

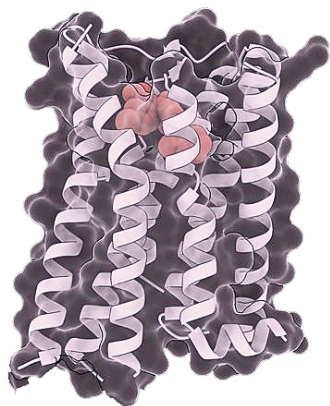
罕见病有“百搭”药物伴侣

本报讯 《自然-结构与分子生物学》近日发表的一项研究首次证明,一种药物能够稳定几乎所有人类蛋白质突变,无论它们发生在序列中的哪个位置。

研究人员在实验室中对抗利尿激素 V2 受体 (V2R) 进行了 7000 次改造,生成了所有可能的变异体。V2R 对肾功能极为重要,当其出现缺陷性突变时,肾细胞将无法对抗利尿激素作出反应,导致无法浓缩尿液,引发极度口渴和尿液大量稀释等症状,从而造成肾性尿崩症 (NDI)。NDI 是一种罕见病,大约每 2.5 万人中有 1 人患病。

研究人员针对患者中观察到的突变开展进一步实验,发现口服药托伐普坦能使 87% (69 种已知致病突变中的 60 种、965 种预测致病突变中的 835 种) 不稳定突变的受体水平恢复至接近正常水平。托伐普坦是一种获批治疗其他肾脏疾病的药物。

“在细胞内部,V2R 通过一个受到



托伐普坦与 V2R 结合。

图片来源: TAYLOR MIGHELL/CRG

严格监管的运输系统移动,而突变会导致系统堵塞,使 V2R 无法到达表面。托伐普坦能让受体稳定足够长的时间,从而使细胞质量控制系统将其放行。”论文第一作者、西班牙巴塞罗那基因组调控中心 (CRG) 的 Taylor Mighell 解释道。

此前的研究表明,大多数突变通过改变蛋白质稳定性影响其功能,使蛋

白质结构更加不稳定。

研究人员指出,无论突变发生在何处,托伐普坦都能发挥作用,因为蛋白质会在折叠和未折叠形式之间转换。大多数 V2R 突变会使未折叠形式更易出现。而托伐普坦与 V2R 结合时,更倾向于折叠形式。

该研究首次证明了一种药物能如此“百搭”。无论蛋白质在何处发生突变,该药都能与蛋白质结合并稳定其结构。该发现可能有助于破解罕见病医学领域长期存在的一个难题。

罕见病种类繁多,对全球健康构成了巨大威胁,全球约有 3 亿人患有罕见病。大多数罕见病是由 DNA 突变引起的。同一个基因可以发生多种突变,因此即便是“同一种”罕见病,引发病症的基因突变也可能不同,这导致相关药物研发进展缓慢且缺乏商业吸引力。大多数治疗方法只能帮助患者控制症状,而无法从根源上进行治疗。

已有研究表明,40%到 60%的罕见病突变会影响蛋白质稳定性。如果治疗后的受体能正常工作,那该研究无疑为罕见病药物开发勾画了一个新的路线图——寻找一种可以稳定整个蛋白质的药物,而非寻找一种针对单一突变的药物。

V2R 是人体最大的受体家族——G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 的一部分。该家族约 800 个成员是 1/3 药物的靶点。当 GPCRs 不能正确折叠或运输到细胞表面时,许多罕见和常见疾病就会发生。

“如果我们的发现适用于 GPCRs 家族的其他成员,研发人员就能尝试寻找通用药物分子伴侣,从而加快遗传疾病药物研发。”领导该研究的西班牙加泰罗尼亚高等研究院的 Ben Lehner 总结道。

(徐锐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41594-025-01659-6>

美国批准阿尔茨海默病血液检测新方法

本报讯 日前,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了一种有助于诊断阿尔茨海默病的血液检测方法 Elecsys pTau181。它是首个获准在初级保健机构使用的血液检测法,但并非首个用于阿尔茨海默病的检测手段。

Elecsys pTau181 由瑞士罗氏公司和美国礼来公司开发,可以测量血浆中一种特定磷酸化 tau 蛋白,即 pTau181。这种检测量化了人体内有多少 tau 蛋白因阿尔茨海默病而发生了改变。该病是由淀粉样蛋白- β 斑块和 tau 蛋白缠结在大脑组织中造成的。

近日,罗氏公司报告称,在一项涉及 312 名参与者的临床试验中, Elecsys pTau181 的准确率达到 97.9%。不过,英国伦敦大学学院的 Ashvini Keshavan 表示,在没有完全获得试验数据的情况下,很难全面评估检测的准确性。“了解敏感性、特异性和阳性预测值对于评估其准确性非常重要。”

此前已有一种阿尔茨海默病血液检测方法获得 FDA 批准,即日本生物技

术公司 Fujirebio 今年 5 月开发的检测方法 Lumipulse。Lumipulse 测量两种蛋白质的比例——pTau217 和淀粉样蛋白- β (1-42)。

美国梅奥诊所的 Alicia Algeciras-Schimmich 表示,这两种方法的工作方式略有不同, Lumipulse 既能进行阳性检测,也能排除阿尔茨海默病病理的存在。

目前,大约 92%患有轻度认知障碍的成年人可能没有得到确诊。神经学家对这种血液检测新方法表示欢迎,因为它可以测量阿尔茨海默病的生物标志物,这是诊断该病并将其与其他导致认知能力下降的疾病区分开的一个关键点。

以前,检测这些生物标志物需要进行腰椎穿刺提取脑脊液样本,或者通过正电子发射断层扫描 (PET)。另外,医生还需对患者的痴呆样行为进行临床评估,并参考患者个人及家庭成员的报告。Algeciras-Schimmich 说,将新的阿尔茨海默病血液检测方法与上述方法结合使用,可为探寻认知及记忆问题的根本原因提供一个初步解决方案。

(李木子)

本报讯 近日,《自然》报告了一个新的人工智能 (AI) 模型,能预测一个人的健康情况在一生中的变化趋势。这一工具有助于医生和健康规划者更好地理解 and 适应个性化健康需求。

每个人都会生病,但预测不同疾病(如心血管疾病与癌症)如何互相影响是一个难题。医疗决策日益依赖于根据病史预测个体健康演变趋势。AI 通过分析患者记录的大数据集,为识别疾病进展模式提供了强大工具。但这些模型的全部潜力仍未得到充分发掘,尤其是在人群规模上。

德国癌症中心的 Moritz Gerstung 和同事创造了一个名为 Delphi-2M 的 AI 模型,用于识别相对于患者记录中的其他事件(如生活方式因素和其他健康状况),特定疾病将在何时发生。该模型利用英国 40 万人的健康数据进行了训练,并用丹麦近 200 万人的数据进行了测试。在研究中,Delphi-2M 基于个人医疗史,预测了超过 1000 种疾病的发生率,准确性接近或高于现有工具,而现有工具大多仅能预测极少数疾病。该工具还能模拟未来 20 年的健康路径,并产生合成数据,在保护隐私的同时用于训练其他 AI 模型。

该方法有望帮助识别高疾病风险人群,指导筛查计划,支持医疗服务的长期规划。未来版本可能会包含更多健康信息类型,并帮助改进个性化诊疗。但研究人员指出,该模型带有训练数据中的偏见,在进一步测试前不宜用于医疗决策。(赵熙熙)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09529-3>

工具能预测人一生健康趋势