



背景介绍

药物的研制过程始于识别药物所针对的靶向目标，通常是一种与某疾病或其病症相联系的蛋白质。虽然发现新的靶蛋白只是万里长征第一步，但却极其重要。一旦药物研发者们掌握了这样的蛋白质，他们会试着去创造一种化学分子，使其能够精确作用于这种蛋白质，而非它类。

尽管研发者能研制出精确作用于靶蛋白的有效药物，但是由于这种蛋白质往往也会在多种组织和细胞群中出现，而不是只出现在与疾病相关联的细胞群内，因此很少有药物能同时做到精确治疗疾病，功效显著并且极少有副作用。

靶蛋白在人体中的确切表达位置至关重要。它们越是专一地表达于某一种与疾病相关的细胞中，药物越能有效地对它们发挥作用，服药病人的安全性也就越高。

Envoy 的使命就是通过推出作用于专一表达于致病细胞群的目标蛋白的新药，从而改变药物的研发方式。我们希望给患者提供的药物既能有效治愈疾病，又罕有副作用。

我们相信 Envoy 可以完成这项使命，这主要利益于我们的创立者在纽约洛克菲勒大学 (Rockefeller University) 的科学团队所发明的一项强大的“bacTRAP”技术，而这种技术现为我们独家拥有。简单来说，bacTRAP 技术使我们能够实现对任意一种蛋白质在任一特定细胞内表达的体内检测。

我们专注于研究新的治疗方法，用来治愈神经和精神类的疾病。这是因为我们的技术在用于若干种类细胞混合在一起的脑部时，会更加有效。不同种类的神经元细胞的混合，使得之前基于细胞分离的对于蛋白质在单一种类细胞里的表达的分析方法变得不切实际。除此之外，由于大脑具有互联性，即便能将不同种类的细胞进行分离，但从周围组织提取细胞时所产生的压力也会使得蛋白质属性发生改变。相反，Envoy 使用的 bacTRAP 方法并不需要分离细胞，从而保证了蛋白质在专一细胞内表达的高敏感性及高可重复性的观察及描述。

2009 年，Envoy 为一支出色的团队所创立，并获得一家顶级风险投资公司和两家大型跨国制药企业的资金支持。Envoy 致力于运用 bacTRAP 技术研发新药以对付疑难杂症。自建立起，公司相继聘用了一大批科学家和商业专业人士，与两家制药企业建立起合作伙伴关系，并与斯克瑞普斯研究所 (Scripps Research Institute) 建立了战略合作关系，这些都加快了 Envoy 的发展进展。

领导层和资金支持

Envoy 起步于 2009 年。我们的创立者包括了诺贝尔奖获得者保罗·格林加德博士 (Paul Greengard, Ph.D.)，美国国家科学院院士兼拉斯克奖 (Lasker Award) 获得者医学博士杰弗里·弗里德曼 (Jeffrey Friedman, M.D., Ph.D.)，霍华德·休斯医学研究院研究员纳撒尼尔·海因茨博士 (Howard Hughes Medical Institute Investigator Nathaniel Heintz, Ph.D.) 和首席执行官布莱德·马格斯 (Brad Margus)。

这些来自学术界的共同建立者将其丰富的学科专业知识带到 Envoy。这些经验与技术包括了对脑细胞的生物化学调节，神经递质受体及利用同源重组和转基因技术构造细菌人工染色体制剂等，而所有的经验和技能都对 Envoy 的研究起着极其关键的作用。除了开发 Envoy 的 bacTRAP 技术，纳撒尼尔·海因茨(Nathaniel Heintz)还建立了基于公共基金支持的 GENSAT 数据库，这个数据库里包含了超过 12,000 系转基因小鼠，每一系都展示了一个特定基因在脑部细胞里的表达。Envoy 的第四位共同创立者布莱德·马格斯(Brad Margus)曾是 Perlegen Sciences 的首席执行官兼共同创立者；他同时也是多个研究机构审查委员会的成员，并服务于多个美国国立卫生研究院下属的顾问委员会和其它一些营利性或非营利性的机构。

主管药物研发的史蒂芬·希区考克博士(Stephen Hitchcock, Ph.D.)有着 17 年带领科学团队研制药物的经验。他所带领的团队曾成功发现多种针对复杂脑部靶蛋白的候选药物。他有着丰富的管理和外包服务的经验，并曾在大型生物制药公司礼来(Eli Lilly)和安美进(Amgen)中担任高级领导职务。作为一个在血脑屏障渗透和小分子进入大脑领域被广泛认可的专家，希区考克博士能够在如下领域带来丰富的经验：优化初筛化合物使其成为具有临床价值的分子；构建药效动力学和药代动力学关系；在临床前药物研究过程中运用受体占用和转化生物标记物技术。

除了布莱德·马格斯(Brad Margus)以外，Envoy 的董事会成员还包括了前参议员比尔·布拉德利(Bill Bradley)，哈佛大学医学博士梅森·弗里曼(Mason Freeman, M.D.)和 5AM 风险投资公司的约翰·迪克曼博士(John Diekman, Ph.D.)。Envoy 的科学顾问委员会成员包括了帕特里克·格里芬博士(Patrick Griffin, Ph.D.)，马克·盖洛普博士(Mark Gallop, Ph.D.)，菲利普·洛格拉索博士(Philip LoGrasso, Ph.D.)，尤金·约翰逊博士(Eugene Johnson, Ph.D.)，米利安·黑曼博士(Myriam Heiman, Ph.D.)和斯科特·比勒博士(Scott Biller Ph.D.)。比勒博士至今仍领导着诺华(Novartis)的全球探索化学部门。

2009 年 10 月 Envoy 在首轮融资过程中，从 5AM 风险投资公司，武田制药(Takeda)和罗氏(Roche)等药企的投资部门共筹得 800 万美元的风投资本。在随后第一年的运营过程中，Envoy 与默克(Merck)和罗氏(Roche)分别就糖尿病/肥胖症以及精神分裂症药物的研发达成了合作，Envoy 为合作项目提供了自行研制的独特方法。除了数量可观的先期到付保证金，这些合作同时也提供了不摊薄股权的正现金流的研究经费，并有望在研究取得实质性进展的时点获得可观的收益及后续合作机遇。

2010 年末，Envoy 获得了由美国卫生及公共服务部授予的三项“合格治疗方案研发计划”项目基金。我们计划与更多的药企合作，并争取获得更多项目基金支持，来同时推进我们的合作及自主药物研发项目的发展。

商业模式

目前，Envoy 的商业模式有三大支柱：第一，利用我们的 bacTRAP 技术描述具有医学意义的细胞种类，并识别专一表达的药物目标蛋白质；第二，研发能作用于选定的几种目标蛋白的新药；第三，与国际大型药企建立合作进行专注于药物目标蛋白识别的研究，以给公司带来现金流入。

当 Envoy 内部的药物研究项目能够推出一系列合成物，并能在动物模型里取得临床前意义的验证，然后我们预期 Envoy 的商业模式能够搭建起第四根支柱，即将我们的一部分合成物授权给国际大型药企进行下一步的研发及商业化。

重要成就

Envoy 已经发现了大量高选择性的目标蛋白质，它们分别和多种疾病相关，包括焦虑症，精神分裂症，老年痴呆症，抑郁症，疼痛，帕金森症，上瘾以及睡眠障碍。从这些目标蛋白质中，Envoy 筛选出了小部分在实验鼠和人类之间有着较高同源性的新奇蛋白。

我们正在开发筛选分析方法，着手从事化合物的高通量筛选，以确定先导化合物，并运用药物化学和生物学知识对它们进行优化。我们预期在下一轮融资之前，能找到至少一种在动物模型里表现出临床前意义的化合物。

从创立之初，Envoy 就通过限制增加长期固定成本，来着重保持其在战略和运营上的灵活性。这样的战略保证了我们所获得的投资，被最大程度用于药物开发和科研上。Envoy 在佛罗里达州朱皮特(Jupiter, Florida)的总部有着一支由出色的生物学家和药物化学家组成的核心研发团队，但我们最小化了招聘全职员工的数量，并在很大的程度上依赖于外部的合作者和顾问们。此外，Envoy 对于非关键部分的研发还较多的利用了外部的研究服务。

BACTRAP 技术

Envoy 的技术充分利用了细胞产生蛋白质的过程。当一个细胞按其基因复制了一份信使核糖核酸(Messenger RNA, mRNA)，这个信使核糖核酸就会从细胞核转移到位于细胞质中的蛋白质合成核糖体内。核糖体接着依照信使核糖核酸的基因序列把氨基酸合成为蛋白质。Envoy 的技术非常巧妙地标记出某一种细胞内可被核糖体中解读的信使核糖核酸，以便其能与其种类细胞内的信使核糖核酸被分开量化分析。

我们的专利方法使用了若干不同的技术。首先，我们的方法使用了细菌人造染色体(BACs)，目的就是将被特别标记的大尺寸的脱氧核糖核酸(DNA)注入细胞中。其次，我们利用了细胞中含有这些 DNA 结构的转基因小鼠，以便于我们能利用亲和纯化的方法，从特定种类的细胞中追踪信使核糖核酸。每一群小鼠都含有一种仅在被研究的细胞种类的核糖体中存在、并被标记的蛋白质。这种标记使得我们能够忽略其它种类细胞的影响，从而只分离出被某一细胞内核糖体解读的信使核糖核酸。

最终，通过借助序列和微阵列等基因分析平台，我们能分析出这个信使核糖核酸(Messenger RNA)并确认出在该种特定细胞内所有被表达的基因，然后再量化推算在那种细胞中，有多少从该基因复制出的信使核糖核酸被最终转录成蛋白质。

Envoy 的方法曾在两篇由公司的两位共同创立者—诺贝尔奖获得者保罗·格林加德博士(Paul Greengard, Ph.D.)和纳撒尼尔·海因茨博士(Nathaniel Heintz, Ph.D.)共同撰写的学术论文中得到描述，这些论文被刊登在 2008 年 11 月出版的《细胞》杂志上。

特别需要提出的是，尽管 Envoy 现阶段的研究专注于影响大脑活动的疾病，但我们也已证明 bacTRAP 技术也更广泛的适用于人体的其它组织。此外，除了描述基因的基准表达水平，bacTRAP 也具有很强的能力去识别被药物、自然环境和基因操作所造成的基因表达的变化。

BACTRAP 技术的应用实例

非专一表达的药物靶蛋白所造成的极大弊端可在两种与多巴胺通路障碍有关的疾病中充分表现出来，一种是帕金森症，另外一种精神分裂症。

对于帕金森综合症，一种名叫左旋多巴(levodopa)的药物可通过刺激一小部分位于大脑纹状体的多巴胺 D2 受体表达神经元，来实现显著药效。但因为其对纹状体及脑内其它位置多巴胺受体家族的其它类型受体的刺激，左旋多巴(levodopa)也能造成诸如行动异常，幻觉等副作用，这些都大大的限制了左旋多巴(levodopa)的使用。

Envoy 的 bacTRAP 技术使得我们识别出了一种仅在 D2 受体表达神经元中表达出的靶蛋白。我们已经筛选了超过 62,000 种化合物，并找到了一些能够作用于这种靶蛋白的有机分子。我们的化学家们正致力于提高其中几种候选化合物的效力，这些化合物很快将在动物模型中进行实验，以便证实它们的稳定性和进入大脑的可行性。我们相信在这些实验化合物中，至少有一种有可能具备左旋多巴(levodopa)一样的强大药效，同时又没有副作用。

在治疗精神分裂症药物中，现有的安定药物具有各自复杂的药理学原理，但却都显现出阻抗 D2 受体的共同特性。因为 D2 受体在多种通路的神经元细胞中都有表达，在服药之后往往会造成一些广泛的副作用，包括重复不自主运动(迟发性运动障碍)，不育症和高泌乳素血症诱发的勃起功能障碍。Envoy 利用 bacTRAP 技术，寻找并改进那些作用于广泛表达的蛋白的药物，寻找更专一性的药物靶向，并研发能够专门作用于这些靶蛋白的新药。

与斯克瑞普斯研究所(SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE)的紧密关系

Envoy 的运营地址与斯克瑞普斯研究所(Scripps Research Institute)在佛罗里达新建的分所相邻。在这个研究所中，来自世界各地的数百名科学家和学术精英从事着生物学的相关研究。

Envoy 与该研究所已经建立了战略合作伙伴关系。Scripps 的科学家们利用高通量的自动系统以及庞大的化合物数据库来筛选上万种化合物，从而找到能够抑制或者激活 Envoy 的科学家们识别出的靶蛋白的化学分子。

三位来自斯克瑞普斯研究所(Scripps Research Institute)的高级研究者带薪挂职成为 Envoy 的顾问，Envoy 的史蒂芬·希区考克(Stephen Hitchcock)博士也在研究所中担任兼职教员。这个深入的联系使得 Envoy 能够有效利用研究所的有益经验，并在避免大量资本支出和建设同等品质实验设施所需的长时间工期的情况下，进一步探索潜在的治疗性化合物。

总结

Envoy 的这项 bacTRAP 技术创造了一个史无前例的研究方法，使人们能够深入了解蛋白质在体内任意细胞组织的表达方式。在拥有了这一强大的科研工具，神经系统科学的专长和一个高效的管理团队后，Envoy 已经发展出了一系列具有高度专一性的药物靶向。针对首个靶蛋白的高通量的化合物筛选已经完成，随后针对几个新靶蛋白的筛选也已经列入具体的实验计划。与此同，为了建立能够高效和高选择地调节靶蛋白的化合物体系，Envoy 已经开始从事药物化学方面的工作。

从 Envoy 创建第一年就与全球大型药企建立合作的事实，外加风险投资公司和两家全球药企给予的大量资金支持层面来看，多方已经对 Envoy 独树一帜的科研能力产生了浓厚兴趣。