

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第28期
(总第61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: 有望开发出根治儿童神经细胞瘤的新型疗法	2
Nature: 在免疫细胞中鉴别出重要的肿瘤抑制因子	2
Nat Methods: 成功利用基因组的社交网络寻找驱动癌症发生的基因突变	3
Clin Cancer Res: 抗癌药物或能促进高风险白血病细胞对靶向疗法变得敏感	4
Nature: 成功揭示TRPM4蛋白冠状样原子结构	5
JEM: 首次发现Bim蛋白在系统性红斑狼疮发生过程中关键角色	5
eLife: 通过激活Hedgehog蛋白通路有望开发出减肥新方法	6
Cell Rep: 阐明单个线粒体的首个DNA序列	6

药物研发

滤泡性淋巴瘤新药Gazyva获FDA优先审评资格	7
FDA批准诺和诺德重磅糖尿病新药	7
IMO-2125联合ipilimumab治疗黑色素瘤获FDA快速通道认定	7
2017年FDA批准的41个新分子实体	7

政策动向

美国NIH/NCI肿瘤补充与替代医学研究战略白皮书 高度重视“网络药理学”等方法学的作用	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

neuroblastoma dependency on EZH2. *Journal of Clinical Investigation* (2017). DOI: 10.1172/JCI90793
<https://www.jci.org/articles/view/90793/pdf>

JCI :有望开发出根治儿童神经细胞瘤的新型疗法

美国博德研究所和达纳-法伯癌症研究所的研究人员通过联合研究发现一种间接方法来对抗儿童神经细胞瘤诱发的关键遗传损伤。

这项研究中,研究人员通过研究发现了 MYCN 放大的神经细胞瘤中潜在的药物开发靶点,即癌细胞对 EZH2 的生存依赖性,EZH2 是 MYCN 的一个作用靶点,其能够帮助有效控制细胞身份和行为等多个方面。研究人员利用基因组尺度的 CRISPR 筛查数据来阐明神经细胞瘤靶点的最初列表,在该列表中,EZH2 和其两个生化配偶体:EED 和 SUZ12 的特点比较明显。

利用信息学、基因和药理学实验,研究人员对细胞系和动物模型进行了深入研究,结果表明:1) MYCN 蛋白能够直接控制 EZH2 的表达;2) EZH2 蛋白能够阻断细胞中肿瘤抑制基因的表达,同时抑制其生长成为成熟的神经元细胞,神经母细胞瘤细胞看起来和非成熟的神经细胞非常相似;3) 在体外和体内实验中,利用 RNA 干扰技术或药物来沉默 EZH2 的表达能够有效损伤神经细胞瘤的生长。

基于上述结果,研究者指出,本文研究表明 EZH2 或许能够作为一种潜在的靶点,帮助研究人员未来开发有效治疗高风险神经细胞瘤的新型疗法。

Liying Chen, Gabriela Alexe, Neekesh V. Dharia, et al. CRISPR-Cas9 screen reveals a MYCN-amplified

Nature :在免疫细胞中鉴别出重要的肿瘤抑制因子

德国慕尼黑工业大学的研究人员在免疫系统 T 细胞中发现了一种“紧急关闭开关”(emergency shut-off switch),相关研究结果或有望帮助研究人员开发新型疗法抵御因免疫细胞缺陷而诱发的 T 细胞非霍奇金淋巴瘤。

有缺陷的 T 细胞常常含有一种紧急关闭开关,也就是所谓的肿瘤抑制子,其能够帮助确定 PD-1 蛋白能在早期阶段关闭缺陷 T 细胞的功能,随后抑制其转变成癌细胞。研究人员在 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的小鼠模型中首次发现了蛋白 PD-1 的功能,同时也解释了负责细胞生长的基因(癌基因)发生缺陷能够激活 PD-1,随后利用额外的蛋白来抑制这些基因表达,这种功能能够作为一种断路开关来抑制缺陷 T 细胞的失控生长。

研究人员成功解释了为何许多 T 细胞非霍奇金淋巴瘤如此恶性(尽管其会有一些保护性功能),他们对来自 150 名患者的遗传数据进行了调查,基于前期研究结果,研究者就想重点对 PD-1 进行研究,有超过 30% 的患者都会在干扰 PD-1 的基因组区域中出现改变,这在肿瘤中会产生灾难性地后果,即 PD-1 不会再作为一种紧急关闭开关了,缺陷的 T 细胞就会不受控制地进行生长了。

通过一些逆转 PD-1 信号通路缺失的药物就能够有效帮助患者破坏其机体中的肿

瘤细胞, 这种类型的药物目前用于其它类型癌症的治疗, 后期研究人员还将通过深入研究, 在制定药物决策之前首先调查肿瘤在不同人群中的个体化差异。

Tim Wartewig, Zsuzsanna Kurgyis, Selina Keppler, et al. PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis, *Nature* (2017).

DOI:

10.1038/nature24649

<https://www.nature.com/articles/nature24649.epdf>

Nat Methods : 成功利用基因

组的社交网络寻找驱动癌症发生

的基因突变

美国麻省总医院等机构的研究人员成功利用一种开源计算机工具, 通过将癌症基因组数据同蛋白互作数据相结合, 成功找到了驱动癌症的近突变, NetSig 工具就是研究者所使用的一种补充工具, 其能够从当前的分析数据流中有效扩展对癌症基因组的发现。

蛋白互作能够揭示一类基因组脸谱, 这是一种能够通过基因共享信息并且携带特殊功能的社交网络, 这种额外的功能视角还能帮助研究人员有效鉴别出一些高度可靠的驱动子, 尤其是很少发生突变的基因。为了开发出 NetSig 工具, 研究人员对来自 4742 份涉及 21 中癌症类型的肿瘤样本的外显子组数据进行归并整合, 随后研究人员在一系列实验中证实了 NetSig 的能力。

这种新型工具—NetSig 具有如下功能:

1) 能够在所检测的 60%的肿瘤类型中识别

出已知的的癌症驱动子, 包括那些相对较少的样本; 2) 能够预测证实实验证明具有促肿瘤效应的新型驱动基因; 3) 能够在 TCGA 和其它数据库中鉴别出迄今为止未被注意的驱动基因, 尤其是, NetSig 工具还能够发现, 此前被认为致癌基因阴性 (也就是说, 未在患者机体中检测到致癌基因) 的肺部肿瘤患者中有 4%至 14%的患者或许会携带有促进癌症发生的 AKT2 或 TFDP2 基因的额外拷贝。

Taibo Li, Rasmus Wernersson, Rasmus B Hansen, et al. A scored human protein – protein interaction network to catalyze genomic interpretation. *Nature Methods* 14, 61 – 64 (2017) doi:10.1038/nmeth.4083

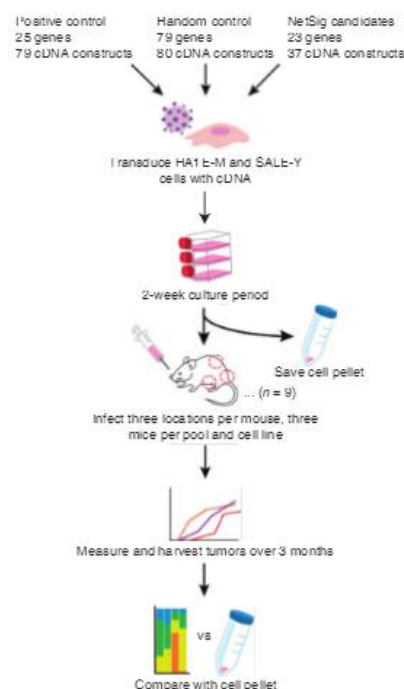
<https://www.nature.com/articles/nmeth.4083.epdf>

Heiko Horn, Michael S Lawrence, Candace R

Chouinard, et al. NetSig: network-based discovery from cancer genomes. *Nature*

Methods doi:10.1038/nmeth.4514

<https://www.nature.com/articles/nmeth.4514.epdf>



Clin Cancer Res : 抗癌疾药物

或能促进高风险白血病细胞对靶

向疗法变得敏感

美国圣犹大儿童医院的研究人员通过研究发现,一种抗癌疾药物或能促进急性淋巴细胞白血病(ALL)的高危亚型对潜在靶向药物疗法变得敏感,这或许有望帮助研究人员未来开发出有效治疗 ALL 的新型疗法。

ALL 亚型 BCR-ABL (ALL 阳性) 又称为费城染色体(ALL 阳性),研究人员发现,BCR-ABL+ ALL 对于目前能够治疗其它白血病的革命性疗法会产生一定耐药性;本文中,研究人员发现,一种广泛使用的抗癌疾药物双氢青蒿素(DHA)能够使得BCR-ABL 阳性的 ALL 对名为 ABT-263 (利妥昔(navitoclax)) 的药物敏感;研究者表示,这种新型组合性疗法会对小鼠和人类的 BCR-ABL 阳性的白血病细胞死亡产生协同效应,从而延长白血病亚型小鼠的寿命;相比单独使用 ABT-263 治疗而言,利用组合性疗法治疗并不会使得小鼠对药物 ABT-263 产生耐受性。

研究人员发现,将 DHA 和 ABT-263 结合后能明显改善白血病患者对疗法的反应率。DHA 能通过抑制促进多种正常和癌细胞生存的蛋白的产生来发挥作用,而名为 MCL-1 的蛋白在很多癌症患者机体中水平较高,而且其还能帮助恶变细胞有效抵御名为 BH3 模拟物的药物,而这是通过诱发程序性细胞死亡来完成的。

研究者表示,MCL-1 是很多正常细胞类

型和癌症类型中非常重要的一种生存分子,目前研究人员正在开发 MCL-1 的抑制剂,但并没有可用于治疗人类疾病的抑制剂被发明出来;由于 MCL-1 对于许多正常类型细胞发挥功能至关重要,因此研究人员目前非常关注其潜在的毒性效应,于是他们就想通过研究寻找能够放大 BCR-ABL 阳性的 ALL 的疗法。

这项研究中,研究人员通过研究揭示了 DHA 如何诱导名为 CHOP 的蛋白质表达,CHOP 是细胞中内质网压力通路的关键调节子,CHOP 的表达能够诱发小鼠 BCR-ABL+ALL 细胞压力通路的产生,从而抑制 MCL-1 的表达,而 MCL-1 具有较短的半衰期,因此如果蛋白的翻译被抑制的话,细胞中的 MCL-1 的储存就会被快速剔除。

目前研究人员正在研究人类 BCR-ABL 阳性的白血病细胞及其它癌症发生的分子机制,研究者 Opferman 表示,鉴别出诱发疾病的分子机制能够帮助我们更为细致地开发有效治疗疾病的新型抗癌靶向疗法或药物。

Amit Budhreja, Meghan E. Turnis, Michelle L. Churchman, et al. Modulation of Navitoclax Sensitivity by Dihydroartemisinin-Mediated MCL-1 Repression in BCR-ABL+ B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Cancer Research* (2017).

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2017/11/28/1078-0432.CCR-17-1231.full-text.pdf>



Nature : 成功揭示 TRPM4 蛋白冠状样原子结构

美国文安德尔研究所的科学家通过研究首次揭示了潜在药物靶点的原子水平结构,有望帮助开发治疗中风和外伤性脑损伤等疾病的新型疗法。

TRPM4 蛋白在机体所有组织中都存在,包括大脑、心脏、肾脏、结肠和肠道组织等;其在很多方面扮演着关键角色,比如通过血管收缩来调节机体血流,设定心脏的节奏以及调节机体免疫反应。这项研究首次绘制出了 TRPM4 蛋白在原子层面的结构。其在原子水平下是一种冠状结构,其中有四个顶点能组成一个大的 N 末端结构域,这也是 TRPM4 蛋白的主要标志,该区域是机体细胞环境和其它分子相互作用的主要位点,TRPM4 蛋白的另一端称之为 C 末端结构域,其是一种伞状结构,被一个“杆状结构”和四个螺旋状的“肋骨”所支撑,此前研究人员并未发现这种主要特点。

研究者利用先进的低温电子显微镜“套装”清楚观察到了 TRPM4 蛋白的原子水平结构,该技术能够科学家们观察到生命最小组成部分的细节性信息,最后研究者 Lu 认为,后期他们还将进行更深入的研究来阐明 TRPM4 蛋白在多种疾病发生过程中所扮演的关键角色,从而为开发新型疾病疗法提供潜在靶点。

Paige A. Winkler, Yihe Huang, Weinan Sun, et al. Electron cryo-microscopy structure of a human TRPM4 channel. *Nature* (2017). DOI: 10.1038/nature24674
<https://www.nature.com/articles/nature24674.epdf>

JEM :首次发现 Bim 蛋白在系统性红斑狼疮发生过程中关键角色

美国西北大学的研究人员通过对小鼠进行研究发现,巨噬细胞中名为 Bim 的蛋白发生缺失或会诱发狼疮样疾病产生,这就提示 Bim 蛋白或许能够作为一种新型治疗靶点帮助科学家们开发有效治疗狼疮的新型疗法。

这项研究首次阐明了单核细胞和巨噬细胞中 Bim 蛋白在小鼠狼疮样疾病发生过程中的重要角色,目前研究人员的想法就是深入研究患者的临床标本。研究人员在不同的细胞群体(巨噬细胞和其前体细胞—单核细胞)中调查了失活的 Bim 蛋白,研究者发现,当从单核细胞和巨噬细胞中移除 Bim 基因时,小鼠就会出现狼疮样疾病,而这与在 T 细胞和 B 细胞中敲除相同基因所产生的表现并不相同。

这项研究首次发现 Bim 蛋白或会参与非细胞死亡通路,而其在控制巨噬细胞过程上也扮演着关键角色,有望开发新型疾病疗法。此外,研究人员还在小鼠肾脏巨噬细胞中鉴别出了一种能预测狼疮发生的基因特性,未来研究中研究人员还希望在人类机体中调查相同的基因特性,他们的目标就是开发有效治疗狼疮患者的新型疗法。

FuNien Tsai, Philip J. Homan, Hemant Agrawal, et al. Bim suppresses the development of SLE by limiting myeloid inflammatory responses, *Journal of Experimental Medicine* (2017). DOI: 10.1084/jem.20170479
<http://jem.rupress.org/content/214/12/3753/tab-pdf>

eLife : 通过激活 Hedgehog 蛋白通路有望开发出减肥新方法

华盛顿大学医学院的研究人员通过研究鉴别出了一种能有效抑制脂肪细胞不断增大的新方法。相关研究或为后期研究人员开发有效治疗肥胖症的新型靶向疗法提供新的希望。

该项研究重点对所谓的 Hedgehog 蛋白通路进行研究,研究者对小鼠进行工程化修饰,使其在摄入高脂肪饮食后就会激活脂肪细胞的 Hedgehog 通路。当小鼠摄入高脂肪饮食 8 周后,体内 Hedgehog 通路并没有被激活的对照动物却变得肥胖了,但被工程化修饰后能够激活该通路的小鼠相比对照小鼠而言体重并没有增加。Hedgehog 通路能够通过抑制脂肪细胞的尺寸来抑制机体肥胖发生。

通过刺激脂肪细胞中 Hedgehog 通路和其相关蛋白的表达,研究者就能够保持动物机体的脂肪细胞收集并且储存脂肪滴,更重要的是,当研究人员进行代谢研究时发现,携带激活 Hedgehog 通路的动物不仅比较瘦,而且其血糖水平也相对较低,对胰岛素具有较高的敏感性。将这些研究发现转化为人类研究中或许非常棘手,任何能激活 Hedgehog 通路的药物都需要仔细靶向作用来避免潜在副作用的产生;比如特定的癌症就和 Hedgehog 通路的过度激活直接相关,但由于这种通路被认为在人类和小鼠机体中的作用模式非常相似,因此研究人员或许就有可能靶向作用针对脂肪细胞的通路来作为治疗肥胖的一种疗法。

Yu Shi,Fanxin Long. Hedgehog signaling via Gli2

prevents obesity induced by high-fat diet in adult mice. *eLife* (2017). DOI: 10.7554/eLife.31649
<https://elifesciences.org/articles/31649>

Cell Rep : 阐明单个线粒体的首个 DNA 序列

宾夕法尼亚大学研究人员发现,单一细胞中线粒体之间的 DNA 序列或许有很大的不同。或许能够帮助研究人员阐明单一线粒体突变积累所诱发的多种疾病背后的分子机制,同时也能帮助研究人员开发治疗多种疾病的新型疗法。

研究人员利用新技术提取了单个线粒体,并从该线粒体中提取出了 mtDNA,随后将来自小鼠和人类单一神经元细胞中单个线粒体突变进行对比,结果发现,相比人类细胞而言,小鼠细胞中有着更多积累的突变,由于这些突变在人类和小鼠细胞中会以一种不同的比率进行积累,因此研究人员想更深层次研究来确保能够在模型中对线粒体疾病和潜在疗法的效率进行检测,模型中所发生突变同人类中所发生突变是平行的。

通过深入观察单一的线粒体,并且对比不同线粒体之间的突变动态变化,我们或许就能够有效衡量线粒体突变引发疾病的阈值,比如这些研究数据就能够改变对神经性疾病的诊断,帮助临床医生有效诊断出患病细胞以及对患者病情进行确诊等。未来,研究人员计划寻找新方法来减缓 mtDNA 突变的频率,从而有效减缓线粒体疾病的发生和进展。

Jacqueline Morris, Young-Ji Na, Hua Zhu, et al. Pervasive within-Mitochondrion Single-Nucleotide Variant Heteroplasmy as Revealed by Single-Mitochondrion Sequencing. *Cell Reports* (2017)
doi:10.1016/j.celrep.2017.11.031

药物研发

滤泡性淋巴瘤新药 Gazyva 获

FDA 优先审评资格

基因泰克近日宣布, FDA 已经接受了该公司的补充生物制剂许可申请 (sBLA), 并赋予了新药 Gazyva (obinutuzumab) 优先审评资格。这款新药将会用于治疗以前未治愈的滤泡性淋巴瘤患者, 可在化疗之后单独使用。

Obinutuzumab 一般在患者使用化疗药物苯达莫司汀 (bendamustine) 后使用, 适用于那些采用利妥昔单抗 (Rituxan) 疗法没有疗效或治疗后淋巴瘤复发的患者。作为改造后的单克隆抗体, Obinutuzumab 可以靶向 CD20 蛋白, 而这种蛋白质通常可以在特定类型的 B 细胞上发现。该药物既可以直接攻击靶向的细胞, 也可以通过身体自身的免疫系统来发挥功效。

FDA 批准诺和诺德重磅糖尿病

新药

美国 FDA 批准了诺和诺德新药 OZEMPIC (semaglutide) 上市, 加强对 2 型糖尿病患者的血糖控制。Semaglutide 是一款人类胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的类似物, 能起到 GLP-1 受体激动剂的作用。临床上, 它有望在改善 2 型糖尿病患者血糖水平的同时, 维持较低的低血糖风险。

IMO-2125 联合 ipilimumab

治疗黑色素瘤获 FDA 快速通道

认定

11 月 29 日, 美国临床阶段生物制药公司 Idera Pharmaceuticals 表示, FDA 已经对公司的主导药物 IMO-2125 与 Ipilimumab 联用治疗 PD-1 治疗失败的转移性黑素瘤患者给予了快速通道认定。IMO-2125 是一款 Toll 样受体 9 激动剂, 该药物在 2017 年获得了 FDA 用于黑色素瘤 Ib 到 IV 期治疗的孤儿药认定。引导免疫系统产生和激活抗癌细胞 (T 细胞), 以治疗难治性黑色素瘤患者的实体肿瘤。

2017 年 FDA 批准的 41 个新分

子实体

截止目前, CDER 已经批准了 41 个新分子实体, 还有 2 个药物的 PDUFA 最后期限落在 12 月, 如 12 月间 FDA 不加速批准新药, 那么 2017 年获批的新分子实体可能是 41-43 个。本文所涉及的新药, 均为 CDER 受理的 NDA 或 BLA, 并不包括 CBER 审评的品种, 如 CAR-T 产品。相对去年的 20 来个, 今年算是一个丰收年。已经获批的 41 个产品中, 有 31 个是全球首次批准, 19 个产品获得了优先审评 (P), 13 个获突破性疗法认定 (B), 17 个获得孤儿药资格 (O), 除生物制品外, 只有 11 个产品是标准审评 (O)。

政策动向

美国 NIH/NCI 肿瘤补充与替代

医学研究战略白皮书 高度重视

“网络药理学”等方法学的作用

2017年11月,美国国家癌症研究所杂志(JNCI)出版了以“推进整合肿瘤学的全球影响”(Advancing the Global Impact of Integrative Oncology)为主题的专刊(JNCI monographs),在该专刊的发刊词中写道,美国国立卫生研究院(NIH)/美国国家癌症研究所(NCI)最近分别组织了两个关于肿瘤补充和替代医学治疗研究、肿瘤针灸治疗的讨论会,并发布了白皮书(“white papers”)。

该白皮书总结了2016年5月24-26日NIH/NCI举办的肿瘤补充与替代医学战略研讨会,一个从事肿瘤补充与替代医学相关研究的著名专家小组在六项议题(补充与替代医学干预和免疫调节、分子机制/药物发现和网络药理学、补充与替代医学干预和微生物组、维生素和其他营养类药物的补充与替代医学干预、国际合作研究、精准医学/生物标志物和整合医学临床研究)上的讨论纲要和共识。

值得关注的是,该白皮书高度重视肿瘤补充与替代医学的研究方法学,专门强调了网络药理学等计算方法、数据分析方法对于揭示肿瘤补充与替代医学的复杂机制和设计临床有效方案的重要地位。同时,该白皮书中还两次引用我国清华大学李梢教授课题组在胃炎寒热证分子网络、六味地黄网络

调节作用、中药网络靶标模型方面的三项研究成果,以这些研究成果为例证,一方面,强调网络药理学、系统建模、生物信息学、数据挖掘、人工智能和数据统计等领域的方法学发展对于有效揭示多靶点药物的作用机制、设计基于整体观念的多系统、多种干预手段整合的临床试验研究“至关重要(critically important)”。另一方面,强调通过应用现代计算和生物信息学、网络药理学、人工智能等方法,对于理解天然产物复杂的作用机制和转化研究“有极大帮助(greatly aided)”。

原文链接:

<https://academic.oup.com/jncimono/article/2017/52/lgx003/4617818>

