

# 精准调控缺陷基因，这种分子有望开启个体化治疗的新时代

如果只能够用一句话就揭示生命体最本质的奥秘，那么，也许只有中心法则可以。复制、转录与翻译，通过精密的环节，最终造就了生命体的千变万化。面对许多难以治愈的疾病，很多时候，中心法则可以作为新药开发的灵感之源。

很多疾病是由单个或多个基因突变，导致有错误的蛋白质被编码。众所周知，小分子药物往往靶向的是蛋白质的某个活性区域，当小分子与蛋白质活性区域结合后，使得蛋白质的结构和功能发生改变，起到调节细胞通路的作用，而达到治疗疾病的目的。随着科学对于疾病研究的日益深入，科学家们惊讶地发现，很多可以作为疾病治疗靶点的蛋白质，并没有类似的活性表面，犹如全副武装的装甲坦克，让小分子药物一度“无从下口”。

经历了面对蛋白质不可成药的无奈之后，人们将目光聚焦于靶向上游的DNA与RNA。如果可以直接靶向调控基因表达，可以说是一种“釜底抽薪”式的疾病治疗策略。因此，能够直接调控基因表达的寡核苷酸分子，被认为是继小分子药物和蛋白质类药物之后的新一类药物开发热点方向。

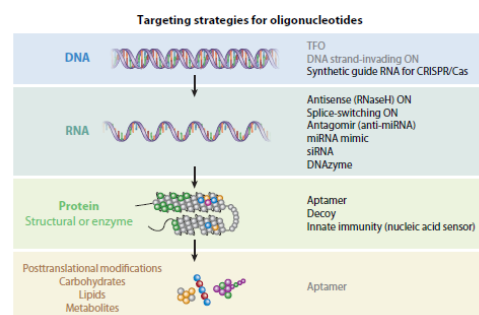
为了赋能合作伙伴，推动更多寡核苷酸的创新疗法早日进入市场，药明康德子公司合全药业从2018年开始组建寡核苷酸研发生产平台，为全球客户提供寡核苷酸原料药从临床前到商业化的一站式工艺开发及生产服务。

## 寡核苷酸药物的优势在哪里？

一切还要从寡核苷酸的分子结构说起。寡核苷酸，通常是由20个以内短链核苷酸（脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸）组成。寡核苷酸可以通过沃森-克里克（Watson-Crick）碱基互补配对原理与DNA、mRNA或者pre-mRNA配对而实现非常高的选择性，精准地抑制某些基因，让编码异常的基因保持“沉默”，从而阻止许多“错误”的蛋白质表达。

以反义寡核苷酸为例，作为时下非常流行的寡核苷酸候选药物选择，合成的反义寡核苷酸通过碱基互补配对与RNA相结合，可以改变它们原有的活性。改变的方式有多种，比如，形成杂交的DNA-RNA链，那么其中的RNA链就会对RNA酶的裂解非常敏感，从而使得RNA被降解；也可以靶向pre-mRNA形成空间位阻，改变RNA剪接过程或者阻止翻译过程，使得蛋白质不能够被表达。

作为新型药物分子结构，以寡核苷酸为基础的药物不仅对从DNA到RNA到多肽/蛋白质的整个中心法则有效，而且对包括由蛋白质介导的酶反应产生的分子，比如翻译后的蛋白质修饰、碳水化合物、脂质和代谢物等也同样有效。



寡核苷酸的靶向策略示意图，包括对下游酶活动的影响  
(图片来源：参考资料[1])

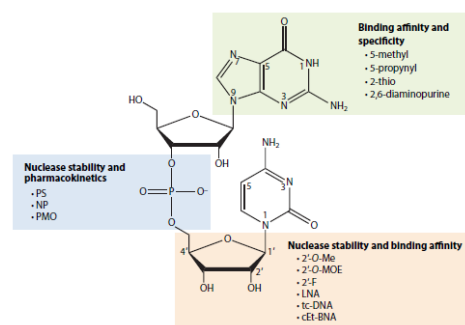
寡核苷酸分子为新药开发开辟了更加广阔的研究思路，我们只能感叹一句，寡核苷酸的“火力”范围不同凡响，可以作为靶点的选择真的太多了。

每一个新型分子从研发到真正成药，会经历无数的艰难险阻，寡核苷酸也不例外。如何精准启动相关基因调控？如何不被细胞内的酶降解？如何避免细胞代谢毒性？如何降低副反应？太多的挑战会成为前进的阻碍。

## 如何避免被核酸酶降解？

天然的寡核苷酸分子很容易被体内的核酸酶降解。近年来，科学家们不断探索如何将寡核苷酸转化为易于成药的分子形式，而今，寡核苷酸分子终于破茧成蝶，几年间数个新药分子接连获批。

新药开发中合成的寡核苷酸药物往往是需要进行核苷酸修饰的。核苷酸修饰不但影响细胞摄取的行为，还会影响靶点的选择特异性、结合效率，也可以帮助改善代谢稳定性和降低毒性。核苷酸的修饰是开发有活性寡核苷酸分子的关键一步。

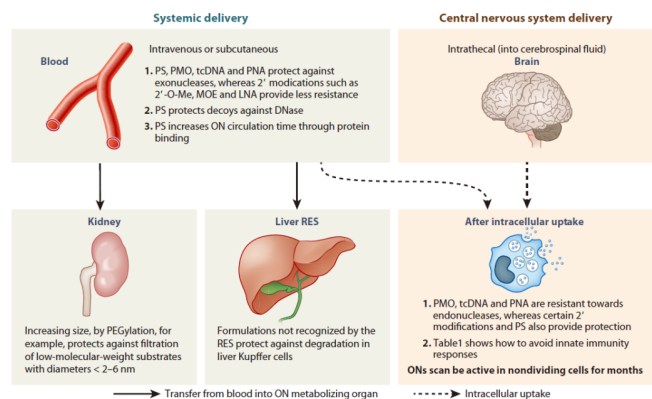


多种核苷酸化学修饰的策略（图片来源：参考资料[1]）

## 偶联的有趣之处

此外，通过多种偶联策略，也能够进一步对寡核苷酸分子提升成药属性或治疗功能。常见的偶联包括与多种小分子偶联、与多肽分子偶联，以及与抗体偶联等。偶联对寡核苷酸的新药开发非常意义。合全药业将寡核苷酸平台与在小分子化学及多肽化学方面多年积累的经验相结合，在过去的两年之内支持了多种新型偶联药物的开发。很多亲脂性的小分子药物，易于被细胞摄取，而寡核苷酸分子量要更大，性质也更加亲水，这使得它们很难穿越细胞膜，被细胞摄取。但是，当寡核苷酸分子与阳离子多肽偶联时，就能够显著提升寡核苷酸分子细胞的渗透性。比如PPMO，就是在PMO的基础上进行的多肽偶联；此外，经过GalNAc偶联的反义寡核苷酸或siRNA药物的肝摄取也会有所提升。

我们可以把细胞膜想象成一道进入细胞的门。寡核苷酸分子和门卫关系不好，就进不去，但是有合适的多肽或者GalNAc带着，就能够进去了。多肽和GalNAc的合成以及与寡核苷酸分子的偶联化学也是需要很多经验的，合全药业在生产这些配体及各种形式的偶联分子方面也有丰富的经验。



寡核苷酸药物不同的给药方式具有不同的代谢特点，需要不同的修饰和偶联策略（图片来源：参考资料[1]）



## 真正成药还要过制剂这一关

仅仅做核苷酸的修饰和偶联，还是不够。对于一个寡核苷酸分子而言，能否最终上市，药物制剂也非常关键。合全药业已经建立了支持寡核苷酸药物制剂开发的平台，包括新型脂质体技术。寡核苷酸分子在组织内和细胞内的行为，影响着能否准确起效，因而，制剂的重要性可见一斑。制剂的开发中还要兼顾给药方式和代谢毒性，同样需要丰富的经验沉淀才能找到合适的策略。

目前，寡核苷酸分子的给药方式通常为通过血液全身给药，或者通过鞘内注射的方式进入大脑的神经元细胞。因而，针对靶点及作用组织的不同，寡核苷酸类型的不同，偶联和制剂策略也需要进行精确的调整。

## 产量瓶颈如何才能突破？

由于其独特的基因表达调控优势，近年来，寡核苷酸药物的研发、生产和商业化也得到了快速的发展，在研药物分子的项目在不断增加，并且有很大一部分进入到了2-3期临床开发阶段。当成为了医药研发的热门领域，规模化生产能力就关系到了寡核苷酸药物是否能够广泛应用。通常，寡核苷酸是采用固相合成方法，从固相载体出发，一步一步的增加核苷酸基团直至完成整个目标序列的装配。固相合成的优势在于简单快速，易于分离，对于十公斤以内规模生产而言是非常高效的方法。

随着越来越多的寡核苷酸药物进入临床乃至上市，创新药公司需要更大规模的寡核苷酸原料药生产能力的支持。目前，合全药业寡核苷酸原料药公斤级生产车间单批合成最大规模已经达到1摩尔 (mol)。合全药业正在致力于通过技术创新，使生产过程更绿色环保，同时，也在不断探索新的工艺。此外，合全药业也在探索固相、液相结合的一代寡核苷酸合成技术，以进一步降低寡核苷酸的合成成本，提高合成的效率。



今年初，合全药业位于常州的寡核苷酸原料药公斤级生产车间已经正式投入运营

## 寡核苷酸药物将为疾病治疗带来哪些改变？

目前在研的寡核苷酸药物种类很多，包括反义寡核苷酸、三链DNA、CpG寡核苷酸、核酸适配体 (aptamer)、Decoy、核酶、siRNA、microRNA，以及PMO (吗啉代反义寡核苷酸) 和 PPMO (多肽共轭的吗啉代反义寡核苷酸) 等。

作为潜在的药物，寡核苷酸被广泛研究应用于癌症 (包括肺癌、大肠癌、胰腺癌、恶性胶质瘤并且恶性黑色素瘤)、糖尿病、肌萎缩侧向硬化症 (ALS)、杜兴氏肌营养不良和脊髓肌萎缩等一些疾病的治疗。这种承载了生命体遗传物质的分子，以有别于传统作用方式的治疗原理，在一些特殊疾病领域展现了非常强大的应用潜力。

几十年间，随着科学技术的发展，我们对于疾病在基因水平的致病“根源”有了更加精确的认识和深刻的理解。对于很多单基因和多基因疾病而言，精准地靶向基因表达开始成为可能。可以预见的是，寡核苷酸药物有望引领个性化治疗时代的真正来临。

“

药明康德子公司合全药业首席执行官陈民章博士表示：“我们期待，寡核苷酸药物能够从根本上为众多难以攻克的疾病找到有效的治疗方案。合全药业依托平台的规模优势、技术能力以及符合全球标准的质量体系，为寡核苷酸新药开发者提供了强大的从临床前到商业化的一站式工艺开发、分析及生产服务。我们将致力于帮助广大创新合作伙伴，更快更好地将寡核苷酸药物早日推向商业化，造福全球病患。”

”

参考资料：

[1] C.I. Edvard Smith and Rula Zain, (2018). Therapeutic Oligonucleotides: State of the Art. Annual Reviews, DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021050

[2] R. L. Juliano et al., (2011). The Chemistry and Biology of Oligonucleotide Conjugates. Accounts of Chemical Research, DOI: 10.1021/ar2002123



✉ [STA\\_info@wuxiapptec.com](mailto:STA_info@wuxiapptec.com)

🏠 [www.STApharma.com.cn](http://www.STApharma.com.cn)

🌐 [www.linkedin.com/company/sta-pharmaceutical](http://www.linkedin.com/company/sta-pharmaceutical)