

靶向蛋白降解技术：“借刀”清除致病蛋白

◎实习记者 于紫月

人体就像是一台精密的仪器,任何一个零件出现问题,都有可能带来意想不到的麻烦。蛋白质就是其中一类最为重要的“零件”。很多疾病是由细胞内某种蛋白质表达失衡,特别是某种蛋白质过多表达引起的。科学家想到,如果消灭掉这些不该出现的“坏”蛋白质,疾病不就迎刃而解了吗?于是,靶向蛋白降解技术应运而生,作为一颗冉冉升起的新星”广受关注。

近日,复旦大学生命科学院教授鲁伯坝、丁颖受国际学术期刊《细胞》邀请撰写文章,系统介绍了靶向蛋白降解技术的发展现状。靶向蛋白降解技术是如何清除“坏”蛋白质的?可用于治疗哪些疾病?该技术具有哪些优势和局限?科技日报记者就此采访了两位教授。



靶向蛋白降解药物多为小分子化合物,更易开发为口服药片。

质就被贴上了泛素化标签,随后会被运到负责降解蛋白质的细胞器——蛋白酶体内进行分解。

与泛素-蛋白酶体系统主要降解可溶性、短寿命的单体蛋白质不同,溶酶体降解系统主要降解长寿命蛋白质、蛋白质聚集体、入侵的细菌和病毒以及受损的细胞器等,是相对较大的“垃圾站”。基于溶酶体降解系统,靶向蛋白降解物像是一辆垃圾车,将致病蛋白打包装好,运送到溶酶体“垃圾站”进行分解。

“这两种路径还各有不同的技术分支,近年来相关研究都开展得如火如荼。”鲁伯坝告诉记者,基于泛素-蛋白酶体系统的靶向蛋白降解技术,主要包括蛋白水解靶向嵌合体(PROTACs)技术和分子胶技术等;基于溶酶体降解系统的靶向蛋白降解技术,主要包括溶酶体靶向嵌合体(LYTACs)技术、自噬靶向嵌合体(AUTACs)技术、自噬绑定化合物(ATTECs)技术等。

相较于其他疗法 独具五大优势

“理论上,任何因细胞内致病蛋白过多导致的疾病,包括但不限于肿瘤、神经退行性疾病和自身免疫性疾病等,都可以利用靶向蛋白降解技术开发针对性药物。”丁颖介绍。

当前,靶向蛋白降解技术在肿瘤治疗

领域的应用最为广泛,研究人员开发了雌激素受体、雌激素受体、布鲁顿酪氨酸激酶等“热点”靶点,可针对淋巴瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等进行治疗。此外,针对阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病,以及特应性皮炎等炎症性疾病,研究人员也已开发出相对成熟的靶点。

“相较于其他药物和疗法,靶向蛋白降解技术主要有五大独特优势。”丁颖告诉记者。

一是作用靶点丰富。与传统小分子药物相比,靶向蛋白降解技术的独特原理使其靶点蛋白限制更少,可用于传统靶向药物难以作用的“不可成药”靶点蛋白,如转录因子、支架蛋白等。

二是作用速度更快。靶向蛋白降解技术通常可以在几分钟到几小时内快速耗尽致病蛋白,而基因编辑等基于“操纵”RNA或DNA的方法往往需要几天或几周。

三是特异性和选择性更好。基于致病蛋白与正常蛋白质在空间结构上的差异,靶向蛋白降解技术可以有选择性地降解致病蛋白,而不影响正常蛋白质的功能。

四是突破耐药性。很多致病蛋白是酶,传统抑制剂药物只能结合酶的活性中心,以达到降低酶活性、限制酶功能的作用。而靶向蛋白降解药物理论上可结合酶的任何位置,或对传统抑制剂药物耐药的患者仍然有效。

五是患者用药方便,具有更好的依从性。抗体等大分子药物通常为注射制剂,

只能低温保存和运输。而靶向蛋白降解药物多为小分子化合物,更易开发为口服药片,且能够常温存储运输。

“全球范围内,基于分子胶技术的靶向蛋白降解药物已取得商业和社会效益双丰收,例如来那度胺给多发性骨髓瘤患者带来福音的同时,其年销售额已超100亿美元。虽然迄今尚未有基于PROTACs技术的药物正式获批上市,但已有不少候选药物进入临床试验阶段,特别是有多项确证治疗作用的临床三期试验开展,期待近期会有第一个PROTACs药物获批上市。”丁颖说。

临床与基础研究 需同步发力

“虽然优势众多,前景广阔,但作为新兴技术,靶向蛋白降解技术现阶段仍面临几个‘坎’。”鲁伯坝表示,不同技术所面临的挑战也不尽相同。总体来讲,在临床方面,口服药物的成药性还有待提高,可能带来新的耐药性和副作用等问题,需进一步研究解决;在基础研究方面,理性设计方法需逐步建立,具体的降解机制也需进一步解构。

丁颖指出,相对于生物大分子药物,靶向蛋白降解药物与蛋白质的接触面积非常小,因此,如何提高降解效率和特异性、降低脱靶效应,是当前研究中需要解决的关键问题。此外,相关技术的临床转化也面临诸多挑战,包括药物的稳定性、药代动力学性质以及长期使用的潜在毒性等,都需进一步验证。

未来靶向蛋白降解技术应如何迈过这些“坎”,又有哪些发展方向?在鲁伯坝看来,应深耕基础研究,进一步摸清降解机制,发展更多原创技术,同时,研究人员还要学会驾驭人工智能工具。今年诺贝尔奖获得者大卫·贝克与前年诺贝尔奖获得者卡罗琳·贝尔托齐合作发表的最新论文中,进一步利用人工智能设计出非天然蛋白质以实现膜蛋白等的靶向降解。“人工智能等新兴技术或将颠覆传统药物研发模式,而这一天越来越近了。”丁颖说。

面向未来,丁颖更关注多学科技术的融合及基础研究与临床研究的互动。此外,“单打独斗”的单一治疗模式已渐行渐远,今后药物和疗法联用的“组合拳”将愈发受到重视。丁颖认为,未来应重视探索靶向蛋白降解技术与免疫疗法、基因疗法等治疗手段的联合应用,从而进一步提高疗效。

医线传真

《显微根尖手术临床操作专家共识》发布

科技日报讯(吕蒙 记者张强)12月14日,记者从空军军医大学口腔医院获悉,国内首个《显微根尖手术临床操作专家共识》近日正式发布。专家表示,该共识将进一步促进我国口腔显微根尖手术发展,为提升全民口腔健康水平发挥重要作用。

显微根尖手术是治疗牙髓根尖周病的有效方法之一。由于口腔全科医师及牙髓病专科医师对显微根尖手术认识和了解不足,临床上盲目扩大适应证范围、不规范操作导致继发严重并发症的现象时有发生。

针对这些问题,空军军医大学口腔医院牙体牙髓病科教授余擎,联合全国10余所院校的专家,广泛调研并反复论证国内外研究成果与临床经验,历时3年成功制定国内首个《显微根尖手术临床操作专家共识》。

该共识明确了显微根尖手术的适应证、非适应证、操作步骤、并发症防治和疗效评估等内容,旨在引导临床有序、合理、正确地开展显微根尖手术,提高牙髓根尖周病手术治疗水平和疗效,更好保护天然牙。



牙医在为患者检查牙齿。

“死亡游戏”再现校园 存在致命风险

◎本报记者 王姗姗

近期,记者注意到,一款名为“死亡三秒”的“死亡游戏”流行于部分中小学。所谓的“死亡游戏”是什么?为何学生愿意尝试这类危险的游戏?对此,记者采访了北京大学人民医院医学心理科副主任医师曲珊。

曲珊介绍,“死亡游戏”并非游戏,其主要形式为一学生快速用力按压另一学生的心脏位置,使后者体验窒息感。由于未成年人难以自主控制该过程的按压力度和时长,因此极易导致被按压者心血管抑制、脑供血减少,继而使人陷入浑身强烈抽搐、短暂昏迷、片刻幻觉,甚至全身脏器功能停止等危险境况。此外,伤害一旦发生,参与游戏的学生可能会出现不同程度的心理恐惧,形成心理阴影,严重者需进行专业心理咨询和诊疗。

记者查阅相关资料发现,“死亡游戏”也叫“闭气窒息游戏”,最早源于东南亚的青少年群体,大约20世纪90年代传入我国。教育部在2004年就明确表态,该游戏损害青少年身心健康,要坚决制止其在学生群体中传播蔓延。

被禁止的“死亡游戏”为何“死灰复燃”?曲珊认为,这与未成年人的猎奇从众心理有关。她解释说,在长期固定的学业生活下,一些青春期的孩子希望从游戏中获得刺激新鲜的体验,“死亡游戏”带来的窒息体验感满足了他们的猎奇心理。当游戏流行起来后,没玩过游戏的学生在从众心理驱使下也会选择加入其中,以满足融入集体、获得认可等社交需求。

如何避免“死亡游戏”的蔓延,减少其对青少年的危害?曲珊建议,一方面,老师家长应加强生命教育,严肃告知孩子此类游戏的危险性,逐步提高其安全意识;另一方面,学校要提高对学生课间活动的关注度,对此类危险游戏做到“露头就打”,彻底铲除此类游戏滋生的土壤。

本版图片由视觉中国提供

防治心肌纤维化有了新途径

科技日报讯(洪恒飞 记者江耘)12月15日,记者从良渚实验室获悉,该实验室研究员张进团队与中国科学院动物研究所博士宋默研究组合作,首次报道靶向嵌合抗原受体巨噬细胞疗法在治疗心

肌缺血再灌注导致的组织损伤和纤维化中的应用潜力。相关论文日前发表于国际学术期刊《循环研究》。

心肌缺血再灌注损伤是缺血性心脏病治疗中的一种严重并发症,对心肌梗死患者的预后和生存率产生显著影响,且目前治疗手段有限。心脏纤维化是心肌缺血再灌注损伤后常见的病理变化,过度纤维化可破坏心脏结构,并损害心脏的收缩和舒张功能,最终可能

导致心力衰竭。

近年来,科学家试图通过抑制促纤维化因子的活性、促进胶原纤维的降解等方式改善心肌缺血再灌注损伤相关的心肌纤维化情况,但目前尚缺乏有效的临床干预方式。

在心肌缺血再灌注损伤等心脏纤维化疾病中,成纤维细胞激活蛋白(FAP)会被激活的成纤维细胞高度表达。为了响应组织损伤,成纤维细胞会经历动态的成纤维细胞到肌成纤维细胞的转变。肌成纤维细胞的短暂激活有助于组织修复,但持续激活则会引发病理性纤维化。

通过小鼠实验,研究团队发现,从心肌缺血再灌注损伤发生后第3天开始,小鼠心脏中FAP阳性肌成纤维细胞数量显著增加。据此,研究团队构建了具有靶向

FAP功能的巨噬细胞(FAP CAR-Ms)。

在小鼠心肌缺血再灌注损伤模型中,研究团队发现,通过在术后第3天静脉注射FAP CAR-Ms,可显著改善小鼠心脏功能并减少心肌纤维化程度。经实验证实,FAP CAR-Ms能够迁徙至心肌损伤处并靶向吞噬FAP阳性肌成纤维细胞,从而降低受损心脏中肌成纤维细胞比例与数量。此外,研究团队还对FAP CAR-Ms治疗的安全性进行了系统评估,初步证实该疗法的安全性。跟踪结果显示,在心肌缺血再灌注损伤3个月后,FAP CAR-Ms对小鼠心脏功能仍具有保护作用。

张进介绍,该研究证明了FAP CAR-Ms治疗在减轻心肌纤维化和保护心脏功能等方面的作用,并为其他具有纤维化表型的心血管疾病治疗提供了新思路。



青岛市市南区：“高效办成一件事”让企业群众“一次办好”

以“高效办成一件事”为牵引,擦亮服务底色,青岛市市南区将增值化政务服务理念融入行政审批服务全过程,推动普惠性基础服务向精准化、个性化增值服务转变,打造“高效便捷”的办事环境和“好办易办”的服务体验,推动营商环境持续优化。

通过高效集成聚力迭代“一件事”服务场景,市南区立足“高效办成一件事”重点事项清单,结合区域实际,设置“高效办成一件事”服务专区和专窗,拓展推出放射诊疗许可与辐射安全许可联审联办“一件事”、个体工商户注销“清快办”工作机制、民办教育培训机构审批“一件事”、非营利民办职业培训

学校办学许可“一件事”等4个市南审批特色“一件事”,打造“一次告知、一套材料、一次申请、一窗受理”的高效服务模式。目前,市南区已受理办结各类特色“一件事”140余件,平均压缩办事环节50%、节省办事时间70%以上。

企业审批服务需求在哪里,“高效办成一件事”的触角就要努力延伸到哪里。在2024“青岛里院喜剧节”举办期间,营业性演出“云上易办”审批模式助力引爆“一城欢喜”。

针对在历史城区举办营业性演出面临的房屋产权复杂、异地举办单位多、演出频率高等特殊性,市南区创新营业性演出“云上易

办”审批模式,实现营业性演出“一次不用跑,网上就办好”,高效审批营业性演出560余场,办理时限由原来的3个工作日缩短至0.5个工作日,为青岛里院文化的繁荣发展注入了行政审批动能。

为了让企业“近”享审批服务,形成“楼内办事楼内办”“园区事园区办”的增值政务服务新模式,市南区还组织成立区“政务服务+”联盟,在全区25家楼宇、园区和银行,设置了40个“市南区政务服务便民服务站”,配备了专属的“暖南”审批服务专员。

近日,在海航万邦政务服务便民服务站,面对万家荟“生活港”项目开业日期近在眼

前,而大量商家尚未办理营业执照和食品经营许可证的情况,“暖南”审批服务专员启动开办餐饮店“一件事”上门服务。从业务受理、材料审查、协调区有关部门现场勘验,到同步制发营业执照和食品经营许可证,“暖南”审批服务专员利用周末时间为经营商户提供关联事项集成办理的审批服务,共办理营业执照、食品经营许可证100余件,保障了万家荟“生活港”如期顺利开业。

今年以来,市南区“政务服务+”已为企业提供企业开办、民生保障、城市建设等领域的301项政务服务事项的常态化走访问需、政策解读、咨询解答、业务培训、申办辅

导、现场审办等全链条、全流程协助办理服务70余次,关联事项集成办理160余件。企业就近享受到了精准化、个性化的“一类事一站办”政务服务。

未来,市南区将把“高效办成一件事”作为优化政务服务、提升行政效能的重要抓手,继续聚焦企业群众难点堵点问题。市南区将进一步整合政务服务供给,推进服务流程优化和模式创新,实现更多政务服务事项“一件事一次办”,让数据多跑路,让群众少跑腿,切实提升企业群众的办事体验感和满意度。

文字及数据来源:青岛市市南区委宣传部