寻找抗衰老的“金钥匙”

■本报记者 李惠钰 潘锋

衰老是生命过程中必须经历的复杂过程。大量研究表明,衰老虽不是疾病,但却是许多慢性病的主因,如心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、恶性肿瘤等。

近年来,随着遗传学与分子生物学、细胞生物学的结合,衰老的真实面目日渐浮出水面。但由于衰老机制的整体研究花费时间过长,不可控因素较多,其神秘面纱仍未被完全揭开。

为应对我国人口快速老龄化的挑战,揭开衰老谜团、找到抗衰老的“金钥匙”,成为生物医学界攻关的重点。

“欧美国家有很好的衰老研究和资助机构,为研究提供基础保障,但在中国却非常罕见,甚至在国家设立的科研项目里,与衰老基础生物学研究相关的也相对较少。

图片来源:http://www.itdsy.cn

疾病的危险诱因

生物体的衰老过程包含了整体衰老、器官衰老、细胞衰老乃至生物大分子的衰老。就人类来说,衰老可表现为皮肤皱褶、相关激素分泌减少、多种脏器退行性变化等多种现象。

在日前举行的第四届中国衰老与抗衰老学术大会上,中国科学院院士、北京大学衰老研究中心主任童坦君指出,衰老与很多老年常见病都有着密切的关系。

动脉粥样硬化曾一度被认为与现代饮食结构及生活方式相关,然而一项研究表明,衰老和遗传易感性或许才是该疾病的重要危险因子。

中国科学院院士、中国中医科学院西苑医院教授陈可冀指出,早在 1988 年就有报告提出生物的衰老过程可能与血管衰老平行,并与动脉粥样硬化的发病相关。随着年龄增加,细胞衰老、血管老化、DNA 损伤等病理变化都促进了动脉粥样硬化的发生。

而据华中科技大学同济医学院教授陈建国介绍,帕金森氏症、认知障碍性疾病等与年龄相关的神经系统疾病也与衰老脱不了干系。

他表示,氧氮自由基造成的生物大分子(如关键蛋白、核酸、细胞膜脂质结构等)氧化损伤和功能丧失,实际上就扮演了“分子衰老”的角色。如果能对功能性生物大分子的氧化损伤及时还原,使之常常处于“返老还童”的状态,可能会对衰老有很好的治疗作用。

除此之外,多种衰老相关因子还能导致胰岛素抵抗的发生,这也是 II 型糖尿病的危险因素。而组织特异性早衰也是很多慢性疾病的诱因,如心脑疾病及肿瘤等。

“如果仅从老年病入手来研究老年病,就会陷入‘头疼医头、脚疼医脚’的困局。”童坦君强调,老年病的研究应该从衰老机制研究做起,只有认清人类自身的衰老过程和机理,才能发现治疗衰老相关疾病的新靶点和新方法。

通过细胞透视

不同物种、同一个体的不同组织细胞,衰老速度都有所不同,遗传与环境因素都对衰老进程产生影响。

不过,在中国科学院生物物理研究所研究员刘光慧看来,社会上对机体衰老的认识普遍存在误区,即过分强调生活习惯、饮食和运动等外因的影响。他对《中国科学报》记者说:“真正对衰老及老年病起实质性作用的还是遗传因素。”

从遗传因素看,衰老也并非由单一基因或单一作用所决定,而是一连串基因激活和阻抑及其通过各自产物相互作用的结果。为从根本上弄清衰老机理,研究人员也开始注重从细胞和分子水平上进行探索。

细胞是组成生物体结构和功能的基本单位,因此,学界普遍认为,衰老现象必然发生在细胞水平上。2011 年,美国科学家就曾证实:清除衰老细胞能明显减少老年病的症状,由此来看,细胞水平的变化与整体功能的改变存在着必然联系。

杭州师范大学衰老研究所教授刘俊平同样对记者表示,在分子和细胞水平上认知早衰的特征、进展变化及调控机制非常重要。

“我们通过对具有分裂和非分裂功能的不同细胞进行观察,研究不同的关键分子在不同组织细胞衰老中的作用和调控机理。”刘俊平说。他认为,在开展衰老细胞和分子水平研究时,还应重点分析组织、器官特异性衰老的特征和规律,并关注某些不同的亚细胞结构在细胞衰老中的作用。

中国科学院生物物理研究所研究员陈畅则指出,细胞的氧化还原平衡也为细胞内各种生物大分子行使正常功能提供了稳定的微环境。

“氧化还原平衡的维持及相关基因的调控、生物大分子氧化损伤的累积与清除等,都将为揭示衰老机制提供重要依据。”陈畅对《中国科学报》记者说。

寻找抗衰老良药

日前,民政部部长李立国公开表示,今年我国老年人口数量将突破 2 亿大关,2025 年将突破 3 亿,2034 年则将突破 4 亿。为避免“未富先老”,寻找抗衰老的良药已然成为我国亟待解决的重大社会问题。

干细胞是一类具有自我更新能力、高度增殖和多向分化潜能的细胞群体。刘光慧对《中国科学报》记者称,人多能干细胞和基因打靶技术,为人类衰老及老年病的研究和干预提供了前所未有的机遇。而诱导多能干细胞等新技术,则为实现衰老研究的医学转化提供了重要的前提和基础。

“我们利用体细胞重编程技术,成功拨回了机体发育和衰老的时钟,使得衰老的人类皮肤细胞‘返老还童’为人类胚胎时期的多能干细胞。”刘光慧介绍说,这些年轻的干细胞再经过定向分化变身为神经或心血管细胞,进而成为研究人类衰老和老年病的重要工具。

另外,在诱导多能干细胞里进行靶向基因修复,还能纠正病人基因组中的致病遗传突变。通过遗传敲入技术还可在体外创建任何遗传背景明确的病人特异的人类胚胎干细胞系,为人类疾病分子遗传学的研究提供了可行性。

目前,刘光慧研究组已经采用诱导多能干细胞技术,建立了第一个人类儿童早衰症的研究模型,并在患者诱导多能干细胞中首次实现安全有效的遗传突变矫正。

不过,无论是衰老机制研究还是抗衰老实践,在湖北中医药大学教授王平看来,这都要与中国传统医学和中国文化的精华相结合。

“中医素有‘老人多痰’之说,‘痰’既是衰老过程中的病理产物,又是引发各种老年疾病的重要因素。”王平认为,中医的化痰方药具有一定的抗衰老作用,其机制包括减轻自由基损伤、改善血液循环等。用现代科学技术手段阐明“痰”的致病机理,并开展相关药物研究具有广阔的应用前景。

可以说,寻找抗衰老的“金钥匙”是生命科学领域里一个巨大的科研难题,需要多学科交叉,然而国内衰老研究在生物学机制方面的探索却相对匮乏。

“欧美国家有很好的衰老研究和资助机构,为研究提供基础保障,但在中国却非常罕见,甚至在国家设立的科研项目里,与衰老基础生物学研究相关的相对较少。”刘光慧坦言。

中国医科大学基础医学院教授于艳秋也表示,在延缓衰老等方面的干细胞临床应用研究上,国内目前还面临基础理论、实验技术、行业法规和法律伦理等方面的问题,这些问题使得干细胞真正用于临床还有很长的路要走。

聚焦生物仿制药

单抗药只是大公司的盛宴吗

■王守业

现在已经应用于临床的生物药可谓是多种多样,其中最为重要的类别为治疗性蛋白,在欧盟和美国市场,有上百种蛋白质类的生物药被药监部门批准临床使用,每年有上千亿美元的市场销售额。而对于蛋白药物而言,最重要的、也是目前最火的是抗体类药物(主要是指单克隆抗体),约占蛋白药一半的市场份额。

对于生物仿制药企业而言,要仿制的首要目标就是抗体药。对于全球的原创单抗药,基本都是由欧美的公司研发成功(欧美之外国家批准的原创单抗药目前仅 3 种),并率先在被欧美的药监部门批准的。因此,盘点在欧美市场获批的单抗药就几乎代表了世界上的绝大多数的原研单抗药。

局面有望改变

截至 2013 年 11 月 2 日,被美国 FDA 和欧盟 EMA 批准上市的有 31 种单抗药,另外还有至少 6 种曾经在欧美获批。这些单抗药的研发/生产商均为欧美著名的大型生物制药公司,即使是相对知名度最低的、艾库组单抗(eculizumab,Soliris)的研发商 Alexion 制药公司也是美国排名第 6 的生物公司(根据年度销售额)。

目前来看,这些代表了生物药中的翘楚的单抗药似乎都是大公司的盛宴。曾有业内知名人士断言,年度销售额低于一亿欧元的公司(这也是在欧盟衡量是否是大型制药公司的门槛)没有能力研发出单抗药,这主要是基于单抗药从前期临床前研发到 I 到 III 期临床实验再到最后批准上市,一般至少要耗资 10 亿美元,这么庞大的开支,一般小公司很难搞定。

然而,这种大公司一统天下的局面,将来似乎有望改变,目前有近 200 种实验性单抗药在进行临床实验,其中有 30 种在进行 III 期临床实验,这 30 种实验性单抗药的研发商大都是业内赫赫有名的大公司,但是也有至少 7 家规模较小、名气不大的小公司,相信这 7 家公司在研的 5 种实验性单抗药至少有一种最终会获批。

单抗药的发展史

Muromonab-CD3(Orthoclone OKT3)是史上第一个治疗性单克隆抗体药物,1986 年被美国 FDA 获准上市。但是由于该单克隆抗体是鼠源的,所以在人体易于产生异源免疫排斥反应,所以后来逐渐被人鼠嵌合单抗、人源化和全人源单抗所取代,所以该药的市场不断缩小,以至于生产商主动向美国 FDA 申请撤市,在 2000 年该单抗药就在美国市场基本绝迹了。

尽管该药已经被撤市,但其历史地位不可小视,该药的获批,标志着单抗药时代的开始。另外,鼠源单抗现在并非毫无用处,利用鼠源单抗药易于被人体清除的特点,可以用鼠源单抗结合放射性药物用于治疗对放射性敏感、难以用手术和化疗的疾病(如淋巴癌)。

就在上述鼠源单抗药获批的 1986 年,人源化单克隆抗体技术正式建立,12 年后,即 1998 年,全球第一个人源化单克隆抗体被美国 FDA 批准上市,它就是:美国的 MedImmune 公司(现已被欧洲的阿斯利康兼并)研发成功的帕利珠单抗(Palivizumab,商品名:Synagis),该药用于防止呼吸道合胞病毒(RSV)感染高危婴幼儿因 RSV 而引起的严重下呼吸道疾病。

又过了四年,即 2002 年,全球第一个全人源单克隆抗体被美国 FDA 批准上市,它就是现在大名鼎鼎的的阿达木单抗(Adalimumab,商品名:Humira/休美乐,治疗类风湿性关节炎),它是真正的超级明星药物,是目前全球所有药物中最畅销的,2012 年的销售额为 92.6 亿美元,今年突破百亿美元大关几成定局。

所以,该药在 2016 年专利到期前,有望为雅培(即现在拆分后的艾伯伟 AbbVie)带来近 1000 亿美元的总销售收入,所以该药自然是世界上众多公司要仿制的首要目标。

当然并非所有的单抗药都有如此骄人的销售业绩,事实上,单抗药销售业绩的集中度非常高,销售额排行榜上的前 5 名,占了整个抗体药物市场超过 80%的份额,所以这 5 个单抗药号称 Big5,可谓是单抗药中的 5 大金刚。除了上述阿达木单抗外,另外 4 种分别为:贝伐珠单抗(Bevacizumab,商品名:Avastin)、曲妥珠单抗(Trastuzumab,商品名:Herceptin)、英利昔单抗(Infliximab,商品名:Remicade)、利妥昔单抗(Rituximab,商品名:Rituxan,Mabthera)。

如果说单抗药是生物技术药中的皇冠的话,这种单抗药无疑是皇冠上最为璀璨的 5 颗珍珠。据报道,仅阿达木单抗这一种药,目前世界上已经至少有超过 20 家公司正在仿制。现在,这 5 种单抗药已经有一种仿制药获批,2013 年 9 月,欧盟 EMA 批准韩国生物公司(Celltrion)和美国著名仿制药公司赫思(Hospira)联手开发成功的英利昔单抗的仿制药 Inflectra,这是欧美市场上第一个单抗类生物仿制药,这在生物仿制药的历史上具有里程碑意义。而其他四个单抗暂无仿制药,但由于这 4 种单抗在 2019 年前专利都会陆续到期,因此,相信在未来的五六年中,会有更多的单抗类生物仿制药在欧美被批准上市。

中国如何发展

需要指出的是,除了上述的“纯种”单抗药,还有一种看起来是“杂交”的药也被归入单抗类药物,即:抗体偶联药物(Antibody-Drug conjugates,ADC)。这类药物是将抗体(或抗体片段)和化学药嵌合而成的,兼具生物药和化学药的优势,即同时利用抗体独特的靶向性质和一些小分子化学药物极强的细胞毒性,主要用于治疗肿瘤。

美国 FDA 迄今已经批准了三个基于 ADC 技术的新药(其中一种由于副作用太大被撤市),其中就包括 2013 年 2 月批准 Kadcyla,是基于曲妥珠单抗的。1998 年被美国 FDA 批准的基因泰克的曲妥珠单抗为该公司带来了滚滚财源,2012 年的销售额为 59 亿美元,现在利用该药新推出的 Kadcyla,可以大大延长专利保护期。

罗氏的这两种单抗药,以及上述最近批准的 Gazyva,再加上该公司此前被批准的多种单抗药,均是主要用于肿瘤治疗。所以 Gazyva 的批准,也再次巩固了罗氏在全球肿瘤免疫治疗药物市场的霸主地位,在可以预见的将来,应该没有哪家公司可以撼动。

值得一提的是,尽管全球的原研单抗药几乎都是由欧美的公司研发成功的,但也有个别是欧美之外的公司的原创产品,其中一个就是 2013 年 8 月被印度批准上市的 Alzumab(Itolizumab),这是全球首个抗 CD6 单克隆抗体,用于治疗慢性斑块型银屑病,其生产商是亚洲最大的生物技术公司、具有世界知名度的印度的百康(Biocon)公司。该单抗药的研发成功,也从一个侧面证明了印度在生物制药领域的强大实力。

印度除了软件行业外,生物制药领域同样很值得中国学习。中印两国均有仿制药大国,两国的经济发展水平也注定两国的药物市场以仿制药为主,但是,印度是当之无愧的仿制药强国,其仿制药行销全球,尤其是在监管严格、市场很大的欧美国家,而中国的药品类的商品出口,近年来尽管增长较快,但目前还基本是以原料药为主,有些原料药,连直接出口欧美都做不到,还要转卖给印度的公司。

农业动态

生物钟解密植物生长机理

植物依靠复杂的遗传网络系统区别白天和晚上,正是这一被称为植物生物钟的复杂遗传系统,控制着植物生长及其新陈代谢。

日前,由英国爱丁堡大学领导,欧盟多个成员国科研人员参与的欧洲 TIMET 研发团队,通过植物生物钟与代谢路径之间的相互作用研究,深入研究植物的生长机理。

TIMET 研发团队的科研人员采用目前世界上最先进的系统生物学技术方法,依托收集整理的大量资料数据和知识积累,自行设计,首次在世界上建立起植物生物质与新陈代谢及淀粉遗传网络的数字模型。在此基础上,探索研究改变植物的昼夜节奏对植物新陈代谢产生的直接影响。

研究证实,昼夜节奏环境条件的变化或突变,能够对植物淀粉新陈代谢产生特殊作用,包括对植物糖分产生影响。进一步研究发现,根据不同植物的关键生长“分子”和“代谢物”的作用机理,着手建立不同植物生长的数据库,可为未来主要食品类和非食品类农作物的生产率及优质高产,打下坚实基础。

目前,TIMET 团队的该项研发创新活动已获得欧盟大型种业公司的高度重视,双方正在商谈下一步的合作事宜。研发团队总协调人、英国爱丁堡大学教授安吉拉称,相信研发团队的科研数据、基础设施和概念设计,将为主要农作物相关的生物学问题提供切实可行的解决方案。 (李木子)

简讯

神威药业获“2013 年国家技术创新示范企业”

本报讯 日前,工业和信息化部、财政部认定的 2013 年国家技术创新示范企业名单公布,神威医药科技公司成为河北省唯一一家上榜医药企业。

今年 6 月,国家为进一步贯彻实施创新驱动发展战略,工业和信息化部组织开展推荐认定工作,并联合财政部门,对申报材料进行审查和推荐,各省(区、市)择优推荐不超过 5 家。该荣誉实行动态管理,每三年复核评价一次,对合格的示范企业予以确认,不合格的予以撤销,把企业技术创新工作引向深入。神威药业集团由于持续创新和研发投入、较强的盈利能力、较高的管理水平以及较强的应用新技术能力和示范作用而当选。

据了解,神威药业是国家生物产业基地内骨干企业,其现代中药产业园为国家生物产业基地核心规划项目之一。(王庆)

风向标

FDA 加大资助罕见病研究

美国食品药品监督管理局(FDA)近日宣布,为推动与罕见病相关的药物和医疗器械的研发,向 15 项项目资助 1400 多万美元,经费来自美国食品和药品监督管理局(FDA)罕见病产品经费补助项目。

1983 年,美国通过了孤儿病法案,通过 FDA 罕见病产品经费补助项目,旨在推动罕见病相关产品的研发。2013 年发放的资金主要支持那些专门针对易感染且难治愈的人群进行的研究,因为这些人群别无选择。

在药物方面,美国把罕见病定义为:如果患有某种疾病的人少于 20 万人,那么这种病就是罕见病。而在医疗器械方面,美国的定义是:如果某种疾病发生的几率极低以至于要摒弃一种不合理的幻想——不用援助就能研发出专门针对此种疾病的医疗器械,那么这种病就是罕见病。美国国家卫生研究院(NIH)的数据表明,世界上大概有 6800 种罕见病。总计大概有 3000 万美国人至少患有一种罕见病。

FDA 罕见病产品经费补助项目目前已经出资 3000 多万美元,资助 530 多种新的临床研究治疗方案,并已经使 50 多种产品得到了上市许可。

(刘晓编译)

社址:北京市海淀区中关村南一条乙 3 号 邮政编码:100190 新闻热线:010-62580699 广告发行:010-62580666 62580707 传真:010-62580899 广告经营许可证:京海工商广字第 8037 号 零售价:1.50 元 年价:288 元 解放军报印刷厂印刷