

第 63 期

2018 年 4 月 26 日

# 生物产业信息 E-讯刊



深圳市生命科学与生物技术协会

深圳市艾卫德创客发展促进中心

广东生物医药产业技术创新联盟

深圳市体外诊断产业技术创新战略联盟

## 目 录

一、新药上市.....	2
二、临床试验进展.....	3
三、投融资讯.....	3
四、政策法规.....	4
1、国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》 .....	4
2、国家卫健委要求患者安全实行两级责任制.....	5
3、6省发文：优先使用这些药品.....	7
4、又有两省 2018 年耗材“两票制”实行试点.....	8
5、国家最高层发令：全面推动通过一致性评价产品替代原研.....	9
五、科研进展.....	9
1、Nat Med 重磅！科学家发现强效广谱抗 HIV 抗体！单次注射保护 37 周！ .....	9
2、J Immuno：科学家发现对 B 细胞产生抗病毒抗体至关重要的蛋白质！ .....	10
3、杨森和百时美施贵宝联手开发新一代抗凝剂.....	11
4、Nature：科学家发现肿瘤有 7 种 EMT 状态，从而找出肿瘤转移的罪魁祸首！ .....	12
5、Stem Cell Rep：发现关键的干细胞调节因子可以延缓小肠癌生长！ .....	13

## 一、新药上市

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	时间	备注
<b>GOOFICE</b> <b>E</b>	elobixibat hydrate	日本卫 材	便秘治疗	日本	2018 年 4 月	GOOFICE 是全球首款获得国家 和地区批准上市的胆汁酸转运抑制 药物。
<b>Exparel</b>	布比卡因脂 质体注射用 混悬液	Pacira 制 药	术后局部镇痛	美国	2018 年 4 月	使 Exparel 成为用于 上肢手术（例如全肩关节置换 术，肩袖修补）的首个长效、单 剂量神经阻滞剂。
<b>Xgeva</b>	denosumab	安进	多发性骨髓瘤 （MM）患者预 防骨骼相关事件 （SRE）	欧盟	2018 年 4 月	在美国，FDA 于 今年 1 月 5 日批 准了 Xgeva 的一 项补充生物制品 许可（sBLA），扩 大该药用于实体 瘤骨转移患者预 防 SRE 的适应症， 纳入 MM 患者。
<b>Leukine</b> <b>e</b>	sargramosti m	Partner Therape utics	急性辐射综合征 造血异常 （H-ARS）	美国	2018 年 4 月	
<b>TAVALI</b> <b>SSE</b>	fostamatini b disodium hexahydrate	Rigel 制 药	治疗缓解不佳的 成年慢性免疫性 血小板减少症 （ITP）患者血小 板减少	美国	2018 年 4 月	
<b>Crysvit</b> <b>a</b>	burosumab	Ultragen yx （RARE） / Kyowa Kirin	一岁以上 X-连锁 低磷性佝偻病 （XLH）	美国	2018 年 4 月	

## 二、临床试验进展

药品名	企业	适应症	临床试验结果
	NovoCure		
<b>brivolidige (AYX1) (2期)</b>	Adynxx	用于缓解手术后疼痛	结果显示, 单次术前给予 brivolidige 不仅加速了受试者从疼痛中恢复, 还显著减少了阿片类药物的使用量。
<b>Lynparza (3期)</b>	阿斯利康和默沙东	转移性乳腺癌	Lynparza 显著延长了患者的 PFS (HR 0.58, 95%CI 0.43-0.80; p=0.0009, 中位 PFS 7.0 vs. 4.2 个月)
<b>Pozitotinib (2期)</b>	Spectrum Pharmaceuticals	EGFR 外显子 20 突变型非小细胞肺癌	前 11 名患者中, 确认的 ORR 为 64%。这 11 名患者的中位 PFS 在平均随访了 6.5 个月后还未达到。
<b>Upadacitinib (3期)</b>	艾伯维	类风湿性关节炎	upadacitinib 具有比安慰剂更好的 ACR20 疗效 (71%对 36%), 且在一系列次要终点上疗效优于阿达木单抗 (ACR50: 45%对 29%; ARC70: 25%对 13%; 临床缓解率: 29%对 18%)
<b>Cyramza (3期)</b>	礼来	二线治疗肝细胞癌	研究抵达了总生存期 (OS) 的主要终点, 和无进展生存期 (PFS) 的次要终点, 且安全性数据与之前的结果一致。
<b>Spiolto Respimat (3期)</b>	勃林格殷格翰	慢性阻塞性肺病 (COPD)	Spiolto Respimat 使中度至重度 COPD 急性加重 (exacerbation) 发生率降低了 7%
<b>Aimovig (3期)</b>	安进	偏头痛	Aimovig 治疗组每月偏头痛天数从基线下降至少 50% 的患者比例 (主要终点) 是安慰剂组的 2 倍多

## 三、投融资资讯

序号	企业	领域	领头机构	融资金额	投资阶段
1	深睿医疗	人工智能医疗应用	君联资本	1.5 亿人民币	B 轮
2	卡地美得	心血管医疗器械	中金启誉		B+轮
3	奇天基因	分子检测试剂盒	协立投资	数千万元	A 轮
4	蜂情科技	天然个人护理研	盛港投资	数百万人民币	天使轮
5	视见医疗	人工智能辅助医疗	深创投	6 千万人民币	A 轮
6	格微基因	分子诊断	红杉资本中国、思嘉建信基金	1100 万美元	A 轮

7	千麦医学检验	第三方独立医学实验室	康桥资本、汉富资本	亿元及以上人民币	C 轮
8	优仕美地	个性化高端医疗服务	Medtronic 美敦力	数千万人民币	A+轮
9	医学界	医生社区	亚东星辰	1.5 亿元人民币	B 轮
10	安诺柏德	癌症免疫疗法	协立投资	数千万人民币	B 轮
11	沃方科技	第三方医疗 AI 技术服务商	创客总部	数千万人民币	天使轮
12	瀚海基因	三代基因测序仪	同晟创投	2.18 亿人民币	A 轮
13	奥浦迈	动物细胞无血清培养基	达晨创投	数千万人民币	战略投资
14	爱博诺德	眼科医疗服务和产品	国药资本	为透露	C 轮
15	德美医疗	骨科手术器械	元生创投	数千万人民币	B 轮
16	迪英加	肿瘤活检切片大数据分析	IDG 资本	未透露	A 轮
17	帝迈生物	体外诊断设备、家用呼吸机	红杉资本中国	亿元及以上人民币	B 轮
18	百力司康	肿瘤靶向和免疫治疗药物	东方富海	数千万人民币	天使轮
19	微医	移动医疗平台	友邦保险	未透露	战略投资
20	华迈兴微	即时诊断设备	江诣创投	5000 万人民币	A+轮

## 四、政策法规

### 1、国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》

日前，国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》。

《意见》指出，改革完善仿制药供应保障及使用政策，事关人民群众用药安全，事关医药行业健康发展。要围绕仿制药行业面临的突出问题，促进仿制药研发，提升质量疗效，完善支持政策，推动医药产业供给侧结构性改革，提高药品供应保障能力，降低全社会药品费用负担，保障广大人民群众用药需求，加快我国由制药大国向制药强国跨越，推进健康中国建设。

《意见》提出，要促进仿制药研发，重点解决高质量仿制药紧缺问题。一是定期制定并

公布鼓励仿制的药品目录，引导企业研发、注册和生产。二是加强仿制药技术攻关，将鼓励仿制药品的关键共性技术研究列入国家相关科技计划。三是研究完善与我国经济社会发展水平和产业发展阶段相适应的药品知识产权保护制度，充分平衡药品专利权人与社会公众的利益。

《意见》提出，要突出问题导向，提升仿制药质量疗效。一是加快推进仿制药质量和疗效一致性评价工作，细化落实鼓励企业开展一致性评价的政策措施。二是提高药用原辅料和包装材料质量，开展相关标准制修订，加强研发，突破提纯、质量控制等关键技术。三是提高工艺制造水平，推动解决制约产品质量的瓶颈问题。四是深化药品审评审批制度改革，优化审评审批流程。完善注册申请标准，提高仿制药质量安全水平和上市审评审批效率。五是加强药品质量监管，加快建立覆盖仿制药全生命周期的质量管理和质量追溯制度，严肃查处数据造假、偷工减料、掺杂使假等违法违规行为。

《意见》提出，要完善支持政策，推动高质量仿制药尽快进入临床使用。一是及时将仿制药纳入采购目录，启动采购程序，促进质量和疗效一致的仿制药与原研药平等竞争。二是将质量和疗效一致的仿制药纳入与原研药可相互替代药品目录，在说明书、标签中予以标注，强化药师在药品调配中的作用。三是加快制定医保药品支付标准，与原研药质量和疗效一致的仿制药和原研药按相同标准支付，促进仿制药替代使用。四是明确药品专利实施强制许可路径，依法分类实施药品专利强制许可，鼓励专利权人自愿许可，必要时国家实施强制许可。五是落实税收优惠政策和价格政策，鼓励地方结合实际出台支持仿制药转型升级的政策措施。六是加快药品研发、注册、上市销售的国际化步伐，支持企业开展国际产能合作，建立跨境研发合作平台，推动仿制药产业国际化。

附《意见》链接：[http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content\\_5279546.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content_5279546.htm)

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6720146.html>

## 2、国家卫健委要求患者安全实行两级责任制

患者安全自希波克拉底时期就是医学的支柱之一，也是医学界永恒的主题。近日，国家卫健委印发《关于进一步加强患者安全管理工作的通知》（下称《通知》），对进一步做好患者安全工作提出要求。

《通知》规定，将保障安全作为医疗管理的重要内容，按照“预防为主，系统优化、全员参与、持续改进”的原则大力推进，不断提高医疗机构患者安全管理水平，医疗机构要落

实患者安全管理主体责任，实行院、科两级责任制。

#### 患者安全管理 实行两级责任制

本世纪以来，患者安全在全球范围内越来越受到重视，“首先不要受到医疗伤害”，已经成为共识并被医务人员所尊崇。那么，一旦出现“医疗伤害”应该谁负责？

《通知》提出，医疗机构要落实患者安全管理主体责任，实行院、科两级责任制。医疗机构主要负责人是本机构患者安全管理第一责任人，科室、部门主要负责人是本科室、本部门患者安全管理的第一责任人。建立健全患者安全管理相关组织架构，明确部门及其岗位职责，建立工作制度、完善工作流程。

#### 多手段推进用药安全

世界卫生组织曾在第二届患者全球安全高峰论坛上宣布了其第三项患者安全挑战--避免用药伤害。然而在中国，患者多、医务人员少的情况下，挑战还很大，需要医师、药师、护士以及患者共同努力。

《通知》提出，着力推进患者用药安全。医疗机构要高度重视患者用药安全管理，鼓励运用信息化手段优化流程，实施药品采购、储存、调配、使用全程管理。加大对抗菌药物、抗肿瘤药物、抗凝药物、高警示药物、毒麻精放等重点药物类别的管理力度。积极开展用药咨询、用药教育、用药干预、药学监护、药物合理使用监测和评价工作，推进临床合理用药，保障患者用药安全。

#### 在“安全医院”执行“安全医疗”

安全文化都是至关重要的。这种文化理念也影响着政策、指南的制定，以确保安全目标的实现。推行患者安全文化建设是医疗机构改进和提高患者安全状况的重要措施。

《通知》要求，营造积极的医院安全文化。医疗机构要将构建患者安全文化纳入医院发展建设总体目标，统筹规划，营造积极的患者安全文化氛围，将患者安全理念融入医务人员日常行为，引导医务人员自觉执行各项核心制度和操作规程，加强风险管理。医疗机构应当建立患者安全不良事件报告制度，指定专门部门负责患者安全不良事件报告的收集、分析和总结工作，鼓励医务人员积极报告不良事件，从错误中学习，实现持续改进。对可能发生的患者安全重大不良事件，医院要制订应急预案。

#### 让患者“投资”自己 参与安全活动

对患者安全投资最多的应当是患者自己。据研究表明，患者参与能有效促进医务人员规范操作，预防不安全事件的发生。

《通知》提出，要鼓励患者参与患者安全活动。医疗机构应当积极开展针对患者及患者

家属的健康教育,将健康教育覆盖到患者治疗的全过程,通过健康教育提升患者的安全意识,鼓励患者关注自身安全,引导患者及家属主动咨询和报告自身情况。加强医患合作,增强医患互信,促进医患有效沟通。

#### 患者安全管理五项任务

国家卫健委对进一步做好患者安全工作部署五项任务。

五项主要任务包括构建“政府主导、社会协同、公众参与”的患者安全工作格局;健全患者安全相关管理制度体系;提升医疗机构患者安全管理水平;营造积极的医疗机构患者安全文化;减少医疗机构患者安全主要不良事件。

原文出处: <http://news.bioon.com/article/6720982.html>

### 3、6省发文:优先使用这些药品

4月11日,黑龙江卫计委发布《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策具体意见的通知》(下称《通知》)。

#### ■ 医院优先使用通过一致性评价药品

《通知》开篇就提到,要落实通过一致性评价药品临床优先政策。对通过一致性评价的药品,各级医疗机构要优先采购并在临床中优先使用。

对同品种药品通过一致性评价的企业达到3家以上的,在药品集中采购和医疗卫生机构使用时,不再选用未通过一致性评价的品种。

自此,在2016年2月6日,国办发布的《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》中,对通过一致性评价药品的鼓励措施,已在6省落地。

#### ■ 国办政策,6省落地,15个药品占先机

3月6日,陕西发通知,鼓励医疗机构采购和使用通过一致性评价品种,各采购联合体和各级医疗机构要将其纳入与原研药可相互替代药品目录,优先采购和使用。

1月25日,江苏规定对在本轮药品集中采购周期内通过一致性评价的仿制药,享受原研药同等待遇,允许维持省采购平台现有价格不变,但企业须承诺该产品在江苏销售价格不高于其他省份。

1月29日,上海阳光医药采购网发布通知,鼓励医疗机构采购和使用通过一致性评价品种,并要求直接挂网采购。要求通过一致性评价品种议价结果一般不得高于原研药或参比制剂价格的70%,宁夏和内蒙都有鼓励的具体措施。



就在4月3日,国务院办公厅在发布《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》中,对通过一致性评价的药品,给予了5大鼓励措施。

截至目前,已经通过一致性评价的15个品种(22个品规),占了先机。

原文出处: <http://news.bioon.com/article/6720484.html>

#### 4、又有两省2018年耗材“两票制”实行试点

医用耗材“两票制”,内蒙古和江西这两个省区今年内也要有动作了。

上个月,内蒙古自治区卫计委印发了《2018年全区药政工作要点》。其中提出,按照国家的部署,完善相关政策措施,启动高值医用耗材“两票制”试点工作。

与在4月13日发文、明确要在2020年执行高值耗材“两票制”的甘肃省一样,内蒙古也是以陕西省为首的医用耗材十省采购联盟成员,且也是早期参与者。

而根据内蒙古卫计委上月所发公文,内蒙古将在2018年内就启动高值耗材“两票制”的试点工作,比甘肃省的高值耗材“两票制”落地时间还要早。

此外,今年2月,甘肃省庆阳市卫计委下发了《关于进一步加强药政管理工作的通知》。该通知明确庆阳市当前及今后一个时期药改工作的原则及方向之一是:

在药品采购管理上坚持所有药品耗材集中采购原则。中药饮片逐步实现以市为单位集中采购,一般耗材逐步实现网上采购。严格推行药品采购“两票制”,逐步实现耗材采购“两票制”。

文件中说的是耗材“两票制”,而非特指“高值耗材”。这或意味着,在高值耗材省级集采之外,庆阳市要对一般耗材“开刀”了,逐步实行(市级)网上集中采购和“两票制”。

本月初,江西省卫计委印发了该省的《2018年全省药政工作要点》。其中提出,鼓励有条件的地区推行高值医用耗材购销“两票制”。

随即,4月9日,江西省宜春市突然发了个更正公告,要在进行中的“2017年宜春市公立医疗机构医用耗材集中招标集中配送企业遴选”工作中,针对第一批集中归类配送试用品规执行“两票制”。(更多内容,详见赛柏蓝器械4月16日所发《耗材两票制说来就来,数十品规先试点、必须严格执行》一文)

昨日(4月19日),江西省内的另一个地级市——新余市卫计委印发了该市的《2018年全市药政工作要点》。其中提出,全面实施医用耗材采购“两票制”工作。

江西省卫计委鼓励各地推行高值耗材“两票制”,而宜春市正在进行中的耗材集中归类

配送试点工作，首批要执行“两票制”的品规，是有不少普通耗材在内的。新余市提出要全面实施的是耗材“两票制”，而非特指高值耗材“两票制”。

如上所述，内蒙古和江西省这两个省区的耗材“两票制”已经正式浮出台面，耗材“两票制”的实施地区，又扩大了。而且，两省区既指向高值耗材，也指向普通耗材，也都作为 2018 年的重点工作。耗材“两票制”加速蔓延，这就是现实！

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6721019.html>

## 5、国家最高层发令：全面推动通过一致性评价产品替代原研

4 月 3 日，国务院办公厅发布重磅政策《国务院医改办办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策意见》。该政策宗旨之一就是全面落实通过一致性评价工作的产品后续落地政策，文件要求各级机构要在采购、医保、税收、宣传等各方面全面给予优秀仿制药支持，促进仿制药替代使用。中国仿制药迎来政策强力支持。

此次《意见》也已经明确了一些如何「促进」的方法。

第一，将与原研药质量和疗效一致的仿制药纳入与原研药可相互替代药品目录，在说明书、标签中予以标注，并及时向社会公布相关信息，便于医务人员和患者选择使用。

第二，对于医疗机构的主管单位也提出了明确的要求，卫生健康等部门要加强药事管理，制定鼓励使用仿制药的政策和激励措施，加大对临床用药的监管力度。

原文出处：[http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content\\_5279546.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2018-04/03/content_5279546.htm)

## 五、科研进展

### 1、Nat Med 重磅！科学家发现强效广谱抗 HIV 抗体！单次注射保护 37 周！

根据美国国家过敏和传染病研究所（NIAID）的一项最新研究，两种经过基因修饰的广谱中和性抗体（bNAbs）可以保护恒河猴免受 HIV 样病毒的感染。在给两种强有力的 HIV bNAbs 引入基因突变后，研究人员制备了两种分别叫做 3BNC117-LS 和 10-1074-LS 的静脉注射型抗体。单次注射每种抗体都可以在长达 37 周的时间里保护 2 组（每组 6 只）每周暴露于猿-人类免疫缺陷病毒（simian-human immunodeficiency virus, SHIV）的猴子免受感染，而不接受抗体治疗的猴子三周后就感染 HIV。SHIV 是一种常用于 HIV 非人灵长类动物研究的人造病

毒。

这项研究由 NIAID 分子微生物学实验室主任 Malcolm A. Martin 博士领导，还评估了联合两种抗体进行皮下注射的疗效——皮下注射是资源匮乏地区最实用的注射方式。这种 bNAbs 混合物在浓度为单一抗体 1/3 的情况下可以为猴子提供平均 20 周的保护时间。

Martin 博士的研究团队发现引入的基因突变增加了抗体注射后的持久性，从而延长了保护时间。这些突变不会影响抗体和病毒结合的方式，但是会增强它们的活性，如果在人类身上也是这样的话，这在理论上可以降低人们接受治疗的频率。这种方法联合了其他药物候选物和可以在缺乏 HIV 疫苗的情况下发挥长期保护作用的生物医学技术。目前在非洲和美国有两项正在进行的大型 3 期临床实验研究抗体介导的保护作用。

考虑到这种修饰的 bNAbs 在非人灵长类动物身上获得成功，研究人员将在人类身上检测它们的安全性和有效性。一项评估 3BNC117-LS 的 1 期临床试验已经启动。

原文出处: **Rajeev Gautam et al, A single injection of crystallizable fragment domain-modified antibodies elicits durable protection from SHIV infection, Nature Medicine (2018). DOI: 10.1038/s41591-018-0001-2**

## 2、J Immuno: 科学家发现对 B 细胞产生抗病毒抗体至关重要的蛋白质!

B 细胞是一种负责产生参与体液免疫的抗体的白细胞。但是到目前为止，我们并不完全清楚环境因素对 B 细胞分化和功能的影响。

Mark Boothby 博士及其同事探索了 B 细胞功能中感受营养供给的蛋白质——mTORC1 的功能。他们在《the Journal of Immunology》上报道了他们最新的研究成果，他们发现在小鼠 B 细胞发育和激活后，扰乱 mTORC1 的功能会导致抗原特异性记忆 B 细胞和产生抗体的浆细胞数量减少。

他们还发现 mTORC1 对于生发中心发生产生高亲和力抗体的基因突变是必不可少的，生发中心是淋巴结和肾脏中发生抗体基因重排和突变的位置。扰乱 mTORC1 会影响抗病毒抗体反应，同时阻碍 IgG1 型高亲和力抗体的产生。

这项研究表明营养感受器 mTORC1 对于抗体介导的免疫反应的质量至关重要。

原文出处: **Ariel L. Raybuck et al. B Cell-Intrinsic mTORC1 Promotes Germinal Center-Defining Transcription Factor Gene Expression, Somatic Hypermutation, and Memory B Cell Generation in Humoral Immunity, The Journal of Immunology (2018). DOI:**

10.4049/jimmunol.1701321

### 3、杨森和百时美施贵宝联手开发新一代抗凝剂

百时美施贵宝公司（Bristol-Myers Squibb, BMS）近日宣布，将与强生旗下杨森公司（Janssen），就 Factor XIa（FXIa）抑制剂进行全球合作计划。该计划包括开发和推广百时美施贵宝公司的 FXIa 抑制剂 BMS-986177（一种研究性抗凝血化合物），用于预防和治疗主要血栓形成疾病。预计将在 2018 年下半年推动 BMS-986177 进入 2 期临床试验，以研究二级中风的预防。杨森公司将向百时美施贵宝公司支付一笔预付款，以及潜在的开发和监管里程碑费用。

血栓性疾病包括心血管疾病，如冠状动脉疾病，中风和外周动脉疾病，透过利用抗凝剂，可以防止血栓引起的疾病。抗凝治疗的最大风险是出血风险增加。在其他健康人群中，出血风险增加很小，但最近接受过手术、脑动脉瘤和其他疾病患者的出血风险极高。

这项合作将在百时美施贵宝之前对血友病 C 患者的 FXIa 研究的基础上展开。百时美施贵宝声称，FXIa 在通过内在途径激活和扩增凝血级联反应中起着关键作用。在对血友病 C 患者（没有 FXIa）进行的一项小型研究中，他们发现这些患者中风风险较低，因此产生了将其作为潜在的抗血栓形成途径的想法。据了解，血友病 C 患者在没有重大伤害或手术的情况下，几乎不会出现不良出血，相反，FXI/FXIa 水平升高是中风和静脉血栓栓塞的风险因素。

FXIa 是参与促凝血信号放大的关键因素。由于降低出血风险，因此它被认为是抗凝药物研究的重要靶点。杨森和百时美施贵宝表示，下一代抗凝剂如 BMS-986177 的目标是证明与当前的护理标准相似或更高的疗效，同时降低患者的出血风险。早期的临床研究表明，FXIa 抑制剂具有降低血栓形成事件风险的潜力，与目前可用的治疗方法相比，出血风险显著降低。

百时美施贵宝公司执行副总裁兼首席科学官 Tom Lynch 博士说：“在百时美施贵宝，我们植根于对心血管疾病患者的承诺。我们很荣幸能够与杨森公司合作，共同推进尖端科学的发展，开发 BMS-986177 治疗严重心血管疾病等新型治疗方案。通过结合我们在心血管治疗开发和推广方面的丰富专业知识，我们可以最大限度地发挥 FXIa 抑制的潜力。”

“随着 FXIa 抑制剂项目的加入，杨森将继续坚持不懈地致力于为全球患者提供真正的转化疗法。通过这次新的合作，我们有可能提高以血栓形成为特征的心血管疾病患者的治疗标准。”杨森研发部全球负责人 Mathai Mammen 博士在一份声明中表示。

我们期待着结合两家大公司在心血管治疗方面的优势和广泛的专业知识，可以最大限度

地发挥 FXIa 抑制剂的潜力，为广大的血栓性疾病患者带来新抗凝剂的选择，早日造福这些患者！

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6720991.html>

#### **4、Nature: 科学家发现肿瘤有 7 种 EMT 状态，从而找出肿瘤转移的罪魁祸首！**

肿瘤异质性使同一个肿瘤中不同细胞的存在差别。这些不同点对疾病诊断、预后及治疗有着主要的影响。各种不同的机制已经被用于解释这种肿瘤异质性，例如上皮细胞-间充质细胞转化（EMT）——上皮肿瘤细胞失去黏附能力获得间充质细胞迁移能力以促进转移和耐药性的过程。EMT 程度不同的细胞就会呈现出不同的转移性质，但是这种可能性还没有被探索过。

在一项由比利时布鲁塞尔自由大学的 WELBIO 研究员和教授 Cédric Blanpain 博士领导的最新发表在《Nature》的文章中，他们第一次发现了肿瘤进展过程中存在不同的转化状态，还发现一组癌细胞亚群促使了皮肤鳞状细胞癌的转移，皮肤鳞状细胞癌是世界上第二大常见癌症，而乳腺癌是女性最常见癌症。

Ievgenia Pastushenko 及其同事使用了先进的会自发发生 EMT 的皮肤癌和乳腺癌小鼠模型。通过筛查数百个单克隆抗体识别细胞表面分子以及进行单细胞 RNA 测序，研究人员发现皮肤癌和乳腺癌组织中至少存在 7 种 EMT 状态不同的癌细胞亚群：从完全上皮化（分化）到完全的间充质化（未分化）状态，中间是各种杂化状态。

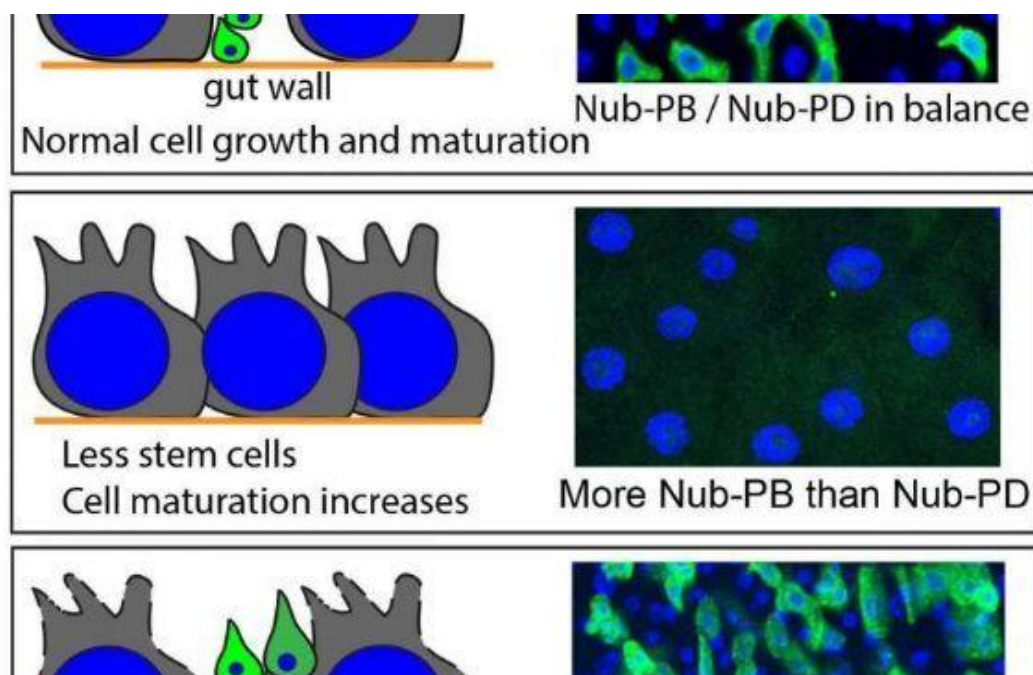
作者发现不是所有的癌细胞功能都相同、转移能力都相同，而处于杂化 EMT 状态的癌细胞导致了肺癌转移。“我们发现处于 EMT 早期的肿瘤细胞（而非完全 EMT 的肿瘤细胞）是最可能转移的群体，这与我们的认知相悖，这也是最令人兴奋的地方。”研究第一作者 Ievgenia Pastushenko 说道。

此外，这项研究还找到了控制不同肿瘤转化状态的基因调节网络和肿瘤微环境。“发现这些呈现不同性质（如增殖、侵袭、转移）的不同的转化状态对于开发抑制肿瘤增殖和转移的新药有重要影响。很可能这些不同的肿瘤转化状态对于肿瘤对放疗的反应也很重要。”该研究通讯作者 Cédric Blanpain 说道。

原文出处：**Ievgenia Pastushenko et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT, Nature (2018). DOI: 10.1038/s41586-018-0040-3**

## 5、Stem Cell Rep: 发现关键的干细胞调节因子可以延缓小肠癌生长!

斯德哥尔摩大学（SU）的研究人员发现了果蝇小肠干细胞调节的一种新机制。此外，他们还发现一种关键蛋白质可以延缓小肠肿瘤生长。对这种机制的更深入了解可以帮助我们了解人类小肠疾病如何发生以及帮助我们开发针对小肠癌的新型疗法。这些研究结果于近日发表在《Stem Cell Reports》上。



图片来源: Ylva Engström

健康的小肠粘膜会从非免疫细胞——所谓干细胞持续产生细胞。为了与衰老损伤细胞清除的速度一样，细胞的增殖就必须被严格控制。干细胞过快增殖会导致肿瘤产生而增殖速度太慢则会导致小肠壁不正常，产生炎症。

通过探究果蝇的小肠再生，研究人员发现了小肠细胞确定它们是否继续分裂或者成熟分化为具有特定功能的特殊细胞的机制。果蝇的小肠与人类小肠有很多相似之处，因此被用于研究干细胞如何被调节以及肿瘤如何形成。

研究人员发现果蝇中一个叫做 Nubbin 的基因会产生两种蛋白质——Nub-PB 和 Nub-PD，这两种蛋白质在干细胞形成及成熟过程中的作用完全相反。正常情况下，健康小肠中的两种蛋白质处于平衡状态。当 Nub-PB 相对较多时，细胞会更快成熟，而当 Nub-PD 相对偏多时，会形成的新的干细胞，如果完全缺乏 Nub-PB，这些细胞就不会成熟，就会形成肿瘤。

“我们可以把它比喻为阴和阳，中国哲学中相互作用并维持平衡的两个极端。”来自 SU 分子生物科学系教授 Ylva Engström 说道。

蛋白可以延缓肿瘤生长

除此之外，研究人员还发现 Nub-PB 可以延缓果蝇小肠肿瘤生长。研究人员通过基因突变产生了肿瘤，但是当他们刺激增加小肠细胞 Nub-PB 的含量时，不会形成肿瘤。因此 Nub-PB 就是所谓的肿瘤抑制蛋白。

人体内也有一个相似的蛋白质，叫做 Oct1，与 Oct4 很相关。Oct1 已经被证明和人类多种癌症相关，因此某些情况下 Oct1 发生了突变。Oct4 是一个研究透彻的干细胞因子，具有调控人细胞分裂的功能。

“这些调节因子之间平衡被打破就会造成严重的后果，导致炎症、感染甚至是癌症。” Ylva Engström 说道。

从长远看，更深入了解这些机制将帮助我们揭开小肠疾病发生的机制并帮助我们开发预防和治疗小肠癌的新药物。

原文出处: **Ylva Engström et al. The POU/Oct Transcription Factor Nubbin Controls the Balance of Intestinal Stem Cell Maintenance and Differentiation by Isoform-Specific Regulation.. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.03.014> Article Info**