
Nature：科学家成功开发出有效治疗自发性炎症疾病的特殊小分子化合物

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1117.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月10日讯，近日，一项刊登在国际杂志Nature上的研究报告中，来自瑞士洛桑联邦理工学院(EPFL)的研究人员通过研究发现，两种小分子化合物或能有效阻断机体先天性免疫系统的中枢通路，从而或能为治疗自发性炎症疾病提供新的思路 and 希望。

先天性免疫系统是机体抵御外来病原体的第一道防线，免疫细胞能快速识别外来的病毒或细菌，并且快速消灭这些外来者;作为检测病原体是否存在的关键策略，先天性免疫系统中的免疫细胞能够利用特殊的受体来鉴别微生物的DNA，随后激活STING蛋白的表达，STING即干扰素基因刺激因子(Stimulator of interferon genes)，一旦被激活，STING就会开启基因的表达，帮助细胞抵御感染性病原体的入侵。

尽管如此，先天性免疫系统还会将矛头指向机体自身，诱发一系列疾病，比如所谓的自发性炎症疾病，尽管目前研究人员已经对参与先天性免疫系统功能发挥的分子进行了深入研究，然而开发靶向作用特殊分子的药物对于他们而言仍然面临着巨大挑战。这项研究中，研究人员通过研究开发出了特殊的新型化合物，其能够特异性地结合STING，并且有效阻断其活性，研究者利用一种筛选试验来寻找能抑制STING接到的细胞激活的特殊分子，随后他们筛选出了两种独立的化合物系列，其能够阻断人类和小鼠细胞中STING的功能。

为了阐明这些化合物的作用机制，研究人员突变掉了组成STING的氨基酸，以此来寻找到底化合物能够靶向作用哪些氨基酸，结果研究人员鉴别出了一种保守的跨膜半胱氨酸，其能够被化合物不可逆地结合，作为相互作用的结果，特殊的半胱氨酸残基不再会接受十六烷酰化(palmitoylation)，十六烷酰化是一种翻译后修饰过程，其能将棕榈酸吸附到STING上。

尽管目前研究人员并不清楚与STING活性相关的化学过程，但他们观察到，当在实验过程中激活STING时，其就会组装成为一种多聚体簇，这就是一种十六烷酰化效应;此外，研究者还发现，十六烷酰化作用能帮助STING在先天性免疫反应过程中扮演关键角色，这或许就能提供一种潜在的靶点，来阻断自发性炎症疾病过程中STING的活性。

随后研究人员进行了概念验证性的临床前研究来检测他们所开发的化合物对于自发性炎症疾病的效应，他们利用化合物来治疗携带突变能够激活STING的小鼠，这类小鼠机体能够产生一种与人类机体出现的非常相似的自发性炎症疾病。结果表明，利用两类化合物中的任何一类都能够明显降低小鼠的病理学特性，利用小分子化合物对培养的人类细胞进行体外试验表明，化合物能够有效阻断人类版本的STING的功能，从而就支持了这种化合物在人类机体中的潜在作用，然而后期

研究人员还需要进行临床试验来进一步证实这些效应。

最后研究者Andrea Ablasser表示，我们的研究阐明了一种靶向作用STING的新机制，后期或能帮助我们开发抗STING疗法来治疗自发性炎性疾病,除了特定的单基因自发性炎性疾病综合征外，机体的先天性免疫系统还能够参与炎性肠病等多种疾病的发生，因此后期研究人员还需要投入大量精力来深入研究STING在人类疾病中所扮演的关键角色。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发