

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

Sci Transl Med: 揭示胰腺癌治疗新方法

澳大利亚悉尼加文医学研究所等机构揭示出一种治疗胰腺癌的新方法，能使肿瘤周围组织软化及对化疗做出更大的反应。

研究者以小鼠和胰腺癌患者样品为实验对象，利用ROCK蛋白抑制剂法舒地尔(Fasudil)对胰腺肿瘤进行预处理，使肿瘤周围的组织松弛，软化肿瘤，随后使用胰腺癌标准化疗药物治疗。经过上述连续治疗方法，发现肿瘤细胞的存活时间加倍，并且观察到癌细胞不易扩散至肝脏等器官。利用血液中的荧光量子点研究了肿瘤周围血管，观察到在利用法舒地尔处理后，量子点从肿瘤附近的血管中释放，表明血管发生了泄漏。更重要的是，研究人员证实一些胰腺癌要比其他胰腺癌对该连续治疗方法具有更好的反应。利用来自澳大利亚胰腺癌基因组计划的胰腺癌样品，研究小组开发出一种自动化肿瘤组织分析方法来预测一种胰腺癌对这种疗法的反应性。

Vennin C, Chin VT, Warren SC, et al. Transient tissue priming via ROCK inhibition uncouples pancreatic cancer progression, sensitivity to chemotherapy, and metastasis. *Sci Transl Med.* 2017, 9(384). DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8504.

Mol Cell: 发现乳腺癌产生药物抵抗的关键分子

美国加利福尼亚大学等机构的科学家们发现白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可能是导致雌激素驱动乳腺癌出现药物抵抗的关键分子，该发现或打开开发乳腺癌新治疗方法的大门。

研究人员发现IL-1 β 和TNF- α 能够开启改变雌激素受体(ER)形态的信号途径，这种现象可以驱动他莫昔芬的抵抗；还发现在缺少雌激素的情况下，这些细胞因子对ER的改变能够诱导乳腺癌细胞的生长。借助X射线晶体成像技术，研究人员在原子水平获得了ER的结构形态，发现了ER形状的变化如何发生以及该过程如何被阻断。相同机制还可以解释HER2等其他促生长因子以及某些侵袭信号如何引起癌细胞对抗激素疗法的抵抗。

Stender JD, Nwachukwu JC, Kastrati I, et al. Structural and molecular mechanisms of cytokine-mediated endocrine resistance in human breast cancer cells. *Mol Cell*, 2017, 65(6): 1122-1135.

Nature: 发现肠道微生物分解复杂糖类的新功能

英国纽卡斯尔大学等机构发现了人体肠道微生物的新功能，即来自人体肠道的单一微生物具有降解饮食中较复杂的碳水化合物的能力。而在此之前研究认为只有成群的细菌具有该能力。该单一微生物含有几个基因，编码蛋白质的功能未知。研究人员发现了这些基因中的7个基因可以产生糖苷酶，促进复杂碳水化合物鼠李半乳糖醛酸聚糖(RG-II)的分解。这7个基因中的每一个都是一个新的酶家族的基本成员，其中3个可以破坏糖苷键。而糖苷键在此前被认为对生物学攻击不敏感，因此这些酶表现出了新的催化功能。

Ndeh D, Rogowski A, Cartmell A, et al. Complex pectin metabolism by gut bacteria reveals novel catalytic functions. *Nature*, 2017, 544(7648): 65-70.

Science: 开发 DART 方法运送药物到特定神经元

美国杜克大学和霍华德·休斯医学研究所的研究人员开发出一种称作DART(drugs acutely restricted by tethering)的方法，将药物运送到大脑中的特定类型的神经元。

研究中，DART揭示出帕金森病模式小鼠中的行动困难如何由AMPA受体(AMPA)控制。DART的工作机制是对一种特定类型的细胞进行基因编程，使之表达来自细菌的一种惰性酶HaloTag。当研究人员注射一种AMPA阻断药物时，HaloTag捕获这种药物并将其附着在特定细胞的表面上。将HaloTag分别附着在基底神经节中的D1和D2神经元，发现运送至D1神经元中不会产生任何效果；而当药物仅运送至D2神经元中时，帕金森病小鼠的运动变得更加频繁和更加快速，接近于正常小鼠。

利用DART方法，能够独自操纵运动功能障碍的影响因素，从而提供首个证据证实帕金森病的运动功能障碍是由D2神经元中基于AMPA的放电因素引起的。而利用完全关闭神经元的细胞特异性方法无法发现这种细微差别。

Shields BC, Kahuno E, Kim C, et al. Deconstructing behavioral neuropharmacology with cellular specificity. *Science*, 2017, 356(6333). DOI:10.1126/science.aaj2161.



Nat Commun: 发现肿瘤坏死因子能够调控血压

加拿大多伦多大学等机构的研究人员发现了肿瘤坏死因子 (TNF) 是小血管功能的主要调节因子。

研究人员发现 TNF 通过一种已知的、但非传统的机制调节血管收缩。它不通过 TNF 受体激活传统的正向信号, 而通过启动反向信号直接传输到平滑肌细胞中进行调节。这是首次发现免疫系统之外的反向信号可以调节重要的生理过程。研究还发现 TNF 在小的阻力动脉中扮演力学感受器的角色, 可以感受血压的改变; 随后 TNF 可以启动一系列生化过程影响血管的收缩。研究者发现 TNF 控制着血压, 同时干扰 TNF 信号的药物会显著降低血压。由于 TNF 几乎在所有细胞中均有表达, 而这些细胞都对机械力敏感, 因此这项发现可能也适用于心血管系统之外的其他组织和细胞。未来的研究将探索体内受 TNF 影响的其他重要过程。

Kroetsch JT, Levy AS, Zhang H, et al. Constitutive smooth muscle tumour necrosis factor regulates microvascular myogenic

responsiveness and systemic blood pressure. Nat Commun, 2017, 8: 14805.

Cell: 新化合物有望治愈 2 型糖尿病

美国哈佛医学院等机构的科学家设计和优化了一类新的降低葡萄糖产量的化合物 SR-18292, 通过降低血液中的葡萄糖水平, 增加胰岛素敏感性和改善葡萄糖平衡, 显著改善糖尿病动物模型的健康状况。

该化合物能够修饰过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC-1 α) 蛋白, 该蛋白质在能量平衡中起关键作用。研究团队在筛选过程中获得几个潜在的候选化合物, 发现 SR-18292 具有诱导乙酰化的能力, 并具有良好的药物性质, 故将其用于 2 型糖尿病的动物模型。

Sharabi K, Lin H, Tavares CD, et al. Selective chemical inhibition of PGC-1 α gluconeogenic activity ameliorates type 2 diabetes. Cell, 2017, 169(1): 148-160.

药物

FDA 批准首个亨廷顿病氘代新药

2017 年 4 月, 以色列 Teva 制药公司宣布美国 FDA 已经批准了该公司新药产品 AUSTEDO (deutetrabenazine) 片剂用于治疗与亨廷顿病相关的“舞蹈症症状 (chorea)”。AUSTEDO 是 FDA 批准的第一个氘代产品, 也是获得 FDA 批准的针对亨廷顿病的第二个药物。

FDA 批准首款原发进展型多发性硬化药物 Ocrevus

2017 年 3 月, FDA 批准了罗氏的 CD20 抗体、多发性硬化症药物 ocrelizumab (Ocrevus) 用于治疗复发缓解型多发性硬化 (RRMS) 和原发进展型多发性硬化 (PPMS)。III 期临床试验结果显示, Ocrevus 能够将 PPMS 患者的恶化风险降低 25%。这是 FDA 批准的第一个 PPMS 药物。

FDA 批准首个治疗中重度特应性皮炎的靶向生物疗法

法国赛诺菲与合作伙伴再生元近日宣布, FDA 已批准 Dupixent (dupilumab) 注射液用于外用处方药无法充分控制病情或不适合这些药物治疗的中度至重度特应性皮炎成人患者。此次批准, 使 Dupixent 成为首个也是唯一获批治疗中重度特应性皮炎的生物制剂。

FDA 批准首个治疗罕见皮肤癌药物

2017 年 3 月, FDA 宣布加速批准由德国默克与辉瑞共同研发的 PD-L1 抗体 Bavencio (Avelumab) 上市, 用于治疗罹患转移性梅克尔细胞癌 (MCC) 的成人与 12 岁以上儿童, 包括那些先前未经化疗治疗的患者。Avelumab 是 FDA 批准的首个治疗 MCC 的药物, 同时也是第二个获得 FDA 批准的 PD-L1 抗体药物。

帕金森病首批免疫疗法将进入 II 期临床

美国生物技术公司 Prothena 与罗氏合作研发的针对帕金森病的单抗药物 PRX002 将进入 II 期临床试验。Prothena 已经完成了在帕金森病患者中的 Ib 期临床试验, 试验主要数据已于 2016 年 11 月公布, 是帕金森病免疫疗法研发中第一次公布的临床数据。试验发现 PRX002 能够迅速进入患者脑部, 并减少 α -突触核蛋白 (α -synuclein), 尤其是聚积的 α -synuclein 水平; 患者血清中 α -synuclein 的浓度下降 97%。此外, 该药物也展示了良好的安全性和耐受性。II 期临床将于 2017 年第二季度开始, 试验将测试多个剂量的 PRX002 每个月注射 1 次能否改善患者的症状。

政策

癌前基因组图谱计划或将开启

2017 年 4 月在美国华盛顿举办的美国癌症研究协会年度会议 (AACR) 上, 研究人员讨论了如何对癌变前期病变组织的基因组进行测序。相关研究结果能够帮助研究人员确定合适的治疗方法, 并帮助开发新型疗法来阻断癌症发生恶性病变。

该研究计划已被列入未来癌症研究计划清单中较重要的位

置, 是一项开始对癌症研究领域进行完全研究的计划, 还是下一个癌症“大科学”研究项目中的一个计划, 同时该计划还能够借鉴癌症基因组图谱计划的研究策略。目前很多个人实验室已经接受了这一概念并进行了相关研究。

Ledford H. Hunt for cancer ‘tipping point’ heats up. Nature, 2017. DOI:10.1038/nature.2017.21759.