

北京大学肿瘤医院朱军教授团队：

复发 / 难治性外周 T 细胞淋巴瘤有望迎来新选择

● 本报记者 张思玮

近日,《柳叶刀-肿瘤学》刊发了一项有关复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤(r/r PTCL)的临床研究进展。该研究为戈利昔替尼全球关键性注册临床试验(JACKPOT8 研究的 B 部分)的结果。研究显示,戈利昔替尼治疗 r/r PTCL 中位缓解持续时间(DoR)达 20.7 个月,相较于现有疗法呈现出持久的临床获益。同时,该研究还在第 65 届美国血液学会(ASH)年会进行了口头报告。

戈利昔替尼系迪哲医药自主研发的一款全球首个且唯一针对外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)的高选择性 JAK1 抑制剂,首个适应症 r/r PTCL 上市申请已获国家药监局(NMPA)受理并纳入优先审评。

截至 2022 年 10 月 12 日, JACKPOT8 研究的 B 部分先后在全球范围入组了 104 例患者。此次研究分析数据显示,戈利昔替尼单药治疗 r/r PTCL 相较于现有疗法呈现出显著

且持久的抗肿瘤疗效,安全且耐受性良好,破局 r/r PTCL 治疗的突破性优势显现。

经独立影像评估委员会(IRC)评估,70%的患者病灶不同程度缩小,客观缓解率(ORR)达 44.3%,完全缓解(CR)率达 23.9%,两者均高于现有治疗方案近 2 倍,且在多种 PTCL 常见亚型中均观察到肿瘤缓解。经 IRC 评估的中位 DoR 长达 20.7 个月,超越现有疗法(DoR 均在 12 个月以下),为患者带来更为持久的临床获益。截至 2023 年 8 月 31 日,中位无进展生存期(PFS)为 5.6 个月,中位生存期(OS)达 19.4 个月且尚未成熟。

作为新一代 JAK1 高选择性抑制剂,戈利昔替尼对 JAK 家族其他成员有 200~400 倍的选择性,有效地降低了泛 JAK 抑制导致的药物安全性风险。JACKPOT8 研究的 B 部分中,治疗相关不良事件(TRAEs)大多可恢复或

临床可管理,且耐受性良好。

论文通讯作者、北京大学肿瘤医院淋巴瘤科主任朱军表示,“PTCL 是一种异质性强、侵袭性高的非霍奇金淋巴瘤(NHL),具有亚型多、易复发和预后差等特点。而发展为 r/r PTCL 后,患者预后不佳,生存率低,治疗选择有限,不同亚型患者疗效差异大,目前尚缺乏有效治疗方案。JAK/STAT 通路在包括 PTCL 在内的多种血液系统恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用,靶向 JAK1/STAT 通路是 PTCL 的高潜力治疗方法。戈利昔替尼是一种新一代口服、强效、高选择性 JAK1 抑制剂,相比其他 JAK 抑制剂,对 JAK1 具有更高的选择性,同时具备较好的药代动力学特征,因此可实现对 JAK/STAT 通路的持续有效抑制,同时确保临床安全性。”

论文第一作者、北京大学肿瘤医院淋巴瘤科副主任宋玉琴表示,

“JACKPOT8 研究的 B 部分在全球范围入组了超过 100 例 r/r PTCL 患者。研究结果显示,在可评估的 88 例患者中,ORR 为 44.3%,23.9%的患者达到完全缓解,且在不同亚型中均观察到一致的高客观缓解率。中位 DoR 长达 20.7 个月,中位 PFS 5.6 个月,中位 OS 达 19.4 个月。从目前的研究结果来看,戈利昔替尼无论从缓解率还是生存数据上都优于现有治疗药物,有望改善 r/r PTCL 患者的不良预后,为患者带来新的治疗希望。”

研究人员表示,未来将不断拓展戈利昔替尼新的临床研究方向和在更多人群中的探索,戈利昔替尼作为 PTCL 患者一线治疗首次缓解后维持/巩固治疗的一项 II 期临床试验(JACKPOT26)最新积极成果也将在本次 ASH 年会正式公布。

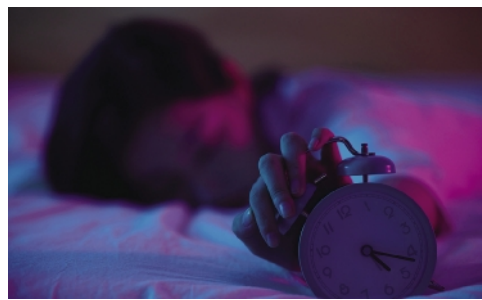
相关论文信息: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00589-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00589-2)

识别出睡眠健康的脑网络标志物

本报讯 日前,西南大学心理学部教授雷旭团队基于中国人的人格-行为-脑研究项目和多家医院的共享数据,通过多变量机器学习方法,找到刻画睡眠健康的脑网络功能连接模式。该工作将个体内在的脑功能连接和行为特征相结合,识别出睡眠健康的脑网络标志物。相关成果发表于《自然-通讯》。

睡眠不足、睡眠质量下降以及睡眠相关疾病的激增已成为一项全球性的健康挑战。研究团队将基于中国人的人格-行为-脑研究项目的大样本作为探索数据集,采用多变量机器学习方法,将睡眠健康的多维度和静息态功能连接进行关联分析,得到刻画睡眠健康的主要脑网络功能连接模式。该工作的一个创新点是囊括了一系列广义的睡眠健康指标,共有 36 个特征,并进一步将其划分为 7 个维度,层层递进以最终确定睡眠健康的脑网络标志物。

多变量机器学习揭示了一个稳健的将睡眠健康与大脑功能连接联系起来的脑网络功能连接模式。该连接模式可以解释脑网络和行为之间近 30%的协变幅度。在 7 个维度中,睡眠的主观满意度具有最大的解释量,说明



图片来源:摄图网

主观满意度对于睡眠健康的影响十分关键。该连接模式与皮层下网络尤其是丘脑的功能连接正相关。从脑网络的角度看,这一连接模式和默认模式网络-背侧注意网络的连接正相关,而与感觉运动网络-腹侧注意网络的连接负相关。

该脑网络功能连接模式具有广阔的应用前景。课题组在多个外部数据集上对连接模式进行了验证,发现脑网络功能连接模式还可用于区分失眠患者和健康受试者,正确率都接近 80%。这一睡眠健康的脑连接组学指标,在睡眠障碍研究的临床转化中具有极大的应用潜力。

(温才妃)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-42945-5>

本报讯 近日,暨南大学附属第一医院(广州华侨医院)骨关节科教授查振刚、副教授张还添团队和暨南大学药学院教授张荣华团队合作,在骨质疏松症防治双向调节新靶点的研究上取得新进展。近日,相关成果在线发表于《骨研究》。

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的全身性代谢性骨病。近年来,成骨-破骨双靶向作用药物的研发越来越受关注,鉴定抑制破骨和促进成骨的双靶向疗法对于骨质疏松的防治具有重要的临床意义。

该研究从临床问题出发,发现三结构域蛋白 21(Trim21)的表达水平在骨质疏松症患者及小鼠的骨骼样本中显著升高。通过构建全/条件基因敲除鼠、采用原代细胞/成骨及单核细胞系共培养模型,研究人员证实 Trim21 在调节成骨及破骨分化中起关键作用。此外,研究发现,Trim21 通过调控 YAP1/ β -catenin 信号影响骨量,并参与了脂多糖诱导的炎性骨丢失及卵巢去势诱发的骨质疏松症的进展。

该研究阐明 Trim21 是影响成骨/破骨分化的双向调节新靶点,为骨质疏松症和骨质疏松性骨折的治疗提供了新线索。

暨南大学附属第一医院等
发现骨质疏松防治双向调节新靶点

(朱汉斌)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00296-3>