

## 研发客专访 | 正序生物 CEO 牟晓盾：如何推进碱基编辑技术转化

研发客 2023/8/24

### 编者按

在张江，基石药业、再鼎医药和华领医药是创立较早的本土生物制药公司代表，创始人大多数在外企高管位置积累了丰厚经验，熟悉跨国公司体系和内部运作，并身经百战。因此，一旦出来创业，他们便吸引投资人的目光，在短时间内成为本土生物医药领域的明星公司，并从生物技术公司逐步发展壮大成生物制药公司。

然而，张江除了有这一批“老牌”创新药公司，还引进了前沿技术和培养新一代创业者。一批 80 后科学家创业者携带新的创业基因，纷纷落户张江的 AI 制药、小核酸干扰药物、基因细胞治疗的“小园区”。在张江最后一站，我拜访了“小园区”里研发基因编辑治疗的正序生物等企业。

### 牟晓盾：

#### 正序生物如何推进碱基编辑技术转化

去年策划张江系列报道时，我走访了正序生物科学顾问、上海科技大学生命科学与技术学院教授陈佳博士，他在基因编辑领域的学术造诣之深令我印象深刻。当时他建议我说，有机会一定要与公司首席执行官牟晓盾博士交流。

牟晓盾拥有近 20 年工作经历，曾在美国辉瑞、美国默沙东工艺开发及生产部门担任主管，在药明生物担任副总裁，在全球供应链和研发生产新基地的建设和投产方面多有建树。她不单对基因编辑的底层技术了解透彻，还为正序生物带来宝贵的工业界经验。



牟晓盾博士（右）与笔者

### 强大的底层技术平台

终于，我见到了技术背景出身的牟晓盾博士，她思路清晰，雷厉风行，聊得最多的依然是公司底层技术：“一家 Biotech 若想走得长远，要拥有强大的底层技术平台、差异化产品，在擅长的领域不被替代。”

正序生物的创新型碱基编辑技术被称为下一代基因编辑技术。碱基编辑与 CRISPR 介导基因编辑相比，优势在于它不需要破坏 DNA 双链，就能实现对单个突变碱基的校正，同时可根据不同疾病的突变位点对其进行多靶点同时编辑，为遗传性疾病的治愈及癌症免疫治疗提供了可能。

牟晓盾说，如果说 CRISPR/Cas9 是一把“剪刀”，需要先切断 DNA 双链才能对基因进行编辑。那么，碱基编辑技术可以在完全保证 DNA 双链完整的同时，对错误的碱基进行校正，实现“化刀为笔”的精确修复，确保高效编辑和安全性。

在这一底层技术的基础上，正序生物开发出 5 大系列碱基编辑系统，其中的变形式碱基编辑器 tBE (transformer Base Editor) 已通过 PCT (专利合作协定) 获得中国、美国、澳大利亚等国家和地区的专利授权。

tBE 可以消除普通碱基编辑器存在的全基因组和全转录组的脱靶突变，同时保持在靶向

位点处的高编辑效率，实现无脱靶的精准编辑效果。另外，tBE 灵活的“变形金刚式”组合方法还可满足多种体内递送方式（如 AAV，mRNA/LNP 等），不仅可应用于体外（*ex vivo*）治疗，还能应用于体内（*in vivo*）治疗，极大地扩展了 tBE 在临床的应用范围。这些优势都已经在人体细胞和动物模型上得到验证。

### 推进慢病和罕见病临床管线

目前，正序生物针对遗传疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病等布局了近 10 条管线，并全力推进临床管线。

牟晓盾十分注重碱基编辑器从实验室规模放大至适用临床试验和商业化生产级别的技术转化，将基因编辑产品的生产从微克级别放大到毫克级别，扩大了高达 1000 倍的生产规模，当中经历了不少曲折。“不过，这些技术难点都被我们的研发和 CMC 团队逐一攻克。”她说。

正序生物计划今年底之前启动首例利用 tBE 编辑的自体造血干细胞治疗地中海贫血症的临床试验，预计实现中国乃至全球第一个碱基编辑产品进入地中海贫血症临床研究的目标，同时确保试验数据、工艺生产均满足中、美、欧的法规及 ICH 的要求，将来也可以造福海外地贫患者。正序生物在 10 余位健康者和患者捐献的造血干细胞中完成了 tBE 编辑有效性和安全性的观察，并且在动物模型中也有近 6 个月的安全性验证和疗效观察。

按照《健康中国 2030 规划纲要》，慢性病管理已上升到国家战略。正序生物针对慢性病开发药物，期望实现“一针治愈”慢病的梦想，此外，正序生物还将在罕见病领域持续发力。

除了安全性，基因治疗药物的可支付性也备受关注。正序生物致力于开发让中国患者负担得起的、同类最好的基因编辑药物。牟晓盾积累了 CMC、供应链和生产经验，深谙哪些环节能降低成本。例如，许多原材料已采用国产替代，让利患者。

基因编辑技术在全球处于崭新阶段，国内大多数药厂还未涉足，因此，正序生物等创新 Biotech 公司其实承担着促进国家科技进步的使命。正序生物希望把中国的原创技术带向世界，在第一条管线上得到原创技术临床转化的成果验证，造福全球病患。牟晓盾期待国家政

策、资本市场能给予基因编辑创新 Biotech 赋予更宽松的环境，让科学家更安心自如地创新。

未来，正序生物将寻求与大厂合作，快速推进后期临床和商业化，为罹患严重疾病的人们开发突破性精准疗法。

(感谢**研发客**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