



距离“万能流感药”，我们或许又近了一步

发布时间：2019-03-13 09:00:46 分享到：

上周，顶尖学术期刊《科学》上刊登了一篇事关大众健康的研究论文——来自Scripps研究所的一支研究团队找到了一种小分子，它有望成为人类对抗多种流感病毒的利器。

RESEARCH ARTICLE

DRUG DESIGN

A small-molecule fusion inhibitor of influenza virus is orally active in mice

流感与感冒虽然只有一字之差，两者之间却有着巨大的差别。作为一种传染性极强的疾病，流感不仅会让人发39度以上的高烧，还会引起肺炎、心肌炎、以及脑炎等并发症。一旦高致病性的流感病毒在全球开始传播，就会带来巨大的破坏。举例来说，1918年初到1920年末爆发的“西班牙流感”，在全球感染了5亿人，估计夺走了5000万到1亿人的生命，死亡人数占到了当时全球人口的3%-5%！



▲西班牙流感夺走了全球3%-5%人口的生命（图片来源：Otis Historical Archives Nat'l Museum of Health & Medicine [CC BY 2.0] (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>))

100年过去了，如今的卫生条件自然不可同日而语。但不可否认，流感依然是全球健康的一大威胁。即便是在医疗条件优越的美国，每年也有5%-20%的人口会患上流感，导致超过20万起住院病例，并造成36000多人死亡。在抗击流感的道路上，我们还有很多路要走。

大约10年前，Scripps研究所的Ilan A. Wilson教授团队从一名健康人的体内找到了一种“超级抗体”，它能够识别流感病毒的血凝素部分。由于不管是1型流感病毒，还是2型流感病毒，都具有这一结构，因此这种抗体也被认为具有广谱的抗流感效应。



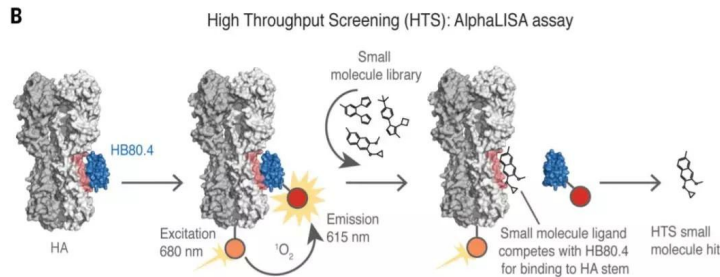


▲本研究的通讯作者Ian A. Wilson教授（图片来源：Scripps研究所）

从那时起，科学家们就想从这些抗体中找到抗击流感的秘方，开发出万能的流感疫苗和流感疗法。然而抗体本身在成药上有着许多局限，比如它们只有通过注射才能进入人体，难以口服，这让患者难以在家自行治疗。从便捷性上讲，那还是口服的小分子药物更有潜力。

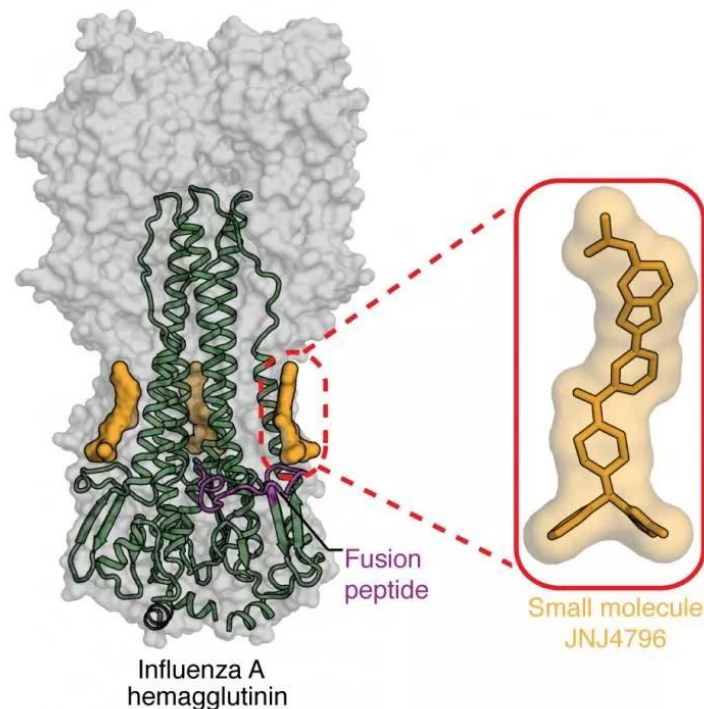
有什么小分子药物能和“超级抗体”有同样的效果呢？这正是本研究想要回答的问题。

顺着10年前的研究，Wilson教授团队设计了一种小型的多肽，它与“超级抗体”能结合流感病毒的同部位。随后，他们又设计了一个精妙的筛选试验：使用高通量筛选方法，研究人员们很快测试了50万个小分子中，有哪些可以影响到小型多肽与流感病毒的结合。如果小型多肽在小分子的作用下发生脱落，就意味着该小分子与小型多肽结合的是流感病毒的同部位。当然，这也是“超级抗体”结合的位点。



▲本研究的筛选方法（图片来源：《科学》）

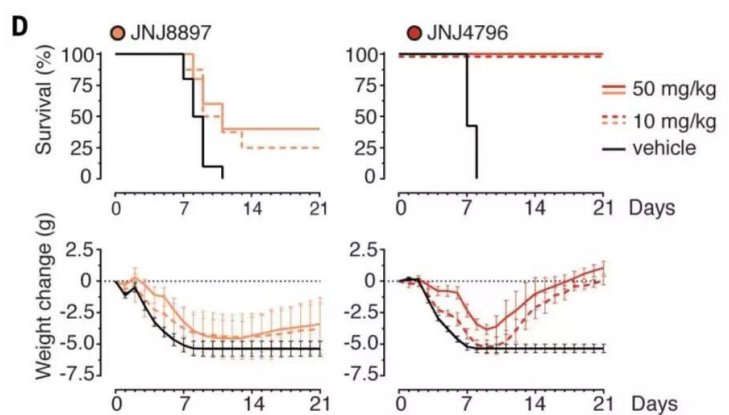
这一筛选带来了多种具有潜力的新药分子。经过进一步的优化，研究人员们精挑细选出了一种叫做JNJ-4796的分子，它与靶点具有出色的结合能力，也有不俗的药代动力学特征。结构分析也再次确认，它与“超级抗体”结合的都是流感病毒的血凝素部分。



▲JNJ-4796的结合方式符合预期（图片来源：Scripps研究所Wilson lab）

接下来，研究人员面临的就是一个最为现实不过的问题：JNJ-4796能否真的起到对抗流感的作用？为了回答这个问题，他们首先进行了小鼠实验。研究人员把小鼠分为三组，一组接受高剂量的JNJ-4796，一组接受低剂量的JNJ-4796，另一组则是对照组。接受药物一天后，这些小鼠接触了25倍于致死量的流感病毒，并继续接受JNJ-4796的治疗。

研究表明，不管使用的剂量是多是少，只要接受了JNJ-4796的治疗，小鼠的存活率就是100%。相反，对照组的小鼠在流感病毒的摧残下，体重一路下降，在第7天死亡一半，在第8天全部死亡。这一结果证实了JNJ-4796在动物体内的抗病毒效果。



▲相较另一款分子，JNJ-4796在小鼠中的治疗效果更好（图片来源：《科学》）

当然，小鼠实验的成功，不代表这款分子能够直接用于人体。在此之前，我们还需要做一系列临床前和临床试验。在临床前的研究阶段，科学家们发现，JNJ-4796能有效防止人类支气管上皮细胞被流感病毒所感染。

“这一分子的诞生，验证了基于抗体进行新药发现的可行性，”本研究共同第一作者之一Rameshwar U. Kadam博士说道：“我们可以把这一策略用于其他不同的病毒。”举例来说，如果我们能找到中和HIV病毒的抗体，或许就可以据此设计出针对HIV病毒的有效药物。

期待这款小分子药物随后的研发道路一帆风顺，早日让它走出实验室，来到患者身边，帮助人类对抗流感。

参考资料：

- [1] Maria J. P. van Dongen et al., (2019), A small-molecule fusion inhibitor of influenza virus is orally active in mice, Science, DOI: 10.1126/science.aar6221
- [2] Scientists discover a potential strategy to treat influenza A, Retrieved March 11, 2019,
- [3] Spanish flu – Wikipedia, Retrieved March 11, 2019,

来源：学术经纬

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

