

▶2月8日,美国科罗拉多州奥罗拉,志愿者在记忆保健中心陪患有老年痴呆症的老人跳舞。  
视觉中国



## 面对老年痴呆症 制药巨头纷纷低头认输

本报记者 张佳星

认输,按常理不是件值得张扬的事,制药巨头美国辉瑞公司这次却认输得大张旗鼓——

近日,辉瑞通过华尔街日报等主要商业媒体宣布,将停止目前所有的阿尔兹海默症(老年痴呆症)和帕金森症的新药开发,暂时“罢手”。

这不是第一个认输的制药巨头,去年2月,美国默克公司也退出了老年痴呆症药物的研发战线,原因是相关新药的中期分析显示“不

可能有积极的临床获益”。

雪上加霜的是,就在1月25日出版的最新一期《新英格兰杂志》上,美国礼来公司针对老年痴呆症β淀粉样蛋白的单抗新药Solanezumab的Ⅲ期临床试验结果正式发表,数据表明实验组与安慰剂组没有显著差异。

通俗点说,这意味着,花了大量金钱、时间、人力物力开发出的药品,吃它和吃糖豆一个效果。为什么在与老年痴呆症的较量中,人类占不到半分先机?是老年痴呆症没治了吗,还是大药厂太逊?科技日报记者就此采访了业内专家,听听他们的看法。

90亿美元。这个庞大的数字,是礼来公司开发针对老年痴呆症β淀粉样蛋白的单抗新药Solanezumab所花费的资金。礼来研究实验室负责人此前在媒体采访中公开表示,研发Solanezumab当时大约已经花了90亿美元。至于究竟“烧”掉多少钱,并没有具体数字。辉瑞放弃的理由同样因为努力“昂贵又徒劳”。

### 三振出局,可能是研究方向问题

巨额的投入、多年的努力,为什么技术领先的大药厂会被“三振出局”?

“方向错了,越努力越失败”,清华大学生命科学学院教授杨茂君表示,新药研制的思路可能是问题的关键。

失败的药物均是基于“β淀粉样蛋白假说”设计的,希望通过外来干预的手段将β淀粉样蛋白从病人的脑细胞中去除,进而达到治



疗老年痴呆症的效果。

然而,假说并没有得到证实。目前能够确定的是,β淀粉样蛋白是检测老年痴呆症的一种生物标记,患者的脑中会出现β淀粉样蛋白。并不确定的是,老年痴呆症患者的脑细胞中β淀粉样蛋白的角色——是敌是友?

之前一直认为这类蛋白是神经毒性的、是有害的,即它们是导致老年痴呆症发生的“罪魁祸首”,因此去除它们就可能治愈疾病。但却一直没有直接证据能够解析它们有害的机理,说明它们如何破坏了神经细胞。

而斯坦福大学医学院的一项研究却表明,这类蛋白某些情形下对大脑是有益的。研究发现,一些蛋白形成的纤维能够快速缓解小鼠的神经退行性症状,文章发表在美国科学促进会主办的《科学·转化医学》杂志上。

人类至今仍没有确凿的证据用于判断:究竟是β淀粉样蛋白坏了事,还是细胞本身坏了事。而基于假说研制新药,无异于“沙上建塔、顷刻倒塌”。

“老年痴呆症是衰老的产物,基于这一点看,一旦老年痴呆症进入进展期,β淀粉样蛋白可能很难再用药物清除或抑制”,杨茂君认为,应该从预防的角度考虑治疗策略,而如果已经有症状,药物研制的出发点应该是延缓。

### 人体会对 Cas9 酶产生免疫反应

CRISPR-Cas9 是一种广泛存在于微生物中的原始免疫系统,该系统依靠一种被称为 Cas9 的酶,对特定 RNA 序列确定的位点进行切割。研究人员可以改变这种“向导 RNA”的序列,将 Cas9 引导到特定的 DNA 片段上,从而提高这种系统纠正某些基因突变的可能性。有鉴于此,人们普遍对 CRISPR-Cas9 寄予厚望,认为它有一天能被用于人体,治疗多种疾病。

但正所谓成也萧何败也萧何,Cas9 等外源蛋白也能够引发持久的免疫反应,而分子生物学家最珍视的两种 Cas9 酶版本来源于人体内常见的细菌——金黄色葡萄球菌和酿脓链球菌,这会增加一些人对这些蛋白产生免疫反应的几率。

这一情况也得到了实验证实。由斯坦福大学儿科血液病专家马修·宝提斯和肯尼斯·温伯

格领导的研究团队,分析了22名婴儿和12名健康成年人的血液样本,结果发现,79%的参与者对来自金黄色葡萄球菌的 Cas9 酶(即 SaCas9)产生了抗体;65%的参与者对来自酿脓链球菌的 Cas9 酶(SpCas9)产生了抗体。而在另一项12名成人参与的相关实验中,46%的人产生了靶向 SaCas9 的 T 细胞(一种免疫细胞),但并没有发现靶向 SpCas9 的 T 细胞反应,不过研究人员承认,或许他们使用的测试方法灵敏度不够,无法检测出免疫反应。

研究人员指出,如果人体的免疫反应能破坏基因疗法,那么,接受治疗的人也可能面临健康风险。靶向 Cas9 的 T 细胞可能破坏表达这种蛋白的细胞,清除“已经纠正”的细胞,并潜在地对人体自身组织发起攻击。

不用“谈免疫反应色变”

不过,针对最新研究,李伟并不如宝提斯那样“大惊失色”,他解释说:“最新研究发现,人体血液中存在针对 Cas9 蛋白的抗体或能识别 Cas9 抗原的 T 细胞,说明人体有可能对 Cas9 蛋白产生免疫反应。考虑到临床试验需要非常高的安全性,以及这两种细菌在环境中分布的广泛性,该研究结果对于 Cas9 介导的基因编辑技术的临床使用具有重要的参考意义,研究人员需要在利用 CRISPR 基因编辑技术进行临床试验之前,对潜在的免疫反应和风险进行更为充分的评估。”

但李伟进一步指出,该研究只是体外实验的结果,目前结果并不等同于 Cas9 蛋白进入人体后会引发严重的免疫反应,对于 Cas9 引起的免疫反应及其安全问题仍需要更多更严格的实验评估。

### Ⅲ期无效,或许是试验设计问题

基于无从证明的假说,为什么大药厂仍愿意投入重金?这些领军的制药巨头,不可能不进行衡量与评估。

“Ⅲ期证明无效,但Ⅱ期证明是有效的”,同济大学教授左为解释,同时意味着之前的动物实验都有着可喜的结果。

虽然动物实验模型是人为设计的单一模型,只针对某一具体的路径进行试验验证,无法模拟人体内复杂多变的环境,但可以证明的是,目前设计的药物对清除β淀粉样蛋白是有效的,并且能够改善模型动物的认知能力。

之前进行的Ⅰ期临床试验是通过随机、双盲、安慰剂对照的多剂量临床试验,直接对老年痴呆症患者进行药理学和药效学方面的评估,同时评估药物的安全性和耐受性。此前,默沙东研发的β淀粉样蛋白合成抑制剂,

### 老问题还在,新思路正来

《柳叶刀》杂志曾经刊登过一份报告表明,2010年中国有919万老年痴呆症患者,目前应该已经超过千万。《世界老年痴呆症2015报告》则指出,全球老年痴呆症患者预计2030年将达到7470万人。巨大的市场需求,对于制药巨头来说也是巨大的诱惑。在利益的驱动下,新药研发停步不前应该是不可能的,在宣布放弃的背后,极有可能是转变思路,从其他的方向入手攻克。

随着基础研究探寻的持续进展,人们对老年痴呆症的认识也在不断刷新,尽管目前仍处于“盲人摸象”的阶段,“其他的方向”也传来不少可喜的进展,其中不乏中国科学家的成绩。

清华大学生命科学学院教授钟毅表示,他们在遗忘的功能和机制的研究中发现了 Rac1 蛋白介导的遗忘“开关”。“老年痴呆症患者是遗忘机制太活跃,这个名为‘Rac1’的调控按钮可以调节遗忘机制,通过将 Rac1 介导的遗忘开关作为靶点设计治疗方案,或能找到治疗该病的方法。”

在Ⅰ期临床试验宣布取得成功,也给老年痴呆症治疗带来一针“兴奋剂”。

也就是说,既往的多次试验结果都是可喜的,大药厂也从试验数据和结果中得到了更多正向的激励和信心。

“可能是Ⅲ期临床试验设计的问题,如果更精细地设计临床方案,也可能扭转这种结论。”左为认为,这个药可能是有前景的,目前下结论说大药厂多年的努力彻底失败也为时尚早。

“Ⅲ期临床试验非常复杂,例如如果动物实验评估的终点指标是认知水平,那临床试验就必须精细化到某个特殊的水平,可能分为图像认知、语言认知等,并且要在上百人中有极其显著的差异性。”左为说,可能并不是药物的问题,而是临床试验太复杂。

钟毅团队在这方面已经取得了进展。“我们设计出了药物,能够抑制 Rac1 的活性,在果蝇和小鼠的实验中,已经证明可以减缓老年痴呆症果蝇模型和小鼠模型的记忆丢失症状。”钟毅说,争取2—3年内推动这类新药到临床实验阶段。

“线粒体呼吸链超级复合物结构的解析,为攻克老年痴呆症、帕金森症等线粒体缺陷类疾病提供了重要的技术和理论支持”,杨茂君说,“老年痴呆症的模型小鼠,就是通过抑制线粒体呼吸链中的复合物构建的,也就是说这一复合物的功能被抑制的时候,小鼠表现出老年痴呆的症状。”

可见线粒体的缺陷与老年痴呆症有密切的关系,而杨茂君团队获得了线粒体呼吸链中复合物人源蛋白的大量纯化及高分辨率的结构信息,弄清了原子级别的蛋白质结构和功能。“进行相关药物设计时,可以像根据锁眼配钥匙一样,在软件模型上进行仿真设计,进而获得能够改善老年痴呆症症状的药物。”杨茂君表示。

### 瑕不掩瑜 应用前景依然巨大

最新研究意味着 CRISPR-Cas9 基因疗法会“出师未捷身先死”吗?《自然》杂志的报道指出,考虑到人们对这种方法拥有的巨大兴趣以及有大量替代方法可供选择,这不太可能。

宝提斯设想了两条思路:一种针对治疗镰状细胞贫血症——从一名患者身上移除造血细胞,使用 CRISPR-Cas9 对它们进行校正,随后将这些细胞注射回这名患者体内,由于接触 Cas9 在体外发生,因此,这种方法不可能受到抗 Cas9 免疫反应的威胁。另一个可能的解决方案是,利用不会入侵或感染人类的细菌开发 Cas9 系统。

Intellia Therapeutics 公司的解决办法是开发短时间内产生且只在细胞内发生作用的 Cas9 蛋白的疗法,他们认为,这会潜在限制产生免疫干扰的几率,即便在体内对细胞的基因组进行编辑,也是如此。

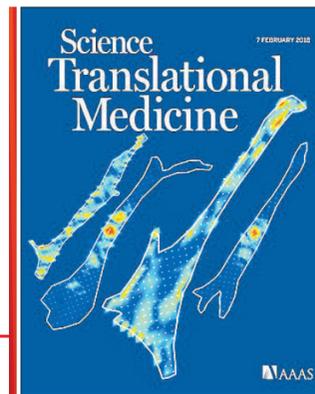
李伟说:“其实,即便 Cas9 蛋白可能会引起部分患者的严重免疫反应,也有相应的解决办法。首先,现在已经证实能有效对人体细胞进行基因编辑的蛋白工具超过十种,并且还在持续积累中。另一方面,目前已经有研究针对 Cas9 蛋白进行修饰,实现特定目的的改造,例如降低脱靶性等。我们同样可以对 Cas9 蛋白进行修饰,降低它的免疫原性。”

此外,李伟进一步指出:“尽管 CRISPR-Cas9 技术可能还存在着是否足够高效和精准,以及一些未知的副作用,就目前来看,它仍然是最具医学应用前景的技术之一。而且,其他基因编辑技术也在研究和发展中,未来我们能获得具有更高效率和通用性的基因编辑系统。”

### 封面故事

#### 哮喘病更有优势 全新蛋白治疗

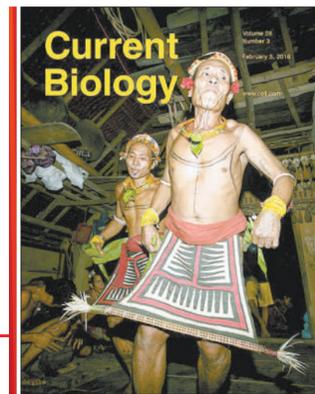
《科学·转化医学》  
2018.2.7



一半以上哮喘病患者,病情用现有疗法无法得到有效控制。这期封面文章刊登了来自上海中医药大学等中国科学家团队的重要成果,他们通过啮齿类动物哮喘模型研究发现,一种金属硫蛋白比常用的β2-受体激动剂,在抑制肺阻力方面更加有效。以此为基础研发的一种无毒特异激动剂 TSG12,或成为更有优势的哮喘病临床选择。

#### 多种社会功能 声乐具有

《当代生物学》  
2018.2.5



伴舞、抚慰婴儿、医治疾病、传递爱意……这些都是人类用音乐可以完成的社会功能。本期封面文章,哈佛大学研究团队通过吸引全球听众参与实验发现,声乐的形式与功能之间具有反复、独特和跨越文化的强大关系。来自全球60个国家的网民,只听有大概14秒的歌曲片段,然后对这些歌曲从6个不同社会功能进行分配,结果表明,声乐的形式与功能之间具有普遍关联性。

#### 找到肺部发育机制 实时成像技术

《发育细胞学》  
2018.2.5



肺部上皮细胞分1型(AT1)和2型(AT2),两种细胞的分化是肺部执行气体交换功能的重要基础。中断这种分化过程,会造成新生儿早死或成年后罹患严重肺部疾病。本期封面上的研究文章,科学家研发出一种能够对AT1和AT2细胞分化机制进行实时成像的技术,发现胎儿通过呼吸运动吸入羊水产生的机械力,是促进肺部健康发育的关键因素。

#### 或成新型捕鼠器 基因驱动因子

《生物技术趋势》  
2018.2.2



基因组编辑工具 CRISPR-Cas9,已经成为生物技术领域的最热门话题。本期封面,英国爱丁堡大学科学家麦克法兰和同事发表文章称,可以利用这一工具,在野生种群间推广优良遗传基因。随着这项技术在脊椎动物中的迅速发展,我们可以研发出基因驱动器,改变被人类深恶痛绝的害虫们的性别比例,研发出防治有害生物的新型管理工具。封面图片描述了包含 CRISPR 系统相关蛋白 Cas9 这种可切割 DNA 的新型捕鼠器,旁边一只老鼠正好奇地“研究”着它。

(本版图片除标注外来源于网络)

## CRISPR 疗法:空中飘来安全性疑云

### 第二看台

本报记者 刘霞

俗话说:人红是非多。CRISPR-Cas9 基因编辑工具安全性的“疑云”还未散去,又迎来“当头一棒”。据英国《自然》杂志网站报道,近日发表的论文揭示:人体自身的免疫系统可能会破坏基于 CRISPR-Cas9 开发的基因疗法,并建议,为治愈这一技术适用的疾病,科学家们或需另辟蹊径。

针对这一研究,中国动物研究所李伟博士2月8日接受科技日报记者采访时表示:“目前的研究结果并不等同于人体会对 Cas9 蛋白或 Cas9 介导的基因疗法产生免疫反应,更无法证实这些潜在的免疫反应会非常严重,在是否选择 Cas9 蛋白进行临床基因治疗之前,我们仍需要更多更严格的实验来评估相关的免疫问题。”



扫一扫  
欢迎关注  
生物圈1号  
微信公众号

