“特洛伊木马”策略“绝杀”抗生素耐药菌

作者：writer 来源：科学网

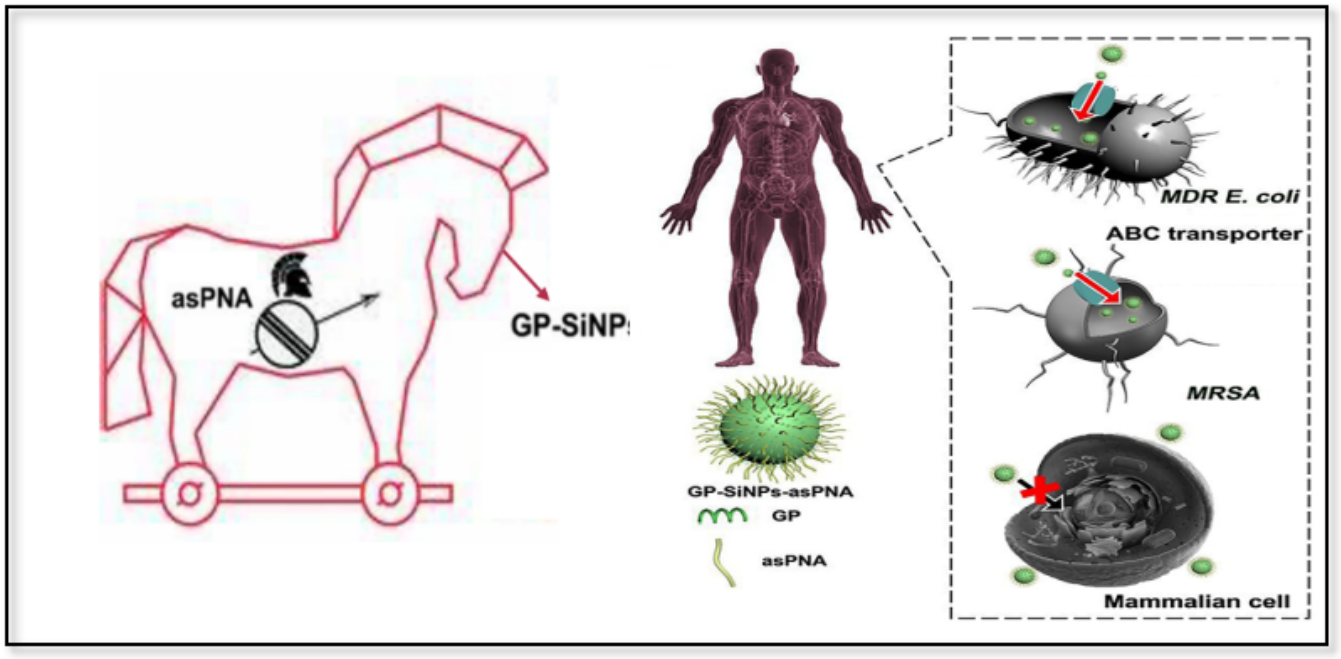
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23089.html

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！

“特洛伊木马”策略“绝杀”抗生素耐药菌。

抗生素的过度使用导致抗生素耐药(ABR)细菌出现，细菌耐药性是一个严重的医学问题，临床上部分多重耐药菌已无新的抗生素可使用。临床上，耐药细菌性角膜炎治疗非常棘手，目前仍然缺乏有效药物。

日前，复旦大学附属眼耳鼻喉科医院主任医师洪佳旭和苏州大学教授何耀、研究员王后禹等在《先进材料》发表论文，阐释了利用反义寡核苷酸(ASO，一类与靶基因结合而抑制该基因表达，在基因水平进行调控的分子药物)通过三磷酸腺苷(ATP)结合糖转运蛋白，选择性治疗人源性耐药细菌策略。该策略可以特异性和有效地杀死几乎100%的抗生素耐药细菌，对细菌性角膜炎和眼内炎均有明显疗效。这将ASO技术扩大到了哺乳动物细胞以外的细菌中。



应对耐药抗生素的特洛伊木马策略。受访者供图

耐药细菌难题

近年来，CRISPR-Cas疗法、工程毒素、抗菌肽开始被用作抗菌药物，然而由于其免疫原性、脱靶等潜在风险限制了这些抗菌剂的转化应用。

开发原创性基因治疗工具是解决此难题的新路径。也更有利于弥补现有传统抗感染药物的不足从而提升患者的预后。利用ASO疗法能够直接调控基因表达，被认为是继小分子药物和蛋白质类药物之后的新一类药物开发热点方向。ASO可以靶向特定的细菌基因，并通过碱基互补配对的方式抑制其转录，从而显著扩大了可用的治疗靶点，在抗生素耐药细菌中也同样如此，从而能成为基因治疗的首选药物。

但需要注意的是，ASO虽然能够有效抑制细菌代谢的基础酶类及致病基因，但其受限于递送工具、细菌穿透性、细菌壁电荷极性排斥等问题。洪佳旭补充说，因此，ASO转染效率仍然较低，难以达到临床使用的需要。

木马策略

在古希腊神话中，希腊联军围困特洛伊城却久攻不下，于是假装撤退并留下巨大的木马，特洛伊守军把木马运进城中作为战利品。木马中躲藏的希腊士兵打开城门，导致特洛伊沦陷。后人常用特洛伊木马来比喻在敌方埋下伏兵里应外合的活动。

早在上世纪80年代，科学家就提出应对耐药抗生素的特洛伊木马策略。即将抗生素与铁载体结合，从而通过细菌的铁转运系统将抗生素转运到细菌细胞内。但目前还没有研究利用特洛伊木马策略将ASO选择性转运到细菌细胞中。

在这项最新研究中，研究团队利用细菌特异性ATP结合盒(ABC)糖转运体，通过将ASO搭便车到一个糖苷连接的葡萄糖聚合物(GP)上，由葡萄糖聚合物和反义多核酸(asPNA)修饰纳米颗粒组成的治疗药物，被选择性地内化到人类来源的多重耐药大肠杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌中，并且显示出更高的摄取率(51.6%)，远超传统对照组14%的效率。

这一策略可以特异性地，有效杀死几乎100%的抗生素耐药细菌。洪佳旭介绍说。此外，该治疗策略对细菌性角膜炎和眼内炎均有明显疗效。

形成科研协作闭环

此外，基于团队开发的基因治疗与纳米材料创新融合递送平台，研究团队进行了特洛伊-生物发光探针对深处组织内天然细菌进行生物发光成像及光热治疗的临床前研究，首次将生物发光探针递送进细菌内部，实现活体细菌实时检测，实现高特异性和高灵敏度的近红外成像。该成像系统能够对从细菌性眼内炎患者收集的含有十种病原体的人玻璃体进行体外生物发光成像，并对深层组织中的病原体进行光热治疗。

上述研究成果也被该团队以《利用ATP结合盒糖转运蛋白实现深部组织自然源性细菌的生物发光成像》为题，发表于《自然通讯》。该论文同样用一种糖转运蛋白，开发了高效的体内生物发光成像系统：特洛伊-
生物发光成像探针，将荧光素酶和荧光素选择性递送到细菌细胞中，直接消耗细菌内部的ATP。

洪佳旭团队旨在建立一个前沿、系统的角膜病生物治疗平台。这是一个系统工程，需要围绕角膜病生物治疗的关键临床问题，在之前病毒性角膜炎的CRISPR基因编辑疗法获得临床试验批准的

基础上，继续深究角膜病生物治疗的难点与痛点，紧扣原创性基因治疗技术优化、临床试验等前沿研究热点，在眼科耐药菌的创新基因诊疗中再获突破。

洪佳旭团队从临床发现问题，再回到实验室和我们合作，通过创新材料解决耐药菌问题，这是种非常有效的科研协作闭环模式，将在未来临床应用中展现更大可能性。何耀说。(来源：中国科学报 张双虎 黄辛)

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/adma.202300477

作者：洪佳旭等 来源：《先进材料》

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转发