



## 海洋药物递送系统靶向治疗肾脏疾病获得重要进展

发布时间：2024-03-19



近日，中国科学院南海海洋研究所刘永宏、周雪峰团队和南方医科大学唐斓团队在海洋药物靶向治疗肾脏疾病研究中获得重要进展，相关成果“A novel marine-derived anti-acute kidney injury agent targeting peroxiredoxin 1 and its nanodelivery strategy based on ADME optimization”在线发表在中国科技期刊卓越行动计划领军期刊《药学报》英文刊（Acta Pharmaceutica Sinica B）（IF14.5）上，研究员周雪峰和南方医科大学药学院教授唐斓、教授涂盈锋为本文共同通讯作者。

海洋蕴藏着丰富的生物资源，海洋生物活性物质不仅包含具有药用潜力的天然产物，还包括广泛用于轻工、食品和医疗等行业的生物功能材料。海洋多糖在药物载体，特别是靶向药物递送中的优势越来越明显。

合作团队多年来从海洋微生物中筛选发现了一系列具有肾癌肾病治疗潜力的粉蝶霉素糖苷类新颖药物先导化合物（J Org Chem 2019,84,12626; J Med Chem 2019, 62,7058; J Med Chem 2021, 64,9943），特别是粉蝶霉素糖苷S14在治疗急性肾损伤中显示了良好的开发前景（Theranostics 2022, 12,7158）。然而，由于靶向氧化应激的机制尚不清晰，且由于生物利用度原因，药物在肾脏分布不足，限制了粉蝶霉素糖苷作为治疗肾脏疾病的新药研发。

团队前期通过化学基因组学等手段，发现过氧化还原酶1（PRDX1）是调节受损肾脏氧化应激中的关键靶标。本研究进一步揭示了S14通过与PRDX1的Cys83结合增加过氧化物酶活性，并通过增加PRDX1核转位激活Nrf2/HO-1/NQO1通路来抑制氧自由基产生，从而在急性肾损伤中发挥保护作用。

基于药物先导物的药代动力学和ADME/T成药特性分析，设计一种靶向肾脏受损部位的药物递送系统是肾脏疾病精准治疗的有效策略。本研究对海洋甲壳类动物来源的壳聚糖进行丝氨酸修饰和改造，构建了一种pH敏感的靶向肾脏损伤分子（KIM-1）的自组装结构的聚合物胶体，包裹具有疏水链的粉蝶霉素糖苷S14，“精准投递”到肾脏受损部位，并在酸性的溶酶体环境中“定点释放”。该系统通过延长S14的血浆半衰期、改善药-时曲线、增加药物肾脏分布，减缓经药物代谢酶UGTs的生物转化，显著改善了S14的ADME和药代动力学性质，优化了粉蝶霉素糖苷作为治疗肾脏疾病先导药物的成药性。

综上，本研究利用修饰改造的海洋多糖大分子，构建海洋微生物来源药物小分子的靶向递送系统，阐明这个“高内涵”的海洋药物靶向治疗肾脏疾病的新机制并优化成药性，从而为肾脏疾病治疗提出新策略和特有的海洋智慧。

本研究依托中国科学院海洋生物资源与生态重点实验室、广东省海洋药物重点实验室、广东省新药筛选重点实验室、国家药监局药物代谢研究与评价重点实验室和广东莱恩医药研究院有限公司等平台，得到了广东特支计划“海洋药物研究开发创新团队”、国家自然科学基金、广东省重点研发计划等项目资助。



相关论文信息： Ping Yu<sup>†</sup>, Tanwei Gu<sup>†</sup>, Yueyang Rao, Weimin Liang, Xi Zhang, Huanguo Jiang, Jindi Lu, Jianglian She, Jianmin Guo, Wei Yang, Yonghong Liu, Yingfeng Tu\*, Lan Tang\*, Xuefeng Zhou\*. A novel marine-derived anti-acute kidney injury agent targeting peroxiredoxin 1 and its nanodelivery strategy based on ADME optimization. 2024. doi:10.1016/j.apsb.2024.03.005.

文章链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383524000868>





中国科学院  
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 © 中国科学院南海海洋研究所 备案序号：粤ICP备05007992号



地址：广州市海珠区新港西路164号 邮编：510301

Email: webmaster@scsio.ac.cn 电话：020-84452227（综合办） 传真：020-84451672



官方微信



官方网站

本网站及其文字内容归中国科学院南海海洋研究所所有，任何单位及个人未经许可，不得擅自转载或他用。

