

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第15期
(总第78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: 揭示癌症发生的新机制..... | 2 |
| Cancer Res: 发现突变 Tau 蛋白还有癌症相关新功能..... | 2 |
| PNAS: 体温变化可能影响机体控制感染和癌症的能力..... | 3 |
| Cancer Res: 缺乏抑癌基因的情况下氧化应激会促使癌症进展..... | 3 |
| Cancer Cell: 发现乳腺癌躲避化疗新机制..... | 4 |
| Nat Commun: 自噬或是休眠乳腺癌细胞复发的罪魁祸首之一..... | 4 |
| JBC: 靶向组蛋白去甲基化酶作为结直肠癌新靶点..... | 4 |
| Science: 肠道微生物组能控制肝脏中的抗肿瘤免疫反应..... | 5 |
| Nat Commun: 发现治疗急性髓性白血病的新靶标..... | 5 |

药物研发

| | |
|---------------------------------------|---|
| 诺华贫血药物艾曲波帕获 FDA 优先审评认定..... | 6 |
| 转移性前列腺癌新药 Yonsa 可大幅提升吸收效率..... | 6 |
| Krystal 营养不良性大疱性表皮松解症基因疗法获快速通道认定..... | 6 |
| 蓝鸟生物基因疗法 Lenti-D 获 FDA 突破性疗法认定..... | 7 |

临床指南

| | |
|--|---|
| 2018 AHA 科学声明: 右心衰的评估和管理..... | 7 |
| 2018 SITC 共识声明: 皮肤黑色素瘤的免疫治疗 (更新版)..... | 7 |
| 2018 ECCO/ESPGHAN 循证指南: 儿童溃疡性结肠炎的管理..... | 7 |

(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 6 月 1 日

021-63846590-778045

前沿进展

<https://www.nature.com/articles/s41588-018-0118-8.pdf>

Nat Genet : 揭示癌症发生的新

机制

美国德克萨斯大学和贝勒医学院的研究人员发现了可以更准确解释肿瘤细胞如何在体内生长的新信息, 研究发现失去信使 RNA 的一部分实际上通过抑制机体阻遏癌症形成的能力来发挥促进癌症的作用, 并非过去认为的会将正常细胞转变为癌细胞。这项发现将完全改变我们关于肿瘤形成的医学科学认知。

3'UTR 是信使 RNA 上可以改变基因表达的一部分。此前已知这一段区域变短可以促使肿瘤的生长。研究人员此前认为这是由于 3'UTR 变短诱导了原癌基因的表达——这是一些正常基因, 突变或者过度表达就会变成癌基因, 促使正常细胞变为癌细胞。但是该研究中, 研究人员通过使用计算机方法及癌细胞模型, 发现癌细胞中 3'UTR 变短实际上会引起抑癌基因被关闭。

在这项研究中, 研究人员使用大数据分析重建了一些 RNA, 这些 RNA 被认为会在乳腺癌细胞以及与它们匹配的正常组织中形成完整的调节网络。这种方法促使研究人员发现 3'UTR 在调节这些调节网络中发挥关键作用。通过使用这些新信息, 研究人员随后检测了扰乱乳腺癌细胞中的这些网络以测试其对肿瘤生长的影响。

Hyun Jung Park et al. 3' UTR shortening represses tumor-suppressor genes in trans by disrupting ceRNA crosstalk, Nature Genetics (2018). DOI: 10.1038/s41588-018-0118-8

Cancer Res : 发现突变 Tau 蛋

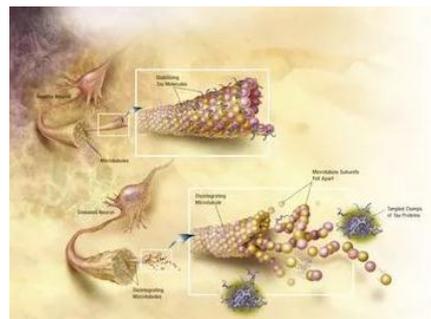
白还有癌症相关新功能

由于基因组的不稳定性与癌症发生发育存在紧密关联, 意大利的研究人员们提出突变的 tau 蛋白可能是影响癌症发生的易感因子, 并对这一假设进行了进一步证明。

在这项研究中, 研究人员进行了一个回顾性队列研究比较了携带 tau 基因突变的家庭和对照家庭中的癌症发生率, 除此之外他们还利用生物信息学分析的方法研究了与 tau 蛋白存在相互作用的信号途径。研究结果表明 tau 基因突变家庭的癌症发生率显著高于对照家庭, 并且与 tau 蛋白存在相互作用的蛋白中, 有很高比例参与癌症相关的细胞过程。

这些发现揭示了 tau 蛋白除了参与神经退行性疾病的发生和发展, 还可以发挥癌症风险因子的新作用, 该研究为更加全面地了解突变 tau 蛋白的生理作用提供了重要信息。

Giacomina Rossi, et al. Tau mutations serve as a novel risk factor for cancer. Cancer Research, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3175
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/early/2018/05/19/0008-5472.CAN-17-3175.full.pdf>



PNAS : 体温变化可能影响机体

控制感染和癌症的能力

NF- κ B 信号在控制炎症反应中扮演着关键角色。而炎症通常伴随着温度的改变而改变,但是研究人员对温度如何影响炎症反应并不清楚。为了解决这个问题,英国曼彻斯特大学研究了哺乳类动物体温范围内(34°C to 40°C)的温度变化对 NF- κ B 信号的动力学及功能的影响。研究人员发现单个细胞受到 TNF α 刺激后,温度升高会导致 NF- κ B 细胞核/细胞质的振动频率增加。

数学模拟发现这种温度敏感性可能是由于 A20 依赖的机制所致,研究人员发现沉默 A20 可以消除这种温度敏感性。而一系列 NF- κ B 靶基因早期反应的时间也受温度影响。同时许多(并非全部)下游基因受细胞因子诱导的表达对温度变化并不敏感,这意味着它们在功能上也许是对温敏基因的一种补偿。

此外,一系列温度及 TNF α 调节的基因与 NF- κ B 控制细胞命运的关键通路相互交叉。因此总的来讲, NF- κ B 动态以及其靶基因的表达受温度调节,因此可以准确传递多维信息以控制炎症,可能在控制机体对抗感染和癌症中发挥一定作用。

C. V. Harper et al. Temperature regulates NF- κ B dynamics and function through timing of A20 transcription, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2018). DOI: 10.1073/pnas.1803609115
<http://www.pnas.org/content/pnas/early/2018/05/09/1803609115.full.pdf>

Cancer Res : 缺乏抑癌基因的情况下氧化应激会促使癌症进展

新加坡的研究人员发现 RUNX3 是癌细胞中对抗氧化应激的障碍,结果就是不表达这个基因的癌细胞对氧化应激更敏感,导致细胞基因改变以及发展出癌症特性。

他们在肺癌细胞上完成的实验中发现细胞外的氧化应激无法使没有 RUNX3 的癌细胞终止进展,发现这可能和 TGF β 有关。TGF β 是癌细胞分泌的一种蛋白质,可以在肿瘤组织中循环以发挥其作用。尽管已经知道 TGF β 可以和 RUNX3 相互作用,但是它在细胞中的作用非常多,它如何调节细胞功能很大程度上依赖于周围的环境以及与其相互作用的分子。通过进一步实验,研究人员发现 TGF β 在 RUNX3 缺失的情况下可以通过氧化能力诱导细胞发生 DNA 损伤,从而引起细胞癌变。

此外,研究人员还发现一个叫做 HMOX1 的中间蛋白介导了这个相互作用。HMOX1 是一个抗氧化基因,可以调节细胞内的氧化水平。研究人员发现缺失 RUNX3 的细胞也很可能缺失 HMOX1,这就彻底清除了 TGF β 造成损伤的障碍。

早期关于癌细胞中 RUNX3 角色的研究主要揭示了 RUNX3 抑制癌症发展及进展的胞内信号通路,而这项最新研究则从另一方面探索了 RUNX3 如何在肿瘤细胞内外影响肿瘤发展和进展。这项研究意外发现对细胞 DNA 的损伤不仅由胞内信号控制,也受胞外的信号影响。

Yoshiaki Ito et al. TGF β Promotes Genomic Instability after Loss of RUNX3. *Cancer Research*. DOI: 10.1158/0008-5472

Cancer Cell 发现乳腺癌躲避化

疗新机制

西班牙巴塞罗那科学技术学院、瑞士苏黎世大学分子癌症研究所及美国德克萨斯大学奥斯汀分校的研究人员发现了一种增强化疗药物抗癌疗效的新方法。他们发现蛋白激酶 p38 α 在乳腺癌进展过程中发挥着促进 DNA 损伤响应并限制染色体不稳定性的功能，他们发现 DNA 修复调节因子 CtIP 是 p38 α 的底物，研究人员发现降低 p38 α 信号会抑制 ATR 激活和同源重组修复，同时伴随复制压力、DNA 损伤、染色体不稳定性增加，最终导致癌细胞死亡。此外，研究人员还发现用药物抑制 p38 α 可以通过增强染色体的不稳定性，从而增强紫杉烷类药物在小鼠乳腺癌模型及病人来源乳腺癌移植模型中的抗癌疗效。总体而言，这些结果表明联合 p38 α 抑制剂与诱导染色体不稳定的化疗药物可以增强药物抗癌疗效。

Angel R. Nebreda et al. Targeting p38 α increases DNA damage, chromosome instability and the anti-tumoral response to taxanes in breast cancer cells *Cancer Cell* (2018): DOI: 10.1016/j.ccell.2018.04.010

Nat Commun : 自噬或是休眠

乳腺癌细胞复发的罪魁祸首之一

美国的研究人员发现自噬是转移性休眠乳腺癌细胞生存的一种关键机制。使用药物或者遗传学手段抑制休眠乳腺癌细胞的自噬可以显著抑制小鼠以及人类乳腺癌临床前休眠 3D 模型中癌细胞的存活时间以及

转移灶的形成。通过体内实验，研究人员发现自噬基因自噬相关基因 7 (ATG7) 是涉及自噬激活的关键基因。从机制上讲，抑制休眠乳腺癌细胞中的自噬通路导致损伤线粒体及活性氧的富集，从而导致了癌细胞凋亡。因此，抑制自噬是一种清除休眠癌细胞并防止乳腺癌复发的潜在机制之一。

Jeffrey E. Green et al. Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence, *Nature Communications*. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04070-6.pdf>

JBC : 靶向组蛋白去甲基化酶作

为结直肠癌新靶点

厦门大学的研究人员发现 JMJD1A 能够通过 Wnt/ β -catenin 信号途径促进结直肠癌进展并揭示了具体机制。研究人员报道 JMJD1A 在结直肠癌样本中存在过表达，并且其表达与增殖细胞核抗原 (PCNA) 存在正相关性。敲低 JMJD1A 能够抑制增殖相关基因表达，更进一步的研究表明，敲低 JMJD1A 能够抑制结直肠癌细胞的迁移、侵袭和肺转移，这些作用通过抑制 MMP9 表达和酶活性来实现。从机制上来说，JMJD1A 能够通过促进 β -catenin 表达并与 β -catenin 相互作用增强其转激活进而增强 Wnt/ β -catenin 信号途径。这些结果表明 Wnt/ β -catenin 信号途径激活需要 JMJD1A 的去甲基化酶活性，结直肠癌样本中 JMJD1A 的表达水平能够预测癌症不良结果。

Kesong Peng, et al. Histone demethylase JMJD1A promotes colorectal cancer growth and metastasis by enhancing Wnt/ β -catenin signaling. *JBC*, doi: 10.1074/jbc.RA118.001730

Science : 肠道微生物组能控制

肝脏中的抗肿瘤免疫反应

来自美国、德国和泰国的研究人员发现肠道细菌与肝脏中的抗肿瘤免疫反应之间存在关联。他们证实在小鼠肠道中发现的细菌会影响肝脏的抗肿瘤免疫功能。这些发现对理解导致肝癌的机制和开发治疗肝癌的方法产生影响

为了研究肠道细菌是否会影响肝脏中的肿瘤产生,研究团队对小鼠进行了一系列实验。他们使用了三种小鼠肝癌模型,并发现当他们利用抗生素混合物消灭肠道细菌时,接受抗生素治疗的小鼠形成更少更小的肝脏肿瘤并且降低肿瘤转移到肝脏中。研究人员接下来研究了肝脏中的免疫细胞以便理解消灭肠道细菌如何抑制接受抗生素治疗的小鼠肝脏中的肿瘤生长。抗生素治疗增加了这些小鼠肝脏中的一类被称作自然杀伤 T 细胞 (NKT 细胞) 的免疫细胞的数量。进一步的实验表明在所有的三种小鼠模型中,因抗生素治疗导致的肝脏肿瘤生长下降依赖于这些 NKT 细胞。接下来,他们发现这些 NKT 细胞在肝脏中的积累是由于位于肝脏毛细血管内部的肝窦内皮细胞表面上的 CXCL16 蛋白表达增加所导致的。当时他们发现胆酸 (bile acid, 也译作胆汁酸) 能够控制 CXCL16 表达时,这是非常关键的。他们随后开展进一步的研究,发现如果用胆酸治疗小鼠,那么实际上能够改变肝脏中的 NKT 细胞数量,因而改变肝脏中的肿瘤数量。最后,研究人员发现,一种被称作 *Clostridium scindens* 的梭菌物种控制小鼠肠

道中的胆酸代谢,并最终控制肝脏中的 CXCL16 表达、NKT 细胞积累和肿瘤生长。

尽管许多研究已表明肠道细菌与免疫反应之间存在关联,但这项新研究的重要性在于它不仅鉴定出这种关联性,而且还鉴定出细菌如何影响肝脏中的免疫反应的完整机制。在这项新研究中,研究人员发现胆酸也能控制人类肝脏中的 CXCL16 蛋白表达,并报道尽管这些结果是初步的,但是这项研究中描述的这种新机制可能潜在地适用于癌症患者。

Chi Ma¹, Miaojun Han, Bernd Heinrich et al. Gut microbiome - mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*, 25 May 2018, 360(6391):eaan5931,

doi:10.1126/science.aan5931
<http://science.sciencemag.org/content/sci/360/6391/eaan5931.full.pdf>

Nadine Hartmann, Mitchell Kronenberg. Cancer immunity thwarted by the microbiome. *Science*, 25 May 2018, 360(6391):858-859, doi:10.1126/science.aat8289

<http://science.sciencemag.org/content/360/6391/858.full.pdf>

Nat Commun : 发现治疗急性

髓性白血病的新靶标

奥地利的研究人员对 7 个远端相关的 MLL 融合蛋白之间的蛋白相互作用进行了系统的研究。他们对 128 个保守 MLL 融合结合部位的功能研究发现了赖氨酸甲基转移酶 SETD2 在 MLL 白血病中扮演着特殊的角色。SETD2 缺失会导致 AML 细胞生长受限并分化,导致 DNA 损伤增加。

除了在 H3K36 三甲基化中发挥作用,SETD2 还参与维持 H3K79 二甲基化以及

MLL-AF9 与关键靶基因 (ruHoxa9) 结合。SETD2 缺失协同 H3K79 甲基转移酶抑制剂 DOT1L 可以诱导 DNA 损伤、细胞生长限制、分化及凋亡。总的来说, 这些结果揭示表明 MLL 白血病生成过程依赖 SETD2, 揭示了这种癌症的一个新的潜在靶标。

Anna Skucha et al, MLL-fusion-driven leukemia requires SETD2 to safeguard genomic integrity, Nature Communications (2018). DOI: 10.1038/s41467-018-04329-y
<https://www.nature.com/articles/s41467-018-04329-y.pdf>

药物研发

诺华贫血药物艾曲波帕获 FDA

优先审评认定

诺华制药表示美国 FDA 已经接受了公司 Promacta® (eltrombopag-艾曲波帕) 联合标准免疫抑制疗法 (IST) 用于重度再生障碍性贫血 (SAA) 一线治疗的补充新药申请 (sNDA), 同时给予其优先审评认定。Promacta 在美国以外的大多数国家被称为 Revolade, 是一种口服血小板生成素受体激动剂 (TPO-RA), 它已被批准用于治疗对 IST 反应不足的 SAA 患者。该药物同时被批准用于对其它疗法耐药的患有慢性免疫性血小板减少症 (ITP) 的成人和儿童, 以及慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染患者血小板减少症的治疗。

转移性前列腺癌新药 Yonsa 可

大幅提升吸收效率

Sun 制药公司和 Churchill 制药公司联合宣布, 美国 FDA 批准了创新药 Yonsa 的上市申请。Yonsa 是一种醋酸阿比特龙 (abiraterone acetate) 的创新药物配方, 它将和甲泼尼龙 (methylprednisolone) 一起使用, 用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者。醋酸阿比特龙正是一种抑制雄性激素合成的激素疗法。醋酸阿比特龙在体内会被转化成阿比特龙 (abiraterone), 它是 CYP17 酶的抑制剂, CYP17 酶在睾丸、肾上腺和前列腺癌组织中表达, 是雄性激素生物合成必不可少的蛋白酶。Yonsa 的独特之处在于使用了 Churchill 公司的 SoluMatrix Fine Particle Technology 这一创新药物制造技术。这项技术将药物颗粒研磨成直径小于 1 微米的粉末, 同时能够防止这些粉末重新聚集。使用这一技术生成的药物颗粒比传统药物颗粒小 10-200 倍, 这大幅度增加了口服药物的可溶性和被人体吸收的效率。

Krystal 营养不良性大疱性表皮

松解症基因疗法获快速通道认定

美国生物公司 Krystal Biotech 称, 美国 FDA 已授予 KB103 用于营养不良性大疱性表皮松解症 (DEB) 治疗的快速通道认定。KB103 是首个局部应用的基于单纯疱疹病毒 1 (HSV-1) 的基因疗法, 利用基因工程将人的胶原蛋白递送至患有 DEB 的患者。

蓝鸟生物基因疗法 Lenti-D 获

FDA 突破性疗法认定

蓝鸟生物公司宣布美国 FDA 授予了其脑脊髓神经营养不良症 (CALD) 基因疗法 Lenti-D 突破性疗法认定。CALD 是一类严重的遗传性神经疾病, 主要影响年轻男性。目前, 治疗 CALD 的唯一方法是异体干细胞移植, 但它同样有危险、甚至有致命的副作用。蓝鸟生物带来的 Lenti-D 有望改变这一局面。这款基因疗法将正常的 ABCD1 基因转入到了患者自身的干细胞内, 协助产生具有正常功能的 ALDP 酶。这些酶能有效地降解超长链脂肪酸, 抑制由 CALD 带来的神经退行症状。

临床指南

2018 AHA 科学声明 : 右心衰的评估和管理

2018 年 4 月, 美国心脏协会(AHA)发布了右心衰的评估和管理的科学声明, 右心衰至一种复杂的综合征, 包括不同的病因, 路径和病理过程, 本文主要针回顾了导致右心功能障碍的病因和流行病学, 急慢性右心衰的病理以及右心衰的管理指导。Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association.

2018 SITC 共识声明 : 皮肤黑色素瘤的免疫治疗 (更新版)

2018 年 5 月, 肿瘤免疫治疗学会(SITC)更新发布了皮肤黑色素瘤的免疫治疗共识, 该共识声明是对 2013 版共识的更新, 癌症免疫治疗已被确定为晚期以及转移性黑色素瘤患者的标准治疗方法。临床试验的治疗结果已经令 11 种新药获批。本文主要针对黑色素瘤患者选择免疫治疗提供指导建议。An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0.

2018 ECCO/ESPGHAN 循证指南 : 儿童溃疡性结肠炎的管理

2018 年 5 月, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)联合欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(ESPGHAN)共同发布了儿童溃疡性结肠炎的管理指南, 该指南是对 2012 年指南的更新, 主要包括两部分内容, 分别为, 门诊管理和急性重症结肠炎的管理。Management of Paediatric Ulcerative Colitis An Evidence-based Consensus Guideline from ECCO and ESPGHAN.