新型蛋白药物修饰技术助力攻克痛风难题

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32390.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！

新型蛋白药物修饰技术助力攻克痛风难题。高尿酸血症是一种慢性代谢性疾病，容易引发痛风、肾结石等问题，随着人们生活方式和饮食结构的改变，高尿酸血症患者数量呈迅速增长态势。在我国部分省市成年男性人群中，高尿酸血症患病率已高达25%至35%，其引发的关节疼痛及炎症严重影响了患者的日常生活。

通过额外补充尿酸氧化酶的酶替代疗法是治疗高尿酸血症的主要疗法，但该疗法存在免疫原性强、易引发排斥反应等问题，极大地限制了其在临床的广泛应用。因此，开发新型蛋白药物修饰技术、实现更安全稳定的药效，已成为当下亟待解决的重要课题。

3月5日，中国科学院深圳先进技术研究院定量合成生物学全国重点实验室罗小舟研究员团队联合北京大学教授吕华团队及国家纳米科学中心杨雨荷团队在《德国应用化学》上发表合作文章，成功研究开发出一种全新的蛋白药物修饰方法，为攻克蛋白药物长效化与高免疫原性难题提供了关键手段。

新技术破解药物耐药困境

近年来，尿酸氧化酶（UOx）重组制剂作为一种治疗性蛋白药物，已成为治疗高尿酸血症与痛风等疾病的新途径。然而，天然形式的尿酸酶存在半衰期短、免疫原性强的缺陷。尽管现有药物通过聚乙二醇化(PEG)修饰在一定程度上延长了半衰期、减少了频繁给药的麻烦，但仍存在明显的加速血液清除效应问题：高达92%的患者会产生抗药抗体，42%的患者产生抗PEG抗体，这不仅导致疗效下降，甚至可能引发严重过敏反应。

针对这些难题，经过长达7年的深入研究，研究团队创新性地提出了原位接枝聚合技术，首次尝试用聚脯氨酸（PLP）修饰尿酸酶，构建出具有独特纳米级海胆尖刺结构的尿酸氧化酶-聚脯氨酸偶联物（UOx-PLP）。

这一技术手段的突破性升级，不仅显著提升了尿酸酶的稳定性和活性，更为解决蛋白药物长效化与免疫原性难题提供了全新的技术路径。

文章通讯作者罗小舟表示：这种蛋白修饰技术让尿酸氧化酶重组制剂实现了核心突破，具备了高密度屏蔽效应、优异稳定性、低免疫原性以及无加速清除效应的优点。据他介绍，与传统PEG化药物相比，全新的蛋白药物修饰技术使UOx-PLP制剂在高温、冻融、冻干以及蛋白酶环境中更易于存储。此外，患者在连续给药后，体内抗UOx和抗PLP的抗体水平显著降低，且UOx-PLP药代动力学参数保持稳定。

为治疗高尿酸血症带来新思路

研究团队通过构建拟人化的高尿酸血症小鼠动物模型，经过长时间、多批次及大样本的给药实验与数据监测，发现小鼠在五次给药后疗效依旧稳定，血尿酸浓度保持在正常范围内；相比之下，传统UOx-PEG制剂在第三次给药后疗效便显著下降。更重要的是，即使是对体内已经产生大量抗体的实验动物，研究团队开发的UOx-PLP制剂仍能发挥长效且稳定的药效，且不会对身体造成额外负担，这一突破性进展为PEG治疗失败的患者提供了更优选择。

这一实验结论不仅为该新型蛋白修饰方法的临床应用提供了有力的支持，更是充分证明了UOx-PLP在治疗高尿酸血症方面的优越性。文章第一作者、深圳先进院助理研究员张洋铭说道。

除了优异稳定性、安全性、低免疫原性、高酶活性等优势性能以外，UOx-PLP的制备工艺也较为简单，可在5分钟内、一步到位完成制备，这也为后续药物投入临床转化与使用奠定了基础。

UOx-PLP的成功研发不仅为治疗高尿酸血症和痛风开辟了新思路，也为其他治疗性蛋白（尤其是酶类药物）的开发提供了重要参考，有望推动治疗蛋白药物的快速发展。接下来，研究团队将进一步优化UOx-PLP的制备工艺和性能，加速其向临床应用的进程。（来源：中国科学报
刁雯蕙）

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/anie.202425559

作者：罗小舟等 来源：《德国应用化学》

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