

# 生物产业动态

2024年 第三期

(总第一百八十六期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

国际动态.....	1
2023 年全球热门靶点新药市场格局 .....	1
双抗药物竞争格局：市场规模超 80 亿美元，罗氏领跑，实体瘤产品将成主力 .....	10
2023 年药企研发投入 TOP10，罗氏失去榜首位置，默沙东登顶 .....	14
20 亿美元！阿斯利康收购核药公司 FUSION，加速下一代癌症治疗核药的开发 .....	17
国内动态.....	19
「经历被制裁、大量裁员、股价大跳水的药明康德」中国生物企业路面临着关键 十字路口.....	19
上 LIFE MEDICINE：当合成生物学遇上医学.....	23
受航天飞机启发，韩雪祥等开发新型 LNP，助推 mRNA 高效递送 .....	32
微软朱沪君：云计算邂逅医疗生命科学，探索无限可能.....	36

# 国际动态

## 2023 年全球热门靶点新药市场格局

新靶点的开发始终是制药行业不懈努力的方向，每一个成功靶点的发现背后也凝结着数千个乃至数万个靶点的试错。不过随着科学技术的进步，新靶点的发现速度和数量也较以往有了很大的进步。

然而，一个好的药物靶点的开发成功与否，不但要看能否获得优异的临床数据，也要依据其能否实现商业化价值。

2023 年外资企业财报披露基本结束，各大热门靶点药物的销售额也基本披露完毕，接下来，我们一起看看 2023 年，10 大热门靶点新药的市场表现情况。

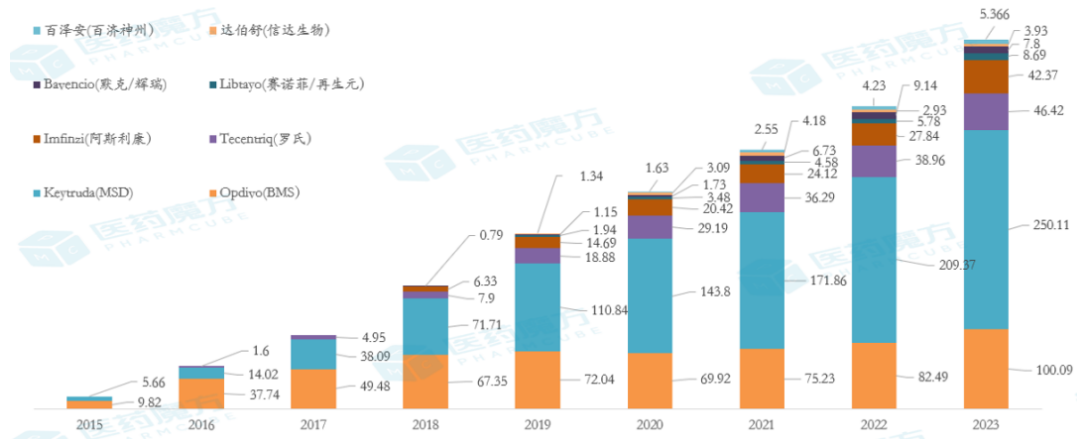
排名	靶点	总销售额	主要产品	对应销售额 (亿美元)
1	PD-(L)1	466.5	Keytruda(MSD)	250.11
			Opdivo(BMS)	100.09
			Tecentriq(罗氏)	46.42
			Imfinzi(阿斯利康)	42.37
2	GLP-1	349.2	Ozempic(诺和诺德)	139.17
			Trulicity(礼来)	71.326
			Mounjaro (礼来)	51.631
			Wegovy(诺和诺德)	45.57
3	IL-23	219.9	Stelara(强生)	108.58
			Skyrizi(艾伯维)	77.63
			Tremfya (强生)	31.47
4	HER2	121.17	Perjeta(罗氏)	41.55
			Enhertu(AZ/第一三共)	25.66
			Kadcyla(罗氏)	21.68
			Herceptin (罗氏)	17.9
5	BTK	107.5	Imbruvica(艾伯维)	35.96
			Imbruvica(强生)	32.64
			Calquence(阿斯利康)	25.14
6	CDK4/6	107.4	Ibrance (晖帕西利)	47.53
			Verzenio (阿贝西利)	38.634
			Kisqali (瑞波西利)	20.8
7	IL-17A	79.2	Cosentyx(诺华)	49.8
			Taltz(礼来)	27.6
8	PARP	48.3	Lynparza (阿斯利康)	28.11
			Lynparza (默沙东)	11.99
			Zejula(尼拉帕利)	6.53
9	CGRP-CGRPR	41	Nurtec (辉瑞)	9.28
			Ubrelvy (艾伯维)	8.15
			Emgality (礼来)	6.78
10	PCSK9	26.3	Repatha (Amgen)	16.35
			Praluent (再生元/赛诺菲)	6.4
			Leqvio (诺华)	3.55

注：1) 销售额单位为亿美元；2) 部分国内产品尚未公布销售额，考虑到对整体市场规模影响不大，所以未等国内企业披露

## NO. 1 PD-1/PD-L1

截至目前，全球范围内已有 25 款 PD-(L)1 抗体（包括双抗）获批上市，相较于 2022 年新增了 3 款创新药和 1 款改剂型新药。尽管竞争激烈，但全球市场规模依旧在新药王 K 药（Keytruda）的带动下稳步增长，已经超过 466 亿美元。

PD-1/PD-L1 药物历年全球销售收入 (亿美元)



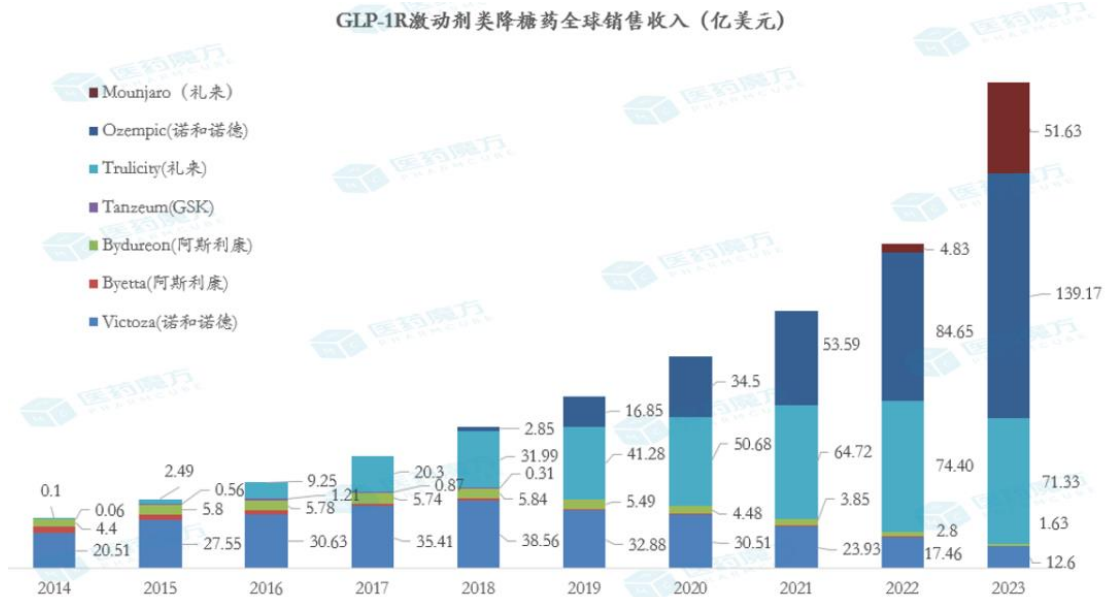
具体药物来看，K 药一骑绝尘，包揽了全球一半的市场份额，O 药 (Opdivo) 也在小步慢跑的姿势下终于冲进了百亿美元俱乐部。Tecentriq (阿替利珠单抗) 和 Imfinzi (度伐利尤单抗) 正在你追我赶中相互较劲，不过很明显看出 Imfinzi 正在以肉眼可见的速度缩小与前者之间的差距。Imfinzi 的高增长态势主要得益于一线治疗胆管癌 (BTC) 和一线治疗肝细胞癌 (HCC) 适应症批准。不过罗氏也迎来了第 2 个杀手锏，其 Tecentriq 皮下注射剂已获英国药监局和欧盟委员会批准，与耗时 30-60 分钟的静脉输注相比，Tecentriq 皮下注射大约仅需 7 分钟。与此同时，BMS、默沙东也在开发其 PD-1 皮下注射剂型，有望在未来两三年上市，届时，PD-(L)1 抗体的“第二战场”也将开辟。

放眼国内，目前仅信达的信迪利单抗和百济神州的替雷利珠单抗披露了销售数据，分别达到 3.93 和 5.37 亿美元的销售收入。信迪利珠单抗短期出海无望，不过治疗黑色素瘤和食管癌的注册性 III 期研究均纳入了欧美患者，未来能否叩开 FDA 大门需要耐心等待；替雷利珠单抗渐入佳境，凭 12 个中国获批适应症和在海外获批助力销售额稳定增长。3 月 14 日，替雷利珠单抗成功获 FDA 批准上市，今年其有望在全球更多市场获批，版图扩展所向披靡。

## NO. 2 GLP-1

GLP-1 当下的热度丝毫不亚于 10 年前的 PD-(L)1，甚至是更胜一筹；2023

年，礼来和诺和诺德两大霸主的重磅产品司美格鲁肽、度拉糖肽、替尔泊肽、利拉鲁肽占据了 GLP-1 类药物近乎 100% 的市场份额。



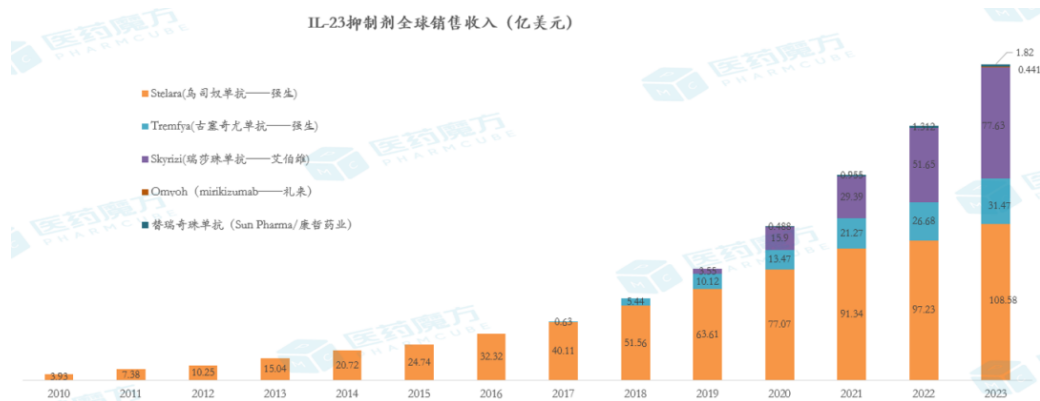
由 GLP-1 引爆的减肥风潮已席卷全球，千亿美元的市场蛋糕让制药企业分外眼红，几乎每一家巨头管线中都拥有 GLP-1 减肥药。2023 年，罗氏以一笔超 30 亿美元的收购高调宣布入场减肥药市场，在一次次亮眼的临床数据释放后，辉瑞、安进和勃林格殷格翰逐渐出线。

俨然 GLP-1 赛道竞争已进入白热化，据医药魔方数据库显示，全球约有 347 款 GLP-1R 靶点相关新药在研，其中国内药企开发的药物几乎占据半壁江山，达到 167 个。未来 GLP-1 类药物是否会重蹈 PD-(L)1 的覆辙？在诺和诺德和礼来双雄争霸之下，其他玩家还能够攫得多少份额是眼下我们需要思考的事情。

唯有差异化才是破局之路，改善 GLP-1 类药物的安全性、或是保证其主要减脂肪而不掉肌肉，长效化、多靶点化都已经成为下一波产品新的开发方向。

### NO.3 IL-23

自免领域的市场规模仅次于肿瘤领域。2023 年，全球自免业务收入 TOP 10 药企的自免产品收入合计达到近 950 亿美元。这其中，IL-23 单抗类产品占据着举足轻重的位置。经统计全球已获批上市的 5 款 IL-23 靶向新药总销售额高达近 220 亿美元。



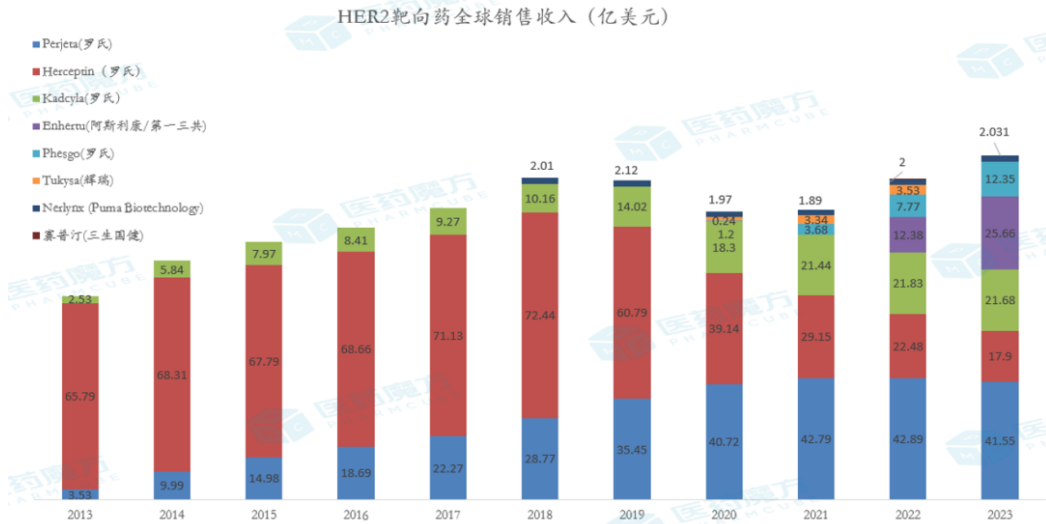
强生的乌司奴单抗凭先发优势占据“半壁江山”，也在 2023 年顺利突破百亿美元大关，但其美国专利已于 2023 年 9 月到期，安进和仿制药巨头 Teva 的乌司奴单抗生物类似药已在美获批上市，Accord BioPharma 的上市申请也已获 FDA 受理，有分析师预测到 2024 年 Stelara 的销售额可能缩水 20 亿美元。不过强生的接棒产品 Tremfya(古塞奇尤单抗)也在稳步提高市场份额。

艾伯维的 Skyrizi(瑞莎珠单抗)呈跳跃式增长态势，2024 年有望跻身百亿美元俱乐部；整个自免赛道，连同 IL-23 赛道的激烈竞争也曾使礼来在 Omvoh

(mirikizumab) 头对头临床研究结果优于司库奇尤单抗的情况下，依然放弃斑块状银屑病适应症的上市申请，转而开发克罗恩病 (CD)、溃疡性结肠炎 (UC) 适应症；阿斯利康在去年 6 月同样因激烈的竞争终止了其 IL-23 单抗 brazikumab 的临床开发，针对 CD 适应症的 IIb/III 期 INTREPID 研究和 UC 适应症的 II 期 EXPEDITION 研究均因此被终止。

#### NO. 4 HER2

ADC 药物的成功，特别是 Enhertu (DS-8201) 的横空出世，让 HER2 再次成为热门领域的竞争靶标，这一赛道的市场规模也出现了第二波增长，2023 年全球总销售额达 121.17 亿美元。尽管 Herceptin (曲妥珠单抗)、Perjeta (帕妥珠单抗) 已日落黄昏，不过仍占据一定市场规模。

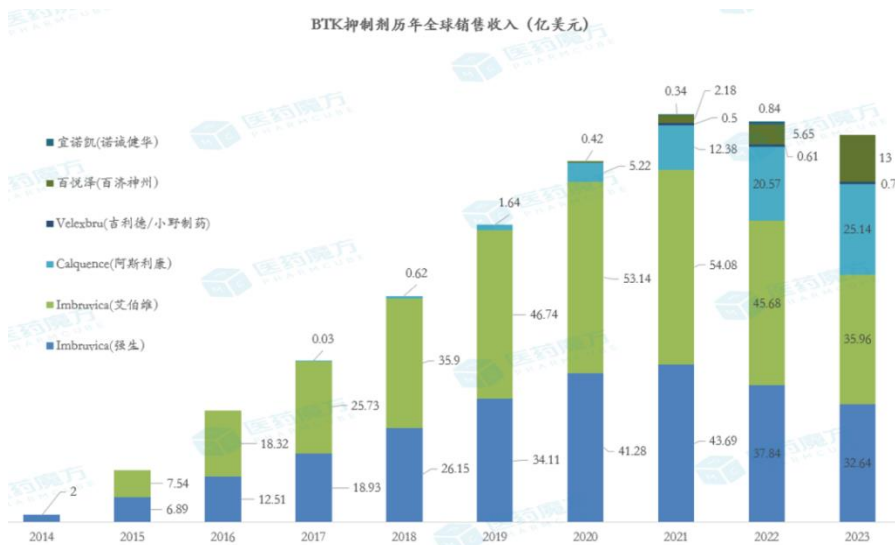


罗氏 4 款产品 Perjeta、Kadcyta（恩美曲妥珠单抗）、Herceptin、Phesgo 占据了 77% 的市场份额。Kadcyta 已逐渐进入平台期，不过 Phesgo 作为帕妥珠单抗曲妥珠单抗皮下注射制剂，5-8 分钟即可完成皮下注射的便利性使其在市场上的占有率逐年递增。

Enhertu 持续在 HER2 实体瘤领域攻城略地，拿下了 Kadcyta 不曾攻克的 HER2+胃癌、HER2 低表达乳腺癌、HER2+非小细胞肺癌，提高了 HER2 靶向药物的治疗上限。治疗边界的扩大也为其年销售额持续走高提供了强大的增长动力，2023 年全球销售额达到了 25.66 亿美元，与 2022 年相比翻倍增长。

#### NO. 5 BTK

自全球首款 BTK 抑制剂上市已经过去了 9 个年头，对于创新药来说，其整体市场规模已经趋于稳定。不过在这一赛道，中国创新药行业在 2023 年却迎来了令人激动的消息——中国首款 10 亿美元分子诞生了！



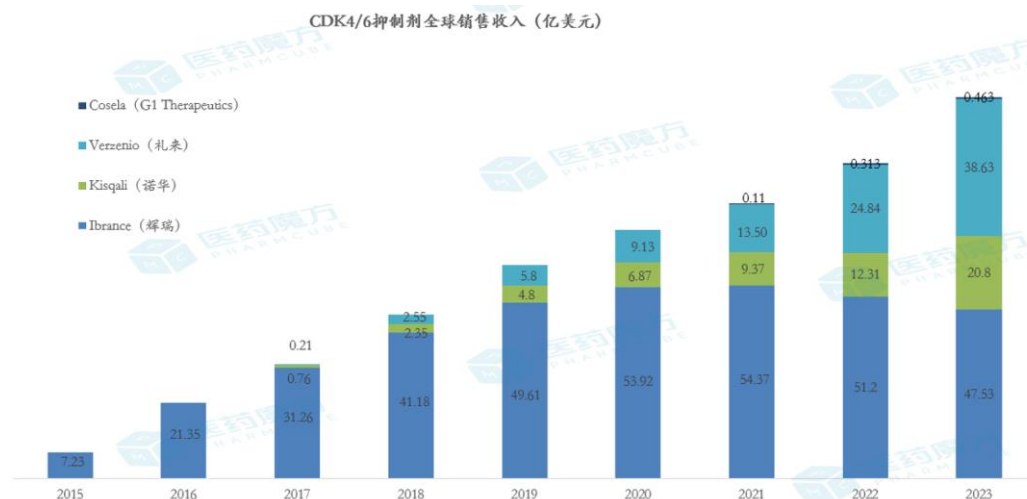
自从在头对头伊布替尼治疗 CLL/SLL 成人的 ALPINE 研究中达到优效性标准后，百悦泽(泽布替尼)的命运开始改变。与强生/艾伯维的 Imbruvica 市场逐渐萎缩形成巨大反差的是泽布替尼的销售额持续实现翻倍增长，2023 年达到了 13 亿美元。

3 月初，泽布替尼再下一城，获 FDA 批准治疗滤泡性淋巴瘤，成为了首个且唯一一款获批 5 项肿瘤适应症，同时也是首个且唯一获批用于滤泡性淋巴瘤的 BTK 抑制剂。作为 Best-in-class 产品，泽布替尼自然吸引了仿制药企业的目光。据了解，仿制药巨头山德士和 MSN 已向 FDA 提交了泽布替尼仿制药上市申请，而事实上泽布替尼的多项核心专利尚处于保护期内。作为回应，百济神州已于近日在新泽西对二者发起专利侵权诉讼。

2023 年，礼来非共价 BTK 抑制剂 Jaypirca（匹妥布替尼）连续两项适应症顺利获 FDA 加速批准上市，分别用于治疗经过包含 BTK 抑制剂在内、至少 2 线系统性疗法的复发/难治性套细胞淋巴瘤（MCL）成人患者和 CLL/SLL 成人患者，可谓旗开得胜。虽然礼来未披露该款药物 2023 年的销售收入，不过作为唯一一款可逆 BTK 抑制剂，Jaypirca 凭借克服耐药的差异化优势势必会在市场上分得一杯羹。

## NO. 6 CDK4/6

CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗已成为 HR+/HER2-乳腺癌患者晚期一线、二线以及早期辅助治疗新标准，这也是这类药物自上市以来迅速获得医生患者认可并成长为重磅炸弹的主要原因。自首款药物上市以来，CDK4/6 抑制剂的市场规模逐年攀升，2023 年总销售额高达 107.4 亿美元。





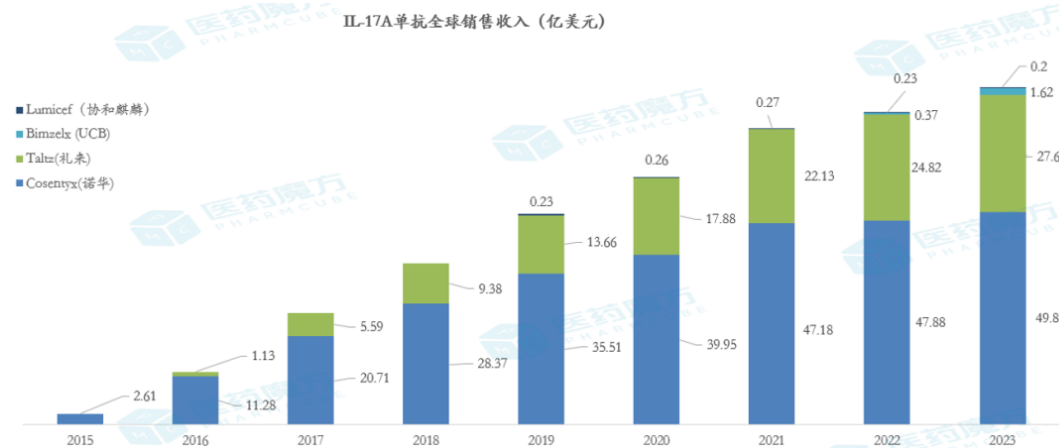
与 BTK 抑制剂有着相同的故事版本，CDK4/6 赛道的市场竞争格局也正在上演着后来者居上的戏码。First in class 产品 Ibrance (哌柏西利) 凭先发优势，销售额在上市后多年遥遥领先于 Verzenio (阿贝西利) 和 Kisqali (瑞波西利)，不过由于在一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 PALOMA-2 研究中 OS 未实现统计学显著性获益，再加上在早期乳腺癌成人患者辅助治疗的 PALLAS 和 PENELOPE-B 研究结果最终都为阴性，使其开疆扩土的脚步戛然而止。

阿贝西利凭在晚期患者一线、二线治疗以及辅助治疗早期患者中多项 III 期研究中的连连胜利使其近两年的销售额增势迅猛，在 2023Q4 已经反超哌柏西利 (11.45 亿美元 vs 11.18 亿美元)。

瑞波西利虽开发速度略慢于阿贝西利，不过早期乳腺癌辅助治疗的 III 期研究也获得了成功，与阿贝西利间的较量还将继续。

#### NO. 7 IL-17A

IL-17A 是继 IL-12/23 之后，自免领域的另一个黄金赛道，2023 年全球销售额达 79.2 亿美元。目前全球上市的 5 款新药中，诺华的 Cosentyx (司库奇尤单抗) 和礼来的 Taltz (依奇珠单抗) 几乎占领了全部市场份额。



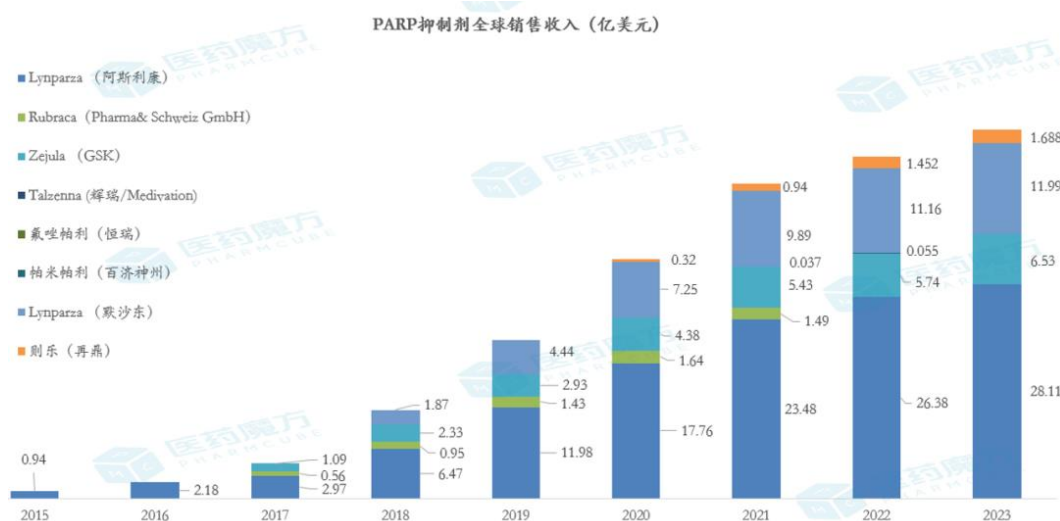
在皮下注射剂的基础上，2023 年 10 月，Cosentyx 的静脉注射剂获 FDA 批准上市，用于治疗成人银屑病关节炎 (PsA)、强直性脊柱炎 (AS) 和非放射学中轴型脊柱关节炎 (nr-axSpA)。诺华预计，Cosentyx 在 2024 年将实现中至高个位数增长，其销售额峰值将达到 70 亿美元左右。

Taltz 目前也正处于放量阶段，较 2022 年同比增长 11%，由于适应症获批范围与 Cosentyx 几乎相同，两款产品竞争领域重叠也较为严重。

目前国内尚无国产 IL-17A 单抗获批，不过智翔金泰的赛立奇单抗和恒瑞医药的夫那奇珠单抗均已申报上市，国产替代指日可待。

### NO. 8 PARP

截至目前，全球共有 6 款 PARP 抑制剂获批上市，市场规模达 48.3 亿美元，不过大部分份额被 Lynparza（奥拉帕利）占据，阿斯利康和默沙东各自披露的销售额分别为 28.11 和 11.99 亿美元。尼拉帕利（再鼎/GSK）的全球销售额为 8.22 亿美元。其他产品销售额未见企业披露。



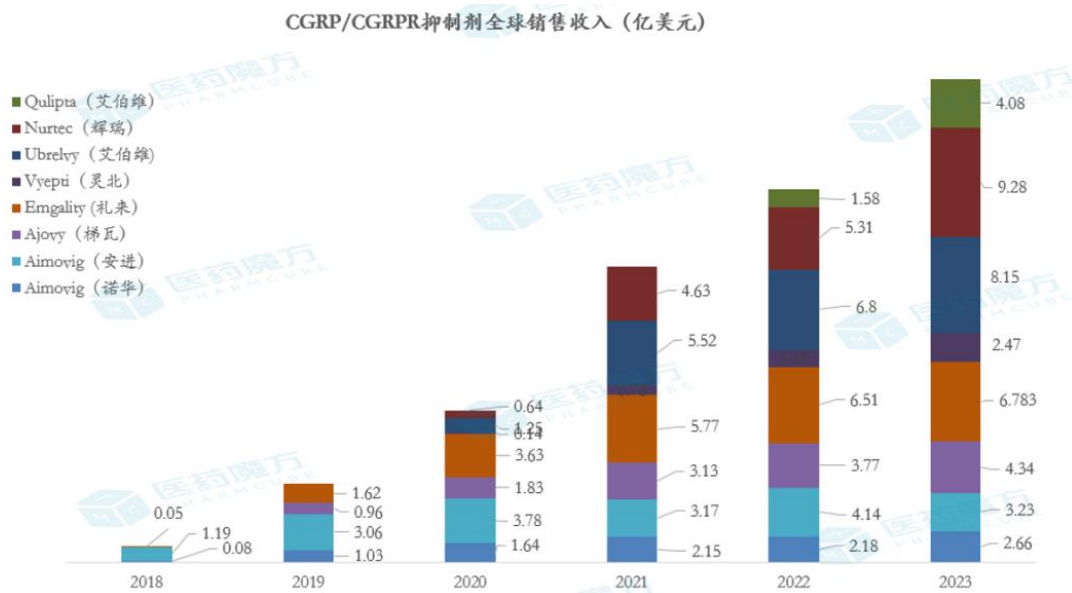
Lynparza（奥拉帕利）作为 FDA 批准的首个 PARP 抑制剂，除批准的卵巢癌（包括输卵管癌、腹膜癌）、乳腺癌和胰腺癌之外，2020 年又扩大到前列腺癌领域，如今，在与 PD-1、HER2 等免疫疗法联用中的潜力有望成为其销售额新的增长点；就在昨日，阿斯利康宣布度伐利尤单抗联合奥拉帕利 III 期 DUO-E 试验达到了多个关键次要终点。

GSK 同样也在挖掘尼拉帕利联合其 PD-1 单抗 Jemperli 的潜力，去年 12 月，GSK 宣布 Jemperli 联合 Zejula 可显著改善原发性晚期或复发性子宫内膜癌的 PFS。强生则开发了尼拉帕利/醋酸阿比特龙的复方（Akeega），该款药物于去年在欧盟实现全球首批，用于联合泼尼松或泼尼松龙一线治疗临床上无化疗指征且携带 BRCA1/2 突变（生殖细胞或体细胞）的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）成年患者。

### NO. 9 CGRP-CGRPR

CGRP/CGRPR 类拮抗剂是继麦角胺和曲坦类药物后具有突破性意义的一类偏头痛新疗法，也开辟了偏头痛治疗新时代。

截至目前，全球已批准 8 款 CGRP/CGRPR 类偏头痛药物上市，包括 4 款 CGRP/CGRPR 单抗以及 4 款小分子 CGRP 受体拮抗剂，其中辉瑞的 Zavzpret (zavegepant) 于去年 3 月获 FDA 批准上市，也是目前全球唯一一款 CGRP 受体拮抗剂鼻喷雾剂。



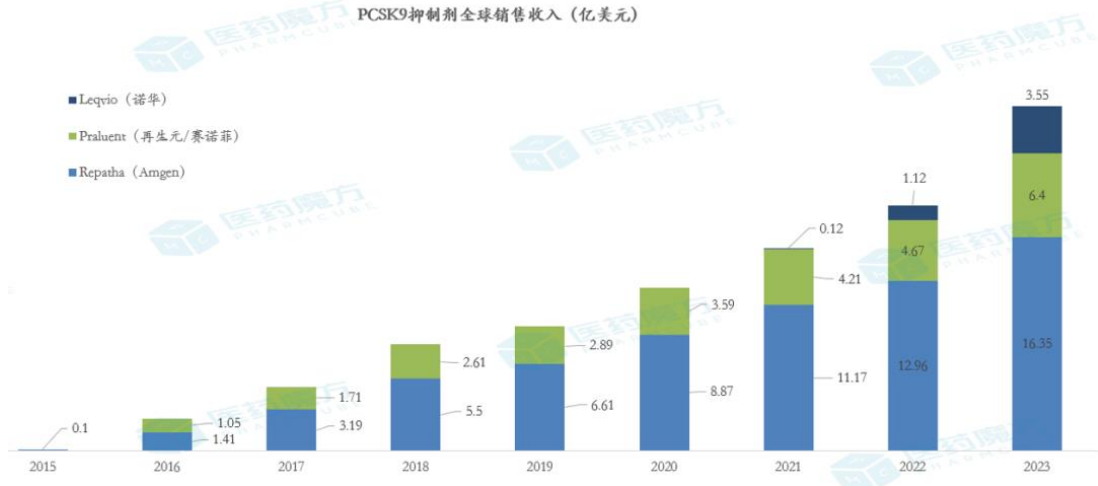
2023 年 CGRP/CGRPR 类新药市场规模达到 41 亿美元。与很多靶向药市场份额相对集中不同的是，这 7 款 CGRP/CGRPR 类药物均各自占据着一定的市场份额。

艾伯维和辉瑞显然是该赛道的顶级玩家，艾伯维 2 款已实现商业化药物 Ubrelvy (8.15 亿美元, +19.9%)、Qulipta (4.08 亿美元, >100.0%) 均有着不俗的商业表现，辉瑞则拥有 Nurtec (瑞美吉泮) 和 Zavzpret 两款商业化产品。

礼来、艾伯维、诺华等巨头都是这一赛道的玩家，未来该领域的竞争势必越来越激烈。

#### NO. 10 PCSK9

2024 年，有一款 PCSK9 靶向新药上市，为信达的托莱西单抗。不过 PCSK9 领域的竞争格局没有变化，除了托莱西单抗尚未公布销售收入外，另 3 款 PCSK9 抑制剂在 2023 年达到了 26.3 亿美元的市场规模，安进 Repatha (依洛尤单抗) 市场份额占比依旧最高。



PCSK9 抑制剂上市以来，市场规模扩大速度一直较慢，主要原因与最初开发的适应症人群相对较少，价格略高昂有关，随着这类药物在广泛高胆固醇血症(包括家族性和非家族性)人群中的运用，以及用于心脑血管疾病预防适应症的成功，将助力其市场规模的快速扩张。

国产 PCSK9 抑制剂随着信达托莱西单抗的上市也逐渐进入收获期，恒瑞的瑞卡西单抗、君实的昂戈瑞西单抗、康方生物的伊努西单抗均已递交了上市申请，预计今年会获批上市。

## 双抗药物竞争格局：市场规模超 80 亿美元，罗氏领跑，实体瘤产品将成主力

2023 年是 ADC 赛道如火如荼的一年，也是双抗赛道风生水起的一年。去年，全球新增 4 款双抗药物获批上市，越来越多布局双抗的药企开始进入收获期。与此同时，双抗药物市场规模也来到了新的高度，12 款药物的全年销售额达到了 83 亿美元。

已上市双抗药物 2023 年销售额（单位：亿美元）

序号	药物	靶点	适应症	公司	销售额
1	elranatamab	CD3/BCMA	多发性骨髓瘤	辉瑞	/
2	epcoritamab-bysp	CD3/CD20	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等	艾伯维	0.31
3	卡妥索单抗	CD3/EpCAM	癌性腹水	Neovii; Trion Pharma	/
4	卡度尼利单抗	CTLA4/PDL1	宫颈癌、胃癌、肝细胞癌等	康方生物	/
5	埃万妥单抗	c-Met/EGFR	非小细胞肺癌	强生	/
6	塔奎妥单抗	CD3/GPRC5D	多发性骨髓瘤	强生	/
7	格菲妥单抗	CD3/CD20	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤等	罗氏	0.31
8	法瑞西单抗	VEGF-A/Ang2	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿等	罗氏	26.34
9	特立妥单抗	CD3/BCMA	多发性骨髓瘤	强生	/
10	艾美赛珠单抗	FIXa/FX	A 型血友病	罗氏	46.35
11	莫妥珠单抗	CD3/CD20	滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤等	渤健; 罗氏	0.65
12	贝林妥欧单抗	CD3/CD19	急性淋巴细胞白血病、B 细胞急性淋巴细胞白血病等	安进; 安斯泰来	9.34*
总计					83.30

注：\*收入为安进所计全球收入+安斯泰来所计日本收入总和

2023 年，罗氏仍然是双抗赛道的“领头羊”，两款“重磅炸弹”药物均由其孕育而出。艾美赛珠单抗（Hemlibra）仍然是目前唯一一款在血友病领域应用的双抗药物，也是助力罗氏打下双抗“江山”的关键武器。自上市以来，该产品销售额持续快速增长，2023 年已爬升至 46.35 亿美元，为双抗市场规模贡献超一半。不过，艾美赛珠单抗的竞争对手已经出现——诺和诺德的 NNC0365-3769 今年有望完成 III 期研究并申报上市。罗氏已有应对之策，正在开发新一代双抗 NXT007，其与 FIX 和 FX 形成三元复合物的能力显著优于艾美赛珠单抗。

罗氏推出的另一款重磅产品——法瑞西单抗也为双抗药物市场规模增长提供了强大的推动力，一年之间销售额实现了 3 倍增长（26.34 vs. 6.19 亿美元）。如今，罗氏正在全力探索法瑞西单抗在其它眼科疾病上的治疗潜力，未来其市场空间将进一步扩大。

法瑞西单抗作为一款 VEGF-A/Ang2 双抗，凭借双重作用机制以及较长的半衰期赢得了临床及市场的认可，也吸引了其它玩家进入眼科双抗赛道。据医药魔方 Nextpharma 数据库统计，目前全球共 9 款临床在研眼科双抗药物（不包括已上

市的法瑞西单抗），其中 6 款均为 VEGF/Ang2 双抗。

#### 临床在研眼科双抗药物

序号	药物	靶点	公司	研究阶段
1	法瑞西单抗	VEGF-A/Ang2	罗氏	上市
2	BI 836880	VEGF-A/Ang2	BI；赛诺菲	II 期
3	Y400	VEGF-A/Ang2	康哲药业	I/II 期
4	ASKG712	VEGF/Ang2	奥赛康；德睦医疗	I 期
5	IBI324	VEGF/Ang2	信达生物	I 期
6	IBI333	VEGF-A/VEGF-C	信达生物	I 期
7	LP-005	C3/C5	艾尔健康；天辰生物	I 期
8	RO7200394	IL-1 $\beta$ /VEGF	罗氏	I 期
9	XMVA09	VEGF/Ang2	星眸生物	I 期
10	zifibancimig	VEGF-A/Ang2	罗氏	I 期

2023 年也是血液瘤领域迎来更加多样化的治疗选择的一年，新增的 4 款上市双抗产品均为血液瘤用药。在血液瘤领域，数 CD3/BCMA 双抗赛道竞争最为激烈，从已上市产品和后期在研药物数量即可窥见这一点。根据医药魔方 Nextpharma 数据库统计，目前全球共 17 款进入 III 期阶段或申请上市阶段的双抗药物（不包括双抗 ADC），其中 3 款为 CD3/BCMA 双抗，分别为 livoseltamab（再生元）、TNB-383B（艾伯维）和 alnuctamab（BMS）。

目前，已上市双抗药物的应用方向以血液系统恶性肿瘤为主，相关产品占比高达 58%（7/12）。不过，这种趋势在近两年将出现变化，在处于后期开发阶段的双抗药物中，针对实体瘤的双抗产品已成为“大多数”。

#### 后期在研双抗药物

序号	药物	靶点	公司	研究阶段
1	linvoseltamab	CD3/BCMA	再生元	申请上市
2	odronextamab	CD3/CD20	再生元/再鼎医药	申请上市
3	tarlatamab	CD3/DLL3	Amgen/百济神州	申请上市
4	依沃西单抗	VEGF-A/PD1	Summit/康方生物	申请上市
5	GR1801	狂犬病毒	智翔金泰	III期
6	M701	CD3/EpCAM	石药集团	III期
7	NNC0365-3769	factor Ixa/factor X	诺和诺德	III期
8	TNB-383B	CD3/BCMA	艾伯维	III期
9	alnuctamab	CD3/BCMA	BMS	III期
10	amivantamab SC	c-Met/EGFR	强生	III期
11	anbenitamab	HER2	石药集团/康宁杰瑞	III期
12	erfonrilimab	CTLA4/PDL1	康宁杰瑞	III期
13	izalontamab	HER3/EGFR	百利天恒	III期
14	navicixizumab	VEGF/DLL4	OncXerna	III期
15	rilvegostomig	TIGIT/PD1	Compugen/AstraZeneca	III期
16	volrustomig	CTLA4/PD1	阿斯利康	III期
17	泽尼达妥单抗	HER2	Jazz; 百济神州	III期

注：红色为血液瘤产品

在 ADC 概念盛行的当下，由双抗药物衍生的双抗 ADC 产品亦是药企较为关注的方向。目前，全球范围内进入后期开发阶段的双抗 ADC 仅 JSKN-003（康宁杰瑞）和 BL-B01D1（百利天恒/BMS），其余产品仍处于早期阶段。这两款产品所针对的疾病有所不同，JSKN-003 主要面向乳腺癌，而 BL-B01D1 的应用范围更广。

在极度“内卷”且市场份额正在被德曲妥珠单抗吞并的 HER2 赛道，JSKN-003 作为进度遥遥领先的一款 HER2 双抗 ADC，可谓是其中为数不多具有差异化优势的产品。

康宁杰瑞曾在 2022 年年报中提到，JSKN-003 的对手是德曲妥珠单抗，已有多项临床前研究结果证明二者具有可比性，并且 JSKN-003 可以覆盖 HER2 高中低

表达人群。JSKN-003 的另一个优势在于创新偶联技术带来的更高的血清稳定性。

总的来说，JSKN-003 未来所面临的市场竞争还是比较激烈的，既要与德曲妥珠单抗交战，又要与 HER2 双抗产品厮杀。

BL-B01D1 是百利天恒开发的一款 HER3/EGFR 双抗 ADC，其小分子毒素部分为百利天恒自主研发的喜树碱衍生物 ED04，DAR 值为 8。BL-B01D1 的优势在于，其抗体部分（SI-B001）并不会直接与 HER3 相结合，从而避免了分子对于维持正常生理功能靶点的抑制作用，药物的毒副作用低。

该产品虽是目前唯一一款 HER3/EGFR 双抗 ADC，在同赛道尚无竞争压力。但是，来自于 HER3 和 EGFR 各自赛道的新一代在研药物也将是其不容小觑的竞争对手，例如 HER3 单抗 ADC 和四代 EGFR 抑制剂。

在 HER3 赛道，全球共 19 款临床在研产品（包括多靶点产品），其中进度最为领先也是最为热议的莫过于第一三共的 HER3 单抗 ADC HER3-DXd（见：全球首个！第一三共/默沙东 HER3 ADC 在美申报上市）。

在 EGFR 赛道，EGFR ADC 和四代 EGFR 抑制剂的临床进展是目前的焦点话题。EGFR ADC 赛道的产品基本处于早期阶段，进度最快的 MRG003（III 期阶段）尚无 NSCLC 数据公布，未来这类产品的情况值得关注；四代 EGFR 抑制剂赛道，已有 3 款产品披露过临床数据。BBT-176（Bridge Biotherapeutics）和 BLU-945（Blueprint Medicines）的数据一言难尽，但 BDTX-1535 倒是表现不错，ORR 达到了 50%（6/12）。

双抗赛道和 ADC 赛道的发展趋势，既有所同，也有所不同。相同之处在于，这两个赛道均存在领跑企业，不同之处在于 ADC 赛道中的国内药企正在崛起，而双抗赛道还未形成国内药企加速进场的局面。

## 2023 年药企研发投入 TOP10，罗氏失去榜首位置，默沙东登顶

近日，FIERCE Biotech 发布了 2023 年全球药企研发投入 TOP10 榜单，分别是默沙东（Merck & Co.）、强生公司（Johnson & Johnson）、罗氏公司（Roche）、诺华公司（Novartis）、阿斯利康（AstraZeneca）、辉瑞公司（Pfizer）、礼来公司（Eli Lilly）、百时美施贵宝（Bristol Myers Squibb）、艾伯维（AbbVie）、



赛诺菲 (Sanofi)。

与 2022 年相比，上榜的药企名单并未发生变化，变化的只是排名顺序。在位居榜首近 10 年后，罗氏公司 (Roche) 终于从年度研发投入榜首的位置上跌落，默沙东 (Merck & Co.) 以超过 300 亿美元的巨额研发投入首次登上榜首。

2023 年是充满变化和调整的一年，COVID-19 从制药行业前沿逐渐消失，而新型减肥药 GLP-1 类受体激动剂走上舞台中央。连年占据研发投入榜首位置的罗氏公司 (Roche) 在这一年被默沙东 (Merck & Co.) 和强生公司 (Johnson & Johnson) 反超，仅位居第三。

默沙东

排名：第一

研发预算：305.3 亿美元

与 2022 年相比变化：126%

2023 年总收入：601 亿美元

研发预算占收入的比例：50.8%

默沙东报告的 2023 年全年研发费用高达 305 亿美元，研发费用占收入的 50% 以上，远高于其 2022 年的 135 亿美元，这一数额显然非常夸张。实际上，305 亿美元中有一半以上与交易有关，其中包括投入 55 亿美元与第一三共合作开发 ADC 药物，投入 114 亿美元收购 Prometheus 和 Imago Biosciences。如果去掉这些在合作和收购上投入的资金，其 2023 年研发费用将将至 136 亿美元，仅比 2022 年增加 1 亿美元。

强生公司

排名：第二

研发预算：151 亿美元

较 2022 年变化：6.7%

2023 年总收入：852 亿美元

研发预算占收入的比例：17.7%

罗氏公司

排名：第三

研发预算：149.7 亿美元)

较 2022 年变化：-5.7%

2023 年总收入：664 亿美元

研发预算占收入的百分比：22.6%

诺华公司

排名：第四

研发预算：113.7 亿美元

较 2022 年变化：23.9%

2023 年总收入：454 亿美元

研发预算占收入的百分比：25%

阿斯利康

排名：第五

研发预算：109.4 亿美元

较 2022 年变化：12%

2023 年总收入：458.1 亿美元

研发预算占收入的百分比：24%

辉瑞公司

排名：第六

研发预算：106.7 亿美元

较 2022 年变化：-6.65%

2023 年总收入：585 亿美元

研发预算占收入的百分比：18.2%

礼来公司

排名：第七

研发预算：93.1 亿美元

较 2022 年变化：29%

2023 年总收入：341.2 亿美元

研发预算占收入的百分比：27%

百时美施贵宝

排名：第八

研发预算：92.9 亿美元

较 2022 年变化：-2.22%

2023 年总收入：450 亿美元

研发预算占收入的百分比：20.6%

艾伯维

排名：第九

研发预算：76.8 亿美元

较 2022 年变化：18%

2023 年总收入：543.2 亿美元

研发预算占收入的百分比：14.1%

赛诺菲

排名：第十

研发预算：73.2 亿美元

较 2022 年变化：3%

2023 年总收入：468.1 亿美元

研发预算占收入的百分比：15.6%

## 20 亿美元！阿斯利康收购核药公司 Fusion，加速下一代癌症治疗核药的开发

国际制药巨头阿斯利康 (AstraZeneca) 宣布以 20 亿美元的价格收购 Fusion Pharmaceuticals，其将成为阿斯利康的全资子公司。这也是继诺华公司 39 亿美元收购 Advanced Accelerator Applications，礼来公司 14 亿美元收购 Point Biopharma Global，百时美施贵宝 41 亿美元收购 RayzeBio 后，核药领域的又一个巨额收购案例。

近年来，放射性偶联药物已成为癌症治疗的一种有前途的方式。这类药物将放射性同位素与包括抗体、多肽或小分子药物进行偶联，从而将放射性同位素精确靶向递送到癌细胞。与传统放疗相比，这种方法具有许多潜在优势，包括最大限度地减少对健康细胞的损害，并能够到达外部射线辐射无法到达的深部肿瘤。

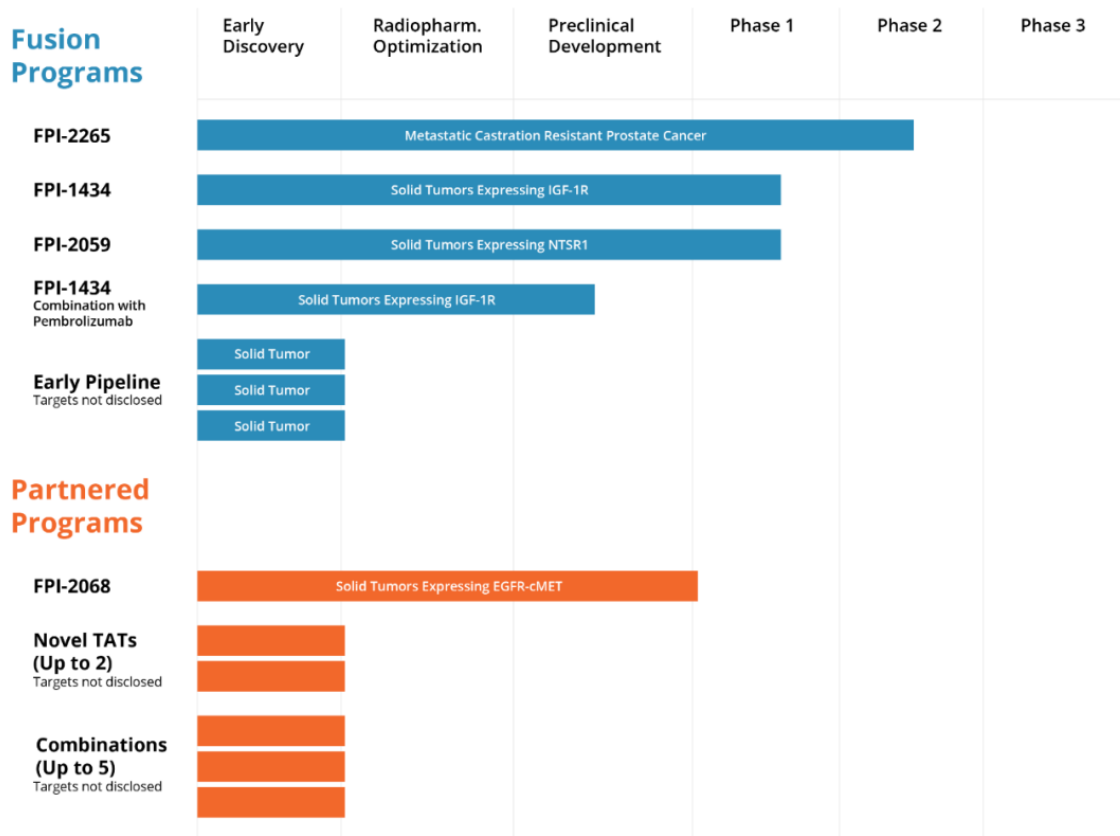
Fusion 公司目前最领先的研发项目是前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 靶向的

放射性疗法——FPI-2265，该疗法作为转移性去势抵抗的前列腺癌（mCRPC）的治疗方法，正在进行 2 期临床试验。FPI-2265 递送放射性同位素钷 225(225Ac)，这是一种  $\alpha$  放射性药物，相比  $\beta$  放射性药物（例如诺华的 Pluvicto）释放更多的能量。

早在 2020 年，阿斯利康就与 Fusion 公司开展了合作，研究靶向  $\alpha$  疗法和药物组合，但随着对放射性药物的兴趣增强，阿斯利康选择直接收购 Fusion，而不是依赖于该合作计划。此次收购金额约 20 亿美元，比 Fusion 公司周一的收盘价高出 97%。此外，如果 Fusion 在后续达到一定的监管里程碑，阿斯利康可能还会再向 Fusion 的股东再支付 4 亿美元。

2022 年 3 月，诺华公司的放射性药物 Pluvicto 获得 FDA 批准上市用于治疗转移性去势抵抗的前列腺癌（mCRPC），并在 2023 年取得了近 10 亿美元的销售额，引发了放射性药物开发热潮。Fusion 将 FPI-2265 的开发重点放在了 Pluvicto 治疗后的患者身上，其预计在 2 期临床试验中，患者的前列腺癌生物标志物前列腺特异性抗原（PSA）将减少 30%-50%。如果一切按计划进行，FPI-2265 有望成为首个批准用于 Pluvicto 治疗后的 mCRPC 患者的 225Ac-PSMA 靶向放射性疗法。

用于放射性药物开发的放射性同位素具有较短的半衰期，且需要专门的生产设施，也与其他药物的生产模式有所不同，这些因素都构成了放射性药物开发的壁垒。Fusion 拥有在自有设施中生产临床 GMP 剂量的放射性药物的条件，这也是其竞争优势之一。



## 国内动态

### 「经历被制裁、大量裁员、股价大跳水的药明康德」中国生物企业路面临着关键十字路口

中美科技博弈进入白热化阶段，美国国会的一纸《生物安全法案》犹如晴天霹雳，明确限制联邦政府与药明康德等外资生物技术公司的合作。此举凸显了美国政府对生物科技安全的深切忧虑，以及对科技力量崛起的防范与制衡。



美国参议院相关委员会通过名为《生物安全法案（BIO-CURE Act）》，图片来源网络

与此同时，药明康德遭到美国生物技术创新组织 BIO 的“除名”，这一转变折射出中美生物科技合作关系的微妙变动，亦揭示了双方在生物科技领域的竞争态势日益严峻。对此，药明康德方面回应称，该法案所依据的指控具有误导性，断言亦不准确，公司始终恪守国际法规与商业道德，致力于为客户提供卓越的生物医药研发服务。

《生物安全法》打破了多年来中美生物医药领域的合作模式。

曾经的合作模式，以药明康德为例，其依靠丰富的中国人力资源和相对低廉的成本优势，为欧美药企提供高效的研发服务，创造了一个合作共赢的局面，其海外收入占比高达 81%，全球拥有 26 个基地，接近 45000 名员工，但海外员工数量不到 5%，主要还是靠中国员工。现在这个商业模式变得日渐脆弱且难以为继。

转向全球南方

药明康德的收入地域分布数据显示，2023 年其业务重心显著偏向美国市场，占比高达 65%。紧随其后的是中国市场，占据 18% 的份额，而欧洲市场则占据 12%。

这种过度倚重单一市场的商业模式使得其经营风险将会骤升。

另一方面，亚太地区、拉丁美洲、非洲等地的创新药市场则展现出强劲的增长势头，这些地区的医药需求因人口增长和城市化进程的加速而不断增长，正逐渐成为全球医药市场的重要支柱。

据预测，至 2027 年，全球药品的总支出和需求量将在未来五年内增长至约 1.9 万亿美元。这一增长主要得益于新药的不断推出以及近期上市品牌药品的更广泛使用，预计其支出增长率将保持在 3%至 6%之间。值得注意的是，新冠肺炎对全球制药市场的影响仍在持续，而疫苗在其中发挥着关键的推动作用。

这些地区在过去十年，随着药物获取途径的增加，以每日规定剂量计量的药物使用量增长了 36%。由于人口增长和药物可及性的提高，拉丁美洲、亚洲和非洲预计将成为药品需求增长最快的地区。

相比之下，北美和欧洲地区的增长步伐放缓。但研究生态系统正在不断壮大，越来越多的研究机构应运而生，外部资金来源也在为提升研究能力提供有力支持。临床试验作为创新的摇篮，其数量正在稳步增长。尤其值得一提的是，风险较高的第一、第二阶段试验数量激增，为创新药物的研发提供了更多可能性。

如今，这些地区在研发领域播下的种子已经开花结果，创新药物不断涌现，打破了创新仅限于传统中心的固有观念。

我国的 CXO 企业在中美脱钩的背景下，应该更加积极地参与到全球南方国家的发展中去，以获得其快速增长的红利。

我们也需要自己的 BIO

药明康德事件中的一个重要角色就是 BIO，这个全美最大的生物技术企业协会在《生物安全法》出台后，先是力挺药明康德，然后在换了一位 CEO 之后，在态度上来了个 180 度的转变。最终闹剧以药明康德主动退群收场。

BIO 组织对于 CXO 企业来说意义重大。它积极与立法和监管机构进行沟通，确保行业内的多元声音得到重视，进而推动政策的制定与调整，以适应科研、开发和商业化的需要。同时，BIO 构建起一个全球化的合作网络，连接着行业内的领袖、研究者及政策制定者，促进知识共享与协作，推动创新在全球范围内的发展。

此外，BIO 还致力于为初创企业和早期生物技术项目提供支持，通过教育资

源、经济影响分析等方式，帮助这些企业稳健成长，为行业注入新的活力。BIO 国际大会更是行业内的盛事，为与会者提供了一个交流思想、展示创新成果、探讨合作机会的平台。

BIO 的角色在生物技术企业成长过程中十分重要，但它毕竟是个美国组织，在中美脱钩的背景下其立场可想而知。中国的生物企业要想走出去，也需要建立类似 BIO 组织，借鉴、学习其运作方式，促进国内企业的发展，并帮助他们更好地参与到全球南方市场的发展中去。

### 做大国内市场的蛋糕

说到底，海外市场潜力再大，国内市场也才是真正的基本盘。西方国家总人口接近 10 亿，号称“黄金 10 亿”。而我国人口有 14 亿，市场潜力按道理并不逊于西方。因此本质的问题是我国人均购买力不足。

怎样提高个人在医药方面的消费能力才是解决问题的关键。借鉴国外的发展经验，适当地增加政府负债，进行转移支付，是一条有效的途径。

截至 2023 年末，中国地方政府债务余额约为 40.74 万亿元人民币，其中包括一般债务余额约 15.87 万亿元和专项债务余额约 24.87 万亿元。这些数据控制在全国人大批准的债务限额以内。根据 2023 年 GDP 初步核算数测算，中国政府的法定负债率为 56.1%，这个比率低于许多主要市场经济国家和新兴市场国家，也就是说我们还是有很大的操作空间的。

政府可以通过举债的方式来提高居民的医疗福利，这样做可能会间接为国产创新药培育一个庞大的市场。举债可以用于增加公共卫生支出，比如提高医保报销比例、降低药品价格、扩大医疗保险覆盖范围等，这些措施都能够直接或间接地增加民众对医疗服务的需求。当民众能够更容易地获得高质量的医疗服务时，对于创新药物的需求也会随之增加。

此外，政府还可以利用债务资金来支持国内医药企业的研发活动，比如提供研发补贴、税收减免、贷款担保等，这些都有助于降低企业的研发成本，鼓励它们开发新药物。随着国内创新药的增多，民众将有更多的选择，同时也能够提高国内药企的竞争力。

然而，政府举债来提高医疗福利也存在一定的风险。如果债务水平过高，可能会导致财政赤字加剧，影响国家的信用评级和借贷成本。因此，政府在决定是



否通过举债来提高医疗福利时，需要仔细权衡利弊，确保债务的可持续性，并制定相应的偿还计划。

我们需要的是：认清现实，迅速调整

中美科技脱钩，美国决心重塑全球供应链，甚至不惜让本国企业也蒙受巨大损失。在半导体、互联网、生物医药等领域，铁幕已经降下。

但是另一方面，随着国家对生物医药产业的大力扶持，以及国内市场的持续扩大和消费升级，生物企业有望通过加大研发投入、优化产业链布局、拓展国际市场等方式，实现转型升级和高质量发展。同时，积极拥抱数字化、智能化等前沿技术，将为企业带来新的增长点和竞争优势。因此，尽管当前面临挑战，中国生物企业仍需坚定信心，把握机遇，不断开拓创新，以实现可持续发展。

## 上 Life Medicine：当合成生物学遇上医学

近日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所马英新研究员联合中国农业科学院深圳农业基因组研究所戴俊彪研究员，在学术新期刊 *Life Medicine* 上发表了题为：When Synthetic biology meets Medicine 的长篇综述。

该综述聚焦于合成生物学工具对医学应用的思维革命，分为加速、升级和革新三个阶段，全面概述了近年来合成生物学在药物的发现及生产、疾病的诊断、疾病的治疗中的作用。

JOURNAL ARTICLE ACCEPTED MANUSCRIPT

### When synthetic biology meets medicine

Yuge Feng, Cong Su, Guobin Mao, Baoting Sun, Yizhi Cai, Junbiao Dai , Yingxin Ma 

*Life Medicine*, Inae010, <https://doi.org/10.1093/lifemedi/Inae010>

Published: 06 March 2024 **Article history** ▼

深圳先进院博士生冯禹歌为第一作者，深圳先进院马英新研究员与深圳农业基因组所戴俊彪研究员为共同通讯作者。

近年来，新冠大流行和包括寨卡病毒、埃博拉病毒在内的其他流行病显示出传染病在全球传播的惊人速度和规模。心脏病、糖尿病和癌症等非传染性疾病的

快速增长给医疗系统也带来了巨大的压力。而药物开发、疾病的诊断和治疗进展仍落后于疾病的出现速度，许多急迫的临床需求仍没有得到解决。这就需要探索新技术来发现和开发生物医学和生物疗法。合成生物学是现代医学中的一个革命性领域。它专注于为特定目的设计人工工程系统，利用模块化系统，从酶和调节元件等简单单元，到通过精确调整和数学组合由简入繁的复杂模块，形成多个遗传回路。这篇综述全面概括了合成生物学在医学中应用的最新进展，特别关注在药物发现和生产、各种疾病的诊断和治疗中的作用。

合成生物学对医学意味着什么呢？从合成生物学的使能技术入手，这篇综述生动阐释了合成生物学三个不同阶段的思维变革和应用：对医学药物生产的加速、对疾病快速检测的迭代，以及对疾病精准治疗的革新。

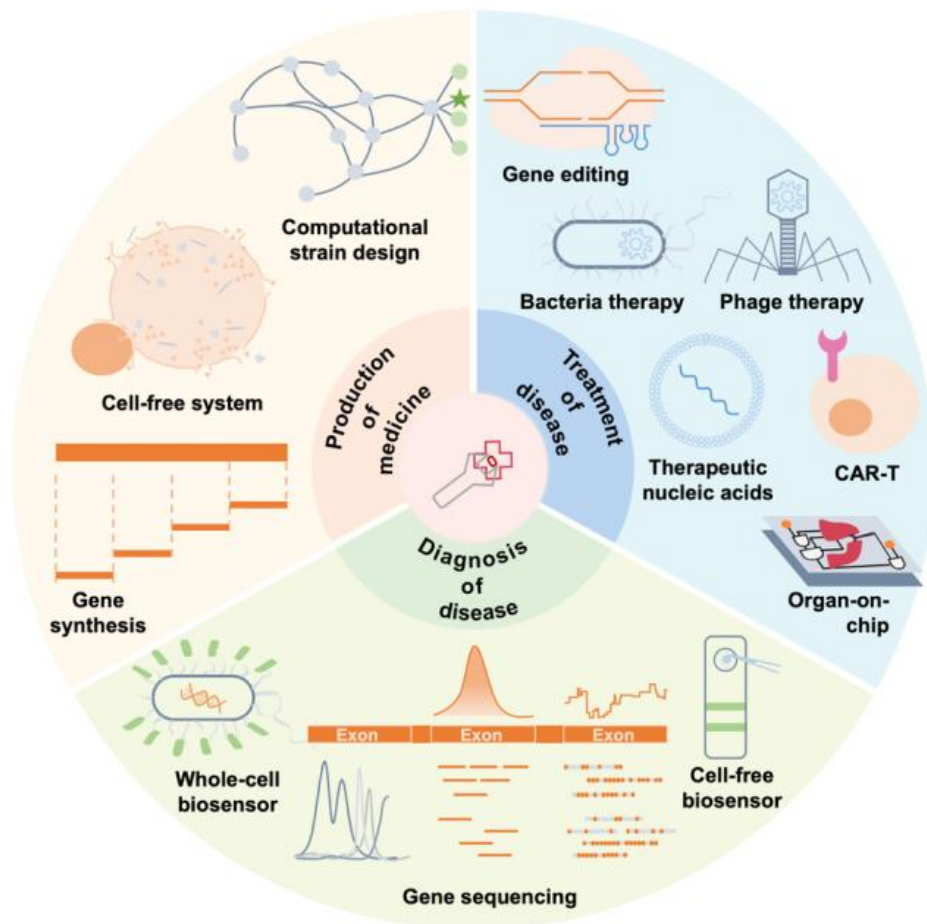


图 1 当合成生物学遇见医学

合成生物学思想的颠覆性在哪里呢？这篇综述强调了合成生物学模块化的概念。利用更广义的“输入”和“输出”，以 DNA 为编码原件，根据已有的生物学知识，按照人们的需要，将多个基因或生物分子进行耦合，组装成具有一定功能的生物模块，并最终将多个功能模块耦合成为一个系统，实现自然界中不存在但人类需要的生物学功能。

### 1、合成生物学加速药物分子的生产

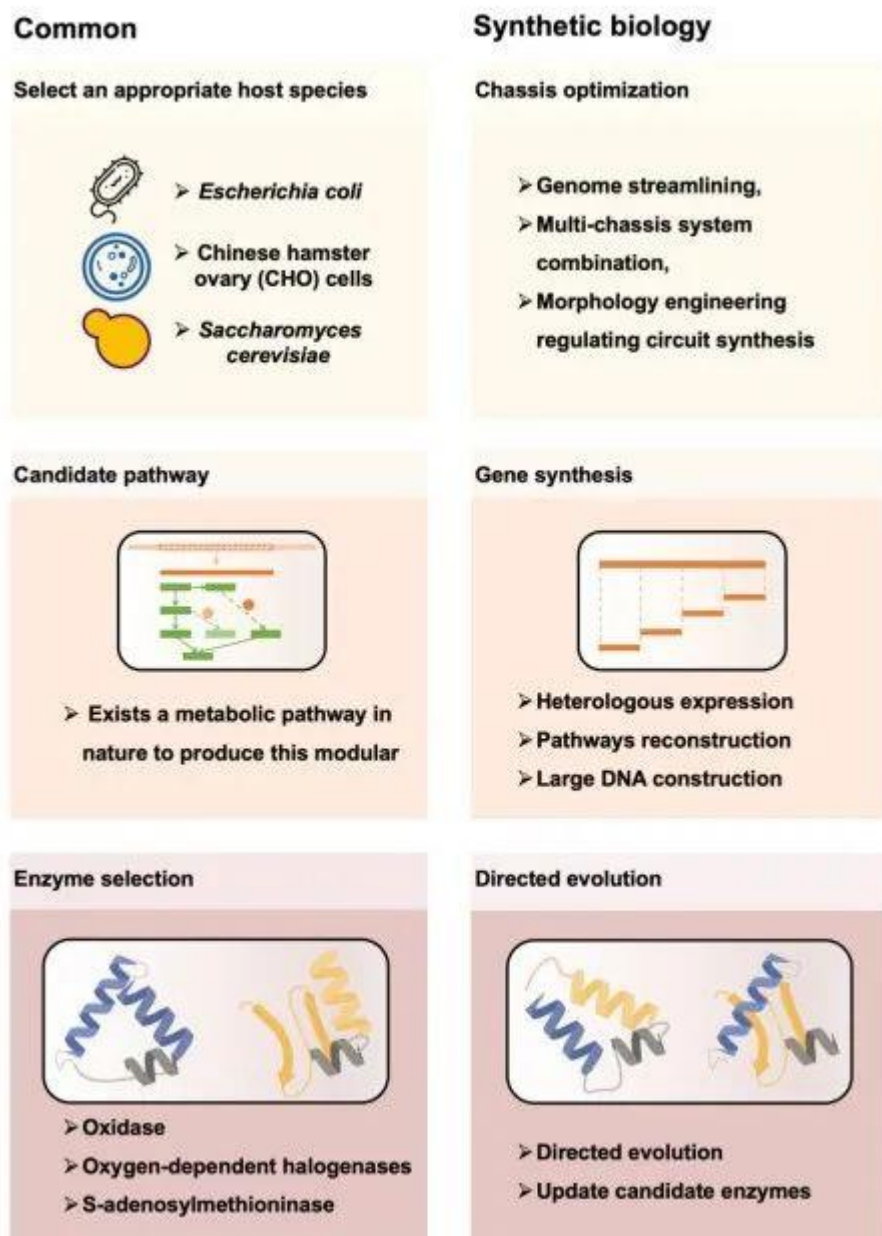


图 2 合成药物生产

生物制造药物分子的过程涉及三个关键步骤：底盘细胞的操作和生成、分子合成途径的构建和整合，以及代谢网络中酶的人工调节和增强。对于细胞工厂中

生产特定的药物分子，通常选择“可操作的工程底盘”，突出的例子包括大肠杆菌、酿酒酵母和中国仓鼠卵巢细胞。合成生物学发展大大加速了这一进程，例如构建具有最小化基因组的人工细胞作为更可控的底盘，或将非标准氨基酸纳入代谢重构，以及新酶的实现。已经取得了非常多鲜艳的应用成果。包括实验室规模的大麻素类(Cannabinoids)、单萜吲哚生物碱(MIAs)、非天然氨基酸药物，和已形成工厂规模的无定形二烯(Amorphadiene)、皂苷(Ginsenosides)。

此外，先进合成生物学工具无细胞系统，在生物制药产发现和开发中作用不断扩大，它们在没有细胞和膜限制的情况下，灵活精准地控制多肽，并且集中使用能量，而不需要高度进化的内部系统。多年来，无细胞系统已经应用在生产各种生物药物，例如抗体衍生物、抗体-药物耦合物、细胞因子、疫苗、膜蛋白、金属蛋白、病毒蛋白和抗微生物肽。

## 2、合成生物学升级疾病诊断

传统的诊断方法，如成像和生化检测，可能无法准确诊断所有类型的疾病，尤其是在早期或症状不典型的疾病。然而，DNA 和 RNA 测序技术的迅速发展，通过患者样本遗传物质的直接提取，精准识别疾病，并根据基因型评估疾病风险。测序技术在病原体诊断中同样表现出高敏感性和特异性，可以快速检测和完全识别病毒、细菌、真菌和寄生虫。对于存在先验知识的疾病尚且如此，高达 60% 的传染病病因仍未知。对新兴的、罕见的或具有挑战性的传染病，测序技术提供了传统诊断所没有的巨大优势。

通过分析得到的病原体基因组信息还可以帮我们了解其基因特征，如药物敏感性和耐药性，并预测其进化和突变趋势，这有助于制定有效的公共卫生策略。在新冠病毒大流行期间，测序技术发挥了重要作用。另一在健康和环境监测中发挥重要作用的是全细胞和无细胞传感器。

从传统的全细胞活性鉴定到利用自然疾病生物学和重建酶功能的生物传感器，已经实现了逐渐复杂的临床性能，其特点是灵敏性、特异性、便携性和可持续性。基因检测电路包括三种类型的组件：传感、信号处理和输出元件。全细胞传感器是指含有换能器元件的细胞，它的传感元件通常由用于分析物识别和诱导下有基因表达的转录因子组成。信号处理元件将感应信号转化为可测量信号，以实现分析物检测。这些信号通常包括放大器、反馈回路或逻辑门。许多产生荧光、

颜色、电子或气体的报告蛋白则可以作为输出元件。DNA 重组在其中做出了重大贡献。

**Table 2** List of pharmaceutical molecules produced in microorganisms

Product	Cell factory	Product application	Reference
<b>Artemisinic acid</b>	<i>S. cerevisiae</i>	Antimalarial drug	[29]
<b>taxadiene</b>	<i>E. coli</i>	Anti-cancer drug	[33]
<b>cortisone</b>	<i>S. cerevisiae</i>	Anti-inflammatory drug	[65]
<b>opioids</b>	<i>S. cerevisiae</i>	Drugs to relieve pain	[25]
<b>reveratrol</b>	<i>S. cerevisiae</i>	antioxidant	[63, 64]
<b>5-HTP</b>	<i>E. coli</i>	Amino acid	[66]
<b>naringenin</b>	<i>S. cerevisiae</i>	Anti-inflammatory, immune stimulating	[23]
<b>β lactam antibiotics</b>	<i>P. chrysogenum</i>	Anti-infective drug	[67]
<b>Erythrocin</b>	<i>S. erythraea</i>	Anti-infective drug	[68]
<b>tetracycline</b>	<i>S. aureofaciens</i>	Anti-infective drug	[69]
<b>Cyclosporin</b>	<i>S. rosariensis</i>	immune suppressing	[70]
<b>Rapamycin</b>	<i>S. rapamycinicus</i>	immune suppressing	[71]
<b>Lovastatin</b>	<i>M. rubber</i>	Hypolipidemic drug	[72]

### 图 3 全细胞传感器

无细胞传感器则是基于体外的无细胞系统设计的微量物质检测工具，它具有消除跨膜转运障碍和克服与细胞存储相关的生物安全和营养限制的优点。它在快速检测中受到广泛关注，包括金属离子、群体感应分子、抗生素和病毒等领域。本综述中重点介绍了近年来在提高无细胞传感器的灵敏度和便携性方面取得的成就，这些重要领域包括转录因子的激活和抑制、Toehold 开关和 CRISPR-Cas 识别。

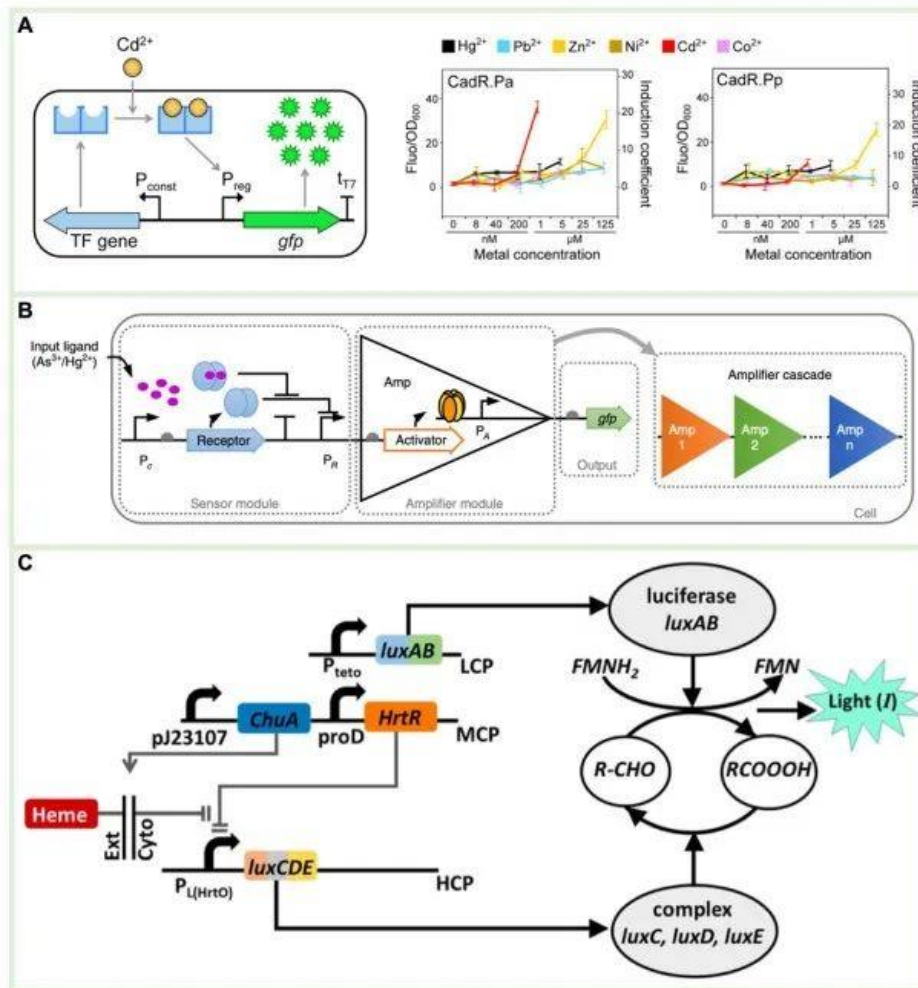


图 4 无细胞传感器

### 3、合成生物学革新疾病治疗

疾病治疗是医学领域的典型挑战。它需要两个基本步骤来解决人体对疾病的先天反应：精确定位受影响部位和实施有效的治疗。合成生物学的出现使疾病治疗方法发生了彻底的转变。体现了一种可编程设计的范式，这一概念体现在各个阶段，并对不同的细胞内和外源信号作出反应。本综述展望未来，将重点集中在几个开创性的战略上，包括基因编辑、治疗性核酸药物、细胞治疗、基于病毒性疾病治疗、细菌治疗和一些类器官应用。

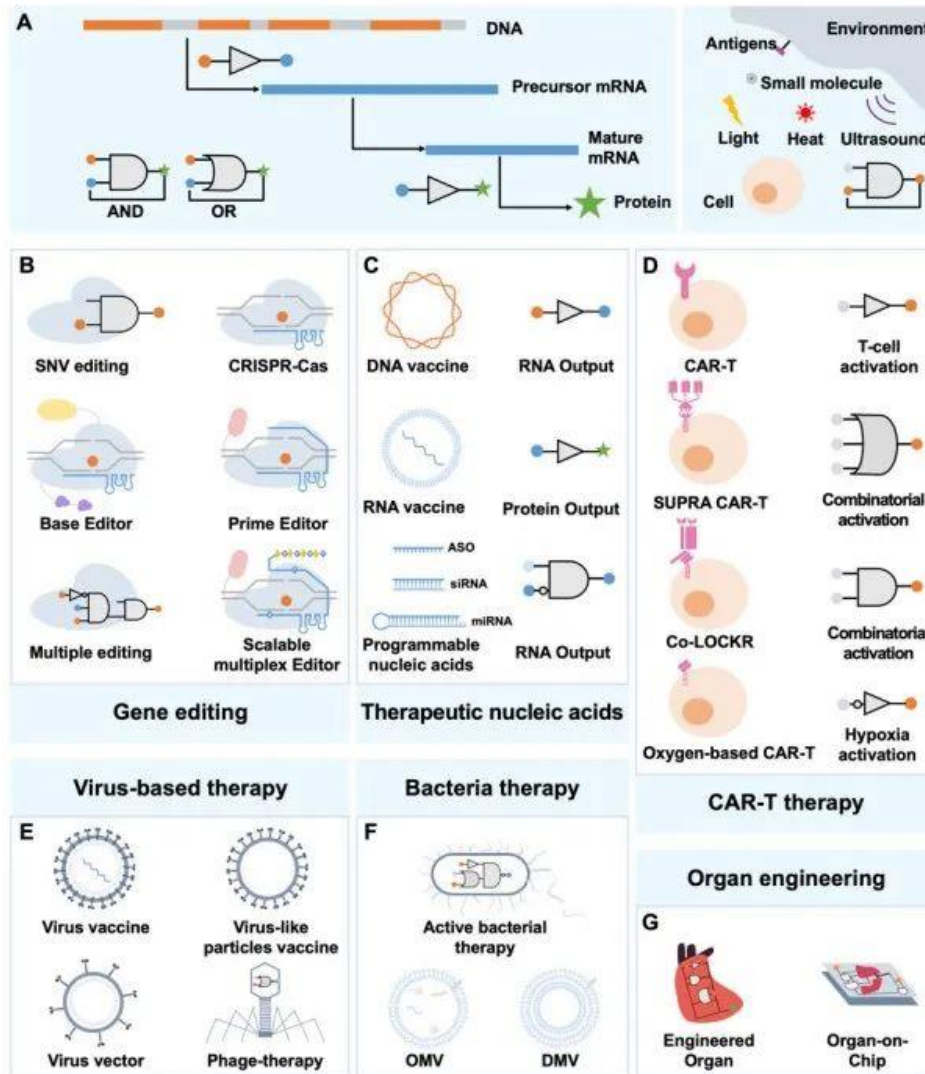


图 5 合成生物学革新疾病治疗

基因编辑是合成生物学中最强大、最广泛的工具之一，在下一代基因治疗中具有巨大潜力。本综述主要回顾了使用基因编辑工具治疗遗传疾病的进展，主要关注 CRISPR-Cas、碱基编辑和先导编辑，以及它们在单核苷酸突变疾病和多基因突变的复杂疾病中的应用。

治疗性核酸是新一代的药物技术，正在成为生物医学领域有前景的候选者。治疗性核酸是具有不同功能的修饰 RNA 或 DNA，在基因水平上治疗疾病，实现持久疗效。已经开发了一些治疗相关的核酸模式，包括 DNA 疫苗、RNA 疫苗和可编程的分子，例如微小 RNA (miRNA)、小干扰 RNA (siRNA) 和反义寡核苷酸 (ASO)。这些工具已经获得批准或正在进行临床试验。

另一个临床批准的既定案例是 CAR-T 治疗，是工程细胞疗法最成功的案例之一。细胞治疗包括使用体外培养的修饰或未修饰的细胞，然后输回到体内工作。当与靶抗原结合时，刺激和共刺激结构域的激活促进 T 细胞增殖和靶细胞杀伤。配备定位装置“CAR”的 T 细胞可以特异性识别肿瘤细胞并释放各种效应因子，表现出强大的抗癌细胞毒性。CAR-T 疗法的独特优势之一是能够实现基因控制电路。当进一步放大到识别特定信号并执行特定功能的人工合成程序中时，能够更精确地创建 CAR-T 细胞。合成生物学为设计具有增强的控制性、灵活性和特异性的工程嵌合 T 细胞提供了新的可能性。

本篇综述概述了两种先进的策略：自主控制和外部控制。被工程化以表达自主回路的免疫细胞可以结合来自工程化免疫细胞或天然环境的信号，包括细胞内细胞状态、抗原和肿瘤微环境。另一种关键方法是来自外部试剂的不同信号设计细胞疗法，如光、超声和小分子。自主控制信号可以组合部署以解决复杂的癌症状况。在这里，我们重点介绍两种先进的逻辑电路：分离、通用、可编程 CAR（SUPRA CAR）系统和共定位依赖的锁存正交笼/键蛋白质（Co-LOCKR）系统。具有外部控制电路的其他解决方案提供了更多可靠的安全性。美国食品药品监督管理局已批准的五种恶性肿瘤 CAR-T 疗法显示出良好的疗效和临床抗癌细胞毒性。

基于病毒的治疗策略同样展现出令人鼓舞的前景，包括病毒疫苗、病毒载体和噬菌体治疗。病毒疫苗在新冠大流行中被验证是最有效的治疗途径之一。相比前面提到的 DNA 和 RNA 疫苗，基于病毒的疫苗更加成熟，包括灭活疫苗、减毒疫苗和病毒样颗粒，已经被应用于应对一系列疾病，包括脊髓灰质炎、流感、严重急性呼吸系统综合征、埃博拉和天花等。基因治疗的进步促使了用于递送治疗蛋白和基因编辑片段的病毒载体出现。常用的病毒载体包括逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、单纯疱疹病毒和慢病毒，递送包括单克隆抗体、抗凝血剂、血液因子、酶、生长因子、激素和工程蛋白。过去的二十年里，已经批准了 20 多种病毒载体的疗法，重点用于癌症、单基因和传染病。病毒策略也为抗微生物耐药策略带来突破贡献。噬菌体疗法通过将其尾端附着在细菌细胞壁上并将其基因组注入衣壳（头部）来感染细菌细胞。这些噬菌体可分为烈性噬菌体和温和噬菌体。无论是治疗性工程噬菌体，还是作为递送的有效载荷，已被证实了高价值的治疗潜力。自 2020 以来，已经启动了 29 项设计噬菌体疗法的临床试验。



除了噬菌体外，细菌是另一种有前途的治疗平台。通过对多种细菌进行重新编辑，合成生物学为各种疾病提供潜在的治疗方法，包括代谢、胃肠道和肿瘤学疾病。工程微生物可以定义为广义基因回路，能够进行人工设定输入、操作和输出，并可以用作特定病原体的靶向载体或治疗分子的递送载体。工程治疗细菌在未来的肿瘤治疗中具有巨大的前景。细菌材料同样是潜在的治疗工具。集中类型的细菌膜囊泡（BMV）已被用作病毒感染和癌症的疫苗或疫苗佐剂。这些囊泡包括革兰氏阳性菌的膜囊泡（MV）、革兰氏阴性菌的外膜囊泡（OMV）、双层膜囊泡和原生质体衍生的纳米囊泡（PDNVs）。此外，工程细菌群落展现出更智能的治疗前景。将多种细菌整合到具有复杂代谢相互作用的工程菌群中，可以实现多种生物医学策略的复杂级联反应，为工程菌疗法的未来发展提供了一个有希望的方向。

本综述最后讨论了近年来备受关注的器官和类器官治疗。种系工程一直致力于开发用于人类移植的器官、组织和细胞。目标不仅是解决器官缺陷，而且是对器官进行多重编辑，使其优于自然人体器官。类器官芯片则提供了一种精确的模型，模拟体内器官的生理病理的空间特征和微环境。这种体内微观生理系统的复制为疾病研究和药物筛选提供了一种新的选择。

总之，本篇综述从药物或治疗性核酸转变为模块化基因回路，并进一步转变为人工活细胞系统，最终可能扩展到器官和生殖系。这个过程涵盖了合成生物学目前的热点和有前景的重点医学应用，包括用于药物生产的细胞工厂、生物催化、新药发现、用于疾病监测的基因电路、基因编辑和基因组记录，以及活益生菌疗法。某些应用，如商业细胞工厂和 CAR-T 疗法，已经显著成熟，并引起了热情投资者的关注，而其他应用，如核酸疫苗和病毒载体递送，已经为全球流行病管理做出了重大贡献。合成生物学在医学应用中的开端现在变得势不可挡。曾经被认为无法实现的日益增长的生物医学愿望，现在正通过合成生物学的新前沿来实现。

未来，合成生物学的长期科学追求之一似乎是创造生物智能。已经取得了重大进展，在合成和组装编码的大肠杆菌片段、生殖分枝杆菌的完整小基因组和全套酵母染色体（Sc2.0）方面开创了先例。最近的研究，如人工原核系统、DNA 存储和基因组写写，进一步证明了实现这一目标的可能性。这些成就为重新设计、创新，甚至超越生命本身，彻底改变医学打开了大门。

另一个重要的实验途径涉及跨学科集成的进一步交叉,包括计算机辅助设计(CAD)、生物逻辑计算和人工智能(AI)。与合成生物学日益加强的多学科融合无疑将开创“合成生物创新医学”的新时代。

合成生物学在医学应用中越来越受到重视,展示了学术界和工业界之间的创新技术合作。然而,前方还有相当大的挑战,特别是在安全、生物伦理和法律考虑方面。随着医疗疗法最终旨在解决人类健康问题,解决这些短缺和瓶颈变得至关重要。

这篇综述只触及了合成生物学所带来的巨大可能性的表面。鉴于迄今为止取得的非凡进展和医学应用方面的众多持续努力,我们预计物种结构和功能的黑匣子将在未来打开。这将导致从原理产品到生物学中的智能设计的飞跃。总的来说,合成生物学标志着医学领域一个新时代的开始。

## 受航天飞机启发,韩雪祥等开发新型 LNP, 助推 mRNA 高效递送

宾夕法尼亚大学 Michael Mitchell 团队(第一作者韩雪祥博士现为中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员)在 *Nature Communications* 期刊发表了题为: *In situ combinatorial synthesis of degradable branched lipidoids for systemic delivery of mRNA therapeutics and gene editors* 的研究论文。

研究团队受航天飞机(Space shuttle)启发,设计了一种高通量、低成本合成可降解分支类脂质(DB-lipidoids)的构建策略,可将 mRNA 递送效率提高三个数量级。基于该策略的 DB-LNP 表现出高效的肝脏 mRNA 递送。

在饮食诱导的肥胖小鼠模型中,多次给药 DB-LNP 递送编码人成纤维细胞生长因子 21 的 mRNA (FGF21 mRNA) 可有效缓解肥胖和脂肪肝,单次给药 DB-LNP 递送 Cas9 mRNA/sgTTR 可高效敲除 TTR 基因。

## nature communications

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾[nature](#) > [nature communications](#) > [articles](#) > [article](#)Article | [Open access](#) | [Published: 26 February 2024](#)

## In situ combinatorial synthesis of degradable branched lipidoids for systemic delivery of mRNA therapeutics and gene editors

[Xuexiang Han](#), [Junchao Xu](#), [Ying Xu](#), [Mohamad-Gabriel Alameh](#), [Lulu Xue](#), [Ningqiang Gong](#), [Rakan El-Mayta](#), [Rohan Palanki](#), [Claude C. Warzecha](#), [Gan Zhao](#), [Andrew E. Vaughan](#), [James M. Wilson](#), [Drew Weissman](#) & [Michael J. Mitchell](#) 

韩雪祥，本科毕业于上海大学，博士毕业于清华大学（国家纳米科学中心联合培养），博士期间在赵宇亮研究员、李亚栋教授和聂广军研究员指导下从事纳米药物的抗肿瘤研究。2020年，韩雪祥加入了宾夕法尼亚大学 Michael Mitchell 实验室进行博士后研究工作，致力于开发用于 mRNA 递送的新型 LNP。2024年2月，韩雪祥入职中科院分子细胞科学卓越创新中心，任课题组长，博士生导师。

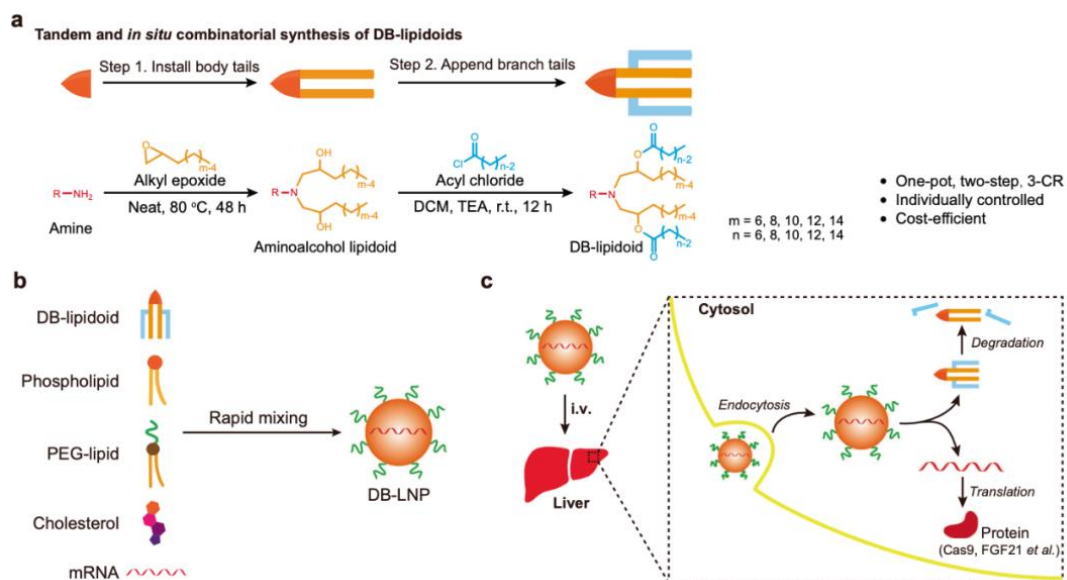
类脂质通常包含一个可电离的头部基团和两个（或更多）烷基尾部通过 linker 连接。可降解的 linker（主要是酯键）被优先使用，以便类脂质在体内水解，提高生物相容性。此外，分支烷基尾部更受关注，其可以促进类脂质形成锥形结构，有利于内涵体逃逸和 mRNA 递送。最近的一些研究也显示，分支尾部可以增强类脂质的稳定性、电离能力和效力。值得注意的是，FDA 批准的两种新冠 mRNA 疫苗的 LNP 使用的两种类脂质都具有可降解的酯键和分支尾部，进一步验证了这些结构在类脂质体设计中的优势。

然而，由于缺乏可买到的原料，合成含分支烷基的可降解类脂质并不容易，这阻碍了对它们的系统优化和研究。在以往的研究中，这些类脂质主要基于两步构建：第一步，制备含有功能基团的分支尾中间体；第二步，将分支尾连接到头部基团。这种构建方法通常涉及繁琐的合成和纯化步骤，使得系统优化这些化学结构和研究结构构效关系（SAR）很困难。

在这项研究中，研究团队的目标是开发新的构建方法，使用现成的原料实现可降解分支类脂质的快速、经济高效和高通量合成。

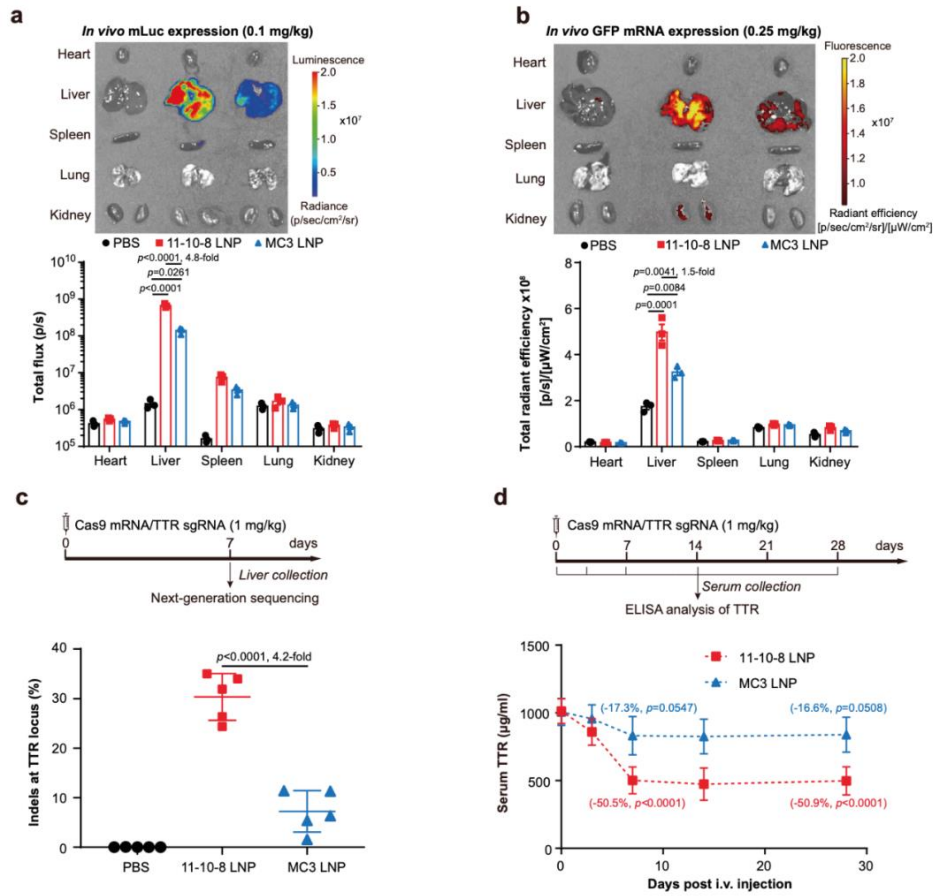
该研究设计了一种基于一锅、两步、三组分反应的串联和原位组合合成可降解分支类脂质（DB-lipidoids）的策略。在该策略中，通过可降解的 linker 将两个烷基链桥接到含有两个羟基的氨基醇类脂质上，实现了 mRNA 的递送效率 3 个数量级的提高。

研究团队通过改变头部基团结构、体尾长度和分支尾长度，系统地合成和筛选了两个可降解分支类脂质组合文库，从中发现了多种可降解分支类脂质可形成有效的 LNP 用于体内 mRNA 递送，其递送效率与被批准用于 siRNA 肝脏递送的基于 DLin-MC3-DMA 的 LNP（即 MC3-LNP）相当或更高。此外，该研究还发现了涉及总碳原子数、对称性和头部基团的关键结构标准，可用于预测未知可降解分支类脂质的性能。

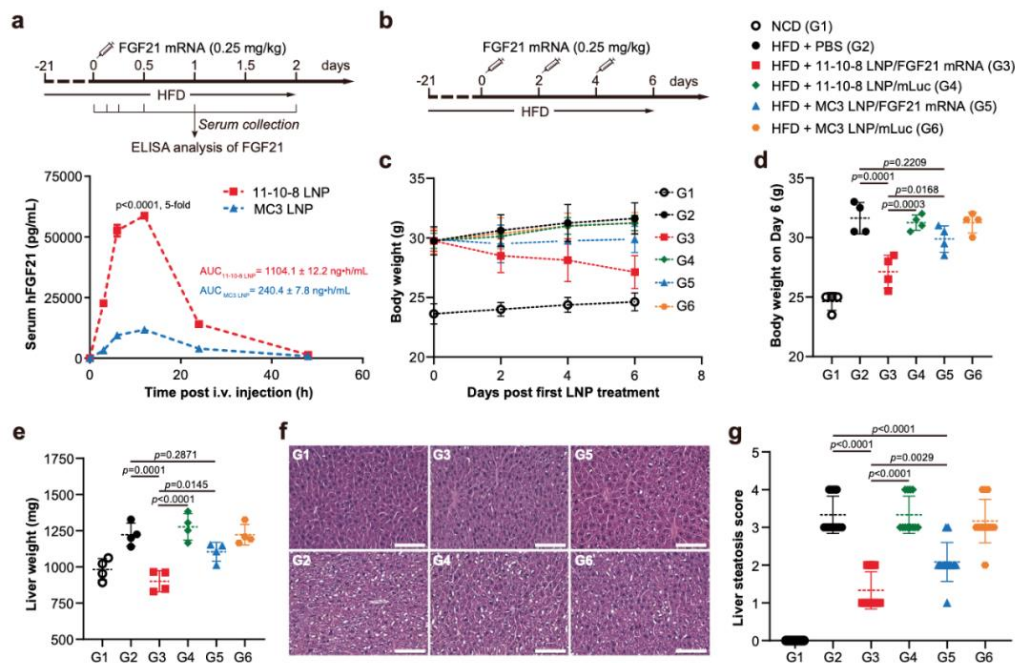


### DB-类脂质构建及 DB-LNP 介导的 mRNA 递送

最后，研究团队使用 DB-LNP 分别向肝脏递送编辑 TTR 基因的 Cas9 mRNA/sgRNA 和编码人成纤维细胞生长因子 21（FGF21）的 mRNA，前者用于治疗遗传病转甲状腺素蛋白淀粉样变性，后者用于治疗肥胖和脂肪肝。结果显示，与 MC3-LNP 相比，DB-LNP 实现了大约 5 倍的 TTR 基因编辑效率和治疗性 FGF21 蛋白表达。这些结果显示了这种新型 LNP 平台在基于 mRNA 的基因编辑疗法和蛋白补充疗法方面的巨大潜力。



DB-LNP 向肝脏递送基于 mRNA 的基因编辑器



DB-LNP 向肝脏递送基于 FGF21 的 mRNA

论文第一作者韩雪祥博士表示，我们提出了一种新的构建策略，能够快速、经济高效地合成 LNP 的关键组分——可降解分支类脂质，该方法涉及三种化学原料：一个胺“头部”，两个环氧烷基“尾部”，以及最后两个酰氯化合物“分支尾部”，它们组成的脂质类似于绑着两个火箭助推器的航天飞机。

韩博士回忆道，在上大学时，一部关于航天飞机的纪录片让他对固体火箭助推器（solid rocket booster）的设计印象深刻，这些助推器推动航天飞机进入轨道。而在我们的这项设计里，将两个分支尾部作为“助推器”添加到类脂质中，能够促进 mRNA 的递送。

事实上，添加了分支尾部显著提高了 LNP 将 mRNA 递送到目标器官的能力，就像火箭的助推器使其更容易穿透大气层一样。

## 微软朱沪君：云计算邂逅医疗生命科学，探索无限可能

当今时代，“数字化”浪潮汹涌澎湃，已然成为各行业 IT 变革的核心命题，医疗行业亦在其中乘风破浪，勇立潮头。国家层面对于医疗数字化的推进，可谓不遗余力，致力于引领医疗行业迈向智能化、信息化的新纪元。医院，作为医疗行业的微观窗口，其变革与发展，仅是波澜壮阔的医疗数字化浪潮中的冰山一角。随着云计算等尖端技术的广泛普及，数字化对医疗行业的深远影响正日益凸显。云计算以其强大的数据处理能力和灵活的资源分配机制，为医疗行业注入了新的活力，推动着医疗服务的智能化升级。

微软（Microsoft），作为全球科技领域的佼佼者，自萨提亚·纳德拉于 2014 年 2 月担任 CEO 以来，便勇攀高峰，开启了“云转型”战略的新征程。经过十年的不懈努力，微软云计算已经从行业中的跟随者蜕变成为引领者，其在医疗与生命科学行业数字化转型和创新中的贡献更是功不可没。

在近日隆重举行的云技术与生命科学论坛会上，微软中国企业商用事业部健康与生命科学行业的领军人物朱沪君女士发表了令人深思的演讲。她以深邃的洞察力与专业的见解，深刻阐述了云计算、大数据和人工智能等前沿技术对于医疗与生命科学行业数字化转型和迅猛发展的核心推动作用。朱沪君女士指出：“云计算、大数据和人工智能，这些前沿科技的力量已经无可争议地成为推动医疗与生命科学行业数字化转型的强大引擎。当云计算与医疗生命科学相遇，那将是一

场颠覆性的融合，它预示着未来的无限可能，将引领我们迈向一个全新的医疗时代。”

会上，朱沪君女士首先深刻阐述了云计算在基因组学研究中的关键作用。她指出，人类基因组研究是一项规模宏大的系统工程，涉及的海量基因数据需要高效、精准地处理和分析。云计算平台以其卓越的灵活性和高效性，为基因数据的共享与分析提供了卓越的解决方案。朱女士指出，这一技术的应用，无疑会加速研究者对潜在基因变异和突变的识别过程，深入探讨这些变异对人类健康的影响，并为基因治疗和药物研发提供了坚实的支持。

此外，朱沪君还强调了云计算在癌症研究中的不可或缺性。她指出，研究专家利用云计算平台的高效运算能力、弹性资源分配以及灵活的数据处理能力，进行了大量深入的数据分析和计算建模工作，从而深化了对癌症生物学特性和病理学机制的理解。同时，基于大数据的人工智能算法在癌症诊断中也发挥了至关重要的作用，通过对医疗影像数据的精准分析，显著提升了医生对肿瘤位置和大小的判断准确性。

再者，药物研发领域同样受益于云计算技术的广泛应用。朱沪君提到，研究人员借助云计算平台，对病理学、基因组学和蛋白质组学数据进行高效处理和分析，从而发现了众多潜在的药物靶标或化合物。在药物分子模拟、药物代谢及毒性分析等方面，云计算技术也发挥了巨大的支持作用。结合人工智能和机器学习技术，研究人员能够从庞大的药物数据库中挖掘出药物分子结构和生物活性的关键信息，为药物研发提供了新的线索和方向。

作为微软中国企业商用事业部健康与生命科学行业总经理，朱沪君女士深刻指出，生命科学领域，作为数据密集、计算需求庞大的科研前沿，早已与高性能计算（HPC）技术紧密相连、相辅相成。从计算机辅助下的药物设计与疫苗研发，到基于基因检测的精准医疗服务和产前筛查等，HPC 技术在生命科学领域中发挥着至关重要的作用。HPC 以其强大的计算能力和数据处理能力，为生命科学研究者提供了高效、精准的数据分析利器。在药物设计与疫苗研发领域，HPC 能够模拟药物与生物体相互作用的复杂过程，精准预测药物效果，从而大幅缩短研发周期，提高研发成功率。在精准医疗领域，HPC 则能够对海量的基因数据进行深度挖掘和精准比对，为医生提供个性化的诊疗方案，进一步提升医疗服务的精准性

和有效性。

云计算的海量信息存储与处理在数据化智慧医疗中占据核心地位，极具挑战性但也至关重要。设想生物学基础图片以数据形式保存并专业分类，将极大便利信息检索和管理。实践中，构建大数据系统助力医学研究和信息共享，网上预约、远程医疗和医保联网则便利就医。然而，医疗信息复杂多样、数据庞大、更新需求和安全性等挑战依然存在。尽管如此，云计算大数据医疗仍实现患者与医疗知识的连接，便利就医。IBM 人工智能 Watson 等技术的引入，更将基于云计算的 AI 识别与诊断提上日程，有望提供更多医疗资源，缓解医疗供需矛盾。

朱沪君表示，医疗与生命科学行业对国计民生至关重要。当前，医药企业在追求产品创新的同时，日益关注数据整合、合规管理及系统拓展，通过数字化提升业务韧性。微软与强生医疗中国作为重要的全球战略合作伙伴，共同推出了医疗云行业套件，该套件专为医疗和生命科学领域设计，旨在通过开放接口降低开发成本，加速数字技术与大健康产业的融合。这一云平台稳定、易于协作，对跨国公司在华业务增长至关重要。套件融合了 Dynamics 365 云智能商业应用与 Power Platform 低代码开发平台的功能，助力企业实现本土化的技术创新和产品迭代。此外，医疗云行业套件的开放共享特性鼓励开发者和合作伙伴探索更多应用创新，推动智慧医疗的定制化方案发展，为医疗卫生行业的数字化发展和创新注入更多活力。