

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第24期
(总第87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 Genet: 发现免疫疗法的新靶点 TIM-3.....	2
Science: 开发出一种阻断癌症免疫抑制的新方法.....	2
PNAS: 阐明寨卡病毒的新型抗癌机制.....	3
Nat Chem Biol: 发现表观遗传靶标 SIRT6 激动剂可抑制肝癌增殖.....	3
Nature: 最全面的大脑“清单”.....	4
PNAS: 星形胶质细胞或能调节神经元的信号传输速度.....	5
Science: 揭示一种新的炎症控制机制.....	5

药物研发

FDA 批准首个可同时治疗非转移性和转移性前列腺癌的口服药物 Xtandi.....	6
FDA 授予尿路上皮癌新药 UGN-101 突破性疗法认定.....	6
首个植物来源大麻素新型抗癫痫药物 Epidiolex 在美国上市.....	6
FDA 批准全球首个可降低心脏病发作、中风或心血管死亡风险的口服降糖药 Invokana.....	6
全球首个登革热疫苗 Dengvaxia 获 FDA 优先审查资格.....	7
FDA 批准默沙东 Keytruda 用于鳞状&非鳞状肺癌.....	7
长效 HIV 疗法 CAB/RPV 第 2 个 III 期临床获得成功.....	7
FDA 批准罗氏新流感药 Xofluza.....	7

临床指南

NCCN 临床实践指南: 癌症相关感染的预防和治疗 (2019.V1).....	8
NCCN 临床实践指南: 骨髓增殖性肿瘤 (2019.V2).....	8
NCCN 临床实践指南: 皮肤鳞状细胞癌 (2019.V2).....	8
2018 CPS 立场声明: 儿童和青少年注意缺陷多动障碍.....	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 11 月 10 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nat Genet : 发现免疫疗法的新靶点 TIM-3

麦吉尔大学健康中心的科学家们发现, 一种名为 TIM-3 的分子在机体免疫反应的调节上扮演着关键角色, 或有望作为癌症和其它疾病新型免疫疗法的新靶点。

研究者发现, 当 TIM-3 蛋白功能处于抑制状态或失活时, 机体免疫系统功能就会被完全“释放”, T 细胞就会失控过量表达, 从而引发皮下脂膜炎 T 淋巴瘤 (LTSCP)。研究者在这种综合征的疾病起源处发现了两种原始的突变, 这些突变能直接对 TIM-3 发挥作用, 抑制该分子在淋巴细胞表面表达, 并攻击癌细胞。还发现这种淋巴瘤相关的免疫反应的过度激活要比他们最初想象中更为普遍, 目前研究人员在东亚人、澳大利亚人、波利尼西亚人及欧洲人身上都发现了这两种突变; 同时研究人员还在这些人群的兄弟姐妹中发现了相同的罕见淋巴瘤, 进行基因组测序后发现, 所有患者都携带有 HAVCR2 基因的相同基因突变, 该基因能编码 TIM-3, 其会通过父母亲来传递。

随后发现, 携带相同突变 (位点 Tyr82Cys) 的患者或许大多是东亚人或波利尼西亚人后裔, 同时在欧洲人体中鉴别出了相同基因的另外一种突变 (位点 Ile97Met)。

这项研究中, 研究人员揭示了 TIM-3 分子在人类机体中所扮演的调节性角色, 同时也为促进免疫抑制药物在疗法中的使用提供了一定的依据。如今研究人员想通过研

究来观察是否诸如狼疮等自身免疫性疾病患者机体中也存在 TIM-3 分子的异常表现, 本文研究结果或能帮助科学家们后期开发新型疗法治疗多种人类疾病, 包括癌症、感染性疾病、HIV 等。

Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. Nat Genet. 2018 Oct 29.

<https://www.nature.com/articles/s41588-018-0251-4.pdf>

Science : 开发出一种阻断癌症免疫抑制的新方法

比利时研究人员阐明了细胞表面上的一种抑制免疫反应的蛋白复合物的三维结构。他们也发现了抗体如何能够阻断这种蛋白复合物以及它在下流诱导的免疫抑制。研究团队和 argenx 公司与比利时弗兰德生物技术研究所 (VIB) -根特大学 (UGent) 炎症研究中心合作, 解析出一种由 GARP 和 TGF- β 组装在一起的蛋白复合物的三维结构。发现 GARP 的结构类似于马蹄铁, TGF- β 跨坐在这种马蹄形结构上。这两个分子是如此复杂地组装在一起以至于 TGF- β 本身有助于促进 GARP 的马蹄形结构形成。在这种蛋白复合物中, 这种阻断抗体结合到 GARP 和 TGF- β 上。它似乎将这两个蛋白分子粘合在一起, 从而确保当其他的分子拉动这个蛋白复合物中的一部分时, TGF- β 中的较小的活性部分不会被释放, 因而阻止它传递它的抑制信息。

Structural basis of latent TGF- β 1 presentation and activation by GARP on human regulatory T cells <http://science.sciencemag.org/content/early/2018/10/24/science.aau2909/tab-pdf>

PNAS : 阐明塞内加谷病毒的新

型抗癌机制

新西兰奥塔哥大学和日本冲绳科技大学的科学家们通过研究利用高分辨率电子显微镜成像技术揭示了抗癌病毒与肿瘤细胞相互作用的机制,这或为后期科学家们开发新型抗癌疗法挽救患者生命提供了新的思路。

研究者们利用冷冻电镜技术捕获到了病毒与其受体相结合的成千上万张图像,随后利用这些图像构建出了病毒-受体复合体的高分辨率结构,研究者发现,塞内加谷病毒能够有效区分其钟爱的受体(癌细胞)及其它类似的蛋白质(健康组织),研究者精确观察到病毒如何撕碎癌细胞,而同时正常的细胞并不会受到影响;这种病毒是一种强大的竞争者,因为其能选择性地靶向超过 60% 以上的人类癌症组织中肿瘤细胞上的受体。研究发现塞内加谷病毒并不会与健康细胞表面的 ANTXR2 受体结合,其仅会对癌细胞所表达的 ANTXR1 受体表现出较高的亲和力;如今研究者在临床实验中发现塞内加谷病毒具有抗癌潜能,但人体会在几周内对病毒产生免疫力。

研究人员认为,解析该病毒的详细结构就能让我们看到到底是病毒的哪一部分能与受体紧密结合,如果我们能够让病毒更加高效地入侵癌细胞,那么就能尽可能地保留病毒结构中癌细胞相互作用的部分,这样研究人员就能对病毒其它的结构进行修饰来躲避宿主免疫系统攻击。

Jayawardena N, Burga LN, Easingwood RA, Structural basis for Anthrax Toxin Receptor 1 recognition by

Seneca Valley Virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 31. pii: 201810664. doi: 10.1073/pnas.1810664115. <http://www.pnas.org/content/early/2018/10/30/1810664115.full.pdf>

Nat Chem Biol : 发现表观遗传

靶标 SIRT6 激动剂可抑制肝癌

增殖

上海交通大学医学院张健课题组与陈国强课题组合作发现了 SIRT6 的首个具有功能的变构激动剂 MDL-800,并初步证实了 SIRT6 激动剂可以通过阻断细胞周期来抑制肝癌增殖,研究为 SIRT6 作为新靶标的确认提供了证据,也为该靶标药物开发提供了优质的先导化合物基础。

SIRT6 作为表观遗传组蛋白去乙酰化酶一直期待能有激动剂突破,然而,目前尚未有可用于靶标功能研究和验证的 SIRT6 小分子激动剂报道。此次研究中,科研人员通过课题组发展的 Allosite 工具发现 SIRT6 一个潜在变构位点,继而利用虚拟筛选和荧光 FPL 方法筛到了两个可以微弱激活 SIRT6 的苗头化合物,经过系统的药物化学结构修饰获得先导化合物 MDL-800。高效液相/质谱等方法的酶动力学揭示 MDL-800 是通过提高 SIRT6 对于底物亲和力及去乙酰化酶催化效率来发挥激动活性。MDL-800 在 HDAC 家族的 18 个成员中对 SIRT6 具有很好的靶标选择性。结构生物学结合突变实验及大量生物物理方法证实 MDL-800 作用于 SIRT6 上的一个全新变构位点(与 Allosite 结果吻合),并进一步确证了 MDL-800 是通过变构方式激活 SIRT6 去乙酰化酶活性而不影响

SIRT6 去长链酰化和 ADP 核糖转移酶活性。

接下来,该研究利用 MDL-800 对 SIRT6 在肿瘤中潜在的靶标作用进行了药理学验证。MDL-800 可以在肝癌细胞内特异性激活 SIRT6 组蛋白去乙酰化活性,下调 H3K9Ac 和 H3K56Ac,阻断细胞周期阻滞从而抑制肝癌细胞增殖。特别值得一提的是,肝癌移植瘤动物及其敲除模型的实验发现 MDL-800 具有良好的在体特异性抑制肿瘤生长的效果。

总的来说, SIRT6 激动剂 MDL-800 研究发现激活 SIRT6 去乙酰化酶活性可作为肝癌治疗的一种有效手段。MDL-800 作为首个具有功能活性的 SIRT6 小分子激动剂,也可用于研究 SIRT6 去乙酰化酶活性在人体其他生理和病理过程中的广泛作用,为 SIRT6 在延缓衰老、抗炎、治疗糖脂代谢等疾病治疗提供新的思路。

Huang Z, Zhao J, Deng W, et al. Identification of a cellularly active SIRT6 allosteric activator. *Nat Chem Biol.* 2018 Oct 29. doi: 10.1038/s41589-018-0150-0. [Epub ahead of print]
<https://www.nature.com/articles/s41589-018-0150-0.pdf>

Nature :最全面的大脑“清单”

艾伦研究所的神经科学家完成了一项迄今为止最全面的大脑研究:他们将来自大脑皮质,最外层的保护层和大脑的认知中心的细胞分成了 133 种不同的“细胞类型”,这为理解大脑中细胞类型的完整列表迈进了重要的一步。这一发现基于艾伦研究所 15 年的工作,揭示了许多罕见的脑细胞类型,并为发现两种罕见神经元类型的新功能奠定了基础。

在其中一项最新研究中,研究人员通过分析来自近 24,000 只小鼠的 1 亿脑细胞的基因来描述这些成分,由此创建了 133 种细胞类型的清单。研究人员表示,由于该研究从这么多细胞中捕获了成千上万个基因的活动,并且几乎完成了视觉和运动区域的研究,因此其他区域可能会遵循类似的组织规则。这是迄今为止对任何物种皮层的任何区域进行的最全面,最深入的分析。

在另外一篇文章中,霍华德休斯医学研究所的研究人员利用基于基因的分类和关于神经元形状的其他信息,揭示了运动中涉及的两种新型神经元。研究人员检测了移动小鼠中这些不同神经元的活动,发现一种关于计划运动的细胞类型,另一种则用于触发运动本身。

哺乳动物皮层被认为是控制认知功能的主要大脑区域,并且在人类中比在大多数其他哺乳动物中大得多。艾伦研究所也在努力确定其他小鼠皮层的“成分列表”,虽然有很多方法可以理解是什么让一种细胞类型与另一种细胞类型不同,比如它的形状,它如何发送电信号,以及这些信号如何转化为大脑的许多功能,但是只有基因表达才有助于研究成千上万的细胞。

Shared and distinct transcriptomic cell types across neocortical areas
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0654-5.pdf>
Distinct descending motor cortex pathways and their roles in movement
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0642-9.pdf>

PNAS : 星形胶质细胞或能调节

神经元的信号传输速度

美国国立卫生研究院的研究人员发现,神经元的传输速度在大脑中会出现波动,从而达到日常活动所需的最佳信息流;大脑中的星形胶质细胞能够通过改变髓磷脂的厚度来改变神经元的传输速度,髓磷脂是一种绝缘材料,髓磷脂间的郎飞氏结(nodes of Ranvier)能够放大神经元的传输信号。

研究人员对周膜星形胶质细胞

(perinodal astrocytes) 进行了重点研究,该细胞能通过大脑频繁接触郎飞氏结,小鼠和大鼠实验后发现,这些星形胶质细胞能够调节连接髓磷脂和突触的粘附分子的功能,当凝血酶切断这些分子后,髓磷脂就会逐层从轴突中脱离下来。随后研究者阻断了周膜星形胶质细胞调节凝血酶的能力,并且观察到了较薄的髓鞘结构和较宽的郎飞氏结结构;这些改变能将神经元的信号速度降低大约 15%,在视觉测试中这就足以损伤小鼠的反射活动了。本文研究结果表明,通过调节信号速度,星形胶质细胞在大脑信息加工过程中扮演着关键的角色,此外,研究者还指出,阻断凝血酶的功能或许能帮助稳定髓磷脂,如今 FDA 批准凝血酶抑制剂能作为其它用途,目前研究小鼠正在多发性硬化症小鼠模型中检测他们的研究设想。

Dutta DJ, Woo DH, Lee PR, et al.Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal

astrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 29. pii: 201811013.

<https://www.nature.com/articles/s41588-018-0251-4.pdf>

Science : 揭示一种新的炎症控制机制

西班牙国家心血管病研究中心的研究人员发现了一种新的炎症控制机制,它展示了如何控制由这种炎症性免疫反应造成的组织损伤。

这项新的研究证实中性粒细胞浸润到组织中是由树突细胞控制着的。这些树突细胞在指导 T 淋巴细胞的特异性反应中发挥重要作用是众所周知的。这项新的研究表明,树突细胞调节中性粒细胞浸润有助于避免过度的组织损伤。树突细胞通过释放趋化因子 Mip-2 等因子吸引中性粒细胞进入炎症病灶。与此同时,这些树突细胞也表达表面受体 DNGR-1。这种细胞表面分子通过识别仅在细胞遭受损伤或发生“破裂”时才能接触到的细胞成分来检测组织损伤。当 DNGR-1 检测到受损组织时,它会降低树突细胞产生 Mip-2 的能力,从而限制中性粒细胞浸润到受损器官中。这种机制阻止可能危及生命的组织损伤扩大。

这项新的研究是在小鼠模型中开展的,这是唯一一个能够重现所研究的感染和炎症过程复杂性的实验系统。这种小鼠模型能够提供关于如何调节由我们自己的防御系统产生的有害免疫病理反应的重要见解。据这些研究人员的说法,对这个领域的了解尤其适用于以大量中性粒细胞浸润为特征的疾病,不论是对感染还是对组织损伤作出的反应。

DNGR-1 in dendritic cells limits tissue damage by dampening neutrophil recruitment

<http://science.sciencemag.org/content/362/6412/351/tab-pdf>

药物研发

FDA 批准首个可同时治疗非转移性和转移性前列腺癌的口服药物 Xtandi

辉瑞与合作伙伴阿斯泰来 (Astellas) 近日宣布, 欧盟委员会 (EC) 已批准靶向抗癌药 Xtandi (enzalutamide, 恩扎鲁胺) 一个新的适应症, 用于高风险、非转移性、去势抵抗性前列腺癌 (nmCRPC) 成人男性患者的治疗。美国监管方面, Xtandi 于今年 7 月获 FDA 批准用于 nmCRPC 成人男性患者。此次批准, 使 Xtandi 成为首个可同时治疗非转移性和转移性 CRPC 的口服药物。

FDA 授予尿路上皮癌新药

UGN-101 突破性疗法认定

UroGen Pharma 宣布, 美国 FDA 授予该公司的主打候选产品 UGN-101 突破性疗法认定。UGN-101 是该公司研发的创新化学消融疗法 (chemoablation therapy), 是一种基于 RTGel 技术平台配制的丝裂霉素水溶胶配方, 将用于治疗低级别尿路上皮癌 (LG UTUC)。本次突破性疗法认定是基于 UGN-101 在 III 期临床试验中的中期表现。在名为 OLYMPUS 的 III 期临床试验中, 中期数据分析表明, 患者的完全缓解率达到 59%, 另有 15% 的患者达到部分缓解。UGN-101 同时表现出良好的耐受性。

首个植物来源大麻素新型抗癫痫

药物 Epidiolex 在美国上市

英国制药公司 GW Pharma 宣布在美国市场推出新型抗癫痫药物 Epidiolex (cannabidiol, 大麻二醇) 口服液体制剂, 该药适用于 2 岁及以上患者, 治疗与 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和 Dravet 综合征 (DS) 相关的癫痫。Epidiolex 于今年 6 月 25 日获得美国 FDA 批准, 成为首个高纯度、植物源性大麻二醇 (CBD) 处方药物制剂, 同时也是首个新一类别的新型抗癫痫药物 (AED)。

FDA 批准全球首个可降低心脏病发作、中风或心血管死亡风险的口服降糖药 Invokana

医药巨头强生近日宣布, 美国 FDA 已批准糖尿病药物 Invokana (中文品牌名: 怡可安, 通用名: 卡格列净, canagliflozin) 一个新的适应症, 用于存在心血管 (CV) 疾病的 2 型糖尿病成人患者, 降低因心血管疾病原因引起的主要不良心血管事件 (MACE) 的风险, 包括心脏病发作、中风或死亡。

此次批准, 使 Invokana 成为首个也是唯一一个获批该适应症的口服降糖药。该新适应症也适用于基于 canagliflozin 的固定剂量组合产品, 包括 Invokamet (canagliflozin/盐酸二甲双胍) 和 Invokamet XR (canagliflozin/缓释盐酸二甲双胍)。

全球首个登革热疫苗

Dengvaxia 获 FDA 优先审查资格

法国制药巨头赛诺菲近日宣布，FDA 已受理登革热疫苗 Dengvaxia 的生物制品许可申请 (BLA) 并授予了优先审查资格。该疫苗用于预防登革热，具体用于 9-45 岁儿童、青少年和成人，预防由所有 4 种血清型登革热病毒所引起的登革热疾病。FDA 将在 2019 年 5 月 1 日之前做出最终审查决定。如果获批，Dengvaxia 将成为美国市场针对登革热的首个也是唯一一个医学预防工具。

FDA 批准默沙东 Keytruda 用于鳞状&非鳞状肺癌

肿瘤免疫治疗巨头默沙东近日宣布，FDA 已批准 PD-1 肿瘤免疫疗法 Keytruda (中文商品名：可瑞达；通用名：帕博利珠单抗，pembrolizumab) 一个新的适应症，联合化疗 (卡铂+紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇[nab-paclitaxel]) 用于转移性鳞状非小细胞肺癌 (squamous NSCLC) 患者的一线治疗，无论其肿瘤 PD-L1 表达状态如何。此次批准，使 Keytruda 成为首个一线治疗鳞状 NSCLC 而不论肿瘤 PD-L1 表达状态如何的 PD-1 肿瘤免疫疗法。

长效 HIV 疗法 CAB/RPV 第 2 个 III 期临床获得成功

ViiV Healthcare 是一家由葛兰素史克控股、辉瑞和盐野义持股的 HIV/AIDS 药物研发公司。近日，该公司宣布，评估每月注射一次长效 HIV 疗法 cabotegravir/rilpivirine (CAB/RPV) 的第 2 个 III 期临床研究 FLAIR 达到了 48 周主要终点。今年 8 月，首个 III 期临床研究 ATLAS 也达到了主要终点。基于这 2 个 III 期研究的汇总数据，ViiV 计划在未来提交这款每月一次长效 HIV 疗法。

该长效注射 HIV 疗法由 ViiV 的 cabotegravir (CAB) 和强生的 rilpivirine (RPV, 利匹韦林) 组成，每月一次肌肉注射 (IM) 给药。其中，cabotegravir (CAB) 是一种长效 HIV-1 整合酶链转移抑制剂，rilpivirine (RPV) 是一种长效非核苷逆转录酶抑制剂。目前，该长效注射 HIV 疗法正由 ViiV 与强生旗下杨森制药 (Janssen) 合作开发。

FDA 批准罗氏新流感药

Xofluza

瑞士制药巨头罗氏近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准 Xofluza (baloxavir marboxil)，该药是一种单剂量、口服药物，用于 12 岁及以上患者急性、无并发症流感的治疗。此次批准，使 Xofluza 成为近 20 年来第一种具有新作用机制的流感药物。在临床试验中，Xofluza 单次治疗即可大幅减少流感症状持续时间，并在仅仅一天内就使病毒排出明显减少。

临床指南

NCCN 临床实践指南 : 癌症相关

感染的预防和治疗 (2019.V1)

2018 年 10 月, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 发布了癌症相关感染的预防和治疗指南 2019 年第 1 版, 指南主要内容涉及: 更新摘要; 抗菌素预防性用药; 抗真菌药的应用; 预防单纯疱疹病毒(HSV)和水痘带状疱疹病毒(VZV)复活以及相关疾病; 预防巨细胞病毒复活或相关疾病; 预防乙肝, 丙肝, HIV 病毒复活及相关疾病; 抗肺囊虫预防性治疗; 癌症患者免疫接种的一般建议; 自体或同种异体 HCT 后推荐的疫苗接种计划; 发热和中性粒细胞减少初步评估; 发热性粒细胞减少性病人最初风险评估; 对于低风险患者的门诊治疗; 发热和中性粒细胞减少的初始经验性治疗; 特殊部位的评估和治疗; 每日随访原则; 反应性疾病的后续治疗; 抗菌、抗真菌、以及抗病毒药物表; 风险评估资源。

NCCN clinical practice guidelines in
Oncology:Prevention and Treatment of
Cancer-Related Infections (Version 1.2019)
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#age

NCCN 临床实践指南 : 骨髓增殖性肿瘤 (2019.V2)

2018 年 10 月, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 发布了骨髓增殖性肿瘤管理指南 2019 年第 2 版, 指南主要内容涉及骨髓增殖

性肿瘤, 骨髓纤维化, 真性红细胞增多症以及原发性血小板增多症的诊断, 检查以及治疗的相关内容。

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:
Myeloproliferative Neoplasms (Version 2.2019)
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

NCCN 临床实践指南 : 皮肤鳞状细胞癌 (2019.V2)

2018 年 10 月, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 发布了皮肤鳞状细胞癌管理指南 2019 年第 2 版, 指南主要包括: 皮肤鳞状细胞癌的检查 and 风险状态; 皮肤鳞状细胞癌初级治疗和辅助治疗; 皮肤鳞状细胞癌随访以及疾病进展; 皮肤鳞状细胞癌的局部复发和转移的危险因素; 皮肤鳞状细胞癌的治疗原则; 高风险患者的识别和管理; 分期。NCCN clinical practice guidelines in
Oncology:Squamous Cell Skin Cancers (2019.V2)
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site

2018 CPS 立场声明 : 儿童和青

少年注意缺陷多动障碍

2018 年 10 月, 加拿大儿科学会(CPS) 发布了关于儿童和青少年注意缺陷多动障碍的立场声明文件, 该文件共包括 3 部分内容, 分别为注意缺陷多动障碍的病因, 诊断以及伴随疾病, ADHD 的治疗, 伴随疾病的评估和治疗。

Canadian Paediatric Society Position Statement:
ADHD in children and youth
<https://www.cps.ca/en/documents/position/adhd-comorbid-asd-id-or-prematurity>