

目 录

前沿进展

Nature: 靶向 KRAS 突变基因的外泌体治疗胰腺癌	2
PNAS: 发现预测治疗恶性脑瘤的潜在靶点 BCL6	2
Sci Transl Med: 开发出能有效治疗多种癌症的新型组合性疗法.....	3
Cell Discov: 利尿药也能治疗肺癌.....	3
Nature: 解析心脏无法进行自我修复的原因	5
Nature: 胞外基质蛋白 Agrin 促进心脏再生	5
Science: 开发出寻找新型抗生素的新方法.....	6

药物研发

梯瓦预防发作性偏头痛药物 III 期临床成功	7
新药 enasidenib 有效控制和缓解急性髓系白血病.....	7
罗氏 Perjeta 联合赫赛汀及化疗用于乳腺癌辅助治疗结果显著	7
CD19 ADC 药物显示早期疗效.....	7
Tucatinib 治疗脑转移乳腺癌获 FDA 孤儿药认定.....	8
双特异性抗体 burtomab 获 FDA 突破性疗法认定.....	8

政策动向

六部委联合发文要求加强干细胞、免疫细胞治疗等关键技术研究, 加快生物治疗技术的临床应用	8
---	---

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

前沿进展

Nature : 靶向 KRAS 突变基因

的外泌体治疗胰腺癌

美国德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心发现, 经过基因改造的外泌体可被用来直接和特异性地靶向与胰腺癌相关的 KRAS 突变基因, 从而可能提供一种新的胰腺癌治疗方法。

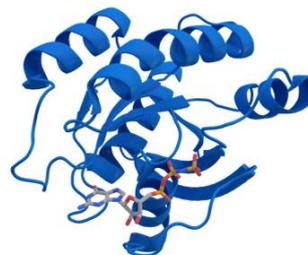
在这项新的研究中, 经过基因修饰的外泌体 (iExosome) 能够运送特异性地靶向 KRAS 突变基因的小 RNA 分子, 从而导致胰腺癌模式小鼠病情缓解, 提高其总存活率。研究人员采用了 RNA 干扰 (RNAi) 靶向方法: 利用这些天然的纳米颗粒 (即外泌体) 运送小干扰 RNA (siRNA) 或短发夹 RNA (shRNA) 分子来靶向胰腺癌细胞中的 KRAS 突变基因, 从而影响多种胰腺癌模型的肿瘤负荷和存活。他们证实外泌体能够作为一种高效的 RNAi 载体发挥作用, 这是因为这些纳米大小的囊泡 (即外泌体) 轻松地在体内迁移和进入靶细胞中。

作为一种分子通断开关的 KRAS 发生突变时会处于“开启”状态。KRAS 基因是胰腺导管腺癌 (PDAC) 最为常见的突变。研究人员证实 iExosome 能够运送特异性地靶向 KRAS 的 siRNA 和 shRNA 分子, 并且比他们的合成对应物脂质体 (liposome) 更加高效。脂质体不具有外泌体表现出的天然复杂性和优势。

研究人员表示: 该研究提示着与脂质体相比, 外泌体表现出运送 siRNA 分子和抑

制侵袭性胰腺瘤生长的优异能力。他们也证实外泌体表面上的 CD47 存在允许它们躲避来自循环单核细胞的吞噬作用。

研究人员还证实一种被称作巨胞饮 (macropinocytosis) 的细胞过程促进发生 KRAS 基因突变的癌细胞摄取外泌体。巨胞饮参与细胞清除营养物和囊泡。与之前的发现相一致, 由于增加的巨胞饮过程, 达到胰腺的外泌体数量增加可能为外泌体进入 KRAS 相关的癌细胞提供进一步的优势。尽管胰腺瘤存在致密的基质, 该研究结果也支持癌细胞高效地摄取 iExosome。还需进一步的研究以便更好地理解通过巨胞饮进入细胞中的外泌体是否具有其他的可能增强其抗肿瘤能力的特征。



Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer
<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22341.pdf>

PNAS : 发现预测治疗恶性脑瘤

的潜在靶点 BCL6

新加坡国立大学新加坡癌症科学研究所发现蛋白 BCL6 可能是预测多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 病人预后的标志物。这项研究发现 BCL6 表达较低的 GBM 病人生存率高于该蛋白表达水平较高的病人; 还表明 BCL6 蛋白可能是治疗 GBM 的一个潜在靶标。

GBM 是一种恶性肿瘤, 会导致大脑中

的细胞快速增殖并转移,同时对传统治疗方案具有高度耐受性。这项新研究探索了 BCL6 蛋白在 GBM 中的作用以及 BCL6 与另一个促 GBM 基因 AXL 之间的关系。研究团队发现 BCL6 及其“小伙伴” NCoR 可以一起增加 AXL 的表达,从而促进 GBM 的进展。

该研究发现 BCL6 是预测 GBM 病人总生存期的潜在预后标记物。还发现通过干扰 BCL6 的功能扰乱 BCL6-NCoR 相互作用, GBM 的致命性受到限制,从而限制了癌细胞分裂和转移。未来希望开发抑制 BCL6 活性的新型抑制剂,这可能是一个具有潜力的治疗 GBM 的新策略。

BCL6 promotes glioma and serves as a therapeutic target

<http://www.pnas.org/content/114/15/3981.full.pdf>

Sci Transl Med : 开发出能有效

治疗多种癌症的新型组合性疗法

美国德克萨斯大学 MD 安德森癌症研究中心发现将 PARP 和 MEK 抑制剂进行合理结合或许就能够有效治疗 RAS 突变引发的癌症。

研究者发现, PARP 和 MEK 抑制剂的新型组合能够在体外诱发一种意想不到的毒性效应,不光如此,在体内实验中,这种新型抑制剂组合还能够对多种 RAS 突变的肿瘤模型表现出毒性杀伤作用。这种疗法作用并不依赖于肿瘤抑制基因的突变,比如 BRAC1、BRAC2 以及 p53,这也就表明,这种二联疗法或许能够作为一种潜在治疗多种 RAS 突变癌症的新型组合性疗法,同时其还能够有效治疗对 PARP 产生耐受性的

癌症以及 BRCA1 和 BRCA2 未发生异常的癌细胞,因此这种新型组合性疗法或许能够使更大范围的癌症患者获益。

研究者表示, RAS 突变的癌细胞对组合性疗法的敏感性似乎并不依赖于内在的基因表达模式,而且这在多种不同的细胞谱系中也观察到了;由于 MEK1 和 PARP1 组合的协同性反应并不依赖于 p53 的突变状态,因此这种新型组合性疗法或许能够有效治疗正常的肿瘤或 p53 发生突变的肿瘤,此外,体内和体外的研究数据也表明, MEK1 和 PARP1 的组合性疗法也能够帮助潜在诱导癌细胞死亡,并且增加 PARP 活性的大小、持续时间以及范围。目前研究人员正在考虑进行相关的临床试验。

Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers

<http://stm.sciencemag.org/content/9/392/eaal5148/tab-pdf>

Cell Discov: 利尿药也能治疗

肺癌

复旦大学唐惠儒教授和伦敦帝国理工学院联合课题组,从肿瘤代谢改变的角度,指出谷胱甘肽(GSH)可能是解决肺癌抗药的关键,并发现一种常见的利尿药物——依他尼酸(Ethacrynic Acid)可通过提高 GSH 水平,有效遏制携带 T790M 突变的 NSCLC 细胞对于 TKI 药物 erlotinib。

通过采用核磁共振氢谱技术,研究者们分析了两组 NSCLC 细胞系的代谢组:一组带有导致 EGFR 异常活化的 EGFR 基因突变,对 erlotinib 敏感;另一组则是在此基础上新

增了 T790M 突变, 从而对 erlotinib 具有抗性。结果显示, 在后一组 NSCLC 细胞中, GSH 合成酶的表达量明显偏低, 致使细胞中 GSH 水平大大下降。如果通过 RNA 干扰人为的下调前一组 NSCLC 细胞中的 GSH 合成酶表达, 这些细胞同样会对 erlotinib 产生抗性。不仅如此, 上述 GSH 合成酶表达量和 erlotinib 抗性之间的关系还在对相关 NSCLC 患者的样品分析中被证实。

EGFR 及其突变是怎么和 GSH 合成酶联系起来的呢? 这要从 EGFR 下游信号通路中的调控 GSH 合成酶生成的转录因子 NRF2 说起。NRF2 在细胞内受到双重的转录后调节: 一方面 KEAP1 在细胞质中与之结合, 促使其泛素化而被降解; 另一方面, SQSTM1 等蛋白可与 KEAP1 竞争结合 NRF2, 加强其稳定性, 并促使其转移至细胞核从而发挥转录激活作用。

当通过 RNA 干扰下调 erlotinib 敏感 NSCLC 细胞中 NRF2 或 SQSTM1 的表达后, GSH 合成酶和 GSH 的水平出现下降, 同时癌细胞产生对 erlotinib 的抗性。相反, 当下调 erlotinib 抗性 NSCLC 细胞中 KEAP1 的表达后, 癌细胞中 GSH 水平上升, 且对 erlotinib 的敏感性增强。研究人员发现, 两组 NSCLC 细胞间的区别很可能是由于 SQSTM1 在 erlotinib 抗性细胞中表达量显著偏低所造成的。

那么, GSH 水平的高低为何会决定对 erlotinib 的反应性呢? GSH 是细胞内的一种抗氧化剂, 用于中和超氧化物或一氧化氮 (NO) 等活性氧自由基。研究者发现, 由于 GSH 水平的下降, erlotinib 抗性细胞中的 NO 水平明显升高, 而人为改变 NO 在癌细

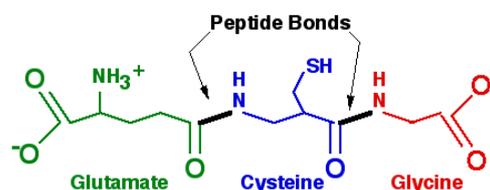
胞中的水平确实可作用其对 erlotinib 的抗性: NO 水平和 erlotinib 抗性时间呈正相关。因此, GSH 减少导致的 NO 水平升高可能就是 erlotinib 抗性产生的原因之一。

在认识到 GSH 与 erlotinib 抗性之间的密切关系后, 研究者想到了通过提高 NSCLC 细胞中的 GSH 水平用以辅助 erlotinib 治疗的思路。他们想到了谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) 的抑制剂依他尼酸。GST 可催化 GSH 的结合反应从而消耗细胞中的 GSH 水平, 因此依他尼酸便可能通过提高癌细胞中的 GSH 水平, 从而增强对 erlotinib 的敏感性。十分可喜的是, 这一猜想在体外和小鼠体内试验中均得到证实, 依他尼酸有效逆转了 NSCLC 细胞对 erlotinib 的抗性。

目前, 研究人员正考虑将这一发现付诸人体试验。这一研究提示着, 我们有办法加强已有药物的疗效, 同时无需新药的推出。研究人员现在正寻求资金支持, 希望能在未来三年内启动人体试验。

Decreased glutathione biosynthesis contributes to EGFR T790M-driven erlotinib resistance in non-small cell lung cancer.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037574/pdf/celldisc201631.pdf>



Nature :解析心脏无法进行自我

修复的原因

美国贝勒医学院和德州心脏研究所的研究人员通过对参与心脏细胞功能的多个通路进行研究,发现了抑制心脏自我修复的多个过程之间的一种此前未知的关系,该研究或为后期开发新策略来促进心脏细胞再生提供了新的思路 and 希望。

该研究重点对心肌细胞的两个途径进行了研究,分别是 Hipp 途径和抗肌萎缩蛋白糖蛋白复合物(DGC)途径,Hipp 途径主要负责阻断成体心肌细胞再生,而 DGC 途径则对于心肌细胞的正常功能非常必要。

研究人员非常感兴趣 DGC 成分发生的突变,因为携带这些突变的患者往往会患上肌营养不良症。此前研究中研究者发现,DGC 途径的组分或许会同 Hippo 途径成员相互作用;而本文研究中,研究者在动物模型中对上述相互作用的结果进行了研究,对小鼠进行遗传性修饰使其缺失参与一种或多种途径的基因,随后确定小鼠心脏修复损伤的能力,这些研究首次发现,DGC 途径组分:肌营养不良蛋白 1 能够直接同 Hippo 途径组分 Yap 相结合,这种相互作用抑制了心肌细胞的增殖。

研究者表示,Hippo 和 DGC 途径能够与心肌细胞相连接,同时其也能扮演“车闸”或阻断细胞增殖信号的角色,未来通过干扰这种相互作用或许就能够帮助成体心肌细胞增殖,并且修复因心脏病发作诱发的的心脏损伤。这项研究的另外一种应用就是能够帮助改善肌营养不良患儿的心脏功能。

肌营养不良症患者的心脏功能往往会明显下降,本文研究或能帮助设计新型疗法来通过刺激心肌细胞再生来减缓肌营养不良症患者心脏功能的下降;当然后期研究人员还需要进行更为深入的研究来更为细致地理解控制心肌细胞生长通路的特殊分子机制。

Dystrophin glycoprotein complex sequesters Yap to inhibit cardiomyocyte proliferation. <https://www.nature.com/nature/journal/vaap/ncurrent/pdf/nature22979.pdf>

Nature : 胞外基质蛋白 Agrin

促进心脏再生

以色列魏茨曼科学研究所等研究机构的研究人员发现新生心脏中的一种蛋白分子 Agrin 似乎控制心脏再生过程。当被注射到遭受心脏病发作的成年小鼠心脏中时,这种被称作聚集蛋白(Agrin)的分子似乎“开启”这种再生过程,能够修复受损的心肌。

研究团队利用来自新生小鼠和一周大的小鼠的胞外基质(ECM)开展实验:清除掉 ECM 中的细胞,仅留下周围的基质材料,然后观察当加入少量 ECM 到体外培养的心肌细胞中时,发现更年轻的 ECM 而不是较老的 ECM 触发心肌细胞增殖。

在对 ECM 中的蛋白进行一番筛选后,团队鉴定出几种调节这种反应的候选分子,其中之一就是 Agrin。已知 Agrin 在其他组织(特别是神经肌肉接头)中发挥着作用。在神经肌肉接头中,它协助调节信号由神经组织传递到肌肉中。在小鼠心脏中,Agrin 水平会在出生后头七天内下降,这提示着它

可能也在心脏再生中发挥着作用。他们随后将 Agrin 加入到体外培养的心肌细胞中，注意到它导致这些细胞发生分裂。

接着，研究团队在心脏损伤模式小鼠体内测试了 Agrin，以便验证它是否能够逆转这种损伤。确实，他们发现在注射一次 Agrin 后，小鼠受损的心脏几乎完全愈合和完全恢复功能，不过令他们吃惊的是，这种治疗花费了一月多的时间才在心脏功能和再生上发挥它的全部效果。不过，在这种恢复期结束时，小鼠心脏中的瘢痕组织显著下降，被活的心肌组织替代，从而恢复心脏的泵血功能。

研究人员猜测除了导致一定程度的心肌细胞直接再生之外，Agrin 在某种程度上影响身体对心脏病发作作出的炎症反应和免疫反应，而且还影响参与抑制心脏纤维化或者说瘢痕组织形成的分子通路。这种瘢痕组织形成会导致心力衰竭。然而，这种恢复过程的持续时间仍然是个秘密，这是因为在注射后的几天内，Agrin 本身就会在体内消失。

研究团队随后证实 Agrin 在体外培养的人心肌细胞中发挥着类似的影响。如今，他们正在努力精确地理解从注射 Agrin 到心脏全部功能恢复这段时间发生了什么。此外，研究团队的成员正在与慕尼黑工业大学合作在德国以较大的动物为研究对象开展临床前研究以便确定 Agrin 对心脏修复的影响。

The extracellular matrix protein Agrin promotes heart regeneration in mice

<https://www.nature.com/nature/journal/vaap/ncurrent/pdf/nature22978.pdf>

Science : 开发出寻找新型抗生素

素的新方法

美国耶鲁大学的研究人员开发了一种新方法，或有望帮助开发出新型的抗生素。

该研究中所开发的新方法能够在实验室中通过简单的商业化学品来制造和截短侧耳素类抗生素 (pleuromutilin) 相关的分子，截短侧耳素类抗生素是真菌所产生的，早在 20 世纪 50 年代研究人员就发现这种类型的抗生素具有抗菌特性，从那时开始，学术界和制药领域的科学家们就通过半合成的方法开发出了数千种截短侧耳素衍生物，由于半合成的方法仅会对截短侧耳素本身进行化学性修饰，因此大部分的衍生物仅会在分子的单一位置发生改变。

如今研究人员能够制造出抗生素截短侧耳素的同分异构体，这种化合物具有相同的连接性，但分子排列不同，而且在合成截短侧耳素的最后步骤还能对其进行重排；本文研究或能帮助研究人员突破此前研究中的障碍对抗生素截短侧耳素进行完全合成，此外，相比截短侧耳素自身而言，其同分异构体具有更好的抗菌特性，这就为研究者后期开发改进型的化合物奠定了基础。

后期研究人员将继续优化合成过程，同时开始对开发出的新型化合物进行检测，如果一切顺利，研究者希望将所开发出的新型化合物推向临床试验来检测其在药物耐受性感染治疗上的效果。

A modular and enantioselective synthesis of the pleuromutilin antibiotics

<http://science.sciencemag.org/content/356/6341/956/tab-pdf>

药物研发

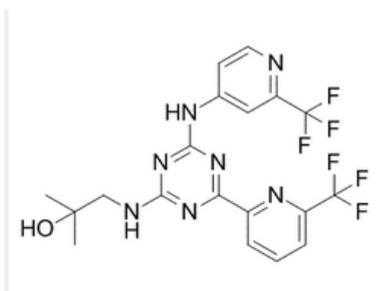
梯瓦预防发作性偏头痛药物 III

期临床成功

以色列制药巨头梯瓦 (Teva) 近日公布了偏头痛药物 fremanezumab (TEV-48125) III 期临床开发项目 HALO 中的第二个 III 期临床研究 HALO-EM 的积极数据。该研究在发作性偏头痛 (EM) 患者中开展, 数据显示, 与安慰剂相比, 患者接受每月一次和每季度一次皮下注射 fremanezumab 治疗在全部终点和 12 个预先指定的分析中均经历了临床意义和统计学意义的显著改善。

新药 enasidenib 有效控制和缓

解急性髓系白血病



靶向新药 enasidenib 对复发性或难治的血液癌症—急性髓系白血病 (AML) 提供了全新的治疗方法。多达 15% 的 AML 患者 IDH2 基因突变。AML 的标准疗法是靶向所有白细胞, 而此次实验疗法 enasidenib 却抑制突变 IDH2 基因, 不会扼杀白血细胞。

参加此次试验的参与者共计 239 人, 其中 74% 的参与者已经是复发性白血病, 在参与实验的过程中, 其中 71 人对 enasidenib 有反应, 34 人达到完全缓解。根据实验数据

的统计, 取得部分反应的患者病情平均缓解 14.4 个月, 而取得完全缓解的患者病情得以控制达到 19.7 个月。

Enasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia.

<http://www.bloodjournal.org/content/early/2017/06/05/blood-2017-04-779405.full.pdf>

罗氏 Perjeta 联合赫赛汀及化

疗用于乳腺癌辅助治疗结果显著

瑞士制药巨头罗氏近日在美国芝加哥举行的第 53 届美国临床肿瘤学会年会 (ASCO 2017) 上公布了乳腺癌靶向治疗药物 Perjeta (pertuzumab, 帕妥珠单抗) 用于 HER2 阳性早期乳腺癌 (eBC) 辅助治疗 (术后治疗) 的一项 III 期临床研究 APHINITY 的积极数据。这些数据证实了 Perjeta 联合赫赛汀及化疗方案相对于标准护理方案 (赫赛汀 + 化疗) 的显著疗效: 与赫赛汀 + 化疗相比, Perjeta 方案使乳腺癌复发或死亡风险显著降低 19%; 在淋巴结阳性患者亚组和激素受体阴性患者亚组中, Perjeta 使乳腺癌复发或死亡风险实现了更大程度的降低。这些数据将提交至全球的监管机构。

CD19 ADC 药物显示早期疗效

瑞士生物技术公司 ADC Therapeutics 向国际恶性淋巴瘤年会提交了一个关于其 CD19 ADC 药物 ADCT-402 的一个 I 期临床试验摘要。这个试验招募 37 位复发难治 B 细胞 NHL 患者, 这些患者平均失败 3 种现有疗法。平均使用 3 轮 ADCT-402 产生 44% 应答率, 高剂量组应答率为 58%。其中一位患者完全应答 24 周。

Tucatinib 治疗脑转移乳腺癌获

FDA 孤儿药认定

6月8日,美国临床阶段生物制药公司 Cascadian Therapeutics 表示,公司在研 HER2 高选择性口服小分子激酶抑制剂 Tucatinib 已被美国 FDA 授予治疗具有脑转移乳腺癌的孤儿药指定。Tucatinib 是一款可口服的, HER2 高效及高选择性酪氨酸激酶抑制剂,对 EGFR 没有明显的抑制。

双特异性抗体 burtomab 获

FDA 突破性疗法认定

6月9日,转移性神经母细胞瘤在研新药 burtomab 获得美国 FDA 颁发的突破性疗法认定,用于治疗具有中枢神经系统或脑脊液转移的复发性或难治性神经母细胞瘤的儿童患者。Burtomab 由纪念斯隆-凯特琳癌症中心发现,并授权于 YmAbs Therapeutics 公司。

政策动向

六部委联合发文要求加强干细胞、

免疫细胞治疗等关键技术研究,

加快生物治疗技术的临床应用

5月16日,国家科技部、国家卫生计生委、体育总局、食品药品监管总局、国家中医药管理局、中央军委后勤保障部等六部委联合印发《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》。规划中明确要求加强干细胞和再生医学、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗等关键技术研究,加快生物治疗前沿技术的临床应用,创新治疗技术,提高临床救治水平。