

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2017

第6期  
(总第39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

JCI: moesin蛋白有望成为癌症免疫治疗的新靶点.....	2
JNCI: 肿瘤测序和PDX模型为乳腺癌精准治疗提供重要信息.....	2
Nat Med: 诱导抗肿瘤免疫治疗多发性骨髓瘤的新药物.....	3
PLoS Biol: 机体控制干细胞分化的精细分子机制.....	3
Cell Metab: 发现1型和2型糖尿病的关键机制.....	4
Biochem Pharmacol: 降低胆固醇的新靶标REV-ERB.....	4
Nature: 早期抗体免疫疗法有望诱导长久的抗HIV免疫反应.....	5
Nat Commun: 利用CRISPR阻止视网膜退化.....	5

### 院内成果

附属胸科医院肿瘤科团队国际合作研究建立肿瘤细胞鉴定新方法.....	6
-----------------------------------	---

### 药物研发

FDA批准第二个CDK4/6抑制剂ribociclib.....	7
FDA批准默沙东Keytruda治疗复发/难治经典霍奇金淋巴瘤.....	7
安进降胆固醇新药取得III期成功.....	7

( 周刊 , 内部参考 )

## 前沿进展

### JCI : moesin 蛋白有望成为癌症免疫治疗的新靶点

美国南卡罗莱纳医科大学的一项临床前研究结果表明 moesin 的蛋白能够控制调节性 T 细胞 (Treg) 的功能以及细胞表面 TGF $\beta$ 受体的丰度和稳定性, 该研究为癌症免疫治疗提供了一个潜在治疗靶点。

这项研究首次证明 moesin 能够降低 TGF $\beta$ 受体的表达进而抑制 Treg 细胞的产生从而重新恢复抗肿瘤免疫。研究人员对比了 moesin 存在和不存在的条件下辅助 T 细胞变成 Treg 的能力, 结果发现 moesin 能够通过 TGF $\beta$ 受体发生相互作用, 增强 TGF $\beta$ 信号促进 Treg 细胞的形成。相反地, 在缺少 moesin 以后, TGF $\beta$ 信号就会受到抑制, 损伤 Treg 细胞的发育和功能。研究人员还发现在缺失 moesin 的小鼠体内重新注入抗癌 CD8+T 细胞不仅会出现 T 细胞的快速激活和扩张, 这些细胞的存活时间也会更长, 降低癌症复发的风险。在进行了过继性 T 细胞移植以后, 所有存在 moesin 表达的小鼠都出现了复发, 而大多数缺失了 moesin 的小鼠都得到了治愈。

该研究表明 moesin 或可成为治疗靶点用于癌症免疫治疗和 Treg 相关免疫疾病的治疗, moesin 调节性药物可以与目前的免疫治疗药物联合使用用于癌症治疗。

Membrane-organizing protein moesin controls Treg differentiation and antitumor immunity via TGF- $\beta$  signaling

<https://www.jci.org/articles/view/89281/pdf>

### JNCI : 肿瘤测序和 PDX 模型为乳腺癌精准治疗提供重要信息

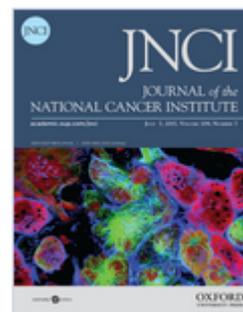
美国梅奥诊所的研究人员报道了一项针对乳腺手术之前接受化疗的女性患者的前瞻性肿瘤测序研究结果。这项研究的目的在于确定是否能够根据肿瘤基因组的改变将病人分为化疗敏感性和化疗抵抗性群组, 并构建人源性肿瘤异种移植小鼠模型进行验证。

这项研究的结果表明: 在这项研究中观察到的最常见和最容易反复出现的基因改变在应答化疗和不应答化疗的病人中基本相同; 他们已经观察到许多罕见的基因改变, 但还需要更大的研究来确定这些独特的基因变化是否能够帮助区分患者对化疗的应答情况; 利用原位乳腺癌活检样本构建人源性肿瘤异种移植小鼠模型是可行的, 这些模型是研究新治疗策略的有效工具。

这项研究让我们能够开发出个性化的方法来对病人进行更快的诊断, 提供更安全的药物治疗, 可以基于病人的遗传信息定制治疗方案。

Tumor Sequencing and Patient-Derived Xenografts in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer

<https://academic.oup.com/jnci/article/3064536/Tumor>



## Nat Med :诱导抗肿瘤免疫治疗 多发性骨髓瘤的新药物

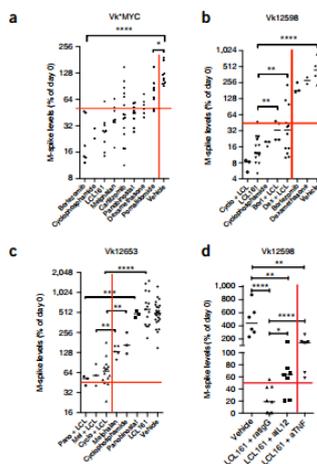
美国梅奥诊所的研究人员发现了一种叫做LCL161的试验性药物能够刺激免疫系统,导致受多发性骨髓瘤影响的病人出现肿瘤萎缩。

开发这种LCL161药物本来是想用于促进肿瘤死亡,但是研究发现这种药物不会直接杀死肿瘤细胞。而是让癌细胞变得更加可见,能够被免疫系统识别并将其当作外来入侵者进行消灭。梅奥诊所的研究人员将会进行一项随访临床试验,将LCL161与一种广泛用于多种癌症治疗的免疫检查点抑制剂联合使用进而评估LCL161是否能够代表一种新的治疗选择。

这项研究着重强调了不仅要研究药物对培养的肿瘤细胞的作用,还要研究药物对肿瘤细胞与自身微环境之间相互作用的影响。该研究发现LCL161对多发性骨髓瘤的治疗非常有效,表明类似的药物可能比之前预想的有更加广泛的临床用途。

IAP antagonists induce anti-tumor immunity in multiple myeloma

<http://www.nature.com/nm/journal/v22/n12/pdf/nm.4229.pdf>



## PLoS Biol : 机体控制干细胞分化的精细分子机制

卢森堡大学等机构的研究人员通过研究鉴别出了机体调节祖细胞转化为红细胞和白细胞的分子机制,该研究或为后期科学家们开发出新型的干细胞疗法提供希望。

利用生长激素来处理来自小鼠机体的血液干细胞,随后仔细观察在干细胞分化为白细胞和红细胞的过程中祖细胞的行为表现,研究人员观察到,干细胞并不会以一种线性靶向性的方式来进行转化,但其却是机会性的,每一个祖细胞都会适应环境的需要并且将其整合入细胞所需要的地方;在祖细胞分化之前,其首先会失去干细胞的特性,随后检查当前的细胞系是否是非常需要的。

这项研究中,研究者首次发现,祖细胞的命运或许并不是被预先设定的,而且其也不会遵循一种线性过程,而这项观察结果似乎同当前的说法相矛盾了,当前普遍认为干细胞能够被重编程,并且从一开始就遵循一种特定的谱系,研究者认为这种过程类似于其它祖细胞,在实验室中研究者观察到,在所谓的 ips 细胞或诱导多能干细胞中也会出现相同的分化模式,而这些细胞会直接转化成为不同类型的细胞。

研究人员认为,如今我们通过更为深入的研究更好地理解机体如何影响干细胞的分化方向,后期或许研究者就能够更好地控制干细胞的分化,开发治疗多种治疗人类疾病的潜在干细胞疗法。

Cell Fate Decision as High-Dimensional Critical State Transition

<http://journals.plos.org/plosbiology/article/file?id=10.1371/journal.pbio.2000640&type=printable>

## Cell Metab : 发现 1 型和 2 型

### 糖尿病的关键机制

美国哈佛干细胞研究所加斯林糖尿病中心的科学家们通过对人和小鼠进行研究发现了一个阻止胰腺β细胞成功分裂的关键生物学机制。

为了找到β细胞无法正常分裂的原因,该实验室曾经对缺失了胰岛素受体的β细胞进行分析,这些细胞并不能像正常β细胞一样分裂。在这项最新研究中,研究人员在小鼠模型以及人和小鼠的细胞中对这两个蛋白——CENP-A 和 PLK1 进行了研究。发现缺失了 CENP-A 的小鼠无法通过产生更多的胰岛素分泌细胞来对胰岛素抵抗进行补偿。除此之外他们还对人类β细胞进行了检测,发现糖尿病患者提供的细胞中 CENP-A 和 PLK-1 这两个蛋白的表达水平比健康人更低。

为了更好地理解胰岛素信号如何影响β细胞生长,研究人员又研究了 FOXM1 参与的一个信号途径。该蛋白作为一个转录因子调节基因表达,能帮助驱动细胞增殖,促进 CENP-A 和 PLK-1 的表达。发现胰岛素信号可以启动这个转录因子与 CENP-A 和 PLK-1 基因的结合,而在缺失了胰岛素受体的β细胞中缺少这种结合,导致细胞死亡而不是分裂。还发现这种调控只存在于β细胞,在其他代谢相关细胞类型,比如肝脏细胞和脂肪细胞中并未发现。

在了解到β细胞如何分裂以及分裂如何受到阻碍之后,下一步就是研究能否靶向 FOXM1 或该途径的其他蛋白通过推动细胞周期产生更多β细胞。该研究可能不仅掌握

了 2 型糖尿病的治疗希望,也对 1 型糖尿病的治疗有重要提示。

Insulin Signaling Regulates the FoxM1/PLK1/CENP-A Pathway to Promote Adaptive Pancreatic β Cell Proliferation

[http://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(17\)30094-3.pdf](http://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(17)30094-3.pdf)

## Biochem Pharmacol : 降低胆

### 固醇的新靶标 REV-ERB

美国圣路易斯大学的研究人员检测了一种叫做 REV-ERB 的核受体调节胆固醇代谢的方法,表明靶向该核受体的药物可以降低动物模型中低密度脂蛋白(LDL)的水平。

研究人员研究了细胞的核受体信号,发现了可以调节核受体的天然荷尔蒙这些受体中的一个就是 REV-ERB,一种扮演多种角色的蛋白。核受体可以调节像生长、发育、代谢稳态等生理过程。REV-ERB 就是其中一个可以通过结合特定的 DNA 序列限制靶基因转录的核受体。过去数十年的研究已经表明 REV-ERB 在代谢通路中发挥着重要作用。过去的研究表明 REV-ERB 缺陷会扰乱脂质代谢,缺乏 REV-ERB 的小鼠 LDL 和总胆固醇水平都显著增加。同样,在该团队过去的一项研究中,发现 REV-ERB 具有抑制几种胆固醇相关酶基因的作用,通过药物激活 REV-ERB 可以导致这些基因的进一步抑制,这与胆固醇水平降低相关。

这项新研究的结果进一步揭示了 REV-ERB 直接或间接调节胆固醇代谢的方式,表明靶向 REV-ERB 可能是临床上一种抑制 LDL 胆固醇水平的有效方法。

Rev-erb regulation of cholesterologenesi

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S006295217300837>

## Nature :早期抗体免疫疗法有望 诱导长久的抗 HIV 免疫反应

美国国家卫生研究院和洛克菲勒大学的一项新的研究提示在 HIV 感染后立即利用两种抗 HIV 抗体加以治疗能够让免疫系统有效地控制这种病毒,从而在很长的时间内阻止它反弹。

这项研究是利用猿猴-人类免疫缺损病毒(SHIV)在猴子体内开展的,研究中使用的两种抗体药物,3BNC117和10-1074,属于一类被称作广泛中和抗体的分子。13只猴子接受SHIV病毒注射,然后在两周内让它们接受三次这两种抗体的静脉注射,结果发现抑制病毒得到抑制,让它的水平下降到检测极限附近或者位于检测极限之下,而且它的治疗效果可持续长达6个月的时间。当这两种抗体在这些猴子的体内清除之后,这种病毒在除了一只猴子外的剩下12只猴子体内反弹。

但是随后,在5到22个月后,一些值得注意的事情发生了:其中的6只猴子自发地再次获得对这种病毒的控制。它们的病毒水平再一次地下降到无法检测到的水平,并且又保持对这种病毒的抑制5到13个月。在接受这些抗体注射后,这6只猴子也能够维持健康水平的至关重要的免疫细胞。此外,其他的4只猴子并没有再次获得对这种病毒的完全控制,但是它们这种治疗表现出有前景的反应:它们在感染两到三年后,维持极低的病毒载量和健康水平的CD4<sup>+</sup>T细胞。总之,在这13只猴子当中,有10只猴子受益于这种抗体免疫疗法。

研究人员也研究了免疫系统的哪些方

面有助这些猴子防止这种病毒反弹。他们给这6只精英控制猴子注射一种靶向剔除细胞毒性T细胞(即CD8<sup>+</sup>T细胞)的抗CD8 $\beta$ 单克隆抗体。注射这种抗体会马上增加这些猴子血液中的SHIV载量,降低细胞毒性T细胞水平,这就表明在注射这种治疗性抗体之后,这些细胞在阻止SHIV复制中发挥着一种关键性的作用。

如今,这些研究人员让这些猴子更长时间地接触这种病毒,即在SHIV感染后,不进行这些治疗性抗体注射,而是等待两到六周后,重复这种实验。

Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV.

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature21435.pdf>

## Nat Commun : 利用 CRISPR 阻止视网膜退化

美国国家眼科研究所发现,在小鼠体内,沉默基因Nrl会阻止视网膜退行性疾病中的细胞丢失。这一发现可能导致人们开发出新的疗法来阻止视网膜色素变性等人类疾病中的视力丧失。

研究人员开发出一种将CRISPR用于视网膜感光细胞中的方法,利用腺相关病毒(AAV)作为载体,将CRISPR导入视网膜感光细胞中。然后测试了这种基因组编辑工具:移除野生小鼠和三种不同的视网膜退化模式小鼠体内的Nrl基因。通过测量基因表达和研究这些视网膜感光细胞,这些研究人员证实正如预测中的一样,视杆细胞变得更加类似于视锥细胞。尽管这些类似于视锥细胞的视杆细胞不能够检测光线,但是它们存活下来,改善它们附近的视锥细胞存活。在

这三种模式小鼠体内,这种疗法会阻止或延缓视杆细胞退化,不过它实现的益处不如当在年老的小鼠体内开展这种疗法时所实现的那么大。重要的是,不论小鼠发生何种特定的基因缺陷,这种疗法在这三种模式小鼠体内的益处是显而易见的。

在开展临床试验之前,还需要开展更多的研究。迄今为止,还未确定 CRISPR 的安全性,而且还需了解关于它可能存在的副作用信息。然而,这些发现为开发基于 CRISPR 治疗视网膜退行性疾病的疗法提供概念验证。

Nrl knockdown by AAV-delivered CRISPR/Cas9 prevents retinal degeneration in mice  
<http://www.nature.com/articles/ncomms14716>

## 院内成果

### 附属胸科医院肿瘤科团队国际合作研究建立肿瘤细胞鉴定新方法

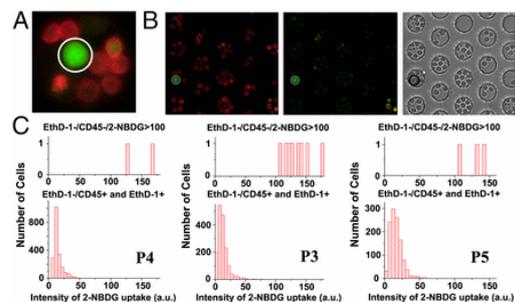
近日,PNAS 在线发表了附属胸科医院与上海交通大学系统生物医学研究院、加州大学洛杉矶分校医学院合作的最新研究成果:在肺癌患者的胸水和外周血中通过高通量测序检测少量有活性的肿瘤细胞。这一研究发展了一种在胸水、血液等液体样本中高通量、快速鉴定肿瘤细胞的检测新方法,并通过大量的单细胞测序确认其可靠性,提供了一种在复杂体液样本中鉴定恶性细胞的新思路。

这一新的研究方法利用肿瘤细胞能量代谢异常的基本特征,可在胸水样本中快速、

简便地检测到具有高代谢活性的疑似肿瘤细胞。将所有细胞通过一个包含 20 万微孔的芯片进行初筛,由于肿瘤细胞具有不同于正常细胞的能量代谢途径,利用荧光标记物能够快速发现代谢值特别高的疑似肿瘤细胞,这相当于给每个细胞都做了一次 PET-CT。为了进一步验证,再将这些疑似肿瘤细胞一一取出进行单细胞测序。实验结果表明,对于肺腺癌患者的胸水样本,超过 60% 的疑似肿瘤细胞均反应了原位肿瘤细胞的细胞特征。同时,在部分传统细胞学检查阴性或无法确诊的样本中,该方法能够有效找到肿瘤细胞并通过测序加以确认。此外,该鉴别方法不损伤细胞活性,恶性细胞遗漏的概率也比较小。

High-throughput screening of rare metabolically active tumor cells in pleural effusion and peripheral blood of lung cancer patients

<http://www.pnas.org/content/114/10/2544.full.pdf>



## 药物研发

### FDA 批准第二个 CDK4/6 抑制剂 ribociclib

继辉瑞 Ibrance 之后 FDA 批准了第二个 CDK4/6 抑制剂, 诺华的 ribociclib (商品名 Kisqali), 与芳香酶抑制剂联用作为一线用药治疗 HR 阳性/ HER2 阴性绝经后妇女晚期转移乳腺癌。在此之前 Kisqali 获得 FDA 突破性药物地位和优先审批资格, FDA 批准此药用了 4 个半月。这次批准的主要根据是一个叫做 MONALEESA-2 的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验, Kisqali 与来曲唑联合比单独使用来曲唑降低 44% 进展或死亡风险, 该试验因此被提前终止。试验停止后跟踪 11 个月的最后结果是 Kisqali 延长 9.3 个月 PFS。

### FDA 批准默沙东 Keytruda 治疗复发/难治经典霍奇金淋巴瘤

FDA 已加速批准 PD-1 免疫疗法 Keytruda (pembrolizumab) 用于难治性经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 成人患者和儿科患者的治疗, 以及既往接受过 3 种或 3 种以上方案治疗后病情复发的 cHL 患者。此前, FDA 已授予 Keytruda 用于该适应症的突破性药物资格 (BTD) 和优先审查资格。在成人患者中, Keytruda 的用药为固定剂量 200mg; 儿科患者中, Keytruda 的用药剂量为 2mg/kg 体重 (最大剂量 200mg)。Keytruda 通过静脉输注给药, 每 3 周一次直至疾病进展或不可接受的毒性, 或在疾病

无进展的患者中最多治疗 24 个月。

### 安进降胆固醇新药 Repatha 取得 III 期成功

安进 (Amgen) 公司宣布, 在接受单采 (apheresis) 血小板减少术的患者中, 使用 Repatha (evolocumab) 降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的 III 期研究获得积极结果。该临床试验达到了其主要终点, 在随机时期结束时测量, 使用 Repatha 显著降低了成年患者对 LDL-C 血浆置换的需求。该研究还达到了多项次要终点: LDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇 (非 HDL-C) 从基线到第 4 周的百分比变化, 以及总胆固醇: HDL-C 的比值。

