2.6.8 非临床概述

参考文献和摘要翻译

1. Structure and function of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP) family: Tidying up diversity. J Biol Chem. 2022 Feb;298(2):101526. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101526.

标题：外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶（ENPP）家族的结构和功能的多样性

摘要：外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶（ENPP）家族成员（ENPP1-7）参与关键的生物学和病理生理过程，包括核苷酸以及磷脂信号传导、骨矿化、纤维化疾病，以及肿瘤相关免疫细胞浸润。ENPP是单次跨膜胞外酶， ENPP2和ENNP6的分泌和糖基磷脂酰肌醇（GPI）锚定蛋白。ENNP1和ENNP2是被表征最多，且功能最有趣的家族成员。在这里，我们回顾一下ENPP1–7的结构特征，以了解它们是如何进化到适应特定的底物并介导不同的生物活性。ENPPs根据保守的磷酸二酯酶（PDE）域定义。在ENPP1-3中，PDE结构域两侧为两个N-末端SMB 结构域和一个C-末端维持稳定性且无活性的核酸酶结构域，而ENPP4–7仅具有PDE结构域。底物结合位点的结构差异赋予每种蛋白质独特的特征。因此，ENPP1、ENPP3、ENPP4和ENPP5水解核苷酸，而ENPP2、ENPP6和ENNP7通过在催化域适应进化为磷脂酶。这些适应解释了不同酶的不同生物学以及病理生理功能。将ENPP成员作为一个整体加以了解，可以提升我们对通用机制和功能多样性的认识，并有助于探索新的生物学作用。

译文：

外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶（ENPP）家族成员（ENPP1-7）参与了关键的生物学和病理生理过程，包括核苷酸和磷脂信号传导、骨矿化、纤维化疾病和肿瘤相关免疫细胞浸润。ENPPs 家族成员中，除了ENPP2（自身轴蛋白）和ENNP6，其余均是单次跨膜胞外酶。所有ENPP成员均包含一个同源的催化核心，即磷酸二酯酶（PDE）结构域。根据其底物的性质、细胞外定位和发现时间对其进行分组和命名。从进化的角度来看，家族成员分为两个亚群，ENPP1-3和ENPP4-7，这也反映了它们不同的的结构和结构域构成。ENPP家族成员通过对不同底物的偏好识别，以及他们的组织特异性表达水平，发挥不同的生理功能。在7个家族成员中， ENNP1和ENNP2是被研究功能最多的两个家族成员。（原文第1页）

ENPP1在50年前被发现，曾被称为浆细胞膜糖蛋白（PC1），它水解ATP产生AMP和无机焦磷酸（PPi），通过调节Pi-PPi平衡，在调节骨矿化和组织钙化过程中发挥重要作用。它同样水解cGAMP，负调控先天免疫系统中的cGAS-STING通路，与免疫细胞浸润密切相关，在癌症发生中发挥重要作用。（原文第4页）

也有研究表明ENPP1表达减少与动脉粥样硬化斑块中的钙化相关，并与科尔病有关。（原文第8页）

1. A humanized monoclonal antibody targeting an ectonucleotidase rescues cardiac metabolism and heart function after myocardial infarction. Cell Rep Med. 2024 Oct 17:101795. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101795.

标题：靶向外核苷酸酶的人源化单克隆抗体可挽救心肌梗死后的心脏代谢和心脏功能

摘要：心肌梗死（MI）会导致心脏代谢异常，但目前还没有针对心脏代谢的治疗方法来增强心脏修复。我们设计了一种针对外核苷酸酶ENPP1（hENPP1mAb）的人源化单克隆抗体，该抗体针对梗死心脏中的代谢串扰。在表达人源ENPP1的小鼠中，全身施用hENPP1mAb会代谢地重新编程肌细胞和非肌细胞，从而显著挽救心肌梗死后的心脏功能障碍。通过代谢组学、单核转录组学和细胞呼吸研究，我们发现hENPP1mAb的给药可诱导心脏的全器官代谢和转录重编程，从而增强心肌细胞呼吸，减少梗死心脏的细胞死亡和纤维化。生物分布和安全性研究表明，抗体在整个器官中具有特异性分布，并且耐受性良好。在人源化动物中，药物清除动力学与人类相似，我们证明心肌梗死后单次“热”hENPP1mAb就足以挽救心脏功能障碍。

译文：

对来自梗死人类心脏的单细胞转录组数据集分析，发现ENPP1在包括人类心脏成纤维细胞在内的非心肌细胞群体中的表达（患者，采样时间点，梗死后2-166天）。ENPP1在梗死的人类心脏组织的非肌细胞群中表达。另有研究发现，心肌病患者的scriptomic数据集显示终末期心肌病心脏肌成纤维细胞中ENPP1表达。（原文第7页）

靶向外核苷酸酶的人源化单克隆抗体可挽救心肌梗死后的心脏代谢和心脏功能。心肌梗死（MI）会导致心脏代谢异常，在表达人ENPP1的小鼠中，全身施用hENPP1mAb会代谢地重新编程肌细胞和非肌细胞，从而通过代谢组学、单核转录组学和细胞呼吸，诱导心脏的全器官代谢和转录重编程，从而增强心肌细胞呼吸，减少梗死心脏的细胞死亡和纤维化，而且心肌梗死后单次给与hENPP1mAb就足以挽救心脏功能障碍。（原文第1页）

1. Cardiomyocytes disrupt pyrimidine biosynthesis in nonmyocytes to regulate heart repair. J Clin Invest. 2022 Jan 18;132(2):e149711. doi: 10.1172/JCI149711.

标题：心肌细胞破坏非心肌细胞嘧啶生物合成以调节心脏修复

摘要：心脏损伤后，各种细胞群被募集到心脏，但对心肌细胞是否直接调节心脏修复知之甚少。使用缺血性心脏损伤的小鼠模型，我们证明心肌细胞通过调节非心肌细胞的核苷酸代谢和命运在心脏修复中发挥着关键作用。心脏损伤诱导外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1（ENPP1）的高表达，该酶水解细胞外ATP形成AMP。作为对AMP的反应，心肌细胞释放腺嘌呤和特异性核糖核酸，在一磷酸乳清蛋白（OMP）合成步骤破坏嘧啶生物合成，并诱导DNA损伤和p53介导的循环非肌细胞的细胞死亡。由于非肌细胞对心脏修复至关重要，我们发现，通过给予尿苷或通过ENPP1/AMP途径的基因靶向来拯救嘧啶生物合成，可以增强心脏损伤后的修复。我们使用小分子筛选鉴定了ENPP1抑制剂，并表明心脏损伤后全身给予ENPP1抑制物可以挽救非肌细胞中的嘧啶生物合成，增强心脏修复和梗死后的心脏功能。这些观察结果表明，心肌细胞通过在心脏损伤后释放腺嘌呤和特定核苷来调节非心肌细胞中的嘧啶代谢，并深入了解如何靶向调节细胞间嘧啶生物合成来增强组织修复。

译文：

心脏损伤诱导损伤区域ENPP1的特异性且持续的高表达，该酶可特异性水解细胞外ATP产生AMP。作为对AMP的反应，心肌细胞释放腺嘌呤和特异性核糖核酸，在一磷酸乳清蛋白（OMP）合成步骤破坏嘧啶生物合成，并诱导遗传毒性应激和p53介导的循环非肌细胞的细胞死亡。由于非肌细胞对心脏修复至关重要，研究发现通过靶ENPP1/AMP途径来拯救嘧啶生物合成，可以增强心脏损伤后的修复和梗死后的心脏功能。（原文第1页）

小鼠心梗模型体内研究发现，ENPP1基因敲除会促进导致心脏伤口愈合，改善心室功能，降低心肌纤维化程度和心脏肥大。（原文第7页）

同时对100个不同遗传背景的近交小鼠品系，由异丙肾上腺素诱导的心肌损伤模型中发现，ENPP1的表达量与不良心脏损伤发展显著相关，如左心室肥大、心室大小增加、心脏收缩力下降和心脏纤维化程度。（原文第8页）

4. Cardiac Fibroblasts Adopt Osteogenic Fates and Can Be Targeted to Attenuate Pathological Heart Calcification. Cell Stem Cell. 2017 Feb 2;20(2):218-232.e5. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.005.

标题：心脏成纤维细胞采用成骨命运，可靶向减轻病理性心脏钙化

摘要：哺乳动物组织随着年龄和损伤而钙化。与骨形成类似，成骨细胞被认为被募集到受影响的组织中并诱导矿化。在心脏中，心肌钙化会导致传导系统紊乱，是心脏传导阻滞最常见的病理之一。然而，导致病理性心肌钙化的细胞特性和机制仍然未知。使用谱系追踪、小鼠心脏钙化模型和体内移植试验，我们发现心脏成纤维细胞（CF）采用成骨细胞样命运，并直接导致心肌钙化。ENPP1是一种在损伤后诱导并调节骨矿化的酶，其小分子抑制作用可显著减轻心脏钙化。骨矿化抑制剂完全防止了异位心脏钙化，改善了损伤后的心脏功能。总之，这些发现突出了成纤维细胞在异位钙化中的可塑性，并确定了治疗发展的药理学靶点。

译文：

ENPP1是一种在损伤后诱导并调节骨矿化的酶，其在损伤后钙化的心脏成纤维细胞中高表达。（原文第9页）

给予抑制ENPP1的小分子抑制剂可显著减少异位心脏钙化并保护损伤后的心脏功能（原文第10页）