



科技日报

随着社会的发展与进步,现代人拥有了更长的寿命,但是经历变老的过程时却常受到疾病的困扰。科学家们通过研究发现,其中一个重要的致病机制来源于老年个体中慢性累积的衰老细胞不能被及时有效地清除。

记者日前获悉,华东理工大学李剑教授和西北大学郭媛教授团队联合提出并验证了一种清除衰老细胞的全新药物技术策略,可用于选择性地去除衰老细胞,减缓小鼠的功能器官衰老。相关研究论文发表在《自然》子刊《自然·衰老》上。

研究现状

“长寿药”面临一些问题

人体内的细胞是持续进行新陈代谢的,比如肝脏细胞300~500天更新一次,血小板7~14天更新一次,表皮细胞几乎每天更新一次。正常情况下,这些衰老细胞会被免疫系统清理掉,但随着年龄增长等原因,免疫系统功能逐渐下降,一旦无法清理这些衰老细胞,它们就会在体内堆积。一些功能异常的衰老细胞还会攻击健康细胞,被称为“僵尸细胞”。

功能异常的衰老细胞会发出一系列潜在有害的化学信号,“鼓励”附近的细胞进入相同的衰老状态。这些信号有促炎细胞因子、趋化因子和细胞外基质蛋白酶,它们共同形成衰老相关分泌表型(以下简称SASP)。SASP的存在会导致许多问题,比如降低组织功能、增加慢性炎症水平,甚至最终增加罹患癌症的风险。

那么是否能通过消灭或改善“僵尸细胞”来治疗衰老相关的疾病甚至逆转衰老呢?

根据这个思路,科学家们开发出了靶向“僵尸细胞”的治疗药物,主要分为两类:一类被称为“Senolytics”,用于选择性清除衰老细胞;另一类名为“Senomorphics”,用于防止衰老细胞的有害细胞外部效应。

但人们想要找到能真正解决衰老的“长寿药”还面临不少问题。Senomorphics通常需要长期持续给药,“治标不治本”。而Senolytics的有效性已在小鼠实验中得到证实,选择性清除“僵尸细胞”后,科学家们成功延长了小鼠寿命并预防或终止了老年病。因此,直接靶向衰老细胞的Senolytics被人们寄予厚望。

目前已经有多项临床前证据证明Senolytics类药物可选择性清除衰老细胞,干预多种衰老相关疾病的发展进程,如抗衰老药物中的“黄金搭档”槲皮素和达沙替尼组合(D&Q)等已被证明可以延缓衰老并改善与衰老相关的症状。

但由于衰老细胞在体内表现出极大的异质性和动态性,导致这些Senolytics类药物在准确性、可控性和广谱活性方面存在显著的局限性。

新药物成功逆转小鼠衰老

该抗衰老靶向药物只清除衰老细胞,不伤及「无辜」

唐昊/制图

最新发现

新药可精准识别衰老细胞

“Senolytics进入人体后,通常靶向作用于衰老细胞中的某一个靶标,比如促生存蛋白、谷氨酰胺酶1、泛受体酪氨酸激酶等,从而起到清除衰老细胞的作用。这种跟传统抗癌药物作用类似的策略存在‘脱靶作用于非衰老细胞’‘耐药’‘无法系统性起效’等亟待解决的问题。”郭媛说。

针对上述问题,李剑、郭媛联合团队通过集成近红外(NIR)荧光标签化的酶底物导航、生物正交靶向锚定、光动力治疗等先进技术手段,开发了一种可在精准锚定衰老细胞后通过光诱导发挥药效的全新Senolytics前药分子KSL0608-Se,实现了衰老细胞的单细胞分辨精准识别和清除。

“我们给KSL0608-Se引入了一个衰老相关酶的底物基团,即赋予了它‘导航’功能,使其能够认识前往衰老细胞的路。该前药分子在衰老细胞中被衰老相关酶特异性激活后,会与衰老微环境蛋白发生生物正交反应,并以共价方式被锚定在衰老细胞中,继而原位生成具有弱NIR荧光发射功能的光敏药物。荧光和药物释放均发生在锚定之后,从而为实现单细胞分辨的衰老细胞精准识别与清除奠定了理论基础,有效克服了‘脱靶’问题。”郭媛介绍。

在体外细胞实验中,KSL0608-Se被证实具有单细胞分辨识别和清除衰老细胞的能力。联合团队发现,在年轻细胞与衰老细胞共同培养的体系中,应用KSL0608-Se介导的光动力治疗,只有衰老细胞发射出NIR荧光并随治疗时间逐渐凋亡。

郭媛介绍,小鼠的体内实验进一步展示了KSL0608-Se的效果,无论是自然衰老的小鼠,还是使用药物诱导衰老的小鼠,利用KSL0608-Se介导的光动力治疗后,都不同程度地逆转了衰老。

原本随年龄增长而增加的有关衰老和炎症的多种生化标志物,也在KSL0608-Se的作用下受到显著影响。在衰老小鼠体内,联合团队通过血液检测发现,一系列衰老相关标志物以及肝损伤指标得到恢复。值得一提的是,联合团队通过RNA测序发现自然衰老小鼠体内共有146个随年龄变化的基因表达受到该疗法的积极影响。其中,34个衰老相关的关键基因得到有效逆转。

以上研究结果表明,KSL0608-Se是一种有效的抗衰老药物,可以实现精准、广谱、可控地清除衰老细胞,在小鼠实验中实现逆转自然衰老。

未来方向

进一步提高药物靶向性

该项研究的多种创新设计和技术整合也得益于团队多学科多领域的交叉视角。郭媛表示,我国生物医药要走在世界前列,离不开多学科多领域的合作。

郭媛表示,考虑到光动力疗法对浅表器官更易实施,且很多皮肤顽疾和衰老细胞也紧密相关,因此下一步,联合团队计划先从浅表器官相关的临床研究着手。

随着研究的深入,郭媛愈发觉得衰老不仅是老年疾病,也是很多疾病的根源,所以要把衰老和衰老相关疾病研究清楚,才能真正解决衰老问题。

“衰老细胞不全是有毒的,某些还能起到一定屏障和促进组织愈合的作用。”郭媛说,这对Senolytics类药物的靶向性也提出了更高的要求。

郭媛表示,未来他们将聚焦更加精准的细胞衰老诊疗研究,专注于靶向识别和干预有害的衰老细胞,同时保护有益或有用的衰老细胞。

相关新闻

基因编辑使心脏“变年轻”

以色列魏茨曼科学研究所日前发表声明说,研究人员开发出一种基因手段,可以增强小鼠心肌细胞的分裂和再生能力,使其心脏“变年轻”,从而提高小鼠日后心脏抗击损伤的能力。

这项已发表在《自然·心血管研究》期刊上的研究称,研究人员激活了健康小鼠心肌细胞的ERBB2基因,然后再将这一基因关闭。日后,再与该基因未被激活的对照组小鼠作比较,观察这两类小鼠应对心脏损伤能力的差异。

实验结果显示,三个月大的健康小鼠ERBB2基因被激活后,小鼠的心肌功能暂时下降,但关闭之后心肌细胞的分裂和再生能力反而得到了加强。在与该基因未被激活的对照组小鼠比较实验中,研究人员发现,ERBB2基因曾被暂时激活的小鼠日后抗击心脏损伤的能力得到增强,心肌受损程度明显下降。

领衔这项研究的魏茨曼科学研究所教授埃勒达德·察霍尔在声明中说,通过这一实验,研究人员发现了心脏的“青春之源”,探索出了让心脏更年轻、更强壮的新方法。

尽管声明表示,从临床角度看,这一干预手段极端且激烈,目前还远不能适用于人类,但它重塑了人们对心脏再生能力的理解,并且为通过预防性手段减少心脏病危害带来了新的启发。

(新华)

Table with lottery results for various games including Super Lotto, 36 Selection, 31 Selection, and 22 Selection. Columns include game name, date, prize categories, and amounts.