

医药魔方专栏 | 牟晓盾：碱基编辑疗法，有望开启疾病治疗新篇章

医药魔方 Pro 2023/1/11

03 期

嘉宾：正序生物 首席执行官 牟晓盾博士

赛道：基因编辑/碱基编辑疗法



牟晓盾博士获美国伦斯勒理工大学化学生物学博士学位，复旦大学学士学位。拥有近 20 年的国际工业界经验，曾带领团队建立生物药的工艺开发、生产和全球 IND/BLA 申报平台，覆盖 mAb, ADC, pDNA, viral vectors, mRNA, VLP 等多种药物分子。在肿瘤免疫和感染性疾病治疗领域有深入 CMC 研发和生产质控经验。在基因和细胞治疗和罕见病领域亦有快速临床推进的经验。曾在药明生物担任副总裁和分公司负责人、在默沙东和辉瑞担任项目和研发团队负责人。

01、回望 2022

基因编辑技术作为 21 世纪生命科学领域最重要的技术之一，正在逐渐显示它的应用潜能和蓬勃的发展力。数据显示，2022 年全球基因组编辑市场规模预计达到 43 亿美元，到 2027 年全球基因组编辑市场规模预计将达到 128 亿美元。在 2022-2027 年内，全球基因组编辑市场年均复合增长率将会达到 24.7%。

在众多基因编辑技术当中，碱基编辑技术由于其从源头上更安全高效的优点，受到越来越多人的关注。碱基编辑疗法的赛道正在不断扩大，它所涉及的领域不仅有遗传性疾病还有非遗传性疾病，不仅有罕见病还有常见病，具体包括遗传性疾病、肿瘤、代谢性疾病、感染性疾病等。

▪ 印象深刻的大事记

2022 年碱基编辑疗法领域有许多里程碑的突破。**在转化方面**，2022 年碱基编辑技术已经陆续在白血病、镰状细胞病、 β -地中海贫血，以及家族遗传高胆固醇血症等多个适应症中开始了临床实验。碱基编辑技术于 2016 年提出，至今发展了 6 年时间就已经进入了人体治疗，这是非常激动人心的突破性进展。**在专利方面**，正序生物在 2022 年 7 月拿到了中国自研碱基编辑技术的第一个海外专利，在竞争日益激烈的基因编辑疗法赛道中，这将有助于我们未来管线顺利出海。**在政策方面**，2022 年 5 月国家发改委发布了《“十四五”生物经济发展规划》，明确表示，将推动基因组编辑等先进技术与生物药研发融合作为培育生物经济支柱产业的重要部署之一。这表明国家推动细胞治疗与基因

治疗产品的技术创新与产业化进程的力度和决心。

▪ 正序生物 2022 里程碑

正序生物在 2022 年年初完成了关键性的转变，我们建立了靶点筛选，Pre-IND 和符合国际药监标准的 CMC 平台，将原创性**变形式碱基编辑技术 (tBE)** 从实验台快速推进到临床应用。我们成功地以成熟的分子类型和 CMC 工艺构建和表达了我们原创的 tBE 碱基编辑器，通过体外细胞编辑和体内递送 (LNP 和 AAV) 方式均已经开展动物研究，且得到了安全性和有效性验证，完成了碱基编辑技术临床转化的关键步骤。**第一条管线将于 2023 年正式进入 IND 阶段。**

同时，**tBE 在更广泛的疾病领域展示了其强大的潜力。**这些疾病领域包括罕见病、T 细胞工程改造、传染性疾病和免疫肿瘤领域等。tBE 技术针对潜在的靶点都展示出高水平的编辑效率，没有产生任何脱靶现象。目前，我们已经申请了这些疾病相关的靶点专利，未来我们将逐步开展这些治疗领域的临床应用。

此外，我们在 2022 年 7 月拿到了中国自研碱基编辑技术的第一个海外专利，这将解决国内企业基因编辑类产品在海外上市遭遇的卡脖子问题，为我们的新药上市奠定专利基础。我们一直都非常重视自主研发技术在海内外的专利布局。正序生物的 5 大系列碱基编辑系统的相关专利中，已经有四项分别得到了中国和美国以及全球 15 个国家和地区的正式授权。这将为我们下一步的管线布局铺平道路，并让我们在全球碱基编辑领域占有专利上的领先优势。

02、挑战与机遇

基因编辑技术从早期的 ZFNs (zinc-finger nucleases)、TALENs (transcription activator-like effector nucleases), 发展到广泛应用的 CRISPR/Cas9 技术, 以及目前较为前沿的 BE (base editing)、PE (prime editing) 技术, 编辑效率和安全性不断提高, 应用领域也不断扩展, **未来需要突破的方向包括降低脱靶活性、扩展靶向范围、提升体内编辑和递送效率。**对于临床应用, 安全性是最大的考量标准。其次, 作为一项创新药, 基因编辑疗法的有效性和递送效率也是核心关键点。

• tBE 的三大优势

正序生物拥有全球原创性的碱基编辑底层技术平台, 所开创的变形式碱基编辑器 tBE 在防脱靶性、编辑效率和递送效率上表现都非常优异。它巧妙地设计了一把“锁”, 这把“锁”是一种脱氧胞苷脱氨酶抑制剂 (deoxycytidine deaminase inhibitor)。当 tBE 处于任何可能脱靶的位点时, 它将保持“锁定”的状态, deaminase 不会进行编辑。只有在靶向位点上, 一个拆分的 TEV 蛋白酶才会将 inhibitor 切除, 而产生靶向编辑。tBE 具有极为安全的防脱靶保证。其次, tBE 还具有灵活的“变形金刚式”多元件组合方法, 可以满足 AAV、mRNA/LNP, 等多种体内递送方式, 大大提高了其体内靶向位点的编辑效率。tBE 是目前已开发的胞嘧啶碱基编辑器中消除脱靶突变和实现靶向编辑综合能力最好的碱基编辑器。临床应用中, tBE 已经在动物体内展现了多个可成药靶点的高效编辑, 同时保证无脱靶的安全性。

03、展望未来

往未来看，在基因编辑/碱基编辑领域一定有越来越多的创新药物走进临床，正序生物的第一条管线也将在 2023 年中旬进行 IND 申请阶段，在 2023 年年底进行人体试验，我们十分荣幸能够参与并见证这一前沿技术对人类医疗发展带来变革式突破。

随着时间的推移，我们也相信基因编辑/碱基编辑疗法会发展得越来越成熟，国家监管机构、医生以及患者，对基因编辑/碱基编辑疗法会有更加全面的认知，包括药物的作用原理，药物的治疗效果以及安全性等等，更能接受这项创新疗法。

- **3-5 年后，期待迎来第一款上市碱基编辑药物**

正序生物的初心是基于世界先进的碱基编辑技术研发出真正治愈目前医疗水平无法治疗的患者的创新疗法。未来 3-5 年，**在项目研发方面**，我们期待，正序生物能够带来第一例上市的碱基编辑药物，治愈一些目前还没有找到解决方案的遗传性疾病和罕见病，为这些疾病的患者带来希望；此外，我们针对非遗传性疾病、常见病的管线通过细胞编辑和直接注射两种给药途径也将陆续进入 IND 申请阶段，惠及更广大的社会人群，造福人类健康。

在对外合作方面，正序生物拥有多种自主知识产权的碱基编辑器，靶点筛选和快速推进管线的 CMC 研发生产平台，我们希望与更多合作伙伴共享碱基编辑技术。针对正序生物尚未涉及的靶点和疾病领域，我们可以助力合作伙伴

开发新管线，更迭现有管线。对于正序生物已经布局的 pre-IND 和 IND 管线，我们希望联合合作方在更广泛的国家和地区同时推进管线的临床和上市。正序生物针对不同的疾病类型开发了很多新药物靶点并且申请了专利，比如血液类疾病、肿瘤免疫、传染病和代谢类疾病，所涉及患者从几百万人的规模到了上亿人的规模。未来我们希望能从各个不同的治疗领域与各类创新药企业合作，让创新型碱基编辑疗法得到更广泛的应用。

-完-

欲了解更多信息，请登录**正序生物官网**：

www.correctsequence.com

联系我们：

投资合作：IR@correctsequence.com

商务合作：BD@correctsequence.com

媒体垂询：PR@correctsequence.com



Website



WeChat