

基因疗法：奇点临界，将至已至

报告日期：2019年3月18日

前不久，药明健康大会上进行个有意思的讨论：医药界的下一个颠覆在哪里？有几个嘉宾都提到基因编辑会是下一个产生颠覆的技术，基因疗法将会有所突破。

从去年开始，基因疗法的资本领域持续升温，新基 90 亿美元收购 Juno，赛诺菲 116 亿美元收购 Bioverativ，诺华 87 亿美元收购 AveXis，罗氏 43 亿美元收购 Spark；百健 8 亿美元并购 Nightstar。

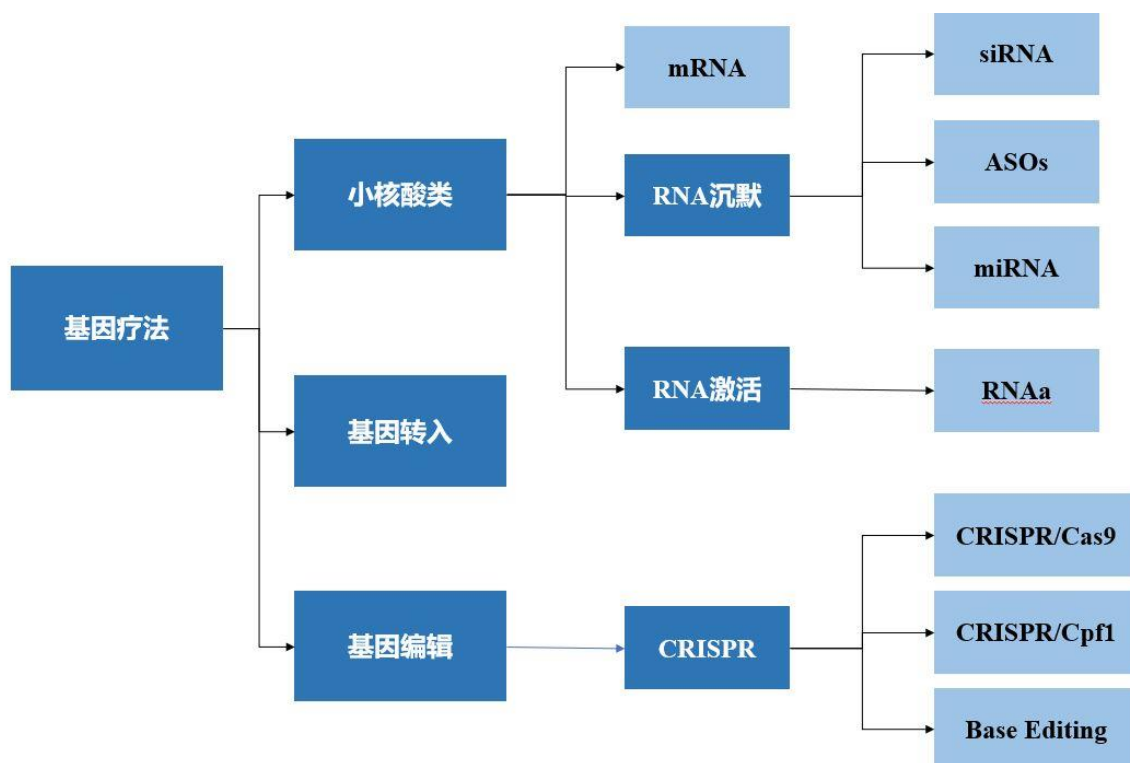
前 FDA 局长 Scott Gottlieb 近期也发表声明，目前 FDA 已经累计接收了超过 800 份细胞或基因疗法的 IND 申请。预计到 2020 年，每年将接收超过 200 份 IND 申请。预计到 2025 年，**FDA 每年将会批准 10-20 个细胞和基因疗法产品。**

种种迹象表明，基因疗法临界燃点了，要火啊！小伙伴们四处奔走相告，都要上车？急啥啊，我们的基因疗法干货篇得认真读完啊。

我们既不打算追溯到 1963 年，从 Joshua Lederberg 第一次提出了基因交换和基因优化的理念开始说起，也不打算跟大伙瞎聊 CRISPR 技术晦涩的作用原理，我们只想帮大家理清基因疗法的种类、如今的临床进展和我们的一些思考（因为我们也只是基因疗法小白）。



开篇前提示一下：本篇写的基因疗法是泛指，不仅仅是利用 CRISPR 技术对特定 DNA 片段的敲除和加入，也包含利用病毒载体转入基因疗法（包含 CAR-T 和溶瘤病毒）、小核酸类药物的疗法，但不囊括小分子作用 RNA 领域或作用表观遗传学的部分，如下图所示。



1. 基因疗法的分类：傻傻分不清楚？

siRNA? microRNA? ASOs? mRNA? RNAa? CRISPR?这都是啥啥啥？都认识，那 shRNA 和 piRNA 还认识吗？（认真的可

以私下加我，同样是九年义务教育，你简直太优秀了！)



看不懂吧？来，听我说（chui）。

★ “缺啥补啥”的 mRNA 和基因转入

➤ mRNA 又叫信使 RNA (Messenger RNA), 是通过 DNA 转录而来，携带遗传信息，能指导蛋白质合成。那么 mRNA 疗法又是啥呢？举个栗子：甲基丙二酸血症/酸尿 (MMA) 是一种破坏性的代谢性疾病，发病机制是由甲基丙酰辅酶 A 变位酶 (MUT) 完全 (mut0) 或部分 (mut) 缺乏所导致，大白话就是体内没酶了，咋办呢？补酶呗！那咱吃酶行吗？光吃，也不吸收啊，没法给咱干活了。那就补点 mRNA, 让它指导翻译，多合成点酶，这样就齐活了。近期的生物板块最大 IPO 公司 BioNTech 和 Moderna Therapeutics 就是干这事的。而基因转入疗法的设计原则也类似，区别是病毒载体上装载的是 cDNA 基因，需要经过转录和翻译才能生产指定的蛋白质，比 mRNA 疗法多了一环节。

★基因沉默的“三剑客”—siRNA、ASOs、miRNA

➤ **siRNA** 又称小干扰 RNA (Small interfering RNA), 通常是一段长 21 个核苷酸的双股 RNA (dsRNA, 非内源, 人工合成), 作用是与之互补的目标 mRNA 进行沉默(降解)。那 siRNA 疗法是个啥呢? 举个例子: hATTR 多发性神经病患者是指遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR) 引起的周围神经疾病。通俗的讲, 患者是由于异常形式 TTR 过多而导致, 那么我们如何减少这些异常 TTR 形成呢? 拿塞子堵住行不行呢? 那当然不行了, 我们只需要用给患者体内注入 siRNA (Alnylam 公司开发的 Onpattro) 来沉默 TTR 的 RNA 即可, 这样就可以减少周围神经中淀粉样沉积物的积累。

➤ **ASOs**: 反义寡核苷酸(Antisense oligonucleotides), 是指与靶基因 mRNA 互补的一段单链 DNA 或 RNA 序列, 通常由十几到几十个碱基组成通过化学合成的方式生产。其作用机制是也是导致靶 mRNA 降解或抑制靶 mRNA 的翻译。ASOs 疗法原理其实跟 siRNA 一样, 都是沉默目标 mRNA, 使得致病蛋白表达水平降低, 从而达到治疗的效果。

➤ **miRNA** (microRNA): 是一种小的 **内源性** 非编码是一种大小约 21-23 个碱基的单链小分子 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的配对, 促进 mRNA 的降解或抑制其翻译, 作用跟 ASOs 类似。那什么是 miRNA 疗法呢? 比如, mir-103/107 基因在肥胖

小鼠模型及 NASH 患者的肝脏中表达量明显上调,研究者用 RG-125,(一种 N-乙酰半乳糖胺修饰的反 miR 103/107 低聚核苷酸)通过解除 miR 103/107 对相关 mRNA 的抑制,即可治疗糖尿病或者 NASH 了。

★ 基因激活的“一枝花”—RNAa

➤ **RNAa**: RNA 激活 (RNA activation), 由靶向特定的基因启动子 DNA 区域的双链小 RNA (dsRNA) 分子介导。这类针对基因非编码区的 dsRNA 被称为 agRNA (antigene RNA), 其中能诱导 RNAa 现象 (激活基因表达) 的 agRNA 被称为 small activating RNA (saRNA)。RNA 激活疗法, 顾名思义就是通过基因转录水平激活内源性基因表达来实现治疗疾病的目的, 比如通过 RNAa 激活人体内抑癌基因, 从而达到抑癌的效果。

上面提了这么多的小核酸药物, 就不能不问, **全国核酸哪家强, 还得看我大昆山**。顺便植入一则小广告, 想产业落户的, 项目咨询的都欢迎来撩。



★ “神奇剪刀手”—CRISPR

➤ **CRISPR:** (成簇的规律间隔的短回文重复序列, Clustered regularly interspaced short palindromic repeats), 是一种基因编辑技术, 在向导 RNA (guide RNA, gRNA) 和 Cas9 蛋白的共同作用下, 细胞目标基因组 DNA 可以被精确剪切。随后生物体自身存在着 DNA 损伤修复的应答机制, **非同源末端连接 (NHEJ)** **修复模式:** 会将断裂上下游两端的序列连接起来, 从而实现了细胞中目标基因的敲除; **同源定向修复 (HDR) 模式:** 如果在此基础上为细胞引入一个修复的模板质粒 (供体 DNA 分子), 这样细胞就会按照提供的模板在修复过程中引入片段插入, 这样就可以实现基因的替换和插入。

基因编辑基本原理



定位

切除

修补

以上的基因疗法分类主要是从技术原理来划分, 当然基因疗法也可以从产生作用的方式来划分, 比如:

1、体外基因编辑或转入: 治疗原理是体内的某些功能细胞因为基因突变导致功能丧失, 把这些丧失功能的细胞取出来, 进行基因编辑或者基因导入, 使它们获得正常的细胞功能, 再回输

到病人体内，即可完成治疗。比如： β -地中海贫血属于常染色体隐性遗传病，其编码 β -珠蛋白的基因异常使 β 珠蛋白的合成减少或不能合成， α -珠蛋白大量积累，导致血红蛋白的组分改变，进而引发红细胞寿命缩短。 β -地中海贫血的离体 (Ex Vivo) 基因治疗过程主要包括：先收集病人的造血干细胞；再使用 BB305 将正常的 β -珠蛋白基因导入其中，使细胞功能恢复正常；最后将改造后的造血干细胞回输给病人。另外，目前火热的 CAR-T 也是类似的治疗思路。

2、体内生效：体内基因转入或者递送。对于一些基因突变导致的功能蛋白减少，或者异常蛋白增多，我们可以采用病毒载体 (AAV) 或者非病毒载体 (脂质体或) 将 mRNA、siRNA、ASOs、miRNA 的抑制剂、或者是正常基因递送到相关细胞中，采用这类的载体携带的基因通常不整合到基因组中，目的基因会稀释，因此需要长期给药。比如 2016 年批准的 Spinraza，2017 年批准的 LUXTURN A 等

3、体内编辑：主要是 CRISPR 技术，基因编辑技术可以对目标基因进行删除、矫正和添加。比如：张锋的 Editas Medicine 公司，EDIT-101 将编码 Cas9 的基因和两个指导 RNA (gRNA) 装载进 AAV5 病毒载体。通过视网膜下注射直接注射到患者感光细胞附近，将基因编辑系统递送到感光细胞中。当感光细胞表达基因编辑系统时，gRNA 指导的基因编辑可以消除或逆转

CEP290 基因上致病的 IVS26 突变，从而改善感光细胞功能，为 Leber 先天性黑朦 10 型患者带来临床益处。

2. 基因疗法的研发进展

（1）基因疗法临床数量有几何？

根据 The journal of gene medicine 的统计数据，截止到 2019 年之前，基因疗法的临床试验高达 2930 例，主要还是分布在 I 期和 II 期中。这里需要注意的是同样的项目可以开几个临床试验，也可以针对很多适应症，因此实际的基因疗法项目其实没有 2 千多个。各试验分布阶段如下：

Phase	Gene Therapy Clinical Trials	
	Number	%
Phase I	1644	56.1
Phase I/II	634	21.6
Phase II	485	16.6
Phase II/III	29	1
Phase III	122	4.2
Phase IV	5	0.2
Single subject	11	0.4
Total	2930	

（2）基因疗法治疗哪些适应症？

目前的基因疗法临床试验还是仍以肿瘤为主占 66.6%（包括 CAR-T 和溶瘤病毒），其次是单基因遗传病 11.5%，感染疾病 6.3%，心血管疾病 6.2%，神经系统 1.8% 等。我们认为，基因疗法目前

在**遗传基因缺陷、神经系统和眼科疾病**取得了突破性成就。一方面得益于病因的生理学基础,另一方面得益于基因疗法递送系统的创新。各试验适应症统计比例如下:

Indications	Gene Therapy Clinical Trials	
	Number	%
Cancer diseases	1951	66.6
Cardiovascular diseases	183	6.2
Gene marking	50	1.7
Healthy volunteers	57	1.9
Infectious diseases	184	6.3
Inflammatory diseases	15	0.5
Monogenic diseases	338	11.5
Neurological diseases	52	1.8
Ocular diseases	37	1.3
Others	63	2.2
Total	2930	

(3) 基因疗法使用哪些载体?

其实狭义讲的基因疗法, FDA 直到 2017 年才批准第一个。

困扰基因疗法前进最大的问题就是载体递送系统。载体系统需要安全性、免疫原性、转染效率、组织靶向等几大方面的考量。目前基因疗法使用的载体分两大种(当然也有不需要载体的),一种是病毒载体;另一种是非病毒载体。

A. 病毒载体

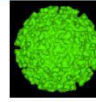
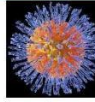
常用的是逆转录病毒、慢病毒这两种病毒属于整合型病毒,可以将携带的基因插入到宿主细胞的基因组中,具有感染效率高、

感染细胞广、但同时也存在病毒毒性、免疫原性、基因插入突变等许多问题。

另一种病毒载体常用的是腺相关病毒（AAV），它是属于非整合型病毒，不改变宿主细胞的基因组，因此不存在基因插入突变的相关问题。同时 AAV 还具有一个非常独特的优势，它通常具有组织靶向性：目前科学家已经发现了十几种腺相关病毒亚型，不同亚型的病毒对不同组织细胞有不同的亲和性，从而部分解决了病毒载体组织细胞靶向性的问题。例如，最常用的血清 2 型腺相关病毒（AAV2）对骨骼肌细胞、神经元、细胞平滑肌细胞和肝细胞具有高亲和性。但 AAV 病毒也有两个主要的缺陷，**可携带的目的基因片段较小**：逆转录病毒携带目的基因的容量通常在 8Kb 左右，而腺相关病毒仅为 4.5Kb；此外**目的基因易被稀释**：腺相关病毒基因组以游离 DNA 的形式存在于宿主细胞，并不插入宿主基因组中，因此在宿主细胞发生分裂增殖时，病毒载体导入的“补偿基因”并不会随着宿主 DNA 的复制而复制。当宿主细胞分裂成两个子细胞后，目的基因的数量也会被稀释，最终逐渐丢失，故而腺相关病毒在感染长期存活的非分裂细胞或分裂次数较少的细胞时优势较为明显。

基因疗法常见的病毒载体参数介绍对比如下：

基因治疗常用病毒载体参数对比

	逆转录病毒载体	腺相关病毒载体	腺病毒载体	甲属病毒载体	疱疹病毒载体	牛痘病毒载体
模式图						
病毒基因组	单链 RNA	单链 DNA	双链 DNA	单链 RNA	双链 DNA	双链 DNA
病毒直径	80-130nm	18-26nm	70-90nm	60-70nm	150-200nm	170-200× 300-450nm
基因组大小	3-9kb	5kb	38-39kb	12kb	150-200kb	130-280kb
感染细胞种类	分裂细胞	分裂和非分裂细胞	分裂和非分裂细胞	分裂和非分裂细胞	分裂和非分裂细胞	分裂和非分裂细胞
与宿主基因组的关系	整合	非整合	非整合	非整合	非整合	非整合
导入基因表达时间	长时间表达	长时间表达	短暂表达	短暂表达	长时间表达	短暂表达
携带目的基因的容量	8kb	4.5kb	7.5kb	7.5kb	>30kb	25kb

B.非病毒载体（主要包括裸露 DNA、脂质体、纳米载体等）

➤ 脂质体：脂质纳米粒（LNP）导入技术

➤ 多肽纳米材料（圣诺的技术）

➤ 聚乙烯亚胺（PEI）

➤ GalNAc（N-乙酰-D-半乳糖胺）的化学修饰，肝靶向效果很好，而且不必静脉注射、皮下给药即可。

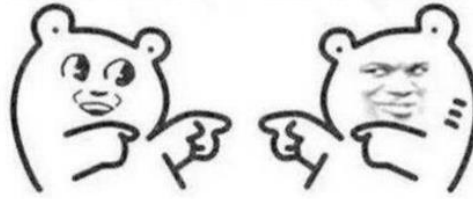
➤ 流式电穿孔技术：2018 年 11 月，MaxCyte 授权 Kite 非独家使用流式电穿孔技术（flow electroporation），这一无需使用病毒转染的细胞工程技术的首次协议。

（4）国内外基因疗法上市的有哪些？

截止到目前，主流药物市场反义核苷酸共上市 8 个，基因转入（4），siRNA（1），溶瘤病毒（2），CAR-T（2）。从狭义上定义的基因疗法，全球首个基因药物其实是来自中国的“今又生”，

是不是很惊喜，很意外？

意不意外？惊不惊喜？



➤ 1998 年 FDA 批准了第一个反义核苷酸药物 Fomivirsen，
用于 AIDS 病人并发的 CMV 视网膜炎的二线治疗药物

➤ 2003 年中国 CFDA 批准了第一个基因治疗药物，重组人
p53 腺病毒注射液“今又生”

➤ 2004 年中国 CFDA 批准了首个溶瘤病毒“安柯瑞”，用于
治疗头颈癌

➤ 2012 年欧盟批准了首个基因转入药物 Glybera，用于治疗
脂蛋白酶缺乏症

➤ 2015 年 FDA 批准了首个溶瘤病毒药物 Imlygic，用于治
疗黑色素瘤

➤ 2017 年 FDA 批准了首个 CAR-T 疗法，Kymriah，用于
治疗血液瘤

➤ 2018 年 FDA 批准了首个 siRNA 疗法 Patisiran，用于治疗
遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性

已上市的基因疗法统计如下：

产品	产品说明	公司	适应症	靶点	临床/上市
Vitravene (Fomivirsen)	反义寡核苷酸	Ionis	AIDS 病人并发的 CMV 视网膜炎	(CMV) mRNA	FDA/EMA 批准上市 (1998) , 2006年退市
Macugen (Pegaptanib)	反义寡核苷酸	Eyetech/ Pfizer	年龄相关性新生血管性黄斑病变	VEGF165)	FDA 批准上市 (2004) CFDA 批准上市 (2003)
今又生	重组人p53腺病毒	赛百诺	头颈癌	p53	CFDA 批准上市 (2006) EMA 批准上市 (2012)
安柯瑞	溶瘤病毒	三维生物	头颈癌、鼻咽癌	p53	FDA 批准上市 (2013) EMA 批准上市 (2015)
Glybera	基因转入	uniQure	脂蛋白酶缺乏症	LPL	FDA 批准上市 (2016)
Kynamro (Mipomersen)	寡核苷酸	赛诺菲	纯合子型家族性高胆固醇血症	ApoB-100	FDA 批准上市 (2016)
Imlygic	溶瘤病毒	安进	黑色素瘤		FDA 批准上市 (2016)
Strimvelis	基因转入	GSK	腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症	ADA	FDA 批准上市 (2016)
Spinraza	反义寡核苷酸	百健/Ionis	脊髓性肌萎缩症	SMN2	FDA 批准上市 (2016)
Exondys 51 (Eteplirsen)	反义寡核苷酸	Sarepta Therapeutics	杜氏肌营养不良症	dystrophin	FDA 批准上市 (2016)
Defitelio (Defibrotide)	反义寡核苷酸	Gentium	肝小静脉闭塞症伴随造血干细胞移植后肾或肺功能障碍	t-PA	FDA 批准上市 (2016)
Luxturna	基因转入	Spark	遗传性视网膜病变	RPE65	FDA 批准上市 (2017)
Yescarta	CAR-T	Kite	大 B 细胞淋巴瘤	CD19	FDA 批准上市 (2017)
Kymriah	CAR-T	诺华	B 细胞急性淋巴细胞白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	CD19	FDA 批准上市 (2017)
Tegsedi	反义寡核苷酸	Ionis	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	TTR	FDA 批准上市 (2018)
Onpattro (Patisiran)	siRNA	Alnylam	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	TTR	FDA 批准上市 (2018)

截止目前，ASOs、siRNA、基因转入、溶瘤病毒、CAR-T 都已经上市的药物，而 RNAa、microRNA、mRNA、基因编辑还在临床试验中，仍还奔赴上市的路上。

3. 基因疗法—热投资下的“冷思考”？

由基因缺陷引起的疾病多达 7000 余种，这些亟待我们去解决，同时基因疗法也在不断的扩展新的疾病领域。从癌症、到神经系统疾病、多种罕见病，基因疗法频频传出捷讯。资本也蜂拥而至，纷纷抢占高地。但越是在热闹的时候，进行冷静的思考，才有助于我们更加清醒的认清事物发展规律，把握未来发展方向。

➤ 一次性治愈的基因编辑技术将会颠覆未来吗？

相对于多种小核酸药物或者基因导入方法，大多还是需要长期的接受治疗，暂缓病情，还未到终身治愈的效果。以治疗

hATTR 为例的两个基因疗法，反义 RNA（Tegsedi）vs RNAi（Onpattro）为例，疗效和安全数据方面，Onpattro 比 Tegsedi 都更胜一筹。但 Onpattro 仍需要每三周静脉注射一次。目前来看 siRNA 疗法可能要优于 ASOs 疗法，那会不会被未来的一次性治愈的基因编辑技术所颠覆呢？

➤ 基因疗法究竟可以让多少人收益？

目前很多基因疗法使用的是 AAV 病毒载体，但这只能让一小部分人获益，比如普通人中对这项试验中使用的 AAV5 载体具有免疫力的比例可能高达 50%。对于其它类型的 AAV，这一数值可能更高，比如 AAV1 和 AAV2 的免疫力可能出现在 70% 的人群中。那么如何让这部分人获益呢，如何开发出效率更加高的非病毒载体呢？

➤ 何时才能做到对靶组织的精准递送？

目前 GalNAc 系统可以很好的靶向肝脏组织，但前的 LNP 系统更多的依赖于“自然”靶向过程，如靶向肝细胞的 ApoE 依赖的内吞途径、或纳米粒子对免疫细胞的天然靶向，而不是利用配体靶向。肝脏外的其它组织中如何发挥 siRNA、mRNA、及 DNA 的作用的问题还需要更多的创新技术。当然我们目前也无法在指定组织中达到足够数量的基因修改。

➤ 基因疗法究竟能治疗哪些疾病？

目前基因疗法中逆转录病毒携带目的基因的容量通常在 8Kb 左右，而腺相关病毒仅为 4.5Kb，这种载量对于一些单基因或许还管用。低挂的果实，何时会被开拓者们抢完？未来要面对多基因疾病，甚至是病因不明的疾病，该如何去设计？

➤ 基因编辑技术（CRISPR）究竟安不安全？

基因编辑技术还存在众多的不确定性：CRISPR 技术是否存在大面积脱靶效应？P53 介导的修复增加导致致癌风险？Cas9 的免疫风险？这些问题尚未揭开谜团。

➤ 天价的基因疗法谁来买单？

Glybera 的价格约为 100 万美元，自 2012 年上市后只销售出 1 份。由于缺乏市场需求，于 2017 年黯然退市。Strimvelis 的价格约为 70 万美元，2016 年 5 月上市后只销售出 2 份，而预定接受治疗的患者也只有 2 个。美国强大的商业医保尚且不堪其重，那么中国呢？基因疗法治在中国治疗罕见病市场究竟会有几人能够买单？

毫无疑问，基因疗法领域现在正处于一个振奋人心的时代，对生命源代码的改造是人类历史上的里程碑。在很多疾病领域，基因疗法就是个奇迹。在这个基因疗法的新时代，人类似乎第一次可以这么牢牢掌握自己的生命，追逐从根本上治疗癌症和罕见

遗传病的方法。除了高昂的治疗费用之外，我们仍有太多相关的技术需要突破，蜂拥而至的资本会加速创新的革新，但似乎仍有一段未知的路要走。我们对基因疗法或许有些执念，抱有一些不切实际的幻想，希望未来的治疗都可以通过基因疗法一次性治愈。

（无意看到一篇文章的一段话，抄送给大家）：

一段包裹于载体中的基因

一群改过的细胞

一次或几次的注射

足以改变人类健康的面貌

甚至可能引发深刻的社会变革

然而我们坚信

这正是未来药物和治疗的模样

参考文献：

[1] Wang D, Tai P W L, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2019: 1.

[2] Setten R L, Rossi J J, Han S. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2019: 1.

[3] 华金证券：基因治疗：医学革命正在到来（上篇·技术）

免责声明

本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。