

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第 2 期
(总第35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: 揭示肿瘤抑制基因LATS控制人乳腺细胞命运机制	2
Nature: 揭示出局限性前列腺癌基因指纹	2
Mol Cancer Therap: 新型药物或能有效阻断90%的黑色素瘤转移	2
JCI: 抗癌药物剂量可决定癌细胞命运	3
JCI: 揭示影响肝癌发生的重要信号网络	4
Nat Immunol: 揭示BTN3A1蛋白激活人 $\gamma\delta$ T细胞机制	4
Nat Chem Biol: 首次实验室中合成人造蜘蛛丝 有望引入再生医学疗法中	5

药物研发

FDA授予拜耳靶向抗癌药Stivarga优先审查资格	6
FDA批准依生生物新一代皮卡狂犬病疫苗的孤儿药资质	6
Anthera公司囊肿性纤维化药物SollpuraIII期临床试验宣布失败	6
罗氏PD-L1单抗Tecentriq有望成为膀胱癌一线用药	6

政策动向

我国将全面启动“科技创新2030—重大项目”	7
国务院印发“十三五”深化医药卫生体制改革规划	7

(周刊 , 内部参考)

前沿进展

Nature：揭示肿瘤抑制基因 LATS 控制人乳腺细胞命运机制

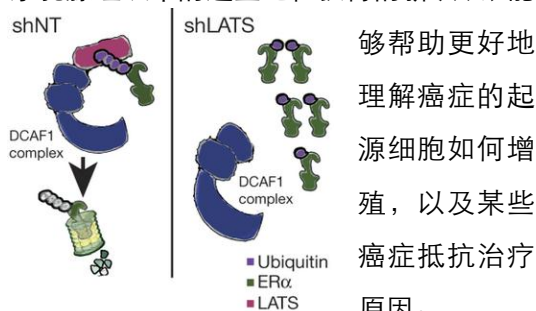
瑞士巴塞尔大学的研究人员鉴定出肿瘤抑制基因 LATS 在乳腺癌产生和治疗中发挥着关键性的作用。

研究人员研究了肿瘤抑制基因 LATS1 和 LATS2，发现在缺乏 LATS 的情形下，乳腺上皮组织中的管腔前体细胞（luminal precursor cell）的数量增加了。人类大多数乳腺癌类型就起源自这类细胞。

在健康的乳腺组织中，LATS 携带着雌激素受体 α （ER α ）一起进入蛋白降解复合物中。若没有 LATS，这种受体不再被正确地降解，而这对癌症治疗带来不利的后果。研究人员证实缺乏 LATS 的乳腺癌细胞不再对氟维司群（Fluvestrant）作出反应，这意味着它们产生抵抗性。移除 LATS 也会让蛋白 YAP 和 TAZ 稳定化。YAP 和 TAZ 在很多癌症中上调表达，促进细胞增殖。鉴于对健康乳腺组织中的这些过程获得的新认识，能够帮助更好地理解癌症的起源细胞如何增殖，以及某些癌症抵抗治疗原因。

The Hippo kinases LATS1 and 2 control human breast cell fate via crosstalk with ER α

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20829.pdf>



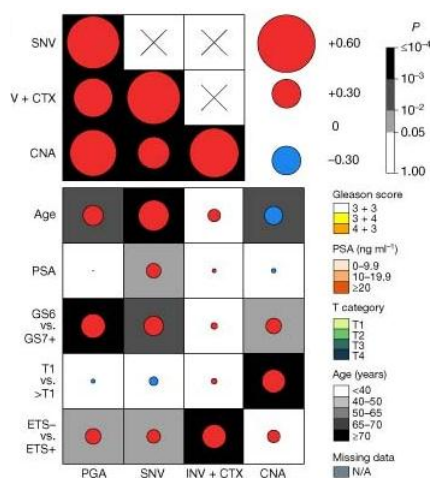
Nature：揭示出局限性前列腺癌基因指纹

高达 30% 的潜在可治愈的局限性前列腺癌（localized prostate cancer）男性患者在接受放疗或外科手术移除后患上发生扩散的侵袭性疾病。在一项新的研究中，加拿大研究人员发现了解释这种现象的基因指纹。

研究人员分析了 500 名患有局限性非遗传性前列腺癌的加拿大男性病人的肿瘤样品，利用专门的最新 DNA 测序技术来着重关注前列腺癌遗传学特征，发现这些基因指纹能够高准确性地区分对外科手术移除或化疗做出很好反应的男性和疾病较早地扩散到前列腺之外的男性。下一步将是把这项研究发现转化为一种能够用于诊所中的分子诊断工具。研究人员表示将在未来的两到三年内测试 500 多名男性来实现这一点，希望很快能够在诊所中鉴定出男性癌症的精确遗传状态，并且针对每名病人的具体情况进行个性化治疗。

Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20788.pdf>



Mol Cancer Therap 新型药物或能有效阻断 90%的黑色素瘤转移

密歇根州立大学的研究人员发现,一种新型的潜在药物或能降低高达 90%的黑色素瘤细胞的扩散。这种人工小分子化合物能够对黑色素肿瘤细胞中产生 RNA 分子和特定蛋白质的基因的活性进行靶向作用,特殊的基因活性(或转录过程)能够诱发黑色素瘤扩散,但研究者开发的新型化合物能够有效对其进行抑制,截止到目前为止,很少有药物化合物能够达到这种目的。

这种新型化合物能够阻断黑色素瘤细胞中一种名为心肌素相关转录因子(MRTFs)的蛋白开启基因转录过程,而这些触发蛋白又能够被另一种名为 RhoC (Ras 同源性 C) 的蛋白所开启, RhoC 蛋白存在于信号通路中,其能够促进疾病在机体中快速扩散。这种新型化合物能够降低 85%至 90%的黑色素瘤的转移,同时研究者还发现,这种潜在的药物还能够明显降低注射人类黑色素瘤细胞的小鼠肺部中肿瘤的转移。

研究者表示,利用完整的黑色素瘤细胞来对化学抑制剂进行筛选,或许就能够帮助我们找到有效阻断 RhoC 通路的化合物。而阻断整个通路就能够帮助研究人员发现 MRTF 信号蛋白可以用作新型的药物靶点。阐明这种通路在哪些患者机体中处于开启状态对于后期开发新型化合物非常关键,因此 MRTF 蛋白的激活或许就能够作为一种新型标志物来帮助确定患者出现黑色素瘤的风险。

Pharmacological Inhibition of Myocardin-related Transcription Factor Pathway Blocks Lung Metastases

of RhoC-Overexpressing Melanoma

<http://mct.aacrjournals.org/content/16/1/193.full-text.pdf>

JCI :抗癌药物剂量可决定癌细胞命运

意大利的研究人员深入分析了癌症病人对不同剂量酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼产生应答和抵抗的双重机制。在这项研究中,研究人员发现癌细胞通过增强抗凋亡蛋白 MCL-1 的稳定性并诱导 mTORC1 信号途径来应对临床剂量的舒尼替尼,因此药物造成的细胞毒性变得非常微弱。体外实验结果表明抑制 MCL-1 或 mTORC1 信号途径能够增强癌细胞对舒尼替尼的敏感性,同样也可以与舒尼替尼协同损伤动物模型体内肿瘤的生长。癌细胞通过 MCL-1 以及 mTORC1 信号途径触发促存活机制来耐受舒尼替尼的细胞毒性作用。

除此之外,该研究还发现更高剂量的舒尼替尼具有细胞毒性能够降低 MCL-1 表达水平,抑制 mTORC1 信号途径。研究人员通过机制研究确定舒尼替尼能够影响蛋白酶体降解途径调节 MCL-1 的稳定性。不同药物剂量对 ERK 和 GSK3 β 活性产生的不同影响导致了对 MCL-1 稳定性的双重调控作用,并且 GSK3 β 还会进一步调节 mTORC1 的活性。研究人员还对药物治疗前后的病人样本进行了对比,结果表明 MCL-1 表达水平和 mTORC1 活性的增加与病人对舒尼替尼的抵抗有关。

Dual modulation of MCL-1 and mTOR determines the response to sunitinib

<http://www.jci.org/articles/view/84386/pdf>

JCI :揭示影响肝癌发生的重要信号网络

美国哈佛牙医学院的研究团队对影响肝脏肿瘤发生的信号途径网络进行了深入研究,发现包括 Hippo, Wnt/b-catenin 和 Notch 等多条信号途径在内的信号网络能够通过相互作用影响肝癌的发育。该研究为肝癌治疗方法的开发提供了重要信息。

在这项研究中,研究人员报告称 Hippo, Wnt/b-catenin 和 Notch 这几条信号途径形成了一个相互作用的网络来共同维持肝脏尺寸并抑制肝细胞癌的发生。当肝脏细胞缺少 Hippo 信号途径中的激酶 Mst1 和 Mst2 就会导致肝细胞癌的快速形成并激活 YAP/TAZ, STAT3, Wnt/b-catenin 和 Notch 信号途径。

之前工作已经发现这些下游通路的异常激活会导致肝细胞癌的发生。进一步的实验表明 Notch 信号途径会与 Hippo 信号途径的效应因子 YAP/TAZ 形成一个正反馈回路促进严重的肝肿大以及肝细胞癌的快速起始和进展。非常令人意外的是,他们还发现 Wnt/b-catenin 信号途径的激活能够通过抑制 YAP/TAZ 和 Notch 信号途径形成的正反馈回路抑制肝细胞癌的形成。

研究人员还发现当肝细胞中缺少了 Mst1 和 Mst2, STAT3 对于肝细胞癌的形成变得可有可无。该研究发现的分子网络为研究肝细胞癌的分子归类以及开发治疗策略用以治疗多个基因突变引起的肝脏肿瘤提供了重要见解。

Hippo signaling interactions with Wnt/ β -catenin and

Notch signaling repress liver tumorigenesis

<http://www.jci.org/articles/view/88486/pdf>

Nat Immunol :揭示 BTN3A1 蛋白激活人 $\gamma\delta$ T 细胞机制

新加坡、瑞士、澳大利亚和英国的研究人员证实嗜乳脂蛋白 3A1(butyrophilin 3A1, BTN3A1)通过与 IPP 结合而激活人 $\gamma\delta$ T 细胞。该发现可能导致靶向治疗需要强化的和快速的免疫反应的肿瘤和其他疾病。

在对人 $\gamma\delta$ T 细胞开展的初步研究中,研究人员发现他们的数据因来自其他白细胞活性的高背景读数而复杂化。为了让这种干扰最小化,他们产生能够表达特异性人 $\gamma\delta$ T 细胞受体链的转基因小鼠。通过仔细筛选,发现只有某些人细胞能够呈递 IPP 和激活这些 $\gamma\delta$ T 细胞。通过利用分子和细胞技术,研究人员鉴定出这种 AMP 分子是 BTN3A1。利用质谱分析,研究人员能够可视化观察 BTN3A1-抗原复合体的形成。IPP 抗原结合到 BTN3A1 中的一个小裂口中而形成一种稳定的复合体,从而激活这些 $\gamma\delta$ T 细胞受体。当 BTN3A1 遭受抑制时,更少的 IPP 抗原被呈递给 $\gamma\delta$ T 细胞,从而削弱免疫反应。研究人员发现 BTN3A1 在体内广泛地表达,特别是在宿主 IPP 普遍存在的肿瘤细胞中尤其如此。因此, BTN3A1 可能新的基因疗法中发挥着一种关键性的作用。

Butyrophilin 3A1 binds phosphorylated antigens and stimulates human $\gamma\delta$ T cells

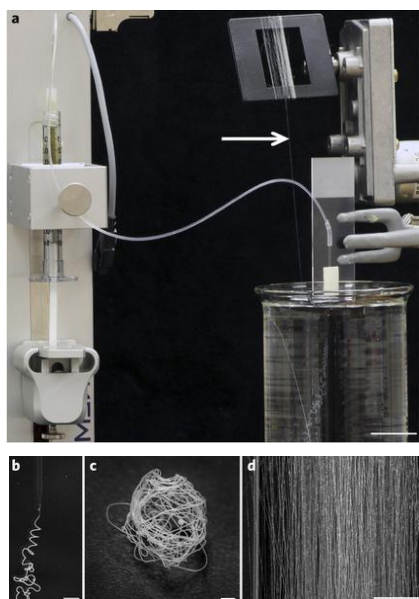
<http://www.nature.com/ni/journal/v14/n9/pdf/ni.2665.pdf>

Nat Chem Biol :首次实验室中 合成人造蜘蛛丝 有望引入再生 医学疗法中

瑞典的研究人员通过研究成功开发出了一种合成性的蜘蛛丝,其作为天然最强大的材料之一,不仅柔软、光亮、可生物降解,而且还要比钢铁坚硬。研究人员通过研究设法利用大肠杆菌中的一种蛋白质来复制蜘蛛的这种特性,同时还制造了一种吐丝器来模拟丝线制造过程中pH的改变情况。研究者表示,通过研究首次在不利用刺激性化学物质的前提下制造出了人工的蜘蛛丝,细菌所产生的大量蛋白质能够帮助我们仅利用一升大肠杆菌培养液就能够织出一公里的仿生纤维。这些人造蜘蛛丝具有生物可相容性,同时在再生医学研究中还大有用途;这些人造丝线或许能够用于脊髓的修复或者帮助干细胞生长来修复损伤的心脏组织。

Biomimetic spinning of artificial spider silk from a chimeric minispidroin

<http://www.nature.com/nchembio/journal/vaop/ncurrent/pdf/nchembio.2269.pdf>



院内成果

九院李青峰领衔课题组项目喜获 2016 年度国家科技进步二等奖

1月9日上午举行的2016年度国家科学技术奖励大会上传来喜讯,由上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科李青峰领衔课题组完成的项目《头面部严重烧伤关键修复技术的创新与应用》喜获2016年度国家科学技术进步奖二等奖。

《头面部严重烧伤关键修复技术的创新与应用》项目在多项国家重点课题支持下,以代表性头面部严重烧伤的修复为切入点,通过与全国21家医院协作,经10余年研究攻关,取得了为国际同行所高度评价的重大技术突破和创新:

一、明确了技术瓶颈,首次提出“组织预构修复”的治疗策略,发现了两个机制,创建了三项新治疗方法。二、创新了头面部烧伤修复技术和治疗体系,形成了诊疗规范,疗效达国际先进水平。三、创建了标志性的“自体全脸面预构重建”技术,在疑难病的治疗上国际领先,实现了全脸面毁损从“无法治疗”到“能有效治疗”的重大突破。规避了异体脸面移植所带来的免疫抑制、供体缺乏、伦理等问题,形成了我国重建外科技术高地。被美国著名的 Science Daily 报道,誉为“中国式换脸”(Chinese Method)。

新药研发

FDA 授予拜耳靶向抗癌药 Stivarga 优先审查资格

德国制药巨头拜耳靶向抗癌药 Stivarga (regorafenib, 瑞戈非尼) 近日在美国监管方面传来喜讯。FDA 已授予 Stivarga 补充新药申请 (sNDA) 优先审查资格, 该 sNDA 寻求批准 Stivarga 用于不可切除性肝细胞癌 (HCC) 患者的二线治疗。Stivarga 是一种口服多激酶抑制剂, 目前已获全球 90 多个国家批准治疗转移性结直肠癌 (mCRC), 并获全球 70 多个国家批准治疗转移性胃肠道间质瘤 (mGIST)。

FDA 批准依生生物新一代皮卡狂犬病疫苗的孤儿药资质

FDA 近日已经正式批准其正在临床开发阶段的皮卡狂犬病疫苗在预防狂犬病病毒感染的孤儿药资质。该产品是由依生生物自主开发, 具有独立知识产权的疫苗制剂。美国 FDA 主动将该疫苗的适应症范围从动物暴露后的疫苗接种扩大为普通的疫苗预防接种。该疫苗采用了新型的皮卡佐剂技术, 能够与 Toll 样受体 3 (TLR-3) 结合, 通过其信号转导通路激活免疫系统。

Anthera 公司囊肿性纤维化药物 Sollpura III 期临床试验宣布失败

12 月 28 日, Anthera 制药 (ANTH) 公司宣布其对于患有胰腺外分泌功能不全

(EPI) 患者, 治疗囊肿性纤维化的药物 Sollpura 在临床 III 期研究中未能达到其主要终点。该公司强调, 其达到主要终点只差了一点点, 表现在脂肪吸收系数 (CFA) 变化的非劣性。并且该药物确实符合非劣性标准。它还证实药物中三种酶的比率显示了对氮吸收系数 (CNA) 适当的反应。

罗氏 PD-L1 单抗 Tecentriq 有望成为膀胱癌一线用药

1 月 9 日, 罗氏宣布 FDA 已接受公司 PD-L1 单抗 Tecentriq (atezolizumab) 用于不适合顺铂化疗的、既往未接受过治疗以及术前或术后接受化疗至少 12 个月后疾病恶化的、局部晚期或转移性尿路上皮癌的补充生物制品许可申请, 并授予优先审评资格, PDUFA 预定审批期限是今年 4 月 30 日。

这也是 atezolizumab 在晚期膀胱癌上获得的第 2 个优先审评资格, 提示 atezolizumab 相比现有疗法具有明显的优越性。Atezolizumab 曾在 2016 年 3 月 15 日获得了二线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的优先审评资格, 并在 2016 年 5 月 18 日获得 FDA 批准, 成为首个上市的 PD-L1 单抗。



政策动向

我国将全面启动“科技创新2030—重大项目”

1月10日,全国科技工作会议在北京举行。科技部部长万钢在《深化创新驱动 加强科技供给 开启建设世界科技强国新征程》工作报告中透露,我国“科技创新2030—重大项目”,已凝练形成15个项目建议。其中,量子通信和量子计算机、**脑科学与类脑研究**、深海空间站、天地一体化4个重大项目已得到国务院批复,项目实施方案编制已全面启动。

国务院印发“十三五”深化医药卫生体制改革规划

国务院于2016年12月27日印发了《“十三五”深化医药卫生体制改革规划》,该规划是在新医改以来各地试点基础上,对我国医改的系统性总结,也是站在新的历史起点上对未来5年医改的重大布局。全面系统地了解 and 领会其精神,认识这些医改动向,对于深刻理解医改趋势,把握政策要点,做好未来五年医改工作具有重要意义。具体内容详 见

http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/09/content_5158053.htm。