗获得成功。该药物可以靶向特殊的肿瘤基因突变——原肌球蛋白受体激酶 (TRK), 这个基因突变出现在多种肿瘤中。在一系列研究中, “larotrectinib” 对患有实体瘤、具有 TRK 融合性, 不考虑患者年龄、肿瘤组织和融合状态的儿童和成人患者身上具有快速、有效和持久的抗肿瘤活性。

这个药物代表了癌症护理的一个改变——我们评估肿瘤不仅只评估它存在的位置, 还需要根据促进其生长的基因突变进行评估。



FDA 批准 Erleada 治疗去势耐

受非转移性前列腺癌

FDA 于 2 月 15 日批准了詹森制药公司资助研发的 Erleada (apalutamide) 用于治疗去势耐受性、非转移性前列腺癌患者。这是 FDA 批准的首个治疗去势耐受性、非转移性前列腺癌的药物。Erleada 通过抑制雄性激素对肿瘤的影响而发挥作用。

FDA 批准首款四周一次的 PD-1

抑制剂

百时美施贵宝公司宣布 FDA 为 Opdivo (nivolumab) 的更新给药方案批准了补充生物制剂许可申请 (sBLA)。这次更新针对大多数已经获得批准的适应症，每四周一次注射 (Q4W) 480 毫克剂量。此次批准将使医疗保健专业人员可以使用新批准的 Q4W 480 毫克剂量以及以前的每两周 (Q2W) 240 毫克选项，为患者提供定制护理的灵活性。Opdivo 也被批准在所有已获批的适应症中进行 30 分钟的短时间输注。

BMS 的免疫疗法药物 Opdivo 是在全球范围内首款获批的抗 PD-1 抗体，可治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、头颈癌等癌症。Opdivo 与抗 CTLA-4 的 Yervoy 形成的组合是全球首款获批的免疫疗法组合，可治疗转移性黑色素瘤。本次批准后，新的剂量选项可用于 Opdivo 的以下适应症：

转移性黑色素瘤 (用 Yervoy 联合治疗后的单药治疗或单药治疗阶段)

接受过先前治疗的转移性非小细胞肺癌

接受过先前抗血管新生治疗后的晚期肾细胞癌

铂类化疗期间或之后疾病出现进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌

自体造血干细胞移植 (HSCT), brentuximab vedotin, 或进行过包括 HSCT 在内的三线或更多线系统治疗后, 疾病复发或进展的经典霍奇金淋巴瘤

头颈部复发或转移性鳞状细胞癌

接受过先前索拉非尼治疗后的肝细胞癌

对有淋巴结转移或转移性疾病的完全切除黑色素瘤患者进行辅助治疗。

