

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第18期
(总第18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 Res: 新化疗药物特异性杀伤抗药肿瘤.....	2
Nat Commun: 成功应用干细胞疗法延缓小鼠亨廷顿氏病进展	2
Nat Bio: 开发穿过血脑屏障进行基因治疗的新方法	3
Nat Chem Biol: 铜或提供肥胖研究新靶点	3
Immunity: 自然杀伤细胞也有记忆力	4
Cell: 酶 DNASE1L3 或可用来治疗狼疮等自身免疫疾病.....	4
J Immunol: MMP-25 金属蛋白酶调节 NF-KB 信号	5

新药研发

FDA 批准首个霍乱疫苗 Vaxchora	6
欧盟批准罗氏 Avastin 联合 Tarceva 一线治疗 EGFR 激活突变型 NSCLC	6
英国上市首个遗传性凝血因子 X 缺陷药物 Coagadex	6
国内首个第三代 EGFR 抑制剂艾维替尼正式提交 II/III 期临床申请	6

(周刊 , 内部参考)

前沿进展

Cancer Res :新化疗药物特异性杀伤抗药肿瘤

美国和韩国的科学家们发现一种具有基因毒性的小分子能够对存在 DNA 错配修复机制缺陷的癌细胞发挥特异性杀伤作用。该研究为癌症的精准治疗提供了一种新选择。

研究人员利用具有基因毒性的小分子干扰癌细胞的分裂是开发化疗药物的一个主要目标,但是存在 DNA 错配修复缺陷的癌细胞会对大多数传统化疗药物产生抵抗。在这项最新研究中,研究人员发现一种叫做 baicalein 的小分子能够特异性杀伤存在 DNA 错配修复缺陷的癌细胞。

他们首先发现 baicalein 能够优先结合发生错配的 DNA,并通过错配修复依赖性机制诱导 DNA 损伤应答。MutS α 是参与 DNA 错配修复的一个关键蛋白,研究人员发现在存在 MutS α 的细胞中,baicalein 能够与 MutS α 结合解除其与 CHK2 的相互作用导致 S 期停滞以及细胞存活。但在缺失 MutS α 的癌细胞中,由于 baicalein 的存在以及 MutS α 的缺失导致癌细胞无法正常进行 DNA 错配修复,细胞内出现大量 DNA 双链断裂,进而导致了细胞凋亡的发生。

除此之外,研究人员还在异种移植肿瘤小鼠模型中检测了 baicalein 的作用,发现 baicalein 同样能够对缺失 MutS α 的癌细胞发挥特异性杀伤作用,导致肿瘤萎缩。他们还在结肠特异性敲除 MSH2 的小鼠中建立 AOM-DSS 诱导的结肠肿瘤,随后用 baicalein 进行治疗,也可以抑制肿瘤的生长。

总的来说,这项研究发现 baicalein 对于存在 DNA 错配修复机制缺陷的癌细胞具有

特异性杀伤作用,或将为患有该类肿瘤的病人提供一个更好的治疗选择。

A novel
chemotherapeutic agent
to treat tumors with DNA
mismatch repair deficiencies

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/06/04/0008-5472.CAN-15-2974.long>



Nat Commun : 成功应用干细胞疗法延缓小鼠亨廷顿氏病进展

美国罗切斯特大学研究人员成功地利用健康人类脑细胞延缓了亨廷顿氏病小鼠模型的疾病进展,缓解了疾病症状。

在这项最新研究中,研究人员利用胚胎干细胞以及从脑组织中获得神经胶质祖细胞进行了一系列实验,他们将分离得到的细胞植入亨廷顿小鼠模型的纹状体,与之前研究结果一致,研究人员观察到神经胶质祖细胞分化形成的星形胶质细胞逐渐替代了原来的神经胶质细胞,这样小鼠就同时存在了自身的神经元细胞和健康的人类神经胶质细胞。研究表明人类神经胶质细胞能够使小鼠的神经元细胞保持更加健康的状态,并且还可以延长小鼠的存活时间,小鼠的行为、记忆和运动能力也表现得更好。

与之相反,如果将携带致病突变的人类神经胶质细胞植入健康小鼠,就会导致小鼠出现亨廷顿氏病的症状。研究人员认为健康的人类神经胶质细胞能够通过正常的信号功能稳定甚至挽救神经元功能。他们发现健康的人类神经胶质细胞能够重新建立正常的钾离子摄取,因此恢复正常的神经元活性,阻止神经元细胞因过度兴奋而发生死亡。

研究证明一旦植入神经胶质祖细胞,分化形成的神经胶质细胞就会在脑部迁移和增殖,因此这项研究为延缓和治疗亨廷顿氏病提供了一种新的潜在方法。

Human glia can both induce and rescue aspects of disease phenotype in Huntington disease
<http://www.nature.com/ncomms/2016/160607/ncomms11758/full/ncomms11758.html>

Nat Bio : 开发穿过血脑屏障进行基因治疗的新方法

美国加州理工大学神经科学家利用工程方法获得了一种能够穿过屏障的无害病毒,可以将治疗药物送达脑部。

研究人员选择病毒作为工具的原因在于病毒本身非常小,并且它们非常善于进入细胞并劫持宿主细胞的 DNA。同时它们还具有蛋白质外壳,能够装载药物或者基因治疗工具并进行运输。为了找到能够进入脑部的合适病毒,研究人员对一株腺相关病毒进行了工程改造,获得许多外壳结构存在轻微改变的突变病毒。随后他们将改造后的突变病毒注入小鼠体内,一周之后筛选能够成功进入脑部的突变病毒,其中一种命名为 AAV-PHP.B 的病毒能够非常可靠地穿过血脑屏障。

随后,研究人员进行了进一步研究,检测该突变病毒能够作为基因治疗的载体发挥作用。他们将携带 GFP 编码基因的病毒注入小鼠血液,一旦到达脑部,病毒携带的 GFP 编码基因就会进入神经元细胞,研究人员观察到该病毒成功侵入大多数脑细胞,并且 GFP 的发光效果持续了长达一年。

这项不需要使用侵入性方法就能将基因送达脑部的新技术将会成为一种非常有用的研究工具,并且在临床应用方面也蕴含巨大潜力。

Cre-dependent selection yields AAV variants for widespread gene transfer to the adult brain

<http://www.nature.com/nbt/journal/v34/n2/full/nbt.3440.html>

Nat Chem Biol : 铜或提供肥胖研究新靶点

美国能源部劳伦斯伯克利国家实验室和加利福尼亚大学的研究人员通过研究发现,铜或许在脂肪代谢中扮演着重要的角色。

研究者发现铜可以帮助代谢脂肪细胞,以便脂肪代谢产物可以被机体作为能量使用;因此铜就扮演了一种调节子的角色,铜的水平越高,脂肪代谢水平就越高,而且研究者认为非常有必要去研究,是否营养物质的缺失和机体肥胖及患肥胖相关疾病的风险直接相关。

研究者对患威尔逊氏病的小鼠进行研究分析发现,相比对照小鼠而言,在患病小鼠机体中,铜的异常积累往往会伴随着小鼠肝脏中较低的脂肪水平,同时研究者还指出,患病小鼠机体中白色脂肪组织通常含有较低水平的铜。随后研究人员利用可以诱导脂质降解的激动剂一异丙肾上腺素来处理威尔逊氏病小鼠,脂质降解过程就是将脂肪破碎成为脂肪酸的过程,该过程往往是通过环腺苷酸信号通路(cAMP)来完成的,研究者发现,相比对照而言,患病小鼠表现出了较低的脂肪降解活性。

随后研究者进行了细胞培养实验来揭示铜影响脂质降解作用的机制,他们利用电感耦合等离子体质谱(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)来测定脂肪组织中铜的水平,结果发现,铜可以结合一种磷酸二酯酶 3(PDE3)的酶类,该酶可以同 cAMP 结合,从



而阻断 cAMP 的促脂肪破碎降解能力。

研究者认为,发现铜和脂肪代谢之间的关联让他们非常振奋,大脑中铜的水平较高,而近来很多研究都发现,铜可以通过扮演一种制动器的角色来帮助脑细胞间进行交流。研究者 Chang 最初的研究就是阐明铜对神经细胞间交流的作用,本文研究了铜对脂肪代谢及其它生物学途径的重要作用。

Copper regulates cyclic-AMP-dependent lipolysis

<http://www.nature.com/nchembio/journal/vaop/ncurrent/full/nchembio.2098.html>

Immunity : 自然杀伤细胞也有记忆力

波恩大学等机构的研究人员通过研究解析了机体免疫系统如何特异性地攻击皮肤色素细胞,此前研究认为,这种所谓的自然杀伤细胞对机体自身的组织并没有免疫记忆功能,然而本文研究中,研究人员发现,当这些特殊的免疫细胞频繁与接触性变应原接触时就会对色素细胞进行记忆。

研究者指出,在免疫系统攻击色素细胞之前,免疫系统鉴别暴露于莫诺苯宗中的色素细胞的往往具有一定危险性,而这其中所涉及的相关机制研究者目前并不清楚。莫诺苯宗对于色素沉着的皮肤往往具有一种接触敏感效应,从原则上讲,单独使用该物质并没有任何活性,仅当莫诺苯宗靠近酪氨酸酶时才会在色素细胞中产生所谓的半抗原,随后半抗原就会特异性地激活机体免疫系统,通过在多个时间点对啮齿类动物应用低剂量的莫诺苯宗,研究者就在小鼠机体中阐明了具体的分子机制。

该研究结果表明,自然杀伤细胞可以产生一种长效的免疫反应来抵御机体自身的色素细胞(包括恶性黑色素瘤细胞),研究者通过对不能形成功能性 T 细胞和 B 细胞的小鼠得出了上述结论,然而在动物的皮毛

上还会出现斑点,而此前转移性的黑色素瘤细胞却被破坏了,因为小鼠机体的自然杀伤细胞会记住并且攻击小鼠机体的色素细胞。

为了寻找机体发生的免疫反应,免疫检查点就必须先给“亮绿灯”,即产生 NLRP3 炎性小体, NLRP3 炎性小体是一种复杂的蛋白质,其可以整合巨噬细胞和特异性吞噬细胞中的多个信号信息,一旦被开启,巨噬细胞就会决定是否包括自然杀伤细胞在内的免疫细胞会接受出发命令。如果研究者使得检查点功能丧失,莫诺苯宗诱导的酪氨酸酶半抗原就不能诱发其所想要的免疫反应了。

本文研究结果或可帮助开发治疗恶性黑色素瘤的新型疗法,同时研究者也揭示了一种新型类型的免疫反应,或为后期阐明引发白癜风的分子原因及事件提供一定线索和帮助。

Inflammasome-Dependent Induction of Adaptive NK Cell Memory

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761316301625>

Cell : 酶 DNASE1L3 或可用来治疗狼疮等自身免疫疾病

美国纽约大学朗格尼医学中心等机构的研究人员发现,当细胞死亡时,一种酶能够降解释放到血液中的 DNA 可能是狼疮中炎症的一种主要的触发物。

这项研究以哺乳动物细胞持续的和健康的周转为对象,研究人员发现酶 DNASE1L3 在正常情形下消化从细胞破碎时释放出来的微粒中的 DNA,因而阻止狼疮产生。

如果没有 DNASE1L3 阻止 DNA 积累,那么 DNA 的积累会触发免疫细胞产生抗体,这些抗体夺取并移除这种 DNA。这样的抗体当与 DNA 结合形成复合物后,进入动脉

壁和组织中,这会导致炎症出现,这种炎症对血管、皮肤、关节和肾脏造成损害,而这些损害是狼疮最严重形式——系统性红斑狼疮——症状的一部分。

研究人员特别通过经过基因改造培育出缺乏 DNASE1L3 编码基因的小鼠,能够重建狼疮疾病过程,包括抗 DNA 抗体形成和肾脏炎症产生。

研究也证实缺乏 DNASE1L3 基因或者 DNASE1L3 基因不能发挥功能的病人含有

大量的循环 DNA,并且产生针对它的抗体,而且这样的抗体也在大多数狼疮病人体内存在。这就会为开发出一种新的疗法提供一种潜在的途径,包括可能将 DNASE1L3 作为药物进行服用。

Digestion of Chromatin in Apoptotic Cell

Microparticles Prevents Autoimmunity

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416305852>

J Immunol : MMP-25 金属蛋白酶调节 NF-KB 信号

西班牙奥维耶多大学发现 MMP-25 金属蛋白酶能够介导 LPS 引起的 NF-KB 的激活以及炎症反应。

首先,作者构建了 MMP-25 缺失突变型小鼠,并验证了其 MMP-25 的表达。进一步,作者通过血液检测发现突变小鼠患有高丙种球蛋白血症,而且其体内的 IL-1a 的表达量相应较低。

为了研究 MMP-25 在天然免疫中的作用,作者向野生型小鼠与突变体小鼠分别注入了 LPS 进行刺激,结果显示,突变体小鼠

受到 LPS 刺激后的存活率明显高于对照组。另外,突变体小鼠肺部的炎症损伤程度较对照组也明显降低。这说明 MMP-25 对于炎症反应的发生具有正向的调控作用。

进一步,作者发现突变体小鼠的巨噬细胞在受到 LPS 刺激后 NF-KB 的激活受到了抑制。另一方面,作者通过体外实验发现 MMP-25 能够促进 TRAF6 的泛素化。以上实验证明 MMP-25 能够促进 TRAF6 的泛素化,从而介导 LPS 引起的 NF-KB 的激活以及炎症反应。

MMP-25 Metalloprotease Regulates Innate Immune Response through NF-kB Signaling

<http://www.jimmunol.org/content/early/2016/06/01/jimmunol.1600094.full.pdf+html>

药物研发

FDA 批准首个霍乱疫苗 Vaxchora

FDA 近日批准了首个可预防霍乱的疫苗产品 Vaxchora, 该疫苗适用于计划前往霍乱受灾国家和地区旅行的 18 岁-64 岁成人, 预防由血清群 O1 霍乱弧菌(Vibrio cholerae) 引发的霍乱。Vaxchora 由百慕大 PaxVax Bermuda 公司开发, 之前, FDA 已授予 Vaxchora 快车道地位和优先审查资格。

欧盟批准罗氏 Avastin 联合 Tarceva 一线治疗 EGFR 激活突变型 NSCLC

瑞士制药巨头罗氏 (Roche) 抗癌管线近日在欧盟监管方面传来喜讯, 欧盟委员会已批准安维汀 (Avastin, 通用名: bevacizumab, 贝伐单抗) 联合特罗凯 (Tarceva, 通用名: erlotinib, 厄洛替尼) 一线治疗携带表皮生长因子受体 (EGFR) 激活突变的不可切除性晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。此次批准, 也标志着 Avastin 与其他靶向疗法组合方案在监管方面收获的首个批文。

英国上市首个遗传性凝血因子 X 缺陷药物 Coagadex

英国生物制药公司 Bio Products Laboratory (BPL) 的 Coagadex 在英国批准上市, 这是英国首个获批的治疗罕见出血性疾病——遗传性凝血因子 X 缺陷症的药物。Coagadex 是首个针对于这种特定遗传疾病、具有高度安全性和有效性的临床药物, 能够有效改善患者的治疗效果和生活质量。

国内首个第三代 EGFR 抑制剂艾维替尼正式提交 II/III 期临床申请

日前, 杭州艾森医药研究有限公司正式向国家新药审评中心提交马来酸艾维替尼 I 期临床总结报告, 并申请开展 II/III 期临床研究。该药物的开发实现了一个新的里程碑, 即它是我国第一个进入临床研究的具有完全自主知识产权的原创第三代 EGFR 抑制剂。该药主要用于治疗第一代 EGFR 靶向药物使用后耐药的非小细胞肺癌, 已获国家十二五新药创制重大项目支持。