

注射一次预防半年，艾滋病预防新药获批

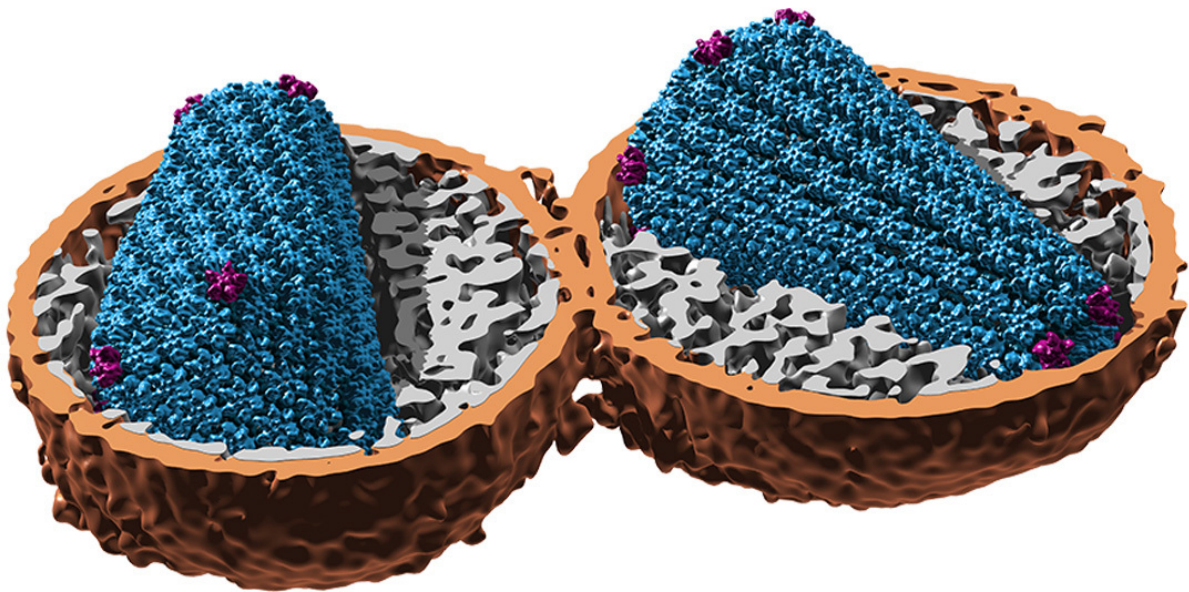
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/33969.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

注射一次预防半年，艾滋病预防新药获批

。近日，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了一种预防艾滋病毒（HIV）感染的抗逆转录病毒药物来那卡帕韦（lenacapavir），该药只需一次腹部注射即可提供长达6个月的防护。全球卫生官员认为，这种药物可能有助于遏制全球HIV感染浪潮——目前全球每年新增病例仍超100万例。



来那卡帕韦通过破坏形成包裹病毒基因外壳（称为衣壳）的蛋白质（蓝色和紫色）来预防HIV感染。图片来源：JOHN BRIGGS

？

该药获批也为美国吉利德科学公司（以下简称吉利德）长达20年的曲折研发之旅画上句号。据《科学》报道，来那卡帕韦靶向阻断了一种HIV蛋白，而科学家最初认为该蛋白并非合适的药物靶点。“这个项目多次险些夭折。”吉利德研发团队的病毒学家Stephen Yant说。

该项目之所以难以终止，是因为研发团队离成功始终差“一原子之遥”。最终，看似是该药物致命弱点的特性——不溶性，却使其成为理想的暴露前预防（PrEP）形式。

研究人员称，由于该药物在体内可停留数月之久，相比市面上已有的每日PrEP药片方案，它可能对全球疫情产生更大影响，尤其是对撒哈拉以南非洲的少女和年轻女性而言——由于各种社会和文化原因，她们难以坚持每日服药。

当来那卡帕韦启动研发时，吉利德已成功开发了其他几种HIV药物。2001年，该公司推出替诺福韦（tenofovir），它能抑制HIV的一种“逆转录”酶。2003年，吉利德恩曲他滨（emtricitabine）获批，其靶向同一种酶。这两种药物的组合特鲁瓦达（Truvada）成为国际畅销药。

但这类酶抑制剂仍存在弊端。患者往往需每日服用多片药物，且副作用会损害肝脏、骨骼和脂肪代谢。“于是我们开始思考，不妨审视HIV的整个复制周期，看看哪些薄弱环节可以用小分子干扰。”吉利德的病毒学家Tom á? Cihl á?回忆说。

他们选择的靶点是一种名为衣壳的蛋白。酶具有“活性位点”，既能结合其他分子又能触发化学反应的区域，这使其成为药物研发人员青睐的靶点。但衣壳并非酶，而是一种结构蛋白，其形成保护病毒RNA的外壳，但它缺乏明确的可靶向位点。

2006年5月，Cihl á?组建团队开始寻找靶向衣壳的药物。他们筛选了100万种小分子干扰该过程的能力，发现约1000个有希望的候选分子。但所有候选分子都存在效力、稳定性或可能被人体分解方式的问题。

随后，在2010年1月一场HIV会议上，Cihl á?看到美国范德堡大学的病毒学家Christopher Aiken及辉瑞团队的一张海报中描述了一种新发现的衣壳抑制剂PF74。研究表明，PF74通过多种方式干扰HIV的早期生命周期。这让Cihl á?看到了新线索。

吉利德团队制作了晶体结构，使其能观察该分子如何与衣壳蛋白结合，这为研究人员提供了改进PF74的路线图。“我们制作了约50种类似物，使其效力提升了约50倍。”Yant回忆说。在接下来6年里，吉利德团队又创造了4000种化合物，最终选定了一种名为GS-6207的化合物，它既极其高效又稳定。

由于GS-6207不易溶于水，由其制成的口服药片会穿过肠道而不被吸收，但这种糟糕的溶解性可能赋予它持久效力。为验证这一点，Cihl á?团队将药物溶解在聚乙二醇和水的混合物中，并注射到大鼠皮下。注射在皮下形成药物储库，缓慢释放药物，使血液中药浓度保持高水平至少12周。这一数据令人震惊，也再次拯救了该项目。吉利德的化学家进一步调整药物，使其溶解性更低。

2018年，该公司开始在健康志愿者和HIV感染者中开展临床试验，以确定合适剂量并确保该药物的安全性。

按完全抑制病毒复制所需剂量衡量，来那卡帕韦的效力至少是现有最佳抗逆转录病毒药物的10倍。由于来那卡帕韦的显著效力，2024年，有两项试验均提前终止：一项研究显示其预防HIV感染的有效率为96%，另一项为100%。“结果令人惊叹。”帮助开展这两项试验的南非开普敦大学的传染病专家Linda Gail-Bekker说，这些研究成为FDA批准的依据。

作者：李惠钰 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发