

专访正序生物 CEO 牟晓盾博士：资本寒冬，是挑战也是机遇！

生物制药小编 2022/11/24

2017年，碱基编辑技术被《科学》杂志评为全球十大年度科学突破之一。单碱基编辑系统能够在碱基水平对基因实现高效的靶向编辑改造。理论上，单碱基编辑器可对数百种引起人类疾病的单碱基突变进行定点矫正，这将极大地推动疾病模型制备，拥有巨大的临床应用潜力。

借着本次 Bio-ONE 第四届生物工艺产业年度峰会大会的邀请，佰家言有幸对专注于利用世界先进的碱基编辑体系，为罹患严重疾病的人们，开发突破性精准基因编辑疗法的创新型医药企业正序生物首席执行官（CEO）牟晓盾博士进行了一次采访。



本期“佰家”简介：

牟晓盾：牟晓盾博士从事生物制药行业近 20 年，曾经参与抗体类、ADC、fusion protein 和新型多价疫苗的产品开发以及全球首例抗 PD-1 注射液（Keytruda）的工艺优化工作，同时对 pDNA、enzyme、virus like particle、各种 viral vectors、mRNA 等多种 new modality 的 CMC 开发和临床应用积累了丰富的经验。牟博士本科毕业于复旦大学，在美国伦斯勒理工大学 (Rensselaer Polytechnic Institute, USA) 获得化学生物学博士学位后，即加入全球 TOP10 跨国药企美国总部，投身于生物药的 CMC 开发，IND/BLA 项目管理和全球运营工作，先后在美国的辉瑞和默沙东担任工艺开发，新药 CMC 和新技术评估引进的首席科学家和项目负责人。在美国工作了近 10 年后，牟博士回国加入药明生物，先后建立领导了全球项目管理部门，全球运营尤其是供应链部门，以及微生物和病毒产业化平台 (MVP)，从零建立了将近 1000 人的团队。牟博士于 2021 年底正式加入正序生物担任 CEO，目前领导公司将自主研发的碱基编辑创新药物带入临床应用。

硬核技术为基石，志同道合是骨架

“博士毕业之后我在抗体、多种分子类型的治疗性和预防性疫苗新药开发领域，从事研发和运营管理将近 20 年的时间，大家确定了一个非常共同的认知，就是随着早期诊断手段的提高，越来越多未被满足的医疗需求无法通过成熟的技术得到解决方案，尤其是可以彻底治愈的解决方案在很多大病常见病上也无法实现。”牟晓盾博士说道。

上个世纪 70 年代初期，生物医药开始萌芽，随着技术不断的更新变革，生物医药的分子类型从重组蛋白、疫苗、抗体到核酸类，之后发展到当下火热的基因与细胞疗法。

其中，基因疗法也随着基因编辑技术的发展和进步，在这 10-15 年间有了非常迅速的发

展。公开资料显示，2020 年基因编辑产业的市场规模是 48 亿美金，到 2030 年可能增长到 360 亿美金，10 年内的复合增长率将达 22%。这些数据仅仅体现了对现有基因编辑技术的市场需求，由此可见基因疗法将会开创一个崭新的生物医药领域。

基因编辑技术通过在 DNA 水平将突变的基因进行校正，能够使先天性遗传疾病的患者以及后天可以通过基因修复得到根治的患者获得一次性的彻底治愈，重新拥有一个真正意义上的健康体格。“我希望通过基因编辑技术，并结合我过去的制药经验，开发出更多的创新型精准基因编辑疗法，来治愈目前人类难以攻克的一些疑难疾病。而正序生物在基因编辑领域无论是在技术上还是在公司创始团队上，都是非常强大的。”牟晓盾博士说道。

正序生物 (CorrectSequence Therapeutics) 作为一家专注于新型基因编辑技术的生物医药科技公司，**拥有自主知识产权的碱基编辑系统，所创建的多种精准基因编辑疗法，在控制脱靶效应和提高体内编辑效率方面具有显著优势。**

正序生物在上海高等研究院和张江细胞与基因产业园拥有先进的研发和生产中心，在北京华贸中心拥有临床注册和运营中心。以世界一流的标准打造的 R&D 实验室、CMC 工艺开发实验室、cGMP 生产车间等有力保障了创新研究成果的快速转化与应用。

“我觉得一个创新性药企具有一个硬核的底层技术是非常关键的。正序生物不但拥有全球原创的基因编辑底层技术平台，而且它的 FTO (Free To Operate) 在地域和应用领域上都非常广泛，不会和一些其他相关领域的专利有任何的互相重叠，底层技术非常强。”

“我选择加入正序生物，除了技术方面，还因为正序生物的 4 位科学创始人非常的纯粹，而且拥有非常强大的科研背景。”牟晓盾博士微笑着说道。

据了解，4 位科学家的研究领域在正序生物的管线研发中无缝衔接，为正序的发展提供了全方位的护航。

- 陈佳博士是基因编辑工具开发、DNA 修复机理及癌症生物学专家、国家优青、上

海市浦江人才、中科院客座研究员、上海市生化与分子生物学会“青年新锐”、张江国家自主创新示范区杰出创新创业人才、中科院分子细胞科学卓越创新中心青年骨干，在 **Cell**、**Nat Biotechnol**、**Nat StructMol Biol**、**Nat Cell Biol**、**Cell Res**、**Genome Biol**、**Trends Biochem Sci** 等期刊发表多篇论文，并受到 **Cell** 等杂志的专访，主要负责持续性研发新型基因编辑工具，同时也是正序生物底层平台性自主专利的核心发明人之一。

- 杨力博士是生物信息学专家、复旦大学教授、国家杰青、万人计划领军人才、中科院百人计划人才、上海市浦江人才，在 **Cell**、**Science**、**Mol Cell**、**Nat Biotechnol**、**Nat Cell Biol**、**Genome Biol**、**Genome Res**、**Trends Cell Biol** 等期刊发表多篇论文，主要负责新型基因治疗靶点的探索以及碱基编辑工具在全基因组范围内的安全性验证，同时也使用大数据分析为正序生物研发新管线提供技术指导。

- 殷昊博士是细胞和基因治疗以及药物递送专家、国家高层次海外引进人才，曾在知名跨国药企 Vertex Pharmaceuticals 和 Alnylam Pharmaceuticals 担任研究员，在 **Nature**、**Nat Biotechnol**、**Nat Methods**、**Nat Cell Biol**、**Nat Biomed Eng**、**Nat Rev Drug Disc** 等期刊发表多篇论文，主要负责碱基编辑工具的递送和后续的临床实验研究。

- 杨贝博士是蛋白质工程专家、上海市浦江人才，曾在 **Cell**、**PNAS**、**Nat Biotechnol**、**Nat Struct Mol Biol**、**Nat Cell Biol**、**Sci Adv** 等杂志发表论文，主要负责碱基编辑工具中关键组分的结构和功能的研究，并通过蛋白质工程方法提高编辑效率以及为后续

的递送提供更多可能。

“我本身一直是工业界的背景，在制药行业有丰富的经验，所以我们几个人的搭配是一个非常好的互补。我们可以从前期的基因编辑技术开发，管线靶点的探索，成药性的研究，到后期 CMC 的开发，质量体系的搭建，药品临床申报，以及商业化生产整个链条非常好的结合起来。”

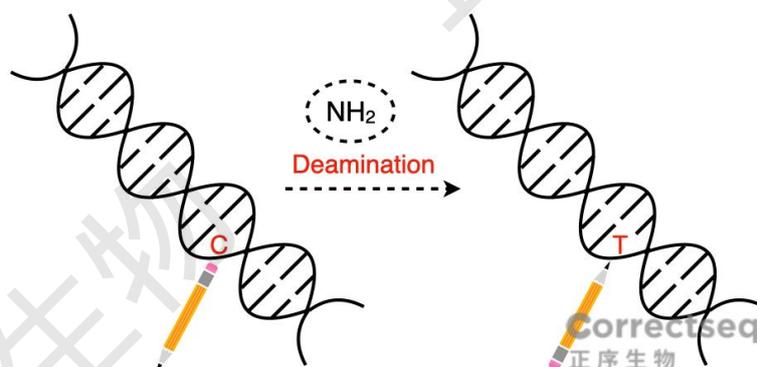
“整个正序生物的团队，包括创始人团队和投资人团队，还有我自己，我们的初心和愿景都是非常一致且吻合的。我们会全力以赴的利用这个国际领先的底层技术平台，建立一个真正引领未来治疗方法的创新型药物研发平台。同时我们将以最高质量的产品，结合最合理的价格来真正达到治愈患者的目的。”牟晓盾博士说道。

多种碱基编辑系统，布局近 10 条管线

正序生物于 2020 年成立，旨在推进碱基编辑领域取得的原创性科研成果实现产业转化，开发碱基编辑药物。创始人团队聚焦碱基编辑技术，这一技术是 CRISPR 系统上的一个飞跃性迭代，从根本上解决了 CRISPR/Cas9 及早几代基因编辑技术引发 DNA 双链断裂而造成的大片段染色体缺失、染色体易位等源头问题，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，实现“化刀为笔”的精准修复。有一个更加具象的比喻，碱基编辑把基因编辑从风险性高的开胸手术变成了简易安全的微创手术，精准修复，降低风险。

据牟晓盾博士介绍，正序生物开发的碱基编辑技术原理是通过“效应器”和“定位器”相结合，针对某些单一的碱基错误（即点突变）进行修复，在靶向位点完成碱基转换从而实现基因编辑和改写。它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精准治疗提供了新的可能。



来源: 正序生物官网

据正序官网资料显示,目前正序生物共开发了多种碱基编辑系统,包括 eBE、dCpf1-BE、hA3A-BE、BEACON 以及 tBE 等。该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许可协议。

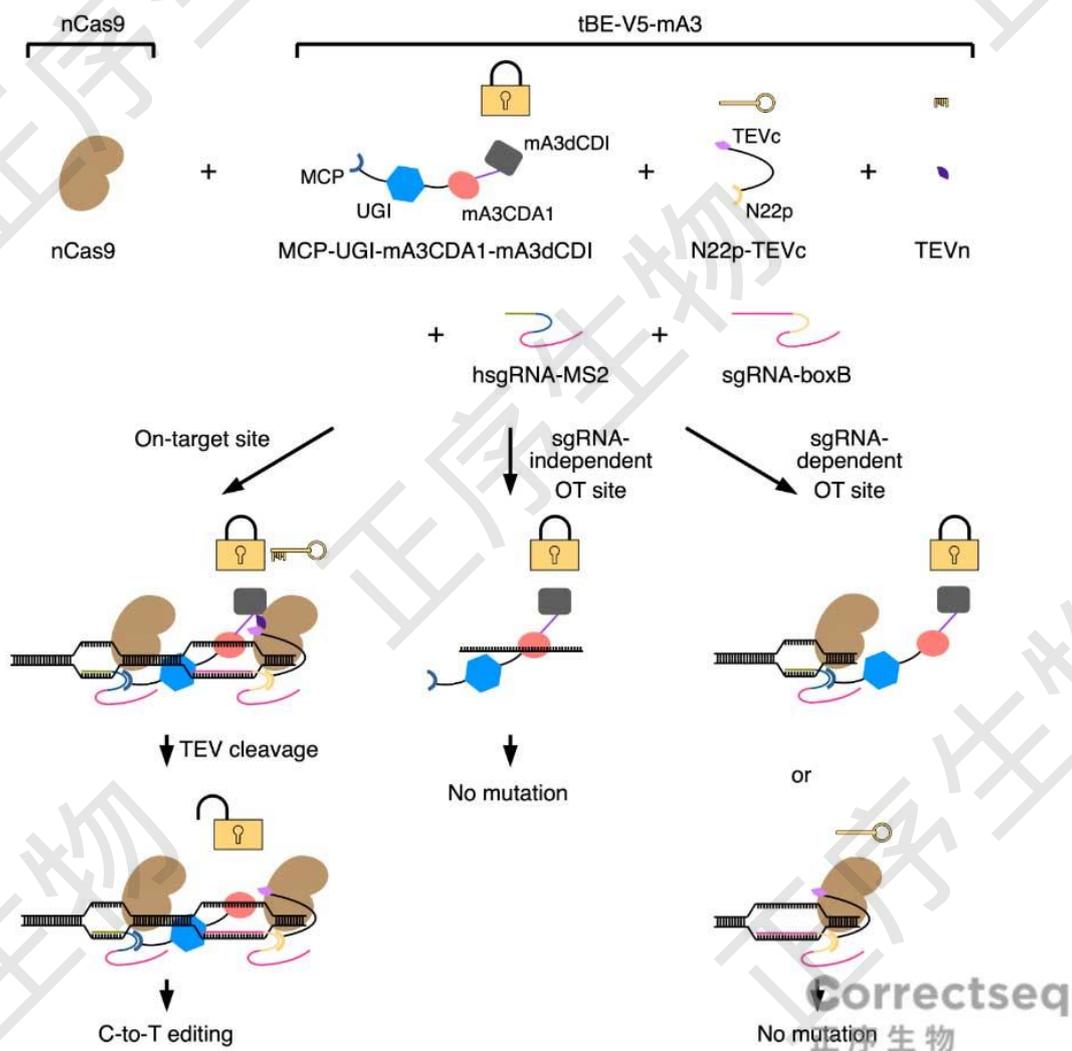
其中, eBE 是公司创始人最早研发的碱基编辑工具,该系统的特点在于产生的副产物比较少,且随机性的核苷酸插入与缺失相对比较少,适合用于需要精准编辑的适应症;dCpf1-BE 适用在基因组中 AT 富集区域内开展有效地碱基编辑;而 hA3A-BE 是一个通用型的碱基编辑器,适用范围广,在 GC 富集区域或高甲基化位点附近都可以高效转换碱基;BEACON 碱基编辑器则融合了 dCpf1-BE 和 hA3A-BE,碱基编辑效率高且不会激活 DNA 损伤响应信号通路或者 p53 通路,细胞安全性更高。

目前应用在临床管线上的 tBE (transformer Base Editor) 作为中国首个获得海外 PCT 专利授权的自研碱基编辑工具,其设计巧妙且非常全面。通过一把“锁”的设计, tBE 只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,从而实现了高效无脱靶的精准编辑效果。tBE 可以在 GC 富集区域和高甲基化位点进行编辑,完美解决了碱基编辑工具可能存在的全基因组和全转录组的脱靶问题,在人类疾病治疗的应用上,其安全性和成

药性都有本质的提升。据悉，之后 tBE 将陆续在全球 15 个国家和地区进行正式的专利授权。

这些具有国际和国内自主知识产权的碱基编辑技术将为正序生物下一步的管线布局铺平道路，同时也让正序生物在国内碱基编辑领域处于领先地位。

“另外，像 tBE 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。”牟晓盾博士补充说道。



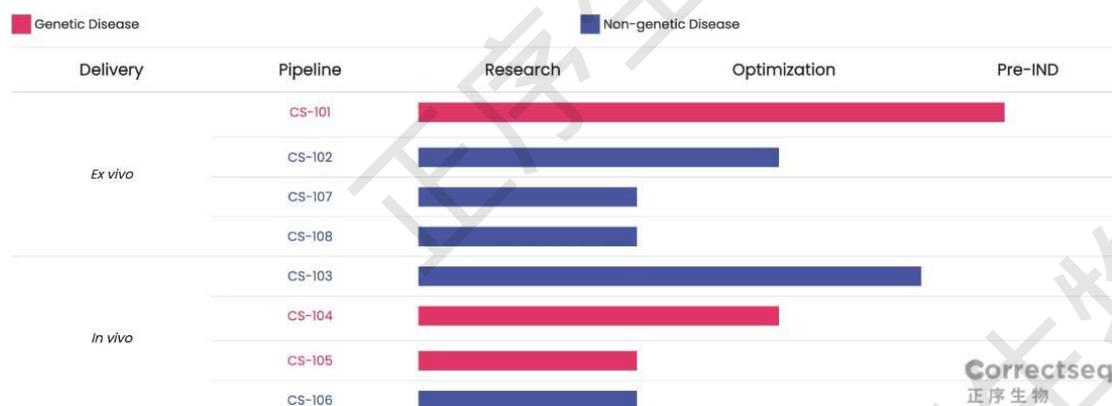
正序生物 tBE 系统 (来源: Wang et al., *Nature Cell Biology*, 2021)

牟晓盾博士告诉我们，正序生物将依靠这些自主研发的碱基编辑系统和底层平台性的碱

基编辑技术专利，聚焦开发和筛选多种遗传性疾病或基因突变类疾病的有效治疗靶点。

“血液类的遗传病或罕见病，肿瘤免疫类等多位点基因突变的细胞疗法管线。同时可以考虑，碱基编辑与 ADC 疗法联合用药，可以有效控制体内的免疫反应。眼科可以局部注射，采用 AAV 递送比较方便，可以针对眼科类遗传疾病开发创新疗法。还有一大类肝脏代谢性的遗传性疾病，肝脏组织再生性比较好，比较适合 mRNA/LNP、AAV 等多种载体递送，只要把肝脏里的基因突变校正了，就可以达到治疗效果，而不需要做全身性的突变校正。还有感染性疾病的预防和治疗，也可以利用基因编辑技术开发创新疗法，会惠及更广大的社会人群，降低国家的医疗成本。我们还可以跟一些 CAR-T 公司合作进行靶点开发，在细胞治疗领域开发二代产品和通用型 CAR-T 产品。”牟晓盾博士说道。

目前，据公开资料显示，正序生物基于新药开发平台，已经针对遗传性疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病布局了近 10 条管线。



来源：正序生物官网

其中，β型地中海贫血症为进展最快的管线。据牟晓盾博士透露，目前正序生物已经利用变形式碱基编辑技术 tBE 针对β型地中海贫血症开发了创新碱基编辑靶点的治疗方案，相对于分子剪刀型的基因编辑疗法，tBE 具有最为安全的防脱靶保证、更高的靶向编辑效率、更好的治疗效果以及更低的细胞毒性。

正序生物团队目前正全力推进针对β型地中海贫血症的 tBE 碱基编辑疗法进入临床试验阶段。预计在 2023 年申报 IND。

“未来 3-5 年，正序生物除了将集中资源推进第一条管线进入临床试验阶段，同时我们还将专注于新管线的筛选以及其他管线的推进，并同时做多个国家和地区的 IND 申报和临床研究。此外，除了临床方面的应用，我们还将和一些公司进行合作，比如进行动物模型的改造，又或者进行植物或畜牧业上应用的相关公司，我们都有不同的碱基编辑器来跟大家进行合作。”牟晓盾博士告诉我们。

后记：资本寒冬下，是挑战也是机遇

2022 资本寒冬不但让国内创新药产业更加理性与扎实，也让政府和投资人更加理性和谨慎的把资源集中在真正有创新能力的技术和公司上。

“资本寒冬其实是一个大环境的变化给人带来的感觉。”牟晓盾博士说道，“当下我们其实可以看到中国多地的政府有明确表示，要在基因与细胞治疗领域加强支持力度。像这些新的并且有前景的技术，在政府和整个市场的支持下，可以更快地去加速转化来造福病患。”

“我觉得对于一些真正有自己硬核技术，而且自己高质量产品的创新型公司，这也是一个机遇。”牟晓盾博士接着说道。

正序生物不但拥有自主研发的全球专利技术，而且拥有非常好的投资人团队。据了解，该公司的管理团队以及研发团队，均来自知名跨国药企以及政府的监管机构，技术和管理骨干具有平均 10 年以上的制药行业经验，80% 的全职员工具有丰富的工业界经验，能够以非常高效高质量且低成本策略将创新药推进到商业化阶段。

参考来源

1.正序生物官网

2.Wang et al., *Nature Cell Biology*, 2021,

<https://www.nature.com/articles/s41556-021-00671-4>

(感谢生物制药小编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