

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第 5 期
(总第38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

Oncotarget: 维生素C或可有效靶向杀灭癌症干细胞.....	2
Nature: 利用CRISPR/Cas9揭示蛋白ENL促进AML白血病产生.....	2
Exp Neurol: 化合物P7C3-A20有望治疗中风.....	3
Sci Rep: 揭示咖啡因等24种化合物促进大脑NMNAT2酶产生.....	3
Science: 开发出新的鸦片类药物缓解疼痛但不会产生副作用.....	4
Diabetes: 花椰菜芽中的萝卜硫素有望治疗肥胖.....	4
Nature: 首次解析出细胞核骨架的三维分子结构.....	5
Hypertension: 发现健康人的血压由nNOS酶调节.....	5
Circulation Res: 发现有效抵御心脏病的潜在靶点.....	5

院内成果

附属仁济医院沈南课题组发现自身免疫病共有易感基因.....	6
-------------------------------	---

药物研发

AxI抑制剂联合KEYTRUDA进入临床II期试验.....	7
诺华重磅抗炎药Cosentyx复治中重度银屑病实现斑块完全清除.....	7
FDA批准2017首款糖尿病复方药.....	7
罗氏重启gantenerumab晚期临床研究.....	7

政策动向

中国启动“天梯计划” 将建万人规模3D肿瘤数据库.....	8
-------------------------------	---

(周刊 , 内部参考)

前沿进展

Oncotarget : 维生素 C 或可有效靶向杀灭癌症干细胞

英国索尔福德大学和曼彻斯特大学等机构研究人员首次提出证据表明, 维生素 C (抗坏血酸) 能够被用来靶向并且杀灭癌症干细胞 (CSCs)。

通过关注能量转移, 研究者在实验室中测定了 7 种物质对癌症干细胞系的影响, 包括批准用于临床的药物司替戊醇、3 种天然产物: 咖啡酸苯酯 (CAPE)、水飞蓟素和抗坏血酸, 以及实验性的药物制剂, 如放线酰胺素、FK866 和 2-DG。研究人员发现天然抗生素放线酰胺素和化合物 FK866 具有最大潜力时, 还发现维生素 C 同样也能够抑制癌症干细胞的形成, 而且其效力超过了 2-DG 十倍以上。

此前诺贝尔奖获得者 Linus Pauling 发现, 维生素 C 或许能够作为一种潜在的无毒性的抗癌制剂来潜在发挥作用, 而最近日本的研究者则发现维生素 C 能够降低 25% 的乳腺癌患者死亡率, 然而研究人员并没有评估维生素 C 对癌症干细胞活性的影响, 而其行为就类似于糖酵解的一种抑制剂一样, 糖酵解则能够刺激细胞的能量工厂——线粒体燃烧能量。

研究人员表示未来还需要通过更为深入的研究来进一步证明, 维生素 C 和其它无毒化合物是否在抵御癌症上能够扮演重要的角色; 还希望能够增加其它常规疗法, 来联合作用抑制肿瘤的复发、进展及转移。

NADH autofluorescence, a new metabolic biomarker

for cancer stem cells: Identification of Vitamin C and CAPE as natural products targeting "stemness"

<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5b%5d=15400>

Nature : 利用 CRISPR/Cas9 揭示蛋白 ENL 促进 AML 白血病产生

美国 MD 安德森癌症中心等机构的研究人员揭示出蛋白 ENL 能够促进白血病产生, 该蛋白 YEATS 结构域, 能“读取”组蛋白修饰, 蛋白 ENL 识别乙酰化组蛋白修饰。

研究团队证实蛋白 ENL 是 AML 的疾病维持所必需的, 剔除 ENL 会产生抗白血病效果, 并且在体内和在体外抑制白血病生长。显著的是, 破坏 ENL 进一步让白血病细胞对 BET 抑制剂做出反应。乙酰化等组蛋白修饰充当识别特定修饰的组蛋白阅读器 (histone-reading protein) 的停靠位点, 从而影响着下游的生物学结果。尽管针对乙酰化组蛋白修饰, 已鉴定出很多这样的组蛋白阅读器, 但是已知很少有这样的组蛋白阅读器识别组蛋白乙酰化。这些发现表明利用一类靶向蛋白 ENL 的被称作 BET 抑制剂的实验性药物可能有效地治疗 AML。研究人员认为, 靶向组蛋白阅读器代表着一类我们认为有临床前景的抗癌疗法, ENL 是一种潜在的治疗 AML 的药物靶标。

ENL links histone acetylation to oncogenic gene expression in acute myeloid leukaemia

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature21687.pdf>

Exp Neurol : 化合物

P7C3-A20 有望治疗中风

美国爱荷华大学卡佛医学院和迈阿密大学米勒医学院的研究人员证实一种在大鼠体内接受过测试的神经保护性化合物为中风期间的脑细胞提供双重保护,并且改善这些接受这种化合物治疗的大鼠的肢体性能和认知功能。

研究人员测试了大鼠模型在缺血性中风发生后,一种被称作 P7C3-A20 的化合物对神经保护功能两个方面的影响。就大脑本身而言,在中风发生 6 周后, P7C3-A20 化合物降低脑组织丢失和增加新生神经元存活。除了增加成熟神经元和新生神经元的存活之外,在中风发生 7 天后接受 P7C3-A20 注射的大鼠也比未接受治疗的大鼠具有更好的肢体性能和认知功能。接受治疗的大鼠在中风发生 7 天后具有改进的平衡和协调能力,而且在中风发生 1 个月后具有改进的学习和记忆能力。这项研究探究了 P7C3-A20 在首发中风发生很长时间之后对认知功能和肢体性能的影响。在这些大鼠中观察到的认知功能和肢体性能在中风发生长达一个月后持续改善,提示 P7C3-A20 化合物有持续的效果。

The neuroprotective compound P7C3-A20 promotes neurogenesis and improves cognitive function after ischemic stroke

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014488617300055>

Sci Rep :揭示咖啡因等 24 种化合物促进大脑 NMNAT2 酶产生

美国印第安纳大学的研究人员鉴定出 24 种化合物(包括咖啡因)有潜力增加大脑

中的抵抗痴呆症的 NMNAT2 酶的水平。

去年,研究团队发现了 NMNAT2 酶的保护效应, NMNAT2 在大脑中发挥着两种作用:一种保护功能,保护神经元免受应激的伤害;一种“分子伴侣功能”,抵抗错误折叠的 tau 蛋白,这项研究是首次揭示这种酶的“分子伴侣功能”。

为了鉴定出哪些物质有潜力影响大脑中的酶 NMNAT2 产生,该研究团队筛选了 1280 多种化合物,鉴定出 24 种化合物有潜力增加大脑中的 NMNAT2 产生。在这 24 种化合物中,一种物质是咖啡因,在经过基因修饰产生高水平的错误折叠的 tau 蛋白的小鼠体内,咖啡因已被证实改善它们的记忆功能。为了证实咖啡因的这种影响,团队将咖啡因注射到经过基因修饰产生更低水平的 NMNAT2 的小鼠体内,这些小鼠开始产生与正常小鼠一样的 NMNAT2 水平。研究团队还发现强有力地提高大脑中的 NMNAT2 产生的另一种化合物是 rolipram, rolipram 是作为一种抗抑郁药被开发出的“孤儿药”,但在 1990 年代中期已停止使用。

这项研究证实增加大脑中的 NMNAT2 产生的其他化合物是 ziprasidone、cantharidin、wortmannin 和视黄酸,不过,它们不如咖啡因或咯利普兰那样强有力地增加 NMNAT2 产生。研究人员还鉴定出 13 种化合物有潜力降低 NMNAT2 产生,这些化合物也是比较重要的,这是因为理解它们在体内的作用可能让人们它们如何可能导致痴呆症产生获得新的见解。

Screening with an NMNAT2-MSD platform identifies small molecules that modulate NMNAT2 levels in cortical neurons
<http://www.nature.com/articles/srep43846>

Science : 开发出新的鸦片类药物缓解疼痛但不会产生副作用

德国柏林自由大学和柏林 Zuse-Institut 的一个研究团队开发出一种新的鸦片类药物——NFEPP, 这种物质仅在身体的疼痛区域中发生效果, 但不会影响身体的其他区域, 因而阻止副作用产生。作为这项新研究的一部分, 研究团队注意到当身体在受伤后试图自我修复时, 受伤的部分通常会导致炎症, 进一步注意到发生炎症的身体部分往往比其他的部分具有更强的酸性。基于此, 他们着手开发一种仅结合到在酸性环境中的神经受体上的鸦片类药物。结合到身体中的非靶标区域会导致副作用, 比如结合到胃肠道中的神经细胞会导致便秘, 结合到大脑中的神经细胞会导致欣快和成瘾。

研究人员在大鼠体内测试了这种新的鸦片类药物, 结果发现它在缓解疼痛的效果上与经常开出的鸦片类药物芬太尼(fentanyl)相比拟, 但是并不导致便秘、成瘾、呼吸问题、心率增加或血氧水平变化等明显的副作用。如果经进一步证实它在人体中的效果与大鼠中的效果一样, 那么它可能引发医学变革, 也将是在疼痛缓解和控制中取得的一项真正的突破。

A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations
<http://science.sciencemag.org/content/355/6328/966/tab-pdf>

Diabetes: 花椰菜芽中的萝卜硫素有望治疗肥胖

日本金泽大学和 Kagome 公司的研究人员发现花椰菜芽中的萝卜硫素有望治疗肥

胖, 并证实了 Nrf2 是萝卜硫素减轻肥胖的一种重要的靶分子, 他们比较了吃添加着萝卜硫素的高脂肪食物的小鼠和吃不含有萝卜硫素的高脂肪食物的小鼠的体重, 发现相比于不摄入萝卜硫素的小鼠, 摄入萝卜硫素的小鼠的增重率下降 15%, 内脏脂肪下降 20%, 肝脏脂肪变性(hepatic steatosis) 增加程度下降, 而且血糖水平下降。进一步的研究揭示出: (1) 萝卜硫素增加解偶联蛋白-1 (UCP-1) 的水平, 加快白色脂肪组织棕色化, 从而促进能量消耗增加和脂肪燃烧;

(2) 萝卜硫素降低肠道中的

Desulfobivirionaceae 细菌(的相对丰度, 因而降低血液中的这种内毒素的水平, 从而减轻代谢性内毒素血症。

这些结果揭示出萝卜硫素的两种新的功能: (1) 通过让白色脂肪组织棕色化提高能量消耗, 从而减轻肥胖; (2) 改良因高脂肪饮食和代谢性内毒素血症导致的“肥胖性”肠道细菌菌群。再者, 鉴于 Nrf2 基因敲除的小鼠吃添加萝卜硫素的高脂肪食物, 并没有表现出它们的增重率下降, 也没有表现出通过白色脂肪组织棕色化导致的脂肪燃烧下降。这就清晰地证实 Nrf2 是萝卜硫素减轻肥胖的一种重要的靶分子。

该研究发现的萝卜硫素的这两种功能有望缓解肝脏或脂肪组织炎症和降低胰岛素抵抗性。

Glucoraphanin Ameliorates Obesity and Insulin Resistance Through Adipose Tissue Browning and Reduction of Metabolic Endotoxemia in Mice
<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2017/02/12/db16-0662.full-text.pdf>

Nature：首次解析出细胞核骨架的三维分子结构

瑞士、美国和以色列的研究人员利用三维电子显微技术首次成功地在分子分辨率上阐明细胞核的核纤层(lamina)结构,这个核骨架(即核纤层)让高等真核生物中的细胞核保持稳定,并且参与遗传物质组装、激活和复制。

研究团队首次成功地详细阐明哺乳动物细胞中的核纤层的分子结构,他们利用低温电子断层扫描术研究了小鼠的成纤维细胞,这种核纤层蛋白网络结构大约14纳米厚,直接位于核膜的核孔复合物下方,由或多或少密集堆积的区域组成。核纤层蛋白丝的构成单元是两种蛋白——A型和B型核纤层蛋白。核纤层蛋白由一种长柄结构和一种球状结构域组成。核纤层蛋白编码基因中发生的单个突变导致几种严重的疾病,如早衰症、肌肉萎缩症、脂肪代谢障碍和神经病变。这种方法允许人们在分子水平上开发新的疾病模型,从而为开发新的治疗性干预铺平道路。

The molecular architecture of lamins in somatic cells
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature21382.pdf>

Hypertension：发现健康人的血压由 nNOS 酶调节

英国牛津大学的研究人员发现调节血压的一氧化氮(NO)是在神经组织中而不是在血管壁中形成的。这一发现可能导致人们开发出更加有效地治疗高血压的方法。

在这项新的研究中,这些研究人员在世界上首次以健康人为研究对象,给这些人类受试者静脉注射一种药物,即S-甲基-L-硫

瓜氨酸(S-methyl-L-thiocitrulline)。这种药物抑制神经型一氧化氮合酶(neuronal NO synthase, nNOS),从而阻止神经组织中的nNOS产生NO。一旦这种酶停止产生NO,研究人员就能够测量来自这种来源的NO的影响。让他们吃惊的是,降低NO产生导致血管阻力和血压显著增加。

Blood Pressure in Healthy Humans Is Regulated by Neuronal NO Synthase

<http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/03/06/HYPERTENSIONAHA.116.08792>

Circulation Res：发现有效抵御心脏病的潜在靶点

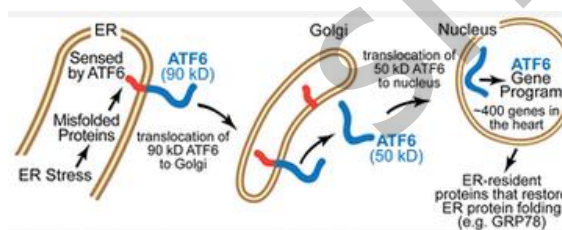
美国圣地亚哥州立大学的研究人员发现,ATF6的蛋白似乎能够促进心脏细胞避开压力所诱导的心脏损伤,相关研究或为开发抵御心脏病的新疗法和预防手段提供新的思路 and 希望。

研究者发现,蛋白质ATF6能够对细胞中内质网错误折叠的蛋白质所带来的压力产生反应,对缺失编码ATF6蛋白基因的小鼠进行研究发现,相比编码ATF6蛋白的基因正常的小鼠而言,心脏病会在缺失该基因的小鼠机体中诱发广泛的损伤。深入探究ATF6在细胞中的其它效应后,发现ATF6还能够激活一系列的级联压力反应基因,而此前研究者并未发现这些基因和ATF6之间的关联,这些基因能够产生过氧化氢酶,而过氧化氢酶能够扮演抗氧化剂的角色,中和细胞中有害的活性氧分子,从而降低细胞的压力,抑制蛋白质的错误折叠;通过人工地将过氧化氢酶引入到缺失编码ATF6基因的小鼠中,研究者发现,这些被治疗的小鼠表现出了同携带功能正常ATF6基因的小鼠相

同的保护性效应。

研究者认为小鼠机体中的这些细胞机制或许和人类机体中非常相似,而且相关研究结果也表明 ATF6 在缺血性/再灌注损伤(I/R)中扮演着重要的角色。目前研究人员正在寻找多种方法来增强心脏中 ATF6 的产生,其中一种简单的方法就是增强锻炼,前期研究结果表明,锻炼能够增强内源性 ATF6 的产生,同时还能够帮助预防 I/R 引发的损伤;而另外一种方法就是利用基因疗法来提高天然 ATF6 的产生,这对于一些自然保护抵御细胞压力能力降低的老年人而言或许非常有效;随着机体衰老,心脏中的适应性压力反应也会降低,如果我们能够将新版本的基因运输到心脏中,或许就能够使得心脏拥有年轻时的功能。

ATF6 Decreases Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Links ER Stress and Oxidative Stress Signaling Pathways in the Heart
<http://circres.ahajournals.org/content/120/5/862>



院内成果

附属仁济医院沈南课题组发现自身免疫病共有易感基因

近日,国际遗传学领域权威学术杂志 *Nat Genet* 在线发表了附属仁济医院风湿病研究所沈南课题组与美国南卡罗来纳医科大学等研究机构合作的最新研究成果。据介绍,该研究新发现的易感基因,与多种自身免疫疾病相关,为系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎以及原发性干燥综合征等自身免疫疾病的治疗干预找到了新靶点。

仁济医院风湿病研究所研究团队与美国南卡罗来纳大学研究团队经过多年通力合作,利用特异性长片段基因扩增测序的方法在该复杂基因区域终于发现了功能性遗传易感位点 rs201802880,该位点位于 NCF1 的编码区。NCF1 是 NADPH 氧化酶(NOX2)复合物的一个亚基,该易感位点的突变型会造成 NCF1 蛋白的氨基酸改变,导致 NADPH 氧化酶活性氧产量减少,从而参与疾病发生发展。更重要的是,他们发现该位点还与类风湿性关节炎和原发性干燥综合征病人的遗传易感性相关。

A missense variant in NCF1 is associated with susceptibility to multiple autoimmune diseases
<http://www.nature.com/ng/journal/v49/n3/pdf/ng.3782.pdf>

新药研发

AxI 抑制剂联合 KEYTRUDA 进入临床 II 期试验

3月8日,专注于开发新型选择性 AxI 激酶抑制剂的挪威新兴生物医药公司 BerGenBio 宣布:公司已经和美国默沙东达成了一项合作协议,双方将着手进行 AxI 激酶抑制剂 BGB324 联合 KEYTRUDA® (pembrolizumab) 在晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 及三阴性乳腺癌 (TNBC) 领域的临床 II 期研究。该研究的具体细节如下:

- 1、BGBC007 研究:一项 BGB324 联用 KEYTRUDA 在已接受过治疗的、局部晚期或不可手术的三阴性乳腺癌患者中开展的多中心临床 II 期研究;
- 2、BGBC008:一项 BGB324 联用 KEYTRUDA 在已接受过治疗的、不可手术的肺癌患者中开展的多中心临床 II 期研究;
- 3、平行进行用于开发可以寻找 BGB324/KEYTRUDA 联用最佳患病人群的伴随诊断的生物标记物研究工作;

诺华重磅抗炎药 Cosentyx 复治中重度银屑病实现斑块完全清除

瑞士制药巨头诺华近日在美国奥兰多举行的 2017 年美国皮肤病学会 (AAD) 年会上公布了抗炎药 Cosentyx (secukinumab) 一项新的分析数据,该分析显示,接受 Cosentyx 治疗的中度至重度银屑病患者,在治疗暂停期间若病情复发,采用 Cosentyx 复治 (retreatment, 即再次治疗) 能迅速地

再次实现皮肤银屑病斑块完全清除或几乎完全清除 (银屑病皮损面积和严重程度指数 [PASI] 实现 90% 至 100% 改善, 即 PASI 90 至 PASI 100 缓解)。该分析还显示,在复治期间,未观察到抗 secukinumab 抗体的产生。

FDA 批准 2017 首款糖尿病复方药

近日, FDA 批准了一款治疗 2 型糖尿病的新型复方药 Qtern, 结合饮食运动, 用于改善血糖控制, 适用人群是针对: 既往加用过“达格列汀和/或沙格列汀”药物控制血糖仍不理想的患者。Qtern 是美国 FDA 在 2017 年批准的首款糖尿病复方药, 不过它先于 2016 年 7 月在欧盟已获批上市。由阿斯利康 (AstraZeneca) 申请上市的 Qtern, 是一种固定剂量复方单片, 由“达格列净 (dapagliflozin) 10mg+沙格列汀 (saxagliptin) 5mg”复合而成。

罗氏重启 gantenerumab 晚期临床研究

最近罗氏宣布今年将开始两个粉状蛋白抗体 gantenerumab 的 III 期临床, 将招募早期和无症状高危 AD 病人, 这是现在业界比较公认最有可能看到疗效的人群。Gantenerumab 两年前曾失败一个针对早期 AD 病人的 III 期临床并一度搁浅这个药物, 去年百健的类似药物 aducanumab 在一个 I 期临床显示较好疗效后罗氏对 gantenerumab 态度有所改变。

政策动向

中国启动“天梯计划” 将建万人规模 3D 肿瘤数据库

3月1日,首届“肿瘤基因组与精准免疫治疗”高峰论坛在上海举行,国内首个专为肿瘤免疫治疗而发起的基因组合作计划“天梯计划”也在本次论坛上正式发布。

“天梯计划”由聚焦肿瘤基因组和免疫治疗的领先技术企业裕策生物发起,中国工程院院士詹启敏担任专家顾问委员会主任委员,该基因组合作计划,旨在利用基因检测和大数据分析,调动免疫系统抗击癌症能力,加速癌症治疗研究,实现治愈癌症的登月壮举,建设合作、互利、共赢的抗癌“天梯”。基因免疫是“天梯计划”的核心,“天梯计划”将积极地与肿瘤研究机构和专家、医院机构和临床医生以及药企等展开合作。

预计到2020年,“天梯计划”将实现“两库一标”的战略目标。

所谓即“两库一标”,第一个库是指国内首个万人级别的3D肿瘤数据库。基于数据库的挖掘和分析,将能够为以PD-1药物

为代表的免疫检验点抑制剂治疗建立疗效预测的方法和标准,为细胞免疫治疗建立肿瘤特异性抗原(neoantigen)的检测方法和标准,为免疫治疗技术的研发和发展奠定基础。进而指导部分患者进行精准、个性化的免疫治疗,提升临床治疗效果,为精准免疫治疗积累经验。

第二个库是指国内首个专业全面、更新及时的肿瘤免疫知识库。包括与肿瘤免疫治疗相关的最新技术进展、临床试验、临床案例、行业动态等信息,能够为行业提供最新的技术进展和行业动态,以促进行业技术进步和共同发展,非专业人士则能够从中获取最新的临床和技术动态,促进免疫治疗、基因检测技术的科普教育。

“一标”是指建立国内首个开源、开放的肿瘤免疫治疗基因检测评测体系和标准。集中行业力量,共同解决相关技术难点和痛点,从而指导行业内各机构有效地开展标准检测流程。

