

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第11期
(总第11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

Leukemia: 推动白血病的重要代谢物.....	2
Nat Cell Biol: 胰腺癌扩散中发挥关键作用的蛋白质	2
EMBO Mol Med: 参与阿尔茨海默病发生的蛋白质.....	2
Nat Cell Bio: 肝细胞癌诊断的新型生物标志物.....	3
Diabetes Care: 人类胰岛移植完成 III 期临床.....	3
Cell Host & Microbe: HIV 逃避免疫系统清除的机制	4
Nature: 解析酶 MraY 与天然抗生素结合时的三维结构.....	4
Nature: 解析寨卡病毒结构并鉴定药物靶向位点.....	5
Nature: 发现单个酶足以完成泛素化过程.....	5
Science: 首次在体内绘制 tRNA 基因适应度景观图	6

新药研发

百时美 Opdivo 将成为全球首个治疗血液肿瘤的 PD-1 免疫疗法	7
辉瑞 Ibrance 一线治疗 ER+/HER2-乳腺癌 III 期临床获得成功	7

政策动向

国务院通过上海科创中心方案	8
---------------------	---

(周刊, 内部参考)

上海交通大学医学院图书馆

021-63846590-778045

出版日期: 2016年4月25日

前沿进展

Leukemia : 推动白血病的重要代谢物

德国汉诺威医学院的科学家们发现突变的异柠檬酸脱氢酶 (IDH)能够合成一种肿瘤代谢产物,在白血病发病过程中发挥推动作用。

在这项研究中,研究人员使用两种小鼠模型和一种人源化 AML 异种移植模型评估了在不依赖 IDH1 突变蛋白的情况下,R-2HG,S-2HG 和αKG 的癌症转化潜能。研究发现只有 R-2HG 可以作为一种体内的肿瘤代谢物,在不需要 IDH1 突变蛋白的情况下诱导白细胞增多,同时加速小鼠和人类白血病的发生,而 S-2HG 和αKG 并没有这种能力。

研究人员表示,循环系统中的 R-2HG 能够通过旁分泌方式发挥作用,驱动多种表达野生型 IDH1 的不同白血病和白血病前期的细胞克隆进行扩张,因此成为推动克隆进化和多样性的一个重要因素。

除此之外,研究人员还发现与细胞内的 R-2HG 本身所能达到的水平相比来说,IDH1 突变蛋白是一个更强大的癌症驱动因素。因此他们提出想要发挥抑制 IDH1 活性的方法在白血病治疗中的全部潜能,除了靶向 R-2HG 的合成,可能还需要着重关注 IDH1 突变蛋白的 R-2HG 非依赖性促癌功能。

Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant IDH metabolite 2-hydroxyglutarate
<http://www.nature.com/leu/journal/vaop/naam/pdf/leu201671a.pdf>



Nat Cell Biol : 胰腺癌扩散中发挥关键作用的蛋白质

英国利物浦大学研究人员发现了胰腺癌扩散到肝脏的关键蛋白质,这些发现可能成为阻止胰腺癌扩散的关键。研究中发现基质伙伴对于胰腺癌细胞的有效转移性生长至关重要,并且识别出一种名为"granulin(颗粒体蛋白)"的蛋白质作为胰腺癌转移的关键调节器。胰腺癌转移严重依赖于基质衍生因子(比如 granulin 和 periostin)的支持,以这些基质因子为靶点可能改善胰腺癌的治疗。

Macrophage-secreted granulin supports pancreatic cancer metastasis by inducing liver fibrosis
<http://www.nature.com/ncb/journal/vaop/ncurrent/pdf/ncb3340.pdf>

EMBO Mol Med : 参与阿尔茨海默病发生的蛋白质

卑尔根大学 (UiB) 和霍克兰大学医院研究人员表明,线粒体中的蛋白质 PITRM1 可能参与阿尔茨海默病的发生发展。研究团队研究了一个由于基因缺陷而导致 PITRM1 大量减少的家族。研究发现当细胞中 PITRM1 水平下降,会导致大脑中蛋白质沉积物的增加,出现越来越多的健康问题,大脑扫描确认存在损伤。在小鼠中测试相同的 PITRM1 丢失,这些小鼠也存在神经系统问题和大脑中蛋白质沉积。这项研究或帮助我们找到防止或延缓阿尔茨海默病的药物。

Defective PITRM1 mitochondrial peptidase is associated with Aβ amyloidotic neurodegeneration
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772954/pdf/EMMM-8-176.pdf>

Nat Cell Bio : 肝细胞癌诊断的新型生物标志物 KHK-A

休斯敦德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心研究发现,一种被称为 KHK (己酮糖磷酸激酶或果糖激酶)的基因在癌细胞与正常肝组织中的表达有所不同。

正常肝细胞催化葡萄糖和果糖发生反应产生能量、氨基酸和脂类。然而,该研究发现肝肿瘤停止使用果糖。因此,监测果糖代谢可能被用于肝癌诊断。

KHK 基因编码果糖代谢过程的一个激酶。健康肝细胞表达的 KHK,可以产生激酶,有效地调节果糖代谢。但在肝肿瘤细胞 KHK 的表达变成了一类叫做 KHK-A 的激酶,其产生的激酶调节果糖代谢的能力大大降低。他们还发现, KHK-A 不仅产生调节血糖的激酶,还调节蛋白质代谢,而且蛋白激酶活性增强了肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的合成。

因此,该研究确认 KHK-A 对肝肿瘤形成至关重要,它不仅能够作为肝癌诊断的生物标志物,也可作为治疗的靶标。

A splicing switch from ketohexokinase-C to ketohexokinase-A drives hepatocellular carcinoma formation.

<http://www.nature.com/ncb/journal/vaop/ncurrent/pdf/ncb3338.pdf>

Diabetes Care : 人类胰岛移植完成 III 期临床

最新临床试验结果表明进行胰岛移植能够帮助 1 型糖尿病患者预防低血糖症,美国明尼苏达大学等研究人员发现这种治疗对于遭受过严重低血糖症的病人非常有效。这项 III 期临床试验由美国国立卫生研究院 NIAID 和 NIDDK 两个研究所共同资助,同

时该试验的设计也得到了美国 FDA 的认可,从一定程度上为纯化人类胰岛细胞的商品化应用提供了保证。

这项研究共包含 48 名参与者,这些参与者都存在低血糖症意识损伤,同时也经历过严重的低血糖症。研究人员通过标准化流程从已故的人类供体身上获得了纯化的胰岛细胞,通过门静脉注射对参与者进行了胰岛移植,所有研究参与者都至少接受过一次胰岛移植,接受移植的患者需要终生服用免疫抑制药物。首次移植一年之后,88%的参与者没有再发生过严重的低血糖症,他们体内建立了近乎正常的血糖水平,并且恢复了低血糖症意识。两年之后,71%的参与者仍然能够达到移植成功的标准。

研究人员表示,只需要很少数量具备胰岛素合成分泌功能的胰岛细胞就能够帮助恢复低血糖症意识,但是有些人还需要使用胰岛素帮助完全控制血糖水平,这些人适合再次接受胰岛细胞移植。参与者中有 25 人接受了第二次胰岛细胞移植,1 人接受了第三次胰岛细胞移植,一年之后,52%的参与者不再需要胰岛素治疗。

对于无法安全控制 1 型糖尿病的病人来说,胰岛移植技术为预防严重的低血糖症带来了真正的希望,但是免疫抑制药物会带来一些明显的副作用,因此这项技术目前仅适用于进行了合理的糖尿病控制但是仍然经常出现严重低血糖症的病人,或者已经进行过肾脏移植目前正在服用免疫抑制药物的病人,该组正在进行另外一项 III 期临床试验。

Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia
<http://care.diabetesjournals.org/content/early/2016/04/18/dc15-1988>

Cell Host & Microbe : HIV 逃避免疫系统清除的机制

美国北卡罗来纳大学研究人员鉴定出人(宿主)蛋白削弱人体对 HIV 和其他病毒的免疫反应。这一发现对改变 HIV 抗病毒疗法、构建有效的病毒疫苗和开发治疗癌症的新方法产生重要影响。

研究证实宿主蛋白 NLRX1 是 HIV 感染所必需的,通过抑制先天性免疫反应而发挥作用。同时证实 NLRX1 缺乏会降低 HIV 复制,这提示着开发调节先天性免疫反应的小分子可能抑制病毒传播和促进对感染产生免疫力。HIV 是一种单链 RNA 病毒,但是在感染免疫细胞后,快速地逆转录为 DNA,从而增加免疫细胞的细胞质中 HIV DNA 水平。水平上升的 HIV DNA 触发一种被称作 STING (干扰素基因的激活剂)的传感分子,从而启动先天性免疫反应。

该研究证实 NLRX1 直接与 STING 相互作用,从根本上阻断它与一种被称作 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 的酶相互作用的能力。这种 STING-TBK1 相互作用是干扰素产生和启动这种先天性免疫反应的一个关键步骤。这项研究扩大了我们对于宿主蛋白在病毒复制和针对 HIV 感染做出的先天性免疫反应中的作用的理解决,而且能够扩展到诸如单纯疱疹病毒 (HSV) 和牛痘病毒之类的 DNA 病毒上。

该研究还发现 NLRX1 降低针对 HIV 的免疫反应类似于发现控制针对癌症做出的免疫反应的宿主免疫关卡,如 PD-L1 和 CTLA-1。关卡抑制剂对癌症治疗产生巨大影响,而且生物技术/制药行业正在投入大量资金来鉴定作为下一代免疫肿瘤治疗药物的 STING 抑制剂。这项研究证实 NLRX1 是 STING 的免疫关卡,有助对关卡抑制剂提供更多的认识。

NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312816300634>

Nature : 解析酶 MraY 与天然抗生素结合时的三维结构

美国杜克大学医学院等机构的研究人员确定了一种已被广泛接受的用于抗生素开发的靶标——一种被称作 MraY 的酶——结合到天然抗菌剂 muraymycin 时的结构。这些结果表明这种酶显著改变它的形状从而暴露出一个隐藏的结合口袋,而 muraymycin 像一个两脚插头那样插入这个口袋中。

在这项研究中,研究人员通过可视化 MraY 与天然抗生素 muraymycin 结合时的结构而迈出下一步。他们利用一种被称作 X 射线晶体分析的工具在原子水平上获得这种复合体的三维结构图。随后,对 MraY 本身的结构和当它被 muraymycin 结合时的结构进行比较,结果吃惊地发现这两种结构是完全不同的,这种酶显著地改变它的形状以便容纳它的这个抑制剂,即 muraymycin 像一个两脚插头插入到保护儿童安全的电源插座中那样连接到 MraY 上的一个一度被隐藏的结合口袋中。

这项研究为设计以所有已知的细菌菌株——包括结核分枝杆菌 (MTB) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) ——都不可或缺的一种酶 (如 MraY) 为作用靶标的广谱抗生素提供重要的结构信息。

Structural insights into inhibition of lipid I production in bacterial cell wall synthesis
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17636.pdf>

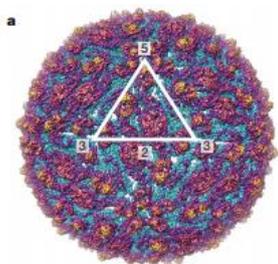
Nature：解析寨卡病毒结构并鉴定药物靶向位点

来自杜克-新加坡国立大学医学院(Duke-NUS)的研究人员在理解寨卡病毒(ZIKV)结构方面取得重要突破。这些发现揭示出 ZIKV 病毒结构,并且鉴定出这种病毒表面上的潜在药物靶向作用位点。这些发现提示着让 ZIKV 结构去稳定化的抗体或药物可能有助降低这种病毒传染病的严重性,或者限制它的扩散。

研究团队利用低温电子显微技术分析大量纯化的 ZIKV 病毒颗粒,并且捕获这种病毒的图片。通过使用上千张图片,他们重建出 ZIKV 的高分辨率低温电子显微结构。这种高分辨率结构表明这个病毒的整体结构类似于其他的黄病毒科病毒,如西尼罗病毒和登革热病毒。然而,研究人员发现 ZIKV 要比登革热病毒具有更大的热稳定性,而且即便在 40°C——模拟在 ZIKV 感染后高烧患者的体温——下孵育时,在结构上也是稳定的。这种结构也揭示出相比于登革热病毒,ZIKV 表面蛋白具有更紧密的相互作用,因此使得它比登革热病毒更加稳定。这或许可以解释它能够在诸如精子、唾液和尿液之类的严峻环境中存活下来。除了通过被感染的蚊子叮咬进行传播外,这种病毒的结构稳定性使得它具有更强的适应性,这可能解释它具有通过性接触进行传播的特殊能力。

Structure of the thermally stable Zika virus

<http://www.nature.com/nature/journal/vnfv/ncurrent/pdf/nature17994.pdf>



Nature：发现单个酶足以完成泛素化过程

北京大学和美国普渡大学研究人员鉴定出单个酶能够做三种酶的工作,其中这三种酶是控制一种常见的细胞信号转导过程所必需的,而且这一过程正被人们作为治疗靶标进行研究。

研究团队研究了嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*),证实致病性的病原体的操纵或攻击这种泛素化过程,从而让免疫细胞失去攻击的能力,而能够逃避身体的防御机制。在之前观察到的所有泛素化过程中,这三种酶(E1, E2 和 E3)进行接力:一种激活泛素蛋白,一种将它转移到靶蛋白,一种将它附着到这种靶蛋白上。

嗜肺军团菌利用这种泛素过程让宿主细胞内质网中的蛋白失活,从而有利于细菌复制,而且鉴定出这种细菌用来完成这一任务的蛋白家族 SidE。他们发现 SidE 蛋白家族中的每种蛋白能够独立地完成泛素化。发现这种泛素化过程的另一个独特的方面在于使用一种被称作烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的分子作为能量源。已观察到常见的细胞能量源三磷酸腺苷(ATP)用于所有其他的泛素化过程中,而且也曾被认为是这种过程必需的。

如果这个替代性的泛素过程也存在于人身上,那么可能能够开发经基因改造对泛素进行编辑的蛋白靶向和控制很多疾病(包括感染)产生中发挥着至关重要作用的过程。

Ubiquitination independent of E1 and E2 enzymes by bacterial effectors

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17657.pdf>

Science : 首次在体内绘制 tRNA 基因适应度景观图

美国密歇根大学的研究人员报道了面包酵母单个基因(即 tRNA 基因)的首个体内适应度景观综合图。作为一种单细胞有机体,面包酵母拥有大约 6000 种基因。研究人员选择一个 tRNA 编码基因,其中 tRNA 是利用氨基酸组装蛋白所使用的细胞机器的一部分。他们选择的这个基因仅仅含有 72 个碱基。为了绘制这个 tRNA 基因的适应度景观图,研究人员需要评估与这个基因序列中 72 个位点的每种可能的 A、T、C 和 G 组合相关联的繁殖成功率。为此,研究人员构建出 65000 多个酵母菌株,每种菌株携带这个基因的一种独特的变异(含有一个或多个点突变)。研究人员然后将这 65000 多个酵

母菌株在试管中放在一起,允许它们通过无性细胞分裂生长一天。在 24 小时竞争结束时,他们确定每种菌株的生长率——衡量达尔文适应度的一种指标。

研究结果构建了一种 tRNA 基因的适应度景观图,而且是首次在真核生物体内绘制出较为全面的单个基因适应度景观图。研究人员证实大约 1% 的点突变是有益于酵母菌株的,42% 的点突变是有害的。当两种点突变相互作用时,其危害性通常要比这两种点突变独立作用时的大。研究人员也发现适应度与预测的正确折叠的 tRNA 分子比例存在广泛的关联性,从而揭示出适应度景观的生物物理学基础。

The fitness landscape of a tRNA gene

<http://science.sciencemag.org/content/sci/early/2016/04/13/science.aae0568.full.pdf>

新药研发

百时美 Opdivo 将成为全球首个治疗血液肿瘤的 PD-1 免疫疗法

FDA 已受理 PD-1 免疫疗法 Opdivo (nivolumab) 用于既往已接受治疗的经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL) 患者的补充生物制品许可申请 (sBLA) 并授予优先审查资格。

该 sBLA 是基于一项 II 期 CheckMate-205 研究的数据, 该研究在已接受自体干细胞移植及 Adcetris (brentuximab vedotin) 治疗的复发性或难治性 (R/R) 经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL) 患者中开展, 调查了 Opdivo 的疗效和安全性, 详细数据将在今年晚些时候召开的医学会议上公布。



如果获批, Opdivo 将成为美国市场首个治疗血液肿瘤的 PD-1 免疫疗法。上月底, 欧盟正式受理 Opdivo 治疗经典霍奇金淋巴瘤申请, 这也标志着 PD-1/PD-L1 免疫疗法监管方面首次进入血液肿瘤领域。值得一提的是, FDA 最近也已授予默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda 治疗经典型霍奇金淋巴瘤的突破性药物资格。

辉瑞 Ibrance 一线治疗 ER+/HER2-乳腺癌 III 期临床获得成功

辉瑞 (Pfizer) 近日公布了突破性乳腺癌药物 Ibrance (palbociclib) 一项 III 期 PALOMA-2 临床研究的积极顶线数据。该研究在既往未接受系统疗法治疗晚期病情的雌激素受体阳性 (ER+)、人类表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-)、晚期或转移性乳腺癌绝经后女性患者中开展, 数据显示, 与来曲唑 (letrozole) + 安慰剂相比, Ibrance+来曲唑组合疗法显著延长了无进展生存期 (PFS), 达到了研究的主要终点。安全性方面, PALOMA-2 研究中 Ibrance+来曲唑联合治疗组中所观察到的不良事件与 Ibrance 在横跨不同患者群体及多线治疗中的已知安全性一致。Ibrance 用药相关的警告及注意事项包括中性粒细胞减少症、肺栓塞、胚胎毒性。

PALOMA-2 研究也标志着证实 Ibrance 联合激素疗法治疗 ER+/HER2-晚期乳腺癌具有积极疗效的第三个随机研究。在该领域, Ibrance 仍然是唯一一种已获得 III 期临床数据的 CDK4/6 抑制剂。



政策动向

国务院通过上海科创中心方案

2016年2月,国家发展改革委、科技部同意上海以张江地区为核心承载区建设综合性国家科学中心,2016年4月15日,中国政府网发布《国务院关于印发上海系统推进全面改革创新试验加快建设具有全球影响力科技创新中心方案的通知》,进一步明确了相关细节。

具体在医学健康和生命科学领域,未来上海将在以下八方面加强工作:

1.依托张江地区已形成的大科学设施基础,加快上海光源线站工程、蛋白质科学设施、软X射线自由电子激光、转化医学等大设施建设;瞄准世界科技发展趋势,根据国家战略需要和布局,积极争取超强超短激光、活细胞成像平台、海底长期观测网、国家聚变能源装置等新一批大设施落户上海,打造高度集聚的重大科技基础设施集群。

2.依托复旦大学张江校区、上海交通大学张江校区,重点推动复旦大学建设微纳电子、新药创制等国际联合研究中心,重点推动上海交通大学建设前沿物理、代谢与发育科学等国际前沿科学中心。推动同济大学建设海洋科学研究中心、中美合作干细胞医学研究中心。发挥上海科技大学的体制机制优势,加快物质、生命、信息等领域特色研究机构建设,开展系统材料工程、定制量子材料、干细胞与再生医学、新药发现、抗体药物等特色创新研究,建设科研、教育、创业深度融合的高水平、国际化创新型大学。发挥中科院在沪科研机构的科研力量,推动中科院按规定建设微小卫星创新研究院、先进核能创新研究院、脑科学卓越创新中心等机构。大力吸引海内外顶尖实验室、研究所、高校、跨国公司来沪设立全球领先的科学实

验室和研发中心。着力增强上海地区高校和科研机构服务和辐射全国的能力,并进一步发挥国际影响力。

3.聚焦生命、材料、环境、能源、物质等基础科学领域,由国家科学中心在国家支持和预研究基础上,发起多学科交叉前沿研究计划,开展重大基础科学研究、科学家自由探索研究、重大科技基础设施关键技术研究,推动实现多学科交叉前沿领域重大原创性突破,为科技、产业持续发展提供源头创新支撑。

4.在生命科学领域,发挥中科院上海药物研究所、中科院上海生命科学研究院、上海医药工业研究院、复旦大学、上海交通大学等单位的研发优势,建设创新药物综合研发平台,攻克治疗恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经精神系统疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病等领域创新药物关键技术;促进上海转化医学研究中心、中科院上海生命科学研究院、国家肝癌科学中心、上海医药临床研究中心、上海市质子重离子医院等单位协作,建设精准医疗研发与示范应用平台。开展转化医学和精准医疗前沿基础研究,建立百万例级人群(跟踪)队列和生物信息数据库。

5.在生物医药领域,开发满足临床治疗需求的原创新药,实现若干个1.1类新药上市。以攻克严重危害人类健康的多发病、慢性病以及疑难重病为目标,开展致病机理和预防、诊断、治疗、康复等方面技术的联合攻关,在基因诊断和治疗、肿瘤定向治疗、细胞治疗、再生医疗、个性化药物等领域开展个性化精准治疗示范。开发医学影像诊疗、介入支架等重大医疗器械产品,实现关键核心技术重大突破,推动在国内广泛应用,进一步扩大在国际市场的份额。

8.主动探索药品审评审批管理制度改革, 试点推进药品上市许可和生产许可分离的
试点开展创新药物临床试验审批制度改革。 创新药物上市许可持有人制度。