
生物合成“清道夫”，让老年痴呆症治疗迎新曙光

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38541.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！

生物合成“清道夫”，让老年痴呆症治疗迎新曙光。3月5日，中国科学院动物研究所研究员李伟、胡宝洋、周琪联合团队在《细胞》在线发表了一项突破性研究成果。他们开发了一种名为可编程合成多肽介导的溶酶体靶向嵌合体（SPYTAC）的全新技术，首次实现了对外周和大脑中 β -淀粉样蛋白（A β ）病理蛋白的协同高效降解，并在阿尔茨海默病（AD，即老年痴呆症）小鼠模型中验证了其显著的治疗效果和优越的安全性。

AD是全球最常见的神经退行性疾病，影响着约5700万人口。近年来，靶向清除A β 的疗法在临床试验中显示出延缓疾病进展的潜力。但现有策略，特别是抗体药物，常伴随严重副作用，如脑部炎症和出血（即淀粉样蛋白相关成像异常，ARIA）。因此，如何在高效清除致病蛋白的同时，最大限度地避免不良反应，成为AD治疗研发领域亟待突破的重大挑战。

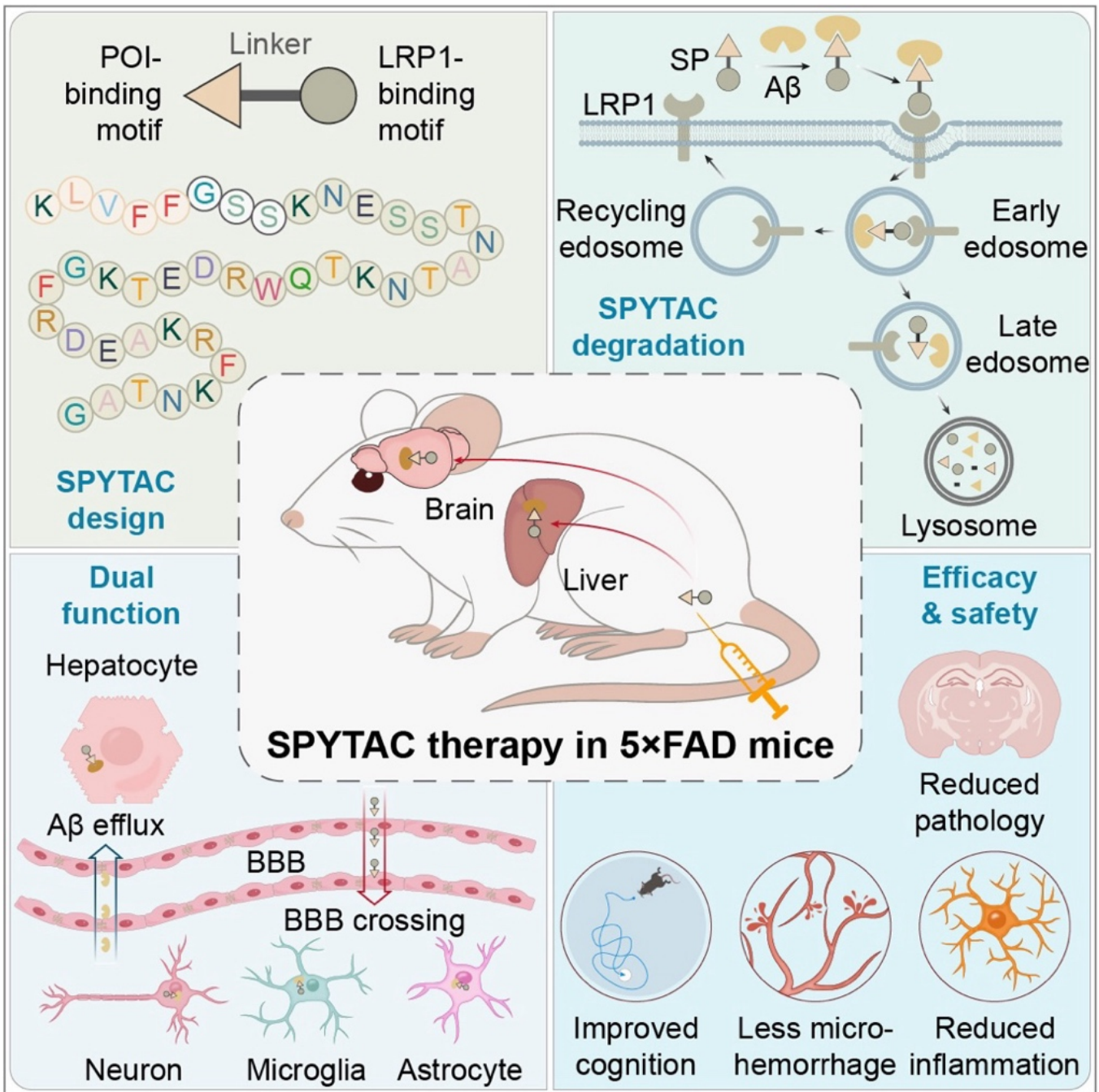
研究者表示，SPYTAC技术的核心在于其基于天然生理转运途径、高度模块化的全合成双特异性肽设计。他们巧妙地选择了低密度脂蛋白受体相关蛋白1（LRP1）作为靶向受体。LRP1是一种在血脑屏障和神经细胞表面高表达的受体，具有介导物质跨屏障转运和促进胞内降解的双重功能。通过将特异性结合A β 的短肽与特异性结合LRP1的短肽进行模块化偶联，SPYTAC可在细胞外搭桥，同时结合游离或聚集的A β 蛋白与细胞膜上的LRP1受体，形成三元复合物。

这一设计充分利用了LRP1的天然功能，既能引导A β 进入细胞并被溶酶体降解，又能辅助SPYTAC携带A β 穿越血脑屏障，实现外周与中枢A β 的双重清除。在5xFAD阿尔茨海默病小鼠模型中，SPYTAC不仅有效降低了血浆和脑组织中的A β 负荷，还能直接靶向已形成的老年斑，显著改善了小鼠的学习和记忆能力。

与传统的抗A β 抗体药物相比，SPYTAC技术不包含抗体的Fc片段，避免了免疫炎症反应和小胶质细胞过度活化，大幅降低了脑部炎症反应以及与脑淀粉样血管病相关的微出血风险，显示出更高的治疗安全性。

据介绍，作为一种全合成的、可基因编码的模块化多肽平台，SPYTAC在生产成本上具有成本低、周期短、易于规模化等优势。更重要的是，该平台具有良好的通用型，只需替换其中的目标结合肽模块，即可快速构建针对不同致病蛋白的降解剂，如Tau蛋白、 α -突触核蛋白，为多种神经退行性疾病乃至癌症的靶向治疗提供了通用且可编程的新型解决方案。

该研究突破了现有蛋白降解疗法在血脑屏障通透性和免疫安全性方面的瓶颈，不仅为阿尔茨海默病的治疗带来了全新的候选策略，也为精准靶向中枢神经系统疾病及其他由胞外致病蛋白驱动的疾病开辟了新路径。（来源：中国科学报 冯丽妃）



SPYTAC有望实现阿尔兹海默病安全有效治疗。动物所供图
作者：李伟等 来源：《细胞》

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://iikx.com)转发