

化刀为笔，碱基编辑技术的中国突破

上海市生物医药产业促进中心 2023/3/1

编者按：

“申生万象”

上海生物医药产业面面观

满眼生机转化钧，天工人巧万象新。

生物医药行业的蓬勃发展离不开背后科技创新者与产业变革者的辛勤付出和努力。近年来，他们正以其创新的理念、技术、手段，为伴随人类历史进程的医疗健康行业注入盎然生机与活力。他们不但书写现在，也将改变未来，重塑国内生物医药的格局。

“申生万象”栏目应运而生，旨在挖掘、展示一批生物医药行业的变革新力量，共同见证沪上万象更新的生物医药产业全景。

什么是碱基编辑技术

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，已用于生命科学多个领域，在动物疾病模型研究、植物遗传改良、遗传性疾病以及非遗传性疾病的治疗中显示出较高的应用价值。根据 Reports and Data 的最新报告，**预计到 2030 年，全球基因编辑市场规模将达到 302.3 亿美元**，预测期内的复合

年增长率为 18.2%。

基因编辑技术已经发展了近 30 年，从 ZFNs、TALENs，到如今为大众所知的第三代技术 CRISPR/Cas9，这几代基因编辑技术都被称为“**分子剪刀**”，共同特点是通过完全切断 DNA 双链造成双链断裂（double strand break）来进行重新整合修复基因，由此会带来大片段染色体缺失、染色体易位等安全性风险。

相较于前几代基因编辑技术，第四代碱基编辑技术在安全性和成药性方面都有本质的提升。**碱基编辑概念于 2016 年由哈佛大学刘如谦 (David Liu) 教授团队提出**，包括基于 CRISPR/Cas9 的碱基编辑器 (Base Editor, BE) 和先导编辑器 (Prime Editor, PE)，没有对 DNA 双链造成破坏，因此有效避免了促发 p53 通路激活和染色体异常等安全风险，实现了“**化刀为笔**”的精确修复。

目前，全球对于碱基编辑技术的应用大多处于临床前和临床早期阶段，国内外也涌现出一批致力于先进碱基编辑疗法开发的企业及团队，各自均有独特的碱基编辑系统，布局体内和体外碱基编辑疗法开发。2021 年 5 月，正序生物科学创始人陈佳教授等在国际学术期刊《自然—细胞生物学》上发表了**变形式碱基编辑系统 (transformer Base Editor, tBE)** 的研究成果，tBE 也于 2022 年 7 月正式获得美国专利商标局 (USPTO) 专利授权，成为**首个获得海外专利授权的中国自主研发碱基编辑工具**。2021 年 11 月，由美国上市公司 Beam 所研发的基于电穿孔技术的治疗镰状细胞病和 β -地中海贫血的 BEAM-101 的 IND 申报获得 FDA 批准，为碱基编辑领域首个获批临床的疗法，现已进入临床 I/II 期。2022 年 6 月，中国科学院天津工业生物技术研究所研究员毕昌昊团队和研究员张学礼团队也在精准实现单碱基编辑方面取得重要进展。

中国科学家自主研发，产学研深度融合

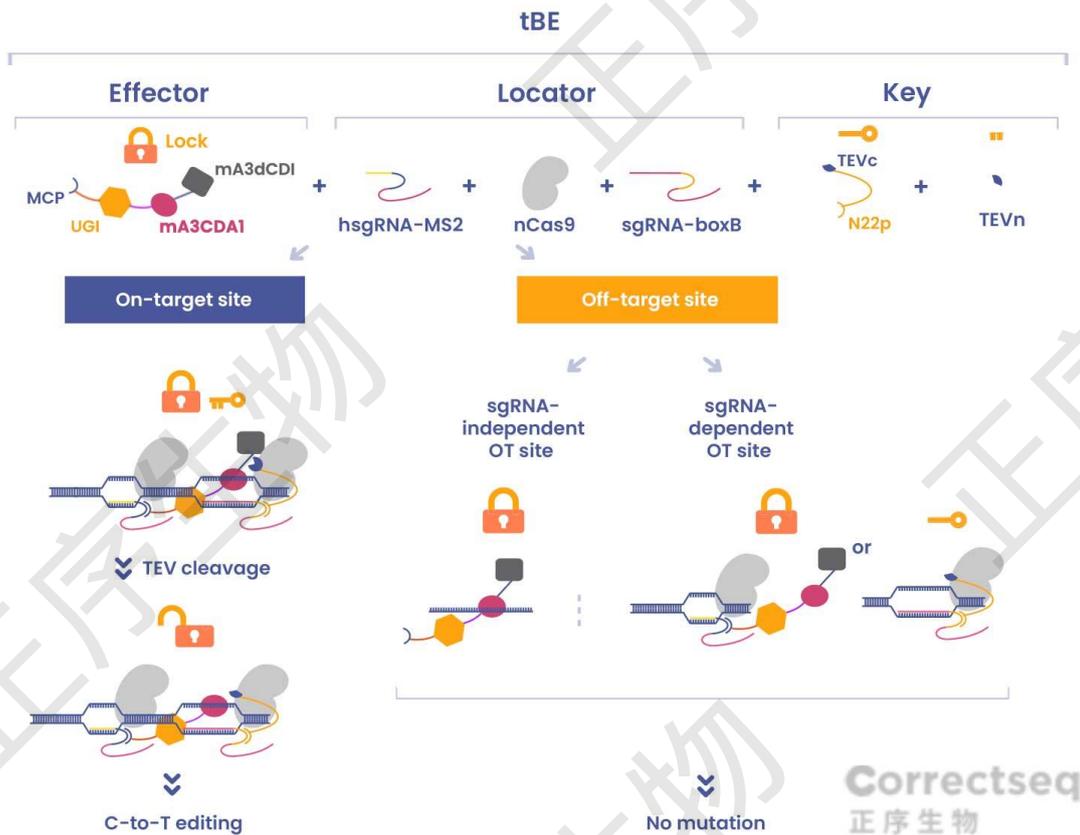
正序生物科学创始人开发的以 tBE 为代表的碱基编辑系统，在完全保证 DNA 双链完整性的基础上，可以通过“效应器”和“定位器”相结合，在靶向位点对错误的碱基进行校正，实现基因编辑和改写。该技术不仅能够在庞大的基因组中精准、永久地改变单个碱基对，还可以根据不同疾病的突变位点对其进行自由组合，为点突变引起的遗传性疾病的治愈以及癌症的免疫治疗提供了新的可能。正序生物基于自主研发的碱基编辑系统针对遗传疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病等布局了近 10 条管线。第一条管线 CS-101 针对血液科遗传性疾病，预计于 2023 年内提交 IND 申请，同年开展 I 期临床试验。

tBE 新突破：安全性与编辑效率

与运用 Cas Nuclease 技术的 BE 相比，正序生物自主研发的 tBE 在全基因组和全转录组具有无脱靶性和更高的靶向编辑效率。

从作用原理来看，BE 可以将 Cas9 和胞嘧啶脱氨酶 (Cytosine Deaminase) 或腺嘌呤脱氨酶 (Adenine Deaminase) 整合，能够在不造成 DNA 双链断裂的情况下，将 C-G 碱基对转换为 T-A 碱基对或 A-T 碱基对转换为 G-C 碱基对，实现对基因组点突变的定点矫正修复，但是也存在脱靶风险。

而 tBE 通过 DNA 双链解螺旋产生一个微小的“O”型窗口，可以精确实现 C-to-T 的转变。同时，tBE 只有在靶向位点时编辑功能才能“解锁”，而在非靶向位点时编辑功能失效，将普通碱基编辑器存在的全基因组以及全转录组的脱靶突变完全消除，提升了安全性和成药性；tBE 灵活的多元件组合方法能契合包括 mRNA/LNP 等多种体内递送方式的需求，还可以在可成药靶点处同时实现多个靶点的精准编辑，进一步提升了体内碱基编辑的效率。



▲ 正序生物新型高精度变形式碱基编辑系统 tBE (transformer Base Editor)

背靠上海高校，知识产权成果丰富

正序生物与上海科技大学已经就多个碱基编辑系统底层平台性自主专利签订了**全球独家永久许可协议**，其包含：具有高产物纯度的增强型碱基编辑器 (enhanced BE, *Cell Res*, 2017)、可在基因组 A/T 富集区域内开展有效编辑的 Cpf1 碱基编辑器 (dCpf1-BE, *Nat Biotechnol*, 2018a)、可在 G/C 富集区域和高甲基化区域内开展高效编辑的普适型碱基编辑器 (hA3A-BE, *Nat Biotechnol*, 2018b) 和不激活 DNA 损伤响应通路的 Cas12a 碱基编辑器 (BEACON, *Cell Rep*, 2020) 以及消除各种脱靶突变的变形式碱基编辑器 (tBE, *Nat Cell Biol*, 2021) 等。

同时，正序生物已经拥有并正在持续申请各类新药物靶点专利，如血液类、肿瘤免疫类、传染病和代谢类疾病的药物专利，将有效降低药物成本。正序生物与学校达成共识，主要目

标是使这些具有自主知识产权的碱基编辑系统完成**从实验室到临床的转变**, 保证其成药性和安全性, 创建新型疾病治疗方法, 未来能够在临床治疗中使患者收益。



▲ 正序生物研发中心



▲ 正序生物 R&D 实验室

科研与工业双重背景，助力科学成果市场化

国内碱基编辑技术领域的先行者正序生物，孵化自上海科技大学，2020 年在上海成立，拥有一支具有全球视野和多领域药物研发背景，以及丰富工业界经验的团队。四位科学创始人分别为上海科技大学的陈佳教授、复旦大学的杨力教授、武汉大学的殷昊教授、上海科技大学的杨贝教授，首席执行官牟晓盾博士则拥有近 20 年国际工业界经验。管理团队和科研团队均拥有十年以上工业界经验，博士学位比例超过 40%。他们分别来自知名跨国药企和政府监管机构，在生物药开发领域具有丰富的经验，还拥有多领域药物研发背景。

目前，正序生物的 tBE 拿到了中国自研碱基编辑技术的第一个海外专利，拥有多个碱基编辑器的底层专利组合，其中四个专利得到中国和美国以及全球 15 个国家和地区的正式

授权，有望在未来的国际竞争中赢得一席之地。

根植上海，以造福全人类为愿景

正序生物 CEO 牟晓盾博士在谈到企业地缘时，讲道：“我们原创于上海，建设在上海，发展在上海。”同时，她总结了上海作为“根据地”的几大优势。



▲ 正序生物 CMC 和 cGMP 生产中心位于上海市张江细胞和基因产业园

首先，上海创新药开发的创业氛围非常浓厚，包括政府、投资界、工业领域，对生命科学领域创新技术的转化都非常重视，也愿意投入资源；其次，上海的生物医药产业生态非常的完善，汇聚了许多拥有先进生物医药技术的优秀企业，牟晓盾博士谈到：“我们的碱基编辑技术要转化为可以应用于临床的创新型疗法，需要上下游具有国际化水平的产业转化技术

的公司共同合作才能实现,在上海我们可以很顺利地找到优质的合作伙伴与我们共同实现梦想。”第三,高科技企业的发展离不开创新人才,上海汇聚了众多生物医药领域的工业界人才和科研人才,还有海外留学人才和外籍人才。这些人才是企业持续发展的源动力;最后,上海作为全国的金融之都,汇聚了全国资本的关注,作为创新型生物技术企业,遇到好的伯乐将会助力企业更顺利地扬帆起航。

展望未来,基因编辑/碱基编辑领域将会有越来越多的创新药物走进临床,借助上海完善的生物医药产业链,正序生物等一批创新企业将专注于世界先进的碱基编辑技术,为遗传性疾病的治愈以及癌症的免疫治疗提供新的可能。

(感谢上海市生物医药产业促进中心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

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