



视觉中国供图

靶向蛋白降解药物：细胞内做“猎头”，“借刀”灭掉致病蛋白

◎本报记者 金凤

近日，位于江苏的医诺康宣布完成近亿元天使轮融资，本轮融资金将主要用于两个靶向蛋白降解（TPD）平台的扩展与应用，推进多项肿瘤和肿瘤免疫药物管线研发。

在细胞内找到致病蛋白将其清除

蛋白质是构成包括人类在内的一切生物的基础，它们在生物体内不断地产生，又不断地死亡。大多数疾病都与蛋白的表达或活性异常有关，有选择性地清除致病蛋白，将有利于治愈疾病。

目前，绝大部分药物是蛋白抑制剂，它们通过与致病蛋白特异性结合，来抑制其活性，以获得疗效。但目前可用抑制剂结合的致病蛋白数量有限，不到潜在致病蛋白总数的20%，80%的致病蛋白为不可成药靶点。

20世纪七八十年代，以色列科学家阿龙·西查诺瓦、阿弗拉姆·赫尔什科和美国科学家伊尔温·罗斯经过多年研究，发现了泛素介导的蛋白质降解。他们因此获得了2004年的诺贝尔奖。

泛素是一种多肽，由76个氨基酸构成，它能与蛋白质形成牢固的共价键，蛋白质一旦被它标记上，就会被送到细胞内的“垃圾处理厂”——蛋白酶体进行降解。

TPD技术便是一项特异性地识别靶蛋白，

TPD是新药研发的热点领域。目前，全球有不少公司、高校或研发机构正在进行TPD药物的研发。我国也有越来越多的企业加入到TPD药物的研发中。

TPD技术究竟是什么？在为人类健康带来福音的同时，TPD技术又将面临哪些挑战和机遇？

利用细胞内固有的蛋白质降解途径直接降解靶蛋白的新技术。这相当于在细胞内找到致病的“靶子”，并将它们根除。

“TPD药物就是借用细胞本身的泛素-蛋白酶体系统(UPS)，将致病蛋白清除掉。”医诺康创始人解维林博士进一步解释说。

靶向蛋白降解的概念最早于1999年提出。2001年，学者们提出了更为具体的蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)概念，合成了第一个靶向蛋白降解的嵌合分子。2013年，PAOTAC领域的第一家上市公司Arvinas诞生。

中国药科大学教授李志裕告诉记者：“PROTAC是让靶蛋白靠近E3泛素连接酶，被泛素化标记，并使靶蛋白被蛋白酶体识别、降解的新型药物分子。”

目前，TPD领域发展出了PROTAC、分子胶、降解标签、溶酶体靶向嵌合体、自噬小体绑定化合物等技术，这大大拓展了可降解的靶蛋白的范围。

极大扩展了可成药靶点范围

李志裕介绍，2019年，由Arvinas公司开发用于治疗前列腺癌的ARV-110成为第一个进入临床试验的PROTAC，其后3年间又有超过10个PROTAC也开始进行临床试验，且绝大部分的适应症集中在肿瘤领域。

相比PROTAC，分子胶的进展更快，目前已有分子胶药物上市，如用于骨髓瘤治疗的来那度胺和泊马度胺。

“虽然TPD的研究目前主要集中在抗肿瘤药物的研发，但其潜在的应用领域将会非常广泛。”解维林说。

据不完全统计，截至目前，我国在研的TPD药物有几十款，它们的主要适应症为癌症，也涉及阿尔茨海默病、自身免疫性疾病等其他疾病。

在解维林看来，分子胶和PROTAC的优势在于，它们有利于减少药物由于脱靶造成的副作用，也可以克服抑制剂类药物由靶蛋白表达增高和变异引起的抗药性，还可以清除靶蛋白，消除其活性而增加药效。

李志裕认为，与传统疗法相比，TPD药物极大地扩展了可成药靶点的范围。此外，相较于传统的蛋白小分子抑制剂只能阻断靶蛋白的部分功

能，TPD药物降解靶蛋白后可消除其所有功能。“还有，TPD药物在蛋白被降解后，可以被释放出来，继续靶向其他蛋白，从而迅速降低靶蛋白的水平。这种将药理学和药代动力学分离开来的潜力，意味着少量的降解剂可能对信号通路产生长久的影响。”李志裕说。

靶向蛋白降解药物面临技术挑战

虽说3位诺贝尔奖得主的研究成果奠定了TPD的理论基础，但TPD新药的研发直到近年才有了实质性进展，其中的技术挑战不言而喻。“这些挑战来自生物学和药物化学领域，例如如何设计、筛选、找到具有良好成药性的分子。”解维林解释说。

分子量大，被专家们认为是研发PROTAC药物首当其冲的难题。“根据‘类药五规则’，小分子药物的分子量要在500道尔顿以下，但PROTAC分子量大多在700道尔顿以上，分子量大会导致化合物透膜率低。大部分靶蛋白都存在于细胞内，只有PROTAC分子足够小，能穿过细胞膜，才会提高降解活性。”李志裕说，脂溶性也影响着PROTAC药物的生物利用度(药物制剂被机体吸收的速率和吸收程度)，如果一个分子能尽可能多地穿透细胞膜，生物利用度才会高，但PROTAC分子又大多渗透性不强，要想让药物发挥活性，就得给予高剂量，这便又解决潜在的毒副作用等难题。

“对于分子胶药物来说，目前研发的新药大多通过E3泛素连接酶的组成分子CRBN来降解蛋白，但即便是通过CRBN路径进行降解的蛋白，许多蛋白的功能也还不清楚。此外，针对大多数致病靶点的分子胶还很难设计。”解维林

表示。专家们表示，E3泛素连接酶的种类约600个，为防止CRBN出现耐药性，还需要发现更多可应用的且在人体内广泛分布的E3泛素连接酶，丰富TPD的“工具箱”。

值得欣喜的是，随着研究的深入，Dialectic Therapeutics公司的BCL-xL降解剂DT2216已将VHL作为E3泛素连接酶，目前处于I期临床试验阶段。此外，利用MDM2、RNF14、β-TRCP、cIAP、RNF、DCAF16等E3泛素连接酶的TPD药物也在研发中。

当TPD药物的研发热潮呼啸而来时，对药物的验证标准和指南也亟须建立。李志裕指出，很多蛋白质具有生理功能，去除整个蛋白质，难以预测会给人体带来哪些负面影响；其次，PROTAC等TPD药物的合成很复杂，开发速度慢、成本高，还需要优化合成步骤。

“不过，不可否认的是，TPD已经催生出前所未有的新药研发机会，鉴于其拥有比现有的蛋白抑制剂更好的疗效和更广阔的应用范围，有望从根本上解决很多过去难以治疗的疾病，如各种肿瘤以及神经退行性疾病。许多业内人士认为，其未来的市场潜力将高达数万亿美元。”对于TPD的未来，解维林充满信心。

全国共有妇产医院793家、儿童健康管理率保持90%以上……

这些数据彰显我国妇幼健康工作新成就

◎新华社记者 李恒 顾天成

守护好妇女儿童的健康关系着祖国的希望、民族的未来。

每千名儿童儿科床位数保持增长，逐步解决HPV疫苗供应不足问题，妇幼健康核心指标取得历史性成就，儿童健康管理率保持90%以上……国家卫生健康委5月30日举行新闻发布会，介绍党的十八大以来我国妇幼健康工作进展成效。

我国妇女儿童健康水平显著提升

妇女儿童健康是全民健康的基石。党的十八大以来，我国妇女儿童健康水平显著提升。

国家卫生健康委妇幼健康司司长宋莉介绍，2021年我国孕产妇、婴儿、5岁以下儿童死亡率已分别下降至16.1/10万、5.0‰、7.1‰，均降至历史最低水平。妇女宫颈癌和乳腺癌防治、儿童保健以及出生缺陷防治等重点工作取得了积极成效。

十年来，我国以妇幼保健机构、妇女儿童医院为核心的中国特色妇幼健康服务体系不断健全。截至目前，全国共有妇产医院793家、儿童医院151家，妇产科医师37.3万人、儿科医师20.6万人；妇幼保健机构3032家，妇幼保健机构

专业人员54.2万人，床位26.0万张。

“同时，妇女儿童健康水平城乡地区间差距进一步缩小，妇幼健康服务的公平性、可及性不断增强。”宋莉说，进入新发展阶段，我国将进一步推动妇幼健康事业高质量发展，努力让广大妇女儿童获得感更足、幸福感更可持续、安全感更有保障。

儿童健康服务供给补短板、强弱项

全面推动儿童健康离不开儿科医疗服务能力建设。我国目前依然存在儿科医生较为短缺的供给短板。在持续提升妇女儿童健康水平的同时，国家卫生健康委连续两个周期推出健康儿童行动计划，着力扩容儿科医疗优质资源。

“目前，我国每千名儿童床位数是2.2张，较2015年增长了0.27%。”国家儿童医学中心主任、首都医科大学附属北京儿童医院院长倪鑫介绍，北京儿童医院2013年组建跨区域专科联盟，与全国31个省份的47家儿童医院实现“专家、医、教、研、防、管理”共享。

倪鑫表示，国家发展改革委、国家卫生健康委推动的国家区域医疗中心建设也再次促使优质儿科资源有效下沉扩容。得益于区域医疗中心建设，截至2020年底，河南省到北京儿童医院就诊的门诊儿童人数下降63.1%，住院人数下降51.3%。

5.0%

2021年我国孕产妇、婴儿、5岁以下儿童死亡率已分别下降至16.1/10万、5.0‰、7.1‰，均降至历史最低水平。妇女宫颈癌和乳腺癌防治、儿童保健以及出生缺陷防治等重点工作取得了积极成效。

全方位保障妇女身心健康

宫颈癌、乳腺癌严重影响妇女健康，开展人

群筛查可早诊早治。截至2020年，我国“两癌”筛查工作已覆盖近2600个县市区，合计开展免费宫颈癌筛查1.3亿人次，免费乳腺癌筛查6400万人次。

为适龄女性接种HPV疫苗是防治HPV感染、降低宫颈癌发生的重要措施。目前，我国已有五款HPV疫苗获批注册，包含三款进口HPV疫苗和两款国产疫苗。统计数据显示，2018年至2020年，我国HPV疫苗接种数量逐年上升，从2018年的341.7万剂次上升至2020年的1227.9万剂次。

“近年来，随着生育政策的调整，高龄生育也随之增加，而年龄和出生缺陷发生的关系是明确的正相关。”国家妇产疾病临床医学研究中心主任、北京大学第三医院院长乔杰介绍，从“十一五”到“十三五”，国家布局了一系列专项，胚胎植入遗传学诊断等一系列研究获得突破，使得出生缺陷总体防治水平提高不少。

针对边山区和脱贫地区出生缺陷防控问题，乔杰表示，要加强科普信息发布及当地出生缺陷防控能力帮扶提升。育龄夫妻应从自身做起，注意适龄生育，主动进行孕检等措施预防出生缺陷发生。

疫情发生以来，孕产妇产检和分娩受到一定程度影响。乔杰表示，针对不同涉疫风险地区的孕产妇应进行分流管理，保障孕产妇安全；积极发挥线上医疗、互联网医疗及“云上”妇幼优势。

医线传真

深圳血站用上了智能供血系统

◎杨阳 本报记者 刘传书

装有血液的透明塑料盒被放入机器后，随传送带前行，在机器内完成读取血码、打印贴标、五码核对、压盖、分型装筐、入库、存储和库内分拣，整个动作一气呵成，实现了全自动化作业。5月30日，科技日报记者在深圳市宝安中心血站看到了已运行半年的国内首套“智能供血系统”。

该血站发血科主任温李花介绍，长期以来，血液管理中的血液存储和分拣依赖人工作业，存在劳动强度高、血库温度不稳定、物流和信息流不同步等问题。

中国输血协会中小血站专业委员会主任委员、深圳市血液中心原主任朱为刚告诉记者，早在2015年，深圳就已着手推动“智能供血系统”的研发工作，推动血站智慧化建设。当时，血液管理技术相对滞后，深圳市血液中心联合深圳市科冷商用设备有限公司(以下简称科冷公司)等企业和机构共同研发基于物联网的“智能供血系统”，率先实现以机器替代人的血液管理全流程自动化作业，补齐了行业长期以来存在的短板。

科冷公司高级工程师刘恒德说，保障血液安全是血液管理的核心所在，涉及血液的信息安全、温度安全和产品安全。“智能供血系统”集成了机械制造、自动控制、智能识别、制冷等多个学科中的相关技术，如高速千兆等环网总线技术、分布式总线控制及高防护传输技术和温差控制技术，从而实现了血液管理智能化，保证了血液的安全。

值得一提的是，“智能供血系统”还运用了我国自主首创的存储红细胞质量动态AI识别技术，通过在系统中装载随动式血液智能检测装置，实现血液质量检测与分拣出库同步，有效提高了血液外观检测质量，同时具有溯源性。

深圳市先进制造业联合会秘书长赵孟珂表示，“智能供血系统”在实现整个血液管理出入库自动化的同时，通过新一代的信息技术可以与使用方、相关方的智慧管理平台互通互联，能为有关部门的宏观管理提供有效的监测数据。

我国科学家破解

红细胞再障血液病发病机制

◎本报记者 陈曦 通讯员 万扬

先天性纯红细胞再生障碍性贫血(DBA)是一种罕见的遗传性的骨髓衰竭性疾病。中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)石莉红研究员、朱平研究员、竺凡主任、程涛教授从单细胞转录组水平解析了DBA患儿发病机制，阐明了糖皮质激素治疗有效的分子机理，同时发现I型干扰素在DBA临床治疗中可能存在巨大潜力。近日，该研究成果在线发表于国际期刊《细胞发现》。

六成DBA患儿携带核糖体蛋白基因突变

据介绍，DBA临床主要表现为1岁以内发病的中重度贫血，骨髓红系造血细胞明显减少甚至缺失。约60%的DBA患儿携带核糖体蛋白基因杂合突变。

自20世纪60年代以来，糖皮质激素一直是DBA临床治疗的一线药物，然而长期应用糖皮质激素对患儿身高体重、内分泌及免疫系统发育影响巨大，并且有20%左右的DBA患儿激素治疗无反应，只能依靠持续输血或者造血干细胞移植进行治疗，给家庭、社会等造成了沉重的负担。

“然而由于DBA患儿造血干细胞增殖分化而来的红系祖细胞(BFU-E)数量极少，传统研究方法难以利用如此微量的细胞来进行研究，因而无法解释为什么核糖体蛋白基因杂合突变的特异性导致DBA患儿单纯红系造血衰竭，但对其他造血谱系却没有影响等诸多问题。”石莉红介绍，同时，糖皮质激素治疗有效或者无效分子生物学机制也没有得到很好的解释。

课题组收集了5例健康供者和11例包含初诊、糖皮质激素治疗有效(GCR)及治疗无效(GCNR)3种类型的DBA患儿骨髓样本作为研究材料，利用流式细胞术分选BFU-E。使用单细胞转录组测序技术完成BFU-E的深度测序。

破解核糖体基因突变只累及红系造血之谜

通过流式细胞术以及克隆形成实验研究证实，相比健康供者，DBA患儿BFU-E比例降低且增殖能力差，凋亡增加。同时，课题组发现初诊DBA患儿BFU-E更多进入S期(DNA复制期)，细胞周期加快。当用糖皮质激素治疗后，激素治疗有效患儿细胞周期减慢，BFU-E凋亡减少，但激素治疗无效患儿无变化不显著。

基于以上研究，课题组认为，DBA患儿在出生后红系造血需求增加的压力下BFU-E细胞周期加快，被迫进入S期，DNA复制压力增加，而由于核糖体蛋白基因杂合突变导致的核糖体蛋白单倍剂量不足，无法满足细胞周期加快的需求，进而导致P53蛋白依赖及非依赖的凋亡信号通路激活，BFU-E凋亡增加。而糖皮质激素可以通过减慢DBA患者BFU-E的细胞周期速度，以减少BFU-E凋亡，从而起到治疗作用。

接下来课题组进一步对比了糖皮质激素治疗有效和无效患者的表达谱发现，治疗有效的患者I型干扰素P53蛋白表达大幅提升，并且可通过靶基因MYC调控核糖体生物合成，减弱核仁应激。“造血干细胞红系分化实验证实，小剂量I型干扰素可促进BFU-E增殖，同时I型干扰素和糖皮质激素可能存在协同效应。”石莉红介绍，RPS19核糖体小亚基蛋白19的编码基因)突变患者原代造血干细胞培养同样证实，小剂量I型干扰素可使DBA患儿BFU-E凋亡减轻，红系造血增加。

“我们通过这一系列研究提出了DBA发病的新机制：一方面，核糖体基因杂合突变导致蛋白质合成供应不足；另一方面，为满足机体所需，DBA患者BFU-E被迫进入S期，需要进行大量DNA复制，这种‘供需’矛盾大幅提升复制压力，导致DNA损伤，细胞凋亡。”石莉红表示，此发现回答了核糖体基因杂合突变为何特异性导致DBA单纯红系造血衰竭的问题。