转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第30期

（总第30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

Cell：激酶 LATS1/2 或是抗癌新策略.....2

Oncotarget：传统中药成分可靶向卵巢癌干细胞.....2

Nat Methods：新型 DNA 剖析技术或可抵御癌症耐药性的发生.....3

J Thor Oncol：一种 PD-L1 测试方法是否能够解决一切问题？.....3

Acta Neuropathol：深入解析引发帕金森疾病的关键致病机理.....4

Neurology：首次发现细菌会直接影响阿尔兹海默症的疾病进展.....4

Nat Chemistry：突破性技术或可加速药物的开发过程.....5

Cell：青蒿素或可治糖尿病.....5

院内成果

陈学进课题组发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂提高胚胎发育潜能.....6

药物研发

FDA 授予默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda 二线治疗高微卫星不稳定性癌症优先审查资格7

GSK 贫血药 daprodustat 治疗慢性肾脏病相关贫血进入 III 期临床开发.....7

GSK 全球首个抗 IL-5 单抗抗炎药 Nucala 治疗嗜酸性肉芽肿血管炎 III 期临床成功.....7

默克/辉瑞 PD-L1 免疫疗法 avelumab 斩获 FDA 优先审查资格，.....7

政策动向

“中华基因组精标准计划”正式启动.....8

国家脑血管病精准医学启动队列研究.....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 12 月 05 日

前沿进展

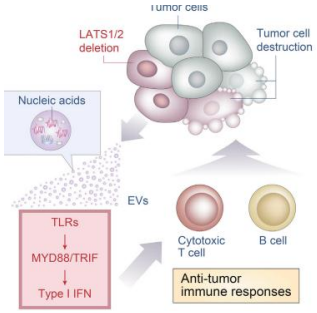
Cell： 激酶 LATS1/2 或是抗癌新策略

加州大学圣地亚哥医学院的科学家揭示了激酶 LATS1/2 在抑制癌症免疫力上的一种特殊角色，相关研究或为开发改善免疫疗法药物效力的新型策略提供希望。

在体外研究中研究者发现Hippo信号通路激酶 LATS1/2 的缺失会促进癌细胞增殖以及肿瘤生存，而利用缺乏免疫力的小鼠模型进行研究则发现，Hippo 通路能够支持肿瘤抑制子的功能。然而当研究者剔除小鼠癌细胞中的 LATS1/2 激酶，并且检测健康免疫系统模型机体中肿瘤的生长情况时，他们发现，小鼠机体的免疫原性改善了，而且小鼠机体能够成功摧毁癌细胞，研究者说道，小鼠模型的免疫反应不同于人类机体的免疫反应，因此这二者的反应并不相同，需要后期进行深入研究。

如果结果证明是相同的，那么仅利用 LATS1/2 激酶抑制子或者结合免疫检查点抑制剂或许就能够刺激那些此前对免疫疗法并无反应的患者机体的免疫系统重新工作。当前大部分免疫疗法研究将目光聚集到了免疫系统上，但这项最新研究表明，肿瘤细胞或许也容易受到抑制剂的影响。

The Hippo Pathway Kinases LATS1/2 Suppress Cancer Immunity.http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416315264



Oncotarget：传统中药成分可靶向卵巢癌干细胞

香港大学、香港浸会大学和台北医科大学的研究人员发现一种中药成分能够对癌症干细胞发挥有效的细胞毒性作用，有望治疗一些难治癌症解决化疗抵抗等问题。

研究人员首次发现从传统中药西洋参和三七的根茎中分离得到的一种天然皂苷成分——人参皂苷 Rb1 对癌症干细胞表现出强力的细胞毒性作用。人参皂苷 Rb1 及其代谢产物化合物 K 能够有效抑制癌症干细胞的自我更新，受到药物处理的细胞不会再生长。人参皂苷 Rb1 及化合物 K 处理还可以增加癌症干细胞对化疗药物顺铂和紫杉醇临床使用剂量的敏感性。

之后，研究人员又对其中的机制进行了研究。发现人参皂苷 Rb1 及化合物 K 的作用效果与 Wnt/β-catenin 信号途径有关，药物处理能够下调β-catenin/TCF 依赖性转录及其靶基因 ABCG2 和 P-glycoprotein 的表达。研究人员还发现人参皂苷 Rb1 及化合物 K 介导的对癌症干细胞的抑制还会导致 EMT 过程的逆转。他们从卵巢腺癌病人样本中分离得到癌症干细胞，进行药物处理之后也会抑制癌症干细胞的自我更新，除此之外，他们也在异种移植肿瘤小鼠模型中对人参皂苷 Rb1 及化合物 K 的作用效果进行了检测。

研究人员表示，他们除了发现人参皂苷 Rb1 及化合物 K 对癌症干细胞的作用效果，并未观察到任何毒性作用。因此他们认为人参皂苷 Rb1 可以在未来得到进一步开发用于治疗一些目前难以治疗的肿瘤。

Ginsenoside-Rb1 targets chemotherapy-resistant ovarian cancer stem cells via simultaneous inhibition of Wnt/ β -catenin signaling and epithelial-to-mesenchymal transition http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=index

Nat Methods 新型 DNA 剖析技术或可抵御癌症耐药性的发生

新加坡细胞与分子生物学研究所等机构的研究人员开发了一种新技术，该技术能够对 DNA 进行深层次分析来获取肿瘤生物学的清晰图片，或许为改善肿瘤治疗带来革命性的变革。

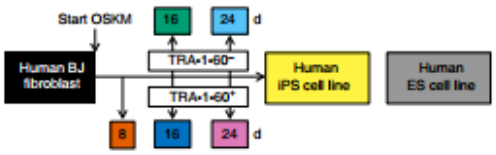
早在 2013 年，研究人员通过测定单细胞中的 DNA 甲基化特性来鉴别癌细胞间的差异。在编写了商业化用于对 DNA 测序的新型脚本系统后，研究者们就开始在微芯片上自动运行该方法，从而就能够同时对 96 个细胞进行分析并且处理治疗，甚至还将该方法扩展到了测定 DNA 的突变以及基因的表达水平上，希望通过检测这种方法能够更好地理解腺癌的发病机制。

利用这种新型技术，研究者就能够区分此前并未发现的特性差异，他们还发现，携带关键癌症突变的细胞亚群或许能够表现出不同的 DNA 甲基化模式。这种方法的益处就是易于操作，如今研究人员重新改造出了一种商业化的系统以便任何人都能够获得现成的产品，阐明该方法的工作原理后，研究者如今希望同临床医生们合作来观察不同癌细胞的特性以及药物耐受性的情况。

这种方法还能够用于临床实验室中，来帮助筛选胚胎，并且增加体外受精的成功率；最后研究者表示希望任何人都能够轻松获取这种方法，并且帮其进行科学研究。

Single-cell multimodal profiling reveals cellular epigenetic heterogeneity

http://www.nature.com/nmeth/journal/v13/n10/pdf/nmeth.3961.pdf



J Thor Oncol：一种 PD-L1 测试方法是否能够解决一切问题？

默克公司、阿斯利康、基因泰克/罗氏、百时美施贵宝以及诊断公司 Ventana 和 Dako 联合进行了四项临床试验来预测哪些肿瘤表达/不表达 PD-L1，以及哪些肿瘤对疗法能够产生反应。研究人员在四项临床试验中评估并且分析了 38 份人类非小细胞肺癌的样本，在所有测试中，一半肿瘤都表现为 PD-L1 阳性，5 份肿瘤样本 PD-L1 为阴性；然而在 37%的病例中，部分测试认为样本是阳性结果，而其它测试则认为样本是阴性的；这种分歧就意味着，用于确定肿瘤 PD-L1 依赖性的试验的选择或许会影响是否患者能够被用抗 PD-L1 的疗法进行治疗。

更重要的是，每项试验都会与一种药物进行配对，包括罗氏公司开发的派姆单抗（Pembrolizumab），其结果基于 22C3 试验；百时美施贵宝公司的纳武单抗（Nivolumab），配对实验名为 28-8；同样地，阿斯利康公司的药物 durvalumab 和基因泰克/罗氏公司的药物 atezolizumab 都会搭配特殊的化合物进行实验；实际上模拟靶向疗法的方法已经得到了 FDA 的批准，也就是说，确定患者能够因哪种药物而获益的测试更倾向于被批准的阶段。

然而，所有上述四种药物都能够靶向作用表达 PD-L1 的肿瘤，通过阻断 PD-L1 同 PD-1 之间的相互作用，T 淋巴细胞就依然能够保持活性来攻击肿瘤组织，从理论上来讲，任何一种测试都能够预测四种药物所带来的治疗效益，更为关键的是，每一种试验都测定了肿瘤细胞膜上所表达的 PD-L1 蛋白的水平，而这基于临床试验的相关数据，同时还测定了 PD-L1 必须表达多少量才能够使得药物表现出治疗效益。

研究结果表明，四项试验中有三项试验在结果上趋于聚集，同样这些试验的差异性也说明，在使得样本阳性或阴性的 PD-L1 的水平上也并没有完全的截止点，不同的测试结果必须能够被其自身的标准来评估。

如今这是首个联合研究的结果，目前研究者们正在通过对比不同试验所发现的患者的结果情况，准备进行第二阶段的试验，从根本上来讲研究者的目的就是确定哪种测试能够使得医生们利用 PD-L1 抑制剂治疗患者并且使得患者获益，当然同时还能够避免患者出现副作用或者益处降低。这是一项多家公司联合进行的特殊研究，其能够解决临床上出现的一系列问题，未来或许用不了多久，抗 PD-L1 癌症免疫疗法研究领域就能够收到同行评议的一致结果，推荐某一种测试方法作为一种规则性的指导方法。

PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the "Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086416335365

Acta Neuropathol：深入解析引发帕金森病的关键致病机理

新南威尔士大学的研究人员揭示了大脑内部炎症和帕金森病发生的分子机制，同时还鉴别出了一种能够抑制这种炎症的潜在机制，这是长达 4 年来的研究成果，这项研究或许能够帮助我们引入一种开发新型治疗手段的新靶点。

文章中研究者发现，一种名为 TLR2 的特殊 toll 样受体在患者时候的大脑组织的神经元细胞中处于较高水平，这就为研究者下一步研究提供了新的线索；假设在帕金森病中神经元能够积累α突触核蛋白，那么研究结果表明，TLR2 或许对于理解帕金森疾病的开始及发展非常重要。利用干细胞研究者对 TLR2 进行激活，这就能够产生一种炎性反应来增加α突触核蛋白的水平，同时结果表明，炎症只是引发帕金森疾病发生的部分原因。如果研究者能够在患者死亡后的大脑组织中发现这种关联，随后在培养的组织中模拟这种关系，研究者或许就能够深入理解帕金森疾病发生的关键过程了。

随后研究人员还引入了一种抑制 TLR2 的药物，该药物能够抑制干细胞衍生的神经元细胞中α突触核蛋白的增加，这就为科学家们后期开发新型干预措施提供了新的研究靶点，下一步研究者将会寻找能够在人类临床试验中使用的药物，他们希望后期进行更多深入研究来开发治疗帕金森病的新型策略。

Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson’s disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology

http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-016-1648-8

Neurology：首次发现细菌会直接影响阿尔兹海默症的疾病进展

加州大学戴维斯分校神经和大脑研究所的研究人员通过研究首次发现，在晚发性（迟发性）的阿尔兹海默氏症患者大脑样本中存在较高水平的革兰氏阴性菌的抗原，相比对照而言，这些患者大脑样本中细菌脂多糖和大肠杆菌 K99 菌毛蛋白的水平较高，此外研究者还发现，这些脂多糖分子能够聚集在淀粉样斑块中，而这就和阿尔兹海默症患者的病理学表现及疾病进展直接相关了。

本文研究中研究人员将来自患者的 24 份脑灰质和脑白质样本同 18 份并无认知功能下降证据的个体样本进行对比，在两组研究对象中研究者均发现了脂多糖和 K99，而且在阿尔兹海默症患者中这种流行率较高，相比利用蛋白印迹进行的 10 份对照样本而

言，研究者在 13 份患者脑灰质样本中发现有 9 份样本中都存在 K99，而且在患者脑白质样本中 K99 的水平也较高；同时研究人员在 6 份样本中都发现了脂多糖的踪迹，但在对照样本中均为发现。研究者认为，在大脑中发现细菌分子让他们非常惊讶，尤其是在阿尔兹海默症患者大脑中那就更不可思议了，也就是说人们需要注意大脑中感染性因子的存在，这或许只是首批细菌分泌的因子而已。

这项研究提醒研究人员需要进行更为深入的研究来调查感染性因子影响阿尔兹海默症的机制，如今研究者在患者大脑中发现了脂多糖和 K99 的存在，那么他们就必须阐明细菌在阿尔兹海默症发病过程中所扮演的角色了，阐明细菌感染性因子和阿尔兹海默症发病之间的关联或为后期开发新型治疗疾病的疗法提供了新的思路和希望。

Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology

http://www.neurology.org/content/87/22/2324.full.pdf+html

Nat Chemistry：突破性技术或可加速药物的开发过程

印第安纳大学的研究人员就通过研究设计了一种新方法，该方法能够从根本上加速新型化合物的合成开发过程。

研究人员设计并且检测了一种新型的分子结合技术，该技术能够有效缩短或简化人类和动物药物的发现和开发过程，相比当前方法而言，这种新技术在开发新型药物上还更加经济，而且对环境无害。这种新型合成方法能够用来合成含氮的一系列化合物，大约 75%的药用化合物都会利用氮原子，而诸如此类药物也被用来治疗一系列疾病，包括癌症、细菌感染、炎性疾病、注意力缺失/过度综合征、阿尔兹海默症以及糖尿病等。

相比传统古老方法而言，这种新型的药物合成方法能够采取较少步骤的化学合成过程，能够潜在开发出第二代新型药物以及开发新型的药物疗法。如研究者处于早期研究阶段，利用这种新方法就能够成功合成出药物芬戈莫德 (Fingolimod)的类似物；研究者指出，碳氢化合物在我们日常生活中的任何时候都会用到，比如衣服和牙刷等，这些化合物一般比较稳定，而且并不会同常见的化合物产生反应，将一种碳氢化合物改造成为另一种是研究者开发新型材料的一个创新性领域。

Site-selective C－H arylation of primary aliphatic amines enabled by a catalytic transient directing group

http://www.nature.com/nchem/journal/vaop/ncurrent/pdf/nchem.2606.pdf

Cell：青蒿素或可治糖尿病

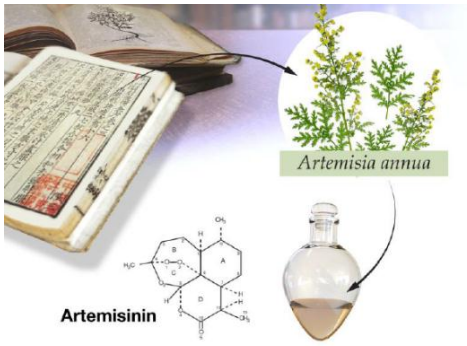
奥地利科学院 CeMM 分子医学研究中心等机构的科学家，利用一种特别设计的、全自动化的分析，检测了大量已批准药物对人工培养的α细胞的作用，结果惊喜地发现，青蒿素能够让产生胰高血糖素的α细胞“变身”产生胰岛素的β细胞。

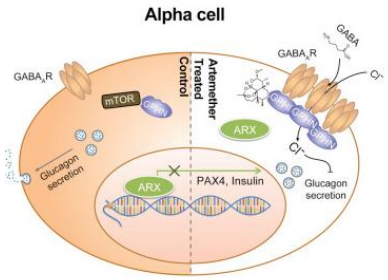
胰岛素的绝对和相对缺乏以及胰高血糖素信号通路的过度活化是导致糖尿病的两个主要原因。用能够分泌胰岛素的新细胞取代患者体内被破坏的β细胞有望成为治愈 1 型糖尿病一种简单的策略。多年来，为了实现这一 点，全球各国的研究人员利用干细胞或成熟细胞尝试了多种方法。值得注意的是，先前有研究表明，当β细胞极度缺失时，α细胞能够补充胰岛素产生细胞。在这一转换过程中，表观遗传调控分子 Arx 被鉴定为关键分子。然而，科学家们只是在活体模式生物中观察到了这一效果，是否周围细胞（甚至远处器官）的其他因素也发挥了作用完全是未知的。

为了排除这些因素，研究小组与诺和诺德小组合作，设计了特殊的α和β细胞系，从所处环境中分离出它们后进行分析。研究证明，Arx 缺失足以赋予α细胞新“身份”，并不依赖于机体的影响。接着，科学家们开始探索青蒿素重塑α细胞这一作用背后的分子模型。结果证实，青蒿素结合了一个称为 gephyrin 的蛋白。Gephyrin 能够激活细胞信号的主要开关——GABA 受体。随后，无数的生物化学反应发生变化，导致了胰岛素的产生。同日，发表在 Cell 上的另一项研究表明，在小鼠模型中，注射 GABA 也能导致α细胞转化为β细胞，表明两种物质靶向了相同的机制。

青蒿素的长期作用需要进一步测试。研究人员认为：人类α细胞的再生能力还是未知的。此外，新的β细胞必须不受免疫系统的攻击。但我们相信，青蒿素的发现以及它们的作用模型可以为开发 1 型糖尿病的全新疗法奠定基础。

Artemisinins Target GABAA Receptor Signaling and Impair α Cell Identity





院内成果

陈学进课题组发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂提高胚胎发育潜能

上海交通大学医学院实验动物科学部陈学进课题组和附属第九人民医院辅助生殖科吕祁峰课题组的合作研究首次发现，组蛋白去乙酰化酶抑制剂‘Scriptaid’能够显著提高小鼠圆形精子显微注射后胚胎的发育潜能，更好的维持早期胚胎表观印记基因 H19 和 SNRPN 的甲基化状态。

单倍体圆形精子细胞注射技术（ROSI）作为治疗男性不育的一种新手段，为非梗阻性无精子症(NOA)患者提供了生育自己遗传学后代的机会。但是目前圆形精子细胞显微受精技术的成功率远远低于 ICSI (Intracytoplasmic sperm injection，胞浆内单精子注射)，这一定程度上限制了该技术在临床上的应用。本研究首次发现合适浓度和作用时间的组蛋白去乙酰化酶抑制剂 Scriptaid 处理的小鼠 ROSI 胚胎具有更高的体外发育潜能，也更利于其体内发育。这些发现对人类 ROSI 技术效率的提高及其安全性提供了重要的理论参考。

Effects of the histone deacetylase inhibitor ‘Scriptaid’ on the developmental competence of mouse embryos generated through round spermatid injection

http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2016/11/15/humrep.dew290.full.pdf+html

药物研发

FDA 授予默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda 二线治疗高微卫星不稳定性癌症的优先审查资格

FDA 已受理默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda（pembrolizumab）用于既往已接受治疗（经治）的晚期高微卫星不稳定性（microsatellite instability-high，MSI-H）癌症患者的补充生物制品许可（sBLA），FDA 同时授予该 sBLA 优先审查资格，其处方药用户收费法（PDUFA）目标日期为 2017 年 3 月 8 日。之前，FDA 已授予 Keytruda 治疗不可切除性或转移性 MSI-H 结直肠癌（colorectal cancer）的突破性药物资格；而就在最近，FDA 还授予了 Keytruda 治疗不可切除性或转移性 MSI-H 非结直肠癌（non-colorectal cancer）的突破性药物资格。

GSK 贫血药 daprodustat 治疗慢性肾脏病相关贫血进入 III 期临床开发

英国制药巨头葛兰素史克（GSK）近日宣布启动实验性药物 daprodustat 治疗慢性肾脏病（CKD）相关贫血（anaemia）的 III 期临床开发项目。该项目包括 2 个 III 期研究（ASCEND-D 和 ASCEND-ND），将调查 daprodustat 相对于重组人促红细胞生成素（human erythropoietin）的疗效和安全性。daprodustat 是一种口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂（HIF-PHI）。抑制脯氨酰羟化酶能促进红细胞的产生，而红细胞可携带氧至机体需要的部位，这与人在高海拔地区时机体内发生的效应相似。目前，daprodustat 尚未获任何监管批准用于治疗贫血或其他适应症。

GSK 全球首个抗 IL-5 单抗抗炎药 Nucala 治疗嗜酸性肉芽肿血管炎（EGPA）III 期临床获得成功

GSK 近日宣布 mepolizumab（美泊利单抗）治疗复发性和难治性嗜酸性肉芽肿血管炎（EGPA）的一项关键性 III 期临床研究（MEA115921）达到了共同主要终点和全部次要终点。根据该研究数据，葛兰素史克已计划于 2017 年向全球监管机构提交 mepolizumab 治疗复发性和难治性 EGPA 的上市申请文件。目前，mepolizumab 正处于多个临床项目中，调查用于慢性阻塞性肺病、重度嗜酸粒细胞性哮喘、嗜酸粒细胞性肉芽肿性多血管炎（EGPA）的治疗

默克/辉瑞 PD-L1 免疫疗法 avelumab 斩获 FDA 优先审查资格，

德国制药巨头默克（Merck KGaA）与美国制药巨头辉瑞（Pfizer）合作开发的 PD-L1 免疫疗法 avelumab 近日在美国监管方面传来喜讯。FDA 已正式受理 avelumab 治疗转移性默克尔细胞癌（merkel cell carcinoma，MCC）的生物制品许可申请（BLA），同时还授予了优先审查资格（Priority Review designation），其审查周期将从常规的 10 个月缩短至 6 个月，这也意味着 avelumab 在监管批文方面有望在 6 个月内实现“零”的突破。

政策动向

“中华基因组精标准计划”正式启动

12 月 1 日召开的 2016 中国生物技术产业质量基础计量与标准会议上，中国计量科学研究院正式宣布“中华基因组精标准计划”（GSCG：Gold standard of China Genome）启动，发力国家基因科学基准、基因组研究权威标准的建设。

据介绍，“中华基因组精标准计划”将立足我国，联合社会力量，建立国家的基因科学基准、基因组研究的权威标准，不断推动国家基因产业应用的发展。同时加强与国际组织合作交流，以统一标准为己任，加快在基因和蛋白重点方向的计量和标准的国际化步伐。

美国正在马不停蹄加快推进加强在生物技术产业特别是基因测序和生物医药技术方面的计量和标准的研究和引领，美国国家标准与技术研究院（NIST）牵头，从 2015 年第一个标准发布，到目前已发布了 5 个基因组参考标准物质。同时 NIST 还联同斯坦福大学成立了生物计量协作组，专门负责基因组学和合成生物学领域的标准制定工作。在我国，2014 年，由中国计量科学研究院与深圳华大基因研究院以“520 计划”为起点，于 2015 年 6 月 19 日共同发布了首个亚州人源（炎黄一号）DNA 序列标准物质（BW-5201）和大肠杆菌 O157 基因组 DNA 序列标准物质（BW-5202）。这是世界上首次发布的亚洲人源 DNA 和微生物基因组 DNA 序列标准物质，为评估测序准确性、数据分析方法的准确性提供了标准。

国家脑血管病精准医学启动队列研究

近日，中国脑血管病临床研究峰会上，“‘十三五’脑血管疾病专病队列研究”正式启动。

该研究负责人、首都医科大学附属北京天坛医院教授王拥军表示，从基于症状的直觉医学到基于类型的循证医学，临床实践方式发生了巨大改变。“未来，基于流程的精准医学将在脑血管疾病中发挥重大作用。”

脑血管病精准医学研究重点布局包括脑血管病精准医学队列、脑血管病发病和预后的组学研究、脑血管病药物基因组研究及脑血管大数据研究。其中，队列研究是精准医学相关研究的基础，无论要解决精准用药还是基因分型，都要首先具备人群队列。

目前，该研究中的脑血管病精准医学队列包括普通人群社区队列、专病队列和干预队列等。其中，开滦社区队列共 5 万例，通过生化指标、颈部超声、事件随访等手段，筛选脑血管病发病的危险因素，建立脑血管病发病的精准预测模型。丽水社区序列监测社区内年龄在 45 岁以上居民共 1000 例，通过高分辨 MRI 检查、长期随访心脑血管事件等，探讨普通人群颅内、外动脉狭窄与非狭窄性斑块发生率和特征及其对心脑血管事件的影响。清华社区人群则共有 3000 例。疾病专病队列包含 15000 例基于 MRI 的缺血性脑血管病队列、10000 例基于影像的小血管病队列、10000 例中国脑出血队列及 300 例非致残性缺血性脑血管病认知障碍研究。

该研究预计共有超过 10 万人参与，被专家们称为“十万卒中队列计划（SCI100000）”。通过大样本的队列研究，医生们期待能为患者制定更加个体化的治疗方案，提高治疗效果。