

分子医学助力健康中国

谭蔚泓^{1,2,3}, 徐海燕¹, 刘艳岚³, 符婷^{1,3}

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州, 310022; 2. 中国科学院大学杭州高等研究院, 浙江 杭州 310024; 3. 湖南大学, 化学生物传感与计量学国家重点实验室, 化学化工学院, 分子科学与生物医学实验室, 湖南 长沙 410082)

摘要:“健康中国”战略是我国的基本国策,是促进我国卫生健康事业发展和提升人民健康水平的重要抓手,是推动我国医疗健康产业发展的重要引擎。以科技创新引领卫生健康事业发展,推动“健康中国”建设是科技工作者义不容辞的责任。现代医学已经进入分子医学时代,需要从分子水平去了解疾病发生、发展的过程和机制,从分子水平对疾病进行诊断和治疗,以及从分子水平预防预测疾病的发生。分子医学与分子科学、分子生物学相辅相生,发展分子医学依赖于分子科学家不断向生命健康领域深度进军。全文从我国医疗现状出发,阐述了发展分子医学的必要性,并以新冠病毒检测和生物医药研发的两个应用案例,介绍本研究团队在发展分子医学,造福人类健康上做出的探索。

关键词:健康中国;分子科学;分子医学;新冠病毒检测

中图分类号:R-01;R730.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)01-0001-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B001

Molecular Medicine Contributes to Healthy China

TAN Wei-hong^{1,2,3}, XU Hai-yan¹, LIU Yan-lan³, FU Ting^{1,3}

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Hangzhou Institute for Advanced Study, UCAS, Hangzhou 310024, China; 3. Molecular Science and Biomedicine Laboratory (MBL), State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract: Healthy China is one of China's national fundamental strategies. It is an important starting point for promoting China's healthcare cause and improving its people's health, as well as an important engine for the development of the medical and health industry. Scientific and technical workers are duty-bound to lead the development of health undertakings through technology innovation while promoting the Healthy China Initiative. Modern medicine has entered the era of molecular medicine. It is necessary to understand the cause and process of the disease, to diagnose and treat the disease, to prevent and predict the disease from the molecular level. Molecular medicine is complementary to molecular science and molecular biology. The development of molecular medicine depends on molecular scientists moving ever deeper into the intersection of life and health. This paper expounds the necessity of developing molecular medicine from the current medical situation in China; and also introduces the applications of molecular medicine in the detection of 2019-nCoV and biomedical research, and development accomplished by our team.

Subject words: Healthy China; molecular science; molecular medicine; 2019-nCoV detection

新型冠状病毒肺炎疫情给人类生命健康带来了巨大危害,尤其是疫情初期缺医、少药,又无疫苗的局面,再次表明“健康中国”战略的重要性及其实施的艰难性。40年前的“中国梦”是脱贫致富、解决温饱问题。通过改革开放,脱贫攻坚战已经取得胜利,从“填饱肚子”到“食不厌精”,中国创造了人类反贫困历史的奇迹。如今的“中国梦”是健康中国,开启幸福生活,从而实现全面小康。然而,目前我国居民的健康和医疗状况并不容乐观,每年癌症患者的医疗费用约2800亿元,而国产药品研制的创新能力不足,进口药价过高,国人难以用上平价药。综合来看,

收稿日期:2021-01-07

我国正面临严峻的医疗问题,表现在疾病的重大威胁、沉重的医疗负担、滞后的新药研发、紧张的医患关系、稀缺的优质资源、非均等医疗分布等。

“科技是国家强盛之基,创新是民族进步之魂”。科学技术的不断创新是国家强盛的必要保障,也是人类同疾病较量最有力的武器。在党的十九大提出“实施健康中国战略”的基本国策基础上^[1],2020年9月11日,习近平总书记主持召开科学家座谈会时进一步提出了“四个面向”,为新时期的科技创新指明了方向。在“健康中国”的大背景下,在“面向人民生命健康”的科技新坐标指引下,如何增强我国科技原始创新能力,促进医学科技创新成果更多更好地

惠及民生,是摆在新时期科研工作者面前的一个具有挑战性的难题。

1 发展分子医学是“健康中国”战略实施的必要途径

人类对人体自身的认识程度决定了人类生物医学水平的高度。从远古文明到 21 世纪,我们对人体的认知,从缺乏了解到人体解剖学、生理学、病理学、细胞病理学的发展,到蛋白质、基因与中心法则的发现,人们不断认识到人体就是一部分子机器,人体内各种分子的表达及其相互作用是构成一切分子生物事件的基石。因此,在分子水平上研究生物体的结构和功能,阐明各种生命现象本质和生命活动规律,已经成为生物医学前沿研究领域。事实上,从 20 世纪以来,人类在分子水平上取得的重大成果已获得 10 余次诺贝尔奖,从而催生了一系列的重大科学发现和科学技术突破。

分子医学基于分子生物学研究的重要成果,涵盖了分子生物学的主要理论和技术体系,与临床医学紧密结合,旨在从分子水平阐述疾病发生、发展的过程和机制;在分子水平上早期准确诊断疾病;在分子水平上精准治疗疾病;在分子水平上预防疾病,并对疾病发生、发展进行预测。更重要的是,分子医学是一门高度交叉的新兴学科,融合了化学、材料、生物、医学、工程以及信息等多个学科,是医学发展的必然趋势。

2 分子医学的发展离不开分子科学的源头创新

基础科学创新是医学发展的重要动力,分子科学领域的每一次变革都促成了医学领域的长足进步。比如桑格发明 DNA 碱基测序方法为人类基因组计划奠定了基础,进而给医学科学的发展带来一场深刻的革命。在当今科技高速进步,人类面临更多、更复杂的医学问题挑战的背景下,分子科学领域的发展对分子医学更有举足轻重的意义。

2.1 新冠病毒感染研究中的分子科学

国家卫健委发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案



(试行第五版)》,规定将 CT 影像结果作为湖北省临床诊断新型冠状病毒肺炎病例的诊断标准。然而,由于新冠肺炎的 CT 影像特征与其他肺炎相似,导致 CT 诊断新冠肺炎的特异性仅有 25%^[2-3]。从分子层面寻求新冠病毒传染性和致病性机制,从分子生物学层面寻找检测方法诊断患者体内基因组和蛋白质组,可以显著提高新冠肺炎诊断的特异性和敏感性。针对新冠病毒传染性和致病性的分子机制,研究人员借助高通量基因测序技术,实现了病毒基因序列的高效获取,助力新冠病毒的发现、检测和传播机制研究;针对新冠病毒免疫应答机制,研究人员开发了多种病毒抗体检测试剂,为疫情防控提供了现场快速分子诊断新技术。从 2019 年 12 月 31 日到 2020 年 3 月 31 日,历时仅 90 天,共有 17 种针对病毒核酸的检测试剂获批,彰显了分子科学在推动分子医学发展中的重要作用。

我们的团队在疫情初始,整合优势力量开展家庭简易式新型冠状病毒快速检测试剂盒的研发。该项目是全国 300 多个申报项目中仅有的 2 个获批推荐进入国务院应急审批通道的核酸现场快速检测项目之一,是国内首个获批的新型冠状病毒快速检测 POCT 产品。便携式现场快速核酸检测技术,不依赖 P2 实验室,从样本进到结果出,只需 40min,目前已在我国近百家机构以及十余个国家推广应用,大幅度节约了人力物力和时间成本。

与此同时,新冠病毒感染分子机制的研究为药物的研发和筛选提供了理论基础,为疫苗的研发提供重要保障。已有相关文献表明根据新冠病毒感染宿主细胞的分子机制^[4],针对性进行药物设计和方案筛选,可有效缩短药物研发周期。根据新冠病毒功

能蛋白酶的晶体结构,结合计算机辅助设计,可实现药物抑制剂的快速研发^[5]。

2.2 分子影像诊疗探针开发中的分子科学

分子影像作为分子医学的重要应用领域之一,自 21 世纪初被提出以来迅速被应用到生物医学的各种研究领域。它通过特异性监测疾病相关分子标志物的表达变化,为疾病早期诊断、干预与预防提供了重要支撑。然而,现有成像探针难以实现在体高灵敏、特异性的分子识别,极大地制约了分子影像在临床诊疗中的广泛应用。因此,发展高性能的靶向分子影像探针具有重要意义。

近年来,利用靶向分子介导核素偶联的分子影像诊疗探针相继面世。该类探针能够特异性地与肿瘤标志物结合,通过核医学成像实现对肿瘤组织高表达生物标志物的分子成像,提供肿瘤组织完整的分子诊断信息,有效避免了病理切片免疫组化检查时可能存在的诊断信息不全等问题。此外,将治疗型核素如 ^{131}I 、 ^{177}Lu 等与分子探针结合^[6-7],构建靶向放射性治疗探针能够有效降低目前放疗过程中对正常器官及组织的损伤,近距离精准杀伤病变肿瘤细胞和组织。

然而,传统采用的抗体核素偶联探针因受抗体自身性质制约(如制备周期长、分子量大、循环时间长、随机标记、化学稳定性差),只能选用某些长半衰期核素进行标记,导致患者顺应性低,临床应用受限。核酸适体是通过人工筛选技术获得、能够特异性与细胞靶分子结合的高度结构化的 DNA 或 RNA 分子,被称为“化学家的抗体”。核酸适体具有制备简单、分子量小、体内循环时间短、药代学易优化、化学稳定性好等优势^[8-11]。因而,相较于抗体偶联核素探针,核酸适体偶联核素探针可以广泛适用于短半衰期的核素,提高患者的顺应性和普适性,并可根据实际需要个性化定制分子核素探针,在肿瘤影像诊疗领域有广阔的应用前景。

针对上述挑战,本研究团队的一项核酸适体—核素探针用于分子影像诊疗的临床研究正在上海交通大学医学院附属仁济医院开展。我们在前期基于荷瘤鼠中对肿瘤的特异靶向显像的基础上,完成了在大动物内的生物分布实验、毒理实验,证明了该探针的生物安全性。除此之外,我们完成了符合 GMP 标准的探针合成制备及表征,获批医院伦理。我们已在 3 例患者中完成了核酸适体—核素探针的人体

药代学成像,受试者体征一切良好,证明了核酸适体—核素偶联分子影像探针的人体安全性及用于临床的可能性。

分子医学是推动生命科学进步和生物医药产业发展的有力武器。未来,分子医学的发展首先依赖医学自身的发展,同时还有赖于生物学、化学、计算机等学科的进步以及相关研究方法、实验手段的不断升级。分子医学的快速发展必将极大促进人类在发现重大疾病的个体特异性分子基础研究,设计诊断治疗方案、治疗药物等方面的发展,助力“健康中国”战略的全面推进。

参考文献:

- [1] 习近平.决胜全面建成小康社会 夺取新时代中国特色社会主义伟大胜利——在中国共产党第十九次全国代表大会上的报告[R].北京:人民出版社,2017.
Xi JP. Secure a decisive victory in building a moderately prosperous society in all respects and strive for the great success of socialism with Chinese characteristics for a new era—Report to the 19th National Congress of the Communist Party of China[R]. Beijing: People's Publishing House, 2017.
- [2] Ai T, Yang ZL, Hou HY, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases [J]. Radiol, 2020, 296(2): E32–E40.
- [3] 张明强, 王小辉, 安宇林, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎早期临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 215–218.
Zhang MQ, Wang XH, An YL, et al. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43(3): 215–218.
- [4] Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 [J]. Cell, 2020, 184(4): 894–904.
- [5] Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors[J]. Science, 2020, 368(6489): 409–412.
- [6] Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: comparison with [111In-DTPA0] octreotide in patients [J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(9): 1319–1325.
- [7] Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma [J]. N Engl J Med, 2005, 352(5): 441–449.
- [8] Tan W, Donovan MJ, Jiang J. Aptamers from cell-based selection for bioanalytical applications[J]. Chem Rev, 2013, 113(4): 2842–2862.
- [9] Peng T, Deng Z, He J, et al. Functional nucleic acids for cancer theranostics[J]. Coordin Chem Rev, 2020, 403: 213080.
- [10] Zhang L, Wan S, Jiang Y, et al. Molecular elucidation of disease biomarkers at the interface of chemistry and biology[J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(7): 2532–2540.
- [11] Yang Q, Deng Z, Wang D, et al. Conjugating aptamer and mitomycin C with reductant-responsive linker leading to synergistically enhanced anticancer effect[J]. J Am Chem Soc, 2020, 142(5): 2532–2540.