

上海市协同创新中心

上海交通大学医学院转化医学协同创新中心



上海交通大学医学院转化医学协同创新中心作为上海市教委知识服务平台于2012年底通过市教委筹建验收，2014年6月顺利通过中期检查并获批为上海市协同创新中心。中心以上海交通大学医学院为核心单位，组建了药理学与代谢组学、分子影像学、靶标发现与新药筛选、系统药理学与化学信息学、药物设计与合成分析5个新药临床前研究平台和知识服务型团队。通过协同相关附属医院以及国家GCP平台、相关科研院所和行业产业部门，开展转化医学战略规划研究、十大重要疾病的生物样本库建设、知识产权与成果转化服务、新药临床试验、医疗器械及医用材料研发、重要疾病/药效生物标志物发现、医疗大数据研究等相关工作。以生物医药产业和重大疾病个性化医学需求为导向，支持了一大批具有开发和应用前景的转化医学和精准医学课题。通过机制创新、资源整合和国家千人计划人才的引进，有力促进学-研-产的互动，努力建设成为具有一定国内外影响的学术高地和对行业发展有重要贡献的基地。

前沿

PNAS: 发现预测抗癌药物疗效的新型标志物

美国匹兹堡大学医学院的研究人员使用下一代测序技术，分析了一系列不含任何已知突变的甲状腺乳头状癌患者的肿瘤组织。结果发现大部分肿瘤都有一种基因突变，涉及 *THADA* 基因与另一个此前未知的 *IGF2BP3* 相邻基因的融合，结果导致 *IGF2BP3* 的含量升高。*IGF2BP3* 是 *IGF1R* 蛋白信号通路的重要组成部分，而该信号通路在肿瘤形成及生长中发挥重要作用。此后，通过研究其他常见肿瘤，发现在5%~15%的肿瘤中 *IGF2BP3* 的含量升高。随后研究人员通过细胞及动物模型验证了 *IGF1R* 抑制剂对肿瘤生长的抑制作用。

Panebianco F, Kelly LM, Liu P, et al. *THADA* fusion is a mechanism of *IGF2BP3* activation and *IGF1R* signaling in thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(9): 2307-2312.

Cell: 新型基因突变为癌症诊断和治疗提供思路

美国威尔康奈尔医学院和纽约基因组中心在癌细胞内发现了1种新的基因突变类型，或为了解癌症起源提供线索，同时也为开发新疗法提供靶点。

研究人员对几个公共数据库中肿瘤样本的基因序列信息进行了分析，着重研究基因组中占98%的非蛋白编码区域，发现肺癌样本的基因组中最常见的indel突变区域位于编码表面活性蛋白的基因中；对12种其他类型癌症的基因组进行分析，发现在肝脏、胃和甲状腺肿瘤中存在类似的模式。在每种癌症中，非编码indel突变都会聚集在对器官功能非常重要的基因上，但是这些基因之前未被发现与癌症有关。

Imielinski M, Guo G, Meyerson M, et al. Insertions and deletions target lineage-defining genes in human cancers. *Cell*, 2017, 168(3): 460-472.

NEJM: 单克隆抗体治疗恶性白血病疗效或明显优于化学疗法

来自21个国家101个研究中心的研究人员进行了一项 *blinatumomab* 治疗急性淋巴细胞白血病的III期临床试验。结果表明，*blinatumomab* 比标准的化学疗法更为有效。

Blinatumomab 是 Amgen 公司开发的一种单克隆抗体药物，能够通过同时结合特殊细胞毒性T细胞和B细胞来发挥作用，从而促进患者机体健康的T细胞有效识别并且清除癌症干细胞。研究者让405名18岁及以上的患者指定接受 *blinatumomab* 治疗，结果表明 *blinatumomab* 治疗组患者的总体生存期明显延长，患者治疗后12周内的疾病缓解率提高，副作用率也降低。

Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. *Blinatumomab* versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 836-847.

PNAS: 发现参与多种疾病发生的关键激酶

新西兰奥塔哥大学等机构的研究人员发现了参与多种疾病（如帕金森病、胃癌以及黑色素瘤等）发生过程的关键因子——细胞凋亡信号调节激酶1（ASK1）蛋白。研究人员通过晶体学研究确定了ASK1的分子结构，并通过生化实验对该蛋白的功能进行了分析。研究发现，ASK1的槽状结构能够帮助控制蛋白表达被开启的机制，而且ASK整个家族可能都具有这样的特性。研究者认为这项研究能够帮助理解细胞在应激状态下或发生损伤时如何诱发机体产生反应。ASK1激酶中的槽状结构能够同特殊化合物结合，深入地理解这些化合物与槽状结构结合的分子机制有望能开发出更好的药物。

Weijman JF, Kumar A, Jamieson SA, et al. Structural basis of autoregulatory scaffolding by apoptosis signal-regulating kinase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(11): E2096-E2105.



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了细胞核的核纤层 (lamina) 结构。该结构使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。

研究团队利用低温电子断层扫描术研究了小鼠的成纤维细胞, 其核纤层蛋白网络结构厚约 14 nm, 直接位于核膜的核孔复合物下方, 由密集堆积的区域组成。核纤层蛋白丝的构成单元是 A 型和 B 型核纤层蛋白。核纤层蛋白由长柄结构和球状结构域组成。核纤层蛋白编码基因中发生的单个突变会导致多种严重的疾病, 如早衰症、肌肉萎缩症、脂肪代谢障碍和神经病变。该方法有助于研究者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手段奠定基础。

Turgay Y, Eibauer M, Goldman AE, et al. The molecular architecture of lamins in somatic cells. *Nature*, 2017, 543(7644): 261-264.

Nature: 利用 CRISPR/Cas9 构建出更有效的 CAR-T 细胞

美国斯隆凯特林癌症纪念中心的研究人员利用 CRISPR/Cas9 技术构建出更有效的嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T 细胞), 从而增强小鼠体内的肿瘤免疫排斥。该发现揭示了 CAR 免疫疗法的一些细节, 并且突出强调了利用 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术推动癌症免疫疗法的潜力。

研究人员证实 CRISPR/Cas9 技术能够运送 *CAR* 基因到 T 细胞基因组中非常特异性的位点上, 这种精准的方法能够更有效地构建出 CAR-T 细胞。利用 CRISPR/Cas9 技术开展的首批临床试验目前处于规划阶段, 研究团队旨在在临床试验中探究这些利用 CRISPR/Cas9 构建出的 CAR-T 细胞的安全性和疗效。

Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature*, 2017, 543(7643): 113-117.

药物

FDA 批准首个迪谢内肌营养不良的类固醇药物 Emflaza

FDA 批准 Marathon 制药公司的罕见病药物 Emflaza (deflazacort), 用于 5 岁及以上迪谢内肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 患者的治疗。此次批准, 使 Emflaza 成为全球获批治疗 DMD 的首个皮质类固醇药物, 同时也是全球获批治疗 DMD 的第 2 款药物。

FDA 受理首个肿瘤代谢药物 Enasidenib

FDA 将受理 Celgene 和 Agios 公司的变异 IDH2 抑制剂 enasidenib (曾用名 AG-221) 的上市申请, 适应证为 IDH2 变异复发、难治型急性粒细胞白血病。雅培的 IDH2 变异试剂盒也同时递交申请。在 209 人参与的 I / II 期临床试验中, enasidenib 产生 37% 的应答率, 其中 18% 完全应答。如果获批, enasidenib 将是第一个针对肿瘤代谢的抗癌药物。

FDA 批准 2017 首款糖尿病复方药

FDA 近日批准了阿斯利康一款治疗 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, 适用人群是既往加用过“达格列汀 (dapagliflozin) 和 / 或沙格列汀 (saxagliptin)”药物控制血糖仍不理想的患者。Qtern 是 FDA 在 2017 年批准的首款糖尿病复方药, 不过其已于 2016 年 7 月在欧盟获批上市。Qtern 是一种固定剂量复方单片, 由 10 mg dapagliflozin 和 5 mg saxagliptin 复合而成。

FDA 批准 CDK4/6 抑制剂 Ribociclib

继辉瑞 Ibrance 之后 FDA 批准了第 2 个 CDK4/6 抑制剂——诺华的 ribociclib (Kisqali), 与芳香酶抑制剂联用作为一线药物治疗 HR 阳性 /HER2 阴性绝经后妇女晚期转移性乳腺癌。在此之前 Kisqali 获得 FDA 突破性药物地位和优先审评资格。

政策

欧洲发布癌症控制最新指南

由欧盟共同创建的旨在改善欧洲癌症控制状况的 CanCon 近日发布了一项新指南, 旨在节约对抗癌症过程中消耗的人力、财力和时间。这项由全球 126 个合作机构的肿瘤学专家共同撰写的在线指南“European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control”为全欧洲的癌症护理专业人员及决策者提供了关于更好地护理癌症患者的建议。这项指南包括了详细的生存保险计划、集成与社区护理建议书、基于证据的癌症筛查项目建议等。与这项指南一起发布的还有一系列政策性文章, 内容囊括了肿瘤基因组学、欧洲癌症控制目标、医疗卫生干预、预防结果的影响评估系统及欧盟癌症控制的经费支出等。

中国启动基因组合作计划

2017 年 3 月 1 日, 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”在首届“肿瘤基因组与精准免疫治疗”高峰论坛上正式发布。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, 实现治愈癌症的目标, 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, 预计到 2020 年, 将实现“两库一标”的战略目标。第一个库是指国内首个万人级别的 3D 肿瘤数据库。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。“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。