

复旦大学研究团队：延长腺相关病毒递送药物的半衰期提高治疗效果 Engineering

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32478.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！

复旦大学研究团队：延长腺相关病毒递送药物的半衰期提高治疗效果

Engineering。论文标题：Half-Life Extension Enhances Drug Efficacy in Adeno-Associated Virus Delivered Gene Therapy

期刊：Engineering

DOI：<https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.02.009>

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)

蛋白质疗法在全世界获批的药物和正在临床开发的数千种生物制药产品中占据主导地位。一些小分子重组蛋白，如细胞因子和激素，在临床上用于治疗各种疾病。由于它们的分子量小（小于50 kDa）和终末半衰期短（通常在几分钟到几小时的范围内），它们可以通过肾脏过滤迅速从体内清除。保持有效治疗浓度的一种方法是以高剂量和高频率给药，然而，这可能导致初始峰值较高，伴随着浓度波动，引起剂量和波动相关的并发症，影响患者依从性以及增加治疗成本。延长基于蛋白质治疗药物的半衰期可以提高药物疗效。然而，基因治疗本质上是提供了长期表达所需的治疗性蛋白，药物半衰期对基因治疗疗效的影响尚不清楚。



Research Biomedical Engineering—Article

Half-Life Extension Enhances Drug Efficacy in Adeno-Associated Virus Delivered Gene Therapy

Huifang Wu ^a, Dan Hu ^a, Quanyao Li ^a, Chunyu Wang ^a, Xiaoyi Zhu ^a, Wei Li ^b, Binfan Chen ^a,
Ping Ji ^a, Keke Huang ^a, Ailing Huang ^a, Jinghe Huang ^a, Dimitar S. Dimitrov ^b,
Yanling Wu ^{a, c}  , Tianlei Ying ^{a, c}  

[Show more](#) [+](#) Add to Mendeley [Share](#) [Cite](#)<https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.02.009> [Get rights and content](#) [Under a Creative Commons license](#)  open access

复旦大学吴艳玲、应天雷研究团队在中国工程院院刊《Engineering》发表了题为Half-Life Extension Enhances Drug Efficacy in Adeno-Associated Virus Delivered Gene Therapy（延长腺相关病毒递送药物的半衰期提高治疗效果）的研究性文章，选择了两种半衰期短的蛋白质药物（一种小分子的双功能蛋白质和细胞因子）作为概念证明，并设计了几个具有不同半衰期的生物分子，评估了在基因治疗中延长药物半衰期的效果。结果表明，当腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）载体在体内编码时，双特异性抗体（bispecific antibodies, BsAbs）-sFc（n18-sFc-mD1.22）和Fc-成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21, FGF21）具有相当高的浓度。增加的药物浓度显著改善了治疗效果，AAV递送延长半衰期后FGF21显著降低了两种不同的2型糖尿病（T2DM）模型的肝损伤和血糖，并改善了葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。这些结果证明了延长药物半衰期的基因治疗在促进人类疾病治疗方面的潜力。

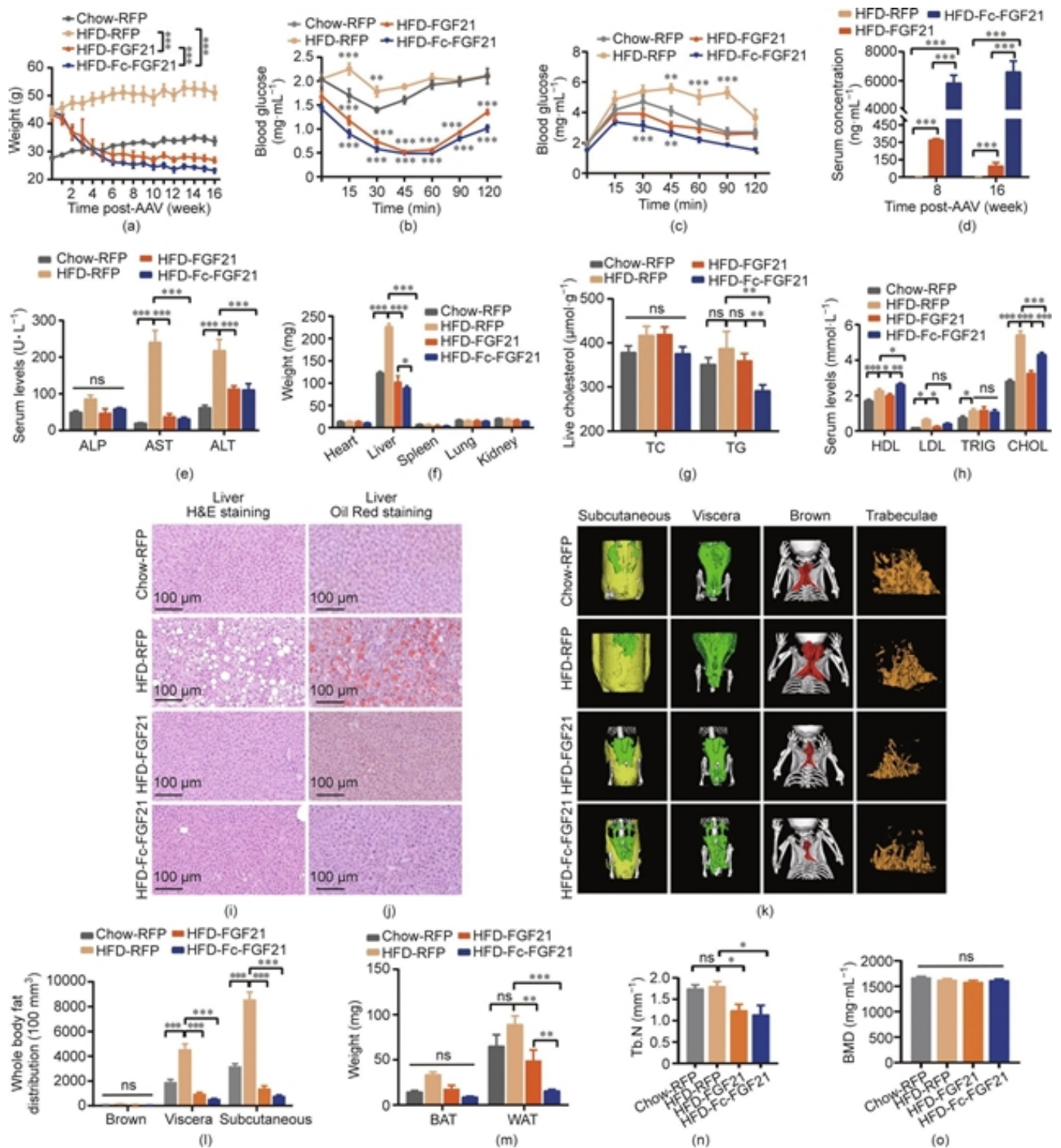


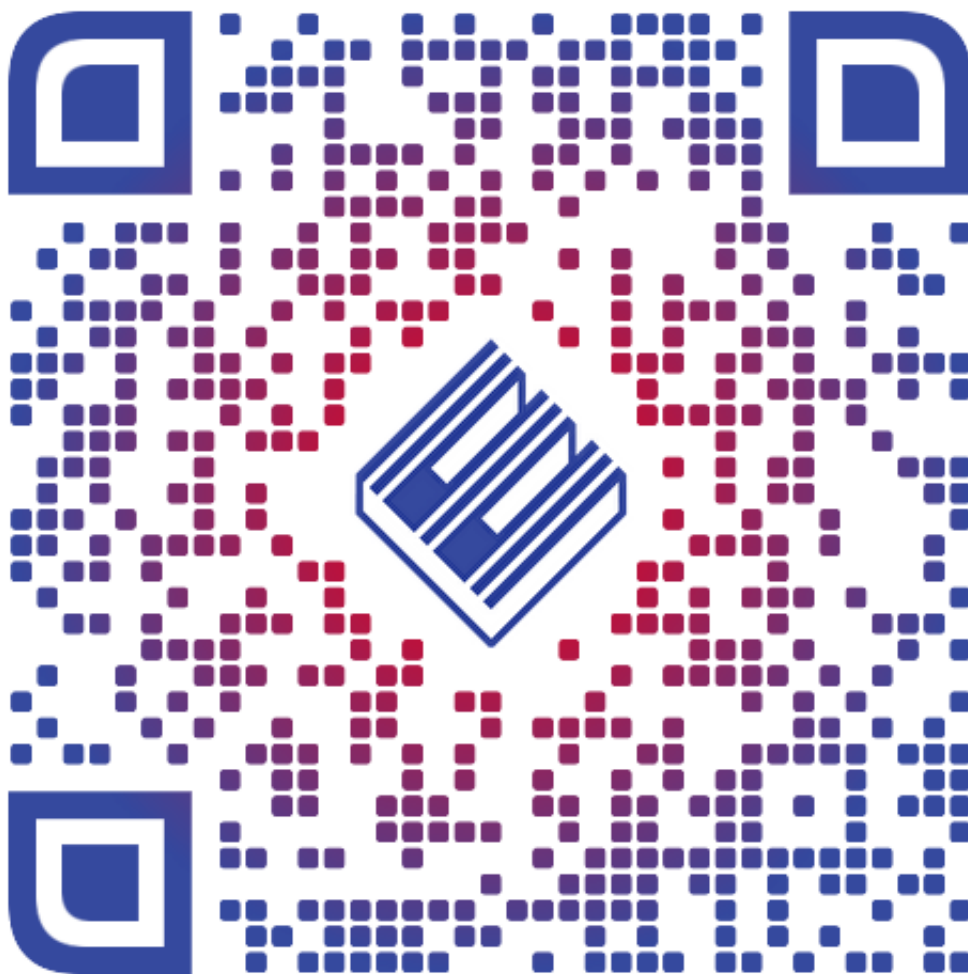
图1. AAV8基因治疗在饮食诱导肥胖 (DIO) 小鼠模型中的疗效。(a) 在不同时间点, 测量了不同组小鼠的体重。对照组包括野生型小鼠 ($n = 6$) 和注射AAV8-RFP的DIO小鼠 ($n = 6$), 实验组中的其他DIO小鼠分别注射了AAV8-FGF21 ($n = 6$) 或AAV8-Fc-FGF21 ($n = 6$)。所有小鼠均以每只 1×10^{11} 个载体基因组 (vg) 的剂量进行治疗。(b) 在腹腔注射胰岛素 ($0.4 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重) 后, 所有实验组进行了胰岛素耐受试验 (ITT)。(c) 在腹腔注射葡萄糖 ($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重) 后, 各组进行了葡萄糖耐量试验 (GTT)。(d) 注射病毒后不同时间点血清中FGF21和Fc-FGF21的水平。(e) 血清碱性磷酸酶 (ALP)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 的水平。(f) 来自接受AAV8-RFP、AAV8-FGF21和AAV8-Fc-FGF21处理的小鼠心

脏、肝脏、脾脏、肺和肾脏的重量。(g) 肝脏总胆固醇 (TC) 和三酰甘油 (TG) 水平。(h) 血清脂质水平的高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、甘油三酯 (TRIG) 和总胆固醇 (CHOL) 的变化。(i)、(j) 肝脏的苏木精和伊红 (HE) 染色和Oil Red染色。(k) 皮下(黄色)、内脏(绿色)和棕色脂肪(红色)的 μ CT 3D图像以及胫骨的小梁骨图像。(l) 不同脂肪组织的定量分析。(m) 接受AAV8-RFP、AAV8-FGF21和AAV8-Fc-FGF21处理的小鼠白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 沉积物的重量。(n)、(o) 骨密度 (BMD) 和小梁数目 (Tb.N) 的定量分析。所有数值均表示为均值 $\pm$ 标准误差。ns：无显著性差异。 $*P < 0.05$ ； $**P < 0.01$ ； $***P < 0.001$ 。

值得注意的是，多种小分子蛋白和肽已被临床用于治疗各种疾病；然而，半衰期较短成为治疗剂开发的瓶颈。截至2020年，13种Fc融合蛋白药物已在主要市场获得监管部门批准。然而，即使对Fc进行修饰以延长药物的半衰期，它仍需要频繁给药，这无法从根本上解决问题。因此，需要开发具有持久药理学和疗效的一对一治疗方法，这正是AAV基因治疗的关键特征。尽管使用AAV载体的临床试验呈指数级增长，说明AAV已成为改善人类健康的有前途的载体，但必须认识到该基因递送平台的局限性和挑战，包括AAV制造成本高和递送的免疫障碍。

此外，由于低剂量的载体可能被自身抗体中和，并会损害治疗效果，因此通常认为有效治疗需要足够高的载体剂量。然而，矛盾的是，AAV载体诱导的全身毒性也是剂量依赖性的。据观察，在两项非人类灵长类动物研究中，静脉注射高剂量AAV导致严重不良事件，影响了疗效。因此，基因治疗领域迫切需要开发降低制造成本和给药剂量的新策略。基于文章的发现，研究人员假设增加基因治疗药物的半衰期可能是减少AAV所需剂量的一种方法，从而解决高剂量毒性并降低AAV基因治疗的高成本。总之，这项研究为优化当前的基因疗法提供了新的见解，并有助于将其应用于常见疾病。

引用信息：Huifang Wu, Dan Hu, Quanyao Li, Chunyu Wang, Xiaoyi Zhu, Wei Li, Binfan Chen, Ping Ji, Keke Huang, Ailing Huang, Jinghe Huang, Dimitar S. Dimitrov, Yanling Wu, Tianlei Ying. Half-Life Extension Enhances Drug Efficacy in Adeno-Associated Virus Delivered Gene Therapy [J]. Engineering, 2023, 21(2): 203 – 213.



扫二维码 查看原文

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.02.009>

推荐阅读

机械灌注+应用于扩大标准供肝移植——肝尽其用

上海交大团队利用PMS直接氧化法从中药渣中高效选择性提取微晶纤维素

同济大学团队：数字孪生使能技术在道路工程全生命周期中的应用综述

从艺术的角度诠释超材料

通知：补充征集AI for Engineering专题选题 Engineering

来源：Engineering

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](https://www.iikx.com)转发