

## 专访正序生物 | 开发 5 大系列碱基编辑系统，已布局

### 近 10 条管线，首个项目预计明年申报 IND

生辉 2022/8/1

近日，基因编辑疗法初创公司正序生物宣布，其自主研发的变形式碱基编辑系统 tBE (transformer Base Editor) 正式获得美国专利商标局的专利授权，并成为中国首个获得海外专利授权的自研碱基编辑工具。

根据官方介绍，tBE 是一种新型的碱基编辑工具，该系统在现有碱基编辑系统上融合表达了一种脱氧胞苷脱氨酶抑制剂 (deoxycytidine deaminase inhibitor, dCDI) 和一个拆分的 TEV 蛋白酶。这一设计使 tBE 的所有元件能够在靶向位点处组合，进而切除 dCDI 并获得编辑活性。tBE 由正序生物科学创始团队开发，该公司已从上海科技大学获得 tBE 的全球独家许可。

此前，该公司已从上海科技大学获得增强型碱基编辑器 (enhanced base editor, eBE) 的独家许可，eBE 是首个在中国获得专利授权的碱基编辑器。

借此机会，生辉采访了正序生物首席执行官牟晓盾博士，她向生辉介绍了本次 tBE 在海外获得专利授权的意义以及正序生物当前的研发布局。



图|牟晓盾博士 (来源: 受访者提供)

“本次 tBE 成为中国首个获得海外专利授权的自研碱基编辑工具，**不仅填补了国内碱基编辑公司在海外市场的专利空白，也对公司未来的全球布局具有重要意义。**”牟晓盾博士说。

牟晓盾博士于 2021 年底正式加入正序生物并担任首席执行官，她本科毕业于复旦大学化学系，后在美国伦斯勒理工大学获得化学生物学博士学位。牟晓盾博士在生物制药领域拥有 20 年研发和管理经验，曾历任辉瑞（美国）生物治疗业务部高级科学家和生物分析项目负责人，默沙东（美国）生物工艺开发部首席科学家，并负责全球首例抗 PD-1 抗体生物药 Keytruda 的工艺优化工作。她还在药明生物担任工艺开发及生产部门副总裁以及杭州基地总负责人，从零开始搭建微生物发酵和病毒产品研发生产的一体化平台，达到将近 1000 人规模的综合性团队。

正序生物由上海科技大学孵化，坐落于张江科学城，拥有多个碱基编辑系统底层平台专利。该公司正在针对遗传疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病开发碱基编辑疗法，其中针对  $\beta$  型地中海贫血症管线进展最快。成立至今，正序生物累计筹集资金超 3 亿元，目前正在进行 B 轮融资。

## 开发 5 大系列碱基编辑系统，已开启全球化专利布局

2020 年 8 月，上海科技大学生命科学与技术学院陈佳教授、复旦大学生物医学研究院杨力教授、武汉大学医学研究院殷昊教授以及上海科技大学免疫化学研究所杨贝教授联合创办正序生物。他们计划推进碱基编辑领域取得的原创性科研成果实现产业化转化，开发碱基编辑药物。

该公司的科学创始人团队聚焦碱基编辑技术，他们认为这一技术可以完美避开 CRISPR/Cas9 的安全性问题，即在不产生 DNA 双链断裂的情况下实现对单个碱基的精准编辑修复，实现“化刀为笔”的精准修复。



(来源：Howard Hughes Medical Institute)

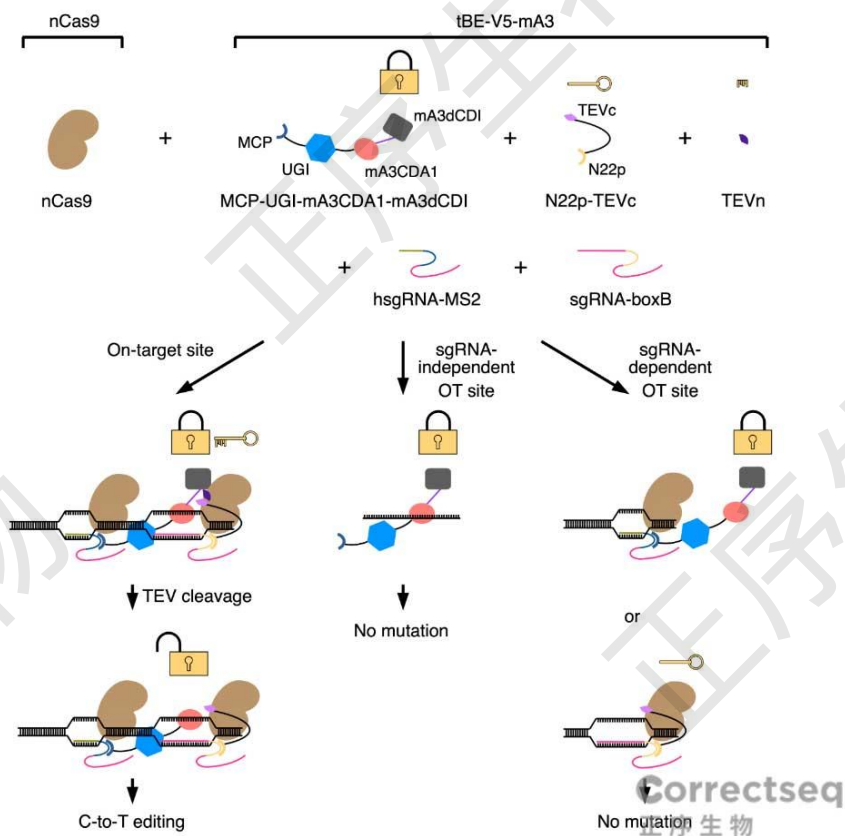
落地后的公司，则通过技术授权许可的方式引进相关碱基编辑底层技术。据牟晓盾博士介绍，正序生物现在共开发了 5 大系列碱基编辑系统，包括 eBE、dCpf1-BE、hA3A-BE、BEACON 以及 tBE。公司已经与上海科技大学就这些碱基编辑系统底层平台性自主专利签订了全球独家永久授权协议。

官方公开资料显示，eBE (*Cell Research*, 2017) 是公司创始人最早研发的碱基编辑工具，于 2017 年开发出来。据介绍，该系统的特点在于产生的副产物比较少，且随机性的核苷酸插入与缺失相对比较少，适合用于需要比较精准编辑的适应症；2018 年开发的 dCpf1-BE (*Nature Biotechnology*, 2018a) 适用在基因组中 AT 富集区域内有效开展碱基编辑；同年开发的 hA3A-BE (*Nature Biotechnology*, 2018b) 是一个通用型的碱基编辑器，适用范围非常广，在 GC 富集区域或高甲基化位点附近都可

以高效转换碱基；2020 年开发的 BEACON 碱基编辑器 (*Cell Reports*, 2020) 融合了 dCpf1-BE 和 hA3A-BE，碱基编辑效率高且不会激活 DNA 损伤响应信号通路或者 p53 通路，细胞安全性更高。

其中，上文提到获得美国专利授权的 tBE (*Nature Cell Biology*, 2021) 于 2021 年由科学创始团队开发。据悉，tBE 的开发与建立也得到了科技部对源头创新的支持。牟晓盾博士告诉生辉，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性能最好的碱基编辑器，精确性和安全性表现更佳。**tBE 设计巧妙且非常全面，并可以在 GC 富集区域和高甲基化位点进行编辑，解决碱基编辑工具可能存在的全基因组和全转录组脱靶问题。**

“这种“变形金刚式”多元件组合的方法还可以契合 AAV、mRNA/LNP 等多种体内递送方式，从而实现体内的高效递送。”牟晓盾博士说。



图|tBE 系统 (来源：正序生物)

牟晓盾博士还指出，从上海科技大学获得这些基因编辑系统的全球独家授权协议后，**正序生物也十分重视这些技术在全球的专利布局。**“基因编辑疗法在治疗人类疑难疾病方面具有巨大潜力，相应地，**底层平台型基因编辑技术专利具有巨大的商业价值。**对于国内的基因编辑公司而言，底层技术获得海外专利为公司未来进军全球市场打下了坚实的基础。”

公开资料显示，该公司科学创始人团队开发了 5 大系列碱基编辑系统，其中，7 项碱基编辑技术已提交 PCT 国际专利申请，覆盖了数十个国家和地区，有 3 项已申请中国专利，其中 2 项已获得中国专利授权。

“这些具有国际和国内自主知识产权的碱基编辑技术将为公司下一步的管线布局铺平道路，同时也让公司在国内碱基编辑领域处于领先地位。”牟晓盾博士对此信心满满。

## **已布局近 10 条在研管线，首条管线预计明年申报 IND**

据了解，正序生物是首个获得碱基编辑工具中国专利授权和海外专利授权的中国公司。上文提到的这些原创性碱基编辑技术正是正序生物开发碱基编辑疗法的底层核心技术。

牟晓盾博士坦言，这些底层核心技术使得公司具有持续的研发能力，能够长期开发和筛选针对多种遗传性疾病或罕见病的有效治疗靶点。她认为可探索这些工具在血液系统遗传病或者罕见病、眼科、肝脏代谢性遗传性疾病等的治疗潜力。

官网显示，该公司正在搭建基于 tBE 和其他碱基编辑系统的新药发现平台，且以该平台技术为基础已经针对**遗传疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病**等布局了近 10 条管线。同时，碱基编辑技术可与细胞和基因治疗、抗体和 ADC 等多种药物联用，有效控制免疫反应，提高和延长治疗效果。



图|正序生物在研管线 (来源: 正序生物)

其中，正序生物已针对  $\beta$  型地中海贫血症开发了基于 tBE 的创新型碱基编辑治疗方案。据牟晓盾博士介绍，相较于 Cas nuclease 的基因编辑疗法，基于 tBE 的治疗方法靶向编辑效率更高、治疗效果更好、细胞毒性更低以及脱靶率会更低。针对  $\beta$  型地中海贫血症的 tBE 碱基编辑疗法有潜力成为一款 BIC 的基因编辑疗法。

据悉，该公司目前正在全力推进这条管线进入临床试验阶段。“我们针对  $\beta$  型地中海贫血症的管线预计在 2023 年申报 IND，具体的开发规划会以实现这个目标来推进。”牟晓盾博士说。

牟晓盾博士告诉生辉，未来 3-5 年，正序生物前期将集中资源推进第一条管线进入临床试验阶段，同时我们将专注于新管线的筛选以及其他管线的推进。目前我们有近 10 条在研管线的布局，我们计划快速建立高效的申报体系和符合全球质量标准的质量体系，加快推进各条管线的 IND 申报工作。

此外，正序生物也在强化生产、运营等基础设施建设。该公司现已在上海、北京拥有三大运营中心，其中，研发中心和生产中心分别位于上海高等研究院和张江细胞产业园，临床注册和运营中心设立在北京华贸中心，还在以高标准建设 R&D 实验室、CMC 工艺开发实验室、cGMP 生产车间等。

参考链接：

1. <https://mp.weixin.qq.com/s/jwwJ0QhHLkAfxRI5H5Phrw>

2. <https://www.nature.com/articles/s41556-021-00671-4>  
3. <https://www.nature.com/articles/cr2017111>  
4. <https://www.nature.com/articles/nbt.4102>  
5. <https://www.nature.com/articles/nbt.4198>  
6. [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(20\)30700-2?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124720307002%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(20)30700-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124720307002%3Fshowall%3Dtrue)

(感谢生辉对正序生物的关注和报道)

欲了解更多信息，请登录**正序生物官网**：

[www.correctsequence.com](http://www.correctsequence.com)

**联系我们：**

投资合作：[IR@correctsequence.com](mailto:IR@correctsequence.com)

商务合作：[BD@correctsequence.com](mailto:BD@correctsequence.com)

媒体垂询：[PR@correctsequence.com](mailto:PR@correctsequence.com)



Website



WeChat