

# “迅猛新分子” 白皮书

药明康德内容团队出品

2023年11月

# 卷首语

## 当新分子浪潮汹涌而至

以细胞疗法、基因疗法、抗体偶联药物以及 RNA 疗法等为代表的新分子治疗模式，正迎来快速发展期。对于整个医药行业的研发格局，这些疗法无疑带来颠覆性的变革。

从近年来已获批准新药和生物医药公司最新研发管线来看，新分子类型（New Modality）疗法的研发步伐越发疾进。全球监管机构也认识到其潜能，为其开发进程提供了众多指导及促进措施。

毫无疑问，新分子疗法在疾病治疗中的优势备受瞩目。首先，如基因疗法、反义寡核苷酸（ASO）及 RNAi 疗法等，能够靶向传统疗法无法靶向的疾病，为应对疾病提供更广泛治疗选择。即使对传统疗法可靶向的疾病，新分子类型疗法也有望提供更安全、更有效的治疗方式，造福更多患者。

另一个优势在于，新分子治疗模式可以进行模块化设计，且其模块可根据不同靶点进行更换。这意味着，随着技术平台的成熟，新疗法可以在相对较短时间内开发出精准的治疗方案。

更重要的是，基因疗法与细胞疗法为“治愈”难治疾病提供了可能性，如通过一次治疗即有可能“治愈”疾病。例如，全球首位接受 CAR-T 治疗的患者 Emily Whitehead 已健康 10 年，另两名接受 CAR-T 治疗的成年患者也已健康十载。

我们相信，随生物医药技术日新月异，各种创新治疗模式层出不穷，将对生物医药行业产生深远影响。不难预见，细胞和基因疗法发展迅猛，正在引领新一轮产业浪潮。同时，包括寡核苷酸疗法、蛋白降解剂、肽类药物等创新疗法也在同时积极发展，有望为患者提供更丰富的治疗选择。

在此“迅猛新分子”白皮书中，我们将展现来自全球领域 50 多位新分子疗法先锋的独家访谈。他们将带来对于新分子类型药物研发现状、挑战和趋势的深刻洞见。让我们掀开新的篇章，并一道期盼，在创新力量的驱动下，生物医药产业的未来会更加蓬勃发展，也将更好地造福人类健康！

## 目录

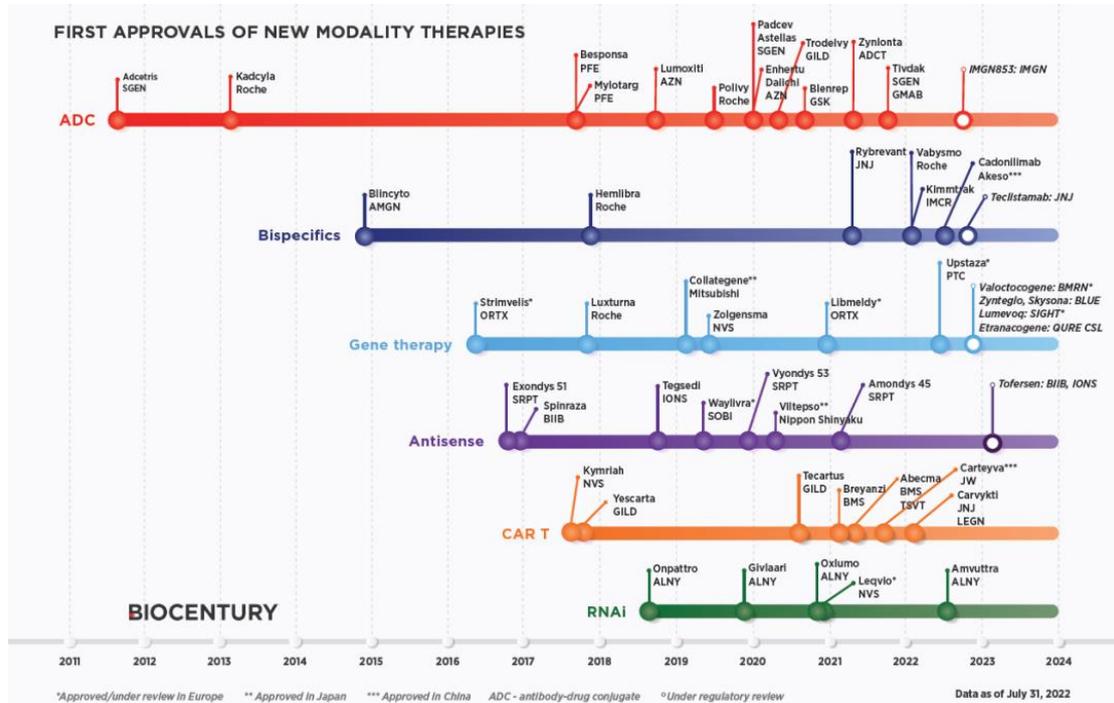
<b>卷首语</b> .....	<b>2</b>
当新分子浪潮汹涌而至 .....	2
<b>综述</b> .....	<b>5</b>
一图看懂：新分子治疗大潮汹涌而来 .....	5
攻克“不可成药”，这些进展你都知道吗？ .....	9
批准数创新高，一文看懂细胞和基因疗法最新趋势 .....	15
RNA 疗法时代，谁能成为产业“新宠儿”？ .....	20
奇迹 or 契机？细胞与基因疗法的破局之道 .....	24
<b>人物访谈</b> .....	<b>29</b>
俞立教授领衔创立，天使轮融资超亿元，迈格松生物有何特色？ .....	29
姜伟东博士创立，Pre-A 轮融资超 1 亿元，这家新锐有何特色？ .....	34
立凌生物王文博博士：未来十年，TCR 疗法有望百花齐放！ .....	38
领诺医药韩照中博士：创新药研发道路虽曲折，但前途是光明的！ .....	43
吸引罗氏子公司超 1.9 亿美元合作，神曦生物有何特色？ .....	48
邦耀生物郑彪博士：未来细胞可变成“微型药房” .....	53
让细胞疗法成为一劳永逸的治愈性疗法！这家新锐的策略是？ .....	58
3 年攻克不可成药靶点进入临床，新锐凭何快速实现飞跃？ .....	63
新景智源彭松明博士：两年内将推动 2~4 款 TCR-T 产品进入临床 .....	71
1 亿美元助推反义寡核苷酸疗法，这家 RNA 新锐如何增强基因表达？ .....	76
AAV 也能递送大型基因，这家新锐如何突破载体局限？ .....	80
利用深度学习技术挑战“不可成药”界限，这家新锐打算怎么做？ .....	83
首款基因疗法获批临床，C 轮融资达数亿元，辉大基因有何特色？ .....	87
当 XDC 遇上纳米技术，将碰撞出怎样的火花？   专访张富尧博士 .....	92
泽生科技周明东博士：专注 23 年，只为患者开发中国原研新药！ .....	96
柏全生物创始人许杰博士：抗肿瘤新靶点的探寻需要敬畏生命之心 .....	101
聚焦“难以成药”靶点，3 款产品已进入临床，勤浩医药有何独特之处？ .....	105
A+轮融资超亿元，首款产品即将申报上市，宁丹新药有何特色？ .....	111
A+轮融资超 2 亿元，开发创新 rAAV 基因疗法，至善唯新有何特色？ .....	116
贝斯生物徐天宏博士：立足碱基编辑等底层技术，开发突破性 CGT 疗法！ .....	121
手握基因组“铅笔和橡皮”，我们能为患者带来什么？ .....	126
可瑞生物谢兴旺博士：未来 10 年，TCR 疗法有望迎来这些里程碑进展！ .....	131
更快发现新靶点，这种技术能打开研发新大门吗？ .....	136
融资近一亿美元攻克“不可成药”，这家新锐打算怎么做？ .....	139
用微生物攻克肿瘤微环境，他们是怎么做到的？   迅猛新分子 .....	141
癌症为什么难治？要怪就怪这种 DNA .....	144
标新生物杨小宝博士：未来 10 年，蛋白降解药物将进入百花齐放的时代 .....	147
重建人体免疫平衡，这种“活疗法”能如何治愈疾病？ .....	151
利用表观遗传调控技术，打造新一代基因编辑疗法！ .....	154
能啃下实体瘤这块硬骨头，新型细胞疗法有哪些独到之处？ .....	159
坚持“源头创新，靶点前移”，做真正有临床价值的新药！ .....	162
从根源治疗脱发！这家新锐正在开发让毛囊再生的独特方法 .....	166
启明创投等看好，超 10 款 CAR-T 产品在开发，原启生物有何独特之处？ .....	169

探索“无法治愈”疾病治愈可能性，开发新一代化学诱导通用型细胞药物.....	174
近 10 款新药在开发，旨在改写肿瘤免疫治疗，汉康生技的底气是什么？.....	179
可延长动物模型寿命 4 倍！听大咖说这种基因疗法有什么不同？.....	183
开发全球首创 Bi-XDC，这家公司的底气是什么？   专访黄保华博士.....	186
另辟蹊径，全新策略能否突破实体瘤细胞治疗挑战？   专访孙敏敏博士.....	190
单一疗法覆盖多种癌症抗原，“全能型”肿瘤 NK 细胞疗法是如何诞生的.....	195
半年内连获两轮融资，这家新锐如何攻坚核药“硬骨头”？.....	198
拓领博泰尹航教授：加速实验室成果转化，开发全新机制自免疾病药物.....	203
穿越“寒冬”，迎接基因治疗的光辉未来   专访微光基因 CEO 胡洋博士.....	209
克服递送难关，这种基因疗法如何针对疾病源头？.....	214
格博生物 CEO 卢刚博士：蛋白降解药物研发道阻且长，但未来可期.....	217
如何完全发挥基因疗法潜力？新锐公司创始人这么看.....	222
如何突破核酸药物递送瓶颈？听听大咖怎么说.....	225
下一代免疫疗法即将问世，体内细胞重编程技术有望引领潮流.....	228
环码生物王泽峰教授：环形 RNA 技术还“年轻”，未来“大有可为”！.....	231
治疗神经退行性疾病，基因疗法成功的关键是什么？.....	235
每年批准上百款基因疗法，关键是什么？.....	238
对话赛岚医药 CEO 吴海平博士：改变细胞“命运”，表观遗传药物开发未来可期！... ..	240
加速干细胞疗法产业化，我们还需要做些什么？   对话血霖生物创始人.....	246
解决细胞疗法来源瓶颈，这家新锐打算这么做.....	252
礼来亚洲基金、启明创投、红杉中国等看好，士泽生物有何独特之处？.....	255
A 轮融资近一亿美元，这家新锐如何突破核酸药物递送瓶颈？.....	259
映恩生物朱忠远博士：以三代 ADC 为起点，在创新药物开发路上用心奔跑.....	262

# 综述

## 一图看懂：新分子治疗大潮汹涌而来

日前，一张来自行业媒体 BioCentury 的图片在朋友圈里传开，引起广泛关注。这张图总结了细胞疗法、基因疗法、抗体偶联药物等新兴的新分子治疗模式，自 2011 年以来的获批趋势。趋势表明这些全新类型疗法问世的速度正不断加快，更好地造福全球病患。



图片来源：BioCentury 官网

[https://www.biocentury.com/article/644637?utm\\_source=twitter&utm\\_medium=social&utm\\_campaign=new\\_modalities](https://www.biocentury.com/article/644637?utm_source=twitter&utm_medium=social&utm_campaign=new_modalities)

### 新分子治疗问世速度为何加快？

仔细分析这张图，可以看到很多情况下，新分子治疗模式的首款疗法获批之后，通常会会出现一个空窗期，然后在第二个突破产生，打破新分子治疗开发的技术瓶颈后，后续药物获批的速度明显加快。这在抗体偶联药物（ADC）中得到很明显的体现。

抗体偶联药物将具有细胞毒性的化合物与靶向癌细胞的抗体偶联在一起，目的是将细胞毒性药物选择性

地递送到肿瘤细胞中，在发挥抗癌作用的同时，又避免对健康细胞的影响。

早在 2000 年，首款 ADC 疗法 Mylotarg 就获得 FDA 加速批准上市，用于治疗急性髓系白血病患者。然而由于毒副作用，它在获批 10 年之后退市。抗体偶联药物的开发也一度陷入沉寂。这是因为，这个概念看似简单，但是在实际操作中面临多重挑战。其中将细胞毒性药物与抗体偶联在一起的连接子的作用至关重要。

如果连接子过早释放药物，就会在血液中产生脱靶毒性；如果在靶细胞区域不能够有效释放载荷药物，又会影响对癌细胞的杀伤作用。因此，一个优秀的连接子要做到，对于载荷药物“不该释放时绝不放手，该释放时当机立断”。

近年来，业界投入了大量的研发精力和资源用于优化抗体偶联药物的结构。随着关键技术的突破，抗体偶联药物终于破茧成蝶，接连获批。

双特异性抗体的开发也需要面对疗法稳定性、递送模式和制造工艺方面的挑战。首款获批的双特异性 T 细胞衔接蛋白 Blincyto 需要患者长时间持续接受静脉输注。随着双特异性抗体结构设计的完善，具有更长半衰期的双特异性抗体疗法不断出现，已经有上百款双抗疗法进入临床开发阶段。

这些新分子治疗模式问世速度的加快，不但得益于研发瓶颈方面的突破，也体现了它们在治疗疾病上的优势。

### 新分子治疗模式如何更好地造福病患？

新分子治疗模式在治疗疾病方面的优势体现在多个方面。首先，它们可以用于靶向传统治疗模式无法靶向的靶点，比如基因疗法，反义寡核苷酸（ASO）和 RNAi 疗法治疗的疾病中，致病基因突变虽然已经被发现很久，但是它们无法用传统小分子或者抗体疗法进行靶向，新治疗模式提供了靶向这些靶点的新手段。

即便是针对可以被传统治疗模式靶向的靶点，新治疗模式也可以提供更安全、有效、造福更多患者的疗法。这在 HER2 靶向疗法上得到充分的体现，靶向 HER2 的多款 ADC 表现出卓越的疗效。近日，阿斯利康和第一三共联合开发的 Enhertu 首次给 HER2 低表达的乳腺癌患者提供了 HER2 靶向治疗选择。

其次，多种新分子治疗模式具有可编程的模块式设计方式，这意味着随着技术平台的成熟，它们可以在较短的时间里根据不同的靶点，替换疗法设计中的模块，迅速开发出具有针对性的疗法。比如 RNAi 疗法和 ASO 疗法都通过与 mRNA 序列的互补结合来产生治疗效果。只要改变寡核苷酸的序列，就可以针对不同的靶点，开发出全新的疗法。

在今年的药明康德全球论坛上，Laronde 公司首席执行官 Diego Miralles 博士表示，这种可编程的疗

法开发是提高生物医药产业研发效率的重要驱动力之一。

这些可编程的新治疗模式，也给罕见病患者带来了希望。很多罕见病是由于基因中出现了罕见的基因突变，它们的患者人数稀少，甚至世界上只有一名患者。ASO 疗法可以通过与特定 RNA 结合，防止有毒蛋白的表达，或者改变 mRNA 的剪接，生成具有功能的蛋白。致力于开发 ASO 疗法的 Ionis 公司创始人 Stanley T. Crooke 博士已经成立了 n-Lorem 基金会，与学术机构和行业合作伙伴携手开发治疗超级罕见病患者的个体化 ASO 疗法。

细胞疗法和基因疗法还提供了通过一次性治疗，“治愈”疾病的可能性。今年，首位接受 CAR-T 疗法治疗的儿童患者 Emily Whitehead 已经 10 年无癌了。今年在学术期刊《自然》上发表的论文中，全球知名 CAR-T 疗法专家 Carl June 教授领衔的团队发现，接受 CAR-T 治疗的两名成人患者也已经 10 年无癌。他表示：“基于这些结果，我们现在能总结说，CAR-T 疗法真的可以治愈癌症患者。”

近日获得欧盟批准的基因疗法 Upstaza 的临床试验数据也显示，接受一次治疗后，患者的运动和认知功能改善可以持续 10 年之久。它们让“一次治疗，终身获益”的理想成为可能。

## 展望未来

目前，多款双特异性抗体疗法处于 3 期临床开发阶段，不少双特异性抗体已经进入监管审评阶段，有望近日获得批准。比如，杨森公司的双特异性抗体 Tecvayli (teclistamab) 已经获得欧洲药品管理局的人用药品委员会 (CHMP) 的推荐，有条件上市用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。罗氏的 Lunsumio (mosunetuzumab) 已在欧盟获得批准，今年年底之前有望获得美国 FDA 的批准。艾伯维也计划在今年递交与 Genmab 合作开发的双特异性抗体疗法 epcoritamab 的上市申请。

在基因疗法方面，未来一年中多款疗法可能获批上市，包括用于治疗 Leber 遗传性视神经病变的 Lumevoq (lenadogene nolparvovec)，治疗  $\beta$  地中海贫血的 betibeglogene autotemcel，治疗血友病 B 的 etranacogene dezaparvovec，治疗血友病 A 的 valoctocogene roxaparvovec 等。

更多的新分子治疗模式也在不断涌现，比如 CRISPR 基因编辑作为摘得诺奖桂冠的突破性发现，催生的体外基因编辑疗法 CTX001 有望今年递交监管申请，成为首个获批的基因编辑疗法。Intellia Therapeutics 开发的体内编辑疗法也已经表现出治愈潜力。mRNA 技术在新冠疫苗开发领域获得成功之后，正在扩展到其它传染病和肿瘤学领域。

全球的监管机构也认识到新分子治疗模式的潜力，并就其开发提供了多重指导和加速开发措施。比如，日前欧盟发布的优先药品 (PRIME) 认定 5 年分析报告显示，包含基因疗法和细胞疗法在内的先进治疗药物

获得 PRIME 认定的比例最高。

根据药明康德数据库的统计，最近 3 年里，基于新分子治疗模式的 23 款疗法和疫苗获得美国 FDA 的批准，约为 2019 年以前 FDA 批准的所有这类疗法总数的 150%。这些数据显示了新分子治疗浪潮汹涌而来的趋势。期待更多创新疗法早日问世，造福广大病患。

（本文于 2022-08-10 发表于药明康德微信公众号）

参考资料：[1] Letter from the Editor: new modalities to decorate your wall. Retrieved August 9, 2022, from [https://www.biocentury.com/article/644637?utm\\_source=twitter&utm\\_medium=social&utm\\_campaign=new\\_modalities](https://www.biocentury.com/article/644637?utm_source=twitter&utm_medium=social&utm_campaign=new_modalities)

## 攻克“不可成药”，这些进展你都知道吗？

纵观新药开发历史，“难以成药”的靶点始终是科学家们想要挑战的圣杯。随着首个 KRAS 抑制剂在去年获批上市，这一领域又掀起了一波新的热潮。在这篇文章中，我们将为大家回顾 2022 年在解决“难以成药”难题上的诸多进展和突破，并展望这一领域的未来发展趋势。值得一提的是，今年这一领域共有 43 家新锐获得约 28.5 亿美元的早期融资。

### FDA 新药：共价或别构抑制

2022 年，FDA 批准了多款与“难以成药靶点”相关的新药，其中不乏一些具有里程碑式的创新疗法。考虑到这些疗法多为“first-in-class”新药，或是治疗某类疾病的“首款”疗法，这也表明一些“不可成药”或“难以成药”的靶点已成为过去，许多原先“无药可用”的患者的困境也将得到改善。

商品名	活性成分	研发公司	疗法类型	FDA首次批准时的用途 (详细适应症请访问FDA官网)
Krazati	adagrasib	Mirati	KRAS G12C抑制剂	治疗携带KRAS G12C突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者，他们至少接受过一次前期全身性治疗
Lytgobi	futibatinib	Taiho Oncology	选择性不可逆FGFR1/2/3/4抑制剂	治疗携带成纤维细胞生长因子受体2 (FGFR2) 基因融合或其他重排的肝内胆管癌
Sotyktu	deucravacitinib	百时美施贵宝 (BMS)	选择性TYK2抑制剂	治疗中度至重度斑块状银屑病
Camzyos	mavacamten	百时美施贵宝 (BMS)	心肌肌球蛋白别构抑制剂	治疗某些类别的阻塞性肥厚型心肌病
Ztalmly	ganaxolone	Marinus Pharmaceuticals	GABAA受体的阳性别构调节剂	治疗细胞周期蛋白依赖性激酶5 (CDLK5) 缺乏症相关的癫痫发作
Pyrukynd	mitapivat	Agios Pharmaceuticals	丙酮酸激酶激活剂	治疗丙酮酸激酶缺乏导致的溶血性贫血

数据来源：依照公开资料整理；即刻药数

版权声明：本图片版权为药明康德所有，未经授权不得转载、裁剪或利用其他方式使用本图片；

免责声明：药明康德内容团队专注介绍全球生物医药健康研究进展。本图片仅作信息交流之目的，图片中观点不代表药明康德立场，亦不代表药明康德支持或反对。本图片也不是治疗方案推荐。如需获得治疗方案指导，请前往正规医院就诊



### ▲ 2022 年获 FDA 批准的一些利用共价或别构机制结合靶点的新药（药明康德内容团队制图）

今年 9 月，Sotyktu (deucravacitinib) 成为首款获 FDA 批准上市的 TYK2 抑制剂。这款疗法在去年就被预测是今年的诸多重磅疗法之一，一方面，这是因为它是中重度银屑病口服疗法上，近 10 年来的首个创新；另一方面，这也是因为 TYK2 这个靶点的特殊性。

作为 JAK 家族成员之一，TYK2 是一种介导 IL-23、IL-12 和 I 型干扰素（IFN）信号转导的细胞内信号激酶。由于激酶催化蛋白域结构上的相似性，靶向催化位点的激酶抑制剂往往不能获得很高的特异性。先前，科学家们就发现针对 TYK2 的抑制剂，也会抑制 JAK 家族的其他激酶，带来额外的副作用。而 deucravacitinib 则表明通过靶向结合假激酶（pseudokinase）蛋白域，可以更特异地抑制激酶活性，并生成具有临床效益的新药。这一全新的药物开发思路有望用于其他激酶，解决其他同样“难以成药”靶点的药物开发难题。

今年 12 月，FDA 也批准了第二款直接抑制 KRAS 突变体活性的靶向疗法——Mirati 公司 KRAS G12C 抑制剂 Krazati（adagrasib）。这一疗法的问世不仅为携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者提供新的治疗选择，也进一步宣告 KRAS 抑制剂的成功不是偶然。未来针对 KRAS 其他突变，乃至其他传统上“不可成药”靶点的疗法同样值得期待。

除了这两款药物外，今年 FDA 批准的新药中还有数款药物同样使用共价抑制或别构抑制的机制（详见上表）。展望未来，辉瑞（Pfizer）开发的一款用于治疗斑秃的共价双激酶抑制剂 ritilecitinib，以及 Sage Therapeutics 和渤健（Biogen）开发的用于治疗产后抑郁症和抑郁性的 GABAA 受体阳性别构调节剂 zuranolone 均已在美国递交上市申请，有望在 2023 年获得回复。这些疗法的进展，也从侧面反映了当下产业开发小分子药物的一些策略。

### 蛋白降解疗法，未来的生力军

在共价抑制剂和别构抑制剂之外，以 PROTAC、分子胶为代表的蛋白降解疗法在近年来取得飞速发展，也成为了未来攻克“难以成药”靶点的新希望。今年，此类技术朝着攻克“难以成药”靶点的目标迈出了勇敢的步伐，比如 Kymera Therapeutics 的 KT-333 已在今年正式进入临床，挑战知名的难成药靶点 STAT3。根据该公司最新信息，这款疗法已在剂量递增试验中显示出了实质性的靶点敲低作用，且未观察到剂量限制毒性。

又比如 Plexium 公司今年获得 1.02 亿美元的融资开发新一代靶向蛋白降解疗法，而其中就包括一款选择性降解 IKZF2 转录因子的分子胶——传统意义上说，转录因子是一类难成药的靶点。

除了这些进展外，其他一些蛋白降解疗法主要集中于已知可成药的靶点，以做概念的进一步验证。譬如 Arvinas 开发的靶向降解雌激素受体（ER）的 PROTAC 蛋白降解剂 ARV-471 日前公布了最新数据，在治疗晚期或转移性 ER+/HER2-乳腺癌患者的 2 期临床试验中取得了 38% 的临床获益率（CBR）。Nurix Therapeutics 的 BTK 靶向降解剂 NX-2127 在接受过多种前期治疗的复发/难治

性慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者中，也显示可以强力而且持久地降解 BTK，让多名患者获得有意义的临床获益。

### 多项科学突破引人关注，未来可期

2022 年，对于诸如 p53、Myc、WEE1 等“老大难”的不可成药靶点，多个科研团队设计出了可靠的针对性策略，并获得了令人欣喜的初步成果，为后续类似靶点的药物开发提供了可借鉴的路径。

在靶向 p53 上，加州大学旧金山分校（UCSF）的 Kevan M. Shokat 教授团队开发了一款能够与 p53 Y220C 突变体结合的小分子共价化合物，并实现了把其热稳定性恢复到和野生型 p53 相当的程度。这一突破性研究有望打开靶向 p53 这一历史上“不可成药”靶点的大门。

这一进展正是源自 KRAS 抑制剂带来的启示——Shokat 教授的课题组已在靶向 KRAS 领域深耕多年。考虑到 RAS 蛋白本身缺乏可供药物结合的活性口袋，其团队在 2013 年的一篇《自然》论文中描述了将 KRAS G12C 突变体“锁死”在失活构象的“口袋”，为特异性抑制 KRAS G12C 突变体的活性提供了潜在靶标。这一思路有望同样应用于 p53 这个靶点。由 Shokat 教授联合创建的 Nested Therapeutics 公司也在今年获得 9000 万美元助力，朝着这个目标发起冲击。

与 RAS 蛋白类似，Myc 蛋白也缺乏典型的活性口袋，而且在有些情况下甚至没有固定的构象，很难被小分子药物靶向。耶鲁大学的蛋白降解先驱 Craig M. Crews 教授团队在其之前开发的 PROTAC 蛋白降解技术基础上，又开发了一种靶向降解目标蛋白的新策略。由于 Myc 蛋白是一种转录因子，该团队将 Myc 结合的保守 DNA 序列与能够招募 E3 泛素连接酶的化学基团连接在一起，以求通过这种方式降解 Myc。体外实验显示，此种蛋白降解剂能够有效降低细胞内的 Myc 水平。研究人员表示，这种新技术不但可以降解 Myc 蛋白，同样也很容易拓展到靶向其它难以成药的转录因子。

除了靶点抑制和蛋白降解，反向利用泛素化酶，稳定靶标蛋白也是一种极具潜力的成药策略。加州大学伯克利分校的 Daniel Nomura 教授团队与诺华生物医学研究所（NIBR）的研究人员合作开发了一种称为去泛素化酶靶向嵌合体（DUBTACs）的新治疗模式，该方法能利用去泛素化酶，去除会被降解的靶标蛋白表面的泛素链，从而防止它们的降解并稳定蛋白水平。基于该机制，研究人员已开发了一款能够稳定肿瘤抑制蛋白 WEE1 激酶的 DUBTAC。今年 7 月，一家名为 Vicinitas Therapeutics 的新锐公司获得 6500 万美元的 A 轮融资，拓展这一技术。

## 投资赋能技术，别开蹊径解决不可成药

今年，针对解决“不可成药”靶点，投资人们也展现出了相当的热忱。对新锐公司的早期（B 轮及 B 轮前）投融资活动分析表明，投资人关注该领域的多种发展方向——2022 年，这一领域共计有 43 家新锐获得了约 28.5 亿美元的融资。

从早期投资结果我们可以发现，专注于开发赋能性技术的公司或平台更受青睐。这些新锐公司的创新药物发现技术可能更好地模拟生物系统，提高研发速度和规模，让对化学空间的探索更为有效和广泛。2022 年，多家“平台型”或“发现引擎”公司获得了投资人的关注，以下列举几家典型的公司：

Odyssey Therapeutics 在 B 轮融资中获得了 1.68 亿美元。通过结合人工智能和机器学习，该公司期望能更好地设计分子，并挑战那些已被验证但尚无上市的解决方案的靶点；OMass Therapeutics 在 B 轮融资中获得了 1 亿美元。它则利用天然质谱技术（Native MS）观察天然状态下的膜蛋白生物学，发现这些蛋白靶点上的天然变构结合位点，从而筛选可用于经过高度验证但难以成药的靶点的先导化合物；由诺奖得主 Robert Lefkowitz 教授共同创建的 Septerna 在 A 轮融资中获得了 1 亿美元。该公司基于其独有的 Native Complex 技术平台，能够在细胞环境之外重现 GPCR 的天然结构、功能和动力学，并基于结构进行药物筛选和设计。

除了创新药物开发平台，使用新方式抑制或降解具挑战性靶点的公司也是投融资的热点。Triana Biomedicines 公司在 A 轮融资中获得了 1.1 亿美元。该公司致力于开发基于 E3 泛素连接酶的分子胶，其药物发现引擎能够搜索 600 多种不同的 E3 连接酶，根据适应症和靶点挑选最佳 E3 连接酶进行药物开发；Bonum Therapeutics 是一家专注于开发基于其专有别构调节平台的条件性活化药物的公司，在 A 轮融资中获得了 9300 万美元。其新闻稿称，其开发的创新抗癌药物能在接触到肿瘤靶点后主动“变形”，精准抗癌的同时还能避免药物的副作用；GluBio Therapeutics 也在今年完成了两次 A 轮融资，总计获得近 7200 万美元。该公司正在开发分子胶和双特异性靶向蛋白降解剂。

## 结语

2022 年，朝着攻克“难以成药”靶点的难题，医药产业们迈出了多个坚实的步伐——无论是新药获批、临床进展、学术研究，都有一些可圈可点的进展。此外，多具有潜力的公司也获得了资金的积极支持，有望为未来带来崭新的活力。我们相信，这些阶段性的进展，仅仅只是开始，

还有太多”不可成药“的靶点等着我们去攻克。我们也期待在 2023 年能看到更多在这一领域上的好消息!

(本文于 2022-12-28 发表于药明康德微信公众号)

分析方法论: 本次统计包括 2022 年 1 月 1 日~12 月 19 日发布投融资新闻, 且针对“难以成药”靶点的新锐公司(定义为针对 KRAS 等知名不可成药靶点, 或使用共价抑制、别构抑制、蛋白降解、蛋白稳定等创新技术开发主要管线), 仅统计融资轮次在 B 轮及之前, 且融资金额大于 1000 万美元的融资事件。如果融资事件的货币单位不是美元, 则依据当时汇率进行换算。考虑到汇率会随时间发生变化, 融资总数仅做参考, 详细融资情况还请见附件。未符合以上条件的公司(如获得融资, 但未公布金额)未被纳入列表。

参考资料:

[1] U.S. Food and Drug Administration Approves Sotyktu™ (deucravacitinib), Oral Treatment for Adults with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Retrieved September 9, 2022, from <https://investors.bms.com/iframes/press-releases/press-release-details/2022/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Sotyktu-deucravacitinib-Oral-Treatment-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>

[2] Mirati Therapeutics Announces U.S. FDA Accelerated Approval of KRAZATI™ (adagrasib) as a Targeted Treatment Option for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with a KRASG12C Mutation. Retrieved December 12, 2022, from <https://www.prnewswire.com/news-releases/mirati-therapeutics-announces-us-fda-accelerated-approval-of-krazati-adagrasib-as-a-targeted-treatment-option-for-patients-with-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-with-a-krasg12c-mutation-301700902.html>

[3] FDA and EMA Accept Regulatory Submission for Pfizer's Ritlecitinib for Individuals 12 Years and Older with Alopecia Areata. Retrieved September 9, 2022 from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda-and-ema-accept-regulatory-submission-pfizers>

[4] Sage Therapeutics and Biogen Present Further Analyses from Phase 3 SKYLARK Study of Zuranolone in Postpartum Depression at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress. Retrieved October 17, 2022 from <https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-and-biogen-present-further-analyses-phase-3>

[5] Kymera Therapeutics Doses First Patients in Phase 1 Oncology Trials of STAT3 and IRAK1/4 Degraders KT-333 and KT-413. Retrieved June 15, 2022 from <https://investors.kymeratx.com/news-releases/news-release-details/kymera-therapeutics-doses-first-patients-phase-1-oncology-trials>

[6] Arvinas Announces ARV-471 Achieves a Clinical Benefit Rate of 38% in Evaluable Patients and Continues to Show a Favorable Tolerability Profile in its Phase 2 Expansion Trial (VERITAC). Retrieved November 22, 2022 from <https://ir.arvinas.com/news-releases/news-release-details/arvinas-announces-arv-471-achieves-clinical-benefit-rate-38>

[7] Nurix Therapeutics Announces Positive Dose Finding Data in Chronic Lymphocytic Leukemia and Advances NX-2127 to Next Phase of Clinical Development. Retrieved May 26, 2022, from <https://ir.nurixtx.com/news-releases/news-release-details/nurix-therapeutics-announces-positive-dose-finding-data-chronic>

[8] Guiley and Shokat, (2022). A small molecule reacts with the p53 somatic mutant Y220C to rescue wild-type thermal stability. Cancer Discovery, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0381>

[9] Nested Therapeutics Launches With \$125 Million Financing. Retrieved October 7, 2022, from <https://www.prnewswire.com/news-releases/nested-therapeutics-launches-with-125-million-financing-301642107.html>

[10] Samarasinghe et al., (2022). OligoTRAFTACs: A generalizable method for transcription factor degradation. RSC Chemical Biology, DOI: 10.1039/d2cb00138a

[11] Henning et al., (2022). Deubiquitinase-targeting chimeras for targeted protein stabilization. Nature Chemical Biology, <https://doi.org/10.1038/s41589-022-00971-2>

[12] Vicinitas Therapeutics Launches With \$65 Million in Series A Financing to Advance Precision Medicines to Stabilize Key Proteins to Treat Disease. Retrieved July 28, 2022 from <https://www.vicinitastx.com/news.html>

[13] ODYSSEY THERAPEUTICS ANNOUNCES OVERSUBSCRIBED \$168 MILLION SERIES B FINANCING. Retrieved October 13, 2022, from <https://odysseytx.com/news/>

[14] OMass Therapeutics Raises \$100 Million in Series B Financing to Progress Drug Pipeline in Immunology and Rare Diseases. Retrieved December 26, 2022, from <https://www.omass.com/2022/04/28/omass-therapeutics-raises-100-million-in-series-b-financing-to-progress-drug-pipeline-in-immunology-and-rare-diseases/>

[15] Septerna Launches With \$100 Million Series A Financing to Expand the Frontier of GPCR-Targeted Medicines Using the Native Complex™ Platform. Retrieved January 27, 2022, from <https://septerna.com/press-releases/septerna-launches-with-100-million-series-a-financing-to-expand-the-frontier-of-gpcr-targeted-medicines-using-the-native-complex-platform/>

[16] TRIANA Biomedicines Launches With \$110M to Unlock the Full Potential of Molecular Glues. Retrieved April 7, 2022, from <https://www.businesswire.com/news/home/20220406005125/en/%C2%A0TRIANA-Biomedicines-Launches-With-110M-to-Unlock-the-Full-Potential-of-Molecular-Glues>

[17] Bonum Therapeutics Announces a \$93M Series A Financing to Advance a Novel and Validated Class of Conditionally Active Therapies. Retrieved November 15, 2022 from <https://www.businesswire.com/news/home/20221115005420/en/Bonum-Therapeutics-Announces-a-93M-Series-A-Financing-to-Advance-a-Novel-and-Validated-Class-of-Conditionally-Active-Therapies>

[18] GluBio Completes Series A+ Financing of \$22 Million to Advance the Development of Novel TPD Drugs. Retrieved December 26, 2022, from <https://www.prnewswire.com/news-releases/glubio-completes-series-a-financing-of-22-million-to-advance-the-development-of-novel-tpd-drugs-301596564.html>

## 批准数创新高，一文看懂细胞和基因疗法最新趋势

2022 年对于全球生物医药产业来说并不容易。如果要从这特殊的一年中寻找闪光点，则一定有细胞和基因疗法的一席之地。今年在全球范围内，共有至少 8 款创新的细胞和基因疗法获批，为历年来新高。多家新锐在 2022 年获得风投融资，致力于解决细胞和基因疗法领域创新疗法开发面临的挑战。在今天的这篇盘点中，药明康德内容团队也将和大家一道回顾这一领域近期的进展，并展望这一领域的未来发展趋势。

### 目标：每年批准 20 款细胞和基因疗法

作为一类新兴的治疗模式，细胞和基因疗法自诞生起就得到了产业的厚望。几年前，美国 FDA 曾预计到 2025 年，每年批准的细胞和基因疗法能达到 10-20 个！而今年，全球共有 8 款细胞和基因疗法获批，朝着这个目标迈出了坚实的一步。

从获批的适应症上看，今年问世的基因疗法大多以治疗罕见病为主。其中不少基因疗法在各自疾病领域实现零的突破，成为针对这些疾病批准的首款基因疗法，这包括了首款直接注入大脑的基因疗法，以及首款治疗血友病 B 成人患者的基因疗法等。

值得一提的是，今年也有一款治疗膀胱癌的基因疗法获批，昭示着这一疗法类型有望突破罕见病的局限，造福更多病患。根据 FDA 的新闻稿，它也是治疗这一适应症的首款基因疗法。

再将视线切换到细胞疗法。本年度，全球首个“现货型”同种异体 T 细胞免疫疗法获批，代表了细胞疗法领域的新突破。另一款获批的细胞疗法则由传奇生物与 Janssen 共同带来。它靶向 BCMA，用于治疗多发性骨髓瘤。

### 后浪已至，未来已来

未来的突破，源自今日的创新。当前，细胞和基因疗法仍面临着递送、治疗效力、以及安全性等多个方面的挑战。针对这些瓶颈，医药产业也从未停止创新的脚步。今年取得硕果的多项进展，有望在未来转化为击败病魔的利器。

今年在这一领域最受关注的新闻之一，莫过于个性化 TCR-T 疗法的曙光了。利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术，科学家们成功改造了免疫细胞，使其能特异性识别每名患者的癌细胞，并发动集中攻击。该研究在顶级学术期刊《自然》上发表，其官方新闻也指出，这是个性化基因编辑和抗

癌细胞疗法这两大热门领域的首次交汇，有望给癌症治疗带来深远的影响。

2022年度盘点系列

## 2022年细胞和基因疗法领域获批情况

通用名 (商品名)	研发公司	药物机制	药物类型	批准日期	适应症详情
etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	uniQure; CSL Behring	导入凝血因子IX (FIX) 基因以正常表达FIX, 腺相关病毒5 (AAV5) 载体基因疗法	基因疗法	2022/11/22	用于目前使用凝血因子IX预防治疗, 或当前或既往发生危及生命的出血或反复严重自发性出血发作的血友病B成人患者
elivaldogene autotemcel (Skysona)	bluebird bio	导入ABCD1基因以生成ALD蛋白, Lenti-D慢病毒载体 (LVV) 基因疗法	基因疗法	2022/9/16	用于延缓4-17岁早期活动性脑性肾上腺脑白质营养不良 (CALD) 男孩的神经功能障碍的进展
betibeglogene autotemcel (Zynteglo)	bluebird bio	导入β珠蛋白基因生成正常血红蛋白, 基于自体造血干细胞的慢病毒载体基因疗法	基因疗法	2022/8/17	治疗需要定期输血红细胞的β地中海贫血患者
ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)	传奇生物; Johnson & Johnson	BCMA嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法	CAR-T	2022/2/28	治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者, 这些患者既往接受过三种或三种以上的治疗, 包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体
valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)	BioMarin Pharmaceutical	导入凝血因子VIII 基因以表达因子VIII, 腺相关病毒5 (AAV5) 载体基因疗法	基因疗法	2022/8/24	治疗严重血友病A成人患者, 这些患者没有携带凝血因子VIII抑制物或针对腺相关病毒5 (AAV5) 抗体的病史
eladocogene exuparvovec (Upstaza)	PTC Therapeutics	导入DDC基因以表达芳香族L-氨基酸脱羧酶, 腺相关病毒2 (AAV2) 载体基因疗法	基因疗法	2022/7/20	治疗18个月以上芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏症 (AADCD) 患者
nadofarogene firadenovec (Adstiladrin)	FerGene	导入编码干扰素α2b的转基因递送至膀胱壁细胞以表达干扰素α-2b蛋白, 基于不能复制的腺病毒载体的基因疗法	基因疗法	2022/12/16	治疗对卡介苗 (BCG) 无应答的高风险非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 患者。这些患者携带原位腺癌 (CIS), 可能携带或不携带乳头状肿瘤
tabelecleucel (Ebvallo)	Atara Biotherapeutics; Pierre Fabre	以人类白细胞抗原 (HLA) 限定的方式靶向受EBV感染细胞, 现货型同种异体T细胞免疫疗法	现货型同种异体T细胞免疫疗法	2022/12/20	治疗EB病毒 (EBV) 相关的移植后淋巴增殖性疾病 (EBV+PTLD)

数据来源: 依照公开资料整理; 即刻药数

版权声明: 本图片版权为药明康德所有, 未经授权不得转载、裁剪或利用其他方式使用本图片;

免责声明: 药明康德内容团队专注介绍全球生物医药健康研究进展。本图片仅作信息交流之目的, 图片中观点不代表药明康德立场, 亦不代表药明康德支持或反对。本图片也不是治疗方案推荐。如需获得治疗方案指导, 请前往正规医院就诊



▲ 8款细胞和基因疗法在2022年得到FDA或欧盟委员会的批准 (药明康德内容团队制

图)

另一项发表在《科学》上的研究同样值得关注。该研究使用创新的 mRNA 技术，直接在小鼠体内生成 CAR-T 细胞。这也有望解决离体细胞疗法在制造工艺方面的挑战。同期的一篇观点文章指出，它使得个性化免疫疗法向着易获取、廉价的方向，迈出了重要一步。

此外在今年底，细胞疗法也与单碱基编辑擦出了完美的火花。一名患有 T 细胞急性淋巴细胞白血病的小女孩在用尽了所有的治疗方案后，接受了一种特殊 CAR-T 疗法的治疗。这种疗法采用了单碱基编辑技术，去除了 T 细胞表面的一些特定蛋白，使其能在精准攻击癌细胞的同时不会“自相残杀”。截至目前，这名幸运的小患者已经半年不受癌症的侵扰。主导这项疗法背后的团队也期望将其疗法尽快应用于临床。

除了让细胞疗法“如虎添翼”，基因编辑疗法在 2022 年也迎来了临床应用的新机遇。今年，一款治疗高血脂的单碱基编辑疗法进入临床，完成首名患者给药。这不仅是单碱基编辑疗法的突破，也是使用这一工具治疗常见疾病的新尝试。正如不少行业媒体所言，这是基于 CRISPR 的基因编辑技术用于治疗常见病迈出的重要一步。

#### 布局未来，投资人看好哪些方向？

细胞和基因疗法的未来发展趋势将是如何？在今年的投融资趋势中，我们或许可以管中窥豹，得见一二。在 2022 年，细胞和基因疗法领域共有 95 起融资事件，涉及 94 家新锐公司（有一家公司同年获得两轮融资），总计获得 43.6 亿美元融资。

从这些新锐公司的技术平台上看，其核心技术均剑指制约领域发展的诸多瓶颈。在所有的公司中，数目最多的当属专注于开发专有载体的新锐，体现基因疗法的递送依然是行业中最关注的问题。在传统的 AAV、腺病毒、慢病毒和脂质纳米颗粒之外，这些新锐有的在开发全新的病毒载体，以求实现精准的组织递送，或是大幅扩大递送的载荷；而有的在打造创新的非病毒载体，使用超声等手段实现基因疗法的特异性递送。

另外一些新锐则期望突破细胞疗法制造的瓶颈。比如 Capstan Therapeutics 利用前文中提到的技术，正在致力打造体内细胞疗法。该公司的平台利用脂质纳米颗粒（LNP）将 RNA 递送至生物体内的细胞中，实现体内细胞重编程，并将它们转化为治疗性细胞产品（如 CAR-T）。今年 9 月，该公司获得 1.02 亿美元的 A 轮融资。

除此之外，还有一些新锐公司期望拓展细胞疗法的治疗范围，治疗癌症之外的自身免疫等疾病，或使用逻辑门控增强细胞疗法的效力以及疗法的持久性。它们同样获得了投资者们的青睐。

## 结语

以细胞和基因疗法为代表的创新疗法，变革了传统的医学模式，让许多罹患致命性疾病的患者看到了新的希望。经过数年间的发展，这一领域的发展已初具规模，但依旧面临着多方面的挑战。2022 年，细胞和基因疗法领域风起云涌，各方新秀轮番登场：细胞和基因疗法在监管获批，以及科学转化方面取得了不俗的进展，其发展创新活力也吸引了不少投资者的看好。我们也期待这些新锐公司凭借各自的技术创新来解决领域内现有的挑战，带来崭新未来。

(本文于 2022-12-27 发表于药明康德微信公众号)

**分析方法论：**本次统计包括 2022 年 1 月 1 日~12 月 19 日发布投融资新闻的细胞和基因疗法新锐公司（细胞疗法，基因疗法，基因编辑技术为主要管线），仅统计融资轮次在 B 轮及之前，且融资金额大于 1000 万美元的融资事件。如果融资事件的货币单位不是美元，则依据当时汇率进行换算。考虑到汇率会随时间发生变化，融资总数仅做参考，详细融资情况还请见附件。未符合以上条件的公司（如获得融资，但未公布金额）未被纳入列表。

### 参考资料：

[1] FDA Approves First Gene Therapy to Treat Adults with Hemophilia B, Retrieved Dec 25th, 2022, from <https://www.businesswire.com/news/home/20221116005426/en/>

[2] Bluebird Bio Receives EC Approval For SKYSONA™ (Elivaldogene Autotemcel, Lenti-D™) Gene Therapy For Patients Less Than 18 Years Of Age With Early Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD) Without Matched Sibling Donor. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-receives-ec-approval-skysonatm-elivaldogene>

[3] bluebird bio Announces FDA Approval of ZYNTEGLO®, the First Gene Therapy for People with Beta-Thalassemia Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.businesswire.com/news/home/20220817005667/en>

[4] CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucl) Granted Conditional Approval by the European Commission for the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.businesswire.com/news/home/20220525005944/en>

[5] First Gene Therapy for Adults with Severe Hemophilia A, BioMarin's ROCTAVIAN™ (valoctocogene roxaparvovec), Approved by European Commission (EC). Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.prnewswire.com/news-releases/first-gene-therapy-for-adults-with-severe-hemophilia-a-biomarins-roctavian-valoctocogene-roxaparvovec-approved-by-european-commission-ec-301611980.html>

[6] Upstaza™ Granted Marketing Authorization by European Commission as First Disease-Modifying Treatment for AADC Deficiency. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.prnewswire.com/news-releases/upstaza-granted-marketing-authorization-by-european-commission-as-first-disease-modifying-treatment-for-aadc-deficiency-301589884.html>

[7] FDA Approves First Gene Therapy for the Treatment of High-Risk, Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-first-gene-therapy-for-the-treatment-of-high-risk-non-muscle-invasive-bladder-cancer-301705468.html>

[8] Atara Biotherapeutics' Eballo™ (tabelecleucl) Receives European Commission

Approval as First Ever Therapy for Adults and Children with EBV+ PTLD. Retrieved Dec 24th, 2022 from <https://investors.atarabio.com/news-events/press-releases/detail/301/atarabiotherapeutics-ebvallo-tabelecleucel>

[9] CRISPR cancer trial success paves the way for personalized treatments, Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03676-7>

[10] Base editing: Revolutionary therapy clears girl's incurable cancer. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.bbc.com/news/health-63859184>

[11] Verve Therapeutics begins human tests of first 'base editor,' aiming at heart disease. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.statnews.com/2022/07/12/verve-therapeutics-begins-human-tests-of-first-base-editor/>

[12] Edits to a cholesterol gene could stop the biggest killer on earth. Retrieved Dec 24th, 2022, from <https://www.technologyreview.com/2022/07/12/1055773/crispr-gene-editing-cholesterol/>

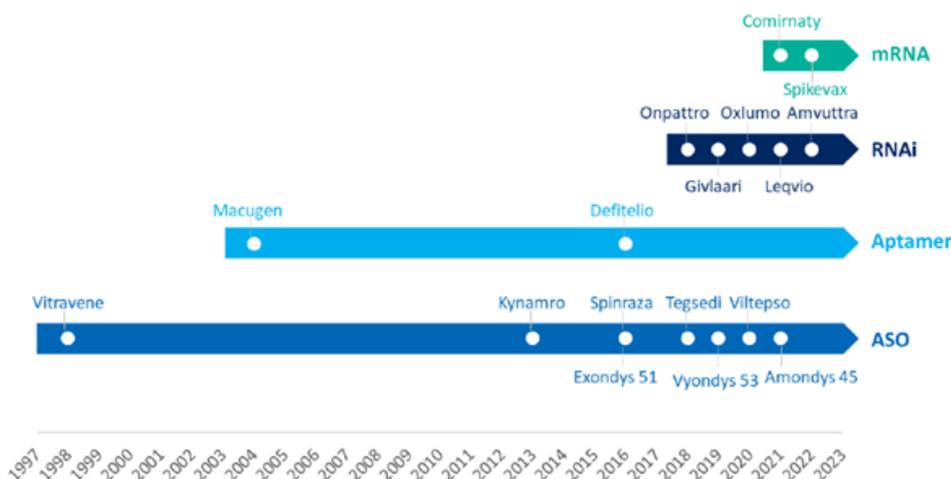
[13] Vaccine-like mRNA injection can be used to make CAR T cells in the body. Retrieved Dec. 24th, 2022 from <https://www.eurekalert.org/news-releases/939267>

[14] Capstan Therapeutics Launches with \$165 Million to Deliver on the Clinical Promise of Precise In Vivo Cell Engineering , Retrieved Dec. 24th, 2022 from <https://www.capstantx.com/capstan-therapeutics-launches-with-165-million-to-deliver-on-the-clinical-promise-of-precise-in-vivo-cell-engineering/#js-accept-cookies>

## RNA 疗法时代，谁能成为产业“新宠儿”？

最近几年，RNA 疗法领域呈现爆发趋势——仅在过去的 5 年里，就有 11 款 RNA 疗法获得 FDA 批准，这一数字甚至超过了此前获批 RNA 疗法的总和！与传统疗法相比，RNA 疗法只要知道目标靶点的基因序列，就能以较高的成功率快速开发出针对性的疗法。而另一方面，大部分 RNA 疗法仍然只能用于治疗罕见疾病，且此类疗法的开发依旧面临疗法持久性、安全性和递送等方面的多重挑战。多家新锐在 2022 年获得风投融资，致力于解决 RNA 领域新药开发面临的挑战。

在今天这篇文章里，药明康德内容团队将回顾 RNA 疗法领域在过去一年中的进展，并与读者一起展望这一新兴领域的未来。



### ▲ 11 款 RNA 疗法或疫苗在过去 5 年里得到 FDA 的批准（药明康德内容团队制图）

#### 从罕见病到常见病，多点开花

新冠疫情中，mRNA 疫苗横空出世，得到了产业的广泛关注。而在传染病疫苗的开发上获得突破之后，横亘在 mRNA 技术面前的另一大挑战便是扩大应用范围，用于更多疾病的治疗和预防。

其中，个体化癌症疫苗是 mRNA 技术的重要应用领域，我们也在今年看到了多款癌症疫苗的积极临床结果。就在这个月，Moderna 和默沙东联合开发的个体化癌症疫苗与 PD-1 抑制剂 Keytruda 联用，将 III、IV 期黑色素瘤患者在肿瘤完全切除后的复发或死亡风险降低 44%（相较 Keytruda 单药治疗）。新闻稿指出，这是 mRNA 癌症疫苗首次在随机临床试验当中展现治疗黑色素瘤的效力，是 mRNA 癌症疫苗开发的标志性事件。

此外，mRNA 疫苗也能提升细胞疗法的治疗效果。譬如 BioNTech 的一项研究指出倘若先给患者输注低剂量的 CLDN6 靶向 CAR-T 疗法 BNT211，再注射编码 CLDN6 的 mRNA 疫苗，就能通过在抗原呈递细胞表面表达 CLDN6，刺激体内 CAR-T 细胞的扩增，从而增强抗癌效果。初步结果表明，在 5 名接受联合治疗的患者中，4 名患者获得部分缓解，比例达 80%。

mRNA 疗法之外，寡核苷酸疗法和 RNAi 疗法也在拓展疾病范围中取得了不俗的结果。在慢性乙肝的治疗上，有近 30% 的患者在使用 GSK 与 Ionis 联合开发的反义寡核苷酸疗法 bepirovirsen 达 24 周后，体内检测不出乙肝表面抗原和乙肝病毒 DNA。甚至有些患者在停止接受治疗后 24 周时，体内仍然检测不到这些乙肝的标志物。

无独有偶，Vir Biotechnology 和 Alnylam 联合开发的 RNAi 疗法 VIR-2218 与干扰素  $\alpha$  联用，在 2 期临床试验中，同样让约 30% 的慢性乙肝患者体内检测不到乙肝表面抗原（HBsAg）。此外，这些患者体内产生了抗乙肝蛋白的抗体，显示出免疫系统的积极反应。综合这些结果，业界指出 RNA 疗法可能是功能性治愈乙肝的关键。

这可能只是 RNA 疗法用于常见疾病的一个开端。依照 Alnylam 公司的研发管线，其还在开发治疗高血压、阿尔茨海默病，非酒精性脂肪性肝炎的 RNAi 疗法，未来值得期待。

### 突破 RNA 疗法递送瓶颈

RNA 疗法的递送是限制其应用的瓶颈之一，科学家们也在开发多种技术，以求将 RNA 疗法特异性递送到肝脏以外的器官和组织。

潜在的方法之一是将治疗用的 RNA 与具有组织特异性的分子“绑定”在一起，譬如近日 Avidity Biosciences 宣布其技术平台可将单克隆抗体与寡核苷酸进行偶联，将 siRNA 有效地送到骨骼肌中。新闻稿指出，这是首次 siRNA 能够成功靶向递送至人类的肌肉组织内，是 RNA 治疗领域的一大突破。

抗体偶联技术之外，多家开发脂质纳米颗粒（LNP）的公司也在对此类载体“升级换代”。比如 ReCode Therapeutic 使用其独有的选择性器官靶向 LNP 技术（SORT），将多种不同 RNA 疗法类型递送到肺部、脾脏、肝脏等器官中。今年，该公司宣布完成 2 亿美元的 B 轮融资，辉瑞、拜耳、安进、赛诺菲等多家大药企的风投部参投。同样在今年获得 2500 万美元 A 轮融资的 Kernal Biologics 也在开发不在肝脏中累积，而是能将 mRNA 递送到大脑或特定肿瘤等靶标细胞所在组织的 LNP。

今年闪亮登场的 Orbital Therapeutics 也将 RNA 疗法的递送作为重点开发方向。通过将 RNA 技术和递送机制进行整合，该公司期待构建一个独特的 RNA 技术平台，延长创新 RNA 疗法的持久性和半衰期，并且将它们递送到多种不同的细胞和组织类型中。

### 全新 RNA 疗法类型应运而生

依据药明康德内容团队的数据库，截至今年 12 月 21 号，在 RNA 疗法领域，已经有 31 起早期融资事件（详见文末方法论），涉及 30 家新锐公司（有一家公司先后获得两次融资），总融资金额达到 17.4 亿美元。对于这些公司的分析表明，投资者们更看好那些有望解决 RNA 疗法诸多挑战的新锐，以求充分实现 RNA 疗法的潜力，造福更多病患。

而那些开发全新 RNA 疗法类型的新锐公司们应运而生。与传统的寡核苷酸、RNAi 或是 mRNA 不同，这些公司所开发的新型 RNA 分子类型，有望突破现有疗法的瓶颈。

环形 RNA 是产业关注的热点之一。一家名为 Orna Therapeutics 的新锐公司所开发的环形 RNA 技术与线性 mRNA 相比，能够避免被先天免疫系统和核酸外切酶识别，不但显著降低了免疫原性，而且具有更高的稳定性。此外，与线性 RNA 相比，环形 RNA 折叠产生的构象更为小巧，使用同样的 LNP 可以装载更多的环形 RNA，提高 RNA 疗法的递送效率。这些特点有助于提高 RNA 疗法的效力和持久性。

今年，该公司完成 2.21 亿美元的 B 轮融资，还与默沙东达成高达 35 亿美元的研发合作。此外，Orna 还利用环形 RNA，在动物体内直接生成 CAR-T 疗法，完成了概念验证。

环状 RNA 之外，自扩增 mRNA (samRNAs) 技术也受到了投资者的青睐。这种技术基于 RNA 病毒的自我扩增机制，可以在细胞质中诱导 samRNA 序列的复制，延长 mRNA 疗法的表达动力学，从而降低给药的频率。与传统线性 mRNA 相比，samRNA 能够在剂量降低约 10 倍的情况下维持相似的蛋白表达水平。今年，侧重这一领域发展的 RNAimmune 获得 A 轮 2700 万美元的融资。

tRNA 技术同样值得期待。基于 tRNA 的疗法可以在细胞生成蛋白质的时候，“无视”错误出现的终止密码子，从而生成正常的全长蛋白。由于终止密码子的类型远不如相关疾病那么多，tRNA 疗法具有开发一种疗法，就能治疗多种疾病的潜力。今年，主打 tRNA 疗法的 hC Bioscience 在 A 轮融资中累计获得 4000 万美元。

### 结语

作为一种新兴治疗模式，RNA 疗法在近年来取得了快速发展，多款疗法获批。从产业的最新进展可以看出，RNA 疗法新锐们正在拓展此类疗法所能治疗的疾病范围，攻克靶向递送的种种瓶颈，并开发出新型 RNA 分子，克服现有疗法在效力和持久性等方面的多重挑战。在这个崭新的 RNA 疗法时代，这些新锐公司可能成为未来几年的产业焦点。

（本文于 2022-12-26 发表于药明康德微信公众号）

分析方法论：本次统计包括 2022 年 1 月 1 日~12 月 23 日发布投融资新闻的 RNA 新锐公司（定义：主要研发对象为基于 RNA 的药物），仅统计融资轮次在 B 轮及之前，且融资金额大于 1000 万美元的融资事件。如果融资事件的货币单位不是美元，则依据当时汇率进行换算。考虑到汇率会随时间发生变化，融资总数仅做参考，详细融资情况还请见附件。未符合以上条件的公司（如获得融资，但未公布金额）未被纳入列表。

## 奇迹 or 契机？细胞与基因疗法的破局之道

长达十多年的无癌生存，意味着已经完全临床治愈，这是广大患者所期待的生命奇迹。作为世界上第一个接受 CAR-T 细胞疗法的孩子，曾患致命性白血病的 Emily 现已无癌生存 11 年，成为生物医药里程碑的真实印证。

而以 CAR-T 为代表的细胞与基因疗法（CGT）也在近年来迅速发展为医药健康产业炙手可热的领域：它使人类能够以一种全新的范式，有效治疗乃至治愈非常棘手的疾病，让成千上万像 Emily 一样的患者改写自己的生命故事，也一次又一次鼓舞了全世界为攻克疾病不断寻找新疗法的研发人员们。在可预见的未来，仅 2023 年就有多达 16 款全新的细胞或基因疗法有望在全球获批，将为更多患者带来“长久治愈”的可能。

### 聚力合作，推动产业创新

一项突破性疗法从诞生走向成熟，往往会改写生物学的发展脉络。但不容忽视的是，细胞与基因疗法在技术、产能、商业化等方面仍存在拖慢进展的因素，克服现存的挑战，才能催生真正的变革。

细胞与基因疗法是“活的药物”，对生产环境的细微变化高度敏感，其工艺开发的难度也相应地比传统药物高出几个数量级。

以 CAR-T 疗法为例，该技术要从患者的血液中分离出免疫 T 细胞，经过工程化改造和数量扩增，重新输回患者体内，让 T 细胞通过识别并攻击特定的癌细胞，达到治疗肿瘤的目的。这一提取-改造-回输的过程，便涉及质粒、病毒、细胞三个不同对象，所需的培养、纯化、测试等工艺均不尽相同。

对很多创新生物医药企业而言，将 CGT 研发成果推向市场是一项艰巨的工作，既要满足繁复的工艺流程、居高不下的生产成本，还面临法规监管、工艺放大的稳定性和一致性、风险控制等诸多方面的挑战。

可喜的是，产业正向着一个更高效的模式努力。在新一代 CGT 疗法开发中，CTDMO（Contract Testing, Development and Manufacturing Organization）平台已成为产业合作创新的重要力量。

细胞和基因疗法公司+CTDMO 强强联合的模式，使得研发企业能够保持相对轻量型的运营管理，更专注于核心药物的研发和创新，而规模化的测试、部分生产环节可以交给更加专业的 CTDMO 合作伙伴，以形成产业化优势，提升效率，降低成本，提升患者可及性。

作为药明康德旗下专注于细胞和基因疗法的 CTDMO 平台——药明生基（WuXi ATU）是全球少数“一站式”实现不同检测开发、生物安全、病毒清除和最终药物放行等测试环节的平台之一，不仅可以提高研发和工艺放大优化的效率，降低样品消耗率和多次转运所造成的不稳定性，更有利于完善把控工艺放大各环节的风险点，帮助开发者大幅缩短整个上市周期。

针对个性化治疗极高的质控要求，CGT 疗法不但需要 QbD（Quality by Design）的理念，同样依赖于独特的评估体系进行测试和表征。值得一提的是，药明生基在多年前就建立了内部分析和测试能力，能够表征复杂的病毒、细胞和生物用品，致力于攻克业界公认的难题。

药明生基内部搭建了 4 种测试能力，包括放行测试、脉冲控制测试和生物安全测试等，既可为全球合作伙伴提供平台化、标准化的测试服务，也可满足定制化测试的需求。在药明生基，单个基地内就能完成开发、生产、测试工作，避免了物料转运带来的不稳定性，有利于完善把控工艺放大各环节的风险，更大幅缩短了 vein-to-vein（静脉到静脉）的时间周期，满足全球合作伙伴 CGT 药物快速放行的实际需求。

对此，药明生基首席商务官陈琪博士有着深刻的行业见解：“在 CGT 行业，检测及放行能力深度影响着创新疗法开发的进程和最终药物的安全性与有效性。药明生基自身拥有的完备检测体系，是我们非常核心的技术优势之一。”

### **突破瓶颈，赋能研发之梦**

大规模生产是创新疗法应用的关键，却也是整个行业亟待攻克的瓶颈。

在“自体型”细胞疗法中，单个批次的生产只能用于一位患者的治疗，耗时也较长，通常需要 18-30 天，进一步限制了患者的可及性。

然而，有很多病情严重的患者，其体内健康的免疫细胞数量本就已不多，身体状况也不适合进行进一步的工程化改造。即便完成了改造，也有很多患者等不起长达数周的生产过程。

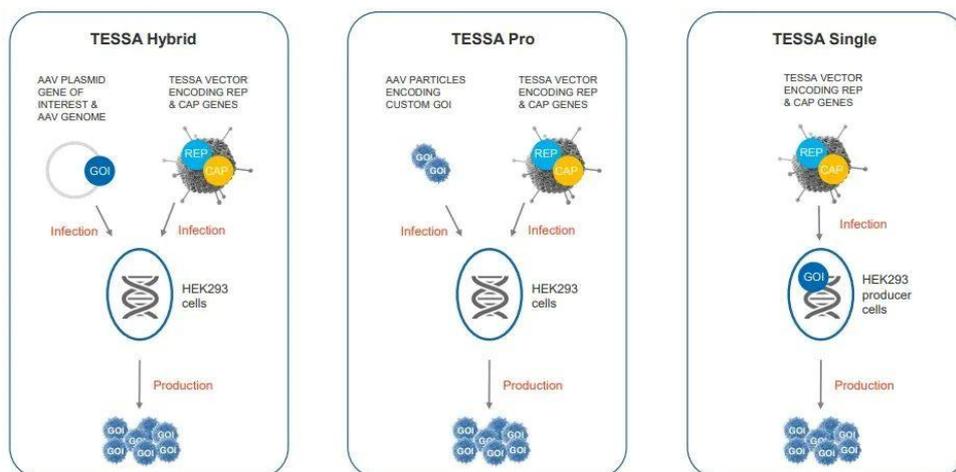
许多生物技术公司正在研究“通用型”（也叫“现货型”）细胞疗法。这种疗法由健康人的免疫细胞制造，通用于更加广泛的特定人群，且如同常规的注射药品一样，能够预先大批量生产。

患者一旦需要，可以及时进行治疗，不必经历漫长等待。如药明生基赋能的美国生物技术公司 Wugen 的新型免疫细胞疗法 WU-NK-101 近日也进入人体临床试验，该疗法已经被美国 FDA 授予了用于治疗 AML（复发或难治性急性髓系白血病）的孤儿药资格。

当“通用型”的理想场景照进现实，CGT 领域无疑会迎来一个新的高速增长。那么，如何在保证品质的前提下，实现单批次产能的有效提升？

聚焦合作伙伴不同的研发生产需求，药明生基一方面在细胞疗法的开发上前瞻性布局了自动化和生产过程的一体化集成，提高细胞产品的稳定性、一致性，降低生物污染风险，推动细胞产品生产更加高质量、低成本和个性化。“自体细胞疗法面临较长的等待和治疗周期，如果没有自动化，一家细胞治疗公司每年可能只能至多惠及 1 万名患者，但有了自动化，这一数字将有望提升至超过 10 万。”药明生基总裁兼首席技术官 David Chang 表示。

另一方面，药明生基不断拓展平台的技术能力，以攻克大规模生产病毒载体的挑战。其所拥有的新一代载体生产工艺——TESSA™技术（Tet Enabled Self Silencing Adenovirus），可以将 AAV（腺相关病毒）载体产率提升 30-40 倍，实心率可以达到 95%，从 DNA 到 IND 开发流程能够在 12 个月内完成，且生产规模可以革命性地跃升至 2000L，有望通过一个批次生产，可供更多患者治疗。截至目前，药明生基能够提供三种技术平台 TESSA Hybrid、TESSA Pro 和 TESSA Single，满足全球合作伙伴不同的 AAV 生产需求。此外，Lenti Stable 细胞系则能够助力 LVV（慢病毒载体）的大规模生产。



通过不断探索创新科技，药明生基不仅能够帮助全球创新合作伙伴，使其距离“现货型”细胞与基因疗法的问世更近一步，也持续助力全球 CGT 开发者突破病毒载体的产能瓶颈，降低 CGT 生产成本，从而改善患者可及性。

## 全球布局，释放无限潜能

通常，CGT 药物临床阶段供应量在几十至一百人左右，但进入商业化阶段，其需求量可增加数十倍，对生产端造成很大压力。

与此同时，CGT 药物对调配时效性有着很高要求。单从运输角度来看，大多数 CGT 药物需要在 $-80^{\circ}$  至 $-180^{\circ}$  C 的温度下储存，否则存在降解的风险。以自体 CAR-T 药物为例，必须在极短时间内严控温度运输，并确保身份链和监管链完整。如果涉及不同国家及地区的远距离运输，成本又会大幅增加。

面对合作伙伴日益增长的需求，药明生基积极布局，在过去几年高效推进产能的全球化，分别在美国、英国、中国以及新加坡 4 个国家设立了基地。David Chang 博士表示，“这些基地各有独特的价值定位，又能够紧密协同，赋能全球客户加速细胞与基因治疗产品的研发和生产进程，最终造福全球病患。”

其中，位于英国牛津的 OXGENE 是“创新中心”，专注于创新研发，特别是在病毒载体设计优化，以及开发新的生产技术方面，已经取得了诸多突破性成果。位于美国和中国的基地专注于开发和生产 (D&M)，美国费城基地可以提供独立的细胞和基因治疗测试服务，中国无锡基地更专注于提供 CGT 产品，并能提供独特的质粒载体。费城基地首席运营官 RJ Fitch 对各基地的协同合作感受深刻，“通过全球合作网络的联动，我们能够以更快的速度为客户提供更优质的服务。即使客户有更紧急的需求，但某个基地一时‘腾不出’产能，我们也能快速将生产安排在全球其他基地进行，避免由于场地原因造成项目延迟。”

就在去年，药明生基先是在 4 月与新加坡科技研究局 (A\*STAR) 开展合作，以促进细胞和基因疗法领域的科研创新，同时建立联合人才发展计划，为行业培养下一代 GMP 生产领域的科学家和工程师；又于 7 月宣布在新加坡建立研发和生产基地，进一步夯实全球化运营网络。

据陈琪博士介绍，“新加坡的细胞治疗 GMP 中心会以商业化生产为主，预期在 2026 年建好首期。新加坡的产能建造以及落地将会更好地帮助我们在亚太地区赋能客户和病患的需求，将完全与我们美国、中国基地一样，在同一个质量体系下，执行生产以及检测放行，成为我们全球生产网络中重要的组成部分。”

## 畅想未来，引领产业变革

近日，药明生基战略合作伙伴德国基因治疗公司 ViGeneron GmbH (ViGeneron) 一款潜在的

革命性基因疗法产品 VG901 通过欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 临床试验申请。药明生基 CTDMO 平台赋能 VG901 从开发直至临床获批, 该产品适应症为 CNGA1 相关的视网膜色素变性症 (Retinitis Pigmentosa, RP), 目前业内尚无相关治疗药物获批上市。

作为一类全新的治疗模式, 细胞和基因疗法大批进入临床应用的时间并不久。但就是在这短短几年里, 许多生物医药公司勇敢涉足这一少有人走过的领域, 为患者们带来了生命的希望。

现已问世的 CGT 主要集中于血液肿瘤或罕见病领域, 而实际上, “实体瘤患者的数量是非实体瘤的几十上百倍, 如果有可靠、可及的疗法, 这将对每年数十万的患者群体产生巨大的价值。” David Chang 博士指出, “为了助力这些疗法的研发和生产, 药明生基也在提前准备, 建立面积更小、周转更快、自动化程度更高的生产平台, 赋能实现针对实体瘤或自身免疫性疾病的细胞疗法的突破, 让创新疗法的生产稳定可靠、且更加可及。”

对药明生基而言, 2023 年会是里程碑式的一年, 有四个潜在的商业化项目正在推进。这意味着药明生基将实现从赋能临床产品到赋能商业产品的重大跨越。

科学突破不仅影响着新兴疗法的下一步, 更可能重塑治疗格局。畅想不远的未来, 陈琪博士对 CGT 的前景充满信心: “行业的发展很可能会超出我们的想象。” 在她看来, 该领域 3~5 年内可能会发生很多的合作, 促进创新技术更加可及。比如, 基于 AAV/LVV 相关的体内治疗, 有望走向商业化。“药明生基会拥抱新技术, 更多地和客户进行一些项目早期的合作, 不断对市场一些新技术进行前期的切入。”

我们期待, 细胞与基因疗法终将逾越现有的障碍, 发挥全部的潜能, 让一次治疗、长久有效、潜在治愈的未来, 真正来到每一位患者的身边。

(本文于 2023-09-06 发表于药明康德微信公众号)

## 人物访谈

### 清华大学俞立教授领衔创立，天使轮融资超亿元，迈格松生物有何特色？

2023年7月25日，创新药初创公司北京迈格松生物科技有限公司(Migrasome Therapeutics, 下称“迈格松生物”)宣布完成超亿元天使轮融资。天使轮融资由中关村协同创新基金、中关村启航基金共同领投，融资所得资金将用于推动基于迁移体生物学的药物递送平台及迁移体相关药物开发。这一消息引起了业界对迈格松生物这家新锐公司的关注。

公开资料显示，迈格松生物成立于2022年4月，由清华大学生命科学院俞立教授领衔创立。该公司的主要研究对象是——迁移体，这是俞立教授团队在2012年首次发现并命名的一种全新细胞器。迁移体的发现于2015年在Cell Research上发表后，俞立教授团队系统性地研究了迁移体的形成机制和生理功能。目前，迈格松生物正在基于俞立教授团队在该领域的创新发现，开发基于迁移体生物学的药物递送平台和基于迁移体生物学的创新药物。2023年5月，迈格松生物宣布加入罗氏中国加速器，以加速推动迁移体相关的药物研发。



图片来源：迈格松生物提供，药明康德内容团队制作

那么，迁移体到底是什么？它与疾病的发生有着怎样的关联？基于迁移体开发的药物递送平台和药物都有哪些潜力？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了清华大学生命科学院教

授、迈格松生物科学创始人俞立教授。俞立教授在北京大学取得博士学位，后在美国国立卫生研究院从事博士后研究工作，于 2008 年受聘为清华大学生命科学学院教授。他作为通讯作者在 Science、Cell、Cell Research、Nature Cell Biology、Dev Cell 等国际顶尖科学杂志发表多篇文章。俞立教授团队围绕迁移体的形成机制和生物学功能进行了深入、系统地研究，这也是迈格松生物创立的科学基础。

**药明康德内容团队：首先祝贺迈格松生物完成超亿元天使轮融资。在您看来，迈格松生物的哪些核心优势吸引了投资机构的关注？**

**俞立教授：**我个人觉得是原创性。迈格松生物致力于推动基于迁移体生物学的药物递送平台和迁移体相关的药物开发。迁移体生物学是我的实验室率先发现，在过去十年中我们对迁移体进行了系统、深入地研究，认识到迁移体生物学的转化潜力。迈格松生物是一家真正拥有底层生物学发现能力的公司，我们做的都是一些原创性的研究工作，我个人认为这是投资人看好我们的一个核心因素。

**药明康德内容团队：“迁移体生物学”是个很新的概念，能否介绍下迁移体在人类疾病发生中的作用？以及这项新发现在药物开发领域有哪些潜在的应用场景？**

**俞立教授：**迁移体是我们团队经过十余年的研究发现的一种全新的细胞器。具体而言，它是细胞迁移过程中产生出的一种膜性细胞器。在显微镜下，快速移动的细胞身后拖动大量长长的丝状线条，被称为“收缩丝”。收缩丝末端和交叉点上不断地会生长出一些大型囊泡结构，这些囊泡结构就是迁移体。理论上，会动的细胞基本都有迁移体。例如，迁移能力很强的中性粒细胞就会产生大量的迁移体。

随着细胞类型、状态的差异，迁移体会包含不同丰富多样的内含物，介导包括胚胎发育、免疫反应、癌症转移等在内的多种关键的生理过程，是体内天然信号递送系统。信号递送系统通常都和疾病的发生、发展过程密切相关。我们已开展的研究显示，在正常生理条件下和病理条件下，迁移体的表达水平是不一样的，迁移体的过多产生会导致一些疾病的发生。基于这些发现，我们认为可以把迁移体当作一个靶点，利用小分子或者大分子来抑制迁移体的产生的水平，就有望治疗一些疾病。目前，基于迁移体的药物开发还处于早期。从已有的生物学研究来看，这类药物比较有潜力用于治疗免疫系统疾病和肿瘤。另一方面，由于迁移体是细胞进化出来的一个天然的信号传递系统，因此也可以把它当作药物递送系统。

**药明康德内容团队：基于迁移体生物学的创新药开发面临的挑战主要有哪些？迈格松生物的整体开发策略是什么？目前都取得了哪些进展？**

**俞立教授：**主要的挑战在于迁移体生物学比较新，没有相关经验可以借鉴。从 2015 年首篇关于迁移体的文章面世到现在也才 8 年时间，虽然目前已有很多实验室加入到迁移体的研究队列，但我们对该领域的了解还只是冰山一角，还有很多未知的东西等着我们去探索。因此，我们在开发迁移体靶向药物的过程有点像“一边造飞机，一边开飞机”，挑战还是蛮大的。

迈格松生物整体的开发策略可以归纳为“3R”。第一个“R”是 READ，即基于迁移体的疾病解析。迁移体是机体正常生理的一部分，但在病理条件下，它的数量、组成都会变化。因此，我们希望通过迁移体进行分析，找到与一些重要疾病相关的生物标记物。在这方面，我们进展的还比较顺利。目前团队已找到了从血液里高度纯化迁移体的方法，并开始和多家医院开展合作，通过病人的样品寻找生物标记物。

第二个“R”是 RECTIFY，即纠正迁移体异常。在过去 10 年中，我们对迁移体的产生机制进行了深入、系统地研究，目前我们已经找到了一些调控迁移体产生的关键分子，并揭示了相关的分子机制。这些工作为开发抑制或促进迁移体产生的化合物奠定了基础。相关工作正在推进中，但整体还处于比较早的阶段。

第三个“R”是 REBUILD，即改造迁移体进行药物递送。这是迈格松生物目前进展最快的一个方向。药物递送系统是用于控制药物的释放、靶向以及体内吸收的材料或装置。新一代药物递送系统旨在解决不同细胞种类的靶向给药、克服复杂生物屏障（如血脑屏障）以及提高复杂药物（如核酸）递送效率。迈格松生物基于迁移体这一自然界的高效递送系统的生物学特性设计开发了工程化迁移体递送技术平台，该平台具有生物相容性高、容量大、靶向性高、低毒性、生产难度低、产量高等特点，可用于递送小分子药物、大分子药物、抗原等物质。目前我们正在基于工程化的迁移体疫苗平台开发肿瘤疫苗，并观察到了一些初步的积极数据。

**药明康德内容团队：创业以来，您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？你们计划如何解决？**

**俞立教授：**创业的确不是一件容易的事。我觉得自己比较幸运，在创业过程中遇到了罗川先生，他是迈格松生物的共同创始人兼首席运营官，在创立公司及上市公司运营、产品商业化方面拥有 20 多年经验，因此迈格松生物的运营和管理工作主要由他负责。我作为公司科学创始人，主

要负责公司科研方面的工作。一年多来，我也是颇有感触。管理公司的团队要比管理实验室复杂的多，我目前也是正在学习、调整过程中，希望自己以后可以做得更好。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？**

**俞立教授：**我对中国医药未来的创新趋势是非常看好的。我将从大学教授的视角来分享一点个人的看法。过去这些年，得益于政策的引导和支持，中国高校和科研院所对基础生物学研究也越来越重视，不仅培养了许多优秀的科研人才，也在基础研究领域取得了许多进展，这些都为创新药的开发奠定了基础。另外，从我与投资人接触的过程来看，投资界对于原创新药的开发还是很支持的。因此，我认为中国未来的创新药研发会是百花齐放的景象，同时原创新药的比例会越来越高。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到贵公司致力于的原创新药研发领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**俞立教授：**合作是非常重要的。对于原创新药的研发，尤其需要产学研间的相互合作。在迈格松生物，我们也非常重视合作。例如：在科学研究方面，我们已与清华大学的相关实验室进行合作；在产业化方面，我们已加入了罗氏中国加速器，希望可以借助罗氏中国加速器的资源和力量来加速开发基于迁移体的药物递送平台和免疫及肿瘤领域的创新药物。展望未来，我们可能会考虑和大型药企等合作。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**俞立教授：**我觉得 10 年后可能会谈论的话题有很多。一是基础研究的发展和人才的培育，届时我们应该会讨论中国的基础研究在过去十年里都发生了哪些变化，取得了哪些研究成果，培育了哪些人才，以及有哪些研究真正转化成了造福病患的新药等等。二是生物医药产业界的变化，是否有与科研界发展相配套的产业体系。三是投融资环境的变化。四是监管政策的变化。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的科学家和创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**俞立教授：**从促进创新的角度，我认为目前的科研体系还需要一些改善。近两年政策上一直

在提倡有组织的科研，这当然非常重要。例如，当某些领域的研究取得了“点”的突破后，如何再在“面”上取得更多进展，这时有组织的科研体系和结构就显得格外重要。但同时我也想强调的是，很多时候所谓的“0~1”的原创发现并不是计划出来的，而是科学家们的偶然性发现。所以，我觉得自由探索式的科研也非常重要，它和有组织的科研可以齐头并进，相辅相成。另外，期待高校和科研院所科学家们可以有更好的创业环境，以更好地推动基础生物学领域研究成果的产业化。

(本文于 2023-08-14 发表于医药观澜微信公众号)

参考资料:

[1] 迈格松生物官网. From <http://www.migrasome.com/col.jsp?id=105>

[2] 迈格松加入罗氏中国加速器，加速推动迁移体相关的药物研发. Retrieved May 12, 2023 from <http://www.migrasome.com/nd.jsp?id=17>

[3] 探秘细胞“新大陆” 超级显微镜看到“超快”迁移体. Retrieved May 28, 2021 from [https://www.ncsti.gov.cn/kjdt/kjrd/202105/t20210528\\_33226.html](https://www.ncsti.gov.cn/kjdt/kjrd/202105/t20210528_33226.html)

[4] Liang Ma, Ying Li,etal (2015). Discovery of the migrasome, an organelle mediates release of cytoplasmic contents during cell migration. Cell Research. doi: 10.1038/cr.2014.135

## 姜伟东博士创立，Pre-A轮融资超1亿元，这家新锐有何特色？

2021年，医药行业资深人士姜伟东博士在职业生涯上再次转身，创立了一家初创型生物医药公司——康抗生物（KangaBio），以研发更安全、更有效的创新药，解决肿瘤患者临床治疗中的未满足需求。

康抗生物致力于开发免疫激动剂和多特异性抗体的创新型前药分子，以降低药物毒性、提高药物疗效。成立两年来，康抗生物已自主开发多款创新候选药物，拟用于治疗实体瘤，其中首款产品已递交 pre-IND 申请，有望在今年年底进入临床试验阶段。今年6月，康抗生物宣布完成超1亿元人民币 Pre-A 轮融资，本轮融资由道远资本领投，泰达科投、泰鲲基金、鼎赋投资参投。这一进展再次引起了行业对这家新锐公司的关注。

康抗生物的技术和产品管线有何优势？它们有望解决目前肿瘤治疗中的哪些难题？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了康抗生物创始人、首席执行官（CEO）姜伟东博士。姜伟东博士在医药领域具有丰富的蛋白药物研发经验，曾于2009年联合创立了复宏汉霖，期间担任复宏汉霖首席科学官（CSO），主导研发了多款生物药并成功上市。



图片来源：康抗生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：**祝贺康抗生物近期完成超亿元 Pre-A 轮融资。在您看来，贵公司的哪些核心优势吸引了投资机构的青睐？

**姜伟东博士：**我认为公司主要有这两方面的优势：一是从业经验，公司团队拥有丰富的生物药研究和开发经历，我在之前的公司曾参与将5款生物药推向市场，并参与了许多创新生物药

产品管线的建设；二是创新的研究方向，康抗生物致力于开发免疫激动剂和多特异性抗体的创新型前药分子，这两类药物非常有潜力为肿瘤患者带来全新的治疗选择。

**药明康德内容团队：康抗生物的新技术和研发管线有何特色？它们有助于解决目前肿瘤治疗领域的哪些痛点？**

**姜伟东博士：**康抗生物的研发策略非常清晰，就是基于公司创新的前药蛋白分子技术开发新一代免疫激动剂和多特异性抗体，以降低药物毒性、提高药物疗效，从而满足肿瘤治疗领域未能满足的临床需求。当前，限制免疫激动剂广泛应用的关键因子是毒性问题。通过前药蛋白分子技术，我们可以把免疫激动剂开发成前药，先用一个屏蔽分子或者一个帽子把激动剂遮起来，然后再用肿瘤特异性的蛋白酶把这个帽子切下来，发挥激动剂本身的效果，这样不仅可以避免全身的毒性，也保留了激动剂的抗肿瘤疗效，这也是康抗生物的一个优势。

成立两年来，公司已开发了包括多款候选药物的产品管线。其中，KGX101 是一种改造优化的细胞因子 IL12 前药分子，拟用于治疗实体瘤。该候选药可通过融合掩蔽蛋白，降低细胞因子的系统性毒性，提高在肿瘤区域的富集程度。同时，KGX101 前药分子通过融合 Fc 区域，延长了半衰期。临床前研究数据显示，KGX101 前药分子具有较好的体内抗肿瘤药效和降低的系统毒性。

KGX103 是定位治疗实体瘤和转移瘤的细胞因子前药分子，可在肿瘤微环境中发挥抗肿瘤作用。作为一个肿瘤偏向型的激动剂，KGX103 可以拯救肿瘤微环境中耗竭的 CD8+T 细胞、NK 细胞，促进它们的增殖、激活和长期存活。此外，对免疫检查点抑制剂如抗 PD-L1 抗体无效的“冷肿瘤”，KGX103 也具有将它们变为有响应的“热肿瘤”的潜力。

此外，我们还开发了一款 T 细胞双特异性抗体的前药分子 KGX105，它可通过肿瘤相关抗原（TAAs）抗体臂识别肿瘤，通过 T 细胞表面 CD3 抗体臂针对肿瘤微环境中进行 T 细胞重定向和激活，进而触发 T 细胞对肿瘤的细胞毒性，最终提高 T 细胞衔接器疗法的安全性和特异性。

**药明康德内容团队：创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？**

**姜伟东博士：**最大的外部挑战就是融资。虽然我们刚完成一轮融资，但还是计划尽快启动下一轮。创新药研发的周期特别长，只有持续的资金投入，才能快速推动这些创新药物的研发进入临床，并最终造福病患。现在我们能做的就是专心做好目前的项目，用行动和数据来获得投资人的认可。至于内部挑战，关键还是团队建设。由于我以前有过创业经历和团队管理经验，所以

在人才招聘上相对来说还比较顺利。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期康抗生物在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**姜伟东博士：**我们第一款候选药物已经申报 pre-IND，有望在今年年底进入临床试验阶段，这将是公司短期内的一个重大里程碑。接下来，我们希望公司每年都能有 1-2 个项目进入临床阶段，同时有些重要项目可以进入到关键临床试验阶段。除了研发方面的进展，我们也希望公司能在 3~5 年后在资本市场上市。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到贵公司专注的抗肿瘤药物研发领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**姜伟东博士：**在生物医药创新中，合作是必不可少的，尤其是在目前的大环境下，合作的重要性更加凸显。在康抗生物，我们也非常重视合作，除了下游的 CDMO 公司，我们也会和一些上游的早期公司在新靶点的发现等方面合作。在合作中，我觉得大家应该坦诚相待，真正了解彼此的需求，只有良好的合作模式才能真正推进整个生物医药领域的进步。

**药明康德内容团队：在肿瘤治疗领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**姜伟东博士：**10 年后的变革性疗法大概率会出现在目前行业正在研究的一些热门领域，例如 mRNA、基因疗法、新型抗体偶联药物等等，它们在肿瘤领域至少需要 10-20 年的时间研发才能成熟。但是，我并不认为这些新的技术和疗法会替代掉小分子、抗体等这些已经相对比较成熟的疗法。没有一种疗法可以治疗所有的疾病，新的疗法和过往疗法之间更多的是一种互补关系，而非替代关系。以小分子为例，它仍是目前肿瘤领域的一个主要治疗手段。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？**

**姜伟东博士：**我认为创新的机会还是很多的。从药物研究领域来看，一个可能的方向是如何将新技术和旧技术结合起来，例如如何将生物药与 mRNA、基因治疗等结合起来，去更好地治疗患者。另外一个方向是人工智能（AI）。目前 AI 在小分子领域取得了很多进展和突破，但在生物药领域还不够成熟，如何利用 AI 来提升生物药的开发成功率也会是个潜在的机会。从疾病领域来看，除了肿瘤，衰老领域以及神经系统疾病领域也蕴含着很多机会，因为人口老龄化程度的增加

也会带来更大的需求。

**药明康德内容团队：**作为中国创新药领域的创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？

**姜伟东博士：**目前中国乃至全球的生物医药市场都处于一个调整期，这是行业发展所必需经历的阶段。至于这个周期会持续多长时间，我们暂无法确定。对于这个领域的从业者，我认为我们目前能做的就是该做的事情做好，待低潮过去，下一个产业发展高峰期来临时，我们随时可以全力奔跑！

（本文于 2023-07-17 发表于医药观澜微信公众号）

## 立凌生物创始人王文博博士：未来十年，TCR 疗法有望百花齐放，引领下一波新药浪潮！

近年来，基于 TCR (T cell receptor) 的疗法在历经多年的技术积淀后，开始逐渐迎来研究成果。尤其是 2022 年 1 月，全球首款 TCR 疗法同时也是首款 TCR 蛋白药物获美国 FDA 批准上市，为科学家们探索 TCR 疗法的更多治疗潜力开启了大门。

TCR 是存在于 T 细胞表面的一种能够识别和结合蛋白质抗原的特异性受体，为所有 T 细胞的特征性标志。TCR 疗法因具有治疗 CAR-T 难以攻克的实体瘤等疾病的潜力，已被行业寄予厚望。当前，一些中国创新药公司也在开发 TCR 疗法，立凌生物就是其中一家。立凌生物成立于 2020 年，聚焦于细胞内靶点，致力于研发个体化 TCR-T 细胞疗法和 TCR 双抗药物。2022 年 11 月，立凌生物宣布完成数千万元人民币天使轮融资，由薄荷天使基金和元生创投共同投资。

立凌生物的研发管线和技术平台有哪些优势？它们有望解决目前肿瘤治疗中的哪些难题？未来 10 年，TCR 疗法领域又有望迎来哪些里程碑进展？带着这些问题，药明康德内容团队于近日专访了立凌生物创始人兼首席执行官（CEO）王文博博士。王文博博士曾在德国癌症研究中心（DKFZ）、美国 Jackson Lab、CAR-T 细胞疗法先驱 Carl June 教授实验室、上海瑞金医院等科研、临床机构及 Biotech 公司任职，在生物医药领域拥有十余年的研究经验。



图片来源：立凌生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：您为什么会选择在 TCR 疗法领域创业？**

**王文博博士：**我在博士后期间有幸去了宾夕法尼亚大学 Carl June 教授实验室，从事 TCR

相关研究工作。后来，我又在上海瑞金医院国家转化医学研究中心和创业公司主导了多项 TCR-T 细胞和 TCR 工程改造的基础和应用研究。我自己非常看好 TCR 疗法的前景，加上自己这些年在 TCR 相关领域拥有比较深厚的积累，所以就决定在 TCR 疗法领域创业。

选择个体化 TCR-T 细胞疗法和 TCR 双抗作为公司的主要研发方向主要是基于以下两方面的考量：众所周知，TCR 疗法研发的一大瓶颈是可选择的靶点有限，因此立凌生物选择从事个体化 TCR-T 细胞疗法，简单说就是为每个患者构建自己独特的 TCR-T 细胞，不再受靶点限制，同时有望应用于更多的肿瘤患者；至于 TCR 双抗或者说 TCR 蛋白药物，这类产品具有通用、现货、成本低等诸多优点，有望解决 TCR-T 疗法的可及性问题。

**药明康德内容团队：立凌生物的技术和产品管线有何优势？它们有望解决目前实体瘤临床治疗中的哪些难题？**

**王文博博士：**开发 TCR 疗法首先需要能够筛选到特异性 TCR，而 TCR 筛选和克隆对技术的要求很高。我在创业之初就带领团队搭建了 TCR 筛选和克隆技术平台。目前，立凌生物已经开发了一套快速、高效且精准的 TCR 筛选平台和克隆技术，能够将筛选周期由常规的约两个月缩短至约 3 周，有效解决序列筛选和克隆耗时长和通量低的问题，为后续 TCR 药物研发奠定坚实的基础。

其次，与常见的膜蛋白类新药研发相比，TCR 新药研发对模型评价体系要求更高，且更复杂和困难。立凌生物也建立了 TCR 相关药物模型评价体系，包括不同的体外和体内模型，能很好地判断 TCR 的亲合力、专一性和生物学功能。这些评价体系已经过我们的项目验证，具有很好的重复性和稳定性。以此为基础，立凌生物还延伸出下游产品端多个核心技术平台，支撑和加速公司个体化 TCR-T、TCR 相关蛋白药物以及下一代 TCR 疗法等的研发进程。

基于上述技术平台，立凌生物已搭建差异化且具有优势的研发管线。目前，针对头颈部肿瘤的个体化 TCR-T 细胞疗法已经完成体外和动物体内概念验证，即将进入研究者发起的临床研究（IIT）。该疗法没有靶点限制，并且可以实现多靶向。在 TCR 蛋白药物方向，我们也开发了多款候选药物，包括：靶向 PRAME 的 TCR 蛋白药，该产品具有治疗卵巢癌等多种实体肿瘤的潜力；以及治疗病毒感染性疾病的多条 TCR 蛋白药管线，有望让慢性病毒感染患者实现功能性治愈。

**药明康德内容团队：要实现贵公司在研产品的全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**王文博博士：**开发 TCR 新药的挑战还有很多。针对我们的在研产品，总的来说有以下两方

面挑战。

1) 打开个体化 TCR-T 细胞疗法的“肿瘤盲盒”。我们知道，肿瘤患者体内存在可以杀伤肿瘤的肿瘤反应性 T 细胞，然而对于这种 T 细胞有多少、它们都在哪里，以及它们的 TCR 是什么等，我们目前仍未完全研究清楚。因此，创新药公司需要结合基础研究，打开“肿瘤盲盒”，总结出规律，筛选出标志物，从而更好地理解 and 利用肿瘤反应性 T 细胞杀伤肿瘤。立凌生物目前已和中国多家三甲医院建立肿瘤功能免疫组库技术平台，旨在找到更好的标志物、新 TCR、新靶点，同时也能开发下一代 TCR 相关药物。

同时，我们还需要更加深刻地理解肿瘤免疫微环境。晚期实体肿瘤往往都构建了复杂的肿瘤微环境，导致包括细胞在内的药物无法进入，需要借助其它手段攻克这一难题。未来个体化 TCR-T 疗法需要探索如何和其它疗法联合使用，才能在临床应用中实现更好的治疗效果。

2) 找到合适的 TCR 蛋白药物的“合金弹头”和有效载荷 (payload)。TCR 利用  $\alpha$  和  $\beta$  肽链构成的异元二聚体来识别由主要组织相容性复合体 (MHC) 呈现在细胞表面的多肽片段 (pMHC)。由于 pMHC 靶点表达丰度很低，且靶点结构具有很强的相似性，因此开发亲和力合适并且专一性强的“弹头”非常关键，而这就需要经验丰富的蛋白质工程专家开展更多更复杂的工作，对初筛分子进行结构优化。立凌生物的做法是组建在 TCR 和蛋白质工程改造领域拥有丰富经验的核心团队，在临床前候选化合物 (PCC) 分子确定上精益求精，确保找到最好的分子，避免在错误的方向上研发。

此外，目前 TCR 蛋白药物主流的有效载荷是靶向 CD3 的抗体，后者对 CD3 一端的结合不会区分 CD4 和 CD8 细胞，也不会区分 T 细胞亚型，理论上抑制性 T 细胞也会被招募和激活。这类疗法未来的趋势是对 T 细胞的选择更加特异，只识别效应 T 细胞，同时也可以采用一些策略提前将抑制性 T 细胞下调。当然，有效载荷部分在未来还可以探索使用介导抗体依赖细胞介导 (ADCC) 和补体依赖的细胞毒性作用 (CDC) 的 Fc 片段，或化学毒素等。

**药明康德内容团队：创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？**

**王文博博士：**主要的挑战是融资，这也是很多初创型 Biotech 公司的共同挑战。对此，我们目前的解决方案主要有四点：首先是提高研发效率，以尽可能少的投入获得尽可能多的产出；第二，开源节流，争取各种政策支持，同时努力创造一些现金流；第三是加强合作，通过项目授

权合作获得一些收入；最后也是最重要的，还是要积极融资。我相信只要做的事情真正有价值，公司一定会得到投资人的支持。

**药明康德内容团队：未来几年，预期立凌生物的在研发管线会迎来哪些里程碑进展？**

**王文博博士：**立凌生物个体化 TCR-T 细胞疗法的首个适应症头颈部肿瘤已经在合作医院准备提交临床研究伦理审核，未来几年将进入 IIT 和 IND 阶段。后续，我们还会将该疗法拓展到更多的适应症，最终目标是使个体化 TCR-T 成为一种标准的癌症治疗手段；在 TCR 蛋白药物领域，立凌生物未来几年将迎来 1~2 个 IND 批件，同时有望在中国患者中得到积极的药效数据。同时我们将继续探索有价值的靶点，建立更加丰富 TCR 蛋白药物研发管线。此外，我们还希望能够和大型医药公司建立研发合作，进行技术和项目授权。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到 TCR 疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**王文博博士：**随着中国生物医药创新生态圈的成熟，涌现出了越来越多的 Biotech 公司。而合作的重要性也愈发凸显，合作甚至并购都将是顺势所趋，尤其是 Biotech 公司和大型药企之间。我认为好的合作需要相互理解和信任，同时双方都将重点放在项目本身，而不是怎样去讲一个美好的故事。对于创新型 Biotech，要拿出创新且差异化的候选产品，并展示相关的临床数据。对于大型药企，面对 TCR 等技术门槛高、专业从业人员数量少的领域，也需要多投入精力寻找并识别好的项目。

立凌生物自身定位是小型 Biotech 公司，我们擅长利用自己的优势研发出原创且具差异化的 PCC 分子，后续需要借助大型医药公司的力量共同开发出成熟的药物，惠及患者。

**药明康德内容团队：在 TCR 疗法领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**王文博博士：**TCR 最大的优势就是每个患者体内都有，利用患者体内自身的 TCR 治疗患者是一种非常有临床价值的疗法。我相信未来该领域一定会出现成熟的、可及性高的个体化 TCR 疗法。而 TCR 相关的蛋白药物已经获得批准上市并实现商业化，我预计这类药物一定能在未来 10 年迎来快速发展，会有至少 2~3 个产品获 FDA 批准上市。此外，TCR 双抗、类 TCR 双抗、TCR ADC、类 TCR ADC 以及其它多种多样的 TCR 相关蛋白药都有可能异军突起。我希望未来十年，TCR 能够像抗体一样形成多种多样的成药形式，百花齐放，引领下一波创新药浪潮。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？**

**王文博博士：**未来，开发“first-in-class”新药或者“best-in-class”新药是必然趋势，而真正好的创新机会将变得非常少且门槛很高，同时对初创公司团队和技术平台的要求也将越来越高。至于创新机会，我个人认为应该是在医院、临床和转化医学研究中，这些地方有大量尚未被充分利用的临床资源。当然，在此基础上，创始人自己的想法和眼界也很重要，如此方能发现独特且差异化的创新机会。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**王文博博士：**在中国创新药领域，几年前的投资热度和浪潮已经结束了，投资逻辑在变，创业逻辑也在变。未来我认为创业者们需要更多的创业模式，比如“低成本”创业模式，即通过种子轮资金、入驻条件完备的孵化器、低成本早期测试等方式尽快验证一些早期想法。如果已经证明此路不通，那就需要果断结束项目，及时总结成果，避免资源浪费。我们需要适应新的逻辑，并回归理性和初心，踏实专注在创新本身。同时我坚信创新药是朝阳产业，这个领域会在未来一波又一波的浪潮中逐渐向前发展，会有低潮，但也一定会有很多弄潮儿踏着下一波浪潮而来。

（本文于 2023-07-10 发表于药明康德微信公众号）

## 领诺医药创始人韩照中博士：创新药研发道路虽曲折，但前途是光明的！

“虽然当前行业处于调整期，但我认为前途是光明的，因为医药市场对创新药的需求永远存在。对于中国生物医药行业，我认为这是一个建立创新文化、大幅提升医药创新能力的契机，核心就是需要大家携手共建一个勇于创新、善于创新、支持创新、理解创新的新药研发文化！”韩照中博士在近日接受药明康德内容团队专访时表示。

领诺医药成立于 2019 年 8 月，致力于开发新靶点、新技术，为包括罕见病在内的严重慢性疾病患者提供疗效和安全性更好、可及性更高的创新疗法。目前，该公司已建立补体药物研发和大分子药物透脑递送两大创新技术平台，并基于这些技术开发了 5 款潜在“first-in-class”候选药物，拟用于治疗 IgA 肾病、单基因遗传性脱髓鞘病（MLD）、老年性黄斑变性、神经炎症等目前严重缺乏有效治疗手段的疾病，其中 2 款产品即将进入临床试验阶段。成立近 4 年来，领诺医药已完成两轮融资，投资方包括张科领弋创投基金、浙江普华资本等。

领诺医药的技术和产品管线究有何优势？它们可以解决创新药研发领域的哪些关键挑战？未来几年，中国医药领域的创新机会又将会出现在哪里？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了领诺医药创始人、首席执行官（CEO）韩照中博士。韩照中博士在生物医药领域有 30 余年的经验，特别是在补体生物学、大分子透脑递送技术、罕见病孤儿药开发等领域拥有丰富的产业化经验和深刻的行业洞察。



图片来源：领诺医药提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：领诺医药的一个主要研究领域是罕见病，当前罕见病治疗方式或临床解决方案面临的关键挑战有哪些？**

**韩照中博士：**罕见病是指患病率很低的疾病，它在不同国家和地区的定义也有所差异，比如在美国是指病例少于 20 万的疾病。虽然单种罕见病的患者数量相对较少，但罕见病的种类多，所有的罕见病患者加在一起数量还是很庞大的。根据 2022 年发表于《自然》子刊 Nature Genetics 的一篇文章，在全球范围内，有超过 3 亿人患有罕见病，然而 90% 以上的罕见病没有有效的治疗手段，罕见病患者的临床需求由此可见一斑。同时，对于一些有治疗选择的罕见病患者，临床中也往往面临着治疗成本高的难题。所以，如何开发出有效、安全且可及性高的药物，是当前罕见病领域从业人员亟待解决的难题。

**药明康德内容团队：贵公司的新技术和研发管线有助于解决这些挑战吗？它们与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**韩照中博士：**领诺医药主要基于公司自主开发的技术平台来赋能创新药物研发，提升产品的有效性和安全性、降低产品开发风险和成本，并提升药品可及性。我们基于大分子药物透脑递送平台技术开发的酶替代疗法（ERT）LIN-2003 就是一个很好的示例。LIN-2003 是一种重组酶，拟用于治疗异染性脑白质病（MLD），这是一种由芳基硫酸酯酶 A（ARSA）酶学活性缺失导致的罕见遗传病，目前没有有效的治疗手段，大部分病人在婴幼儿期死亡。由于主要的发病部位为中枢神经系统，传统的酶替代疗法因无法穿越血脑屏障而在临床试验中表现不佳。我们开发的 LIN-2003 能将 ARSA 酶有效递送到脑部组织，并已在临床前动物模型中展现出能有效逆转 ARSA 酶缺失导致的底物积聚、动物行为能力受损的效果。根据和美国 FDA 的沟通结果，公司目前正在开展该药的孤儿药资格（ODD）申请和临床试验的准备工作。

同时，我们也基于公司的补体技术平台开发了补体靶向药物 LIN-2102，拟用于 IgA 肾病、干性老年性视神经黄斑等目前缺乏有效治疗手段的大病、慢病治疗。与现有或者在研的补体药物相比，LIN-2102 分子在靶点选择、分子结构设计方面已表现出明显的优势，包括：补体活化路径的选择性抑制使其具有良好的有效性和安全性；基于单域抗体 VHH-Fc 的结构形式不仅使其具有高度的特异性、较好的补体抑制活性、较稳定的药物代谢动力学特征或较长的给药周期，也使其具有皮下给药的方便性或者更高的药品可及性、较好的组织渗透性。

开发这些药物面临的挑战和大多数罕见病药物一样，就是如何在提升产品安全性和有效性的同时降低药物开发成本，提高可及性。在领诺医药，我们主要通过科学平台、技术平台赋能新药

研发的方式来解决相关挑战。一方面，我们会选择那些病理机制相对比较清楚，但由于技术限制目前仍无药可治、临床需求相对比较大的疾病作为适应症，比如对于针对中枢神经系统单基因遗传病的 LIN-2003 就是一个示例，我们会通过自己的大分子药物透脑递送技术来提高其药物开发的成功率。另一方面，对于补体相关的患者需求比较大的疾病，公司的科学家团队也会从靶点、药物分子的结构或者药理学特征等多维度对产品进行优化，从科学与技术层面入手，力争使产品能做到同类最优。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在补体和大分子透脑技术领域创业？创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？**

**韩照中博士：**我选择在补体和大分子透脑技术方向创业主要基于以下几方面的考量：一是相关领域患者未满足的需求大，我们希望通过自己的优势来开发创新疗法，解决患者的临床急需；二是无论是补体领域，还是大分子透脑技术，它们均已在科学层面、技术层面和商业化层面得到一定程度的验证，是切实可行的；三是，我们团队在这些领域有较长时期的学术积累和工业研发经验，对相关新药的研发基本规律比较熟悉，可以有效规避或控制新药研发风险，提升成功率。

创业以来遇到的挑战还是挺多的，最主要的还是理想和现实之间的巨大差距。我创业的初心是希望开发出安全、有效且可及性高的创新药物，让相关患者可以回归到正常的生活。这一目标的实现并不容易：首先，中国有新药研发生态圈的人才还是比较缺乏，不仅包括基础研究、产业研发、临床试验领域的人员，还包括监管机构、投资人员等；其次，研发资金相对分散、短缺，研发企业、投资机构都面临短期效益的压力，很难对真正创新、革命性的技术或产品提供长期的支持。目前我们主要通过内部培训和海外引进来解决人才方面的挑战。资金方面，我们现阶段主要利用有限的资金去专注开发某个非常有潜力的特定项目，然后用药物的积极数据来向投资人证明公司的开发策略和技术路线是切实可行的、我们的技术或产品是有潜力的，以获取后续的支持。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期贵公司在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**韩照中博士：**如前所述，目前我们已基于公司的技术平台开发了多款在研产品。补体抑制剂 LIN-2102（针对 IgA 肾病）已在前期研究中展示出积极的效果，我们预计将在 2023 年年底或 2024 年初启动该药的临床试验。酶替代疗法 LIN-2003（针对治疗异染性脑白质病）目前处于 IND-enabling 阶段，计划于 2024 年年中启动临床试验。

同时,我们还有几款部分得到临床前概念验证或者已经分子定型的管线产品,包括:LIN-2006,一款同时靶向异常血管增生和补体活化的双特异性抗体,拟用于治疗干、湿性老年黄斑变性(AMD);LIN-2004,一种重组 GALC 酶,基于我们的大分子透脑递送平台技术开发而来,拟用于治疗半乳糖脑苷脂酶(GALC)缺乏症(又称 Krabbe 病),这也是一种中枢神经系统单基因遗传病,病人婴幼儿阶段死亡率极高,目前没有任何有效治疗手段;LIN-2005,一种能够透脑递送的补体抑制剂,拟用于治疗阿尔茨海默病、中风后神经损伤等病理过程中的神经炎症。这几款药物也有望在接下来几年申报 IND 或者进入临床试验。

**药明康德内容团队:您如何看待当前中国医药的创新趋势?创新机会在哪里?您对未来几年的预判是什么**

**韩照中博士:**当前生物医药行业确实进入了调整期,但社会对于药物的需求永远存在,并且随着经济的发展、人口的老龄化,这种需求日益迫切。创新药是推动生物医药行业进步的主要力量,所以我认为生物医药行业和创新药的前景都是光明的。对于目前的调整,我反而认为它是一个机会。对于医药行业的从业人员,大家可以借机去更加冷静地思考:患者到底需要什么样的药物、我们的创新是否真的能够解决患者的未满足临床需求、创新的路线是否具有可行性等等。因此,对于真正做创新药的企业这是一个很好的机会。通过调整,可以使有限的资金、人才等资源逐渐集中到一些真正有创新性、能切实解决患者临床需求的企业,从而更有利于行业的发展。

同时,对于政策或社会创新文化层面,可以让监管机构、投资机构、研发生产或销售企业、病人群体或整个社会面进一步理解医药创新的本质与意义,以及如何面对医药创新过程中的种种问题,更好地促进中国创新药的发展。

**药明康德内容团队:您如何看待“合作”在当下生物医药生态中的作用和影响?具体到领诺医药所在的创新药领域,您觉得合作主要体现在哪些方面?以及最需要怎样的合作,以更好地促进创新?**

**韩照中博士:**在创新药研发领域,很少有公司可以凭一己之力完成所有的工作,合作是必需的。合作的范围也是方方面面,除了在产品、资金、技术等层面的合作,我们也要增加与监管机构、临床医生、患者组织等各个层级的交流与合作。同时,我认为社会还要培育一个开拓进取、勇于创新、合作共赢的创新文化,我们应该鼓励创新、容忍失败,特别是有效汲取已有的成功经验和失败的教训,理性面对创新或者新事物的方方面面。这个创新文化的培育需要生态圈各领域、各层次、全方位的合作。

**药明康德内容团队：对于罕见病的治疗，您认为未来 10 年会迎来哪些重要的改变？**

**韩照中博士：**我认为罕见病治疗可能会发生的改变还是挺多的。首先，我觉得未来整个社会对罕见病的关注度和重视程度都会越来越高。同时，随着科学的进步和相关研究的进展，资源和技术等方面的整合，未来肯定会有更多的药物出现，解决许多罕见病患者目前无药可医的困境。此外，各种创新技术的不断涌现也有助于行业提高药物的研发效率，降低研发成本，提高罕见病药物的可及性。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**韩照中博士：**10 年后的话，我们可能会讨论 10 年前也就是现在大家对于行业趋势的判断是否正确，有没有在 10 年前抓住一些机会、选对了方向、做了正确的决定，实现中国创新特别是医药创新的跨越式发展。这 10 年中，我们都踩了哪些坑，获得了哪些经验和教训。对于生物医药行业，我认为现在的机会是创新药，10 年后应该会有更多的中国原创新药在全球范围内获批上市。

至于领诺医药，我希望公司正在开发的补体抑制剂和酶替代疗法到时候能够获批上市。同时，我们也能够基于现有的大分子透脑递送等技术平台开发出更多好的创新药，启动商务合作，应用于更多的疾病治疗，造福更多患者。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**韩照中博士：**对于创新药研发，我认为道路是曲折的，前途是光明的。医药市场的需求永远存在。对于 Biotech 公司，应该珍惜这次调整机会，对自己的产品从科学性、可行性、创新性等维度进行评估，同时也要多倾听外界的一些反馈和意见，尽可能地确保公司的开发策略和方向是正确的。希望大家抱着且行且珍惜的态度，既要在合理评估的基础上谨慎行动，也要能够大胆向前，勇于创新！

（本文于 2023-06-13 发表于药明康德微信公众号）

## 吸引罗氏子公司超 1.9 亿美元合作，Pre-A+轮融资超亿元，神曦生物有何特色？ | 专访盛健博士

“在既往的认知里，神经元一旦死亡就不可再生，而细胞和基因治疗（CGT）技术的飞速发展突破了这一医学难题。人们可以通过体外或者体内的方式再生神经元，从而有望在根本上延缓甚至治愈那些与神经元死亡相关的疾病，如脑中风、亨廷顿舞蹈症、渐冻症、阿尔茨海默病、帕金森病等神经损伤和神经退行性疾病，而不再是单纯对这些疾病的残存功能进行修修补补。这也是神曦生物的原位神经再生技术最重要的一个特点。”盛健博士在近日接受药明康德内容团队专访时表示。

神曦生物成立于 2016 年，专注于开发新型神经再生疗法。基于创始人陈功教授团队的科研成果，神曦生物已建立原位神经再生技术平台，并基于此开发了涵盖主要神经损伤和神经退行性疾病的在研管线。在完成上千万美元 Pre-A 轮融资后，今年 5 月神曦生物又宣布完成超亿元 Pre-A+ 轮融资，以加速其原位神经再生技术向临床的转化。此外，该公司的核心技术也获得了罗氏（Roche）子公司 Spark Therapeutic 的青睐，双方已达成一项超过 1.9 亿美元的合作，共同开发亨廷顿舞蹈症基因疗法。



图片来源：神曦生物提供，药明康德内容团队制作

神曦生物的原位神经再生技术和产品管线究竟有何优势？它们可以解决 CGT 领域的哪些关键挑战？未来 10 年，CGT 领域将迎来哪些突破性进展？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了神曦生物（NeuExcell 中国）首席执行官（CEO）盛健博士。盛健博士本科专业是临床医学神经

病学和精神病学，后在复旦大学上海医学院获得药理学博士学位，从事学习记忆、表观遗传学、神经精神药理学研究。此外，他还曾在多家跨国制药公司和生物技术公司担任医学、研发和商业部门负责人，有十余年医药行业研究和管理经验。

**药明康德内容团队：您为什么会选择加入神曦生物？**

**盛健博士：**一直以来，我都有意识地关注新的治疗领域，尤其对神经领域的创新有着内生的兴趣和动力，并且希望将自己掌握的知识更多地应用到这个方向上。加入神曦生物主要有以下几点考量：一是公司的原位神经再生技术非常前沿，有望在神经损伤和退行性疾病治疗方面带来重大突破；二是神曦生物优秀的核心团队吸引了我，如创始人陈功博士是神经再生领域资深科学家，董事长尹旭东博士是生物医药行业优秀管理者等；三是公司针对脑卒中等适应症的研发管线非常有潜力，可能为包括我父亲在内的广大脑卒中患者群体带来新的治疗希望。

**药明康德内容团队：神曦生物的原位神经再生技术和基因治疗产品管线有何独特的优势？它们有望解决目前神经损伤和退行性疾病治疗中的哪些痛点？**

**盛健博士：**原位神经再生技术是通过病毒或非病毒载体将神经转录因子递送到病变部位，使得受损神经元周围的星形胶质细胞向神经元进行转分化。转分化的是应激性星形胶质细胞，这些细胞在病变过程中处于应激增生状态，其中部分细胞转分化成神经元后，剩余的胶质细胞可以进行自我分裂补充不足，从而实现新的稳态。除非局部内环境不利于神经元生长，否则这些转分化的新神经元理论上可以长期存活，我们的技术有望实现“Once for all”的治疗效果。

基于原位神经再生技术开发的产品优势包括：1) 可以再生新的神经元而不是单纯的保护作用，再生的效率可以达到 80%以上；2) 相比细胞治疗成本更低，更容易成为一种现货型产品，而且可以避免通过异体细胞移植带来的潜在免疫排斥和肿瘤等风险；3) 具有较好的特异性，可以在不同部位再生不同类型的神经元，例如在大脑皮层再生新的兴奋性谷氨酸能神经元、在纹状体再生抑制性的 GABA 能神经元等，因此有应用于多个不同场景的潜力；4) 安全性好，相比当下大多数通过静脉给药的基因治疗产品，我们是通过局部给药的方式将产品递送到病变部位，病毒载量要低得多，不良反应的风险也会随之下降。

**药明康德内容团队：要实现神曦生物基因治疗产品的全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**盛健博士：**神曦生物基因治疗产品管线覆盖脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等常见病，以

及亨廷顿舞蹈症、渐冻症、胶质瘤等罕见病。要发挥这些在研产品的全部潜力，首先需要有更多的资金投入，以确保不同管线产品顺利推进到临床，并支持后期多个临床研究的开展。对此，我们在融资的同时也会考虑未来与药企合作开发一些管线。

同时，在产品研发方面我们也面临一些挑战。其中一个基因治疗行业的共性问题——载体递送。如何进一步提高感染效率及转分化效率，如何将载体精准地递送到靶器官甚至是靶细胞而不影响其他的细胞，这些都是当下团队正在想办法解决的问题。我们会用一些已知的、被验证过的病毒载体来进行相关研究，同时也在考虑其它的血清型改造、非病毒载体以及小分子诱导转分化等。另外，产品研发还面临的一个挑战是小动物、大动物与人体之间的差异性，这会使得早期在动物实验上取得的研究成果应用到人体时具有不确定性，这个也是行业面临的共性问题。

**药明康德内容团队：在未来几年，预期神曦生物在研发管线方面有望迎来哪些里程碑进展？**

**盛健博士：**首先，脑卒中基因治疗产品会相继在美国和中国递交新药临床试验申请（IND），继而开展 1/2 期临床研究。其次，公司与罗氏旗下 Spark Therapeutics 合作开发的亨廷顿舞蹈症基因疗法取得积极进展，目前 Spark 公司利用我们的技术已在实验室成功转分化出新的神经元，这将加速推进产品进入临床阶段。另外，我们还将在中国着重推进渐冻症、胶质瘤和眼科疾病管线的进展，在开展研究者发起的临床试验（IIT）并取得初步疗效和安全性数据后，加速推进 IND 申报和临床试验工作。

**药明康德内容团队：就细胞和基因疗法整个领域而言，您认为当前面临的挑战和机遇分别有哪些？**

**盛健博士：**在挑战方面，刚才已提到 CGT 领域普遍面临载体递送问题。在兼顾疗效和安全性的前提下，人们都在探索一个最佳剂量。AAV 载体递送是目前最普遍的方式，但有没有更好的载体是行业正在探索的方向。该领域另一大挑战是某些产品疗效具有不确定性，比如肝脏靶向 AAV 药物给儿童患者用药后，随着他们年龄的增长，产品疗效可能会随着细胞新陈代谢而逐渐下降。此外，未来 CGT 产品商业化过程中的可及性和支付也将是一大难题，但相信随着技术迭代，降本增效会是该领域一个重要发展方向。

在机遇方面，首先是 CGT 产品可覆盖的治疗领域存在巨大的未被满足的医疗需求，尤其是中枢神经系统（CNS）领域的一些罕见病和常见病，其中包括神经退行性疾病和神经损伤等；其次是

政策、资本和产业等各方面的加持，将使得 CGT 的运用和商业化持续深入；此外，加速创新药的开发和上市已成为全球共识，创新是生存发展之道，在这种创新背景和势头下，CGT 领域将迎来更大发展。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到神曦生物所在的细胞和基因疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**盛健博士：**在生物医药行业，很少有谁能够单打独斗获得成功，合作是必须的。例如：前述的那些关键技术挑战需要借助行业的力量才能解决；资金方面的支持也需要与投资机构合作；研发、生产等方面更是离不开与产业链上下游的合作。当下，行业已经形成了较好的生态，不一定每个公司都要把事情做全，通过合作加速产品开发已经成为很多 Biotech 公司的战略。总的来说，我认为合作中要遵循“道”与“术”。“道”就是怎么能够让一种治疗产品/理念更快地惠及患者。其它都是“术”的范畴，包括研发、生产等方面的合作。在合作中大家要能换位思考，通过优势互补来加速产品的开发进程。

**药明康德内容团队：在细胞和基因疗法领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**盛健博士：**首先，随着创新疗法不断迭代，从体外治疗到体内治疗是一个重要趋势。比如细胞疗法，将从原先体外个体化疗法发展出可治疗多位患者的体内基因编辑；再如神经元再生疗法，以往只能从体外进行转分化再回输给患者，但随着技术进步，相信这类疗法 10 年内也将发展成为一种变革性的体内疗法。其次，不同治疗模式的联合将进一步加强，例如再生疗法解决了“种子”的问题，它在一些场景下需要和其他改善“土壤”的疗法进行联合，这样可能会产生更好的疗效，由此也可能带来一二线治疗推荐的更迭。最后，CGT 产品的应用范围可能会从单基因疾病拓展到多基因疾病，从罕见病扩展到常见病，如心脑血管疾病和代谢类疾病。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？**

**盛健博士：**创新是大势所趋，只有足够的创新才能更好的解决未被满足的临床需求。近年来创新的机会除了肿瘤领域之外广受关注的就是 CNS 疾病领域，肿瘤治疗经过大家的努力已取得了很大进展，有些肿瘤已变成了慢性病，但 CNS 疾病仍然存在巨大的未满足需求，且随着人口老龄

化会进一步加剧。当下，CNS 领域已进入黄金时代，尤其是 CGT 的快速发展为很多疾病治疗带来了希望的曙光，一些大型药企也在通过自主研发、并购、合作等不同方式投身这一领域。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**盛健博士：**可能有几个方面：1) 探索神经再生领域在疾病治疗之外更广泛的运用场景，比如抗衰老，因为老化的一个重要特点就是神经元死亡和相关细胞凋亡，中国即将步入老龄化社会，如何利用这项新技术让人们更健康、更有质量的工作和生活非常有社会意义；2) 随着神经再生技术的成熟，神经损伤和退行性疾病等 CNS 疾病领域将迎来较大的治疗突破，并且完全不同的治疗模式之间的合作将进一步加深，比如神经再生疗法与脑-肠轴、脑机接口等的协同；3) 继续讨论如何降低基因治疗的成本、提高产品疗效的话题；4) 大众对健康管理的理念前移，而不再停留于疾病治疗上，比如怎样更好地预防疾病和早筛早治。

**药明康德内容团队：对于中国创新药领域的发展，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**盛健博士：**我想补充三点。首先是感谢广大投资人的认可，在资本寒冬得到超亿元的资金支持，这也是给行业和相关赛道以信心，我们添了一把柴，增加一份暖意，也希望大家能顺利。其次是在面对挑战的时候要坚定信念，CGT 领域和 CNS 赛道的发展是大势所趋，谁无暴风劲雨时，守得云开见月明，希望大家在这个领域继续钻研和深耕，一起开拓出广阔的前景和美好未来。另外，希望大家对于新事物的诞生秉承理性、科学和思辨的态度，只有在这样的氛围下，更多的创新想法和理念才能最终转化为造福患者的技术或产品，静待花开终有时。

(本文于 2023-05-31 发表于医药观澜微信公众号)

## 邦耀生物 CEO 郑彪博士：未来细胞可变成“微型药房”，为疾病治疗带来革命性突破！

“联合疗法已成为很多疾病的主要治疗策略，而细胞和基因疗法为联合治疗提供了一个非常好的平台。未来，我们可以把很多不同的分子类型整合到一个细胞上面，将其变成‘微型药房’，用一款细胞药物实现其它几款药物联合治疗的效果。如果成功，这将给许多疾病治疗带来革命性突破！”郑彪博士在近日接受药明康德内容团队专访时如是说道。

邦耀生物成立于 2013 年，致力于细胞和基因治疗领域突破性创新疗法的开发。基于在基因编辑领域多年的深厚积累，该公司已开发了基因编辑技术创新平台、造血干细胞平台、非病毒定点整合 CAR-T 平台、通用型细胞平台、增强型 T 细胞平台。依托这些关键技术平台，邦耀生物已搭建了包含多款创新细胞和基因疗法的产品管线，拟开发适应症涵盖罕见病、肿瘤、自身免疫性疾病等领域。

其中，邦耀生物开发的造血干细胞基因疗法（管线代号：BRL-101）、非病毒定点整合 PD1-CAR-T 细胞产品（管线代号：BRL-201）均已获批临床，相关研究成果已在国际权威期刊 Nature、Nature Medicine 上发表。2022 年 11 月，在融资环境充满挑战的情况下，邦耀生物依然完成逾 2 亿元人民币 B 轮融资，投资方包括上海自贸区基金、东方富海、天士力资本、贝达基金、歌斐资产等。



图片来源：邦耀生物提供，药明康德内容团队制作

在细胞和基因疗法领域，邦耀生物的技术和产品有何独特之处？当前，细胞和基因疗法领域面临的挑战有哪些？要想充分释放细胞和基因疗法的潜力，行业还需要做些什么？带着这些

问题，药明康德内容团队日前专访了邦耀生物首席执行官（CEO）郑彪博士。郑彪博士拥有丰富的创新药研发和产业化经验，特别是在免疫治疗领域深耕超过 30 年，对药物开发、国际医药环境、市场准入和商业化等有着深刻的洞察。

**药明康德内容团队：贵公司的细胞和基因疗法产品管线有何独特的优势？它们有望解决目前疾病治疗中的哪些痛点？**

**郑彪博士：**邦耀生物作为一家全球较早进行基因编辑技术研发和应用的企业之一，一个核心优势就是在细胞和基因疗法领域积累了深厚的技术基础。早在 2013 年，公司科学家团队就在 Nature Biotechnology 上发表文章，描述了用 CRISPR/Cas9 系统在大小鼠上成功编辑基因的研究成果。过去几年间，邦耀生物科学家不断地改进基因编辑系统，并将其应用范围拓展到基因治疗、细胞治疗、人源化动物等多个领域。现阶段我们在单碱基编辑领域也取得了不少进展。公司开发的基因编辑技术创新平台（CRISTARS®）致力于开发国际领先的基因编辑工具，以实现更广泛、更精确的基因编辑。目前我们已基于该平台成功开发了双碱基编辑器和超高活性的 HyCBE 碱基编辑器，它们能实现两种碱基的高效转换，提高编辑活性及拓宽靶点范围，相关研究成果已发表在 Nature Biotechnology、Nature Cell Biology、Cell Research 等国际权威期刊上。

公司的首个产品 BRL-101 是基于我们的造血干细胞平台（ModiHSC®）开发的一款基因治疗产品，拟用于治疗输血依赖型  $\beta$ -地中海贫血。该疗法的原理主要是利用基因编辑系统对患者的造血干细胞进行基因修饰，然后将修饰后的造血干细胞回输到患者体内，通过自我更新和分化重建修饰细胞群体，从而达到治疗血液系统疾病的目的。由于使用非病毒载体，BRL-101 具有靶向性好、安全性高、作用范围广、治疗效果好、可及性高等优势。在前期的研究者发起的临床试验（IIT）中，该产品已展示出良好的安全性和有效性，有潜力为儿科病人和成年病人提供新的治疗选择，相关研究成果已在 Nature Medicine 上发表。到今年 5 月份，有几例接受 BRL-101 治疗的儿科病人已“治愈”3 年，完全脱离输血依赖。在中国，该药已于 2022 年正式进入注册临床试验。

我们的第二个产品 BRL-201 是一款靶向 CD19 非病毒 PD1-CAR-T 细胞产品。当前 CAR-T 产品仍存在工艺复杂、成本高、病人等待时间长、副作用大的弊端，我们的 BRL-201 产品就是为了解决这些痛点。PD-L1/PD-1 信号通路是抑制 T 细胞功能的重要免疫检查点，研究显示敲除 PD-1 可有效增强 CAR-T 细胞的功能。BRL-201 直接用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术对 T 淋巴细胞中 PD-1 位点精确编辑，定点插入针对肿瘤细胞的靶向 CD19 的 CAR 分子，因此效果比一般 CAR-T 更好。同时，由于不需要病毒载体，该产品的工艺相对简单，不仅缩短了病人的等待时间，也降低了生产

成本。而且非病毒定点整合可以让每个 CAR 序列都精确地插入到基因组的特定位点，避免随机插入导致的致癌风险，进一步提高了 CAR-T 产品的安全性。

在已开展的 IIT 研究中，BRL-201 表现出了令人瞩目的数据。在 8 例复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (R/R B-NHL) 病人中，客观缓解率 (ORR) 达到 100%，完全缓解 (CR) 率达到 87.5%，显示出了出色的临床有效性。而且患者的中位无进展生存期 (PFS) 提高到了 20 个月，中位反应持续时间 (DOR) 达到了 18 个月，长期获益显著高于现有以病毒为载体的产品。由于不使用病毒载体，BRL-201 的安全性也得到极大提高。在患者接受治疗后，未发现三级以上的细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)，这些都是非常大的进步。2022 年 8 月，这项研究数据已在 Nature 上发表。除了 CD 19，我们还将基于公司的非病毒定点整合 CAR-T 平台开发针对 BCMA 等其它靶点的新一代产品，为患者提供更加安全、有效的 CAR-T 疗法。

我们的第三个平台是通用型细胞平台 (TyUCe11®)。该平台可利用基因编辑技术改造异体免疫细胞以消除免疫排斥，在保障细胞产品安全性和有效性的基础上，实现免疫细胞治疗产品的通用化。基于该平台开发的细胞产品具有成本低、适用范围广、生产周期短、制备工艺稳定、治疗效果好等诸多优点，可极大提高患者对产品的可及性。目前，公司基于该平台开发了两款靶向 CD19 的 UCAR-T 产品——BRL-301、BRL-301A。其中，我们拟开发 BRL-301 用于治疗 B 细胞恶性肿瘤，拟开发 BRL-301A 用于治疗自身免疫性疾病。值得一提的是，今年 5 月 6 日，CDE 已受理了这两款产品的临床试验申请。

未来我们还将以基因编辑技术为核心，围绕患者需求对产品管线作进一步拓展。例如，我们正在探索体内基因编辑，希望在病人体内直接对 T 细胞编辑，将其转化为 CAR-T，这样就不需要体外操作，使患者在门诊就能接受 CAR-T 的治疗。

**药明康德内容团队：要想充分实现细胞和基因疗法产品的潜力，您认为当前面临哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**郑彪博士：**首先是有效性，虽然包括 CAR-T 在内的细胞和基因疗法 (CGT) 产品已在临床中取得不错的效果，但有效性仍有进一步提升，以惠及实体瘤、自身免疫性疾病等患者。安全性是 CGT 产品的第二大挑战。目前大部分 CGT 产品使用的还是病毒载体，这会有长期致癌的风险，正如前面提及的，邦耀生物基于非病毒定点整合 CAR-T 技术开发的 BRL-201，就可以解决这种问题。CGT 产品的第三大挑战则是可及性，行业正在通过优化生产工艺、开发同种异体通用型细胞治疗产品等解决这个难题。

此外，与小分子、大分子相比，细胞和基因疗法产品行业面临的另一个关键挑战是 CMC。虽然我们公司现在有自己的 CMC 平台，而且做的也非常好，但如果将来产品商业化，这个产能规模是不够的，因此我们可能会考虑和 CDMO 合作，进行商业化生产。

虽然充满挑战，CGT 未来的发展前景还是很令人期待的，因为它们确实给很多患者带来了“治愈”的希望，这是其它疗法所无法企及的。以 CAR-T 为例，它们会逐渐从现在的末线治疗发展到前线、一线治疗，最后甚至可以实现门诊治疗，造福更多的患者。

**药明康德内容团队：具体到贵公司所在的细胞和基因疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**郑彪博士：**和小分子、大分子等其它创新疗法一样，细胞和基因疗法领域也需要监管机构、科研院所、Biotech、大型医药公司、CDMO、资本等生态圈之间的密切合作。大家之所以觉得细胞和基因治疗行业比较特殊，是因为细胞和基因疗法行业整体尚处于起步阶段，仍存在很多的未知，发展空间大。所以要想充分释放这类产品的潜力，还需要产业链上下游相关方一起努力，大家既要各司其职，也要有足够的交流和合作，共同推动细胞和基因疗法行业的发展和产业化进程。

**药明康德内容团队：在细胞和基因疗法领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**郑彪博士：**对于目前的一些“难以成药”靶点，我们有望通过基因敲入、敲除、插入等基因编辑手段，为传统小分子、大分子药物无法治疗的一些疾病带来新的治疗选择。而且随着基因编辑工具的升级换代，基因疗法可以治疗的疾病范围也会越来越广。

虽然小分子、大分子等药物也会持续发展，但我认为细胞和基因疗法未来将会成为很多疾病治疗的一个主要手段。尤其目前联合疗法已成为许多疾病的主要治疗策略，而细胞和基因疗法为联合治疗提供了一个非常好的平台。我们其实可以把细胞看成一个载体，把两种或者两种以上的作用机制整合在同一个细胞上面。例如，前述邦耀生物开发的靶向 CD19 的非病毒 PD1-CAR-T 产品——BRL-201，就相当于在 CAR-T 上又加了一个抗 PD-1 抗体，整合了不同作用机制。这只是一个例子，我们在细胞上面还可以加细胞因子、一些受体等。在未来，细胞可以变成一个所谓的“微型药房（micro-pharmacy）”，把很多不同的分子类型整合到一个细胞上面，这样用一款细胞药物就可以实现其它几款药物联合治疗的效果。简言之，细胞和基因治疗具有许多其它药物所无法比拟的优势，加上它们具有“治愈”患者的潜力，应用前景非常令人期待。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？**

**郑彪博士：**当前，中国创新药行业进入了调整周期，不少人说是寒冬来了，但我并不这么认为。在我看来，“寒冬”、“春天”都是一个表象而已。创新药是一个需要持续投入、而且周期非常长的行业，当前所经历的阶段也是其在发展过程中所必须经历的。长远来看，这于行业是有利的。至于创新机会，我认为还是在原创新药。万丈高楼平地起，对于创新药行业的发展也一样。大家只有踏踏实实做源头创新，未来才可能涌现出越来越多的“first-in-class”新药，当然这一目标的实现也需要生态圈所有相关方的一起努力。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**郑彪博士：**十年之后，就我个人而言，我期望看到体内基因编辑疗法能有突破，除了能治疗罕见病外，也能够治疗包括肿瘤、传染性疾病等在内的一些常见病，以使更多的患者能从细胞和基因疗法中获益。对于邦耀生物，我希望、也有信心可以看到它十年后成长为细胞和基因疗法领域国际领先公司之一。届时，我们的多款产品应该已经上市，可以造福罕见病、肿瘤、自身免疫疾病等广大患者。

**药明康德内容团队：对于中国创新药领域的发展，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**郑彪博士：**我希望行业相关方能够一起完善中国的创新药生态圈建设，让产业上下游的分工更明确。大家既要各自擅长的事情，同时也要相互信任，相互合作。通过创新为患者提供更加有效、安全、可及性更高的药物，这也是所有制药人的目标和梦想！

（本文于 2023-05-22 发表于医药观澜微信公众号）

## 让细胞疗法成为一劳永逸的治愈性疗法！这家新锐的策略是……

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Jeffrey Bluestone 博士是 Sonoma Biotherapeutics 的首席执行官和联合创始人。该公司成立于 2019 年，是一家专门利用经工程化改造的调节性 T 细胞(Treg) 开发治疗自身免疫和炎症性疾病疗法的生物技术公司。成立之初，Sonoma Bio 公司便获得了 4000 万美元 A 轮融资，并在 2021 年完成高达 2.65 亿美元的 B 轮融资。美国 FDA 于 2022 年批准了该公司旗下产品 SBT-11-5301 的 1 期临床试验，这是一种在研生物制品，专门用于消除高度活化的效应 T 细胞 (Teff)，这些细胞在自身免疫性和炎症性疾病中很普遍。Jeffrey Bluestone 博士在免疫学领域有着深厚的研究积累，担任过多家知名学术机构的领袖。在 40 余年的职业生涯中，他发表了 500 多篇论文，他的工作为多种免疫疗法的开发提供了依据。



**药明康德内容团队：**您好，祝贺贵公司的产品获得了 IND 许可！您能介绍一下您公司的新技术和治疗模式吗，以及贵公司如何利用它们来解决与细胞和基因治疗相关的难题？

**Jeff Bluestone 博士：**好的。Sonoma Bio 是基于我和共同创始人在学术领域的工作，我们的研究利用了一种名为调节性 T 细胞的新型细胞群来探索治疗一系列疾病的可能性，如自身免疫疾病、器官移植排斥反应和其他炎症性疾病。该治疗模式实际上是基于细胞疗法，细胞疗法已经在癌症领域开辟了新的道路。我们使用一个非常不同的细胞群，这些 Tregs 细胞旨在关闭免疫反应或诱导一个耐受性环境，这样患者就不会继续遭受持续的自身炎症疾病的困扰。这无疑是尖端技术。到目前为止，许多细胞疗法在很大程度上局限于治疗癌症，而使用新型细胞群来治疗自

身免疫性疾病的想法，已经在临床前和早期学术性临床研究中得到了测试。

作为一家公司，我们认为我们的差异性与平台本身和我们所使用的细胞有关。基于数十年与这些细胞打交道的经验，我认为我们拥有一流的能力来识别、分离纯化的细胞群体，有选择地扩增它们，并赋予它们针对特定自身免疫性疾病和炎症性疾病的特异性。我们希望这将是一种一劳永逸的治疗方法，作为活体疗法的细胞将能够进入炎症部位，增殖、激活，并在很长的一段时间内治疗疾病。

**药明康德内容团队：您预计贵公司的方法将对哪些自身免疫性疾病产生最显著的影响，以及这将如何转化为患者的实质性获益？**

**Jeff Bluestone 博士：**世界上有很多很多自身免疫性疾病，已经有超过 80 种疾病被报道。我们有目的地选择了其中几种，以便将我们的首批疗法应用于这些疾病领域。首先是我们的产品 SBT-77-7101，它是一种 CAR-Treg。CARs 是嵌合抗原受体，已被用于癌症治疗，它结合了一种能识别组织上某个靶点的抗体，并与激活 Tregs 的信号传导结构域构成融合蛋白。这种疗法针对的是类风湿性关节炎患者关节中存在的一种蛋白质，即所谓的瓜氨酸化蛋白，这是这种疾病患者中典型的生物标志物，因为瓜氨酸化蛋白是一种在自身免疫组织和炎症组织中积累的新抗原，实际上会诱发这些患者产生自身抗体。该产品目前正准备进入临床，它将被用于治疗那些经其他药物治疗后失败并且疾病仍处于活动状态的类风湿性关节炎患者。

我们对其他适应症也非常感兴趣，其中最突出的是炎症性肠病，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎，我们计划尝试开发独特的 CARs 和 TCRs，并将其设计进我们的 Tregs 中，使这些细胞能够识别存在于那些炎症组织中的蛋白质，以此实现免疫调节和免疫耐受。我们希望通过这些疗法能够针对性地治疗那些表达特定抗原的疾病患者，从而实现高度特异性和选择性的免疫抑制。

最后，免疫系统是一个高度平衡的系统，一些挑战不仅与 Tregs 的缺失或丧失有关，而且还与难以控制的效应细胞扩增有关。因此，我们也在开发一种名为 SBT-11-5301 的药物，旨在消除这些过度激活的效应细胞，从而使免疫系统重新达到平衡。我们设想了一种连续的组合疗法，在这种疗法组合中，SBT-11-5301 被用于患者的预处理（pre-condition），随后再采用 Treg 进行治疗。

**药明康德内容团队：在您看来，在充分发挥贵公司新技术的潜力方面还有哪些主要挑战，您认为潜在的解决方案又有哪些？此外，在此过程中，您预计会有什么重大里程碑吗？**

**Jeff Bluestone 博士：**我认为在我们的领域，现在的关键挑战是机制验证。证明这些细胞能够被开发为产生持久缓解的疗法，成为了我们的最高目标。其中最重要的挑战是挑选合适的疾病和患者群体，以便我们能观察到临床效果。正如我所说，这些细胞是数量较少且独特的细胞群，需要一些高度有效的纯化策略。如何分离这些高纯度的细胞并将其制造到具有治疗能力的水平，同时确保它们的稳定性——不会转化为效应细胞，使得它们能够行使 Tregs 所表达的多种功能——包括免疫抑制活性和组织修复活性等，在这些方面仍然存在着挑战。最后，执行冷冻保存方案，使我们能够以一种可运输到世界各地去救治患者的方式来冻存这些细胞。

我相信我们已经在这些挑战中取得了进展，这非常关键。对我们来说，关键的里程碑是让这些细胞进入病患体内，并证明这种疗法能够缓解疾病进展，而且能以安全和持久的方式做到这一点。

到目前为止，我们确实取得了重要进展。我们的效应 T 细胞调节生物制品 SBT-11-5301 已经进入临床阶段，我们最新的研发和制造中心已经破土动工，这都是公司的重要里程碑。我们还提交了早期数据，凸显了我们的 Treg 疗法在类风湿性关节炎中的潜力，并期望这一主导项目将在今年进入临床阶段。

**药明康德内容团队：**除了技术进步之外，您认为阻碍细胞和基因治疗领域取得进展的最主要障碍是什么？

**Jeff Bluestone 博士：**这是一种新的治疗模式。因此，我们高度专注于进入临床阶段并证明其有效性。我们所面临的障碍是该领域每个人都面临的障碍——如何制造出一种强大的、持久的、具备功能性的活体疗法。我们使用的是自体细胞，这意味着细胞来自接受治疗的患者本身，因此，需要了解在构建这种新疗法时将面临哪些监管方面的挑战。此外，确保如果我们在治疗像类风湿性关节炎患者这样的慢性病患者时，疗效确实能够持久维持下去。

我们也像细胞和基因治疗领域的其他公司一样，非常专注于早期的发现工作和更多的基础科学工作，以确保我们不仅能够开发出一种功能性的疗法，而且能够让全世界的人都能获得这种疗法，以此在治疗中实现平等。我们的首批适应症之一很可能是针对那些因为难以获得药物而受到忽视的少数群体的疾病，所以我们对未来的发展方向感到兴奋，我们知道障碍是存在的，但我们有信心，我们将能够实现这些细胞的治疗应用。

**药明康德内容团队：**您对未来五年细胞和基因治疗领域的发展有什么期望？

**Jeff Bluestone 博士：**我真的相信，我们正处于一种新疗法诞生的前夕，这是一种平台式的疗法，将改变我们对于治疗这些慢性疾病患者的思考方式。这让我想起了 20 世纪末的工业革命，在那次工业革命中，我们处理事物的方式发生了根本性的变化。我认为过去几十年间的生物革命将使 21 世纪医学的发展方式类似于我们在上个世纪改变工业流程的方式。正因为如此，我认为细胞和基因治疗是即将引领潮流的领域。我相信，如果成功的话，我们将开发出让那些病情最重的患者一次治疗，终身获益的治疗方法，这些治疗方法将具有持久性并且能够实现治愈。

**药明康德内容团队：**在您看来，关于生物技术和医药行业的研发效率和生产力等方面，目前的状况如何，您认为是否有提升的空间？如果有，可以采取什么措施来实现提升？

**Jeff Bluestone 博士：**我认为研发效率和行业生产力在总体上取决于两个方面——在研的治疗模式是什么、以及它是如何被测试的。我认为，对我们来说，让我们的研究人员、早期发现科学家、以及制造团队之间进行密切合作，将是我们建立团队的关键。因为研发效率实际上是研究和开发之间的联系。事实上，我们越是能够密切合作，我们就越能开发出有效和可靠的治疗方法。显然，疫情对合作产生了很大影响，我认为随着我们走出疫情，我们将有希望不仅在我们公司内部建立合作关系，还要提高研发效率，在提供互补技术和洞见的公司之间建立更强大的关系，这将使我们真正以更积极的方式推动这些疗法的发展。

**药明康德内容团队：**您认为在哪些方面有降低成本的机会，为患者提供更大的益处？

**Jeff Bluestone 博士：**我认为有很多方法可以降低成本。首先，最重要的是了解我们在这里谈论的疗法，即细胞和基因疗法，它们有可能成为一劳永逸的疗法。我认为我们还可以考虑在确诊前更早地介入这些疾病，例如，当有证据表明存在自身免疫性疾病迹象，但还没有发生完全的组织破坏时，在这种情况下，如果我们能够在疾病早期就有效地使用这些疗法，就可以避免慢性疾病的长期成本，如关节置换、移植或组织重建。

这意味着真正了解如何确诊这些疾病并识别那些面临患病风险的人，因为这些人群才是你想要尽早介入治疗的人。最近，我参与了一种刚刚被批准用于治疗 1 型糖尿病的药物 teplizumab 的开发。这种药物实际上是在患者真正在临床上被确诊之前就对他们进行治疗，尽管他们已经患有自身免疫性 1 型糖尿病。因此，这类机会将改变成本结构，因为它将避免这些破坏性疾病所带来的一些最昂贵的下游后果。

**药明康德内容团队：**您预计 2023 年及以后，会有哪些对患者的生活产生重大影响的

## 激动人心的进展？

**Jeff Bluestone 博士：**我想我们都意识到，细胞疗法的进展可能首先出现在癌症领域，当我们开始了解如何通过这些细胞直接针对不同的癌症，包括实体瘤和其他液体肿瘤，我认为这将改变我们对这种新疗法的思考方式。此外，胚胎和成人干细胞、用于治疗 T 细胞等方面也可能取得进展，其他的细胞类型如自然杀伤（NK）细胞也可能参与其中。在操纵基因组的新方法方面也可能取得进展，使这些细胞具有更强大的功能、稳定性和有效性。

我认为这些都将在 2023 年发生，我们将看到这些进展对人们的生活产生影响。在调节性 T 细胞方面，关于我们的专业领域和我们的产品，我认为我们将再次能够利用细胞的多功能组织修复治疗特性，我想，在 2023 年你将看到一些公司（包括我们自己），真正展示这些细胞的力量，作为新一代的细胞疗法来治疗癌症以外的疾病。我真的很高兴看到在这个领域的所有人都在努力开发这些新治疗方法。我认为在非癌症领域的细胞治疗正处于一个非常激动人心的时刻。

**药明康德内容团队：**鉴于新治疗模式的出现，您预计 FDA 审批程序在未来十年会有什么变化？

**Jeff Bluestone 博士：**我认为美国 FDA 已经在前瞻性地思考如何将细胞和基因疗法作为药物来考虑，以及如何考虑批准问题。他们已经组织了一个名为 OTAT 的新小组，该小组雇用了很多人员来审查这些方案或思考如何制定 IND（用于获得批准进行人体试验的申请文件），其方式是灵活的，可以随着时间的推移进行调整。理解细胞治疗领域，它作为一种药物意味着什么？拥有一种可以进行化学分析并确保每次生产都相同的小分子药物是另一回事。细胞来自不同的人，当它来自不同的人时，它们不会完全一样。

我看到美国 FDA 正在开发各种方法来了解这些细胞的关键属性，以便每次都能可靠地进行化验或分析，并让患者相信他们获得的细胞将发挥作用。这对监管机构和我们这些试图开发这类疗法的人来说，都将是一个挑战，要确保批准的范围足够广泛，既能够应对该领域的创新，同时还能保持疗法的安全性和有效性。

**药明康德内容团队：**感谢您的精辟见解！

（本文于 2023-05-10 发表于药明康德微信公众号）

### 3 年攻克不可成药靶点进入临床，新锐凭何快速实现飞跃？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Marcelo Bigal 博士是 Ventus Therapeutics 的总裁兼首席执行官。Ventus Therapeutics 是一家生物技术公司，利用结构生物学和计算工具来发现和开发广泛疾病领域的小分子治疗药物，最初的焦点放在免疫学、炎症和神经学上。2022 年 2 月，Ventus 完成了 1.4 亿美元的 C 轮融资，以加速其产品管线的开发，并进一步推进其平台，以期解决当前小分子药物发现的局限性。Bigal 博士是神经病学领域的杰出科学家，拥有超过 15 年的药物开发经验。在加入 Ventus 之前，他曾担任 Teva Pharmaceuticals 的首席运营官兼首席科学官，领导团队开发了用于治疗严重偏头痛的 fremanezumab（商品名：Ajovy），以及用于亨廷顿病和迟发性运动障碍的 deutetrabenazine（商品名：Austedo），还有其他在美国、加拿大和欧盟获得批准的用于治疗神经病、精神病、疼痛和呼吸系统疾病的药物。在进入医药行业之前，Bigal 博士是阿尔伯特·爱因斯坦医学院神经病学系的教员，以及新英格兰头痛中心的研究主管。此外，他发表了超过 330 篇经同行评议的论文和五本书籍，并被美国神经病学学会（American Academy of Neurology）授予了 Harold G. Wolff 奖，以表彰他在神经学研究领域的卓越成就。



**药明康德内容部：**您对可成药性的理解是怎样的？对于近期生物医药行业重新定义的可成药性您有什么样的想法？

**Marcelo Bigal 博士：**可成药性确实可以用很多方式来解释。我认为这是我们需要退后一步，并尝试理解我们试图解决的问题的关键所在。我对可成药性的理解是为了避免不希望出现的妥协。那什么是不希望出现的妥协？这种妥协迫使我们使用未经测试的方法来攻克那些我们想要

的靶点。我们相信这些靶点在生物学上已经被证实对疾病非常重要，但是由于已经测试过的方法（如小分子或抗体）无法靶向这些靶点，我们不得不使用未经测试的方法。因此，重新定义我刚才所说的，这意味着一切靶点都可以成药——通过修改基因、处理 RNA，细胞工程等方式。

对我来说，不可成药性意味着靶点是如此难以靶向，以至于最终我们不得不把资源用于未经测试的方法，或者换句话说，为了攻克最佳靶点，我必须承受不希望出现的风险。因此，对我来说，解决可成药性问题意味着要追求这些非常好的靶点，这些靶点经过生物学验证，可以用同样经过验证的方式理解，用人们信任的方式，用我们知道的生产候选分子的方式。换句话说，就是让小分子以及抗体在某种程度上无法触及的靶点变得可触及。这就是可成药性对我的意义。

**药明康德内容部：您能描述一下您公司解决可成药性问题的技术策略吗？这些方法如何能具有开创性、独特性或变革性？**

**Marcelo Bigal 博士：**当我们用我刚才提出的话来理解药物的可成药性和不可成药性时，这意味着这个靶点很好，但我们没有找到我们知道或信任的方式来靶向它。有一个根本的问题需要明确，为什么会发生这种情况？为什么我们在用小分子靶向令人难以置信的靶点时会遇到困难？最常见的原因是，容易成药的靶点已经成药了。而那些没有开发出相应小分子药物的蛋白质很多时候没有供小分子结合的口袋——小分子药物需要找到进入蛋白质的途径，它们需要与目标蛋白结合在一起。当我们没有发现目标蛋白的口袋的时候，我们会假设它没有口袋，然后去寻找不需要口袋的方法。然而很多时候，这些蛋白质其实是有口袋的，只是我们看不见它们。

通过我们的 ReSOLVE 技术可以解决造成这种现象的两个主要问题。第一个问题是，蛋白质不是静止的——它们会移动，并呈现出多种构象。我们开发了一种工具，可以以完全无偏见的方式将这么多构象分为 10、20、40 这 3 组。我们不接触它，这意味着软件将使用物理学的第一原理来定义蛋白质具有多少种构象。为什么这很重要？因为说实话，我们一无所知。对于我们来说，告诉计算机我想看到三种构象是无关紧要的，因为假设实际上蛋白质的构象有 12 种，而只有一些构象会存在口袋，那么如果我们不能看到所有的构象，我们就会错过发现口袋的机会。

其次，这是我们技术中最重要的部分，也是我们的专利技术。如果蛋白质有口袋，由于它在细胞里，它的口袋里会装满水。这些水不是静止的，水在流动，提供化学键、接受化学键，表现得像油脂。借助 ReSOLVE 技术，我们可以找到蛋白质靶点上结合口袋里的这种溶剂化结构——我们把它称之为水基团 (hydrocophore)。那么当我们提取水基团并训练虚拟筛选库只寻找以它为设计蓝图的化学物质时，我们就能得到共享水的属性的几十种化学物质，这意味着这些化学物质具

有结合能力。

有了这些信息，我们现在可以在实验室合成这些虚拟筛选的结合剂，从而产生新的化学物质，然后使用相同的技术再次迭代来优化、优化、再优化。从生产力的角度来看，这种方法的效率令人难以置信。我们在 2020 年筛选出了第一个靶点，到 2023 年已经产生了三个临床阶段的项目。这些靶点中有一个到目前为止还属于“不可成药”的靶点，这就是技术的力量。

**药明康德内容部：您认为您公司的方法对哪些医学领域的益处最大？患者将如何从中获益？**

**Marcelo Bigal 博士：**我们的技术方法适用于任何结构已知的蛋白质，或使用 AlphaFold、根据学术期刊报道能够推断出结构的蛋白质，并且这些蛋白质经验证是重要的疾病靶点。我们对免疫学和神经免疫学疾病特别感兴趣，并决定先锁定两个靶点。在我们目前针对的五个靶点中，现已披露了两个，如果没有这项技术，它们就不可能存在。其中一个被称为 cGAS。cGAS 是细胞细胞质中 DNA 的感受器——DNA 本不应该存在于细胞质中，如果 DNA 出现在细胞质中，它可能是来自于线粒体、细胞核或外部。当 cGAS 检测到 DNA 时，它会触发干扰素释放引起干扰素相关疾病，从而导致狼疮、硬皮病、皮炎、Aicardi-Goutières 综合征等单基因疾病，这正是我所说的会引起人们极大兴趣的靶点。

许多人尝试过，但也有许多人失败了，因为口袋无法被明确界定。即使可以明确界定口袋，优化化学物质的标准也非常难以捉摸。而使用我刚才提到的这项技术，我们界定了 cGAS 可能具有的所有构象。我们提取了水基团，将在 2023 年把这个候选疗法推进到临床。该疗法是一种片剂的小分子药物，也是迄今为止用于治疗狼疮和硬皮病的潜在“first-in-class”的药物，这些疾病具有巨大的未竟需求。

我们感兴趣的另一个靶点名为 NLRP3。NLRP3 也是一个位于细胞内的感受器。它会感知细胞 pH 值的变化、淀粉样蛋白的积累、突触核蛋白的积累，然后产生能够杀死细胞的炎症级联反应。但很多时候，这些细胞是神经元细胞，所以在免疫驱动的神经营养性疾病中，我们基本上是在牺牲神经元。

为了去除淀粉样蛋白、突触核蛋白等蛋白质，我们杀死了细胞。有了这项技术，我们现在发现了一种可渗透入脑的化合物，该候选分子有望在今年年中或稍晚的时候进入临床，为神经退行性疾病患者带来希望。

**药明康德内容部：您能否详细说明阻碍您公司技术全方位应用的关键障碍，以及建议的解决方案？在推进技术进步方面，您的目标是实现哪些重要里程碑？**

**Marcelo Bigal 博士：**我会排除障碍。每一项新技术都会遇到障碍，尤其是在可成药性问题上。我们的技术有两个障碍，一个是开发新技术所固有的，另一个是我们自己给自己设立的。

让我们从固有的障碍开始说起。当你是第一个开发技术的人时，你会发现供应商没有适配你技术的产品。例如当有人第一次带着电动车出现的时候，主要的问题是电池在哪里？每个人都有汽油，但没有电池可卖。以我们的案例举一个具体的例子，我们是第一家能够提取我所说的水基团的公司，为了从虚拟库中筛选出候选分子，我们必须与筛选公司合作。而这些公司从未开发过自己的工具来解决水基团问题，因为水基团并不存在。因此，他们最终不得不借助于其他工具，比如药效基团 (pharmacophores)。这些工具是为了解决其他问题而创建的，但它们对于我们的新发明来说已经是最接近的了。这基本上意味着我现在有一辆可以以每小时 200 英里的速度行驶的汽车，但发动机只能将其推至每小时 30 英里。

我们解决这个问题的方法是与其中一些供应商合作，建立真正的合作伙伴关系来开发新工具。所以现在我们有水基团工具，而不是为其他东西创建的近似工具。这是一个我觉得很好的障碍。没有任何技术能够解决每一个问题，因此需要定义什么是技术的最佳用途，什么是最佳目标。

我们现在知道，如果蛋白质的移动程度很大，我们的技术会有无与伦比的工作性能，因为这种蛋白质会呈现多种构象，而且变换的速度很快，很难成药。如果蛋白质是静态的，尽管我们的技术是非常好的，但并不会比其他技术更好，因为这类蛋白质不需要这么多的技术。因此，第二个障碍是需要定义工具的正确使用范围。并不是什么检查都需要用到核磁共振成像，有时也可以使用 CAT 扫描。当我们第一次提出核磁共振成像时，定义核磁共振成像的最佳用途是一件好事。但随之而来的是自我设置的障碍，即炒作。例如“机器学习可以解决一切问题”、“有了人工智能，我将在三年内完成以前要花 10 年时间做的一些事情”、“我甚至不再需要化学家了，一群计算机人员就足够了”等等言论多有出现。

这使发现变得微不足道，并为大规模的失败埋下了伏笔。尤其是在这个使不可成药靶点成药的问题上，炒作让我无法忍受。万物皆可成药，一切都可以以非常快的速度完成这个过程。有人说，所有过程都可以削减成本，我们甚至不需要传统的资源，而事实上，使不可成药靶点成药只意味着让药物开发人员能够获得好的蛋白质，因为我们的目标不是机器学习，而是人类要吞下的药物。我们应该回到现实并说，让我告诉你它能做什么以及它不能做什么，这是一种很好的做法，

但我们完全错过了。

**药明康德内容部：目前为止，您的技术是否有任何进展？还有哪些障碍需要克服？即将到来的里程碑是什么？**

**Marcelo Bigal 博士：**老实说，我们的技术还有进一步开发的空间。不过，我为我们已经取得的成就感到无比自豪，我也清楚地看到了需要实现的目标。我们已经取得了什么成就？正如我所提到的，一种一直处于免疫过程中心的蛋白质，如 cGAS。大型制药公司尝试把它作为靶点，一直在努力开发新疗法，而我们取得了进展，这是对我们技术的验证。因为我们能够做到这一点，我们筹集到了 2.9 亿美元。我们能够与诺和诺德就其中一个靶点达成合作协议，并收到了 7000 万美元的预付款。该合作也验证了我们进展的有效性。我们现在正在锁定另外 10 个靶点，希望能将更多的靶点带到现在的药物清单上。

我们实现了这一点，即绘制构象图的技术、水基团的技术，这毫无疑问是里程碑性的工作。那我们目前正在努力实现什么？现在的情况比较复杂。我们技术的核心就是提取水基团，也就是我们之前看不到的口袋的蓝图。这个蓝图有时很大，比一个小分子所能处理的要大得多。那么，我们现在正在探索的下一步是，这个水基团中最重要的部分是什么？所以我们增加了可能性。这是一种叫做水基团修剪的工具，它涉及到分配骨架和物理驱动的机器学习组件。

第二点是，由于我们的工具极大地提高了虚拟筛选的准确性，目前的虚拟库对我们来说太小了。现在，我们可以把它做得更大。从某种意义上说，虚拟库可以形成的分子数量有望相当于宇宙中原子的数量。这就是我们感兴趣的化学物质宇宙。但是现在最大的库里面只有二三十亿种虚拟化学物质，也就是说宇宙中可以探索的地方只有很小很小的一部分。这意味着，尽管我们的技术是非凡的，但有时我们会因为库太小而错过机会，因为这些物质不在里面。因此，我们正在自己开发虚拟库。由于我们的技术的准确性非常高，所以我们最终不会产生成千上万的化合物，我们只产生几十个。这也使得我们可以在不产生大量干扰的情况下进入万亿复合虚拟库。我们下一步要解决的障碍就是确保这项迷人的技术不受化学物质库的规模的限制。

**药明康德内容部：除了技术进步之外，您认为解决可成药性问题的最大障碍是什么？**

**Marcelo Bigal 博士：**除了技术发展之外，还有很多其他障碍需要解决，这些障碍需要通过意识到我们做这些事情的根本目的来解决。水基团、技术就是一种工具。比这些工具更重要的东西是我的职业目标，例如开发出对我、我的妻子、我的孩子、我的父母和社会都有用的药物。

然而，药物开发仍然不够精确，其他公司也在努力解决这一问题，以减少临床试验中适应症的不精确性。

我认为，技术将帮助我们更快、更智能地进行临床试验。同时，监管机构也必须不断发展，这样我们才能推出具有创意的设计和成本不那么高的替代设计。尽管药物确实非常昂贵，但盈利能力也不能作为唯一的最终目标。因此，我们最好能够证明患者能从中获益。我认为这些都是除技术以外的障碍。

#### **药明康德内容部：展望未来五年，您希望在药物领域看到什么？**

**Marcelo Bigal 博士：**我期待看到结果。很容易看出我想要使那些不可成药的靶点成药。这么说很容易，但在未来五年，我们需要对我们所说的话负责。如果它能实现的话，一种针对不可成药靶点的药物应该已经诞生。我希望看到药物诞生、进入 3 期临床试验、获得批准，以及通过技术解决的不可成药的靶点。所以第一，验证。第二，我希望在重大疾病中看到这种验证。

我想看看这项技术是否不仅能产生结果，还能将结果外推到更大的项目中去。这基本上就是我期望在五年后看到的。五年前，没有人敢说，“肥胖真的很重要，我想开发治疗肥胖的药物。抗肥胖药物会拯救生命。”现在，我们有很多伟大的进展和批准的治疗肥胖的药物，这些药物有可能改变很多人的生活。这确实证实了我刚刚提出的观点，重大疾病很重要，这也是我希望五年后会看到的。

#### **药明康德内容部：您认为目前药物研发的生产力和效率水平如何？您能提出一些提高生产力的策略吗？**

**Marcelo Bigal 博士：**这个问题的回答是，效率很低，但我们可以做得更好。这是一个诱人的答案。然而，这并不公平。有三种力量推动着研发的生产力。其中的首要任务是获得好的靶点、重要的蛋白质、重要的受体，并找到技术。我们正在解决这个问题，同样许多公司都在解决这个问题。

影响研发效率的第二股力量是监管和支付环境。在我看来，美国 FDA 在近几年内发生了相当大的变化，以至于受到了不公平的批评。但看看药物获批的速度有多快，尽管我说的是美国 FDA，但这同样适用于欧洲的机构、加拿大的机构、日本的机构。这些机构在 COVID 危机期间很快就批准了药物。他们努力工作、接受替代终点。但是，如果各机构能够确信药品的作用，同样的方法在非疫情情况下也很有价值。此外，付款方也需要受到约束，不要利用缺乏创新的机会。因为从

付款方的角度来看，仿制药是可取的，虽然没有创新，但它们很便宜。这就是第二种力量，这种力量在很大程度上不受研发组织的控制。这更像是一场政策讨论，一场监管讨论。

第三股力量，现在又回到了研发。研发有研究，也有开发，我这次指的是开发的力量。通常，“研究”非常有创造力。我们发现了水基团、开发了技术、使用机器学习、创造了不存在的东西。我们了解蛋白质是如何运动的，我们敢于梦想拥有万亿或更多化合物的库。而“开发”部分不是。我是一名开发人员，开发部分相当没有创意，但也有一些明显的例外。

总而言之，研发生产力提升的压力会来自这三个方面。一个是行动得更快，这是技术部分。第二，我觉得很有希望的是监管部分，因为在 COVID 期间这些监管机构都做到了。第三个是我们在开发中固有的保守。

#### **药明康德内容部：我们在哪里可以找到降低成本从而改善患者预后的机会？**

**Marcelo Bigal 博士：**为了解决这个问题，我们需要首先要谈到一些令人不安的话题，包括提出以下问题或做出以下确认。当我们推出一种药物时，我们需要支付该药物的费用，支付所有失败药物的费用并盈利。但从利润的角度来看，根本问题是，多少才足够？我们必须问这个问题，这意味着真正的极限是什么。或者这么问，当一些人无法获得水时，可以对水无限收费吗？这是一个道德问题，我们需要解决这个问题。首先，要理解目前的情况对许多国家或许多患者来说并不是完全可持续的。

然后，一旦我们与之和解，停止捍卫对我们来说站不住脚的东西，那么我们就可以进入核心问题进行纠正。我们能提供什么帮助？回到定义研发的三种研发力量，我们能做得更快吗？正如我所说，在三年内从一无所有到进入临床并没有那么贵。我们的技术帮助我们省了很多钱，也帮助我们扭转了局面。此外，需要解决监管问题并对此负责。

#### **药明康德内容部：您认为未来几年会对改善患者预后产生重大影响的药物开发进展有哪些？对这些进展有何看法？**

**Marcelo Bigal 博士：**心血管代谢疾病领域。诺和诺德治疗肥胖的药物获批，礼来也正推动其治疗肥胖药物的获批，这是第一个真正大胆的举动，迈向了现在不健康社会的核心。看看进步有多大。在过去的 15 年里，人们在癌症方面做了很多工作，我们在免疫学、痴呆症和阿尔茨海默病方面也付出了很多努力。但事实上，我们一直在回避将心脏病发作、动脉粥样硬化和肥胖作为所有这些疾病的风险因素。首先，我非常希望我们在肥胖方面看到的发展浪潮能转化为在心脏

代谢方面取得非凡进步的时代。

第二件事是精神病学，神经精神病学必须回到舞台的中心。因为目前有大量吸毒成瘾、或有创伤后应激障碍的患者需要新的治疗方法。此外，我们生活在一个抑郁症高发的社会，尤其是在 COVID 时期之后，年轻人的抑郁症患病率翻了一番。这些疾病缺乏吸引力，但我们需要为这些患者开发药物。这些疾病同样重要，在许多方面同样不可成药，但却被忽视了，这让情况变得更糟。我希望在心脏代谢疾病之后，神经精神病学将成为药物研发的中心，然后我希望成为解决方案的一部分，因为我们有能力从这些疾病的中的一些角度做些事情。

**药明康德内容部：您认为美国 FDA 的审批流程在未来十年将如何发展，以适应药物开发新模式的出现？**

**Marcelo Bigal 博士：**美国 FDA 的批准流程将发生变化。世界上的监管机构都是由像我这样的人组成的，他们想解决问题，想把药物带到社会上，但很大程度上是由他们的使命驱动的，这是一种保护人民安全的使命。因此，机构总是面临着平衡、创新和安全的取舍。我们开发人员也面临着同样的困境，我们也不想制造不安全的药物。

我认为，回到我们有时在研发的“开发”部分没有创造性的问题上，只要我们产生了监管机构需要看到的数据，该机构就会对改变他们批准方式的讨论持开放态度。FDA 并没有告诉我们不要使用传感器或生物标志物。事实上，FDA 有规范的传感器和生物标志物使用的监管文件，它意思是：“向我们展示你们的药物的效果和我们现在使用的一样好。带着数据来，我们就会持开放态度。”

在我作为一名开发人员的生活里，我有很多例子，我提出了治疗疾病的创新方法，基本上所有讨论都是建设性的。有时我说服了监管机构，并按自己的方式行事，这是一个非常好的方式。有时，监管机构并不信服，那我们就采用最传统的方法，这也很好。沟通必须不断进化。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见！**

（本文于 2023-05-08 发表于药明康德微信公众号）

## 新景智源创始人彭松明博士：两年内将推动 2~4 款 TCR-T 产品进入临床

“随着科学界对免疫系统和 TCR-T 作用机理的理解越来越深入，T 细胞受体（TCR）疗法领域已呈现出蓬勃发展的态势。目前已有多款 TCR-T 疗法展现出积极的临床疗效并接近获得美国 FDA 批准。相信未来 10 年，TCR-T 疗法领域将得到长足发展，甚至诞生体内基因编辑的 TCR-T 疗法，造福广大病患。”新景智源创始人彭松明博士在近日接受药明康德内容团队专访时表示。

TCR-T 和 CAR-T 类似，都是对患者自身的 T 淋巴细胞在体外进行改造，然后将它们回输到患者体内，以杀伤肿瘤。与 CAR-T 相比，TCR-T 的优势在于可以识别肿瘤表达的细胞内抗原，从而增加可靶向的抗原数目。然而，如何精确高效地发现高亲和力的抗原特异性 TCR 是当下行业面临的一大难题。目前已有多家公司正在开发创新技术以解决这一挑战，新景智源就是其中之一。

新景智源由彭松明博士创立于 2020 年，专注于开发实体瘤 TCR-T 免疫细胞治疗药物。目前，该公司已开发了多款候选药物，拟用于治疗卵巢癌、肺癌、结直肠癌等实体瘤。近期，该公司刚完成了近 2 亿元 A+轮融资，以加速实体瘤 TCR-T 细胞治疗药物的研发。新景智源的 TCR-T 技术有何优势？它可以解决当前实体瘤治疗中的哪些关键挑战？未来 10 年，TCR-T 领域将迎来哪些突破性进展？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了彭松明博士。彭松明博士在生物医药领域具有多年的学术界与工业界经验，对于整个 TCR-T 产业有较为深刻的认知与洞见。



图片来源：新景智源提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：在新景智源所致力实体瘤领域，当前治疗方式或临床解决方案**

## 还面临哪些关键挑战？

**彭松明博士：**近年来，针对实体肿瘤的新型疗法取得了飞速发展，尤其以抗 PD-1/PD-L1 抗体等免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法显著延长了很多实体瘤患者的生命。然而，免疫检查点抑制剂疗效较好的大多是突变负荷高的肿瘤，究其原因在于，只有患者体内提前存在大量的“武器”——即可以特异性识别肿瘤的 T 细胞，免疫检查点抑制剂才能够起作用。而对于那些突变负荷低的肿瘤患者，如消化道肿瘤、妇科肿瘤等，仅靠免疫检查点抑制剂类药物并不能为免疫系统提供足够的“武器”来攻击肿瘤，这类患者仍存在巨大的未满足需求。

**药明康德内容团队：**新景智源的新技术和研发管线有助于解决这些挑战吗？它们与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？

**彭松明博士：**新景智源致力于为患者的免疫系统提供新的“武器”，开发针对实体瘤的 TCR-T 免疫细胞治疗药物。TCR-T 细胞疗法将大量经改造后可以特异性识别肿瘤抗原的 T 细胞输入患者体内，相当于为患者的免疫系统直接提供了可以持续攻击肿瘤的“武器”；同时，这类疗法作用机理相对明确，解决了免疫检查点抑制剂的局限性，潜在可应用的适应症得到极大拓展。在海外开展的早期临床研究中，对于滑膜肉瘤、宫颈癌、卵巢癌、结直肠癌、胰腺癌等通常对免疫检查点抑制剂治疗无效的“冷”肿瘤，TCR-T 细胞疗法已初步展现出令人惊喜的疗效。

开发 TCR-T 药物的一个重大挑战在于可成药 TCR 的发现。TCR 对抗原靶点的识别是多对一的关系：多个不同的 TCR 可能识别相同的靶点，但其亲和力和杀伤力可能大相径庭，因此并非所有识别同一靶点的 TCR 都可成药。目前，针对有临床价值的靶点，如何精确高效地发现高亲和力的 TCR 是行业面临的一大难题。

为此，新景智源自主开发了具有高通量、高灵敏度的靶点抗原-TCR 发现平台。在两年多的时间里，公司已应用该平台发现了超过 4000 组靶点抗原-天然 TCR 配对数据，覆盖超过 200 个不同靶点，建立了公司独有的靶点抗原-TCR 数据库。这意味着新景智源有能力针对同一靶点，发现多个识别该靶点的天然抗原特异性 TCR，进而从中选出具有高亲和力和强杀伤力的 TCR 进行临床转化开发，这有望大大提高临床试验成功率。同时，使用优选的天然 TCR 开展临床试验，可以避免对 TCR 进行亲和力优化改造可能带来的潜在脱靶风险，最大程度保证了受试者的安全。

**药明康德内容团队：**您为什么会选择在 TCR-T 免疫细胞治疗药物领域创业？创业以

### 来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？

**彭松明博士：**我博士期间开始研究免疫治疗，后来工作也是一直在细胞治疗领域深耕，有着多年的学术界和产业界经验，看到过很多因此受益的患者，因此对 TCR-T 的前景非常有信心。当下，TCR-T 疗法领域整体处在发展初期，存在许多未被开发的机会。因此，我选择创立新景智源，希望将自己在 TCR-T 细胞治疗药物领域多年的积淀转化为可以真正造福患者的创新疗法。

创业以来，我们遇到的最大的内部挑战是人才团队搭建。TCR-T 细胞治疗领域技术壁垒较高，目前中国在这方面具有丰富经验的高端研发人才相对紧缺。为此，公司在创立早期就通过各种渠道积极吸引招聘各层次的优秀人才，并着重进行人才培养和发展。在外部挑战方面，最大的还是投融资环境的变化。这种背景下，公司的对策就是对外拓展融资渠道，并积极开展可能的商业合作，对内通过创新提高产品的质量并打造产品的差异化优势，稳扎稳打把候选药物临床前的各项研究尽可能做得全面、翔实，包括充分论证项目靶点与适应症的合理性、未来商业化的空间和潜力等，针对性地发现可特异性识别该靶点的 TCR，对这些 TCR 进行功能、安全和成药性等多方面评估，以提高所开展临床试验获得良好疗效的可能性。

### 药明康德内容团队：展望未来几年，预期新景智源在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？

**彭松明博士：**未来 1~2 年内，预期新景智源的研发管线中会有 2~4 个产品进入临床试验，完成研究者发起的临床试验（IIT）阶段的临床试验，并获得初步疗效。同时，我们将推动其中 1~2 个产品获得临床批件，开始新药临床试验申请（IND）阶段的临床试验。另外，对于公司独有的抗原-TCR 数据库，我们会进一步拓展其规模，并探索其在 TCR 双抗药物和 AI 预测蛋白质相互作用领域的应用。

### 药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？

**彭松明博士：**创新是第一动力，各行各业均如此，生物医药尤甚，随着政府、高校、企业等多方的持续投入，我相信未来会有越来越多的中国原创新药走向全世界。在疾病领域，肿瘤仍是当前以及未来的一个主要研究方向，我认为细胞与基因治疗（CGT）行业有着巨大的机会。得益于中国有力的政策支持，庞大的肿瘤患者基数与市场需求，以及更多专业人才的加入，预期不久的将来会有越来越多 CGT 类产品获得临床疗效的验证。此外，随着人们生活水平的提高、人均寿命

的延长，我个人还比较看好肿瘤早筛、人工智能辅助诊断等方向。

**药明康德内容团队：**您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到您所在的 TCR-T 疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？

**彭松明博士：**生物医药创新的过程往往涉及多个领域的专业知识和技能，从早期的基础研究、中期的产业化、后期的商业化，每一步都极具挑战，合作是至关重要的，只有专业的人做专业的事才能提高成功的可能性。

具体到 TCR-T 领域，一方面，我们会专注于核心平台的建设，搭建新景智源独有的靶点抗原-TCR 数据库，优选出功能好的 TCR 序列并实现其临床价值。同时，在研究中所用到的相对成熟的技术与服务，我们会尽可能与专业的 CRO 或 CDMO 公司开展合作。此外，我们也将积极探索与大型药企之间合作的可能性，这种合作模式既可以降低创新药开发的风险，也可以丰富大型药企的产品管线，通过资源互补实现双赢的局面。

**药明康德内容团队：**对于行业如何共同提高研发效率，提高创新疗法可及性并造福病患，您还有哪些个人建议？

**彭松明博士：**要想行业共同提高研发效率，最重要的是创造一个百花齐放的良好局面。首先，科研机构需要在基础研究上取得更多突破，发现新靶点、新机制等。其次，创新药公司要不忘初心，充分挖掘并发挥自身优势，开发出有创新、差异化的产品。最后，研发效率的提升也需要资本方的持续投入，并具备承担更大风险的勇气。

目前，细胞疗法的可及性仍是一个挑战，但我认为随着现货通用型细胞治疗产品的到来，细胞疗法产业的规模化，以及医保、商业保险等支付体系的完善，未来细胞疗法的可及性将会得到大幅提高。

**药明康德内容团队：**在您所在的 TCR-T 领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？

**彭松明博士：**我认为，在未来 10 年，TCR-T 领域有望迎来多方面进展：1) 针对肿瘤相关抗原、致瘤病毒抗原和肿瘤新生抗原这几类抗原靶点，一定都会有 TCR-T 疗法取得积极临床结果并获批上市；2) 能同时针对多靶点、多 HLA 的 TCR-T 疗法将得到长足的发展，通过 mix-and-match 的组合方式开发定制化的 TCR-T 药物可以最大限度地杀伤肿瘤细胞，降低获得性耐药的发生，使

多种不同适应症的广大患者群体受益；3) 基于异体细胞的 TCR-T 药物开发将进入比较成熟的临床阶段，甚至可能会有直接在体内通过基因编辑改造患者自身 T 细胞来实现治疗的新型疗法进入临床试验，从而避免体外扩增和基因编辑所带来的生产流程复杂、成本高等问题。

**药明康德内容团队：**如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？

**彭松明博士：**可能谈论的话题包括：如何通过各种方式和技术路线进一步降低 TCR-T 类药物的成本，如何使这类药物从临床末线治疗提前到更早线的治疗，以及从监管的角度如何进一步提高 TCR-T 类药物的临床试验开发速度等。

(本文于 2023-05-06 发表于医药观澜微信公众号)

## 1 亿美元助推反义寡核苷酸疗法，这家 RNA 新锐如何用它增强基因表达？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Josh Mandel-Brehm 先生是 CAMP4 Therapeutics 的总裁兼首席执行官。CAMP4 Therapeutics 是一家创新的生物医药公司，其开发的调节 RNA (regRNA) 驱动平台技术能够在所有细胞种类中，发现与控制蛋白表达基因相关的 regRNA 图谱，并开发可编程的反义寡核苷酸 (ASO) 靶向这些 regRNA，以协助基因的上调，最终达到治疗疾病的效果。2022 年 7 月，CAMP4 Therapeutics 完成了 1 亿美元的 B 轮融资，以协助推进公司的 regRNA 主要项目，并加速其 regRNA 驱动平台的扩张。Mandel-Brehm 先生之前在 Polaris Partners 担任企业家合伙人，并在多家生物技术公司担任业务发展和运营负责人的职务。此前，他曾经是渤健 (Biogen) 业务发展小组的一员，领导了多项战略活动和相关的交易。在加入渤健之前，Mandel-Brehm 先生在 Genzyme 公司担任过多个职位，其中包括作为该公司罕见病业务部门业务发展小组的一员。Mandel-Brehm 先生拥有华盛顿大学圣路易斯分校生物学学士学位和密歇根大学的 MBA 学位。



**药明康德内容部：**首先祝贺您公司最近完成的 B 轮融资。您能否与我们分享一下，您是如何应对 RNA 疗法开发过程中的机遇和挑战的呢？

**Josh Mandel-Brehm 先生：**CAMP4 公司利用 ASO 技术或化学方法来增强 mRNA 表达，与 Alnylam 公司和 Ionis 公司倾向于降低 mRNA 表达的策略正好相反。我们通过我们的 regRNA 平台来实现 mRNA 的上调，这意味着调节 RNA 的影响将开创一个全新时代。regRNA 是由非编码基因组产生的 RNA。它们产生于增强子和/或启动子，并能作为变阻器 (rheostat) 控制蛋白质编码基因。

也就是说，它们可以以一种非常特殊的方式影响蛋白质编码基因的表达，导致 mRNA 数量的增加或减少。

**药明康德内容部：您预计您公司的方法会在哪些治疗领域产生最显著的影响？如何将其转化为对患者的显著益处？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**我们正在研究生物学的的一个基本领域——基因的表达方式，也就是说我们基本上有无限的机会来影响基因的表达，这也意味着我们可以同时治疗罕见病和非罕见病。由于我们是一家平台型的公司，我们的确倾向于优先考虑那些与基因有密切联系的疾病。我们非常确定，对于某些疾病，如果我们少量增加基因表达，就会产生治疗效果。我们正在寻找可以在临床中快速获得早期清晰结果的方法，也考虑了很多患者的未竟需求。

我们随后考虑的一点是技术，我们正在从递送风险相对较低的组织开始使用 ASO。从这一过程中我们知道了这些化学物质可以以安全有效的方式被递送。目前，我们正在着手解决代谢性疾病，这意味着我们需要通过皮下给药到达肝脏，以及通过腰椎穿刺进行鞘内给药，然后到达中枢神经系统疾病所在的大脑中的某些区域。

**药明康德内容部：在充分发挥新方法的潜力方面，您认为存在着哪些重大挑战？您的公司是否有即将达到的重大里程碑？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**我们正在研究一个新的生物学领域，基本上可以说是为一个已经被充分研究和理解的化学领域又打开了新的大门。不过，CAMP4 也面临着一些和其他公司一样的挑战，例如递送问题。我们能把这种化学物质输送到身体中那些具有未竟需求的区域吗？例如肺、肾脏、心脏、组织等等。理论上可以发挥作用的药物真的可行吗？我认为医药公司和疗法递送公司都在积极研究这些领域，但就这类疗法的应用范围的广度而言，这无疑是一个挑战。话虽如此，我们正在递送风险较低的组织（例如之前提到过的肝脏和中枢神经系统）中进行很多尝试，这是一个新的领域。

另一个限速步骤是生产。尽管我认为这一问题已经开始得到解决，但到目前为止，还是只有少数主要的外部 CDMO 公司能够以高质量的方式生产大量的产品，这就成为了一个瓶颈。但我认为，有许多不同类型的公司正在努力实现这一目标，在这方面可以稍微松一口气。

CAMP4 至今已走过了大约六个年头，我们取得了相当大的进步，并为此感到非常自豪。今年，我们打算提交针对多个疾病的 IND 申请，例如 Dravet 综合征（一种罕见的中枢神经系统遗传性

癫痫)，以及一些代谢性疾病。我们的第一个肝脏罕见病项目是尿素循环障碍，这是一种由氨的积蓄造成的各类合并症，如神经系统问题、呕吐、恶心和其他类型的问题。对于 CAMP4 来说，这真的是非常重要的一年，因为我们希望从一家发现阶段的公司转变为一家临床阶段的生物技术公司。因此，这是 CAMP4 的一个重要里程碑，也是我们第一次有机会证明我们这种能够上调基因的技术的力量——它们可以产生非常有意义的治疗效果。

**药明康德内容部：除了技术进步，您认为阻碍 RNA 治疗领域进步的最大障碍是什么？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**我已经提到过递送的问题了，这是一个巨大的问题，但我认为这是在疗效和安全性的治疗窗口的背景下会产生问题。一切都能够归结到一个问题上——你能够对患者安全的方式产生足够大的影响吗？

**药明康德内容部：您对 RNA 治疗领域在未来五年中的发展有什么样的期望？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**更多的生产选择、针对不同的组织有更多的递送选择，最后是化学方面的创新。递送问题可以追溯到我之前提出的观点，这实际上是在平衡治疗窗口，即能够递送尽可能少的药物以产生最大的影响，从而将安全风险降至最低。

**药明康德内容部：感谢分享。接下来让我们把话题转向广泛的生物技术和医药领域，您认为我们现在的研发效率和生产力处于什么水平？如何才能做得更好？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**总而言之，还不够好。我认为，在大多数情况下，我们并没有真正提高成功的概率。虽然已经提出了解决问题的新技术，但我们仍然受制于漫长的药物审批时间表，而且费用越来越高，这在很大程度上是由成功率决定的。因此，这是我们行业需要解决的一个重要问题。我认为对新问题有新的解决方案是很好的，但最终会花费更多的资源和时间，并可能会导致重大问题。所以我认为这是我们需要做得更好的地方。

**药明康德内容部：考虑到目前的情况，我们有什么途径能降低成本并改善患者的预后？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**我认为时间和成本之间的相互作用影响着成功的可能性。试想一种药物的发现和开发，首先需要从靶点出发制造一种药物，然后在尽可能多的模型中测试它，最后进入临床验证你的假设。因此，我认为更好的临床前模型的出现，无论是类器官或器官芯片，还是与人体关系更密切、更能预测药物在人体环境中的作用的的东西，都将是非常有价值的。如果我们第一次就能做好，那就意味着不需要回头去开发第二代、第三代、第四代产品。

我认为更好的临床试验设计和更明智的方法可能会有所帮助。因此，更好的信息将有助于确保我们在对的时间找到对的患者并使用对的药物。我认为任何有助于简化临床试验和利用数据集的东西都是非常有价值的，它从增加成功的概率开始，我们在这一过程中所能做的任何缩短时间线、增加效率的事情都是非常有价值的，可以让我们有钱在其它药物上做更多的事情。

#### **药明康德内容部：2023 年或之后是否有能够对患者的生活产生重大影响的突破？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**我认为令人兴奋的编辑技术浪潮、mRNA 和环状 RNA 技术在几年后可能会产生重大影响。从近期来看，我们可以在非酒精性脂肪性肝炎（NASH）中看到类似于我们在 GLP-1 药物中看到的情况，在这数百万患者中，我们可以只使用一种药物来治疗许多不同类型的患者。

我认为，卫材新的阿尔茨海默病药物的大力推出可能会为未来的治疗打开大门，以应对全球在痴呆症等方面的巨大未竟需求。另一个例子是精神分裂症药物，它触动了许多人的生命，并为未来的创新打开了大门。因此，在临床中取得更多的成功，特别是对于那些不罕见、实际患病人数达数百万患者的疾病，我认为这可能非常重要，一旦证明有一条途径、一个目标或一种模式可以解决患者的生活问题，这可能会带来进一步的创新。

#### **药明康德内容部：考虑到新模式的出现，您认为美国 FDA 的审批在未来十年会如何发展？**

**Josh Mandel-Brehm 先生：**我认为美国 FDA 的工作将非常艰巨。如果他们过于保守，就会遭到攻击。如果他们行动太快，患者就会有生命危险。因此，我认为 FDA 不一定会改变现在的保守立场，但这也与疾病有关。我们看到了一些针对肌萎缩侧索硬化（ALS）和其他疾病的治疗方法获得了更宽容的对待，在这些疾病中，这些患者真的没有什么别的治疗选择。而在有标准护理和未竟需求没有那么迫切的疾病领域，你可能会看到一种更保守的做法。这将始终是一种平衡的举动，视不同疾病和模式的具体情况而定。因此，我认为不一定会出现重大转变。

#### **药明康德内容部：感谢您的真知灼见！**

（本文于 2023-05-05 发表于医药观澜微信公众号）

## AAV 也能递送大型基因，这家新锐如何突破载体局限？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Caroline Xu 博士是 ViGeneron 的联合创始人兼首席执行官。ViGeneron 致力于开发创新的基因疗法，以治疗具有高度未竟医疗需求的眼科疾病。早在 2019 年，ViGeneron 完成了 A 轮融资，以加速其基于病毒载体的专有基因治疗平台和产品开发。Caroline Xu 博士具有领导全球和区域跨职能团队的丰富经验，在诺华公司工作的 10 年中，她负责神经科学、眼科和肿瘤学领域新产品的全球工作。在加入诺华之前，她是麦肯锡公司的高级管理顾问，专注于医药/生物技术战略、研发、并购、营销和运营。



**药明康德内容部：**很高兴您能接受我们的访谈，祝贺贵公司最近在开发眼底黄色斑点症（Stargardt 病）候选药物方面取得的进展！总的来说，您公司有哪些技术和方法有助于应对基因治疗领域的机会和挑战？这些技术和方法是如何实现差异化或变革的？

**Caroline Xu 博士：**ViGeneron 有三个下一代技术平台，它们的设计旨在克服现有基于腺相关病毒（AAV）载体的基因疗法的限制。第一个平台是 vgAAV。这是一个局部 AAV 衣壳平台，我们设计这个平台的目的是为了使这种衣壳具有卓越的转导效率，并具有潜在的穿越生物屏障的能力。这种 AAV 衣壳实际上已经显示出能够有效地递送到更多的视网膜细胞，这使得基因治疗能够真正通过玻璃体内注射来递送药物，这对患者来说是一种侵袭性较小的治疗方式。此外，由于这种衣壳的特点，它们也有可能被应用于其他组织，如中枢神经系统、心脏。

我们公司的第二个技术平台被称为 REVeRT，该平台是通过 mRNA 反式剪接进行转录本重组。REVeRT 的设计是为了克服 AAV 递送的载荷限制——大约是 4.7 Kb。技术的差异化实际上指的是

我们利用 REVeRT 所开发的突破性工具是通过双 AAV 载体途径在 mRNA 水平上进行重组。

从根本上说，我们将一个基因分解为两个部分。实际上，这两部分是在 mRNA 水平上重组的，这些 mRNA 可编码产生较大蛋白质的其中一部分。因此，这种双 AAV 载体可以混合在一起并共同递送到目标组织，然后这种 mRNA 水平上的重组使得基因治疗产品能真正有效和精确地重组并递送到目标组织。我们已经展示了 REVeRT 在各种不同组织中重组大于 5 Kb 的大基因或者大基因编辑模块的非常有希望的数据，如视网膜、中枢神经、肝脏或心脏。

第三个技术平台是基因反式激活平台，这实际上是为了设计和递送基于 CRISPR/Cas 的 AAV 基因疗法，以同时调控一个或多个基因。重要的是，通过我们已经进行的体内实验，我们证明了使用我们的 REVeRT 技术可以真正实现反式激活，其中包括 CRISPR Cas 模块基因。我们的研究表明，这可以实现反式激活，并在各种组织中递送基因，并产生功能效应。

**药明康德内容部：在您看来，贵公司的方法在哪些治疗领域可能产生最大的影响，这将如何转化为患者的获益？**

**Caroline Xu 博士：**ViGeneron 致力于将基因治疗领域的创新成果带给患者或有需要的人。我们有两个战略重点领域。其中一个领域是我们正在开发内部全资项目来治疗眼科疾病。第二个领域是通过我们的创新技术平台和合作伙伴，开发基于 AAV 的基因疗法，用于各种疾病领域，譬如眼科疾病领域，或是中枢神经系统、心脏、肝脏疾病领域等等。

**药明康德内容部：到目前为止，贵公司的方法取得了哪些进展，达到了哪些里程碑？**

**Caroline Xu 博士：**在 ViGeneron，有两个内部管线项目正在开发中，用于治疗遗传性视网膜疾病。我们的第一个项目是使用 vg 载体治疗色素性视网膜炎（RP）。这是一个通过玻璃体内注射的基因疗法项目，该项目使用了我们的新型病毒衣壳来有效地把药物递送到光感受器靶细胞。这是可以通过我们的新型病毒衣壳来克服的障碍。

我们正在开发的第二个项目是使用我们的两个技术平台——vgAAV 衣壳和 REVeRT 重组广泛性 mRNA 反式剪接平台，来开发一个治疗 Stargardt 病的项目。Stargardt 病是最普遍的遗传性视网膜疾病，目前仍然没有可行的治疗方案。

我们利用自身创新技术的优势在于，我们可以有效和安全地为患者提供这些治疗方案，也有可能通过玻璃体内注射的方式实现药物递送。我们相信，这也可能是一个很好的方法，在为患者取得疗效的同时，也能保持良好的安全性。

我想在此补充的是，关于将我们的主要产品——用于治疗色素性视网膜炎的产品推进至临床的过程中的里程碑，我们已经完成了支持 IND 申请的临床前研究（IND-enabling），我们正朝着尽快将其推向临床、带给患者的目标努力。我们的第二个项目也针对 Stargardt 病，正处于 IND-enabling 阶段，我们有非常有前景的临床前数据，我们也会将其推向临床。

**药明康德内容部：在您看来，您希望看到基因治疗领域在未来五年有什么发展？**

**Caroline Xu 博士：**基因治疗已经成为一个临床现实。然而，该技术仍处于早期阶段，对于创新仍有巨大的需求没有得到满足，特别是在递送技术创新和制造创新领域。我们希望在未来五年内，与我们的学术伙伴、医药界同仁和制造商合作，真正发挥我们的潜力，验证下一代技术在临床中的进展，为患者提供真正高效、有效和安全的產品。

另一方面，我们也看到，创新确正在更广泛的范围内发生。伙伴关系对我们将创新带给患者非常关键，这个过程涉及到学术界、生物技术行业、医药行业和制造业。我们认为，这也是我们合作的真正潜力所在，共同努力为全球患者提供更多的新疗法。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见！**

（本文于 2023-05-03 发表于医药观澜微信公众号）

## 利用深度学习技术挑战“不可成药”界限，这家新锐打算怎么做？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Laksh Aithani 先生是 CHARM Therapeutics 的创始人、CEO 兼总裁。CHARM Therapeutics 是一家发现和开发变革性药物的 3D 深度学习研究公司，利用其端端的基于 3D 深度学习的蛋白质-配体共折叠技术 DragonFold，能够开发针对癌症和其他治疗领域以前难以靶向的小分子治疗药物。2022 年 6 月，该公司宣布获得 5000 万美元 A 轮融资，以帮助进一步开发这项创新技术。在创立 CHARM 之前，Aithani 先生是人工智能药物发现公司 Exscientia 的核心成员，在他们的机器学习平台工作。Aithani 先生在剑桥大学就读期间就开始了他的创业之旅，在那里，他与合作伙伴共同创立了人工智能公司 Genei，该公司后来被 Y Combinator 孵化，并从硅谷的投资者那里筹集了一轮种子资金。

**BOLD**  
INNOVATION THAT MATTERS

“ I think drugging allosteric pockets in proteins that do not have a binding site designed by nature, which is actually most proteins by the way, around 85% of all proteins, that's been a lot more challenging I think for our industry, and I think that's something where we're going to be making a lot of progress over the next decade. ”

**Laksh Aithani**  
CEO & Co-Founder  
CHARM Therapeutics

**药明康德内容部：**感谢您今天和我们交流。可成药性这个词可以有很多种解释。鉴于您在 CHARM Therapeutics 的关注点，可成药性对您来说意味着什么？从您的角度看，我们的行业该如何重新定义可成药性？

**Laksh Aithani 先生：**对我来说，可成药性意味着蛋白质靶点被某种治疗方法调节的容易程度和潜力。在我们公司的话，就是小分子药物。在生物医药行业，过去几十年里我们在很多药物靶点上取得了进展。其中大部分靶点都是具有可成药性口袋的，比如一个活性位点，这实际上是由于大自然的多次进化导致的，旨在结合天然配体。

我认为对于那些没有天然结合位点的蛋白质（实际上大约占有所有蛋白质的 85%），针对其变构

口袋开发疗法对我们的行业来说更具挑战性，这将是我们在未来十年里能够取得很多进展的领域。

**药明康德内容部：**您能和我们分享一下您有什么样的新方法可以解决可成药性挑战吗？这些方法与其他方法有哪些不同或变革性？

**Laksh Aithani 先生：**深度学习已经在许多领域显示出很大的影响力，生命科学就是其中之一。在蛋白质折叠领域已有一些开创性的成果了，例如 AlphaFold 和 RoseTTAFold。RoseTTAFold 实际上是由 CHARM 的创始人之一 David Baker 教授发明的。因此 CHARM 的平台被称为 DragonFold，它可以实现蛋白质配体共折叠。换句话说，它可以将蛋白质序列和配体化学结构同时折叠成预测的蛋白质配体晶体 3D 结构。我们认为这种方法有助于找到能够调节蛋白质中变构口袋的分子，它完全从数据中学习而来，并有潜力推广到从未见过的蛋白质口袋。

**药明康德内容部：**DragonFold 平台对哪些治疗领域的影响最大？它将如何为全球患者带来获益？

**Laksh Aithani 先生：**我们的平台可以说是不受治疗领域限制的。当然，任何治疗领域涉及的蛋白质都有可能被我们的平台调节。我们的平台还可以对分子进行选择性的分析。例如把一种先导化合物在计算机中模拟其与整个蛋白质的结合方式以确保它不会与任何非靶标的东西结合。因此，这在需要高度选择性以避免特异性毒性的治疗领域可能非常有用。

**药明康德内容部：**在您看来，在发挥您公司的新方法潜力的过程中所遇到的关键瓶颈是什么？有哪些解决方案和关键里程碑？

**Laksh Aithani 先生：**我认为我们的平台以及所有临床前平台公司面临的瓶颈之一是找到一种临床候选分子，然后将其推进到临床试验，证明其有效性并获得临床概念验证。我认为与临床前的一些方面相比，这是一个技术或者说至少是 AI 技术能够产生的影响力相对较小的领域。所以我认为我们真正面临的关键挑战之一是用临床概念验证试验来验证我们的分子。

**药明康德内容部：**谢谢分享。您的平台迄今为止取得了哪些进展？

**Laksh Aithani 先生：**我认为我们的平台已经在针对难以成药靶点，产生高质量的化学药物方面取得了很好的进展。我们尚未披露我们的目标靶点，希望我们能尽快做到这一点。下一个里程碑将是为我们正在研究的某个靶点确定一种开发候选药物。

**药明康德内容部：**除了技术发展外，您认为阻碍该领域进步的最大障碍是什么？

**Laksh Aithani 先生：**我认为对于许多靶点，它们不仅难以成药，而且我们确实不了解它们的生物学作用。因此我们甚至不知道如果调节了这个靶点，它在不同类型的疾病中会产生什么样的效果。这是我认为在未来五年内，这个行业将面临的挑战。

**药明康德内容部：您对可成药性领域未来五年的发展空间有什么期望？**

**Laksh Aithani 先生：**对于计算机模拟方法，我希望能找到不仅能与传统上被认为难以成药的靶点结合，还能对它们进行功能调节的分子。我认为如果能实现这一点，那将是该行业的一个巨大进步。此外，如果我们能更多地了解这些靶点的生物学，那将会很有帮助。因为正如我提到的，大多数难以成药的靶点的生物学还没有被完全理解。

**药明康德内容部：目前，在研发效率和生产力方面我们处于什么水平？我们可以做得更好吗？如何做到？**

**Laksh Aithani 先生：**我认为我们在研发效率和生产力方面都取得了很大的进展。我的意思是，在我们的行业中，有关药品研发投入产出率的 Eroom 定律（即尽管有高通量筛选、生物科技、组合化学和电脑辅助药物设计等科技进步，但新药发展还是会随著时间经过而变慢且变贵的一个观察定律。）经常被提及，但我认为我们做得更好了，特别是从 2000 年代中期以来，每年批准的新分子实体数量有了相当大的改善。

我认为对于这个行业来说，真正重要的是提高临床试验的成功率。这主要归结为确保我们在临床前模型中获得的结果能够很好地转化到真正的人类身上，这有时可能是一个巨大的挑战。不过，有时也会出现 1 期临床试验成功，但 2 期临床不成功，或者 2 期临床试验成功，但 3 期临床却不成功的情况。我们应该更好地了解这些情况出现的原因，因为进行临床开发时，成本会越来越高。此外，在临床前阶段，更好地收集数据，并将之整理、标准化、整合，然后在不同公司和学术界之间共享数据也可以提高研发效率。

**药明康德内容部：当我们把患者考虑进来时，您认为在什么环节可以降低成本然后更好地使患者获益？**

**Laksh Aithani 先生：**我认为对于肿瘤领域来说，选择正确的生物标志物非常重要，患者分层也非常重要。所以，如果我们能开始更好地了解哪些患者将从这种类型的药物中受益最大，那么这显然对每个人来说都会更有效率。在过去 10 到 20 年间，该领域已经取得了很大的进展，但我认为还有很多可以做的。例如，如果某个患者携带的特定的基因突变产生的蛋白质是驱动癌

细胞生长的关键，那么他们将更容易受到该蛋白质被抑制的影响，就像在多种肺癌中发生突变的 ALK 基因，这就是一个例子。

我还认为，目前有许多令人兴奋的合成致死靶点正在临床试验中进行测试，未来五到十年我们将看到许多这样的临床试验结果。所以，我认为这将是其中一个重要的方面，即具有合适的生物标志物。

**药明康德内容部：您期待在 2023 年及以后看到哪些令人兴奋的进展？**

**Laksh Aithani 先生：**这是一个非常广泛的问题，我想说，如果我们真的能够开始了解许多不同靶点的生物学作用，然后开始制作化学探针，并最终为这些靶点开发药物候选物、在临床中测试这些假设，那么这将最终推动小分子药物发现领域的进步。

**药明康德内容部：随着新的治疗方式不断涌现并显示出其存在感，您预测在未来十年内，FDA 的批准将如何改变？**

**Laksh Aithani 先生：**我认为，对于任何新的治疗方式，FDA 和其他监管机构可能需要更改针对该治疗方式的监管流程。多年来，已有许多治疗方法获批，有小分子药物、抗体、细胞疗法和基因疗法。我认为监管机构已经很好地适应了这些模式，而且还会继续适应。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见！**

（本文于 2023-05-01 发表于医药观澜微信公众号）

## 首款基因疗法获批临床，C轮融资达数亿元，辉大基因有何特色？ | 专访姚璇博士

近一年来，专注于基因治疗药物研发的新锐公司辉大基因迎来诸多里程碑进展：2023年1月和4月，该公司开发的首个基因治疗候选药物HG004先后获得美国FDA和中国国家药监局(NMPA)批准开展临床试验，标志着该公司正式迈入临床研究阶段；同年4月，HG004获得FDA授予孤儿药资格，用于治疗由RPE65突变引起的遗传性视网膜疾病；2022年5月，在行业融资环境充满挑战的情况下，辉大基因依然获得数亿元C轮融资……这一系列进展再次引起了行业对这家初创公司的关注。

辉大基因成立于2018年，由杨辉博士、姚璇博士与施霖宇博士联合成立。该公司致力于基因编辑技术与基因治疗药物的研发，希望利用基因编辑技术开发创新疗法用于治疗威胁人类健康的遗传病以及慢性疾病。成立四年多来，辉大基因已建立完整的基因治疗药物全生命周期开发平台，并已开发多款基因治疗候选药物的产品管线，涵盖中枢神经、眼科、肌肉、听力等多个疾病领域。此外，该公司科学家团队在基因编辑领域的多项研究成果也先后在国际权威学术期刊发表。



图片来源：辉大基因提供，药明康德内容团队制作

作为一种新兴技术，基因编辑疗法在开发中还面临哪些挑战？辉大基因的技术和产品有何独特之处？未来10年，基因编辑疗法领域又有望迎来哪些里程碑进展？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了辉大基因联合创始人兼首席执行官（CEO）姚璇博士。姚璇博士于中科院神经科学研究所获博士学位，曾任中科院神经科学研究所副高级研究员。他在新型基因编辑技术的开发

和应用领域拥有丰富的经验，曾在国际权威期刊发表多项研究。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在基因编辑疗法领域创业？**

**姚璇博士：**我在中科院神经科学研究所攻读的博士，当时的主要研究方向是优化、改进基因编辑技术，同时在动物疾病模型中开展针对一些疾病治疗的研究，并取得了一些积极的临床前研究结果。这些研究数据在国际权威期刊发表后，就引起了一些患者群体的关注，在与患者及家属的交流中，他们表达出希望我们能够将这些研究从实验室的动物模型推广到临床上的愿望。在科研院所的实验室，研究方向更多是偏早期的基础研究，离产业转化比较远。我自己本身也非常希望能将这些早期的科研成果转化为造福患者的创新疗法，所以就选择了在基因疗法领域创业。

**药明康德内容团队：在辉大基因主要研究的罕见单基因遗传病领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**姚璇博士：**据统计，大约 70% 以上的罕见遗传病都是单基因突变或变异。对于大部分罕见单基因遗传病，目前尚无有效的治疗方案。对于体内基因治疗而言，需要将治疗基因直接输送至靶器官或者靶细胞，而递送就是传统基因替代疗法和基因编辑疗法面临的关键挑战之一。体内基因治疗最常用的载体是 AAV（腺相关病毒），AAV 载体目前仅可以递送 <4.7kb DNA。面临这样的挑战，辉大基因开发了体积小、编辑效率高、脱靶低的 RNA 和 DNA 编辑工具，可以通过单个 AAV 载体递送，并且可以感染多种靶器官。基于我们自己开发的工具，公司已在肌肉和耳科等多个适应症中开发药物管线，并获得了非常好的临床前结果。

**药明康德内容团队：辉大基因的技术和产品管线有何独特的优势？它们有望解决目前疾病治疗中的哪些痛点？**

**姚璇博士：**现有的基因替代疗法主要针对一些致病基因相对较小的隐性遗传病，尚无法治疗一些致病基因较大的遗传病以及显性遗传病。辉大基因的基因编辑技术可以直接靶向致病基因，对其进行敲除、敲入以及单个碱基的替换，从而治疗那些传统基因疗法无法解决的显性遗传病。而对于致病基因比较大、无法通过传统基因替代疗法治疗的遗传病，我们也可以通过基因编辑的方式对其治疗。如前所述，我们的工具体积小、效率高、脱靶低，可以同时解决递送和治疗策略的痛点。例如，对于像遗传性神经肌肉疾病、遗传性耳聋等疾病，公司开发的候选药物已在包括小鼠和猴子在内的不同动物模型中获得了非常好的临床前研究效果，预计在今年或明年可以推到临床阶段。

**药明康德内容团队：要实现贵公司基因疗法产品的全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**姚璇博士：**要充分释放这些基因治疗产品的潜力，我认为还需要克服以下挑战：一是 CMC 生产，作为一家 Biotech 公司，辉大基因并没有建立自己的 GMP 生产设施，所以我们选择跟海内外的 CDMO 公司合作来进行生产，并需要保证生产的稳定性、质量和可持续性；二是基因疗法相关政策的不确定性，目前尚无一款基因编辑治疗类产品在中国获批上市，对于基因疗法的临床前开发、CMC 生产、临床开发以及未来商业化后的患者支付体系等，都还需要行业做更多探索；三是如何实现产品出海，虽然我们是一家立足中国的公司，但还是希望自己研发的基因疗法能够造福全球病患，对此公司希望能够和一些药企合作来实现。

**药明康德内容团队：祝贺贵公司的首个基因治疗药物 HG004 先后在美、中两国获批临床试验，并获得 FDA 授予孤儿药资格，能否分享下该药的治疗潜力？**

**姚璇博士：**HG004 注射液是一种新型眼科基因治疗在研药物，它利用重组腺相关病毒载体将功能性人类 RPE65 基因递送到视网膜，以恢复、治疗和预防患有 RPE65 突变相关遗传性视网膜营养不良（IRD）的儿童和成人失明。公司拟开发这款药物用于治疗 RPE65 基因突变相关性视网膜病变。

值得一提的是，我们使用 CRISPR 基因编辑技术独立开发了 RPE65 基因敲除小鼠模型，成功模拟了 RPE65 基因突变相关性视网膜病变患者的视网膜表型和功能。基于相同剂量的 HG004 和腺相关病毒血清型 2（AAV2）的临床前研究数据显示，单次注射后第 17 周，HG004 组的 RPE65 基因敲除小鼠模型中的小鼠视网膜功能恢复提高了 67.6%，远高于 AAV2 产品组的 35.8%。同时，与 AAV2 相比，HG004 显示出了更好的视网膜色素上皮（RPE）转导效率，并有望减少载体总剂量，降低 AAV 载体相关免疫原性或眼部不良事件发生的风险。在此，也非常感谢药明生基为 HG004 提供的菌种建库、质粒和病毒载体的工艺开发、分析方法开发和确认、GMP 生产、申报等全流程服务。

**药明康德内容团队：在未来几年，预期辉大基因在研发管线方面还有望迎来哪些里程碑进展？**

**姚璇博士：**对于 HG004，公司正在计划进行国际多中心 1/2a 期临床试验，预计将在今年第三季度正式启动。如果进展顺利，我们有望在 2025 年将 HG004 推进到 3 期临床阶段。除了 HG004，公司的产品管线还涵盖了中枢神经、耳科、肌肉和一些其它的眼科疾病。目前我们已在小鼠、猴

子等不同的动物模型中开展了这些产品的安全性和有效性实验，并取得了积极的临床前数据。公司计划在未来 2-3 年将这些管线推进到 IND 申报或临床阶段。

**药明康德内容团队：就细胞和基因疗法整个领域而言，您认为当前面临的挑战和机遇分别有哪些？**

**姚璇博士：**我觉得首要挑战是技术瓶颈，细胞治疗和基因治疗都需要最底层的基因编辑工具，这就要求中国的 Biotech 公司要有核心的技术，这样才能在未来走向全球市场。其次是行业经验，当下中国细胞和基因疗法的产业化经验还不是很丰富，尤其对于基因编辑产品的商业化，还需要更多的探索和积累。第三是融资。目前中国的创新药环境进入了调整期，Biotech 公司需要思考如何获得充足的现金流，来支持产品管线的早期研发和未来的临床开展。此外，Biotech 公司还要思索如何通过创新在 CGT 领域做出差异化优势，提高自己的核心竞争力。

机遇方面，当前中国的细胞和基因疗法整体还是处于刚起步阶段，我相信那些拥有核心底层技术和差异化优势的 Biotech 公司非常有希望在将来改变甚至引领整个行业的发展。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到辉大基因所在的细胞和基因疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**姚璇博士：**在生物医药领域，合作是必须的。因为每个公司都各有所长，所以大家应该通过合作来实现资源互补，更好地推进产品的研发。对于辉大基因，我们比较希望在以下几方面建立合作：一是基因编辑技术层面，我们基于 CRISPR/Cas 开发了经过优化的 DNA 编辑工具和 RNA 编辑工具，因此可以将技术授权给相关公司，拓宽我们基因编辑工具的应用领域；二是希望在公司擅长的体内基因编辑领域和一些 Biotech 公司合作，我们目前主要聚焦神经、眼科、肌肉疾病领域，通过和其它公司合作可以扩大公司体内基因编辑疗法的适应症范围；三是后期临床和商业化方面，目前我们自己擅长的地方还是在早期研发阶段，因此希望有更多机会和一些大药企合作开展未来的 3 期临床、上市和商业化。

**药明康德内容团队：在细胞和基因疗法领域，您认为未来 10 年有望迎来哪些变革性疗法？**

**姚璇博士：**对于细胞疗法领域，我认为在未来三年内会有更多的 CAR-T 疗法相继在中国获批上市。对于基因治疗领域，可能会在未来的 3~5 年内逐步有一些产品获批上市。从当前临床未

满足的需求角度，我认为 CGT 领域的变革性疗法很可能出现在实体瘤治疗和降低治疗成本方面。具体到基因编辑领域，随着技术的不断进步和迭代，我们未来很有希望通过一些先进的技术治疗更广泛的基因突变类遗传病。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？**

**姚璇博士：**目前整个中国生物医药市场都是在鼓励和支持创新的。我认为原创新药会是中国医药未来发展的主要趋势。至于创新的方向和机会，还是很多的。对于 Biotech 公司，关键还是要依托自己的核心技术和优势，从未满足的临床需求出发，开发出真正能解决病人当前临床治疗痛点和挑战的疗法。对于辉大基因，我们会在未来不断地完善和加强自己的核心底层基因编辑技术，同时去丰富公司的后期临床开发管线、海外临床开发团队和 BD 团队，使我们的产品价值最大化。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**姚璇博士：**10 年之后，我觉得肿瘤，尤其是对于实体瘤的细胞治疗、神经系统疾病领域的治疗可能会迎来非常大的变化。在细胞和基因疗法领域，我觉得在技术上有望迎来下一波创新。具体到基因编辑疗法行业，十年后应该会进入成熟期。就整个中国创新药领域来看，10 年会应该会有更多中国公司研发的“first-in-class”药物获批上市，甚至进入海外市场。

对于辉大基因，10 年后，我们应该至少在 3~5 个适应症上已经有产品上市或接近上市阶段，并拥有后期临床开发和商业化能力。我希望辉大基因可以保持自己不断创新和研发的活力，在 10 年后成为全球基因编辑疗法领域的领先企业之一。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**姚璇博士：**对于细胞和基因疗法领域的 Biotech 公司，我认为一定要在早期阶段就建立自己的核心底层技术，解决潜在的技术瓶颈问题，这样才能在未来更好地推动产品在全球的开发和商业化，造福全球病患。

（本文于 2023-04-26 发表于医药观澜微信公众号）

## 当 XDC 遇上纳米技术，将碰撞出怎样的火花？ | 专访弭领生物创始人张富尧博士

抗体偶联药物（ADC）能对癌细胞进行精准打击，被称为“魔法子弹”。这种革命性的新药研发类型自诞生以来就是医药行业的关注焦点之一，也由此衍生了多种新型药物偶合物（XDC）。与此同时，这类药物的开发仍然存在诸多挑战，包括复杂的药代动力学、不可避免的毒副作用、低渗透性、递送效率较低等等，这些挑战也成为了当下新锐公司致力于攻克的方向，弭领生物就是其中之一。

弭领生物成立于 2021 年，专注于抗肿瘤领域，致力于研发各类 XDC，并希望利用纳米技术解决这类药物的精准递送挑战。那么，当 XDC 与纳米技术相遇，将会碰撞出怎样的火花？弭领生物的新药研发模式和技术将有望解决 XDC 开发中的哪些瓶颈？带着这样的问题，药明康德内容团队近日专访了弭领生物创始人、董事长兼首席执行官（CEO）张富尧博士。张富尧博士拥有高分子材料和工程专业博士学位和有机化学博士学位，在新药研发、药物合成工艺、原料药的生产和质量控制管理、创新药物偶合物、纳米药物递送以及高端药物辅料等方面均有丰富的研发经验。



图片来源：弭领生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：**在弭领生物所致力抗肿瘤领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？

**张富尧博士：**抗肿瘤领域长期存在未被满足的临床需求，一些难治型肿瘤比如胰腺癌、三阴性乳腺癌、小细胞肺癌、脑胶质瘤等仍然缺少治疗药物。抗体偶联药物（ADC）是当下热门的新

药开发形式之一，代表了肿瘤治疗的重要进步，但也存在诸多挑战，尤其是递送挑战。据报道，ADC 类产品的整体递送效率约为 0.5%左右，极大限制了其发挥更大的临床价值。

**药明康德内容团队：贵公司的新药开发模式和研发管线有助于解决这些挑战吗？它与现有方法有何区别？**

**张富尧博士：**弼领生物专注于开发各类新型药物偶合物（XDC），并针对性解决这类药物存在的各类挑战，尤其是递送挑战。我们知道，ADC 到达肿瘤细胞内要依次经过四个主要的生理屏障：其一是血液屏障，它需要在血液中保持稳定、有较长的半衰期；其二是肿瘤血管屏障，这个过程中，我们希望更多的药物分子穿越肿瘤微环境中血管内皮细胞与内皮细胞的间隙，渗透到肿瘤组织并在此富集；其三是肿瘤基质屏障，即穿越致密的肿瘤基质并向肿瘤深部进行渗透；最后一步是细胞屏障，即药物与肿瘤细胞表面的抗原结合，通过内吞作用进入细胞内部并释放出细胞毒性药物，诱发癌细胞的凋亡。这个过程就好比一场接力赛，“四棒”均衡才能取得更好的结果。而目前 ADC 产品设计更多将重点放在第一步和第四步，对中间两个过程的关注和研究较少，进而影响到药物最终的递送效率。

事实上，中间两个步骤可以很大程度上归因于“尺寸效应”，通过研发小尺寸纳米药物有望解决肿瘤穿透性的挑战。在弼领生物，我们针对性提出“小纳米偶合物”的概念，即结合纳米技术和偶合物的概念研发小纳米尺寸的偶合物。ADC 是一个 10 纳米左右的颗粒，其结构包括了抗体、连接子和药物载荷。进入血液以后，抗体部分的赖氨酸残基质子化后，形成带正电荷的颗粒，这样的颗粒容易跟血液中的带负电的蛋白形成蛋白质冠，颗粒会像滚雪球一样逐渐增大，大尺寸的蛋白质冠很难渗透出肿瘤血管内皮细胞的间隙，更难穿过基质网对肿瘤深部进行渗透。而中性的稳定的小尺寸纳米偶合物与蛋白的结合率非常低，可以避免上述问题的出现。

此外，考虑到药物的血液稳定性，药物颗粒的尺寸不能小于 6 纳米，否则很容易被肾小球滤过清除。弼领生物的特有技术可以制造尺寸大于 6 纳米的纳米颗粒，同时维持小尺寸的性质，它们更加有效地通过肿瘤血管屏障和基质屏障，在增加血液稳定性的同时维持较好的肿瘤渗透性，进而提高递送效率。

**药明康德内容团队：要实现您所说的“小纳米偶合物”的全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**张富尧博士：**每一项新技术都会面临新的挑战，具体到我们在做的小纳米偶合物，它的释

放机制如何？如何平衡利用好旁观者效应、平衡胞内释放和胞外释放，从而提高药物疗效？临床前动物实验的良好结果如何在人体临床试验中实现有效的转化？这些挑战都需要创新创业者在实践过程中逐一解决。

针对这些挑战，弼领生物提出了“四新结合”的创新药物研发模式，即“新材料+新技术+新设备+新药物”。首先，弼领生物已经组建了涵盖生物、化学、材料、工程、纳米技术等多学科交叉融合的研发团队，在纳米药物以及偶联药物领域有深厚的积累和丰富的产品转化能力。此外，我们已经建立了三个技术平台：其中，药物偶合物自组装纳米技术平台研发的小纳米尺寸的偶合物有望解决肿瘤组织渗透率低的挑战，而目前我们管线产品的临床前数据也已经印证了这一点；小分子-小分子自组装纳米技术平台能够形成纳米尺寸药物，解决目前一些药物载荷在水溶性方面的挑战；纳米药物连续智造平台则能实现纳米药物的连续、稳定生产。在这些人才和创新技术等加持下，我们有信心全程打通纳米药物研发-转化-生产的多重壁垒，打造具有差异化且极具全球创新性的新药研发管线。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在纳米药物领域创业？创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？**

**张富尧博士：**纳米药物有多种形式，也已经在新药开发领域有非常多成功案例，比如纳米白蛋白紫杉醇、伊立替康脂质体以及在脂质纳米颗粒（LNP）载体在 RNA 疗法中的应用等等。这类药物有诸多优点，比如：进入血液中可快速分布，使得其血液暴露量较低、血液毒性相对可控；组织靶向性较高，可在肿瘤组织高度富集；长循环，具有缓释、长效的特性。另一方面，中国的学术界、新药研发界也对纳米药物尤其是纳米药物递送方面有较深的研究，这是我们的优势所在。然而纳米药物总体的转化效率较低，学术研究与临床转化之间仍有较大的差距。

我本人的专业背景是高分子材料和工程，此后在有机合成药物研发领域有 20 年的经验，所以希望利用弼领生物平台，将高分子材料与药物研发相结合，由此也确立了专注于研发新型纳米药物的方向。当然挑战也在于此，如何最大程度发挥纳米药物的优势，我们还有很多转化医学方面的挑战需要克服。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期贵公司在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**张富尧博士：**今年我们预期会有两个产品获得临床试验（IND）批件，并进入 1 期临床研究。

未来我们预计每年有 1~2 个临床前候选化合物（PCC）以及至少有一个项目进入临床；4~5 年后，我们希望弼领生物的药物能进入大型注册性临床研究或商业化阶段，实现真正为患者提供新的治疗选择。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国医药的创新趋势？创新机会在哪里？您对未来几年的预判是什么？**

**张富尧博士：**中国创新药研发一定会沿着真正寻求差异化的方向发展，同时与国际化的大型药企之间的差距将会缩短。未来 5~10 年，中国创新药领域将会有越来越多的“first-in-class”新药诞生。至于创新的机会，在我看来，首先是新的作用机制出现，当然这与基础研究的突破息息相关。其次，多学科的交叉融合将改善当下创新药的研发形式、给药方式、递送系统等，我认为这将会碰撞出令人意想不到的创新成果。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？您认为怎样的合作才能更好地促进创新？**

**张富尧博士：**近十多年以来，中国涌现出越来越多的 Biotech 公司，弼领生物也是其中之一。对于刚刚创立的公司，形成全链条的药物研发几乎是不可能的，在注重药物的前期设计、研发这些核心能力的基础上，寻求与 CDMO 公司的合作是必经之路。我个人更喜欢相互信任、相互陪伴、共同成长的长远合作模式。在我看来，刚刚诞生的 Biotech 公司就像一个小孩子，各方面的抗风险能力较低，因此在不同阶段采取不同的合作模式，陪它“慢慢长大”，才能更好地促进行业整体创新。

**药明康德内容团队：在抗肿瘤治疗领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**张富尧博士：**在抗肿瘤新药研发领域，我认为未来有三个趋势：百花齐放、科学联用、相辅相成。首先会有非常多的新药研发类型出现，通过联合治疗形成协同效应。至于变革性疗法，在我看来：首先，肿瘤疫苗的出现可能会彻底改变我们对肿瘤治疗药物的依赖，为整个行业带来革命性变化；其次，药物精准递送将会在抗肿瘤新药研发中扮演越来越重要的作用。

（本文于 2023-04-24 发表于医药观澜微信公众号）

## 泽生科技创始人周明东博士：专注 23 年，只为患者开发中国 原研“first-in-class”新药！

20 世纪 80 年代，他有幸接触到心脏病分子生物学领域，并被其深深地吸引。30 多年来，他专心致志在该领域研究，希望能从基因和蛋白水平揭示心脏病的致病原因，找到潜在的治疗靶点和药物。

2000 年，他开始创业，希望将自己在心脏病领域的科学发现和研究成果转化为造福全球病患的“first-in-class”新药。

如今，他已在创新药的开发路上专注研究了 23 年。创业以来，他经历了无数的挫折和挑战，但持续获得的科学进展始终激励着他不断前行。

他就是泽生科技创始人、首席执行官（CEO）周明东博士。由他创立的泽生科技专注于开发“first-in-class”新药，用于治疗心力衰竭等重大疾病。目前，该公司开发的潜在“first-in-class”心衰药物重组人纽兰格林（纽卡定）正在中国开展 3 期注册临床试验。同时，该药还被美国 FDA 授予快速通道资格，并已在美国获准开展 3 期临床。泽生科技开发原创新药的进展也获得了众多资本的认可。成立以来，该公司已累计获得超 14 亿元的融资。本文中，就让我们跟随周明东博士一起来了解下他的新药开发梦想和创业故事，以及泽生科技的核心产品纽卡定都有哪些独特之处。



图片来源：泽生科技提供，药明康德内容团队制作

## 与纽兰格林结缘

时间拉回到 36 年前。20 世纪 80 年代，分子生物学的兴起给生物医药领域研究带来了翻天覆地的变化。借助分子生物学，科学家们可以从基因、蛋白质水平去揭示致病原因，这为创新药研发打开了一扇新的大门。正是在那个时期，生物学出身的周明东博士为了进一步拓宽自己的知识和视野，选择赴纽约州立大学攻读博士学位，而他选择的方向正是用分子生物学来研究心脏病。

“心脏病是威胁人类生命的一类重要疾病，存在巨大的未满足需求。在分子生物学到来之前，大家更多的是通过电生理、细胞切片等手段来研究心脏病，取得的进展十分有限。通过分子生物学，我们可以从 DNA 和蛋白质水平对心脏病的发生、发展原因进行更加深入的研究和分析，这让我十分着迷，所以就选择了这个领域，并一直坚持到现在。”周明东博士回忆道。

1996 年，完成了博士和博士后训练的周明东博士来到澳大利亚悉尼的一家心脏病研究所，继续从事心脏病分子生物学的研究工作。在那里，周明东博士主要研究与心肌细胞形成相关的基因或蛋白。其中，有一个内源性信号蛋白质引起了周明东博士的注意，它就是纽兰格林。纽兰格林是神经调节蛋白-1 (Neuregulin-1)，它可与心肌细胞表面的信号接受蛋白 ErbB4/2 结合，该信号通路在心脏发育、心脏生理功能的维持和修复中扮演着重要的角色。包括周明东博士实验室研究在内的几项基因敲除试验均显示：破坏该信号通路可导致心脏发育缺陷、引起胚胎期心脏扩张，甚至引起胚胎死亡。

通过对该信号通路的系列研究，周明东博士设想，在体外补充纽兰格林以增强心肌细胞的分化、完善心肌收缩/舒张单元的结构，或许可以用于治疗心力衰竭，从而产生一款全新靶点及机制的创新药物。

“我当时的想法距离药物开发其实还有十万八千里，但还是决定一试。在我看来，再有意义的想法，如果不能付诸实践，也只是空中楼阁。更重要的是，多年的心脏病研究经验使我产生了一种直觉，这个想法很有可能是正确的。而且科学家的好奇心和求知欲也驱使我尽快成立一家公司，将这一早期的科研成果尽快转化为创新药。”周明东博士说道。

## 23 年磨一剑，开发心衰原创新药

2000 年，周明东博士在上海创立泽生科技，专注开发潜在“first-in-class”新药纽卡定（重组人纽兰格林），用于治疗慢性心力衰竭等疾病。

心力衰竭具有发病率高、死亡率高的特点，是多种心血管疾病的终末阶段和主要致死原因，

慢性心力衰竭是指持续存在的心力衰竭状态。“目前临床上用于治疗慢性心衰的药物主要包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等，作用机理主要为排钠利尿、扩张血管、降低心率等。现有药物虽能改善症状、提高患者生存率，但依然有很大的提升空间。长期以来，科学家们一直希望通过修复受损的心肌细胞，从源头治疗慢性心衰。截至目前，尚无一种获批的药物能够通过直接改善心肌细胞的结构和功能来治疗心衰。”谈及慢性心衰当前的治疗挑战，周明东博士如是说。

据周明东博士介绍，泽生科技开发的纽卡定为经基因工程重组、来源于人体内自然存在的纽兰格林的活性多肽片段，全长 61 个氨基酸。它可与心肌细胞膜上的 ErbB4 受体酪氨酸激酶结合，介导 ErbB4/2 异源二聚体形成，激活心肌细胞内一系列下游信号：一方面上调心肌肌球蛋白轻链激酶（cMLCK）的 mRNA 表达，使肌球蛋白轻链蛋白（MLC-2v）磷酸化，从而改善心肌结构，加强收缩/舒张功能；另一方面下调心肌细胞磷酸酯酶（PP1/2）的表达，增加受磷蛋白（PLB）磷酸化水平，从而加速肌浆网对钙离子的再摄取，改善心肌细胞的收缩/舒张性能。此外，纽卡定还可以通过调节心肌细胞脂肪代谢相关酶系，提高能量代谢的氧效率等机制发挥作用。

基于上述科学原理，泽生科技希望将重组人纽兰格林开发为首个通过改善心肌细胞结构和功能治疗慢性心力衰竭的生物药，用于治疗射血分数降低型心衰（收缩性心衰）、射血分数保留型心衰（舒张性心衰）等疾病。

基于临床前的积极研究结果，2004 年泽生科技向中国国家药监局递交了纽卡定的临床试验申请。然而开发“first-in-class”新药并非易事。泽生科技在纽卡定的临床试验开发中遇到了很多挑战，例如：如何确定最佳的剂量使药品的效果最好且副作用最小；如何对种类复杂的心衰病人进行分类，从而找到最能从纽卡定治疗中获益的患者；以及如何在资源有限的情况下设计出最合适的临床试验方案等等。由于没有太多经验可以借鉴，泽生科技只能逢山开路，遇水架桥，边摸索边前进。

谈及泽生科技是如何解决这些挑战时，周明东博士表示：“纽卡定临床试验的开展离不开合作的力量。除了中美两地的临床研究中心，我们还借助了国际上在临床研究操作、试验影像分析、数据统计、注册申报等各方面专业机构的力量。例如，在纽卡定中国临床试验的开展中，药明康德旗下子公司康德弘翼在临床试验方案设计、研究启动和实施、数据管理和统计分析等环节给我们提供了非常专业、高效的解决方案。此外，也非常感谢泽生科技全体员工、政府和监管机构、投资方、临床医生、临床试验机构、患者及其家属等在纽卡定的研究和注册申报过程中给予的支

持和帮助。”

截至目前，纽卡定已在中美两地完成了多个评估纽卡定安全性、有效性的临床试验。已完成的临床研究显示：纽卡定能够改善慢性收缩性心衰患者心功能，改善长期预后，对心衰患者的死亡风险存在降低趋势，并能大幅降低以 NT-proBNP 精准确定的特定亚群患者的死亡率。对三个独立生存获益临床试验的事后亚组分析显示，对目标患者年全因死亡率降低趋势一致、可重复，相对降低幅度均达 63.9%-86.1%，合并分析显示相对降低 73.7%，统计具有显著性差异 (P=0.0006)。

2022 年 11 月，泽生科技与中国国家药监局药品审评中心 (CDE) 达成共识，将补充开展一项代号为 ZS-01-308B 的 3 期注册临床试验，该研究将以“大幅改善收缩和舒张末期左心室容积的应答率”（逆转心室重构的应答率）为主要终点指标。“该 3 期临床试验正在进行中，计划招募约 200 例患者，将有超过 80 家临床中心参与试验，预计将很快完成。由于该试验的设计是基于此前已完成的一项较大规模心功能研究 (ZS-01-308 试验)，308B 试验将主要疗效指标改为已在此前试验中体现出显著药效的逆转心室重构应答率指标，做重复验证，因此我们对 3 期临床试验的结果充满信心。根据与 CDE 的沟通，该 3 期临床试验达到终点后，我们将可以提交纽卡定的附条件上市申请。”周明东博士介绍道。

作为一款面向全球病患的新药，纽卡定的海外临床开发工作也在进行中。美国 FDA 已于 2019 年 8 月授予纽卡定治疗心衰适应症的快速通道资格。2021 年初，纽卡定的国际多中心 3 期临床试验方案也获得了 FDA 的许可。用周明东博士的话说，开发“first-in-class”新药，出海造福全球病患是必然之路。

### **“first-in-class”新药：挑战和未来**

过去 20 多年里，中国的创新药领域取得了快速发展，基础研究、人才建设、医药政策、投融资环境等都在不断完善，一系列药物的到来也让很多患者摆脱了无药可用的局面。谈及中国创新药环境的现状，周明东博士认为：“经过过去 20 多年的快速发展后，当前中国创新药已进入一个需要调整的转折期。这个转折的过程必定是缓慢的，不会一蹴而就，它可能需要 10 年，甚至更长的时间。”

在周明东博士看来，当前中国的创新药生态圈建设还不是很完善，整个领域如果想产生质的飞跃，再上一个台阶，行业仍需从多个方面努力：“首先，要继续重视并加大在基础科学领域的投入，鼓励和引导科学家进行更多具有临床转化价值的原创研究，为‘first-in-class’新药的

开发奠定基础；其次，追求创新应成为行业的常态，如果大家都在做同类的创新度较低的产品，不仅患者的未满足需求无法得到解决，行业也很难向前发展；此外，资本的分工也要更加科学化、合理化，创新药的研发周期很长，因此企业在不同的发展阶段都需要有相应类型的资本来支持，让资本来陪伴企业共同成长。”

从 2000 年至今，周明东博士已在创新药研发路上潜心研究了 23 年。对于中国生物医药的未来，他认为关键要有开发“first-in-class”新药的能力。“从国际生物医药发展的历史、事实来看，靶点、机制新颖的‘first-in-class’新药是推动医药产业进步的主要动力。中国也不可避免会走到这个阶段。”他说。

谈及泽生科技的未来发展规划，他指出：“泽生科技的研发管线将始终以‘first-in-class’新药为主，目前公司的核心产品纽卡定不仅在收缩性心衰适应症已临近商业化阶段，而且在舒张性心衰、急性心肌梗死等疾病领域也取得了重要进展。此外，我们的研究领域已从心衰进一步拓展到与器官衰退、衰竭相关的多种疾病，例如阿尔茨海默病等。未来，我们希望能将更多的原创新药带给全球患者。”

（本文于 2023-04-10 发表于医药观澜微信公众号）

## 柏全生物创始人许杰博士：抗肿瘤新靶点的探寻需要敬畏生命之心

“PD-1/L1 靶点在新药研发上取得了前所未有的成功，围绕该信号通路的研究不仅斩获了诺贝尔生理学或医学奖，也使肿瘤的治疗方式逐渐发生变革。PD-1/L1 抑制剂这类抗肿瘤药物的从无到有，正是靶点发现的结果。靶点发现是肿瘤病理生理学研究的精神，也是驱动抗肿瘤疗法不断发展的原动力。”柏全生物创始人许杰博士在近日接受药明康德内容团队专访时表示。

柏全生物致力于肿瘤免疫原创靶点的发现和“first-in-class”新药研发。自成立以来，该公司已先后完成由上海生物医药基金领投的数千万元天使轮融资、凯风创投领投的逾亿元 Pre-A 轮融资。基于独特的靶点发现与验证平台，柏全生物团队发现了多个重要的抗肿瘤靶点，其中进展最快的项目将在今年申报临床研究许可。

当前肿瘤免疫领域面临哪些关键挑战？柏全生物的靶点发现模式与现有方法有何不同？未来 10 年，肿瘤免疫治疗领域又将迎来哪些变革性疗法？在本次采访中，许杰博士对这些问题进行了深入探讨。许杰博士在肿瘤免疫检查点调控机制及肿瘤转化医学研究领域拥有多年的研究经验。



图片来源：柏全生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：在柏全生物所致力肿瘤免疫领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**许杰博士：**目前肿瘤领域存在巨大的未满足临床需求，很多末线治疗无效的患者面临无药可用。肿瘤的关键免疫逃逸通路不可能是唯一的，然而目前除了 PD-1/L1 通路以外，似乎还没有发现其它同等重要的免疫逃逸机制，曾被寄予希望的 TIGIT、TIM-3、CD47、B7H3、Siglec15 等靶点在临床试验中取得的效果也有限。不可忽视的是，很多突变负荷高的肿瘤仍对 PD-1/L1 抑制剂缺乏响应。那么是否存在与 PD-1/L1 同样重要的其它免疫逃逸通路？针对上述问题，诸多研究者都在努力求索答案。

**药明康德内容团队：**柏全生物的新技术和研发管线有助于解决这些挑战吗？它们与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？

**许杰博士：**实际上我不太敢相信任何平台能解决靶点发现的问题。正是因为靶点发现的临床转化难度极大，所以我们十分敬畏科学和生命，更注重多层面的依据和自洽，努力采取一切可及的方法评估靶点的实际作用和价值。当今的科学研究很难有侥幸的获得，因为全球的研究者有庞大的规模和多样性，绝大多数思路和方法都曾被尝试用于新靶点发现。如果还有未被发掘的宝藏，那必定是非常隐匿的。可能我自己有批判审视的习惯，觉得生命是无比复杂精妙的分子机器，要真正理解是要花很多功夫的，所以不敢轻易下一些结论。总之，靶点的揭示和求证是一个极有挑战性的问题，若要想做好，唯有具备一颗追求真理、敬畏科学和生命的心。这或许应该是一切合理解决方案的内核。

**药明康德内容团队：**您为什么会选择在肿瘤免疫领域创业？创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？

**许杰博士：**曾做过外科医生的那段经历对我影响还是比较大的。目睹了很多肿瘤带来的不幸，让我相信未来可能战胜肿瘤的是创新生物药而不是手术刀，所以我后来坚定地投身于肿瘤转化医学研究。创立柏全生物的初衷，也是期待从 0 到 1 发现一些全新靶点，继而为患者带来全新的药物。

团队的不断完善是我一直在着重努力的方向。要开发全球新的靶点，就要解决一系列的研发问题，也就需要有能力强、有经验、肯拼搏的团队。在这个过程中我切身体会到，中国的这片热土上不乏专业经验丰富且敢为天下先的药物开发人才。若能与更多志同道合者一起铸造中国原创的抗癌重器造福患者，这是让人非常梦寐以求的。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期柏全生物在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**许杰博士：**首先，今年下半年我们将把柏全生物的重要管线推进到临床阶段。IT1 是在公司关键发现平台产生的首个全新靶点，如果被证明初步有效性，尤其是单药有效性得到确认，对柏全生物而言将是一个重要突破，甚至对整个领域来讲也可能成为很有意义的事情。此外，公司还有多个颇具希望的全新靶点正在早期探索阶段。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？**

**许杰博士：**客观的说，Biotech 在临床研究和商业化方面与大药企有很大的差距，也有很多 CRO/CDMO 公司建立了独到的技术平台。合作的意义在于大家从事各自最擅长的工作，再通过合作优势互补提高研发效率，使有希望的药物更早上市造福患者。

**药明康德内容团队：对于行业如何共同提高研发效率，提高创新疗法可及性并造福病患，您还有哪些个人建议？**

**许杰博士：**合作是提高研发效率的重要一环，但在投融资、股权资本、公司间合作等不同形式的合作中经常会面临一个问题——信息不对称。信息不对称对于保护原创具有重要意义，但过度的不对称会让人难以发现其中的价值。所以合作中需要寻求一个平衡点，让别人既能够意识到这个公司/项目的价值所在，同时又能保护自己核心技术和商业秘密，这样才能够更好的提高合作效率。

**药明康德内容团队：在您所在的肿瘤免疫领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**许杰博士：**我坚定的认为，未来 10 年会有突破性的全新靶点产生。因为无论是抗体、小分子还是细胞治疗，都脱离不开靶点的范畴。比如细胞疗法面对的是工程化改造的免疫细胞，无论进行多复杂的改造，依然要面对靶点的问题。如果产业只固守现有的靶点，我相信 10 年后不会有太大的突破。相反，如果下一个如 PD-1/L1 重要的靶点产生，相信其成功背后的开发逻辑和过程将作为好的榜样，激励研究者、初创公司、投资者花更大的力量去开发更多的靶点。这是一个正向促进，相信那时候肿瘤领域会陆续迎来新靶点，治愈肿瘤的希望也将越来越大。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**许杰博士：**10年之后，重要的免疫检查点抑制剂将在很多适应症取得重大突破，在联用时能够协同增效。考虑到生产工艺、成本、医保、可及性等多方面因素，相当长时间内抗体和小分子仍然会是主流。新靶点的抗体和小分子会产生更多，尤其是效果很强的产品。届时，我们可能会讨论已有的强效靶点都有哪些共性，以及那些对新靶点药物治疗无效的患者背后的科学原理是什么，这可能是引导再下一个10年产业发展的方向。

**药明康德内容团队：**作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？

**许杰博士：**从实际临床有效的角度来看，当前中国生物医学研究产生的原创新靶点仍在少数，在开展一个研究项目前，大家应该认真考虑它能否带来真正的临床价值。另外，我相信没有哪一个做肿瘤研究的人愿意纸上谈兵，也没有哪一个做药物研发的人甘心只做“fast-follow”项目。要想让这两个群体都能如愿，需要的是资本支持。因为对于刚萌芽的创新想法，只有资本才可以进一步推进它的发展。我衷心希望中国的生物医药产业可以更多支持原创，呵护创新性强、未来潜力较大的萌芽技术/产品。

（本文于2023-04-03发表于医药观澜微信公众号）

## 聚焦“难以成药”靶点，3款产品已进入临床，勤浩医药有何独特之处？ | 专访王奎锋博士

最近两年，创新药研发企业勤浩医药迎来了诸多里程碑进展：2021年，该公司开发的 SHP2 抑制剂在中国和美国同步启动临床试验，KRAS G12C 抑制剂在中国获批临床；2022年，该公司开发的 ERK1/2 抑制剂又先后在中国和美国获批临床试验；目前，该公司的 2.0 管线项目中也有多个产品启动 IND-enabling 实验……这一系列进展再次引起了行业对勤浩医药的关注。

勤浩医药成立于 2014 年，致力于突破“难以成药”靶点，聚焦原始创新，开发小分子抗肿瘤新药。目前，该公司已形成了以靶向抗肿瘤品种为核心的产品管线。其中，有 3 款产品已进入临床开发阶段，一款产品成功实现“license-out”授权。此外，该公司的 2.0 管线项目中也有多款产品即将进入 IND 申报阶段。成立以来，勤浩医药也获得了众多资本的青睐。目前，该公司已先后完成多轮数亿元融资，投资方包括深创投、领承创投、维亚生物、约印医疗基金、恒博同州、联想之星、三花弘道、乾道基金、磐毅投资、国海创新资本等等。

那么，勤浩医药的产品管线有何独特之处？在勤浩医药所致力“难以成药”靶点领域，当前都面临哪些挑战？未来几年，勤浩医药又有望迎来哪些里程碑进展？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了勤浩医药创始人兼首席执行官（CEO）王奎锋博士。



图片来源：勤浩医药提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：**您为什么会选择在“难以成药”靶点领域创业？

**王奎锋博士：**勤浩医药是 2014 年注册成立，2015 年开始正式运营。最初的几年，我们的业

务主要是做转化医学技术服务，并积累了很多转化医学的数据。从 2018 年起，勤浩医药开始正式转型做创新药研发。在我看来，“难以成药”靶点的药物开发虽具挑战，但也充满了机遇。一些靶点之所以被称为“难以成药”是因为一直没有针对该靶点的药物进入临床或获批上市。但是，随着科学进步和技术创新，这些“难以成药”的靶点是很有机会变为可成药靶点的，KRAS 和 SHP2 就是最好的例子。

除了“难以成药”靶点，勤浩目前也有一些原始创新靶点进入 IND-enabling 阶段。根据不同的发展阶段，勤浩的管线布局和立项逻辑也在不断优化升级。项目立项阶段，我们希望获得更多临床专家参与指导，项目能真正满足未被满足的临床需求；持续创新上，已进入临床阶段的“fast-follow”项目做出差异化，后续管线的创新性有梯度的不断提升，布局原始创新。

**药明康德内容团队：在勤浩医药所致力肿瘤领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**王奎锋博士：**过去几十年，肿瘤的治疗取得了巨大进步。在手术、放疗、化疗等传统治疗方法之外，小分子靶向药、单抗、双抗、抗体偶联药物（ADC）、CAR-T 疗法、基因疗法等新型疗法的出现，也让肿瘤患者拥有了更多的治疗选择。但我们必须承认，当前肿瘤的治疗依然存在许多未满足的临床需求。一是复发和转移性肿瘤患者亟需新的治疗选择。例如，对于一些肿瘤患者，一线治疗方案依然是化疗；而对于一些晚期肿瘤患者，依然无药可用。二是患者对于当前的许多疗法都会产生耐药性，包括原发性耐药和继发性耐药。这些挑战亟需全行业去共同解决。

**药明康德内容团队：勤浩医药的新技术和研发管线有助于解决这些挑战吗？它们与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**王奎锋博士：**勤浩医药目前已有多款产品进入到临床试验阶段，包括 KRAS G12C 抑制剂、SHP2 抑制剂、ERK 1/2 抑制剂等。根据我们已获得的早期数据，以及全球范围内同靶点产品披露的临床数据，我们认为公司这些产品未来的一个主要开发潜力是联合用药。通过和公司内部的产品或外部的产品联合用药，不仅有望解决肿瘤患者的部分耐药性问题，同时还有机会延缓这部分患者的耐药性进展。在临床前的耐药动物模型中，我们已经看到这些产品联合用药不仅能够克服耐药性，而且还取得了比单药更好的效果。

勤浩医药目前开发的这些药物创新度还是很高的。对于 KRAS 靶点，在我们立项时，全球还没

有同类药物获批，现在也只有两款药获批。对于 SHP2 和 ERK 靶点，全球还没有同靶点药物获批。高创新性也意味着高挑战。由于这些新型药物的作用机制不是特别清晰，在临床试验中也没有太多参考，因此开发这些药物对团队的转化医学探索、临床前机制研究和临床研究等能力都提出了更高的要求。

对于这些挑战，我们已尝试了许多解决方案，并初见成效。以 SHP2 抑制剂为例，虽然团队前期已取得了比较完善的药代动力学（PK）、药效动力学（PD）及毒理学（TD）数据，但我们并没有在获得 IND 批准后就立即开展临床，而是在临床前和转化医学方向做了很多的探索。通过这些工作，我们发现公司的 SHP2 抑制剂选择性非常好，脱靶风险很低。同时，我们发现了新的生物标志物，加上该类患者之前的生物标志物，这种双生物标志物联动将会有助于未来临床试验患者的入组筛选。此外，我们还做了很多临床前的联合用药研究，并对联合用药的效果和其背后的原因进行了研究。这些前期的探索可以让我们尽可能在早期就找准方向，为临床试验的方案设计提供强有力的数据支撑。

**药明康德内容团队：创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？**

**王奎锋博士：**创业以来，公司遇到的挑战还是挺多的。内部最大的挑战体现在开发“first-in-class”原始创新药物的能力和深度创新能力方面。如前所述，勤浩医药的早期开发项目都非常有创新性，可借鉴的经验并不多，而创业早期团队的人力和资源比较单薄，因此遇到了不少困难。幸运的是，公司吸纳了一批非常优秀的人才，目前已经在这方面发力并取得一定成果，创新平台进一步夯实，早期项目也展示出了“best-in-class”潜质。

外部挑战最大的还是融资。近两年，创新药行业进入了调整阶段，融资环境发生了很大变化，资金方面的影响要求任何一家公司都要把开源节流做到极致。非常幸运的是，我们在 2022 年初就完成了 B 轮融资，加上 license-out 的收入，目前资金储备充裕。在勤浩医药，我们的应对策略是重新评估公司的产品管线，以临床价值为导向，使公司产品管线的价值最大化，在保证公司生存发展的基础上，也为公司未来的持续创新能力和国际化做准备。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期勤浩医药在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**王奎锋博士：**目前，勤浩医药的在研管线主要聚焦六个确定性较大的项目，包括三个在临

床阶段的项目和三个在 IND-enabling 阶段的项目。对于 KRAS G12C 抑制剂、SHP2 抑制剂、ERK 1/2 抑制剂这几个进入临床的产品，我们预期在后续的大规模临床试验中会看到更多的亮眼数据。展望未来，在 2024 年年底，公司预期会有首个产品进入到上市申请阶段。同时，我们的 2.0 管线中的三个产品 HDAC6、YAP-TEAD、KIF18A 高选择性抑制剂也会很快完成中美的 IND 申报。此外，勤浩医药还有可能达成公司的第二个 license-out 交易。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国的创新药发展环境？您对未来几年的预判是什么？**

**王奎锋博士：**过去这些年，中国的创新药研发领域取得了许多进步，这点可从中国创新药达成的 license-out 合作数量变中略见一斑。根据公开资料，2006 年中国仅有一个创新药达成 license-out 合作，在接下来的几年中一度没有授权合作出现。从 2018 年开始，中国创新药的 license-out 合作数量越来越多，授权合作的首付款和里程碑付款金额也越来越高。而且这些授权合作产品既有临床阶段的项目，也有早期阶段的项目，这充分说明了中国公司开发的创新药已开始在国际上获得认可。

与此同时，我们也必须意识到，中国的创新药研发能力距开发“first-in-class”新药还有一定差距。在我看来，当前行业需要继续完善中国的创新药生态圈建设，让产业上下游的分工更明确。例如，可以让高校和科研院所从事源头创新的基础研究工作，Biotech 公司聚焦中间的转化和早期临床，而 Biopharma 公司负责产品的后期临床和商业化。同时，创新药行业的发展也需要资本的持续支持和配套政策的完善，为企业提供更多的原始创新动力。当前，行业正在经历调整周期，这于行业是有利的。经过调整后，真正有实力的项目和企业反而会脱颖而出，更容易受到资本的青睐，中国创新药行业也会迈入一个新的发展阶段。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到勤浩医药所致力“难以成药”靶点领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**王奎锋博士：**创新药研发上下游的产业链条很长，“合作共赢”已成主旋律。Biotech 公司通常不能自己建立所有的研发体系，因此更需要合作。在勤浩医药，我们在药品开发阶段也建立了很多合作。例如，我们通过和一些 CRO 公司、临床中心等合作，来加快产品的注册申报、研发、临床试验进度。但是在最核心的源头创新和项目管理上，Biotech 公司要有自己的核心能力，这样在合作过程中才能更加顺畅。同时，合作还体现在一些项目层面。比如，创新药公司可以和拥

有 AI 等新技术的公司合作，推进某个项目的进展。而在项目进展到一定阶段时，企业之间的授权合作也会越来越多。

无论何种合作，我认为一定要“始于诚、立于信”。每个项目都有优点和缺点，合作双方只有坦诚相待，互通有无，才能真正做到取长补短，协同高效地推进项目的进度，在最短的时间内使项目的价值最大化。

**药明康德内容团队：对于行业如何共同提高研发效率，提高创新疗法可及性并造福病患，您还有哪些个人建议？**

**王奎锋博士：**除了前面提到的完善创新药生态圈建设和合作，我认为在药物立项之初，就要真正做到以临床价值为导向。在勤浩医药，我们的目标是坚持以临床需求为导向，为中国乃至全球的肿瘤患者开发出疗效和安全性更好的创新药。秉着“以终为始”的策略，团队在早期的药物发现阶段就提出了“smart design”的理念。从立项开始，团队就与临床专家合作深挖临床上治疗的痛点，有针对性地设计药物，提升药物的开发成功率。另外，Biotech 公司在立项阶段就要有国际化视野，这样才有可能在早期阶段就引入合作伙伴，助力挖掘产品的价值，提升药物的研发效率。

**药明康德内容团队：在勤浩医药所在的肿瘤领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**王奎锋博士：**如前所述，当前肿瘤治疗面临的主要挑战是复发或转移以及患者的耐药性，所以将来的变革性疗法应该会出现能攻克这些挑战的个性化、差异化的疗法中。至于这些药物的类型并不是很重要。即便是一些现有的药物，如果它们通过后续的开发优化能将肿瘤变成一种可控的慢性病，提高患者的生活质量，依然可以称之为变革性疗法。总而言之，我认为精准治疗应该是未来能使患者获益的变革性疗法之一。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**王奎锋博士：**10 年后，中国的创新药领域应该会发生很大的变化。具体到抗肿瘤领域，早筛早诊体系的建立和推广会提高患者的早期发现率，使更多患者在早期就接受治疗。同时，晚期肿瘤患者对药品的可及性也会大幅提高。而随着创新的积累和行业的发展，届时中国企业开发的“first-in-class”药物也会越来越多，造福中国和全球病患。

**药明康德内容团队：**作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？

**王奎锋博士：**虽然我们一直在追求创新，但也不能为了创新而创新。创新要有梯度地进行，不能所有的公司都去开发“first-in-class”药物，因为真正的新靶点、新分子实体是可遇而不可求的。作为一家 Biotech 公司，我认为整个产品管线在创新上要有梯度，既有微创新的药品和中度创新的药品，也要有一部分原始创新的产品，这样才能保证公司的可持续发展。

（本文于 2023-03-07 发表于医药观澜微信公众号）

## A+轮融资超亿元，首款产品即将申报上市，宁丹新药有何特色？ | 专访王鹏博士

在众多疾病领域，中枢神经系统（CNS）疾病一直是新药研发难以攻克的难关之一。根据由生物技术行业组织 BIO、Informa Pharma Intelligence、QLS 联合发布的一篇关于药物临床开发成功率的报告：在 2011 年~2020 年这十年间，神经疾病领域的药物开发项目从 1 期临床到获得美国 FDA 批准上市的成功率仅为 5.9%，低于行业平均值 7.9%。中枢神经系统新药的研发难度由此可见一斑。

“相对于肿瘤领域，CNS 疾病领域的关注度、研发总投入、研发项目、研发人员等都是远远不够的，且未满足的临床需求明显。宁丹新药致力于为广大中枢神经系统疾病患者找到更好的疾病解决方案，这是一件极具挑战但富有意义的事情。相信在未来 10 年，转化医学和精准医疗的应用也将极大地促进 CNS 新药开发，使 CNS 像肿瘤一样备受关注，这是科学发展和行业进步的趋势。”近日宁丹新药联合创始人、首席科学官（CSO）王鹏博士在接受药明康德内容团队采访时表示。



图片来源：宁丹新药提供，药明康德内容团队制作

宁丹新药创立于 2020 年 12 月，专注于 CNS 疾病领域的创新药研发，以期通过多机制协同治疗 CNS 疾病。成立以来，宁丹新药已先后完成 7000 万元 A 轮融资和逾亿元 A+轮融资，投资方包括先声药业、招商健康等。目前，该公司研发管线已有 7 款产品，适应症覆盖脑卒中及相关细分适应症、阿尔茨海默病、神经病理性疼痛、脑小血管病、肌萎缩侧索硬化症（ALS）等。其中，4

款候选药已进入临床开发阶段，首款产品有望在今年第二季度申报上市。

当下，CNS 疾病领域的药物开发面临哪些独特的挑战？宁丹新药的研发管线有望解决其中的哪些难题？未来 10 年，CNS 疾病领域又将迎来哪些变革性疗法？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了王鹏博士。王鹏是日本东京大学免疫学博士，从事创新药物研究开发工作已 30 多年，曾主导或负责 20 多项创新药进入开发。

**药明康德内容团队：在宁丹新药所致力的 CNS 疾病领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**王鹏博士：**当下，CNS 疾病领域未满足的临床需求明显。比如脑卒中，现有研究局限于几个神经保护作用机制，研究方向也聚焦在缺血性卒中，其它细分适应症如出血性卒中、卒中后抑郁和焦虑、无效再通等则很少人关注，也缺乏药物可用。再如抑郁症，大多数药物通常需要服用 2~3 周才能起效，患者对快速起效的创新疗法需求明显。而对于当下备受关注的阿尔茨海默病（AD），传统药物只能暂时改善记忆力，患者急需能够有效改善疾病进展的创新疗法。

总体而言，CNS 疾病领域的药物开发困难是因为其面临一些独特的挑战，包括：1）人体天然存在一道血脑屏障，使得大部分药物进入中枢神经系统的难度加大；2）毒副作用难以解决，试验往往由于患者难以耐受而中止；3）转化医学和精准医疗的应用还处于早期阶段，缺乏有效的生物标志物来指导药物开发等。

**药明康德内容团队：宁丹新药的研发管线有助于解决这些挑战吗？它与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**王鹏博士：**宁丹新药的一大特点是整个研发策略聚焦于多靶点、多机制。我们很早就意识到，单靶点药物对于复杂疾病的药效往往是不够的，联合用药已成为当下行业共识，最典型的例子就是肿瘤。我们认为脑卒中、AD 等很多 CNS 疾病也是这种复杂疾病，因此公司将目标聚焦在开发效果更好的二代产品上。目前，公司所有研发项目都是由成熟靶点组合而成，同时又具有全新作用机制。比如 Y-2 项目是将清除自由基（依达拉奉）与降低炎症因子（右苾醇）组合在一起，舌下给药的形式可满足无法住院或住院不足两周的急性缺血性脑卒中患者的需求，并且提高了用药依从性。再如针对卒中及卒中后抑郁的 Y-3 项目，它同时具有 PSD-95 的阻断和 GABA 受体功能上调的作用机制。加上针对卒中后无效再通的新型复方舌下片剂 Y-6，相信这 3 款产品的到来将有望大幅改善卒中患者的治疗现状。

除了卒中, 宁丹新药的在研管线还覆盖其它神经系统疾病, 如阿尔茨海默病 (AD)、脑胶质瘤、神经性疼痛等。其中, 公司独立自主开发的 1 类药物 Y-1 (盐酸美可比林) 已启动治疗阿尔兹海默病的 1 期临床试验, 它可抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性和阻断电压门控钙离子通道 (VGCCs) 活性, 减少 AD 病理相关的 tau 蛋白磷酸化水平。由于 Y-1 能够通过血脑屏障抑制 CNS 肿瘤和非 CNS 肿瘤细胞增殖, 因此我们也在探索它用于脑胶质瘤的适应症, 并已在中国申报临床。

要实现公司 CNS 管线的全部潜力, 很重要的一点是解决血脑屏障的难题。目前, 大分子领域已有一些转运蛋白和递送技术能够帮助药物进入大脑, 但在小分子领域还缺乏成熟的药物筛选平台来提高血脑屏障通过率。为此, 我们只能通过已知的科学经验, 对分子的理化性质、亲脂性等进行设计和调整, 再通过动物实验筛选。另外, 开发多靶点、多机制产品还面临独特挑战, 比如要透彻研究多靶点产品的协同性、复方制剂的药物相互作用等, 这需要团队在创新药开发上积累实战经验并融会贯通。

**药明康德内容团队: 您为什么会选择加入宁丹新药? 加入宁丹新药以来, 您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么? 您计划如何解决?**

**王鹏博士:** 早在 2009~2012 年期间, 我就与宁丹新药现在的研发团队有过密切合作, 大家之间比较熟悉, 而且也配合得很好。更重要的是, 我对宁丹新药的研发管线和所专注的 CNS 疾病领域非常感兴趣, 而且也充满信心。成立以来, 公司主要面临的问题还是资金方面。所幸这两年神经疾病领域的新药研发越来越受关注, 创新药研发的环境也得到很大改善, 使得我们也得到了许多投资人的关注和支持。

**药明康德内容团队: 展望未来几年, 您预期宁丹新药在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展?**

**王鹏博士:** 在脑卒中领域, 公司 Y-2 舌下片已完成治疗急性缺血性脑卒中 (AIS) 的注册 3 期临床研究并达到预期疗效终点, 预计将在两个月后申报上市。同时, 我们也在积极推动 Y-2 其它适应症的开发, 如出血性卒中、早期认知障碍、新冠后遗症脑雾等。公司另外两款脑卒中细分领域的新药 Y-3 和 Y-6 预计将在今年完成 2 期临床, 明年进入 3 期临床。如果 Y-3 和 Y-6 在 2 期临床试验中取得积极结果, 将有望对脑卒中领域的新药研发起到一定推动作用, 对此我们也非常期待。此外, 公司针对神经病理性疼痛研发的 Y-4 项目即将在未来两个月在美国递交 IND, 它将成为公司下一代管线的重要项目。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国的创新药发展环境？您对未来几年的预判是什么？**

**王鹏博士：**过去十年，中国的创新药研发领域取得了快速发展，许多新药的获批为中国患者带来了新的治疗选择，也让这个行业有了较好的起步和积累。从行业长远的发展来看，我认为未来中国的创新药行业需要有更多的原创新药，创新药公司的产品管线中需要有独特的项目、靶点、作用机制和治疗领域。正因为如此，宁丹新药才将目光汇聚在目前尚没有太多公司关注的神经疾病领域。虽然开发这类药物颇具挑战，但我们认为很有意义。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到宁丹新药所在的 CNS 疾病领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**王鹏博士：**合作是一个非常广义的词。我们对合作的理解和贯彻更多体现在研发过程中，希望与 CRO 公司、医院、医生等合作伙伴更好地合作，更好地推动项目的进展。尤其要强调的是，宁丹新药与医院和专家的合作非常密切，公司所有项目都是从与临床专家的探讨中获得思路。比如，卒中后抑郁和无效再通，这些在全球范围都很少人在研究，但对临床医生而言却面临极大未满足的需求。另外，宁丹新药也开始组建 BD 团队，准备探索一些 license-out 的可能，以推进一些项目的共同开发，并积极寻找海外合作伙伴和商业化合作伙伴。

**药明康德内容团队：在宁丹新药所在的 CNS 疾病领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**王鹏博士：**在脑卒中治疗领域，中国将有机会给全世界带来重要突破，我也希望宁丹新药成为这个突破的重要参与者，对此我非常有信心。在阿尔茨海默病（AD）、帕金森病等神经退行性疾病领域，随着全球关注度的提高和研发项目的增多，相信一定会有具有“治本”疗效的创新疗法出现，从而改变疾病治疗格局。目前，AD 领域已经获批了有一定“治本”潜力的抗  $\beta$  淀粉样蛋白（A $\beta$ ）抗体。相信随着科学和技术的进步，10 年后这类产品一定会在疗效和安全性等方面实现全新升级。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**王鹏博士：**我认为，10 年后行业取得的成果可能会主要体现在三大方面：一是常见病的治

疗会迎来更加完善的药物，涵盖各细分适应症及不同疾病阶段、分型、并发症等，从而更好地满足不同患者的治疗需求；二是对于当下行业关注度不够和缺乏治疗方法的疾病，比如很多罕见病，未来有望迎来更多针对性的药物；此外，基因治疗、细胞疗法、mRNA 疗法等新技术将得到广泛应用，甚至会改变很多疾病的治疗范式。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**王鹏博士：**新药研发是一个漫长的过程，创新药公司研究的领域、靶点、技术等都需要有一定前瞻性，要做对病人和社会真正有意义的事。从更为宏观的角度来看，资金、人才等社会资源是有限的，应该合理分配到不同的疾病/技术领域，避免重复做相同的研究，这样才能实现价值最大化。

（本文于 2023-03-06 发表于医药观澜微信公众号）

## A+轮融资超 2 亿元，目标是开发创新 rAAV 基因疗法，至善唯新有何特色？ | 专访董颺教授

在众多前沿疗法中，细胞和基因疗法因具有“一次治愈”多种疾病的潜力，已成为新药研发领域的新浪潮。刚刚过去的 2022 年更是细胞和基因疗法迎来爆发的一年。根据公开资料，共有 8 款细胞和基因疗法迎来全球首批，为许多原本无药可治或现有疗法难以攻克的疾病带来了全新的治疗方案。目前，一些中国创新药公司也正在投身这一领域，以期通过它们的技术和产品给患者带来新的治疗选择，至善唯新就是其中之一。

至善唯新成立于 2018 年，专注于开发重组腺相关病毒载体（rAAV）基因治疗原创新药，用于治疗血液、中枢神经系统、代谢系统等疾病领域。成立以来，至善唯新已先后完成多轮融资，其中包括数亿元的 A 轮融资和近期刚完成的逾 2 亿元 A+轮融资，投资方包括正心谷资本、国投创业、晨兴集团、磐霖资本、德联资本、君实生物、磊梅瑞斯、安信国生基金、四川省人才基金等。

当前，rAAV 基因疗法的开发主要面临挑战有哪些？至善唯新的技术和产品有何独特之处？在接下来的 10 年，基因疗法领域又有望迎来哪些变革性疗法？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了至善唯新创始人董颺教授。董颺教授从事 rAAV 研究十余年，在基因疗法药物设计与规模化生产方面拥有丰富的研究经验。



图片来源：至善唯新提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：在至善唯新所致力血液系统等疾病领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**董飏教授：**对于基因疗法治疗血液系统等疾病，我认为挑战主要有三个方面。首先是长期有效性。大家对基因疗法寄予的希望是实现“一次治疗、长期有效”，但对于基因疗法治疗 A 型和 B 型血友病等疾病的有效性到底能维持多长，我们尚无最后确定的数据。目前 B 型血友病的基因治疗有 11 年的有效性数据，A 型血友病是 5 年。同时，用 rAAV 基因疗法治疗部分遗传病达到更长、更好的治疗效果可能需要二次注射，但经过治疗的患者群体已有这个载体的抗体，如何对这类患者进行二次治疗依然面临挑战。此外，二次治疗是否能实现预期的效果也存在不确定性。

其次是长期安全性。rAAV 是目前认为体内治疗最安全的病毒类载体，但任何涉及到使用 DNA 的药物都存在一定的安全性风险，因为递送至细胞核后可能发生与染色体的整合。rAAV 是一种单链 DNA 病毒，在体内会自身环化发挥基因治疗的作用。虽然 99% 以上的 AAV 都不会整合到靶细胞的基因组，但仍然有极少量的 DNA 可能整合到染色体上，整合就意味着有安全隐患。因此，我们还需要更长的时间来观察 rAAV 基因疗法的长期安全性。

第三是生产方面，如何在提高有效性的同时通过规模化生产提高 rAAV 基因疗法对患者的可及性，也是行业亟待解决的问题。

**药明康德内容团队：**至善唯新开发的新技术和产品管线有助于解决这些挑战吗？它与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？

**董飏教授：**目前我们进入临床研究的基因治疗产品主要针对血友病 A 和血友病 B。这里我将以血友病 A 为例分享我们差异化的地方。血友病 A 是由于缺乏凝血因子 VIII 而导致的一种罕见遗传性出血性疾病，以反复出血及其相关并发症为主要临床表现。针对血友病 A 的基因治疗，目前行业通常用的是一个迷你版的 B 结构域缺失的凝血因子 8 (BDD-FVIII) 基因，加上启动子，然后通过 AAV 病毒载体递送到细胞内进行治疗。目前 AAV 只能容纳 5.0 kb 左右的外源 DNA 片段，在这个容量下虽然可以包装一些能有效治疗的 rAAV 载体，但很多载体还是半包装的状态。

在至善唯新，我们的一个差异化之处是在 rAAV 的包装容量内，提高包装的完整性。因为 BDD-FVIII 本就非常大，再加上两边的末端反向重复序列 (ITR)，剩下的空间就非常小。而我们通过启动子改造，获得更小、更高效的肝脏特异启动子，可改善 AAV 包装的完整性，进而提高产品的有效性。同时，我们还对血友病 A 的基因进行了改造。目前用的血友病 A 基因都是野生型，我们通过对其基因上的 4 个氨基酸进行改造，可以进一步提高它的活力。此外，我们还希望后面用自己的痘腺病毒体系来生产，通过规模化的方法提高 rAAV 基因疗法的可及性。

对于 rAAV 基因疗法，我觉得挑战主要是长期有效性，尤其对于血友病 A 患者的治疗。导致血友病 A 的凝血因子 VIII 是在内皮细胞中表达的一种凝血因子，所以我们通过 rAAV 基因疗法在肝脏中生产凝血因子 VIII 是一个异位表达。从已有的临床试验数据来看，在第一年治疗时，异位表达的凝血因子 VIII 水平还比较高。但到第二年、第三年，凝血因子 VIII 的水平会显著下降。对于血友病 A 的治疗，大家现在的目标是希望患者体内的凝血因子 VIII 的活性达到 15%左右，这意味着血友病 A 患者几乎可以和正常人一样生活。所以，如何能让患者体内的凝血因子 VIII 一直保持在比较高的水平，仍然是一个关键的挑战。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在 rAAV 基因疗法领域创业？创业以来，您和团队遇到的最大挑战是什么？您和团队计划如何解决？**

**董飏教授：**这个还要从 2008 年说起。那年，我遇到了一个在费城儿童医院研究 AAV 基因疗法的机遇，在那里的工作激发了我对基因疗法的兴趣。也正是在那一年，费城儿童医院开展的用 rAAV 基因疗法治疗先天性黑蒙的临床试验取得了成功，这让我对基因疗法的未来更加充满了信心。

而最终选择在基因疗法领域创业，主要还是基于以下两方面的原因：一是罕见病患者巨大的未满足治疗需求，罕见病的种类大概有 7000 多种，而其中的许多至今仍无有效的治疗药物，患者的需求非常大；二是 rAAV 是目前公认的比较安全的病毒载体，它的有效性、靶向性都非常好，所以非常适合用于开发基因疗法，而 rAAV 基因疗法的特点也决定了它们有望给罕见病患者的治疗打开一片新天地。

创业以来，公司确实遇到过不少挑战。内部挑战方面主要是人才，团队计划通过内部培养和外部引进两种方式来解决。外部挑战方面主要是资金。在资金有限的情况下，我们会对内部的产品管线进行综合评估，总体策略是以临床需求为导向，开发出真正能让患者获益的优质创新药物。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期至善唯新在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**董飏教授：**目前，在遗传病产品管线方面，我们开发的治疗血友病 B 和血友病 A 的药物均已进入临床研究阶段，其中针对血友病 B 的候选药已经正式进入临床。在后天获得性疾病领域，公司目前的在临床前研究集中在心肺神经系统和衰老相关的疾病领域，并完成了一些概念验证（PoC）工作。未来三年，公司的血友病 B 药物有望进入申报上市阶段，血友病 A 药物有望进入 3 期临床试验。在衰老相关的疾病领域，公司会有一些潜在“first-in-class”候选药物进入临床

研究。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国的创新药发展环境？您对未来几年的预判是什么？**

**董飏教授：**过去这些年，中国的创新药行业确实取得了长足进步，但我们必须承认这个行业的发展还不是很成熟，依然有许多要完善的地方。目前，行业正在经历调整周期，但我认为这是行业发展的必经阶段。只有经过调整，优胜劣汰，这个行业才能良性、持续地发展。在我看来，中国的创新药行业如果想更上一层楼，当前还需从以下几方面努力：一是要持续关注并加大在基础研究领域的投入，解决底层的科学性问题；二是需要资本的长期支持，创新药研发的周期长，风险大，没有足够的资金支持，很多科研成果难以转化为造福病患的良药；三是需要有配套的政策支持。

展望未来，我对中国的创新药发展环境还是很看好的。我认为资本对创新药的投资热情肯定会恢复，但会更加趋于理性。在药物研发方向上，行业会更加聚焦临床上切实未满足的医疗需求，而不是为了创新而创新。同时，药物的研发模式也会发生改变，比如 Biopharma 和 Biotech 公司之间的合作或者并购可能会逐渐增多。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到您所在的基因疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？**

**董飏教授：**在生物医药领域，“合作共赢”已是行业的共识。创新药的链条主要包括研发、生产、临床和销售四个环节，周期非常长。在上述四个环节中，通过必要的合作确实可以加速新药研发的进程，使创新药更快地惠及患者。

具体到基因治疗领域，目前在研发环节的合作比较少，合作更多的还是体现在 Biotech 公司和 CRO 在生产、临床方面的合作。在选择合作伙伴方面，我觉得双方最好能做到互补、高效、信任，这个非常重要。在至善唯新，我们对合作也是持非常开放的态度，希望能够和合作伙伴一起来共同地推进药物的研发进程。总体而言，对于 Biotech 公司，我认为还是应立足自身的优势，发展核心技术，在这个基础上再去开展合作和创新药出海。

**药明康德内容团队：对于行业如何共同提高研发效率，提高创新疗法可及性并造福病患，您还有哪些个人建议？**

**董飏教授：**如前所述，在基因疗法等领域，目前更多的是 Biotech 公司和一些生产/临床 CRO

之间的合作。我认为在研发环节也需要更多的合作来提高效率。同时，在基础研究领域，需要更多的资源倾斜，催生更多的原创性研究成果。此外，中国的创新药研发经历的周期还不是特别长，中国的生物医药生态圈建设也需要进一步完善，以使行业能充分、合理地利用资源，协同推进行业的发展。

**药明康德内容团队：在您所在基因疗法领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**董飏教授：**我认为基因治疗领域可能会在以下三方面取得突破：一是适应症方面，治疗领域会从遗传病拓展到更多的适应症，包括实体瘤、衰老以及衰老相关的疾病等；二是在新技术和疗法方面，诱导多功能干细胞（iPSC）、利用非病毒载体递送 siRNA、基因编辑等领域有望取得突破；此外，基因疗法和其它药物联合用药也有望取得重要进展，例如 rAAV 基因药物可以和小分子等其它药物联用，进一步提高它的治疗效果。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**董飏教授：**在至善唯新，10 年后我们应该会在血友病、眼科等遗传病领域有新药获批。对于整个行业，按照现在的发展，我觉得 10 年后中国生物医药创新生态圈会建立的比较完善，Biotech 和 Biopharma 之间的定位和分工也会更加清晰。在技术层面，rAAV 基因疗法的二次注射、siRNA+非病毒载体、类器官和 AI 等应该都会取得比较大的进展。此外，届时中国公司开发的“first-in-class”药物应该会越来越多，其中一些也会出海，造福全球病患。

（本文于 2023-03-02 发表于医药观澜微信公众号）

## 贝斯生物创始人徐天宏博士：立足碱基编辑等底层技术，开发突破性细胞和基因疗法！

“我希望看到各个公司真正在核心技术上实现‘百花齐放’，带动基因与细胞治疗行业繁荣发展，同时针对目前尚无有效治疗方式的疾病开发创新疗法，造福广大病患。”

——贝斯生物创始人徐天宏博士

在新药开发领域，基因与细胞治疗（CGT）无疑是最令人遐想的方向之一。随着近两年来 CGT 领域上下游产业链的完善和成熟，中国也涌现出一批致力于该领域的新锐公司，贝斯生物（Base Therapeutics）就是其中之一。

贝斯生物成立于 2021 年，在成立之初即获得近亿元天使轮融资，由弘晖基金、弘励创投和瑞伏创投等投资。2023 年 1 月，贝斯生物宣布完成数千万美元 A1 轮融资，由香港 Great Eagle VC 领投，BV 百度风投、信熹资本、广大汇通、英国 SPARK VC 等机构跟投，现有股东弘晖基金持续追加投资。目前，贝斯生物一方面已经开发成功了碱基编辑技术和平均编辑效率较高的先导编辑技术，并且在继续优化和开发新的基因编辑技术，另一方面在采用自身的碱基编辑和先导编辑技术开发通用现货型 NK 细胞治疗产品和体内基因编辑疗法。



图片来源：贝斯生物提供，药明康德内容团队制作

那么，贝斯生物的新技术和研发管线有何特点？它们能够解决肿瘤等疾病治疗的哪些挑战？基因与细胞治疗行业未来有望迎来哪些变革性疗法？带着这些问题，药明康德内容团队近日专访了贝斯生物创始人徐天宏博士。徐天宏博士早年毕业于复旦大学，在美国贝勒医学院获得分子与

人类遗传学博士学位，在生物医学领域具有 20 年临床、科研、创业和风险投资经验。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在基因编辑领域创业？创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？**

**徐天宏博士：**这个还要从上海科技大学黄行许教授说起。我与黄行许教授是美国贝勒医学院的同学，相识 20 多年，也经常在一起探讨基因编辑技术未来的应用场景。黄行许教授在基因编辑领域的研究长达 20 年，见证了从基因打靶到 ZFN、TALEN 基因编辑技术，再到 CRISPR-CAS9、碱基编辑和先导编辑的过程，并做出了很多杰出的科研成果。他通过一种巧妙的构建新人工蛋白的方式开发出名为 ceBEs 的碱基编辑工具，这种工具只能在和靶位点结合时才发挥高效脱氨编辑作用，使得在 DNA 和 RNA 水平的脱靶率都大幅度降低到了背景突变率的水平，拥有接近“0 脱靶”的效果。此外，它比常规的碱基编辑工具具备更高的编辑效率。我非常看重一项技术的核心壁垒。中国创新药行业已经发展到新的阶段，只有拥有核心技术，且具有足够高的技术壁垒，才有底气开发真正创新的产品，满足重大未满足临床需求。

我们知道，脱靶效应带来的安全性问题是目前基因编辑治疗领域最受关注的问题之一，而 NK 细胞的天然生物学特征，使得它可以清除脱靶效应产生的变异细胞，减少对人体的伤害，可以说是基因编辑技术临床应用最安全的场景之一。基于技术的成熟和临床应用场景的确定，我们认为是时候将这项技术尽快转化为临床应用。于是，贝斯生物从上海科技大学获得了碱基编辑技术的独占授权，并着手开发碱基编辑的 NK 细胞疗法和体内碱基编辑疗法。

由于贝斯生物所做的领域非常创新，这也给我们的创业带来了不少的挑战，例如在产品的工艺、开发、验证等方面，我们都没有完整的流程可以参考。而这些不仅涉及到技术研发，还涉及到复杂的生产工艺开发和很多新的验证方法的开发，贝斯生物几乎所有的“Super NK”产品的工艺、生产和验证都在内部完成。幸运的是，贝斯生物团队在基因和细胞治疗新药开发领域有多年的积累和丰富的经验，目前都能较好地解决。

**药明康德内容团队：在基因编辑这一新兴领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**徐天宏博士：**在基因编辑领域，基因编辑技术作为底层技术平台，是开发后续创新疗法的基础。一家公司的精力和资源都是有限的，拥有核心技术的公司应该积极寻求与外部公司的合作，这不仅大大拓展这项技术的应用范围，还能促使技术更新迭代，快速实现产业化。另一方面，

作为人体先天免疫的重要组成部分，NK 细胞疗法与 T 细胞疗法、抗体等有望实现很好的协同作用，因此不同疗法之间相关产品的临床合作也非常重要。

**药明康德内容团队：在贝斯生物所致力肿瘤等疾病领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**徐天宏博士：**贝斯生物团队是国际上率先将基因编辑技术应用于自然杀伤（NK）细胞疗法的公司之一，我们于 2020 年将这一类基因修饰过的、具有多种肿瘤治疗潜力的 NK 细胞命名为“Super-NK”。贝斯生物首个 Super-NK 细胞治疗产品 NK510 正在开发用于治疗肉瘤、非小细胞肺癌、消化道肿瘤、急性髓系白血病（AML）等适应症。这些适应症有一个共同特点——即高度的异质性。以 AML 为例，目前所知，这是一种高度异质性的恶性血液肿瘤，缺乏特异性的突变治疗靶点，导致我们很难针对单一靶点取得较好的治疗效果。同样的异质性也存在于绝大部分实体肿瘤中，这部分患者迫切需要全新的治疗方式。

**药明康德内容团队：贵公司的新技术和研发管线有助于解决这些挑战吗？它们与现有方法有何区别？**

**徐天宏博士：**NK 细胞疗法已经成为当下备受关注的新药类型。目前临床在研的 NK 细胞疗法主要为 CAR-NK 细胞治疗产品，这类疗法是通过给 NK 细胞加装对应的癌细胞靶向嵌合抗原受体（CAR），从而帮助 NK 细胞更精准地靶向杀伤肿瘤细胞。实际上，这种方式受到“CAR”本身的局限性很大。我们知道，NK 细胞是人体天然免疫的重要屏障，本身就具有天然的广谱抗癌作用。且与 T 细胞疗法相比，NK 细胞疗法的毒副作用更小，几乎不存在细胞因子风暴，兼具安全性和有效性。贝斯生物采用了一种全新的方式，即基因编辑的 Super-NK 细胞疗法。与 CAR-NK 细胞疗法不同，Super-NK 细胞疗法是利用了 NK 细胞本身的抗肿瘤活性，并通过基因编辑技术将其进一步增强、放大。我们还能通过不同的基因编辑方案，使 NK 细胞对特定的肿瘤有更好的靶向识别和杀伤效果。尤其是对于缺少特异性治疗靶点的异质性强的肿瘤，CAR-X 细胞疗法局限性较大，而 Super-NK 细胞疗法则有望克服这些局限性，提供了另一种解决方案。

我们首个经基因修饰的 NK 细胞产品 NK510 已经在针对肺癌、肉瘤的动物实验中展现出较好的疗效。肉瘤过往一直被视为“冷肿瘤”，对各种免疫疗法几乎不响应，并且肿瘤的异质性明显，缺乏靶向治疗药物。肉瘤的治疗已经十余年没有进展，目前治疗策略仍然是以手术和传统化疗为主。而我们开发的 Super-NK 疗法的 NK510 则在治疗晚期肉瘤动物模型的实验中表现出了令人惊喜的效果。

**药明康德内容团队：要实现这种 Super-NK 细胞疗法全部潜力，还有哪些关键挑战？**

**以及有哪些潜在的解决方案？**

**徐天宏博士：**在我看来，有两个方面的核心挑战。首先，对 NK 细胞作为先天免疫细胞本身的生物学机制研究需要更深刻，然后我们才能更好地发挥其本身在抗癌方面的优势，针对更多的肿瘤类型开发产品。其次是工艺上的挑战。NK 细胞有诸多优势，但其短板也很明显，即转染效率和体外扩增倍数低，这也是整个 NK 细胞疗法行业面临的痛点。我认为这些瓶颈恰恰是贝斯生物的技术壁垒所在。

底层基因编辑技术是开发 Super-NK 疗法的基础。贝斯生物的“0 脱靶”碱基编辑技术能在很大程度上保证基因编辑产品的安全性，先导编辑技术目前也能平均达到 50% 的编辑效率。另一方面，贝斯生物的科学创始人朱诗国教授在 NK 细胞肿瘤免疫治疗领域已拥有超过 16 年的经验，是国际上率先攻克 NK 细胞体外扩增障碍的学者之一。

得益于贝斯生物团队在 NK 细胞疗法领域的丰富经验，目前我们研发的新一代 NK 细胞肿瘤治疗技术已经能够实现：将人外周血单核细胞（PBMC）来源的 NK 细胞在 3 周内扩增百万倍；将原代 NK 细胞的转染效率提高到 90%；二代扩增活化体系得到的 NK 细胞具备记忆型 NK（memory NK）特征，具有获得性免疫应答所具备的抗原特异性 NK 细胞扩增、增殖减降、记忆维持及记忆应答四个阶段，且动力学与 memory T 细胞的应答相似，肿瘤杀伤活性也到进一步增强。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期贵公司在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**徐天宏博士：**贝斯生物自主研发的首个碱基编辑的 Super-NK 细胞治疗产品 NK510 已经启动研究者发起的临床研究（IIT），今年会继续针对更多适应症开展 IIT 研究，同时在中国和美国申报 IND，希望能在 2024 年启动正式注册临床研究。

在过去一年多的时间，我们公司研发团队在经历了无数次失败后开发出了一个眼科高效非病毒递送系统，采用该系统递送贝斯生物“0 脱靶”的碱基编辑器的体内碱基编辑产品 BT710 即将启动动物实验，希望能在明年申报 IND。此外，贝斯生物已经和两家公司开展合作，开发艾滋病、遗传病治疗药物以及 UCART 等产品。

**药明康德内容团队：在基因与细胞治疗（CGT）领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**徐天宏博士：**我认为基因编辑技术已经来到了大规模临床应用的前夕，未来几年将陆续会有产品获批上市，治疗一系列罕见病及常见病适应症。未来十年内，我们还将看到很多类型的基因编辑产品、新的编辑技术出现。与此同时，以NK细胞疗法为代表的通用型细胞治疗产品也会获得快速发展，无论是CAR-NK细胞疗法、Super-NK细胞疗法或者其它形式的产品会陆续获批上市，在适应症上也会有极大的拓展。同时，NK细胞疗法和T细胞疗法、抗体等产品届时在联合用药方面也会有相应的研究成果。

**药明康德内容团队：**如果我们10年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？

**徐天宏博士：**在基因编辑领域，目前的编辑技术其实仍然存在诸多局限性，而技术更新迭代的速度正在加快。我相信，十年后，科学家们已经开发出了更成熟的基因编辑工具包，可以在DNA的任意位点做到更自由的编辑，同时探索出更顺畅的临床转化路径。届时，我也希望贝斯生物能成长为CGT领域的国际代表性公司之一，并通过我们研发的Super-NK产品，使大多数恶性肿瘤变成可控的慢性疾病。正如贝斯生物的slogan所展示的那样，我们要用手中的基因编辑工具把“disease（疾病）”去除掉。

**药明康德内容团队：**对于行业如何提高研发效率，提高创新疗法可及性并造福病患，您还有哪些个人建议？

**徐天宏博士：**我认为中国创新药行业已经发展到一个全新阶段，未来掌握话语权的一定是具有核心技术壁垒的公司。我希望看到各个公司真正在核心技术上实现“百花齐放”，带动这个行业繁荣发展，同时针对目前尚无有效治疗方式的疾病开发创新疗法，真正造福病患。

（本文于2023-02-27发表于医药观澜微信公众号）

## 手握基因组“铅笔和橡皮”，我们能为患者带来什么？ | 对话新芽 基因 CEO 何春艳博士

在人类基因治疗的发展史上，一定有 CRISPR/Cas9 浓墨重彩的一笔，它的出现使基因编辑变得简单、高效，为人类攻克疾病提供了新的武器。此后，CRISPR 技术不断更新迭代，无需切断 DNA 双链、能在单碱基水平上进行精准基因编辑的碱基编辑技术登上历史舞台。有一个形象的比喻称：如果说 CRISPR-Cas9 技术是基因组的“剪刀”，那么单碱基编辑方法就是“铅笔和橡皮”，可以擦除并重写基因中的一个字母。

过去几年里，碱基编辑技术迅速发展，更多新型的碱基编辑工具不断涌现，为精准基因编辑带来更多的可能性。2022 年，这一领域再次迎来重要进展，首个体内单碱基编辑疗法 VERVE-101 进入临床，用于治疗高胆固醇血症患者。这一进展也入选了全球知名科技媒体《麻省理工科技评论》(MIT Technology Review) 评选的 2023 年“全球十大突破性技术”。《麻省理工科技评论》的文章指出，这可能是 CRISPR 基因编辑技术的一个转折点。



图片来源：新芽基因提供，药明康德内容团队制作

在中国，目前也有许多新锐公司致力于利用碱基编辑技术开发基因治疗药物，新芽基因便是其中之一。新芽基因成立于 2020 年，由何春艳博士和常兴博士联合创立。该公司正在基于其名为 TAM 的碱基编辑技术平台，聚焦尚无有效治疗手段的神经肌肉类疾病开发基因编辑药物。成立短短 2 年多的时间里，新芽基因首先获得了丹麓资本投资的数千万元天使投资，其后又获得了由红杉资本中国基金领投的数千万元 Pre-A 轮融资，以及由阿斯利康中金医疗产业基金领投的数千万

美元 A 轮融资。此外，新芽基因首个杜氏肌营养不良碱基编辑产品已经进入 IND enabling 阶段。

作为一项新兴技术，碱基编辑技术有望为疾病治疗带来哪些重大突破？当前，该技术面临哪些亟待解决的瓶颈和挑战？新芽基因的技术又有哪些独特之处？带着这些问题，药明康德内容团队近日专访了新芽基因创始人、首席执行官（CEO）何春艳博士。

**药明康德内容团队：在新芽基因目前所致力杜氏肌营养不良疾病领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**何春艳博士：**新芽基因首个产品的适应症为杜氏肌营养不良（DMD）系列基因突变疾病。DMD 是以肌肉退化和衰弱为特征的神经肌肉进行性疾病，它的发病原因是 DMD 基因突变造成抗肌萎缩蛋白（dystrophin）表达缺失，引发骨骼肌和心肌的严重缺陷。目前，DMD 没有治愈的方法，皮质类固醇药物通常被用来延缓 DMD 疾病进程，但这些激素类药物的治疗效果并不显著，且副作用较大。

随着基因治疗技术的发展，越来越多针对 DMD 的治疗手段逐步出现。当前，针对 DMD 的主流基因疗法是反义寡核苷酸（ASO）药物和腺相关病毒（AAV）基因替代疗法。ASO 药物是通过调节细胞内的 mRNA 剪接作用，实现 DMD 基因外显子的跳跃，产生截短而有功能的抗肌萎缩蛋白来治疗疾病。这类疗法的主要问题是需要反复给药，且在生物体中的利用度较低，不能高效且持续地提高患者的抗肌萎缩蛋白表达量。AAV 基因替代疗法可以递送截短的抗肌萎缩蛋白基因的表达框，在肌纤维中过表达这种微型抗肌萎缩蛋白，达到治疗的目的。然而，AAV 的基因组不会整合宿主基因组，而是以染色体外基因的形式存在，很可能随着时间的延长被代谢，或随着细胞的分裂被稀释，因此维持长期表达不容乐观。

总体而言，DMD 疾病突变的抗肌萎缩蛋白大、基因突变位点多，基因治疗药物开发的难度非常大。另外，DMD 是一种进展性疾病，疾病的后续进展伴随着肌肉组织的纤维化、炎症等，目前也还没有很好的手段可以逆转这一趋势。

**药明康德内容团队：贵公司的碱基编辑技术有助于解决这些挑战吗？它与现有方法有何区别？**

**何春艳博士：**CRISPR 基因编辑技术可以在基因层面纠正遗传突变，给 DMD 治疗带来新的曙光。然而这种技术是利用 DNA 双链断裂来达到基因编辑的效果，脱靶影响不可忽视。在 CRISPR 技术基础上发展而来的碱基编辑技术则无需切断 DNA 双链，就能够重写 DNA 序列中的一个字母，可

以规避大部分的脱靶风险，精确度和安全性也大大提高。

相比于 ASO 类疗法、基因替代疗法，碱基编辑技术也从根本上有很大的优势：它是基于对基因组特定碱基的改造，修复后的基因组可以长期、持续地表达目标基因。即便在治疗后，AAV DNA 丢失，被治疗过的肌肉细胞基因组仍然可以高效地表达 DMD 基因。从治疗机制上看，基于碱基编辑技术的疗法具有“一次治疗，终身治愈”的潜力。

值得一提的是，由于 AAV 容积较小，而碱基编辑器体积较大，因此需要两个 AAV 递送。但是可以在递送碱基编辑工具的同时，利用双 AAV 的大容量携带抗炎或抗纤维化的治疗性基因，这样既可以纠正基因突变，又可以改善疾病引起的后续症状，达到“一次给药实现两次基因治疗”的效果。新芽基因早期研究结果也显示，碱基编辑器同时携带抗纤维化基因，一次给药后，在 DMD 小鼠模型中获得很好的协同治疗效果。

**药明康德内容团队：要实现碱基编辑技术的全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？**

**何春艳博士：**作为当下前沿的基因治疗技术之一，碱基编辑技术有许多优势，但开发其成为基因治疗药物还面临着许多挑战。首先，虽然碱基编辑系统不切断 DNA 双链，不会造成一些与传统 CRISPR 基因编辑相关的基因组变异，但是碱基编辑脱靶的可能性仍然存在。随着碱基编辑工具的优化，这种脱靶效应也正在逐步降低；另外，作为目前主流的递送系统，AAV 装载量较小、体内的抗 AAV 中和抗体阻止其进入靶细胞，以及载体基因组不可避免的基因整合，也是基因药物开发的巨大挑战，这也使得研究人员把目光投向了外泌体及其他非病毒载体递送系统。

总之，无论是在碱基编辑还是在递送技术的开发方面，新的技术都在不断出现，相信能在不久的将来为患者带来更精准的“一次性治愈”方案。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在碱基编辑技术领域创业？**

**何春艳博士：**新芽基因由我和常兴博士联合创立。早在 2016 年，西湖大学常兴教授课题组就自主开发了靶向性胞嘧啶脱氨酶介导的碱基编辑器（Targeted AID induced Mutagenesis，简称 TAM）。这种新一代碱基编辑技术仅编辑目标外显子 5' 拼接位点的碱基，诱导 G>A 突变，使其发生外显子跳跃，从而恢复了抗肌萎缩蛋白的表达。相比于上一代碱基编辑技术，这种技术通过调控拼接位点达到外显子跳跃，不仅效率更高，且周围同时发生碱基突变的“旁观者编辑效应”（bystander mutation）不会被带到成熟的 mRNA 和翻译蛋白上，极大降低了脱靶风险。

2020 年的时候，虽然碱基编辑技术尚处于实验室阶段，但已经展现出值得期待的未來潜力。所以，我和常兴教授在当年一起创立了新芽基因，希望能尽早把早期实验室的创新发现转化为造福患者的产品。令人兴奋的是，TAM 碱基编辑器很快就在 DMD 治疗上取得了非常好的体外研究成果。2021 年，常兴教授团队在 Circulation 期刊发文。这项研究首次在全新的小鼠 DmdE4 模型上复现了人类 DMD 患者的扩张性心肌病和心脏纤维化等心脏异常表型。利用该小鼠模型一次性全身注射 TAM 编辑器，使 DmdE4 小鼠心脏的抗肌萎缩蛋白恢复了 90% 的表达，且心肌和骨骼肌功能明显改善，小鼠的生存期显著延长。

**药明康德内容团队：创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？您计划如何解决？**

**何春艳博士：**最大的挑战还是人才问题。基因编辑治疗是一个非常新的领域，绝大多数的技术掌握者都是近年培养的硕士、博士，既懂基因编辑又懂药物开发的人才绝对是空白地带。一般而言，有新药开发经验的研发人员对技术不了解，而刚刚毕业的研究生又通常缺乏药物开发经验，因此公司内部人才的培养非常重要。其次，项目本身开展中也面临挑战。新芽基因致力于开发针对罕见病的潜在“first-in-class”基因治疗药物，而且绝大多数研究工作都是在公司内部完成，这意味着大多数情况下，我们都在“摸着石头过河”，诸多细微的因素都可能会影响实验的结果。幸运的是，我们吸引到了一些非常优秀的人才，他们不但富有学习、创新和探索精神，还有很强的执行能力，大家遇到问题时都会迎难而上，齐心协力来解决。

最后我还想强调的是，在基因编辑治疗这种新兴技术领域，一定要选择优秀的合作伙伴。DMD 基因治疗为全身性给药，用量极大，加之碱基编辑器尺寸接近 AAV 包装极限，生产挑战极大，所以选择富有经验的合作伙伴非常重要。自成立以来，新芽基因就和药明生基密切合作。经过双方的共同努力，我们已经攻克了大尺寸基因的 AAV 生产瓶颈，取得了令人满意的产量。

**药明康德内容团队：在您所在的基因与细胞治疗（CGT）药物领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**何春艳博士：**在 CGT 领域，我认为未来 10 年会迎来多项令人兴奋的进展，例如：我们可能会看到更小、更安全的碱基编辑器；更大包装容量和更高选择性的病毒载体；成本更低的 AAV 生产方式；能够低成本实现反复注射的 AAV 或者其它类型病毒载体；以及特异性、选择性更强的脂质纳米颗粒（LNP）递送方式等。此外，大规模、通用型干细胞移植技术的发展，原位诱导细胞分化技术等也有望取得突破性成果，为患者带来变革性治疗方式。

**药明康德内容团队：**如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？

**何春艳博士：**我们知道，2022 年是单碱基编辑疗法开发具有里程碑意义的一年，首个产品进入临床开发阶段，这距离单碱基编辑技术的首篇科学论文发表只有 6 年时间，显示了前沿科技的迅速转化速度。因此，我非常憧憬十年后这个领域的创新图景。届时我们将有望讨论更高效、低脱靶的新型碱基编辑技术，高选择性的 AAV 载体和更多的新型载体。同时，在整个基因治疗行业，针对更多适应症的创新产品也会陆续进入临床或获批上市，基因治疗的成本也会大幅降低，更多的患者将从中获益。

（本文于 2023-02-13 发表于医药观澜微信公众号）

## 可瑞生物 CEO 谢兴旺博士：未来 10 年，TCR 疗法有望迎来这些里程碑进展！

2022 年 1 月，TCR 疗法领域迎来重大突破：美国 FDA 批准首款 TCR 蛋白药物上市，用于治疗黑色素瘤。值得一提的是，这也是全球范围内首款获批的 TCR 疗法，它的到来让业界对 TCR 疗法拥有了更多的信心。T 细胞受体（TCR）是存在于 T 细胞表面的一种能够识别和结合蛋白质抗原的特异性受体，为所有 T 细胞的特征性标志。TCR 疗法因具有治疗 CAR-T 难以攻克的实体瘤等疾病的潜力，已被行业寄予厚望。当前，一些中国创新药公司也在开发 TCR 疗法，以期将这一前沿疗法带给中国患者，可瑞生物就是其中一家。

可瑞生物成立于 2016 年，致力于开发基于 TCR 的创新药物，包括 TCR-T 细胞治疗产品和 TCR 蛋白药物。目前，该公司正在开发多款具有“first-in-class”潜力的 TCR 疗法，希望用于治疗肿瘤、慢性感染等疾病。成立以来，可瑞生物已完成近亿元 Pre-A 轮融资和亿元级 Pre-A+轮融资，投资方包括阳光融汇、馨瑞医疗、隆门资本、辰德资本、陕投成长、阳光融汇、昌发展、安龙基金等等。

作为一种新兴技术，TCR 疗法在开发中还面临哪些挑战？行业该如何通过合作，来加速 TCR 疗法的产业化进程？在接下来的 10 年，TCR 疗法又有望迎来哪些里程碑进展？带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了可瑞生物创始人、董事长兼首席执行官（CEO）谢兴旺博士。谢兴旺博士在肿瘤免疫学、肿瘤基因组学等领域拥有 10 多年的研究经验。



图片来源：可瑞生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：在可瑞生物所致力肿瘤等疾病领域，当前治疗方式还面临哪些**

## 关键挑战？

**谢兴旺博士：**过去几十年，虽然肿瘤的治疗取得了巨大进步，但依然面临诸多挑战：例如，小分子药物、PD-1/L1 抑制剂等靶向疗法仅对部分患者有效；CAR-T 细胞治疗产品只在血液癌症领域取得了突破，尚未惠及到实体瘤患者；癌症患者在接受已有药物治疗后，很多会不可避免地出现复发、耐药性问题，许多晚期癌症患者仍然缺乏有效的治疗选择等等。这些挑战都亟需全行业去共同解决。

**药明康德内容团队：**可瑞生物正在开发的 TCR 疗法有助于解决这些挑战吗？它与现有方法有何区别？要实现其全部潜力，还有哪些关键挑战？以及有哪些潜在的解决方案？

**谢兴旺博士：**可瑞生物致力于开发基于 TCR 的创新药物。TCR 是免疫 T 细胞表面的一种受体蛋白，对于免疫功能有着重要意义。TCR 疗法的潜在优势包括：第一，靶点选择范围更大，它不仅识别细胞表面抗原，同时也可以识别一些抗体、小分子难以靶向的细胞内抗原；第二，作为一种免疫疗法，TCR 疗法的杀伤性细胞激活和肿瘤浸润能力更强，有潜力提升实体瘤患者的生存时间和生活质量。因此，我认为 TCR 疗法有望成为未来肿瘤治疗的一个重要手段。

当前，TCR 疗法的药物开发形式主要包括 TCR-T 细胞治疗产品和 TCR 双特异性抗体。要想充分释放它们的潜力，我认为首先要解决一些底层的关键技术挑战，包括靶点的选择、TCR 序列的克隆和优化等。未来，行业还需要通过研究来进一步明确哪些靶点更适合开发为 TCR 疗法，以及所确定的靶点更适合开发为 TCR 细胞疗法还是 TCR 蛋白药物。同时，我们还需要研究清楚，除了已知的亲和力、特异性外，还有哪些与 TCR 序列有关的关键属性能够显著影响产品的后续疗效。此外，行业还需要开发一些效率更高、效果更好的工程方法，来提高 TCR 的优化和克隆效率。

除了上述共性挑战，对于 TCR-T 细胞疗法，在开发方面，它还需要解决在细胞回输之后如何更好地克服肿瘤微环境中的免疫抑制性、如何更好地归巢到实体肿瘤内部等难题。从中长期发展来看，业界还要攻克开发通用型 TCR-T 细胞疗法的难关。在 TCR-T 细胞疗法生产工艺方面，也有很大的提升空间。例如，有没有效率更高、成本更低的基因递送方式？能否进一步迭代上下游产业链，提供一些低成本、高质量的试剂耗材和设备，进一步降低细胞疗法的成本？至于 TCR 双抗，它可能会面临一些和双抗药物开发相类似的问题。例如，如何使生产更稳定，成本更低，提升疗效和安全性等。

针对这些挑战，可瑞生物也在探索解决方案。目前公司已开发了 TCR 亲和力优化技术“SMART-

TCR”平台，该技术可大幅提升 TCR 亲和力优化的成功率和效率。同时，我们也在尝试通过自己的平台去更好地定义什么样的 TCR 更有可能在后续的产品开发中获益。除了亲和力，我们还确定了一些其它的评价指标，以期从多维度筛选最优的 TCR。在 TCR 蛋白药开发方面，公司也建立了 AI 辅助的开发平台，加上高通量筛选和优化流程，我们有望以更短的时间筛选和优化出成药性和疗效更有潜力的分子。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在 TCR 疗法领域来创业？创业以来您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？你们计划如何解决？**

**谢兴旺博士：**我从研究生时期开始接触免疫治疗。期间，我就接触到 TCR-T 细胞疗法研究，并对它产生了浓厚兴趣，感觉它在肿瘤领域会非常有潜力。但彼时受各方面资源的限制，我们当时的团队难以做更多尝试。到 2015 年，整个生物医学领域迎来了很多关键技术的进展，包括单细胞测序技术、以 CRISPR 为主的基因编辑技术等，这让我们有了全新的技术去构建新的研发体系。于是，我和蒋栋博士在 2016 年联合创立了可瑞生物，希望将 TCR 技术产业化。

创业以来遇到的挑战挺多的，不同时期所面临的主要挑战也不同。在公司刚成立的前几年，挑战主要来自于早期技术平台的一些概念验证。2019 年，公司在成功完成几个关键概念验证试验后获得了融资，团队规模开始逐渐扩大，管理方面的挑战也随之而来。此外，把 TCR-T 这一早期技术产业化也并不容易。

针对技术方面的挑战，公司的整体策略是以技术平台为基石，去支持持续的创新和产品开发。所以，我们非常重视技术研发方面的投入。同时，我们也不断拥抱新技术，团队先后引入了基因编辑技术、单细胞测序技术、AI 辅助技术以及计算生物学技术等等。此外，我们还从外部引入了在细胞基因治疗领域有丰富研究经验和产业经验的专家，成立了科学顾问团队。目前，公司已建立一套适配可瑞生物自己技术的产品开发体系。

外部挑战方面，针对整个创新药研发领域融资环境的变化，我们会根据实际情况相应地调整内部研发战略和方向，总的策略是——先谋生存，再求发展。此外，公司也会通过加强外部合作来应对外部挑战。

**药明康德内容团队：展望未来，您预期可瑞生物在产品管线在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**谢兴旺博士：**可瑞生物的研发方向包括 TCR-T 细胞疗法和 TCR 蛋白药，我们目前已开发了

多款具有“first-in-class”潜力的候选产品，包括靶向 HPV16 E7、KRAS G12 突变的 TCR-T 细胞疗法和靶向 KRAS G12 突变的 TCR 蛋白药。在 TCR-T 细胞疗法方面，公司已有两个研究者发起的临床试验（IIT），并取得了一些初步的人体试验数据。2023 年公司预计会取得首个 TCR-T 细胞疗法 IND 许可，并启动首个注册性临床试验。同时，我们也在积极地和一些公司洽谈合作，希望基于 iPSC 技术开发通用型 TCR-T 细胞疗法。

在 TCR 蛋白药方面，2023 年我们预计会有 1-2 个候选分子完成临床前候选化合物（PCG）筛选，至少有一个产品能够进入到 IND-enabling 研究阶段，并希望在 2024 年能够递交首个 TCR 蛋白药的 IND 申请。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国的创新药发展环境？您对未来几年的预判是什么？**

**谢兴旺博士：**我持谨慎、乐观、长期看好的态度。近年来，中国的医药监管政策给创新药研发提供了很好的支持。与此同时，随着经济形势不断向好，创新药支付体系有望得到进一步改善。此外，中国生物医药领域的基础研究也取得了非常大的进步，登上国际舞台的研究越来越多，这为创新药的研发奠定了很好的基础。所以，我认为中国的创新药研发会越来越向原创、高质方向迈进。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？具体到可瑞生物所在的 TCR 疗法领域，您觉得合作主要体现在哪些方面？以及最需要怎样的合作，以更好地促进创新？**

**谢兴旺博士：**在生物医药领域，各种新技术在不断涌现。没有一家公司可以掌握新药研发链条中各个环节的新技术，创新药公司应该积极地拥抱新技术，通过合作来加速进展。与此同时，由于单一疗法在很多疾病领域的提升空间已非常有限，所以联合用药会是未来的一个主要方向，这也会促使更多的合作。另外，与以前相比，现在产品的生命周期更短，所以我们更应该通过合作提升新药研发效率。

具体到可瑞生物，对于 TCR-T 细胞疗法，我们希望在以下三方面开展合作：一是，希望与和我们产品所开发的适应症具有协同作用的企业合作推进产品商业化；第二，希望与具有细胞基因疗法 CMC 和临床开发能力的海外公司合作，共同推进产品的海外开发；第三，希望与一些具有 iPSC 技术平台的公司合作，开发通用型 TCR-T 疗法。至于 TCR 蛋白药物，我们计划重点专注在药物的

早期发现，通过合作来推进产品的后续开发。

**药明康德内容团队：对于行业如何共同提高研发效率，提高创新疗法可及性并造福病患，您还有哪些个人建议？**

**谢兴旺博士：**我认为，首先需要更加重视基础研究并加大投入，解决一些关键的科学问题。其次，要更加重视转化研究。比如，在临床试验中不能只关注产品的疗效和安全性，还要关注一些生物标记物的筛选。第三，在临床开发过程中需要更加关注一些可能对提升产品性能非常关键的探索性研究，将基础研究、转化研究形成一个有整体规划的体系，并不断迭代。另外，行业也需要进一步思考如何用新技术达到降本增效的效果。

**药明康德内容团队：在 TCR 疗法领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**谢兴旺博士：**我认为 TCR 疗法领域有很多令人期待的进展。首先，我预计 2023 年有望迎来首个获批的 TCR-T 细胞治疗产品。在未来 3-4 年，我认为行业会看到一些具备新的增强功能元件的 TCR-T 细胞治疗产品的临床试验数据，这些增强功能元件可进一步提升产品疗效。中长期来看，我们还有望看到基于 iPSC 等技术开发的通用型 TCR-T 细胞治疗产品，而且它们也会含有一些增强功能的元件，起到“降本增效”的效果。总之，我认为 10 年后，通用型的细胞治疗产品很可能会成为主流。

此外，无论是 TCR-T，还是 CAR-T，当前更多的是单克隆。未来，我认为多克隆会是一个趋势，通过靶向多个抗原来进一步增强治疗效果，降低逃逸风险。对于 TCR 蛋白药，目前开发的主要是 TCR 双抗，未来可能会有一些 TCR 多特异性抗体。在适应症方面，TCR 疗法也会从肿瘤拓展到慢性感染、自身免疫性疾病等领域。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**谢兴旺博士：**首先，我还是希望大家都能够坚持创新精神，去做具有核心竞争力的平台或产品，实现差异化发展。其次，我希望大家对 CAR-T、TCR-T 等这样的创新疗法保持足够的耐心和对未来的信心。对于细胞基因治疗产品目前面临的一些可及性挑战，我认为在行业各方的齐心协力下，未来一定会解决。最后，对于中国的创新药新锐，我觉得还是应该立足中国，瞭望世界，通过合作让我们的优质产品造福全球病患。

（本文于 2023-02-06 发表于医药观澜微信公众号）

## 更快发现新靶点，这种技术能打开研发新大门吗？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 **Maria Luisa Pineda 博士** 是 Envisagenics 公司的首席执行官和联合创始人，该公司是世界知名研究机构冷泉港实验室（CSHL）的衍生公司，专注于研究由 RNA 剪接异常驱动的疾病。Envisagenics 在 2021 年获得了 A 轮融资，以继续开发和改进其基于机器学习的药物发现平台 SpliceCore，以发现和开发创新 RNA 剪接疗法。2022 年 11 月，Envisagenics 与百时美施贵宝（Bristol Myers Squibb）达成一项多年期研究合作协议，以加速发现和开发肿瘤治疗候选药物。



**药明康德内容部：**您好，很高兴您今天能来参加这次访谈。能否请您向我们的读者介绍一下 Envisagenics 的平台？贵公司试图解决的最主要的行业性挑战是什么？

**Maria Luisa Pineda 博士：**作为一家 AI 驱动的生物技术公司，我们最大限度地利用测序数据的力量和潜力来发现可用于疗法开发的靶点。传统的药物发现途径漫长且花费巨大，往往无法惠及患者。Envisagenics 正在利用 RNA 测序数据的价值，通过计算机模拟（in silico）确定新颖的 RNA 剪接衍生靶点，并在下游实验验证生物学原理之前了解每个靶点的作用机制。另一个行业性的挑战则是对新的治疗靶点的需求。随着技术的进步，像 Envisagenics 这样的公司可以通过采取以外显子为中心的方法，在基因水平上超越靶点、看得更远。通过这种经过验证的方法，我们已经创建了一个巨大的搜索空间，容纳了大约 700 万个剪接事件，包括全新的、选择性剪接蛋白质产物。

**药明康德内容部：**在您看来，与现有的方法相比，贵公司的方法有多大程度的独特性

## 和差异性？

**Maria Luisa Pineda 博士：**Envisagenics 的 SpliceCore 软件平台利用机器学习和人工智能，以一种经过验证的以外显子为中心的方法来重新认识人类基因组，从而发现那些以基因为中心的方法所无法发现的创新靶点。Envisagenics 的技术结合了高性能计算和专有的机器学习 (ML) 算法，可以处理大量的 RNA-seq 数据，以加速识别相关治疗领域的新靶点，从而缩短有前景新药的上市时间。除此外，此技术还可以解决临床试验中治疗药物的高失败率问题，通过利用其在 RNA 剪接方面的专长，并结合 SpliceCore 平台的能力来识别和开发高度特异性的治疗方法，从而调节参与肿瘤、神经退行性疾病和代谢性疾病发病机制的 RNA 剪接事件。通过这些创新技术和专业素养，我们准备以前所未有的速度来帮助患者。

**药明康德内容部：**您认为在实现贵公司新技术的全部潜力方面还面临着哪些关键挑战，您的解决方案又是什么？您预计在不久的将来是否会有关键的里程碑事件？

**Maria Luisa Pineda 博士：**主要的挑战是克服对 RNA 疗法和人工智能过时的、先入为主的偏见，以及对变革的普遍抵制。从历史上看，RNA 疗法领域也遇到过挫折，部分原因是递送方法和开发过程中对疗效的担忧。然而，随着 COVID-19 大流行期间成功的 mRNA 疫苗的出现，业界不愿意接受 RNA 疗法的想法也就不复存在。现在，RNA 技术已经显示出巨大的前景，我们为成为这场变革中的一部分而感到振奋和兴奋。随着公司的不断成熟，Envisagenics 的目标是看到其 RNA 治疗产品比以往更快地帮助有需求的患者。还有其他基于人工智能的生物技术公司正在申报 IND、并将药物推向临床。因此，我们的目标代表了 Envisagenics 渴望在未来几年内达到的一个关键的、可实现的里程碑。

**药明康德内容部：**AI/ML 是 Envisagenics 平台的核心。您如何看待这些新型数据技术在未来几年内成为研发领域的常态？

**Maria Luisa Pineda 博士：**最近，生物医药行业内最大的转变之一是，AI/ML 在科学家和有商业头脑的高管中都获得了更多的支持。Envisagenics 很荣幸能够成为这一创新的一部分。我们于 2022 年 11 月 29 日宣布与百时美施贵宝公司合作。这项多年期的合作旨在利用我们专有的人工智能技术 SpliceCore 来确定选择性剪接的衍生靶点，以便在百时美施贵宝公司的肿瘤学管线中进行疗法开发。我们希望继续看到大型药企和人工智能生物技术公司之间达成类似的结构化合作伙伴关系，与此同时，新的数据技术继续被引入市场，以提高研发的洞察力、效率和速度，来追求更好的治疗。无法接受 AI/ML 的公司在未来将会落后，而行业已经注意到了这一点。因此，

在未来几年，AI/ML 将成为生物医药研发管线的一个标准组成部分。

许多生物医药公司已经与灵活、专业的 AI/ML 公司合作，以获得下一代技术，同时这些公司也建立了小型的内部数据科学团队。大型药企也已经开始为追求内部的计算机模拟技术能力而储备资本和基础设施，以最大限度地提高内部专有数据库的价值。

虽然我们仍处于生物医药 AI/ML 的早期阶段，但我们已经看到整个生物医药行业内外都在接受新技术。我们预计这些应用趋势将继续追求创新，我们预测研发管线将发生永久性的转变，使世界各地的患者受益。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见。您提到大型药企和生物技术公司之间的合作，您认为全球合作对贵公司意味着什么？**

**Maria Luisa Pineda 博士：**疾病影响着世界各地的患者，有效的疗法开发需要全球化的视野。对于 Envisagenics 来说，“全球合作”意味着与志同道合的公司合作，采取一种广阔的、包容性的方法来解决。在内部，这意味着我们必须寻求和开发不同的数据集以训练 ML 模型，并且与不同的科学专业知识相协调，同时我们从世界各地招募最好的人才为我们工作。这也意味着，我们必须支持并争取让患者平等地获得治疗。对外，我们需要从世界各地寻求资源投入、想法和数据来源，并推动我们自己不带偏见地采用新方法，无论这些想法源自何处。因此，Envisagenics 一直专注于为患者创造最大的影响。

对 Envisagenics 来说，幸运的是，我们的软件平台 SpliceCore 可以部署在任何地方，以安全和合规的方式与任何人进行合作。这使得我们能够与一些杰出的全球生物医药公司合作，如百时美施贵宝、强生（Johnson & Johnson）和渤健（Biogen）。

**药明康德内容部：再次感谢您！**

（本文于 2023-01-30 发表于药明康德微信公众号）

## 融资近一亿美元攻克“不可成药”，这家新锐打算怎么做？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 SJ Lee 博士是 Orum Therapeutics 公司的总裁及首席执行官，该公司在 2021 年完成了 8400 万美元的 B 轮融资，以推动该公司的主要候选治疗药物进入临床试验。Orum 的专有平台融合了蛋白质降解剂的效力和抗体的精确细胞递送机制。SJ Lee 博士拥有丰富的新药研发经验，在创办 Orum Therapeutics 之前，他曾担任赛诺菲公司亚太区研发主管。



**药明康德内容部：**祝贺贵公司在临床项目上取得的进展，感谢您接受我们的访谈。Orum 正在开发治疗癌症的创新药物。在您看来，目前的治疗干预，或者说目前的治疗模式有哪些挑战？

**SJ Lee 博士：**整个行业所面临的一个挑战是如何针对“不可成药”靶点进行药物开发。靶向蛋白降解剂是一种强大的治疗模式，有望解决“不可成药”靶点难题。然而，正如所有的小分子药物，由于蛋白降解剂无法区分健康和病变细胞中的靶点，这种疗法也存在着安全问题。此外，异源双功能降解剂在扩大目标蛋白质的范围方面尽管具有很大的前景，但可能会被诸如低细胞渗透性、生物利用度问题、药代动力学和钩状效应（hook effect）等问题所扼杀。抗体偶联药物（ADCs）使细胞毒性药物变得更为安全有效，因而在肿瘤学上取得了成功，但该领域最大的挑战是高毒性有效载荷同时也消灭了表达关键性靶细胞抗原（如 CD33）的正常细胞。这限制了 ADCs 在某些肿瘤类型和病症中的应用。

**药明康德内容部：**请您谈谈 Orum 的平台是如何帮助解决这些挑战的，它与现有的方法相比有哪些不同？

**SJ Lee 博士：**我们已经开发了一种方法，我们称之为 TPD<sup>2</sup>——又名双精度靶向蛋白降解，将抗体和靶向蛋白降解剂结合到一起。。我们正在合并这些治疗模式的各个方面。Orum 的 TPD<sup>2</sup>候选药物提供了新的有效载荷，基于新的细胞杀伤作用机制，针对那些被认为是无法成药的蛋白质发挥作用。此外，通过将蛋白降解剂与抗体结合，TPD<sup>2</sup>候选药物被设计为专门针对病变细胞，以提高疗效和安全性，从而克服小分子降解剂固有的挑战。降解剂有效载荷本身具有依赖种系的活性。例如，GSPT1 降解剂可以杀死白血病细胞，而不影响正常造血干细胞。

**药明康德内容部：**Orum 的主要候选药物已经在 2022 年完成首例患者给药。为了充分发挥贵公司新平台的潜力，您认为还有哪些关键挑战有待解决？

**SJ Lee 博士：**发挥我们 TPD<sup>2</sup>方法的全部潜力所面临的挑战是，细胞表面抗原和 TPD 目标蛋白的配对，几乎有无限种组合的可能。我们正在与那些在某一疾病领域有专长，或者拥有可以与其目标配体结合的降解剂或抗体产品的合作伙伴展开合作。虽然我们目前专注于肿瘤学，但 Orum 的 TPD<sup>2</sup>方法的治疗领域仍是未知。我们有一个独特的机会，与那些在非肿瘤适应症（如免疫学）方面有深厚专业知识的人合作探索 TPD<sup>2</sup>项目，我们可以设计降解剂来递送给特定的免疫细胞。

**药明康德内容部：**Orum 仍然是一个相对年轻的生物技术公司。您认为全球合作对贵公司而言意味着什么？

**SJ Lee 博士：**Orum 是一家全球性公司，在美国和韩国都有实验室，我们可以获得多样化的技术人才库。我们还与高质量的合作伙伴合作，如中国华东地区的药明康德，它距离首尔仅有两、三个小时的飞行距离，这使得先导化合物优化周期缩短了几天，大大加快了药物发现工作。

**药明康德内容部：**感谢您的真知灼见！如果我们在 10 或 15 年后再次相聚在这里，您认为就我们在行业内已经取得的成就方面，我们会谈论些什么？

**SJ Lee 博士：**我们将看到既定的治疗模式出现更多创造性融合。ADCs 是抗体和化疗药剂结合而形成的，而 CAR-Ts 则是抗体片段与 T 细胞的组合。更多的创新将来自于这些有效成分的新颖融合。一个很好的例子是 Enhertu，它是有效疗法之间的一种创新融合——拓扑异构酶 1 抑制剂与一种已获批的抗体组合。我们认为抗体和 TPDs 的融合将在 15 年后成为主流，并且我们相信 Orum 会是这个领域的领导者。

（本文于 2023-01-09 发表于药明康德微信公众号）

## 用微生物攻克肿瘤微环境，他们是怎么做到的？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Christopher Thanos 博士是 Actym Therapeutics 公司的联合创始人、董事长兼首席执行官。Actym Therapeutics 是一家专注于发现和开发新型癌症疗法的生物技术公司，该公司已经开发了一个通过全身性给药，克服抑制 T 细胞作用的实体瘤免疫微环境的治疗平台。这个名为 STACT 的平台是基于一种经基因编辑改造的微生物，可以逃避免疫系统的监测并且在实体瘤中富集。不久前 Actym 公司完成了 3400 万美元的 A 轮融资，以推进基于这一平台的免疫疗法的开发。



**药明康德内容部：**感谢您拨冗接受我们的访谈，祝贺您被评为“年度最佳 25 位生物技术 CEO”！对于癌症治疗药物的发现和开发，您认为目前的治疗干预，或者说目前的新治疗模式存在哪些挑战？

**Christopher Thanos 博士：**谢谢赞誉！遗憾的是，实体瘤的治疗仍然是一个巨大的挑战，FDA 批准的免疫检查点疗法只为一小部分患者带来好处。要想产生持久的缓解，新的治疗模式必须克服几个挑战。首先，它们必须是全身性给药，但要兼具肿瘤特异性效果，这在癌症已经转移的情况下尤为关键。因此这需要运用肿瘤特异性靶点，以减少全身性免疫毒性。第二，新的治疗方式必须能安全地发挥更大的治疗作用。多通路靶点作用可能是扭转肿瘤微环境（TME）内已知的免疫抑制级联的先决条件，这些免疫抑制级联阻碍了抗肿瘤免疫力。最后，新的治疗方法必须在技术和经济上是可行的，可以进行开发、制造和分销，并且不会给患者和护理人员带来越来越多的负担。我们专门设计了 STACT 平台以解决这些挑战。

## 药明康德内容部：能否请您分享一下贵公司的新治疗模式——STACT 平台的更多细节？

**Christopher Thanos 博士：** STACT 是一种经静脉给药、可编程、无严重毒性、基于微生物的治疗模式，它可以在肿瘤中自然富集，可以作为单一载体特异性递送有效载荷组合。为了便于全身给药，我们用基因编辑技术消除了 STACT 表面的一些炎症成分，通过减少炎症细胞因子的反应极大地提高了该疗法的耐受性。我们已经在非人灵长类动物中静脉注射了 30 亿菌落形成单位 (CFU)，没有观察到对耐受性的影响。

STACT 的设计让它们需要依靠多种属于腺苷代谢途径的肿瘤特异性代谢物才能存活，这些代谢物在许多类型的肿瘤中都会升高。这种对 STACT 的改造使其能够在 TME 的细胞外环境中自然增殖，这种环境对于各种细菌的生长都很有利。许多类型的肿瘤都具有腺苷代谢通路上调的特征，因此该疗法可能具有广泛的用途。一旦在肿瘤中富集，STACT 就会通过细胞的吞噬作用被肿瘤内驻留的髓系细胞，如巨噬细胞和树突状细胞自然地、选择性地内化。内化后，STACT 迅速被破坏，并在细胞质内促进有效载荷的递送。我们正在利用这一独特的机制，通过 STACT 在肿瘤局部递送那些如果通过传统方式进行全身性给药，则会产生过多炎症和毒性的有效载荷。

我们计划明年将主打 STACT 候选药物 ACTM-838 推进临床，该药物编码了 IL-15 细胞因子和一种工程化的 STING 变体。IL-15 和 STING 通路都经过临床验证，这大大降低了我们疗法的风险。在临床前难以治疗、免疫检查点疗法耐药的肿瘤模型中，STACTIL-15+STING 的组合产生了持久的抗肿瘤免疫力，改变肿瘤驻留的髓系细胞的特征，并与抗 PD-1 疗法产生协同作用。

## 药明康德内容部：贵公司的技术与其他试图实现“全身给药、肿瘤特异性效应”作用机制的治疗模式有何不同？

**Christopher Thanos 博士：** STACT 有别于其他实验性疗法，如依靠蛋白酶激活的前体药、工程改造的 T 细胞和含有 mRNA 的阳离子脂质纳米颗粒。作为一种微生物，STACT 可以在肿瘤中自然富集，并被巨噬细胞和树突状细胞内化，促进有效载荷组合的肿瘤特异性递送。为了实现肿瘤特异性，STACT 不依赖于蛋白酶激活前体药的方法，在这种方法中，被裂解的活性治疗药物可以进入血液循环并诱发毒性，而且难于递送多种载荷。虽然基于 T 细胞的疗法可以编码多重有效载荷，但它们很难渗入肿瘤，容易被 TME 抑制，可能对健康组织产生毒性，而且在制造上存在着重大挑战。此外，T 细胞疗法需要清除患者体内的淋巴细胞，但这一过程的耐受性很差；或者需要大剂量的 IL-2，而 IL-2 的耐受性更差。并且 T 细胞疗法制备时间长，很可惜，癌症患者往往在他们的工程化 T 细胞准备好之前就病逝。封装在阳离子脂质纳米颗粒内的 mRNA 可以编码多种载

荷，但其缺乏全身性的递送方法，并且可能激发炎症，这限制了它们作为癌症疗法的用途。

STACT 的设计在技术上和经济上都是可行的，可以开发、制造和销售。STACT 被封装在静脉注射袋中，它的作用可以被标准抗生素逆转。在单次 24 小时的生产过程中，通过发酵可以生产出成千上万的剂量，并具有稳定的保质期。该平台现在已经改造完毕，可以用类似的方式产生多种候选产品。

**药明康德内容部：在您看来，在实现贵公司新治疗模式的全部潜力方面还面临着哪些关键挑战？在近期您预计有哪些关键性的里程碑？**

**Christopher Thanos 博士：**我们已经收到美国 FDA 对我们方法的明确反馈。公司近期的里程碑是制作 GMP 材料，完成 GLP 毒性研究，提交监管文件，以及扩大我们的管线。Actym 的价值创造拐点是在 1 期临床试验中完成概念验证。这类治疗模式的一个关键挑战是确保确定最适合 STACT 作用机制的肿瘤类型患者。为此，我们进行了详细的分析，发现了一些具有未竟医疗需求的癌症类型，其腺苷代谢途径中的代谢物水平升高，这是 STACT 肿瘤特异性富集的必要条件。

**药明康德内容部：最近，许多新型治疗模式已经被 FDA 批准。在您看来，到 2030 年美国 FDA 所批准的新治疗模式将与今天的模式相似或有所不同？**

**Christopher Thanos 博士：**我看好免疫肿瘤学领域未来十年的发展。我们将看到新的治疗模式出现，在持久缓解和安全性方面都有所改善。更多的免疫调节靶点将得到验证，传统方法难以解决的靶点将有药可治，令人兴奋的新治疗组合将出现，而且癌症疫苗也将大步向前。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见！最后一个问题，您认为全球协作对贵公司有多重要？**

**Christopher Thanos 博士：**如果没有全球合作，就很难在生物技术行业生存。首先，在获取资金方面，我们得到了一批国际顶级投资者的大力支持。尽管 Actym 是一家小而新的生物技术公司，但它在多个大洲从事研发活动，包括欧盟的几个国家，以及中国和澳大利亚。无论在哪个国家或大洲，你都必须到有学科领衔专家的地方去。我无法想象，如果没有我们的投资者、顾问和合作者的全球网络，我们会是什么样子！

（本文于 2022-12-05 发表于药明康德微信公众号）

## 癌症为什么难治？要怪就怪这种 DNA

**嘉宾简介：**本期访谈嘉宾 Zachary Hornby 先生是 Boundless Bio 公司的总裁及首席执行官，该公司去年在 B 轮融资中完成了 1.05 亿美元的超额认购，以开发针对侵袭性癌症的染色体外 DNA（ecDNA）的创新疗法。这条新闻在当时登上了医药媒体的头条，吸引了产业的广泛关注。在明星公司光环的加持下，Boundless Bio 公司期望向难治的癌症发起挑战。



**药明康德内容部：**感谢您接受我们的采访，在您看来肿瘤领域的首要治疗挑战是什么？

**Zachary Hornby 先生：**在肿瘤学领域，首要的医疗挑战是对于那些出现致癌基因扩增的患者没有标准的治疗方法，在美国这类癌症每年就有 40 万新增患者，其生存率明显低于整个癌症患者群。致癌基因扩增型患者预后不佳的潜在生物学原因是基因扩增通常不发生在线性染色体 DNA 上，而是发生在染色体外环状 DNA 上，这一点不同于其他类型的致癌变异。ecDNA 是细胞核内大型（1-3 兆碱基对）的环状 DNA，它与染色体不同，其转录活性高、并且不遵守孟德尔基因组遗传规律。它们致癌基因高度扩增的主要部位，ecDNA 通过快速扩增和基因进化来推动原发性肿瘤的产生和继发性肿瘤耐药的发生。ecDNA 仅在癌细胞中被发现，健康细胞中没有观察到它的存在。直到现在，业界还不了解 ecDNA 的生物学性质及其在癌症中的作用，也不知道如何适当地利用它的生物学特性来治疗肿瘤生长和耐药性癌症。

**药明康德内容部：**事实上，ecDNA 正在成为癌症领域的一个新焦点。在您看来，贵公司的治疗方法将如何帮助获得更好的癌症疗法？

**Zachary Hornby 先生：** Boundless Bio 公司治疗携带致癌基因扩增的癌症患者的新技术策略旨在利用癌细胞的独特细胞弱点，这种特性与癌细胞对 ecDNA 的依赖性相关。Boundless Bio 公司已经建立了一个名为 Spyglass 的平台，使我们能够对致癌基因扩增的癌症模型进行精确的特征分析，并确定它们如何、何时以及为何依赖 ecDNA 进行生长和生存。在彻底探究 ecDNA 在这些癌细胞中的作用时，我们已经对 ecDNA 的生命周期有所了解——它们如何形成、复制、转录、分离和降解。通过对 ecDNA 生命周期的了解，我们已确定了可作为药物干预切入点的脆弱节点，据此我们可以开发小分子抑制剂来破坏 ecDNA 的形成和功能，使它们无法为癌细胞带来好处。

**药明康德内容部：** 为了充分发挥贵公司 ecDNA 平台的潜力，您预计会面临哪些关键的挑战？最近的阶段性成果又有哪些呢？

**Zachary Hornby 先生：** 其中的一个关键挑战是，ecDNA 是一种以前没有被作为治疗靶点的新生物学领域。Boundless Bio 公司所追求的大多数靶点都是全新的，或者迄今为止还没有药物上市的那些靶点。第二个挑战是，ecDNA 是一种新型生物标志物，目前尚无临床检测方法。我们公司正在开发一种名为 ECHO(ecDNA Harboring Oncogenes)的新型辅助临床诊断检测方法(CTA)，利用常规的临床 NGS(下一代测序技术)数据来检测患者肿瘤样本中的 ecDNA。一个关键里程碑是在 2023 年第一季度启动的首次人体临床研究中，用我们的首个 ecDNA 靶向疗法(ecDTx) BBI-355 来进行的临床概念验证，这将是一项利用 ECHO 选择合适的患者进行治疗的精准肿瘤学试验。

**药明康德内容部：** 如果我们在 10 年或 15 年后再次相聚于此，您认为就我们将会讨论行业中哪些已经取得的成就？

**Zachary Hornby 先生：** 在未来 10-15 年内，我们将围绕着有史以来首个专门为具有高度未竟医疗需求的致癌基因扩增型癌症患者所设计的药物展开讨论，并且它将获得批准和商业化。此外我们还将讨论对基础分子生物学的深入理解，不仅仅是遗传驱动因素(如表皮生长因子受体扩增)，还有遗传拓扑学(即染色体外环状 DNA)是如何提供对癌症特异性合成致死的洞见。我们将热切期待对于拓扑学依赖型合成致死的新洞见能够为靶向治疗发现更多的适应症，或许是癌症之外的适应症。

**药明康德内容部：** 在您看来，生命科学产业的下一个重大科学突破将是什么？

**Zachary Hornby 先生：** 下一个重大科学突破是拓扑依赖型合成致死的概念(即基因在核基因组中的架构位置)；这一概念与基因组合成致死(即基因编码的内容)形成对比。拓扑依赖型合

成致死是一个全新的概念，它是基于这样的观察：环状 ecDNA 携带的 DNA 序列具有高度可及性，并且这些 DNA 在整个细胞周期中均保持着可及性。开放、可及的 DNA 可供细胞进行 DNA 复制和 RNA 转录活动。通常情况下，这些过程是紧密协调的，因此细胞不会试图同时对 DNA 区域进行复制和转录。当这两项活动同时发生时，转录和复制之间的碰撞也会发生，这些碰撞损害了 DNA，并导致合成新生 DNA 的前体短缺。因此，拥有 ecDNA 的肿瘤细胞处于巨大的复制压力之下，这就产生了一种癌症特异性、可靶向的独特弱点。

（本文于 2022-11-25 发表于医药观澜微信公众号）

## 标新生物创始人杨小宝博士：未来 10 年，蛋白降解药物将进入百花齐放的时代

“蛋白降解领域经过 20 多年的发展，完成了从科研成果到临床概念验证的转化，接下来的 10 年，是多种蛋白降解机制药物百花齐放，并陆续进入临床验证的 10 年。”标新生物创始人、董事长兼首席执行官杨小宝博士近日接受药明康德内容团队专访时表示。

标新生物成立于 2020 年，孵化于上海科技大学免疫化学研究所，由姜标院士和杨小宝博士共同创立。公司致力于利用蛋白降解技术开发新型口服小分子药物，以解决临床未被满足的治疗需求。目前，标新生物基于其分子胶降解剂（GLUE）和双机制降解剂（GLUETAC）技术平台，已建立包含多个蛋白降解剂药物的研发管线，其中首个分子胶降解剂在研产品已申报临床。自成立以来，标新生物已获得多轮融资，包括：由普恩国新领投，磐谷创投、胜辉资本和动平衡资本跟投的天使轮融资；以及由沂景资本领投，倚锋资本和约印医疗基金跟投的 Pre-A 轮融资。

当前，蛋白降解技术因有望攻克“不可成药”靶点，已成为创新药研发的前沿方向之一。那么，利用蛋白降解技术开发新药还面临哪些挑战？标新生物的技术有望解决其中的哪些难题？带着这些问题，近期我们专访了杨小宝博士。杨小宝博士从事蛋白降解药物相关研究多年，并在科学研究及转化方面积累了丰富经验。



图片来源：标新生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：标新生物专注蛋白降解领域。从行业发展的角度，请问利用蛋白降解技术开发新药还面临哪些挑战？**

**杨小宝博士：**近年来，在科学家陆续发现并深入阐释多种蛋白降解机制后，基于泛素-蛋白酶体系统、内吞-溶酶体系统、自噬-溶酶体系统等多种降解途径的新型蛋白降解技术层出不穷，为相应的蛋白降解剂开发开辟了很多全新的方向。目前，分子胶和蛋白降解靶向嵌合体（Proteolysis-Targeting Chimeras）分别是蛋白降解技术转化的相对成熟的两种药物开发模式。

在研究中，科学家发现沙利度胺、来那度胺、泊马度胺等偶然发现的药物作为分子胶发挥蛋白降解作用，这些药物已经上市多年，临床价值已经得到真实世界的验证。而就理性设计的蛋白降解靶向嵌合体而言，目前研发进展最快的产品尚处于临床 2 期，属于科学研究到产业转化的关键阶段。大规模临床试验的有效性和安全性如何？临床上如何选择更有效的患者人群？和传统小分子、抗体以及核酸药物等其他药物形式相比，蛋白降解药物将发挥怎样的差异化作用？这些问题尚有待验证，但相信未来 2~3 年将看到答案。

**药明康德内容团队：**据了解，标新生物同时布局分子胶和蛋白降解靶向嵌合体的新药研发。请问这两类产品分别有何特点以及能够解决哪些问题？

**杨小宝博士：**分子胶本身与底物蛋白没有亲和力，是通过结合 E3 泛素连接酶，改变或创造出泛素连接酶与新底物蛋白的相互作用界面，从而诱导底物蛋白发生泛素化标记并被蛋白酶体降解。这一特点使得分子胶可以降解没有结合口袋的、传统认为“不可成药”的靶点，挑战“无药可用”的相应靶点相关疾病的治疗。

而蛋白降解靶向嵌合体是由两个配体和一个链接子组成的双功能分子，两个配体各自与靶蛋白和 E3 连接酶有亲和力，形成靶蛋白-蛋白降解靶向嵌合体-E3 连接酶的三元复合物后，靶蛋白即被泛素化标记并在蛋白酶体中被降解。由于蛋白降解靶向嵌合体具有催化活性，而且只需要与靶蛋白短暂结合就可发挥作用，因此具备克服现有小分子药物突变耐药、降解传统没有功能域结合口袋的难成药靶点的潜力。同时，靶蛋白的降解作用与传统小分子对于靶蛋白的抑制作用有着根本差别，使得蛋白降解靶向嵌合体有着用量低、药效显著、作用持久等多方面的优势。此外，传统小分子抑制剂只能抑制靶蛋白的酶活功能，降解剂则可以同时消除靶蛋白的酶活功能和非酶依赖的支架功能，从而在相应的疾病治疗中起到非常关键的作用。

**药明康德内容团队：**在蛋白降解药物开发领域，您认为标新生物有哪些差异化优势？

**杨小宝博士：**首先，标新生物的人工智能（AI）驱动分子胶降解剂设计与筛选平台，能够运用基于片段和结构的 AI 药物设计方法，理性设计能够诱导形成新底物蛋白和特定 E3 泛素连接

酶新型相互作用界面的分子胶,同时运用 AI 进行降解活性预测和三元复合物建模。由此获得的分子胶候选药物与 E3 连接酶亲和力强,可以迅速、高效、持久地降解致病蛋白,具备较优异的成药性。我们已经构建了包含不同骨架的上千个化合物的分子胶库,丰富的骨架结构使得可以钓取并降解不同的底物蛋白,进而可以由开发传统的血液系统疾病药物拓展到开发实体瘤药物。

分子胶作为一类全新的分子形式,其独特的降解机制使其可以靶向传统认为的“不可成药”靶点,但已上市的来那度胺和泊马度胺等药物的靶点选择性普遍不高,在标新生物对于分子胶降解剂的理性设计中,将靶点选择性和安全窗作为一项重要考量因素,在不同骨架类型分子胶库基础上进行精细化构效关系研究以及表型筛选优化,获得了多个高选择性、高活性及较大的安全窗口兼具的候选化合物。在后续临床前研究中,标新生物将继续就分子胶降解剂的药代、药效、毒理等问题进行深入研究,从而将其独特的结构设计所对应的特性一一进行验证。

此外,当前蛋白降解靶向嵌合体在研发中用到的 E3 连接酶配体屈指可数,标新生物运用理性设计产生的分子胶化合物库构建了 E3 连接酶配体-链接子库,通过对现有抑制剂进行改构后与 E3 连接酶配体-链接子库对接而设计出蛋白降解靶向嵌合体小分子。这种小分子不但可以发挥蛋白降解靶向嵌合体功能,克服现有小分子突变耐药,而且继承了分子胶的特殊降解机制,可同时降解酶活功能蛋白和“不可成药”靶点蛋白。这就是标新生物的双机制降解剂(GLUETAC)开发平台特色,它能够大大拓展传统蛋白降解靶向嵌合体的适应症,克服传统抑制剂的耐药问题和某些靶点难成药、有效性和安全性差的问题,从而满足实体瘤患者未满足的临床需求。

**药明康德内容团队: 标新生物正在开发第一代和第二代分子胶降解剂。请问不同代的产品有何区别, 分别解决什么问题?**

**杨小宝博士:** 标新生物的第一代分子胶主要针对血液系统疾病,围绕提高靶点选择性展开,主要是想解决目前免疫调节药物针对血液系统疾病,如多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等疾病的耐药性问题;第二代的分子胶主要针对实体瘤,将围绕一些新颖的转录因子靶点展开,主要是想解决目前临床“无药可用”的三阴性乳腺癌、难治性前列腺癌、转移性肺癌以及胰腺癌等治疗难题。

**药明康德内容团队: 未来 3~5 年, 您对标新生物有怎样的发展规划和期待? 预期会取得哪些里程碑进展?**

**杨小宝博士:** 未来 3 年, 标新生物将有多个产品进入临床研究阶段, 产品覆盖血液肿瘤、

实体肿瘤和自身免疫性疾病等领域，我们也将继续利用基于片段和结构的药物设计方法建立丰富多元的先导化合物库。未来 5 年，预期公司第一款产品将进入关键性临床试验阶段，同时公司的降解剂研发平台将得以进一步完善和扩展，结构生物学和人工智能方面的技术储备进一步夯实。此外，公司将以产品授权获得收益，与大型医药公司在生产和商业化方面进行广泛合作。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**杨小宝博士：**蛋白降解领域经过 20 多年的发展，分子胶和蛋白降解靶向嵌合体已经相继完成了从科研成果到临床概念验证的转化，接下来的 10 年是多种蛋白降解机制药物百花齐放，并陆续进入临床验证阶段的 10 年。分子胶和蛋白降解靶向嵌合体领域将陆续有新药获批上市，产业界对于如何选择更合适的适应症人群、如何选择更易成药的靶点、如何更好地克服传统小分子突变耐药等方面将有更深的认识。此外，更多特异性的 E3 连接酶配体也将问世，进一步带动整个领域螺旋式发展。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？就蛋白降解领域而言，您认为最需要的合作是什么？**

**杨小宝博士：**在生物医药行业中，合作是永恒的话题。不同公司的技术属性决定了各自的擅长领域，而创新药从研发到生产、商业化是一个很长的产业链条，出色的合作将会使产业链条上各方的优势互补，获得收益的最大化，并使优质的创新治疗方案更早惠及患者。

就蛋白降解这一新兴领域而言，我认为科研院所应该加强与生物医药企业的合作，使实验室的创新成果得以转化。而具备科研基础的初创公司应该与大型医药企业合作，利用自身的原始创新能力，与后者广泛的临床资源、生产和商业化的能力结合，这有望大大加快新兴领域的研发速度，实现共赢。

（本文于 2022-11-21 发表于医药观澜微信公众号）

## 重建人体免疫平衡，这种“活疗法”能如何治愈疾病？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Nikole Kimes 博士是 Siolta Therapeutics 公司的首席执行官和联合创始人，该公司是一家临床阶段的生物技术公司，根据不同的适应症开发针对性的活体生物治疗产品（LBP），其研发管线集中在过敏性疾病、炎症性疾病、妇女健康等领域。今年早些时候，Siolta 获得了美国国立卫生研究院（NIH）的资助，迄今已筹集了 3500 万美元的经费以推进其产品研发。除了在 Siolta 从事科学和创业工作外，Kimes 博士还担任了微生物组疗法创新联盟（MTIG）委员会主席一职，为 LBP 领域的发展建言献策。



**药明康德内容部：**祝贺您最近获得了 NIH 的资助，感谢您接受我们的访谈，Kimes 博士。对于过敏性疾病相关的药物发现和研发，您认为目前的治疗干预，或者说目前的治疗方式面临着哪些挑战？

**Nikole Kimes 博士：**目前的药物在缓解疾病症状方面的表现异常出色，然而，大多数疗法未能解决疾病的根本病因，也不能提供长期的益处，特别是在应对现代社会中占主导地位的复杂性多因素疾病时。传统的药物通常只涉及一个单一的分子，针对一个明确的作用通路，并缓解一个特定的症状。尽管医药行业对这种治疗方法的投资在许多方面是成功的，但如果我们的最终目标是治愈疾病，而非使患者接受终身慢性治疗，或者更好的是从一开始就预防疾病的发生，那么这种传统的治疗方法还有很多不足之处。为了解决这些更具挑战性的目标，我们目前正在目睹生物制品领域向更有活力的治疗方式转变。在 Siolta Therapeutics 公司，我们的目标是利用人类微生物组为维护人类健康所贡献出的大量基因和功能，开发出一类新的生物制品，即所谓的活体

生物治疗产品，它能在现有的治疗方式已经失败的疾病领域提供长期的临床益处。

**药明康德内容部：贵公司的新型治疗方式或技术手段对解决这些挑战有什么帮助？**

**它与现有的方法相比有哪些不同？**

**Nikole Kimes 博士：**我们正在利用人类生物学的动态性和复杂性开发基于微生物的下一代药物，它能够治疗由多种作用机制驱动的疑难疾病。在食品级益生菌产品和供体粪便微生物群移植（FMT）方法的基础上加以改进，我们正在开发含有明确细菌群的 LBP 产品。为此，我们从人类微生物组（即粪便、阴道和其他样本类型）中分离出有益的微生物，并结合能够重塑和重定向人类生理学的协同生物体，以维持人类健康所需的代谢和免疫平衡。我们的治疗方法起初综合了人类临床数据来指导早期产品设计，这需要对每种微生物的功能（如屏障功能、病原体抑制和免疫调节）及其复杂的下游代谢信号的深入了解，以选择为特定患者群体提供最大治疗效益的微生物。

**药明康德内容部：您认为在发挥贵公司的新疗法或技术的全部潜力方面还有什么关键挑战，相应的解决方案又有哪些？您预计最近会有什么里程碑事件吗？**

**Nikole Kimes 博士：**将系统生物学的复杂性整合到更为传统的药物开发过程中，会带来许多挑战，包括新的监管顾虑、复杂的制造工艺和独特的临床试验方法。为了应对这些挑战，我们必须在整个研发过程中发挥创造性，拓展开发这种新型治疗方式所需的业内知识。从监管的角度来看，我们将继续与美国 FDA 合作，调整对 LBP 开发的预期结果，这是由于 LBP 的独特性，使得传统的毒理学、药代动力学和药效学方法变得不再适用。从生产的角度来看，我们所掌握的业内专业知识也是至关重要的，这使得我们能够克服与大规生产严格厌氧微生物相关的困难。在克服了这一令人振奋的新兴领域内的诸多挑战之后，我们已经安全有效地将我们的主导项目 STMC-103H 推进到 2 期临床试验——一项在美国和澳大利亚进行的概念验证研究，用于预防高危新生儿的过敏性疾病（特应性皮炎、食物过敏、哮喘和过敏性鼻炎）。

**药明康德内容部：您是否预见到创新技术，人工智能或机器学习在未来几年的应用？**

**Nikole Kimes 博士：**当然，机器学习是我们用来识别和预测特定体系关键特征的重要工具，它在我们的平台上发挥着重要作用，它支持了诊断的发展，并为患者分层的方法提供信息指导。这是一个我们认为将继续在为各种适应症设计新的微生物菌群组合的过程中做出重要贡献的领域。若欲超越目前的机器学习方法，进展到更为先进的 AI 驱动药物设计（如深度学习），将需要跨越各种人群和纵向时间点的海量数据。当我们在努力推进我们的医疗保健系统走向精准医疗模

式时，我们认为开发与我们的目标疾病相关的诊断测试，并识别出驱动患者反应的因素，是这一过程的重要组成部分，也是我们战略的核心。这种方法可以反复进行，使我们能够确定新的菌群组合来改善不同亚型患者的反应，以便产生最为深远的治疗效果。

**药明康德内容部：您认为在未来 10-15 年内，整个行业将取得什么成就？未来会发生哪些颠覆性突破？**

**Nikole Kimes 博士：**我想，我们会回过头来欣赏众多的进步，包括对精准医学概念的整合以提高疗效标准，以及对早期干预和预防的关注。从缓解症状的治疗方法到疾病修饰疗法，可能是我们将观察到的最大变化之一。此外，靶向性疗法，比如用于治疗遗传性疾病的基因编辑（不论是人类还是微生物），用于控制和潜在治愈癌症的细胞疗法，以及旨在预防疾病发生的微生物，都将改变我们对人类健康的理解。有趣的是，随着我们继续迈向更复杂的药物开发方法，正如生物制品领域所呈现的状况，我相信我们将开始看到通过新兴疗法组合而产生的更多变革性方法。有很多事情值得我们兴奋！

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见！**

（本文于 2022-11-26 发表于药明康德微信公众号）

## 利用表观遗传调控技术，打造新一代基因编辑疗法！专访益杰立科 CEO 张宝弘博士

“基因编辑是近年来备受行业看好的一项前沿技术，但这个领域的技术门槛、风险和挑挑战业界也是有目共睹。益杰立科正在以全新表观遗传基因编辑技术平台为驱动，希望推动创新基因疗法的开发，为患者带来全新的疾病疗法。”益杰立科首席执行官（CEO）、联合创始人张宝弘博士在近日接受药明康德内容团队专访时表示。

益杰立科创立于 2021 年，致力于通过表观遗传调控技术打造下一代基因编辑疗法。过去一年，该公司先后完成天使轮和 Pre-A 轮逾亿元融资。据介绍，目前益杰立科已开发出一套表观编辑工具，可在不改变 DNA 序列的情况下精准高效调控靶向基因表达，有望解决基因编辑疗法的潜在安全性问题。基于这一技术平台，益杰立科团队已在代谢心血管、眼科、神经退行性疾病和罕见病等领域建立研发管线，其中首款在研产品即将进入人体试验阶段。

作为一项新兴技术，表观遗传编辑技术有何优势？要充分发挥这项技术的治疗潜力，还有哪些关键挑战要解决？未来几年，基因疗法在中国会有怎样的发展趋势？在本次访谈中，张宝弘博士对这些话题进行了深入探讨。张宝弘博士具有医学背景，曾获悉尼大学博士学位，后在密西根大学从事博士后研究工作，他拥有 20 多年美国和中国生物医药研发管理经验，以及多个新药从早期发现到 IND 申报、临床开发的经验。



图片来源：益杰立科提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：从整个基因治疗行业来说，您认为现有技术和疗法还面临哪些挑**

## 战？表观遗传编辑技术有助于解决这些挑战吗？

**张宝弘博士：**作为新一代基因编辑技术，CRISPR-Cas 的特点在于功能强大，方法简单，可以直接编辑 DNA 改变致病基因从而达到治疗效果。然而，当前利用这项技术开发创新疗法仍面临很重要的安全性问题。因为 CRISPR-Cas 需要切断 DNA 的双链，如果切了不应该切的地方（脱靶），或者有很多大片段遗传信息丢失，又或者切完之后出现基因融合，这些都可能产生新的基因变异，为患者带来潜在致癌风险。为此，行业正在努力探索如何保持基因编辑效率的同时降低风险，比如体外基因编辑、碱基编辑、RNA 编辑等。虽然这也能带来一些解决方案，但这些新技术本身也有局限性，短期内无法真正发挥基因编辑的潜力。

表观遗传编辑技术是利用人体天然存在并且可遗传的机制，在表观层面调控基因，但又不改变 DNA 序列。因此，这种技术的优势在于生物学成本低，安全性高，且基因转录的调控带着印记，确保了疗效的持久性。这也意味着表观遗传编辑技术成药的可能性更高，未来有望带来新的科学突破。

## 药明康德内容团队：贵公司的基因编辑技术有哪些独特优势？与现有的基因编辑技术有何不同？

**张宝弘博士：**CRISPR-Cas 系统的强大之处在于，拥有 DNA 特异性结合和 DNA 剪切这两大功能。我们的技术则充分利用了该系统的特异性结合功能，去掉其剪切功能，在精准调控基因转录层面开发出一套全新的表观遗传编辑工具。它可以精准结合目标基因，一端连接 DNA 甲基化元件，另一端连接组蛋白修饰元件，从而在表观遗传层面调控基因的表达。DNA 甲基化和组蛋白修饰“双重”调节可以起到更加持久的生物学效应。

另外，我们的基因调控技术可以同时操控单个或者多个基因的表达，这将为很多由单基因或者多基因表达异常引起的疾病带来新的治疗希望。同时，这套工具如果在某个靶点上得到验证，那么将来它还能放大延伸至更多相似的疾病领域。目前，益杰立科的产品管线主要集中在“关闭”基因表达（又称基因沉默）治疗疾病，但我们也在设计和尝试“打开”基因表达方面的技术。

## 药明康德内容团队：要利用好表观遗传编辑技术治疗疾病，您觉得还有哪些关键挑战？解决方案是什么？

**张宝弘博士：**制药是一件严肃、认真而复杂的工作，不仅要理解疾病生物学有深刻的理解，中间还可能出现很多不可预判的状况。所以，要真正开发出一款表观遗传基因编辑的创新疗法，

还有一段艰难的路要走。我们近期的目标是在人体临床试验中验证表观遗传编辑的优势和可行性，但这并不是一件容易的事，其中一大挑战就是如何把产品精准递送到目标基因上。

目前，备受行业看好的脂质纳米颗粒（LNP）技术，在将遗传信息递送到靶器官方面的良好效果已经被临床验证。但该技术目前在中国仍处于初期阶段，行业还需在技术搭建和工艺放大等环节继续攻克。为此，我们团队也花了很多力气去优化 LNP 递送系统，并开发出可实现精准递送和高效编辑相结合的新型递送系统，帮助编辑工具的组织富集、细胞靶向、溶酶体逃逸和胞内释放。

**药明康德内容团队：据了解，益杰立科正在眼科、神经退行性疾病、罕见病等领域布局管线。能否分享下贵司的产品开发策略及未来研发重点？**

**张宝弘博士：**基于益杰立科核心技术平台的应用潜力，我们首先将目光聚焦在慢性疾病领域。当下，包括中国在内的全球老龄化进程正在不断加速，随之而来的是老年相关慢性疾病的发病率和发病人数不断攀升。目前这类疾病的治疗仍面临很多困难和挑战，未被满足的临床需求非常明显。所以，我们想尝试在老年相关慢性疾病治疗领域进行载体给药的探索，尤其是神经退行性疾病、代谢性疾病及其并发症等。

目前，益杰立科还处于初期阶段，出于对公司规模、能力和战略等方面的考虑，我们早期的研发项目会专注在可控性较高，工具可行性较好，致病基因清晰的慢性疾病领域。我们进展最快的两个管线正在开展动物实验，且已取得不错的结果。如果安全性和疗效能够进一步在人体试验中得到验证，那么将来我们的技术平台在这个领域的广度和维度将会持续扩宽。另外，公司也通过自有的 AI 技术平台对递送系统方面进行探索，未来管线研发方向也可能拓展至肿瘤、免疫性疾病等领域。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？在基因疗法领域，您认为行业应该如何构建和加速合作，来促进这一前沿疗法造福病患？**

**张宝弘博士：**做新药研发，横向合作必不可少。特别是初创公司，不可能方方面面都搭建完善，要学会利用自己的强项，同时在弱项上善于借力。在我看来，做一家生物技术公司是一个合力、协力和接力的过程，在完成自己的强项部分后，可以从战略的角度出发提前设计一些“接力站”，并在“到站”之后将项目传递给下一位合作伙伴。

益杰立科目前的战略是利用公司的核心工具和对科学的深度理解，加快推进核心技术的落地和优化，并在临床中完成人体试验的验证。同时，公司也在积极寻找合作伙伴，共同推进头部管

线研发、工艺放大、下游生产等。当然，好的技术和产品应该带给全世界的患者，未来我们也希望把公司放在世界的舞台上并展现自己独特的优势。

**药明康德内容团队：在提高基因疗法的可及性方面，您觉得行业还有什么重大差距需要弥合？**

**张宝弘博士：**可及性主要分为两个层面。一个是技术层面的可及性，如果技术本身成本高，未来产品的定价难以降低。第二个是人群层面的可及性，现有的医疗保险支付系统有待完善，如果仅针对罕见病人群，很难让更广泛的群体获益。在可及性方面，我对益杰立科基因编辑工具在未来的潜力非常乐观。一方面是，这套工具本身的成本和工艺复杂程度都比腺相关病毒(AAV)低，放大能力也好，其中核心元件可以从一个疾病领域扩展到其它疾病。另一方面，我们针对的是慢性病人群，患者基数大，如果产品被证明安全有效，未来有望很好的解决基因疗法可及性问题。

**药明康德内容团队：您如何看待未来几年基因疗法在中国的发展趋势？能否为我们描绘一幅 10 年后的场景？**

**张宝弘博士：**10 年后的今天，随着基因工具的迭代、科学的突破以及制药路径的尝试和优化，我相信基因治疗会是百花齐放的状态。在治疗产品方面，有蛋白替代疗法、体外基因疗法、体内基因编辑疗法以及基于基因调控的表观遗传基因编辑疗法等；在给药手段和递送平台方面，会有 AAV、慢病毒载体、LNP 及其它病毒和非病毒载体等，让很多不可能变成可能。尤其是基因编辑和基因调控领域，一旦有所突破，未来 10 年会给很多疾病领域带来全新的解决方案。

**药明康德内容团队：您为何会选择在表观遗传编辑领域创业？作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**张宝弘博士：**进入表观遗传基因编辑有偶然也有必然。我曾经在求学时期就接触过表观遗传的生物学机制，并一直在关注这个领域新的科学发现和进展。过去近 30 年来，我一直在生物制药领域开展药物研发工作，并有幸与国际前沿的生物医药公司合作，参与包括基因治疗在内很多新分子和新靶点的开发，从而在靶点选择、项目推进、风险把控等方面积累了一定经验。所以，当我偶然遇到一群专注于基因编辑技术开发的优秀青年科学家，又看到从表观基因调控层面进行基因编辑这一新思路出现时，内心是兴奋的。我希望通过尝试这项新技术为病人带来更多的希望，所以创业成了自然而然的事。

通过自己和团队的努力研发出一款新药带给患者，是很多制药人一生的梦想。但创业不是一

件简单的事，这个过程可能会经历各种沟沟坎坎。我希望创业者们能心怀信念，不忘初心，同时调整好战略和多储备一些能量，挺过风雨，必能迎来彩虹。我还想鼓励一下年轻的科学家们。科学是制药行业未来能为病人带来福音的基石。希望他们能奋勇向前，在国际舞台上展现更多原创成果和声音。

（本文于 2022-11-14 发表于医药观澜微信公众号）

## 能啃下实体瘤这块硬骨头，新型细胞疗法有哪些独到之处？

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Reagan Jarvis 博士是 Anocca 公司的首席执行官和联合创始人，也是该公司所有专利技术的共同发明人。Anocca 是一家专注于下一代免疫疗法的生物技术公司，去年它在 B 轮融资中筹集了 4700 万美元，以进一步推进公司的工业化细胞生物学平台，并将其 TCR-T 细胞疗法的产品管线推进至 1/2a 期临床试验阶段。



**药明康德内容部：**感谢您接受我们的访谈。Anocca 公司专注于开发新型 T 细胞疗法，在您看来，在这个领域中全行业所面对的最主要的挑战是什么？相应的解决方案又有哪些？

**Reagan Jarvis 博士：**嵌合抗原受体（CAR）-T 细胞疗法已经彻底变革了一些血液癌症的治疗。然而，CAR-T 疗法在治疗实体瘤方面尚未获得突破，其中的部分原因是适合于实体瘤环境的细胞表面靶点数量很少，这对于 CAR-T 细胞的靶向性来说存在着天然限制。T 细胞受体（TCR）是 T 细胞的原生靶向系统，可检测 HLA 分子所呈递的多肽，这些多肽来源于癌细胞各个部分的蛋白靶点。TCR 细胞疗法的优势在于扩展了一般 CAR 细胞无法靶向的癌症特异性靶点空间。

TCR-T 疗法的一个根本性挑战是技术问题——需要建立平台，对复杂而广泛的靶点空间进行更精确的测绘和验证，并有效地产生具最佳靶向性的 TCR，以便为实体瘤提供有效而安全的 T 细胞疗法。

**药明康德内容部：**您的 TCR-T 方法对解决这些挑战有什么帮助？它与现有的方

## 法相比有什么不同？

**Reagan Jarvis 博士：**Anocca 的平台是专门为系统性地研究 T 细胞生物学的复杂性而建立的。我们已经组装了一系列高精度、基于细胞的检测系统，以开展必要的细胞分析，以此构建强大有效的细胞疗法。

这种方法的关键是，在我们系统化的 TCR-T 管线的每一层，我们都在高精度和快速格式化的细胞检测中阐明了真正的生物学机理。我们不依赖于计算预测和间接分析，因为它们不能很好地模拟生物学本质，使得关键信息难以被提炼出来。

除了精准生物学，解决 TCR 靶点空间的问题需要效率和可规模化。HLA 呈递多肽靶点的生物学特性，意味着不同的患者群体需要不同的 TCR 产品，哪怕我们考虑的是同一个肿瘤靶点，如 KRAS 突变。我们的技术能够快速实现具有深度的 HLA 及靶点覆盖度的 TCR 系列产品，以最大限度地扩大患者覆盖面。

**药明康德内容部：**在发挥贵公司新型 TCR-T 系统的全部潜力方面有哪些关键挑战？  
未来的解决方案是什么？

**Reagan Jarvis 博士：**除了解决基于 TCR 细胞疗法的靶点质量和特异性方面的挑战之外，Anocca 还解决了靶点和人群覆盖方面的挑战。但在整个领域里，在降低成本，高效制造 CAR-T 和 TCR-T 细胞疗法方面仍然存在大量挑战。

近日获批的 CAR-T 产品是自体 CAR-T 疗法，即由病人自己的 T 细胞所制造。这些 CAR-T 产品的成功推动了对于加强自体细胞产品的制造、以及对新型同种异体或“现货型”细胞疗法制造平台的大量投资。改进制造平台，无论是自体还是异体，都被认为是整个行业的关键挑战，其目标是降低成本，缩短生产周期，降低操作的复杂性，这对于 TCR-T 领域的未来至关重要，由于该领域未来需要开发靶向同一靶点蛋白产生的不同抗原的系列产品，这才能真正解决天然 T 细胞靶点空间的问题。

**药明康德内容部：**您认为新型数据技术、人工智能或机器学习是否也能在 Anocca 公司得到应用？

**Reagan Jarvis 博士：**Anocca 已经在其专有的软件平台中建立了一系列的工具。数据分析、可视化和机器学习工具被用来对我们所产生的系统生物数据进行质量控制和事后评估。随着我们基于结果的数据集增长，用于假设生成的机器学习无疑将被纳入该平台。

一般来说，在变量的数量更易管理的发展领域，比如小分子药物的发现，这些技术更容易体现出价值。我们认为它们应用于 TCR-T 疗法仍需要一段时间，TCR-靶点相互作用的组合复杂性将需要花费时间来取样，即使 Anocca 平台也需要通过海量过滤后的数据点来取得有意义的进展。

在未来几年，我们将看到系统的生物学检测平台更紧密地结合在一起的价值，这些平台为机器学习模型提供信息，并反过来在功能上测试这些模型所产生的假设。

**药明康德内容部：您如何看待 Anocca 在未来 5 年或 10 年内通过合作所取得的发展前景？**

**Reagan Jarvis 博士：**Anocca 旗下 TCR-T 产品开发的基础是我们精确识别靶点并产生高质量 TCRs 的技术。最终，这些产品必须在高质量的效应细胞平台中被使用。构建细胞治疗产品所需的技术和专业性是整个领域所面对的一个关键挑战，在这个领域中，创新者遍布全球。

我们正在建立一个全球合作网络以获得技术和专业知识，并据此来确保我们处于细胞疗法制造的前沿，在当下和将来使用我们的 TCR 产品库。重要的是，细胞平台非常适合进行逐步完善和精进，与靶点或靶向受体无关。

凭借 Anocca 精确有效地分析 T 细胞生物学的的能力，我们同时也在建立合作，以跨越肿瘤学的范围进入新的治疗方式和疾病领域。稳定的长期合作将会是产生基于 T 细胞免疫效力的变革性疗法及疫苗的关键。

**药明康德内容部：谢谢您，Reagan Jarvis 博士。在访谈结束前您对我们的读者有什么寄语吗？**

**Reagan Jarvis 博士：**在未来十年里，精确招募或重新定向 T 细胞免疫力的治疗方法将在治疗和预防癌症等严重疾病方面取得巨大飞跃。在从头建立了一个独特的研发引擎以发挥 T 细胞的免疫效力之后，Anocca 的团队很高兴接下来能将多种产品投入临床开发，并为精准免疫疗法的新时代做出贡献。

(本文于 2022-11-07 发表于药明康德微信公众号)

## 坚持“源头创新，靶点前移”，做真正有临床价值的新药！ | 专访 和径医药 CEO 曾雳博士

“未来几年，我预判行业会出现同质化和资源整合两大趋势。一方面，真正有源头创新能力和商业化能力的公司将会脱颖而出；与此同时，协同合作将会是一个新常态。”近日和径医药首席执行官（CEO）曾雳博士接受采访时表示。

如何做到真正具备源头创新能力，和径医药正在躬身探索之中。和径医药是一家创新型生物医药企业，致力于开发传统小分子新药、泛素化蛋白降解药物及治疗性单克隆抗体。特别值得一提的是，和径医药正在通过与上海科技大学的合作，探索将高校的前沿研究成果产业化，希望走出一条独特的创新发展道路。据悉，基于上海科技大学在小分子药物、抗体类药物、免疫细胞治疗及基因治疗等方面积累的科技成果，和径医药已从中引入多个新药研发合作项目。日前，该公司研发管线中的一款胚胎外胚层发育蛋白（EED）抑制剂已经在中国申报临床并获受理，即将迈入临床开发阶段。

带着“源头创新，靶点前移”的策略和决心，和径医药将如何发展自己，如何走出未来的创新之路？近期我们采访了和径医药首席执行官曾雳博士。曾雳博士于 2021 年底加入和径医药，并任职公司首席执行官。他在医药行业拥有超过 15 年的研发和管理经验，曾先后在全球性药企和 Biotech 公司等负责产品管线战略规划和运营等职位。



图片来源：和径医药提供

**医药观澜：和径医药创立至今已有 5 年的时间。请问最近一年有哪些新的进展可以**

## 分享？

**曾雳博士：**最近一年，和径医药取得了许多令人欣喜的进展。首先，公司对研发管线进行了优化和调整，把资源集中到重点项目和疾病领域上，并开启了多个“first-in-class”新药项目。近一年，和径医药研发管线中三个进展靠前的项目均达到了预设的里程碑，其中靶向胚胎外胚层发育蛋白（EED）靶点的新药正在进行临床试验（IND）中美双报，预计将在今年年底获得临床试验许可。另外还有两个项目即将确定临床前候选化合物。此外，公司的组织架构进一步发展壮大，吸引了一批经验丰富、视野开阔、信心坚定的人才加入，成为我们的新鲜血液和有生力量。

## **医药观澜：和径医药基于上海科技大学的创新研究成果转化平台而创立。这样的合作形式使和径医药拥有哪些独特优势？**

**曾雳博士：**大学的研究成果是最具探索性和创新性的，而目前整个生物医药行业也急需在新靶点、新技术和新模式上大胆尝试和突破。上海科技大学在生命科学方面产出了大量前沿、创新的研究成果，这为和径医药提供了持续不断的创新源泉。正是依托上海科技大学的科研创新能力，和径医药进一步强化了“源头创新、靶点前移”的策略和决心。也正是拥有了创新的“源头活水”，和径医药能够不受干扰地加速新药项目的推进，发挥“1+1>2”的合作效应。同时，也正是基于这样的合作形式，和径医药在成立之初就获得了多家知名投资机构的肯定和全方位支持，从而得以共同探索这种新的转化模式。

## **医药观澜：和径医药基于蛋白降解药物开发平台的产品管线目前有哪些进展，展现了哪些优势或亮点？**

**曾雳博士：**靶向蛋白降解技术有望克服耐药性、提高靶向选择性和降解“不可成药”靶点，是一项极富想象空间的新技术，被整个行业寄予了很多期望。但同时我们也要充分认识到，这种技术还处于产业化早期阶段，面临着成药性等诸多不确定性。

针对当下的挑战，和径医药的蛋白降解药物开发平台做了精心的打造和持续的改进。在挑选新靶点方面，我们从学术价值和临床价值两大维度进行评估和筛选，选择了生物学机制和临床获益明确，且管线竞争更少的靶点，确保我们能够在全球范围内处于第一梯队；从成药性角度，和径医药将大量的前期知识积累转化为设计蛋白降解靶向嵌合体分子的能力，同时通过从 PK、药效和毒性等方面的及时评估和不断迭代，获得成药性最佳的分子继续推进；在临床验证方面，我们的思路是尽早和临床研究者沟通，确保从临床一线角度得到反馈建议，进而指导临床前开发。举

个例子，在和径医药蛋白降解靶向嵌合体研发管线中，目前进展最快的项目是一款针对 EGFR C797S 耐药突变的临床前候选化合物，其不仅口服利用度高、体内暴露量大、体内抗肿瘤药效明显，且安全窗较宽，已经展示了很好的未来开发潜力。

**医药观澜：请问在研发管线方面，公司项目已获得的成绩及未来 1~2 年的潜在里程碑进展有哪些？**

**曾雳博士：**在谈到未来之前，我想分享和径医药近期的一则好消息。2021 年，经上海市浦东新区科技主管部门审核推荐，并经过市科委专家组严格选拔、网上公示等程序，由和径医药申报的“抗肿瘤靶向药物——新型小分子 EED 抑制剂的研究”项目立项通过，并获得了政府的配套资助。

谈到未来的潜在里程碑，第一，靶向 EED 项目 HJM-353 片进入临床试验阶段，以及多个项目在未来两年申报 IND；第二，和全球性药企、生物技术公司等开展深度合作，对达到既定里程碑的项目进行共同开发或权益转让；第三，将治疗领域从目前肿瘤和免疫方向拓展到其他有巨大未满足临床需求的领域，例如包括抑郁症在内的精神类疾病领域。

**医药观澜：请问，您对未来几年和径医药的发展有怎样的规划以及期待？**

**曾雳博士：**和径医药会继续和上海科技大学深度合作，坚持“源头创新、靶点前移”的战略，探索疾病生物学及机制，做出真正有创新价值和临床价值的新药。同时，公司将加强与大型生物医药公司、生物技术公司的合作和交流，利用整合资源和互补的优势，加速推进新药项目，造福病患。

**医药观澜：您如何看待合作在生物医药创新生态中的作用和影响？您认为，行业应该如何构建和加速合作来促进新药研发效率的提高？**

**曾雳博士：**我想以和径医药和上海科技大学的合作来回答这个问题：高校教授的主要职责之一是探索未知，而生物医药公司往往还承担着更多的期待，太早期的创新意味着风险较高。因此，创新生态中需要有人躬身入局，做一个中间的转化环节，搭建从实验室到临床的桥梁。和径医药和上海科技大学的转化合作正是这个角色——让高校研究和药物研发紧密联系起来。在此基础上，上海科技大学最近也在支持创新药的临床研究，进一步促进科研和医疗的紧密融合，更好地实现“实验室到病床”及“病床到实验室”双向循环研究模式的设想。

同任何关系的建立和延续一样，好的合作是在相互尊重和充分沟通的前提下各司其职，共同

完成任何一方都单独无法完成的任务。合作也不会总是一帆风顺，它需要磨合，但最重要的是解决问题，为了共同的目标而努力，继而形成一个良性的循环。

**医药观澜：请问，您对未来几年生物医药行业发展的预判是什么？在新药研发领域，您认为最具变革性的下一个突破是什么？**

**曾雳博士：**未来几年，我预判行业会出现去同质化和资源整合两大趋势。一方面，真正有源头创新能力和商业化能力的公司将会脱颖而出；同时，协同合作将会是一个新常态。

与此同时，在我看来，新药研发领域的下一个突破会在多个领域集中出现，比如靶向蛋白降解药物、抗体偶联药物、细胞疗法、基因疗法等。不过，我认为行业人士不能仅仅将眼光放在新药的形式创新上面，更需要从临床需求出发看待“变革性突破”。新药研发的过往案例屡次证实，即使是“老”的靶点或技术，也有希望彻底改变一种疾病的治疗现状。这不仅因为运气，更重要的是造福患者的耐心、决心，以及细致入微的工匠精神。

**医药观澜：最后，作为一家中国创新药公司的 CEO，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**曾雳博士：**传递观点和声音不敢当，在目前生物医药周期的现状下，我对自己的鞭策和督促是：第一，要敢于直面风险。生物医药创新的探索已经进入深水区，求新、求异必然会伴随着更大的不确定性和风险，我们要有知难而上的勇气和准备。第二，接受挫折和失败。真正的创新不会一帆风顺，需要披荆斩棘的能力和坚韧不拔的毅力。如何在挫折和失败中归纳总结、增加经验值，比讲一个完美的故事更重要。第三，承认自己的局限。没有谁能事事精通，也不可能有一个公司在各个方面都是行业翘楚。保持持续学习的心态很重要，但发挥“长板效应”往往能成就更大的辉煌。通过合作取长补短，也能缓解目前行业面临的诸多焦虑。

（本文于 2022-11-03 发表于医药观澜微信公众号）

## 从根源治疗脱发！这家新锐正在开发让毛囊再生的独特方法

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Geoff Hamilton 先生是 Stemson Therapeutics 公司的联合创始人兼首席执行官，该公司是一家专注于通过干细胞技术生成健康的新毛囊，以实现头发再生的初创公司。去年，该公司获得了 1500 万美元的 A 轮融资。Geoff Hamilton 先生在生命科学和生物技术公司拥有 20 年的产品商业化和业务管理经验，曾在 Illumina、Life Technologies 等大型科技公司担任过各种领导职务。



**药明康德内容部：**感谢您抽空接受访谈，Geoff Hamilton 先生。对于细胞疗法，一般而言，您认为目前的治疗干预方法面临着哪些挑战？

**Geoff Hamilton 先生：**包括 Stemson 在内的细胞疗法公司所面临的行业性挑战源于我们在将细胞开发为治疗模式。这需要我们具有安全和规模化控制这些细胞，达到治疗效果的能力。细胞是活的，具有自己的活性和高度多变性，因此让这些细胞具有一定水平的可控和可重复性，一致地完成我们设想的功能成为重大挑战。拥有使这些细胞更为统一、可控和可重复的工具、流程及方法，可能是 Stemson 公司所面临的重大挑战，也是整个行业中从事细胞治疗解决方案的同行们所面临的难题。许多大型医药公司和生物技术公司都在他们的研发管线中，开发基于细胞治疗的方案。

**药明康德内容部：**贵公司的新型治疗方法对解决这些挑战有什么帮助？它与现有的方法相比有哪些不同？

**Geoff Hamilton 先生：**Stemson 公司的创新疗法是利用细胞治疗来解决在人类中广泛存在的脱发问题。脱发问题影响了所有种族、民族、国籍和性别，它非常普遍，并且对人们的心理健康、自信和幸福感产生了巨大的负面影响。到目前为止，为了治疗这个问题而推出的治疗产品都是小分子或生物制品疗法。脱发是一种皮肤退行性疾病，与身体其他部位的退行性疾病一样，细胞治疗方法在让已经失去的头发组织再生方面有着很大的作用。因此，我们方法的独特之处在于，我们有能力制造出毛囊再生所需的细胞类型。我们利用这些细胞作为起始材料，以生物工程的方式提供新的毛囊来治疗脱发的人。这很新颖，目前还没有任何治疗方案能够生成新的毛囊。

**药明康德内容部：**请谈谈在发挥贵公司再生细胞疗法的全部潜力方面还有哪些关键挑战？预期的关键里程碑是什么？

**Geoff Hamilton 先生：**在发挥细胞疗法治疗脱发的全部潜力这一点上，Stemson 公司面临的巨大挑战是——我们如何利用细胞作为基石，构建出一个能够在移植到皮肤上后存活并保持正常功能、持久耐用的毛囊组织。构建细胞疗法中所需的细胞已经够难的了，但指导细胞群一起工作，形成一个能够成功移植到病患皮肤上并长期存活的功能组织，是下一个重大挑战。因此，Stemson 公司的关键里程碑将是首次人体临床试验，我们希望在成功完成临床前研究后启动临床试验。我们最初的动物模型研究数据展示出了巨大的前景，但我们需要第一个人体概念验证研究，以证明该疗法在人类身上是可行且可重复的。

**药明康德内容部：**随着诸多新型治疗方式进入临床并逐渐走近患者，在您看来，到 2030 年美国 FDA 新批准的疗法类型将与目前的疗法相似或有所不同？

**Geoff Hamilton 先生：**随着许多新型治疗方式推进到临床，整个细胞治疗领域也在大力前进。细胞疗法将被证明是治疗一些退行性疾病的更好方法，而非生物制品或药物分子等其他疗法类型。随着多种适应症的细胞疗法相关药物管线的迅猛发展，我预计 2030 年被美国 FDA 新批准的疗法中，将有更大比例的细胞疗法被商业化，以治疗更广泛的患者群体。这不仅适用于针对退行性疾病的公司，也适用于那些致力于调控并改造免疫细胞，以释放免疫系统潜能来治疗某些疾病（如癌症）的公司。

**药明康德内容部：**对于细胞治疗的发展，您认为在未来几年内，新型数据技术、人工智能或机器学习是否会得到应用？

**Geoff Hamilton 先生：**我确实观察到机器学习和人工智能等技术正在被大量使用，特别是

在细胞治疗领域。在了解我们控制广泛的细胞群所需的基本生物学机制方面，我们所面临的棘手挑战是生物多变性。驱动细胞行为的复杂遗传学和蛋白质组相互作用是海量的数据，哪怕仅仅只是单独一个细胞。如果不使用机器学习和人工智能等大数据工具，传统的分析手段将无法有效地解析细胞功能和行为的驱动因素。在 Stemson 公司，我们收集了大量的分子数据来提示我们，我们正在改造的细胞中发生了什么、我们正在改造的组织中又发生了什么。这些数据的复杂性，使得我们必须通过编写和利用机器学习以及人工智能的算法，来识别出模式、相关性、和统计学意义，以帮助我们了解广泛细胞群之间和细胞内诸多分子机制正在发生什么。

（本文于 2022-11-02 发表于药明康德微信公众号）

## 启明创投等看好，超 10 款 CAR-T 产品在开发，原启生物有何独特之处？ | 专访杨焕凤、何晓文

2022 年以来，创新药研发企业原启生物迎来了诸多里程碑进展：8 月，该公司宣布成功完成超 1.2 亿美元 B 轮融资，由启明创投和泉创资本共同领投；9 月，该公司开发的靶向 GPC3 的 CAR-T 产品在中国获批开展治疗晚期肝癌的注册临床试验，标志着原启生物正式迈入临床开发阶段；而在今年上半年，原启生物开发的靶向 GPRC5D 的 CAR-T 产品还先后入选了 2022 年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会和 2022 年欧洲血液学大会口头报告。这一系列进展再次引起了业界对这家初创公司的关注。

原启生物成立于 2015 年，致力于开发创新型肿瘤免疫细胞治疗产品，杨焕凤女士与何晓文博士分别为该公司的董事长兼首席执行官（CEO）以及联合创始人兼首席科学官（CSO）。自成立以来，原启生物已获得启明创投、泉创资本、沂景资本、建发新兴产权等众多投资机构的支持。目前，该公司已建立了包含超过 10 个候选药物的 CAR-T 产品管线，拟开发适应症包括多种实体瘤和血液瘤。其中，有 6 款产品已获得医院伦理审批开展探索性临床研究，1 款产品已获得中国国家药监局（NMPA）批准开展临床试验。

那么，在肿瘤细胞免疫治疗产品开发领域，原启生物有哪些核心优势？针对 CAR-T 治疗实体瘤的挑战，原启生物的解决之道又是什么？带着这些问题，药明康德内容团队于近期专访了原启生物杨焕凤女士和何晓文博士。



图片来源：原启生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：**首先祝贺原启生物在今年获得的 B 轮融资和各项进展。你们认为，原启生物的哪些核心优势是资本最为看中的？

**杨焕凤女士：**在我看来，资本最看重的是原启生物几方面的核心优势：首先是公司产品管线取得的重要进展，以及公司自主研发的技术平台能够为公司提供更多创新产品的能力；其次是团队在细胞免疫领域积累的深厚的科学基础、CMC 以及临床开发能力；此外，在何博士带领下，研发团队展现出来的强大执行力和拼搏精神，也是打动投资人的因素之一。目前，我们已建立了丰富的细胞治疗产品管线，其中有两款 CAR-T 产品已在研究者发起的临床研究中取得了积极疗效，分别在 2021 年 ASCO 年会、2022 年 ASCO 年会、2022 年 EHA 年会上进行了展示，包括 2 项口头报告。

**何晓文博士：**原启生物在细胞免疫治疗产品开发方面具有独特的技术优势。目前，公司已经建立多个具有相互协同作用的技术平台，包括：Ori®Ab 平台，它不仅能为 CAR-T 产品提供高特异性且合适亲和力的抗体序列，而且能筛选开发成抗体候选药物；Ori®CAR 平台，它能成倍率地扩增记忆性 T 细胞，有效抵御肿瘤免疫负环境等。利用这些平台的集成优势，我们可以开发出新型的细胞免疫治疗产品，突破 CAR-T 治疗实体肿瘤的疗效瓶颈和成本瓶颈。



图片来源：原启生物提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：**原启生物的产品管线包括 CAR-T 产品和抗体药物两个方向，这样的布局是出于什么样的考量？

**何晓文博士：**决定 CAR-T 产品效果成败的一个主要因素是胞外结构域中抗体序列的选择。然而选择合适的抗体序列并非易事。一方面，抗体由 B 细胞产生，其序列在 T 细胞上不一定适用。

另一方面，从肿瘤生物学角度，靶抗原在不同肿瘤上表达的丰度很不一样，不同的丰度对于抗体的亲和力、结合表位等也提出了更高的要求。我们的抗体技术平台和产品管线主要是为了解决 CAR-T 产品开发中抗体序列选择的难题。目前公司已建立两个抗体库，分别为全人源噬菌体展示抗体库、合成纳米抗体库。这两个库的抗体多样性均已达到 10<sup>11</sup> 级别以上，这样的优势是可以增加抗体的选择范围，提高 CAR-T 产品的有效性和安全性。

**杨焕凤女士：**我们的抗体平台主要是为 CAR-T 产品服务的。CAR-T 是由抗体、CAR 结构、T 细胞三个组分构成的一款药物，只有这三者之间相互协同好，三“剑”合璧，才能产生一款疗效和安全性都好的 CAR-T 产品。

**药明康德内容团队：**能否分享下，当前开发 CAR-T 产品治疗实体瘤主要面临哪些挑战？原启生物又是如何应对的？

**何晓文博士：**CAR-T 治疗实体瘤面临的主要挑战包括：一是合适的靶点比较少，在实体瘤中找到一个在肿瘤中高度表达、而不在健康组织中表达的特异性靶点比较困难；二是，与血液瘤相比，实体瘤具有高度异质性，这增加了治疗难度；三是，实体瘤周围会形成肿瘤微环境（TME），这会显著降低 CAR-T 细胞的效力；此外，不同实体瘤对应的微环境也不一样，这进一步增加了治疗的复杂性。

在原启生物，我们首先会通过基础研究深入了解适应症的疾病特点。以肝癌为例，我们会先了解肝癌的组织生物学，以及在肝癌的肿瘤微环境里起主要作用的因素是什么。在弄清楚科学上的原因后，我们再通过相应的技术去解决。比如，我们会从抗体的结构、CAR 的功能元件、甚至制备工艺等方面，自主研发一些技术，来提高 CAR-T 的效果。

**杨焕凤女士：**作为一个着眼于公司持续成长的创新公司，我们会首选那些有巨大未满足临床需求的适应症。在 CAR-T 治疗实体瘤方面，我们目前进度最快的是一款针对肝癌的产品。之所以选择肝癌是因为中国是肝癌大国，而晚期肝癌患者又缺乏特别有效的治疗选择。

**药明康德内容团队：**你们如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？就原启生物所在的肿瘤免疫领域而言，你们认为合作主要体现在哪些方面？

**杨焕凤女士：**由于科学和技术的巨大进步，生物医药领域也迎来了快速发展。通过互联网、大数据等各种渠道的信息分享，我们会发现这个领域的进展和变化几乎是日新月异的。这就意味着，公司开发的产品可能很快就会有其它公司追上来。所以，我认为合作共赢是必要的，因为我

们的终极目标是将药物开发成功，造福病患，通过企业之间互补性的合作来加快药物开发是双赢的选择。

实际上，从细胞免疫治疗产品的早期开发、工艺开发及生产、到注册申报和临床研究以及上市整个过程中，几乎每个环节都有合作发生。此外，我们也会和科研院所、医疗机构以及其他的技术型公司建立不同形式的合作，通过优势互补来推动产品的开发和商业化。

**何晓文博士：**合作是必需的。具体到 CAR-T 等细胞治疗产品领域，我觉得未来在上游的抗体发现、CAR 的结构等技术方面，可能会出现较多的合作。此外，在 in vivo CART 这些方面的合作也会越来越多。

**药明康德内容团队：**原启生物是由企业家和科学家共同创立和经营的公司。在你们看来，这样的创业模式有哪些潜在优势？

**何晓文博士：**我觉得最大的优势是可以让大家术业有专攻，提高工作效率。有了杨总这样富有经验的企业家，作为公司的 CSO，我就可以把更多的时间投入在科学和技术研究、产品开发方面，这样可以加快公司产品的研发进度。

**杨焕凤女士：**原启生物是基于何博士的深厚的科学造诣建立起来的一家公司。对于创新型企业，科学家是最重要的。有了深厚的科学和技术基础，公司才能源源不断地有创新产品出来，并发展壮大。在我看来，何博士带领的科学家团队为原启生物未来的产品开发建立了一个很好的“武器库”，而我的主要职责是帮助何博士解决公司运营、管理中的问题，通过协调资源支持研发团队的工作，并领导公司建立工艺开发、质量生产、临床开发以及未来的商业化能力，争取早日将创新药物推向市场，造福病患。

**药明康德内容团队：**创业以来，你们遇到的最大挑战是什么？作为 CEO 和 CSO，你们将如何紧密配合共同解决挑战？

**何晓文博士：**对我而言，挑战主要在公司产品管线的建立和开发方面。比如：在选择开发一款产品时，如何兼顾药效、适应症和未来的市场潜力；在尚未有成功先例的 CAR-T 治疗实体瘤研究领域，作为一家初创企业，我们该如何利用自己的优势开发出疗效和安全性兼顾的产品，加速产品的上市等。

**杨焕凤女士：**我的一个挑战是对药物开发知识和过程的学习。我此前从事的不是制药行业，所以加入原启生物以来，我一直在通过向何博士以及公司的团队成员学习，向这个领域的许多外

部专家学习，来帮助我更好地管理公司。

我们共同面对的另一个挑战是要建立一个从研发到临床以及未来到市场的创新型细胞药品全生命周期管理体系。随着公司的产品开发进程，我们已经逐步建立了产品从研究到工艺开发、生产及质量管理、临床开发所需要的各个功能模块，并将持续完善。此外，我们还将努力建设一个富有活力并且高效的组织，并创造一个让大家能够各尽其能，开心工作的良好氛围，吸引更多的人才、专才加入。我们共同面对的另一个挑战是如何把大家协同起来，一起努力加快产品开发速度。基于与何博士共事七年建立的信任，我们对紧密配合迎接挑战很有信心。

**药明康德内容团队：你们认为，一家创新药新锐公司能够决胜于未来，主要取决于哪些因素？**

**杨焕凤女士：**首先，公司要有扎实的基础，万丈高楼平地起，基础不好的话，公司是难以发展壮大的。具体到原启生物，我们过去七年建立的深厚技术和研发基础是非常好的。其次，在技术的基础上，我们还通过招募优秀人才和专才，建立相应的工艺开发、生产、质量管理、临床开发等方面的能力，推动产品加速临床转化向商业化发展。第三，公司要建立健康、有活力的企业文化，可以吸纳并留住与公司发展相匹配的优秀人才队伍，形成协同合力，推动公司持续发展。

**何晓文博士：**从科学的角度上，细胞治疗领域的研发企业也很多，公司要想脱颖而出，决胜于未来，需要有创新精神，追求新的技术、新的产品。另外的话，作为一家初创企业，不必事必躬亲，要善于利用合作的力量，加速产品开发。

**药明康德内容团队：我们读者中有许多一线工作的年轻人。面对他们，你们最想分享的经验或心得是什么？**

**何晓文博士：**在我看来，今天中国的年轻人是有责任、有担当、有能力的一代，而且很勤奋。对于他们，我想分享的是：一、希望年轻人在工作中多注重合作，因为团队的力量更大；二、把个人发展和企业发展紧密地联系在一起，在工作中学习、成长，这样有助于自己未来的发展。

**杨焕凤女士：**从我个人的经历来说，我觉得年轻人要有诚恳的学习态度，同时应具备接受变化的心态，迎接新的工作，新的伙伴，新的目标，在工作中不要给自己设限。同时，在工作中要有积极主动性，全身心投入去把事情做好，不要太计较眼前的利益得失。另外，要有抗挫能力，遇到困难不要轻言放弃，因为“阳光总在风雨后”。

（本文于 2022-10-31 发表于医药观澜微信公众号）

## 睿健医药 CEO 魏君博士：探索“无法治愈”疾病治愈可能性，开发新一代化学诱导通用型细胞药物

在细胞和基因治疗领域，诱导多能干细胞（iPSC）是当下极具潜力的一项新兴技术。它可以使成熟细胞经过重编程后获得再生能力，并进一步形成不同细胞和器官，为当下尚无实质性治愈方案的疾病治疗带来新希望。这一发现不仅荣获了 2012 年诺贝尔生理学或医学奖，也吸引全球不少大型药企加入研发。

与此同时，一批创新生物医药公司也投身其中，并获得风险投资机构的支持。有不完全数据显示，最近一年中国已有超 10 家 iPSC 初创公司完成新一轮融资，其中就包括致力于通用型细胞药物研发的睿健医药。据悉，2021 年 8 月到 2022 年 1 月不到半年的时间里，睿健医药已连续获得 A 轮与 A+轮两笔超亿元融资。

睿健医药创立于 2017 年 8 月，联合创始人兼首席执行官（CEO）为魏君博士。作为全球较早将“AI+化学诱导”应用于细胞特定功能改造的 Biotech 公司之一，睿健医药已在这一独特的平台上建立了丰富的通用型 iPSC 产品管线，旨在为以帕金森病为代表的神经退行性疾病、失明等“无法治愈”的疾病开发通用型细胞治疗产品，提供新的治疗方案。其中，首款在研产品“人源多巴胺能前体细胞注射液”已于今年在中国递交了临床试验申请，并收到美国 FDA 的积极 Pre-IND 结果。此外，立足于“AI+化学诱导”，睿健医药也不仅仅局限于细胞治疗领域，公司目前已储备了多个全新结构化合物，为复杂疾病的治疗提前布局。



图片来源：睿健医药提供，药明康德内容团队制作

当下，iPSC 细胞疗法开发领域面临哪些关键挑战？睿健医药能否解决这些难题？未来该领域会迎来哪些变革性疗法？近日，药明康德内容团队专访了睿健医药联合创始人兼 CEO 魏君博士。魏君博士曾在耶鲁大学进行硕士阶段的学习，在巴斯大学获得博士学位，此后在行业深耕多年，分别在爱丁堡大学罗斯林研究所、剑桥大学、Axol Bio、Thermo Fisher 从事前沿研究、应用转化及高级管理工作，在化学诱导转录调控、干细胞疾病模型、干细胞临床治疗等领域拥有丰富经验。

**药明康德内容团队：在睿健医药关注的 iPSC 细胞治疗和中枢神经损伤类疾病领域，当前治疗方式或临床解决方案还面临哪些关键挑战？**

**魏君博士：**睿健医药专注于新一代“AI+化学诱导”的细胞治疗产品的开发，管线覆盖特定神经退行性疾病、损伤性疾病、肿瘤及代谢系统疾病等，这些疾病领域目前仍存在较大未满足的临床需求。以睿健医药研究的首个适应症帕金森病为例，该病的病理特征为脑部多巴胺能神经元的大量死亡，目前主流的两种治疗方法分别是口服多巴胺补充剂和深度脑刺激（DBS）物理治疗。这两种方法虽然能对多巴胺能神经元产生一定的功能代偿，但均无法逆转多巴胺能神经元持续死亡的趋势。因此“功能细胞替换”被认为是帕金森病极具前景的治疗方式之一。

在 iPSC 细胞药物研发领域，目前仍然存在许多挑战。以 iPSC 来源的衍生细胞治疗为例，具有代表性的安全性问题，是如何实现高效、准确的功能细胞转化；与工艺紧密联系的是产品可及性问题，如何研发并生产大多数家庭可负担的细胞治疗产品，是目前该领域另一大挑战。我们相信“AI+化学诱导”平台可以解决上述问题，并为其他目前尚无实质性治愈方案的疾病提供“普惠性”药物。

**药明康德内容团队：睿健医药独特的“AI+化学诱导”技术有助于解决这些挑战吗？它与现有方法有何区别？**

**魏君博士：**秉承着“从患者的需求出发，解决真正的临床需求”的宗旨，睿健医药以安全性和可及性作为首要原则，从源头创新，最终形成了独特的“AI+化学诱导”体系。具体而言，我们首先利用知识图谱进行发育生物学核心基因富集分析；然后结合组学分析及互作网络拓扑结构计算锚定特定发育关键通路及其诱导化合物，从而确定最适合于治疗的细胞及化学诱导开发工艺；最终，只需要少数合适的化学小分子与基础培养基的简单组合，即可以在工业量级完成多能干细胞向目标细胞的高效精准转化。这一理念也帮助公司在研产品实现更快和更好的治疗效果。

由于不使用病毒载体，睿健医药的开发方案可以实现细胞药物的“普惠性”目标。另外，团队通过挖掘合适的化学小分子“开关”在每个细胞中启动标准分化流程，可以解决工业体量分化不同步以及效率不高的难点，最终实现目标细胞纯度超过 99%的稳定工艺开发，极大降低了因多能干细胞分化不完全导致的安全风险。

**药明康德内容团队：您为什么会选择在细胞治疗和退行性疾病领域创业？创业以来，您和团队遇到的最大的内外部挑战是什么？**

**魏君博士：**在我看来，中枢神经系统领域（CNS）面临的治疗挑战同时也预示着更大的机遇，而诱导多能干细胞（iPSC）具有强大的工具属性。作为病理清晰的 CNS 疾病之一，帕金森病非常适合 iPSC 细胞疗法的切入。所以，当睿健核心创始团队在这个领域的经验积累到合适程度时，我们成立了睿健医药。

创业以来，早期遇到最大的内部挑战来自于思维的转化。做企业一定要有产品思维，破除“酷炫技术一定会带来好产品”的迷思。通过与患者、临床医生、运营专家的探讨，我们也树立了“能解决实际问题的才是好技术”的团队意识。所以，睿健医药的研发目的性非常明确，以“起效更快，疗效更好，患者可及性更高”作为产品的评价标准。我们遇到的外部挑战来自资本市场的变化。变化是绝对的，应对的策略就是“咬住”药品的核心价值不动摇，提升团队内功，同时快速推进管线，高效达成相应的里程碑。

**药明康德内容团队：展望未来几年，预期贵公司在研发管线方面会迎来哪些里程碑进展？**

**魏君博士：**睿健医药利用化学诱导平台开发的 NouvNeu001、NouvNeu002 和 NouvSight001 管线，已在临床前药效研究中表现出显著的治疗效果，为公司研发管线的持续推进打下坚实的基础。未来几年，公司首个针对帕金森病的产品 NouvNeu001 有望在中美两地进行临床试验；同时，针对眼科疾病的 NouvSight001 产品管线已进入 GLP 安全性评价阶段，有望在 2023 年进行临床申报。下一步，我们将聚焦管线的临床研究，加速产品上市。

此外，围绕“AI+化学诱导”体系，睿健医药将进一步完善从发育生物学靶点发现、诱导化合物数据库的增长、分子筛选到细胞功能验证有机结合的完整研发平台。我们相信，睿健医药独特的“AI+化学诱导”平台一定会为多种疾病的治疗提供全新的视野。此外，公司将进一步建设具国际视野的人才团队，逐步建设海外基地与合作平台，以开放的态度探索产品授权和生态共建等合

作模式。

**药明康德内容团队：您如何看待当前中国的创新药发展环境？您对未来几年的预判是什么？**

**魏君博士：**中国创新药已有创新的“种子”，但“种子”的生长需要资金、人才、市场等多方面形成的最佳“土壤”，并最终在支付端形成的良性循环，这样才能让创新药得到更好的发展。从睿健医药专注的领域来说，目前中国已有很多原创性研究，具备了原始创新的基础，同时也是政策引导大力发展的方向。随着老龄化社会的到来，CNS 领域未满足的临床需求是一个巨大的刚需市场，医保和商业支付的结合将成为一种新的付费模式。

我个人认为，创新药的发展环境必然会面临波动，无论创始人还是资本方，都要从波动周期中抓住本质，瞄准病患真正的刚需开发临床可及的药物。从创业者角度来讲，需要提前储备资金，坚定的咬住药品的核心价值，耐心的扛住波动周期，做一个不断“修炼”的长期主义者。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在当下生物医药创新生态中的作用和影响？行业如何合作，以共同提高研发效率？**

**魏君博士：**合作是趋势。作为小型 Biotech 的创始人，我必须承认合作会加速管线进程。在目前的资本形势下，小型 Biotech 和 Pharma 之间应该合作共赢。一个非常典型的例子是创新型 Biotech 以联合开发的形式与大药企达成合作，通过优势互补共同推进管线临床进展，提高研发效率。从经济学角度来说，这是一种双赢的局面，还有望进一步促进创新生态的多元化。

在我看来，小型 Biotech 一定要有创新，最好是有独到的延展性的平台。因此，睿健医药非常注重研发体系的平台属性，平台的延展性无论是应对适应症的多样化还是吸引合作者，都是加分项。此外，还需要保持开放的心态，没有任何技术是不可逾越的，保持学习的心态去接受全新的技术，新旧技术的结合也会促进新的疗法产生。

**药明康德内容团队：在您所在的技术领域，您认为未来 10 年会迎来哪些变革性疗法？**

**魏君博士：**首先，人工智能的应用是大趋势，包括睿健医药在内的很多企业会通过独特的数据和算法获得 AI+ 的全新平台。除了可以获得全新的分子结构之外，AI+ 也可以应用到靶点挖掘等多种方向。我相信，这些基于 AI+ 技术获得的全新疗法会对传统的制药领域带来变革，这是需要企业持之以恒的数据积累及算法优化的系统工程，而不是能在短期实现的目的，所以一定要持续性的建设底层数据平台。其次，细胞基因治疗和组织工程的结合会给很多“绝症”带来希望，比

如在脊髓损伤领域会出现“药械结合”的全新治疗手段。第三，以脑机接口为代表的复合型治疗会出现在更多的疾病领域，比如通过监控移植细胞的生理活动实现精细的递质释放与传递，从而对疾病治疗进行更好的修正。总之，我看好多学科交叉带来的技术突破。当然，这些变革性疗法除了需要创新技术与思维，更需要资本与监管机构的支持。

**药明康德内容团队：作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**魏君博士：**无论是创始人还是投资人，我觉得开放的心态、独立的思考能力和强大的学习能力都非常重要。同样的，创新药领域的发展也需要创始人和投资人携手同行，包括试错，更需要双方一起增强行业信心。医药产业的初衷在于为患者群体提供全新的治疗方案，在创业过程中睿健医药得到的最大激励也来自患者群体。目前，行业在呼吁“回归理性”，理性是什么，我认为就是聚焦患者的需求和真正的市场，聚焦药品本身的价值。

（本文于 2022-10-29 发表于医药观澜微信公众号）

## 专访刘世高博士 | 近 10 款新药在开发，目标是改写肿瘤免疫治疗，汉康生技的底气是什么？

2022 年 9 月，业界知名企业家刘世高博士的新动向正式在业界亮相。一家名为汉康生技（HanchorBio）的初创公司宣布完成约 2000 万美元的 A 轮融资，由中国生物制药有限公司领投，越秀基金、清科集团等机构跟投，原股东 Panacea Venture、元生创投持续加码。汉康生技的创始人、董事长兼首席执行官（CEO）正是刘世高博士。公开资料显示，该公司创立于 2020 年底，致力于开发独特构型的创新生物制剂，希望谱写肿瘤免疫疗法的新篇章。

刘世高博士在生物制剂及药物研发和生产方面有超过 25 年的经验。他曾作为联合创始人参与创立了复宏汉霖公司，并担任 CEO 职位。过去多年，复宏汉霖在生物药领域取得了卓越的研发成绩，包括研发出中国首个按照新指导原则获批的生物类似药、中国首个在欧盟获批的单抗生物类似药等。时隔十年后的二次创业，刘世高博士希望实现哪些新的目标？他将如何带领汉康生技实现创新的使命和愿景？带着这些问题，我们于近期专访了刘世高博士。



图片来源：汉康生技提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：**汉康生技的研究领域是肿瘤免疫。在您看来，当前肿瘤免疫治疗领域面临的最大挑战是什么？贵公司期望解决其中的哪些难题？

**刘世高博士：**当前，以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的肿瘤免疫疗法存在两大瓶颈，即如何提升整体治疗响应率、如何克服治疗中产生的耐药性。我们知道，导致现有的抗 PD-1/PD-L1 抗体疗法治疗无效或耐药的机制很多，比如免疫抑制性肿瘤微环境、肿瘤免疫原性与肿瘤抗原呈递不足、

其它免疫检查点的表达增加等等，而一个小小的抗体无法解决所有的耐药机制，联合疗法由此成为肿瘤免疫治疗未来的核心趋势。数据显示，2021年，全球以PD-1/PD-L1抑制剂为中心的联合疗法临床试验数量已经超过5000个，是2017年的5倍之多。

从抗体角度思考，抗体的开发有很大的偶然性和局限性。首先，抗体与受体的结合位点通常只覆盖受体的一小部分界面。在自然界中，受体与配体的结合经过了演变优化，已经找到了最佳结合位点，而治疗性抗体与受体的结合是通过人为设计的非自然形成界面。能否找到最佳结合位点，将直接决定一款药物的临床疗效。所以我们可以看到，相同靶点的不同抗体的临床疗效相差甚远；此外，有些受体不止一个配体。比如，我们熟知的免疫检查点TIM-3至少有4个会与它结合的配体，共同参与信号传递。抗体在此时显得“无能为力”，它几乎不可能同时阻断这4种TIM3配体与TIMs的相互作用。这可能也是针对这些免疫检查点的抑制剂很难看到单药较好的临床疗效的原因之一。

基于这些思考，汉康生技开发出独特的“基于Fc设计的生物制药(FBDB)”平台。该平台可以开发一种多功能生物产品，通过在Fc片段上创新性的组合形式，用一款药物达到“复合型疗法”的效果。比如，利用工程化改造的配体诱饵完全覆盖配体和受体结合的界面，达成完全的、有效的信号阻断，且高浓度的以诱饵为基础的生物药还够有效阻断多个配体与受体的结合，大大加强抗体的治疗效果；另外，通过工程化改造的免疫细胞调节器，比如肿瘤微环境调控剂、T细胞激动剂等等，有望同时激发多种免疫协同作用，包括先天性免疫与适应性免疫系统，克服导致抗PD-1/L1疗法耐受的多种机制。癌细胞确实“狡兔三窟”，那我们就将它所有退路一网打尽。这就是汉康生技目前开发抗癌新药的理念，我们将其总结为：料敌从宽，多管齐下。

**药明康德内容团队：目前，有许多公司都在开发肿瘤免疫疗法。您认为汉康生技的差异化优势主要体现在哪些方面？**

**刘世高博士：**汉康生技利用“目标诱饵”这一策略开发FBDB分子。在全球范围内，连接一个单臂调节器或配体诱饵的单体分子已经有产品获批上市，连接双臂的二聚体分子只有屈指可数的几个产品进入临床。而据我们调研了解，三聚体分子全球尚无产品进入临床。事实上，这一技术的开发难度很高，需要考虑如何设计调节器或细胞因子，如何将各个单独的调节器与Fc分子相连接，从而如何获得最理想的生物性功能和协同作用等等。其中最大的难点在于表达量和CMC方面的挑战。

汉康生技团队已经在肿瘤免疫领域拥有十余年的积累，公司的首席科学家卓宗显博士更是经

构生物学方面的专家，在蛋白质工程、抗体重组工程及治疗平台的创新性开发方面有超过 25 年的经验。这正是汉康生技能够克服困难、成功开发出产品的底气所在。目前，汉康生技已经开发出近 10 个在研产品，其中包括了 5 个潜在“first-in-class”三臂 FBDB 分子。这是我们的创新性和独特性所在。这 5 个三臂 FBDB 分子中已有数个成功克服了诸多挑战，实现表达并展示出优秀的 CMC 特性，在动物模型中也观察到令人满意的生物学活性和协同作用。

汉康生技进展最快的产品 HCB101 是一款工程化改构的 SIRP  $\alpha$ -Fc 融合蛋白，这虽然是一个单臂分子，但其在临床前研究中展现出非常好的抗肿瘤效果，同时保持了良好的安全性，具有“best-in-class”潜力。我们预计在今年年底对该产品申报临床。

**药明康德内容团队：能否具体介绍下，“基于 Fc 设计的生物制药（FBDB）”平台开发的药物有哪些潜在优势？**

**刘世高博士：**多功能创新生物药代表了一种新的且可能是潜在的更好的复合型疗法。它的优势体现在四个方面：第一，灵活性，可将不同作用分子整合到一个具有多种协同作用机制的生物大分子框架中；第二，有效性，由于所有作用分子可同时抵达肿瘤附近的靶点并开始起效，相比单药或者联合用药更有效，同时降低副作用；第三，多样性，可针对具有多个配体的信号通路靶点，且使用可替换的构建模块来设计不同的 FBDB 分子；最后是经济性，通过对 Fc 域的改造使纯化工艺大为简化，降低生产成本，而相比于多种药物的联合疗法，单一生物药开发成本也能大幅降低。

**药明康德内容团队：展望未来，您认为肿瘤免疫领域预期的关键里程碑有哪些？**

**刘世高博士：**对于肿瘤免疫治疗的未来，我持非常乐观的态度。一方面，全球性药企和生物技术公司都在专注这一领域，也有大量肿瘤免疫联合疗法处于临床试验阶段，这些探索一定能带来更多的经验和知识积累；其次，新的免疫检查点抑制剂和靶点还在不断被发现。虽然现有靶点的单药疗效尚不能令人满意，但随着抗体技术的进步，比如汉康生技正在探索的多功能创新生物药，单药的疗效一定会有突破性进展。另一方面，mRNA、肿瘤治疗性疫苗等新兴技术有望带来全新的治疗手段。我个人相信，在业界同仁的努力下，未来一二十年内，我们能看到癌症的 5 年生存率从 70%提高到 80%~90%，甚至将癌症变成慢性病。

**药明康德内容团队：您有多次的创业经历。创业过程中，您遇到的最大困难是什么？对于其他想创业的行业同仁，您有哪些经验可以分享吗？**

**刘世高博士：**创业以来，我常常讲的一句话叫“关关难过关关过”。对于生物医药公司，技术、产品等方方面面的核心能力都源自于卓越的团队。越是一流的人才，面临的机会和选择就越多。那么，如何吸引最优秀的人才，将他们聚集在一起，并且将相应的人才放在正确的位置，大家共同完成一个愿景和使命，我认为这是最有挑战的事，也是最重要的事情。它是一项大工程，需要数十年的时间去打磨，甚至贯穿创业的始终。

在这个过程中，我认为关键的经验有两点，第一，创始人必须回答一个根本性的问题，即你的创新点和差异性到底是什么？能解决当下新药研发的什么困境？其次，公司创始人是否找到了一个真正值得一流人才向往和认同的使命，能否真心拥抱核心使命与价值观，以及能否具有战略定力，也就是持续坚守好的战略。

**药明康德内容团队：展望未来，您希望汉康生技成为一家什么样的公司？**

**刘世高博士：**汉康生技的核心使命包括两方面，一方面，通过开发尖端多功能、具特殊设计分子构型的生物药，突破目前肿瘤免疫治疗的瓶颈，造福全球癌症病患；另一方面，通过独特的技术平台，为肿瘤免疫治疗开创一条突破性的崭新路径。在此基础上，我希望汉康生技能最终成为一家备受敬仰的开创型生物技术公司。

**药明康德内容团队：我们读者中有许多研发第一线的年轻人。面对他们，您最想分享的经验或心得是什么？**

**刘世高博士：**首先是认真勤奋。所谓“天道酬勤”，新药研发领域尤其如此，任何一项技术和创新的突破，背后都是大量的实验和辛勤付出。其次，年轻人也要具备感知外界环境的变化敏感性。时间是有限的，知己知彼，方能思考自己的核心能力，并在自己的优势领域集中精力钻研，加上勤奋和时间的累积，一定能取得突破。

（本文于 2022-10-26 发表于医药观澜微信公众号）

## 可延长动物模型寿命 4 倍！听大咖说这种基因疗法有什么不同？

**嘉宾简介：**本期访谈嘉宾 Yann Chong Tan 博士是 Nuevocor 公司的创始人兼首席执行官，这是一家处于临床前阶段的生物技术公司，专注于心肌病的基因治疗，最近该公司完成了 2400 万美元的 A 轮融资，以推进其新型基因疗法。Yann Chong Tan 博士拥有丰富的企业管理及研发经验，他曾担任新加坡基因组研究院的首席创新官、Atreca 公司的联合创始人兼首席技术官，同时他还是多项专利的发明人。



**药明康德内容部：**您的公司专注于开发基因治疗相关疗法，该疗法有望恢复患病心脏的功能，在您看来，目前针对这种疾病的治疗干预所面临的首要挑战是什么？

**Yann Chong Tan 博士：**在 Nuevocor，我们专注于使用基因疗法来治疗遗传性心肌病。据估计，每 250 人中就有超过 1 人罹患心肌病，这是一种心脏逐渐失去有效泵血功能的疾病，其治疗方案是有限的，唯一的治愈方法是心脏移植。随着过去几十年来精准医学的出现，我们现在知道很大一部分心肌病有着遗传成因。由于这些遗传性心肌病中的每一种都有着不同的驱动因素，因此该领域所面临的一个挑战是了解潜在的根本病因，以设计针对性的治疗方案。

**药明康德内容部：**贵公司的基因治疗方法是如何帮助解决这些挑战的？它与现有的疗法相比有什么不同？

**Yann Chong Tan 博士：**大多数遗传性心肌病是以常染色体显性的方式向后代遗传，其中一个变异的基因拷贝驱动了疾病，即使病患拥有第二个正常的基因拷贝，疾病还是会发生，这使传

统表达功能性基因的基因疗法并不可行。此外，也没有突变热点让基因编辑派上用场。我们的方法是确定调节心肌病的遗传因子，并通过 AAV 介导的基因疗法将其递送给患者。为了鉴定出这种遗传性调节因子并将其作为遗传性心肌病的治疗靶点，我们利用本公司的 PrOSIA 机械生物学平台来探明遗传性心脏病的分子及生物力学基础。

举个例子来说明我们技术的能力，我们的主要项目针对与 LMNA 基因相关的扩张型心肌病，这是第二常见的遗传性扩张型心肌病，其预后最差，70%的患者在 45 岁前会发生心源性死亡、心脏移植或重大心脏事件。我们的治疗方法可以减少 LMNA 突变型心脏细胞核的生物力学压力，从而减少与 LMNA 相关的扩张型心肌病的细胞核损伤。在动物模型中，我们的疗法将患病动物的寿命延长了 4 倍多，对于这种罕见病来说这是前所未有的进展。

**药明康德内容部：您认为在充分发挥贵公司基因疗法的潜力方面还有哪些关键挑战？**

**Nuevocor 公司的解决方案是什么？**

**Yann Chong Tan 博士：**AAV 介导的基因疗法的益处已经通过药物获批得到了证明，它给患者的生活带来了重大改变。然而，最近的临床试验发现在确保该疗法对患者的安全性方面仍有相当长的路要走，特别是在高剂量的情况下。该领域正在携手共同解决这些问题，在探明造成安全性问题的原因以及设计解决方案等方面已经取得了令人难以置信的进展。通过研究如何降低 AAV 的剂量并确保我们的治疗性蛋白没有免疫原性，我们正在积极努力解决这些安全性挑战。在过去的一年里，我们已经取得了重大进展，我们相信在未来的一年我们将能够得到一个解决方案。

**药明康德内容部：请您预测一下，生命科学行业的下一个重大科学突破可能是什么？**

**Yann Chong Tan 博士：**预测下一个重大发明是很困难的，但有一点是明确的，在研究中经常用于扰乱生物系统并解答相应的生物问题的技术，如反义寡核苷酸，或用于表达和调控基因的 mRNA 和 DNA 载体，近年来已成为新药的基础。这些新的核酸治疗方法有望解决疾病的根本原因，从而为患者提供治愈之法。让这些技术得到更广泛的应用，符合病患及其家属的利益。

这些治疗方法所面临的一个挑战是如何将治疗分子递送给指定的细胞类型，递送方法最好具有良好的特异性，重要的是还要以一种安全的方式进行。我们预计目前的递送方法将趋于成熟，同时，不同的递送方法，包括病毒性和非病毒性的方法，将大量出现。每种递送方法都可能有自己的优势，能够很好地将药物递送到不同的器官和细胞类型。我们预计下一个突破是该领域通过多种病毒和非病毒递送技术的共存实现对不同细胞类型的递送能力。

**药明康德内容部：**感谢您的真知灼见，在访谈结束前您对我们的读者有什么寄语吗？

**Yann Chong Tan 博士：**我们认为要尽快将我们的治疗方法推向临床，而能力互补的不同团体之间的合作可以加速这一进程。能力是不分国界的，理想的合作也应该是跨国界的。Nuevoco 公司的总部设在新加坡，这是一个以英语为主要交流方式的国际大都市，它在许多方面是连接亚洲和西方的桥梁。基于公司选址与北美、欧洲和亚洲的紧密联系，我们已经建立了全球性的合作，这一点应该不足为奇。我们一直在积极寻求更多的合作来推动科学的发展。

（本文于 2022-10-25 发表于医药观澜微信公众号）

## 开发全球首创 Bi-XDC，这家公司的底气是什么？ | 专访同宜医药 CEO 黄保华博士

四十多年前，他受一部以“赤脚医生”为题材的电影影响，觉得救死扶伤是一件特别伟大的事业，希望自己以后也能帮助病人摆脱疾病的痛苦。

十一年前，在生物医药领域积累了 30 多年丰富药物研发、国际商务经验的他做出了一个重大决定，卖掉上海的房子创业，而这只为能实现开发源头创新药和造福病患的梦想。

六年前，喜欢探索、挑战极限的他再次创业，成立一家新锐公司，以开发此前尚无公司开发过的全球首创药物。

他就是同宜医药创始人、董事长兼首席执行官（CEO）黄保华博士。由他创立的同宜医药专注于开发一种新型的偶联药物——双配体偶联药物（Bi-XDC）。成立以来，同宜医药已获得了多家投资机构的支持，并在两个多月前刚完成了 B 轮融资。而该公司开发的全球首个 Bi-XDC 药物的 1 期临床数据也成功入选了今年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会的口头报告。本文中，就让我们跟随黄保华博士一起来了解他的新药开发梦想和创业故事，以及同宜医药所开发的 Bi-XDC 药物都有哪些独特之处和开发潜力。



图片来源：同宜医药提供，药明康德内容团队制作

### 从对医生的崇拜，到卖掉房子创业

与今天的很多年轻人一样，青春时期的黄保华也有自己的偶像。不同的是，他的偶像不是电

影明星，而是电影里下乡教“赤脚医生”为贫下中农治病的医学院毕业生。“上世纪 70 年代的时候，有一部轰动全国的电影——《春苗》，达式常饰演的方明医生帅呆了——有理想、有热情、有正义感、还专业。这部电影让我对医生这个职业产生了一种崇高的敬仰，觉得救死扶伤是一件特别伟大的事业，所以就特别希望自己以后也能帮助病人。”

1978 年，北京大学迎来了恢复高考后录取的第二批新生，黄保华就是其中之一，他读的是化学专业。在北京大学的七年时光，黄保华汲取了丰富的化学研究方面的知识，这为他后面从事新药研发奠定了坚实的基础。而在北大的学习也让黄保华意识到，在创新药研发方面，中国还处于萌芽阶段。自己要想获得进一步的成长，出国深造是最好的选择。1987 年，黄保华赴美读博，并选择了生物化学专业，“这个专业可以让让我从分子水平去了解生命，我觉得非常酷”。

为了能近距离地接触新药研发，黄保华在博士毕业后去了当时在雅培（Abbott）工作的 Stephen W. Fesik 博士（SAR-by-NMR 片段药物设计发明者）的实验室做博士后研究。期间他取得了许多研究成果，并在《自然》及其子刊上发表了多篇文章。不过，黄保华对自己取得的成绩并不满足，天生喜欢挑战的性格驱使他离开学术研究领域，进入了一家创新药开发新锐公司 Tularex（后被安进收购），并创办了该公司片段药物设计实验室。“这是一家以‘科学为本’的创新药公司，这里的历练让我对新药研发的全流程，尤其是早期研发有了更全面、系统地了解，同时也使我萌生了以后进行创业的想法。”黄保华说。

黄保华清醒地知道，创业并非易事，要想创业，仅有科学研究和新药开发方面的积累是不够的，他还要做更多的准备。因此，他再一次跳出了舒适区，选择去康奈尔大学攻读 MBA，以提升自己在商业方面的能力，并开拓视野。2005 年，因为出差，黄保华回到了中国。正是这次回国，让他做出了自己职业生涯上的一个重要决定。“在海外工作期间，我曾多次回国。而 2005 年的那次回国最让我触动，我看到并深深地感受到了中国生物医药行业所发生的前所未有的变化。所以，我做出了回国工作的决定。”黄保华表示。

2011 年是黄保华回到中国的第 5 个年头。这一年，创新药研发领域迎来了一个重大突破，全球首款第二代抗体偶联药物（ADC）Adcetris 获得美国 FDA 批准上市，该消息一出不仅轰动了整个新药研发行业，也引起了黄保华的格外关注。“ADC 被誉为‘魔法子弹’，Adcetris 的获批使‘魔法子弹’的概念第一次真正得到了证实。这让我瞬间想到，如果用 ADC 技术，许多不可成药的分子似乎都具有了成药性。这让我非常激动，同时也让我意识到创业的时机已到。”

也正是在那一年，黄保华成立了一家从事创新药研发的公司，这家公司正是同宜医药的前身。

“我不想随波逐流，想做源头创新，所以当时未能获得资本的支持。为了能够做自己想做的事情，我只好卖掉了位于上海的房子，来创业。如果单纯从挣钱的角度，我有很多的选择。但我内心一直非常清楚，我之前所做的所有努力和准备，都是在为自己的创业梦想做铺垫。我迟早会回到创新药研发领域，那才是真正属于我的天地。”黄保华神采飞扬地讲到。

虽然当时大家对 ADC 药物都报以很高的期待，但黄保华发现，ADC 在疾病治疗方面还有很长的路要走。“ADC 由抗体、连接子、有效载荷三部分组成，由于抗体亲水，连接子、有效载荷亲有机溶剂，所以把它们连接在一起后，稳定性大大降低。而且，ADC 毒性也不小。”他介绍道。黄保华是一个喜欢探索创新，追求挑战的人。ADC 的这些难题非但没有让他退缩，反而激起了他要解决这个问题的斗志：“在我看来，ADC 面临的这些挑战是制药行业的一个大障碍。虽然攻克这一挑战并非易事，但我还是决定一试，因为这对于新药研发和患者非常重要。”

### 成立同宜医药，开发 Bi-XDC 药物

面对 ADC 的上述挑战，到底该如何解决呢？此前有过药物设计经验的黄保华开始了自己的设想：“ADC 开发复杂的一个主要原因是它里面包含有大分子抗体。如果把其中的抗体换成小分子药物，就有望解决 ADC 工艺复杂、安全性不够好等问题。基于这一设想，我在全球范围内首次提出了双配体偶联药物 (Bi-XDC) 的概念，并实现了该项技术。为了能更好地推动 Bi-XDC 药物研发，我于 2016 年成立同宜医药，希望尽快将这一前沿技术转化为造福患者的良药。”

那么，究竟何谓 Bi-XDC 呢？据黄保华介绍，XDC 是各种偶联药物的统称，ADC 是 XDC 中的一种。同宜医药正在开发的 Bi-XDC 是一种新型的靶向偶联药物。在这类药物的设计中，可使用双配体将所需的药物有效载荷精准、有效地传递到特定细胞中。同时，由于将一个抗体换成了一对分子量小得多的配体组合，降低了对单个靶点的成药要求，使得 Bi-XDC 药物可选择的靶点也更多。此外，Bi-XDC 分子量更小（仅为 ADC 药物的 1/50），因而进入细胞更快，半衰期更短，药效和安全性也更好。在黄保华看来，“作为一类新型的偶联药物，Bi-XDC 在药代动力学上更像小分子，同时又达到了生物大分子精准靶向递送的目的，因此有望攻克 ADC 解决不了的问题。”

目前，同宜医药已开发了多款 Bi-XDC 候选药物。其中，CBP-1008 由优化过的特异靶向叶酸受体  $\alpha$  (FOLR1) /瞬时受体电位阳离子通道 6 蛋白 (TRPV6) 的双配体连接子系统、可酶裂解的三功能连接子，以及作为载药的细胞毒素 MMAE 三部分组成，它同时靶向两种在癌症中过表达的受体 FOLR1 和 TRPV6，拟开发治疗乳腺癌、卵巢癌。在 2022 年的 ASCO 年会上，研究人员口头报告了 CBP-1008 的 1 期临床结果。数据显示，该药安全性良好，并且在 FOLR1/TRPV6 受体高表达的患

者中抗肿瘤效果明显，尤其是在铂耐药卵巢癌患者中疗效显著。“从 2011 年我设想 Bi-XDC 至今已过去了 10 年，CBP-1008 在 1 期临床中的积极数据使这类药物首次在人体中得到了概念性验证，具有十分重要的意义。”黄保华激动地说道。

此外，同宜医药开发的 Bi-XDC 药物 CBP-1018 也正在作为单药治疗开展 1 期临床试验。该药同时靶向 FOLR1 和 PSMA 两个受体，是中国境内首个自主研发的靶向 PSMA 的偶联药物，拟开发治疗前列腺癌、肺癌等。而为了进一步提高 Bi-XDC 药物的疗效，同宜医药目前已开发了第二代 Bi-XDC 药物。据黄保华介绍，“第二代 Bi-XDC 技术改进了三功能连接子和载药的设计。连接子在血浆中的稳定性更好，更适合小分子量的偶联药物，同时连接反应的效率更好。与第一代 Bi-XDC 药物相比，该公司开发的第二代 Bi-XDC 药物 CBP-1019 的给药窗口要大的多，该药即将申报临床。”

值得一提的是，除了 Bi-XDC，同宜医药还开发了另外两个技术平台：一个是针对新型蛋白降解靶向嵌合体（Proteolysis-Targeting Chimeras）的递送技术，该技术利用双配体系统高效、主动且精准递送蛋白降解靶向嵌合体到特定细胞中，极大地提高这类药物的成药性；另一个为慢性病技术平台，该技术可通过靶向配体达到递送药物分子到特定器官组织，有潜力同时提高慢病药物的疗效和安全性。

做创新药开发本不容易，而做源头创新更是难上加难。在黄保华看来，Bi-XDC 的开发一直面临很多挑：“我们是 Bi-XDC 的开路者，没有经验可以借鉴，因此在药物的科学基础、药物的设计与开发、临床试验的开展等各方面，我们都要比开发其它药物做更多的努力、准备和探索，经历更多的挫折。”

面对这些挑战，黄保华认为需要全行业的合作和共同努力来解决。从同宜医药的角度，他们希望能在两个维度与行业的伙伴建立合作：“纵向维度，我们希望与大公司在产品的后期临床开发、商业化方面建立合作，加速产品的上市和全球化进度；横向维度，公司希望能够与其它创新技术公司或科研院所在药物的早期研发方面建立合作，将我们的技术拓展应用到更多的疾病领域。”

谈及 Bi-XDC 药物的潜力和未来，黄保华充满信心地表示：“Bi-XDC 有望从根本上改变药物的设计规则，赋予传统上不具靶向性的药物精准的靶向能力，将原本不可成药的化合物变成药物，开辟新药研发的新时代。如果开发成功，它将给药物研发和疾病治疗带来变革性的突破。”

（本文于 2022-10-24 发表于医药观澜微信公众号）

## 另辟蹊径，全新策略能否突破实体瘤细胞治疗挑战？ | 专访易慕峰 CEO 孙敏敏博士

众所周知，由于缺乏特异性抗原靶标、肿瘤异质性、免疫抑制微环境等原因，CAR-T 疗法在实体瘤治疗中的效果并不理想。为此，全球多家生物医药公司正在探索不同解决方案，致力于实体瘤免疫细胞治疗药物开发的新锐公司易慕峰也是其中之一。据悉，该公司在全球范围内首次提出“化实体瘤为血液瘤”的“降维打击”策略，即通过传统手术或介入等方式解决实体可见的肿瘤，同时利用细胞疗法清除微小病灶和循环肿瘤细胞（CTC）。

“CTC 是肿瘤转移和复发的主要种子。对于医生而言，实体可见的肿瘤并不可怕，完全可以靠手术、消融等手段去解决。可怕的是由 CTC 引起的肿瘤转移，这才是最终导致患者死亡的主要原因。如果能将肿瘤细胞控制在一定范围内，患者完全可以带瘤长期生存。”在近日接受药明康德内容团队专访时，易慕峰创始人兼首席执行官（CEO）孙敏敏博士解释了“降维打击”治疗实体瘤背后的科学依据。

孙敏敏博士拥有 10 多年药品研发项目管理和药政法规注册管理经验，8 年创业型生物医药公司管理经验。在创立易慕峰以前，她曾参与和推动了中国首款 CAR-T 细胞治疗产品的产业化申报。抱着治愈实体瘤的期望，孙敏敏博士于 2020 年 9 月再出发，与一群志同道合的伙伴创建了易慕峰。尽管创业以来她也曾在融资、产品开发等方面遇到诸多挑战，但孙敏敏博士甘之如饴，用她的话来说就是“人生道路要自己来导演，才能创造更多的精彩。”



图片来源：易慕峰提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：请问易慕峰成立两年以来，取得了哪些关键进展？尤其在产品开发上有哪些好消息可以分享？**

**孙敏敏博士：**这两年最让我们激动和开心的，是验证了 2020 年创办易慕峰时就制定的核心策略——“化实体瘤为血液瘤”，从而突破细胞疗法在实体瘤治疗中的瓶颈。围绕这个策略，我们率先选择 EpCAM 这个靶点开发 CAR-T 产品 IMC001，然后快速验证并推进到研究者发起的临床试验（IIT）。目前看到的临床数据初步验证了我们的策略，在经过三线以上化疗/靶向药物治疗失败的末线胃癌患者中，IMC001 一次给药（单药治疗，无桥接治疗）的疾病控制率达到 100%，已完成疗效评价的 4 例患者中有 2 例得到部分缓解（PR），ORR 达到 50%。其中，1 例患者在接受治疗后 40 周靶病灶仍然持续缩小，并显示非靶病灶的持续缓解，如腹水消失、盆腔积液减少、肿瘤标志物 CA125 和 CEA 降至正常水平等。此外，患者接受治疗后 CTC 明显降低并维持在检测线下。

目前，易慕峰在研管线包含 10 余款产品，包括自体 CAR-T 产品、表达特异性抗原的基因修饰的 DC（树突状细胞）产品及 iPSC 来源的通用型 CAR-T 产品。除了 IMC001，公司靶向 Claudin 18.2 的自体 CAR-T 产品 IMC002 还获得了美国 FDA 授予治疗胃癌的孤儿药资格，即将在今年完成中美 IND 申报。此外，围绕“化实体瘤为血液瘤”的策略，易慕峰还打造了多个创新的专有技术平台，有望解决产品安全性问题（如中靶脱瘤毒性），使 CAR-T 不可成药的靶点可成药，进一步提高产品的有效性（如对抗肿瘤异质性）。

**药明康德内容团队：易慕峰的产品开发策略是“化实体瘤为血液瘤”，能否介绍下该策略的科学背景，以及贵公司将如何实现这一转化？**

**孙敏敏博士：**“化实体瘤为血液瘤”策略的提出，源自易慕峰创办初期举办的一场由科学家、医生和产业精英共同参与的头脑风暴。从医生的角度来看，实体可见的肿瘤并不可怕，患者最终死亡的原因是肿瘤的复发和转移。如果病人能够控制住复发和转移，那么实现带瘤长期生存并不是难事。所以，治疗实体瘤的黄金有效性指标是总生存期（OS），即长期的生存率。借鉴细胞疗法在血液瘤中的治疗经验，我们提出“化实体瘤为血液瘤”的联合治疗方案，即利用手术、介入、消融等手段清除实体肿瘤，使用 CAR-T 产品等细胞治疗清除 CTC 和微小病灶，两者结合实现“1+1>2”的临床效果。

以 IMC001 为例，其靶点 EpCAM 是 CTC 的生物标志物，它在消化道肿瘤的转移灶和原位灶中均高表达，因此 IMC001 能够很好地切断肿瘤的复发和转移，让病人存活时间更长。临床数据还显示，患者在只接受细胞治疗的情况下，可测量靶病灶就有明显缩小，获得部分缓解的病例靶病灶

均缩小 30%以上。未来，如果结合更多联合治疗方案，那么实体瘤患者将获得更好的治疗效果，比如末线病人的存活时间从 3~6 个月延长至 3~6 年，这就是很大的突破。为病人带来长期的生存获益，也是易慕峰创办的愿景。

**药明康德内容团队：实现“化实体瘤为血液瘤”，您认为最大的挑战在哪里？潜在的解决方案有哪些？**

**孙敏敏博士：**最大的挑战在于如何找到更多合适的 CTC 靶点。EpCAM 是一个非常难得的靶点，它在正常组织中表达水平较低，但高表达于 CTC、消化道肿瘤原位灶和转移灶的表面。如果要将管线扩展至更广泛的适应症，需要进一步研究其它肿瘤的 CTC 特征，这也是当下行业面临的一个难点。目前，包括易慕峰在内行业多方都在努力提升 CTC 检测的技术手段，比如怎样把 CTC 分离出来进行单细胞测序，如何在体外培养出大量的 CTC 细胞，进而找到更多 CTC 的生物标志物和靶点。

**药明康德内容团队：据了解，易慕峰首款在研产品 IMC001 的 IIT 研究结果入选 2022 ESMO 大会口头报告，能否分享下这款产品 and 这项研究有哪些亮点和优势？**

**孙敏敏博士：**这是一项针对晚期胃癌和结直肠癌开展的研究者发起的临床试验（IIT），其亮点和优势在于：首先，IMC001 是首个将 EpCAM 作为 CAR-T 靶点并且获得临床试验数据的产品；其次，这也是率先在“化实体瘤为血液瘤”策略下进行的 CAR-T 产品临床试验；第三，利用易慕峰建立的 CTC 检测平台，可以看到基线 CTC 较高的病人在接受治疗后，CTC 维持在检测线水平以下；其四，初步的临床试验数据显示了 IMC001 的安全性和有效性都很不错。在 IIT 研究中取得的结果，也让我们有信心进行下一步的临床开发计划。目前，IMC001 处于 3+3 的剂量爬坡阶段，第二阶段我们还会结合消融或手术，实现更有效的肿瘤控制和 CTC 清除，从而让患者获得长期生存获益。

**药明康德内容团队：未来 3~5 年，您对易慕峰有怎样的发展规划和期待？预期会取得哪些里程碑进展？**

**孙敏敏博士：**我们的期待是，大概在 2025 年~2027 年预期有：1) 一款产品获批上市；2) 采取逐步递进迭代的策略拓展在研管线，并陆续有更多产品逐渐进入到临床研究阶段；3) 公司进入 IPO 阶段；4) 建立更多的创新技术平台以推进管线；5) 展开全方位和国际化的 BD 战略合作等。怀着“众擎举易、同心执慕、勇攀高峰”的心愿，易慕峰也希望集合众人力量做正确而有意

义的事情，一起突破实体瘤治疗的高峰。

**药明康德内容团队：您如何看待细胞疗法在实体瘤领域的未来潜力和发展趋势？**

**孙敏敏博士：**所谓做一行、爱一行、信一行，实体瘤有巨大的临床需求，无数的患者在呼唤我们，这是刚需，我也相信细胞治疗产品在未来将迎来爆发性增长。如果把小分子比喻成自行车，蛋白药物就像摩托车，细胞疗法就像汽车，再往后还会有各种新能源、自动化、智能化等技术出现。当下，细胞疗法正处于自萌芽发展期向快速发展期的爬坡阶段。从长远来看的话，细胞疗法在疾病治疗中会成为更加重要的手段。据我们了解，医生眼中的细胞治疗药物属于绿色疗法，作用较为温和，细胞因子释放综合征（CRS）可控，病人接受治疗后并没有那么痛苦，有望化解一些化疗药物“杀敌一千，自损八百”的难题。

**药明康德内容团队：您如何看待合作在生物医药创新生态中的作用和影响？您认为，行业应该如何构建和加速合作，来促进细胞疗法的开发，造福病患？**

**孙敏敏博士：**合作共赢是必经之路，尤其是在经济环境并不友好的背景下，以合作共赢的方式开发产品会更加靠谱。例如，药企与医生合作开展的 IIT 研究，能让企业以较低的成本进行更多的临床研究探索。对于药品开发而言，前期药学开发、结构创新或靶点验证只是一方面，更重要的是临床开发。临床选对合适的适应症、生物标志物和病人，以及做更多转化医学研究，从而反向指导药品工艺开发和临床试验方案设计，这些都是非常重要的。所以，易慕峰与医院之间的合作非常紧密。要构建和加速合作，不仅需要药企、CRO、CDMO 等寻找各自的差异化优势，而且离不开政策的引导和资本的导向，最终才会有健康的行业发展。

**药明康德内容团队：如果我们 10 年后再次共同讨论这个行业的发展，您认为我们会谈论哪些话题或已经取得的成果？**

**孙敏敏博士：**可能会有以下几点：1) 多款治疗实体瘤的细胞疗法获批上市；2) 公众对细胞疗法的可支付能力大大提高；3) 细胞疗法逐步替代传统的小分子化疗药物；4) 很多公司会考虑转型进入到生物医药行业；5) 细胞疗法在肿瘤之外的其它适应症上也取得突破性进展，包括治疗自身免疫性疾病、抗感染、抗免疫排斥等，甚至抗衰老。也许那时候，我们会探讨怎么轻松活到 120 岁的话题。

**药明康德内容团队：最后，作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**孙敏敏博士：**第一，坚持走自己差异化的道路，给患者带来真正有价值且能够使他们长期生存获益的产品；第二，目前行业面临的资本寒冬和经济衰退是阵痛，终会过去，希望大家可以抱团取暖，以更多创新的方式合作共赢。当下，生物医药领域仍然存在巨大未被满足的需求，我也相信行业会持续的健康发展。

（本文于 2022-10-18 发表于医药观澜微信公众号）

## 单一疗法便能覆盖多种癌症抗原，“全能型”肿瘤 NK 细胞疗法是如何诞生的

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Mark Frohlich 博士是 Indapta Therapeutics 公司的首席执行官，今年早些时候，Indapta 公司获得了超过 5000 万美元的 A 轮融资，推动其开发同种异体自然杀伤细胞（NK 细胞）疗法的新方法，这是一种针对癌症的新一代细胞疗法。Indapta 公司专注于一种天然存在的高效 NK 细胞，即所谓的 G-NK 细胞，Indapta 的目标是将这些细胞与抗体药物结合使用，以提高抗体疗法在多种癌症中的细胞毒性。



**药明康德内容部：**对 Indapta 来说，今年是很重要的一年，祝贺贵公司的 A 轮融资取得成功！对于下一代的肿瘤免疫疗法来说，您认为目前的治疗干预，或者说目前新型治疗方式面临着哪些挑战？

**Frohlich 博士：**我的职业生涯主要集中在为癌症患者开发细胞疗法，最早是在 Xcyte Therapies 公司，然后到了 Dendreon 公司和 Juno 公司，现在我就职于 Indapta。Provenge 疗法被批准用于治疗前列腺癌、以及 CD19 CAR-T 疗法获批用于治疗白血病和淋巴瘤都是令人兴奋的进展，这验证了细胞疗法的前景。但重大的挑战仍然存在，首先，自体疗法的资源密集度和生产成本太高。第二，它们的自体性质限制了它们的使用，它们不能被用于治疗那些来不及等待疗法被生产出来的患者。第三，自体 CAR 疗法的毒性导致了患者病发和死亡，限制了符合该疗法治疗的患者群体。最后，在目前获批的疗法中，每一种细胞疗法只能针对一种癌症抗原。然而癌症抗原表达有着固有异质性，尤其是在面临选择性压力时，这促成了肿瘤的难治性或复发。

**药明康德内容部：Indapta 应对这些挑战的新方法是什么？它与现有的方法相比有什么不同？**

**Frohlich 博士：**Indapta 的 NK 细胞平台是基于一类强效的 NK 细胞亚群——G-NK 细胞的发现。G-NK 细胞存在于被巨细胞病毒感染的个体中，这些细胞经历了表观遗传学的变化，比如几个基因被持续地上调或下调。由于这些变化，G-NK 细胞比传统的 NK 细胞分泌更多的细胞因子和细胞溶解酶，并且在介导 ADCC（抗体依赖性细胞毒性）方面具有极强的效力。基于对传统 NK 细胞的临床前基准测试，Indapta 相信 G-NK 细胞有望成为一种“best-in-class”的 NK 细胞疗法，特别是当它与单克隆抗体或先天免疫双特异性衔接分子等靶向疗法联合使用。鉴于其他 NK 细胞疗法的临床数据非常令人鼓舞，我们预计 G-NK 细胞将成为一种高度安全、有效且性价比高的“现货型”癌症疗法。此外，通过给 G-NK 细胞装上 CAR 等靶向分子，然后与单克隆抗体相结合以实现 ADCC，我们可以靶向多种癌症抗原并解决肿瘤异质性问题。

**药明康德内容部：未来 Indapta 将如何发展这些 G-NK 细胞疗法，请您谈谈关键的里程碑是什么？您预计在实现新疗法的全部潜力方面还有哪些关键的挑战？**

**Frohlich 博士：**我们预计将在 2023 年上半年启动我们的第一个临床试验。该试验将涉及单药剂量递增，并且纳入淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者，随后我们将结合利妥昔单抗和达雷妥尤单抗联合治疗方案进行专病队列研究。基于其他 NK 细胞疗法在血液系统恶性肿瘤中的临床数据，我们对于展示 G-NK 细胞疗法临床活性的前景感到十分鼓舞。当我们完成临床概念验证时，我们将 G-NK 细胞疗法与众多已获批的 IgG1 抗体（包括抗体偶联药物）相结合，共同应对实体瘤的挑战。我们预计，实体瘤的治疗可能需要对细胞进行改造以靶向更多的抗原，并且表达有效载荷（payloads）来调控肿瘤微环境。

**药明康德内容部：随着诸多新型治疗方式进入临床并逐渐走近患者，在您看来，到 2030 年美国 FDA 新批准的疗法类型将与目前的疗法相似或有所不同？**

**Frohlich 博士：**我预计，未来十年的监管审批将更多地涉及到多重靶点以及解决多种癌症通路的机制，以此来克服免疫抑制性肿瘤微环境，这可以通过向病人提供联合治疗药物来实现。然而，使用细胞作为治疗手段的好处之一是可以将多种有效载荷设计到细胞中。这将使单一的疗法便能提供治疗所需要的“多管齐下”，以解决实体瘤的挑战并提供治疗功效。

**药明康德内容部：您在开发细胞免疫疗法以治疗癌症方面拥有超过 25 年的经验。您**

### 对领域内哪些即将到来的突破最感兴趣？

**Frohlich 博士：**从我的职业生涯起步以来，肿瘤药物领域发展过程中最令人激动和欣慰的趋势之一是创新速度的加快。当我在接受肿瘤学科研训练时，彼时我们缺乏解析癌症复杂性的测序和大数据工具，临床研究主要涉及到混合、搭配毒性化疗药品，以期将患者的生命延长几周或几个月。现阶段治疗的标准已经大大提高，使我感到鼓舞的是，当前创新的速度将继续带来更高的药物获批率，并最终降低成本。目前肿瘤护理的大部分花费包括控制疾病的进展以及与治疗方式相关的毒性，当我们开发出更安全的药物并开始治愈更多的病人之时，癌症护理的成本应该会开始降低。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见！**

（本文于 2022-10-08 发表于药明康德微信公众号）

## 半年内连获两轮融资，这家新锐如何攻坚核药“硬骨头”？ | 专访辐联医药 CEO 孙沛淇先生

作为曾经的癌症治疗“三大支柱”之一，放疗在医学领域有着重要的地位。而随着技术的革新，放疗这一“古老”的工具正在一种新药治疗类型上彰显新的生命力，即放射性药物治疗。过去十年，这一领域正在迎来迅猛发展，尤其是以放射性核素偶联药物（RDC）为代表的创新分子类型不断涌现。

与此同时，不少开发放射性药物的新锐公司逐渐亮相，其中就包括了成立于 2021 年的辐联医药。在不到半年时间里，辐联医药先后获得由成为资本和革锐创投联合领投的 1000 万美元种子轮融资，以及由红杉中国领投，楹联健康基金、佳辰资本、辰德资本和昆仑资本跟投的近 2.5 亿人民币 A 轮融资。

那么，辐联医药为何能受到投资机构的青睐？放射性药物在治疗肿瘤方面有何潜力？未来，这一领域预期将迎来哪些发展？带着这些问题，我们近期专访了辐联医药联合创始人、董事会主席兼首席执行官孙沛淇先生。孙沛淇先生在生物技术领域拥有丰富经验，他曾作为联合创始人和首席执行官联合创立了硅康医药，这是一家以计算机驱动新药研发的公司，于 2021 年被 Roivant Sciences 以 20 亿美元收购。



图片来源：辐联医药提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：能否介绍下辐联医药创立的背景和契机？以及是什么促使您和团队做出成立辐联医药的决定？**

**孙沛淇先生：**辐联医药在做的“核药”其实是指含有放射性核素、供医学诊断和治疗的一种特殊药物。由于具有放射性，核药往往会涉及辐射剂量学、放射生物学、放射化学、物理学、医学以及药学等多个专业，属于多学科交叉领域。核药的研发也需要多领域的科学家以及跨领域的专业人才共同合作来进行。

我很早就开始关注这一领域，并且一直坚信核药在诊断、治疗肿瘤方面有着极大潜力。于我个人而言，我非常喜欢不同学科的“交叉”领域，例如我早前关注的 AI 制药领域。在这样的前提下，2021 年我遇到了丁航海博士和黄仲廉博士，他们两位在放射性同位素及生物技术领域有着专业背景和丰富经验，同时在发展核药方面有极强的使命感，而我又能发挥在管理和创业经验方面的优势，所以我们一拍即合，共同创立了辐联医药。我们希望辐联医药能够完成这样的使命：打破核药的技术壁垒，与行业的先驱一起将核药发展壮大，最终为肿瘤患者提供全新的治疗方案。

**药明康德内容团队：**辐联医药在创立之初，为何会聚焦放射性药物研发？您关注到该领域近几年有哪些重大突破性研究进展？

**孙沛淇先生：**我们知道，放射性同位素从上世纪就开始应用到临床，其中以 RDC 为代表的靶向放射性药物也已经有几十年的历史。但由于当时的理论、技术、供应都比较薄弱，这个领域的发展一直处于不温不火的状态。近年来，由于具有特异性的肿瘤相关靶点逐渐被发现，以及放射化学的进步等原因，靶向放射性药物逐渐在肿瘤的诊断及治疗方面发挥出潜力，这一领域也迎来因此迎来“复兴”。尤其是 2013 年，美国 FDA 批准靶向放射性药物 Xofigo 上市，它的显著疗效及成功获批燃起了研究人员对该类药物的开发热情。

靶向放射性药物是通过将放射性核素连接在具有靶向性的载体上，将作用距离很短的放射性药物递送到肿瘤中并杀死肿瘤。这种疗法有多重优势。首先，研究人员可以通过成像来计算影响疗效和安全性的用药剂量，同时利用同一配体可分别开发针对特定靶点的诊断和治疗产品，构建肿瘤诊断-治疗-疗效评估闭环。这是核药独特的“诊疗一体化”优势，而个性化和精准治疗一定是未来的医学发展趋势。第二点，我们也看到，整个核药领域的发展面临的最大限制因素是放射性同位素的生产和供应。也正是看到了这个机会，我们认为辐联医药能够补充这部分欠缺，推动这一领域向前发展。

从全球范围来看，不少全球性药企也在投入这一领域，比如诺华（Novartis）2017 年以 39 亿美元收购放射性药物公司 Advanced Accelerator Applications；拜耳（Bayer）去年宣布收购放射配体疗法公司 Noria Therapeutics 和 PSMA Therapeutics。今年 3 月，诺华靶向前列腺特异性

膜抗原（PSMA）的放射性药物 Pluvicto 获 FDA 批准治疗前列腺癌，为 PSMA 阳性转移性去势抵抗性前列腺癌提供了一个全新的治疗方案，也标志着核药领域的又一个重大进展。从临床数据来看，Pluvicto 将患者死亡风险降低 38%，将患者出现放射学疾病进展或死亡的风险降低 60%，这是非常亮眼的数字。

**药明康德内容团队：辐联医药在不到半年时间里接连获得两轮融资，您认为该公司获得投资机构认可的原因有哪些？**

**孙沛淇先生：**最关键的原因有两点。第一点，我们愿意啃核药领域的“硬骨头”。核药的发展有一个非常大的制约因素，决定其未来发展的关键——即放射性同位素的生产和供应。由于当前生产技术的局限性，现有放射性核素的市场供应无法成规模，尤其是依赖于核裂变反应堆生产的新一代的放射性同位素，甚至无法满足基本的临床试验需求。以铯 225（<sup>225</sup>Ac）为例，它的需求和供应比保守估计为 50 : 1，相关产品管线甚少能走到临床 3 期阶段。从物流角度，放射性核素存在半衰期，从几个小时到 10 天不等，那么在大型临床研究或商业化期间，我们需要将核药在精准的时间里运送到全球上百上千个医院里，或者数量更庞大的患者手中，保证药物进入患者身体的时候，放射性同位素还具有肿瘤杀伤能力。这就需要相关公司对物流的时效性、精准性有严格的把控。

正是看到了这些痛点，辐联医药应用前沿的加速器技术来代替核裂变反应堆，这是目前放射性同位素生产领域壁垒最高的技术之一，加速器技术能够很大程度上满足我们的研发、临床和商业化需求。此外，辐联医药建设了自己的全球化的供应链，使我们可以有针对性地设置物流运输线路，保证药物及时送达医院和患者手中。无论是加速器技术还是整个供应链，都不是简单的硬件投入，而是整个核物理工程的全盘考量。我们相信，只有下决心啃这块“硬骨头”，才能吸引最优秀的人才加入，推动这个领域真正向前发展。在这方面，投资机构的理念与我们非常契合。

第二点，辐联医药拥有国际化的布局和出海的能力。辐联医药自成立伊始，就不仅仅把中国市场作为唯一的战略目标，还对辐联医药在全球的研发、临床研究和供应进行了布局。目前，辐联医药有超过 30% 的人常驻比利时。就在今年 8 月，辐联医药任命了 James McCarter 博士作为我们欧洲团队的副总裁、放射性同位素研究负责人；我们还有一位首席医学官（CMO）即将到任，他会带领我们海外团队的临床开发。

全球化的布局，使得辐联医药能够利用不同国家和地区的优势加速核药开发，例如比利时在核素生产和供应方面的优势，德国在核药临床研究方面的政策优势，以及中国在纳米抗体和多肽

研发方面的优势等。通过博采众长，辐联医药有信心将创新放射性药物尽快提供给全球有需要的患者，我相信这也是投资机构看好辐联医药的重要原因。

**药明康德内容团队：从整个行业来说，放射性治疗药物研发领域面临哪些挑战？辐联医药的新技术、新方法有助于解决这些挑战吗？**

**孙沛淇先生：**正如我刚才所说，首先是生产和供应两方面的挑战，这两个方面制约着核药领域的临床研究和商业化。放射性药物进入人体后，可以通过核医学设备检测放射性药物释放的辐射，来检测到体内无法直观看到的病灶的位置和状态。因为放射性药物具有半衰期，会在一定时间内渐渐“消失”，这对于放射性药物的生产条件和全球物流时效把控都非常有挑战性。

其次是研发的挑战。如何精准地将治疗性放射性同位素递送到需要治疗的肿瘤上，而不破坏其他表达相同靶点的健康组织，配体和偶联剂的设计是关键。辐联医药目前正在探索对放射性药物连接子的改造，以及对纳米抗体、多肽等多种靶向性前体进行一系列研发工作。

**药明康德内容团队：您认为全球放射性药物治疗在未来 5~10 年会有怎样的发展趋势和治疗格局？届时辐联医药预期会发展到什么阶段？**

**孙沛淇先生：**我个人一直坚信，核药还可以发挥更大的潜力，其前提是供应链和生产的问题得以解决。因为核药是一个交叉学科领域，我一直坚信不同学科融合的威力和潜力。另外，癌症依然是全球最受关注的疾病领域之一，而核药在肿瘤诊疗一体化方面还有很大的发展空间。

未来 5~10 年，我们希望看到核药在一些无药可救的疾病中展现它真正的“威力”，且针对更多肿瘤类型有更亮眼的数据出现。同时我希望靶向放射性疗法不再是一个“小众”领域，而是像抗体偶联药物（ADC）一样被广泛关注。届时，我希望辐联医药能够成为这个领域“开拓者”的角色，成长为拥有放射性配体研发、生产和商业化的全产业链核药公司。

**药明康德内容团队：您如何看待放射性药物当前的行业发展环境？您对未来几年的预判是什么？**

**孙沛淇先生：**核医学行业有明显的高壁垒属性，专业人员较为稀缺。可喜的是，随着近些年交叉领域学科的发展，越来越多的跨领域科学家投身于放射性药物研发和生产上。且随着更多的放射性药物面世，这个行业正在逐渐走向成熟。这几年，中国也针对核药出台了相关政策和规划，可见对发展核药的信心和决心。我相信在各种利好因素的影响下，一些创新药公司会把更多时间放在核药的科学研究和应用上，去探索如何创新，如何解决该领域的痛点。

**药明康德内容团队：**最后，作为创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？

**孙沛淇先生：**在生命科学迅猛发展的今天，作为这个领域的创业者，能够在中国医药的发展大潮中施展拳脚，我认为是一件幸运的事情。我希望辐联医药和全球同处核药研发领域的公司一起发力，共同将核药的潜力充分发掘出来，并能够探索至科技的“无人之境”，最终造福病患。

（本文于 2022-10-07 发表于医药观澜微信公众号）

## 拓领博泰创始人尹航教授：加速实验室成果转化，开发全新机制自身免疫疾病药物

“我们经常说，要做有组织的科研，解决实际中的问题。创立拓领博泰的初衷正是希望把实验室的科研成果转化为解决患者临床需求的治疗产品。”拓领博泰创始人尹航教授近日接受药明康德内容团队专访时如是说。

尹航教授于 2018-2022 年期间担任清华大学药学院副院长。他本科和研究生分别毕业于北京大学和耶鲁大学，后在宾夕法尼亚大学医学院从事博士后研究工作，曾任科罗拉多大学化学和生物化学系终身教授。在过去近 20 年的岁月里，尹航教授及其团队深耕免疫调控机制及药物研究，曾在海内外荣获众多奖项，更有相关创新成果成功“license-out”给医药企业。

2020 年，在尹航教授带领下，一家专注自身免疫疾病新药研发的公司——北京拓领博泰生物科技有限公司（简称“拓领博泰”）扬帆起航。自成立以来，拓领博泰以 Toll 样受体天然免疫调控为技术核心，研发了多个创新机理的免疫调控候选药物，其中首款小分子新药已启动临床申报。同时，该公司还先后完成累计近两亿元的天使轮和 A 轮融资。在本次访谈中，尹航教授将分享他对于自身免疫疾病领域科学进展、创业，以及产学研合作等话题的精彩观点。



图片来源：拓领博泰提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：在自身免疫疾病药物开发领域，您认为拓领博泰有哪些差异化优势？**

**尹航教授：**拓领博泰的差异化优势之一，是采用独创性的作用机理来治疗自身免疫疾病。众

所周知，自免疾病是由过分激活的免疫系统对自身细胞攻击造成的，以往的治疗策略通常是把打开的炎症“大门”关上。但我们团队在多年积累中，找到了一把可以锁住炎症“大门”的小分子“钥匙”，即通过锁住 Toll 样受体的静息态起到抑制炎症的作用。Toll 样受体最早于 1998 年由德国科学家发现，Toll 在德语里代表“amazing”的意思，因为它在天然免疫中起到重要作用，能够识别广泛的病原体并激活免疫反应。2011 年，在 Toll 样受体上做出突出贡献的两位科学家已获得当年诺贝尔生理学或医学奖。基于锁定 Toll 样受体静息态开发小分子药物是一种完全不同于传统治疗策略的创新机理。

第二个差异化优势体现在产品对特定病原体的高选择性上。Toll 样受体属于模式识别受体（PRR），是一组蛋白家族的统称。它们的工作简单来说就是通过细胞壁成分来判断是否有外来物种入侵人体，进而指导免疫系统的反应。不同的 Toll 样受体就像一根根“天线”，可以感知不同病原体相关的分子模式。但这些“天线”的准确性并不高，就好像既能够接收这个“电台”，也能够接收另一个“电台”，这会造成一些副作用和潜在的脱靶效应。2007 年以来，我们课题组围绕 Toll 样受体深入研究，并通过高通量的平行筛选 10 种不同的 Toll 样受体，发展特异性、精准靶向的小分子候选药物。其中，靶向 Toll 样受体 1/2、3、5、8 的分子在全球范围均属于首先报道。

除了高选择性，拓领博泰开发的这些 Toll 样受体小分子调剂剂还有着成药性高和开发性强的特点，并已在不同动物模型中验证了安全性和有效性。相比大分子生物制剂，这些产品还具有口服便利性和生产成本低等小分子新药的传统优势。

**药明康德内容团队：在您看来，当前自身免疫疾病临床治疗中面临的最大挑战是什么？**

**尹航教授：**最大的挑战之一就是科学界对自身免疫疾病的发病机理不够了解，临床上缺乏有效手段对疾病进行精准诊断和分型。大到类风湿关节炎，小到粉刺，都可能由自身免疫失衡引起。常常有患者会问，为何自己不抽烟、不喝酒、没有家族遗传史等也会得病。这很难回答。相较于癌症，自免疾病在发病机理、精准分型、诊断和治疗等各方面都存在一定差距。这需要进一步完善从基础科研到临床研发的整个产业链条。

另一大挑战是，自免疾病现有药物不能起到很好的治疗效果，临床上也很难对不同药物的治疗效果进行有效预测，相当于处于“盲人摸象”阶段。比如 TNF- $\alpha$  抑制剂在中国人群的响应率不足 50%。虽然近年来不断有创新药涌现，如靶向 JAK、TYK2、白细胞介素等抑制剂诞生，但患者总

体响应率仍然较低。这也说明现有作用机理的药物还远远满足不了患者的临床需求，需要发展全新作用机理的新药，与现有治疗方案有效互补，从而提高响应率和疗效。

**药明康德内容团队：能否分享下，拓领博泰在自身免疫疾病领域的开发策略？以及贵公司目前都取得了哪些主要研究进展？**

**尹航教授：**团队基于在免疫调控领域将近 20 年的早期科研成果进行临床转化，并选择在 Toll 样受体小分子新药上进一步深耕。目前，团队已经针对 10 种不同的 Toll 样受体开发特异性小分子，以治疗不同的自身免疫疾病，如类风湿关节炎、红斑狼疮、硬皮病、病毒感染、干燥综合征等。其中，我们非常关注一些与 Toll 样受体有独特关联性并且存在迫切临床需求的罕见病，如成人斯蒂尔病（AOSD）等。

在具体的分子类型上，拓领博泰在研产品包含 Toll 样受体抑制剂和激动剂。健康的免疫系统其实是一个“阴阳平衡”的体系。从药物角度，就是要通过化学手段进行细微调控来维持免疫平衡。刚刚提到，Toll 样受体在人体自身防卫机制中起到重要作用。基于此开发的激活剂能够促进 Toll 样受体的自身防卫作用，用于抗病毒和抗肿瘤等；抑制剂则可以防止 Toll 样受体的过度激活，用于治疗败血症和自免疾病等。

目前，拓领博泰的首个小分子新药 TollB-001 已启动临床申报工作，有望在今年进入临床开发阶段。这是一款靶向 Toll 样受体 8 的小分子，可以在类风湿关节炎中起到调节作用。该分子在细胞水平的活性可以达到~pM 级别，具有活性强、机理清晰、特异性强等优势，并在体内外一系列模型中展现出较好疗效和安全性。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？就您所在的自身免疫疾病领域，您认为合作主要体现在哪些方面？**

**尹航教授：**新药研发其实是一个复杂的过程，从对疾病基本的生物学理解，到实验室研究，再到临床转换以及产业化，这个过程需要政策扶持、资本支持、人才投入等。中间只要有一个薄弱环节，对于新药研发这种高技术含量和高附加值的产业都有极大限制。正因如此，整个创新药产业链的各环节都需要合作，以共同推动从实验室发现到临床药物的发展。

其中，横向合作和纵向合作都是创新药合作的重要组成部分。比如在纵向合作中，成熟的风险投资能够促进更多高校老师和科学家创业，加速更多科研成果转化。再如在横向合作中，前段时间拓领博泰与百度飞桨螺旋桨（PaddleHelix）生物计算平台达成合作，双方将各自的专长和优

势应用到项目研发中，以加速创新药的开发。

**药明康德内容团队：您预期，未来十年，自身免疫疾病领域有望迎来哪些关键里程碑？**

**尹航教授：**首先，自免疾病领域会有各种创新药物层出不穷，包括生物制剂、小分子药物和其它创新疗法。2021年，Nature Reviews Immunology 杂志曾推出过去20年中免疫学20项标志性进展，包括陈志坚教授研究的cGAS-STING通路调控，邵峰教授研究的细胞焦亡机制等。这些发现促进了靶向全新机理的新药开发，有望进一步提升自免疾病治疗药物的临床响应率和治疗效果。

其次，自免疾病领域在诊断和分型上会迎来突破。随着科学界对病理越来越了解，诊断指标的个性化和精准化，以及测试手段等创新技术的发展，人们可以在诊断过程中取得更明确和更丰富的信息，从而制定更好的药物治疗策略。相应的，临床上对于各种自免患者的治疗方案也会更个性化和精准化。

**药明康德内容团队：是什么促使您从科学界迈入产业界，并做出创业的决定？**

**尹航教授：**创业于我而言，并不是一开始就有非常明确的想法，更多是一个自然而然、水到渠成的过程。最初，我们在实验室里开展免疫调控相关的科研工作，从2007年开始就投身于Toll样受体小分子领域。在这个过程中，团队自主研发的一些创新项目曾通过“licence-out”形式与上市公司达成合作。同时，我们也发现这些小分子在药效、成药性以及其它关键指标方面都有独特优势。

2018年，我加入清华大学新成立的药学院。此后，我们看到了中国生物医药领域涌现出更多的机会，整个创新药产业链也逐渐形成且愈发成熟。为了把实验室的科研成果进一步转化为解决患者临床需求的治疗产品，团队决定自己开发Toll样受体项目。拓领博泰正是在这样的背景下应运而生。

**药明康德内容团队：创业以来，您遇到的最大困难是什么？对于其他想创业的科学家，您有哪些经验可以分享吗？**

**尹航教授：**创业之前，我主要是在学校读书和教书，接触的环境和接受的培训与创业都有很大不同。回想第一天到公司上班的场景，我的感触还是蛮深的。当时可谓“家徒四壁”，一步步从毛坯房到装修、注册公司、招聘、建立管线等，这个过程对于刚创业的高校老师而言确实极具挑战。我一开始也不知道从何入手，所幸有一群志同道合的伙伴们加入，大家怀着相同的初心和信念，一起将公司建设起来。

困难是常有的事。要分享心得的话，我认为首先是要有企业家精神和自信的心态，相信这件事是可以做成的。其次要用开放的态度去学习。科学家创业，其实是跳出自己的舒适圈进入商业世界，很多事情不了解是很正常的。要接受商业世界里新的游戏规则，突破原有的思维方式，然后用开放的态度去学习新知识，比如资金使用、公司组织架构搭建、商业模式探索、团队组建等。另外，还要学会通过合作解决问题，比如引进专业人才，与产业上下游建立合作等。

**药明康德内容团队：您认为一家创新药新锐公司能够决胜于未来，主要取决于哪些因素？**

**尹航教授：**首先是拥有核心技术。医药产业是一个高技术含量的产业，在当前行业创新创业的大环境下，“吹尽狂沙始到金”的最后，一定是具有核心技术和独特优势的新锐才能立足于未来。其次是以人为本，合适的人做合适的事，总能把事情做好。第三是以临床为导向，即在真实世界里能够满足实际临床需求，而不是闭门造车。最后是有清晰的商业模式和发展规划，这影响着一家公司能走多远。这些也是我所看到的很多成功公司所具备的共同点。

**药明康德内容团队：生物学是开发前沿疗法的奠基石。在您看来，过去二十年间，中国的基础生物科学研究最大的变化是什么？以及产学研间该如何合作，来加速前沿技术成果的转化落地？**

**尹航教授：**我个人感觉，包括生物学在内的中国基础科研越来越成熟，越来越自信，也有多元化的思考。现在，我们不再是以发表文章或者评级为导向，很多时候有不同的评价体系 and 出发点。可以做非常基础的科研从而对世界有新的理解，也可以是开发创新技术去解决实际需求，或者是把知识的边界或者技术能力往前推。

产学研是一个链条。过去在学校做科研，距离产业有一定距离，转化效率也不高。但是随着政策扶持和产业链的成熟，近年来基础科研成果转化到临床的效果还是比较明显的。比如人工智能与药物的结合，是这两年发展非常快的一个领域。现在，越来越多的优秀成果在研发早期就被资本看到和挖掘，然后快速走向社会，走向生活。从实际需要出发，将基础科研推进到产业应用场景，这是产学研间合作的重要进步。

**药明康德内容团队：我们读者中有许多研发第一线的年轻人。面对他们，您最想分享的经验或心得是什么？**

**尹航教授：**我想把“愿你出走半生，归来仍是少年”这句话送给他们。做新药不是一件容易

的事情，会遇到很多挑战和困难。但科学就是探索世界的未知，去回答或者解决问题。从某种角度来说，这也是一个自我实现的过程。如果这件事是你愿意做的，那就不要迟疑，遵从自己的内心和兴趣，保持开放和学习的心态。相信这样一定可以把事情做好。

（本文于 2022-09-26 发表于医药观澜微信公众号）

## 穿越“寒冬”，迎接基因治疗的光辉未来 | 专访微光基因 CEO 胡洋博士

“微光基因的取名寓意‘今日微光，他日燎原’，同时也象征着精准和希望。基因编辑本身是一项非常前沿的技术，全球尚处于早期开发阶段，我们希望这个目前略显微弱的光芒能够稳定持续地发光发亮。另外，现有基因编辑工具的特点是在 DNA 明确的位点上精准治疗，我们也希望基因治疗虽如一点微光，但却能够为病人照亮美好的未来。”微光基因首席执行官（CEO）胡洋博士近期接受药明康德内容团队专访时表示。

胡洋博士不仅在基因编辑、蛋白组学领域有多年学术研究经历，并且在生物医药行业有丰富的投融资经验。他的博士生导师松阳洲教授是分子细胞学、蛋白质科学和衰老相关领域的资深专家，在基因编辑领域也取得了许多重要学术成果。松阳洲教授也是微光基因的创始人兼首席科学家。在他们的带领下，成立仅一年的微光基因已开发出多个新型基因编辑工具及专业技术平台，创新研发管线正在快速推进。今年上半年，该公司还完成由杏泽资本领投的近亿元天使轮融资。

当下，基因治疗是生命科学领域最前沿的创新疗法之一，行业不断迎来新的技术突破和可喜的临床进展。然而，这个领域仍然面临诸多挑战，比如递送和编辑工具受限、复杂药物的生产难题、产品可及性等。作为细胞和基因治疗领域的新锐，微光基因的技术和产品有哪些独特亮点？有望解决哪些问题？要充分发挥细胞和基因疗法的潜力，行业还有什么重大差距需要弥合？在本次访谈中，胡洋博士分享了他的精彩观点。



图片来源：微光基因提供，药明康德内容团队制作

**药明康德内容团队：请问微光基因的创立有着怎样的背景和契机？**

**胡洋博士：**早在 2018 年，松阳洲教授就创立了一家公司，考虑到当时国内基因疗法相关政策和环境尚不成熟，直接开发疗法可能要付出较高成本，在早期募集资金并不充裕的背景下，我们选择率先开发一些检测产品。目前，这家公司开发的分子 POCT 检测产品已取得 10 多张欧盟认证。

到 2021 年，一方面，团队已在首次创业中有了专业的技术积累，也在公司创建和运营方面有了更深的认识。与此同时，基因编辑疗法在中国的开发环境逐渐明朗，不仅在伦理和安全性上得到更多验证，行业中也有基因编辑治疗产品获得临床试验批件。恰逢杏泽资本有意愿投资新型编辑器等创新基因治疗技术，也关注到了松阳洲教授团队，所以松阳洲教授和我于 2021 年成立了专注开发细胞和基因疗法的微光基因。

**药明康德内容团队：**在您看来，从整个基因治疗行业来说，现有方法/模式/治疗药物还面临哪些挑战？

**胡洋博士：**目前，整个基因治疗行业还面临较多的挑战。在内部技术方面，首先是递送方式受限。比如腺相关病毒（AAV），其特点是较为稳定和安全，可以较特异的靶向某些器官，但这种递送方式存在内吞后作用比例小、内部容量较小、生产成本高等问题；再如脂质纳米颗粒（LNP），可以实现肝脏给药，并已在 mRNA 疫苗上得到验证，但它主要是被动靶向，靶向筛选和改进仍面临较多挑战。整体来看，当下行业在能递送的产品、递送精准性、成本及安全性等方面都还处于初期发展阶段，未来还有很长的路要走。

另一大挑战体现在基因编辑上，主要是现有编辑工具本身还不够完善，比如怎么样更加高效安全的定点插入一个正确基因从而更好的治疗遗传疾病，如何更安全和特异地治疗罕见病外的难治性疾病等，这些技术目前在整个行业都还不够成熟。以很多罕见病为例，同一种疾病虽是在同一个基因上发生突变，但不同的人具体的突变位点可能不同，因此针对单个位点修饰的药物可能只能治疗小部分病人。

在外部挑战方面，因为基因编辑工具往往会导致基因的永久性改变，在治疗罕见病外非基因突变导致的疾病时，社会大众对这类前沿疗法的接受度可能会比较低。同时，行业对其安全性、伦理、CMC 等各方面的标准要求又比传统的小分子和大分子药物高得多，这会进一步导致基因疗法的研发和生产成本特别高。另外，大多基因治疗药物针对罕见病患者，受众范围小，如果支付端不完善，将会进一步导致这类产品很难在商业化和可及性上取得成功。

**药明康德内容团队：**据了解，微光基因正在使用新型基因编辑工具开发管线，请问这些工具有何特点？能够解决哪些关键问题？

**胡洋博士：**我们在开发一些新型递送工具和基因编辑工具，主要是提升底层技术以解决前面提到的几个挑战。目前来看，不管是通用型细胞治疗，还是自体细胞治疗，基因疗法体外给药对 CMC 的要求都非常高，这也是其成本高的原因之一。要降低成本，最直接的方式就是以标准药物的形式递送到体内，而不是以细胞的形式在体外做好了再回输。所以，我们想通过一些好的技术手段如 LNP 或类病毒产品，直接在体内递送基因编辑药物到特定的靶器官，从而大幅降低成本。不过体内基因编辑疗法的开发并不容易，如何递送一个大片段的核酸药物，这与传统的递送小分子和蛋白都不太一样。目前我们正在开发一些底层工具包来解决这个难题。

同时，我们也在开发一些新型且更加安全的基因编辑工具。比如表观遗传编辑工具，它的特点是通过沉默或者是激活一些基因的表达来治疗疾病，而不是对基因进行永久性改变，从而实现更高的安全性，这将会降低基因编辑工具体内递送的接受难度。我们现在已经能够用把这些表观遗传编辑工具优化到非常高效且足够小的程度。再比如一些安全高效的大片段插入/置换工具，有望突破大部分罕见病无热点突变的困扰，从而开发出适应症范围更广的基因疗法。

**药明康德内容团队：**担任微光基因 CEO 以来，您遇到的最大的挑战或困难是什么？  
接下来几年，您对微光基因的发展有怎样的规划以及期待？

**胡洋博士：**其实每个阶段都有不同的困难。公司成立之初碰到的第一个难题就是如何找到合适的人才来组建团队。到 2022 年，整个行业明显快速进入“寒冬”之后，我们面临资金方面的压力更为明显。以前大家可能觉得基因疗法是一个前沿技术，核心是能否做出产品。但现在，资本和行业对我们提出了更高的要求，包括要在底层技术方面有突破性进展，最好能在 3~5 年之内就有产品上市并且实现盈利等。

对应快速变化的外部环境，未来两年，我们首先要不断增厚技术壁垒和底层工具包，以期在底层技术开发上获得新突破，比如更安全和通用的编辑工具，更好的体内递送工具等。同时，公司已经能够针对特定疾病开发出具有优势的产品，预期将在两年内提交首个在研管线的临床 IND 申请。在适应症的选择上，我们会首先围绕血液和肝脏这两大疾病领域开发差异化的产品。此外，我们也会根据内外部情况，希望在一年内再完成一轮融资，以进一步增厚安全垫，加快平台研发进度和管线推进进度。

**药明康德内容团队：您如何看待未来几年细胞和基因疗法在中国的发展趋势？能否为我们描绘一幅 10 年后的场景？**

**胡洋博士：**这个领域近年来已经有各种各样的生物技术公司成立，相信这当中会有一些能够在本次“寒冬”中存活下来，并在某个细分领域脱颖而出，实现相关产品商业化。由于细胞和基因疗法在安全性、特异性和可扩展性等方面都有一定优势，所以 10 年后可能会有很多罕见病能够采用基因治疗，一些难治性疾病如退行性疾病、代谢性疾病等也可能获得较大的治疗突破。同时，随着递送工具和编辑方法的不断革新，创新疗法的成本也有望大幅下降，上市后的商业化道路也将更加通畅。

**药明康德内容团队：刚刚您多次谈到行业“寒冬”，对此您如何看待？您认为这一领域的创业者应该怎么做才能穿越“寒冬”？**

**胡洋博士：**“寒冬”可能不光是针对医药行业，社会上很多行业都面临这个问题，这与世界经济形势相关。而医药行业又额外面临医保控费和集采的压力，加上药物研发周期很长，很多医药研发企业在创立后很长时间内缺乏现金流，所以感受到的“寒意”会特别深刻。我感觉这次的“寒冬”可能没有那么容易结束，但与此同时，这种艰难环境也往往会倒逼企业做出一些技术突破，从而给整个行业带来红利。

对于细胞基因治疗领域的创业者而言，要穿越“寒冬”无非是做好开源节流。在开源方面，要做好资本规划，保证资金安全性，还可以根据团队特点想办法创造一些现金流。在节流方面，要对自身技术和商业环境进行评估，做到合理的管线推进安排。另外，还要充分与行业协会、CRO/CDMO、基金会等建立合作，获取生态圈的帮助。

**药明康德内容团队：在提高细胞和基因疗法的可及性方面，您觉得行业还有什么重大差距需要弥合？**

**胡洋博士：**如果现有的细胞疗法如 CAR-T、CAR-NK 能够在工艺、设备一体性和自动化、CMC 标准、规模化生产等方面得到技术突破和提升，那么细胞治疗相关成本有望进一步降低，提升可及性。相比体外改造后回输的细胞疗法，现在我们常说的基因疗法更多强调体内递送，在降低成本和提升可及性上的潜力可能更大。如果行业在递送方法上有所突破，或者底层的编辑药物属性改变，使得递送要求相应降低，都可能大大提高基因疗法的可及性。

在外部环境方面，我们也非常希望医保、商保等保险体系能够进一步完善，弥合成本和患者

支付能力之间的部分差距。只有解决支付端的问题，建立良好的商业化机制，很多先驱公司才能存活下来。另外，由于基因疗法的使用难度和标准要求更高一些，以及用药后需要跟进免疫方面的副作用，目前的这类创新疗法需要在具备很高资质的医院才能使用，要快速进行广泛推广具有难度。如果行业在相关技术上取得更多突破，那么未来细胞疗法在基层医院的普及性也会有所提高。

**药明康德内容团队：您如何看待合作在生物医药创新生态中的作用和影响？就基因疗法领域而言，您认为合作主要体现在哪些方面？**

**胡洋博士：**合作在生物医药创新生态，尤其是基因治疗领域显得非常重要。因为这个领域的一大特点是极为创新和前沿，往往伴随着较大的风险和不确定性。Biotech 要想站稳脚跟，离不开多方合作。要学会与专业的 CRO/CDMO 合作，他们自身积累的技术和经验能够大幅降低新锐进入这个行业的成本，而且能够提升公司规划安排的灵活性，帮助公司快速成长。另外，很多创新疗法需要进行一些临床探索性试验，比如研究者发起的临床试验等，从而提前获得一些数据。在这个过程中，医院和各种基金会所发挥的作用也非常关键，它们能够在创新技术和某些无药可治的患者之间形成很好的桥梁。

**药明康德内容团队：最后，作为中国创新药领域的创新创业者，您还有哪些观点和声音希望向业界传递？**

**胡洋博士：**希望业界能形成一个健康的产业生态，大家互帮互助，携手共进，从而让尽可能多的公司穿越“寒冬”，为中国创新生物医药领域保留更多的火种。期待在将来细胞和基因疗法真正爆发时，中国药企能够把握住机会，走在全球前列。要实现这个愿景，不仅需要行业内上游供应商、下游医院基金会、研究中心、药企等多方合作，而且需要相关政策制定者对这个细分领域的生态有很好的了解，建立完善的监管体系和支付体系。

（本文于 2022-09-12 发表于医药观澜微信公众号）

## 克服递送难关，这种基因疗法如何针对疾病源头？

**嘉宾简介：**Elvire Gouze 博士是法国 Innoskel 公司的首席执行官兼创始人，该公司是一家生物科学平台公司，通过开发变革性基因疗法来帮助解决罕见骨病患者的未竟医疗需求。公司在创立之初便已获得 2000 万欧元的 A 轮融资，以推进公司主要项目的临床进展。Gouze 博士有着卓越的职业履历，她的第一个创业项目 TherAchon 公司于 2019 年 5 月被辉瑞公司以 8.1 亿美元收购。Gouze 博士曾两次获得法国 PACA 地区的安永年度杰出企业家奖（初创企业类）。



**药明康德内容部：**感谢您拨冗参加我们的访谈，我们很高兴看到在今年早些时候发布的临床试验早期进展。对于罕见的骨科疾病，您认为目前的治疗干预措施面临着哪些挑战？

**Elvire Gouze 博士：**Innoskel 针对罕见骨病正在开发创新疗法。这些疾病影响了骨骼生长的机制，主要是软骨生长，而药物研发的挑战在于如何有效地针对患病儿童的骨骺生长板进行治疗，同时减少药物的脱靶分布。

对于需要基因治疗的疾病，目前还没有任何一种疗法被证明能够有效地恢复骨生长。事实上，常见的治疗方式，如 AAV 或脂质纳米颗粒，已被证明在靶向骨骺生长板方面是无效的。我们的方法是独特的，将基因疗法、给药途径和我们公司专有的启动子序列结合起来，这一疗法具有安全性优势，并能在目标组织中进行定向生物分布。

**药明康德内容部：**贵公司的基因治疗方法是如何帮助解决这一挑战的？您公司的技

术与现有的方法有区别吗？

**Elvire Gouze 博士：**Innoskel 开发了一种慢病毒载体（LVV），慢病毒对非分裂细胞的转染能力为这一载体带来了显著的优势。（它将转基因整合到细胞基因组的能力）让我们可以对可增殖的目标细胞进行基因改造，并在细胞分裂后将这些基因变化传递给子细胞。我们必须为监管机构和支付方铺平道路，利用可全身施用的慢病毒载体来应对这些疾病。

我们预计治疗对骨生长的影响是永久性的——不过，由于骨生长和软骨细胞的迭代，我们预计 LVV 的活性持续时间可能会限制在 2-3 年，需要进行重复给药。Innoskel 公司正在考虑一种免疫调节方案，该方案可以降低机体对慢病毒载体的免疫反应，并允许之后重新给药。

**药明康德内容部：**在您看来，要实现基于 LVV 的基因疗法的全部潜力，面临的最大障碍是什么？

**Elvire Gouze 博士：**药物生产是治疗干预的一个重要方面，人们必须预见到在加速患者获得治疗的过程中所遇到的技术上的挑战。事实上，目前的慢病毒载体生产标准需要优化，以达到与活体全身注射相适应的产量和产品质量。

**药明康德内容部：**为了解决这些挑战并将治疗方法带给全球患者，您认为全球合作对贵公司有多重要？

**Elvire Gouze 博士：**全球合作对 Innoskel 公司来说至关重要。事实上，在开发罕见儿科疾病的创新疗法时，生物技术公司、大型药企和患者组织之间的合作是开发疗法并成功让患者快速获得治疗的唯一途径。全球合作在罕见病领域尤其重要，因为这些疾病的最佳专家非常稀缺，对这些疾病以及它们对患者生活影响的深入了解也十分有限。将专家和患者代表聚集在一起，对于加快开发能真正改变患者生活和对患者有意义的疗法而言是非常重要的。世界性的数据库和国际合作对于尽快确定少数可以从治疗中受益的患者也是至关重要的，因为我们知道在大多数情况下，在造成不可逆转的损害之前的治疗窗口是很窄的。寻找最好的专家，无论他们身处何地，这使我们变得灵活、有创意、有针对性和有效率。对 Innoskel 来说，全球合作的方式是最好的，也是唯一的方式可以真正对病人做出承诺，尽我们最大的努力来满足他们高度未竟的需求。

**药明康德内容部：**谢谢您，如果我们在 10 到 15 年后再次相聚于此，您认为就在我们在行业中已经取得的成就而言，我们会谈论些什么？您认为未来的一些解决方案会是什么？

**Elvire Gouze 博士：**未来 10-15 年的真正挑战是如何保持医药行业对罕见病的兴趣。全世界共有 4 亿多人患有罕见病。然而，95% 的罕见病缺乏获批的疗法。对罕见病领域的漠不关心将会是灾难性的，作为一家公司，我们需要创新，在可能的情况下通过对疾病进行重新归类来展现他们的市场价值。目前有一些解决方案，比如推行篮子试验，允许用单个治疗干预措施同时研究多种罕见病。适应性试验设计是另一个可以预想到的解决方案，来为那些具有高度未竟需求的罕见病加速开发候选药物。

**药明康德内容部：感谢您与我们分享您的真知灼见！**

（本文于 2022-09-05 发表于药明康德微信公众号）

## 格博生物 CEO 卢刚博士：蛋白降解药物研发道阻且长，但未来可期

“我觉得生物学是研发 ‘first-in-class’ 新药最重要的基石，如果这个基石没有铺好，你建的高楼大厦即使再漂亮，可能也会被大风吹倒。”

——格博生物创始人兼首席执行官卢刚博士

靶向蛋白降解药物因具有攻克“不可成药”靶点的潜力，已成为新药研发领域备受瞩目的方向之一。自 2019 年首款蛋白降解靶向嵌合体 (Proteolysis-Targeting Chimeras) 分子进入临床并获得概念验证以来，短短 3 年的时间里，靶向蛋白降解药物研发领域已取得快速发展。据不完全统计，截至 2022 年 3 月，该领域已有 20 多个药物进入临床试验阶段，超 140 个药物处于临床前研究中。

不容忽视的是，靶向蛋白降解药物尚处于产业化早期阶段，距离造福病患还有一定的距离。那么，当前靶向蛋白降解药物开发面临的挑战有哪些？蛋白降解靶向嵌合体和分子胶之外，还有哪些新型的靶向蛋白降解技术值得期待？十年后，靶向蛋白降解药物领域又有望迎来哪些进展？



卢刚博士  
格博生物创始人兼首席执行官 (CEO)

带着这些问题，药明康德内容团队日前采访了格博生物创始人兼首席执行官 (CEO) 卢刚博士。卢刚博士曾就读于复旦大学、美国加州大学洛杉矶分校和哈佛大学医学院，他在靶向蛋白降解药物研究领域拥有十余年的经验，并在 Science、Nature 等国际顶级期刊发表研究论文 30 余篇。

2021年3月，卢刚博士联合创立格博生物，以开发新一代靶向蛋白降解药物。2022年以来，公司已先后获得近5000万美元A轮融资和2200万美元A+轮融资，投资方包括高瓴创投、启明创投、礼来亚洲基金、凯泰资本、君联资本、险峰旗云和易方达资本。

**药明康德内容团队：您为什么会从科学界迈入产业界，并做出创业的决定？创业以来，你遇到的最大的困难是什么？**

**卢刚博士：**2014年初，我在师从William G. Kaelin教授（2019年诺贝尔生理学或医学奖获得者）做博士后期间，作为第一作者在Science期刊上发表了一篇研究论文，首次揭示了分子胶药物来那度胺的作用机理，自此拉开了基于Cereblon E3连接酶分子胶药物研发的序幕。文章发表后，我收到了很多职位邀请，有学术界的，也有工业界的。经过再三考虑，我选择了工业界，因为我想做一些药物转化相关的研究。刚开始进入产业界的时候，我的工作侧重于药理研究，随着研究的不断深入，我发现把药理和新药研发紧密结合起来更有趣，就开始往新药研发方向转型。我觉得新药研发是一门艺术，不仅需要学术界的研究经验，也需要产业界的训练和积淀。

在创立格博生物之前，我在跨国药企和Biotech公司都工作过。虽然我带领的团队在分子胶新药研发领域也取得了不少进展，但感觉自由度还是很受限，不能做更多自己想做的项目，因此萌生了创业的想法。之后，我和拥有共同想法和愿景的付利强博士一起在2021年3月联合成立了格博生物，并确立了开发出新一代“first-in-class”靶向蛋白降解药物的目标。展望未来，我希望格博生物可以成为一家令人尊敬的Biopharma公司，有自己的产品获批上市，同时开发出几款“first-in-class”的靶向蛋白降解药物，造福全球病患。

我觉得创业以来遇到的最大困难是团队搭建/人才招聘。目前，创新药研发领域的人才还是比较紧缺的。在临床前团队搭建时，因为创始团队在蛋白降解生物学和化学研究领域都有非常丰富的经验，所以相对来说还容易些。但在临床开发团队的搭建中，我们发现招到合适的人才还是有些挑战的。不过，我们还是非常庆幸吸引到了一批志同道合又非常有能力的成员加入到格博生物，和我们团队一起创业，一起奋斗。

**药明康德内容团队：格博生物在中美两地均设有运营团队，这样的布局是出于什么样的考量？**

**卢刚博士：**我们美国团队在圣地亚哥，主要负责生物学和转化医学工作。我觉得生物学是研发“first-in-class”新药最重要的基石，如果这个基石没有铺好，你建的高楼大厦即使再

漂亮，可能也会大风一吹就倒了。公司在美国的团队在“first-in-class”项目的开发方面相对来说经验更为丰富，所以我们就把生物学团队建在那里。我们中国的团队在上海张江，主要负责早期研发方面的其他工作，张江独特的区位优势有利于我们团队与生态圈合作伙伴的密切沟通和高效合作。这样的布局可以充分利用中美两地团队各自的优势和能力。

**药明康德内容团队：在今年行业寒冬的大环境下，格博生物连续获得 A 轮和 A+轮融资。在您看来，格博生物的哪些核心优势是资本最为看中的？**

**卢刚博士：**资本寒冬的确给行业带来了一定影响，但我认为决定一个公司能否获得融资的核心要素还是公司核心团队的能力、产品的创新性和开发潜力。在我看来，格博生物之所以能够获得头部医药投资机构的青睐，主要得益于以下两方面的优势。

第一是公司在靶向蛋白降解领域的技术专长和丰富的研究经验。在格博生物的蛋白降解新药研发团队中，80%成员拥有博士学位，且团队核心成员皆拥有在大型药企的新药临床前和临床研发经历，专业背景和实践经验覆盖了新药开发的各个环节。目前，公司已建立多个技术平台，包括多维度蛋白降解筛选平台、创新靶点验证平台、分子胶理性设计平台和专有高活性分子库，这些平台对于我们开发蛋白降解新药起到了极大地推动作用。第二是团队成员间强大的凝聚力和高效的执行力。过去 17 个月中，格博生物在开发“first-in-class”和“best-in-class”靶向蛋白降解药物方面取得了许多进展，发现并验证了多个全新的靶点。目前，公司的产品管线中有 6 个在研项目，其中两款用于治疗复发/难治血液瘤的分子胶药物已进入临床前研究阶段，有望在 2023 年递交 IND 申请。此外，公司还有 3 款用于治疗实体瘤或炎症疾病的“first-in-class”蛋白降解药物即将进入先导化合物优化阶段。

**药明康德内容团队：蛋白降解靶向嵌合体和分子胶是格博生物的主要研究方向，能否请您分享下它们的差异化主要体现在哪些方面？**

**卢刚博士：**蛋白降解靶向嵌合体的设计相对来说比较简单，它由靶向目标蛋白的配体（POI ligand）、连接子（linker）和 E3 泛素连接酶结合物（E3 binder）三部分组成。蛋白降解靶向嵌合体分子进入细胞后，一端结合靶蛋白，另一端去结合泛素连接酶 E3，帮助靶蛋白和 E3 连接酶“牵手”成功，形成靶蛋白-蛋白降解靶向嵌合体-E3 连接酶的三元复合物，随后通过一系列反应将致病靶蛋白泛素化，使其被蛋白酶体识别并降解。这种模式化设计理论上可以应用于任何的靶点。但由于蛋白降解靶向嵌合体分子比较大，导致它的理化性质和口服生物利用度不好。

“分子胶”，顾名思义，它就像一种粘合剂，通过特异性指引两种或多种大分子结合在一起，进而产生特定的生物学效应。简单来说，分子胶降解剂是一类通过诱导 E3 泛素连接酶底物受体与靶蛋白之间新型蛋白相互作用，从而导致靶蛋白降解的小分子。它具有口服利用度高、成药性好、可靶向更多“不可成药”靶点等优势。由于分子胶只要结合 E3 连接酶就可以，它本身对于它的底物蛋白是没有任何亲和力的，或者亲和力很小，这类药物的开发速度可能会更快。

**药明康德内容团队：在您看来，当下分子胶和蛋白降解靶向嵌合体在药物开发中面临的主要挑战分别有哪些？**

**卢刚博士：**过去十年间，靶向蛋白降解领域取得的进展还是很多的，其中蛋白降解靶向嵌合体和分子胶是进展最快的，均有许多药物进入临床开发阶段。在我看来，分子胶药物开发所面临的挑战和技术壁垒还是挺多的。第一个挑战是分子胶的设计。分子胶、E3 泛素连接酶、靶蛋白之间三元复合物的复杂结构意味着，我们无法像蛋白降解靶向嵌合体那样用化学方法去直接设计。大家所熟知的来那度胺、泊马度胺、沙利度胺等第一代分子胶药物基本都是意外发现，如何理性设计出分子胶是行业当前面临的一个难题。第二个挑战是如何突破度胺类药物的局限性，开发出新型的 E3 泛素连接酶配体分子胶。第三个挑战是当前没有足够大的分子胶化合物文库适用于多样化的高通量筛选。此外，分子胶药物开发还面临着需要复杂的生物学验证等难题。

蛋白降解靶向嵌合体从首个分子的论文发布至今已过去 20 年，这一领域的研究也取得了诸多进展。虽然蛋白降解靶向嵌合体开发面临的技术壁垒相对小一些，但也面临一些挑战。如上所述，蛋白降解靶向嵌合体的一端需结合 E3 连接酶，但 E3 连接酶种类过于繁多，超过 600 种，如何提高不同 E3 连接酶与靶蛋白的配对组合效率仍是一个难题。同时，筛选和寻找“first-in-class”的目标靶蛋白配体分子也是不小的工程。另外，蛋白降解靶向嵌合体分子也存在降解水平不稳定、会产生耐药性等问题。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？就您所在的靶向蛋白降解药物领域，您认为合作主要体现在哪些方面？**

**卢刚博士：**我认为，无论是开发哪种类型的创新药物，合作都是必须的。在蛋白降解药物领域，合作也是提升药物开发成功率不可或缺的途径。对于初创公司而言，由于资源非常有限，很难靠自己把所有的产品推到临床阶段，所以他们会在不同的开发阶段选择和大型生物医药公司或者 CRO 来合作，加速药物的开发和上市进度。而对大公司而言，他们也可能选择和一些 Biotech 公司或 CRO 合作，利用后者在技术平台、化合物文库、靶蛋白结合位点筛选等方面的优势，推动

项目的进展。格博生物对合作也持非常开放的态度，我们目前也正在看潜在的合作机会，希望通过和外部合作来加速药物的研究进展。

**药明康德内容团队：您预期，未来十年，靶向蛋白降解领域有望迎来哪些关键里程碑进展？**

**卢刚博士：**在靶向蛋白降解（TPD）领域，除了前述的蛋白降解靶向嵌合体和分子胶外，还有许多新型的技术在不断涌现，包括 LYTAC、ATAC、AUTAC、AUTOTAC 等等。其中，LYTAC 分子具有靶向降解胞外蛋白和膜蛋白的潜力，它的一端能够与细胞外蛋白结合，另一端能够与 CI-M6PR 受体结合，形成的复合体会被细胞吞噬并且送到溶酶体中进行降解。ATAC 类似于 LYTAC，该技术也具有降解胞外蛋白的潜力。而基于 AUTAC/AUTOTAC 技术的分子能够将靶向靶标蛋白的分子与激活自噬作用的小分子化合物连接起来，进一步扩展可以降解的细胞内靶标的范围。

在我看来，未来十年，上述不同类型的蛋白降解药物都有望取得重大进展。5 年后，我们可以看到有更多的“first-in-class”靶向蛋白降解药物进入 1 期临床。10 年后，我们有望看到“first-in-class”靶向蛋白降解药物获得批准上市。另外，我还比较看好的一个研究方向是抗体偶联降解剂（Degradant-Antibody Conjugates, DACs），即将靶向蛋白降解剂与单克隆抗体通过某种化学连接子偶联起来。目前，抗体偶联技术（ADCs）在递送细胞毒性载荷方面已经获得了临床验证。与未偶联的靶向蛋白降解剂分子相比，抗体偶联降解剂已表现出具有多个优势。虽然这一领域目前尚处于启蒙阶段，但多款不同类型的 DACs 已经在临床前研究中表现出有意义的体外和体内生物活性。

总体而言，我个人还是非常看好靶向蛋白降解药物的。我认为，靶向蛋白降解药物将有望引领新一轮的创新药研发浪潮，如果获得成功，它将给人类疾病治疗带来革命性的变化。

**药明康德内容团队：我们读者中有许多研发第一线的年轻人。面对他们，您最想分享的经验或心得是什么？**

**卢刚博士：**对年轻人来说，我觉得不管你现在身处何职，首先要找到工作的价值和意义，不能把工作只当作一项任务，而应该把它看作自己的事业来做。其次，要有坚持不懈和精益求精的精神，力争把事情做到极致。此外，要有耐心，给自己成长的时间，频繁换工作不利于自身的成长和发展。

（本文于 2022-09-05 发表于医药观澜微信公众号）

## 如何完全发挥基因疗法潜力？新锐公司创始人这么看

**嘉宾简介：** Karen Kozarsky 博士是 SwanBio Therapeutics 公司的联合创始人兼首席科学官。SwanBio Therapeutics 是一家推进基于 AAV 的疗法以治疗严重遗传性神经疾病的基因治疗公司，最近该公司完成了 5600 万美元的 B 轮融资，以推进针对神经疾病的新型基因疗法的研发。今年 7 月初，SwanBio 与 Purespring Therapeutics 公司建立了合作关系，利用其专有的体内“基因治疗搜索引擎”来升级适用于神经系统疾病的 AAV 基因疗法。



**药明康德内容部：**很高兴您能接受我们的采访，Karen！我们对 SwanBio 在过去一年中所取得的成功表示祝贺。对于遗传性神经疾病，您认为在发现和开发潜在的新疗法方面有哪些挑战？

**Karen Kozarsky 博士：** SwanBio Therapeutics 是一家基因治疗公司，旨在为患有严重神经系统疾病的人群带来改变生活的疗法。我们重点关注这些人群和他们的家庭。历史性的挑战阻碍了神经病学的进步，神经病学研发进展的主要障碍之一是对疾病的机制缺乏了解。得益于遗传学的进步，我们现在比以往任何时候都更有能力识别、靶向和治疗疾病的根源。在许多情况下，基因疗法在技术上能够解决疾病的遗传病因，而不仅仅是症状，这对于那些一直在等待有意义的治疗的患者来说具有巨大的潜力。肾上腺脊髓神经病（AMN）正是这种情况，它是 SwanBio 公司最初针对的疾病。一旦确定了疾病的根源，药物研发人员所面临的下一个挑战是以有针对性的、高效的和有效的方式提供治疗。

**药明康德内容部：**贵公司的新疗法或技术路线对解决这些挑战有什么帮助？它与现

## 有的方法有什么不同？

**Karen Kozarsky 博士：**在许多情况下，基因治疗在技术上能够解决疾病的根本原因。这就是 SwanBio 在 AMN 疾病领域的关注重点，而 AMN 是一种除了症状控制之外没有任何治疗选择的疾病。在研制能够解决导致 AMN 的 ABCD1 基因缺陷的基因疗法时，我们的目标是解决患者因基因缺陷而经历的下流效应，它影响了脊髓和其他组织的细胞，临床表现为痉挛性截瘫和感觉性共济失调。这些症状导致患者在成年后丧失行动能力、大小便失禁、出现衰弱性疼痛和性功能障碍，损害了生活质量。

为了进一步解决实验性基因疗法所面临的挑战，我们已经设计了一个在鞘内给药方面的专门技术。我们的方法旨在实现药物在整个脊髓内靶向性的生物分布，而不是像其他人尝试的那样依赖于更高的全身性剂量（和更高的全身暴露）来递送到中枢神经系统。

**药明康德内容部：**您认为在实现基因疗法的全部潜力方面还有哪些关键的挑战？在您看来，有哪些相应的解决方案？

**Karen Kozarsky 博士：**基因疗法的成功有赖于坚实的制造策略。这一功能的极端重要性使 SwanBio 在基因疗法制造方面采取了一种非常精心设计的策略，我们从一开始就建立了可规模化、可用于商业生产的制造流程。我们在工艺开发和优化方面进行了大量的前期投入，以消除在临床开发过程中对桥接试验的需要，并尽量减少监管延误。任何类型的药物开发所面临的另一个挑战是将临床前研究的成功转化到临床情景中。当然，我们在基因治疗上也看到了这种挑战。我们克服这一困难的方法是在疗效和生物分布之间建立联系，以制定出一个强大的患者给药策略。我们期待在今年年末正式启动我们的 1/2 期临床研究并开始给患者给药时，来执行这一精心设计的规划。

**药明康德内容部：**请您谈谈全球合作对贵公司的意义。

**Karen Kozarsky 博士：**在 SwanBio，我们最初关注的是罕见神经系统疾病。在罕见疾病领域工作的一个常见现象是，拥有真正的专业知识、以及与患病人群打交道的深厚经验的临床医生数量有限，而且对疾病的广泛了解也很罕见。在罕见病方面专业知识的稀缺意味着真正的全球合作是成功的关键。因此，我们从一开始就与世界各地的医学中心和专家医生们建立联系和合作关系——甚至在 SwanBio 成立之前就这么做了。我们从一开始就注重与他们密切合作，以此来了解罕见病科学，并学习他们花费了大量时间与病人相处而得来的经验。这种方法意味着我们不受国

界的影响来寻找专业知识。

**药明康德内容部：**如果我们在 10 年或 15 年后再次相聚在此，您认为我们会在基因疗法研发的格局方面谈论些什么？

**Karen Kozarsky 博士：**我希望在未来 10-15 年内，我们将会看到基因疗法的审批速度加快——最终更快地将治疗方法提供给需要的人。这可能需要新的合作模式或战略，以帮助基因治疗公司将其早期的临床成果转化为关键性临床试验，并最终实现产品的商业化。我还希望，我们将看到制造效率和质量的全面升级。这种变化将需要更多的知识共享——那些已经成为基因疗法制造领域专家的团体们愿意为了更伟大的意义来分享他们的最佳实践经验，并将它们汇聚在一起。

**药明康德内容部：**感谢您与我们分享您的真知灼见！

（本文于 2022-08-19 发表于医药观澜微信公众号）

## 如何突破核酸药物递送瓶颈？听听大咖怎么说

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 James McArthur 博士现为 PepGen 公司的总裁兼首席执行官。他拥有超过 25 年的行业经验，作为联合创始人创立了 5 家生物技术公司，其中 3 家被收购，此外他还担任了 2 家公司的董事，这 2 家公司成功上市。McArthur 博士的学术履历同样非常优秀，他曾是麻省理工学院和加州大学伯克利分校的博士后，与 David Raullet 博士和诺贝尔奖得主 James Allison 一起工作。



PepGen 是一家处于临床阶段的生物技术公司，正在推进下一代寡核苷酸疗法，其目标是变革严重神经肌肉和神经系统疾病的治疗。去年，PepGen 公司完成 1.125 亿美元融资助力疗法开发，其中聚焦方向之一为杜氏肌营养不良症（DMD）。今年早些时候，PepGen 公司旗下 DMD 候选疗法 PGN-ED05 的 1 期临床试验已完成首例受试者给药，在 5 月 PepGen 成为纳斯达克上市公司。

**药明康德内容部：**感谢您今天参加我们的访谈，James！祝贺贵公司取得了 PGN-ED051 临床试验的进展。对于神经肌肉和神经系统疾病疗法的开发，在现有的治疗干预方面，贵公司希望解决的全行业挑战是什么？

**James McArthur 博士：**针对罕见性神经肌肉疾病疗法的研究和开发已经取得了重大进展，但像杜氏肌营养不良症和强直性肌营养不良症 1 型（DM1）这样的疾病仍然缺乏变革性的治疗方法。寡核苷酸药物作为一种治疗模式，已显示出相当大的潜力，但与它们的递送相关的难题限制了它们在某些适应症中的有效性。寡核苷酸本身并不容易分布到心脏和骨骼肌，即神经肌肉疾病中主要受影响的组织，并且不能有效地被这些细胞吸收。在 PepGen，我们正在开发我们的增强型

递送寡核苷酸（EDO）平台，通过优化寡核苷酸的组织渗透、细胞摄取和细胞核递送来解决这些关键挑战。我们预计这种方法将提高这些疗法的治疗活性，从而实现寡核苷酸在罕见性神经肌肉适应症中展现的前景。

**药明康德内容部：您能否为我们的读者进一步介绍 EDO 平台？它与现有的方法相比有什么不同？**

**James McArthur 博士：**我们的 EDO 平台建立在十多年的研究和开发基础上，利用细胞穿膜肽（cell-penetrating peptides）来改善寡核苷酸疗法的吸收和活性。我们的 EDO 肽被设计成能有效地将其寡核苷酸配载物输送到受神经肌肉和神经系统疾病影响的、难以进行治疗的组织，如心脏、骨骼肌和中枢神经系统（CNS），以此来解决阻碍这些疾病治疗的一些主要挑战。我们的临床前数据，包括在非人灵长类动物模型中的数据表明，与其他治疗方法相比，我们的 EDO 疗法实现了更水平的外显子跳跃和抗肌萎缩蛋白的生成（在 DMD 模型中），以及对错误剪接和肌强直的纠正（在 DM1 模型中）。因此，我们相信，我们的候选药物有可能为患有各种严重神经肌肉和神经系统疾病的人提供全新的潜在“best-in-class”治疗。

**药明康德内容部：在您看来，在实现这些新疗法的全部潜力方面还存在着哪些关键挑战？您所预期的下一个关键里程碑是什么？**

**James McArthur 博士：**寡核苷酸疗法对神经肌肉疾病的疗效需要平衡肌肉给药的有效性以及治疗的安全性和耐受性。PepGen 的临床前数据表明，我们的 EDO 技术有望平衡这些要求。我们最近在健康志愿者中为我们的主要 DMD 候选药物 PGN-ED051 启动了 1 期临床试验，并预计在 2022 年底前报告初步的安全性、药代动力学（寡核苷酸递送到肌肉）和靶点作用（肌肉组织中第 51 号外显子跳跃）等数据。此外，我们还计划在 2023 年上半年为我们的 DM1 候选药物 PGN-ED0DM1 提交新药临床试验（IND）申请，并在此后不久启动试验。同时，我们正在进行更多的研究，以评估其他在研 DMD 候选药物的安全性和外显子跳跃活性。我们的期望是，我们能够克服目前这一领域的疗法所面临的挑战，为患者带来真正的变革性疗法。

**药明康德内容部：如果我们在 10 年或 15 年后再次聚集在这里，您认为围绕我们已经取得的行业成就方面，我们会谈论什么，以及您认为未来的一些解决方案会是什么？**

**James McArthur 博士：**我们希望在未来的 10 到 15 年内，我们将见证在治疗复杂、罕见的疾病方面取得若干重要进展，这些疾病需要个体化的治疗方法。我们在 PepGen 的团队和行业内的

许多同僚每天都在努力改进生物制品的递送，包括寡核苷酸疗法，以递送到目前现有疗法和治疗方式所不能达到或难以达到的组织。改善药物递送，从而解决这些关键挑战的工作将有望促成更多的创新。我们预计这将最终为那些仍未从现有治疗方案中获益的患者提供更多的可用疗法。我们的愿景是，量身定制的个体化药物的转化将变得普遍，并将最终促进我们研究和治疗罕见病的方式发生转变。

**药明康德内容部：您是否预见到在未来十年间，生命科学行业会有哪些大的突破？**

**James McArthur 博士：**如上所述，我们预计在未来十年内，精准治疗方法的数量和范围都将增加。随着新的科学进展降低了基因测序的成本，临床试验范围已经扩大，以纳入更多不同的人群，医疗监管已经开始对个体化治疗采取更好的覆盖方式，这导致了患者的医疗护理发生转变。希望这些进步能使患者得到更早的诊断，而这一因素又能加速他们的治疗过程。在 PepGen，我们正在推进我们的 ED0 疗法，以治疗一系列的神经肌肉疾病患者，这些群体往往挣扎于艰难的诊断过程以及有效治疗选择的缺失。更快速的诊断途径和更有针对性的疗法相结合，有望在治疗方面取得有意义的突破，从而使更多的患者能够接触到这些变革性的治疗方式。

**药明康德内容部：感谢您与我们分享 PepGen 的治疗方法和您的真知灼见！**

（本文于 2022-08-11 发表于医药观澜微信公众号）

## 下一代免疫疗法即将问世，体内细胞重编程技术有望引领潮流

**嘉宾简介：**本期访谈的嘉宾 Daniel Getts 博士是 Myeloid Therapeutics 公司的联合创始人和首席执行官。Myeloid Therapeutics 公司是一家临床阶段的 mRNA 免疫疗法公司，主要利用髓系细胞来设计新的疗法，通过引发机体中广泛的免疫反应来治疗癌症和自身免疫性疾病。Daniel Getts 博士有着多年医药行业经验，在新药靶点开发、开展临床前研究与转化医学项目等方面积累了丰富的经验，并在同行评议的学术期刊中发表了超过 45 篇研究。在药明康德内容部的系列访谈里，他将与我们分享他对于细胞免疫疗法研发的洞见。



**药明康德内容部：**Daniel，感谢您抽空接受我们的访谈！针对癌症和自身免疫性疾病疗法的研发，在您看来医药行业所面临的挑战有哪些，以及您的公司相应的对策是什么？

**Daniel Getts 博士：**Myeloid 公司主要针对疑难、并且具有高度未竟医疗需求的病症，比如外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）、肝癌和胶质母细胞瘤。对于这些癌症类型，全行业所面临的挑战是如何找到有效且安全的治疗方法，并成功将药物递送到这些肿瘤类型之中。Myeloid 公司利用多种细胞治疗和基因治疗的手段来应对这些具有历史挑战性的疾病。在细胞治疗领域，该领域在过去数十年间取得了巨大的成功，多种疗法先后获批，但是第一代产品存在着局限性，问题主要在于如何降低成本，并大规模生产这些产品，让它们可以造福广泛患者。此外，第一代疗法也并没有被证明可以影响实体瘤的治疗。我们正努力在主要的肿瘤类型中取得突破性成果。Myeloid 公司的下一代技术，特别是体内重编程技术、新型 CARs、以及基因编辑技术，通过利用全面的机体免疫应答，以及拓展从早期技术方法中所吸取的行业经验，具有实现临床突破的潜力。

**药明康德内容部：**贵公司正在研究多种新药物形式，比如细胞疗法和细胞重编程，它们的创新之处是什么，以及它们与目前的治疗手段相比有哪些不同的地方？

**Daniel Getts 博士：**Myeloid 公司主要利用基于 mRNA 的新型 CAR 疗法来改变癌症以及许多自身免疫性疾病的治疗格局。我们公司的 CAR 疗法可以根据临床和疾病情况采取多种技术手段进行递送，如自体细胞、同种异体细胞或者靶细胞的直接体内重编程等方式。这种治疗方法显示出了广泛的免疫应答以及使肿瘤微环境变“热”的迹象。我坚信，通过继续加快我们的技术和临床治疗方法的发展，包括与适应性细胞疗法的联合运用，我们在不久的将来向前迈出重要的一步。

作为一名免疫学家，我意识到免疫系统具有治疗一系列疾病的潜力，而这正是我们在 Myeloid 公司优先探索的领域。我们公司的疗法以及其靶向的细胞可以促进肿瘤杀伤、浸润以及肿瘤微环境的重塑。这些治疗手段促使促炎因子对抗肿瘤的免疫抑制性因子，并将肿瘤新抗原的摄取和交叉呈递给 T 细胞，这也表明我们公司靶向髓系细胞的技术途径与众不同。通过整合 RNA 生物学、免疫学和医学领域的知识，我们成功创建了一个专有平台，可以针对临床适应症和患者的需求定制治疗方法，该平台的广度和深度也使得 Myeloid 公司有望成为免疫学领域的新兴领路人。

**药明康德内容部：**在您看来，在发挥贵公司技术平台的全部潜力方面存在着哪些挑战，以及您认为相应的对策是什么？

**Daniel Getts 博士：**该技术平台所产生的数据给了我们持久的信心，让我们相信我们正走在对患者生活和免疫学领域产生重要影响的道路上。我们在很短的时间内取得了巨大进步，特别是在技术的规模化以及运营执行等方面。我们是一家临床阶段的公司，也是第一家为患者提供新型 mRNA CAR 单核细胞疗法的公司，我们在 2022 年美国癌症研究协会年会（AACR）上展示了相关临床前数据，这些数据显示我们的技术具有在体内直接对细胞进行编程的潜力，这是一种颠覆性的新产品制造方法。我们与 Acuitas 和 Prime Medicine 等具有雄厚实力的公司合作，以降低我们管线的风险，并将这些疗法提升到新的水平。

在接下来的几年里，我们预计将继续调整产品组合，重点开发体内编程技术，推进我们的下一代 CAR 疗法，并通过协同合作来加快产品组合的优化速度。与所有新兴的成长型生物技术公司一样，成功实现这些远大目标面临着多重挑战。但我们认为这是正常的，我们相信，Myeloid 的创新历史业绩将使它在行业的下一个增长阶段变得更加强大并处于有利的地位。随着这一行业的重新洗牌，我们关注着在创新协作中推动研发管线提升的方法，但最重要的是，我们一直致力于在全球范围内尽快将这些疗法提供给患者。

**药明康德内容部：新冠疫情改变了医药/生物技术行业，您认为从中有哪些经验教训可以运用到我们在今天采访中所谈到的挑战中？**

**Daniel Getts 博士：**新冠疫情深刻地改变了生物技术行业，从我的办公室窗户可以直接看到街对面 Moderna 公司的总部。每天，当我想到它在如此短的时间内完成了多种疫苗的创新时，我感到倍受鼓舞。整个世界都在期待生物技术领域的产品创新，期待新的临床方案以降低或缓解疾病的严重程度，当前已有多家公司为社会带来了有意义的进展，同时也激发了人们对于一些尚未被充分利用的技术的兴趣，比如 mRNA、脂质纳米颗粒递送技术（LNPs）、以及其他类型的药物递送技术等。在过去的 100 年间，我们从未见过像新冠疫情期间所发生的技术变革这样的事件——这些变革是举世瞩目的，它们鼓舞了行业中的许多公司来挑战已有设定，更快、更有创意地开展工作。此外，它也表明合作是关键——当一个共同的目标出现时（比如寻找一种致命性传染病的疫苗），行业中的成员们聚集在一起并将关键技术汇聚在新产品中，共同迎接这一独特的挑战，以改善人类健康。归根结底，更快地为患者找到疾病的解决方案是我们的工作，无论对整个生物技术行业还是 Myeloid 公司来说都是如此。我们携手共进能取得更多的成就。

**药明康德内容部：感谢您的真知灼见，在采访结束前，请您谈谈对未来的看法。在您看来，生命科学行业的下一个重大科学突破是什么？**

**Daniel Getts 博士：**重大科学突破能够对患者和整个行业的竞争动态具有颠覆性和变革性影响。我的预期是这些突破可能来自我们在 Myeloid 公司所做的一些工作，比如通过对先天免疫系统的体内重编程治疗难治性疾病。体内重编程技术的研发的根本原因源于体外细胞疗法研发中所遇到的困难——可制造性、规模化生产、以及发生免疫排斥的风险。尽管我们在实现 1 天内完成生产，和同种异体疗法开发方面取得了一定进展，但挑战仍然存在——比如，我们需要在体外环境下为细胞模拟出体内微环境状态，并兼顾细胞种类、适应症或疾病领域的差异。在 Myeloid 公司，我们也意识到自体细胞（在治疗多种疾病方面）的天然潜力，如果我们能够直接在患者体内成功地对细胞进行编程，那么癌症和许多其他疾病的治疗模式会在一夜之间发生变化，因此我们公司内部将很多关注点都放在了这一愿景上，并执行相应的计划，以期在未来 12 个月内将这项创新技术带给癌症患者。

（本文于 2022-08-05 发表于医药观澜微信公众号）

## 环码生物科学创始人王泽峰教授：环形 RNA 技术还“年轻”，未来“大有可为”！

在创新药研发领域，RNA 疗法是备受瞩目的方向之一。近两年来，mRNA 新冠疫苗的成功开发更是让 RNA 疗法跃居药物研发前沿。当前，行业正在探索各种不同 RNA 药物的潜力，环形 RNA 就是备受关注的一种。尤其是在 2021 年，全球范围内多家专注环形 RNA 研究的新锐公司相继完成融资，这进一步引起了业界对环形 RNA 这一前沿技术的关注。

环形 RNA 是一种在哺乳动物细胞中天然存在的 RNA，它们通过 RNA 前体的不同剪接方式而生成。过去几年中，得益于基础研究领域取得的重大进展，环形 RNA 疗法已开始逐渐进入产业化阶段。那么，在药物开发领域，环形 RNA 到底有何优势？作为一种处于产业化早期阶段的前沿疗法，环形 RNA 药物的开发又面临哪些挑战？产学研间又该如何通过合作加速这一新型疗法的产业化？

带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了中科院上海营养与健康研究所研究员、环码生物科学创始人王泽峰教授。王泽峰教授在 RNA 领域拥有 20 多年的研究经验，他和团队的研究成果曾在多家国际知名期刊发表，包括 Cell、Molecular Cell、Cancer Cell、Nature Methods 等等。2021 年，他联合创立环码生物，希望基于该公司独特的环形 RNA 技术平台开发核酸药物。成立以来，环码生物已完成两轮融资，投资方包括凯泰资本、杏泽资本、险峰旗云、昆仑资本、倚锋资本等。



图片来源：王泽峰教授提供，药明康德内容团队制作

王泽峰教授本科就读于清华大学。与众不同的是，出于对新技术的热爱，他的本科修了两个专业，一个是生物科学与技术，另一个是计算机工程与技术。这一选择也为他之后的工作和创业埋下了伏笔。本科毕业后，王泽峰教授去了中科院生物物理所读分子生物学硕士。而后，他又去约翰霍普金斯医学院攻读了生物化学专业博士，并在麻省理工学院生物系进行了博士后研究。2014年，已在海外拿到终身教职的王泽峰教授毅然决然地选择回国，因为他遇到了一个可以让他实现自己最初梦想的机会。

“科学的发展都是靠技术推进的。计算生物学一直是我的兴趣所在，我一直认为生物学未来的飞速发展离不开计算机学的支持。所以，当我在2014年看到中国科学院上海生命科学研究院马普计算生物研究所的招聘信息时，我毫不犹豫选择了回国，因为我觉得这是一个可以让我充分发挥自己所学的机会。”王泽峰教授表示。

王泽峰教授的研究领域主要围绕RNA来开展，研究方向包括RNA干扰(RNAi)、RNA剪接和加工、RNA结合蛋白的合成生物学、RNA功能基因组学等等，环形RNA也是他的主要研究对象之一。RNA是一种具有多功能的生物大分子，可以广义地定义为编码RNA和非编码RNA。环形RNA是一种在哺乳动物细胞中天然存在的RNA，它们通过RNA前体的不同剪接方式而生成。因为没有线性RNA的5'端，环形RNA不能与负责合成蛋白的核糖体结合，因此它们通常被认为是没有编码功能的。不过，王泽峰教授却不这么认为。“RNA都是在细胞质里，既然其它RNA可以翻译成蛋白，那么环形RNA为什么就不能呢？”他说道。

早在海外当研究员时，王泽峰教授就已带领团队开始了环形RNA的研究，以证明他们的假设。2015年，王泽峰教授带领的团队发表了他们在环形RNA领域的第一个重要研究成果。研究显示，在不同的真核生物中，反向剪接可以有效地产生环形RNA，而由此产生的环形RNA可以被翻译产生功能性蛋白质。“这是国际上最早发现环形RNA在体内是可以翻译的研究之一，这一发现对于此前普遍认为的环形RNA都是非编码RNA的理论无疑是个挑战”。王泽峰教授介绍道。然而，挑战一个已经形成的共识不是一件容易的事情。他们的研究结果在当时并没有得到行业的普遍认可。

转机出现在2017年。当年，来自全球范围内三个不同实验室的科学家纷纷发表论文提出，一些环形RNA确实可以在体内行使翻译功能，其中一篇论文就来自王泽峰教授团队。王泽峰教授团队的研究发现，大量的环形RNA可作为信使RNA来编码蛋白，这些环形信使RNA通过一种常见的RNA甲基化修饰m<sup>6</sup>A，来驱动非帽依赖性的翻译机制来合成蛋白质。“这些发现模糊了编码和非编

码 RNA 的界限，信使 RNA 不一定非是线性的，环形 RNA 显然是一类新的信使 RNA。”王泽峰教授表示，“这些研究结果进一步拓展了环形 RNA 的功能，让大家对蛋白质来源的多样性有了新的认识，具有十分重要的理论意义”。

自那以后，环形 RNA 可以在细胞里被翻译成蛋白质的观点开始逐渐被业界接受和认可。不过，王泽峰教授并不满足于学术上的进展，他的愿望是把环形 RNA 技术转化为造福病患的创新疗法。于是，2018 年，他注册成立了一家研究环形 RNA 的公司。“我们应该是当时全球范围内最早一批研究环形 RNA 的公司之一，但是由于技术过于前沿，业界对环形 RNA 的了解还不是很充分，我们没有得到风险投资机构的支持。”他有点遗憾地说道。

不过，王泽峰教授并不气馁，他依然坚持带领团队在实验室里埋头研究环形 RNA。因为他深知环形 RNA 在药物开发领域的潜力，他也坚信机会总会来临。

果不其然，机会总是留给有准备的人。2020 年初，新冠疫情突然来临，新冠疫苗的研究让 mRNA 一战成名，这也带动了产业界对环形 RNA 等 RNA 疗法的广泛关注。2021 年，许多投资机构纷纷找到王泽峰教授团队，表示将支持他们进行环形 RNA 药物的研发。于是，2021 年 6 月，王泽峰教授二次出发，他联合杨贇博士重新成立了一家公司开发环形 RNA 药物，这就是今天的环码生物。

### **环形 RNA：是挑战，更是机遇**

据王泽峰教授介绍，环码生物的主要研究方向是环形 RNA 的翻译。该公司希望利用其自主研发的环形 RNA 技术平台，开发传染病疫苗、个性化肿瘤疫苗、蛋白替换疗法以及免疫疗法。由于环码生物创始团队在环形 RNA 科学研究方面的积淀和优势，该公司已得到多家知名投资机构的支持。2021 年 6 月，环码生物宣布完成由凯泰资本和杏泽资本共同领投的近千万美元天使轮融资。去年 12 月，该公司又宣布完成超 2000 万美元 Pre-A 轮融资，本轮融资由险峰旗云领投，昆仑资本、倚锋资本和凯泰资本跟投。

谈及环形 RNA 在药物开发方面的独特之处，王泽峰教授认为最大的优势是稳定性。众所周知，线状 RNA 的一大缺点是稳定性，虽然通过结构设计可以增加线状 RNA 的稳定性，但也会随之带来免疫原性问题。而环形 RNA 的结构使得它们能够避免被先天免疫系统和核酸外切酶识别，因而具有更高的稳定性。“稳定性意味着环形 RNA 发挥药效的时间窗口更长，因此可以降低给药频率。”他解释道。

稳定性之外，环形 RNA 的另一大优势是组织特异性，这使得其拥有比 mRNA 更好的安全性。同

时，环形 RNA 由于不需要添加 5' 的帽子 (cap) 和 3' 端的多聚腺苷酸尾 (poly-A tail)，因此生产成本相对较低。而且，与线状 RNA 相比，环形 RNA 折叠产生的构象更为“小巧”，使用同样的脂质纳米颗粒可以装载更多的环形 RNA，提高 RNA 疗法的递送效率。

作为一种前沿技术，环形 RNA 技术的产业化尚处于刚起步阶段。据王泽峰教授介绍，目前全球范围内尚未有基于环形 RNA 技术开发的药物进入临床试验阶段。在他看来，环形 RNA 技术的产业化主要面临几方面的挑战：“第一是人才，当前环形 RNA 研究领域的人才并不多，这不利于整个领域的发展；第二，和其它 RNA 疗法一样，环形 RNA 也面临递送的问题；第三是技术上的不确定性，环形 RNA 毕竟是一个新技术，所以未来可能会出现一些未知的挑战。”

谈及产学研间该如何合作来加速环形 RNA 技术的产业化，王泽峰教授认为：“首先，要解决人才的问题，只有源源不断地人才进来才能推动行业的发展。其次，需要资本和行业的持续关注和支持。回顾 siRNA 等新疗法的沉浮史就会发现，创新技术的转化过程一般都不是一帆风顺的。创新意味着机遇，同时也伴随着更多的风险和挑战，因此需要大家给予新技术更多的包容和耐心。第三，环形 RNA 技术是一条新路，我认为大家没必要都拿着斧头往一个方向开路，比起长度，这条路更需要一定的宽度。”

不过，在王泽峰教授看来，比起挑战，环形 RNA 技术更多的是机遇，他自己对该领域非常有信心。“环形 RNA 的应用前景是非常广阔的，mRNA 能做的事情，环形 RNA 基本都可以做到，而且效果可能会更好。”他说道，“在我看来，一旦技术成熟，环形 RNA 就有潜力翻译成各种类型的蛋白，极有潜力成为下一代 mRNA 疗法。”

展望未来，王泽峰教授表示，环码生物是否是第一家推出环形 RNA 药物的公司并不是他们最看重的。创新的道路是漫长的，前进的道路上难免会起起伏伏、高高低低。环码生物希望携手业界一起努力，加速环形 RNA 药物的产业化，造福全球病患。

(本文于 2022-07-26 发表于医药观澜微信公众号)

## 治疗神经退行性疾病，基因疗法成功的关键是什么？

**嘉宾简介：**本期的访谈嘉宾 Amber Van Laar 博士是 AskBio 公司中枢神经系统（CNS）基因疗法临床开发副总裁。AskBio 是一家致力于开发基于腺相关病毒（AAV）载体的基因疗法，治疗神经肌肉、中枢神经系统、心血管、代谢和其他疾病的公司。该公司的主要候选疗法之一是治疗帕金森病的基因疗法。2002 年以来，Van Laar 博士一直在进行帕金森病基因疗法的研究。她获得了帕金森基金会和美国神经病学学会的临床医生-科学家发展奖，用于探索基因疗法在帕金森啮齿类动物模型中的治疗潜力。Van Laar 博士也一直是神经退行性疾病临床试验的研究者，包括多个治疗帕金森病的基因疗法。她将分享神经退行性疾病基因疗法开发的洞见。



The graphic features a dark blue background with a network of glowing blue nodes and lines. On the left is a portrait of Amber Van Laar, a woman with glasses and a white blazer. To the right of the portrait, the text reads: 'Delivering on the Promise of New Modalities' and 'WuXi AppTec Interview Series' at the top. Below that is her name 'Amber Van Laar' and her title 'VP Clinical Development, CNS Gene Therapy Asklepios Biopharmaceutical Inc. (AskBio)'. A quote follows: '“ The safe and accurate neurosurgical drug delivery directly to specific brain regions or neuronal networks has been rapidly evolving. ”'. At the bottom, the website 'wxpress.wuxiaptec.com' is listed.

**药明康德内容部：**AskBio 的主要候选药物之一专注于帕金森病。在您看来，为什么帕金森病的治疗仍然具有挑战性？

**Amber Van Laar 博士：**这是一个很好的问题。对我来说，帕金森病的非运动症状，如认知障碍、便秘和抑郁，可能比经典的运动症状，如震颤或运动迟缓，给患者带来更多困扰。然而，目前可用的治疗方法不能达到有效的症状管理。需要进一步开发新疗法，特别是预防性疗法，以避免这些复杂和麻烦的疾病特征。

尽管许多有前景的研究正在进行中，缺乏改变疾病进程的疗法仍然是患者和研究人员面临的关键挑战。与监管机构的密切合作至关重要，这样才能建立一个明确的路径，就定义什么是改变疾病进程所需举措达成一致，这对监管机构和帕金森病患者群体都有意义。

**药明康德内容部：新型技术解决这些挑战的机会会有哪些？AskBio 独特的方法是什么？**

**Amber Van Laar 博士：**直接安全准确地将药物递送到特定脑区或神经元的神经外科药物递送技术已经迅速发展起来，它克服此前无监测颅内给药面对的挑战。

通过核磁共振（MRI）成像监测药物递送至大脑是一个重大的技术飞跃，现在允许神经外科医师将药物直接、准确和一致地递送到受特定疾病影响的脑区。

在 AskBio，我们的帕金森项目利用 MRI 引导，递送表达 GDNF 的 AAV2 基因疗法。此前其它递送技术面临的挑战，可能在过去的帕金森病研究中导致递送重组 GDNF 蛋白或基因疗法缺乏显著应答。我们相信递送技术的改善对于基因疗法的精准给药，以及证明其临床效果至关重要，特别是对于像 GDNF 这样的神经营养生长因子。

**药明康德内容部：随着您公司平台的不断演化，如何实现其全部潜力？成功的关键要素是什么？**

**Amber Van Laar 博士：**如何大规模推广一种新治疗模式，是细胞和基因疗法面临的挑战，尤其是对于中枢神经系统和其他需要专门递送方式的疾病。需要结合机器人辅助手术、便携式 MRI 扫描仪和改进的递送器械以加快手术并降低当前手术需要的资源密集度。

除了外科手术流程的演变，还需要设立细胞和基因治疗卓越中心，在各大学术中心数量有限的神经外科医生之外，充分培训和传播这一新技术。

此外，需要与付款人和卫生机构进行早期对话，以促进这种一次性递送的潜在疾病修饰药物的批准后路径。治疗中枢神经系统的基因疗法需要通过神经外科手术给药，而且药物和新型医疗器械联合使用的特征使这一过程进一步复杂化，需要与利益相关方预先进行讨论，才能有效地将这些创新疗法带给患者。

**药明康德内容部：您如何看待未来 10 年基因疗法的发展？基因疗法会成为新药获批的主流吗？**

**Amber Van Laar 博士：**从 2015 年起，数家研发公司已经探索了基因疗法领域的审批路径。由于疗法制造方面的高要求和对这些疗法效果的高期待值，基因疗法的批准过程充满了障碍。一次性递送基因疗法的潜力和未知的长期影响也是需要被严格评估的因素。

在过去五年中，基因疗法的 IND 申请数量急剧上升，显示了这种技术的前景。考虑到药物开

发周期长，以及治疗神经退行性疾病需要面对的挑战，我认为其中许多研究可能在 2030 年前无法获得批准。

这一领域仍然处于初期阶段，只有少数成功的批准为后续研究提供指导。学习从未来批准中获得的经验可以让研发机构和监管机构都更为清晰地了解严格的基因疗法批准程序。随着更多研发机构探索监管路径，以及这一强大技术的进一步完善，基因疗法正在提供一种新治疗模式，为治疗以前无法治疗的疾病打开大门。

**药明康德内容部：在我们展望 2030 年时，您认为还有可能发生什么变化？**

**Amber Van Laar 博士：**到 2030 年，部分药物开发领域可能将药物获批所需成本降低一半。我认为对细胞和基因疗法领域没有这样的预期。细胞和基因疗法的新颖性，以及它们改变医药方向的潜力，在细胞和基因治疗发展早期是限制节省成本和时间的因素。不过我相信，利用去中心化的试验设计，精简的临床开发策略以及在现实世界环境中对受试者实施远程监测，将有可能降低完成新药获批的总体成本。

**药明康德内容部：真切感谢您的真知灼见。**

（本文于 2022-06-13 发表于药明康德微信公众号）

## 每年批准上百款基因疗法，关键是什么？

**嘉宾简介：**在本期访谈中，GenEdit 的首席执行官 Kunwoo Lee 博士将分享他的洞见。Lee 博士已经在 Nature 上发表了多篇备受瞩目的论文，展示了递送 mRNA、蛋白治疗药物以及 CRISPR-Cas9 和 CRISPR-Cas12a 的新技术。他曾经登上 2017 年福布斯“30under30”榜单。GenEdit 致力于开发体内靶向递送基因药物的技术平台。近日，该公司完成 2600 万美元的 A 轮融资。目前，该公司正在开发针对神经系统的创新疗法，治疗一系列具有高度未竟需求的疾病。今年早些时候，该公司与 Sarepta Therapeutics 公司达成合作，共同开发治疗神经肌肉疾病的基因编辑疗法。



**药明康德内容部：**Kunwoo，祝贺您公司最近的进展。在您看来，基因药物的主要障碍是什么？

**Kunwoo Lee 博士：**Jennifer Doudna 教授和其它先驱们之前说过，体内基因药物（genetic medicine）的三个挑战是递送、递送和递送。我也这么认为。基因药物具有前所未有的治疗遗传和许多非遗传疾病背后根本原因的潜力。基因疗法、基因沉默、基因编辑等新技术具有巨大的前景。然而，只有当它们能够到达受影响的组织和细胞时，才能够产生作用，当前的递送选择有限。在我们看来，新递送技术的主要要求是组织选择性、有效载荷灵活性、重新给药的能力和制造的便利性。将所有这些属性结合到一个平台中，将真正使基因药物能够发挥其全部潜力。

**药明康德内容部：**GenEdit 计划如何解决这些挑战？您的技术是什么，它具有哪些差异化特征？

**Kunwoo Lee 博士：**我们认为解决递送挑战需要新材料和系统的方法。在 GenEdit，我们正在用我们的独有技术 NanoGalaxy 解决这一挑战。该平台由亲水性聚合物组成，与疏水系统相比，可具有更多不同的相互作用。通过系统性并迭代筛选广泛的文库，我们能够分析构效关系（SAR），并确定有助于组织选择性递送的结构和特征。

NanoGalaxy 在多个方面存在差异化特征。NanoGalaxy 纳米颗粒可以将基因药物有效载荷传递到目前可递送组织以外的组织，特别是肝脏外组织。NanoGalaxy 的有效载荷可以从短 siRNA 到长 mRNA，超出了腺相关病毒（AAV）载体的包装能力。最重要的是，亲水性聚合物可以包装不同 CRISPR 系统的核糖核蛋白形态，这是一个独特的特征。

**药明康德内容部：与您的技术相关的潜在风险和挑战是什么？**

**Kunwoo Lee 博士：**我们正在开发一种从未在人类中测试过的新型技术，我们知道必然存在许多挑战。例如获得首次人体试验的许可，然后证明其安全性以及与靶点的相互作用。随着我们继续降低技术平台的风险，我们会获得更多机会，因为我们正在构建一个可应用于广泛疾病的通用递送平台。

**药明康德内容部：基因药物的未来将会怎样？比如展望 2030，您预计基因药物将如何改变当前的研发格局？**

**Kunwoo Lee 博士：**美国 FDA 曾预测到 2025 年每年有 10-20 个新基因疗法获得批准。达到这种广度的成功需要广泛适用和可制造的技术平台。我们认为，递送是关键挑战。递送技术的组织选择性、毒性、免疫原性和制造成本都需要显著改善。如果能够克服这些挑战，那么灵活的平台可以得到广泛应用，每年 100 款以上的基因药物获批也是可能的。而且，灵活平台的规模效应应该会降低开发成本，这将进一步加快新批准的速度。

我们相信，到 2030 年，基因药物将是治疗的主流。我们正在看到各种候选药物的出现，包括反义寡核苷酸、siRNA、mRNA、新的 RNA 系统和 CRISPRs。最终，递送技术的建立将开启体内基因药物的新时代。

**药明康德内容部：感谢您分享您的见解！预祝您在未来取得巨大成功。**

（本文于 2022-05-24 发表于医药观澜微信公众号）

## 对话赛岚医药 CEO 吴海平博士：改变细胞“命运”，表观遗传药物 开发未来可期！

当前，以表观遗传因子为靶标的抗肿瘤药物研发方兴未艾，可谓是机遇和挑战并存。尤其是 DNA 甲基化酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶（HDAC）抑制剂、IDH 抑制剂、EZH2 抑制剂等创新疗法的陆续诞生，更是加速了这一领域的药物研发进程。全球众多生物技术公司和大型医药企业均在布局，希望在表观遗传干预的药物研发领域大展身手。专注新一代表观遗传药物研发的中国生物科技公司——赛岚医药，也是其中之一。

赛岚医药于 2019 年起航，由拥有 20 年表观遗传学和肿瘤药物研发经验的吴海平博士、表观遗传学资深研究学者徐国良院士和资深药物化学家米沅博士联合创立。成立以来，该公司已获多家一线风险投资（VC）支持，并于去年底完成由泽悦创投和鼎晖投资联合领投的近 2 亿元人民币 A 轮融资，并建立了包含 10 余个潜在“first-in-class”或“best-in-class”项目的研发管线。2021 年，赛岚医药成为罗氏中国加速器的首批成员企业之一。罗氏中国加速器是罗氏（Roche）全球首家自主建立并运营的加速器，旨在孵化扶植优质的本土创新企业成长，推动产品早期研发和临床转化。



图片来源：赛岚医药提供，药明康德内容团队制作

那么，赛岚医药作为一家初创公司，有哪些优势获得了投资方以及罗氏的认可？作为一个新兴领域，表观遗传学药物研发主要面临哪些挑战？行业该如何更好地进行科研成果转化，加速创新疗法的开发？带着这些问题，药明康德内容团队近期专访了赛岚医药创始人、首席执行官吴海

平博士。吴博士在表观遗传学和肿瘤领域深耕 20 余年，并在连续创业过程中积累了丰富的新药研发、管理运营及商业拓展等经验。

**药明康德内容团队：请问您和团队为什么会选择在表观遗传学这个领域去创业？目前在表观遗传学疾病治疗领域，有哪些潜力有待挖掘？**

**吴海平博士：**我们在表观遗传学领域创业的重要原因之一，是创始团队在这一领域积累了多年的丰富经验，对该领域的药物开发有深刻的认识。与此同时，该领域存在极大的未尽之需，从行业趋势来讲，近年来中国科学家在表观遗传学领域产出了许多基础科研成果，亟待完成转化。这让我们觉得立足于此很有意义。

表观遗传学是研究 DNA 序列未改变，但基因表达和性状的改变可遗传的科学。这也是一个非常有特色的领域，在很多疾病治疗上都大有可为。一方面，表观遗传学本质上是调节基因的表达，而很多疾病正是基因表达调控出现问题或紊乱；另一方面，表观遗传学也是研究生命体的基因表达和外部环境相互作用的学科，而许多疾病是机体和环境交互失调的结果。

表观遗传治疗也叫做重编程，就是要改变肿瘤细胞或者肿瘤微环境中其它细胞的基因表达或者“命运”，从而在产生药效的同时还可能促进其它疗法的作用。这种靶向治疗在成药性方面有一定优势，很多靶点都是一些酶或者本身的口袋特别适合用小分子结合并调节。随着新技术不断涌现，比如 PROTAC、mRNA、siRNA、下一代的基因治疗技术等，这些将大大拓宽表观遗传学治疗的范式，并将在肿瘤之外其它涉及细胞“命运”变化的适应症中发挥治疗作用。

**药明康德内容团队：表观遗传学领域的新药研发面临哪些挑战？赛岚医药目前在研产品有助于解决这些挑战吗？**

**吴海平博士：**目前表观遗传学领域的药物开发面临挑战较多，但也伴随着机遇。其中，最大的挑战是如何发掘关键信息、靶点或新机理，从而将有限资源投入到最具潜力的项目。二是如何在实体瘤中取得突破。由于在血液肿瘤中药物暴露以及药物对肿瘤“命运”的改变比较直接，因此已上市的表现遗传治疗药物对血液肿瘤比较有效，但实体瘤领域由于药物剂量、起效机制、安全窗等问题，这类产品的治疗效果还不尽人意。三是如何将表观遗传治疗与现有靶向治疗、免疫疗法等联用，从而提高治疗响应率，让病人获得长期获益。

赛岚医药管线的立项目标就是致力于解决这些挑战，这也使我们的在研产品区别于已上市的表现遗传药物。首先，我们坚持对新靶点、新机理的追求，且不局限在传统的表现遗传学领域，

可能是一个比较新的靶点，也可能是一个与表观遗传高度相关的机理。其次，我们正在结合免疫激活、合成致死等不同机理进行实体瘤的药物开发。第三，我们也尝试与不同的疗法联用，并优先从免疫疗法入手，相信表观遗传治疗有潜力将肿瘤从比较“冷”的免疫状态转变成“热”状态。第四，我们直面临床治疗中面临的长期获益挑战和肿瘤转移挑战。

面对长期挑战，我们需在临床实践中证明表观遗传治疗的长期有效性、安全性，让表观遗传学真正成为一种治疗理念，并在肿瘤之外的更多疾病中具有更大维度的可用性。目前，赛岚医药正在努力打造技术平台，建立良好的转化医学模式和临床前预测模型，同时积极寻找合作，共同解决行业的共同挑战。

**药明康德内容团队：请问目前赛岚医药与罗氏中国加速器的合作项目进度如何？在与罗氏中国加速器的合作过程中，赛岚医药能够获得哪些关键支持？**

**吴海平博士：**赛岚医药自 2021 年入驻罗氏中国加速器以来，已经做了多方面的合作准备，并签署了第一个合作协议。今年初双方正式启动合作，内容包括利用赛岚医药的 EpigenPlus 表观遗传学技术研发平台针对数个“first-in-class”靶点开展早期研究开发工作，以及其它潜在方向。我们在合作中得到的支持是全方位的，例如在技术层面上，罗氏作为一家全球性药企，帮助我们开拓和加深了对研发创新机理和新技术的认识。赛岚医药很多技术源于中国本土基础科研成果积累，如何认识和转化这些成果，哪些更适合转化成药物开发和治疗产品，罗氏中国加速器在这些层面提供了很大帮助。另一方面，赛岚医药的创新项目涉及技术多而广，而罗氏有着深厚且全面的积累，这将帮助我们克服在项目执行过程中遇到的新的技术困难和挑战。

在创新的过程中，长期主义的理念是非常有利于企业长期发展的，但现实中我们常常要面对各种各样的挑战。这时，如果一个具备长期主义的眼光和能力的企业能够成为合作伙伴，拉着我们一起前进，那我相信会有越来越多的创新能够实现突破和落地。罗氏中国加速器无疑是这样的优秀伙伴。

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？您认为行业应该如何构建和加速合作，来促进创新，提高研发效率，造福病患？**

**吴海平博士：**表观遗传学研究单靠某一家公司去做是远远不够的，尤其是这种高度创新和具有一定不确定性的项目、技术和赛道，需要更广泛、更高效、质量更高的合作。合作带来的价值是多层面的，一是效率提升，有助于降低时间和资金的成本，提高产出率；二是项目价值最大

化，合作有利于将有限的研发资源投入到能产生潜在价值更大的项目上；另外，合作也能够帮助企业愿意进入到一些相对更高风险，同时可能回报更高的方向和领域。

合作形式往往是多种多样的，比如与学术圈的合作，当下中国表观遗传学的学术进步很多，很多医生对该领域的研究也很感兴趣。再如，与全球性药企、CRO/CDMO 等企业间的合作，合理利用好这些资源，共同成长，一起把表观遗传学的生态圈建立起来，最终是能够实现合作共赢的。此外，与政府部门、园区、跨行业机构等非研发部门的合作也是重要方向之一，能够帮助 biotech 公司获得早期资金等支持。

除了打造生态圈合作，我也提几个浅见。一是要有更多的信息交流，包括真正了解潜在合作方的优势、特点以及合作的机会在哪里。二是建立合适的市场化机制，确保所有合作参与方的合理权益，在越来越多科学家出来创业的背景下，这一点很重要。三是长期主义观念和合理的回报机制，长远来看对社会而言有极大价值。此外是一些实操层面的配套服务和支持，例如像罗氏中国加速器这样的孵化器，以及知识产权、法务、代理机构等专业机构。

**药明康德内容团队：您觉得生物医药领域最具变革性的下一个突破会在哪里？或您最感到兴奋的即将到来的突破是什么？**

**吴海平博士：**下一个突破在哪里有一定偶然性，表观遗传学赛道就有一些机会，这个关键词叫“命运”改变。表观遗传学治疗对细胞“命运”的改变，可能是让肿瘤和其它恶性疾病患者实现长期的生存和生存质量提高，甚至可能是对创新发展的“命运”改变。

跳出表观遗传学领域，下一个突破可能是 mRNA 技术。新冠让 mRNA 技术得以快速突破，并将产品递送到了肝脏、肺甚至肠道和脑神经等人体器官系统。从分子类型来看，mRNA 产品可能是疫苗，也可能是下一代基因治疗或者表观遗传基因治疗类产品。事实上，mRNA 技术也是一种表观遗传技术或者表观遗传治疗，与传统的基因治疗相比，它不改变基因 DNA 序列，但可以精准调节基因的表达，这种应用场景非常广泛，对于表观遗传学药物开发也是巨大的机会。

**药明康德内容团队：展望未来，随着越来越多创新机制药物类型进入临床，您预期 2030 年监管机构批准的新药类别是否会与今天有所不同？**

**吴海平博士：**我相信未来会有很大不同。有数据显示，创新科学机理和一些前沿技术领域的发展变化越来越快，这体现了创新成果转化的渠道越来越畅通。过去多年，行业在基础科学、资金和人才方面有了大量积累，这些加速项带来的可能不是简单的线性增长。尽管做创新药研发

存在很大不确定性，但从概率上，研发投入越多，做得越多，成功的数量也就越多。距离 2030 年还有 7 年时间，从药物监管流程来讲，2030 年获批的药至少现在已经立项或者已进入临床。从行业趋势来看，届时可能与 RNA、细胞治疗有关的产品会比现在占据更多比例。如果考虑一些新的适应症和新的分子标记物，我认为在联合治疗方向上的审批也会大大提高。特别重要的，我坚信表观遗传学在肿瘤治疗细分赛道上一定会有非常大的机会，可能体现在联合治疗上，也可能体现在创新疗法和新适应症上。

**药明康德内容团队：您为什么会进入医药行业？在过去连续创业过程中，您有哪些重要的经验可以分享？**

**吴海平博士：**每个人都有自己的机遇或者命运。我很早以前就对生命科学非常热爱，所以一直选择这个领域去学习，并希望能做一些实际应用，比如具体的治疗或者技术。事实上，疾病挑战不能纯粹用科学来解决，还需要结合商业和产业，所以创业是我践行初心的一种方式之一。

过去我作为初创企业的高管，在参与研发、管理、立项等工作过程中，除了积累经验和教训，更多是理念上的重塑。简单分享几点的话，一是作为创业者和管理者，不仅要和技术和创新有深度认识，也要有企业管理方面的经验；二是要找到合适的合作伙伴，包括技术团队、BD 团队以及投资人等。在生物医药专业领域，不存在全能的人，任何一个人都不可能在有限的时间把所有事情都做好，找到合适的合作者非常重要；三是要有积极和开放的心态，才能在合适的时机抓住机遇；最后还要有长期的坚持，我时常勉励自己，有些事情是不容易的，但坚持“熬下去”才有可能成功。世界上的道理有时候就是这么简单，对于挑战和危机要有相对乐观的预期，才能帮助自己在创业过程中度过那些艰难的时刻。

**药明康德内容团队：在赛岚医药创立的第四个年头，当前阶段您遇到的最大的挑战和困难是什么？**

**吴海平博士：**挑战和困难是一直有的，只是不同的发展阶段各有不同，包括融资、技术、管理等等。长远来看，最大的挑战是人才，这不仅是赛岚医药，中国“Biotech”公司普遍存在招人难、留人难的问题，甚至高校教授也面临这一难题。如果真正能干的研究生毕业后不做医药和研发，对于生命科学和药物研发领域来说是一个损失。没有人才，就很难把优秀的创新成果转化出来。尤其对早期研发岗位来说，坚持长期主义的理念对研发和创新非常重要。

**药明康德内容团队：面对研发一线的年轻人，您有没有一些可以分享的经验、心得或**

## 者个人建议？

**吴海平博士：**从研发一线一路走来，我的体会还是要追寻自己的初心和真心。这个世界并不存在天生就适合干某件事的天才，更多是“干一行爱一行”。很多时候要沉下心来，问问自己是不是真的想扎根这一行业。如果决定做，就要坚持，在细分领域把技术、能力打磨好，做到最好、最专业。知名的“一万小时定律”说的也是这个道理。另外，我也建议每个人做好自己的职业规划，一步步提升自己。同时，保持开放心态，专注自己的领域的同时，也可以多了解其它领域。

（本文于 2022-05-18 发表于医药观澜微信公众号）

## 加速干细胞疗法产业化，我们还需要做些什么？ | 对话血霁生物创始人朱芳芳博士

过去十多年间，干细胞领域的研究取得了长足的进步。尤其是 2006 年发表的研究揭示，成熟细胞可以“返老还童”，经重编程后成为具分化能力的诱导多能干细胞（iPSC）。这一突破性的诺奖级发现轰动了整个干细胞研究领域，并掀起了基于 iPSC 技术开发新一代干细胞疗法的浪潮。而在近日，iPSC 领域又迎来一项重大突破。来自北京大学邓宏魁教授的团队在国际顶尖期刊《自然》上报道了一种全新的诱导人多能干细胞制备技术——化学重编程，这再次引起了行业对 iPSC 产业化的关注。

当前，干细胞疗法已成为生物医药领域备受瞩目的研究领域之一。然而，不容忽视的是，干细胞疗法的产业化尚处于早期阶段，在开发中还面临巨大的挑战。目前，干细胞疗法开发主要存在哪些挑战？行业该如何通过合作，加速干细胞疗法的产业化进程？展望未来，干细胞疗法又有望给哪些疾病的治疗带来革命性变化？

带着这些问题，药明康德内容团队日前专访了血霁生物创始人朱芳芳博士。朱芳芳博士在干细胞领域拥有十多年的学术、产业及投资经验，她曾师从北京大学生命科学学院邓宏魁教授，以及斯坦福大学干细胞所所长 Irving Weissman 教授。由她创立的血霁生物专注于血小板体外再生的产业化。该公司的愿景是，希望利用干细胞的前沿技术，为患者带来不依赖献血的“第二次输血革命”。



图片来源：血霁生物提供，药明康德内容团队制作

## 血小板体外再生如何带来“第二次输血革命”？

**药明康德内容团队：**血霖生物的官网有一句话，希望为中国患者带来不依赖献血的“第二次输血革命”，该如何理解这一愿景？

**朱芳芳博士：**根据史料记载，从 15 世纪初开始，人类就一直在不断地尝试通过输血来治疗疾病。第一次输血革命发生在 1900 年，当时科学家发现了人类红细胞的 ABO 血型系统，从此输血的安全性得到极大提升，输血也开始作为一种有效的治疗方法被广泛接受。但在接下来的 100 多年，整个输血治疗领域并未取得重大突破。

过去十多年的研究发现，通过干细胞技术体外再生血细胞，有望颠覆一直以来依赖献血的输血方式，这也是我们提出“第二次输血革命”的科学依据。血霖生物主要以体外产生的血小板为先导产品，解决癌症、肝病、急危重症、血液疾病等疾病中急缺的血小板需求，并开发各类血小板异常相关疾病的创新药物。

**药明康德内容团队：**当前输血治疗面临的挑战有哪些？血小板体外再生有望解决哪些瓶颈？

**朱芳芳博士：**从供应端来看，目前血小板输血治疗主要面临以下几个方面的挑战。

一方面，献血是当前全球范围内血小板供应的主要来源。据统计，中国的献血率大概在 1% 左右，这不是一个很高的数字，无法满足临床上的需求。同时，随着人口老龄化程度的加剧，可献血人群数量还会进一步减少。

另一方面，现在已经逐渐开始从输全血进入到输成分血的新时代。输成分血是把全血制备成各种血液成分制剂，根据病人的具体情况来针对性输血。具体到血小板领域，捐献者可以只献出血小板，这需要通过单采技术来实现。但这也存在这一些挑战：一是，目前中国的血小板单采技术普及性还不够广；二是，许多人由于静脉比较细，无法通过单采技术来献血。

此外，血小板需要常温保存，它的整个货架生命一般只有 5 天左右，非常短。这就要求在 5 天内完成所有的细菌病毒筛查，确保常温保存的血小板没有被细菌和病毒污染，这也是个不小的挑战。

而从需求端来看，血小板输注几乎渗透在医院各个科室，包括肿瘤科、外科、ICU、普通内科、移植、产科、急诊室等等，需求量很大，并有逐渐上升的趋势。因此，血霖生物希望通过自身的

力量，为解决中国血小板供需之间日益突出的矛盾贡献一份力量。

**药明康德内容团队：现阶段，血小板体外再生产业化处于什么样的水平？面临的主要挑战有哪些？**

**朱芳芳博士：**从公开信息来看，目前全球有 3 家从事血小板体外再生产业化的公司。血霁生物是全球范围内第 3 家、中国第 1 家专注于该领域的公司。产品研究进展方面，日本一家公司的相关产品已经于 2021 年进入到 1 期临床，其它同类产品还处在临床前研究阶段。总体而言，血小板体外再生产业化还处于非常早期的阶段，在技术研究、扩大再生产、质控、商业化、政策监管等方面都还面临一定的挑战。由于没有太多的经验可以借鉴，大家都是在用各自的解决方案去推动管线进展。

**药明康德内容团队：据了解，血霁生物也在开发血小板药物递送平台。与其它药物递送系统相比，血小板药物递送系统有何优势？**

**朱芳芳博士：**血小板作为药物递送系统有多方面的优势，包括：1) 生物相容性非常好，血小板属于细胞载体，所以它进入体内后不容易被免疫系统排异，不会被清理；2) 药物递送效率高，血小板是直接在血液里面循环，没有太多的损耗，所以药物递送效率高；3) 安全性好，血小板没有细胞核，所以不会有遗传物质带来的潜在安全问题；4) 具备一定的趋向性，除了会倾向出现在出血部位外，血小板天然比较倾向靶向有炎症、癌症、斑块等的部位；5) 可装载容量高，血小板体表面积很大，可以装载很多的药物。

**药明康德内容团队：在您看来，干细胞疗法领域预期的关键里程碑有哪些？**

**朱芳芳博士：**我觉得进展还是会在当前存在挑战的地方出现：技术层面，从定向分化获得特定的细胞类型，这项技术会越来越成熟，效率越来越高；监管层面，在中国，监管机构从 2019 年开始已经在不停地释放信号鼓励干细胞研究，并在 2020 年发布《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则》（征求意见稿），如果试行稿能够落地，这将会是一个非常重要的里程碑；产品研究方面，相信会有更多干细胞项目进入到临床试验阶段。

**面对干细胞疗法产业化挑战，行业该如何合作？**

**药明康德内容团队：您如何看待“合作”在生物医药创新生态中的作用和影响？就您所在的干细胞疗法领域，您认为合作主要体现在哪些方面？**

**朱芳芳博士：**众所周知，创新研发的周期和产业链都很长，每个环节都需要高度专业的人才。中国有句古话，“术业有专攻”。因此，在创新研发领域，取长补短、合作共赢也是行业比较认可的一种有效方式。

以干细胞疗法领域为例，比较常见的合作模式有以下几种：一种是大型公司和小型公司之间合作，在这种模式下，通常是一方负责合作产品的前期研发，另一方负责产品的后期临床开发和商业化，比如血霖生物也计划就我们的 iPSCs 细胞向造血各世系的分化技术与一些公司建立合作；第二种是初创公司和 CDMO 公司之间的合作，我觉得有一些公司将来可能会倾向于借助 CDMO 的优势，来加速研发进度；第三种是国际之际的授权合作，因为现在大家主要在开发 iPS 细胞疗法，而 iPS 细胞的源头专利在日本，所以技术上的授权合作可能会是一个趋势；第四种是中国本土公司、科研院所之间的合作，因为干细胞属于人类遗传资源，它的国际间运输会受到一些政策的限制，这可能会促进中国公司之间的合作。

**药明康德内容团队：干细胞疗法的产业化尚处于早期阶段。您认为，行业应该如何构建、利用和加速合作，来加速产业化进程，造福病患？**

**朱芳芳博士：**首先，我觉得干细胞开发公司应该和学校、医院建立紧密合作。大部分干细胞从业人群都是生物学背景，把干细胞通过再生医学开发成药物，需要医学的支持；同时，通过产业和高校的密切合作，可以有力推动技术革新和成果转化，最终转化为治疗性产品。因此，我建议公司在立项初期，就应该考虑建立科学顾问委员会。

其次，干细胞作为新兴的产业方向，可多借鉴 CAR-T 等细胞治疗产品的开发和产业化经验。例如，可以通过学习或合作来建立 CMC（化学、生产和控制）、质控等产业化所必需的体系。第三，行业需要优先解决干细胞产业化最核心的问题，包括 iPSCs 的安全性、定向分化的有效性和高效性、目的细胞的纯化等。此外，干细胞疗法的产业化尚处于起步阶段，路途还很遥远，也需要资本市场的关注和支持。

**展望未来，哪些领域有望取得变革性突破？**

**药明康德内容团队：越来越多的新分子药物类型开始进入临床。展望未来，您预期 2030 年监管机构批准新药的类别是否会与今天有所不同？**

**朱芳芳博士：**我认为，未来的药物肯定是一个百花齐放的状态。无论是小分子药物、大分子生物药，还是基因疗法、细胞疗法等等，它们各有优缺点。未来的话，我觉得不同的药物类型

之间更多的是一种互补关系。

从干细胞治疗角度，我认为它未来有望给一些疾病的治疗带来改变。这类疾病的发病原因是细胞本身出现衰老和病变，现有疗法无法从根本上治疗，比如出现血小板减少的各类疾病，最安全和最有效的方式就是进行血小板输注，而基于成体干细胞或者 iPSC 技术则提供了源源不断的血小板的供应。此外，干细胞治疗糖尿病、帕金森病、阿尔茨海默病、心肌梗死和眼部疾病等也有望迎来突破。

**药明康德内容团队：在新药研发领域，您认为最具变革性的下一个突破是什么？**

**朱芳芳博士：**每一个变革性突破都离不开长期的科学研究沉淀。以 CAR-T 为例，该技术研究始于从上世纪八九十年代，而首款 CAR-T 产品获批是在 2017 年，历时差不多 30 年。站在今天看未来，未来的重大突破还是很可能出现在现有的一些处于较早期的前沿技术领域。在我看来，干细胞治疗、药物递送、合成生物学、基于人工智能进行药物研发、衰老等领域比较可能迎来革命性突破。

**药明康德内容团队：想象 2030 年，创新药研发领域如果要实现 100 款新药获批，您认为能否以今天 50% 的成本实现？**

**朱芳芳博士：**50% 是挺高的一个比例，我不确定能否做到，因为小分子、大分子生物药、细胞产品等不同类型疗法所需要的研发时间和成本投入差异其实很大。就我所在的细胞治疗领域而言，降低产品成本、提高患者可及性是势在必行的。未来行业需要考虑如何通过技术提升、产学研合作、资源整合等来提高研发效率，降低开发成本。

**药明康德内容团队：对于行业如何共同努力提高研发效率，提高创新疗法可及性，并造福病患，您还有哪些个人建议？**

**朱芳芳博士：**首先，我希望行业能够遵守良性竞争、差异化研发的规则，每家公司选择自己具有优势的研究领域。例如，血霖生物之所以选择血小板体外再生领域，是因为团队成员在该领域具有丰富的科研和产业转化经验，而此前中国并没有专门从事这一领域的公司。其次，我认为合作共赢很必要。研发团队在药物开发中应该多和临床医生、病人进行沟通和交流，真正了解临床上的需求，这有助于推进研发项目的进展。此外，对于小公司而言，建立好知识产权体系也很重要。

**关于创业和工作的分享**

**药明康德内容团队：您为什么会进入医药行业？以及是什么促使您做出创业的决定？**

**朱芳芳博士：**在我的成长过程中，家庭一直给我强调一个观念，技术立身。所以，高中分科时，在我文科明显比较好的情况下，还是选择了理科。而后来选择生物医药领域，是因为自己小时候也经历过亲人因患病去世的痛苦。

至于创业，可能和我出生于有着“创业之都”之称的温州有关。一直以来，我对创业都非常感兴趣。在北京大学期间，除了学习专业知识，我就通过参加生命科学产业协会、去私募股权投资机构实习等了解产业化知识。离开北大后，我去了斯坦福大学做博后。斯坦福大学是产学研一体化发展的成功典范，在这里的训练和经历让我对如何将学术成果产业化有了更加深刻的认识。而为了能更加近距离地去观察、了解创业，我后来又进入了创投圈，做投资人。

近年来，干细胞领域发展很快，人才储备也越来越多。中国在干细胞领域的相关政策法规也在持续推动。我在经过十几年的学习、磨炼、积累和沉淀后，于2021年6月与团队其它成员一起创立了血霁生物。如前所述，在中国，血小板供给存在严重未满足的需求。“凝爱止血、霁朗安康”是我们的愿景，我们希望用干细胞前沿技术来解决输血供应不足的难题。

**药明康德内容团队：我们读者中有许多研发第一线的年轻人。面对他们，您最想分享的经验或心得是什么？**

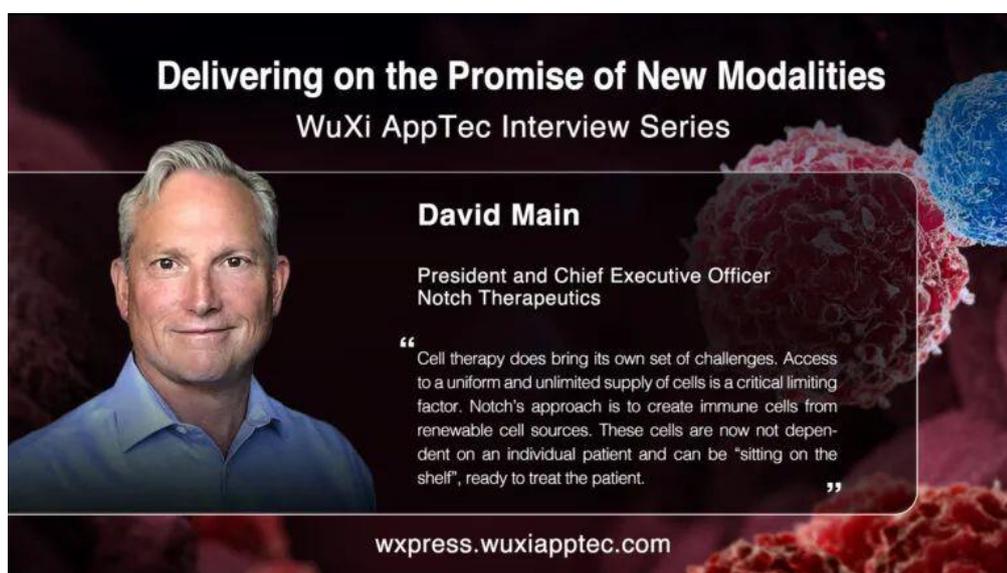
**朱芳芳博士：**众所周知，科研工作是很辛苦的，会不可避免经历很多挫败，还要不停在失败中寻找希望。所以，研发人员要培养自己发现问题、分析问题、解决问题的能力，这样才会在遇到困难时不会不知所措。

其次，在科研机构和在企业做研发是不一样的。在企业里，研发的最终目标是成功开发出产品。因此，要坚持“以终为始”的原则，去判断、检验自己的工作是否偏离了主线。另外，也要保持学习能力和灵活性。假如你研究的领域碰到一些挑战，需要转换方向的时候，要有一定灵活度，能迅速切换，并能快速学习和适应新的领域。

（本文于2022-04-18发表于医药观澜微信公众号）

## 解决细胞疗法来源瓶颈，这家新锐打算这么做

**嘉宾简介：**在这篇访谈中，我们将对话 Notch Therapeutics 的总裁兼首席执行官 David Main 先生。作为一名行业资深老兵，Main 先生率领的 Notch 在去年 2 月获得了 8500 万美元的 A 轮融资，能使用任意来源的干细胞，大量扩增和生产 T 细胞，来开发潜在“best-in-class”的癌症免疫疗法。加入 Notch 前，Main 先生曾出任 Aquinox Pharmaceuticals 的首席执行官，领导其主要疗法走完从靶点验证到 3 期临床的过程，并带领公司成功在纳斯达克上市。



**药明康德内容部：**感谢您接受我们的采访。从 Notch 的管线看，这家公司会涵盖包括癌症和自身免疫疾病在内的一系列治疗领域。这背后有着怎样的思考？

**David Main 先生：**Notch 主要的兴趣点是治疗癌症。目前癌症疗法的挑战在于提高治疗的特异性、减少治疗的毒性。这些挑战已经存在了好几十年。如今，大量癌症研究和癌症疗法的开发都集中于免疫系统的反应，细胞疗法为已有的治疗标准带来了巨大变革。如果说化学疗法针对的是癌变的肿瘤，免疫疗法的目标则是驾驭免疫细胞来寻找癌细胞，并直接摧毁它们。

细胞疗法当然也有自身的一系列挑战，比如如何获得均一、不受限的细胞来源，是一个关键的限速因子。此外，给患者使用并不是由患者自身产生的细胞，可能也会带来新的毒性，譬如潜在的排斥反应，或是诱发其它的免疫问题。

**药明康德内容部：**您的方法能如何应对细胞疗法的这些挑战？它们和现有的方法又有哪些不同呢？

**David Main 先生：**细胞疗法治疗癌症的原则已经很成熟了——我们从患者身上获取免疫细胞，进行一些改造，然后把这些细胞输回患者体内来攻击癌细胞。然而这种方法只能用于很少的患者，不是所有的患者都能健康地提供自己的免疫细胞。而且细胞疗法的生产过程很长，当我们准备给患者输回他们的细胞时，患者的疾病可能已经发生了进展。此外，生产过程中的波动，也会让细胞的表现不如预期。

所以 Notch 的方法是用可再生的细胞来源来生产免疫细胞。我们专有的技术平台能从任意来源的多能干细胞中获得均一的 T 细胞。这些细胞不依赖于任何患者，能“放在架子上”，等待治疗病患。

**药明康德内容部：**你们的方法有什么相关的潜在风险或是挑战吗？

**David Main 先生：**在科学上，细胞疗法的益处已经得到了彰显，但我们的方法还在开发中，没有得到验证。我们必须快速推进，在临床上表明我们生产的细胞能杀死癌细胞，且具有可接受的安全性特征。在技术推进上，我们已经得到了来自公司和投资人的大量关注，他们认为 Notch 的技术平台可能为下一代细胞疗法带来最大的获益。在 2019 年，我们和 Allogene Therapeutics 达成了合作，应用 Notch 的 T 细胞生产平台来开发基于诱导多能干细胞，且使用 CAR 来靶向的疗法，用于治疗血液癌症。我们也已经完成了 A 轮的超募融资。

今年，我们计划专注于开发设备、流程、材料和细胞系，并生产几批 T 细胞，用于体内测试。这是 Notch 通往 IND 研究，以及最终走向临床试验的关键一步。

**药明康德内容部：**进入临床会是一个令人激动的里程碑，期待看到更多的进展。如果从细胞和基因疗法整个领域来看，您觉得还存在哪些需要克服的重要挑战？

**David Main 先生：**我们还需要努力减少成本。应用新技术可能会带来帮助。另外，考虑到成本不止有进行研究的成本，还有让药物最终获批的成本，最终降低成本需要出色的技术，也需要很有力的承诺，以及与监管者的合作。

我们支持严格有力的监管流程，因为我们都希望进入我们身体，或是进入我们所爱的人身体里的药物是安全有效的。在目前的监管流程下，我们通常会看到相关的知识每年都在增加，并带来更多的监管。只有意志非常坚定的人，才会说对获批流程进行改革和精简的时机已经成熟。FDA 的肿瘤学卓越中心负责人 Richard Pazdur 博士表达了类似的承诺，来重新审视潜在癌症新药的开发和获批流程，寻找加速批准的方法。

**药明康德内容部：**您对细胞和基因疗法的未来怎么看？比如说 2030 年的情况吧。

**David Main 先生：**我期待细胞和基因疗法会成为两大主要的疗法类型。细胞和基因疗法让我们能驾驭自然过程来治疗疾病，也让我们能在基因的层面上治疗疾病。这意味着我们能不仅仅治疗症状，而是能真正地治愈疾病。这意味着我们能彻底消灭许多慢性疾病。

所以到 2030 年，我认为我们能有多款细胞疗法和基因疗法获批，它们会成为治疗疾病的支柱。我也相信到 2030 年，每年能有 100 款新药获批上市。由于产业中的创新正不断激增，我们对疾病的方式也不断取得进步，每年都在加速。

**药明康德内容部：**感谢 David 分享 Notch 推进细胞和基因疗法潜能的方法，祝您一切顺利！

**David Main 先生：**也感谢药明康德内容部。

（本文于 2022-03-11 发表于医药观澜微信公众号）

## 礼来亚洲基金、启明创投、红杉中国等看好，士泽生物有何独特之处？ | 专访李翔博士

十五年前，他因舅舅生病，第一次听闻“干细胞治疗”。舅舅无药可治的困境使他立志：将来要开发干细胞创新疗法，帮助其他患者脱离痛苦。

十三年前，他从本科所学的动物科学专业转向多能干细胞研究领域，开始了自己的逐梦之旅。十余年间，从学术界到产业界，他不懈追求，因为他觉得只有这样才能使自己离患者更近一点。

一年多前，他开始创业，希望将十多年的积累转化为造福病患的创新药物，这也是一直以来激励他在干细胞领域孜孜不倦追求的动力源泉。

他就是士泽生物创始人、首席执行官（CEO）兼首席科学家（CSO）李翔博士。他创立的士泽生物已获得由峰瑞资本、礼来亚洲基金、启明创投、红杉中国等领投的融资，并吸引了许多有志之士的加入。本文就让我们跟随李翔博士一起了解他的创业故事，以及由他创立的干细胞创新药公司士泽生物有哪些独特之处。



图片来源：士泽生物提供，药明康德内容团队制作

### 与“干细胞”结缘

时钟拨回到 15 年前。当时，李翔正在上大学，专业是动物科学。他本来计划毕业后回到家乡四川进入企业工作，或者自己开养殖场，但是舅舅罹患帕金森病的境遇改变了李翔的职业选择。帕金森病是一种神经退行性疾病，突出的病理改变是患者中脑黑质多巴胺能神经元退变性死亡、

多巴胺含量显著降低等。这种疾病不仅会使患者的运动功能受损，还会影响患者的认知、情绪以及睡眠功能。

当时，左旋多巴是治疗帕金森病的一线用药。起初，左旋多巴的治疗的确让李翔舅舅的病情在一定程度上得到了缓解。但多次用药下来，他不可避免地出现了耐药性，症状也越来越严重。而后，李翔的舅舅也尝试了手术治疗，但依然没有见效。眼看舅舅的身体每况愈下，医生和李翔的家人却束手无策，因为当时没有任何能够真正逆转帕金森病的药物或治疗手段。

一次偶然的的机会，李翔听到医生提起，干细胞是一种有望能真正治疗帕金森病的创新疗法。于是，他开始疯狂地在网上查询有关干细胞治疗的一切资料。无奈，当时干细胞治疗在全球范围内尚处于非常早期的实验室研究阶段，他和家人的希望也再次落空。最终，舅舅还是因无药可治而病逝，这给尚处于青年时期的李翔带来了心灵冲击。不过，舅舅的离世也让李翔痛下决心，将来要投身到干细胞治疗领域，去帮助像舅舅一样的帕金森病患者。

“当时，诱导性多能干细胞（iPSC）技术在全球范围内刚刚问世，对于多能干细胞的成药和最终应用可能性，还仅仅停留在论文里提出的干细胞治疗的纸面蓝图之上。”李翔博士回忆到，“一开始，朋友和家人也不太理解我为何选择这个方向。不过，这丝毫没有动摇我对 iPSC 临床应用前景的看好。我认为这个研究方向是有潜力的，路远何惧之，总有人能走出来。”

于是，李翔先在北京大学攻读了博士学位，随后又加入美国威斯康星大学麦迪逊分校开展博士后研究。在这期间，他的研究范围涵盖干细胞的命运调控、细胞命运重编程获得 iPSC 与功能细胞，以及干细胞向不同亚型神经细胞分化等方向。随后，在美国帕金森病基金会的支持下，他还主持了干细胞治疗帕金森病的研究项目。多年的科研经历让他对干细胞疗法有了更加系统和深入的前期科学积淀，也进一步增强了他将干细胞疗法带给患者的信心。

之后，李翔博士做了一个重要的决定，放弃在国际领先干细胞研究机构的稳定科研工作，进入产业界。“我的初心就是希望有一天可以把干细胞疗法带给帕金森病患者。基础研究工作固然重要，但只有将学术界和产业界结合起来，才能将科学研究成果转化为造福病患的创新疗法。”他说。而后，他先后加入两家干细胞治疗公司，这些经历使他对干细胞治疗的产业转化有了更加充分的了解。

作为干细胞研究领域的科学家之一，李翔博士也在一直关注中国相关领域的进展。对中国的干细胞产业进行细致、全面地调研后，他决定提前自己的创业计划。“过去十多年，干细胞领域

已取得比较多的研究进展。但我调查下来发现，中国真正专注和深耕多能干细胞治疗领域的公司较少，这和中国的患者需求是非常不匹配的。”李翔博士说，“另一方面，我自己在这个领域也有多年的积淀，再加上中国现在的创新药环境也很好。所以，我决定成立一家公司，通过扎实研发创新药来推动中国干细胞治疗的研究，使这一前沿疗法尽可能早地惠及患者，这也是我一直以来的梦想。”

### 士泽生物：梦想落地的第一步

2021年，李翔博士联合创立了干细胞疗法公司士泽生物，并担任首席执行官兼首席科学家。该公司的目标是开发规模化、低成本的干细胞解决方案，为帕金森病等一系列尚无临床解决方案的重大疾病提供治疗选择。

以帕金森病为代表的神经退行性疾病是士泽生物首要关注的领域。作为仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病，当前帕金森病患者也存在严重未满足的治疗需求。在李翔博士看来，这主要有两方面的原因：“一是传统的治疗药物或者物理治疗手段能提供的解决方案比较局限。以帕金森病为例，这种病是由于中老群体的多巴胺能神经元退变死亡导致的，现有的化药和手术治疗只能缓解疾病的症状和发展进程，并不能从根本上逆转疾病的发生。二是在基础研究领域，我们尚未找到引起这类疾病的最根本原因，这使得该领域的药物开发多年来一直未能取得新的突破。”

近年来，伴随着干细胞技术的不断成熟，诱导多能干细胞（iPSC）为人类攻克神经退行性疾病带来了曙光。人诱导多能干细胞具有在体外无限增殖和多向分化的潜能，除了用于疾病发生发展机理的研究、体外药物筛选，也为细胞替代性治疗疾病提供了新的可能。在体外诱导分化人多能干细胞成为功能性细胞，再通过细胞移植替代人体内功能损伤或退化的细胞，有望从根本上治疗神经退行性疾病。

基于公司团队丰富的经验，士泽生物现已建立 iPSC 重编程、基因编辑、诱导分化和临床前疾病动物模型的构建四大关键技术平台。目前，该公司的产品管线包括多个干细胞药物，涵盖帕金森病、脑外伤、视网膜病变等适应症。

帕金森病是士泽生物研究进展最快的疾病领域，这也是李翔博士当初与干细胞结缘的原因。据李翔博士介绍：“通过将供体细胞重编程为 iPSC，并使其分化为可释放多巴胺的神经元，然后将其移植到患者体内弥补患者缺失的多巴胺分泌能力，有望从根本上达到逆转帕金森病的效果”。

目前，士泽生物已经自主开发了高效分化多巴胺神经前体细胞的方法，研发的细胞产品已经在帕金森病动物模型上表现出可以逆转疾病发展进程的潜力。士泽生物计划于 2024 年将这款干细胞创新产品推进到临床试验阶段。

士泽生物的研究领域和核心优势也得到了许多知名生物医药投资机构的关注。成立一年多来，该公司已完成超亿元人民币的融资，领投方包括峰瑞资本、启明创投、礼来亚洲基金、红杉中国，其他投资方还包括知名的元生创投、泰达科投、道远资本、嘉程资本、领军创投等专业投资机构。

李翔博士认为，投资机构对士泽生物的认可主要基于以下几个方面的原因：“一是士泽生物核心的内在力量和‘病人第一’的初心；二是团队成员在 iPSC 转成药领域积累的专业度和真实度，以及多年的研究经验和产业转化经验；三是公司团队间强大的凝聚力，以及大家全职加入带来的高效执行力和不断取得的研究进展。”

当前，中国的干细胞治疗尚处于产业化的早期，距离最终临床应用还有一段距离。在李翔博士看来，经过十多年的发展，全球干细胞治疗行业已经完成技术积累和早期产业化探索，开始进入到临床转化阶段。2021 年是中国细胞治疗的商业化元年。李翔博士相信，“未来，干细胞药物一定可以和小分子药物、抗体药物等疗法并驾齐驱，成为疾病治疗领域中不可或缺的新生力量。”

（本文于 2022-03-09 发表于医药观澜微信公众号）

## A轮融资近一亿美元，这家新锐如何突破核酸药物递送瓶颈？

**嘉宾简介：**Sue Dillon 博士是 Aro Biotherapeutics 的总裁兼首席执行官。该公司的 Centyrin 技术平台使用精准的受体介导递送系统来递送 RNA 药物，以针对细胞内的基因靶点。2021 年 1 月，Aro 完成了 8800 万美元的 A 轮融资，推进其疗法的临床开发。执掌 Aro 之前，Dillon 博士在强生公司有着 16 余年的工作经历，领导全球免疫学研发。她率领的团队带来了包括 Remicade、Simponi、Stelara 以及 Tremfya 等多款治疗自身免疫疾病的创新抗体疗法。2013 年，她入选知名行业媒体 Fierce Biotech 的“生物技术领域杰出女性”榜单。



**药明康德内容部：**Sue，祝贺 Aro 完成 A 轮融资。您能否向我们的读者介绍一下，这家公司想要解决怎样的问题？

**Sue Dillon 博士：**我们专注于开发靶向组织的遗传药物，治疗具有高度未竟医疗需求的罕见遗传肌肉疾病和免疫疾病。我们的方法能将小干扰 RNA (siRNA) 和反义寡核苷酸选择性、高效地靶向特定的组织，使潜在“first-in-class”疗法能精准修饰疾病相关的基因。

寡核苷酸这一类疗法已经取得了很多临床上的概念验证，能调节肝脏中的疾病相关基因，或是能在中枢神经系统或眼睛直接局部给药。尽管这一疗法能针对过去“不可成药”的疾病靶点，该领域面临的问题是缺少高效靶向和递送这类新疗法的方法，许多肝脏外的组织如果不使用局部给药，就无法进行递送。而我们初步的工作是想把 siRNA 药物递送到骨骼肌、心脏、免疫细胞、以及肿瘤。

**药明康德内容部：您能介绍一下 Centyrin 技术平台吗？它与其它类似的技术平台有何不同？**

**Sue Dillon 博士：**我们正在开创一类全新的疗法，叫做 Centyrin-siRNA 偶联物。Centyrin 是一种小型、简单、高度稳定的蛋白质，能以很高的特异性和亲和力结合目标抗原。Aro 已经找到了一些能结合细胞表面受体的 Centyrin 蛋白。这些受体在结合 Centyrin 后，会进行内化，从而将 Centyrin 蛋白带入到细胞内。

通过化学的方法，如果将 Centyrin 蛋白和 siRNA 或者其它寡核苷酸进行偶联，我们就能将这些调节基因的 RNA 靶向到特定的体内组织。Centyrin 有着很多独特的特性，包括体积较小，免疫原性较低，化学偶联方法与生产方式相对比较简单等。这让它们特别适合靶向递送寡核苷酸。

我们表明通过 Centyrin-寡核苷酸偶联物可以在靶向组织中进行强力的基因调控，而在非靶向组织里的影响很低，甚至几乎没有。在动物模型里，我们最近也取得了和疾病相关的药理结果。

**药明康德内容部：Aro 的创新技术有什么可预见的挑战或是风险吗？**

**Sue Dillon 博士：**我们正在开创一类全新的药物，它由细菌制造的重组 Centyrin 蛋白，以及化学合成的寡核苷酸共价连接而成。目前 FDA 还没有批准过任何一种此类的药物，因此我们也在早期和 FDA 保持密切接触，来降低临床前研究和生产的风险，以支持我们的首个人体试验。

此外，考虑到这些分子的特性，寡核苷酸和 Centyrin 可能存在一些与物种交叉反应相关的复杂性，会进一步增加开发的复杂程度。我们也依赖一些现有的其它分子，比如抗体偶联药物或是寡核苷酸。它们可能是不那么完美的类比，但依然能带来宝贵的信息。

此外，我们也招募了一支出色的团队，由经验丰富的科学家和开发人员组成。我们还与外部的顾问合作，为我们的首个候选产品设计开发的计划。重要的是，我们对于首批项目的了解，能用于部署未来的项目，这会进一步减少开发创新管线相关的风险。

**药明康德内容部：在推进项目至临床的过程中，期待听到 Aro 更多振奋人心的开发进展。我们也很高兴看到，如今的患者可能有了更多，更好的治疗方案。产业也对新型分子疗法有了更多洞见，更好地了解如何克服挑战。您如何看待这个领域的未来发展？**

**Sue Dillon 博士：**在 2021 年获批的药物里，小分子和抗体类药物依然占统治性的地位。但在新型的科学突破面前，研发的投资已经发生了重大变化。近年来，首款 siRNA 疗法、细胞疗

法、基因疗法都获得了美国 FDA 的批准。这些新型分子类型目前还处于非常早期的阶段，不过要知道抗体疗法经历了许多年的发展，才逐渐成为医药产业的支柱之一。在这些众多的新分子疗法中，将基因药物递送到生病的组织，而不影响正常组织，是取得最大疗效和理想安全特征的一大障碍。我们有机会在解决这一问题上扮演有意义的角色，对此我们感到非常振奋。Centyrin 有潜力携带寡核苷酸，或是更复杂的药物，如 mRNA、基因编辑系统、以及细胞疗法，靶向递送到不同的组织。

**药明康德内容部：当新分子类型进一步拓展新疗法的天地，您认为生物医药产业能否每年批准 100 款新药，而仅需如今 50% 的成本？**

**Sue Dillon 博士：**我对产业在 2030 年前带来每年 100 款新药的前景表示乐观。人工智能和机器学习的应用能分析复杂的数据集，将数据连接起来，推进我们对疾病根源的理解，对疾病进行全新的分类，找到全新的药物靶点。与此同时，精准医学的进展能基于药物的作用机制以及患者的遗传背景，找到最有可能从特定疗法中受益的患者群体，从而提高成功的概率。此外，加速的临床试验，或是高度定制化疗法为个体进行的临床试验，也都能缩短开发的时间，减少开发的成本。但基因和细胞疗法的生产成本，以及获准 GMP 生产基地的容量，依旧是此类疗法的一个重要挑战，必须得到解决，才能让这些疗法变得更具成本效益，更为普及。

**药明康德内容部：感谢您分享 Aro 推进突破、造福患者的方法！**

**Sue Dillon 博士：**很高兴能接受药明康德内容部的采访。

（本文于 2022-03-04 发表于医药观澜微信公众号）

## 映恩生物 CEO 朱忠远博士：以三代 ADC 为起点，在创新分子药物开发之路上用心奔跑

“投资人中的创业者，创业者中的投资人”，这是很多人对朱忠远博士的第一印象。在创立映恩生物之前，他曾以投资人的身份活跃在产业界，参与投资、孵化过多家行业知名创新药公司。

2020 年前后，朱忠远博士华丽转身，躬身入局成为一名创业者，成立了一家致力于开发创新分子类型药物的生物医药公司——映恩生物。“投资不过瘾，我要在这个新药研发领域全力以赴，一战到底。”朱忠远博士如此说道。

两年的时间，朱忠远博士带领映恩生物取得了快速发展。据悉，他们已经开发了具有全球知识产权的下一代抗体偶联药物（ADC）平台，并建立了 10 余款具有“best-in-class”及“first-in-class”潜力的新药研发管线，首款 ADC 在研产品已迈入临床开发阶段。与此同时，该公司还获得了外部的认可，累计融资额已超过 1.2 亿美元。近期，在药明康德内容团队的访谈中，朱忠远博士分享了他对于从事创新药和专业投资的思考，并介绍了映恩生物当前发展进度和未来规划。



### 朱忠远 博士

映恩生物创始人  
兼首席执行官

图片来源：映恩生物提供，药明康德内容团队制作

### 华丽转身：从投资人到创业者

朱忠远博士“造福患者”的初心，要从他读书时代说起。彼时少年意气风发的他，就曾梦想着有一天能成为一名医生，“治病救人的感觉特别好，不仅帮助了别人，而且有成就感”。不过这个想法很快被他的母亲否定了，因为他从小做事粗心，被母亲认为不适合做医者。

有些遗憾的朱忠远博士选择了另一个相关专业——生物化学。1992年自南开大学生物系毕业后，朱忠远博士又先后取得了美国麻省大学医学院博士学位和加州大学伯克利分校商学院 MBA 学位，并在学术界和产业界积累了丰富的药物研发和商业拓展经验。

2008年前后，朱忠远博士逐渐开始从研发转向投资。此后十余年，他参与投资和孵化了数十个医药健康领域的项目，其中不乏一些知名企业。在这个过程中，他积累了产品线布局、团队搭建、融资等创业的经验。“做投资不能只看到一堆数字，而要看到数字背后代表的实质、创业者的梦想、以及他想做的事情。如果创业者是用心在说话，我是能感觉到的。”朱忠远博士说。

这些经验也为他创立映恩生物打下了坚实基础。“作为投资人，我每年要在中美看几百个项目。我知道很多生物技术公司踩过的坑、走过的弯路，也知道很多优秀的公司和企业家都是如何成功的。更重要的是，我深知如何为公司带来价值，如何组建高效的研发团队，如何把钱花到刀刃上。一想到将来有一天，映恩生物能够通过领先的平台和敏捷的研发体系持续不断开发出具有显著临床价值的创新药，造福患者，我就觉得备受鼓舞。”朱忠远博士补充道。

在他看来，投资与创业正如一枚硬币的正反面，投资需要发现价值，创业则需要创造价值，两者的共同点是都需要具备视野、激情和洞见。朱忠远博士表示：“如今作为一名创业者，我还会常常戴上投资人的帽子去思考：假设我是一位投资人，我会怎么评价这家公司，我正在做的事情是否真正为公司提升了价值。”

朱忠远博士还提到，当下中国新药研发领域正蓬勃发展，天时地利人和的形势，有望将生物医药产业推进到下一个创新水平。更为重要的是，作为医疗领域投资人的职业经历，也让朱忠远博士看到了全球前沿医药科学的发展趋势。尤其是从传统小分子化学药，大分子生物药，再到更加多样化的双抗、ADC、蛋白降解剂等创新分子类型药物（novel modality drug）的爆发性突破，令他感受深刻。

他意识到，这是一个很好的机会和切入点，也因此将创新分子类型药物定位为映恩生物的主攻方向。“如何系统地将这些新分子与靶点相结合，如何创造性地开发创新型产品，从而提高患者治疗的疗效和安全性，这是目前映恩生物正在致力的方向。”

### **扬帆启航：开发新一代 ADC 药物**

映恩生物启航后选择的首个新分子类型，就是抗体偶联药物（ADC）。

通常 ADC 由三个部分组成：靶向肿瘤表面特定抗原的单克隆抗体，能够杀伤肿瘤细胞的细胞

毒性药物，以及将细胞毒性药物与抗体连接起来的连接子（linker）。由于能够对癌细胞进行精准打击，ADC 也被称为“魔法子弹”。过去十年该领域不断取得突破，全球已有多款创新产品获批，开始造福病患。不过，当前 ADC 药物的开发和广泛应用还面临多方面挑战，包括药物治疗效果有待提升，药物副作用大、缺乏精准的生物标志物、获得性耐药等等。

朱忠远博士指出：“做一款优秀的 ADC 药物，需要对临床需求和生物学机理的深刻洞见和掌握小分子药物（细胞毒性药物+连接子）的核心技术。这两者的完美结合是对公司创新能力和技术开发能力的最大挑战。映恩生物正是在应对这一系列挑战的过程中，寻找到了合适的药物靶点，掌握了 ADC 的核心技术，逐步构建了丰富的产品管线。”

当下，行业正在进一步发掘和探索 ADC 药物的治疗潜力，映恩生物也是其中一员。据朱忠远博士介绍，映恩生物“站在巨人肩上”，一开始就选择了第三代 ADC 作为药物设计的起点。“第三代 ADC 技术通过活性优化的细胞毒性药物和更加稳定连接子和偶联技术，比前两代 ADC 展现更加优异的治疗窗口，获得显著的临床治疗效果和良好的安全性。其中已经获批上市的成功典范均通过 FDA 的优先审评获批上市，所取得成就令人印象深刻。”朱忠远博士说。

映恩生物在现有的第三代 ADC 技术平台的基础上，经过团队的努力，开发出具有全球独立知识产权的 ADC 平台 DITAC，基于该平台开发的新一代 ADC 产品具有多重优势：一是有望大幅提升药物的治疗窗口，且对抗原表达水平较低的肿瘤仍有治疗效果；二是具有优越的系统稳定性，降低游离毒素的脱落，且毒素一旦脱落能够实现快速的全身清除，有望大幅提高安全性；此外，基于 DITAC 平台的 ADC 产品还具备持续的肿瘤选择性药物释放、高效的旁杀效应（bystander killing）、有效载荷可扩散至肿瘤微环境等特点，从而提升产品疗效。

目前，映恩生物基于该平台开发的 4 个 ADC 在研项目已进入 IND 阶段。其中，首个产品 DB-1303 从立项到获得美国 FDA 临床批准，仅用了 13 个月的时间。“作为一款 ADC 产品，这个速度相比于行业平均水平提高了近 35%，是公司研发效率和执行能力的最好体现。这对映恩生物而言是个重要的里程碑，也是公司从 0 到 1 的突破。”朱忠远博士说。

根据规划，下一步映恩生物将完成从 1 到 N 的复制，在靶点的创新性上层层递进，逐渐向全球前沿迈进。

据介绍，目前映恩生物的在研管线中，第一梯队主要针对相对较成熟的靶点。其中 DB-1303 正在美国开展临床研究，有望在 2022 年底完成临床 1 期剂量爬坡试验，到 2023 年下半年还有望

# 省时查报告小程序

全网最全、最新、最专业的行研报告库，每天实时更新，超百万份行研报告限时免费下载。



涵盖教育、电商、短视频、房地产、新媒体、区块链、人工智能、5G、互联网、物联网、创业、医疗、金融、零售、餐饮、旅游、汽车等数十个行业。



进入关键性的注册临床试验。第二梯队则主要聚焦当前处于研发早期，有望在同类药物研发中进入全球前三的靶点，这类靶点的 ADC 产品已有初步概念验证（POC），且映恩生物的产品具备差异化优势。第三梯队则重点关注全球“first-in-class”的靶点。

深耕 ADC 领域，映恩生物还开发了另外两个下一代 ADC 技术平台。其中，基于免疫刺激抗体偶联物 DISAC 平台开发的产品，有望在肿瘤环境中恢复和增强机体免疫反应；基于调节自身免疫的 DIMAC 平台开发的产品，作用时间长，全身有效载荷暴露低，有望极大提高有效性和安全性。

按照朱忠远博士的预期，到 2023 年，映恩生物将拥有多达 5 个临床阶段产品，其中 2 个产品将进入临床 2 期或关键性临床试验阶段。“我们希望这些不同的技术平台和产品组合，能够让映恩生物持续有创新产品进入临床阶段，并源源不断地为患者带来高价值的创新产品，最终带领公司发展成为一家伟大的生物医药公司。同时我也一直相信‘独行快、众行远’，希望能够携手更多优秀的合作伙伴，一起促进产业创新，共同造福病患。”朱忠远博士表示。

知命之年初心在，一朝创业再回少年郎。在享受创业的充实和快乐的同时，朱博士也喜欢长跑，在每一次的摆臂、抬腿中，享受着内心的平静和专注。在他看来，新药研发如同长跑，既要耐得住寂寞，又要有恒心和毅力。他也相信，只要目视前方，心无旁骛，终将在这个领域“跑出一片新天地。

（本文于 2022-02-07 发表于医药观澜微信公众号）

**内容声明：**本白皮书内容均整理自药明康德内容团队的历史文章，可能存在访谈嘉宾职位发生变化，或者产品管线进展发生变化等情况，如有相关疑问，请以文章所涉及公司或机构的官方公开信息为准。

**版权声明：**本白皮书内容来自药明康德内容团队，谢绝媒体或机构未经授权以任何形式转载至其他平台。转载授权或有其他合作需求，请联系 wuxi\_media@wuxiapptec.com。

**免责声明：**药明康德内容团队专注介绍全球生物医药健康研究进展。本白皮书中的内容仅作信息交流之目的，所有文中观点不代表药明康德立场，亦不代表药明康德支持或反对文中观点。文章内容也不是治疗方案推荐。如需获得治疗方案指导，请前往正规医院就诊。