

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第25期
(总第25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

Cancer Cell: 阻止白血病细胞与微环境联系的关键分子	2
JCI: 自噬抑制剂或可增强特定化疗药引起的抗肿瘤免疫	2
Nat Med: 组合四种策略 借免疫之力重创癌症	3
Cell Rep: CRISPR基因编辑技术治疗急性髓性白血病新靶点KAT2A	3
Sci Rep: 洋葱中分离出可以对抗卵巢癌的天然成分	4
Cell Rep: 敲除LSD1引起棕色脂肪白色化却可改善血糖	4
Cell Rep: 利用CRISPR有助HIV治愈方法开发	5
Nature: 筛选出一类新的抗疟疾药物二环吡丁啶	5

新药研发

卫材双效食欲素受体拮抗剂lemborexant治疗觉醒节律紊乱进入II期临床开发	6
卫材启动新一代癫痫药物Fycompa儿科群体III期临床研究	6
诺和诺德向FDA提交降糖药Victoza的sNDA	6
FDA批准KEYTRUDA一线治疗非小细胞肺癌	6
默沙东KEYTRUDA获FDA批准成为NSCLC一线治疗方案	7
FDA批准礼来抗癌药Lartruvo联合阿霉素用于软组织肉瘤(STS) 一线治疗	7

政策动向

中共中央、国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》	7
----------------------------------	---

(周刊 , 内部参考)

出版日期 : 2016 年 10 月 31 日

021-63846590-778045

前沿进展

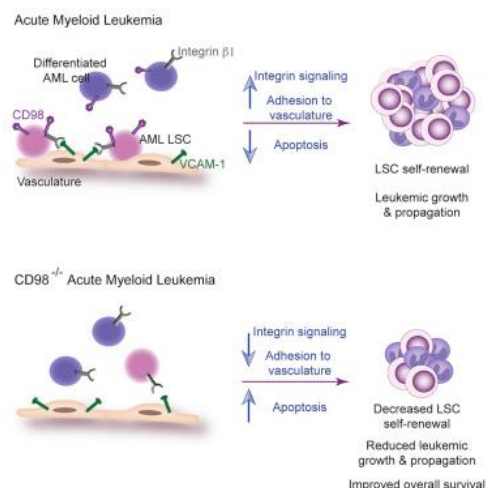
Cancer Cell: 阻止白血病细胞与微环境联系的关键分子

美国加州大学圣地亚哥分校医学院和莫里斯癌症中心的研究人员发现一种细胞表面分子能够促进急性髓系白血病生长;还证明利用一种治疗抗体抑制该表面分子能够阻止人源肿瘤细胞和人源异种移植小鼠模型的肿瘤生长。研究发现 CD98 是促进 AML 生长的一个关键分子;阻断 CD98 能够有效抑制白血病,通过阻止微环境为癌细胞提供支持改善动物模型的生存情况。

在这项最新研究中,研究人员构建了一个缺少 CD98 的小鼠模型,他们发现缺少 CD98 能够抑制 AML 生长并改善小鼠模型的生存。接下来,研究人员在 AML 小鼠模型上检测了人源化抗体 IGN523 是否具有治疗作用,发现 IGN523 在 AML 小鼠模型和人类细胞上都能够阻断 CD98 的促 AML 生长活性。研究人员还将病人来源的 AML 细胞移植到小鼠体内,再进行 IGN523 或对照抗体治疗,发现 IGN523 能够有效清除小鼠体内的 AML 细胞。这项研究表明在没有 CD98 的情况下人类 AML 无法建立起来,利用抗 CD98 抗体阻断该分子或将对成人和儿童白血病的治疗有益。

CD98-Mediated Adhesive Signaling Enables the Establishment and Propagation of Acute Myelogenous Leukemia

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610816304901>



JCI :自噬抑制剂或可增强特定化疗药引起的抗肿瘤免疫

美国 UCSF 的研究小组发现抑制自噬不会损伤化疗过程中化疗药物引起的对肿瘤产生的免疫应答,进一步支持了将自噬抑制剂药物与一些特定类型的化疗药物联合使用帮助进行癌症治疗的想法。

研究人员在癌症小鼠模型中发现,自噬抑制剂药物并不会在化疗过程中影响免疫细胞对肿瘤的靶向作用,不过整体免疫系统功能仍然受到自噬抑制剂的影响发生一些其他改变。这些结果表明抑制自噬过程可能是一种安全的联合治疗策略,抑制自噬并不会对抗肿瘤适应性免疫产生损伤,并能够增强特定类型化疗药物的癌症杀伤作用,在一些特定的临床背景下将自噬抑制剂与肿瘤免疫治疗联合或能取得良好的癌症治疗效果。

Antitumor adaptive immunity remains intact following inhibition of autophagy and antimalarial treatment

<https://www.jci.org/articles/view/85705/pdf>

Nat Med: 组合四种策略 借免疫之力重创癌症

美国 MIT 的研究人员将四种不同的治疗方法进行联合, 激活免疫系统的两个分支, 产生协调攻击效果完全清除了小鼠模型体内的肿瘤。这种方法可以用来靶向许多不同类型的癌症, 也能让免疫系统“记住”它们的攻击目标, 摧毁最初治疗后新出现的癌细胞。最终的治疗方案由四部分组成: 靶向肿瘤的抗体; 靶向肿瘤的疫苗; IL-2; 一种阻断 T 细胞表面 PD1 的分子。每种分子都大大增强了对肿瘤的免疫应答: 抗体能够招募一些辅助免疫细胞帮助激活 T 细胞; 疫苗能够刺激负责攻击肿瘤的 T 细胞的增殖; IL-2 帮助 T 细胞群体快速扩张; 抗 PD-1 分子帮助 T 细胞延长活性时间。

研究人员在移植了三种不同类型肿瘤(黑色素瘤, 淋巴瘤和乳腺肿瘤)的小鼠模型上检测了这种联合治疗方法的效果。这三种移植到小鼠体内的肿瘤经过了工程改造能够强烈抑制免疫应答, 比移植到小鼠体内的人类肿瘤更加难以治疗。研究人员发现在所有的肿瘤小鼠模型体内, 大约 75% 的肿瘤被彻底清除。六个月后将肿瘤细胞重新注射到相同的小鼠体内, 发现小鼠的免疫系统仍然能够彻底清除肿瘤细胞。

以这种策略为模版, 研究人员能够其他类型的抗体和疫苗组合在一起靶向不同肿瘤。该研究为未来彻底根治癌症提供了希望。 Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses
<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/pdf/nm.4200.pdf>

Cell Rep : CRISPR 基因编辑技术治疗急性髓性白血病新靶点 KAT2A

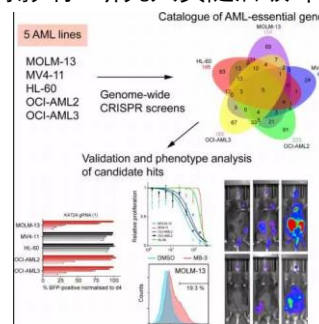
英国剑桥大学的研究人员和他们的合作研究者对一种 CRISPR 基因编辑技术进行改进研究, 并利用它发现急性髓性白血病(AML) 的新的治疗靶标。在他们的研究成果中鉴定出大量基因可能作为抗 AML 疗法的潜在靶标, 与此同时描述了抑制这些基因中的一种, 即 KAT2A, 破坏 AML 细胞的机制, 以及怎样的操作可以同时不会伤害非白血病血细胞。

在这项研究中, 研究人员研究了鉴定出治疗 AML 的新方法, 他们利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术对 AML 细胞进行筛选。科研人员选择 KAT2A 基因开展进一步研究。通过利用基因技术和基于药物的技术抑制 KAT2A, 结果表明破坏这个基因会降低 AML 细胞的生长和存活, 但是对正常的血细胞没有影响。研究人员随后破坏转基因小鼠体内的 AML 细胞中的 KAT2A 基因, 并且观察对这种血癌的影响。当 KAT2A 基因受到破坏时, 这些小鼠活得更长。

这项最新的研究为未来的 AML 疗法鉴定出很多潜在的基因靶标。研究结果中可以看到, KAT2A 这个基因靶点作为治疗的靶点有很多的优点。

A CRISPR Dropout Screen Identifies Genetic Vulnerabilities and Therapeutic Targets in Acute Myeloid Leukemia

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5081405/pdf/main.pdf>



Sci Rep : 洋葱中分离出可以对抗卵巢癌的天然成分

日本熊本大学的研究人员最近发现从洋葱中分离得到的一种天然化合物——ONA(洋葱素 A)对卵巢癌有一些抗癌特性。该研究在体内和体外实验中研究了 ONA 对上皮卵巢癌(EOC)临床前模型的作用,参与该研究的研究人员曾经发现 ONA 能够抑制宿主骨髓细胞的促肿瘤活性。

体外实验表明,加入 ONA 能够抑制上皮卵巢癌细胞的生长,研究人员认为这种作用主要是由于 ONA 影响了一个叫做 STAT3 的转录因子,STAT3 能够参与 M2 型巨噬细胞极化和癌细胞增殖。通过使用临床前肉瘤模型进行研究发现 ONA 能够抑制骨髓衍生抑制细胞(MDSC)的促肿瘤功能,而 MDSC 与宿主淋巴细胞的抗肿瘤免疫应答受到抑制有关。ONA 还能够通过加强抗癌药物的抗增殖能力促进抗癌药物发挥作用。此外,研究人员还利用卵巢癌小鼠模型研究了口服给予 ONA 的作用效果,发现小鼠模型的寿命得到延长,同时卵巢癌的肿瘤发育受到抑制。研究人员认为这是 ONA 抑制了 M2 型巨噬细胞的结果。

这项研究表明 ONA 通过干扰骨髓细胞的促肿瘤功能延缓恶性卵巢癌进展。ONA 还能够抵消骨髓细胞的免疫抑制功能激活抗肿瘤免疫应答。除此之外 ONA 具有增强现有抗癌药物效果的潜力,并且对正常细胞几乎没有毒性作用。研究人员并没有在动物模型中观察到 ONA 的任何副作用。如果再继续进行更多实验,口服 ONA 药物将为癌症病人带来巨大获益。

Onionin A inhibits ovarian cancer progression by suppressing cancer cell proliferation and the protumour function of macrophages
<http://www.nature.com/articles/srep29588>

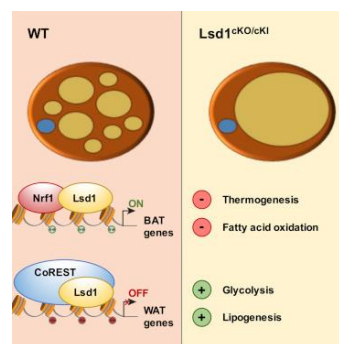
Cell Rep: 敲除 LSD1 引起棕色脂肪白色化却可改善血糖

德国科学家最近发现赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)在维持棕色脂肪代谢特性方面发挥重要作用。敲除 LSD1 会影响随年龄变化的体重和葡萄糖耐受情况。在棕色脂肪细胞中特异性敲除 LSD1 或使其失去酶活性会触发棕色脂肪组织发生显著的白色化。

LSD1 通过双重机制影响脂肪细胞。它既能够抑制白色脂肪细胞所需要的基因表达,同时还能够促进棕色脂肪细胞所需要的基因表达。研究人员通过分析发现 LSD1 发挥这两种相反功能需要参与形成不同的复合体来进行协调。

进一步研究表明,LSD1 是调节代谢的一个必要因素,比如脂肪酸氧化。如果小鼠体内的 LSD1 受到抑制,细胞就会摄入更多的葡萄糖,将葡萄糖转化成能量物质进行储存的能力也会增强,而对脂肪酸的利用会下降。因此敲除 LSD1 会引起小鼠出现显著的体重增加。体内糖酵解中间产物积累会促进可见的棕色脂肪组织白色化。

但是该研究还发现 LSD1 敲除小鼠的葡萄糖耐受能力得到了保护,而葡萄糖不耐受是 2 型糖尿病中的一种常见情况。目前



LSD1 抑制剂已经进入临床试验阶段,该研究的结果或为推进 LSD1 抑制剂的临床应用有一定帮助。

Lsd1 Ablation Triggers Metabolic Reprogramming of Brown Adipose Tissue
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221112471631292X>

Cell Rep : 利用 CRISPR 有助 HIV 治愈方法开发

美国加州大学旧金山分校等机构的研究人员利用一种新开发的基因编辑系统发现让人免疫细胞抵抗 HIV 感染的基因突变。他们基于这种被称作 CRISPR/Cas9 的基因编辑系统的改进版构建出高通量细胞编辑平台,从而允许他们测试许多种不同的让免疫细胞抵抗 HIV 的基因变化。

在这项新的研究中,研究人员对 CRISPR 技术加以改进:设计一种自动化系统对 T 细胞进行高通量地和平行地基因编辑。这种新方法允许研究人员让来自健康志愿者体内的上万个 T 细胞中的不同候选基因发生突变,接着让这些发生突变的细胞接触 HIV 病毒,随后利用这些细胞进行筛选

以便发现哪些突变能够阻断 HIV 感染。研究人员利用这种新技术让基因 CXCR4 和 CCR5 发生突变,其中这两个基因编码不同的 HIV 病毒毒株用来潜入和感染免疫细胞的受体分子,也是之前的细胞疗法临床试验中的靶标。让其中的任何一个基因失活会成功地阻断相关的 HIV 毒株对人 T 细胞的感染。进一步的实验表明同时地阻断 HIV 病毒侵入 T 细胞所需的一个基因和这种病毒在这种 T 细胞中存活和繁殖所需的另一个基因为 T 细胞构建一种双层安全系统是可行的。

A Cas9 Ribonucleoprotein Platform for Functional Genetic Studies of HIV-Host Interactions in Primary Human T

Cells <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124716313365>

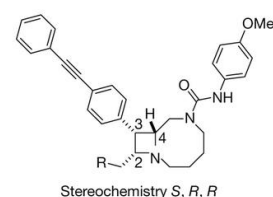
Nature : 筛选出一类新的抗疟疾药物二环吡啶

美国、日本和荷兰的科学家组成的课题组通过活体筛选的方法,发现了一类二环吡啶类小分子,对疟疾有着显著的效果,可能成为未来新一代的抗疟疾药物。

研究人员通过新的技术方式,合成了超过十万种小分子,并将这些小分子添加到不同生长状态下的疟原虫生存环境中,来筛选出合适的分子。通过这种方法,他们发现了四大类不同的分子骨架,有着很好的抗疟效果。这四种分子分别是钠离子调节分子,双氢乳清酸酯脱氢酶抑制剂,磷酸激酶 PI4K 抑制剂,和氨基酸 tRNA 连接酶的抑制剂。

尤其是第四种抑制剂,是之前没有发现的一种抗疟疾的新机制,在文章中针对该机制做了详细的生化生理的研究。

新发现的第四类抗疟疾分子属于二环吡啶类化合物,它们能抑制苯基丙氨酸 tRNA 连接酶,属于一种新的抗疟疾靶标。在不同的小鼠感染试验中,一次性低剂量服用二环吡啶能治愈各个阶段的疟原虫感染,包括肝期疟疾的人源化小鼠模型,因而该类分子具有重要的研究价值。



Stereochemistry S, R, R

R = OH	BRD3444
R = NH ₂	BRD1095
R = NMe ₂	BRD7929
R = O(CH ₂) ₂ CO ₂ H	BRD3316

Diversity-oriented synthesis yields novel multistage antimalarial inhibitors

<http://www.nature.com/nature/journal/v538/n7625/pdf/nature19804.pdf>

新药研发

卫材双效食欲素受体拮抗剂

lemborexant 治疗觉醒节律紊乱进入 II 期临床开发

日本药企卫材 (Eisai) 近日宣布启动一项 II 期临床研究 Study 202, 调查其内部开发的一种双效食欲素受体拮抗剂 lemborexant 用于觉醒节律紊乱 (ISWRD) 患者和轻度至中度阿尔茨海默氏症 (AD) 痴呆患者的疗效和安全性。目前, 尚无任何药物获批治疗不规律的睡眠-觉醒模式的患者。

卫材启动新一代癫痫药物

Fycompa 儿科群体 III 期临床研究



卫材 (Eisai) 近日宣布启动两个 III 期临床研究, 调查其内部开发的新一代抗癫痫药物 Fycompa (perampanel): (1) 作为一种辅助疗法, 用于部分发作性癫痫或原发性全面强直阵挛性癫痫儿科患者的治疗 (Study 311); (2) 用于 Lennox-Gastaut 综合征相关癫痫患者的治疗 (LGS, Study 338)。Fycompa 是由卫材内部研发的一种首创 (first-in-class) 的抗癫痫药物 (AEDs), 该药是一种高度选择性、非竞争性的 AMPA 型谷氨酸受体拮抗剂。

诺和诺德向 FDA 提交降糖药

Victoza 的 sNDA

糖尿病巨头诺和诺德 (Novo Nordisk) 近日宣布已向 FDA 提交了重磅降糖药 Victoza (liraglutide, 利拉鲁肽) 的补充新药申请 (sNDA), 同时向欧洲药品管理局 (EMA) 提交了 Victoza 产品特性概要 (SmPC) 的 II 类变更, 纳入大型长期心血管预后临床研究 LEADER 的数据。Victoza 能够显著降低 2 型糖尿病患者发生心血管死亡的风险, 将帮助满足这一群体中存在的远未满足的巨大医疗需求。Victoza 也由此成为全球首个显著降低心血管高危 2 型糖尿病患者心血管死亡风险的 GLP-1 受体激动剂。

FDA 批准 KEYTRUDA 一线治疗非小细胞肺癌

默沙东研发的免疫疗法新药 KEYTRUDA 近日获得 FDA 批准, 用于治疗 PD-L1 高表达 (>50%) 的转移性非小细胞肺癌患者。这是目前唯一获批用于一线治疗非小细胞肺癌的抗 PD-1 免疫疗法。KEYTRUDA 是一款人源化的 PD-1 抗体, 能阻断 T 细胞表面 PD-1 受体与其配体的结合, 起到激活 T 细胞, 让其对肿瘤展开攻击的作用。今年 9 月, 它获得了由 FDA 颁发的第 6 项突破性疗法认定, 用于晚期非小细胞肺癌的治疗, 并获得了优先审评资格。



默沙东 KEYTRUDA 获 FDA 批准成为 NSCLC 一线治疗方案

FDA 批准其 PD-1 人源化单抗 KEYTRUDA 作为 NSCLC 一线治疗方案, 适应人群为 PD-L1 表达阳性 (TPS $\geq$ 50)、无 EGFR 或 ALK 突变的 NSCLC 患者。此次获批, 表明 KEYTRUDA 是目前唯一一个作为 NSCLC 一线治疗方案的 PD-1 单抗。此外, FDA 还根据 KEYNOTE-010 临床试验数据, 对 KEYTRUDA 进行了二线治疗标签升级, 用于既往接受过铂类化疗、携带 EGFR 或 ALK 突变、PD-L1 表达 TPS $\geq$ 1% 的 NSCLC 患者。

FDA 批准礼来抗癌药 Lartruvo 联合阿霉素用于软组织肉瘤 (STS) 一线治疗

美国医药巨头礼来 (Eli Lilly) 抗癌管线近日在美国监管方面传来喜讯, FDA 已加速批准抗癌新药 Lartruvo (olaratumab 注射液, 10mg/mL) 联合阿霉素 (doxorubicin) 用于组织学亚型为适合含蒽环类方案并且不适合采用放疗或手术根治的软组织肉瘤 (STS) 成人患者。此次批准, 使 Lartruvo+阿霉素方案成为过去 40 年以来 FDA 批准用于软组织肉瘤 (STS) 的首个一线疗法, 标志着晚期 STS 在临床治疗迈出的重要一步。在临床试验中, 与阿霉素单药治疗相比, Lartruvo 联合阿霉素使 STS 总生存期提高 11.8 个月之多。

政策动向

中共中央、国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》

中共中央、国务院 10 月 25 日印发了《“健康中国 2030”规划纲要》, 并发出通知, 要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。

全文详见

http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm。

