

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，美国斯克里斯普斯研究所、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、斯克里斯普斯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，美国斯克里斯普斯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、斯克里斯普斯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，他们在一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》)