

从“至暗”到“高光”——

## 核酸药物迎来爆发性发展期

深瞳工作室出品

策划:刘恕 李坤  
采写:本报记者 张佳星

经过几十年发展,核酸(RNA)药物终于迎来了“高光时刻”——2023年诺贝尔生理学或医学奖再次肯定了核酸作为药物的可行性;2024年,投资市场普遍遇冷,核酸药物却逆势而上,开出多个以“亿元”“亿美元”为单位的大单……

“新冠 mRNA 疫苗的异军突起,让籍籍无名的核酸药物为人熟知。”药物化学家、中国科学院院士张礼和表示,核酸药物 2016 年以来得到快速发展,正在开启创新药物新时代。

一家投资机构曾这样描述核酸药物的优势:“它打破传统药物三大困境——难以成药、不可成药、效力不足”。

无论是学界、产业界还是投资界,都对核酸药物很是看好。核酸药物是什么,为何能开启一个“新时代”?当前已有十几种核酸药物在国际上获批使用,我国的研发进展如何?它离公众还有多远?带着这些问题,科技日报记者近日采访了多位业内人士。

由“小众”变“大众”  
核酸药物刷新用药认知

在核酸药物领域,一项专利卖出十亿美元的故事并不罕见。

去年7月,国际医药巨头诺华宣布收购一家生物技术公司,旨在利用公司独特的专利技术开发针对神经系统疾病的核酸药物。诺华支付5亿美元预付款,并会在公司取得里程碑成果后再支付5亿美元。

什么是核酸药物?医药巨头为何不惜重金买断它?

核酸药物的基本单元是核苷酸,把核苷酸像串珠子一样串起来构成了核酸,将其做成药物就是核酸药物。很多人因为新冠 mRNA 疫苗认识核酸药物,这种新型疫苗巧妙利用部分病毒基因序列使接种者产生抗体,阻断了新冠大流行。

在业内,核酸药物的发展要远远早于为人熟知的疫苗。北京大学分子医学研究所教授、瑞博生物科技董事长梁子才告诉记者,疫苗中的核酸分子链长,可以理解为“大核酸药物”。大核酸药物的研制于2010年起。当前习惯于将十几到几十个核苷酸长度的核酸药物称为“小核酸药物”。小核酸药物分子链短,其研制始于1987年,当前已迈入成熟阶段。小核酸药物的研发和上市在新冠疫情前已经呈现井喷式增长。

“随着科技的发展,核酸药物展现了更多可能。”张礼和表示,过去核酸药物被认为是基因治疗的一种,只能治疗罕见病、遗传病等,使用范围受限。但现在,它还能治疗代谢疾病、神经系统疾病等,治疗范围正快速扩大。

从“小众”药华丽转身为“大众”药,意味着核酸药物的市场潜力巨大,这也是资本青睐它的原因之一。

2019年,诺华以近百亿美元的价格将一款在三期临床试验中表现良好的药物连同它的开发企业一同买下。资本与原创技术的结合成就了首个覆盖慢性病的小核酸药物。2021年,这款拥有原创靶点的英克司兰钠注射液(商品名为

“乐可为”)获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。在临床使用中,动脉粥样硬化相关的心血管疾病患者只需半年注射一次“乐可为”,就可以有效降低低密度脂蛋白胆固醇,避免高血脂的发生。去年8月,这款药物获批在我国上市。

相较于传统药物每日一次或几次的用药频率,核酸药物刷新了用药模式。一年只需打两针,就可以降低血脂水平,让慢性病患者与健康人几乎无异。

“现在,科研人员正在研制治疗高血压的核酸药物,治疗老年痴呆的药物研究也进展顺利。如果核酸药物的应用范围能够快速拓展,核酸药物将给人们用药带来革命性变化。”张礼和表示,相较于以蛋白为靶点的传统药物,核酸药物直接作用于核酸靶点,药效更持久、有效性更强、靶点也更丰富。

迈过“快递”门槛  
应用领域将不断扩大

核酸药物优势明显,为什么仍处于大力研发阶段,仅有十几种药物用于临床?

北京大学药学院化学生物学系教授张力勤告诉记者,核酸药物“珠子”的多少决定着用什么方法生产。如果只有几十个“珠子”,那么可以用化学合成法将其一个个拼接起来。如果有几百个“珠子”,就需要在“细菌工厂”里用菌株扩增复制模板,通过生物酶法合成。化学合成串“珠子”受限于合成产率,即便每串一个“珠子”产率达到99%,串起100个“珠子”的产率则会降至36.6%。因此,序列太长的核酸药物需要生物合成而非化学合成。

除了长短的差别,张力勤说,核酸药物还根据作用机理进行分类。以2006年获得诺贝尔奖的RNA干扰机制为例,一小段干扰RNA如果能锁定目标“信使”RNA,“干扰”生命活动的“信使”,就能利用细胞内天然存在的机制“截停”造成疾病的错误蛋白的产生,比传统药物直接作用于错误蛋白,更能“治本”。

2006年后,RNA干扰核酸药物研发热潮兴起,但仍面临重重困难。“在天然状态下,RNA进入人体血液循环系统会很快被降解,因此无法直接通过口服或注射方式使用。”张力勤告诉记者,将RNA保护好并精准递送到体内位点是开发核酸药物的难点之一。

递送系统一直是各大国际药企研发的热点。“递送系统是核酸药物能够成药的关键。”张力勤解释,一个好的递送技术能带动多个药物诞生。例如,当前居于主流地位的N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)技术利用肝脏对糖的招募特性,通过在RNA上装饰糖基团,将药物精准推送到肝脏,设计巧妙、便捷高效。而在新冠大流行遏制过程中大放异彩的mRNA疫苗,使用脂质材料包裹mRNA形成纳米颗粒,促进大分子mRNA进入细胞发挥功能。

“目前,更加前沿的RNA药物被持续开发出来,比如环状RNA目前还没有成药,但也是很热的前沿研究领域。”张力勤表示,一旦精准向体内“快递”的限制性条件被攻破,核酸药物将有更多应用和可能。

经历大起大落  
中国逐步实现同水平竞速

2017年,第一个RNA干扰核酸药物在临床

试验中发生了严重的毒性事故,从而使人们对核酸药物的质疑达到顶峰。

不曾想,不到一年,第一个RNA干扰核酸药物就凭借优秀的临床数据获得FDA认可,于2018年获批上市,用于治疗由甲状腺素蛋白淀粉样变性(hATTR)引起的罕见遗传疾病。

和很多前沿技术的产业化一样,核酸药物的落地经历过资本离场的“至暗时刻”,整个发展过程犹如“过山车”般大起大落。其间,有的参与者“割肉”离场,有的默默坚持,有的另辟蹊径……资料显示,2010年到2016年,罗氏、默沙东等大药企纷纷削减了对核酸药物的支持。

2007年,即核酸药物研发热潮兴起的第二年,瑞博生物落户昆山小核酸及生物医药产业园(以下简称昆山园)。彼时,昆山选定核酸药物作为其发展医药产业的细分领域进行布局谋划。

“进入全球尚未完全成熟的领域探索,不如‘跟踪’成熟领域进行仿制来得快。伴随着药物研发过程的起起伏伏,布局核酸药物的企业也遭受了很大质疑,顶住了很多压力。”运营管理昆山园的昆山创源科技园管理有限公司负责人张亮感慨说,“至暗时刻”仍有人坚持不懈寻求突破,才会有核酸药物发展的“峰回路转”。

2024年开年,长久坚持迎来了丰厚回报。1月3日,国际药企勃林格殷格翰宣布与瑞博生物共同开发小核酸创新疗法,主要治疗非酒精性代谢功能障碍相关脂肪性肝炎。瑞博生物除了将收到一笔预付款外,有权获得里程碑付款及上市产品的阶梯式销售提成,总金额或将超过20亿美元。

“20亿美元的合作金额证明了企业的技术实力。”张亮介绍,在核酸药物领域,中国的起步并不算晚。作为最早谋划核酸药物产业的园区,昆山园通过设立产业研究所,配套各种孵化平台和机制,举办多届小核酸学术应用研讨会,营造产业化生态,促进上下游衔接。

瑞博生物、圣诺医药、中美瑞康等迅速发展起来的小核酸创新技术公司,纷纷搭建技术平台,在瓶颈技术突破、靶点锁定等方面形成新方案,助力核酸药物走向临床。

“特别是早期,瑞博生物获得了重大新药创制国家科技重大专项及地方各种机制的多轮支持,之后又获得了创投基金的多轮支持。”梁子才表示,各类支持共同培育了我国小核酸药物的科研实力,推动产业始终紧跟世界水平。

“梁子才2007年来昆山时的目标,就是让中国医药产业及早进入核酸赛道,不能再像传统化学药物、抗体药物那样落后一个时代。”张亮说,目前看来这个目标正在变成现实。

如今,中国大制药企业对小核酸领域的参与度越来越高。2023年底,瑞博生物与齐鲁制药签订了技术许可协议,将瑞博生物研发的国内唯一进入临床一期的靶向PCSK9小核酸药物的相关权利以7亿元的价格转让给齐鲁制药。

不止齐鲁制药,石药集团也部署了核酸药物的研发和递送平台……核酸药物“朋友圈”正在不断扩大。

构建高效工具  
药物研发周期有望更短

价格不菲的商业大单为人津津乐道。采访中,记者多次听人提及中国核酸药物企业船望制药与诺华今年1月7日成交的潜在总价值高达41.65亿美元的大单。

成立不足3年的船望制药,每隔两三个月就能完成一批针对不同靶点的小核酸干扰药物的筛选。目前,正在推进20多个产品的研发,有些已经进入临床试验阶段。

“如果构建了高效的工具、成熟的平台,核酸药物研发周期将比传统小分子药物更短。”张礼和表示,锁定靶点等基础性工作完成之后,核酸药物相对容易设计。例如,莫德纳公司生产新冠mRNA疫苗的平台,现在也用于研发黑色素瘤疫苗、狂犬病疫苗等。

如果说成熟研发平台是核酸药物研发快速进展的“引擎”,那么核酸药物新靶点的发现就是竞速的“方向盘”。

“相较于传统药物,核酸药物靶点有‘巧妙’的作用机理。新靶点发现和相应核酸药物开发有赖于基础医学研究的进展和新的靶点筛选技术。”张礼和说,为了更快找到靶点,需要设计出高效筛选的工具性体系,在海量的基因库中快速“钓”到靶点。

工具的发展对于生物技术企业竞速至关重要。无论是布局人工智能筛选,还是在化学试验中设计巧妙的工具,筛选靶点的方式正在从“手工作坊”阶段逐步向自动化升级。

同步升级的还有核酸药物的生产品质和效率。“相比传统小分子药物,小核酸药物的生产过程中可能出现难以检测到的杂质。”小核酸合成设备生产企业、北京擎科生物副总裁杜军向记者详细讲解了核酸药物串“珠子”的过程:串“珠子”不是凭空让珠子一个一个“牵手”,需要一个载体为“珠子”的串联做依托。

“合效率和有效性是核酸药物产业化的重要环节。”杜军说,同样的原材料,试验室能够合成10克就足够做试验了,开展生产则要合成数百克甚至数公斤。因此,高效的产线是小核酸药物产业蓬勃发展的必要条件。

“小核酸药物的生产环节一直受包括合成设备、原材料等方面的限制。”张亮表示,但这两年国内企业在合成、分析等仪器设备方面持续开展研发,取得新进展。

以高载量合成仪为例,该设备目前主要由国外公司生产。“一台进口设备的价格达到数千万元以上,交货周期要好几年。”杜军介绍,为了避免在生产设备上受限,北京擎科生物通过自主研发突破了合成过程的关键合成载体“孔径可控纳米多孔玻璃”的制作工艺,并摸索出整套的高均质化生产流程。

“凭借自主研发,我们的设备价格较进口降低一半,质量也更有保障。”杜军说。

营建良好发展生态  
抓住战略发展机遇期

当前,中国核酸药物的发展蓝图正在形



▲图为瑞博生物实验人员正在开展核酸药物研究。

▲我国自主研发的高载量合成仪擎科TsiKer Syn HL-12。

受访者供图



成:关键技术取得突破,重磅品种开始出现,若干技术已达到世界先进水平,一批小核酸药处在各期临床和临床前阶段中,核酸产业即将进入爆发性发展期。业内认为,小核酸药物最可能成为中国在创新药物领域形成局部优势的突破口。

“小核酸药物的研发链条秉承了创新药的发展路径,经历合成、筛选、临床前研究、临床试验、获批上市等关键环节。”张亮说,研发链条长,资金投入大是药物研发的共同特点,培育核酸药物研发的良好生态环境需要政策的支持和引导。

与其他创新药物不同的是,核酸药物正值战略机遇期,在技术储备上抢抓战略制高点正当其时。梁子才解释,以递送系统为例,肝脏递送系统已经成熟,肝外递送系统成为整个行业竞速研发的领域,谁能最先突破肿瘤、心血管、中枢神经等系统的递送瓶颈问题,并得到产业验证,谁就能“攻下一城”。

“核酸药物串‘珠子’的载体是一种特殊材料,对药物合成的长度、效率起关键作用。”杜军说,新型介质材料的研发需要化学、机械、电子、自动化控制等多学科的协同创新。

从全球创新产业发展规律看,资本市场融资是支持技术创新蓬勃生长的“源头活水”。梁子才说:“支持创新是资本市场的重要使命。”从0到1的过程,既是技术突破的关键阶段,也是产业发展最需要支持的阶段,更是投资者最可能得到高额回报的阶段。因此,在创新企业最需要支持的阶段为其提供资金支持,才能实现产业发展、企业发展和投资者利益三者之间的统一。

“具有巨大的成长性的小核酸制药有望带来现代制药产业‘第三次浪潮’。”梁子才认为,用好政策指挥棒,进一步加强资本市场的创新支持功能,是我国核酸药物形成全球竞争力的关键之一。

“大单”扎堆让核酸药物产业发展模式日渐清晰。“生物医药企业开展核心技术创新,进入临床一期前后通过技术转移、合作开发等方式引入大企业的资源进一步开发,实现了优势互补。”张亮表示,成熟的医药创新环境正在形成,各方在药物创制长链条中承担起擅长的部分,这一创新药物模式在国外已非常成熟。目前,我国生物医药企业与大药企合作还不多,仍需进一步加强此类研发模式的引导和支持。

“面对核酸药物崛起这个不可多得的发展机遇,建议像推动新能源汽车发展那样,通过加强国家战略规划顶层设计和支持引导,让各方拧成‘一股绳’,加快推进形成新动能新优势。”梁子才信心满满地说,中国创新药产业迎来了新的发展契机,小核酸制药完全可以作为中国创新药进一步走向世界的“试验田”,增进人类健康的共同福祉。