

核酸药物研发加速 学科融合迫在眉睫

◎本报记者 陈磊

“2023年诺贝尔生理学或医学奖颁给核苷酸修饰的发现者,并非‘天上掉馅饼’。”中国科学院院士张礼和在日前召开的主题为“核酸生物结构化学与生物医学与健康”的香山科学会议上说,两位获奖者早在2018年就做了详尽的研究。他们发现,当信使核糖核酸(mRNA)中包含假尿嘧啶碱基修饰时,人体的炎症反应就基本消除了,这才使得开发有效 mRNA 疫苗成为现实。

新冠疫情期间,核酸研究备受关注;今年它又因为诺奖进入了大众视野。“核酸药物崛起给新药研究开辟了一个新的方向,也使得基因治疗和个性化治疗成为可能。”作为本次会议的执行主席,张礼和围绕核酸药物发展作主题报告。

与会专家认为,核酸研究迎来重大发展机遇,我国应加快推动核酸领域多尺度交叉研究,尤其是核酸生物结构化学与生物医学及健康研究,促进生命科学基础研究和生物科技产业快速发展。

核酸药物进入快速发展期

“作为生命现象最本质的客观存在,核酸是基因的物质载体。”会议执行主席、四川大学生命科学学院教授黄震说。

“核酸药物有很大的发展空间。”张礼和介绍,核酸药物是调节、抑制或沉默基因表达而达到治疗疾病效果的药物,该类药物以寡聚核苷酸为基本结构,并通过氢键相互作用而靶向 mRNA。传统的化学小分子药物的作用靶点基本上都是蛋白质。但在人类基因组中,编码蛋白质的基因只占不到 1.5%。然而,根据美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物统计,截至 2017 年 1 月,所有成药的靶点中,蛋白型靶点共有 856 个,占有靶点的 95%以上。因此从理论上讲,在药物创新过程中,尚有大量的核酸靶点可以探索。

张礼和说,以前都是以蛋白质为靶点,是由于蛋白质来源于特定的 mRNA。因此调节 mRNA 或 mRNA 前体的水平来治疗疾病,就成为药物化学家长远持续的追求。目前这已经成了一个新的领域。过去,药物研究领域的传统认识是寡聚核苷酸难以成药。于是,药物化学家的任务就是使它易于成药,包括如何使寡聚核苷酸药物更方便合成、使其在生物体内稳定、容易进入细胞且特异性地和靶核酸结合等。“目前已经基本解决了寡聚核苷酸的成药性和核酸药物的递送问题,核酸药物的优越性也愈加明显了。”张礼和介绍,核酸药物的优势主要表现为研发周期短、药物靶点筛选快、不易产生耐药性、治疗领域更广、安全性好、效果持久、临床研发成功率较高等。

张礼和表示,近 5 年来,小核酸药物研究投入保持两位数增长的良好态势,引发国内外药企的研发热情,特别是降脂药 Inclisiran 的出现。该药每年只需给药 2 次,就能实现长效降血脂治疗,这正在颠覆传统慢性心血管病的治疗模式。

“这让我们看到,核酸药物具有从治疗罕见病到治疗慢性病的前景。”在张礼和看来,核酸药物已经从概念到成药,从仅靶向肝脏到也能靶向其他靶器官,核酸药物将进入快速发展的新时期。

张礼和透露,到现在为止,美国 FDA 已经批准了 9 个反义寡聚核苷酸药物,1 个核酸适配体药物,4 个



科研人员进行新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发。
汤彦俊/中新社/人民视觉/视觉中国

沉默核酸药物和最近的 mRNA 新冠病毒疫苗,此外还有上百个正在进行临床研究的候选产品。

我国拥有较大潜在研发和生产能力

国家药品监督管理局副局长赵军宁在会议上透露,中国在全球拥有较大的核酸药物潜在研发和生产能力。截至 2022 年 3 月,中国已有 14 个小核酸药物进入临床研究阶段。但我国小核酸药物开发仍处于发展初期,并且研发比较滞后,目前进入临床的药物品种相对较少。

黄震说,我国在新冠核酸检测上积累了不少成功经验。他透露,他所在的核酸药物研发团队正在着手设计“核酸温度计”产品,目标就是实现在家对病毒、细菌和真菌等病原体感染状况的即时核酸分子检测。他认为,中国有望在核酸的原子修饰改造、晶体生长、相位确定、晶体结构测定以及电镜结构测定等方面取得突破。

面对国际核酸研究和核酸药物蓬勃发展的势头,中国科学家如何充分发挥国内优势,尤其是让有着 3000 多年历史的中草药成为宝贵财富,都是重要挑战和课题。中国医学科学院基础医学研究所研究员蒋澄宇介绍,2019 年,《中国科学:生命科学》以特刊形式发布了我国草药小核酸的系列实验和理论研究成果。蒋澄宇团队用国际公认的现代科学手段验证了小核酸在中草药中的广泛存在,并且发现小核酸可以经口服最后大量进入组织和器官。蒋澄宇解析了小核酸进入人体细胞且不易被降解的分子原理。随后,根据《中华人民共和国药典》(2015 年版),他们对其中的中药进行了较全面的小核酸研究,建立了本草数据库。“在本草数据库中,我们发现 2000 多万条序列可以靶向人体所有已知的 19393 个蛋白编码基因。这意味着小核酸有可能是中草药药效的重要成分,是中草药活性的重要物质基础。”蒋澄宇说。

专家呼吁尽快建立跨学科合作平台

“不能否认的是,核酸药物发展仍然存在许多瓶颈。比如目前上市的多为治疗罕见病的核酸药物,很多针对高血压、高血脂、糖尿病等常见病的药物在临床试验阶段终止。有些数据看起来很乐观,但在大量人群中实践仍有问题。”张礼和说,核酸药物研发还有很多难题亟待破解,如寻找特异性靶点、减少脱靶效应、完善特异性的递送系统,以及提供更多的靶点核酸结构信息并应用于药物设计等。

“我国目前尚无自主研发的全新体系 mRNA 核酸新药上市。”四川大学生物治疗国家重点实验室研究员宋相容认为,主要原因是 mRNA 序列设计和递送载体等关键技术尚无法满足 mRNA 药物高效低毒的临床需求。“以 RNA 结构为靶点的小分子药物设计和研究已经开启,但是在生物体内核酸状态、功能和结构的信息缺乏,严重制约药物设计的成功。因此,多学科的合作研究尤其重要。”张礼和认为。

结构生物学的助力不可或缺。清华大学医学院教授姜志勇说,对 RNA 病毒复制过程机制的研究历程分为三个阶段。在早期,受限于结构生物学技术方法,研究工作主要针对病毒编码的单个复制酶进行逐一研究。伴随着冷冻电镜技术的快速发展,结构生物学开始对病毒复制酶在体外与 RNA 形成的动态、瞬时、微量的复杂超分子复合体进行研究。未来,随着冷冻电镜断层扫描技术的发展,结构生物学将更加关注病毒在体内真实转录和复制复合体的组装及工作机制。

“我国核酸药物研究起步晚,参与团队少,药物筛选设计还需要大量的计算机模拟计算。因此,需要化学、生物学、医药、材料、AI、结构生物学等多学科的参与,仅靠一个单一学科是不够的。”黄震说,核酸生物结构化学将给基础生命科学、国家卫生健康安全以及生物技术产业化创新等领域带来巨大机会,搭建跨学科和跨领域的深度交叉融合科研平台迫在眉睫。

从章鱼触手吸盘上找灵感

仿生贴片促进口服多肽药物吸收

◎本报记者 罗云鹏

相关数据显示,自 1922 年胰岛素首次在临床治疗中得到应用以来,多肽药物经历了一个世纪的科学和技术探索,目前全球多肽药物市场规模已经达到近 1000 亿美元。近年来,如多肽、mRNA、单克隆抗体等新型药物被开发用于治疗各种疑难杂症。上述生物大分子药物虽在糖尿病、心血管疾病、癌症、病毒感染等疾病治疗中发挥重要作用,但多肽等药物的口服递送仍面临着重重挑战,如药物在消化道的不稳定性、低生物利用度以及肝脏首过效应

模仿章鱼吸盘的结构实现药物高效递送

“口腔黏膜表面具有滑动特性,导致许多设计用于口服递送的载体难以有效地附着。”罗智介绍,章鱼触手吸盘

能够在各种表面上实现稳固附着,因此团队决定尝试模仿章鱼吸盘的结构和机制,设计出能够有效附着在口腔黏膜上的药物递送贴片。

基于此,罗智团队利用 3D 打印技术开发出一种非侵入性口腔药物递送装置,通过模仿章鱼吸盘的三维结构和肌肉排列,实现了对口腔黏膜温和而有效的黏附与拉伸,将药物高效扩散到高度血管化的黏膜组织中,促进其进入全身循环。罗智说,这一仿生创新手段不仅有助于提高药物递送的效率和便利性,还有望在生物医学领域中得到进一步的应用。

记者了解到,目前国内外也有多个科研团队尝试使用各种机械方法来促进口服药物在胃肠道中的吸收,主要使用的方法有磁性粒子、微纳智能装置、微针装置和可膨胀水凝胶等。罗智介绍,磁性粒子合成过程复杂,成本较高;智能装置和微针装置等难以采用传统制造方法进行批量生产,且对胃肠道黏膜可能造成潜在损害,安全性需要进一步观察。

研究团队经过一系列严格的实验验证,包括对大型动物模型(比格犬)和 40 名健康人体试验参与者的临床前研究,证实这种仿生吸盘贴片在提升药物生物利用度方面具有显著效果。例如,在比格犬体内进行的实验研究中,该仿生吸盘贴片相较于商业化的片剂形式,

实现了对去氨加压素(其口服生物利用度仅为 0.1%)这一多肽药物生物利用度的显著提升。

在大分子药物制剂领域前景广阔

口腔贴片由于具有非侵入性和使用便利性,有助于提高患者的依从性。特别是对于儿童和有针头恐惧症的患者,这种新型递送方式可能会大大提高其对治疗的接受度。

罗智举例说:“让儿童利用贴片的方法服用生长激素等药物而不用每天打针,能够显著提高治疗依从度,改善治疗效果。”

“仿生吸盘贴片使用方式稳定简单,其稳定性减少了贴片脱落的风险,在避免注射所带来的痛苦和不便的同时,也能避免一些口服多肽类药物空腹服用后半小时内不能进食等的限制。”罗智介绍,“在人体试验中,大多数参与者表示,与传统的注射方式相比,他们更倾向于使用这种贴片作为常规和周期性的给药方法。”

另悉,除多肽和蛋白质药物,仿生吸盘贴片也可用于其他类型药物或生物活性成分的递送,特别是对分子大小或其他生物利用度问题而难以通过传统口服或注射途径进行有效递送的物质。

医线传真

心脑血管疾病高发季来袭

快速识别脑卒中

需牢记“BE FAST”口诀

◎本报记者 代小佩

如果把大脑看作一片田地,脑血管就是灌溉沟渠,大脑需要脑血管中血液的灌注和供养。当脑血管出现病变时,大脑就会出现损伤。脑卒中,俗称脑中风,就是一种由于脑部血管出现病变引发的脑组织损伤疾病。中日友好医院神经内科副主任医师孙丽丽提醒,秋冬季是心脑血管疾病的高发期,高危人群尤其需警惕出现脑卒中。

脑卒中分为出血性卒中和缺血性卒中。孙丽丽称,脑部血管既可能发生破裂,也可能发生阻塞。当脑部血管发生破裂时,就会引发出血性卒中,最常见的就是脑出血;当脑部血管发生阻塞时,就会引发缺血性卒中,最常见的是脑梗死。

脑卒中具有“五高”的特点,即高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率,给家庭和社会带来比较高的经济负担。脑卒中的主要临床症状包括肢体瘫痪、言语困难、吞咽困难、饮水呛咳、口角歪斜等。由于血管损伤部位不同,患者的临床表现也是多样化的。

脑卒中中大部分是缺血性卒中,脑组织因缺血出现坏死。只要发病 5 分钟,脑组织就会出现不可逆的损害。随着时间的延迟,每延误一分钟就会有 190 万个神经元坏死,所以要快速救治。因此,对脑卒中患者来说,时间就是生命。

如何快速识别脑卒中?航空总医院神经内科副主任医师刘丽娟表示,一定要牢记“BE FAST”口诀:“B”即平衡(Balance),指平衡或协调能力突然丧失,患者常常觉得走路不稳,向身体一侧偏斜;“E”即眼睛(Eyes),指突发的视物困难,常表现为看东西一个变两个,或者所见的范围缩小;“F”即面部(Face),指突发的面部不对称,口角歪斜,俗称“面瘫”;“A”即手臂(Arms),指手臂突然无力或麻木,通常出现在身体

一侧;“S”即语言(Speech),指突发的言语困难;“T”即时间(Time),指如果短时间内出现上述症状的任何一种,很可能是发生了脑卒中。

刘丽娟称,脑卒中的救治效果具有极强的时间依赖性,尤其是急性缺血性脑卒中的治疗,时间窗很窄。因此,一旦发现疑似脑卒中患者,应即刻将其送往有救治能力的医院,由专业医生迅速评估病情,开展规范化治疗。

如何救治脑卒中患者呢?孙丽丽表示,脑卒中的治疗可以分为三大阶段。第一阶段是进行急救处理,大部分是在急诊室完成的。第二阶段是在神经内科病房的急性期治疗,治疗目的方面是要给予患者急性期治疗,一方面也要进行全面检查,找到患者发生卒中的病因,然后根据病因给予患者更精准的治疗,预防卒中二次发作。第三阶段是康复治疗 and 长期治疗预防复发,即急性期患者出院后治疗。患者出院并不意味着脑卒中治疗就结束了,脑卒中的治疗是一个长期过程,患者需要长期口服药物,预防卒中复发。“及早就诊和及时接受脑卒中治疗是至关重要的,可以最大程度地减少卒中带来的损害并提高康复的机会。”孙丽丽说。

脑卒中重在预防。来自世界卒中组织的数据显示,公众了解卒中中发生的各种危险因素并通过身体力行主动预防,90%的卒中是可以避免的。航空总医院神经内科副主任医师杨晨辉表示,脑卒中的危险因素分为可控危险因素及不可控危险因素。可控危险因素包括高血压、糖尿病、高血脂症、吸烟、缺乏运动、不良饮食习惯、肥胖等,不可控危险因素包括年龄、性别、民族及种族。

杨晨辉强调,了解脑卒中的高危因素并进行筛查和管理,可降低脑卒中风险。定期测量血压、血糖和血脂水平,戒烟、保持适当的体重,定期进行心脏健康检查,并保持健康的饮食习惯和适度运动,都是预防脑卒中的重要措施。



北京市普仁医院举行“预防卒中,未雨绸缪”义诊宣教活动。——视觉中国供图

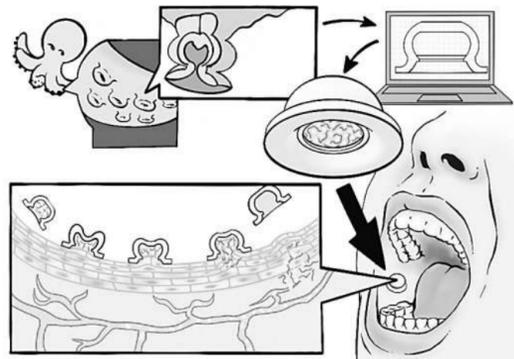
颈动脉斑块内特定 T 细胞亚型

或可导致脑血管疾病

科技日报讯(孙国根 盛科美 记者王春)11 月 19 日记者获悉,复旦大学附属浦东医院余波教授与复旦大学附属华山医院谭晋副教授等人,发现不同类型的免疫细胞在颈动脉粥样硬化斑块中存在并发挥着不同的功能。其中 T 细胞作为主要免疫细胞,在颈动脉粥样硬化斑块中的比例显著增加,并参与了斑块的炎症反应和斑块不稳定性的形成。该研究对了解颈动脉粥样硬化微环境的异质性,以及如何以精准靶向免疫方法治疗心脑血管疾病有重要意义。相关研究论文在线发表在国际学术期刊《循环·动脉硬化血栓与血管生理学》上。

余波说,颈动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,是导致缺血性脑卒中的主要原因。近年来的研究表明,免疫系统在颈动脉粥样硬化的发展过程中起着重要的调节作用。但既往研究多基于单个或多个表面蛋白标志物研究颈动脉粥样硬化中的细胞组成,在详细解析该疾病病理生理环境的免疫细胞组成和特点的研究上存在欠缺,颈动脉粥样硬化的内部机制仍不清楚,影响了对该疾病的精准靶向免疫治疗。

据悉,这是目前关于颈动脉斑块单细胞研究中分析细胞数量最大的一项研究。研究成果为今后精准开发治疗颈动脉粥样硬化的免疫疗法奠定了重要基础。



输送大分子药物的仿生吸盘贴片示意图。
受访者供图