



## 酶类药物现状、问题及展望

刘川鹏<sup>1)</sup> 范映辛<sup>2)</sup> 周筠梅<sup>3)\*</sup>

<sup>1)</sup> 哈尔滨工业大学生命科学与技术学院, 哈尔滨 150001;

<sup>2)</sup> Office of Biotechnology Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland 20903, USA;

<sup>3)</sup> 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

**摘要** 随着生物制药的迅速发展,许多酶类药物应运而生,在治疗代谢疾病、心血管疾病、癌症等诸多疾病上发挥着越来越重要的作用。但是酶类药物也存在一些不足,如潜在的免疫原性、较短的体内半衰期,以及较差的组织靶向性,影响了酶类药物的疗效和应用。为克服这些缺点,人们已开发出多种技术,如通过糖基化、聚乙二醇修饰等分子工程技术提升酶蛋白药效,另一方面酶基因疗法也已成功用于多种酶缺陷疾病的治疗。基于酶类药物的迅速发展和广泛的应用前景,本文对酶类药物的现状进行较详细的阐述,并对酶类药物的优势、所存在的问题及未来发展趋势进行分析和评述。

**关键词** 酶类药物, 酶替代疗法, 代谢缺陷症, 孤儿药

**中图分类号** Q55, R97

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0148

酶是生物系统的催化剂,控制着生命体内物质、能量代谢过程以及信息传递与表达,酶活性异常会导致疾病的发生,因此酶既是重要的疾病治疗靶点,也可直接作为药物用于疾病的治疗<sup>[1]</sup>。作为药物,酶不但可用于治疗与酶活性异常甚至酶缺失相关的疾病,也可通过其催化活性清除体内有害物质,在特定疾病治疗方面具有显著优势。早在19世纪末,以胃蛋白酶为代表的酶类药物就已用于治疗消化不良等疾病,目前由美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准使用的、以酶为主要有效成分的药物数量分别为48种和27种,而在DrugBank数据库中所收录的酶类药物已达107种。虽然现有的酶类药物种类并不多,但酶类药物却具有较高的市场利润率。市场分析认为酶类药物市场在2019~2024年期间将以6.8%的年复合增长率增长,预计到2024年,仅蛋白酶和糖酶的药物市场就能分别达到20亿和25亿美元<sup>[2]</sup>。迄今为止,酶类药物不仅有治疗心血管疾病、癌症等常见疾病的重要药物,还有多种用于治疗罕见疾病的孤儿药物(orphan drug),凸显了酶类药物的重要性以及所具有的广阔发展前景。本文

对酶类药物的现状、优势以及所存在的问题和解决措施进行介绍和评述。

### 1 酶类药物现状

根据酶所催化的反应类型,国际生物化学与分子生物学联盟(International Union of Biochemistry and Molecular Biology, IUBMB)所记录的6711种酶可分为7大类:氧化还原酶、转移酶、水解酶、裂解酶、异构酶、连接酶和转位酶,但是绝大多数酶类药物都属于水解酶类,而且水解对象仅限于酯键、糖苷键以及包括肽键在内的碳氮键(图1)。现有的酶类药物多用于治疗代谢缺陷症、癌症、心血管堵塞等疾病。目前绝大多数药物的药效成份都是单一酶,少数药物是以酶混合物形式存在(如用于治疗消化不良的酶类药物)。酶类药物具有多种给药途径,可以通过消化道、皮肤、呼吸道、注射等途径产生全身或局部的治疗效果。

\* 通讯联系人。

Tel: 010-64876258, E-mail: junmei39@hotmail.com

收稿日期: 2023-04-13, 接受日期: 2023-04-19

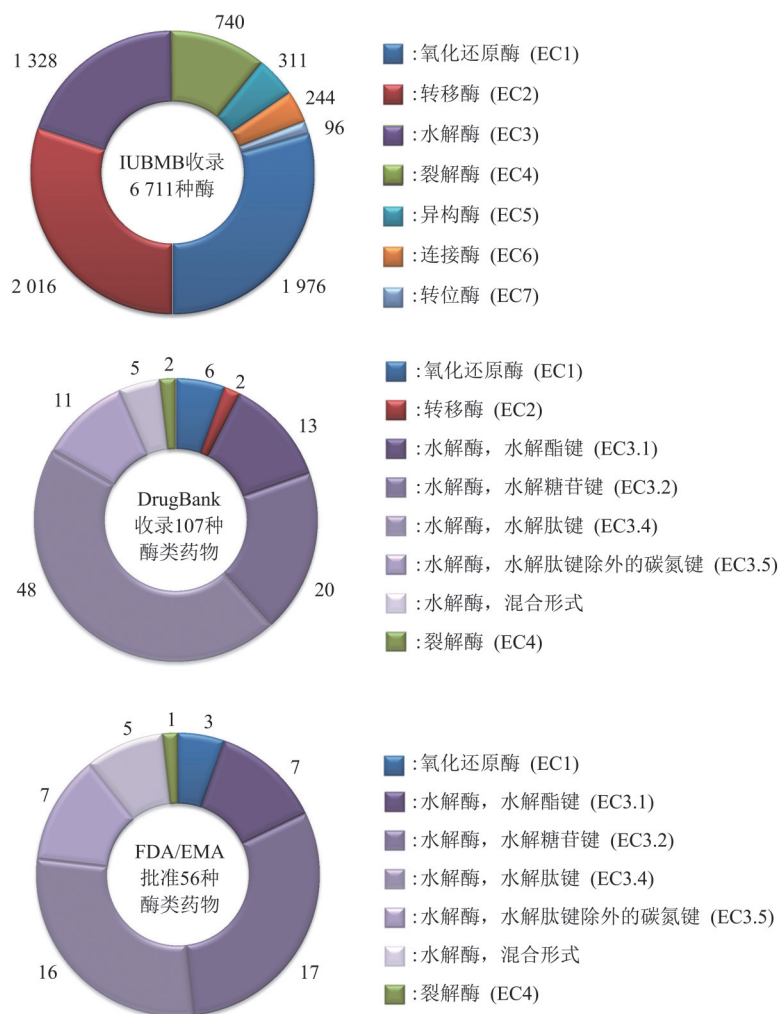


Fig. 1 Statistics on the distribution of enzymes and therapeutic enzymes

图1 酶及药用酶的种类分布统计

### 1.1 代谢缺陷症药物

某些酶的活性降低或缺失会引起代谢功能障碍,造成有害物质在体内的异常积累,导致疾病的发生。对于这类疾病,最直接的治疗方法是将患者体内所缺乏的酶补足,这种酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)被用于罕见的遗传性代谢缺陷症治疗。目前由FDA和EMA所批准使用的56种酶类药物中有多达24种被用于治疗代谢缺陷症,占所批准酶类药物的43%(表1)。

#### 1.1.1 溶酶体贮积病药物

溶酶体贮积病(lysosomal storage diseases, LSD),是目前可用ERT治疗的主要代谢缺陷症,该病是70多种溶酶体功能缺陷引起的遗传性代谢疾病的总称<sup>[3]</sup>。溶酶体是将生物大分子进行降解,使其能够循环利用的主要场所,该过程需要多种关

键酶的参与,各种酶通过协同作用对糖蛋白、脂肪、多糖等复杂的生物大分子进行降解。当溶酶体中的某一种酶由于突变而产生缺陷时,溶酶体的功能就会降低,造成糖蛋白、黏多糖或脂肪的异常积累,扰乱溶酶体稳态,最终导致溶酶体破裂以及细胞死亡。单种溶酶体贮积病的发生率低于1/100 000;然而,作为一组疾病,溶酶体贮积病发病率可达到1/5 000~1/10 000<sup>[3]</sup>。目前可用酶替代疗法治病的溶酶体贮积病包括法布雷病(Fabry disease)、戈谢病(Gaucher disease)、庞贝氏症(Pompe disease)、 $\alpha$ 甘露糖苷贮积症( $\alpha$ -Mannosidosis)、神经元类脂褐质沉着症II型(neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, NCL2)、沃尔曼病(Wolman disease)、酸性鞘磷脂酶缺乏症(acid sphingomyelinase deficiency, ASMD)和5种黏多糖病

(mucopolysaccharidoses, MPS)。

庞贝氏症又称为二型糖原贮积病 (type II glycogen storage disease), 是由于缺乏酸性 $\alpha$ 葡萄糖苷酶 (acid alpha-glucosidase, GAA) 活性所引起的疾病<sup>[4]</sup>。 $\alpha$ 葡萄糖苷酶的功能是从糖原末端对糖原进行降解 (图 2a), 当 GAA 活力降低或缺失时, 糖原不能正常水解成为葡萄糖生成能量, 而是聚集在溶酶体内 (图 2b), 致使患者出现肌肉 (特别是心肌) 无力等症状。根据庞贝氏症 GAA 突变数据库 (<http://www.pompevariantdatabase.nl>) 的统

计, 目前共发现有 422 种庞贝氏症致病突变, 包括插入突变、缺失突变、剪接位点突变、无义突变、错义突变等多种突变类型, 不同突变所引起的症状轻重程度不同。新生儿如果患上该疾病, 其寿命将仅为 1~2 岁。目前 ERT 是治疗庞贝氏症的唯一方法<sup>[4]</sup>, 所获批准的药物是在 CHO 细胞中重组表达的酸性 $\alpha$ 葡萄糖苷酶 (rhGAA), 商业名称为 Myozyme 或 Lumizyme (表 1)。虽然该类药物对多数患者有不同程度的治疗效果, 但所需使用的剂量较大。

**Table 1 Summary of approved therapeutic enzymes targeting to metabolic deficiencies**

**表1 用于代谢缺陷症治疗的主要酶类药物**

适用病症	病因	药物活性成分	药物商品名称	FDA/EMA 批准情况
溶酶体贮积病 法布雷病 (Fabry disease) (LSD)	缺乏 $\alpha$ 半乳糖苷酶A	Agalsidase beta	Fabrazyme	FDA/EMA
		Agalsidase alpha	Replagal	EMA
戈谢病 (Gaucher disease)	缺乏 $\beta$ 葡萄糖脑苷脂酶	Alglucerase	Ceredase	FDA
		Imiglucerase	Cerezyme	FDA/EMA
		Velaglucerase alpha	VPRIV	FDA/EMA
		Taliglucerase alpha	Elelyso	FDA
		Agalsidase alpha	Myozyme	FDA/EMA
庞贝氏症 (Pompe disease)	缺乏酸性 $\alpha$ 葡萄糖苷酶	Alglucosidase alpha	Lumizyme	FDA
		avalglucosidase alpha-ngpt	Nexviadyme	FDA/EMA
$\alpha$ 甘露糖苷贮积症 ( $\alpha$ -Mannosidosis)	缺乏 $\alpha$ -D-甘露糖苷酶	Velmanase alpha-tycv	Lamzedo	FDA/EMA
神经元类脂褐质沉着症II型 (NCL2)	缺乏三肽基肽酶I	Cerliponase alpha	Brineura	FDA/EMA
沃尔曼病 (Wolman disease)	缺乏溶酶体酸性脂肪酶	Sebelipase alpha	Kanuma	FDA/EMA
酸性鞘磷脂酶缺乏症 (ASMD)	缺乏酸性鞘磷脂酶	Olipudase alpha	Xenpozyme	FDA/EMA
黏多糖病 Hurler综合症 (Hurler's syndrome) (MPS)	缺乏 $\alpha$ -L-艾杜糖苷酸酶	Laronidase	Aldurazyme	FDA/EMA
		Idursulfase	Elaprase	FDA/EMA
	缺乏N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶	Elosulfase alpha	Vimizim	FDA/EMA
		Galsulfase	Naglazyme	FDA/EMA
Sly综合症 (Sly syndrome)	缺乏 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶	Vestronidase alpha-vjvk	Mepsevii	FDA/EMA
先天性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症 (CSID)	缺乏蔗糖酶-异麦芽糖酶	Sacosidase	Sucraid	FDA
低碱性磷酸酯酶症 (hypophosphatasia)	缺乏组织非特异性碱性磷酸酶	Asfotase alpha	Strensiq	FDA/EMA
苯丙酮酸尿症 (phenylketonuria, PKU)	缺乏苯丙氨酸羟化酶	Pegvaliase	Palynziq	FDA/EMA
暴发性紫癜 (purpura fulminans)	缺乏蛋白C	Protein C	Ceprotrin	EMA
重症联合免疫缺陷 (SCID)	缺乏腺苷脱氨酶	Elapegademase-lvlr	Revcovi	FDA
		pegademase bovine	Adagen	FDA

在体内,  $\alpha$ 葡萄糖苷酶以酶原形式表达后, 需要经过内质网的糖基化, 高尔基体的末端甘露糖磷

酸化, 以及胞内体/溶酶体内的蛋白酶剪切活化等复杂的修饰过程, 才能成为具有催化活性的酶。这

些翻译后修饰可以使酶通过阳离子非依赖性磷酸化甘露糖受体 (cation-independent mannose-6-phosphate receptor, CI-MPR) 进入到溶酶体内部发挥作用。因此, 和酶的催化活性一样, 有效的翻译后修饰, 特别是甘露糖的磷酸化是影响该酶类药物药效的重要因素。现在普遍认为, 以 rhGAA 为有效成分的 myozyme/lumizyme 疗效不高的主要原因是 CHO 细胞表达的 rhGAA 糖链磷酸化程度较低<sup>[5]</sup>。因此, 人们已通过对该酶进行改造, 开发出更高效的新一代酶类药物 (见 2.1 节)。

戈谢病、法布雷病和  $\alpha$  甘露糖苷贮积症也都是由特定糖苷酶的缺陷而产生的疾病。葡萄糖脑苷脂酶的缺陷可导致戈谢病的发生<sup>[6]</sup>, 而溶酶体  $\alpha$  半乳糖苷酶 A 和  $\alpha$ -D-甘露糖苷酶的缺陷则分别导致法布里病和  $\alpha$  甘露糖苷贮积症的发生<sup>[7-8]</sup>。现已有 Ceredase、Cerezyme、VPRIV 和 Elelyso 四种重组酶药物可供戈谢病患者使用。其中 Ceredase 提取于人胎盘, 目前不再生产。Cerezyme 和 VPRIV 是 CHO 细胞的重组表达蛋白, 而 Elelyso 则是胡萝卜细胞的重组表达蛋白, 是第一个在植物细胞重组表达的 ERT 药物。目前用于法布雷病治疗的酶类药物有 Fabrazyme 和 Replagal, 都是重组表达的人源  $\alpha$  半乳糖苷酶 A, 两者区别在于所用的表达细胞不同, 前者为 CHO 细胞, 后者为人成纤维细胞。Fabrazyme 和 Replagal 都获得了 EMA 批准, 但仅有 Fabrazyme 通过了 FDA 的审核。治疗  $\alpha$  甘露糖苷贮积症的 Lamzede 目前也已被 FDA 和 EMA 批准上市。

除了糖苷酶以外, 缺乏能够水解酯键的脂肪酶或是缺乏能够水解肽键的蛋白酶也可以导致溶酶体贮积病的发生。例如, 三肽基肽酶 I、溶酶体酸性脂肪酶、酸性鞘磷脂酶的突变分别是神经元类脂褐质沉着症 II 型、沃尔曼病以及酸性鞘磷脂酶缺乏症产生的原因。神经元类脂褐质沉着症是一类致命性神经系统疾病, 亦称为巴顿病 (Batten disease)。目前已发现有多个基因的突变可导致巴顿病的发生, 对于携带有三肽基肽酶 I 基因突变的神经元类脂褐质沉着症 II 型患者来说, 其人均寿命在 8~12 岁之间<sup>[9]</sup>。溶酶体酸性脂肪酶的缺乏则会导致脂肪物质在人体内多个器官中堆积, 并伴随有严重的并发症, 最终危及生命<sup>[10]</sup>。而酸性鞘脂酶活性的不足同样也会造成鞘磷脂在各种组织中积累, 可造成肝、脾、肺、骨髓和脑等多个器官功能损伤<sup>[11]</sup>。目前至少有一种酶类药物可用于上述溶酶体贮积病

患者的治疗。

黏多糖病是溶酶体贮积病中的一个子集, 可进一步细分为十多种类型, 其致病原因是由于患者体内缺乏特定的黏多糖 (糖胺聚糖) 分解代谢酶, 致使黏多糖在细胞、血液和结缔组织中异常积累, 从而对细胞造成持续性、永久性伤害, 最终导致患者在外表、身体机能等诸多方面出现异常, 使患者在身心上遭受痛苦<sup>[12]</sup>。目前 FDA 和 EMA 已批准 5 种酶类药物用于治疗不同的黏多糖病, 包括 Aldurazyme (用于治疗缺乏  $\alpha$ -L-艾杜糖苷酸酶的 Hurler 综合症)、Elaprase (用于治疗缺乏艾杜糖醛酸硫酸酯酶的 Hunter 综合症)、Vimizim (用于治疗缺乏 N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶的莫基奥综合症 A 型)、Naglazyme (用于治疗缺乏 N-乙酰半乳糖胺-4-硫酸酯酶的 Maroteaux-Lamy 综合症) 和 Mepsevii (用于治疗缺乏  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的 Sly 综合症), 这些药物为患者带来了曙光。

### 1.1.2 其他代谢缺陷症药物

除了溶酶体贮积病以外, ERT 还可以用于其他代谢缺陷症的治疗。同样地, 这些代谢缺陷症的产生大多也可归因于特定水解酶的缺乏。例如碱性磷酸酶缺乏症 (hypophosphatasia)、先天性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症 (congenital sucrase-isomaltase deficiency, CSID) 以及暴发性紫癜 (purpura fulminans) 就是由于分别缺乏酯酶、糖苷酶、蛋白酶而造成的。碱性磷酸酶缺乏症是一种由于成骨细胞和软骨细胞中的组织非特异性碱性磷酸酶 (TNSALP) 缺乏所造成的遗传性骨代谢疾病。TNSALP 底物焦磷酸和吡哆醛 5'-磷酸对骨矿化具有抑制作用, 因此碱性磷酸酶的缺乏可引起骨骼和 (或) 牙齿矿化不全并伴随有并发症的发生, 该疾病有时会致命<sup>[13]</sup>。先天性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症则是指由于基因突变, 致使蔗糖酶-异麦芽糖酶无法产生, 或产生的酶具有较低的酶活性甚至完全丧失活性, 导致患者不能够对食物中的蔗糖、淀粉等成分进行正常消化吸收的遗传性疾病<sup>[14]</sup>。而暴发性紫癜则是一种急性的、通常也是致命的血栓性疾病, 其症状为由于皮肤内小血管中血液凝固导致皮肤变色, 出现血斑, 并迅速引起皮肤坏死和血管内弥漫性凝血。由突变所造成的蛋白水解酶蛋白 C 的缺乏是暴发性紫癜产生的原因<sup>[15]</sup>。以上 3 种疾病的患者目前可分别通过使用 Strensiq、Sucraid、Ceprotrin 等药物, 对所缺乏的酶进行补充, 以达到治疗目的。

负责嘌呤分解的腺苷脱氨酶虽然不属于蛋白酶，但同样也能够催化碳氮键水解反应。该酶缺乏时可导致dATP积累，对淋巴细胞的成熟和增殖产生干扰，致使免疫系统受到损害。腺苷脱氨酶突变失活是导致重症联合免疫缺陷（severe combined immunodeficiency, SCID）的一个重要因素<sup>[16]</sup>。目前被FDA批准用于SCID治疗的有两种基于聚乙二醇（PEG）修饰的腺苷脱氨酶药物Adagen和Revcovi。

与上述由水解酶缺乏所引起的疾病不同，苯丙酮尿症（phenylketonuria, PKU）是一种由苯丙氨酸羟化酶（PAH）基因突变引起的较为常见的遗传性疾病，基因突变导致苯丙氨酸不能正常转变为酪氨酸，造成苯丙氨酸及其酮酸产物在体内蓄积并从尿中大量排出。苯丙氨酸浓度的异常升高会导致患者智力低下并伴有精神行为异常<sup>[17]</sup>。Palyzinq是目前FDA和EMA批准使用的苯丙酮尿症治疗药物，其药效成分是具有苯丙氨酸解氨酶活性的pegvaliase，可将苯丙氨酸转化为氨和反式肉桂酸，从而降低血液中的苯丙氨酸浓度，改善患者的生活质量。值得注意的是，pegvaliase属于裂解酶，这在以水解酶为主的酶类药物中较为罕见。另外，苯丙氨酸解氨酶不是人源蛋白，而是存在于微生物多变鱼腥藻（*Anabaena variabilis*）中的酶，因此需要进行PEG修饰以降低其免疫原性。

## 1.2 癌症相关疾病药物

癌症是世界上发病率最高的疾病之一，因而癌症治疗药物是药物研发的重点关注对象。目前发现许多癌细胞的存活、生长和增殖需要周围环境中存在有较高浓度的天冬酰胺，因此利用天冬酰胺酶降低天冬酰胺浓度，从而抑制癌细胞的生长，是治疗癌症的有效策略。目前已有Asparlas、Elspar、Erwinaze、Oncaspar、Rylaze、Spectrila等多款天冬酰胺酶类药物被批准使用，这些药物主要用于急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）的治疗（表2）<sup>[18]</sup>。

甲氨蝶呤是常用的抗癌药物，用于治疗各种恶性肿瘤。正常情况下该化合物可通过肾脏排除体外，然而当患者肾功能出现问题时，血液中甲氨蝶呤会长时间处于高浓度状态，对患者机体造成损害。而以羧肽酶glucarpidase为有效成分的Voraxaze，能够将甲氨蝶呤水解成可排出体外的产物，从而提高甲氨蝶呤清除速度，可帮助肾脏受损的甲氨蝶呤药物使用者降低血浆中甲氨蝶呤浓

度<sup>[19]</sup>。肿瘤经过化疗后，大量肿瘤细胞被破坏，其内容物被迅速释放到血液中，其结果将会导致高尿酸血症的发生。高浓度的尿酸可以和磷酸钙结晶，致使肾损伤，因此化疗后如何避免高尿酸血症的发生是进行肿瘤治疗时必须考虑的关键问题<sup>[20]</sup>。尿酸氧化酶Rasburicase能够将溶解度较差的尿酸氧化生成5-羟基异尿酸，进而将其转化为溶解度较好的尿囊素，更易于排泄<sup>[21]</sup>。目前基于Rasburicase的高尿酸血症治疗药物包括有FDA批准使用的Elitek和EMA批准使用的Fasturtec。此外，另一种基于尿酸氧化酶pegloticase的药物Krystexxa被FDA批准用于因高尿酸所引起的慢性痛风的治疗（表2）<sup>[22]</sup>。

## 1.3 蛋白质异常积累、黏附、聚集相关病症药物

当机体受到伤害或是在某些病理情况下，有些蛋白质会发生积累、黏附、聚集，甚至会转变为不溶且致密的蛋白质沉积物。虽然有时出现此现象能够对机体起保护作用（如当血管受损时，需要血浆中的可溶性纤维蛋白原转化为不可溶的纤维蛋白，形成血凝块），但在某些情况下，蛋白质的异常黏附、聚集和沉积会对机体造成伤害，甚至导致死亡。由于蛋白酶能够降解不同类型的蛋白质黏附聚集产物，人们对能溶解蛋白质黏附聚集物的蛋白酶类药物抱有极大的兴趣（表2）。

急性心肌梗死是危及生命的急性病症，血栓形成是造成急性心肌梗死的重要原因。因此利用药物将血栓溶解，是治疗急性心肌梗死的有效手段。具有蛋白酶活性的溶栓药物可以激活纤溶酶原，将其转变为纤溶酶，从而触发蛋白质水解级联反应，促进血栓溶解。目前由FDA和EMA批准使用的溶栓药物包括第二代药物Activase和Eminase及第三代药物Metalyse、TNKase、Rapilysin和Retavase<sup>[23]</sup>。除了Eminase的药效成分anistreplase是纤溶酶原和链激酶激活因子复合物以外，其他药物都是人组织型纤溶酶原激活因子（t-PA）类药物。

除了溶解血栓以外，蛋白酶还可用于掌腱膜挛缩症（Dupuytren's disease, DD）、橘皮组织（cellulite）、玻璃体黄斑牵拉综合症（vitreo-macular traction, VMT）的治疗及皮肤损伤的处理。掌腱膜挛缩症是指患者的一个或多个手指出现永久性弯曲的症状。在正常情况下，手掌筋膜由I型胶原组成，但掌腱膜挛缩症患者的手掌筋膜由III型胶原组成，导致手掌筋膜异常增厚，手指卷曲，影响手指功能。Xiaflex是由FDA批准使用的

Table 2 Summary of approved therapeutic enzymes targeting to other diseases except metabolic deficiencies

表2 用于代谢缺陷症治疗以外其他用途的主要酶类药物

适用病症	治疗策略	药物活性成分	药物商品名称	FDA/EMA 批准情况
癌症 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)	利用天冬酰胺酶降解癌细胞所需的天冬酰胺	Asparaginase	Spectrila	EMA
		Asparaginase	Elspar	FDA
		asparaginase erwinia chrysanthemi	Erwinaze	FDA
		asparaginase erwinia chrysanthemi (recombinant)-rywn	Rylaze	FDA
		Pegaspargase	Oncaspar	FDA/EMA
		calaspargase pegol-mknl	Asparlas	FDA
抗癌药物甲氨蝶呤毒性副作用 化疗所致高尿酸血症 (chemotherapy-induced hyperuricemia)	利用羧肽酶促进甲氨蝶呤代谢	Glucarpidase	Voraxaze	FDA/EMA
		Rasburicase	Elitek	FDA
		Rasburicase	Fasturtec	EMA
慢性痛风	利用尿酸氧化酶降低尿酸浓度	Pegloticase	Krystexxa	FDA
		Alteplase	Activase	FDA
蛋白异常累积聚集粘附相关病症 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)	利用蛋白酶水解激活纤溶酶原	Anistreplase	Eminase	FDA
		Reteplase	Rapilysin	EMA
		Reteplase	Retavase	FDA
		Tenecteplase	Metalyse	EMA
		Tenecteplase	TNKase	FDA
		Collagenase Clostridium histolyticum	Xiaflex	FDA
掌腱膜挛缩症 (Dupuytren's disease)	利用胶原酶降解胶原蛋白	Collagenase clostridium histolyticum-aaes	Qwo	FDA
臀部脂肪团	利用纤溶酶降解纤连蛋白、层黏连蛋白、胶原蛋白等蛋白质	Ocriplasmin	Jetrea	EMA
玻璃体黄斑牵拉综合征 (vitreomacular traction, VMT)	利用菠萝蛋白酶清除变性胶原蛋白 利用胶原酶降解胶原蛋白	Anacaulase-bcdb	NexoBrid	FDA/EMA
		Collagenase	Santyl	FDA
肺囊性纤维化病 (lung cystic fibrosis)	利用DnaseI降解肺部粘液中的DNA	Dornase alfa	Pulmozyme	FDA
肾移植脱敏治疗	利用蛋白酶降解免疫球蛋白IgG	Imlifidase	Idefirix	EMA
作为佐剂, 促进其他注射药物的吸收和分散	利用透明质酸酶降解透明质酸	Hyaluronidase (bovine)	Amphadase	FDA
		Hyaluronidase (bovine)	Hydase	FDA
		Hyaluronidase (human)	Hylenex	FDA
		Hyaluronidase (bovine)	Vitrax	FDA
消化不良	利用多种水解酶降解食物中淀粉、脂肪、蛋白质	Pancrelipase (amylase, lipase, protease)	Creon	FDA
			Pertzye	FDA
			Pancreaze	FDA
			Viokace	FDA
			Zenpep	FDA

溶组织梭菌胶原酶药物, 能够水解胶原蛋白, 可用于掌腱膜挛缩症的非手术性治疗<sup>[24]</sup>。此外, 胶原

蛋白的异常积累也是造成女性臀部橘皮组织 (俗称脂肪团) 出现的主要原因之一<sup>[25]</sup>, 因此胶原酶类

药物（如Qwo）也已用于该病的治疗。玻璃体黄斑牵拉综合症是指人眼玻璃体与黄斑不能正常分离，黏连在一起，对视网膜产生牵拉作用，导致视力丧失或视觉扭曲，严重时甚至可引起黄斑出现裂口，造成严重的眼部损伤。Jetrea是第一个被批准用于该疾病治疗的药物，其药效成分ocriplasmin是一种截短的纤溶酶，可对造成黏连的纤连蛋白、层黏连蛋白和胶原蛋白等蛋白质进行降解<sup>[26]</sup>，使患者无需手术就能够解除玻璃体与黄斑之间的黏连。当皮肤受到灼伤时，胶原蛋白等蛋白质会发生变性，形成焦痂。NexoBrid是基于菠萝蛋白酶的局部起效药物，可用于清除重度烧伤患者身上的焦痂，是治疗严重烧伤的手术替代疗法<sup>[27]</sup>。此外，胶原蛋白酶类药物Santyl还可用于对溃疡皮肤以及烧伤区域进行清创<sup>[28]</sup>。

#### 1.4 其他疾病药物

除上述3类疾病外，酶类药物还可用于其他疾病的治疗（表2）。例如，肺囊性纤维化病患者呼吸道中分泌物含有高浓度DNA，可导致气道阻塞。药物Pulmozyme的有效成分是重组DNase I（亦称Dornase  $\alpha$ ），可以降解DNA，从而清除肺部黏液。该药通过呼吸道给药，可以显著改善囊性纤维化患者的肺功能<sup>[29]</sup>。Imlifidase是一种半胱氨酸蛋白酶，可特异降解免疫球蛋白IgG，以该酶为药效成分的Idefixir已被EMA批准用于肾移植患者的脱敏治疗<sup>[30]</sup>。

酶类药物还可以用作佐剂，对其他药物起辅助作用。透明质酸是细胞外间质的主要成分，会对皮下注射药物的注射剂量和吸收效果产生一定的限制。而透明质酸酶可以水解透明质酸，与其他皮下注射药物联合使用时，能够提高其他药物的吸收效果<sup>[31]</sup>。目前FDA已批准当作佐剂使用的透明质酸酶药物有Amphadase、Hydase、Hylenex和Vitrax，除了Hylenex是人源蛋白以外，其余都是牛源蛋白。

虽然大多数酶类药物都是单一酶组分，但是用于治疗消化不良的药物却多是酶混合物，含有淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶，可以对食物中的多种生物大分子如淀粉、脂肪和蛋白质进行降解，有利于食物在消化道中更好地被消化吸收。

目前国内酶类药物的研发多数集中在消化类和抗血栓类药物上，用于治疗消化不良和急性心肌梗塞疾病，已有29种酶类药物被收入到最新医保目录中（表S1）。此外，中国还批准进口了多种用于

罕见病治疗的酶类药物，为罕见病患者带来福音（表S2）。

## 2 酶类药物的优点、不足与解决措施

酶类药物具有许多其他药物所不具备的优点。首先，酶具有高度的底物靶向性和亲和力，可以区分具有相似结构的底物，从而降低了脱靶效应所带来的毒副作用。其次，与其他以结合形式发挥作用的药物（如小分子抑制剂、抗体药物等）不同，酶是高效催化剂，一个酶分子可以将许多底物分子转化为产物分子，因此在相同条件下，酶类药物用量远远少于以结合形式发挥作用的药物用量，降低了药物使用风险<sup>[32]</sup>。此外，许多疾病，如前面所提到的急性心肌梗死、烧伤、肺部囊性纤维化病等，都与生物大分子的聚集、变性或浓度异常升高有关，而在对这些异常生物大分子进行降解清除方面，具有降解活性的酶类药物具有独特的优势，是现有酶类药物以水解酶居多的主要原因。酶类药物的这些特性使之成为独一无二的有效治疗手段，进行其他药物难以胜任的治疗。

任何事物都不是十全十美，酶类药物同样也存在一些不足。首先酶类药物在体内较容易失活或降解<sup>[2]</sup>。虽然在许多情况下，药物的快速清除对机体有益，但是对于有些疾病来说，特别是代谢缺陷症的治疗需要酶类药物具有较长的体内驻留时间。例如，当用半乳糖苷酶治疗法布雷病时，药物注射后1~2 h，就能够观察到半乳糖苷酶的血液浓度开始下降，影响治疗效果<sup>[33]</sup>。其次，虽然酶具有高度的底物靶向性和亲和力，但是却缺少部位靶向特异性，不能区分正常组织底物和病理组织底物，导致毒副作用的发生。例如在用酶类药物对黏多糖病治疗时，眼部经常会出现不良反应，可能出现角膜混浊、视网膜病变、视神经肿胀和萎缩等症状，导致视力下降<sup>[2]</sup>。再次，外源重组酶进入体内时，可能会被机体认作为抗原，从而触发免疫反应，产生抗药抗体。例如有研究表明，1/2的法布雷病患者对静脉注射的酶蛋白Agalsidase beta产生了抗药抗体<sup>[34]</sup>。抗体的产生不但干扰酶类药物与底物之间的相互作用，还会提高药物清除速率，从而降低药效。另一方面，酶类药物的免疫原性还可能引起免疫反应，造成不良后果<sup>[2, 34]</sup>。但是酶类药物是否引起免疫反应与患者体质有关。一般来说，免疫系统处于激活状态的患者（例如过敏或炎症患者）更容易产生免疫反应。此外，酶的给药途径也会影

响患者的免疫反应, 静脉注射给药的免疫原性往往低于皮下、肌内、黏膜给药, 长期治疗也会比短期治疗更容易产生免疫反应<sup>[2]</sup>。

为了发挥酶类药物的最大效能, 克服酶类药物半衰期短、部位靶向性差、具有潜在免疫原性等缺点, 目前已开发出多种解决方法。

## 2.1 酶的化学修饰

酶的化学修饰是改善酶类药物特性的有效措施, 其中最为常用的是PEG修饰。在FDA和EMA所批准使用的48种注射用酶类药物中, 有6种是PEG修饰药物。PEG是一种无毒、低免疫原性的两性聚合物, PEG修饰能够延长酶的半衰期, 降低酶的免疫原性, 从而提高酶类药物的稳定性和生物利用度<sup>[35]</sup>。例如, 前面提及的Pegvaliase是微生物蛋白, PEG修饰可以有效降低其免疫原性。一个比较有趣的PEG修饰的例子是目前正在临床研究的法布雷病ERT治疗药物pegunigalsidase, 为了提高蛋白质稳定性, 降低蛋白质清除率, 人们通过PEG

对该蛋白质两个亚基进行交联。临床研究结果表明, pegunigalsidase在体内的半衰期长达80 h, 比Fabrazyme半衰期增加了大约100倍<sup>[36]</sup>。目前一些性能更佳的PEG替代产品正在不断涌现, 如单甲氧基聚乙二醇(mPEG)、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺(HPMA)等, 为酶类药物性能改善提供了更多的选择余地<sup>[32]</sup>。

如前所述, 包括治疗庞贝氏症的Myozyme在内的ERT药物都需要通过CI-MPR进入病变细胞中发挥作用。因而酶分子表面糖链中的磷酸化甘露糖(mannose-6-phosphate, M6P)含量就成为影响酶类药物药效的重要因素, 而化学修饰是增加M6P数量的有效方法之一。例如, 通过对Myozyme(即rhGAA)进行化学修饰, 增加其分子表面上的M6P数量, 所得到的Neo-GAA具有比rhGAA更高的糖原清除效率(图2c, d)<sup>[37]</sup>。目前经过此化学修饰改造的新型庞贝氏症治疗药物Nexviadyme(Avalglucosidase alfa)已被批准上市<sup>[38]</sup>。

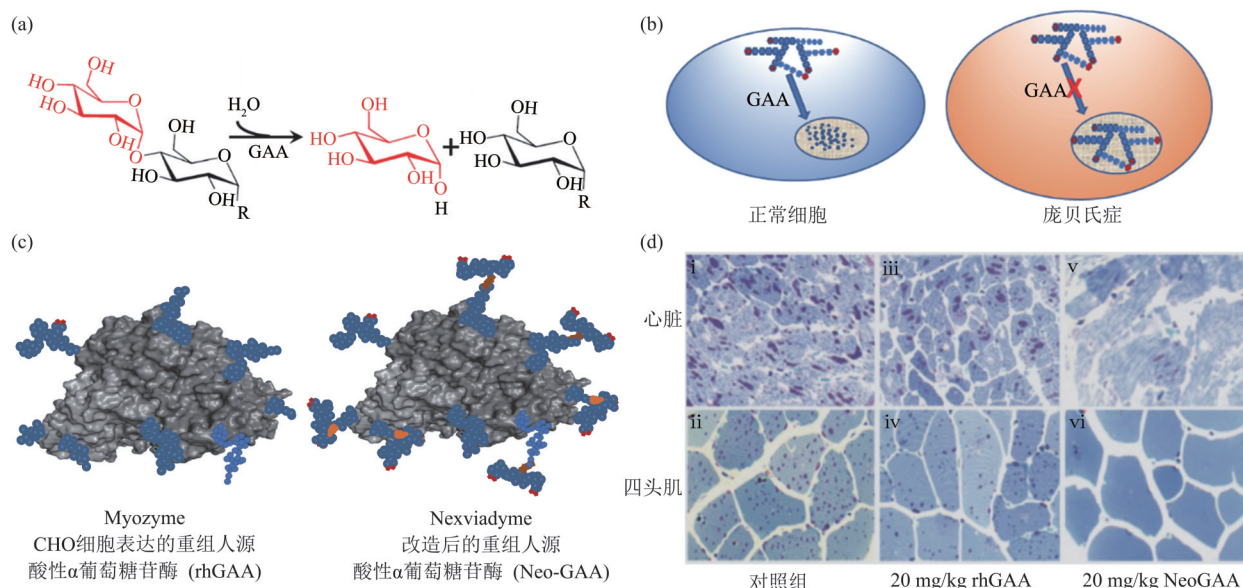


Fig. 2 The pathogenesis of Pompe disease and the development of ERT drugs

图2 庞贝氏症发病机理及其ERT药物发展

(a) 引发庞贝氏症的酸性 $\alpha$ 葡萄糖苷酶所催化的化学反应。(b) 庞贝氏症发病机理示意图。(c) 修饰改造前后的重组人源酸性 $\alpha$ 葡萄糖苷酶(rh-GAA)比较图, 图中灰色部分为CHO细胞表达的rh-GAA蛋白结构, 蓝色代表糖基, 红点代表磷酸基团, 绿色为化学交联结构。(d) 用庞贝氏症小鼠模型比较Neo-GAA和rhGAA对心肌和四头肌中糖原的清除效率, 图中紫色斑点代表糖原颗粒<sup>[37]</sup>。

## 2.2 蛋白质序列突变

序列突变也是提高酶蛋白性能的有效方法, 能够提高酶的稳定性和催化活性。此外, 由于酶分子表面上的抗原表位的存在与抗体产生有关, 通过突

变去除这些抗原表位能够降低免疫反应发生的可能性<sup>[39]</sup>。目前许多酶类药物都是突变体蛋白, 例如溶栓药物Retepase(商品名Retavase和Rapilysin)和Tenecteplase(商品名TNKase和Metalyse)分别



是 Alteplase (商品名 Activase) 的单链缺失突变体和三点突变体, 这些突变使得 Reteplase 和 Tenecteplase 具有比 Alteplase 更长的体内半衰期、更强的抗抑制剂的能力以及更高的溶解血栓活性<sup>[40]</sup>。

### 2.3 酶的靶向递送

为了能够解决酶的靶向特异性低、不能区分正常组织底物和病理组织底物的问题, 除了可以采取对患病部位进行局部用药以外, 还可将酶分子连接上靶向分子, 使酶能够靶向递送到特定部位, 避免脱靶效应的发生。目前被认为最有发展前途的解决方案是通过基因工程技术将抗体与酶分子融合, 借助抗体的引导, 实现酶类药物的靶向治疗。在过去的几十年里, 人们对基于抗体的分子、细胞和组织靶向治疗进行了大量的可行性分析和应用研究。例如, 分别用于 Hurler 综合症、Hunter 综合症治疗所用的  $\alpha$ -L-艾杜糖苷酸酶 (aronidase)、艾杜糖醛酸硫酸酯酶 (idursulfase) 无法通过血脑屏障, 但是当这些酶与胰岛素受体的单克隆抗体重链融合后, 就能够在抗体的引导下被靶向到血脑屏障上的胰岛素受体, 并通过受体介导的转运系统穿越血脑屏障进入到脑部, 从而降低脑中的黏多糖积累, 有效缓解症状<sup>[41]</sup>。

除抗体以外, 还有其他蛋白质和多肽序列也可用于酶的靶向递送。例如, 转铁蛋白是一种与血液中的铁离子相结合并将其进行转运的蛋白质。由于多种癌细胞表面上存在有该蛋白质的受体, 因此与转铁蛋白相融合, 能够赋予酶分子特异性靶向癌细胞的能力<sup>[42]</sup>。而由精氨酸、甘氨酸和天冬氨酸所组成的 RGD 序列则具有与整合素胞外结构域相结合的能力, 因为  $\alpha$ V $\beta$ 3 和  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 整合素分别在癌细胞和血小板的细胞表面过度表达, 可以作为药物特异性递送的靶标, 因此将 RGD 序列与酶分子相融合也将有助于实现酶类药物的特异性靶向递送<sup>[43]</sup>。此外, 其他的生物分子, 如凝集素、EGF、VEGF、小肽 GALA 和 pHILIP, 甚至叶酸 (维生素 B9) 的靶向能力以及应用潜力的研究工作也在进行之中<sup>[32, 44]</sup>。

### 2.4 借助药物载体

利用药物载体将酶包裹起来, 不但能够提高酶的稳定性, 降低酶的免疫原性, 而且通过药物载体上的靶向分子, 还可以实现酶分子特异性靶向递送。因此适用于酶类药物的药物载体的开发研究一直都是人们关注的重点。至今已开发出来的药物载

体种类繁多, 常见的载体包括脂基载体、有机聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒、生物类载体等。其中, 脂基载体 (脂质体、脂质纳米颗粒等) 因其配方简单、生物相容性好、生物利用度高等原因, 是 FDA 所批准的纳米药物中最常见的类型。而其他类型的载体也因各自所具有的独特优势, 受到了人们极大的重视。例如, 量子点、金纳米粒子、氧化铁纳米粒子等无机纳米颗粒和有机聚合物纳米颗粒可以借助其化学、机械、磁性、电学、光学、声学等特性, 很容易实现对药物的精确可控式释放<sup>[45-46]</sup>, 而中空的生物大分子复合物、病毒颗粒、外泌体 (细胞外囊泡)、红细胞等生物类载体则因其具有良好的生物相容性、毒副作用小等优点, 受到了人们的青睐<sup>[47]</sup>。理想的药物载体应该具有良好的生物相容性和靶向特异性, 能够在体内稳定存在较长时间, 能以疾病依赖的可控方式释放药物, 还能以可控方式被清除, 且生产成本低廉。目前人们正在加快对新型药物载体的研发, 以期获得性能更佳的药物载体。

### 2.5 酶基因疗法

除了上述措施以外, 将酶基因代替酶蛋白用于人类疾病治疗, 也是克服酶蛋白类药物缺点的有效方法。目前已经有多项基因疗法被 FDA 和 EMA 批准使用, 其就包括酶基因疗法。例如: 药物 Skysona 所含有的基因能够编码具有超长链脂肪酰辅酶 A 水解酶活性的 ALDP 蛋白, 可用于治疗脑型肾上腺脑白质营养不良症 (cerebral adrenoleukodystrophy, CALD)<sup>[48]</sup>; 药物 Luxturna 所含有基因的表达式产物 RPE65 具有催化全反式视黄酯水解的酶活性, 可用于 RPE65 突变相关的视网膜疾病——Leber 先天性黑蒙 (Leber's congenital amaurosis, LCA) 的治疗<sup>[49]</sup>; 药物 Hemgenix 因其能提供凝血因子 IX 的基因, 被用于 B 型血友病的治疗; 而药物 Upstaza 则已被批准用于芳香族 L-氨基酸脱羧酶 (AADC) 缺乏症的治疗。对于酶基因缺陷遗传性疾病来说, 基因药物单次给药的药效持续时间长, 克服了酶蛋白药物的体内半衰期短、需要长期持续性给药的缺点, 减轻了患者的负担和痛苦。随着基因疗法技术的快速发展, 可预测将有更多酶基因药物被开发使用。

总之, 由于酶所具有的高效催化活性和底物特异性, 使之在遗传性代谢缺陷症、癌症、心血管疾病等诸多疾病的治疗中具有独特优势。但是在已发现的近 7 000 种酶中仅有几十种酶被开发成药物,

因此酶类药物的开发研究具有巨大的发展潜力和广阔的发展空间。酶类药物的研究和开发仍任重而道远。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn> 或 <http://www.cnki.net>):

PIBB\_20230148\_Table S1.pdf

PIBB\_20230148\_Table S2.pdf

### 参 考 文 献

- [1] Robertson J G. Enzymes as a special class of therapeutic target: clinical drugs and modes of action. *Curr Opin Struct Biol*, 2007, **17**(6): 674-679
- [2] de la Fuente M, Lombardero L, Gómez-González A, *et al.* Enzyme therapy: current challenges and future perspectives. *Int J Mol Sci*, **22**(17): 9181
- [3] Platt F M, d'Azzo A, Davidson B L, *et al.* Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, **4**(1): 27
- [4] Meena N K, Raben N. Pompe disease: new developments in an old lysosomal storage disorder. *Biomolecules*, 2020, **10**(9): 1339
- [5] Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, *et al.* Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther*, 2006, **14**(6): 831-839
- [6] Linari S, Castaman G. Hemostatic abnormalities in Gaucher disease: mechanisms and clinical implications. *J Clin Med*, 2022, **11**(23): 6920
- [7] Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C, *et al.* Fabry disease: current and novel therapeutic strategies. a narrative review. *Curr Neuropharmacol*, 2023, **21**(3): 440-456
- [8] Ceccarini M R, Codini M, Conte C, *et al.* Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(5): 1500
- [9] Johnson T B, Cain J T, White K A, *et al.* Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*, 2019, **15**(3): 161-178
- [10] Mashima R, Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: genetics, screening, and preclinical study. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(24): 15549
- [11] Pinto C, Sousa D, Ghilas V, *et al.* Acid sphingomyelinase deficiency: a clinical and immunological perspective. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(23): 12870
- [12] Sahin O, Thompson H P, Goodman G W, *et al.* Mucopolysaccharidoses and the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*, 2022, **19**(1): 76
- [13] Villa-Suárez J M, García-Fontana C, Andújar-Vera F, *et al.* Hypophosphatasia: a unique disorder of bone mineralization. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(9): 4303
- [14] Puntis J W L, Zamvar V. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy. *Arch Dis Child*, 2015, **100**(9): 869-871
- [15] Dinarvand P, Moser K A. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, **143**(10): 1281-1285
- [16] Slatter M A, Gennery A R. Advances in the treatment of severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*, 2022, **242**: 109084
- [17] van Spronsen F J, Blau N, Harding C, *et al.* Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, **7**(1): 36
- [18] Douer D, Gökbuğet N, Stock W, *et al.* Optimizing use of L-asparaginase-based treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*, **53**: 100908
- [19] Howard S C, McCormick J, Pui C H, *et al.* Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*, **21**(12): 1471-1482
- [20] Williams S M, Killeen A A. Tumor lysis syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, **143**(3): 386-393
- [21] Durani U, Hogan W J. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol*, 2020, **188**(4): 494-500
- [22] Schlesinger N, Lipsky P E. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: update on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, **50**(3S): S31-S38
- [23] Warach S J, Dula A N, Milling T J. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2020, **51**(11): 3440-3451
- [24] Soreide E, Murad M H, Denbeigh J M, *et al.* Treatment of Dupuytren's contracture: a systematic review. *Bone Joint J*, 2018, **100-B**(9): 1138-1145
- [25] Bass L S, Kaminer M S. Insights into the pathophysiology of cellulite: a review. *Dermatol Surg*, 2020, **46** Suppl 1(1): S77-S85
- [26] Stalmans P, Benz M S, Gandorfer A, *et al.* Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 2012, **367**(7): 606-615
- [27] Hirche C, Kreken Almeland S, Dheansa B, *et al.* Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: European consensus guidelines update. *Burns*, 2020, **46**(4): 782-796
- [28] Patry J, Blanchette V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*, 2017, **14**(6): 1055-1065
- [29] Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, **3**(3): CD001127
- [30] Huang E, Maldonado A Q, Kjellman C, *et al.* Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2022, **22**(3): 691-697
- [31] Weber G C, Buhren B A, Schrupf H, *et al.* Clinical applications of hyaluronidase. *Adv Exp Med Biol*, 2019, **1148**: 255-277
- [32] Dean S N, Turner K B, Medintz I L, *et al.* Targeting and delivery of therapeutic enzymes. *Ther Deliv*, 2017, **8**(7): 577-595
- [33] Eng C M, Banikazemi M, Gordon R E, *et al.* A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet*, 2021, **68**(3): 711-722
- [34] Lenders M, Brand E. Mechanisms of neutralizing anti-drug antibody formation and clinical relevance on therapeutic efficacy of enzyme replacement therapies in Fabry disease. *Drugs*, 2021, **81**(17): 1969-1981
- [35] Zaman R, Islam R A, Ibnat N, *et al.* Current strategies in extending

- half-lives of therapeutic proteins. *J Control Release*, 2019, **301**: 176-189
- [36] van der Veen S J, Hollak C E M, van Kuilenburg A B P, *et al.* Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2020, **43**(5): 908-921
- [37] Zhu Y, Jiang J L, Gumlaw N K, *et al.* Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther*, 2009, **17**(6): 954-963
- [38] Dhillon S. Avalglucosidase alfa: first approval. *Drugs*. 2021, **81**(15): 1803-1809
- [39] Parker A S, Choi Y, Griswold K E, *et al.* Structure-guided deimmunization of therapeutic proteins. *J Comput Biol*, 2013, **20**(2): 152-165
- [40] Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med*, 2000, **109**(1): 52-58
- [41] Boado R J. IgG fusion proteins for brain delivery of biologics *via* blood-brain barrier receptor-mediated transport. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(7): 1476
- [42] Tortorella S, Karagiannis T C. Transferrin receptor-mediated endocytosis: a useful target for cancer therapy. *J Membr Biol*, 2014, **247**(4): 291-307
- [43] Alipour M, Baneshi M, Hosseinkhani S, *et al.* Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: from precise cancer theranostics to biomaterial engineering: a systematic review. *J Biomed Mater Res A*, 2020, **108**(4): 839-850
- [44] Pardridge W M. A Historical review of brain drug delivery. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(6): 1283
- [45] Edis Z, Wang J, Waqas M K, *et al.* Nanocarriers-mediated drug delivery systems for anticancer agents: an overview and perspectives. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 1313-1330
- [46] Das S S, Bharadwaj P, Bilal M, *et al.* Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis. *Polymers*, 2020, **12**(6): 1397
- [47] Wu Z, Zhang H, Yan J, *et al.* Engineered biomembrane-derived nanoparticles for nanoscale theranostics. *Theranostics*, 2023, **13**(1): 20-39
- [48] Eichler F, Duncan C, Musolino P L, *et al.* Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*, 2017, **377**(17): 1630-1638
- [49] Stingl K, Kempf M, Jung R, *et al.* Therapy with voretigene neparvovec. How to measure success?. *Prog Retin Eye Res*, 2023, **92**: 101115

## Therapeutic Enzymes: History, Challenges and Perspectives

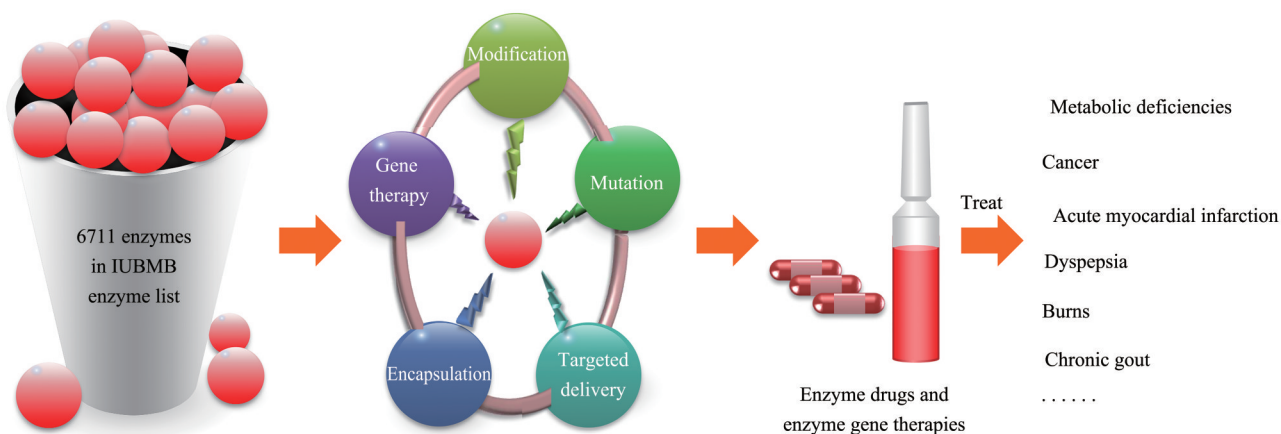
LIU Chuan-Peng<sup>1)</sup>, FAN Ying-Xin<sup>2)</sup>, ZHOU Jun-Mei<sup>3)\*</sup>

<sup>1)</sup>School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

<sup>2)</sup>Office of Biotechnology Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland 20903, USA;

<sup>3)</sup>Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

### Graphical abstract



**Abstract** With the development of biopharmacology, many therapeutic enzymes have been developed for treatment of various diseases, including metabolic diseases, thrombotic cardiovascular diseases and cancers. Most of the approved therapeutic enzymes are hydrolases, which are used to clean the toxic organic compounds and biomacromolecules *in vivo*, such as saccharides, lipids, proteins and their aggregates. Due to the high catalytic activity, affinity and specificity of enzyme towards substrate, enzyme therapy has a shorter time frame and fewer side reactions compared to other therapeutic approaches. However, there are several critical bottlenecks that limit the effectiveness of therapeutic enzymes, including immunogenicity, short circulation time, and lack of tissue specificity. Many approaches have been used to overcome these challenges. Several second generation therapeutic enzymes with significantly improved effectiveness have been developed using molecular engineering technologies such as glycan modification and pegylation. In addition, enzyme gene therapy becomes an emerging approach for treatment of diseases caused by enzymes deficiencies. Here, we reviewed the current enzyme-based therapeutics, and discussed its advantages, challenges and future perspectives.

**Key words** therapeutic enzyme, enzyme replacement therapy, metabolic deficiency, orphan drug

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0148

\* Corresponding author.

Tel: 86-10-64876258, E-mail: junmei39@hotmail.com

Received: April 13, 2023 Accepted: April 19, 2023