

开发新药 改造免疫细胞 基因疗法 三大技术为抗衰老带来新希望

1961年，美国生物学家伦纳德·海弗里克和保罗·穆尔黑首次描述了衰老细胞。这些细胞潜伏于人体全身，不再分裂，丧失功能，是导致人体衰老的原因之一。这些细胞还会释放出有毒物质，降低人的认知，削弱人体免疫系统，使人罹患与衰老相关的疾病，如阿尔茨海默病、肺病、慢性肾病、糖尿病、心脏病等。

英国《自然》杂志网站在5月15日的报道中指出，研究人员正设法对付这些衰老细胞。有的科研团队在研制新的抗衰老细胞药物(senolytics)，有的试图改造免疫细胞，还有的希望利用基因工具杀死衰老细胞。目前约有20项临床试验正在进行，研究人员希望这些方法能清除衰老细胞，对抗衰老，并为人类健康保驾护航。

新旧药物协同作战

设计senolytics新药的一个关键策略是，遏制衰老细胞对抗死亡的能力。细胞一般通过产生抗死亡蛋白而存活，用药物阻断这些蛋白，会迫使衰老细胞死亡。

联合生物技术公司设计了一种名为foseltuoclax的药物，可以阻断BCL-xL的作用。BCL-xL是一种关键

的抗死亡蛋白，在衰老细胞中含量丰富。当他们将这种药物注射到糖尿病小鼠眼睛中时，药物杀死了视网膜血管中的衰老细胞，但没有杀死健康细胞。与对照组相比，接受治疗的小鼠在视力测试中表现更好。

研究小组随后开展了II期人体试验，向约30人的眼睛中注射了foseltuoclax。11个月后，与接受安慰剂的参与者相比，接受治疗的参与者平均能多阅读五六六个字母。

除了从头开始制造新药，一些科学家还在测试已有的senolytics药物，其中包括在美国被批准作为癌症疗法的达沙替尼、植物衍生物槲皮素和漆黄素。基于啮齿动物的实验显示，槲皮素和漆黄素能清除衰老细胞并减少炎症，促进大脑健康，降低患老年疾病的风险。

在这些积极结果的启发下，美国维克森林大学医学院团队去年在早期阿尔茨海默病患者中，开展了基于上述组合的安全试验，证实了这些药物的安全性。

免疫细胞防御衰老

为杀死衰老细胞，一些研究人员开始转向嵌合抗原受体(CAR-T)细胞。这

些被改造的免疫细胞可以根据特定细胞表面的分子，靶向并杀死该细胞。CAR-T细胞疗法目前已被批准用于治疗各种白血病，且已取得了一些鼓舞人心的成果。

今年早些时候，美国纽约冷泉港实验室团队在老年小鼠的肝脏、脂肪组织和胰腺内的衰老细胞上发现了一种名为uPAR的蛋白标记物。他们制造出一种新的CAR-T细胞，旨在杀死携带uPAR标记的衰老细胞，将其注入老年小鼠的血液中。

研究团队发现，与用非工程T细胞处理的小鼠相比，接受uPAR CAR-T细胞治疗的老年小鼠肝脏、胰腺内衰老细胞的比例下降，血糖水平降低，奔跑时间更长、跑得更快；这些uPAR CAR-T细胞还能使老年小鼠的肠道恢复活力。不过，阿莫指出，还需要进一步研究来评估这种疗法的安全性。

坐落于美国旧金山的Deciduous Therapeutics公司也在开发应对衰老细胞的免疫疗法。但CAR-T细胞疗法的制造成本很高，所以他们寄希望于成本更低的方法：利用另一种免疫细胞——自然杀伤T细胞。他们已经开发出一系列药物，可与自然杀伤T细胞结合并增强

其能力，以治疗糖尿病和肺病等。

基因疗法定点攻击

其他团队在尝试使用基因疗法来杀死衰老细胞。在这种方法中，研究人员将解码胱天蛋白酶-9的基因包装到充满病毒蛋白的脂肪胶囊内。在小鼠和猴子身上开展的试验表明，这种胶囊可以将基因传递到肺、心脏、肝脏、脾脏和肾脏细胞内。

华盛顿州西雅图Oisín生物技术公司正在开发该基因疗法。公司首席执行官马修·朔尔茨表示，该基因只在具有高水平p16和p53两种蛋白之一的衰老细胞中被激活，健康细胞“毫发无伤”。他们发现，在4个多月内，每月一次的治疗降低了老年小鼠的衰弱程度以及癌症发病率，且没有造成副作用。但这种方法的一个关键局限在于，它只依赖一两个蛋白标记，无法杀死缺乏p16和p53蛋白的衰老细胞。

事实上，衰老细胞不止一种，研究人员才刚刚开始揭示有多少衰老细胞，以及它们的生物标志物。研究人员也在使用机器学习技术探秘，并尝试绘制衰老细胞随年龄增长的变化。

(据《科技日报》)

新研究展示种系靶向 HIV 疫苗前景

据最新发表在《科学》《科学·转化医学》和《科学·免疫学》上的四篇研究论文显示，科学家们在设计艾滋病病毒(HIV)疫苗方面取得了重要进展。这些研究为成功开发可引发广泛中和抗体的疫苗指明了方向。

在《科学》杂志发表的论文中，美国斯克里斯普研究所、加州大学圣迭戈分校团队测试了一种基于N332-GT5三聚体(HIV病毒包膜的一个组成部分)的新型种系靶向策略的保护作用。利用冷冻电子显微镜，研究人员成功引发并增强了B细胞的数量，这些B细胞在一组8只恒河猴中分泌了BG18(一种抗HIV病毒的广泛中和抗体)的前体。

发表在《科学》杂志的另一项研究中，麻省理工学院和哈佛大学拉贡研究所、斯克里斯普研究所团队采用了不同的递送方法，证明他们可通过mRNA用N332-GT5启动B细胞，并通过脂质纳米颗粒递送。该策略还可减少不良的脱靶结合。

发表在《科学·转化医学》的论文中，美国斯克里斯普研究所团队设计了一种新的纳米颗粒免疫原，以增强针对生殖系的HIV疫苗。他们首先用eOD-Gt8 60mer免疫原作为“启动剂”，该免疫在I期试验中被发现可诱导抗HIV的前体——VRC01类广泛中和抗体。启动后，研究人员再用Core-G28v2 60mer免疫原给小鼠接种疫苗，作为“加强剂”。他们发现，这种初免-加强方法成功引发抗体，在培养物内中和了

HIV样假病毒。

发表在《科学·免疫学》的研究中，美国麻省理工学院和哈佛大学拉贡研究所、斯克里斯普研究所等机构的研究人员通过封装在脂质纳米颗粒中的mRNA，递送eOD-Gt8 60mer作为初始启动免疫原。研究人员将几种不同的人源化B细胞系转移到小鼠体内，以模拟免疫过程中发生的B细胞之间的竞争。这种策略诱导B细胞多样化，并获得分泌VRC01类抗体所需的突变和特征。

这些研究均展示了种系靶向HIV疫苗的合理设计进展，所得到的结果还可以诱导针对其他人类病原体的广泛中和抗体。

人类发现艾滋病病毒已过去四十余年，科学家投入了大量的时间和资源来开发候选疫苗。但迄今仍然缺乏一种有效的、经批准的疫苗，以诱导广泛的抗体能中和艾滋病病毒株。目前备受瞩目的解决方案，是使用一系列免疫系统靶向的蛋白质来引导和“启动”年轻的B细胞，诱导细胞产生针对艾滋病病毒的广泛中和抗体。本文中这些新的科研成果，展示了种系靶向方法的应用前景。

(据《科技日报》)



生酮饮食或加速器官衰老

美国科学家开展的小鼠实验显示，生酮饮食会导致受损细胞在小鼠心脏、肾脏、肺部和大脑内积聚，加速器官衰老，增加其罹患心脏病、癌症等疾病的风险。相关论文发表于17日出版的《科学进展》杂志。

生酮饮食是一种遵循低碳水化合物、适量蛋白质、高脂肪的饮食方式。尽管许多人为了减肥和控制血糖而采用了这种饮食方式，但其健康影响研究结果喜忧参半。

为了解更多信息，得克萨斯大学健康科学中心团队给6只小鼠喂食生酮饮食3周。这些小鼠90%以上的热量来自脂肪，不到1%来自碳水化合物。对照组则遵循标准饮食，其中17%的热量来自脂肪，58%来自碳水化合物。

团队随后分析了小鼠的心脏、肾

脏、肝脏和大脑组织样本，寻找衰老细胞。当细胞受损而无法正常发挥作用时，会变成衰老细胞。这些细胞会在身体组织内游荡，释放毒素，从而引发炎症。

结果显示，与标准饮食小鼠相比，生酮饮食小鼠器官中的衰老细胞明显更多。例如，生酮饮食小鼠肾脏内细胞衰老标志物的数量是正常饮食动物的4倍。鉴于衰老细胞的数量会随年龄增长而增加，这些发现表明，生酮饮食可能会加速器官衰老，从而增加罹患心脏病、癌症、II型糖尿病等疾病的风险。研究还显示，让小鼠重新遵循标准饮食会减少衰老细胞的数量。

研究团队指出，虽然生酮饮食在某些情况下可能有益，但并不适合所有人。

(据《科技日报》)

血液蛋白有望提前7年揭示癌症风险

英国牛津大学人口健康中心科学家开展的两项最新研究发现，血液中的一些蛋白有望提前7年揭示癌症风险。研究团队认为，其中一些蛋白不仅可以比现有方法更早地检测出某些癌症，还有助于早期治疗或完全预防这些癌症。相关论文发表于15日出版的《自然·通讯》杂志。

在最新研究中，科学家成功鉴定出618种与19种不同类型癌症有关的蛋白。特别值得注意的是，他们在1组癌症确诊前七年采集血液的人群中，发现了107种与癌症风险有关的蛋白。

在第一项研究中，研究团队分析了英国生物银行从44000多人身上采集的血液样本，其中4900人后来被确诊患有癌症。利用先进的蛋白质组学技术，研究团队详细分析了每个人血液样本中的1463种蛋白，并比较了确诊癌症和未

确诊癌症者的蛋白差异，从中找出与癌症风险相关的蛋白。

在第二项研究中，研究团队深入分析了30多万例癌症病例的基因数据，以进一步探究哪些血液蛋白参与了癌症的发展，并可能成为新疗法的潜在靶点。

他们最终在血液中发现40种蛋白。这些蛋白影响了一个人患9种不同类型癌症的风险。尽管改变这些蛋白可能会增加或降低患癌几率，但在某些情况下，这样的干预可能会带来意外的副作用。

研究团队强调，他们需要开展进一步研究，来明确这些蛋白在癌症发展中的确切作用，比如，哪些蛋白可以提供最可靠的癌症风险预测结果。此外，他们还需要探索临床上可行的检测方法，并寻找可能靶向这些蛋白的药物。

(据《科技日报》)