

# 郁金泰:治疗帕金森病我们只完成了“从0到1”

● 本报见习记者 张帆

近日,由中国科学院、中国工程院主办,中国科学院学部工作局、中国科学报社承办,中国科学院院士和中国工程院院士投票评选的2025年中国十大科技进展新闻、世界十大科技进展新闻在北京揭晓。

其中,“‘从0到1’发现帕金森病原始创新靶点和候选新药”入选中国十大科技进展新闻。

这一殊荣的获得者——复旦大学教授郁金泰团队、袁鹏团队联合中国科学院生物与化学交叉中心刘聪团队,在国际上首次揭示功能未知基因FAM171A2是促进帕金森病发生发展的关键分子,并筛选出具有潜在治疗价值的小分子化合物,为延缓疾病进展带来新希望。

## 寻找全新“对因”干预策略

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二常见的神经退行性疾病,也是最常见的运动障碍疾病,其临床表现既包括震颤、肌强直、动作迟缓和姿势平衡障碍等运动症状,也涵盖睡眠障碍、嗅觉障碍、自主神经功能障碍、认知障碍和精神障碍等非运动症状,随着病程逐渐进展,患者的生活质量受到严重影响。

在当前中国人口老龄化的社会背景下,帕金森病的发病率和患病率持续升高,带来了严重的社会负担和医疗负担。上海交通大学医学院教授王刚等人于《神经病学与神经康复学杂志》发表的《中国帕金森病报告2025》显示,根据测算,目前中国至少有412万例帕金森病患者,其发病率高于全球平均水平。

“导致帕金森病的‘罪魁祸首’,是病理性的 $\alpha$ -突触核蛋白。”郁金泰指出。

郁金泰介绍,正常的 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)以单体形式存在,在病理条件下则会发生错误折叠,聚集形成纤维,导致神经元变性死亡,这些致病蛋白像“种子”一样播散,入侵邻近正常神经元,从一个脑区播散到另一个脑区,进一步诱导更多



郁金泰

脑区 $\alpha$ -突触核蛋白聚集和神经元的变性死亡。当致病蛋白传播到中脑的黑质区域时,可导致多巴胺能神经元死亡,从而出现运动症状。当致病蛋白传播到大脑皮层时,则会出现认知障碍症状。

然而,目前帕金森病的临床治疗,以多巴类药物或脑深部电刺激等对症治疗手段为主,仅能暂时缓解疾病症状,无法延缓病程进展。“过去20年,直接靶向 $\alpha$ -突触核蛋白各种病理形式的临床试验几乎均以失败告终。因此,寻找全新‘对因’干预策略刻不容缓。”郁金泰说。

那么,“阻断 $\alpha$ -突触核蛋白传播过程”而非“直接抑制 $\alpha$ -突触核蛋白”,是否可行?

郁金泰表示,既往研究表明,神经元表面可能存在调控病理性 $\alpha$ -突触核蛋白传播的关键分子,但仍未被发现。如果能明确介导 $\alpha$ -突触核蛋白传播的膜受体,可为帕金森病提供全新干预策略。

## 使用创新生物医学研究范式

这个调控 $\alpha$ -突触核蛋白跨神经元传播的关键膜受体,究竟是什么?

郁金泰介绍,长期以来,帕金森病研究多采用“假说驱动”范式:先提出科学假说,通过基础实验验证,再进行临床转化。这一模式虽成效显著,但存在依赖原有知识体系、转化成功率低等局限。

近年来,随着生物医药大数据和AI算法的发展,一种新的“数据驱动”研究范式正在兴起。该范式以真实世界的临床大数据为起点,借助AI进行

“我们目前的工作只是完成了从0到1,距离实现从1到10、从10到100还有很长的路要走。”

高通量分析,直接围绕临床问题挖掘潜在线索,再通过实验验证与机制解析,实现从“临床中来,到临床中去”的高效转化。其最大优势在于摆脱了对既有理论的依赖,有利于发现颠覆性的原始创新靶点。

正是在这一新范式的指引下,郁金泰团队依托大规模人群队列与生物样本库,融合AI、生物医药大数据与多学科交叉方法,最终在数万个基因中找到了“嫌疑最大”的目标靶点——FAM171A2。

研究有了突破,团队又趁热打铁,继续寻找能够干预靶点、阻断病理性 $\alpha$ -突触核蛋白传播的小分子药物,最终在7000余种小分子中成功找到了一种小分子化合物——bemcentinib,并通过体外和体内试验,证实其可有效抑制FAM171A2和病理性 $\alpha$ -突触核蛋白结合。

在寻找小分子的过程中,郁金泰团队同样采用了AI辅助手段。“我们根据AI预测出的蛋白结构,看哪些小分子能够与FAM171A2结合,把结合力最高的前几位小分子作为候选干预分子,再通过体外实验和疾病模型验证其能否起到阻断作用,非常高效。”

郁金泰表示,“把这件事做成”,离不开多学科交叉融合的创新研究团队的支持。

传统科研模式多以“一位导师带领一名学生、聚焦单一学科方向”为主,而这项关于帕金森病关键靶点的研究,则是多学科协同的集中体现。团队成员来自神经科学、放射学、生物信息、数学、基因治疗、药

学、免疫学等领域。从建设社区和临床队列、运用AI挖掘数据,到解析体内外分子机制,再到药物研发与临床转化,团队成员各自贡献出不可或缺的力量。

## 完成了“从0到1”之后

2025年2月21日,这项历时五年的研究成果发表于《科学》(Science)杂志。《科学》杂志审稿人评价其为“帕金森病领域圣杯性的研究工作”。

“2025年中国十大科技进展新闻揭晓视频”指出,该发现有望在疾病的临床前期、前驱期和临床期,通过靶向抑制原创新靶点FAM171A2,阻断病理性 $\alpha$ -突触核蛋白传播,从而延缓帕金森病进展。作为目前“临床期改善运动症状的补充多巴胺治疗”和“临床晚期用脑起搏器的神经调控治疗”的补充,这一发现有利于“构建更完善的帕金森病标本兼治的治疗新体系”。

“我们目前的工作只是完成了从0到1,距离实现从1到10、从10到100还有很长的路要走。”郁金泰说。

锁定关键靶点FAM171A2后,团队正围绕该靶点,开发更高效的小分子和抗体药物,相关研究已取得积极进展。此外,“正如PD-1之于肿瘤治疗,这一靶点不仅有望用于帕金森病,还可能适用于其他疾病。”郁金泰说,一些前期数据也为此提供了有力支持。

“从‘无人相信’到‘获得认可’是原创研究最难的一步。值得欣慰的是,已有跨国药企开始关注并介入合作。”郁金泰说,“我们将继续加快步伐,力争‘一步领先、步步领先’。”

他还表示,随着中国人口老龄化的加剧,帕金森病、阿尔茨海默病等神经系统退行性疾病正严重影响老年人群的健康。“我们希望通过已建立的大规模人群队列和‘数据驱动+AI+多学科交叉’的新研究范式,持续挖掘更多精准靶点,让这些重大老年疾病变得可防、可诊、可治。”