

张通社专访 | 融资数亿，深谈 12 个问题，碱基编辑的“早期战场” 被她聊细致了

张通社 2023/8/10

基因编辑科学家、上海科技大学教授陈佳，在自己创立的正序生物已完成 4000 万元天使轮融资以及近 3 亿元 A 轮融资的时候，他选择作为科学家顾问支持公司发展。在为公司寻找 CEO 的时候，他特别强调了两个词：**勇气与学习力**。

因为在他看来，正序生物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。

很幸运的是，1 年半前，经过多次长谈，**正序生物迎来了一位拥有近 20 年国际工业界经验的首席执行官——牟晓盾博士**，她曾在药明生物担任副总裁和杭州基地负责人，在默沙东（美国）和辉瑞（美国）担任项目和研发团队负责人。在肿瘤免疫和感染性疾病治疗领域有深厚的 CMC 研发和生产质控经验，在基因和细胞治疗和罕见病领域亦有快速临床推进的经验。多次经历创新技术从研发到药物上市，并在市场中跑赢所有对手。

在接受张通社访谈的时候，牟晓盾说最终选择加入正序生物担任首席执行官，恰恰是因为正序生物技术的“前沿性”与“挑战性”：

一是正序生物具有业内独有不脱靶的“微创”技术——变形式碱基编辑器 tBE (transformer Base Editor)，它在完全保证 DNA 双链完整性的同时就可以对错误的碱基进行校正，相比较被誉为“基因魔剪”、斩获诺贝尔化学奖的 CRISPR 技术，它从根本上解决了分子剪刀型基因编辑技术引发的 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，在人类疾病治疗的应用上，更具有成药性，且更安全。

二是解决广大病人的急需。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。目前已知超过 75000 种基因突变会导致人类疾病，这其中将近 60%是由单碱基突变造成的，通过碱基编辑技术，有望对突变基因进行修复，从而治愈疾病。

三是正序生物的四位科学创始人非常纯粹，他们以攻克由基因突变引起的人类疾病为目标，在基因编辑及相关领域潜心研究十余年。

什么是碱基编辑？有一个形象的比喻，碱基编辑把基因编辑从风险性高的“开胸手术”变成更精准和安全的“微创手术”，可以达到“一次治疗，终身治愈”的效果。

牟晓盾说，因为正序生物是针对碱基编辑技术进行的底层平台创新，未来他们的两大 CMC 平台可覆盖多个治疗领域的不同管线开发和生产，甚至还可能涉及到农业、畜牧业和宠物业。

回看牟晓盾前一段工作经历，她在美国博士毕业之后工作 10 余年，之后回国加入药明生物，彼时药明生物才百余人，她离开的时候公司已达万人规模，她的团队也发展到近千人。

具有丰富工业界经验，且带过团队“从无到有”参与创造奇迹的牟晓盾如何看待以及布局碱基编辑的早期战场，张通社用了一大段时间与其进行了一场细致的探讨。



▲ 正序生物首席执行官牟晓盾

01

不脱靶的基因编辑技术

获国际专利成为“业内唯一”

张通社：过去一年是创业者普遍喊难的一年，请介绍正序生物在 2022-2023 年取得的成绩与突破吧。

正序生物 CEO 牟晓盾：的确，2022-2023 年，很多企业普遍觉得不容易。比较幸运，正序生物主要在如下几个方面取得了成绩。

一是团队越来越健全。我是 2021 年 12 月加入正序生物的，当时是公司的第八位员工，现在正序生物的全职员工有近 50 位，研究生比例占到 40%以上，其中一大半拥有生物制药相关专业领域的博士学位。

二是我们的变形式碱基编辑器 tBE 已拿到中国、美国、澳大利亚等多个国家和地区的专利授权，是迄今为止中国唯一拿到国际授权的原创碱基编辑技术。2022 年 7 月 12 日，tBE 获得美国专利局的专利授权对公司来说是一个非常大的里程碑，基于美国的全球专利授权之后，tBE 在近期将陆续获得十几个国家和地区的专利授权。

三是技术迭代了。为了降低成本，我们对自主创新的 tBE 碱基编辑器进行持续改进，并且在关键性原料上可采用国产替代。我们预计在今年三季度末、四季度初，首条管线开始进入临床试验阶段，同步进行 IND 申报。

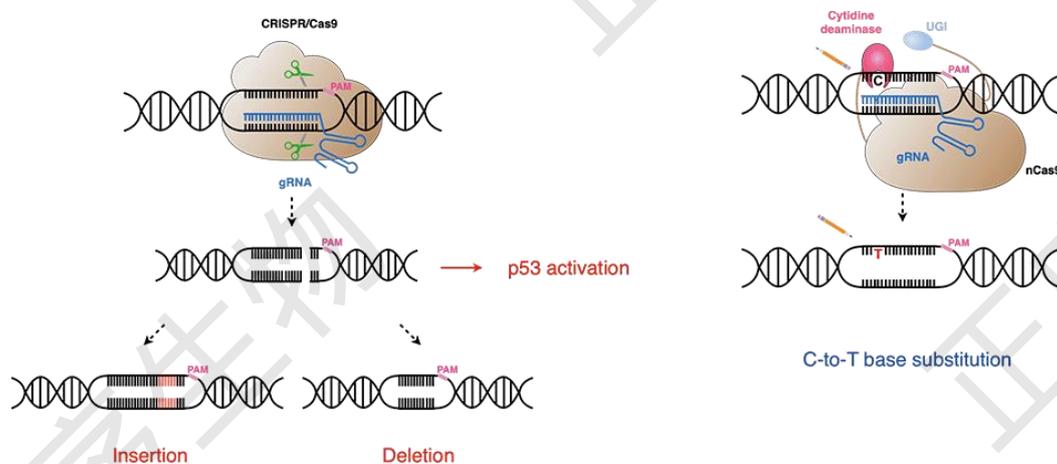
张通社：从全球范围看，与正序生物同类的公司有哪些？与这些公司相比，正序生物的技术特点与优势如何？

正序生物 CEO 牟晓盾：基因编辑类型的公司，可能全球不超过二三十家吧。怎么判断这些公司有无发展后劲，最主要还是看有没有自主研发的底层技术，底层技术是否具有成药性和持续迭代的创新能力。

据我所知，目前全球只有屈指可数的几家公司拥有底层专利技术，除了正序生物之外，其他基本上是美国公司，大家的技术专利互不重合，管线布局也有所不同。

刚提到几家美国公司，早期的以 CRISPR Therapeutics 为代表的几家公司使用的是于 2020 年获得诺贝尔化学奖的分子剪刀技术，CRISPR/Cas9 核酸酶。这项技术之所以被称为“分子剪刀”，是因为需要先造成 DNA 双链完全断裂才能进行编辑，因此可能会产生染色

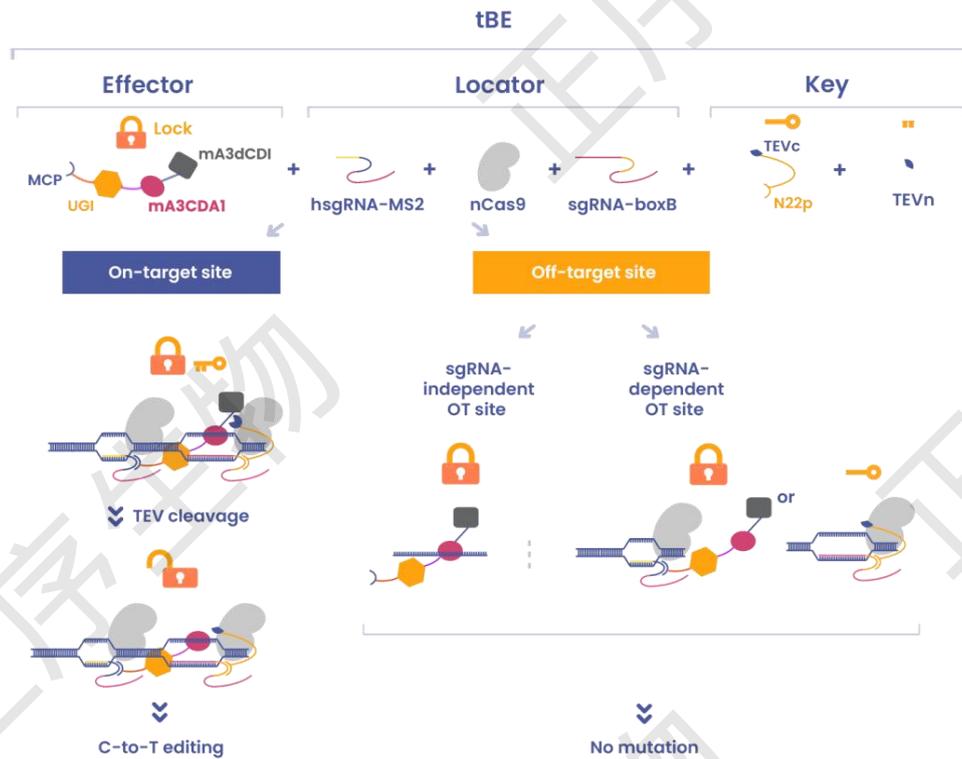
体缺失、染色体重排和染色体易位等一系列影响基因组稳定性的严重问题，同时也会有脱靶编辑的风险。



▲ 分子剪刀技术与碱基编辑技术的区别

正序生物自主开发的五大碱基编辑系统，则是基于碱基编辑技术开发的底层创新技术。它不需要破坏 DNA 双链就能对致病的碱基突变进行校正。相比较 CRISPR 技术，它相当于化“剪刀”为“笔”，就像一支修正笔一样，做到真正地针对单碱基进行编辑，哪个碱基有问题我们就编哪个，而不会发生错编或误编的情况。

2020 年在纳斯达克上市的 BEAM Therapeutics，同样应用了碱基编辑原理。我们的科学创始人长期从事 DNA 损伤修复和核苷脱氨酶的基础科研，并且我们自主研发的碱基编辑技术，跟他们基本上是同步开发出来的。值得一提的是，正序生物五大碱基编辑系统代表——变形式碱基编辑器 tBE，在成药性尤其是安全性上具有质的飞跃。tBE 通过一个巧妙地设计将脱靶率降低为零，在不会产生 DNA 双链断裂的同时，还解决了其他传统碱基编辑器存在的脱靶的问题。



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

张通社: 听您的分享, 感觉中国的基因编辑技术在全球是处于领先水平? 在临床转化过程中, 正序生物将如何做突破?

正序生物 CEO 牟晓盾: 小分子药, 中国晚起步了近百年, 大分子药则是晚了至少三四十年。而基因编辑, 现在看来只有中国和美国掌握着最原创的技术了。

越是前沿的技术, 我们跟国际的差距就越小。大约近 20 年前, 这个领域还没热起来的时候, 我们的科学创始人就开始深耕了, 非常具有前瞻性。

基因编辑技术是未来一二十年甚至五十年的发展方向, 它真正可以从底层把一个疾病治愈, 而不只是延缓生存期。

这是一个完全创新的生物技术, 从来没有任何可以借鉴的成药经验。但是我们的团队把这个实验台的颠覆性想法转换成了可成药的 RNA 分子, 使得整个成药流程符合已有的法规和药典指导原则。这样极大确保了成药的安全性和可控性。

我们还拥有自己独创的工艺技术平台，在原材料的采用上是独立自主的。如果一家公司完全照搬美国的技术，原材料也只能跟着美国公司从国外进口。而正序生物的工艺开发和生产平台不仅可以用国产替代原材料降低成本，还不受限于某个仪器或者原材料厂家的特殊产品，具有大规模连续数十批生产的强韧性和稳定性。并且，我们还可以持续简化整个自创的工艺步骤，在临床后期和商业化阶段持续降低生产成本。

另一方面，我们完全按照中、美、欧三地最高的质量标准来准备临床试验，所以之后我们不需要更改任何的生产工艺，进展会非常快。这是我们产品最有竞争力的地方，它不只是安全性好，还可以避免后期商业化可能会遇到的很多问题。

02

工业界老兵和科学家谈了 N 次

决定一起干件大事

张通社：您跟正序生物科学创始人是怎么认识的？谈谈为什么加入正序生物吧。

正序生物 CEO 牟晓盾：正序生物最打动我的还是技术的突破性与原创性，同时最重要的是可成药的安全性。

我博士毕业后就进入了美国的辉瑞和默沙东，在医药工业界已工作快 20 年了，我觉得安全性永远是最关键和最前置的问题。比如一些 Lenti 病毒载体和使用分子剪刀技术的药物，可能临床一期治好了贫血，但之后又发现病人得了白血病，这就是底层技术本身的缺陷造成的。

在加入正序生物之前，我多次和公司的每一位科学创始人沟通，对我们技术的价值以及安全性非常有信心，并且也有信心能把正序生物的技术“翻译”成药监局能看得懂分子。

我比较在意一家公司有没有真正原创的东西，如果没有原创的技术或者靶点只是做 me too 和 copy 的话，市场一有波动就会受影响，因为你没有任何特别的门槛，你可以说我比别人 copy 得更好一点，但这不是一个区别化的优势，很容易就被超越。对于不是自创的技术做后期的改进是非常困难的，这样也无法完成自我迭代，真正填补医疗需求的空隙。

基因编辑是一个新赛道，怎么样把完全创新的技术带到临床，这个对于我来讲一开始就非常具有吸引力。

张通社：与您以往的工作经历相比，在正序生物工作的感受有何特别？在一个创新领域，您是如何提高战略纠偏能力的？

正序生物 CEO 牟晓盾：的确，正序生物和我之前所在公司的药物治疗的机理是不同的。不过，我看到的更多的是共性，比如把技术从实验室扩大到临床阶段，以及走向商业化以及规模化应用阶段，这一点是有共性的。

还有，类似我之前经历了将近 20 年的抗体类、病毒载体类和细胞类的药物生产环节中，整套的无菌的生产流程是非常关键的。而在细胞和基因治疗产品的审批过程中，大概有 80% 的关注度聚焦于产品的工艺成熟性和生产制造环节，这一点也是具有共同之处的。

我完全不担心进入一个创新领域，因为我之前多次经历的创新项目都是自我驱动的从无到有的过程，在一开始找准方向和团队一起坚定地走下去都会得到不错的成果。

比较幸运，之前我在美国辉瑞，正好经历了肺炎疫苗从 3 价到 7 价的开发，现在肺炎疫苗已经发展到 20 价，成为全球覆盖最广的新生儿肺炎疫苗；我在美国默沙东工作时也特别幸运，赶上了全球首例获批的 PD-1 创新药 Keytruda 的中后期开发，现在它是全球 Top1 的抗体药。在这些生物创新药的开发过程中，我切身参与其中，特别有成就感。

现在我希望把之前的经验运用在这项创新技术的临床转化上，避免走弯路。加入正序生物，我们非常希望能开发出一款在未来 5-10 年特别有影响力的创新药，从根本颠覆目前的医疗技术，彻底治愈目前无法治愈的疾病，真正造福全球的病患家庭。

张通社：正序生物 4 位科学创始人分布在不同的高校，距离会增加他们合作的难度吗？

正序生物 CEO 牟晓盾：虽然他们身处在不同的学校，但是他们在很久之前就联合发表了很多学术文章，有的曾在一个实验室工作过，有的是师兄师弟的关系，他们在科研上的合作很有默契，包括我们最底层的编辑器，所有的老师都是有贡献的。

而且，不像有的基因编辑公司，所有的创始人都是基因编辑领域的，我们不是的，我们的科学创始人分布在不同的专业领域，有做基因编辑的，有做生物信息学的，比如可以利用生物信息学的方式来帮助我们检测脱靶，这样出来的数据更科学、更具有说服力；也有蛋白质工程、药物递送载体的专家，同时专注于代谢类疾病和传染类疾病，所以我们在传染类疾病、血液类疾病、肿瘤免疫、肝病等管线的进展就很顺利。

张通社：正序生物在做这么一件创新又前沿的事情，人才问题一定是痛点吧？在上海、北京设立三大运营中心是为了更贴近当地的人才吗？

正序生物 CEO 牟晓盾：现在正序生物的人才是在少而精的状态，大部分的工作是外包的，只把最关键的技术开发留在自己手上。

我们公司一半以上是具有海外背景，同时又具有一定本土工作经验的人才。碱基编辑技术在国外也是很新的技术，如果从国外直接招人，生物技术公司背景的科学家极少有真正的成药经验，大型制药公司背景的人才不太可能有直接的技术或者管线经验，而且直接在国内落地则很容易水土不服。所以，我们公司拥有兼具海外和国内的最前沿科研背景的技术人才，管理层则必须要有国内工业界工作的经验，比如在国内外的知名药企、科研单位和药监部门等工作经历，这样他们对国内的市场、监管政策等情况都比较了解，同时又具备全球视野，可以更快地推动我们的产品从中国出发未来在全球上市。

我们在中国科学院上海高等研究院设立了研发中心，在上海细胞和基因产业园设立了 CMC 和 cGMP 生产中心，在那里我们有一整栋楼作为生产基地，在北京设立了临床注册办公室。一方面，上海是我们的发源地，我们孵化自上海科技大学，所以我们会扎根在上海；另一方面上海是国际大都市，这里具有海外背景的人才非常多，生物医药上下游企业也很多，产业链比较完善。



▲ 正序生物研发中心

03

近 10 条管线在研

两大 CMC 平台可延伸至多个领域

张通社：我们现在有近 10 条管线，最重要的、最优先被开发的管线是什么？您预估正序生物第一款产品真正上市会用多长时间？

正序生物 CEO 牟晓盾：我们全力推进第一条管线，目标是一次性治愈对长期输血依赖的疾病，然后再推进高胆固醇血症的管线。

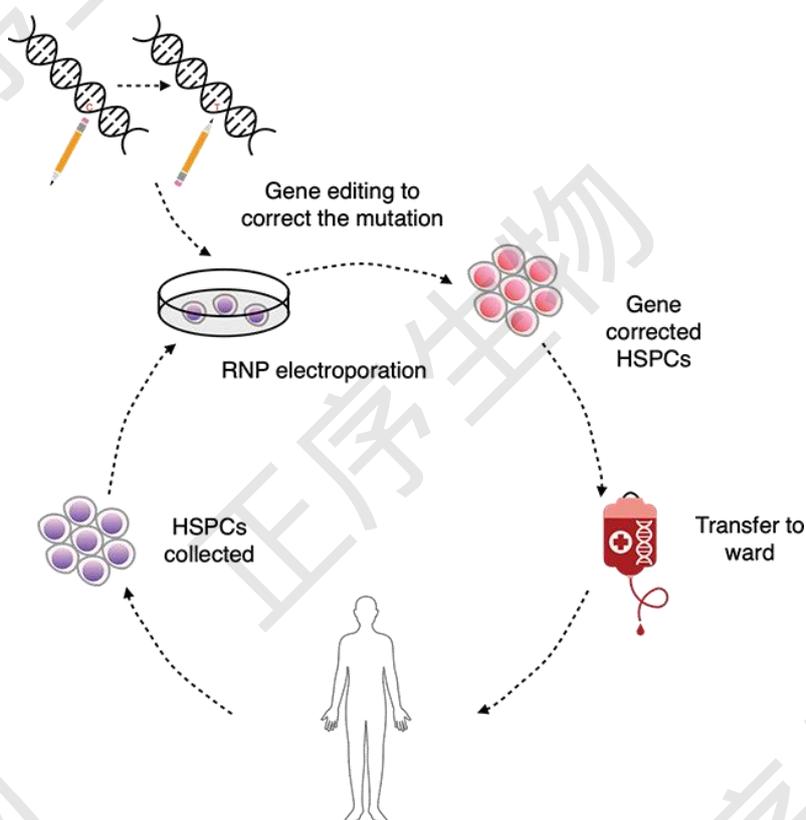
第一类管线算是行业的一个黄金标准吧，基本上所有的基因编辑公司都做这条管线，它有一个很成熟的模型，药监局的接受度也会比较好，而且病人确实也急需，所以我们非常快速地在推进，今年将进入临床试验阶段。

第二类管线主要还是体内递送疗法，也是我们非常擅长的领域，全球可能有上亿的患者都需要，将进入大型灵长类动物实验阶段。

我们通过这两类管线建立起来两个 CMC 的平台，一个是体外细胞基因编辑疗法，一个是体内递送疗法。只要这两个平台建立起来了，后面的管线我们会推进得非常快。

美国有一个同类的产品，从临床一期到上市大概用了 5 年，在进入临床之前它也大概用了 5 年。我们到今年公司成立才三年，我加入公司才一年半的时间，今年底我们就会进入临床试验阶段，预计在明年中之前正式开展临床一期，这个速度算很快了。

未来 3-5 年，我们期待正序生物能够带来第一例上市的碱基编辑药物，治愈一些目前还没有找到解决方案的遗传性疾病和罕见病。



▲ 正序生物体外基因编辑疗法流程

张通社：如果让您用一根曲线来表现正序生物的发展，您会怎么画？

正序生物 CEO 牟晓盾：与曲线相比，我更愿意把它画成一棵树的形状。我们现在就像一粒种子在发一个芽，这个芽未来可以长成有很多的分叉、枝繁叶茂的大树。

我们希望把自有的原创技术做成一个更宽广的平台,正序生物的原创技术是最底层的创新技术,只要携带遗传物质的生物体,都可以利用我们的技术来做一些创新药物的开发。我们可以有很多的“枝芽”,覆盖到更广的适应症上,比如地中海贫血症、高胆固醇血症、乙肝等,甚至还涉及到农业、畜牧业和宠物业,我们有一些更简单、高效的碱基编辑器适合应用在这些行业,当然这是个全新的事情。

像眼科和神经系统等我们并不擅长的领域,我们会考虑跟其它公司谈合作,或许他们可以用我们的技术去做药效更好的二代产品。

张通社: 正序已获两轮融资,我们这类公司需要多大的融资规模才能跑得通?下一轮融资是否已经启动?

正序生物 CEO 牟晓盾: 对于我们这类公司,的确是需要在长周期内进行高投入。融资是初创公司一直在进行的工作。不同的是,只做管线引进的公司只能通过上市的药物来盈利,我们因为有自己的底层技术和工艺平台,现在已经在跟很多寻求创新的规模成熟的药厂谈合作,哪怕前期产品不上市,我们也有技术授权和共同开发等盈利的途径。

张通社: 进入创业公司做一件极挑战和创新的事情,您有沮丧的时候吗?

正序生物 CEO 牟晓盾: 还没有,对我来讲,开始一个新的公司最艰难的还是组建团队,我刚刚加入公司就赶上新一轮疫情,这个时候招人本来也困难,基本上所有的人都是我亲自招的,怎样可以让跨领域的人认识到正序生物技术的价值,以及找到价值观一致的人,我觉得这个特别重要。

张通社: 最后一个问题,现阶段对于创新药创业公司来说,整体环境变得更难了,您是怎么为正序生物降低风险的?

正序生物 CEO 牟晓盾: 寒冬,其实是一个大环境的变化给人带来的感觉,对于现在的我们来说,碰上大环境偏冷也不是件坏事,我们先把基础打好。对于一些真正有自己硬核技术,而且有高质量产品的创新型公司,可能也是一次发展机遇。

文字：张大红

编辑：刘程星

(感谢张通社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