

# 生物产业动态

2023年 第四期

(总第一百七十五期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

国际动态.....	1
2023Q1 全球创新药投融资盘点：小分子最热，CGT 疗法、抗体药物旗鼓相当 .....	1
科学家如何利用人工智能技术改善人类健康研究？.....	6
FDA 批准首个治疗阿片类药物过量非处方药.....	15
恢复 80%头发生长！礼来斑秃治疗新药在中国获批.....	16
国内动态.....	17
HER2 ADC：下一个“西达基奥仑赛”诞生地？.....	17
张锋团队再发 SCIENCE：又一种新的基因编辑工具要来了？.....	20
启明创投梁颖宇：2023 年创新药投资，重点是挖掘“真创新”.....	24
药品监管制度变化对中国创新药可及性的影响.....	26

# 国际动态

## 2023Q1 全球创新药投融资盘点：小分子最热，CGT 疗法、抗体药物旗鼓相当

2023 年第一季度（2023Q1）全球聚焦新疗法/新技术的融资事件（含 IPO）超 310 起，累计融资金额超 101 亿美元。从月份来看，1 月 106 起，2 月 98 起，3 月 112 起。

融资金额方面，一级市场生物医药项目估值整体下调，融资额相比 2022 年同期有所下降。经过疫情的调整，创新药赛道正在出清泡沫，生物医药投资正在重回“价值投资”的状态。

从融资公司的所属地来看，美国公司继续领跑，累计公布的新疗法/新技术相关融资事件超 140 起；中国公司紧随其后，共发生超 115 起新疗法/新技术相关融资事件。

披露融资轮次的公司中，天使轮融资事件 7 起，种子系列（含 Pre-种子、种子、种子+、种子 2 轮）事件 21 起，A 系列（含 Pre-A、Pre-A+、A、A1、A2、A+以及 A++）融资事件最多，共 62 起，B 系列（含 Pre-B、Pre-B+、B、B1 以及 B+）和 C 系列（含 Pre-C、C、C1、C3 以及 C+）分别为 42 起和 10 起。值得一提的是，2023Q1 共有近 20 家聚焦新技术/新疗法的公司正式 IPO。

从适应证来看，超过 55% 的公司布局肿瘤适应症，技术类型多样，包括小分子药物、抗体药物、细胞疗法、偶联药物、基因疗法/基因编辑疗法、RNA 疗法、疫苗等。其它热门的疾病领域依次为神经系统疾病/神经退行性疾病、免疫相关疾病、内分泌及代谢疾病、感染、罕见病、消化系统疾病等。

按疗法类型来看，152 家企业布局小分子药物，占比接近 50%；其次依次是抗体药物（超 54 家）和 CGT 疗法（超 54 家），AI 制药/机器学习（超 29 家），核酸药物（超 23 家），疫苗（超 20 家）、融合蛋白（超 19 家），偶联药物（超 13 家）、微生物疗法（超 13 家）。

最新公布的 2022 年全球畅销药物 TOP20 榜单中有 8 款是大分子药物。除去新冠相关产品，最为畅销的 2 款药物 Humira、Keytruda 都是抗体药物。一级市

场对抗体药物的投资主要集中在治疗肿瘤和免疫相关疾病的单抗药物。2022 年全球上市的双抗药物超过了过去 12 年的总和，资本市场对双抗的关注度越来越高。据医药魔方 PharmaInvest 数据库，2023Q1 共监测到超 10 起双抗投融资事件，其中国内事件 8 起。多抗药物目前还处于早期研发阶段，2023Q1 共有 3 起投融资事件涉及多抗药物，其中 2 起来自中国，分别是百利天恒和健信生物。

自 2017 年诺华的 CAR-T 细胞疗法 Kymriah 在美国获批上市，全球已经有 8 款 CAR-T 产品上市，有观点认为细胞疗法是继小分子和大分子药物之后，生物医药行业的下一个突破口。2023Q1 共有超 28 起细胞疗法相关融资事件，疾病领域集中分布在肿瘤。这些融资事件继续由美国和中国领跑，涉及的细胞疗法类型主要分布在最为热门的 CAR-T、NK/CAR-NK、iPSC 技术赛道，也有 TCR-T、TCR-NK、髓系细胞疗法、造血干细胞疗法、调节性 T 细胞（Treg）疗法领域的投资案例。但是相比此前同期对多达 15 种细胞疗法细分类型的投资，今年的细胞疗法技术类型的投资更加聚焦，投资机构似乎在寻求确定性更高的标的。在经历 2021 年的“疯狂”后，细胞疗法在 2022 年遇到的寒冬持续到了 2023Q1。投融资金额上，2021Q1 细胞疗法平均融资额近 1 亿美元，2022Q1 和 2023Q1 平均融资额仅接近 0.35 亿美元。有观点认为，细胞疗法在前几年过度膨胀，有些企业乘着行业大势获得了融资。过去一年多细胞疗法融资方面的“刹车”情绪也传递到了 MNC。2 月 17 日，葛兰素史克首席执行官 Emma Walmsley 宣布该公司已经决定结束对细胞和基因疗法的投入。GSK 称，与其像同行那样赶潮流做 CAR-T，不如发挥自己的技术长处。已上市 CAR-T 疗法的商业化表现方面，吉利德的 Yescarta 在 2022 年突破 10 亿美元大关，诺华的 Kymriah 2022 年销售有所下滑（2022 年销售额 5.36 亿美元），其他产品的年销售额均低于 5 亿美元。

## 2023Q1 部分细胞疗法融资事件

时间	公司	地区	轮次	金额	重点布局
2023-01-03	济因生物	中国	天使轮	数千万人民币	CAR-T细胞疗法 iPSC细胞疗法 CAR-NK细胞疗法
2023-01-05	Ensoma	美国	B轮	8500万美元	/
2023-01-05	Metagenomi	美国	B+轮	1亿美元	CAR-T细胞疗法 TCR-NK细胞疗法 TCR-T细胞疗法
2023-01-09	ImmuneBridge	美国	未披露	1015万美元	NK细胞疗法
2023-01-12	波睿达生物	中国	战略投资	/	CAR-T细胞疗法
2023-01-12	普众发现	中国	战略投资	/	CAR-T细胞疗法
2023-01-13	Cellaion	比利时	A轮	2300万欧元	/
2023-01-16	贝斯生物	中国	A1轮	数千万美元	CAR-NK细胞疗法 CAR-T细胞疗法
2023-01-18	驯鹿医疗	美国	C1轮	近5亿人民币	CAR-NK细胞疗法 iPSC细胞疗法
2023-01-19	博迪贺康	中国	天使轮	/	Treg细胞疗法
2023-02-02	河络新图	中国	天使+轮	数千万人民币	CAR-NK细胞疗法 iPSC细胞疗法
2023-02-02	Secretome Therapeutics	美国	未披露	690万美元	/
2023-02-07	苏州极客基因	中国	Pre-A轮	/	/
2023-02-07	Garuda Therapeutics	美国	B轮	6200万美元	造血干细胞细胞疗法
2023-02-08	Logomix	日本	种子轮	390万美元	iPSC细胞疗法
2023-02-10	湾岛细胞	中国	天使轮	近亿元人民币	/
2023-02-14	Syena	美国	A轮	/	TCR-NK细胞疗法
2023-02-15	Alloplex Biotherapeutics	美国	A轮	2000万美元	SUPLEXA细胞疗法
2023-02-27	原启生物	中国	B1轮	4500万美元	CAR-T细胞疗法
2023-02-28	Verismo Therapeutics	美国	Pre-A轮	700万美元	CAR-T细胞疗法
2023-03-01	CARGO Therapeutics	美国	A轮	2亿美元	CAR-T细胞疗法
2023-03-01	Thymune Therapeutics	美国	种子轮	700万美元	其他干细胞疗法 iPSC细胞疗法
2023-03-13	Shennon Biotechnologies	美国	种子轮	1300万美元	/
2023-03-15	新景智源	中国	A+轮	近2亿元人民币	TCR-T细胞疗法
2023-03-17	乾境生物	中国	战略投资	/	/
2023-03-23	Outpace Bio	美国	A轮	2500万美元	/
2023-03-30	Aurealis Therapeutics	瑞士	A轮	1000万美元	/
2023-03-30	Smart Immune	法国	战略投资	1500万欧元	CAR-T细胞疗法 CAR-NK细胞疗法 NK细胞疗法 T细胞疗法 CAR-Treg细胞疗法

与细胞疗法主攻癌症不同，基因疗法/基因编辑疗法的在研适应症多样化分布，涵盖癌症、遗传性疾病、罕见病、眼科疾病、心血管疾病和神经系统疾病/神经退行性疾病等多个疾病领域。从融资金额和融资事件数量上，基因疗法/基因编辑疗法似乎已经吹到春天的暖风了。2023Q1 基因疗法/基因编辑疗法的投融资事件数量超 26 起，融资轮次多为早期，而 2021Q1 和 2022Q1 分别为 23 和 24 起。融资金额上，2021Q1 平均融资额达 1.05 亿美元，2022Q1 约 0.36 亿美元，2023Q1 小幅反弹至约 0.4 亿美元。不过，基因疗法也存在与细胞疗法类似的问题，如无法通过规模效应压缩成本，此外还存在肝脏外器官靶向问题。有观点表示，2023 年至 2024 年，可能会有更多的基因疗法公司“断臂求生”。

## 2023Q1 部分基因疗法融资事件

时间	公司	地区	轮次	金额	重点布局
2023-01-05	Ensoma	美国	B轮	8500万美元	VLP基因疗法
2023-01-05	Metagenomi	美国	B+轮	1亿美元	CRISPER-Cas9基因疗法
2023-01-05	Perceive Biotherapeutics	美国	B轮	7800万美元	/
2023-01-09	Gensaic	美国	战略投资	350万美元	PDPs (噬菌体衍生颗粒) 递送
2023-01-10	ReCode Therapeutics	美国	战略投资	1500万美元	/
2023-01-16	贝斯生物	中国	A1轮	数千万美元	碱基编辑疗法 先导编辑疗法
2023-01-19	博迪贺康	中国	天使轮	/	/
2023-01-25	Myosana Therapeutics	美国	种子轮	500万美元	非病毒载体基因疗法
2023-02-01	至善唯新	中国	A+轮	超2亿人民币	AAV基因疗法
2023-02-02	河络新图	中国	天使+轮	数千万人民币	/
2023-02-08	Logomix	日本	种子轮	390万美元	/
2023-02-15	Nanite	美国	种子轮	600万美元	AI制药 (基因疗法/基因编辑疗法) PNP递送 (可编程*聚合物纳米颗粒)
2023-02-16	Aera Therapeutics	美国	B轮,A轮	1.93亿美元	PNP递送 (蛋白质纳米颗粒)
2023-02-24	本导基因	中国	战略投资	/	/
2023-03-01	Chroma Medicine	美国	B轮	1.35亿美元	/
2023-03-02	Curelab Oncology	美国	战略投资	300万美元	/
2023-03-03	天泽云泰	中国	战略投资	/	AAV基因疗法 LNP基因疗法 CRISPR基因编辑
2023-03-09	Ring Therapeutics	美国	C轮	8650万美元	病毒载体基因疗法
2023-03-14	Switch Therapeutics	美国	A轮	5200万美元	/
2023-03-15	Inspire Biotherapeutics	加拿大	Pre-种子轮	/	AAV基因疗法
2023-03-15	Nanite	美国	战略投资	200万美元	AI制药 (基因疗法/基因编辑疗法) PNP递送 (可编程*聚合物纳米颗粒)
2023-03-16	Aldena Therapeutics	美国	战略投资	3000万美元	/
2023-03-16	Seamless Therapeutics	德国	种子轮	1250万美元	/
2023-03-30	Aurealis Therapeutics	瑞士	A轮	1000万美元	/
2023-03-30	Trobix Bio	以色列	A+轮	300万美元	/
2023-03-31	神济昌华	中国	天使轮	数千万元	AAV基因疗法

乘着 mRNA 疫苗之风发展火热的核酸药物领域在 2023Q1 有超 23 家公司完成融资。投资机构在该领域“投早、投小”特征明显，轮次集中分布在早期阶段。技术类型上，投资机构更加青睐 mRNA 药物/疫苗、RNAi 疗法、ASO 等相对成熟的技术，不见环状 RNA 等下一代核酸药物的身影。

## 2023Q1 部分核酸药物融资事件

时间	公司	地区	轮次	金额	重点布局
2023-01-06	瑞吉生物	中国	Pre-B轮	亿人民币	mRNA疗法
2023-01-10	ReCode Therapeutics	美国	战略投资	1500万美元	mRNA疗法
2023-01-19	Piezo Therapeutics	美国	种子轮	200万美元	mRNA疫苗
2023-01-20	Adarx Pharmaceuticals	美国	B1轮	4600万美元	RNAi疗法 ASO
2023-01-25	Atomic AI	美国	A轮	3500万美元	AI制药 (RNA疗法) ASO
2023-02-06	弘亮生物	中国	天使轮	/	RNAi疗法 Affibody-RNA
2023-02-15	舶望制药	中国	战略投资	/	ASO RNAi疗法
2023-02-16	Aera Therapeutics	美国	B轮,A轮	1.93亿美元	mRNA疫苗 mRNA疗法
2023-02-16	Mercury Bio	美国	战略投资	120万美元	RNAi疗法
2023-02-22	Causeway Therapeutics	英国	/	880万英镑	/
2023-02-22	Resalis Therapeutics	意大利	种子轮	1000万欧元	ASO
2023-02-24	本导基因	中国	战略投资	/	mRNA疫苗 mRNA疗法
2023-02-27	嘉晨西海	中国	A++轮,A+轮	近亿美元	mRNA疗法 mRNA疫苗
2023-02-27	仁景生物	中国	Pre-A+轮	近亿元人民币	mRNA疫苗 mRNA疗法
2023-02-28	hC Bioscience	美国	A+轮	/	tRNA疗法
2023-03-01	星曜坤泽	中国	Pre-A轮	超亿元人民币	RNAi疗法 ASO
2023-03-08	Duet BioTherapeutics	美国	战略投资	20万美元	ASO
2023-03-09	QurAlis	美国	B轮	8800万美元	ASO
2023-03-10	慧疗生物	中国	Pre-A轮	超亿元人民币	mRNA疫苗 mRNA疗法
2023-03-14	Switch Therapeutics	美国	A轮	5200万美元	RNAi疗法 ASO
2023-03-16	Aldena Therapeutics	美国	战略投资	3000万美元	RNAi疗法 ASO
2023-03-27	澄实生物	中国	Pre-A+轮	数千万元人民币	mRNA疫苗
2023-03-31	神济昌华	中国	天使轮	数千万元	ASO

与核酸药物相反，投资机构对靶向蛋白降解技术赛道的偏好正在发生偏转，2023Q1 相关 5 起投融资事件中仅 1 起直接投资 PROTAC 技术。相反，受 PROTAC 技术启发而来的其他技术正在得到投资者的关注。2 月 14 日，蛋白降解领域的先驱人物、耶鲁大学的 Craig Crews 教授创办的 Halda Therapeutics 宣布完成 7600 万美元融资，这种技术利用肿瘤细胞和正常细胞间具有表达差异的蛋白为靶标，靶标不需要在疾病发展过程中发挥驱动因素。由于 RIPTACs 技术通过抑制关键蛋白活性导致细胞死亡，这种策略可以解决非靶向耐药性问题。基于类似药物开发思路的 Ampersand Biomedicines 在 3 月 7 号完成 5000 万美元 A 轮融资，该公司技术平台开发的药物是一种嵌合分子，一端用于药物靶向，另一端用于发挥药效。

## 2023Q1 部分蛋白降解融资事件

时间	公司	地区	轮次	金额	重点布局
2023-01-06	多域生物	中国	未披露	未披露	PROTAC
2023-02-14	Halda Therapeutics	美国	A轮	7600万美元	RIPTAC
2023-02-16	Avilar Therapeutics	美国	种子+轮	1500万美元	ATAC
2023-03-07	Ampersand Biomedicines	美国	A轮	5000万美元	AND-Bod
2023-03-22	EpiBiologics	美国	A轮	5000万美元	EpiTAC

总的来说，“资本寒冬”还没有完全过去，生物医药公司仍然面临“融资难”的现实问题。过去一年多，一些前沿技术进展缓慢，爆雷不断，投资机构对于项目的偏好正在发生明显的偏转，投资逻辑也在回归“价值投资”的最初本心。然而，最艰难的时刻似乎已经过去了，接下来市场表现会如何，我们一起期待。

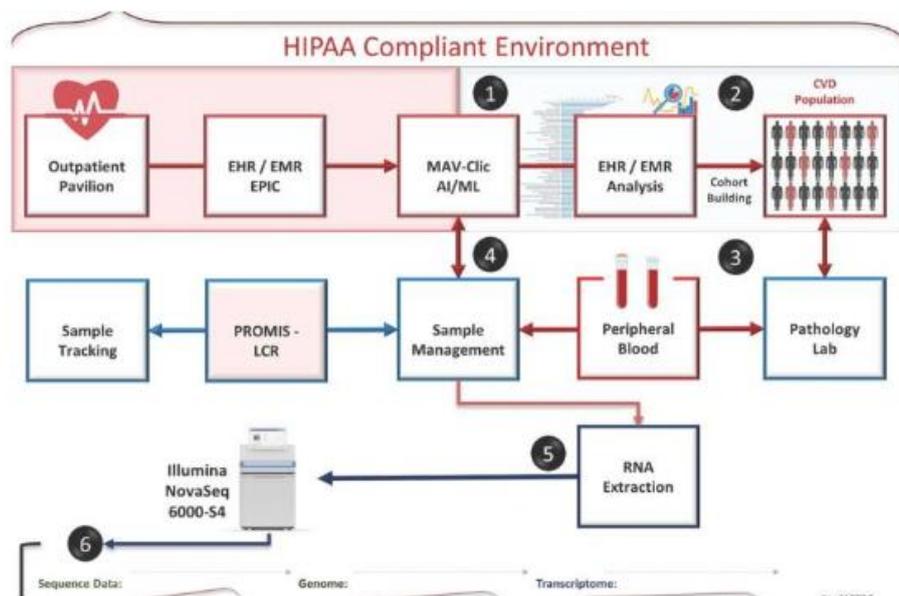
## 科学家如何利用人工智能技术改善人类健康研究？

近年来，科学家们在研究中不断使用人工智能来改善多种人类疾病的诊疗，本文中，小编就对近期科学家们发表的相关重要成果进行整理，分享给大家！

【1】Genomics: 科学家成功利用人工智能技术来预测人群患心血管疾病的风险

doi: 10.1016/j.ygeno.2023.110584

心血管疾病（CVD）是全球人群死亡和伤残调整生命年（DALYs, disability adjusted life years）损失的主要原因，诸如心力衰竭和心房颤动等心血管疾病往往与对心脏肌肉的物理性影响有关。近日，一篇发表在国际杂志 Genomics 上题为“Investigating genes associated with heart failure, atrial fibrillation, and other cardiovascular diseases, and predicting disease using machine learning techniques for translational research and precision medicine”的研究报告中，来自美国罗格斯大学等机构的科学家们通过研究利用人工智能来分析 DNA 中的基因，从而就能成功预测人群患心血管疾病（比如心力衰竭和心房颤动等）的风险。



科学家成功利用人工智能技术来预测人群患心血管疾病的风险。

图片来源: Genomics (2023). DOI:10.1016/j.ygeno.2023.110584

研究者 Zeeshan Ahmed 说道, 随着我们开发的模型的成功运行, 我们就能预测与种族、性别和年龄等人口统计变量相关的高度显著的心血管疾病基因。据 WHO 数据显示, 心血管疾病是引发全球人群死亡的主要原因, 然而据估计, 有超过 75% 的过早心血管疾病都是能够进行预防的, 心房颤动和心力衰竭会造成大约 45% 的心血管疾病死亡事件。

尽管近年来科学家们在心血管疾病诊断、预防和治疗上取得了显著的进展, 但仍然有大约一半受影响的患者会在接受诊断的 5 年内因为各种各样的原因而死亡, 包括遗传和环境因素等。研究人员表示, 利用人工智能和机器学习技术或许就能加速他们识别对心血管疾病有重要影响的基因的能力, 这或许就会改善对心血管疾病的诊断和治疗。文章中, 研究人员分析了来自健康患者和诊断为心血管疾病的患者, 并利用人工智能和机器学习模型来调查已知与心血管疾病最常见表现相关的基因, 包括心房颤动和心力衰竭等。

**【2】JC0: 科学家开发出一种能预测人类肺癌风险的人工智能工具 Sybil  
doi: 10.1200/JC0.22.01345**

肺癌是美国乃至全球人群因癌症死亡的主要原因, 低剂量胸部计算机断层扫描 (LDCT, Low-dose chest computed tomography) 被推荐用于针对 50-80 岁有明显吸烟史或目前正在吸烟的人群进行肺癌的筛查, 利用 LDCT 进行肺癌筛查被

证明能将肺癌患者的死亡率降低 24%。但随着非吸烟人群中肺癌发病率的上升，科学家们就需要新型策略来筛查并准确预测更多人群患肺癌的风险，近日，一篇发表在国际杂志 *Journal of Clinical Oncology* 上题为“Sybil: A Validated Deep Learning Model to Predict Future Lung Cancer Risk From a Single Low-Dose Chest Computed Tomography”的研究报告中，来自麻省理工学院等机构的科学家们通过研究开发并测试了一种名为 Sybil 的人工智能工具来帮助预测人群患肺癌的风险。

基于对来自美国和中国台湾患者的 LDCT 扫描结果的分析，人工智能工具 Sybil 或能准确预测有或者无明显吸烟史肺癌患者患肺癌的风险。医学博士 Lecia Sequist 说道，近年来，肺癌的发病率在从不吸烟或多年不吸烟的人群中不断攀升，这或许就表明存在很多风险因素会促进机体患肺癌的风险，而且其中一些因素目前研究人员尚不清楚。如今研究人员就开发出了一种特殊工具，其能利用图像观察集体生物学并对癌症风险进行预测，这或许就代替了研究人员评估个体的环境或遗传风险因素等。

美国预防服务特别工作组推荐对于 50 岁以上或有 20 包/年 (pack-years) 吸烟史的人群(目前正在吸烟或在过去 15 年内戒烟的人群)每年进行 LDCT 筛查，但仅有不到 10% 的符合条件的患者每年接受筛查。为了帮助改善肺癌筛查的效率并提供个体化的评估，研究者 Sequist 及其同事联合研究，利用来自全美肺部筛查试验 (NLST, National Lung Screening Trial) 的数据开发了名为 Sybil 的工具，其是一种深度学习模型，能分析扫描并预测个体未来 1-6 年患肺癌的风险。研究者表示，Sybil 只需要一个 LDCT 结果就能分析，且并不依赖于临床数据或放射科医生的结果注释，其已经被设计成了能在标准放射科读片站后台进行实时运行，这或许就使得定点照护的临床决策支持成为了可能。

**【3】Nature 子刊：人工智能利用彩色眼底照片预测视力丧失和中风风险  
doi: 10.1038/s41433-022-02239-4**

视网膜静脉阻塞 (RVO) 是世界上第二大常见的视网膜血管疾病，由血栓阻塞视网膜静脉系统引发。如果诊断太迟或未能及时治疗，会导致患者视力严重下降、视物变形，甚至失明。

近日，一篇发表在国际杂志 *Eye* 上题为“Artificial intelligence to

distinguish retinal vein occlusion patients using color fundus photographs” 的研究报告中，来自澳大利亚莫纳什大学的研究团队在一项为期三年的研究中开发出一种可以检测视网膜细微变化的人工智能技术。该技术能帮助全科医生和医疗保健专业人员检测和预测视网膜静脉阻塞的风险。由于视网膜通过中枢神经系统与身体其他部位紧密相连。因此，该技术也可以用于预测心脏病发作和中风风险。

在这项研究中，该团队训练了一个人工智能模型来区分从四川大学华西医院收集的超过 10500 张眼底图像。图像中的一些患者患有视网膜静脉阻塞；另一些正常患者作为对照。研究人员使用接受者工作特征曲线下的面积、准确度、精密度、特异性、敏感性和混淆矩阵在两个独立的测试数据集中评估了该人工智能模型的性能。结果显示，准确率超过 95%。

【4】Sci Transl Med: 科学家有望利用人工智能技术引导的个体化药物组合策略来治疗人类复发性/难治性非霍奇金淋巴瘤

doi: 10.1126/scitranslmed.abn7824

尽管联合疗法是复发性/难治性非霍奇金淋巴瘤（RR-NHL，relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma）的标准治疗手段，但为单一患者选择的联合性治疗是有经验性的，而且在对化疗耐受患者的治疗过程中，其反应率仍然较差。近日，一篇发表在国际杂志 Science Translational Medicine 上题为“An ex vivo platform to guide drug combination treatment in relapsed/refractory lymphoma”的研究报告中，来自新加坡国立大学等机构的科学家们通过研究开发了一种人工智能（AI）平台，其或能识别出患者特定的药物组合来帮助治疗淋巴瘤复发的患者。



Science Translational Medicine Current Issue First release papers

HOME > SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE > VOL. 14, NO. 667 > AN EX VIVO PLATFORM TO GUIDE DRUG COMBINATION...

RESEARCH ARTICLE | CANCER f t in g o e

**An ex vivo platform to guide drug combination treatment in relapsed/refractory lymphoma**

JASMINE GOH, SANJAY DE MEL, MICHAL M. HOPPE, MASTURAH BTE MOHD ABDUL RASHID, XI YUN ZHANG, PATRICK JAYNES, ESTHER KA YAN NG, NURATIQA DIANA BINTI RAHMAT, JAYALAKSHMI I.-J. AND ANAND D. JEYASEKHARAN +30 authors [Authors Info & Affiliations](#)

图片来源: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abn7824>

这项研究中，研究人员首次证明了个性化药物组合预测在淋巴瘤患者的诊疗过程中是可行的，其利用了名为 QPOP (quadratic phenotypic optimization platform, 四维表型优化平台技术) 的新型方法；该方法包括从患者机体中收集少量的肿瘤样本并在实验室中与一组精心挑选的用于治疗淋巴瘤的 12 种药物一起孵育，当 72 小时后，QPOP 就能利用这 12 种可能的药物，对患者机体的癌细胞对 750 多种不同的药物组合（最多 4 种药物）的反应进行排名。关于 QPOP 的这项临床应用研究是科学家们进行的同类研究中的首个研究。

此前研究由于受到来自活检组织数量的限制，其仅仅重点关注单一药物疗法的敏感性，而 QPOP 中的自动化工作流程和人工智能方法就能允许科学家们甚至利用少量来自活检的组织来研究组合性药物的敏感性。据新加坡癌症登记处 2019 年所报告的数据显示，淋巴瘤是新加坡第五大常见的癌症类型。Anand Jeyasekharan 教授说道，通常我们利用化疗组合的手段来治疗淋巴瘤，但大约 10 名患者中就有 4 名患者最终并不会对标准疗法产生反应或者出现癌症复发的表现。

**【5】PNAS: 科学家将微流体技术与人工智能技术结合来改善人类癌症免疫疗法**

doi: 10.1073/pnas.2214569119

免疫细胞浸润和细胞毒性在机体炎症和免疫疗法过程中扮演着关键的角色，然而，当前的癌症免疫疗法筛查手段忽略了 T 细胞能穿透肿瘤基质的能力，从而就大大限制了开发治疗实体瘤的有效疗法。近日，一篇发表在国际杂志 Proceedings of the National Academy of Sciences 上题为“Microfluidics guided by deep learning for cancer immunotherapy screening”的研究报告中，来自印第安纳大学等机构的科学家们通过研究将一种“芯片实验室” (lab-on-a-chip) 技术与人工智能技术相结合来改善癌症免疫疗法。研究人员所开发的这种原型平台或许有助于自动的药物筛选和实时 3D 成像，并能进行免疫细胞和癌细胞之间相互作用的分析。

研究者 Guo 说道，我们能利用所开发的平台来观察不同的疗法是如何影响对靶向癌细胞的杀灭效率的，甚至是肿瘤浸润等，其是非常独特的。这种平台能利用微流体技术（所谓的芯片实验室技术）结合称之为深度学习的人工智能技术，

微流体技术是在微观渠道进行流体操控的技术，其基本上是将不同的实验室功能扩展到一个微芯片上；深度学习是一种基于生物神经网络为灵感的计算系统的一种机器学习手段，将这两种技术结合在一起能促进平台快速且自动识别潜在的癌症免疫疗法药物，并检测其在细胞水平上是如何发挥作用的。

【6】Nat Biomed Eng: 能自我学习的人工智能技术或能利用病理学图像来寻找类似的患者病例 从而帮助诊断人类罕见疾病

doi: 10.1038/s41551-022-00929-8

罕见疾病通常难以诊断，而预防针对罕见病患者的最佳疗法对于临床医生而言也是一项巨大挑战。近日，一篇发表在国际杂志 Nature Biomedical Engineering 上题为“Fast and scalable search of whole-slide images via self-supervised deep learning”的研究报告中，来自美国布莱根妇女医院等机构的科学家们通过研究开发了一种深度学习算法，其或能通过自学方式来学习用于在大型病理学图像库中寻找类似病例的特征。

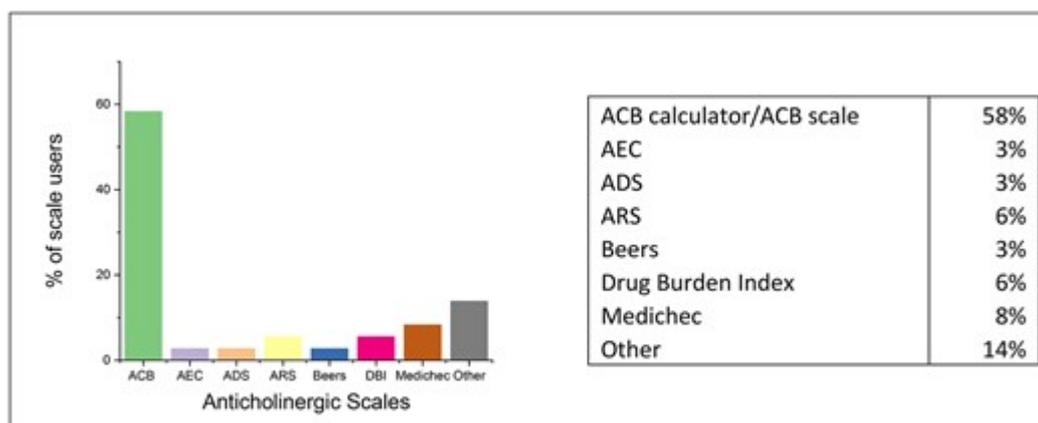
这种名为 SISH（用于组织学的自我监督图像搜索 Self-Supervised Image search for Histology）的工具就好像一种进行病理图像分析的搜索引擎，其拥有多种潜在的应用，包括识别罕见疾病并帮助临床医生确定哪些病人可能会对类似的疗法产生反应。研究者 Faisal Mahmood 说道，本文研究结果表明，我们的系统能帮助诊断罕见疾病并在不需要注释的前提下寻找具有类似形态模式的病例，也并不需要用于监督训练的大规模数据库；这种系统或有望改善病理学的训练、疾病亚型划分、肿瘤的鉴定仪及罕见形态学的鉴定等。

现代的电子数据库能存储大量的数字记录和参考图像，尤其是在病理学中通过整张幻灯片图像，然而每个单独的整张图像的千兆像素的大小及大型数据库中不断增加的图像数量意味着，对图像的搜索和检索是可能缓慢且非常复杂的，因此，其可扩展性仍然是有效使用的一个相关的障碍。为了解决这个问题，研究人员就开发了 SISH，并让其自我学习相关特征，无论数据库的大小，其都能以恒定的速度找到病例中具有类似特征的病例。

【7】Age & Ageing: 科学家开发出能降低常见药物副作用的新型人工智能工具

doi: 10.1093/ageing/afac196

许多药物都具有抗胆碱活性，使用这些药物或与包括认知影响等多种严重的不良反应有关。近日，一篇发表在国际杂志 Age and Ageing 上题为“A novel Artificial Intelligence-based tool to assess anticholinergic burden: a survey”的研究报告中，来自英国埃克塞特大学等机构的科学家们通过研究评估了一种新型工具，其能帮助计算哪种药物最有可能会对机体和大脑产生不良的抗胆碱影响，很多处方药和非处方药都可能会产生这些并发症，这些药物通常会通过阻断名为乙酰胆碱对的关键神经递质来影响大脑的功能，包括一些膀胱药物、抗抑郁药物、胃病药物和帕金森疾病药物在内的多种药物都具有一定程度的抗胆碱能效应，而这些药物通常会被老年人所摄入。



科学家开发出能降低常见药物副作用的新型人工智能工具。

图片来源: Age and Ageing (2022). DOI:10.1093/ageing/afac196

抗胆碱能的副作用包括意识混乱、视力模糊、头晕、跌倒和大脑功能下降，抗胆碱能效应也会增加跌倒的风险，并可能会与患者的死亡率增加有关；长期使用这些药物或许与个体患痴呆症风险增加直接相关。如今，研究人员所开发的这种新型工具能利用人工智能技术来帮助计算这些药物所产生的有害效应，这种新型的线上工具名为国际抗胆碱认知负担工具（IACT，International Anticholinergic Cognitive Burden Tool）使用自然语言处理（一种人工智能方法学）和化学结构分析来识别具有抗胆碱能效应的药物。

这种工具是首个结合机器学习技术的工具，其旨在开发一种可在门户网站上自动更新的工具，评估抗胆碱能负担的方法是基于对报告的不良事件进行评分，并与考虑开具处方的药物的化学结构紧密结合，从而就形成了一种要比以往任何

系统都更为准确和最新的评分系统；最终，经过进一步的研究和对现实世界病人数据的建模，所开发的工具或能帮助支持减少普通药物风险的处方开具。

**【8】** Nat Med: 利用人工智能通过读取人们的呼吸模式就能检测出帕金森病  
doi: 10.1038/s41591-022-01932-x

帕金森病是出了名的难以诊断，因为它主要依赖于运动症状的出现，如震颤、僵硬和迟钝，但这些症状往往在发病几年后出现。近日，一篇发表在国际杂志 Nature Medicine 上题为“Artificial intelligence-enabled detection and assessment of Parkinson’s disease using nocturnal breathing signals”的研究报告中，来自美国麻省理工学院等机构的科学家们通过研究开发出了一种人工智能模型，仅仅通过读取一个人的呼吸模式就能检测出帕金森病。

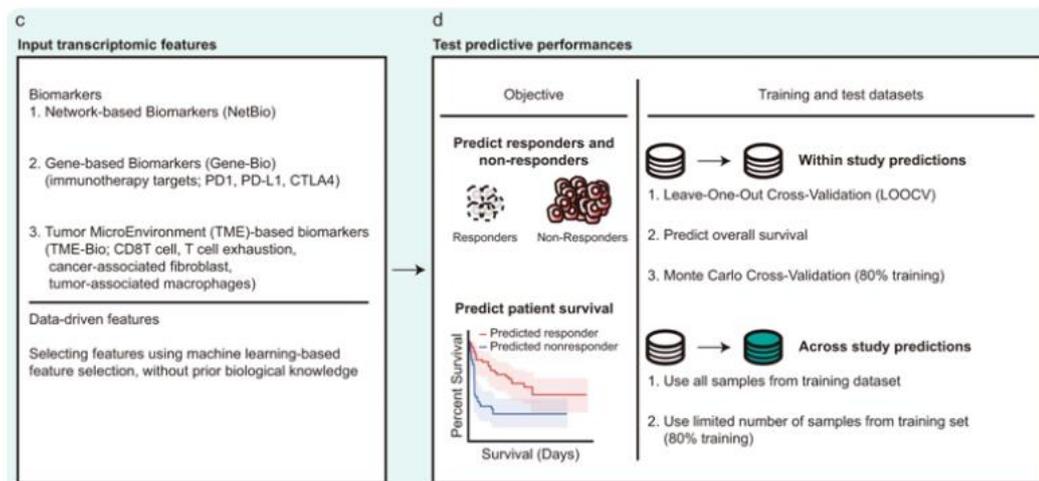
这种工具是一种神经网络，是一系列模拟人脑工作方式的关联算法，能够从一个人的夜间呼吸——睡眠时的呼吸模式——来评估这个人是否患有帕金森病。这种由麻省理工学院博士生 Yuzhe Yang 和博士后 Yuan Yuan 训练的神经网络还能够辨别人们所患的帕金森病的严重程度，并跟踪其疾病的进展。多年来，科学家们已经研究了使用脑脊液和神经影像学检测帕金森病的潜力，但这类方法具有侵入性，成本高，并且需要进入专门的医疗中心，因此不适合进行频繁的可以提供早期诊断或持续跟踪疾病进展的测试。

这些作者证实对帕金森病的人工智能评估可以每天晚上在家里趁人睡着时进行，而且不需要接触他们的身体。为此，他们开发了一种外观像家用 Wi-Fi 路由器的设备，但该设备不提供互联网接入，而是发射无线电信号，分析这些信号在周围环境中的反射，并在不接触身体的情况下提取受试者的呼吸模式。然后，呼吸信号被提供被这种神经网络，以被动的方式评估帕金森病，而且患者和护理人员不需要做任何工作。

**【9】** Nat Commun: 利用人工智能成功预测癌症患者对免疫疗法的反应  
doi: 10.1038/s41467-022-31535-6

作为一种新的癌症治疗方法，免疫疗法激活人体的免疫系统来对抗癌细胞，而不使用化疗或放疗。它比传统的抗癌药物有更少的副作用，因为它只利用人体的免疫系统攻击癌细胞。此外，由于它利用了免疫系统的记忆和适应性，从它的治疗效果中受益的患者会有持续的抗癌效果。

近期开发的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）已经极大地改善了癌症患者的生存率。然而，癌症免疫疗法的问题是，只有大约30%的癌症患者从它的治疗效果中获益，而且目前的诊断技术不能准确预测患者对这种治疗的反应。近日，一篇发表在国际杂志 Nature Communications 上题为“Network-based machine learning approach to predict immunotherapy response in cancer patients”的研究报告中，来自韩国浦项科技大学等研究机构的研究人员通过使用基于网络的机器学习，提高了预测患者对免疫检查点抑制剂作出反应的准确性。



一种基于网络的机器学习(ML)方法来识别免疫疗法相关的生物标志物。

图片来源: Nature Communications, 022, doi:10.1038/s41467-022-31535-6

这些作者通过分析 700 多名三种不同癌症（黑色素瘤、胃癌和膀胱癌）患者的临床结果以及患者癌症组织的转录组数据，发现了新的基于网络的生物标志物。通过利用基于网络的生物标志物，他们成功开发出可以预测抗癌治疗反应的人工智能方法。他们进一步证实这种基于新发现的生物标志物的治疗反应预测优于基于常规抗癌治疗生物标志物（包括免疫治疗靶标和肿瘤微环境标志物）的预测。

**【10】Nature:** 利用人工智能确定了癌症中的 21 种拷贝数标记

doi: 10.1038/s41586-022-04738-6

近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Signatures of copy number alterations in human cancer”的研究报告中，来自英国癌症研究学院等研究机构的研究人员利用人工智能（AI）研究并分类了癌症起始和生长时基因组——细胞的完整遗传密码——中 DNA 变化的大小和规模。

利用人工智能，这些作者确定了 21 种常见的缺陷，这些缺陷发生在癌症起始和生长时的 DNA 结构、顺序和拷贝数上。一类称为拷贝数标记（copy number signature）的常见缺陷可能帮助指导医生进行反映肿瘤特征的治疗。当你观看美国流媒体播放平台 Netflix 时，会产生关于你观看的电影和电视剧类型的的数据，你观看它们的频率，以及你是否给它们一个“大拇指”或“小拇指”。Netflix 使用一种算法来分析这些大量的数据，在你观看的内容中找到模式，然后在你滚动浏览 Netflix 时推荐新的电影和电视剧。

文章中，研究人员构建出一种类似的算法，可以筛选出成千上万行的基因组数据，挑出染色体如何组装和排列的共同模式。然后，该算法可以对出现的模式进行分类，并帮助科学家们确定癌症中可能出现的缺陷类型。利用该算法，这些作者在 9873 名患有 33 种不同类型癌症的患者的完全测序的基因组中寻找模式。该算法确定了肿瘤中染色体结构和数量的 21 种常见缺陷，并将它们归类为不同的拷贝数标记。这 21 种拷贝数标记如今将被用来构建一个蓝图，科学家们可以用它来评估癌症的侵袭性，找到它的弱点并为它设计新的治疗方法。

## FDA 批准首个治疗阿片类药物过量非处方药

FDA 官网显示，Emergent Biosolutions 的 Narcan（4mg 纳洛酮，鼻喷雾剂）获 FDA 批准为非处方药（OTC），用于紧急治疗阿片类药物过量。这是第一款获准上市的 OTC 纳洛酮产品。



The screenshot shows the FDA website's news release page. At the top, there is a navigation bar with the FDA logo and the text "U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION". Below this, a breadcrumb trail reads: "Home / News & Events / FDA Newsroom / Press Announcements / FDA Approves First Over-the-Counter Naloxone Nasal Spray". The main heading is "FDA Approves First Over-the-Counter Naloxone Nasal Spray". Below the heading, a sub-heading reads: "Agency Continues to Take Critical Steps to Reduce Drug Overdose Deaths Being Driven Primarily by Illicit Opioids". There are social media sharing icons for Facebook, Twitter, LinkedIn, Email, and Print. At the bottom, it says "For Immediate Release: March 29, 2023" and "Content current as of: 03/29/2023".

在美国，阿片类药物过量仍然是一个主要的公共卫生问题。据统计，2020 年阿片类药物导致的死亡人数相比 2019 年增加了 60%，2021 年相关死亡人数达到 7.1 万。纳洛酮是一种快速逆转阿片类药物过量影响的药物，是阿片类药物过量的标准治疗方案。

Narcan 曾于 2015 年首次被 FDA 批准为处方药。后来, Emergent Biosolutions 提供了额外的数据以证明该药物可以从处方药转为 OTC, 提交的文件包括人为因素研究 (Human Factors studies) 以及超过五年的上市后数据。

该公司新闻稿显示, Narcan 此次获批可能会影响到其他品牌纳洛酮鼻喷雾剂产品 (4mg 或以下规格), FDA 可能会根据具体情况联系相关公司。

## 恢复 80% 头发生长！礼来斑秃治疗新药在中国获批

斑秃是临床上常见的非瘢痕性脱发疾病, 常表现为圆形或椭圆形的斑片状脱发, 严重者甚至会出现全秃、普秃。其发病机制复杂, 治疗面临诸多困难, 存在传统治疗方式治疗中重度斑秃欠佳、不同斑秃患者因发病机制不同存在疗效差异、治疗效果很好的普秃患者存在斑秃复发的风险等问题。

在治疗斑秃方面, 尽管目前已经有许多治疗选择, 但对于中重度、复发性斑秃, 在现有的治疗方案中寻找合适的治疗方法非常具有挑战性。有基于此, 开发更有效、更安全的治疗方法至关重要。

近日, 礼来制药宣布, 艾乐明 (巴瑞替尼) 获得药品监督管理局批准, 用于成人重度斑秃的系统性治疗。艾乐明是一款每日口服一次的 JAK 抑制剂, 是国内首个且唯一用于系统性治疗重度斑秃的创新靶向药物, 可以帮助患者获得显著的毛发再生, 对头发、眉毛、睫毛等区域具有持续性的改善作用, 此次获批为中国重度斑秃患者带来新的治疗选择。

巴瑞替尼最初由 Incyte 开发, 2009 年 12 月, 礼来与 Incyte 达成协议合作开发和商业化该产品, 交易总额高达 7.55 亿元, 包括 9000 万美元首付款和最高 6.65 亿美元里程碑金。2020 年 3 月, 巴瑞替尼用于治疗成人重度斑秃获 FDA 突破性疗法认定, 2022 年 2 月, FDA 授予其优先审评资格, 2022 年 6 月, 巴瑞替尼获得 FDA 批准用于治疗成人重度斑秃, 成为 FDA 批准的首款用于治疗斑秃的系统性疗法。

本次获批主要是基于 BRAVE-AA1 和 BRAVE-AA2 两项 III 期临床试验的结果, 2022 年 3 月, 礼来曾公布了这两项 III 期临床试验的数据。这两项研究一共纳入了 1218 名患者, 患者们接受了 52 期的治疗。研究结果显示, 在接受 4mg 巴瑞替尼治疗的患者中, 39% 的患者头发再生显著, 头皮毛发覆盖率高达 80% 以上这些

患者中接近 75%达到头皮毛发覆盖 90%以上，而且超过四成患者的眉毛和睫毛完全再生或没有明显缺失。

在接受 2mg 巴瑞替尼治疗的患者中，约 22%的患者实现了显著的头皮毛发再生，其中约 67%的患者在 52 周时实现了 90%及以上的毛发覆盖率，约 23%的患者眉毛实现再生，约 25%的患者睫毛实现再生。

在安全性方面，研究显示没有观察到新的安全性信号。研究中很少有患者因不良事件而停止治疗，并且大多数治疗出现的不良事件多为轻度或中度。

针对此次礼来斑秃新药获得药监局批准，礼来中国总裁兼总经理贝栎铭先生表示：“非常高兴看到艾乐明重度斑秃适应症的获批，让礼来在皮肤治疗领域又取得了一个重要里程碑，同时也能让艾乐明所具有的独特、有效的创新机制惠及更广泛的中国患者。”

礼来全球高级副总裁、礼来中国药物开发及医学事务中心负责人王莉博士表示：“作为首款用于系统性治疗成人重度斑秃的靶向药物，此次艾乐明新适应症的获批填补了中国重度斑秃患者迫在眉睫的疾病治疗需求，也为医生带来了新的临床药物选择。BRAVE-AA2 研究验证了艾乐明用于包括中国患者在内的全球人群的有效性及安全性。”

## 国内动态

### HER2 ADC：下一个“西达基奥仑赛”诞生地？

出海难总有理由，难出海确有原因。

2022 年，当地缘政治、FDA 官员态度转变以及 COVID-19 都成为笼罩在中国创新药出海头顶上的“阴霾”时，传奇生物的 CAR T 疗法西达基奥仑赛(Carvykti) 仍然获得 FDA 批准，适用于治疗经过四线及以上治疗后复发或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 成年患者。

近期，强生公司公布了 2023 年第 1 季度报告，西达基奥仑赛销售额达到了 7200 万美元，开启了临床大跨步放量。同期，西达基奥仑赛 III 期 CARTUDE-4 试验数据流出，显示在多发性骨髓瘤 (MM) 患者的前线治疗 (2-4 线) 中，西达

基奥仑赛相对于标准疗法（泊马度胺/硼替佐米/地塞米松或达雷妥尤单抗/泊马度胺/地塞米松）将疾病进展风险降低了 74%。虽然未暴露具体数值，但相对于同适应症下的另一款 BCMA CAR T 产品 Abecma 降低疾病进展风险 51%的数字，显然更有吸引力。

随即，传奇生物股价盘前暴涨 22%，截至 4 月 19 日美股收盘，传奇生物股价上涨仍超 20%（含盘后），总市值突破“百亿美元大关”至 103 亿美元。

内卷不可怕，怕的是只能卷内



正所谓“岁岁年年似今朝，莫怨东风当自嗟”。事实上，CAR T 疗法也如今日之 ADC 那般，曾经频见报端甚至成为多家医院的“传奇”故事。CAR T 疗法当年的火爆程度，也可从留存下的药物记录中可见一斑。

根据医药魔方数据，全球共有超 1600 多条 CAR T 药物记录，其中临床前产品 667 款，临床阶段 936 款。相对应，中国共有 1612 条 CAR T 记录（含“无申报”产品），但临床产品仅 72 款，临床前产品约占全球近 40%的比例，可见多数药物最终并未走向临床。

同样，ADC 的火爆亦是如此。根据数据显示，2022 年新进临床的 ADC 产品呈现爆发式增长，大部分产品均由美国和中国的制药公司开发。其中，来自亚洲的 ADC 项目数量已经连续 4 年超越美国。

然而，数量上的优势就等同于临床价值吗？显然不是，从当年的替尼“大爆炸”到随后的 PD-1“百家”竞逐、从 mRNA 的“万头攒动”到 ADC 的“门庭若市”，为什么西达基奥仑赛却成为成功的例子？

范晓虎博士在接受医药魔方采访时或许已经给出答案。

传奇生物在创立之初，研发立项时有人建议先“复制”再“创新”。通俗地讲，就是先开展 CD19 CAR-T 的研发，毕竟当时甚至时至今日依旧是 CAR-T 赛道

的绚丽“光彩”，众多企业争相布局，使其一直稳坐 CAR T “头号（数量）”座椅。走着“me-too”路线，完成技术锻炼，出线总是可以期待。

然而，范晓虎博士却不认可。范博士认为，当时的 CD19 CAR-T 研发已经有多家公司做得非常出色，传奇生物的研发方向应该从解决未被满足的临床需求角度出发，敢冒风险，创新开发患者亟需的新型 CAR-T 疗法。

于是，传奇生物选择了当时全球范围内没有任何团队公开的 CAR-T 研发靶点 BCMA。庆幸传奇生物当时的勇气和执着，并没有因为没人做而不敢做。然而，单纯的选择未曾有人报道的靶点就一定能够成就“西达基奥仑赛”吗？恐怕难以保证。西达基奥仑赛的成功，一方面是靶点选择，一方面是传奇生物在抗体的来源和结构、共刺激因子、病毒载体与生产工艺等诸多方面的技术创新，才共同造就了西达基奥仑赛。

正是聚焦解决未被满足的临床需求，勇于挑战、敢为人先和不断创新的魄力与能力才造就了传奇生物的“传奇”。当然，在一款优秀产品面前，一切困难也将不再是困难，甚至 MNC 都能为你“打工”。2023 年 4 月 14 日，传奇生物、强生与诺华签订协议，诺华将为西达基奥仑赛提供生产服务，协议期限为三年。此前，西达基奥仑赛曾因 CAR-T 产品供不应求而暂停英国的报批程序，如今随着优效数据的泄露和产能的保障，西达基奥仑赛就有了更高的期待。

从西达基奥仑赛的开发历程来看，毫无疑问也曾面临着国内上千款产品的冲击，内卷程度不可谓不高。然而，西达基奥仑赛从立项之初便瞄准了国际化竞争，也才有了今日之成功，如果先走向“复制”而后再创新，或许也将失去出海的实力，成为另一款“PD-1”。

创新不是靠故事演绎，用数据说话

与 CAR-T 赛道不同，国内 HER2 ADC 赛道最早选择了“复制”。

早期的 HER2 ADC “弄潮儿”志在成为 Kadcylla 的优惠替代产品。然而，随着 Enhertu (T-DXd) 的横空出世，面对着临床价值的拷问，对标着 Kadcylla 设计的 HER2 ADC 们出海早已成为奢望，大概率在国内也不会有未来，不同的只是早与晚的时间问题。

幸运的是，荣昌生物、科伦博泰、映恩生物和恒瑞等企业选择走向了创新。荣昌生物采用了可裂解 Linker 将抗体与 MMAE 偶联、科伦博泰在偶联技术上另辟

新径、映恩生物和恒瑞在毒素上广泛探索……。数量上，中国企业的临床 HER2 ADC 产品约占全球数量的 60%，而创新也让我们看到 HER2 ADC 后浪们开始走向西达基奥仑赛的前半程。

2021 年 8 月 8 日，荣昌生物与 Seagen 达成一项维迪西妥单抗的全球独家许可协议。根据协议，Seagen 将获得维迪西妥单抗除亚洲（不含日本、新加坡）外的全球开发和商业化权益，荣昌生物将获得潜在高达 26 亿美元首付款和里程碑付款。

2023 年 4 月 3 日，映恩生物宣布与 BioNTech 公司就两款抗体偶联药物(ADC) 管线 DB-1303 (HER2 ADC) 及 DB-1311 达成独家许可和合作协议。BioNTech 公司将获得两款抗体偶联药物在全球（不包括中国大陆、香港和澳门地区）的开发、生产和商业化的权利。

科伦博泰的 A166 尚未出海，但也并非没有可能，而恒瑞医药已经开始谋划企业的国际化布局。近期，亮相 AACR 的 SHR-A1811 再次引起国内关注。事实上，目前国产 HER2 ADC 们的数据如何也只能决定自己的国内命运而已。正如 ARX788，近期公布在 HER2 阳性乳腺癌的 III 期临床研究 (ACE-Breast-02) 中达到预先制定的中期主要疗效终点，相对于卡培他滨和拉帕替尼，PFS 显示出统计学差异，拟向 CDE 沟通申请提前终止研究并提交新药上市申请。而在美国，ARX788 恐怕不得不面对 T-DXd 带来的临床和商业挑战，早在去年 10 月便宣布终止内部开发。

尤其在 HER2 ADC 们相继出海之后，有能力挑战 T-DXd 才有资格成为“西达基奥仑赛”。既然故事已经到了国际化，那药物创新也要跟上步伐。当然，从情怀出发，“我们”都是最好的；但站在临床角度，要用经得起考验的数据说话。

中国创新药不应“偏安一隅”，也不能一直采取 PD-1 式的适应症差异道路来谋求监管批准，实现出海走完了西达基奥仑赛前半程的 HER2 ADC，挑战“泊马度胺和达雷妥尤单抗”的下半程等你来演绎……

## 张锋团队再发 Science：又一种新的基因编辑工具要来了？

基因是生物的遗传密码，通过基因编辑对生物进行特征改造或疾病治疗可以说是直击根本。工欲善其事，必先利其器，想要在基因水平上进行操作，必须要有“称手”的工具。在过去的数十年间，科学家们不断从自然界中“取材”，先

后开发出了 Cre-lox 重组技术、锌指核酸内切酶 (ZFN) 技术、转录激活样效应核酸酶 (TALENs) 技术、CRISPR/Cas 系统等工具。然而，现有的这些工具依然存在不够精准、编辑范围有限、难以递送等局限性，因此，科学界从未停止开发新基因编辑工具的脚步。

继 3 月 30 日，基因编辑先驱张锋领导的团队在 Nature 上发表论文，报道了一种可递送任何蛋白至任何细胞的系统后（我们曾在《张锋团队最新研究：可将蛋白递送至任何指定人类细胞，或打破基因治疗困局》一文中有过解读），短短一周后的 4 月 6 日，张锋团队又在 Science 发表最新论文“Structure of the R2 non-LTR retrotransposon initiating target-primed reverse transcription”，评估了家蚕 (*Bombyx mori*) R2 非 LTR 逆转录转座子作为新型基因编辑工具的潜力。

RESEARCH ARTICLE | STRUCTURAL BIOLOGY

## Structure of the R2 non-LTR retrotransposon initiating target-primed reverse transcription

MAX E. WILKINSON, CHRIS J. FRANGIEH, RHIANNON K. MACRAE, AND FENG ZHANG [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE · 6 Apr 2023 · First Release · DOI: 10.1126/science.adg7883

图 1 研究成果 (图源: [1])

所谓逆转录转座子，是基因组中一段有能力通过各种手段产生自己的“副本”并插入至其他位置的基因序列。其大致过程为，逆转录转座子先被转录成 RNA 并翻译出相应的蛋白，随后，生成的这些 RNA 和蛋白组成复合物，在基因组中找到合适的位置，进行逆转录和插入。

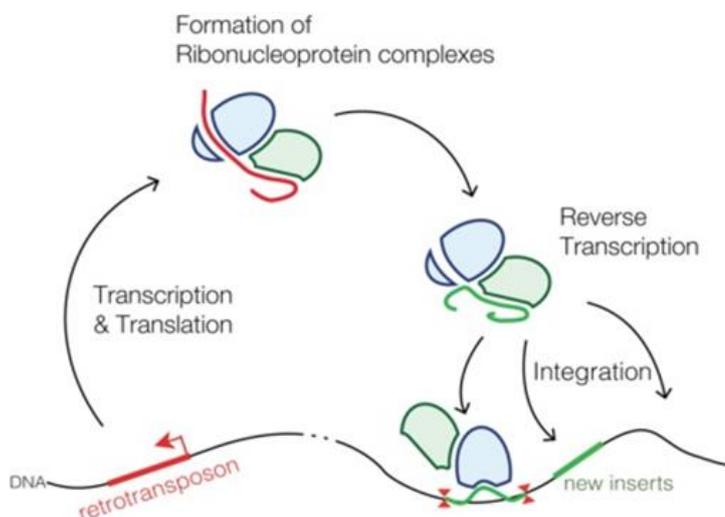


图 2 逆转录转座子的生命周期示意图（图源：维基百科）

而非长末端重复序列（non-LTR）逆转录转座子，顾名思义，则指的是这类逆转录转座子的两端没有长链的重复 DNA 序列。在人类身上，非 LTR 逆转录转座子构成了基因组的 17%。

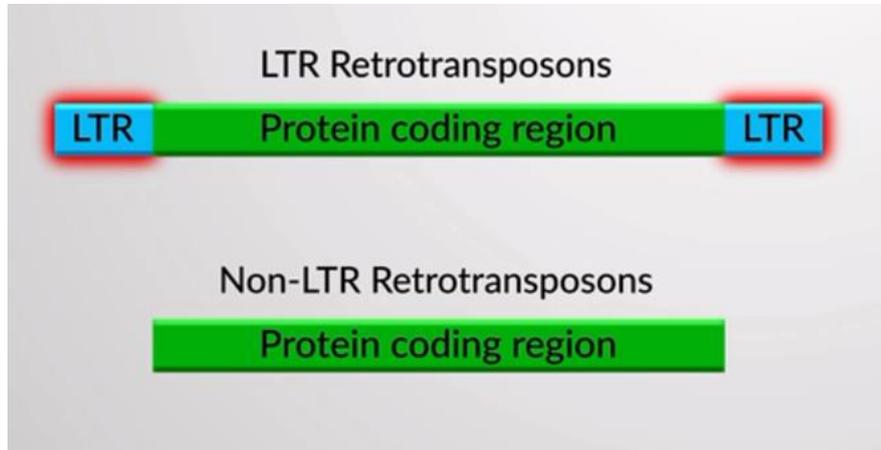


图 3 LTR 和非 LTR 逆转录转座子的区别（图源：[2]）

非 LTR 逆转录转座子又可进一步分成两类：LINEs（long interspersed nuclear elements）和 SINEs（short interspersed nuclear element）。前者能够编码出“复制粘贴”所需的必要蛋白，而后者则做不到“自给自足”。

和所有的非 LTR 逆转录转座子一样，这次的主角，来自家蚕的 R2 元件(R2Bm)，可以编码出具有结合 DNA、切割 DNA 和逆转录功能的蛋白。负责切割的限制性核酸内切酶在“粘贴位置”，即目标 DNA 上切开口子，然后逆转录酶从暴露的 3' 端启动 R2 RNA 的逆转录，使得 R2 元件的新拷贝得以“安家落户”。这一过程被称为靶向启动逆转录（target-primed reverse transcription, TPRT）。

过去的研究表明，R2 元件只会特异性地识别 28S rRNA 基因并插入到其内含子区域中。这种插入会导致 28S rRNA 基因的表达受到影响，或导致 28S rRNA 基因的突变和进化，从而影响到蚕的生长、发育、遗传多样性及进化。

然而，关于 R2 元件是如何识别 28S rRNA 基因，以及其编码出的蛋白如何在切割目标 DNA 后完成逆转录，这两个问题尚未得到充分解答，目前只知道 R2 元件的这种靶向性需要 3' UTR 中的一个元素，但这个元素具体的位置还没有确定。3' UTR（3' untranslated region）指 RNA 分子的 3' 端非编码区。

为此，张锋团队使用冷冻电子显微镜解析了 R2 元件在 28S rRNA 基因上使用自身 3' UTR 启动 TPRT 的结构。该结构揭示了 3' UTR 中与目标 DNA 产生交互的

核心区域，并表明，可以通过对 R2 元件进行改造，使其靶向 28S rRNA 基因以外的位点。

研究发现，R2Bm 蛋白的核心是一个逆转录酶（RT）结构域，前后分别是一个特征性的 N 端扩展域和一个 C 端 $\alpha$ 螺旋拇指结构域。R2Bm 蛋白、3' UTR RNA 和目标 DNA 之间存在几个关键的相互作用：目标 DNA 的两条链在 ZnF 域周围分离，其中底链（被切断的那条 DNA 链）进入限制性核酸内切酶（RLE）活性位点，而顶链沿着 RLE 的相反面蛇行；目标 DNA 与 3' UTR RNA 形成的异源双链被 RT 活性位点包含；3' UTR RNA 经 N 端扩展域被引入到 RT 活性位点。

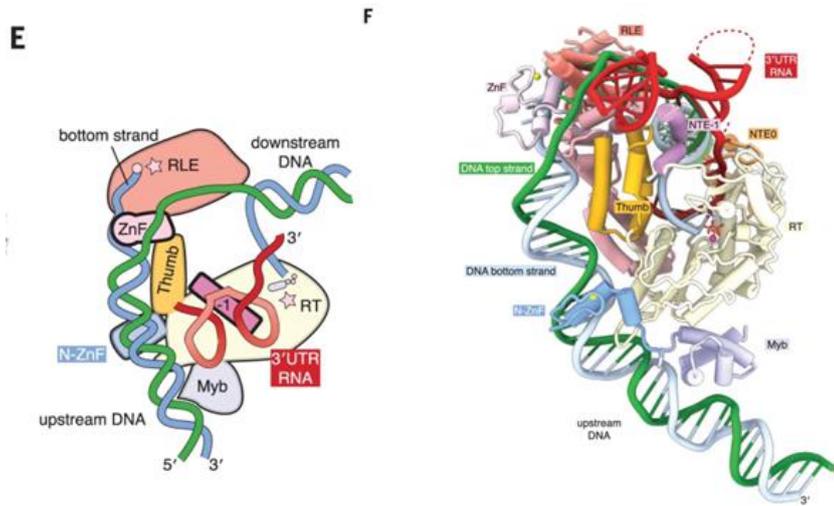


图 4 R2Bm 反转录转座子的冷冻电镜结构（图源：[1]）

研究团队还发现了目标 28S DNA 序列上与可能与 R2Bm 特异性识别有关的两个关键区域：其一是-34 到-22 的上游基序，与 N 端 N-ZnF 和 Myb 结构域结合；其二是-6 到+1，与 RLE 结合。研究人员称之为反转录转座子上游基序（Retrotransposon Upstream Motif, RUM）和反转录转座子相关插入位点（Retrotransposon-Associated Insertion site, RASIN）。

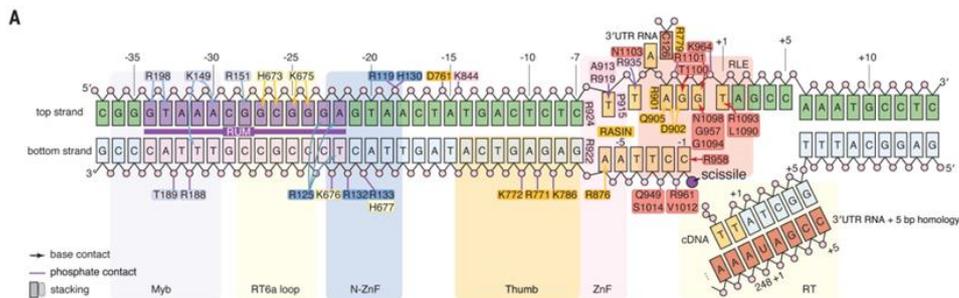


图 5 R2Bm 与目标 DNA 相互作用示意图（图源：[1]）

研究团队推断，TPRT 的启动包含以下步骤：R2Bm 的 N 端结构域首先检测 RUM 序列，然后在 RASIN 位点切割底链，可能将剪切位点绕顶链旋转到 RT 活性位点，将任何 3' 同源序列与剪开的底链配对后，最终启动逆转录。进一步的实验表明，R2Bm 可以在外源性底链附近启动逆转录，并且能在 Cas9 的指导下在 28S DNA 序列以外的目标位点执行 TPRT。

有意思的是，以上结果表明，不同于其他非 LTR 逆转录转座子，仅靠核酸内切酶结构域决定目标位点的选择，R2Bm 使用其 N-ZnF 和 Myb 结构域来定位核酸内切酶的目标序列。此外，研究团队还发现，RUM-RASIN 共识基序搜索家蚕基因组的结果提示，存在许多脱靶位点，但实际情况中，非 28S 插入非常少见，这可能是其他因素调节了 R2Bm 的转座。

总而言之，这项研究就非 LTR 逆转录转座子给出了新颖而深刻的理解。Cas9 成功指导 R2Bm 重新定向更表明 R2Bm 未来有望作为一种新的基因插入工具发挥更大的作用。

## 启明创投梁颖宇：2023 年创新药投资，重点是挖掘“真创新”

2022 年，国内创新药投资褪去火热之势，进入“冷静期”，全年不管是融资数量还是融资金额都大幅缩水。有投资人调侃，很多同行在去年直接选择“躺平”。

2023 年以来，创新药投资有上升之势吗？今年哪些细分技术赛道是投资的机会点？今年创新药投资会有怎样的新趋势？在整个行业的投资逻辑经历了一轮颠覆后，Biotech 公司如何应对融资难度升级的问题？

3 月 29 日，在由中国医药创新促进会主办的第七届中国医药创新与投资大会媒体采访期间，中国医药创新促进会医药创新投资专业委员会主任委员、启明创投主管合伙人梁颖宇就以上问题分享了她的观点。

梁颖宇表示，经过 2022 年的回调，国内创新药产业已经进入新一轮的关键发展期，产业开始从规模化向提质增效演进。

从融资势头来看，目前的观察显示，2023 年创新药行业的投融资开始稳健增长。在这样的整体趋势下，启明创投在 2023 年会更关注解决临床刚需的产品，看好针对重大疾病能够找出差异化竞争优势的公司，无论是靶点的差异化、技

术平台的差异化，还是适应症的差异化。

同时，医疗健康创新和其他科技领域的跨界协同合作也会是启明创投关注的方向，例如生成式 AI 与医疗健康行业的结合，会关注这类技术在药物靶点发现、医疗辅助诊断等方面带来的改变；同时，启明创投还将关注半导体技术与合成生物学的碰撞（如半导体技术合成 DNA）以及脑科学与脑机接口领域等。

### 投早、投小、投“真创新”

从投资阶段来看，2023 年以来，创新药领域的投资在往前移。很多投资机构都愿意投早、投小、投“真创新”，以创新技术和科研成果转化为主的早期项目受到了不同于以往任何时候的关注。

据梁颖宇介绍，启明创投从第一只基金起，就在关注早期的优秀公司，很多项目都是最早的投资方，在公司只有 CEO 一个人，或者是一两位创始人的时候，启明创投就已经开始接触了。过去十几年来，启明创投始终保持了对早期项目的关注和支持。

为了更好地帮助早期项目成长，过去一年，启明创投进一步加强了投后服务的力度，2022 年招聘的 31 位全职员工中，只有 8 位是加入到投资团队，其他人员都配置到了投后团队，希望在整体策略、研发策略、研究支持、临床申报、临床试验开展、市场拓展、品牌建设、人才招聘、财务税务、法律支持等方面给到企业更多的增值服务和切实的帮助。

同时，启明创投也一直在搭建自己的“投资生态”，投资了某一家企业之后，会围绕这家企业，不断再找到新的投资标的，目前在医疗健康领域投资的近 200 家企业涉及医疗健康行业上下游产业链。

“我们作为创新的连接者，也会发挥自身的资源整合作用，不仅帮助企业解决创业过程中的一些难题，同时也为企业创造各种各样的合作机会。我们也深刻感受到，对于早期企业来说，这可能比‘投钱’更具有价值和意义。”梁颖宇进一步解释说。

### 投资变谨慎，Biotech 融资难度升级

对于以 Biotech 公司为代表的医药企业接下来如何才能做好应对市场不确定性的准备，梁颖宇指出，虽然 2022 年创新药领域整体投资节奏放缓，但并非市场没钱了，其实市场里的资金还是非常充沛的，只是很多投资机构是持币观望

的状态，投资决策会变得更为谨慎。伴随市场的回调，2023 年以来市场信心和投资者出手的节奏都有所增强，但投资机构对企业模式的可行性、产品竞争的壁垒、未来盈利的确定性会提出更高要求和预期。

所以想要在当下获得融资的公司，需要检视企业内在的经营和价值，思考如何用技术解决未被满足临床的需求，提升企业的竞争力。对于有收入的企业，建议加大研发和人才储备，在核心范围内做更多、更好地探索；同时，打开国际的视野，加强国际化布局，为企业长期的发展蓄积力量。

采访的最后，对于在投入大、风险高的创新药行业，Biotech 公司应该如何进行更好的风险把控？梁颖宇也给出了两点建议：

第一，要寻找到最具价值的 Pipeline。对于初创公司来说，管线过多、过长会造成资金和精力的分散，建议把重复性高、创新性低的 Pipeline 砍掉，将手中资源进行盘整和高效配置，真正去推动最有市场价值、最重要、患者最急需的产品管线。

第二，要灵活利用创新药产业的成熟资源、降本增效。在国内做创新药，并非所有环节都要亲力亲为，要善于在产业链上下游寻找到合适的合作伙伴（如 CDMO 公司），来节省不必要的开支，同时加速自己的研发进程，加速 Pipeline 的商业化进程，最终用实现商业化的 Pipeline 产生的现金流，来回馈公司的进一步研发，形成良性循环。

## 药品监管制度变化对中国创新药可及性的影响

自 2015 年以来，国家药监局推出了一系列的药品监管改革措施。为了衡量这些改革的影响，复旦大学药学院教授、上海市药物研发协同创新中心主任邵黎明团队研究了 2015 - 2020 年间 FDA 批准的新药在中国的可及性（数据来源 FDA、NMPA 以及药企官网）。这也是对他们之前使用 2004 - 2014 年数据进行类似分析（doi:10.1038/nrd.2016.200）的更新。相关文章近期发表在 Nature Reviews Drug Discovery 上。

# Impact of regulatory system changes on the availability of innovative drugs in China

[Qianwei Ge](#), [Lili Xu](#), [Joseph A. DiMasi](#), [Kenneth I. Kaitin](#) & [Liming Shao](#) 

2015 年至 2020 年，FDA 共批准了 200 个新分子实体（NME）。同期，62 种新药在中国获批，其中包括 28 种 NME、17 种新生物制品和 17 种中药。

在美国批准的 200 项 NME 中，截至分析截止日期 2022 年 2 月 1 日，55 项(28%) 也在中国获批（时间框架与邵教授团队之前的分析方法一致）。图 1 显示了美国和中国批准的 NME 的数量。补充表 1 和补充表 2 中提供了在美国和中国批准的所有药物的清单，包括它们的治疗领域以及它们在两国的提交和批准日期。

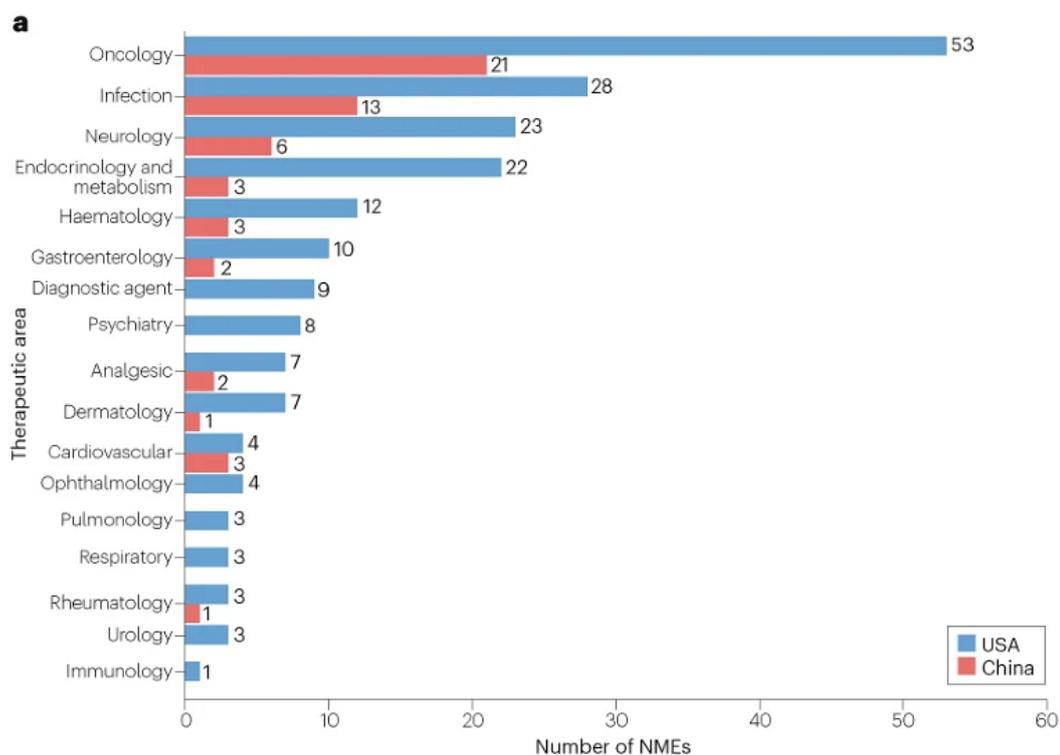


图 1 | 2015 - 2020 年间在美国也在中国批准的新药分析 (按治疗领域划分)

在此期间，针对癌症和传染病的药物是在中美两国都批准的 NME 中最常见的。值得注意的是，2015 - 2020 年间，FDA 批准的 53 种针对肿瘤适应症的 NME 中有

21 种（40%）在中国获得批准，而相应地在 2004 - 2014 年间，58 种 NME 中有 14 种（24%）获得批准。这一比例的提高可能是由于 NMPA 引入了适应症团队审查系统，该系统成立于 2016 年，始于肿瘤学适应症。中国癌症患者的大量未满足需求也加快了中国进口肿瘤药物的审批。

然而，在其他治疗领域很少有 FDA 批准的 NME 在中国获批，而且这个“小比例”与之前 2004 - 2014 年的观察结果基本一致。不过，2015 - 2020 年，美国 FDA 在内分泌和代谢治疗领域批准的 22 种 NME 中，只有 3 种（14%）在中国获得批准，而 2004 - 2014 年为 32%（12/38）。

此外，2015 - 2020 年间美国批准的 200 项 NME 中，93 项（47%）被批准用于治疗罕见病，其中 23 项也在中国获批（图 2），总体比例相似（23/55；42%）。

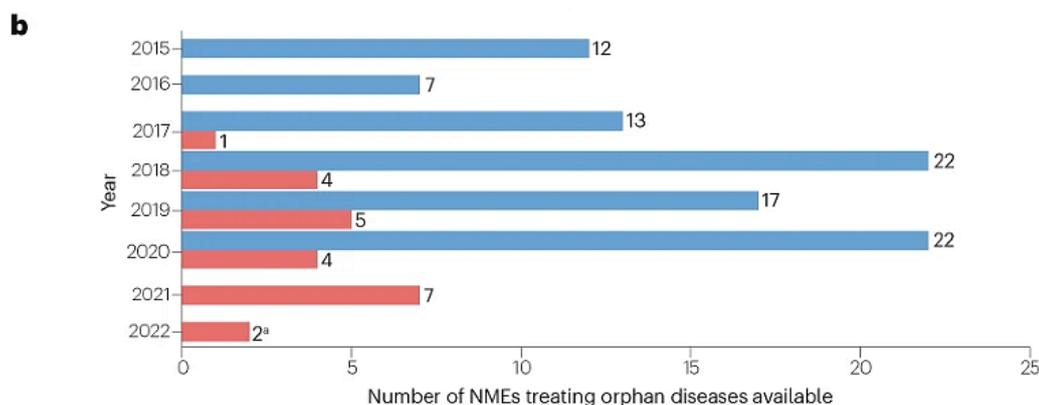


图 2 | 200 种 NME 中，各年在美国和中国批准用于罕见病（获 FDA 孤儿药资格认定）的数量，中国批准的截止日期为 2022 年 2 月 1 日（蓝色为美国，红色为中国）

对于 2015 - 2020 年间获得 FDA 以及 NMPA 批准的 NME，中美两国批准的平均滞后时间为 2.2 年，短于 2004 - 2014 年间观察到的 3 年滞后时间（图 3）。滞后时长缩短是由近年来 NMPA 的批准推动的，2018 - 2020 年的平均滞后时间进一步缩短为 1.2 年。只有一种创新药物首先在中国获得批准：治疗慢性特发性便秘的普芦卡必利（中国早 6 年批准）。两种创新药物几乎同期在中美获批：用于治疗慢性心力衰竭的伊伐布雷定和用于诱导和维持成人手术镇静的瑞马唑仑（中国晚 15 天批准）。然而，一些新药在中国的批准时间比美国晚很多。例如，抗真菌药物艾沙康唑在美国首次批准约 7 年后在中国获得批准，抗癌药物索立德吉在美国批准 6 年后在中国获批。

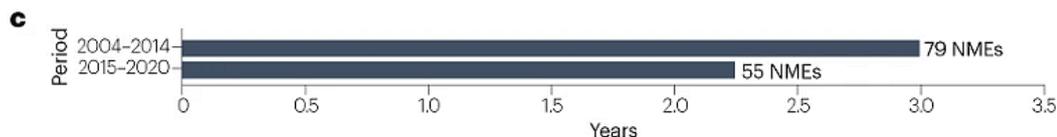


图 3 | 美国和中国 NME 批准之间的时间滞后

邵教授团队还计算并比较了从新药申请（NDA）到每种药物在美国和中国都获得批准的持续时间。在中国，大多数新药从 NDA 提交到批准平均需要大约 1 年或更短的时间，这与美国 NDA 审查时间接近。

国家药监局自 2015 年以来的监管改革大大提高了药品审评和审批过程的透明度和效率。以下附上 2015 年以来助力加快新药审批的几项重大监管改革政策：

为了加快临床急需的国外新药的审评和批准，2015 年 3 月，NMPA 规定进口药物可以在中国进行多中心临床试验。2017 年 6 月，NMPA 加入了人用药品技术要求国际协调理事会（ICH），并引入了药物研发和注册的全球标准（如 ICH E5 和 ICH E17）。

2017 年 10 月，NMPA 发布了《关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》，规定在中国进行国际多中心药物临床试验，允许同步开展 I 期临床试验。一个例子是 Epclusa（索磷布韦+维帕他韦），用于治疗成人和 3 岁及以上儿童的慢性丙型肝炎。Epclusa 于 2018 年 5 月（FDA 批准 23 个月后）在中国迅速获得批准，主要基于五项多中心 III 期试验。

2018 年 7 月，NMPA 发布了《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》，对临床试验申请启动了 60 天审批制度，也被称为临床试验默示许可制度。2018 年 11 月正式实施后，IND 的平均审批时间从 6 个月或更长时间稳步下降到 60 个工作日内。

同样在 2018 年 7 月，NMPA 发布了《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》，以加快临床急需的海外新药的审批。2018 年 10 月，NMPA 与国家卫生健康委员会共同发布了《临床急需境外新药审评审批工作程序》。2020 年，CDE 在 3 个月的规定时限内完成了所有临床急需的 13 种罕见病治疗药物的技术审评，其他 26 种急需药物的审评在 6 个月内完成，减少了进口新药审批的时间滞后。

最后，2020 年 7 月，NMPA 开始实施新修订的《药品注册管理办法》，进一步优化了审评审批流程，鼓励制药公司基于临床实用性开发新药。2020 年 10 月，CDE 发布了《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》，列出了 3 类可以减少

或豁免临床试验的境外原研药。

这些改革受到了制药公司的欢迎，并刺激了中国的 NDA，这可能是最近减少美国和中国之间药品审批滞后时间的重要原因。