

**碱基编辑，让基因编辑从“开胸手术”变成“微创手术”**

**@正序生物 CEO 牟晓盾**

上海科技 2023/7/3

**2020 年，被誉为“基因魔剪”的**

**CRISPR 技术**

**斩获诺贝尔化学奖。**

**一方面，作为基因治疗的新技术，**

**其为许多遗传病、罕见病的治疗**

**带来了新的曙光；**

**但另一方面，**

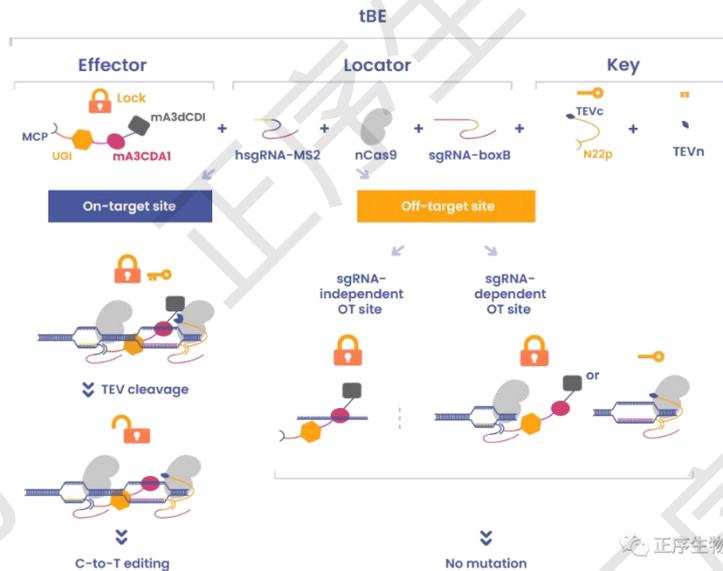
**CRISPR 的技术也有不少缺陷：**

**包括 CRISPR 在内的历代早期基因编辑技术，通过完全切断 DNA 双链造成 double strand**

**break 来进行重新整合修复基因，脱靶、使染色体片段消失或错接，都是潜在的副作用。**

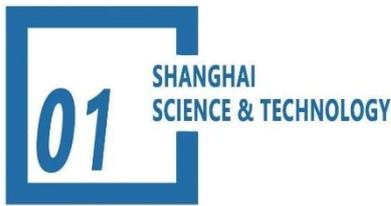


在第 25 届 BIO-FORUM 上，正序生物首席执行官牟晓盾在接受上海科技采访时表示，与 CRISPR 这种“开膛破肚”式的“大手术”相比，正序生物基于变形形式碱基编辑器 tBE (transformer Base Editor) 为代表的自主 IP 碱基编辑系统，就像“微创手术”，不需要伤筋动骨，能够以一种更省时省力的方式实现基因层面的治愈。



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

目前，正序生物的碱基编辑技术 tBE 是唯一一个拿到国际专利授权的中国原创碱基编辑底层技术。



## 业内独有不脱靶的

### 基因编辑“微创”技术

“对于很多遗传性疾病来说，其实只需要改变其中一个碱基，就可以治愈疾病。”牟晓盾介绍道，“**目前已知超过 75000 种基因突变会导致人类疾病，但需要利用 CRISPR 等技术进行基因治疗的疾病可能只占了整体 10%不到。**”

地中海贫血症，可能是目前应用体外基因治疗最成熟的适应症，然而**针对地中海贫血症的基因编辑靶点，理论上计算有将近一两百个可能会脱靶的位点**，而对于传统的基因治疗技术来说，必须要证明这些靶点中没有致癌性的靶点，其次，这些位点不会产生严重的不良反应，“当然，也不能因噎废食。”牟晓盾说道，“但我们其实想把安全性推得更高，因为今天没有反应，不代表终身都没有问题。”

“我们的碱基编辑技术最主要的优势就是不会产生 **DNA 双链断裂，同时能实现更精准的编辑，精准到单个碱基，且不会产生脱靶突变。**”目前，正序生物利用自主创新的碱基编辑技术 tBE 开发的精准疗法治疗地中海贫血症，有望在今年内开启临床 I 期研究。



## 基于技术路线的管线布局

除了地中海贫血症，正序生物从遗传性疾病到感染性、代谢性疾病等多个方向都有建立管线。

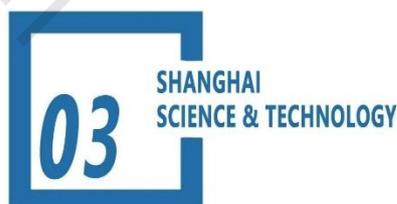
在业内，这样的管线布局并不常见。

**“很多时候大家会觉得一个初创公司，如果是跨疾病领域去做药的话，是一件很不可思议的事情。”**牟晓盾笑着说道，许多做 CGT（细胞与基因疗法）的公司在管线的布局上都是以疾病类别切入，但正序生物作为一家以突破性原创技术为基点的初创企业，则从工具适用性的角度切入，**“大家原来只是从医学上的疾病领域来细分，但我们现在是要看底层的致病基因，适不适合用我们的碱基编辑器来编辑。”**

而基于这样的选择，正序生物同时搭建了两种工艺平台，“另外一个角度是我们现在已有的技术到底可不可以支持我们把这个药做出来。”牟晓盾介绍道，目前正序生物已布局了两个工艺平台，“一种是类似很多 CAR-T 类产品，针对血液类疾病，通过采集患者自体细胞，经过体外细胞编辑后再回输到患者体内，相当于做了一次自体移植。而另一种则是针对肝脏的感染类或代谢类疾病，通过 LNP 包裹 mRNA 的方式，将碱基编辑器递送到体内，对突变碱基进行校正。”

通过成熟的工艺平台+自主知识产权的碱基编辑器，正序生物有望实现更简单、更高效的基因治疗。

“一般的基因治疗，从采集到病人细胞后，至少要等到两三个月甚至更久才能做治疗，而我们可以做到在一个月之内就做治疗。”牟晓盾介绍道。



从上科大校园到张江科学城

正序生物的科学创始人之一，是上海科技大学生命科学与技术学院教授陈佳，2020年，正值国内生物医药行业快速发展时期，陈佳与几位学界好友一道，成立了正序生物。

从上科大的校园，到张江科学城的企业，在技术成果的转移转化上，正序生物经历了很多挑战。

“刚加入正序生物的时候，我们科学创始人都是在实验台上进行原始创新的。”牟晓盾谈道技术的产业化时说道，最开始接触的都是微克级别的制备，“肉眼也无法看到。”

如何将肉眼都无法看到的東西放大1000倍、10000倍，应用到人体上？从工艺的角度来说，这是一个非常大的挑战，牟晓盾谈道，尤其是基因编辑，与此前她所熟悉的抗体药不同，抗体药尽管也是1000倍的放大，但可能是从3升、5升，到几千升，是一个肉眼可见的过程。“而越是细小的，也就越难。”而对于工艺的要求则并不只是“放大”，不仅要“皮实”的放大，还要“皮实”的缩小回去，“只有这样，才能保证应用到患者的工艺是非常可控的。”

**科学家团队创业，面临的并不仅仅是技术转化的困境，如何搭建企业的运作模式、建立自己的专利城墙，也都是初创团队面临的挑战。**在这一点上，从上海科技大学走出的正序生物团队充分感受到了高校对于技术转移转化的重视与扶持。

“上科大成立了技术转移办公室，其中有许多专业的老师，他们有很好的科学和法律背景，可以非常好地帮助教授把有价值的专利带向国际化，在更多国家和地区把你的专利更好地保护起来。”牟晓盾介绍道，正序生物的碱基编辑技术，在很早的时候，就拿到了包括美国、中国、澳大利亚等多个国家和地区的专利。

“我们其实参加了好几届BIO-FORUM。”谈到参加本次BIO-FORUM的感受时，牟晓盾向记者表示，在当天上午的论坛中，她听到了学术界、工业界、监管界专业人士不同的声音，“我也非常高兴地看到有更多的同行、监管机构、学校的老师，都对我们的转化和应用有特别高的期待。”

对于未来，牟晓盾表示，将继续深耕针对遗传病、罕见病的管线开发，同时也会拓展对常见病、慢性病的研究，“让大家从每天吃药打针，并伴随未来三四十年甚至更长的痛苦中解脱出来，只要进行一次治疗就终身治愈了，这是我们非常大的梦想。”

(感谢上海市科学技术委员会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