

亮点 | 正序生物创始人团队在 *Nature Cell Biology* 发表  
全新变形式碱基编辑系统 tBE 的创建与应用论文

正序生物 2021/5/10

2021年5月10日，国际知名学术期刊《自然-细胞生物学》在线发表了正序联合创始人团队合作开发的可在体内介导精准高效编辑并且在全基因组和全转录组范围内实现无脱靶效应的新型变形式碱基编辑器 tBE (transformer Base Editor) 的研究成果“Eliminating base-editor-induced genome-wide and transcriptome-wide off-target mutations”。



## Eliminating base-editor-induced genome-wide and transcriptome-wide off-target mutations

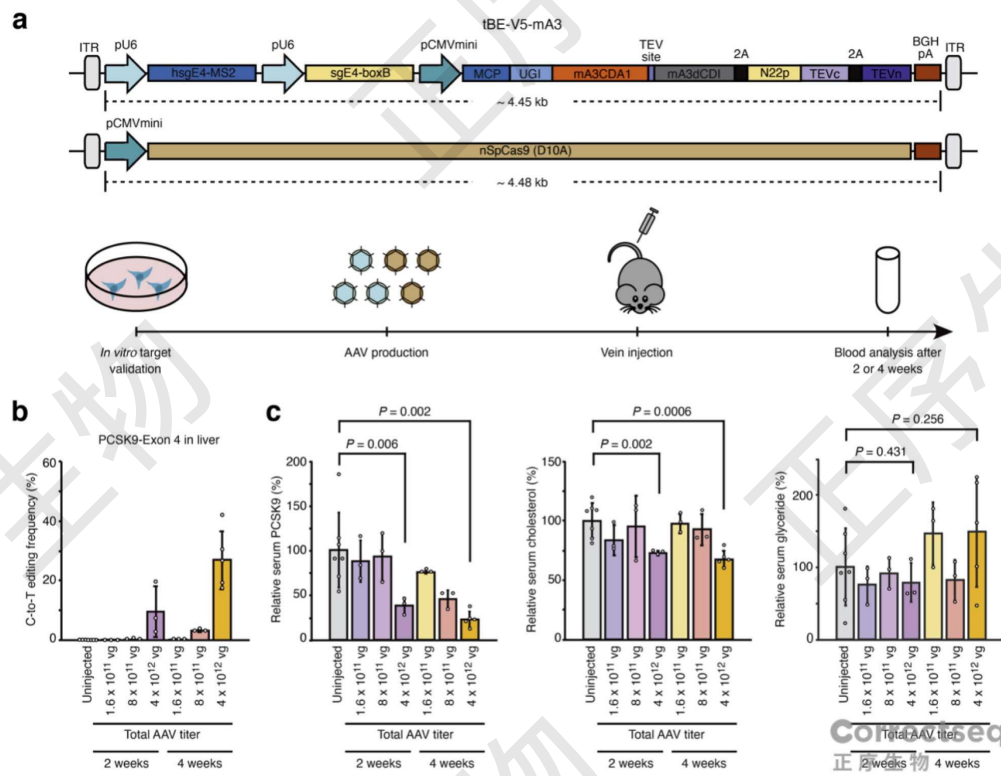
Lijie Wang<sup>1,2,3,4,10</sup>, Wei Xue<sup>5,10</sup>, Hongxia Zhang<sup>6,7,10</sup>, Runze Gao<sup>1,2,3,4,10</sup>, Houyuan Qiu<sup>6,8,10</sup>, Jia Wei<sup>5</sup>, Lina Zhou<sup>1,2,3,4</sup>, Yun-Ni Lei<sup>1,5</sup>, Xiaocheng Wu<sup>8</sup>, Xiao Li<sup>9</sup>, Chengfang Liu<sup>1,2,3,4</sup>, Jing Wu<sup>1,2</sup>, Qiubing Chen<sup>6,7</sup>, Hanhui Ma<sup>1,2</sup>, Xingxu Huang<sup>1,2,3</sup>, Cheguo Cai<sup>9</sup>, Ying Zhang<sup>8</sup>, Bei Yang<sup>1,10</sup>, Hao Yin<sup>6,7,10</sup>, Li Yang<sup>5</sup> and Jia Chen<sup>1,2,3</sup>

Correctseq  
正序生物

该项研究成果由正序生物联合创始人陈佳教授、杨力研究员、殷昊教授以及杨贝教授的科研团队合作完成，论文第一作者王丽洁博士已于近期全职加入正序生物。四位科学家在各自的研究领域为该研究成果的开发、改进、创新和应用提供了全方位的指导和建议，该研究成果的成功开发得益于正序生物科研团队独特的研发模式：“整合各自团队特有的专利和技

术优势，使其更好地契合公司的研发管线，同时公司的研究紧密结合各实验室的研究进展和成果，不断扩大技术优势，从而建立特有的治疗体系”。

该项研究首先发现了多种胞嘧啶脱氨酶抑制剂 (deoxycytidine deaminase inhibitor, dCDI)可以抑制胞嘧啶脱氨酶的活性从而大大降低碱基编辑器的编辑效率,而tBE在原有的碱基编辑系统上融合表达一个 dCDI 蛋白和一个拆分的 TEV 酶,并将拆分的 TEV 酶的 C 半端(TEVc)连接到 hsgRNA 和 sgRNA 形成的双定位系统上,TEV 酶的 N 半端(TEVn)游离表达,这样可以使 TEV 酶精确地在目标编辑区域靶向切割 dCDI,从而让 tBE 仅仅在靶标位置处恢复编辑活性而在脱靶位置处丧失编辑活性,进而使得碱基编辑器在目的序列处产生高效编辑而在全基因组和全转录组范围内不产生脱靶编辑。更为重要的是, tBE 系统可以通过双 AAV 载体高效地递送到小鼠体内,通过引入终止密码子抑制 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 蛋白表达,进而显著减少了小鼠血清中 PCSK9 的含量,降低总胆固醇 30%~40% (图一)。



图一：tBE 双 AAV 体内递送系统的构建和编辑效率

- (a) tBE 双 AAV 系统的构建示意图和主要的体内实验流程图。
- (b) 小鼠注射表达 tBE 的双 AAV 病毒载体的不同滴度梯度以及不同表达时间梯度时在体内介导的编辑效率。
- (c) 小鼠注射表达 tBE 的双 AAV 病毒载体的不同滴度梯度和不同表达时间梯度时, 血清中 PCSK9 蛋白表达水平和胆固醇及甘油三酯水平。

这一研究成果基因编辑治疗领域具有重大意义。首先, 碱基编辑器能否从科研转化为临床前疾病疗法的关键点是编辑器脱靶效应和效率, 此研究成果在小鼠体内成功实现靶位点的高效编辑并且没有检测到全基因组和全转录组的脱靶效应, 无疑给业界人士和患者带来一支强心剂。其次, 如何对基因编辑工具开展安全有效的体内递送是碱基编辑走向临床的另一个难点, tBE 系统的设计构型可以巧妙利用双 AAV 载体安全地递送到动物体内, 并实现了精准、高效的靶向编辑。PCSK9 的表达与低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 水平有关, 而 LDL 水平过高可能诱发血脂异常, 甚至可能产生脑血管疾病、冠心病和外周动脉疾病, 以及其并发症包括心肌梗死、缺血性心肌病、心脏性猝死等系列疾病, 严重影响心血管健康。目前这类患者只能通过改变生活方式和同时加用他汀类药物的方法进行治疗, 并选择性使用胆固醇吸收抑制剂依折麦布或 PCSK9 的抑制剂, 需要长期服药才能维持疗效。该研究成果通过靶向编辑 Pcsk9, 提前引入终止密码子降低 PCSK9 的表达, 成功降低小鼠体内的 LDL 的水平, 无疑为这类患者及相关病人带来了新的治疗希望, 理论上可以达到一次治疗, 终身治愈的效果。然而, 从理论科学研究到小鼠体内, 再到真正的造福于病患, 还有很多问题需要研究和解决。

正序生物是一家专注于运用新型碱基编辑系统等尖端基因编辑技术, 致力于生物科技创新和突破性疗法, 造福人类健康的高科技创新企业。正序生物紧紧依托科研团队的研究进展, 同时汇集了国内外顶尖大学、研究机构的科学研究型人才以及在国内知名药企拥有多年从

业经验的转化团队，致力创建国内顶尖、世界一流的基因编辑治疗平台，为解除遗传性疾病或罕见病患者的病痛以及人类健康事业而奋斗。

-完-

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