

## 医药

## 行业深度分析

### 基因治疗：医学革命正在到来（上篇·技术）

#### 投资要点

◆ **技术进步是基因治疗行业发展最根本的驱动力：（1）转基因技术发展早、更成熟，是目前基因治疗主流技术，但应用受限。**转基因技术是基因治疗发展过程中最早出现的治疗方法，基本思路即“缺啥补啥”。人工改造的病毒是目前基因治疗中最常用的载体。病毒载体优化升级则贯穿了整个基因治疗的发展史，感染效率更高、安全性更好的病毒载体的使用也是近年基因治疗取得成功的关键动因，但病毒载体仍面临病毒毒性和免疫原性、基因插入突变、目的基因表达量难以控制等诸多亟待解决的难题。此外，“缺啥补啥”的治疗思路天生就限制了转基因技术的应用范围。**（2）基因编辑技术更强大，市场前景广阔。**基因编辑技术优势明显，有望破除转基因“缺啥补啥”的困境。但由于专利垄断、新技术发明时间短、风险评估不完善等原因，基因编辑技术尚未在临床项目中大面积使用，因此出现时间更早、技术更成熟的病毒转基因还是目前基因治疗的主流方案。我们认为基因编辑的应用场景更广、潜力也更大，是未来基因治疗的发展方向，而此前受到第一代基因编辑技术——ZFN 专利垄断的限制，整个基因编辑行业的发展停滞了多年，随着新一代基因编辑技术（TALEN 和 CRISPR）的出现，行业的发展速度有望得到大幅提升，从而使基因治疗再上一个台阶。

◆ **国外基因治疗进入成长期，国内后来居上仍有潜力：（1）基因治疗临床意义重大，技术和人才是核心因素。**在部分适应症上，基因治疗比传统的治疗方案有明显优势，但我们认为基因治疗存在的意义是对传统治疗方案的补充，主要用于那些传统治疗方案效果不佳、致病机制或治疗方案非常明确的疾病的治疗，如单基因遗传病、肿瘤 CAR-T 疗法等，故而对于大部分疾病来说，未来传统治疗方案仍是主流。作为新兴行业，我们认为能够解决行业痛点的关键技术和人才还是现阶段基因治疗行业最大的壁垒。**（2）国外多款产品接连上市，研发管线强劲；国内积极追赶，差距正在缩小。**近年国外已有几款基因治疗产品上市，临床在研项目众多，部分也取得了非常好的效果，进入临床试验后期。综合来看，国外基因治疗行业已经逐步跨入成长期，有望于未来几年迎来大爆发。由于起步晚、基础科研薄弱、政策跟进不及时等原因，在包括基因治疗在内的创新药领域国内企业一直落后于国外，更多地是作为国际制药巨头的追随者。因此，目前国内基因治疗主要集中于国外已经取得突破的领域，如 CAR-T 疗法等，故而国外现在处于临床后期、预计在未来两三年内上市的基因治疗产品上市后有望再次点燃国内市场，产生新的行业风口。此外，基因治疗在经历了 10 多年的行业大整改之后刚刚进入成长期，国内外的差距要远小于其他传统医药领域，国内企业仍拥有后来居上的潜力。

◆ **风险提示：**研发风险、政策风险、市场竞争加剧。

投资评级

同步大市-B 维持

#### 一年行业表现



资料来源：贝格数据

升幅%	1M	3M	12M
相对收益	-8.27	-5.29	6.61
绝对收益	-12.45	-19.68	-4.55

分析师

郑巧

SAC 执业证书编号：S0910518070003

zhengqiao@huajinsc.cn

021-20377052

报告联系人

李伟

liwei@huajinsc.cn

021-20377053

#### 相关报告

医药：国务院发文加强行业监管，龙头企业仍是发展方向 2018-08-06

医药：退市制度进一步完善，质量是药企发展根本 2018-07-30

医药：中报业绩陆续发布，建议重点关注中报业绩优异的龙头股 2018-07-30

医药：疫苗之殇，医药之痛 2018-07-26

医药：“首款 NGS 伴随诊断试剂盒获批，基因测序临床应用再下一城”报告更正 2018-07-25

## 内容目录

一、基因手术刀，治疗新选择.....	4
（一）基因治疗：基于遗传操控的疾病治疗方案 .....	4
（二）基因治疗的操作流程 .....	5
（三）历经波折，基因治疗终见曙光 .....	6
二、技术发展：“转基因”和“基因编辑”齐头并进 .....	9
（一）转基因：缺啥补啥 .....	9
1、病毒载体：大自然赐予基因治疗的礼物 .....	9
（1）逆转录病毒：强大的基因载体，然插入突变成其软肋 .....	10
（2）腺相关病毒：非整合型病毒载体大有作为 .....	12
2、非病毒载体：转基因的另一条出路 .....	13
（二）基因编辑：破除“缺啥补啥”的困境，极大拓宽基因治疗应用范围 .....	13
1、ZFN：开基因编辑先河，操作难度和专利垄断筑就行业壁垒 .....	15
2、TALEN：首个真正意义上的基因“可编辑”工具 .....	18
3、CRISPR：当之无愧的基因编辑王者 .....	19
三、治疗模式：“体外”、“体内”各有所长 .....	22
（一）“离体”治疗：技术难度偏小，可实现程度更高 .....	22
（二）“体内”治疗：应用前景广阔，技术要求更高 .....	25
四、基因治疗的行业现状：转基因仍是主流，基因编辑潜力巨大 .....	26
（一）多因素助力基因治疗取得成功 .....	26
（二）技术和人才是行业最大的壁垒 .....	27
（三）国外多款产品接连上市，研发管线强劲；国内积极追赶，有望后来居上 .....	27
（四）基因治疗的临床应用：重点布局肿瘤和遗传病 .....	33
1、CAR-T：“离体”基因治疗目前最成功的应用 .....	33
2、地中海贫血：基因治疗有望颠覆现有治疗方案 .....	34
3、镰刀型细胞贫血：基因编辑或将抹除自然选择的“印迹” .....	35
4、艾滋病：从偶然医疗事件到基因治疗 .....	36
5、血友病：基因治疗让“外伤出血”不再可怕 .....	37
6、溶瘤病毒：从“恶魔”到“天使”的华丽变身 .....	38
五、相关标的 .....	39
六、风险提示 .....	39

## 图表目录

图 1：中心法则示意图 .....	4
图 2：阿尔茨海默症基因调控网络 .....	5
图 3：基因治疗操作流程 .....	6
图 4：重组病毒把正常基因导入靶细胞 .....	6
图 5：基因治疗的发展历程 .....	7
图 6：全球基因疗法研究数量（截至 2016 年 7 月） .....	8
图 7：国内外基因治疗行业历年融资总额 .....	9
图 8：慢病毒感染细胞后将病毒 DNA 插入细胞基因组 .....	10
图 9：逆转录病毒模式图 .....	10
图 10：腺相关病毒模式图 .....	12

图 11: 基因编辑基本原理 .....	14
图 12: DNA 修复机制.....	15
图 13: 锌指蛋白基因编辑原理.....	16
图 14: 锌指蛋白不精准覆盖 DNA 三碱基序列 .....	16
图 15: Sangamo 公司的 ZFN 专利技术围城 .....	18
图 16: TALEN 系统基因编辑原理.....	19
图 17: CRISPR/Cas9 系统基因编辑原理 .....	20
图 18: 各类 CRISPR 系统工作示意图 .....	21
图 19: 各类 CRISPR 系统蛋白组件构成 .....	21
图 20: 国外各类基因疗法公司（部分） .....	28
图 21: 全球基因治疗临床试验在疾病领域的分布 .....	28
图 22: 全球基因治疗临床试验地区分布 .....	29
图 23: 国内基因治疗公司分布 .....	31
图 24: 国内部分基因治疗公司 .....	31
图 25: 国内基因治疗临床试验在疾病领域的分布 .....	32
图 26: CAR-T 治疗原理和操作流程 .....	34
图 27: 地中海贫血遗传机制 .....	35
图 28: 镰刀型细胞贫血症致病机制 .....	36
图 29: 艾滋病病毒进入细胞的过程 .....	37
图 30: 血友病遗传机制 .....	38
图 31: 溶瘤病毒作用机制 .....	39
表 1: 基因治疗与常规治疗的对比 .....	5
表 2: 近年大型制药公司参与的基因治疗并购和合作项目（部分） .....	8
表 3: 基因治疗常用病毒载体参数对比 .....	13
表 4: CRISPR/Cas9 系统各组件的功能 .....	20
表 5: 三种基因编辑技术参数对比 .....	22
表 6: “离体”基因治疗临床应用（里程碑项目） .....	23
表 7: “体内”基因治疗临床应用（里程碑项目） .....	25
表 8: 国外基因治疗进展较快的项目 .....	29
表 9: 国内基因治疗进展较快的项目 .....	32
表 10: 基因治疗相关政策法规.....	33

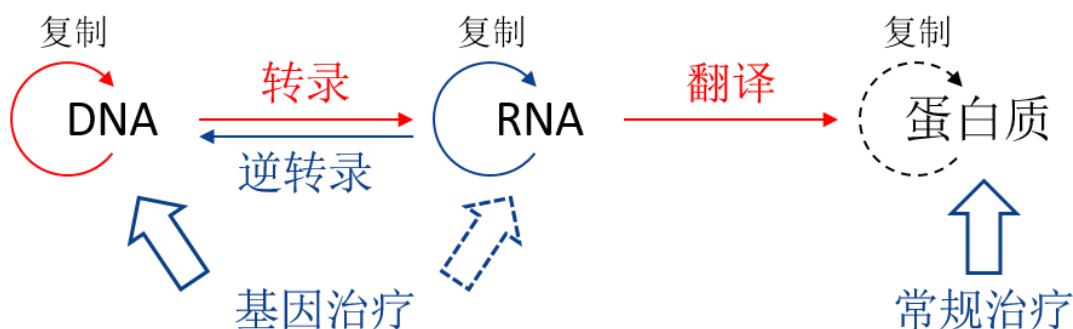
## 一、基因手术刀，治疗新选择

### （一）基因治疗：基于遗传操控的疾病治疗方案

基因治疗是指用正常的基因导入人体细胞，以纠正或补充因基因缺陷和异常所引起的疾病，是一种根本性的治疗策略。导入的基因可以是与缺陷基因对应、在体内表达具有特异功能的同源基因，也可以是与缺陷基因无关的治疗基因。

在生物体内，遗传信息沿着“DNA-RNA-蛋白质”的方向逐级传递（中心法则），蛋白质是遗传信息的表现形式，因此疾病发生时多表现为蛋白质层面的异常。目前绝大多数的药物均以蛋白质为靶点，如治疗肿瘤的小分子靶向药物和大分子单抗药物，通过改变蛋白质的功能来治疗疾病。基因治疗则是从蛋白质的上游——DNA入手，通过调控DNA来改变遗传信息传递，进而改变蛋白质的性状，实现从源头上治疗疾病。此外，也有少部分药物，如小核酸药物 Patisiran，以RNA为靶点对疾病进行治疗，从广义上来说这类药物也属于基因治疗的范畴，本文不涉及这类药物。

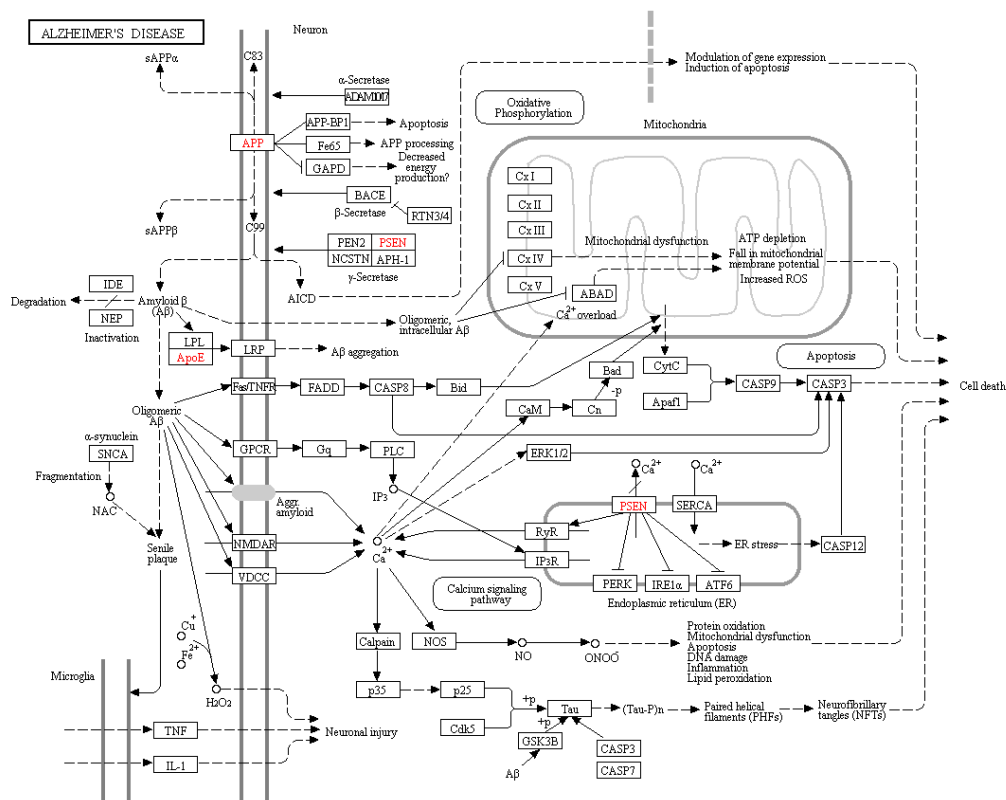
图 1：中心法则示意图



资料来源：华金证券研究所整理

根据中心法则，每一个生理过程都可以理解为特定的基因在特定的时间和空间里发生特定强度表达的结果，如果这种平衡被打破就会诱发疾病。从这个角度看，几乎所有疾病的发生都可以在DNA水平进行解释，这也是基因治疗的理论基础。根据基因变异类型的不同，导致疾病发生的基因异常大致可分为两类：（1）基因突变导致基因指导合成的蛋白质功能异常，表现为蛋白质没有功能、功能变弱或功能过强，甚至产生有害蛋白；（2）基因表达强度异常，表现为不该表达的基因表达、应该表达的基因不表达、基因表达的强度过高或过低等。因此，从理论上来说基因治疗几乎可治愈绝大多数的疾病。然而，疾病的发生往往涉及多个基因，对应的蛋白质之间的相互作用形成了一个庞大的调控网络，仅对某一个或几个基因进行调节难以达到治疗疾病的目的。此外，科学家对人体基因功能和疾病发生机制的研究仍然非常有限，存在大量未被发现的新基因和信号网络。基因和疾病太多的不确定性极大地限制了基因治疗的应用领域，故而基因治疗目前只适用于少数致病机制或治疗方案非常明确的疾病，如单基因遗传病、肿瘤等。

图 2：阿尔茨海默症基因调控网络



资料来源：KEGG，华金证券研究所

与常规的药物治疗方案相比，基因治疗能从源头上解决疾病的发生，故而在一些目前无法治疗或疗效不佳的疾病上有明显优势，如血友病等。在安全性上，基因治疗仍属于新兴技术，人们对基因和疾病的认知还有很多盲区，且基因更改后通常难以逆转，潜在风险较大；而传统的药物治疗大多已经经历了几十年甚至上百年的发展和使用，风险相对可控，因此我们认为未来常规药物仍然是疾病治疗的首选方案，基因治疗更多地是作为常规治疗方案的补充，为那些常规治疗方案无效或疗效不佳的疾病的患者提供新的选择。

表 1：基因治疗与常规治疗的对比

	基因治疗	常规治疗
作用对象	DNA	蛋白质
有效性	解决问题基因，从根本上治愈一些现有的常规疗法不能解决的疾病	解决性状变异，部分疾病无法根治
安全性	新兴技术，存在认识盲区，基因更改后难以逆转，风险较大	药物体系较完善，发展时间长，大部分药物副作用相对可控

资料来源：华金证券研究所整理

## （二）基因治疗的操作流程

根据给药方式的不同，基因治疗可分为“体内”治疗和“离体”治疗两大类。

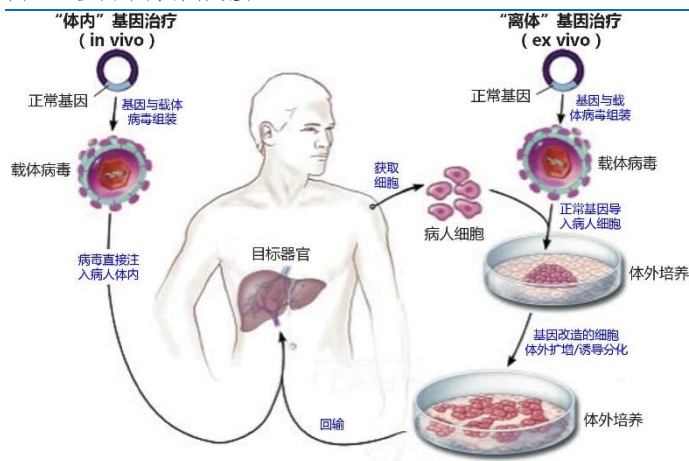
“体内”基因治疗的操作流程相对简单，大致可分为 3 个步骤：（1）利用基因工程的方法将正常基因插入到病毒载体的 DNA 上；（2）将重组后的病毒 DNA 体外包装产生具有感染能力



的完整工程病毒；（3）把重组后的病毒直接注入病人体内，病毒感染病变细胞并将正常基因带到靶细胞中，实现疾病的治疗。

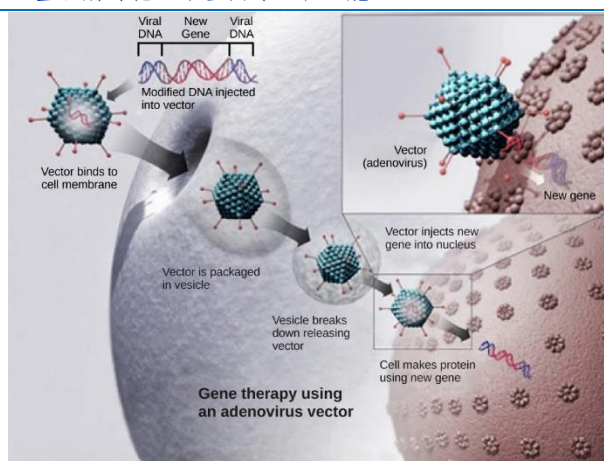
“离体”基因治疗可分为 6 个步骤：（1）将正常基因插入到病毒载体的 DNA 上；（2）将重组后的病毒 DNA 体外包装产生具有感染能力的完整工程病毒；（3）获取病人的体细胞，如造血干细胞等，体外培养扩增；（4）用重组后的病毒感染获取的病人细胞，病毒把正常基因导入靶细胞中；（5）对携带正常基因的重组细胞体外培养扩增；（6）将携带正常基因的重组细胞回输到病人体内，实现疾病的治疗。

图 3：基因治疗操作流程



资料来源：Proceedings Biological Sciences, 华金证券研究所

图 4：重组病毒把正常基因导入靶细胞



资料来源：WIKI, 华金证券研究所

### （三）历经波折，基因治疗终见曙光

以标志性历史事件为分界线，基因治疗的发展大致可分为初期探索、狂热发展、曲折前行、再度繁荣 4 个阶段。

**初期探索：**1963 年，美国分子生物学家、诺贝尔生理学或医学奖获得者 Joshua Lederberg 第一次提出了基因交换和基因优化的理念，为基因治疗的发展奠定了基础；1970 年，美国医生 Stanfield Rogers 试图通过注射含有精氨酸酶的乳头瘤病毒来治疗一对姐妹的精氨酸血症，这是首例人体试验，试验以失败告终。此后几十年间科学家又陆续开展了多项临床试验，但这个时期治疗技术还不成熟，因此基因治疗的发展也始终不温不火。

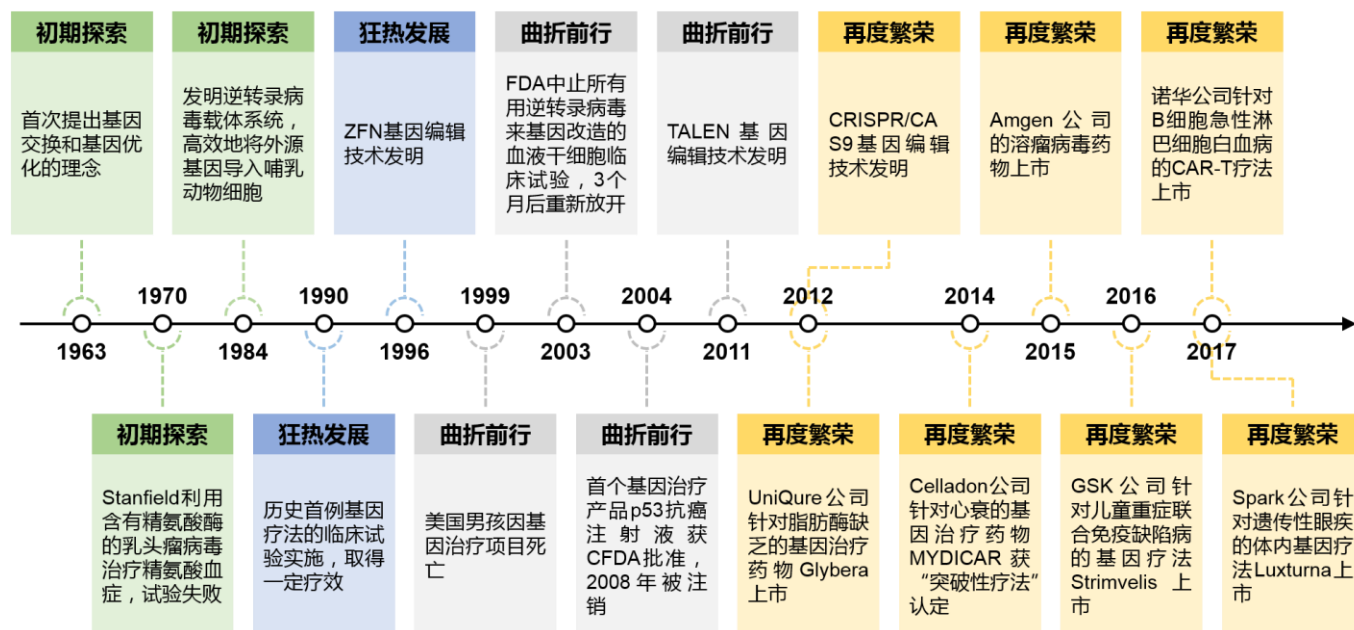
**狂热发展：**1990 年，被后人称为“基因治疗之父”的 William French Anderson 医生领衔开展了针对重症联合免疫缺陷病的基因治疗，患者为一名美国 4 岁女孩。接受治疗后，其机体产生腺苷脱氨酶的能力有所提高，病情得到缓解，该患者目前仍然存活。两年后又有一例基因治疗临床试验取得成功。自此，患者、医生和科学家的热情迅速被点燃，行业进入狂热发展的阶段，10 年间开展了上千例临床试验。总体而言，这个时期的基因治疗取得了初步的成功，但技术上仍存在很大的安全风险，行业进入了短暂的非理性发展阶段。

**曲折前行：**1999 年，美国男孩 Jesse Gelsinger 参与了宾夕法尼亚大学的基因治疗项目，接受治疗 4 天后因病毒引起的强烈免疫反应导致多器官衰竭而死亡。该事件是基因治疗发展的转折点。此外，FDA 曾于 2003 年暂时中止了所有用逆转录病毒来改造血液干细胞基因的临床试验，

但经过 3 个月严格审核权衡后，又允许基因治疗临床试验继续进行。这个时期的基因治疗相比 20 世纪 90 年在技术上有所发展，但仍存在较大的安全隐患，行业整体上理性发展。

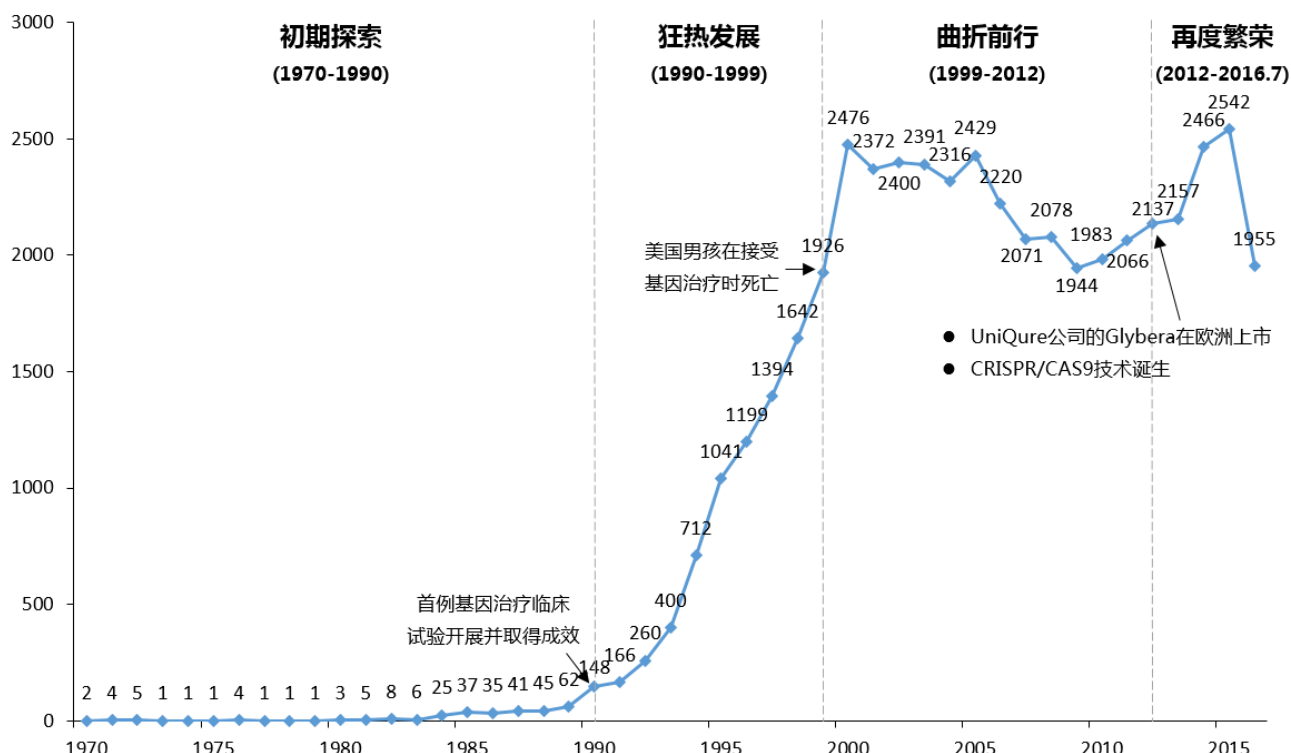
**再度繁荣：**2012 年，荷兰 UniQure 公司的 Glybera 在欧盟审批上市，用于治疗脂蛋白脂肪酶缺乏引起的严重肌肉疾病。同年，Jennifer Doudna 以及美籍华人科学家张峰发明了 CRISPR/CAS9 基因编辑技术，这是基因治疗领域革命性的事件。自此，基因治疗技术上的一些瓶颈得到突破，有效性和安全性都有所提高，行业迎来新一轮的发展高潮。

图 5：基因治疗的发展历程



资料来源：华金证券研究所整理

图 6：全球基因疗法研究数量（截至 2016 年 7 月）



资料来源：火石创造，华金证券研究所

近年来，国际大型生物制药公司也纷纷通过并购或合作的方式进一步深入基因治疗领域，如辉瑞与 Bamboo、新基与 Juno、诺华与 AveXis、罗氏与 4D Molecular 等。国际制药巨头的入场将成为行业发展的助推剂，进一步增强了信心，也意味着基因治疗成果大爆发的时刻正在临近。

表 2：近年大型制药公司参与的基因治疗并购和合作项目（部分）

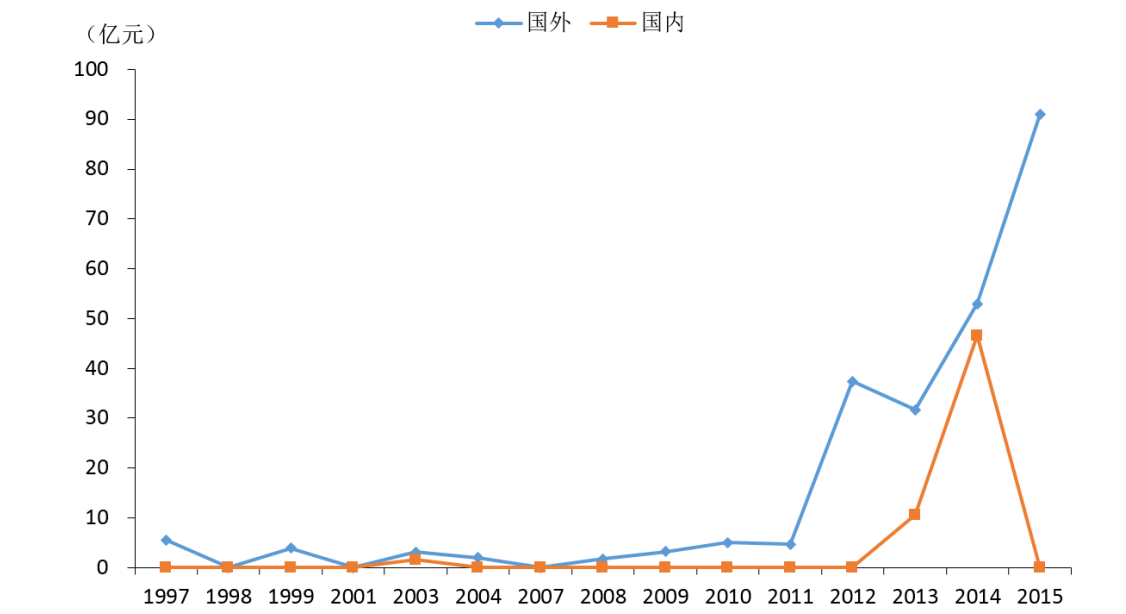
日期	买方/合作公司	标的公司	交易类型	交易金额	重点业务
2016.8	辉瑞	Bamboo	并购	6.45 亿美元	神经系统疾病基因治疗
2016.9	艾尔建	RetroSense	并购	6000 万美元	眼科疾病基因治疗
2017.8	吉利德	Kite	并购	110 亿美元	CAR-T 疗法
2018.1	新基	Juno	并购	90 亿美元	CAR-T 疗法
2018.1	强生	宾夕法尼亚大学	合作		阿尔茨海默症基因治疗
2018.2	艾伯维	Voyager	合作		阿尔茨海默症基因治疗
2018.4	诺华	AveXis	并购	87 亿美元	神经系统疾病基因治疗
2018.5	罗氏	4D Molecular	合作		眼科疾病基因治疗

资料来源：华金证券研究所整理

自 2012 年行业拐点出现以来，从资本市场的角度看，基因治疗行业的投融资额也出现了爆发式的增长，行业快速升温。



图 7：国内外基因治疗行业历年融资总额



资料来源：火石创造，华金证券研究所

## 二、技术发展：“转基因”和“基因编辑”齐头并进

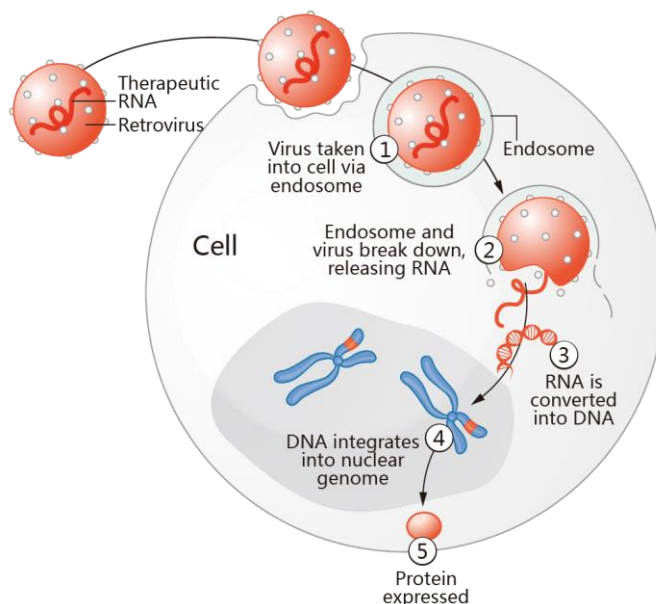
### （一）转基因：缺啥补啥

基因治疗诞生之初主要用于正常基因功能缺失遗传病的治疗，如联合免疫缺陷病（患者 20 号染色体上编码腺苷脱氨酶的基因出现遗传突变失去原有的功能），因此对于这类疾病最直接有效的治疗思路就是“缺啥补啥”，利用载体将正常基因导入患者细胞内即可实现治疗的目的。目前最常用的载体是人工改造后的工程病毒。

#### 1、病毒载体：大自然赐予基因治疗的礼物

天然的病毒对人体细胞有很强的感染性，能把病毒自身的基因组导入到人体细胞中，但同时也具有较强的致病性。以逆转录病毒感染细胞为例，病毒先与细胞表面的受体结合，通过内吞进入细胞中，然后病毒携带的逆转录酶会将病毒 RNA 逆转录成为 DNA 并插入宿主基因组中，这使得病毒的遗传信息可以永久性地存在于宿主细胞中并随细胞的复制增殖传递给子代细胞。基于逆转录病毒的这个特性，科学家对病毒进行改造，在保留病毒强感染能力的前提下，创造出了复制缺陷、低毒性的工程病毒，提高病毒使用的安全性，再把正常的人体基因添加到病毒基因组中，正常基因最终随着病毒基因一起永久地整合到人体细胞的基因组上，从而达到基因补偿的效果，恢复病变细胞的正常功能。

图 8：慢病毒感染细胞后将病毒 DNA 插入细胞基因组



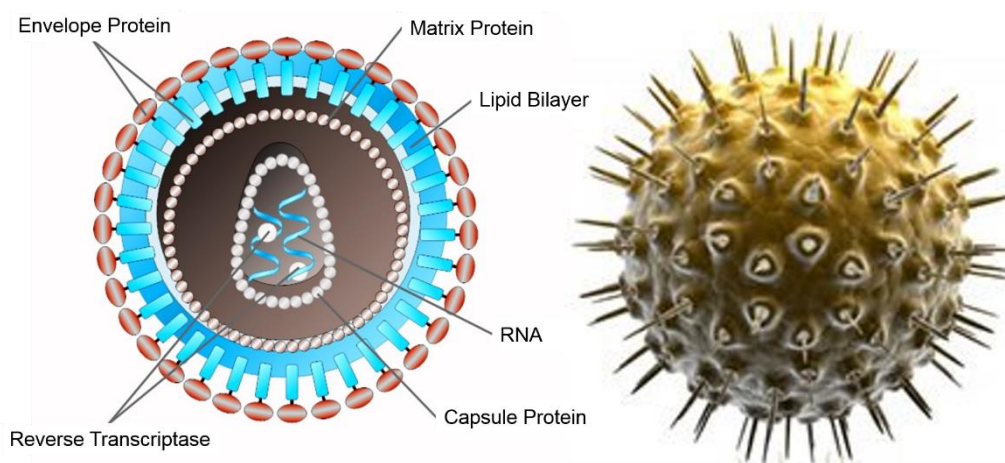
资料来源：The Scientist，华金证券研究所

目前临床上基因治疗使用较多的病毒载体主要是逆转录病毒（Retrovirus）、慢病毒（Lentivirus）和腺相关病毒（AAV）。

#### （1）逆转录病毒：强大的基因载体，然插入突变成其软肋

逆转录病毒呈球形，直径约为 100nm，由两条相同的单链 RNA、逆转录酶以及包裹其外的核衣壳和包膜组成。

图 9：逆转录病毒模式图



资料来源：Creative Biogene 官网，华金证券研究所

根据病毒种类的不同，目前常用的逆转录病毒可分为两代。

第一代逆转录病毒以  $\gamma$ -retrovirus 和 C-type retrovirus 为代表，是临床上最早使用的逆转录病毒类型。通常所说的逆转录病毒指的就是第一代逆转录病毒。与病毒载体出现之前的常规转基因方法相比，逆转录病毒的优势主要表现为感染效率高、感染细胞谱系广、基因稳定表达等。

**感染效率高：**病毒-细胞感染模式是由数亿年的生物进化和自然选择发展而来的，逆转录病毒对细胞的感染能力要普遍强于人工的转基因方法，大幅提升了转基因的成功率。

**感染细胞谱系广：**逆转录病毒对多种动物细胞都表现出较强的感染能力，而此前的转基因方法只对部分特定类型的细胞有效。

**基因稳定表达：**逆转录病毒能把目的基因整合到宿主细胞的基因组中，使目的基因稳定存在并长期表达，随着宿主细胞的分裂增殖而传递给子代细胞。

然而，逆转录病毒载体是一把“双刃剑”，其病毒本身的特性也带来了诸如病毒毒性、免疫原性、基因插入突变等许多问题。

**病毒毒性和免疫原性：**尽管科学家已经对逆转录病毒进行了一系列的改造，尽可能地降低其对细胞的毒性，但只要病毒仍具有感染细胞、整合基因组的能力，即会对宿主细胞的正常生理功能产生不同程度的影响，存在一定的潜在风险。同时，改造后的工程病毒仍属于病毒的范畴，故而存在免疫原性，容易诱发人体的免疫反应，过度的免疫反应对人体会造成不可逆的损伤甚至死亡。

**基因插入突变：**逆转录病毒一个很重要的功能就是能把自身的遗传物质插入到宿主细胞的基因组中，科学家也是利用这个特性进行基因治疗。然而逆转录病毒基因组会整合到宿主基因的5'非编码区，这个区域通常对基因的表达调控起到很关键的作用，故而逆转录病毒基因插入容易干扰宿主细胞正常的基因表达，甚至激活原癌基因，使细胞发生癌变。

**只能感染分裂的细胞：**逆转录病毒只能感染分裂的细胞，对那些没有分裂能力的终末分化细胞，如神经细胞等基因异常导致的疾病无能为力。

**感染细胞不具靶向性：**逆转录病毒对感染的细胞没有选择性，这在一定程度上限制了逆转录病毒在临床上的应用范围，不利于那些需要把目的基因导入特定细胞类群的“体内”基因治疗方案。

**目的基因的表达量与正常状态存在差异：**目的基因是装载到逆转录病毒基因组上而导入患者细胞的，受到装载容量的限制，通常无法把人体基因对应的表达调控元件一起打包到病毒载体里，因此控制目的基因表达强度的调控元件来自病毒本身，故而通过这种方式补偿的基因的表达水平往往与正常生理状态下有所不同，使治疗效果打折扣。

针对第一代逆转录病毒的局限性，科学家又做了改进，发明了**第二代逆转录病毒**，主要代表是**慢病毒（Lentivirus）、泡沫病毒（Spumavirus）**等。以慢病毒为例，第二代逆转录病毒主要在感染细胞类型、装载容量、基因组插入方式等方面进行了优化。

**对分裂细胞和非分裂细胞均可感染：**慢病毒突破了“只能感染分裂细胞”的限制，有助于临床应用范围的扩大。

**可携带的目的基因片段更大：**病毒载体对目的基因的装载容量是有限的，若目的基因片段过大则无法用病毒作为载体导入到患者细胞中，因此在其他条件都不变的前提下，病毒的装载容量越大越好。相对于第一代逆转录病毒，慢病毒在装载容量上有所提升。

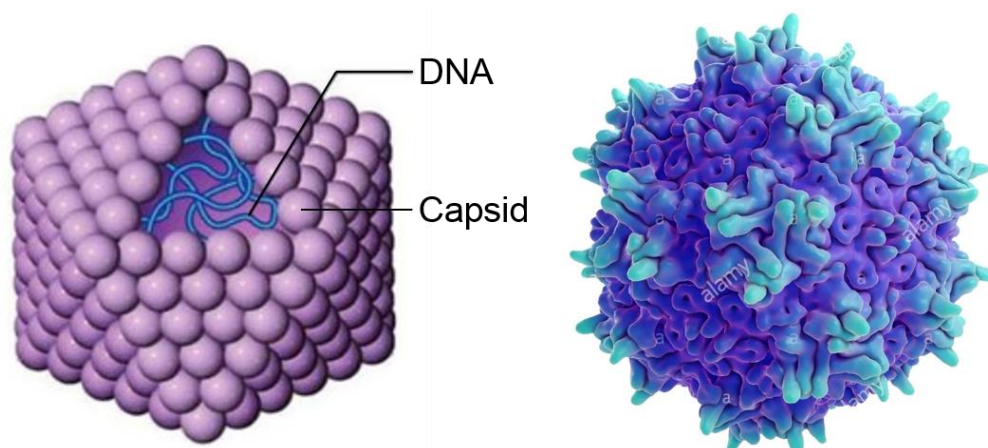
**诱发癌变的风险降低：**慢病毒的基因组通常整合到宿主细胞基因组的编码区，而且是随机插入、专一性不强，因此大大降低了慢病毒基因组集中插入到一个癌症相关基因的附近、激活原癌基因的可能性，从而降低了诱发细胞癌变的风险。自 2009 年第一个基于慢病毒的基因治疗开展以来，截至 2015 年已经有超过 300 个临床试验使用了慢病毒载体，但所有接受治疗的患者无一产生癌症。

慢病毒属于逆转录病毒大类，故而逆转录病毒载体共同的弊端仍然存在，如病毒毒性、免疫原性、基因整合引起的宿主基因突变、目的基因的表达量与正常状态不同、细胞感染不具靶向性等。

## （2）腺相关病毒：非整合型病毒载体大有作为

腺相关病毒是一类单链线状 DNA 缺陷型病毒，其基因组 DNA 小于 5Kb，无包膜，外形为裸露的 20 面体颗粒。腺相关病毒不能独立复制，只有在辅助病毒，如腺病毒、单纯疱疹病毒等存在时才能进行复制、感染并裂解宿主细胞，否则只能建立溶源性潜伏感染（感染宿主细胞并潜伏，但不会裂解宿主细胞）。

图 10：腺相关病毒模式图



资料来源：华金证券研究所整理

与第一代、第二代逆转录病毒相比，腺相关病毒的优势主要表现在基因组非整合性和组织靶向性两个方面。

**基因组非整合性：**腺相关病毒与慢病毒相似，均可感染分裂和非分裂的细胞，但携带目的基因的腺相关病毒基因组进入宿主细胞后并不会插入宿主细胞的基因组中，而是以游离 DNA 的形式稳定存在于宿主细胞中（部分类型的野生型腺相关病毒基因组会插入宿主基因组），并长时间地合成正常的蛋白质，实现疾病的治疗。由于“基因组非整合”的特性，腺相关病毒载体不会引起宿主细胞基因组的插入突变，从而提高基因治疗的安全性。

**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中性，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中性。



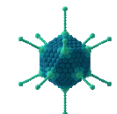
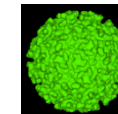
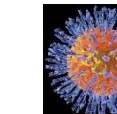

除了病毒载体病毒毒性、免疫原性、目的基因的表达量与正常状态不同的通病以外，腺相关病毒还存在可携带的目的基因片段较小、目的基因易被稀释等问题。



**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。

**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。**

表 3：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

资料来源：Gene Therapy Net.com，华金证券研究所

## 2、非病毒载体：转基因的另一条出路

病毒载体无论如何改进，终究会存在病毒毒性、免疫原性等潜在风险，因此近年来科学家尝试利用非病毒载体的方式将目的基因运送至患者细胞中，大致可分为物理方法和化学方法两大类，其中物理方法的代表是显微注射、基因枪、电转导等，化学方法的代表是脂质体法、纳米颗粒等。

与病毒载体相比，非病毒载体具有**低细胞毒性、弱免疫原性**的优势；同时，非病毒载体的**生产流程比病毒载体更标准化**，因此大规模量产要容易得多。然而，非病毒载体比较大的弊端还是**低转染效率**，即利用非病毒载体把目的基因导入细胞要做到和病毒载体一样高效仍比较困难，以及**适用的细胞类型有限**，不像病毒载体那样的广谱性。目前非病毒载体技术还在不断优化中，待技术进一步成熟以后，其应用范围也有望得到扩大。

### （二）基因编辑：破除“缺啥补啥”的困境，极大拓宽基因治疗应用范围

利用病毒载体，科学家已经可以实现部分疾病的基因治疗并取得了一些成效。从原理上来看，转基因的治疗策略是“缺啥补啥”，因此主要用于基因功能缺失的遗传病的治疗。然而，如果遗



传染病不是由某个基因失去了功能导致的，而是因为这个基因由于突变获得了某种不该有的新功能，或者增强了原来就有的旧功能，那么“缺啥补啥”的治疗思路就行不通了。对于这类疾病的治疗，最根本的办法是把出错的基因找出来并进行纠正，使其恢复到正常的状态，为此科学家又发明了基因编辑技术。从微观角度看，基因编辑的过程可分为三个步骤：定位、切除、修补。

图 11：基因编辑基本原理



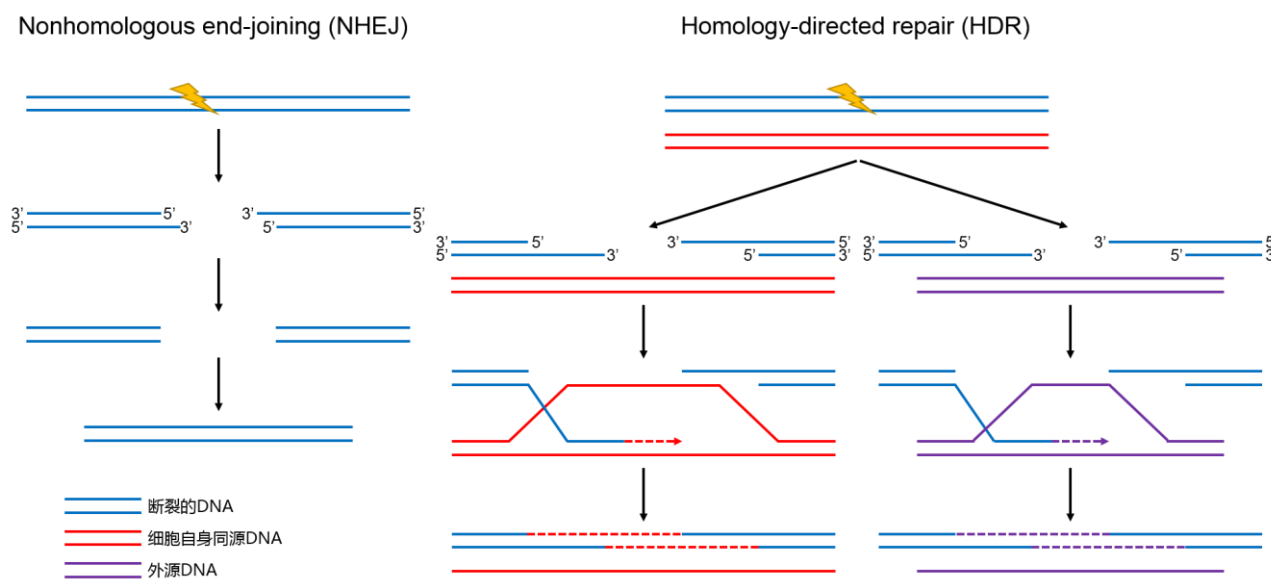
资料来源：华金证券研究所整理

**定位异常基因：**基因编辑的第一步也是最重要的一步就是在 DNA 上找到需要进行编辑的位置。人类基因组 DNA 的大小在 3Gb 左右，在如此庞大的基因组中准确找到几个甚至一个出错的碱基是非常困难的，因此需要一套精准的定位系统来快速锁定剪切的部位。

**切除异常基因片段：**定位到目标位置以后，需要把错误的基因片段切除，这个过程主要通过内切酶来实现。目前科学家已经发现了许多种类的内切酶，也从中找到了适用于基因编辑的内切酶，如 Fok I。

**修补恢复成正常基因：**内切酶把错误的基因片段切除后，会在 DNA 上形成一段缺口，只需要把对应的正确基因片段插入到这个缺口中并与原 DNA 进行连接即可完成 DNA 的修复。这个过程原本非常复杂，但细胞偏偏自带这种功能。为了维持自身 DNA 的稳定，在几十亿年的生物进化过程中细胞进化出了一套“DNA 修复系统”，科学家则巧妙地利用生物体自带的“DNA 修复系统”实现了这个“修补”过程。简单地说，人体细胞的 DNA 是双拷贝的，当一条 DNA 出现异常时，这套修复系统会以另一条同源 DNA 为模板，对错误的 DNA 进行修复。当人为地把外源 DNA（含需要插入的基因）导入细胞时，DNA 修复系统会误以为该外源 DNA 是自身同源 DNA，并以此为模板对剪切后的 DNA 进行修复，从而实现目的基因的插入。

图 12: DNA 修复机制



资料来源：华金证券研究所整理

在整个基因编辑过程中，“准确定位”是最困难的，也是目前所有的基因编辑技术最核心的差异所在；“剪切”已经成功实现；“修补”的过程虽然复杂，但借助于细胞自带的 DNA 修复系统也基本上解决了这个问题，所以难度也不大。因此，基因编辑技术只需要完成“定位”和“剪切”这两个步骤就行了。经过几十年的发展，目前的基因编辑技术主要可分锌指核酸酶技术（ZFN）、转录激活样效应因子核酸酶技术（TALEN）、成簇规律性间隔的短回文重复序列技术（CRISPR）三大类。

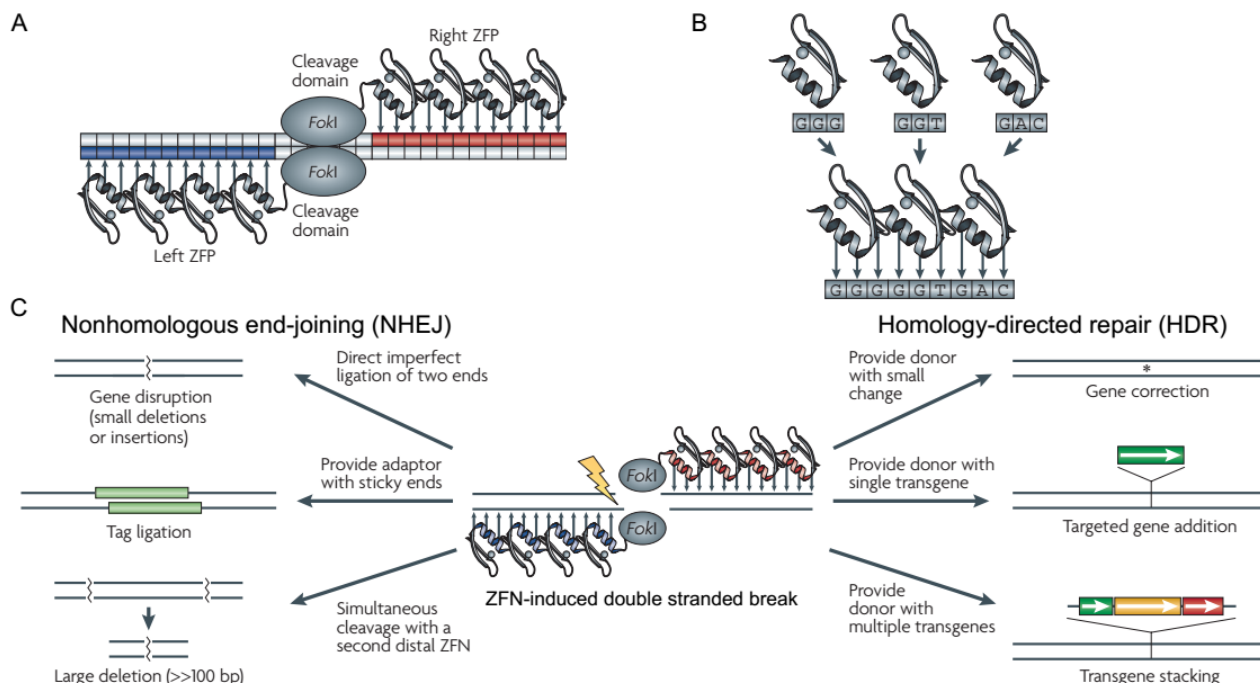
## 1、ZFN：开基因编辑先河，操作难度和专利垄断筑就行业壁垒

锌指核酸酶技术(ZFN)诞生于 1996 年,由细胞内天然存在的具有准确识别和结合特定 DNA 序列功能的转录因子衍生而来。一个锌指核酸酶由 DNA 识别域和 DNA 剪切域两部分组成。

**DNA 识别域:** 通常由 3-4 个锌指蛋白串联而成,每个锌指蛋白能够特异地识别并结合一个 DNA 三碱基序列组合(由 A/T/C/G 四个碱基排列而成)。因此,只要将这些特异的锌指蛋白混合搭配,研究人员或多或少能靶定他们希望的大部分序列,从而使锌指核酸酶能准确定位到 DNA 需要编辑的区域。

**DNA 剪切域:** 由核酸内切酶 Fok I 组成,当两个 Fok I 结合到一起时就能对 DNA 进行剪切,因此在实际操作中锌指核酸酶也是成对使用的,由左、右两部分组成。基于这个原理,锌指核酸酶成功地实现了 DNA 的定位和剪切,再结合外源导入的目的基因以及细胞自带的 DNA 修复系统,即可实现基因编辑。

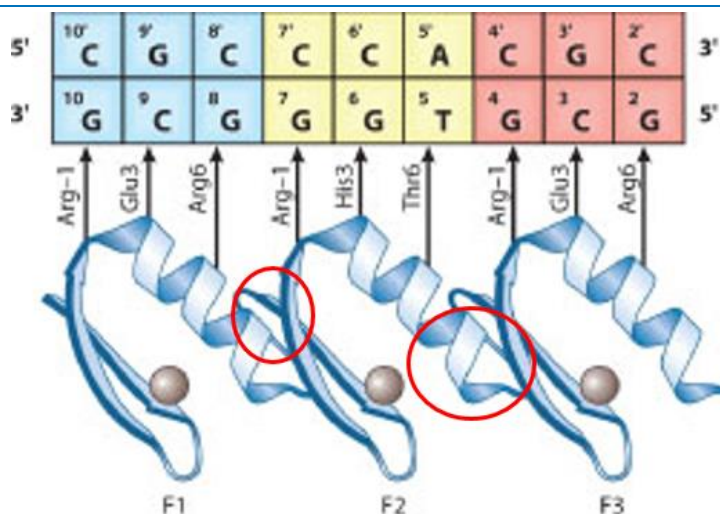
图 13：锌指蛋白基因编辑原理



资料来源：Nature Reviews Genetics，华金证券研究所

从作用原理可以看到，DNA 识别域对 DNA 的精准识别和定位是 ZFN 的核心，而依据目标 DNA 的序列将 3-4 个不同的锌指蛋白组合在一起又是重中之重。在 1991 年，卡尔·帕博（Carl Pabo）团队就解析出了锌指蛋白的三维结构，然而他们的实验结果显示，每个锌指蛋白并不能精确地覆盖其对应的三个 DNA 碱基，蛋白本身还会向前后各“延长”出去一段，插足到相邻碱基上方，从而干扰了相邻锌指蛋白对 DNA 三碱基序列的识别。自然界中存在着成千上万个锌指蛋白，因此找到一套行之有效的筛选方法，在浩如烟海的锌指蛋白库中找到完美匹配的锌指蛋白组合成为了 ZFN 发展和广泛应用的技术瓶颈。1982 年诺贝尔化学奖得主阿龙·克鲁格（Aaron Klug）团队利用“噬菌体展示”的方法有效地解决了这个难题，但具体的技术细节多年来一直未能被外界所知。

图 14：锌指蛋白不精准覆盖 DNA 三碱基序列



资料来源：Center for BioMolecular Modeling，华金证券研究所；注：红色圆圈圈出的地方即锌指蛋白向前后延长的区域。

与转基因的基因治疗方法相比，**ZFN** 的主要优势在于基因修复方式多样、精准更换基因、对基因表达强度影响较小。

**基因修复方式多样：**转基因的治疗理念是“缺啥补啥”，主要适应于基因功能缺失的遗传病的治疗；**ZFN** 的功能更强大，可对错误的基因进行纠正，同时也可实现基因的插入和剔除，大大拓宽了基因治疗的应用领域。

**精准更换基因：****ZFN** 存在一套精准的 **DNA** 定位系统，可对特定的 **DNA** 序列区域进行修复，不同于病毒载体随机插入宿主基因组的方式，从而在根本上避免了因外源基因插入引起患者细胞原有基因组突变致癌的潜在风险。

**对基因表达强度影响较小：****ZFN** 实现的是基因的原位替换，对被纠正基因的表达调控元件并不会产生影响，因此就不会改变该基因的表达水平，这与病毒载体有所不同。

**ZFN** 相比转基因技术在基因治疗方面有了质的飞跃，也拉开了基因编辑发展的序幕，但新技术的发展同样也带来了许多问题。

**设计/筛选过程复杂：**锌指蛋白并不完全精准匹配 **DNA** 三碱基序列，需要建立一个强大的设计和筛选平台从庞大的锌指蛋白库中找出需要的锌指蛋白组合。这个过程非常困难和繁琐，针对不同的基因每次都需要重新走一遍流程、从头设计特定的 **ZFN** 工具，且目前国际上仅有少数的几个科学家掌握了其关键技术，这就在很大程度上限制了 **ZFN** 的临床推广和应用。

**“可编辑性”仍然较低：**锌指蛋白已经具备了部分的“可编辑性”，从某种程度上科学家可以像玩俄罗斯方块一样花样组合不同的锌指蛋白，实现对一段特定 **DNA** 序列的准确识别，但每个锌指蛋白对应着 **DNA** 三碱基序列，而不是一一对应，对于基因编辑来说仍然不够灵活。

**存在脱靶风险：****ZFN** 只通过较短的 **DNA** 片段序列（ $(9-12) \times 2$  个碱基）来实现锌指核酸酶的定位，而人类基因组 **DNA** 的大小约为 **3Gb**，难免会在非靶基因的部位出现部分序列的重叠，导致锌指核酸酶的错误定位，进而产生错误的基因编辑，发生脱靶效应。

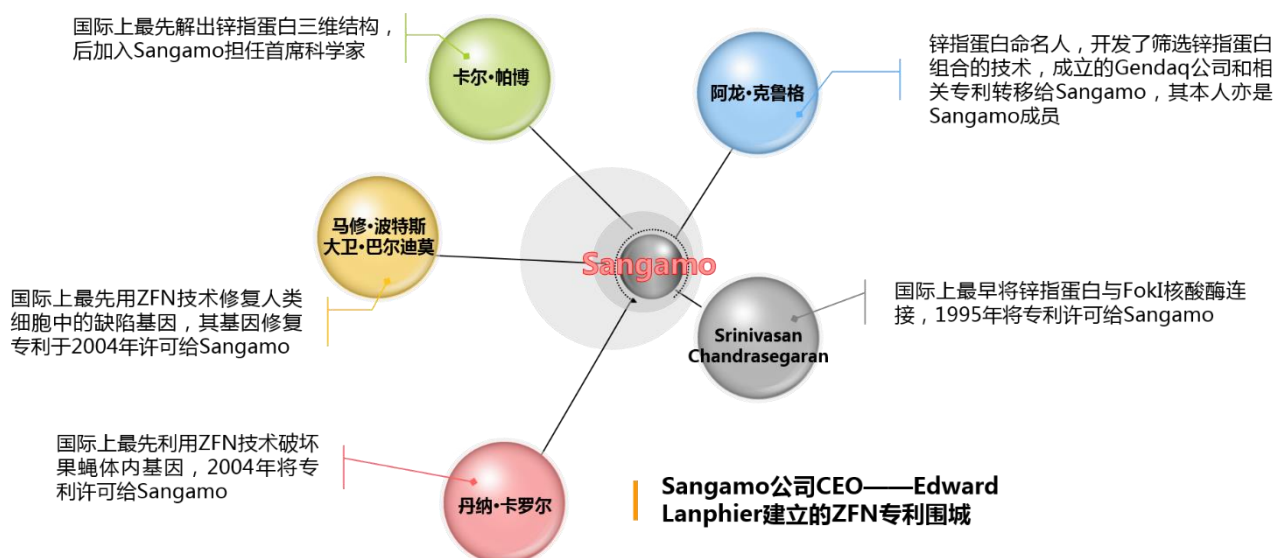
**细胞毒性较大：**锌指核酸酶属于外源蛋白，导入患者细胞后会对细胞正常的代谢功能产生一定的干扰，表现为细胞毒性。

**治疗成本较高：****ZFN** 的设计和筛选极其繁琐，且针对不同的基因需要从头设计特定的 **ZFN** 工具，导致 **ZFN** 工具的构造成本非常高，进而推高了临床治疗成本。

除了技术上的问题，**ZFN** 发展面临更大的问题是专利上的封锁。在 **ZFN** 的发展历程中，卡尔·帕博、阿龙·克鲁格等几位科学家起到了至关重要的作用，分别掌握了 **ZFN** 的核心技术。在 **ZFN** 诞生后的 10 多年时间里，美国 **Sangamo** 公司获得了包括锌指蛋白设计、筛选、优化、实验室和临床应用相关的数个关键专利，成功地把锌指蛋白及其相关的临床应用锁进了由一系列专利打造的黑箱，把它变成了一个其他公司无法染指的垄断市场，甚至科研院所里的研究人员至今也无法了解 **Sangamo** 筛选和优化锌指蛋白组合的技术细节。**Sangamo** 的专利垄断直接导致了 **ZFN** 虽然早在 1996 年就已出现，但 20 多年来却没有大范围地应用，技术上也没有突破性的进展。



图 15: Sangamo 公司的 ZFN 专利技术围城



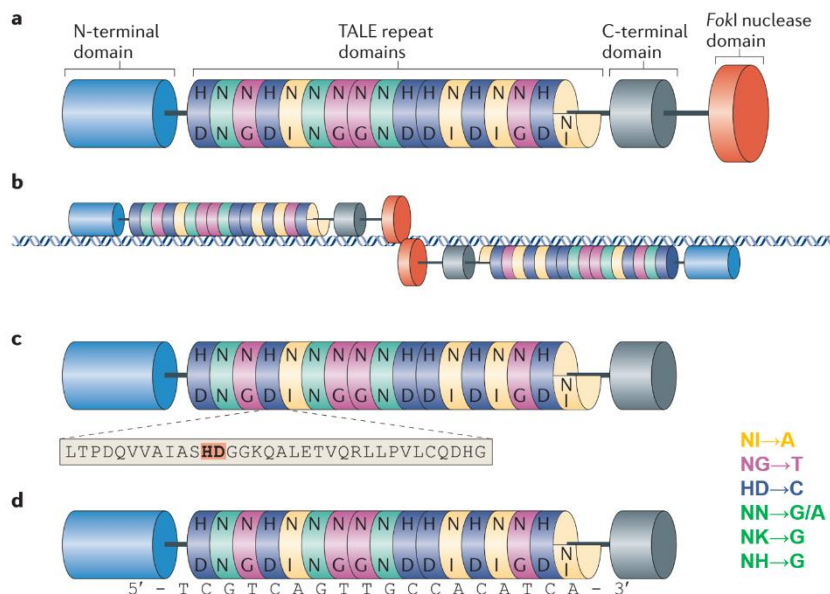
资料来源：华金证券研究所整理

## 2、TALEN：首个真正意义上的基因“可编辑”工具

转录激活样效应因子核酸酶技术(TALEN)发明于2011年，由AvrBs3蛋白衍生而来。TALEN的工作原理与ZFN类似，核心元件的结构也类似，均由DNA识别域和DNA剪切域组成。转录激活样效应因子核酸酶通过DNA识别域结合到特定的DNA序列上，再由FokI核酸内切酶构成的DNA剪切域对靶基因进行剪切，最后利用细胞自带的DNA修复系统完成基因编辑。TALEN与ZFN的区别在于DNA识别域对DNA序列的识别模式。在ZFN中，每个锌指蛋白识别一个DNA三碱基序列；在TALEN中，每2个氨基酸组合对应着一个特定的碱基。因此，通过人为的删减、添加和自由组合不同的氨基酸组合，科学家可以轻而易举地构造出结合特定DNA序列的蛋白，从而实现转录激活样效应因子核酸酶在人类基因组DNA上的精确定位。



图 16: TALEN 系统基因编辑原理



资料来源: *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 华金证券研究所

与 ZFN 相比, **TALEN** 在多个方面表现出明显的优势: 工具蛋白设计更简便、可编辑性高、成本降低、细胞毒性降低。

**操作更灵活、设计更简便:** ZFN 需要利用非常复杂的方法筛选出完美匹配的锌指蛋白组合, 整个过程费时费力, 而 **TALEN** 只需要根据目标 DNA 序列把一个的一个的 2 氨基酸组合串联起来就可以解决问题。由于 DNA 识别机制根本上的差别, **TALEN** 工具蛋白的设计比 ZFN 要简单得多, 更适于科研和临床应用。

**可编辑性高:** 每个锌指蛋白对应一个 DNA 三碱基序列, 故而 ZFN 的设计类似对不同俄罗斯方块的组合, 可编辑性较差; **TALEN** 是每 2 个氨基酸组合对应一个碱基, 氨基酸组可自由组合, 可编辑性得到了极大的提高。

**脱靶风险降低:** 有研究表明, 在对 CCR5 基因进行基因编辑时, ZFN 技术对 CCR5 基因的修正效率为 14%, 而对高度同源的 CCR2 基因的改变高达 12%, 与目标基因 CCR5 相当; **TALEN** 技术对 CCR5 基因的修正效率为 17%, 而对 CCR2 基因的改变仅为 1%。

**成本降低:** 受益于设计操作的简化, **TALEN** 技术的使用成本也大幅下降, 由 6 万元/位点降至 1 万元/位点。

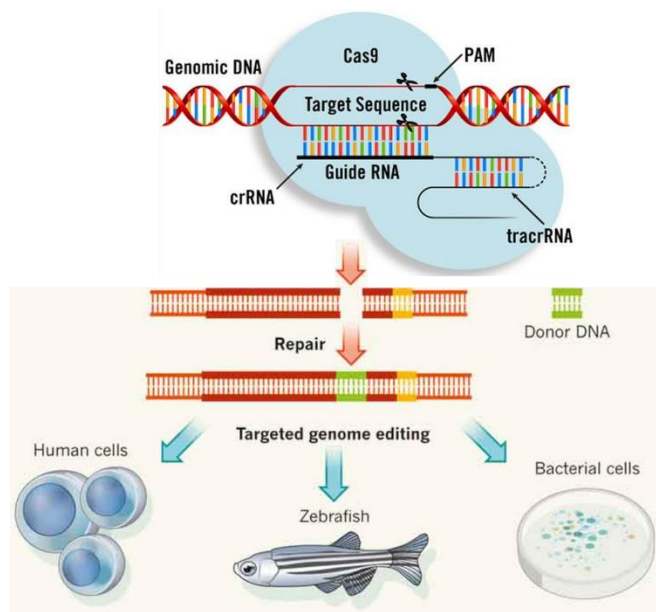
**细胞毒性降低:** 相比与 ZFN 的工具蛋白, **TALEN** 所使用的蛋白对细胞的毒性也有下降。

相对于 ZFN, **TALEN** 尽管已经有了明显的进步, 也解决了 ZFN 一直存在的核心难题, 但还有一些缺陷: (1) **TALEN** 的工具蛋白不能通用, 针对不同的基因仍需要设计特定的转录激活样效应因子核酸酶; (2) 脱靶效应导致的潜在安全风险; (3) 技术使用成本仍然偏高。

### 3、CRISPR: 当之无愧的基因编辑王者

成簇规律性间隔的短回文重复序列技术（CRISPR）于 2012 年由麻省理工大学的华人科学家张峰和加州大学伯克利分校的珍妮弗独立发明。与 ZFN、TALEN 相比，CRISPR 系统是轻量级的基因编辑系统，其 DNA 定位和剪切元件由 Guide RNA(gRNA)和 Cas9 蛋白组成。CRISPR 系统发挥作用时，gRNA 的 crRNA 部分通过碱基互补原则结合到目标 DNA 上；借助于 gRNA，Cas9 蛋白也顺利识别并结合到需要剪切的 DNA 部位，再发挥其 DNA 剪切活性，使 DNA 的目标位点产生缺口，进而利用细胞自带的 DNA 修复系统和外源基因实现基因编辑。

图 17: CRISPR/Cas9 系统基因编辑原理



资料来源：ORIGENE 官网，华金证券研究所

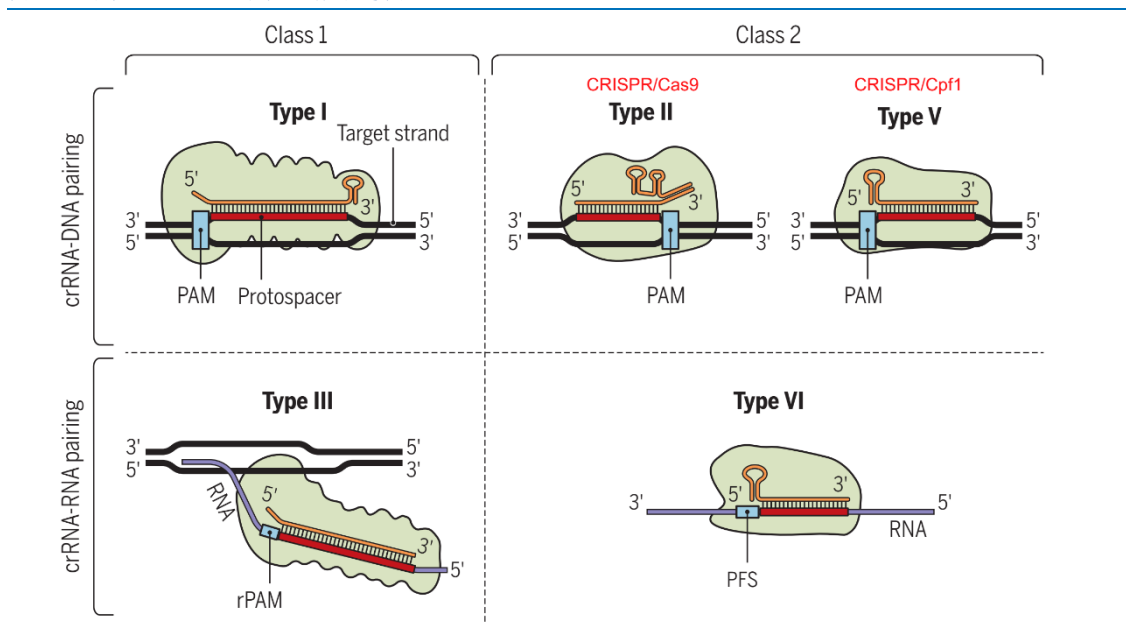
表 4: CRISPR/Cas9 系统各组件的功能

组件	功能
CRISPR RNA (crRNA)	一端通过碱基配对结合目标 DNA 特定序列，另一端结合 tracrRNA 形成嵌合 RNA
Transactivating crRNA (tracrRNA)	与 crRNA 组成嵌合 RNA
Guide RNA (gRNA)	由 1 个 tracrRNA 和至少 1 个 crRNA 组成
Cas9	与 gRNA 结合形成复合体，识别目标 DNA 并在特定位点进行切割
Donor DNA	参与 DNA 修复，诱导 Cas9 造成的 DNA 断口处插入目的基因

资料来源：WIKI，华金证券研究所

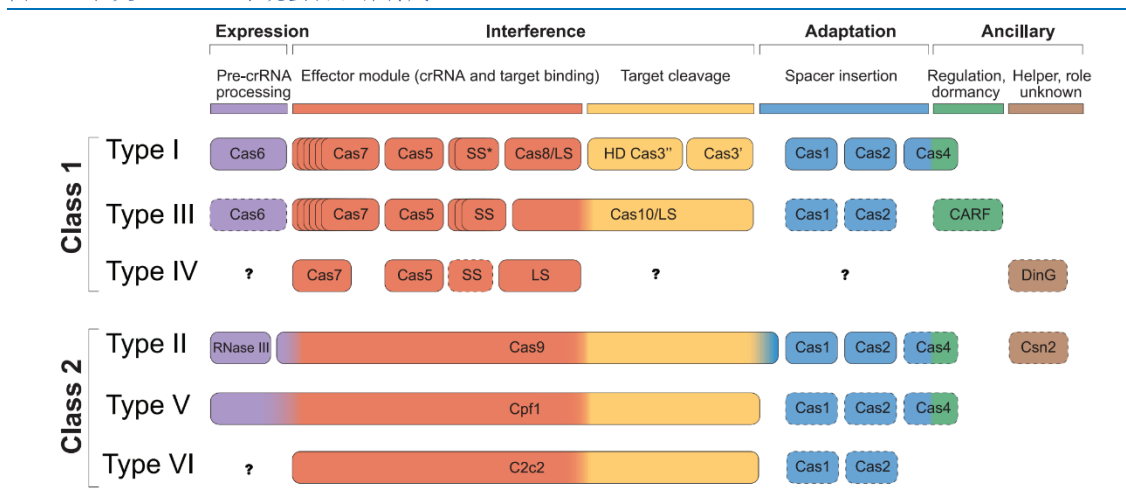
根据核心蛋白元件以及用途的不同，目前 CRISPR 系统可分为 2 大类、6 小类，共 19 个亚型，其中研究最多、进展最快、应用最广的是第二大类中的 II 型（CRISPR/Cas9）和 V 型（CRISPR/Cpf1），用于 DNA 的基因编辑。与 CRISPR/Cas9 系统相比，CRISPR/Cpf1 系统具有多方面的优势：（1）系统结构更简单：Cpf1 蛋白在功能上比 Cas9 蛋白更集成，分子量也更小，更容易进入细胞，提高基因编辑效率；同时 Cpf1 蛋白只需要一个 RNA 分子协助（Cas9 至少需要 2 个）；（2）DNA 剪切方式更优：Cpf1 蛋白剪切 DNA 后会产生黏性末端，便于新 DNA 序列插入；（3）DNA 剪切位置不同：Cpf1 蛋白在 DNA 上的剪切位点离识别位点很远，可编辑位置的选择余地更大；（4）Cpf1 蛋白不同的识别序列令其基因编辑效果更好；（5）CRISPR/Cas9 有一定的脱靶率，而 CRISPR/Cpf1 几乎不脱靶；（6）Cpf1 在多基因编辑上更有优势。

图 18: 各类 CRISPR 系统工作示意图



资料来源: Science, 华金证券研究所

图 19: 各类 CRISPR 系统蛋白组件构成



资料来源: Science, 华金证券研究所

与 ZFN 和 TALEN 相比, CRISPR 系统的优势主要体现在系统设计简便、可实现多基因编辑等。

**系统设计简便、易于操作:** 以 CRISPR/Cas9 为例, 发挥 DNA 剪切功能的 Cas9 元件是通用的, 因此只需要根据靶基因的不同设计相应的 gRNA 即可, 其设计难度和复杂度远低于 ZFN 和 TALEN, 大大拓展了 CRISPR 系统的应用前景。

**可实现多基因编辑:** 在 ZFN 和 TALEN 系统中, 每次基因编辑只能实现一个基因的改造, 而 CRISPR 系统则突破了这个限制, 可通过在一套 CRISPR 系统中添加多个 gRNA 来实现多基因编辑, 为多基因遗传病的治疗提供了可能。

此外，CRISPR 还具有**基因编辑效率更高、脱靶风险低、操作成本低**等多方面的优势。然而，CRISPR 技术出现时间还太短，科学家还无法充分预估其潜在风险。

**可能因人体免疫反应而失效：**2018 年 1 月，斯坦福大学儿科血液学家 Matthew Porteus 和 Kenneth Weinberg 领导的研究小组发表论文，发现在 70% 的人中都发现了 Cas9 同源蛋白的抗体，而超过一半的人都存在其同源物的抗原特异性 T 细胞，这意味着 CRISPR/Cas9 系统进入人体后可能被人体自身的免疫系统清除而失效，甚至有可能会引发人体剧烈的免疫反应。至于人体自带 Cas9 抗体的原因，科学家推测 Cas9 蛋白来源于细菌，可能在人类进化过程中产生了相应的抗体作为保护机制。因此，要解决这个问题，可能需要对 Cas9 蛋白进行修饰而避免人体的免疫反应，或者从不存在于人体的微生物中继续寻找其他代替 Cas9 的酶。另一方面，也有不少科学家对论文结论的可靠性提出了质疑，CRISPR/Cas9 的结局如何还需要等待科学界最后的评判。

**仍可能存在脱靶风险：**CRISPR/Cpf1 虽然相对于 CRISPR/Cas9 在脱靶的问题上已经有了明显的改善，但仍不可避免地存在未知的脱靶风险，相关技术的安全性也需要进一步考察。

表 5：三种基因编辑技术参数对比

	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas9	CRISPR/Cpf1
识别模式	蛋白质-DNA	蛋白质-DNA	RNA-DNA	RNA-DNA
识别序列特点	以 3bp 为单位	5'前一位为 T	3'序列为 NGG	5'序列为 YTN 或 TTTN
构建难度	难度大	较容易	容易	容易
细胞毒性	大	较小	较小	较小
构成	ZF Array::Fok I	TALE Array::Fok I	Cas9::gRNA	Cpf1::gRNA
靶向元件	ZF Array 蛋白	TALE Array 蛋白	gRNA 核糖核苷酸	gRNA 核糖核苷酸
切割元件	Fok I 蛋白	Fok I 蛋白	Cas9 蛋白	Cpf1 蛋白
基因编辑数量	单基因	单基因	多基因	多基因
技术难度	困难	较容易	容易	容易
服务价格	60000 元/位点	10000 元/位点	1000 元/位点	1000 元/位点
脱靶效应	较高	较低	较低	低

资料来源：火石创造，华金证券研究所

ZFN 因为专利垄断、操作复杂等原因，TALEN 和 CRISPR 则因为技术出现时间太短，基因编辑技术面世 20 年后仍未在临床上大规模地应用。综合比较，TALEN 和 CRISPR 无疑比 ZFN 更有优势；仅 TALEN 和 CRISPR 而言，二者各有优缺点，都属于相对容易操作的基因编辑系统，CRISPR 暂时不会完全取代 TALEN 在临床上的作用。但长期来看，CRISPR 更便捷，随着其切割元件的不断优化，CRISPR 系统的优势将进一步加大，未来基因编辑仍是 CRISPR 的天下。

### 三、治疗模式：“体外”、“体内”各有所长

目前基因治疗的模式主要有两种：“离体”治疗和“体内”治疗。

#### （一）“离体”治疗：技术难度偏小，可实现程度更高

“离体”治疗的操作对象是从病人身上分离的细胞，根据细胞类型的不同可分为两大类：造血干细胞、T淋巴细胞等血液细胞和其他类型的细胞。（1）血液细胞：收集分离病人血液中特定类型的细胞后，利用基因改造的方式对细胞错误的基因进行修复或使其获得新的功能，再输回病人血液中，实现疾病的治疗。（2）其他类型的细胞：以遗传性大疱性表皮松解症为例，治疗时获取病人小块的皮肤，对皮肤细胞基因改造后，利用细胞自身的增殖能力，体外培养出较大的皮肤组织，再移植到病人身上，实现疾病的治疗。

与“体内”治疗相比，“离体”治疗的优势主要表现在技术难度较小、对载体的要求较低、安全性更高等几个方面。

**技术难度较小：**体外基因改造的技术方法已经较为成熟，临床上也产生了一些成功的案例。

**对载体的要求较低：**体外培养环境对病毒等载体的容忍度要远高于体内苛刻的环境，因此对于载体的靶向性、免疫原性等要求都大幅降低。

**安全性更高：**在体外对细胞基因修饰后，可作进一步的筛选，从中找到优质的细胞对病人进行治疗，降低安全风险。

然而，“离体”治疗也存在很大的局限性，主要表现为候选细胞种类有限、难以长期保持移植细胞功效等。

**候选细胞种类有限：**通过获取细胞、体外改造培养的方式，只能产生细胞类型单一的组织，细胞难以自发形成有功能、组成复杂、形态多样的组织和器官，因此较大程度上限制了“离体”治疗的应用范围。由于血液细胞通常是离散的单个细胞，不像其他组织器官那样是由多种类型的细胞按照特定的规律聚集组成，故而“离体”治疗方案更适用于血液细胞相关疾病的基因治疗。

**难以长期保持移植细胞功效：**部分细胞（如T细胞）的增殖能力有限且有一定的生存周期，改造的细胞回输病人体内后会逐步丧失增殖能力，逐渐死亡而消失，无法使病人获得长期的治疗效果。

综合“离体”治疗的优缺点，目前“离体”治疗主要还是集中于对T细胞和造血干细胞的改造上。此外，在部分特殊疾病的治疗上也取得了一些进展，如2015年德国波鸿大学医院的医生通过基因编辑的方法成功地对一名遗传性大疱性表皮松解症患者进行了治疗，并取得良好的效果。

表 6：“离体”基因治疗临床应用（里程碑项目）

细胞类型	适应症	载体/转基因	研究机构	重大突破/产品获批
T 细胞	Adult ALL	γRV CD19 (CD28) CAR-T	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	FDA 2014
		LV CD19 (4-1BB) CAR-T	University of Pennsylvania/Novartis	FDA 2017 approved “Kymriah”
	Pediatric ALL	γRV CD19 (CD28) CAR-T	National Cancer Institute/Kite	
		LV CD19 CAR-T, TALEN knockout of	Collectis/Servier/Pfizer	



造血干细胞/造血祖细胞	Diffuse large B cell lymphoma	TCR and CD52		
		γRV CD19 (CD28) CAR-T	National Cancer Institute/Kite	FDA 2017 approved "Yescarta"
		γRV CD19 (CD28) CAR-T	Multiple academic sites/Kite	FDA 2015; EMA 2016
	CLL/indolent lymphoma	LV CD19 (4-1BB) CAR-T	Multiple academic sites/Juno	FDA 2016; EMA 2016
		LV CD19 (4-1BB) CAR-T	Multiple academic sites/Novartis	FDA 2017
		LV CD19 (4-1BB) CAR-T	University of Pennsylvania/Novartis	
	Multiple myeloma	γRV CD19 (CD28) CAR-T	National Cancer Institute	
		γRV BCMA (CD28) CAR-T	National Cancer Institute/Kite	
		γRV BCMA (4-1BB) CAR-T	Memorial Sloan Kettering Cancer Center/Juno	
	Synovial sarcoma	LV-BCMA CAR-T	Nanjing Legend Biotech	
		γRV-NY-ESO-TCR	National Cancer Institute	
		LV-NY-ESO-TCR	Multiple academic sites/Adaptimmune	FDA 2016; EMA 2016
	Human immunodeficiency virus	ZFN CCR5 electroporation	University of Pennsylvania/Sangamo	
		LV anti-sickling β-hemoglobin	Hopitaux de Paris/academic centers worldwide/Bluebird Bio	FDA 2015; EMA 2016
	β-Thalassemia	LV β-hemoglobin	San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy/GlaxoSmithKline	
		LV β-hemoglobin	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	
	Sickle cell anemia	LV anti-sickling β-hemoglobin	Hopitaux de Paris/US academic sites/Bluebird Bio	
		LV anti-sickling β-hemoglobin	UCLA/California Institute of Regenerative Medicine	
	Wiskott-Aldrich syndrome		San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy/GlaxoSmithKline Hospital	
		LV WAS	Necker-Enfants/University College/Genethon	
		γRV ADA	San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy/GlaxoSmithKline University	EMA 2016 approved "Strimvelis"
	Adenosine deaminase deficiency	LV ADA	College/UCLA/Orchard Therapeutics	FDA 2015

IL2Rγ-deficient X-SCID	γRV SIN IL2Rγ	Hopital Necker-Enfants/Great Ormond Street	EU Orphan Drug 2007
	LV IL2Rγ	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	
Adrenoleukodystrophy	LV ABCD1	St. Vincent de Paul, Paris	EU Orphan Drug 2007
	LV ABCD1	Multiple academic sites/Bluebird Bio	
Metachromatic leukodystrophy	LV ARSA	San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy/GlaxoSmithKline	EU Orphan Drug 2007
	ZFN CCR5	City of Hope/Sangamo	
Human immunodeficiency virus	electroporation		

资料来源: Science, 华金证券研究所; 注: γRV, γ-retrovirus; LV, lentivirus; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; X-SCID, X-linked severe combined immunodeficiency

## (二)“体内”治疗: 应用前景广阔, 技术要求更高

“体内”治疗操作时只需要把携带目的基因的载体注入病变部位即可, 理论上可以实现任意种类细胞的基因改造, 不再像“离体”治疗那样受到细胞种类的限制, 这是“体内”治疗相对“离体”治疗最大的优势, 但在技术上真正实现任意细胞的基因改造目前还有一定难度。此外, “体内”治疗也省去了“离体”治疗的细胞收集、基因改造、培养扩增等繁琐的操作。

“体内”治疗的局限性主要在于载体要求高、安全风险大等, 因此技术难度高于“离体”治疗。

**载体要求高:** 携带目的基因的载体(如逆转录病毒)对于患者来说是外源性的, 故而载体进入人体后会受免疫系统的排斥, 使治疗效果打折扣; 同时, 目前大部分载体靶向性并不好, 对组织和细胞类型没有选择性, 要实现把目的基因递送到特定细胞中, 现阶段常用的方法是体内定点注射载体, 以期让载体在空间上尽可能地聚集在靶细胞附近。因此, 选择合适的载体以缓解免疫排斥和靶向性等带来的问题是“体内”治疗最关键的要素之一。

**安全风险大:** 相对于“离体”治疗, “体内”治疗在载体的细胞靶向性、基因靶向性等方面都还需要进一步改进, 容易对正常细胞产生误操作, 且无法通过筛选剔除误伤的细胞, 故而比“离体”治疗风险更大。

“体内”治疗的靶组织和器官类型相对分散, 目前主要在神经系统疾病、血友病、肌肉疾病、视网膜病变等疾病的治疗上取得了一些成效。

表 7: “体内”基因治疗临床应用(里程碑项目)

细胞类型	适应症	载体/转基因	主要研究机构	重大突破/产品获批
中枢神经系统	Parkinson's disease	AAV2-AADC	Jichi Medical University/UCSF/Voyager	
	Aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency	AAV2-AADC	Jichi Medical University/National Taiwan	

		University	
肝	Spinal muscular atrophy	AAV9-SMN	Nationwide Children's Hospital/AveXis
			FDA 2016; EMA 2017
		AAV8-Factor IX	Royal Free Hospital/St. Jude
			FDA 2014; EMA 2017
		AAV100-FIX Padua	Spark Therapeutics
			FDA 2016; EMA 2017
	Hemophilia B	AAV5-Factor IX	uniQure
			FDA 2017; EMA 2017
		AAV2/6-Factor IX and ZFNs	Sangamo Therapeutics
			FDA 2017
肌肉		AAV5-Factor VIII	Multiple academic sites/Biomarin
			EMA 2017
	Hemophilia A	AAV200-Factor VIII	Spark Therapeutics
		AAV2/6-B domain-deleted Factor VIII and ZFNs	Sangamo Therapeutics
视网膜	Mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome)	AAV2/6-IDA and ZFNs	Sangamo Therapeutics
	Lipoprotein lipase deficiency	AAV1-LPL	uniQure
			EMA 2012 approval of "Glybera", company will not renew license as of 2017
视网膜	Inherited retinal dystrophy due to utosomal recessive mutations in RPE65	AAV2-RPE65	Children's Hospital of Philadelphia/Spark
			FDA 2017 approved "Luxturna"
		AAV2-RPE65	University College London/MeiraGTx
		AAV2-RPE65	University of Florida

资料来源: Science, 华金证券研究所

## 四、基因治疗的行业现状：转基因仍是主流，基因编辑潜力巨大

### （一）多因素助力基因治疗取得成功

基因治疗的爆发始于 20 世纪 90 年代初期，现在再回头看当时那些基因治疗的成功案例，或多或少都带有一些运气的成分。经过近 30 年科学技术的发展，基因治疗越来越成熟，成功率也不断提高，主要得益于几个方面的因素：（1）病毒载体的改进提高了治疗的有效性和安全性，如目前应用最广的慢病毒载体和腺相关病毒载体；（2）载体制备和鉴定技术的发展使载体的纯度和效力都有了较大幅度的提升，既提高了细胞转染的成功率，同时也降低了不良反应的发生率；（3）基础的生物学知识储备不断增加，使得科学家对靶细胞、组织和器官的了解也愈发深入，能更准确地预见基因治疗能带来的效果和副作用，提前做好应对方案；（4）更细致的临床观察、更有效的分子监测也帮助科学家用更确切的证据去把握基因治疗的疗效和安全性；（5）受到 1999 年美国男孩死亡事件的影响，2000 年以后科学家对基因治疗临床试验的开展更加谨慎，对临床试验方案的设计也做了改进，比如招募只表现出早期症状的患者参加试验，而不是进展至疾病晚期的患者，这也在一定程度上提高了临床试验的成功率。

## （二）技术和人才是行业最大的壁垒

尽管目前基因治疗在部分领域取得了一些进展，但仍有不少亟待解决的问题。基因治疗技术上的难点主要是如何提高有效性以及降低安全风险。和许多新兴技术一样，能够解决行业痛点的关键技术和人才是基因治疗行业目前最大的壁垒。

对于基于转基因技术的基因治疗来说，现阶段遇到的技术瓶颈主要是（1）病毒载体多缺乏靶向性，并不能特异性地感染病变细胞，即使不同亚型的腺相关病毒对某些组织具有部分选择性，但也远达不到特异识别的程度，因此进行“体内”治疗时，目前只能通过局部定点注射的方式，限制了临床应用范围；（2）目前临床上广泛使用的逆转录病毒和慢病毒在感染宿主细胞后会把自身的基因组插入宿主细胞的基因组中，其插入的位置是随机的，存在引起插入突变及细胞恶性转化的潜在危险；腺相关病毒虽然属于非整合型病毒，但仍存在插入宿主基因组的可能性；（3）理想的基因治疗应根据病变的性质和严重程度不同，调控治疗基因以适当的水平或方式表达，但现有的基因导入系统载体容量有限，不能包容全基因或完整的调控顺序，从而只能借用病毒自带的基因表达调控元件，导致目的基因的表达量无法调控，也不能达到正常生理状态下的表达水平；（4）病毒载体具有一定的毒性和免疫原性，注入患者体内后容易被人体的免疫系统所清除，同时也带来副作用；（5）病毒载体的基因导入效率仍有进一步提升的空间。

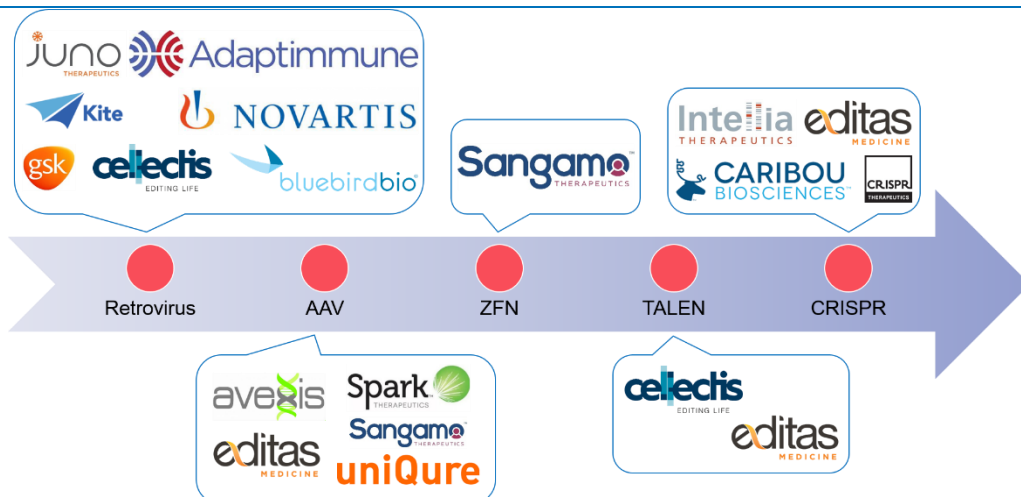
对于基于基因编辑技术的基因治疗来说，关键的技术难点主要是（1）基因编辑技术，特别是 CRISPR 技术面世的时间还太短，存在太多不确定的因素，再加上科学家对人类基因功能和调控网络的认知还非常不足，轻易改动基因可能引发无法预见的安全问题；（2）基因编辑系统导入细胞的效率和基因编辑的效率都还不高，尚无法真正实现临床上的大规模应用；（3）基因编辑系统与病毒载体一样也不具有细胞靶向性。

无论转基因技术还是基因编辑技术，要解决当前临床应用面临的技术难题，对载体和系统进行优化升级都是最直接、最有效也是无法回避的方式。此外，基因治疗多为个体化的治疗方案，真正实现商业化还需要做出较大的优化和改进。除了技术上的瓶颈，基因治疗还存在专利壁垒和伦理纠纷等非技术障碍。

## （三）国外多款产品接连上市，研发管线强劲；国内积极追赶，有望后来居上

由于以病毒载体为代表的转基因技术出现的时间较早，技术也更成熟，因此目前布局基因治疗的公司大多涉及了这个领域，如诺华、Kite、Spark Therapeutics 等；ZFN 技术由于专利垄断的原因，全球目前仅 Sangamo 一家公司重点发展；采用 TALEN 技术的代表公司主要是 Collectis、Editas Medicine 等；以 CRISPR 为技术手段的基因治疗公司主要是 CRISPR 技术的发明人张峰创立的 Editas Medicine 以及珍妮弗创立的 Caribou Biosciences 和 Intellia Therapeutics。

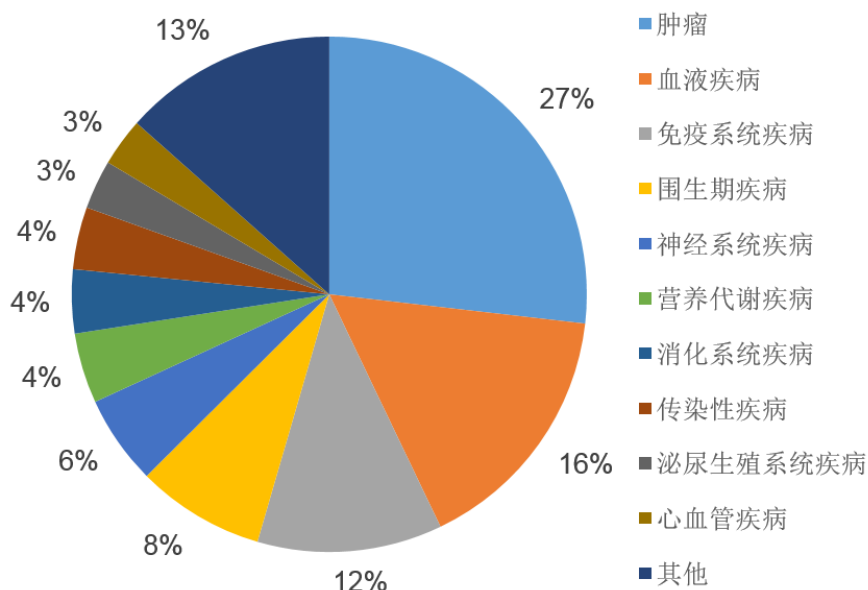
图 20：国外各类基因疗法公司（部分）



资料来源：华金证券研究所整理

从适应症角度看，**肿瘤、血液疾病、免疫系统疾病**是目前基因治疗最热门的领域。根据临床试验数量统计，这三类疾病的临床试验总量占到了全部基因治疗临床试验的 **50%以上**，其中 **CAR-T** 技术近年发展火热是肿瘤和血液疾病相关临床试验数量占比较大的一个重要原因。

图 21：全球基因治疗临床试验在疾病领域的分布

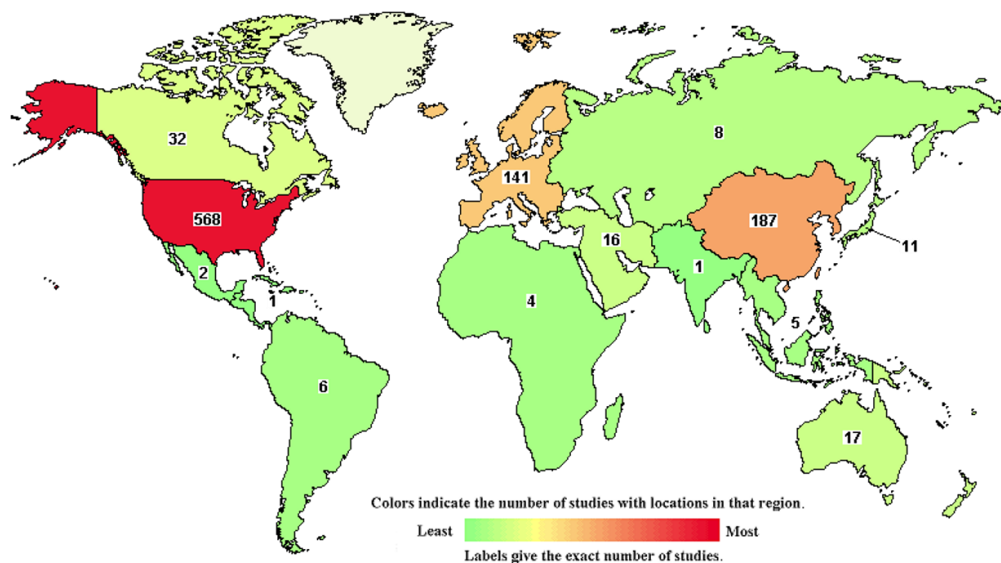


资料来源：ClinicalTrials，华金证券研究所；注：clinicaltrials 的疾病分类有重叠

从地域分布上看，美国由于起步较早，是目前全球基因治疗临床试验开展最多的国家，占比接近 **60%**；中国近年医药生物技术也快速发展，基因治疗临床试验的数量位列第二，但与美国相比仍有非常大的差距；欧洲紧随其后。



图 22：全球基因治疗临床试验地区分布



资料来源：ClinicalTrials，华金证券研究所

具体到产品上，截至目前 FDA 共批准了 4 款基因治疗药物上市，Imlygic（安进，2015）、Kymriah（诺华，2017）、Yescarta（Kite，2017）和 Luxturna（Spark，2017）；EMA 也批准了 3 款基因治疗药物上市，但 uniQure 用于治疗脂蛋白酶缺乏症的 Glybera 批件在 2017 年到期后将不再续期。此外，还有许多在研的基因治疗药物进展较快，如  $\beta$ -地中海贫血的基因治疗药物 LentiGlobin BB305 已处于临床 III 期；一些处于临床早期的药物，如 SPK-9001，在 B 型血友病的治疗上也取得了非常大的突破，值得期待。

从药企的角度来看，虽然地中海贫血、血友病等罕见病的患者人数不多，相应基因治疗药物的受众人群偏少，但罕见病药物多是临床亟需的药品，各国均出台了相关的鼓励政策，如加速审批上市等，这在一定程度上间接延长了新药上市后的专利期，且罕见病药物的定价通常远高于普通药物，故而综合考虑定价、时间成本等因素，罕见病药物市场的吸引力依然很强。

表 8：国外基因治疗进展较快的项目

产品	产品说明	公司	适应症	靶点	临床/上市	临床试验编号	备注
Kymriah	Lentivirus 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）		
Yescarta	Retrovirus CAR-T	Kite	大 B 细胞淋巴瘤	CD19	FDA 批准上市（2017）		
Luxturna	AAV2	Spark	遗传性视网膜病变	RPE65	FDA 批准上市（2017）		
Strimvelis	Retrovirus	GSK	腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症	ADA	EMA 批准上市（2016）		
Imlygic	Herpes virus	安进	黑色素瘤		FDA/EMA 批准上市（2015）		
Glybera	AAV1	uniQure	脂蛋白酶缺乏症	LPL	EMA 批准上市（2012）		2017 年到期后不再续期
LentiGlobin	Lentivirus	Bluebird	$\beta$ -地中海贫血	$\beta$ -hemog	III 期	NCT03	FDA 突破性疗法认证

产品	产品说明	公司	适应症	靶点	临床/上市	临床试验编号	备注
BB305				lobin		207009	
GSK2696274	Lentivirus	GSK	异染性脑白质病变	ARSA	III 期	NCT03392987	欧盟孤儿药认证
AVXS-101	AAV9	AveXis	脊髓性肌萎缩	SMN	III 期	NCT03306277	FDA 突破性疗法认证
Valoctocogene Roxaparvovec	AAV5	Biomarin	A 型血友病	Factor VIII	III 期	NCT03370913	FDA 突破性疗法认证
AMT-061	AAV5	uniQure	B 型血友病	Factor IX	III 期	NCT03569891	FDA 突破性疗法认证
NY-ESO-1(c25 9)T Cells	Lentivirus TCR-T	Adaptimmune	滑膜肉瘤	NY-ESO	I/II 期	NCT01343043	FDA 突破性疗法认证
EB-101	Retrovirus	Abeona	隐性营养不良型大疱性表皮松解症	COL7A1	I/II 期	NCT01263379	FDA 突破性疗法认定、孤儿药资格、罕见儿童疾病标识, EMA 孤儿药资格
SPK-9001	AAV100	Spark/辉瑞	B 型血友病	Factor IX-R338 L	I/II 期	NCT02484092	FDA 突破性疗法认证
SB-FIX	ZFN	Sangamo	B 型血友病	Factor IX	I 期	NCT02695160	FDA 孤儿药资格
SB-913	ZFN	Sangamo	亨特氏综合征	IDS	I 期	NCT03041324	首例人体基因编辑治疗

资料来源: ClinicalTrials、Science, 华金证券研究所

国内医药企业也紧跟国际技术发展前沿,目前有几百家公司开展与基因治疗相关的业务,主要集中在东部沿海一带。虽然基因治疗在国内如火如荼地开展,但与国外还有不小的差距,我们认为这个现象是中国医药生物的科研和技术水平长期落后于国外导致的,不仅仅只是基因治疗这一个领域。从全球范围来看,基因治疗在经历了 10 多年的行业大整改之后刚刚进入快速发展的阶段,国内外的差距要小于其他传统医药领域,国内企业仍拥有后来居上的潜力。

Map of China showing the distribution of the number of foreign-invested enterprises by province. The map is color-coded: red for 50-100, green for 10-50, and blue for <10. Numbers are placed within each province to indicate the count. A legend in the bottom left corner defines the color coding.

Province	Number of Enterprises	Color Category
Beijing	63	Green (10-50)
Tianjin	13	Green (10-50)
Hebei	12	Green (10-50)
Shanxi	19	Green (10-50)
Inner Mongolia	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	18	Green (10-50)
Guangdong	10	Green (10-50)
Guangxi	10	Green (10-50)
Yunnan	1	Blue (<10)
Chongqing	8	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shanxi	1	Blue (<10)
Henan	4	Blue (<10)
Hubei	8	Blue (<10)
Guangdong	5	Blue (<10)
Guangxi	1	Blue (<10)
Yunnan	0	Blue (<10)
Chongqing	2	Blue (<10)
Sichuan	1	Blue (<10)
Shaanxi	1	Blue (<10)
Shan		

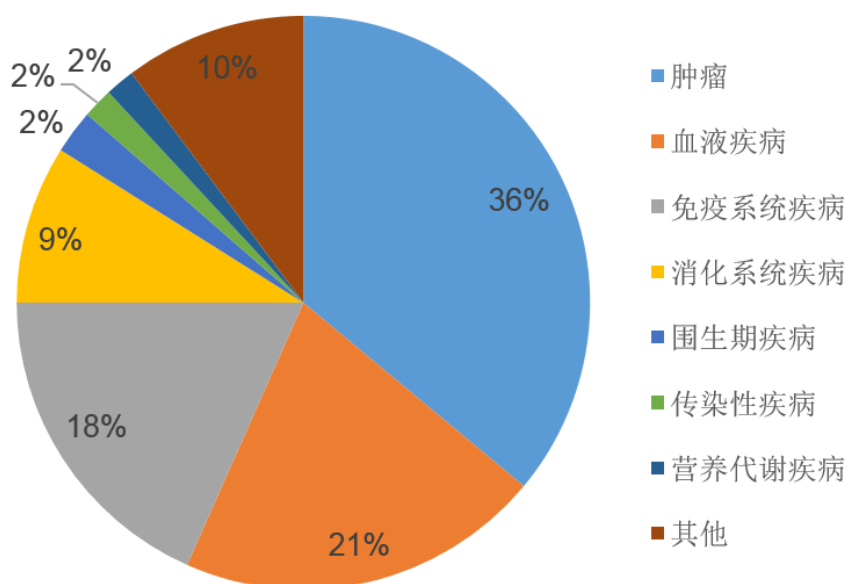
资料来源：火石创造，华金证券研究所

The diagram illustrates the convergence of two key technologies into Gene Therapy. At the top, a blue oval labeled "基因治疗" (Gene Therapy) is the central goal. Below it, two green arrows point towards this central goal from two separate boxes. The left box, titled "病毒运载系统" (Virus Vector System), contains logos for FOSUNKite (复星凯特生物), 药明巨诺 (JW Therapeutics), XIYUAN BIOTECHNOLOGY (上海羲元生物技术有限公司), 金斯瑞生物科技 (Pulse Research Easy), 赛百诺 (SIBIONO), 诺思兰德 (NORTHLAND), and 上海三维生物技术有限公司 (Shanghai Sunway Biotech Co., LTD.). The right box, titled "基因编辑" (Gene Editing), contains logos for BR+ MEDICINE (邦耀生物), CELLAPY (赛贝生物), 吉锐生物 (Genlaci Biotechnologies Inc.), GENO 吉凯基因, and EDIGENE.

资料来源：华金证券研究所整理

从适应症分布上来看，国内外基因治疗临床试验的适应症结构分布较为相近，略有差异，主要表现为国内针对肿瘤、血液疾病、免疫系统疾病的基因治疗临床试验（即血液肿瘤）的占比要高于国外，导致这个现象的原因主要是**这些疾病的治疗在国外发展相对较快，可借鉴的技术方案和临床治疗经验更多**，因此作为跟随者，国内企业的产品也大多聚焦于这几个适应症上。此外，肿瘤治疗的市场空间远大于一般的遗传疾病，这也是现在国内企业大批进入肿瘤基因治疗行业的重要驱动因素。随着未来国内技术的不断成熟，我们认为基因治疗也会逐步扩展到其他适应症上，达到国际水平。

图 25：国内基因治疗临床试验在疾病领域的分布



资料来源：ClinicalTrials，华金证券研究所；注：clinicaltrials 的疾病分类有重叠

从产品角度看，CFDA 曾于 2004 年和 2006 年批准了两款用于肿瘤治疗的基因治疗药物上市，但由于当时国内临床试验标准不完善、审批政策较为宽松以及产品专利之争等多方面因素的叠加，这两款产品上市不久后就陷入沉寂。此外，目前国内有多个基因治疗药物的在研项目正在开展，部分项目也已取得了较好的临床效果，如南京传奇用于多发性骨髓瘤治疗的 LCAR-B38M CAR-T、诺思兰德用于下肢动脉缺血性疾病治疗的重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液等。

表 9：国内基因治疗进展较快的项目

产品	产品说明	公司	适应症	靶点	临床/上市	临床试验编号
今又生	Adenovirus	赛百诺	头颈癌	p53	CFDA 批准上市 (2004)	
安柯瑞	Adenovirus	三维生物	头颈癌、鼻咽癌	p53	CFDA 批准上市 (2006)	
	Adenovirus	天达康基因	进展期肝癌肝移植		III 期	CTR20132308
	裸质粒	诺思兰德	下肢动脉缺血性疾病	HGF	III 期	
OrienX010	Herpes simplex virus	奥源和力	恶性黑色素瘤	GM-CSF	II 期	CTR20171275
Ad-HGF	Adenovirus	海泰联合	缺血性心脏病	HGF	II 期	CTR20130386
EDS01	Adenovirus	恩多施生物	晚期头颈部恶性肿瘤	EDS	II 期	CTR20140842
LCAR-B38M CAR-T	Lentivirus CAR-T	南京传奇	多发性骨髓瘤	BCMA	临床	
	Lentivirus	深圳免疫基因治疗研究院	β-地中海贫血		I/II	NCT03351829

产品	产品说明	公司	适应症	靶点	临床/上市	临床试验编号
YUVA-GT-F801/F901	Lentivirus	深圳免疫基因治疗研究院	血友病	Factor VIII/IX	I/II	NCT03217032
	Lentivirus	广东铨科基因科技	β-地中海贫血		I/II	NCT03276455

资料来源：药智网、ClinicalTrials，华金证券研究所

相对于传统的药物和治疗方案，基因治疗尚属新兴的治疗技术，技术更迭速度较快，难以实现全方位的监管。因此这几十年来，国内外监管部门也根据基因治疗技术的发展，不断出台相关的政策，力求从技术安全、伦理等方面对行业进行规范。

表 10：基因治疗相关政策法规

时间	政策	内容
1976	美国国立卫生研究院（NIH）重组 DNA 顾问委员会（RAC）成立，并制定《重组 DNA 分子实验室准则》	全球首个实验室基因工程应用法规
1985	美国国立卫生研究院（NIH）颁布《人类体细胞基因治疗的设计和呈批考虑要点》	基因治疗领域第一个系统的成文规定
1993	英国成立基因治疗咨询委员会	委员会将对基因治疗临床方案的可接受性进行审查和管理
1998.3	美国 FDA 颁布《行业指南：人体细胞治疗产品和基因治疗产品》	制定了细胞治疗与基因治疗产品都适用的临床前研究需要考虑的问题
2000.1	世界医学协会（WMA）第五次修订《赫尔辛基宣言》	描述了医生和科研人员将人类作为研究对象时必须考虑的伦理原则
2003.3	CFDA 颁布《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	确定了 CFDA 对于基因治疗的临床试验申报要求
2009.5	中国卫生部颁布《医疗技术临床应用管理办法》	将基因治疗技术归入第三类医疗技术目录
2012.7	美国 FDA 颁布《美国食品和药品管理局安全与创新法案》	“突破性疗法”进入 FDA 新药审批流程
2012.11	美国 FDA 颁布新草案《细胞和基因治疗的临床评估指南》	新草案取代了 FDA 在 1998 年颁布的《行业指南：人体细胞治疗产品和基因治疗产品》
2014.5	NIH 取消了重组 DNA 调研委员会（RAC）对基因治疗的特殊审查	避免多余的审查阻碍基因治疗技术发展
2015.6	中国卫计委取消第三类医疗技术临床应用准入审批	医院成为第三类技术质量和安全管理责任主体
2017.12	CFDA 发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	制定细胞治疗临床试验的规范准则
2018.7	FDA 发布基因治疗 6 大新指南	制定血友病、视网膜疾病、罕见遗传病等临床试验的规范准则

资料来源：FDA、CFDA、卫计委等，华金证券研究所

## （四）基因治疗的临床应用：重点布局肿瘤和遗传病

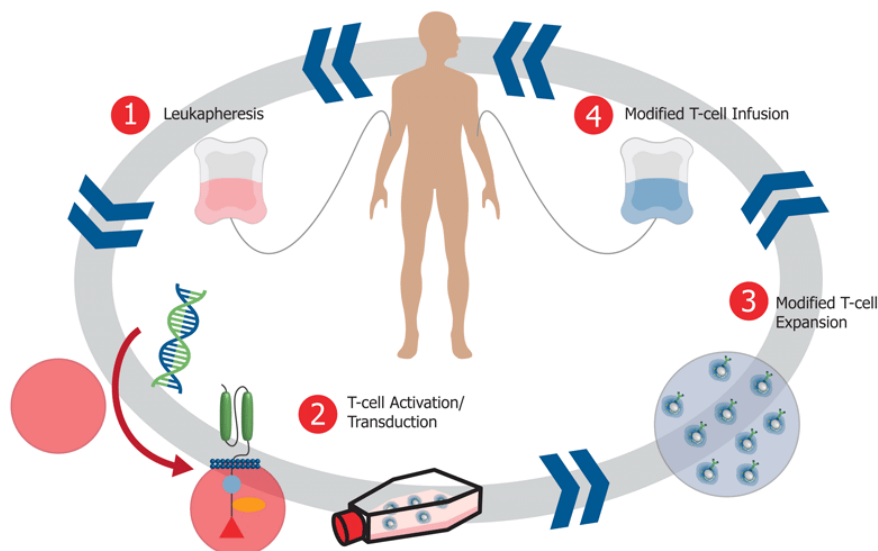
### 1、CAR-T：“离体”基因治疗目前最成功的应用

CAR-T 治疗（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗）是“离体”基因治疗目前在临床上最成功的应用。CAR-T 技术现阶段主要用于血液肿瘤的治疗，主要代表是 FDA 于 2017 年批准的 Kymriah（诺华）和 Yescarta（Kite）两款产品；实体肿瘤的治疗尚属于探索阶段，还需要等待技术上出现革命性的突破。



病人接受 CAR-T 治疗时，科学家先从病人的外周血中分离得到 T 细胞，再利用慢病毒等载体将人工改造的目的基因导入 T 细胞，使 T 细胞转变成 CAR-T 细胞，从而获得了特异性识别并杀伤肿瘤细胞的能力；待 CAR-T 细胞扩大培养至一定数量后，再回输给病人，实现肿瘤的治疗。

图 26: CAR-T 治疗原理和操作流程



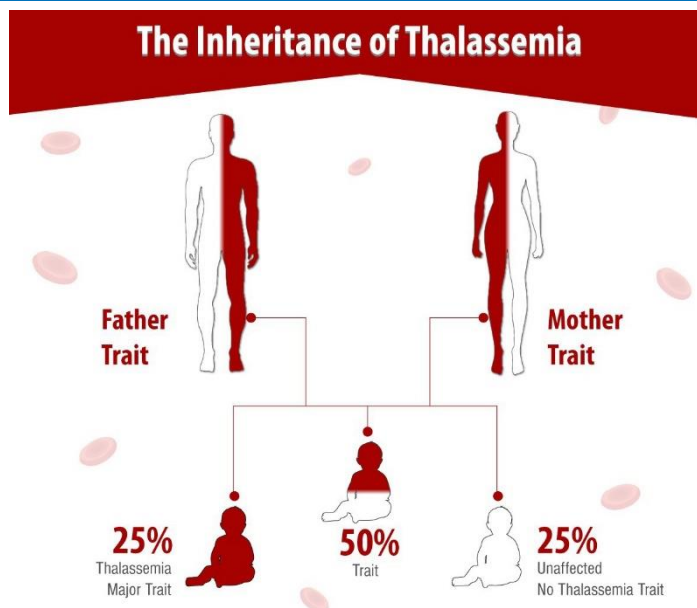
资料来源: ROCKLAND 官网, 华金证券研究所

以白血病为例，传统的化疗和放疗在临床上已经使用了几十年，对大部分的白血病有效，疗效和副作用都相对明确，故而现阶段仍是临床上首选的治疗方案，但化疗和放疗对一部分病人的治疗效果并不理想。因此，CAR-T 的意义在于给这些传统疗法无效的患者提供新的治疗方案，并且多个 CAR-T 产品均已在临床上取得了非常好的治疗效果。然而，白血病只是 CAR-T 临床应用的起点，且目前 CAR-T 尚作为三线治疗方案，未来随着技术的不断改进和成熟，CAR-T 技术有望在除白血病之外的其他血液肿瘤乃至实体肿瘤的治疗上取得突破，这将彻底改变目前肿瘤治疗的格局，拥有很大的成长空间。

## 2、地中海贫血：基因治疗有望颠覆现有治疗方案

地中海贫血即珠蛋白生成障碍性贫血，患者通常表现出常见的贫血状态以及相应的并发症，其致病机制是珠蛋白基因缺陷使血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成，导致血红蛋白的组成成分改变，进而引发红细胞寿命缩短，表现为慢性溶血性贫血。地中海贫血属于常染色体隐性基因遗传病，当夫妻双方均为致病基因的携带者时，其后代有 25% 的概率会患病，50% 的概率为致病基因携带者，25% 的概率基因完全正常。

图 27：地中海贫血遗传机制



资料来源：Partnership to Fight Chronic Disease，华金证券研究所

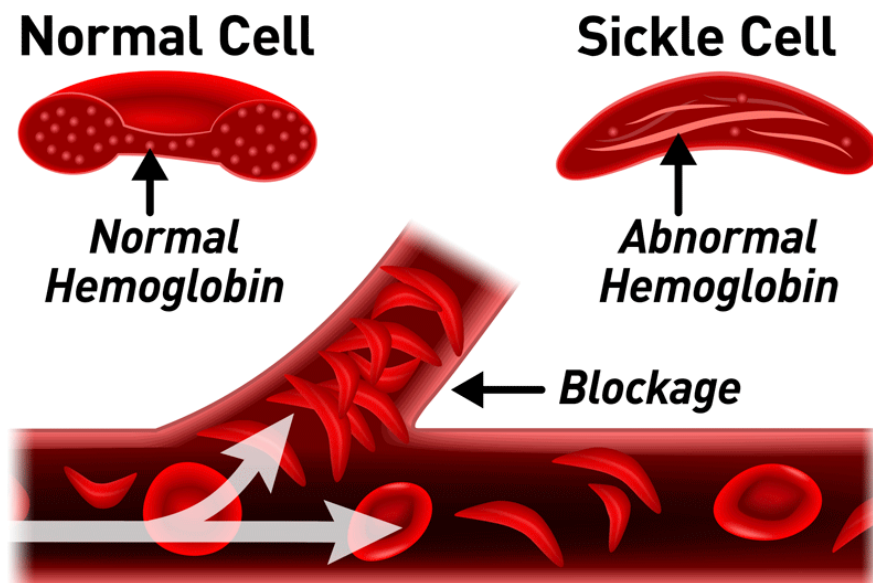
针对地中海贫血，目前临床上常规的治疗方案是定期输血，患者需要终身治疗，治疗费用昂贵，且容易产生输血副反应；根治方案是进行造血干细胞移植，将健康人的造血干细胞植入病人体内，可实现疾病的治愈，但最大的障碍是造血干细胞配型非常困难，即使配型成功，多数病人接受治疗后仍需长期服用免疫抑制性药物。最有前景的治疗方案是基因治疗，从病人的外周血中收集造血干细胞后，利用病毒载体将正常的珠蛋白基因导入其中，使细胞功能恢复正常，再将改造后的造血干细胞回输给病人。造血干细胞来源于病人自身，因此不存在配型和排斥的问题。改造的造血干细胞进入病人体内后，会源源不断地产生功能正常的新的红细胞，从而达到缓解甚至治愈疾病的目的。综合比较，目前临床上地中海贫血的治疗方案都存在诸多缺陷，而基因治疗则在很大程度上填补了这个临床未满足需求，待技术进一步成熟后，有望在临床上迅速得到推广，进而取代目前并不完美的治疗方案。

### 3、镰刀型细胞贫血：基因编辑或将抹除自然选择的“印迹”

镰刀型细胞贫血是一种常染色体隐性基因遗传病，主要见于非洲黑人，也见于中东、希腊、土籍印第安人及与上述民族长期通婚的人群。正常的红细胞呈圆饼状，而患者的红细胞呈镰刀状，其携带氧的功能只有正常红细胞的一半。患者出生半年后症状逐渐出现，除了表现出贫血的相关症状外，临床上患者还常伴有生长发育迟缓、骨骼发育异常等表现。

镰刀型细胞贫血的病理在于 $\beta$ -珠蛋白基因发生单碱基突变，改变了 $\beta$ -珠蛋白的氨基酸序列，导致血红蛋白溶解度下降，进而形成管状凝胶结构，引起红细胞扭曲成镰刀状。由于形态异常，镰刀型红细胞易在细微血管分支处聚集，造成血管阻塞，严重者甚至死亡。

图 28: 镰刀型细胞贫血症致病机制



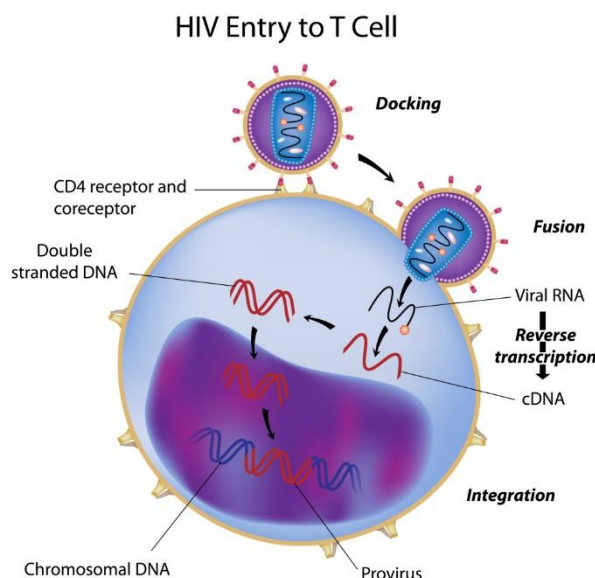
资料来源: Boston Public Schools Health Services, 华金证券研究所

目前镰刀型细胞贫血尚无法治愈,临床上采用的治疗方案多只能缓解症状,如输血、造血干细胞移植等,而基因治疗有望对镰刀型细胞贫血进行根治。不同于地中海贫血转基因的治疗方案,镰刀型细胞贫血需要对患者自身错误的基因进行纠正,故而在采集病人的造血干细胞后,可利用基因编辑技术,把突变的基因变回正常的基因,使造血干细胞的功能得到恢复,再将改造后的造血干细胞回输给病人,实现疾病的治疗。

#### 4、艾滋病: 从偶然医疗事件到基因治疗

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征,由人免疫缺陷病毒(HIV)感染引起。HIV进入人体后,主要攻击CD4阳性的T淋巴细胞,破坏人体的免疫系统,最终患者多因免疫系统崩溃而罹患肿瘤或受其他病原体感染致死。研究发现,HIV感染T细胞需要由细胞表面的多种蛋白共同介导,因此阻断这些蛋白与HIV的识别有望治愈艾滋病。

图 29：艾滋病病毒进入细胞的过程



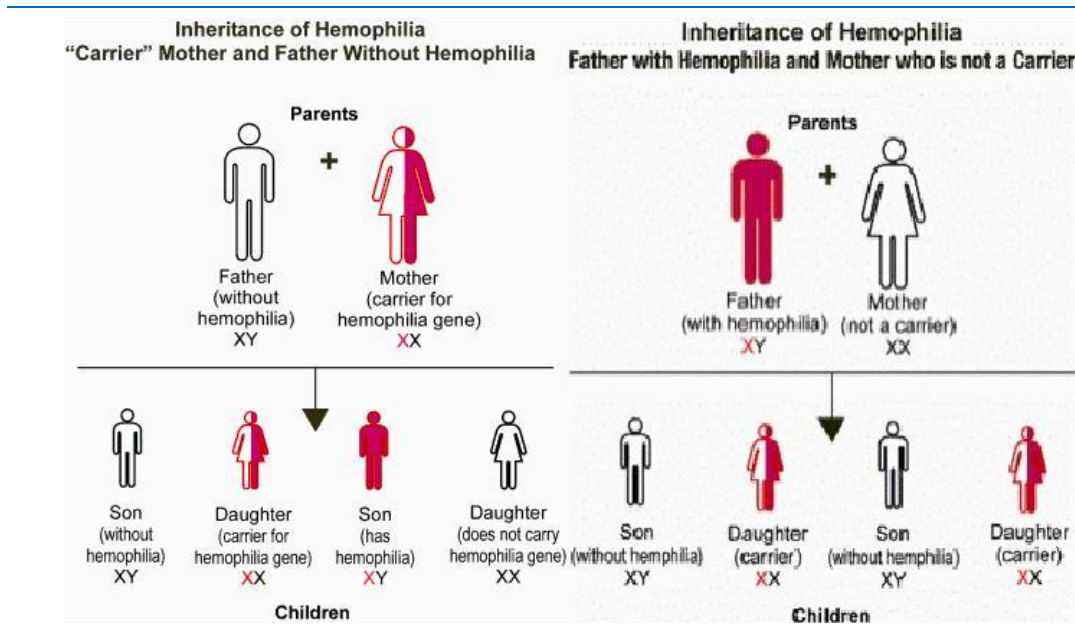
资料来源：Interactive Biology，华金证券研究所

科学家曾偶然发现一名艾滋病患者在接受骨髓移植后其体内的 HIV 消失了，这意味着这名患者的艾滋病被骨髓移植治愈了。进一步研究发现，其骨髓捐献者天然携带 CCR5 $\Delta$ 32 这种基因变异，而该基因原型 CCR5 是介导 HIV 感染 T 细胞的关键蛋白之一，这种基因突变阻断了 HIV 感染 T 细胞的途径，使 T 细胞获得了抵抗 HIV 的特殊能力。因此，通过基因编辑的方式，将患者造血干细胞的 CCR5 基因替换成 CCR5 $\Delta$ 32，即可使患者新生成的 T 细胞获得抵抗 HIV 的能力，再辅以抗病毒药物的治疗，有望实现艾滋病的治愈。该技术成熟以后，将彻底终结目前“谈艾色变”的局面。

## 5、血友病：基因治疗让“外伤出血”不再可怕

常见的血友病（A 型和 B 型血友病）是 X 染色体连锁的隐性基因遗传病。患者因凝血因子基因缺陷导致凝血功能障碍，临床表现为终身轻微外伤即发生长时间出血。凝血因子有很多种，每种凝血因子均在凝血的过程中发挥重要作用，不同凝血因子基因的缺陷会产生不同类型的血友病，临床均表现为凝血障碍。

图 30：血友病遗传机制



资料来源：Medacad Wiki，华金证券研究所

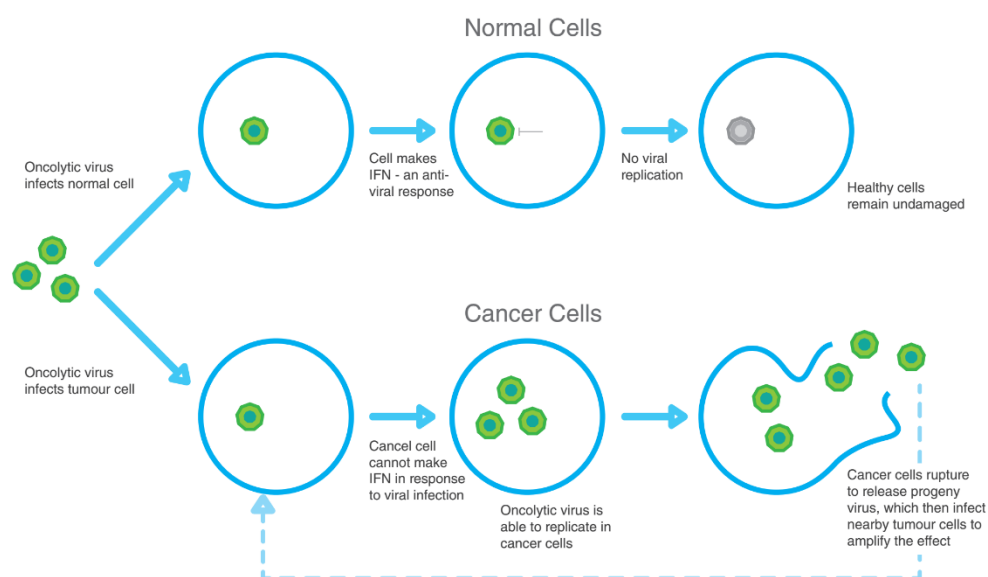
目前临床上血友病的治疗方案主要是替代治疗，即给患者注射其血液中缺少的凝血因子。这种治疗方案的缺陷很明显，不能治愈、需要终身治疗，治疗费用非常昂贵。基因治疗的思路非常明确——缺啥补啥，只需要利用转基因的方式给患者自身的细胞补充其缺失的凝血因子基因即可。凝血因子主要由肝细胞产生，因此血友病基因治疗的操作对象是患者的肝细胞。不同于地中海贫血和镰刀型细胞贫血的治疗，“离体”基因治疗方案在血友病中行不通，只能采取体内治疗的方式。通过原位注射将携带正常基因的病毒载体注入肝组织中，病毒载体再把正常基因导入肝细胞，实现基因的补偿，治愈血友病。

## 6、溶瘤病毒：从“恶魔”到“天使”的华丽变身

溶瘤病毒是基因治疗在肿瘤治疗上的另一个应用。通过基因改造，科学家赋予了传统病毒全新的功能：（1）溶瘤病毒感染肿瘤细胞后能大量增殖并使肿瘤细胞发生裂解，但在正常细胞中溶瘤病毒的增殖受到限制，降低了副作用；（2）改造后的溶瘤病毒携带某些能抑制肿瘤细胞分裂的基因，当病毒感染肿瘤细胞后会抑制肿瘤细胞增殖，从而实现肿瘤的控制；（3）某些改造后的溶瘤病毒具有肿瘤细胞靶向性，进一步提高了肿瘤杀伤效果，降低了副作用。溶瘤病毒是目前众多肿瘤治疗方案的一部分，技术成熟后有望单独使用或和其他治疗方案联合使用，提高肿瘤的可治愈性。



图 31：溶瘤病毒作用机制



资料来源：Journal of the Royal Society of Medicine，华金证券研究所

## 五、相关标的

国内布局基因治疗的公司中，在 CAR-T 方向进展最快，如南京传奇、复星凯特、药明巨诺等，一些项目早期的临床试验取得了不错的治疗效果；也有一些参与基因治疗研发的公司覆盖了其他适应症，如诺思兰德等。

## 六、风险提示

**(1) 研发风险：**基因治疗技术是生物医药的前沿技术，特别是 CRISPR 等基因编辑技术诞生的时间还很短，需要更多的临床数据来验证技术的安全性，同时基因治疗药物的临床开发也存在较高的失败概率；**(2) 政策风险：**转基因技术和基因编辑技术都是对基因层面进行改动，可能在药物研发、上市的过程中遇到伦理、政策方面的阻力；**(3) 市场竞争加剧：**基因治疗的应用前景非常广阔，巨大的市场需求，特别是 CAR-T 等成功案例出现以后，吸引了大量制药企业进入这个领域，从而加剧市场的竞争，研发进度落后的公司需要承担更大的竞争压力。

## 行业评级体系

收益评级：

领先大市—未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 10%以上；

同步大市—未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-10%至 10%；

落后大市—未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 10%以上；

风险评级：

A —正常风险，未来 6 个月投资收益率的波动小于等于沪深 300 指数波动；

B —较高风险，未来 6 个月投资收益率的波动大于沪深 300 指数波动；

## 分析师声明

郑巧声明，本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，勤勉尽责、诚实守信。本人对本报告的内容和观点负责，保证信息来源合法合规、研究方法专业审慎、研究观点独立公正、分析结论具有合理依据，特此声明。

## 本公司具备证券投资咨询业务资格的说明

华金证券股份有限公司（以下简称“本公司”）经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。本公司及其投资咨询人员可以为证券投资人或客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或间接的有偿咨询服务。发布证券研究报告，是证券投资咨询业务的一种基本形式，本公司可以对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向本公司的客户发布。

## 免责声明：

本报告仅供华金证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因为任何机构或个人接收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但本公司不保证该等信息及资料的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映本公司于本报告发布当日的判断，本报告中的证券或投资标的价格、价值及投资带来的收入可能会波动。在不同时期，本公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，本公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。同时，本公司有权对本报告所含信息在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以本公司向客户发布的本报告完整版本为准，如有需要，客户可以向本公司投资顾问进一步咨询。

在法律许可的情况下，本公司及所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务，提请客户充分注意。客户不应将本报告为作出其投资决策的惟一参考因素，亦不应认为本报告可以取代客户自身的投资判断与决策。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，无论是否已经明示或暗示，本报告不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证。在任何情况下，本公司亦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。

本报告版权仅为本公司所有，未经事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表、转发、篡改或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华金证券股份有限公司研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

华金证券股份有限公司对本声明条款具有惟一修改权和最终解释权。

## 风险提示：

报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。投资者对其投资行为负完全责任，我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。

华金证券股份有限公司

地址：上海市浦东新区锦康路 258 号（陆家嘴世纪金融广场）13 层

电话：021-20655588

网址： [www.huajinsc.cn](http://www.huajinsc.cn)