



中南大学湘雅医院皮肤科团队连续发表黑素瘤发病及治疗机制研究成果

来源： 点击次数:2158次 发布时间：2020-04-22 10:48:02 作者：王洁

本网讯 中南大学湘雅医院皮肤科、皮肤肿瘤与银屑病湖南省重点实验室、中南大学皮肤健康与疾病湖南省工程研究中心团队，最近连续在自然子刊《自然通讯》以及皮肤科专业顶尖学术期刊Journal of Investigative Dermatology、国际知名肿瘤学期刊Oncogene上发表研究论文，揭示新型抑制剂治疗黑素瘤有效的核心机制、黑素瘤发病的新机制及性别相关分子差异在皮肤黑素瘤免疫治疗中的作用，为治疗黑素瘤提供了新策略。团队自主研发的新药即将进入以黑素瘤为主要适应症的临床I期试验，有望成为广谱抗癌新药。

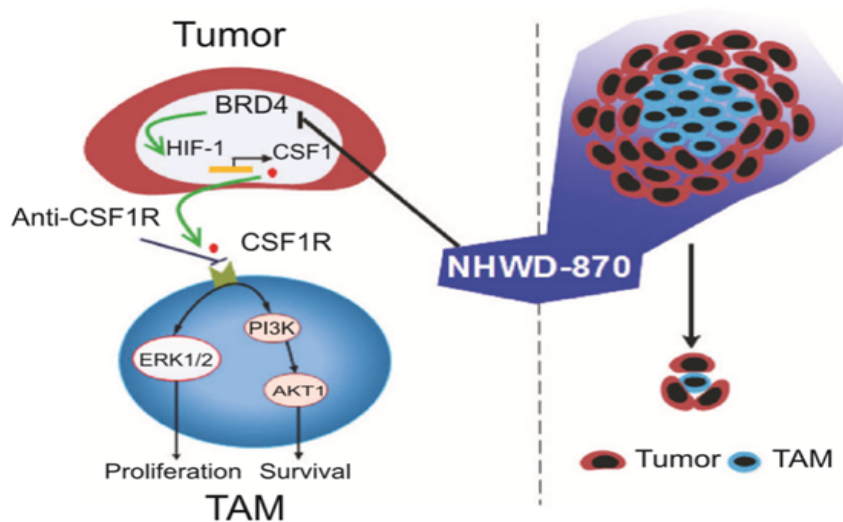
揭示新型抑制剂治疗黑素瘤有效的核心机制，开发原创抗癌新药

4月14日，中南大学湘雅医院皮肤科、中南大学皮肤健康与疾病湖南省工程研究中心皮肤疾病临床转化团队在《自然通讯》(Nature Communication, IF:11.878)发表题为“Potent BRD4 inhibitor suppresses cancer cell-macrophage interaction”的研究论文。该研究第一作者和共同通讯作者单位均为湘雅医院皮肤科，印明柱教授为第一作者，陈翔教授、印明柱教授及耶鲁大学严钦教授为共同通讯作者。

该研究首次揭示了自主研发的新型BET抑制剂NHWD-870通过阻断肿瘤-巨噬细胞互作机制，为临床阻断表观遗传新靶点BRD4有效治疗黑素瘤为代表的实体瘤提供了理论依据。研究发现，该抑制剂较同类化合物临床活性提升了5-50倍，且可有效逆转肿瘤的耐药性，有望将晚期黑素瘤患者的生存时间提高一倍。作为与宁波文达医药科技有限公司合作开发的1.1类原创新药，NHWD-870将于今年7月由湘雅医院皮肤科陈翔教授作为主PI，率先开展以黑素瘤为主要适应症临床I期试验，有望成为广谱抗癌新药，为晚期黑素瘤、小细胞肺癌等患者带来了新的治疗希望。



ARTICLE
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15290-0> OPEN
Potent BRD4 inhibitor suppresses cancer cell-macrophage interaction
 Mingzhu Yin^{1,2,3*}, Ying Guo¹, Rui Hu¹, Wesley L. Cai², Yao Li^{1,2}, Shiyao Pei¹, Hongyin Sun¹, Cong Peng¹, Jiali Li², Rui Ye², Qiaohong Yang³, Nenghui Wang⁴, Yongguang Tao^{5,6,7}, Xiang Chen^{1,2*} & Qin Yan^{2,8,9,10*}



皮肤黑素瘤是由黑色素细胞异常增殖所导致的恶性肿瘤，具有侵袭力强、易转移、易复发等特点，居皮肤肿瘤致死原因的首位。在我国，最多见的皮肤黑素瘤临床类型为肢端型及黏膜型，且以每年3-5%的发病速率快速增长。早期黑素瘤手术效果较好，但60-70%为晚期皮肤黑素瘤患者，5年生存率仅为5%，恶性程度极高，目前辅助性干扰素、常规化疗等治疗手段疗效欠佳。

“当部分晚期癌症患者已经‘无药可用’时，我们新的靶向药物会给他们带来新的希望，可以延缓某些癌症的恶化甚至治愈。”印明柱教授表示。这一切都得益于临床转化团队发现的一种新型BET抑制剂NHWD-870，该抑制剂较同类化合物临床活性提升了5-50倍，可以很容易到达实体瘤的位置，因此很低的浓度就可以达到良好治疗效果。

该研究的另一大创新在于，揭示了NHWD-870调控肿瘤免疫微环境的全新机制。研究显示黑素瘤组织中的大量巨噬细胞自身表达PDL-1蛋白高于肿瘤表达近50倍，是导致PD1/PDL1抗体治疗无效/耐药主要原因之一，目前黑素瘤一线治疗靶向药物BRAF抑制剂和MEK抑制剂在使用3-6个月会导致大部分患者出现耐药。而NHWD-870通过阻断肿瘤-巨噬细胞互作机制，从而“杀死”巨噬细胞，使肿瘤不易耐药或甚至可逆转耐药的功效。因此，该抑制剂与PD-1/PDL-1抗体或其他靶向药物联合使用会起到更好的疗效。“晚期黑素瘤的平均生存期是6个月左右，从我们的临床前动物实验来看，生存期可能会延长一倍，有望超过一年。”印明柱教授表示。

基于高活性和逆转耐药的特点，NHWD-870有望成为广谱抗癌药。该研究使用了9个不同种类的肿瘤模型，发现对于黑素瘤、卵巢癌、乳腺癌、肺小细胞肺癌等实体瘤均有效果。

揭示黑素瘤发病新机制，为治疗提供新策略



#中南讲座# 主题：中国医生 主讲人：张建珍
 中国社会科学院新闻与传播研究所副研究员 主持人：白寅教授 中南大学文学与新闻传播学院
 时间：http://t.cn/A6GW7rde 地点：文新院222室



今天 12:52

转发 | 评论



中南微信

图说中南



中南大学举...



中南大学202...



中南大学举...



中南大学学...

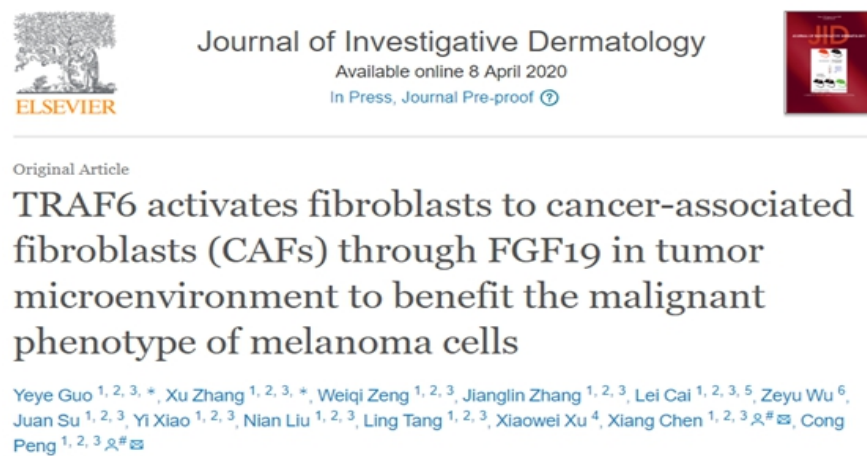
新闻排行

- 中南大学召开“十四五”规划编制院 ...
- 【致敬中南良师】蔺永诚：学生是我 ...
- 湖南省政府副省长陈飞来校调研科技 ...
- 解读中南大学“54321”研究生教育体 ...
- 中南大学梁叔全团队在低成本储能领 ...

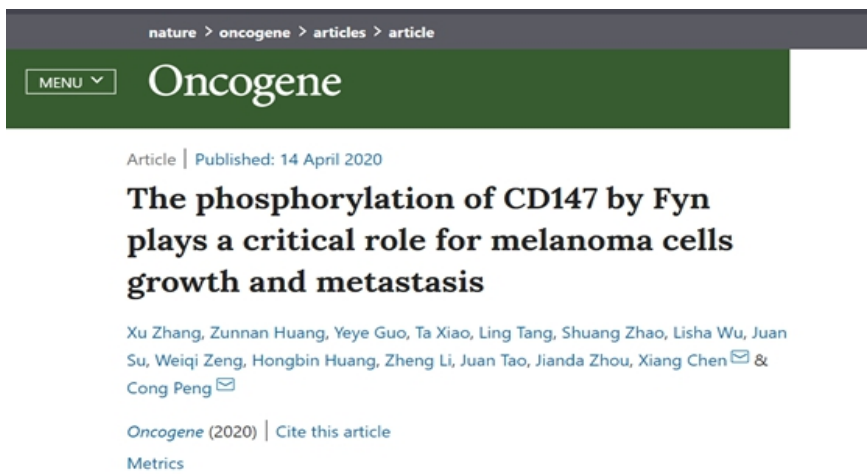
近日，中南大学湘雅医院皮肤科、皮肤肿瘤与银屑病湖南省重点实验室、皮肤健康与疾病湖南省工程研究中心陈翔教授、彭聪教授团队在皮肤科专业顶尖学术期刊Journal of Investigative Dermatology和国际知名肿瘤学期刊Oncogene上连续发表2篇研究论文，揭示了黑素瘤发病的新机制。

Journal of Investigative Dermatology上发表的“TRAF6 activates fibroblasts to cancer-associated fibroblasts (CAFs) through FGF19 in tumor microenvironment to benefit the malignant phenotype of melanoma cells”研究论文作者是博士研究生郭也也和张旭博士后，他们为并列第一作者；Oncogene 上发表的“The phosphorylation of CD147 by Fyn plays a critical role for melanoma cells growth and metastasis”研究论文作者是张旭博士后和黄遵楠教授，他们为并列第一作者；陈翔教授及彭聪教授为两篇论文的共同通讯作者，中南大学湘雅医院皮肤科为第一通讯单位。

该团队围绕肿瘤微环境与黑素瘤，首次证明了TRAF6在黑素瘤肿瘤微环境中的重要作用，够通过NF-κB信号通路促进FGF19分泌，导致黑素瘤患者血浆中FGF19显著升高，并诱导肿瘤相关成纤维细胞的活化，促进肿瘤细胞生长与侵袭转移，阐明了黑素瘤发病的新机制。



CD147在黑素瘤的侵袭转移、能量代谢和多药耐药中有着重要的作用，是陈翔教授团队二十多年来一直致力于研究的一个高度糖基化跨膜蛋白，其糖基化修饰与CD147成熟、细胞膜定位等功能密切相关。据此次论文报道，他们首次发现CD147不仅能够被糖基化修饰，同时还能够被磷酸化修饰，并且这两种修饰之间存在“Cross-talk”。抑制CD147磷酸化水平能够影响CD147与糖基化转移酶Gnt-V的结合，从而降低CD147的糖基化水平，影响黑素瘤细胞的侵袭转移，揭示了CD147翻译后修饰在黑素中的新作用机制。



揭示性别相关分子差异在皮肤黑素瘤免疫治疗中的作用，指导个体化诊疗

4月14日，自然子刊NatureCommunications在线发表了中南大学湘雅医院皮肤科刘洪教授与美国德州大学休斯顿健康科学中心韩冷教授合作的“Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy”（性别相关分子差异在皮肤黑素瘤免疫治疗中的作用）的研究论文（doi: 10.1038/s41467-020-15679-x）的第一作者是叶幼琼研究员，韩冷教授、刘洪教授为论文的共同通讯作者。

近年来，抗PD-1/PD-L1疗法被用于皮肤黑素瘤等多种癌症治疗，延长了部分患者的生命，但是该疗法对高达60%的患者无效，何种因素决定了抗PD-1/PD-L1疗法是否有效对该疗法在临床上的应用和推广至关重要。越来越多的研究发现，性别差异在自身免疫性疾病和感染的免疫反应占据了重要地位，但是性别差异是否影响抗PD-1/PD-L1疗效尚不清楚。学术界对这一问题的争议由来已久，发表在权威期刊Lancet Oncology 和JAMA Oncology 的两项研究得出了截然相反的结论。因此，解决这一关键问题将有助于明确性别相关因素在免疫治疗中的地位，指导免疫治疗的个体化临床用药。

通过挖掘了多个黑素瘤等免疫治疗临床数据集，该研究揭示了性别相关免疫因素对皮肤黑素瘤等癌症抗PD-1/PD-L1应答率的影响，强调了在未来的临床试验中提供组学数据对了解性别对免疫治疗影响的重要性，为解决关于男性和女性癌症患者免疫治疗效果的分子差异这一热点问题提供了最全面的方案，对于皮肤黑素瘤等肿瘤患者的个体化诊疗具有深远的指导意义。

研究中，团队通过生物信息学方法分析了抗PD-1/PD-L1治疗疗效的免疫相关分子（如PBRM1、BRCA2、免疫检查点等表达水平）在不同性别中的差异，并利用癌症基因组图谱（TCGA）和抗PD-1/PD-L1临床研究的多组学数据，发现不同癌症类型的免疫特征存在性别差异。例如，黑色素瘤中的男性偏向具有高水平的免疫反应相关特征（如高水平的肿瘤突变负荷），而非小细胞肺癌中女性偏向具有高水平的免疫反应相关特征（如高水平的免疫检查点表达）。这些结果在多个独立的抗PD-1/PD-L1免疫治疗临床试验数据集中得到了验证。本研究鉴定了多种性别相关免疫因素影响免疫检查点抑制剂疗效的生物标志物，为肿瘤免疫检查点疗效的性别差异来源提供了分子层面的证据。

据悉，湘雅医院皮肤科团队长期致力于皮肤恶性肿瘤，特别是黑素瘤的基础研究、转化研究及临床研究，在研究论文、医学大数据与生物样本、MDT团队建设、皮肤病网络医院建立等方向获得诸多成果。团队牵头组建了中华医学会皮肤性病学会皮肤肿瘤研究中心和中国医师协会皮肤科医师分会皮肤肿瘤专业委员会，并于2019年联合国际顶尖学者成立湘雅皮肤黑素瘤国际研究联盟。



友情链接

[新华网](#) | [人民网](#) | [光明网](#) | [中新网](#) | [中青在线](#) | [中央电视台](#) | [教育部网站](#) | [湖南在线](#) | [中国大学生在线](#) | [红网](#) | [校媒网](#) | [凤凰网](#)
[中国记协网](#) | [清华大学新闻网](#) | [北大新闻网](#) | [浙大新闻网](#) | [复旦新闻网](#) | [华中大新闻网](#) | [更多》](#)

QQ:1594252309 EMAIL:xwwz@mail.csu.edu.cn 地址:湖南省长沙市岳麓区

Copyright © 2014-2019 中南大学党委宣传部(新闻中心)版权所有 湘ICP备05005659号-1 站长统计 管理员登陆