

成本低、研发周期短 mRNA技术或带来新一轮疗法革命

◎本报记者 陈曦

全球新冠肺炎疫情让mRNA新冠疫苗大放异彩,与此同时对mRNA技术的研究成为炙手可热的“明星领域”。其实在2020年mRNA新冠疫苗问世之前,mRNA技术已经在很多医疗领域有着广泛的应用,多款mRNA技术相关疗

mRNA具有承上启下的特殊性

“基于mRNA技术的疗法,是将体外合成的mRNA递送到人体中的特定细胞。mRNA在细胞质中被翻译成所需的蛋白质。”天津大学药学院刘子川研究员介绍。mRNA疗法通过“中心法则”在机体表达目的蛋白或抗原,从而实现治疗或免疫预防的目的。

刘子川介绍,mRNA可以被开发成疫苗或药物,应用于预防传染病、肿瘤免疫治疗、蛋白替代疗法以及基因编辑治疗遗传性疾病。在传染病防治领域,mRNA疫苗编码相关病原体的抗原,注射后可在体内表达出特异性的抗原,可诱导细胞免疫和体液免疫,刺激人体产生相应抗体和免疫细胞,用以预防相应病原体的侵袭。而在进行肿瘤免疫药物治疗时,研究人员可以将编码肿瘤特异性抗原靶点的mRNA递送到体内,使这些肿瘤特异性抗原被翻译并呈递到免疫细胞,进而激活免疫系统,使免疫系统能特异性识别并杀伤表达这些抗原的肿瘤细胞。

“更厉害的是,mRNA理论上能够表达任何蛋白质,因此可以探索治疗几乎所有基于蛋白质的疾病,用于蛋白质替代疗法,从而达到精准治疗的目的。”刘子川介绍,蛋白替代疗法一般用于治疗罕见的单基因疾病,然而一些蛋白质体外合

成困难,利用mRNA将人体变成自身蛋白质的加工厂,在理论上经济可行且高效。

近日,百济神州(北京)生物科技有限公司(以下简称百济神州)宣布和深圳深信生物科技有限公司(以下简称深信生物)达成全球战略合作。深信生物是一家以脂质纳米颗粒(LNP)技术和mRNA药物研发为专长的科技公司,此次合作将基于深信生物创新技术平台开发mRNA产品。

成困难,利用mRNA将人体变成自身蛋白质的加工厂,在理论上经济可行且高效。

mRNA之所以能成为解锁各类疾病的“万能钥匙”,主要与它在信息传递过程中承上启下的特殊位置分不开。作为遗传信息传递的中间环节,RNA是连接遗传信息和功能蛋白的桥梁,兼具信息(携带遗传信息)和功能(编码RNA转录、非编码RNA调控)特征。

首先,mRNA在细胞内翻译,无需进入细胞核,与DNA药物相比,没有整合宿主基因组的风险。利用化学修饰的核苷酸合成并富集纯化的mRNA,免疫原性低。其次,很多体外难成药的蛋白均可由mRNA在体内编码表达,且可分泌至胞外、靶向受体或循环系统。因此mRNA疗法也让部分复杂的治疗手段变得简单,可降低肿瘤疫苗、蛋白替代疗法等的实现难度。此外,mRNA技术具有产品生产速度快的优势。以mRNA疫苗为例,相比于传统疫苗,mRNA疫苗研制周期短,序列易于修改,能够快速更新迭代以针对个体化治疗。

总之,mRNA技术是一种平台型技术,可以表达多个、任意种类的蛋白,成本低、药物研发周期短。并且同一平台可以反复使用,生产不同的mRNA产品,保证了产品的质控和安全性。

新疗法走向应用有两大推手

目前mRNA疗法的研发重点由两部分组成,即可以编码特定抗原的mRNA序列和mRNA递送系统。刘子川解释,mRNA疗法是通过特定递送系统将编码目的蛋白的mRNA运送给体内细胞,在被细胞摄取之后翻译出目的蛋白,进而达到预防或治疗的目的。“这两部分的技术发展对mRNA疗法走向应用有着重要推动作用。”刘子川说。

开发mRNA药物首先遇到的难点就是未修饰的mRNA具有很强的免疫原性,不利于成药。美国宾夕法尼亚大学的两位科学家发现,把mRNA的核苷酸改造后递送到细胞里,可避免自身组织将mRNA识别为敌人,在此基础上才能开启后续mRNA成药的研究。

“mRNA需要保持稳定性,在递送的过程中不能被降解,同时还需要准确地翻译成需要的蛋白质。通过mRNA的‘加帽加尾’保护、序列优化及核酸修饰技术可提高mRNA稳定性和翻译

效率。”刘子川说。但mRNA单独进入细胞内存在困难,且序列优化、核酸修饰以及“加帽加尾”对mRNA的保护作用有限,因此人们急需借助递送系统,把mRNA从细胞外递送进细胞内。

刘子川解释,递送系统与mRNA分子结合,需在全身给药时保护其在血清中不降解,从而保证mRNA可以顺利接触靶细胞,再以内含体的形式通过胞吞作用进入细胞。但内含体进入细胞质后,会被直接送至溶酶体进行分解。因此,递送系统还需在内含体被分解前,将内含体中的mRNA释放出来。mRNA进入细胞质后,会在细胞核糖体的作用下产生所需的蛋白质。

“因此决定谁来充当‘快递小哥’,走哪条路把mRNA准确送到目的地的递送系统尤为重要。这也是应用mRNA疗法的关键技术与难点。”刘子川说。科学家们对mRNA产品递送形式进行了很多尝试,包括病毒载体、细胞载体、高分子聚合物载体以及蛋白质载体等。不过脂质

坚持“三早”原则,阻断乙肝走向肝癌的“通路”

◎本报记者 陈曦 通讯员 杨阳

今年7月28日是第12个世界肝炎日。最新统计数据显示,全世界有超过2亿乙肝病毒感染者,其中我国乙肝病毒感染者约占世界总数的1/3,每年超过30万人死于乙肝或丙肝病毒感染导致的肝硬化和原发性肝癌。天津医科大学肿瘤医院党委书记、肝癌防治研究中心主任陆伟教授表示,近年来,随着我国对病毒性肝炎防控水平的提升,病毒性肝炎的新发病例大幅降低。但是我国乙肝患者“存量”大,诊断率、治疗率较低。有些乙肝患者由于不了解自身健康状况,造成乙肝病毒继续传播。因此,继续加强对肝炎的防治科普宣传,提升公众知晓率十分重要。

一拖再拖,肝炎被“拖成了”肝癌

肝癌最为常见的危险因素就是慢性乙肝。在我国,每年由乙肝引起的肝癌占肝癌发病总人数中的绝大多数。很多乙肝患者并未充分重视病情,也没有及时就诊,导致肝炎被“拖成了”肝癌。

陆伟表示,得了乙肝,患者应当抛弃思想包袱,积极对乙肝进行抗病毒治疗。长期抗病毒治疗可以阻断和逆转乙肝病毒对肝脏的进一步损伤,避免肝脏出现纤维化和肝硬化,从而大大降低乙肝转变为肝癌的几率。

乙肝患者喝酒相当于“火上浇油”

炎热的酷暑,喝上一杯冰啤酒,是一件多么

惬意的事,但是对于乙肝患者来说,却是犯了“大忌”。

乙肝病毒发展至肝硬化,一般需要10—20年的时间。但是,如果乙肝患者长期饮酒,那这个过程可能会大大缩短。

“不论‘白、红、啤’酒,都含有不同程度的酒精。”陆伟说,酒精对于肝脏的损伤是多方面的,一般而言连续5年平均每日摄入酒精(男性摄入酒精含量大于等于40克、女性摄入酒精含量大于等于20克),或两周内大量饮酒(每日摄入酒精含量大于等于80克)就会引发酒精性肝病。

对于已经患有乙肝的人来说,本来肝脏就已经“受伤”了。而酒精在一定程度上抑制肝细胞自身的再生修复,加剧了肝脏的受损程度,导致乙肝转变为肝硬化、肝癌的可能性变大。

“全程管理”诊疗模式可使患者获益

乙肝、肝硬化、肝癌是“经典乙肝三部曲”,因此肝癌防治“三早”非常重要——早期发现、早期诊断、早期治疗。

对于有乙肝病毒感染、丙肝病毒感染、代谢相关脂肪性肝病、酗酒、黄曲霉毒素摄入、肝癌家族史、各种原因引起的肝硬化、年龄大于40岁的男性等高危因素的患者,建议至少每6个月进行肝脏超声和血清甲胎蛋白检测。早期肝癌可以通过超声以及肝癌相关肿瘤标志物检测发现。针对中晚期肝癌,除上述常规检测外,还需要通过腹部增强CT、腹部增强核磁,必要时进行肝脏穿刺活检才能够最终确诊。

“如果乙肝患者病情发展成肝癌,也不要过



视觉中国供图

mRNA可以被开发成疫苗或药物,应用于预防传染病、肿瘤免疫治疗、蛋白替代疗法以及基因编辑治疗遗传性疾病。我国生物医药企业通过自主、合作研发的方式,进行mRNA疫苗及相关产业链布局,涵盖新型冠状病毒、带状疱疹、狂犬病、流感、结核、肿瘤等疫苗及药物研发。

纳米颗粒是目前唯一实现临床应用的递送系统。三大mRNA疫苗巨头企业莫德纳(Moderna)、科威瓦克(CureVac)和拜恩泰科(BioN-

Tech)的新冠疫苗均采用了脂质纳米颗粒技术。但目前该技术仍面临诸多挑战,例如靶向性有待提高,表达量较低等。

我国相关技术研发多点开花

在全球,mRNA技术已成为各大药企和生物技术公司积极布局的重要赛道。以莫德纳(Moderna)等为代表的国际企业,除了在传染病领域布局多种预防性疫苗,还在肿瘤治疗领域进行相关布局,包括通用型肿瘤疫苗、个性化肿瘤疫苗和肿瘤细胞因子补充。但目前,除mRNA新冠疫苗紧急上市外,其他大多处于早期阶段,mRNA研发主要处于临床I期阶段,约占总数的40%。

刘子川表示,和国外相比,我国在mRNA疫苗与药物研发方面起步较晚,在序列设计、核酸修饰技术以及递送系统平台等方面,都处于摸着石头过河的早期阶段。

面对如此竞争格局,我国生物医药企业在国家政策的大力推动下,通过自主、合作研发的方式,进行mRNA疫苗及相关产业链布局,涵盖新型冠状病毒、带状疱疹、狂犬病、流感、结核、肿瘤等疫苗及药物研发。据不完全统计,目前我国新

型冠状病毒mRNA疫苗产品18个,非新冠mRNA疫苗产品40余个。

此外,国内企业基于mRNA技术疗法的研发多点开花。上海蓝鹊生物医药有限公司自主研发构建了高通量3D筛选平台,对递送系统进行深度优化,开发自主知识产权的递送系统。嘉星西海(杭州)生物技术有限公司研发的自复制mRNA核心平台技术,可应用于包括肿瘤治疗药物、个性化肿瘤疫苗、传染病疫苗、罕见病治疗等领域;其自主研发的全球首款自复制mRNA癌症治疗药物JCXH-211已获得美国食品和药物管理局(FDA)新药临床试验(IND)批件。成都威斯津生物医药科技有限公司以人工智能技术,突破mRNA序列和递送系统两大核心技术……

作为一类全新的药物品类,mRNA药物在治疗领域的应用场景广阔,将成为生物医药的创新突破点,其未来值得期待。

延伸阅读

药物性肝损伤正成为健康“隐形杀手”

◎柏兆方 韩琳 本报记者 张强

“在所有住院肝病患者中,每大约10个肝病患者中就有1个以上患药物性肝损伤。”7月28日,解放军总医院第五医学中心肝病医学部主任医师邹正升表示,目前我国非感染性肝病的发病率有逐年上升趋势,其中药物性肝损伤是一种主要的非感染性肝病,正日益成为威胁人类健康的“隐形杀手”。

研究显示,超过1100种的药物和草药可引发药物性肝损伤。邹正升指出,在欧美国家,导致药物性肝损伤的药物主要为抗生素及抗炎镇痛药。在我国,中药或中草药则是较为多见的导致药物性肝损伤的药物。

“中草药导致肝损伤是比较难诊断的。中草药有效成分复杂,其配伍更加复杂;中药、西药联用可能存在相互作用而使肝损伤风险增加,且更难区分、判断。”解放军总医院第五医学中心肝病医学部学术委员会主任、全军中医药研究所所长肖小河研究员说。

医线传真

心跳“发动机”点火原理被发现 为心律失常防治提供依据

科技日报讯(记者王春)人体的每一次心跳跳动均由心脏起搏细胞自主发放的电脉冲所触发。局部钙释放(LCR)是心脏起搏细胞特有的生物学活动,它充当了上述电脉冲的“发动机”。但迄今为止人们还不清楚这个“发动机”的“点火”原理。作为医学领域的一个重要认知盲区,它从源头上阻碍了心律失常防治技术的进步。

近日,中国科学院院士、同济大学附属东方医院陈义汉教授研究团队发现了心脏起搏细胞电脉冲发生和心脏自主节律维系的重要信号通路,揭示了正常心跳产生的重要的“点火”装置和“点火”程序。最新成果已在线发表于国际期刊《细胞研究》(Cell Research)。

研究团队发现,心脏起搏细胞内谷氨酸的分布与局部钙释放的发生区域高度重叠,提示谷氨酸与局部钙释放之间存在着潜在的相关性。为了探索谷氨酸在局部钙释放产生中的作用,研究团队从心脏起搏细胞外部和内部两个层面控制谷氨酸浓度,观察局部钙释放的变化。实验结果显示,心脏起搏细胞外液的谷氨酸浓度的改变并不能有效地影响局部钙释放的动力学,提示细胞外部的谷氨酸对局部钙释放不产生显著作用;而显微注射技术带来的细胞内部谷氨酸浓度的改变可以引起局部钙释放频率、振幅、宽度和面积均显著增加,提示心脏起搏细胞内部的谷氨酸可以调控局部钙释放的动力学。为了确认这一初步发现,研究人员通过化学方法在心脏起搏细胞的表面膜打孔(以下简称“透膜”),然后将谷氨酸直接加到这些经“透膜”处理的细胞上,结果发现局部钙释放产生了类似于上述细胞内显微注射谷氨酸带来的变化,由此证明了细胞内谷氨酸确实对局部钙释放发挥了“点火”功能。

研究显示,心脏起搏细胞的线粒体膜上所富集的兴奋性氨基酸转运蛋白1(EAAT1)对谷氨酸介导的局部钙释放变化发挥了关键性作用。线粒体兴奋性氨基酸转运蛋白1转运胞浆中的谷氨酸进入线粒体内部,进而促进线粒体产生活性氧(ROS)、活性氧氧化钙处理蛋白,最终“点燃”局部钙释放。重要的是,研究团队还分别从细胞、器官和整体三个层面证实了兴奋性氨基酸转运蛋白1可以充当窦房结起搏细胞自主节律的调控靶点。该研究工作发现了“谷氨酸—线粒体EAAT1—ROS—钙处理蛋白—LCR”是心脏起搏细胞电脉冲发生和心脏自主节律维系的重要信号通路。

此项研究揭开了心脏起搏细胞自主节律的上游机制,为心脏起搏细胞缺陷相关的心律失常和其他自律性异常相关的心律失常的防治提供了重要的基础研究数据。



视觉中国供图

增加碳水化合物摄入量 使抑郁症患病风险降低

科技日报讯(记者史俊斌 通讯员买秋霞)7月24日,科技日报记者从西安交通大学第二附属医院获悉,该院生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心李宗芳教授团队发现并揭示了碳水化合物对抑郁症的影响。该研究团队近日在《自然·人类行为》在线发表了题为《双向双样本孟德尔随机化分析确定了相对碳水化合物摄入和抑郁症之间的因果关系》的论文。

该团队利用40余万人的遗传信息,探究饮食中碳水化合物的摄入对抑郁症的影响,发现增加日常饮食中碳水化合物的摄入能够降低抑郁症的发病风险。碳水化合物的热量占比增加与抑郁症风险降低存在一定的关系。鉴于日常饮食对肥胖的影响,研究进一步发现,增加饮食中碳水化合物的摄入能够降低身体质量指数(BMI),而降低身体质量指数进一步减少抑郁症的发病风险。

抑郁症是最常见的精神障碍。据李宗芳教授介绍,碳水化合物的摄入与抑郁症的关系长期存在较大争议,而阐明抑郁症的致病因素对于降低抑郁患病风险至关重要。

这一成果揭示了碳水化合物摄入量和抑郁症之间的因果关系,证明增加饮食中碳水化合物的相对摄入量会降低抑郁症的患病风险,为利用饮食干预预防抑郁症提供了理论依据。

年龄相关的B细胞 可引发类风湿关节炎

科技日报讯(记者吴长征)近日,科技日报记者从中国科学技术大学附属第一医院了解到,该院风湿免疫科陈竹教授团队在类风湿关节炎发病机制研究中取得重要进展。他们的研究揭示了年龄相关的B细胞(ABCs)通过活化成纤维样滑膜细胞(FLS)促进类风湿关节炎(RA)发病的作用及分子机制,为今后开发靶向特异性B细胞治疗类风湿关节炎的方法提供了依据。相关研究成果日前发表在国际风湿病期刊《风湿病学报年鉴》上。

活化成纤维样滑膜细胞是类风湿关节炎发病机制中的核心效应细胞,其与免疫细胞之间的相互作用是类风湿关节炎发病的关键环节。年龄相关的B细胞是近年发现的一种特殊亚群B细胞,以分泌髓系分子CD11c和转录因子T-bet为特征,被认为参与了多种自身免疫病的发病。

该研究发现,类风湿关节炎患者外周血和滑液中年龄相关的B细胞显著增多,与疾病活动度成正比。转录组学分析表明,趋化和黏附分子相关基因在年龄相关的B细胞中表达显著上调。研究人员将年龄相关的B细胞与活化成纤维样滑膜细胞进行体外共培养,发现活化成纤维样滑膜细胞分泌的白细胞介素-6(IL-6)和基质金属蛋白酶明显增多,其效应为细胞接触非依赖性。进一步通过转录组学分析和体外分子实验,研究人员发现年龄相关的B细胞通过分泌肿瘤坏死因子α(TNFα)及其介导的ERK1/2和JAK-STAT1途径诱导活化成纤维样滑膜细胞活化。