

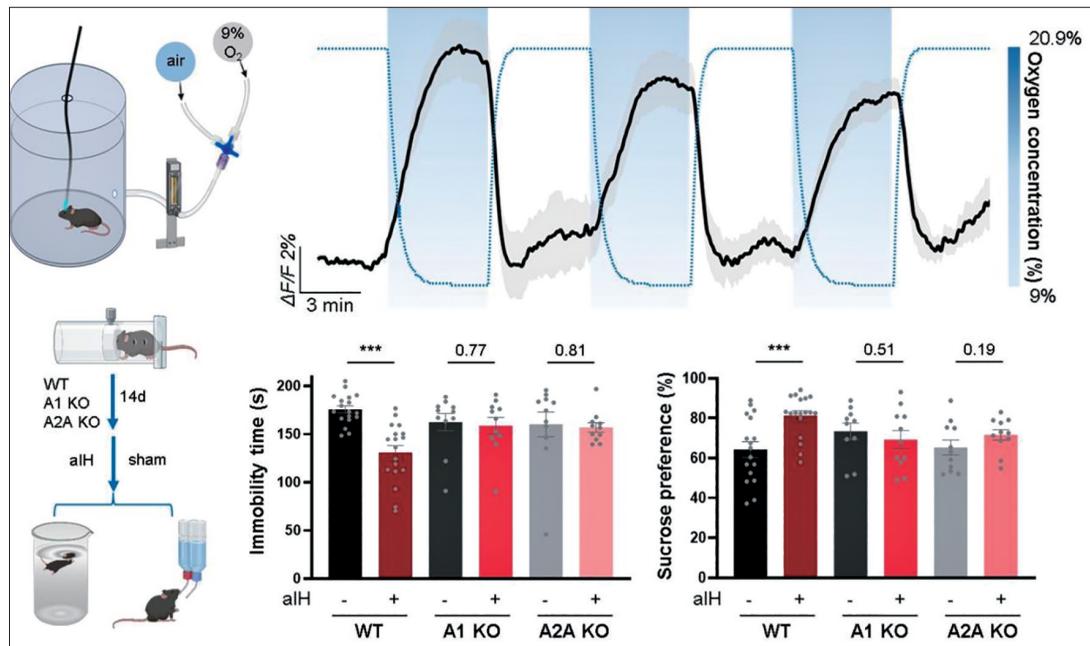
北京脑科研团队发现抑郁症治疗新机制

本报讯(记者 张伟) 11月6日,北京脑科学与类脑研究所罗敏敏实验室团队在《自然》(Nature) 期刊发表题为“Adenosine Signalling Drives Antidepressant Actions of Ketamine and ECT”的研究成果。研究团队发现,大脑中一种名为腺苷(Adenosine)的信号分子是氯胺酮(Ketamine)与电休克疗法(ECT)产生快速抗抑郁作用的核心通路,并基于此提出“间歇性低氧干预方案”(aIH),实现安全、可控地诱发大脑内腺苷释放,从而达到显著的抗抑郁效果。

抑郁症,是临床精神病学面临的重大挑战。目前,氯胺酮与电休克治疗,是已知能够产生持久抗抑郁效果的两种干预手段。然而,氯胺酮可能带来解离等神经副作用,且具有较强的成瘾性;而电休克则可能带来短期失忆、健忘,甚至认识受损等严重副作用。当前正是由于这两类治疗手段背后共同的神经生物学机制长期不明,极大地限制了更安全、更有效疗法的开发。

据悉,该研究系北京脑科学与类脑研究所罗敏敏实验室团队牵头,由实验室博士后乐晨雨、博士生王娜、博士后袁正巍等共同完成,其间联合长春应化所王晓辉团队(负责新药合成)、北京大学李毓龙团队(负责探针工具开发)等多个实验室协同完成。该项研究还得到中国医学科学院创新工程及医学创新基金、中国脑计划、国家自然科学基金以及新基石研究员项目等大力支持。

研究者首先利用基因编码的腺苷探针GRAB_{ad},通过光纤光度测量技术在小鼠体内实现对特定脑区细胞外腺苷浓度的实时动态监测。研究发现,在给予



急性间歇性缺氧诱导腺苷释放并减轻抑郁样表现

北京脑科学与类脑研究所供图

亚麻醉剂量的氯胺酮后,小鼠内侧前额叶皮层与海马体区域出现了快速且持续的腺苷水平升高,而伏隔核区域则未观察到类似变化。同样,在实施电休克治疗时也观测到了内侧前额叶皮层内类似的腺苷释放。

接下来,研究者通过遗传学与药理学手段,确证了腺苷信号对抗抑郁效应的必要性。在腺苷A1受体或A2A受体基因敲除的小鼠中,氯胺酮与电休克治疗在强迫游泳实验和糖水偏好实验中所表现出的抗抑郁效应完全消失。在野生型小鼠中,系统性给予A1或A2A受体拮抗剂,同样能够阻断氯胺酮的抗抑郁作用。重要的是,受体敲除并不影响氯胺酮诱导的腺苷释放本

身,也不影响其引起的运动亢进效应,表明腺苷信号通路特异性地介导了其治疗作用,而非非特异性的行为效应。

为进一步确定腺苷信号的作用脑区,研究者进行了环路层面的功能验证。实验发现,直接向内侧前额叶皮层内注射腺苷,或利用光遗传学技术特异性激活该区域的星形胶质细胞以诱导内源性腺苷释放,均足以在抑郁模型小鼠中产生快速的抗抑郁行为效应。相反,利用AAV(腺相关病毒)介导的CRISPR/Cas9技术,特异性在内侧前额叶皮层敲低A1或A2A受体则阻断了全身给予氯胺酮所产生的治疗效果。这些结果共同表明,内侧前额叶皮层是腺苷信号介导

快速抗抑郁作用的关键节点。

在机制上,该研究深入探索了氯胺酮提升细胞外腺苷水平的来源。研究发现,氯胺酮并未引起细胞外ATP/ADP(三磷酸腺苷/二磷酸腺苷)水平的升高,且其效应在CD73敲除小鼠中依然存在,排除了细胞外核苷酸水解是其主要来源的可能性。进一步实验表明,抑制平衡型核苷转运体ENT1/2可显著减弱氯胺酮诱导的腺苷释放,提示其来源为细胞内。利用ATP/ADP比率传感器PercevalHR,研究者观察到氯胺酮能够迅速降低内侧前额叶皮层中兴奋性神经元、抑制性神经元及星形胶质细胞内的ATP/ADP比率,且这一代谢变化在时间上早于细胞外腺苷的升高。体外线

粒体代谢流分析显示,氯胺酮在治疗相关浓度下可直接抑制线粒体三羧酸循环的代谢通量。这些证据共同勾勒出一条新通路:氯胺酮通过直接调节细胞能量代谢,增加细胞内腺苷,进而通过核苷转运体释放至细胞外。

基于对上述机制的深入理解,研究者以“增强腺苷释放”为表型指标,设计并筛选了一系列氯胺酮衍生物。其中,去氯氯胺酮在低剂量下即能诱发更强、更持久的腺苷信号,并在行为学测试中表现出优于氯胺酮的抗抑郁功效,同时其引发的运动亢进副作用显著减弱。值得注意的是,化合物的腺苷释放效能与其对NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体的抑制强度并无显著相关性,提示其抗抑郁作用存在独立于NMDAR(N-甲基-D-天冬氨酸受体)抑制的新机制。

此外,研究者探索了非药物手段提升脑内腺苷的治疗潜力。研究发现,一种可控的急性间歇性低氧干预方案,能够安全地诱发内侧前额叶皮层内的腺苷释放,并在抑郁模型小鼠中产生依赖于A1和A2A受体的快速抗抑郁效应。

据了解,该研究发现并证实了腺苷信号通路是氯胺酮与电休克治疗产生快速抗抑郁作用的共同关键机制。这一发现不仅深化了人们对快速抗抑郁机制的理解,也为开发新一代基于腺苷信号调控的副作用更小的抗抑郁策略(包括小分子药物与非药物干预)提供了坚实的理论依据和明确的靶点。

西部(重庆)科学城全力打造“西部生命谷”

中国首款儿童白血病CAR-T治疗产品获批上市

本报讯 11月7日,国家药品监督管理局(NMPA)官网公布,西部(重庆)科学城企业重庆精准生物技术有限公司(以下简称“精准生物”)自主研发的国家一类生物新药“普基奥仑赛注射液”正式获批上市。这标志着中国生物医药领域取得重大突破,打破了国外技术垄断。

据介绍,该药物用于治疗3-21岁CD19阳性难治或复发(首次缓解12个月后复发需经挽救化疗)的急性B淋巴细胞白血病患者。

作为国内首款获批用于儿童及青少年r/r B-ALL的CAR-T产品,普基奥仑赛采用全球独有的人源化CD19单抗可变区片段(scFv)设计,研发投入超3亿元,

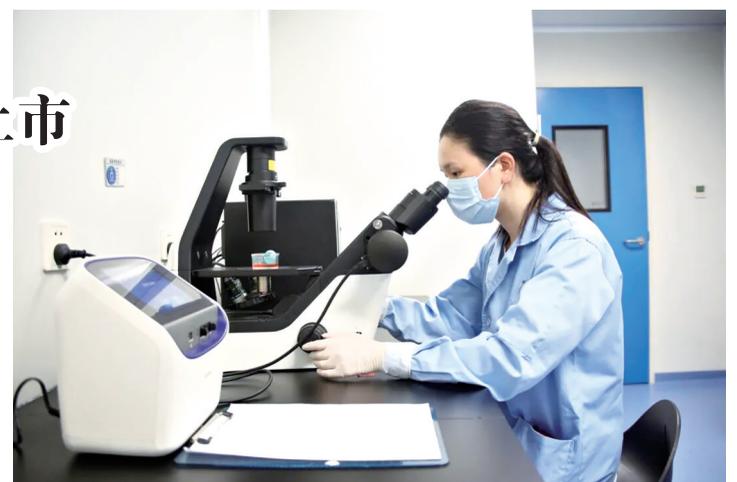
攻关成果凝结300余名科研人员多年心血。这款专门适配中国人体特点的CAR-T细胞药,能减少治疗时免疫排斥风险。

在关键试验中,64名病情特别棘手的儿童和青少年患者参与,在治疗3个月后,超9成患者病情完全或基本缓解,98%以上患者体内检测不到癌细胞。这表明中国在难治、复发的儿童青少年B细胞急性淋巴细胞白血病治疗上,从“跟跑”变为领先,为全球此类白血病治疗拿出了实用的“中国办法”。

普基奥仑赛注射液的产业化落地,是西部(重庆)科学城打造生物医药创新高地的生动案例。目前,西部(重庆)科学城已累计签约生物医药产业项目70

项,汇聚世界500强企业37家、上市企业32家,形成了以生物药、高端器械、核药为核心的产业体系。思拓凡与植恩生物共建的生物药CDMO基地、国家电投医用同位素研发生产基地等重点项目加速推进,与精准生物的细胞治疗管线形成互补,构建起多元化的产业生态。

精准生物自2016年成立以来,一直专注于基因与细胞药物研发与应用。“科学城完善的产业配套建设和政策支持,是我们‘十年磨一剑’的重要保障。”精准生物董事长钱程表示,企业在研的10余项管线覆盖多个疾病方向,已获得4款国家一类生物新药、10项适应症的默示许可。接下来,精准生物将依托科学城



精准生物科研人员正在做实验。

雷键/摄

的产业优势,持续推进下一代前沿技术的研发,布局溶瘤病毒、基因治疗等方向。

当前,西部(重庆)科学城正全力打造“西部生命谷”,计划到2027年实现生物医药产值300亿元,建成研发、制造与服务一体化的产业高地。此次普

基奥仑赛注射液的获批上市,为全球儿童白血病患者带来新希望,也使得西部(重庆)科学城在细胞与基因治疗领域跻身国内第一梯队,为重庆市建设全国大健康产业融合发展先行区注入强劲动力。

王柯岚 赵丁颀 雷键