

专访正序生物创始人陈佳：用新型变形式碱基编辑，
解决临床应用关键障碍

生物世界 2021/7/9



撰文 | 李黎
编辑 | 王聪

一手访谈，带你走近**正序生物**的最新研发进展和研发管线，了解新型碱基编辑系统如何解决基因编辑从科研迈向临床的关键障碍。

关于未来百科：**未来百科** (Next Biotech) 是嘉程资本携手生物世界联合发起的访谈 100 位中美优秀 Biotech 科学家的项目，旨在真实访谈开启未来的 100 位 Biotech 的科学家，探讨生物科技/

生命科学领域的全球最新技术和商业趋势，展现华人生物科技科学家在该领域的贡献与成就，剖析创新的生物科技公司的最佳商业实践，共同推进生物科技/生命科学行业在中国的茁壮成长。

第 007 期未来百科的访谈嘉宾，是**正序生物**创始人**陈佳**教授。以下为文章正文。

2014 年，**陈佳**教授从美国国立卫生研究院博士后回国后，内心就有一股热流在涌动。2020 年，正值生命科学在国内掀起新浪潮，作为上海科技大学生命科学与技术学院教授、上海科技大学生命科学与技术学院基因编辑中心主任，**陈佳**教授和中科院**杨力**教授、武汉大学**殷昊**教授、上海科技大学**杨贝**教授联合创立了**正序生物**，一家以新型基因编辑系统——**碱基编辑** (Base Editor) 为基础，开发突破性疗法，以攻克由基因突变引起的人类疾病为主要目标，注重技术创新和研发，致力成为具有国际竞争力和影响力的企业。

正序生物这 4 位创始人，他们既是好朋友，又是科研合作伙伴，共同作为 Scientific cofounder 一起创业后，大家各有分工。**陈佳**聚焦于基因编辑工具开发与 DNA 修复机制，在 *Nature Biotechnology*、*Nature Cell Biology*、*Nature Structural & Molecular Biology*、*Cell Research* 等国际知名学术期刊上发表多项研究成果，他在团队中负责碱基编辑工具的开发；**杨力**负责基因筛查、全基因组脱靶突变检测，**殷昊**负责基因编辑递送载体的开发和改造；**杨贝**负责蛋白质的工程改造。他们 4 人是默契的科研合作者，怀有共同的理想、理念，希望把这样一个新型的碱基编辑工具从科研成果变成产品，并推向临床去帮助治疗患者。

正序生物于 2021 年完成了 4000 万元人民币的天使轮融资，并与上海科技大学签署总金额逾 1.7 亿元人民币的专利组合全球独家永久授权协议。其包含：具有高产物纯度的增强型碱基编辑器（enhanced BE）、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）、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）和不激活 DNA 损伤响应通路的 Cas12a 碱基编辑器（BEACON）、可同时消除各种脱靶突变的变形式碱基编辑器（tBE）等。

现在，正序生物正在将这些具有自主知识产权的碱基编辑系统开发为新型疾病治疗方法。

从学术到创业的心路历程

未来百科：首先请介绍一下自己的个人经历，包括学术经历和创业经历。

陈佳：我在南开大学获得了本科学位，在中科院上海生化细胞所获得了博士学位，然后在美国国立卫生研究院做了 5 年的博士后研究，2014 年底回到上海科技大学建立了自己的实验室。

做博士后时，我研究的是 **DNA 损伤修复**。回国开展独立研究工作后，我们首先利用 CRISPR-Cas9 系统作为工具来做基础研究，在 Cas9 产生的 DNA 损伤修复过程当中发现了一种**胞嘧啶脱氨酶**，它可以在 DNA 修复过程中产生新的突变。随着技术的不断发展，我们从分子机理入手，希望对新型的编辑工具进行开发和优化，恰好在这个时候，一种新的基因编辑技术 **Base Editor**（碱基编辑器）出现了。该技术也是利用了胞嘧啶脱氨酶，所以自然而然的，我开始了碱基编辑领域的研究，在实验室和合作伙伴的共同努力下，我们开发出了 5 大系列、近 20 种碱基编辑器，包括最新的**变形式碱基编辑器**（tBE）。

2019 年底，上海科技大学组织了双创大赛，我从这个时候开始见了一些投资人，开启了从科研到产品 From bench to bed 的历程。

未来百科：从学术研究到创业做公司，你觉得有哪些不一样的地方？

陈佳：从做学术研究到做公司，既有不一样的地方，也有一样的地方。一样的地方是都要有自己的独创性，不管是在商业界还是在学术界，你的标签是什么、你为什么做这个事情，是需要讲清楚的；不一样的地方是要把技术和科研能够应用的前景考虑清楚。思路理清之后，还要多交流，虽然在学术界也需要跟人交流能力，但在商业界要求会更高一点。所以我觉得从科学家成为一个好的创业者是自然而然的事情，很多人都有这种潜能。

未来百科：请你介绍一下正序生物的几位联合创始人背景，在公司里你们是如何分工协作的？

陈佳：我们 4 位创始人都是作为 Scientific cofounder 一起创业。我负责碱基编辑工具的开发，**杨力**聚焦于生物信息学，在新的管线寻找基因筛查、突变筛查跟全基因组突变检测，**殷昊**聚焦于基因治疗递送载体的开发和改造，**杨贝**聚焦于蛋白质的工程改造。我们 4 个人是天然的科研合作者，本身是好朋友，也怀有共同的理想、理念，希望把这样一个工具变成产品，推向临床去帮助需要的患者。

此外还有一位优秀的博士毕业生**王丽洁**全职加入正序生物。现在很多新兴的公司都是采用这种模式，比如目前做的最好的碱基编辑公司 Beam Therapeutics。找很好的团队、培养人才很重要，所以我个人觉得科学创始人还是要把科研、前期研发做好，把擅长的事情做好，同时邀请高水平的管理团队，做出好的产品。

未来百科：你们四位作为学术创始人，如果寻找 CEO 的话，TA 应该有什么样的画像？

陈佳：首先是要能理解我们的新型基因编辑系统，因为它跟老系统还不太一样。其次我们需要一个有勇气的 CEO，因为我们的新型基因编辑系统，非常前沿，做成产品的过程具有挑战性，国际上都没有太多可参考的经验及成熟的路径。除了要有勇气，还要有很强的学习能力。

未来百科：创业以来你最大的焦虑是什么？

陈佳：其实做科研的压力也很大，创业的压力也是类似的，所以处理的方式差不多，我喜欢健身、跑步，我觉得非常累的时候，跑跑步就好了。科学家做的事情是探索未知，现在我们在创业的世界里也在不断探索未知的领域，整体上还是非常有成就感的。

正序生物的最新研究动态和管线

未来百科：正序生物近期的研究成果——变形式碱基编辑系统，请介绍一下系统原理以及优势？

王丽洁（正序生物研发总监）：我们通过筛选鉴定，首次发现了部分胞嘧啶脱氨酶的调节结构域具有**胞嘧啶脱氨酶抑制**（dCDI）作用，然后我们利用了来源于小鼠的 mA3dCDI 和 split-TEV 系统，构建了这种高精度碱基编辑系统，并根据其特点，将其命名为**变形式碱基编辑系统**（tBE），该系统由于 mA3dCDI 结构域的脱氨抑制作用，因此在脱靶位点保持锁定状态，只有在靶位点才会通过切割 mA3dCDI 结构域实现解锁并进行碱基编辑。**tBE 具有降低脱靶率和提高编辑效率的巨大优势**，而这两点正是碱基编辑技术从科研走向临床过程中要解决的两个重大障碍。在解决实际问题上，tBE 解决了现在大部分碱基编辑器存在的 sgRNA 依赖性或非依赖性的脱靶效应，**消除了碱基编辑走向临床时面临的脱靶问**

题。此外, tBE 无需人为拆分就能使用双 AAV 载体递送, 实现了更高效率的体内碱基编辑。总的来说, tBE 同时实现了**高效率、高精度及更高安全性的碱基编辑**。为临床治疗提供了更可靠的新型工具。

未来百科: 这个系统的灵感是怎么碰撞产生的? 研发过程中有什么难点吗?

王丽洁: 陈佳老师回国后从事 DNA 损伤修复引发突变的机制研究, 对胞嘧啶脱氨酶一直有密切的关注和研究, 胞嘧啶脱氨酶是一个有着非常多成员的庞大体系, 现在领域里比较常见的碱基编辑器, 它的脱氨酶都是单结构域的, 我们一开始发现有一些胞嘧啶脱氨酶有两个结构域, 就在考虑这两个结构域对于这些双结构域的脱氨酶是不是缺一不可的呢?

我们做了一些实验, 发现并不是缺一不可, 反而是缺一更可了, 还发现, 这两个结构域去掉其中一个之后, 另一个具有脱氨活性的结构域的碱基转化率反而更高了, 我们就把它定义为胞嘧啶脱氨酶抑制 (dCDI) 结构域, 后续我们也筛选了不同物种双结构域的胞嘧啶脱氨酶, 发现来源于小鼠的 APOBEC3, 其第二个结构域的抑制脱氨活性是最强的, 我们把它定义为最终 tBE 当中使用的胞嘧啶脱氨酶抑制结构域。让它变成一个锁, 牵制住碱基编辑器在脱靶位点的突变作用。难点在于如何保证系统当中的钥匙, 就是 TEV 酶只会在靶向位点进行解锁, 而不会在脱靶位点解锁, 我们尝试了很多种方法, 发现只有当 TEV 酶被拆开, 其中一个半端被招募, 而另外一个半端处于完全游离的状态, 这种情况下才有更高的特异性。

未来百科: 你们这项最新研究使用了双载体腺相关病毒, 这么做的原因和难点是什么呢?

王丽洁: AAV 病毒现在已经被广泛用作基因治疗递送载体了, 但是它有一个特点, 就是单个 AAV 载体都有一个 4.7kbp 的基因包装上限, 也就是需要递送的基因长度超过 4.7kbp, AAV 载体就装载不了了。但大部分传统的碱基编辑器, 采用的是 APOBEC 与 nCas9 融合

蛋白，它远远超过了单个 AAV 载体的装载上限，这就需要将碱基编辑器拆分成两个部分来分别放到两个 AAV 载体上。tBE 是由天然的两个载体构成，就是说 APOBEC 和 nCas9 天然就是分开的，它打破了传统的构型，并且每个结构都没有超过单个 AAV 载体的装载上限，那么它就可以被非常便利地装载进双 AAV 系统当中进行体内的递送，当然这不是说我们一开始就是这么设计的，而是我们在后期鉴定 tBE 系统能否进行体内 (*in vivo*) 碱基编辑时惊喜地发现它刚好可以这样通过双 AAV 载体递送。

未来百科：在科研的过程中，可能每天都会经历从 boring 到失望再到惊喜的过程，如何调整自己的心态？

王丽洁：实验失败其实是一件非常常见的事情，我的建议是用平常心去做每一个实验，这样最后的收获就会比一开始预想的要多一些。实验结果与预期不符其实也并不是一件很糟糕的事情，有的时候可能还会带来一些新的思路和方向。

未来百科：正序生物其他专利的碱基编辑器、技术原理，还有各自的优劣势有哪些呢。

王丽洁：我们现在一共有 5 大碱基编辑系统，最开始的是增强型碱基编辑系统，它的特点是产生的副产物比较少，而且随机性的核苷酸插入与缺失相对来说也会少一些，它比较适合用于需要精准编辑的适应症。第二个是 dCpf1-BE，它适用在基因组当中 AT 富集区域内开展有效地碱基编辑。第三个是 hA3A-BE，它是一个普适性非常高的碱基编辑器，它适用的范围非常广，比如在 GC 富集区域或高甲基化位点附近都可以实现非常高效的碱基转换。第四个是将 dCpf1-BE 和 hA3A-BE 融合构建的 BEACON 碱基编辑器，它的特点是碱基编辑效率非常高，并且不会激活 DNA 损伤响应信号通路或者现在报道比较多的 p53 通路，具有很高的细胞安全性。最后就是最近开发的变形式碱基编辑 (tBE) 了，tBE 非常全面，不仅

可以在 GC 富集区域和高甲基化位点进行编辑,还解决了全基因组和全转录组范围内的脱靶问题,还可以进行高效递送。

未来百科: 这五大碱基编辑系统具体的应用场景具体能落到哪些?

王丽洁: 因为几种碱基编辑器的适应范围不一样,所以适合的疾病也会不一样,我们在后续挑选管线的时候,可以根据这些碱基编辑器不同的特点,来选择一些比较适合适应症来进行产业转化。

未来百科: 正序生物现有的研发管线有哪些? 针对什么样的疾病?

陈佳: 碱基编辑也是基因编辑的一类,所以整个基因编辑这个大领域适用的适应症也是类似的。总的来说,比如血液科里的遗传病或罕见病,都很适合利用基因编辑来进行治疗,包括从 Cas9 到我们的 Base editor,所以我们会在血液科里面做一些探索。另外比如眼科可以局部注射,AAV 递送比较方便,所以这也是我们会探索的一大类疾病。还有一大类是肝脏里代谢性的遗传性疾病。肝脏组织再生性比较好,也比较适合递送包括 AAV 和一些非病毒的纳米颗粒,只要把肝脏里的基因突变给校正了,基本就能达到治疗效果,而不需要做全身性的校正。

未来百科: 你们这篇 Nature Cell Biology 论文里用 tBE 编辑了 PCSK9 基因,用来预防心血管疾病等等,你们之前的研究更多是聚焦于罕见病之类的遗传病。为何考虑进入了一个常见病领域呢?

陈佳: 对于基因编辑或碱基编辑系统来说,我们首先考虑探索的都是单基因遗传病或罕见病,只需对一个单基因进行修正,就能达到治疗疾病的目的。但是遗传病和罕见病毕竟患病人数

较少,如果能对一个单基因进行编辑或操纵,就能达到治疗常见疾病的目的,自然是很好的。而 PCSK9 基因就是这样一个为数不多的极具代表性的靶点。所以我们就尝试了使用 tBE 来编辑 PCSK9 基因,我们通过碱基编辑使其提前产生一个终止密码子,从而实现敲除 PCSK9 基因的目的,实际结果也很好,胆固醇下降明显。实际上,编辑 PCSK9 基因也是目前基因编辑领域内的一个热点,在我们论文发表之后没多久, *Nature* 和 *Nature Biotechnology* 又分别发表了不同团队的两篇论文,同样都是用碱基编辑技术来敲除 PCSK9 基因。其中一个来自美国的 Verve Therapeutics 公司,他们公司也在今年 5 月份在纳斯达克上市了。所以总的来说,碱基编辑是一个很好的工具,不仅可以用于治疗单基因的罕见疾病,同样也可以治疗和预防常见病。

未来百科: 正序生物的管线和 Beam 和 Editas 挺类似的,可以这么认为吗?

陈佳: 在适应症上有类似的地方,一方面我们希望采取稳健的方式,用一个比较成熟的管线往前推,来验证我们开发的工具的安全性和有效性,另一方面,我们也希望多做一些管线筛选的探索,希望能够找一些特别适合我们这种新型的碱基编辑器的管线。

未来百科: 目前正序生物的研发进展怎么样?

陈佳: 我们现在主要是做 tech transfer,把上科大授权给正序的技术平移到公司里来进行工业化生产。IND 暂时还没有明确的时间表,但我们也希望能够尽快。

未来百科: 你们将来会自建生产线,还是会把生产放在 CDMO 公司?你怎么看基因治疗产业 CDMO 在中国的这种配套和发展?

陈佳：比如基因治疗中非常重要的递送载体 AAV，虽然我们 4 个创始人都了解一些，但也都不是专门研究 AAV 的。因此如果我们的生产涉及 AAV，我们可能会找 CDMO 公司，因为国内做 AAV 病毒包装的 CDMO 公司发展得非常好。如果说是通过 **RNP**（RNA 和蛋白质复合物）形式递送，因为我们本身就是做 RNA 和蛋白质的相关研究，在这个基础上做基因编辑，我们会选择自己建立生产线。

未来百科：对于基因治疗载体 AAV 来说，你觉得国内目前有哪些比较优秀的 CDMO 公司呢？

陈佳：国内目前不少 CDMO 公司的 AAV 载体做得很好，比如和我们实验室合作的**派真生物**，我们这篇 *Nature Cell Biology* 论文当时是派真生物帮我们进行的 AAV 包装，我觉得非常不错。从他们对我们的碱基编辑工具的理解，到 AAV 生产的速度和质量，都是非常好的，这是一个值得我们感谢的很好的合作。

未来百科：你觉得目前碱基编辑技术还有哪些尚未解决的难点呢？

陈佳：实际上，我觉得碱基编辑从脱靶安全性上面来说，**我们的 tBE 已经达到了一个很好的可以说接近完美的融合**。实际上现在最大的难点问题就是**递送**。目前基因编辑工具，包括 Cas9 和碱基编辑，当然都可以 AAV 递送，但是否有比 AAV 更好的方式呢？因为 AAV 实际上是一个持续性长时间表达，对于传统基因替代疗法来说，就是希望基因能够持续性表达。但是对于基因编辑来说，实际上并不希望它持续性表达，因此一旦编辑成功了，基因就已经被修改了，就不再需要编辑工具的表达了。持续性表达编辑工具反而容易出问题，所以对于基因编辑的递送载体来说，瞬时性表达会更好。这种瞬时性表达，除了通过电转 RNP 之外，另一个就是现在比较流行的载体是**脂质纳米颗粒**（LNP），这些新型递送方式可能会是未来

发展的方向。但目前也存在一些局限性，电转 RNP 的方式只适合体外细胞递送，治疗例如地中海贫血之类的血液型疾病。而 LNP 则对于肝脏的递送较好，怎么提高它对其他组织和器官的特异性和效率还需要进一步发展。总的来说，这种非病毒的瞬时表达递送系统跟碱基编辑工具的结合，会是一个更好的方式。

未来的竞争格局和海内外市场

未来百科：现在国外和国内的基因治疗公司很多，将来面对国际市场竞争的时候，你觉得国内基因治疗会有哪些优势，还是说国内市场足够大，先发展国内市场，再谋求国际市场？

陈佳：首先我们作为中国的一个初创企业，肯定是要把中国市场先做好，先把我们的根基打牢。现在国内有很多新兴的生物医药公司，在包括基因治疗、基因编辑等领域都做得很不错。大家也都还是希望能够走向世界，成为国际化企业。如果说要和国际上先进的企业竞争的话，首先需要有核心的研发能力。比如说我们的 tBE，跟我们实验室之前自己开发的碱基编辑系统以及国内外其他团队开发的碱基编辑系统相比，**无论是编辑效率，还是安全性脱靶问题，我们的 tBE 都是相当出色的。即使拿我们这款 tBE 跟国际领先的基因编辑公司的编辑器相比，我们的 tBE 也是毫不逊色甚至更有优势的。**

所以我觉得必须要有非常硬的核心技术才能走向世界。实际上这也是我们几位创始人成立正序生物的一个初衷，就是希望能够用我们真正来源于中国的技术帮助患者，这些患者不光是我们中国的患者，也是全世界的患者。这是我们四位创始人的初衷，也是我们王丽洁博士和所有正序人的梦想。

未来百科：现在国家各级政府，以及很多科研院校都在鼓励科学家创新创业，你觉得科学家创业怎样才能更大概率成功呢？

陈佳：鼓励科学家创新创业，其实就是希望能够把真正原创的技术做成中国创造或者中国智造。首先就是要有自己原创的技术，这样才有足够竞争力，这也是最核心的要素。当然还需要一个好的团队，科学家出来创业，最熟悉自己技术还是自己实验室的成员，比如从我们实验室毕业的像王丽洁博士这样优秀的人才。另一方面我认为可以从工业界找懂得药物生产、药企管理的高水平人才，形成一个组合。也就是好的科学家加上好的团队，才能把我们想要做的事情做好。

未来百科：最近美国有一家叫做 Tessera 的公司，称他们开发的基因书写 (Gene Writing)

相比 CRISPR 基因编辑更具优势，有望颠覆基因治疗，你怎么看待这一技术呢？

陈佳：实际上还是要看这些公司具体应用的技术，所谓的 gene writing 就是想把比较长的片段整合到基因组里，这个技术如果能够做成的话还是很好的。目前来看，成熟度跟 Cas9 和碱基编辑相比，这些技术还需要再进一步发展。另一方面就是这个技术到底能做什么？如果做遗传病治疗的话，实际上大部分遗传性疾病都是单碱基突变或者是多了几个碱基少了几个碱基的这种小片段的插入或者缺失。这种情况下，碱基编辑技术的效率和安全性已经很好了，gene writing 这种涉及大片段改写的方式，适用场景可能还需要进一步思索。

未来百科：业界有观点提到脂质纳米颗粒 (LNP) 作为基因编辑治疗的递送载体，也提到了

LNP 的潜在优势和安全性上的考量。你也曾提到了瞬时表达载体对于基因编辑来说更合适，

这是否意味着正序生物以后会更重视瞬时递送系统，而不是 AAV 载体呢？

陈佳：AAV 和 LNP 这两种递送载体，是有明显不一样的地方，总的来说 LNP 这种瞬时表达的方式确实是更适合基因编辑。然而 AAV 发展了这么多年，从递送效率、组织器官靶向性等方面来说，还是更为成熟的。我们现在是两种递送载体都在做。LNP 是一个比较新技术，

但我们的联合创始人殷昊是 LNP 专家，所以碰到合适的靶点合适的器官我们会尝试用 LNP 递送，但是在一些比较经典的领域，比如说眼科，我们仍然倾向于使用更成熟的 AAV 递送载体。总的来说，**我们的 tBE 是一个非常新的技术，我们会积极探索它和新递送技术如 LNP 的组合，同时**在一些成熟领域还会继续使用 AAV 递送，二者并不冲突，而是相互补充的。

关于未来百科

未来百科 (Next Biotech) 是嘉程资本携手生物世界联合发起的访谈 100 位中美优秀 Biotech 科学家的项目，旨在真实访谈开启未来的 100 位 Biotech 的科学家，探讨**生物医药**领域的全球最新技术和商业趋势，展现华人生物科技科学家在该领域的贡献与成就，剖析创新的生物科技公司的最佳商业实践，共同推进生物科技/生命科学行业在中国的茁壮成长。

(感谢**生物世界**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