

投资评级:增持(维持)

小核酸药物行业报告

自古雄才多磨难，小核酸迎新纪元

最近一年行业指数走势



联系信息

张文录
分析师

SAC 证书编号: S0160517100001

zhangwenlu@ctsec.com

华挺
联系人

huating@ctsec.com

相关报告

- 《春风来不远，ADC 行业渐入佳境: 抗体偶联药物 (ADC) 专题报告》 2020-06-29
- 《龙头坚挺，助力挖掘价值重构型公司: 2020 医药中期投资策略报告标题报告标题》 2020-06-29
- 《或技术性调整，但不改必选消费中期避险逻辑: “药” 倾听市场的声音第一百一十五期》 2020-04-27

● 小核酸药物守得云开见月明，小核酸药物将创造黄金盛世

在经历了多年的沉寂后，随着 2018 年 FDA 对于 siRNA 药物 Patisiran 的批准上市，小核酸药物迎来了发展的新纪元。RNA 药物的特点在于它们可以直接与 mRNA 结合并造成其降解，从而防止致病蛋白质被转录，可用于治疗 Kras 等传统小分子、单抗认为难以成药的突变，且易于工业化放大生产。值得注意的是，小核酸药物在研发成功率上达到了突破性的变革，以 siRNA 领域领先的公司 Alnylam 为例，Alnylam 公司的研发项目从 1 期临床进展到 3 期临床试验结果积极的成功率达到 54.6%，一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战，成功开发 RNAi 疗法的药物反而会变得相对简单。

● 要提升 RNAi 的作用，递送系统是重中之重

为了更好地发挥 RNAi 的作用，小核酸药物必须克服药理学方面的挑战，靶向特异性，脱靶 RNAi 活性，免疫原性以及药代动力学相关的全身循环等问题。这些挑战使得序列选择与结构、化学修饰以及递送系统的选择都在 RNAi 药物的成药性上起到了至关重要的作用。而其中，递送系统又可谓是重中之重。在成熟度上，LNP 与 GalNAc 相对在成熟度、可成药性上遥遥领先。

● 投资建议

在接下来的 5-10 年中，随着对 RNAi 机制更加深刻的理解，具有增强的特异性和效力的先进 RNAi 载体系统的开发，可能会带来 RNAi 领域新的突破性疗法，多项小核酸药物有望稳定持续获批。我们预测小核酸的黄金时代已至，保守估计 2025 年全球市场规模将远超 100 亿美元，并在未来二十年内保持持续高速发展。给予行业“增持”评级，建议重点关注国内非上市企业：白橡树海昶生物、苏州瑞博、中美瑞康。

风险提示： 临床试验进展不达预期；研发不及预期；行业专利竞争的风险；新载体技术替代的风险。

医药生物

证券研究报告

行业专题报告

行业研究

财通证券研究所

内容目录

1、 自古雄才多磨难,小核酸药物守得云开见月明	4
1.1 二十载峥嵘岁月, 守得云开终见月明	4
1.2 对标单抗发展史, 小核酸药物将打造黄金盛世	7
2、 RNAi 目前认知的作用机理	10
2.1 siRNA 的作用机制	10
2.2 miRNA 的作用机制	11
2.3 piRNA 的作用机制	12
2.4 反义核酸 ASO	12
2.5 其他小 RNA 研发热点	13
3、 序列选择-小核酸药物研发的重要因素	14
4、 化学修饰-小核酸药物的基础	16
4.1 磷酸骨架修饰	16
4.2 核糖部分修饰	17
4.3 碱基修饰	18
5、 载体系统——RNAi 给药的重中之重	19
5.1 RNAi 给药的挑战	19
5.2 脂质体和类脂质纳米颗粒	21
5.3 典型脂质体 RNAi 药物介绍	24
5.4 GalNAc 递送系统-肝细胞靶向极佳的递送系统	28
5.5 胞外囊泡递送系统	31
5.6 各类递送系统比较	32
6、 他山之石——黑石 20 亿美元投资 RNAi, 行业黄金岁月即将到来	32
7、 投资建议	34
7.1 白橡树海昶生物	35
7.2 苏州瑞博	36
7.3 saRNA 药物公司--中美瑞康	37
8、 风险提示	38

图表目录

图 1: RNAi 发展历程	5
图 2: RNAi 主要治疗领域	6
图 3: 小核酸药物主要靶向器官	7
图 4: 单抗发展历程	8
图 5: Alnylam 研发成功率高	9
图 6: ASO 药物销售额 (单位: 百万美金)	9
图 7: Patisiran 各季度销售额	9
图 8: RNAi 作用机制	10
图 9: ASO 作用机制	12
图 10: circRNA	13
图 11: 序列选择对 RNAi 作用十分关键	14
图 12: 磷酸骨架的常见修饰	16
图 13: 常用的核糖部分修饰	17
图 14: 常用的碱基修饰	19
图 15: 目前基因给药的主要瓶颈	20

图 16: 各类递送系统	21
图 17: 脂质体 LNP 载药系统	22
图 18: 常用的阳离子脂质材料	22
图 19: 常用的可离子化脂质	23
图 20: Patisiran 处方	25
图 21: Patisiran 治疗机制与构成	26
图 22: Patisiran 临床疗效展示	26
图 23: Onpattro 销售额保持高速增长	27
图 24: LNP 作为 mRNA 疫苗的主要递送系统	28
图 25: GalNAc 肝靶向递送的作用机理	29
图 26: ASGR 在原发性肝癌 HCC 中低表达	30
图 27: GIVLAARI 临床主要终点结果	31
图 28: Exosome 结构	31
图 29: Alnylam 研发方向与管线情况	33
图 30: Alnylam 计划每年递交 2-4 个 IND	34
图 31: Alnylam 研发成功率高	34
图 32: 白橡树海昶生物小核酸药物管线情况	36
图 33: 苏州瑞博管线情况	37
图 34: 中美瑞康管线情况	38
表 1: 小核酸药物的多重优势	4
表 2: 1998 年-至今已上市的小核酸药物	5
表 3: siRISC 诱导基因沉默的具体方式	11
表 4: ASO 已有多款药物获批	12
表 5: RNAi 药物的毒副作用	14
表 6: 序列的设计主要步骤	15
表 7: PS 修饰的应用与优劣势	16
表 8: 磷酸骨架的修饰策略	17
表 9: 核糖部分修饰	18
表 10: 核糖部分修饰	18
表 11: 增加脂质体 LNP 靶向性可选的靶标	24
表 12: 目前工业界认为较好的脂质筛选标准	24
表 13: GalNAc 的优劣势	29
表 14: 各类 RNAi 递送系统	32

1、自古雄才多磨难,小核酸药物守得云开见月明

1.1 二十载峥嵘岁月,守得云开终见月明

1998年, Andrew Fire 和 Craig Mello 发表了一篇开创性的论文, 确定双链 RNA(dsRNA) 是秀丽隐杆线虫的转录后基因沉默 (PTGS) 的病原体, 这种现象被称为 RNA 干扰 (RNAi)。RNAi 的发现解释了令人费解的植物和真菌基因沉默现象, 并掀起了一场生物学革命, 该革命最终表明非编码 RNA 是多细胞生物中基因表达的主要调节因子。随着认识的不断深入, Elbashir 等人发现 21 和 22 个核苷酸 (nt) dsRNA 可以在哺乳动物细胞中诱导 RNAi 沉默, 而不会引起非特异性干扰素反应, 使得 siRNA 很快就成为生物学研究中的普遍工具。

表 1: 小核酸药物的多重优势

优势	说明
特异性强	由于小核酸药物根据目标 RNA 人工设计, 所以目标明确, 靶点特异性强。
设计简便、研发周期短	小核酸药物临床前研发首先通过测定基因序列, 针对疾病基因进行合理设计, 使基因靶向沉默, 所以能避免盲目开发, 极大节省研发时间。
靶点丰富	小核酸药物从转录后水平进行治疗, 能针对一些蛋白靶点难有疗效的特殊靶点进行突破, 有望攻克尚无药物的遗传疾病。
转化基础深厚	RNA 干扰技术发展至今已经成熟, 从实验室到临床转化相对容易。

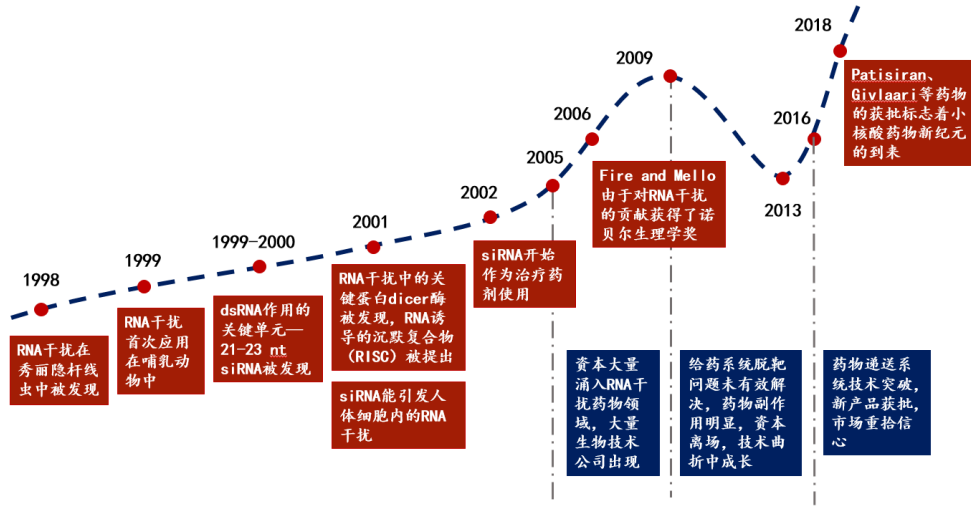
数据来源: 财通证券研究所

到 2003 年, 已有多家公司致力于 RNAi 的治疗领域。不幸的是, 使用未修饰的 siRNA 的第一批临床试验导致了免疫相关毒性和可疑的 RNAi 效应。随后为了减少核酸酶对于未修饰 RNA 的降解作用, 头部企业脂质体等纳米制剂对 siRNA 进行递送。虽然使用了新的递送系统的 siRNA 在临床试验取得了重要进展, 例如首次确认全身施用的纳米颗粒对人类的 RNAi 效应, 但受制于当时载体系统技术仍不成熟, siRNA 纳米颗粒显示出了明显的剂量限制性毒性和不足的治疗效果。结果, 大型制药公司在 2010 年初退出了 RNAi 领域, 给该行业带来了资金危机。

经过多年沉寂, RNAi 领域进入新纪元。尽管存在这些挑战, 规模较小的 RNAi 公司和学术研究人员仍吸取了先前临床试验失败的惨痛教训, 并坚持不断改进序列选择、核苷酸化学修饰和递送机制。这些实质性进展, 加上对疾病理解的深入, 更成熟的临床开发过程和更强的制造能力, 开拓了一条更安全、有效的 RNAi 治疗途径。2016 年以来, 多款 ASO (反义寡核酸) 药物陆续上市给了行业一定信心, 但由于 Ionis 药品很多机理尚不明确, 产业界仍有质疑。而 2018 年 8 月 10 日, 美国 FDA 批准了作用于肝脏的 siRNA 药物 patisiran (Onpatro), 以治疗遗传性疾病甲状腺素蛋白淀粉样变性病 (hATTR)。Patisiran 的批准为医疗需求未得到满足的

hATTR 患者带来了新希望，真正预示着 RNAi 治疗领域新纪元的到来。

图 1: RNAi 发展历程



数据来源: 财通证券研究所

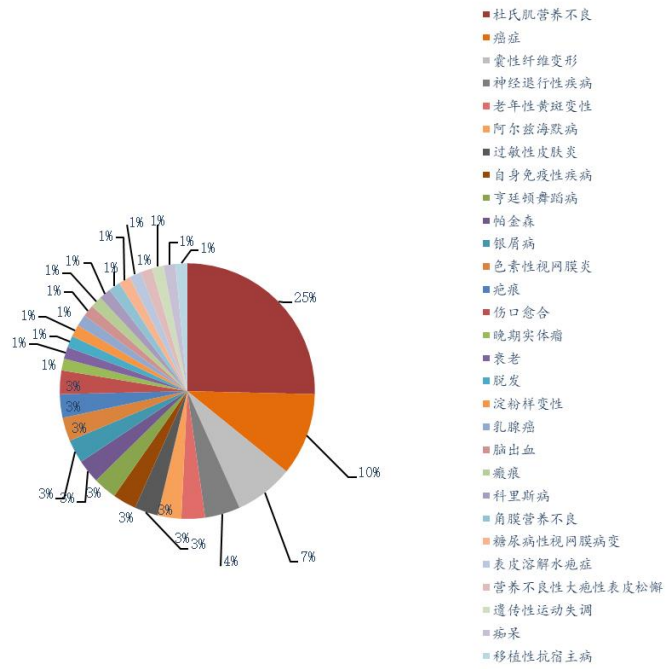
表 2: 1998 年-至今已上市的小核酸药物

时间	药物	公司	简介
1998	Fomivirsen	Ionis/Novartis	FDA 批准上市的第一个反义寡核苷酸类药物, 是 CMV 视网膜炎的二线治疗药物
2004	Macugen	Eyetech/Pfizer	化学合成的寡核苷酸序列, 治疗新生血管性黄斑病变(核酸适配体)
2013	Kynamro	赛诺菲	硫代磷酸寡核苷酸药物, 用于治疗纯合子型家族性高胆固醇血症 (HOFH) 罕见病
2016	Exondys51	Sarepta Therapeutics	磷酸二胺吗琳代寡核苷酸, 用于治疗杜氏肌营养不良症 (DMD) 罕见病
2016	Defitelio	Gentium	用于治疗肝静脉闭塞症伴随造血干细胞抑制后肾或肺功能障碍
2018	Spinraza	百健/Ionis	用于治疗脊髓型肌萎缩症 (SMA) (反义寡核苷酸) 罕见病
2018	Tegsedi	Ionis	唯一靶向 RNA 的 haTTA 治疗药物 (反义寡核苷酸) 罕见病
2018	Onpatro(Patisiran)	Alnylam/Genzyme	首款 (siRNA) 药物, 用于治疗由 hATTR (遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性) 引起的多发性神经疾病
2019	Waylivra(EMA, 有条件批准)	Ionis/Akcea/Therapeutics	首个用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS) (反义寡核苷酸) 罕见病
2019	Vyondys 53	Sarepta Therapeutics	FDA 批准的第二种针对 DMD 的 RNA 外显子跳跃疗法 (反义寡核苷酸)
2019	Givlaari	Alnylam	全球第二款 (siRNA) 药物, 用于治疗成人急性肝卟啉症 (AHP) 罕见病

数据来源: 财通证券研究所

目前，从治疗领域来看，小核酸药物研发的重点治疗领域包括杜氏肌营养不良、肿瘤、囊性纤维化等各类疾病。由于小核酸药物兼具基因修饰和传统药物的双重特点，故未来将在多个领域大展身手，预计在基因遗传性疾病和病毒感染性疾病领域中将有不俗表现。

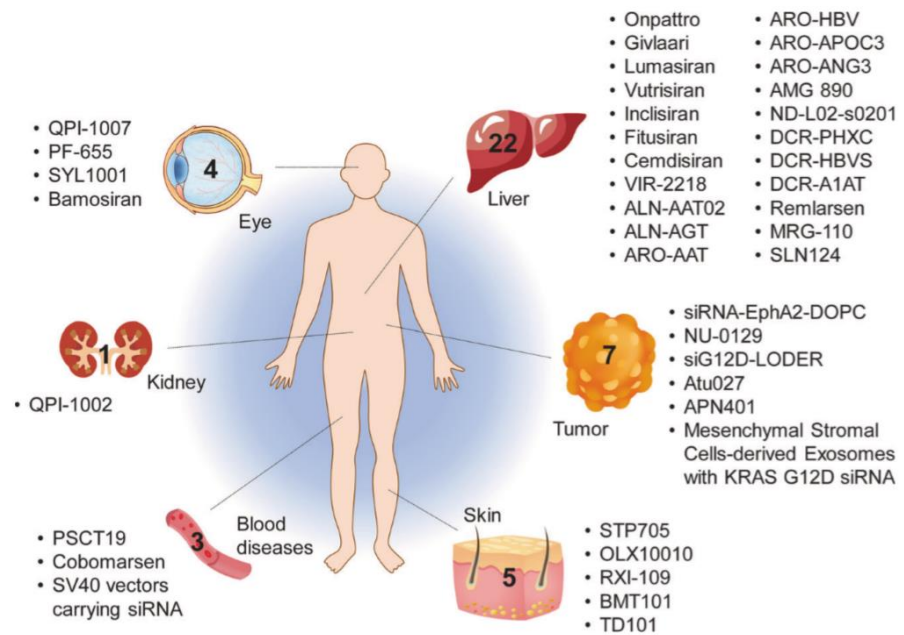
图 2: RNAi 主要治疗领域



数据来源: cortellis, 财通证券研究所

小核酸药物治疗的靶器官主要受递送系统影响,肝肾等器官是载体天然易被聚集的器官,针对肝脏,肾脏和眼部适应症的多种候选药物目前正在 I, II 和 III 期临床试验中,并且针对中枢神经系统(CNS)和其他非肝脏组织的研究性新药(IND)应用有望实现。

图 3：小核酸药物主要靶向器官



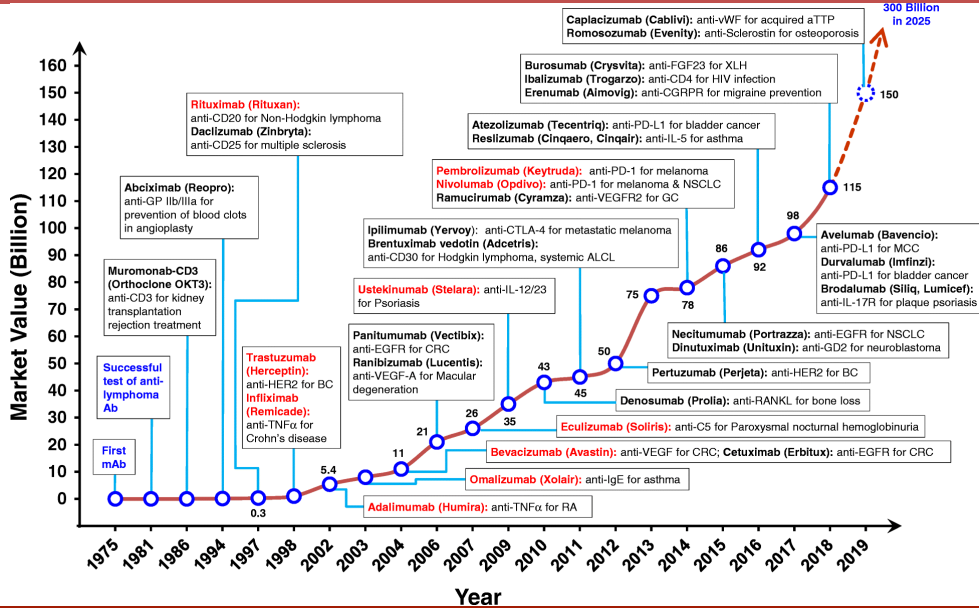
数据来源：Nature，财通证券研究所

1.2 对标单抗发展史，小核酸药物将打造黄金盛世

小核酸药物与单抗药物类似，都为突破性、技术驱动型行业。单抗药物的杂交瘤技术与小核酸药物的 RNA 干扰技术都是获得诺贝尔奖的划时代技术，具有突破性特点。单抗类大分子生物药相比原有小分子靶向药物相比具有更高的特异性，特异性地检测一个靶表位，不易与其它蛋白质发生交叉反应。同样的，RNAi 药物相比目前蛋白水平发挥作用的药物，具有更为独特的优势：RNA 药物的特点在于它们可以直接与 mRNA 结合并造成其降解，从而防止致病蛋白质被转录。另一个优势是 RNA 药物可以轻易地将其与现有疗法合并使用。

单抗和小核酸药物都属于典型的技术驱动型行业，随着高壁垒技术的逐个攻破，行业发展的障碍被扫清，将呈现快速增长的态势。单抗行业的发展有赖于技术的发展，行业发展之初受限于抗体筛选技术限制、生产工艺不完善、抗体稳定性不佳等问题，抗体生产成本一直居高不下，远远无法达到小分子药物的经济性，行业发展前期举步维艰。但随着人源化嵌合技术、噬菌体展示文库技术、转基因小鼠技术、兔抗、Fed-batch、高效连续流培养、培养基优化等关键技术的突破，限制行业发展的因素被逐步解决，行业呈现出快速增长的态势。相同的，经过了近二十年的发展，原先小核酸药物面临的主要问题诸如免疫原性、稳定性及递送系统问题都取得了极大的突破，多年来已有多款 ASO 药物获批，同时 2018 年 siRNA 首个药物获批，也正是标志着行业逐步走向成熟，可推测 RNAi 药物在未来 10 年将迎来快速发展，有望像单抗市场一样，在未来 30 年成为新经济的核心引擎之一。

图 4：单抗发展历程



数据来源：BMC，财通证券研究所

小核酸药物具有显著的优势，尤其是在研发成功率上达到了突破性的变革，且生产放大工艺相对容易。除了前文所述的优势，小核酸药物在生产上也相对单独较低，小核酸的合成相对简单，递送系统如脂质体 LNP 工艺相对成熟，容易在工业化级别放大。值得注意的是，小核酸药物在研发成功率上具有划时代的优势。以 siRNA 领域领先公司 Alnylam 为例，Alnylam 公司的研发项目从 1 期临床进展到 3 期临床试验结果积极的成功率达到 54.6%，远远高于新药开发的行业平均值。这是因为所有的研发项目都基于人类遗传学验证过的靶点，而且生物标志物的使用是所有研究项目的一部分。一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战，成功开发 RNAi 疗法反而变得相对简单。届时，限制 RNAi 疗法的因素将变为如何找到合适的靶点。

图 5: Alnylam 研发成功率高



Potential of RNAi Therapeutic Platform

Comparison of Industry Trial Metrics to Alnylam Portfolio

Probability of Success (POS) by Phase Transition

	% POS Phase 1 to 2 (N)	% POS Phase 2 to 3 (N)	% POS Phase 3 (N)	% POS Cumulative
Industry overall*	35.2 (21,255)	27.4 (15,099)	59 (7,552)	5.5
Industry biomarker-driven programs*	44.5 (1,213)	38.6 (840)	60.2 (123)	10.0
Alnylam**	83.3 (12)	87.5 (8)	75 (4)	54.6

Factors likely contributing to higher rates of Alnylam success

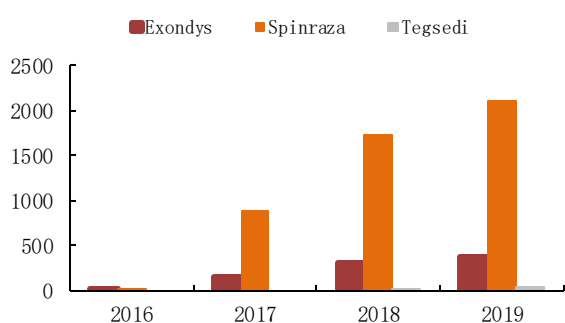
- All programs start against genetically validated target (vs. historical industry rate of 2%)*
- Biomarkers integral to all programs (vs. historical industry rate of 7%)*
- Phase 1 data on target engagement and appropriate dose/regimen for further development

* Wong et al., Biostatistics (2019) 20, 2, pp. 273-286
** Alnylam programs biomarker-driven at all stages of development (100%)

数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

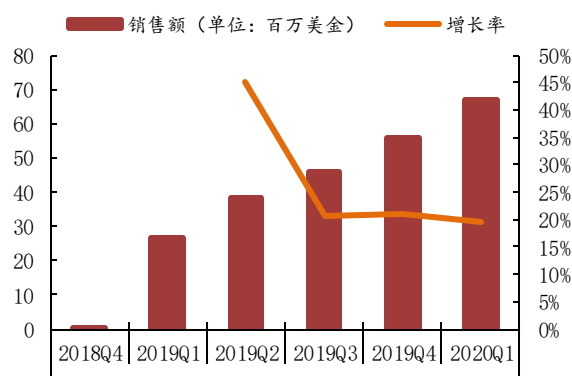
小核酸药物有望在 2025 年前创造 100 亿美元市场, 并在未来二十年内保持持续高速发展。目前已经小核酸药物已有多款药物获批, 并且在商业上取得了一定的成功。成功的代表药物是 ASO 药物 Nusinersen, 用于治疗脊髓性肌萎缩症(SMA), 截至 2019 年底, 其累计销售额为 47 亿美元; 另外, 目前批准的两种 siRNA 药物 Patisiran 和 Givosiran 也都取得了极好的销售额, Patisiran 在 2019 年上市的第一年销售额已超过 1.5 亿美元。

图 6: ASO 药物销售额 (单位: 百万美金)



数据来源: cortellis, 财通证券研究所

图 7: Patisiran 各季度销售额



数据来源: Alnylam 财报, 财通证券研究所

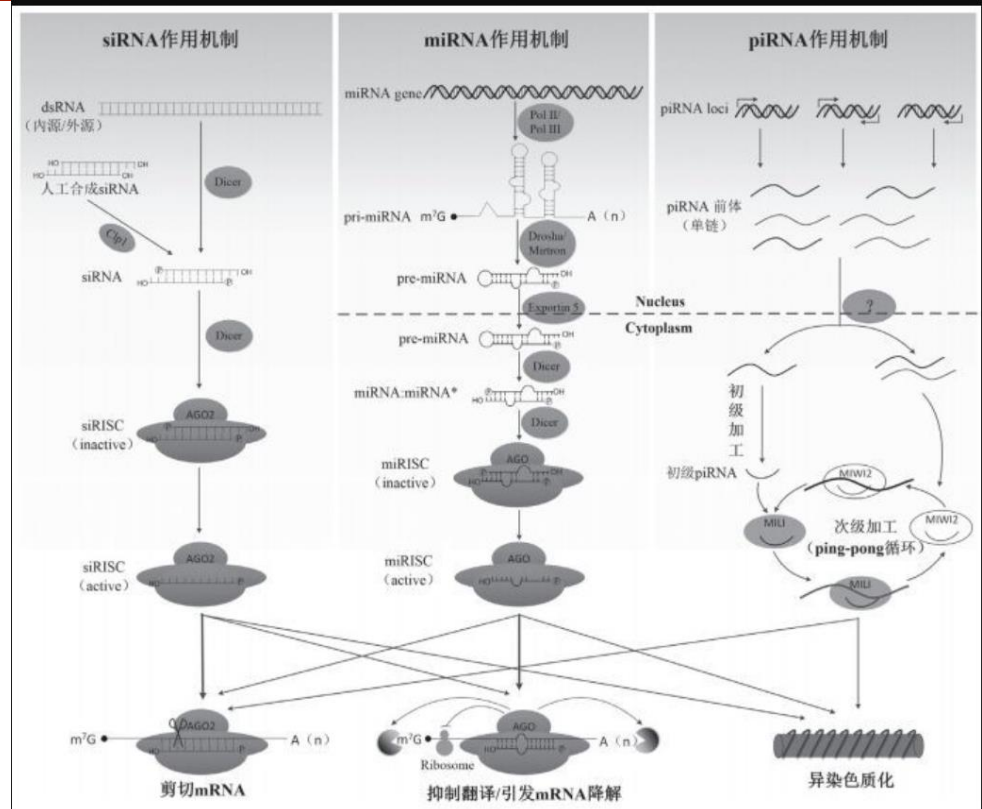
在接下来的 5 年中, 随着对 RNAi 机制更加深刻的理解, 具有增强的特异性和效力的先进 RNAi 载体系统的开发, 可能会带来 RNAi 领域新的突破性疗法, 多项小核酸药物有望稳定持续获批。我们预测小核酸的黄金时代已至, 保守估计 2025

年全球市场规模将远超 100 亿美元，并在未来二十年内保持持续高速发展。

2、RNAi 目前认知的作用机理

RNAi 由长度为 20-30 nt 的 sncRNA 触发，根据 sncRNA 生物合成和作用机制的不同，可将其分为 siRNA (small interfering RNA)、miRNA (microRNA) 和 piRNA (PIWI-interacting RNA) 3 种。

图 8：RNAi 作用机制



数据来源：RNAi 作用机制及应用研究进展，财通证券研究所

2.1 siRNA 的作用机制

由于 RNA 病毒入侵、基因组中反向重复序列转录、转座子转录、自退火转录或实验转染等原因，使得细胞中出现内源性或外源性的 dsRNA，核酸内切酶 Dicer 识别 dsRNA，并将其剪切成长度为 21-25 nt、5' 端含有一个磷酸基团、3' 端含有一个羟基并且突出 2 nt 的 siRNA。siRNA 的这一结构对于 RNAi 是必要的，缺乏 5' 端磷酸化的 siRNA 或平端 siRNA 无论在细胞内外都无法启动 RNAi。具有一定结构的 siRNA 随后在 Dicer 的帮助下与 AGO2 等结合，构成 siRNA 诱导沉默复合体 (siRNA-induced silencing complex, siRISC)，siRISC 中的 siRNA 经 AGO2 作用分解成两条单链，正义链被释放出去，反义链则留在 siRISC 中。仅含反义链的 siRISC 被激活，在反义链的引导下通过碱基互补配对原则与靶基因结合，进而诱导靶基因

的沉默。沉默发生后，靶基因被释放，使得 siRISC 能与另一个靶基因结合，开始诱导新一轮的基因沉默。

表 3: siRISC 诱导基因沉默的具体方式

作用方式	原理
反义 siRNA 与靶 mRNA 完全互补配对	一般发生在 mRNA 的编码区或开放阅读框中，siRISC 中具有核酸内切酶活性的 AGO2 剪切靶 mRNA，启动靶 mRNA 的降解，一旦最初降解形成，细胞中的核酸外切酶就会攻击剩余片段以完成整个降解过程，从而导致靶基因沉默，这是 siRISC 的主要作用方式。
反义 siRNA 与靶 mRNA 不完全配对	一般发生在 mRNA 的 3' 非编码区，此时的 siRISC 将抑制靶 mRNA 的翻译或引发靶 mRNA 的降解。siRISC 通过与翻译起始复合物竞争 mRNA 的 5' 帽子结构、影响核糖体大小亚基的聚合等作用在翻译的起始阶段抑制翻译，或者通过减缓核糖体在翻译中的移动速度、促进核糖体的提早解离等作用在翻译的其他阶段抑制翻译。siRISC 还可以促进脱帽酶切除 mRNA 的 5' 帽子结构，脱腺苷酶切除 mRNA 的 3' 端 poly (A) 尾巴，使 mRNA 失去 5' 和 3' 端的保护而被核酸外切酶攻击，最终导致 mRNA 的降解。
作用于 DNA 在转录水平调控基因的表达	siRISC 通过激活甲基化酶或抑制去甲基化酶的作用，引发 DNA 的甲基化，DNA 的甲基化进一步导致染色质蛋白的甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等，从而促进异染色质的形成，引发基因沉默。

数据来源：生物技术通报，财通证券研究所

双链 siRNA 进入 siRISC 后，经 AGO2 作用解开成两条单链，反义链留在 siRISC 中引导 siRISC 沉默靶基因，正义链被释放出去。被释放的正义链可能很快被降解，也可能作为引物，在 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRP) 的催化下以靶 mRNA 为模板扩增得到 dsRNA，dsRNA 又被 Dicer 降解成 siRNA 进入 RNAi 循环，从而使得 RNAi 的效果级联放大。

2.2 miRNA 的作用机制

与 siRNA 主要来自外源性 dsRNA 不同，miRNA 主要源于生物自身的基因组。细胞核内编码 miRNA 的基因在 RNA 聚合酶 II 或聚合酶 III 的作用下转录得到 pri-miRNA，pre-miRNA 被转运蛋白 Exportin 5 转运到细胞质中，在细胞质中被 Dicer 剪切成长度约为 22 nt 的 miRNA：miRNA 双链。双链很快与 AGO (AGO1-4，主要是 AGO1) 等结合形成 miRNA 诱导沉默复合体 (miRISC)，随后 miRNA：miRNA 双链中 5' 端碱基配对稳定性较强的正义链 miRNA* 迅速被降解，5' 端碱基配对稳定性较弱的反义链 miRNA 则保留在 miRISC 中。仅含反义链的 miRISC 被激活，在反义链 miRNA 的引导下通过碱基互补配对原则识别靶基因，诱导靶基因沉默。

siRNA 主要通过完全互补配对的方式与靶基因结合，并通过直接剪切作用诱发靶基因的降解，从而保护体内基因组不受转座子活动或病毒感染等外源性因素的影响。与之不同，miRNA 主要通过不完全配对的方式与靶 mRNA 结合，抑制靶 mRNA 的翻译或引发靶 mRNA 的降解，从而内源性的调控体内基因的表达。

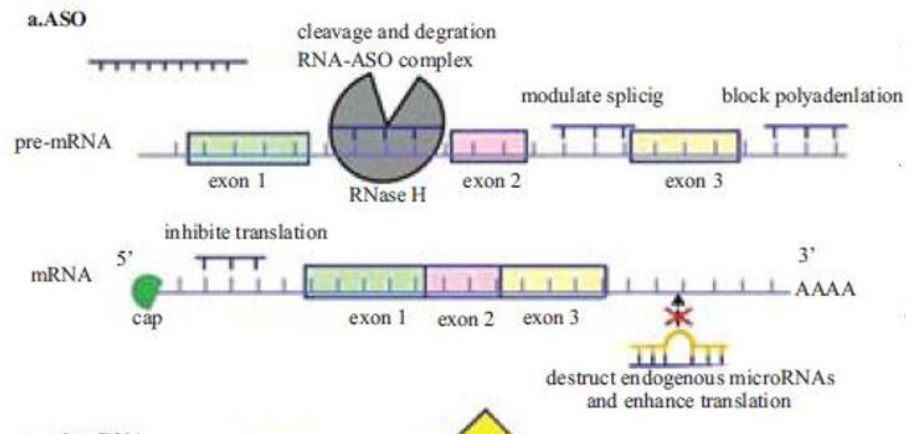
2.3 piRNA 的作用机制

RNAi 过程中，3 种 sncRNA 均与 Argonaute 蛋白家族结合，Argonaute 蛋白家族包括 AGO 和 PIWI 两类亚家族，siRNA 和 miRNA 与 AGO 亚家族结合，而 piRNA 则与 PIWI 亚家族结合。piRNA 途径是动物特有的，主要存在于动物的生殖细胞中，目前对 piRNA 的认识尚处于初级阶段。

2.4 反义核酸 ASO

反义寡核苷酸（ASO）是一种合成的单链寡核苷酸，具有不同的化学成分，包含与靶 RNA 转录物互补的序列。ASOs 具有广泛的应用，包括阻断 mRNA 的翻译、竞争性抑制 miRNA、沉默靶 miRNA、外显子跳跃、外显子包含和核酸酶 H 介导的靶降解。在这些应用中，靶向核酸酶 H 介导的降解是最有效的。

图 9：ASO 作用机制



数据来源：财通证券研究所

目前，ASO 已有多款药物获批，领先公司 Ionis 已证明 ASO 药物成药性上的可行性。

表 4：ASO 已有多款药物获批

时间	产品名	公司	适用症
1998	Fomivirsen	Ionis/Novartis	FDA 批准上市的第一个反义寡核苷酸类药物，是 CMV 视网膜炎的二线治疗药物
2013	Kynamro	赛诺菲	硫代磷酸寡核苷酸药物，用于治疗纯合子型家族性高胆固醇血症（HOFH）罕见病
2016	Exondys51	Sarepta Therapeutics	磷酸二胺吗琳代寡核苷酸，用于治疗杜氏肌营养不良症（DMD）罕见病

2018	Spinraza	百健/Ionis	用于治疗脊髓型肌萎缩症(SMA) (反义寡核苷酸) 罕见病
2018	Tegsedi	Ionis	唯一靶向 RNA 的 haTTA 治疗药物 (反义寡核苷酸) 罕见病
2019	Waylivra(EMA, 有条件批准)	Ionis/Akcea/Therapeutics	首个用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征(FCS) (反义寡核苷酸) 罕见病
2019	Vyondys 53	Sarepta Therapeutics	FDA 批准的第二种针对 DMD 的 RNA 外显子跳跃疗法 (反义寡核苷酸)

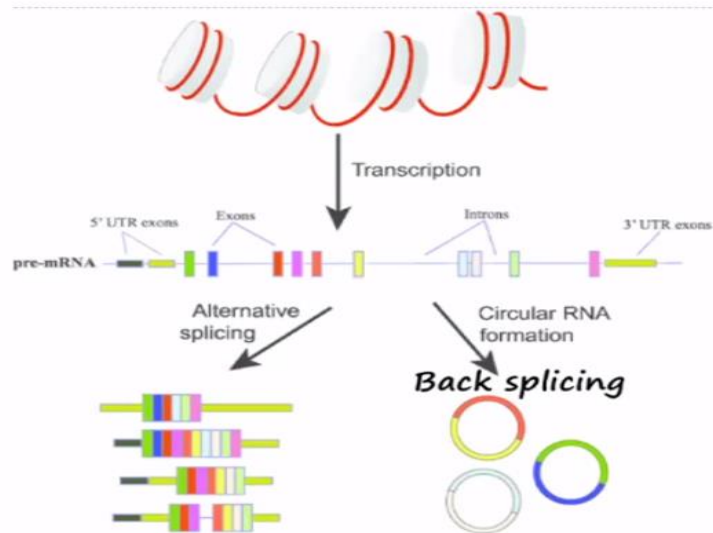
数据来源：财通证券研究所

2.5 其他小 RNA 研发热点

目前，环状 RNA(circular RNA, circRNA)、long noncoding RNA (lncRNA) 等亦是学界关注的热点，如目前学界认识到 circRNA 可以作为天然小 RNA(miRNA)海绵体吸附并调控 miRNA 的活性，与转录调控元件结合或与蛋白互作调控基因的转录等。相信未来随着转录组学、表观遗传学等学科的发展，将会有更多的非编码 RNA、RNAi 机制被发现与认识。

图 10: circRNA

Circular RNA (circRNA)



数据来源：财通证券研究所

为了更好地发挥 RNAi 的作用，小核酸药物必须克服药理学方面的挑战，靶向特异性，脱靶 RNAi 活性，免疫原性以及药代动力学相关的全身循环等问题。这些挑战使得序列选择与结构、化学修饰以及递送系统的选择都在 RNAi 药物的成

药性上起到了至关重要的作用。

表 5: RNAi 药物的毒副作用

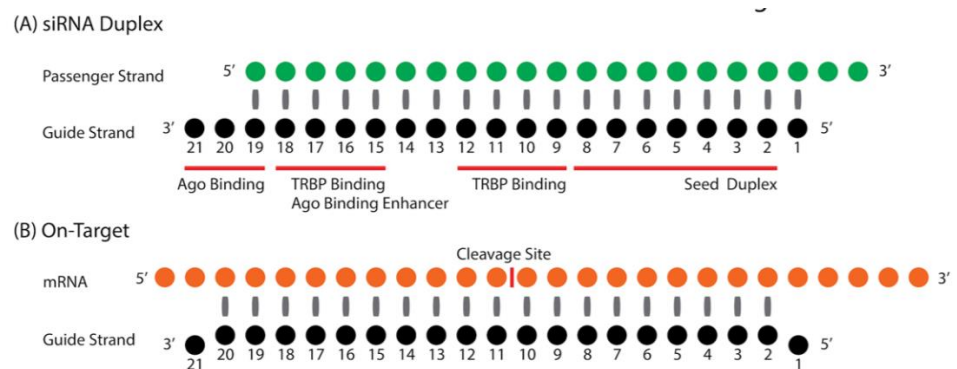
副作用	原因	主要解决方案
dsRNA 的免疫原性反应	免疫原性反应源于 PKR, Toll 样受体 3 (TIR3) 和 TIR7 对 dsRNA 的感应	尽管对于第一代小干扰 RNA (siRNA) 药物来说是一个主要问题,但是最近的具有大量 2'-O-甲基碱基修饰作用的 RNAi 引发剂在很大程度上避免了这一问题
递送系统毒性	可能直接来自赋形剂成分或赋形剂的代谢分解。复杂的多功能纳米颗粒制剂在储存过程中也可能发生降解,从而随着时间的推移改变其毒性。	开发有效且无毒的纳米颗粒,将赋形剂限制为少量经过单独验证具有低毒性的化学成分。组装的纳米颗粒需要尽可能均匀。
RNAi 脱靶毒性	RNAi 引导链与非靶向 mRNA 之间的意外种子区域匹配	通过使用诸如 BIAST 之类的工具针对人类基因组序列筛选目标位点并消除与关注基因有明显重叠的目标位点,可以缓解此问题。但即使经过大量测试,某些脱靶 RNAi 效应也是不可避免的。
非靶器官的 RNAi 靶毒性	系统递送至人体的 siRNA 可能在许多组织中积累,而这些组织不是药物活性的预期部位	提高载体的靶向性

数据来源: 财通证券研究所

3、序列选择-小核酸药物研发的重要因素

反义链的序列便是 RNAi 发挥作用的重要因素。RNAi 中的反义链是 RISC 与 mRNA 靶标结合的推定引导链,因此,一旦 RNAi 触发信号进入细胞,反义链的序列便是 RNAi 发挥作用的重要因素。

图 11: 序列选择对 RNAi 作用十分关键



数据来源: computational biology, 财通证券研究所

一般序列的设计主要包括如下步骤：

表 6：序列的设计主要步骤

顺序	步骤简介	主要内容
1	在靶 mRNA 中找到以 AA 二核苷酸开始的 21nt 序列	<p>从 AUG 起始密码子开始，扫描 AA 二核苷酸序列。记录每个 AA 和 3' 相邻的 19 个核苷酸作为潜在的 siRNA 靶位点。</p> <p>选择 siRNA 靶位点的这种策略是基于 Elbashir 等人的观察。具有 3' 突出的 UU 二核苷酸的 siRNA 最有效。这也与使用 RNA pol III 转录发夹 siRNA 兼容，因为 RNA pol III 在 4-6 个核苷酸的 poly (T) 区域终止转录，从而产生带有短 poly (U) 尾巴的 RNA 分子。</p> <p>在 Elbashir 和随后的出版物中，具有其他 3' 末端二核苷酸突出端的 siRNA 已显示可有效诱导 RNAi，但是建议避免突出端具有 G 残基，因为 siRNA 可能在单链 G 残基处被 RNase 裂解。通常随机设计的 siRNA 的一半以上会降低目标 mRNA 水平至少 50%，约 1/4 会降低目标 mRNA 水平 75-95%。一般而言，GC 含量为 30-50% 的 siRNA 比 G / C 含量更高的 siRNA 具有更高的活性。</p>
2	选择 2-4 个靶序列	<p>由于 4-6 个核苷酸的 poly (T) 束充当 RNA pol III 的终止信号，因此在设计要从 RNA pol III 启动子表达的序列时，请避免在靶序列中延伸 > 4 T 或 A。</p> <p>由于 mRNA 的某些区域可能是高度结构化的或被调控蛋白结合的，因此通常会在基因序列长度的不同位置选择 siRNA 靶位点。</p>
3	设计适当的对照组	完整的 siRNA 实验应包括许多对照，以确保数据的有效性。

数据来源：财通证券研究所

为了获得最佳的安全性和效力，RNAi 药物需要确保反义链的排他性选择，这可以通过调节 dsRNA 的热力学稳定性来实现。通常，将优先选择在其 5' 末端具有较弱碱基配对的链。理想的 dsRNA 触发子在反义链的 5' 端比正义链的 5' 端具有更多的 AU 富集。一旦加载到 RISC 中，引导链需要与其在靶 mRNA 上的结合位点碱基配对以启动 RNAi 活性。但是，局部二级和三级结构，mRNA 结合蛋白和转运核糖体仍会大大阻碍 RNAi 的进入。因此，现代的 RNA 热力学预测软件无法可靠地预测 mRNA 上同源结合位点的可及性。

序列选择的另一个复杂之处是需要避免脱靶与其他 mRNA 的匹配。RISC 可以潜在地识别任何与引导链种子区（从 5' 端开始的 2-8 个碱基）具有完美碱基配对互补性的 mRNA。因为这仅由七个碱基组成，所以对于任何指导序列，脱靶匹配的潜在数量都很大。幸运的是，目标 mRNA 的有效催化降解需要更广泛的碱基配对以参与人类 Ago2 的切片活性。目前根据 Nature Biology 的推荐，用于筛选基因组序列匹配的工具是 NCBI BLAST，并且，随着基于卷积神经网络和深度强化学习的新设计算法的发展，加上开发人员经验的积累，RNAi 序列效力和靶向特异性的

难度将一步步被降低。

4、化学修饰-小核酸药物的基础

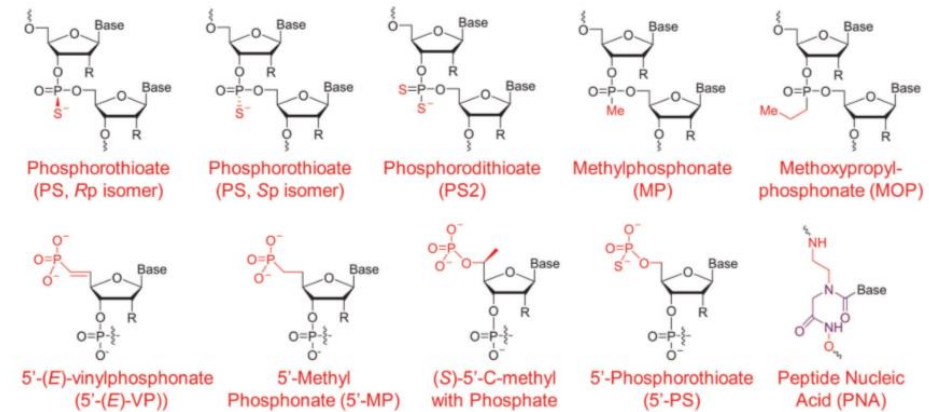
对 siRNA 的化学修饰可以一定程度的提高其效率、特异性和稳定性，并降低其毒性和免疫原性。根据核苷酸的天然结构，化学修饰可置于磷酸骨架，核糖部分或碱基上，通常，这些修饰会同时引入 siRNA。例如，2'-OMe 和硫代磷酸酯 (PS) 修饰的组合促进了与胆固醇结合的 siRNA 的全身给药，并在体内实现了有效的基因沉默，例如 2'-OMe 和 2'-F 的组合已用于 ONPATRO；采用硫代磷酸酯 (PS)，2'-OMe, 2'-F 和 2'-deoxy 修饰的 inclisiran (ALN-PCSsc) 亦被用于治疗高胆固醇血症。

目前，Alnylam, Arrowhead, Silence, Dicerna 等头部企业在自身 siRNA 管线成药性设计时都采用了多种化学修饰并用的方法以增加其药物的成药性。

4.1 磷酸骨架修饰

磷酸骨架的修饰是增加 siRNA 成药性的常用手段。硫代磷酸酯 (PS)、二硫代磷酸酯 (PS2)、甲基磷酸酯 (MP) 等手段已被开发并广泛应用。

图 12: 磷酸骨架的常见修饰



数据来源: 财通证券研究所

硫代磷酸酯 (PS) 是反义寡核苷酸 (ASO) 与 siRNA 常用的修饰。这种修饰是通过利用硫原子代替磷酸二酯的一种非桥连氧来实现的，PS 修饰的位置和数量对于它们发挥应用至关重要。此外，与没有修饰的亲本 siRNA 相比，含 PS 键的 siRNA 在体内的生物分布特性几乎没有变化，因为它主要积累在如肝脏，肾脏和肠等代谢器官中，腺体组织、骨髓、脂肪细胞和淋巴结也有一定积累。

表 7: PS 修饰的应用与优劣势

优势	PS 链赋予修饰的寡核苷酸以耐核酸酶的能力
----	-----------------------

	更易于与血浆蛋白（尤其是白蛋白）结合，可显著增长循环时间且蛋白质结合通常有利于寡核苷酸进入细胞
缺点	蛋白质结合通常与体内毒性呈正相关
工业使用示例	Patisiran 中 Alnylam 在正义链的 5'末端的前两个核苷酸处引入了两个 PS 键，在反义链的 5'末端和 3'端的前两个核苷酸处引入了两个 PS 键

数据来源：财通证券研究所

二硫代磷酸酯 (PS2)，甲基磷酸酯 (MP)，甲氧基丙基磷酸酯 (MOP) 和肽核酸 (PNA) 等都被成功地研发出来用于取代寡核苷酸中的磷酸二酯基。另外，在 siRNA 或单链 siRNA (ss-siRNA) 的 5'末端用各种类似物进行磷酸酯修饰是一种新开发的修饰策略，可增强 siRNA 的活性。

表 8：磷酸骨架的修饰策略

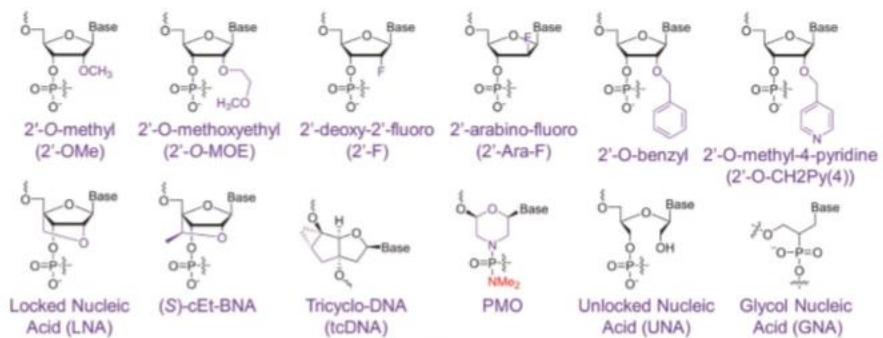
修饰	作用
PS2	提高 RISC 和 siRNA 之间的亲和力
MP、MOP	可减少 ASO 与蛋白的结合，减轻 ASO 的肝毒性
PNA、phosphotriesters	提高 RISC 和 siRNA 之间的亲和力
5'-methylphosphonate、(S)-5'-C-methyl	取代的疏水基团增加完整寡核苷酸的稳定性，并有利于 RISC 装载。
5'-(E)VP structure	增加完整寡核苷酸的稳定性，通过提高与 Argonaute-2 结合来改善 siRNA 在组织中的积累和停留时间，并提高体内 siRNA 的效力

数据来源：财通证券研究所

4.2 核糖部分修饰

核糖部分修饰也是学界多年来研发的方向之一。

图 13：常用的核糖部分修饰



数据来源：财通证券研究所

由于核糖核酸酶需要 2'端羟基才能水解 RNA，2'端的核糖修饰已被广泛用于保护 siRNA 免受核糖核酸酶的攻击。2'-OMe 是天然存在的核糖，是迄今为止药物开发中最常用的修饰方法，类似的，2'-O-MOE 是 2'-OMe 最广泛使用的类似物之一。2'-F、2'-Ara-F 也可被用于 ASO 和 siRNA 核糖的修饰。

表 9：核糖部分修饰

修饰	作用
2' -OMe	增加其靶 mRNA 的亲合力并降低体内免疫原性。
2' -O-methoxyethyl (2' -O-MOE)	2' -OMe 类似物，与 2'-OMe 相比，RNA 的亲合力更高，每个修饰核苷酸的 ΔT_m 变化为 0.9 - 1.7° C，这进一步提高了修饰的 siRNA 抵抗核酸酶攻击的能力
2' -deoxy-2' -fluoro (2' -F)	高度带负电的氟使修饰的 siRNA 可提高结合亲和力，每个修饰的核苷酸的 ΔT_m 约为 2.5° C。
2' -arabino-fluoro (2' -Ara-F)	2' -F 的类似物
2' -O-benzyl 2' -O-methyl-4-pyridine -O-CH ₂ Py(4) -Obenzyl、2' -O-CH ₂ Py	在实验室中展现出良好潜力

数据来源：财通证券研究所

此外，2'-C，4'-C 甚至整个糖环也可能发生修饰，从而产生分子包括 UNAs，LNA，GNA，(S)-cEt-BNA，三环 DNA (tcDNA) 和二氨基磷酸酯吗啉代低聚物 (PMO)。

表 10：核糖部分修饰

修饰	作用
UNA	由于未连接的 2'和 3'碳，比未修饰的产品具有更高的灵活性和热稳定性，可通过将化学不对称性引入双链 siRNA 中来阻止过客链的进入并促进引导链的 RISC 装载
GNA	热不稳定核苷酸，可通过将其包含在 siRNA 导链的种子区域中来消除脱靶效应诱导的肝毒性
LNA	双环结构，包含 2'氧和 4'碳之间的桥。它将核糖“锁定”在其首选的 C3'-endo 构象中，并显著提高了碱基配对的亲和力
PMO	在生理 pH 下不带电荷，不是 RNase H 的底物，主要用于阻断 RNA 剪接或翻译。

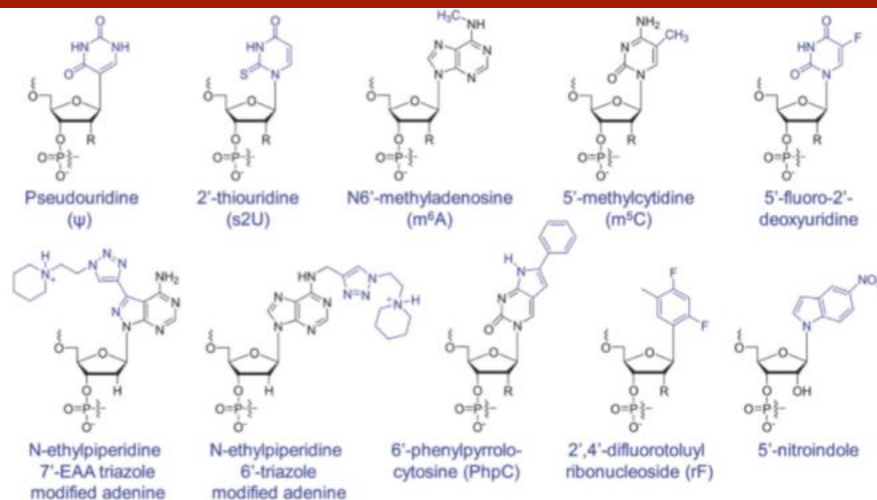
数据来源：财通证券研究所

4.3 碱基修饰

碱基替换对基于核酸的药物开发非常有益。例如，假尿苷，2-硫尿苷，N6-甲基

腺苷，5-甲基胞苷或尿苷和胞苷残基的其他碱基类似物替换可以减少先天免疫识别，同时使 ASO 对核酸酶更具抗性。但是，处于对人工碱基可能会掺入基因组的考虑，制药公司仍然对这些分子持审慎态度。取而代之的是，这些公司更喜欢使用天然存在的碱基结构（例如 5mC 和 6mA）来修饰某些碱基。

图 14：常用的碱基修饰



数据来源：财通证券研究所

5、载体系统——RNAi 给药的重中之重

RNAi 要想发挥基因沉默效果，需要先克服诸如核酸酶降解、较短的半衰期、血液循环中的免疫识别、靶组织中的积累、跨膜转运以及从内体和溶酶体逃逸等一系列挑战。虽然通过结合化学修饰，可大大降低了核酸酶稳定性和避免免疫识别，但是，其他问题仍有待解决，而载药系统可以极大程度地解决化学修饰所不能解决的问题，提升 RNAi 治疗的有效性和安全性，因此载体系统可谓是 RNAi 给药的重中之重。

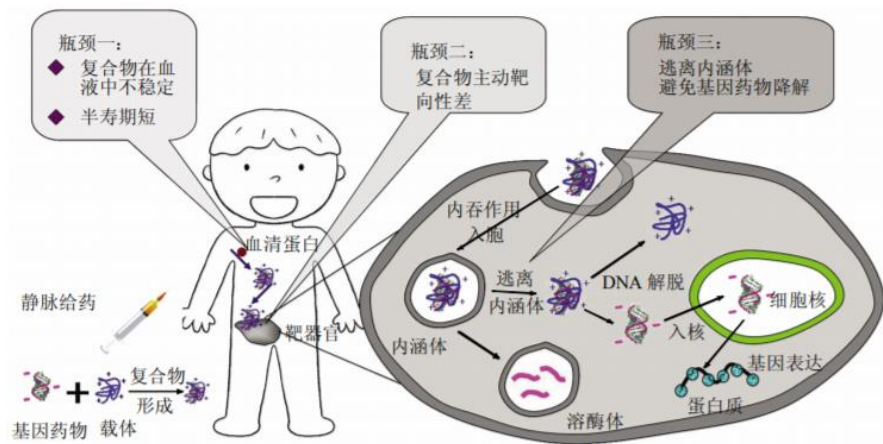
5.1 RNAi 给药的挑战

相对较高的分子量（~13-16 kD）和净负电荷也往往会阻碍人工 siRNA 穿过细胞膜，同时在血液循环中，非特异性结合和肾小球滤过都会阻碍 siRNA 在所需组织中的积累。siRNA 的长度约为 7-8nm，直径约为 2-3nm。该分子太大，无法穿过细胞膜，但又小到足以被肾小球自由清除，因为大小小于 8nm 的分子很容易过滤到尿液中。因此，一旦 siRNA 离开血流，它们将在膀胱中积聚并在几分钟至半小时内迅速从体内排出，这阻止了它们在靶组织或细胞中积聚。将 siRNA 封装到囊泡中或使其与某些配体缀合可以有效避免肾脏清除，更重要的是，可以将 siRNA 输送至所需的组织或细胞。

脂质纳米颗粒 (LNP), 动态多结合物 (DPC) 和 GalNac 等各类给药系统被开发出来, 从而实现有效的 siRNA 递送。阳离子细胞穿透肽 (CPPs) 是 RNAi 递送早期的一种选择。CPPs 通常尾部富含精氨酸, 可通过胍基与细胞表面的负磷酸盐, 硫酸盐和羧酸盐之间的相互作用形成二齿键。这种相互作用导致膜孔的形成, 导致细胞对 siRNA 的吸收。作为另一种策略, 可通过带正电荷的脂质或聚合物中和 siRNA 的负电荷, 从而赋予 siRNA 更易于与膜结合并通过吸附性胞饮作用轻易内化的能力。该策略已为目前 siRNA 递送的主要策略。

提高内体和溶酶体逃逸效率是 RNAi 治疗需要解决的另一大挑战。siRNA 必须有效地从内体和溶酶体逃逸到细胞质, 在那里需要将 siRNA 的反义链装载到 RISC 中。目前大多数输送系统采用 pH 敏感单元, 运用“质子海绵效应”或“胶体渗透压效应”来导致膜不稳定或膜溶胀。然而, 目前整体载体 endosome escape 的效率普遍不高, 主流的载体往往只有 0.1-2% 的 siRNA 被释放到细胞质中, 并且仅在内化后的有限时间内发生。因此, 进一步了解逃逸机制以及如何提高逃逸效率对 siRNA 药物开发至关重要。

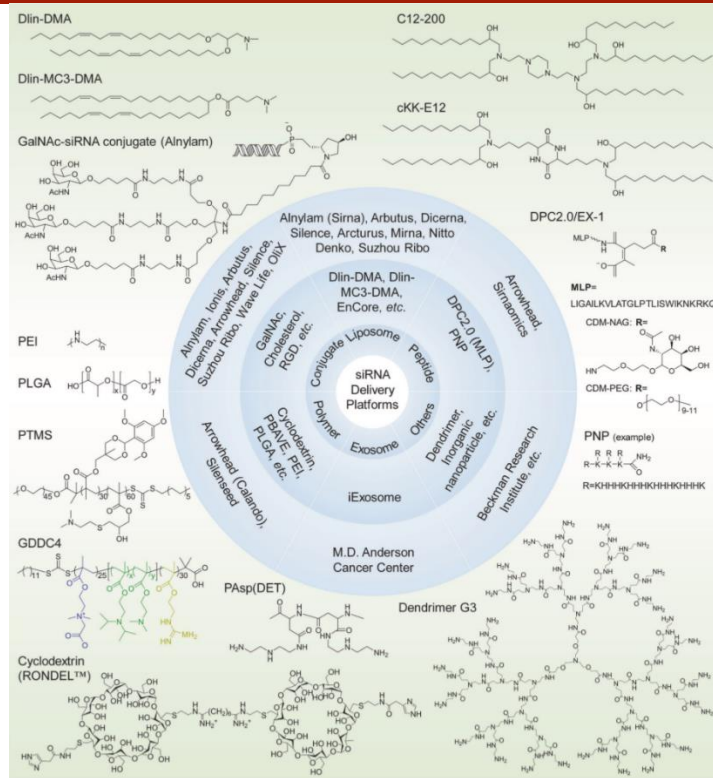
图 15: 目前基因给药的主要瓶颈



数据来源: 生物化学与生物物理进展, 财通证券研究所

目前针对 RNAi 给药, 好的递送系统是解决挑战的重中之重, 全球各大核算领域公司的研发重点都聚焦于规避开现有专利, 开发出更有效、更安全的载体系统, 各类平台如阳离子脂质体 (LNP)、Galnac、exosome、DPC 等都孕育而生, 目前领先公司 Alnylam 获批的药物一款采用脂质体 LNP、一款采用 Galnac 递送系统。

图 16：各类递送系统

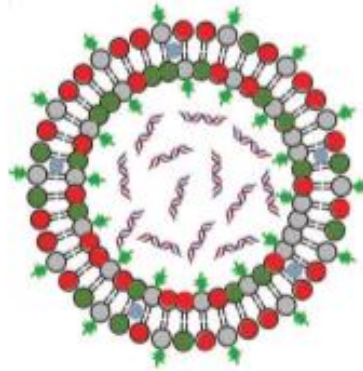


数据来源：Nature，财通证券研究所

5.2 脂质体和类脂质纳米颗粒

阳离子脂质体是最经典的阳离子纳米载体，已有大量研究致力于以阳离子脂质体辅助并优化基因药物的传递，其也是人类基因治疗中最有希望实现临床应用的非病毒基因载体。脂质体是磷脂依靠疏水缔合作用在水中自发形成的一种分子有序组合体，为多层囊泡结构，每层均为类脂双分子膜，构成双分子层的类脂其亲水性的头部形成膜的内外表面，而亲脂性的尾部处于膜的中间。脂质体分为中性脂质体、阴离子脂质体和阳离子脂质体。在基因治疗应用中，中性脂质体和阴离子脂质体与基因治疗药物作用较为简单，主要是通过亲水包覆作用。然而，中性脂质体间缺乏排斥作用，极易聚集。阴离子脂质体由于表面带有负电荷，导致其基因治疗药物包埋率低，脂膜融合效率差，以上缺点使得二者应用受到很大限制。目前，在基因治疗领域里应用较为广泛的是阳离子脂质体。经典的 siRNA-LNP 包含类似的成分，例如阳离子或可电离的脂质，DSPC（1,2-硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱）以及胆固醇和聚乙二醇（PEG）脂质。

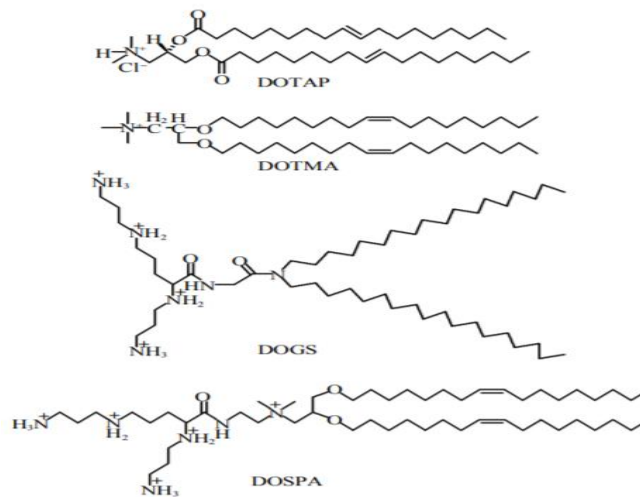
图 17：脂质体 LNP 载药系统



数据来源：财通证券研究所

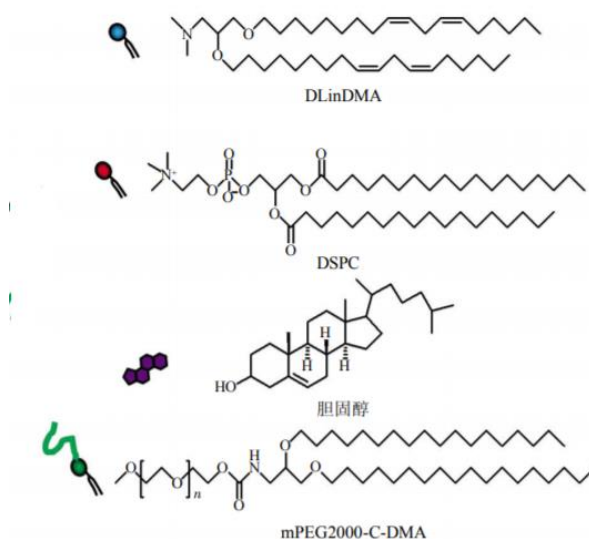
阳离子脂质体是一种自身带有正电荷的脂质囊泡，主要由阳离子脂质和中性辅助脂组成。阳离子脂质为整个脂质体提供正电荷，主要包括单电荷的阳离子脂质，如 DOTAP、DOTMA、DDAB、DC-Chol 等，以及多电荷的阳离子脂质，如 DOGS、DOSPA 等，可离子化的阳离子脂质如 DLinDMA 或 DLinDMA 的衍生物、DSPC、胆固醇(cholesterol)及 PEG 脂质。阳离子脂质利用静电相互作用，与带有负电荷的基因治疗药物相互作用，有效压缩基因治疗药物由伸展结构成为体积较小的粒子，形成负载基因治疗药物的阳离子脂质体转染复合物。

图 18：常用的阳离子脂质材料



数据来源：财通证券研究所

图 19：常用的可离子化脂质



数据来源：财通证券研究所

阳离子脂质体可以有效提高基因治疗药物的治疗效果。阳离子脂质体转染复合物表面带有正电荷，可离子化的阳离子脂质在低 pH 条件下（叔胺基团质子化）带有正电荷（在生理 pH 条件下，该阳离子脂质显示电中性或低的正电荷），通过静电相互作用吸附到带有负电荷的细胞表面，利用细胞内吞作用，形成内涵体进入细胞。在内涵体中，阳离子脂质与内涵体中带有负电荷的膜脂质发生静电相互作用，带有负电荷的膜脂质由内涵体的腔外翻转到腔内，与正电荷脂质形成中性离子对，基因治疗药物脱离阳离子脂质体后进入细胞内，进行转录、翻译、表达相应蛋白质。

从治疗领域上看，靶向肝肾等器官的疾病以及肿瘤治疗是 LNP 主要应用场景，且在肿瘤尤其是肝癌中，LNP 相较于其他载体如 Galnac 也有一定的优势。脂质体具有天然被动靶向肝肾等代谢器官的特性，且增强的渗透和保留（EPR）效应有助于 LNP 富集于肿瘤组织中，主要原因是快速生长的恶性肿瘤中的不连续和有孔的内皮细胞和不良的淋巴系统使 LNP 和内在化的 siRNA 在实体瘤中具有更大的积累和更慢的清除率。

LNP 作为载体也在神经退行性疾病方面有广阔的前景。ApoE 介导的脂蛋白颗粒的摄取也可发生在脑等其它组织中。大脑可以合成自己的胆固醇，并利用载脂蛋白(ApoE)将胆固醇转运到神经元，通过 ApoE 介导的内吞作用进行摄取。已经证明，在肝细胞中具有基因沉默有效性的 LNP siRNA 系统，经大脑皮层内给药后在神经元中具有相同的基因沉默有效性；脑室内及脑鞘内给予 LNP siRNA 系统，全脑内显现基因沉默功效，具有治疗严重神经退行性疾病的应用前景。

并且，为了进一步提升 LNP 递送 siRNA 的靶向性，先进的设计在 LNPs 的表面可以添加靶向材料，如抗体或蛋白质、肽或小分子等，这些配体在一定程度上促进

了肿瘤组织中装载 siRNA 的 LNP 的积累。

表 11: 增加脂质体 LNP 靶向性可选的靶标

序号	靶标
1	肿瘤细胞表面
2	肿瘤细胞外基质
3	肿瘤血管的内皮细胞表面受体

数据来源: 财通证券研究所

目前, LNP 载运小分子药物的制剂技术已经相对成熟, 它具有适宜的粒径 (100nm 直径或更小), 高封装效率, 制备工艺稳定、表面电荷低的特点 (低表面电荷可以减少与血清蛋白的相互作用)。通过不同的载药策略和制备技术, LNP 载药系统可以实现核酸聚合物的有效聚集 (>80%) 和递送。

值得注意的是, 随着阳离子脂质体在体内外的应用增加, 人们逐渐关注到其所带电荷和细胞毒性间的关系。阳离子脂质体-基因复合物的毒性很大程度上取决于阳离子脂质材料和核酸的正负电荷比, 并且其细胞毒性呈剂量依赖性。阳离子脂质由带有正电荷的极性头部 (通常为氨基)、非极性疏水尾部 (包含烷基链或胆固醇) 和连接头尾部的连接键构成, 而极性头部和非极性疏水尾部的结构通常决定了其转染效率和细胞毒性, 一般脂质体-基因复合物的细胞毒性随着其每摩尔所带电荷数增加而增加。因此, 大多数制药公司和研究所都在努力开发新型可电离脂质, 在提高递送效率的同时, 增加产品安全性。

表 12: 目前工业界认为较好的脂质筛选标准

序号	标准
1	叔胺的脂质头部
2	O13 尾巴
3	多于 2 个疏水尾巴
4	pKa ≥ 5.5

数据来源: 财通证券研究所

5.3 典型脂质体 RNAi 药物介绍

LNP 递送 siRNA 最经典的药物非 Alnylam 的 ONPATTRO 莫属。ONPATTRO 是在脂质体中配制的经过化学修饰的抗运甲状腺素蛋白 (TTR) siRNA。在克服基因传递障碍中 Alnylam 的给出的脂质纳米粒 (LNP) 方案中一项关键技术就是在 LNP-siRNA 系统中掺入了一种经过优化的可电离阳离子脂质 (DLIN-MC3-DMA 或 MC3)。在 LNP-siRNA 系统中掺入 MC3 可带来高效的基因沉默效果, 在小鼠模型中, 在低剂

量水平（5ug siRNA/小鼠 kg）下可有效地沉默小鼠肝脏中的基因。ONPATTRO 的脂质成分包括 DLin-MC3-DMA, DSPC, 胆固醇和 PEG-DMG, 摩尔比为 50/10/38.5/1.5。

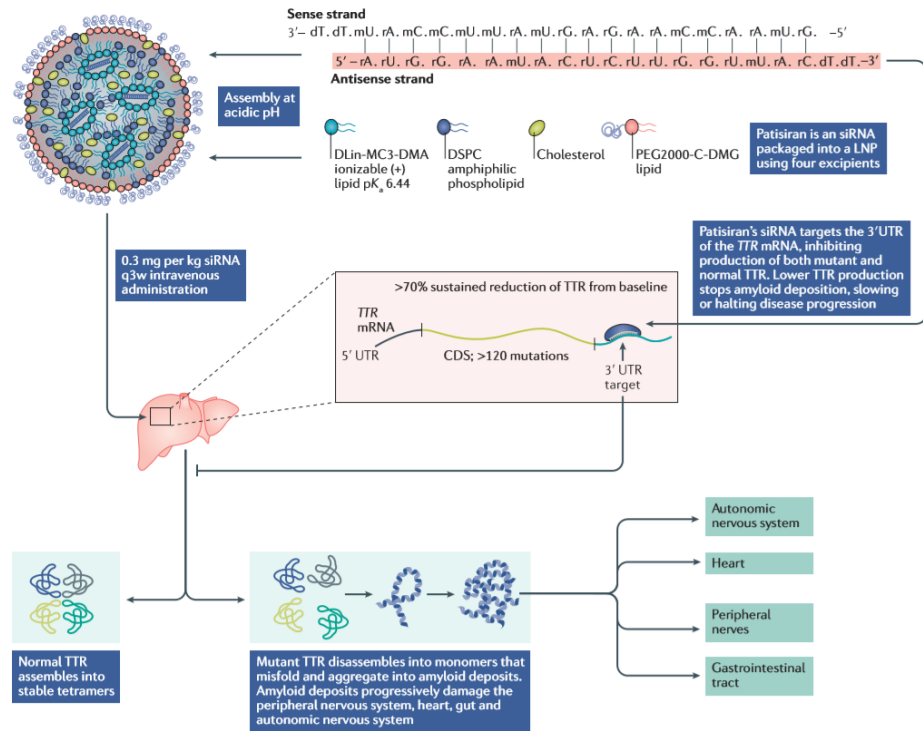
图 20: Patisiran 处方

组 分	剂 量
Patisiran（特异性沉默 hATTR mRNA 的 siRNA）	2 mg
cholesterol USP	6.2mg
(6Z,9Z,28Z,31Z)- heptatriaconta -6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate (DLin-MC3-DMA), 简称 MC3	13.0 mg
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)	3.3 mg
α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino} propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene (PEG 2000 - C-DMG)	1.6 mg
potassium phosphate monobasic anhydrous NF	0.2 mg
sodium chloride USP	8.8 mg
sodium phosphate dibasic heptahydrate USP	2.3 mg
Water for Injection USP	适量
pH	~7.0

数据来源：财通证券研究所

Onpatro 的获批是基于 III 期临床研究 APOLLO 的试验数据,这是一项随机、双盲、安慰剂对照、全球性研究。研究结果显示, Onpatro 取得了极佳的治疗效果, 达到了研究的主要终点和所有次要终点: 与安慰剂相比, Onpatro 改善了多神经病、生活质量、日常生活活动能力、步行能力、营养状况、自主神经症状。此外, 在心肌受累的患者(占研究患者总数的 56%) 中开展的一项心脏亚组分析结果显示, 与安慰剂相比, Onpatro 在心脏结构和功能探索性终点方面也表现出显著改善。安全性方面, Onpatro 治疗组和安慰剂组不良事件发生率和严重程度均相似, Onpatro 治疗组周围水肿和输液相关反应发生率较高, 但通常是轻至中度。总体而言, 尽管需要用抗组胺药, 非甾体类抗组胺药或糖皮质激素进行预处理以减少与输注相关的反应的发生率, 但该药物对受试者的耐受性良好。根据有关改良的神经病障碍评分+7 (mNIS + 7) 和诺福克生活质量糖尿病性神经病 (QoL-DN) 评分的结果, 第 2 和第 3 期研究达到了研究的主要终点和第二终点。基于这些成就, FDA 和 EC 于 2018 年 8 月批准了 ONPATTRO 的商业用途。

图 21：Patisiran 治疗机制与构成



数据来源：Nature，财通证券研究所

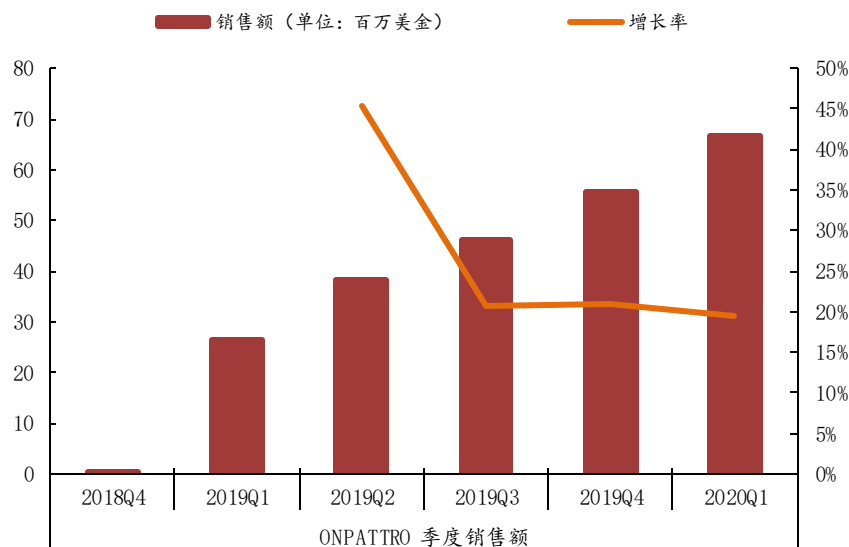
图 22：Patisiran 临床疗效展示

Endpoint ^a	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline to Month 18, LS Mean (SEM)		ONPATTRO-Placebo Treatment Difference, LS Mean (95% CI)	p-value
	ONPATTRO N=148	Placebo N=77	ONPATTRO	Placebo		
Primary						
mNIS+7 ^b	80.9 (41.5)	74.6 (37.0)	-6.0 (1.7)	28.0 (2.6)	-34.0 (-39.9, -28.1)	p<0.001
Secondary						
Norfolk QoL-DN ^b	59.6 (28.2)	55.5 (24.3)	-6.7 (1.8)	14.4 (2.7)	-21.1 (-27.2, -15.0)	p<0.001
10-meter walk test (m/sec) ^c	0.80 (0.40)	0.79 (0.32)	0.08 (0.02)	-0.24 (0.04)	0.31 (0.23, 0.39)	p<0.001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3.7 (9.6)	-119 (14.5)	116 (82, 149)	p<0.001

数据来源：clinicaltrial，财通证券研究所

良好的疗效使得 Patisiran 获得了商业上的成功。尽管 Patisiran 定价高昂，年化的费用达到了 450,000 美金，但其成熟 LNP 工艺及序列选择、修饰技术带来了确切的疗效，极大的满足了患者为的需求，使得该产品在 2018 年 Q4 上市后就取得了巨大的成功，在每季度保持了销售额的高速增长。

图 23: Onpattro 销售额保持高速增长



数据来源: Alnylam 财报, 财通证券研究所

除了 Onpattro, TKM-080301 (TKM-PLK1) 是另一种基于 DLin-DMA 的 LNP 制剂。TKM-080301 由 Tekmira Pharmaceuticals 开发, 并包含抗 PLK1 (polo 样激酶 1) siRNA, 用于治疗实体癌。临床前研究表明, 在异种移植肿瘤模型中具有理想的抗肿瘤活性, 并且在接受单剂 TKM-080301 后 7-10 天, PLK1 表达的抑制作用得以维持。没有显示明显的免疫激活或骨髓抑制作用, 并且在肝脏和脾脏中观察到有限的毒性。在 1/2 期临床试验 (NCT02191878) 中, 患者通过 30 分钟的静脉内注射, 将 TKM-080301 的剂量从 0.15 毫克/千克递增至 0.9 毫克/千克, 接受了 28 天的治疗。每周输注一次。两名患者以 0.9mg/kg /周的剂量观察到剂量限制毒性 (DLT) 和 3 级不良反应, 最大耐受剂量 (MTD) 为 0.75mg/kg/week。36,150 在另一项临床试验中 (NCT01262235), TKM-080301 的剂量为 0.6 或 0.75mg / kg /周, 治疗持续 18 个周期 (每个周期 4 周), 临床结果观察到肿瘤的减少。

可以预见, 随着 FDA 可能在 2018 年的批准上市的 Patisiran, LNP 这类载体系统将 继续收到很高临床期望。另外, 含有可离子化的阳离子脂质的 LNP 也在促进 mRNA 和 CRISPR/Cas 等其他基因治疗的快速发展。如本次新冠疫情中, 领先的 mRNA 疫苗公司 Moderna 和 Biontech 都采用了脂质体作为递送系统。LNP 优势在于其极大的基因载量, 成熟的监管体系以及极强的工艺可放大性, 能够极好的控制成本, 且载遗传药物 LNP 现在已被证明可以实现肝细胞中几乎所有基因的敲除, 表达或编辑, 未来还有有望延伸至其他组织的应用。

图 24：LNP 作为 mRNA 疫苗的主要递送系统

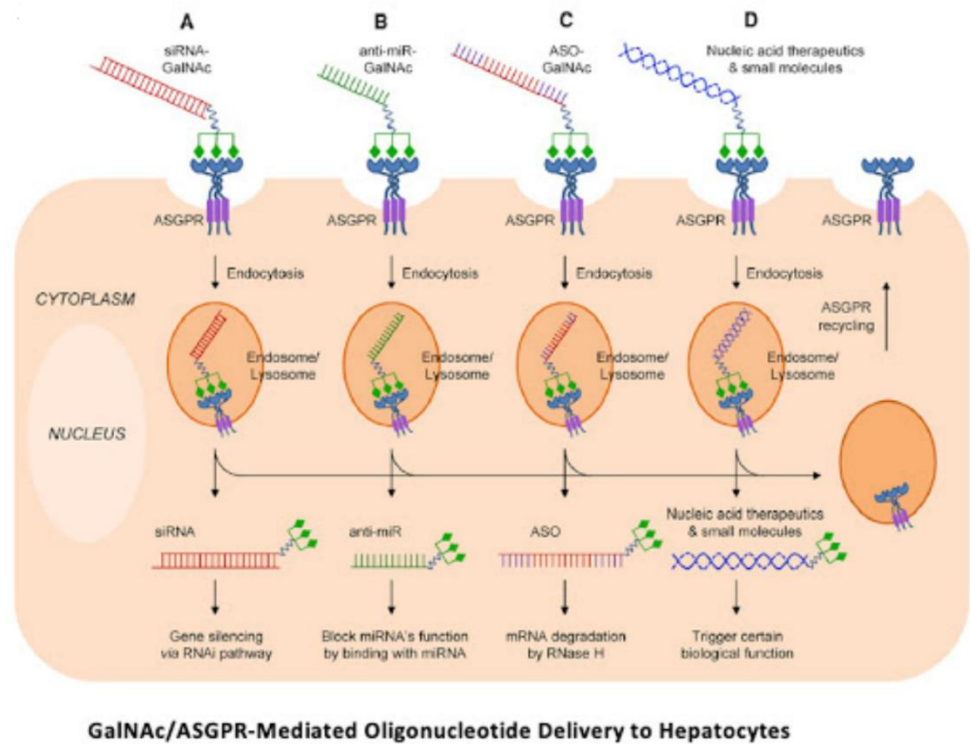


数据来源：财通证券研究所

5.4 GalNAc 递送系统-肝细胞靶向极佳的递送系统

尽管基于脂质体 LNP 的 RNAi 药物 patisiran 进入了商业应用，但 GalNAc-siRNA 偶联物的递送平台因其针对肝靶向性肝素递送的效力和安全性受到了各大药企的追捧。GalNAc 是去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 的配体，去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 是一种内吞性受体，在肝细胞的膜表面上高度特异性地表达 (~500,000/细胞)，而在其他细胞中几乎不表达。ASGPR 和网格蛋白介导的内吞作用可以有效地将半乳糖衍生的配体从细胞表面转运至细胞质。在此过程中，ASGPR 在 15 分钟内出现在细胞表面。四价和三价配体比单价和二价 ASGPR 表现出更高的亲和力。因此，三价或四价 GalNAc 部分与具有专有接头结构的 siRNA 共价缀合。

图 25：GalNAc 肝靶向递送的作用机理



数据来源：财通证券研究所

虽然仅限于肝脏靶点，但 GalNAc 技术的优势显露无遗。诺华 97 亿美元收购的降脂药物 Inclisiran 就是使用的 GalNAc 技术，安全性和便利性甚至超越了口服小分子。可以皮下长循环给药是 GalNAc 的一个巨大优势。皮下注射的 GalNAc-siRNA 比静脉注射的 GalNAc-siRNA 具有更好的性能。主要原因是皮下施用的 siRNA 需要穿过结缔组织以及毛细血管和淋巴内皮细胞才能在循环中积累。这个过程改变了 GalNAc-siRNA 的药代动力学特性。静脉内注射的 siRNA 会从循环系统迅速排至肾脏，而与静脉注射可实现更高的肝内聚集。更重要的是，通过增强的稳定修饰化学（例如 ESC 或 ESCplus）时，GalNAc-siRNA 结合物显示出非常长的作用时间，支持这些 RNAi 药物甚至可以做到仅需半年给一次药。

表 13：GalNAc 的优劣势

序号	优势
1	只需 2-5mg/kg 剂量
2	可做成皮下给药
3	一次给药持续 6 个月以上
4	制剂简单稳定性好
劣势	
1	仅靶向肝脏，限制了应用器官

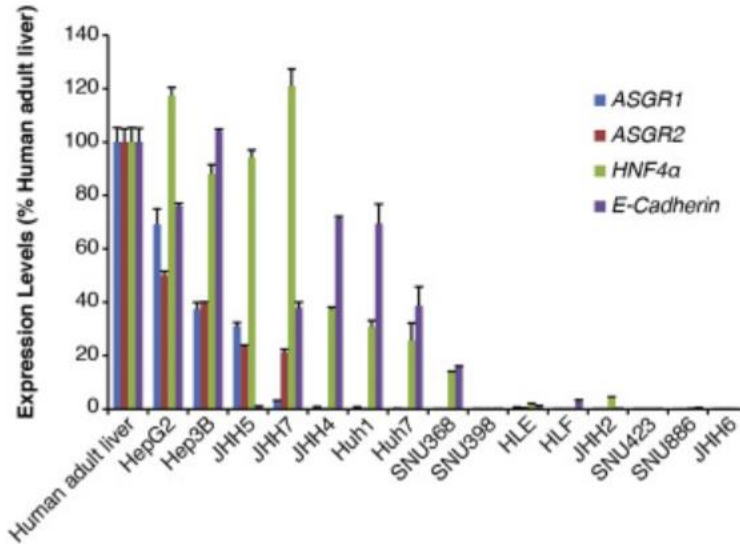
2

肝癌中，ASGR 在肝脏的非实质细胞中不表达，高度去分化的 HCC 肿瘤细胞中 ASGR 的水平往往会降低

数据来源：财通证券研究所

但是 GalNac 也存在着诸多不足。唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的配体在赋予 GalNac 高肝靶向性的同时，也限制了其应用的领域，并且在肝癌中 GalNac 往往并非最佳选择。去唾液酸糖蛋白受体 (ASGR) 是凝集素家族成员，在肝细胞中高表达，但在肝脏的非实质细胞中不表达，相对于正常肝细胞，高度去分化的 HCC 肿瘤细胞中 ASGR 的水平往往很低，低分化的 HCC 细胞系中 ASGR1/2 的表达水平要低得多，这极大地限制了 GalNac 在肝癌这一巨大适应症领域中的发展。

图 26：ASGR 在原发性肝癌 HCC 中低表达



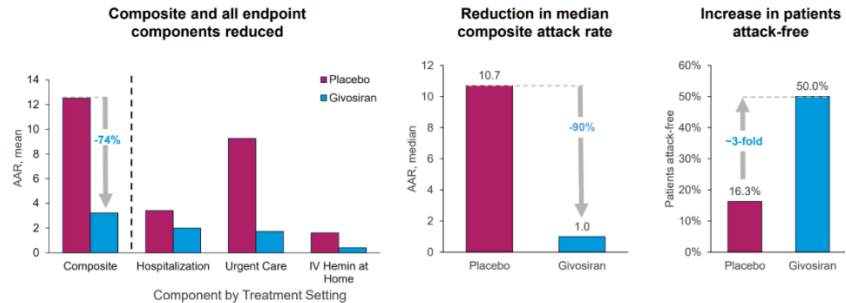
数据来源：molecular therapy, 财通证券研究所

目前，GalNac 受到了各大药企的追捧。2019 年 11 月，在 Alnylam 接受 NDA 仅四个月后，FDA 批准了用于 AHP 治疗的 GIVLAARI。GIVLAARI 是一种靶向 RNAi 治疗剂的氨基乙酰丙酸合酶 1 (ALAS1)，是全球首个结合 GalNac 的 RNAi 治疗剂。根据 Alnylam 公布的 1 期临床数据，9 每月一次以 2.5mg/kg 剂量服用的 GIVLAARI 显著降低了 ALAS1 mRNA，δ 氨基乙酰丙酸 (ALA) 和胆色素原 (PBG) 的水平，抑制率超过 80%，与安慰剂相比，平均年发作率降低了 79%。在 ENVISION 3 期研究中，接受 GIVLAARI 的患者与接受安慰剂的患者相比，复合卟啉症发作的年平均减少 74%，具有可接受的总体安全性和耐受性。

图 27: GIVLAARI 临床主要终点结果

Primary Efficacy Endpoint: Annualized Attack Rate (AAR) in Patients with AIP

Primary Endpoint	Givosiran (N=46)	Placebo (N=43)	Rate Ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)	P-Value
Composite AAR, mean (95% CI)	3.2 (2.25, 4.59)	12.5 (9.35, 16.76)	0.26 (0.16, 0.41)	6.04 × 10 ⁻⁹



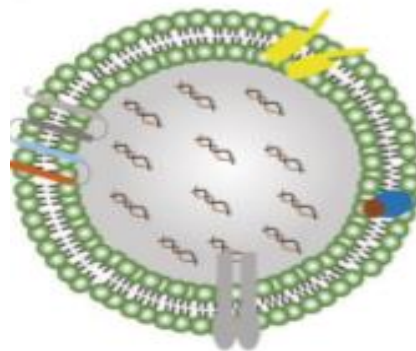
数据来源: ENVISION study, 财通证券研究所

除了已获批的 GIVLAARI, Alnylam 的另一款 GalNAc 递送的 RNAi 药物 lumasiran 和 Novartis 的 inclisiran 都已向 FDA 递交了 NDA, 而 iustusan (ALN-AT3) 和 vutrisiran (ALN-TTRsc02) 正在进行 3 期临床试验, 预计未来几年内会有多款产品陆续上市。

5.5 胞外囊泡递送系统

胞外囊泡递送系统结构与 LNP 类似, 也是近年来 RNAi 领域递送系统研究的方向之一。胞外囊泡 (Extracellular vesicle, EV) 是细胞分泌的, 用于细胞间通信。几乎所有细胞都能分泌 EV。EV 最早在 1980 年代初期被发现, 但直到 2007 年发现 EV 中有 RNA 时, 才被广泛关注。根据形成方式的不同, EV 目前主要被分成四类: 外泌体 (exosomes, EXO) (直径 30-120 nm)、微囊泡 (microvesicles, MV) (直径 50nm-几微米)、凋亡小体 (apoptotic bodies) (直径 1-5 微米) 和 large oncosomes (直径 1-10 微米)。目前在载体领域研究较多的是前两种。M 目前 exosomes 是该领域研究较多的类型。

图 28: Exosome 结构



数据来源: Nature, 财通证券研究所

EV 具有较好的靶向性与良好的免疫原性。一般本身就具有组织靶向性。其靶向性由其膜蛋白的组成决定。比如，表达 Tspan8-alpha4 的 EV 靶向 CD54 阳性内皮细胞或者胰腺癌细胞；表达整合素 $\alpha V\beta 5$ 的 EV 靶向肝脏中的 Kupffer 细胞；整合素 $\alpha 6\beta 4$ 和整合素 $\alpha 6\beta 1$ 则分别靶向肺部成纤维细胞和表皮细胞。同时，EV 的组织靶向性可以通过在 EV 膜蛋白上插入靶向多肽或者蛋白（如骆驼抗体、ScFv），进行改造。同时，EV 由细胞分泌，具有较高的生物相容性和较低的免疫原性，且本身就含有丰富的生物活性物质，本身就有一定的治疗潜力。

目前 EV 给药最大的问题在于成药性上。由于外泌体的生成、分泌机制尚不明晰，其亚群体的区分和功能研究较少且外泌体内容物丰富且复杂，找到其发挥功能作用的信号分子也存在难度，这些都影响了 EV 作为给药系统的成药性以及批间稳定性，对下游工艺也造成了极大的挑战，这也是为何到目前为止下游工艺尚未有成熟方案。

5.6 各类递送系统比较

目前，在全球范围内，对于肝脏疾病的靶向递送研究热点主要是 GalNAc 技术，但其在肝癌领域相对研发较少，对于癌症和非肝脏靶向的疾病，LNP 是主要的研发重心，其他递送系统如 Exosome，多肽聚合物等也有一定的发展。在成熟度上，LNP 与 GalNAc 相对在工艺成熟度、成药性验证上遥遥领先。

表 14: 各类 RNAi 递送系统

Delivery method	靶器官	例子	最快阶段
Lipid nanoparticles	肝脏，肾脏，CNS，造血器官，实体瘤，其他组织	Patisiran305, TKM-Ebola	获批
GalNAc	肝脏	GIVLAARI, Lumasiran, Vutrisiran, Fitusiran	获批
Exosomes	实体瘤，其他组织	Mesenchymal stromal cell-derived exosomes with KRAS-G12D targeting siRNA	phase 1
金纳米粒子	胶质瘤	NU-0129	phase 1
polymeric matrix	胰腺癌	siG12D-LODER	phase 1
多肽聚合物	Bowen 病，皮肤鳞状细胞原位癌	STP70	phase 1/2

数据来源：财通证券研究所

6、他山之石——黑石 20 亿美元投资 RNAi，行业黄金岁月即将到来
Alnyam——行业坚守者，磨剑 20 年终迎曙光。2020 年 4 月 13 日，纳斯达克上市

公司 Alnylam (Nasdaq: ALNY) 发布公告, 与黑石 Blackstone 达成战略投资合作协议, 黑石投资 20 亿美元支持 Alnylam 的 RNAi 项目, 成为 biotech 行业领域最大的单笔私有投资案例。

Alnylam 成立于 2002 年, 公司主要专注于遗传性疾病、肝脏传染疾病、心脏代谢疾病和中枢神经/眼科疾病 4 个治疗领域, 目前公司有 2 个已上市产品 (Onpattro、Givlaari)、2 个已提交 NDA (Lumasiran、Inclisiran)、11 个在临床阶段的产品。

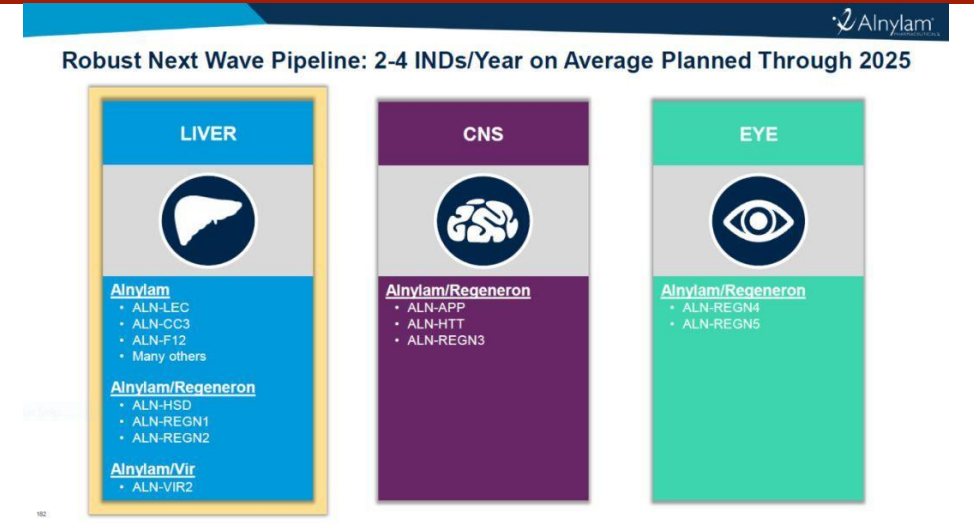
图 29: Alnylam 研发方向与管线情况

		● Genetic Medicines ● Cardio-Metabolic Diseases ● Infectious Diseases ● CNS/Ocular Diseases					
		HUMAN POC ¹	BREAKTHROUGH DESIGNATION	EARLY STAGE (IND or CTA Filed-Phase 2)	LATE STAGE (Phase 2-Phase 4)	REGISTRATION/ COMMERCIAL ²	COMMERCIAL RIGHTS
ONPATTRO® (patisiran) ³	Hereditary ATTR Amyloidosis					●	Global
GIVLAARI® (givosiran) ⁴	Acute Hepatic Porphyria					●	Global
Lumasiran	Primary Hyperoxaluria Type 1					●	Global
Inclisiran	Hypercholesterolemia					●	Milestones & up to 20% Royalties ⁵
Patisiran	ATTR Amyloidosis Label Expansion				●		Global
Fitusiran	Hemophilia and Rare Bleeding Disorders				●		15-30% Royalties
Vutrisiran	ATTR Amyloidosis				●		Global
Cemdisiran	Complement-Mediated Diseases			●			50-50
Cemdisiran/ Pozelimab Combo ⁶	Complement-Mediated Diseases			●			Milestone/ Royalty
ALN-AAT02 (DCR-A1AT) ⁷	Alpha-1 Liver Disease			●			Ex-U.S. option post-Phase 3
ALN-HBV02 (VIR-2218)	Hepatitis B Virus Infection				●		50-50 option post-Phase 2
ALN-AGT	Hypertension				●		Global
ALN-HSD ⁸	NASH			○			Milestone/ Royalty
ALN-COV (VIR-2703) ⁹	COVID-19				○		50-50 option post-Phase 2

数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

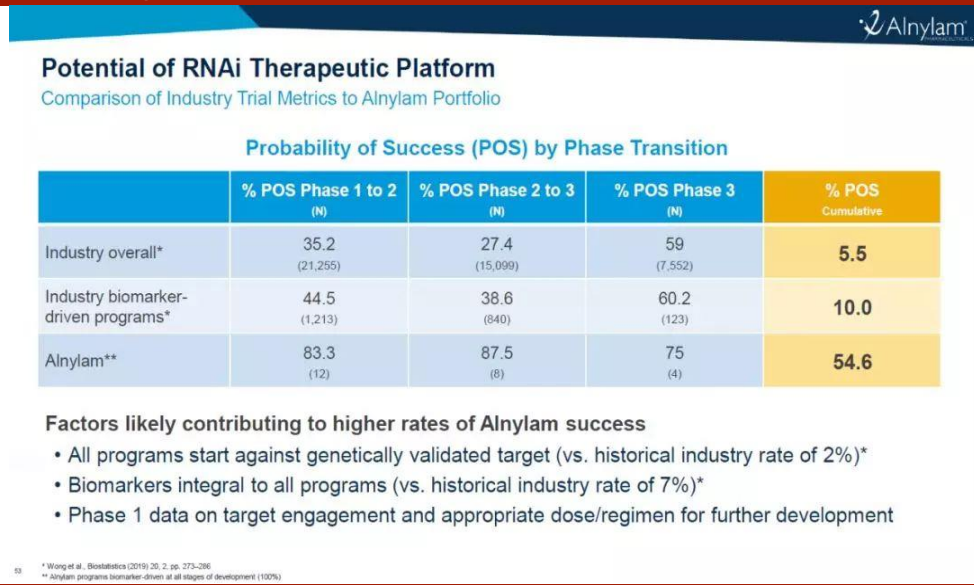
研发上的高效与高成功率证明了 RNAi 疗法的优越性。在研发上, Alnylam 预计, 从现在到 2025 年, 该公司的研发管线中每年将有 2-4 个研发项目可以递交 IND 申请。Alnylam 公司的研发项目从 1 期临床进展到 3 期临床试验结果积极的成功率 **达到 54.6%**, 远远高于新药开发的行业平均值。这是因为所有的研发项目都基于人类遗传学验证过的靶点, 而且生物标志物的使用是所有研究项目的一部分。一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战, 成功开发 RNAi 疗法反而变得相对简单。这时, 限制 RNAi 疗法开发的因素将变为如何找到合适的靶点。

图 30: Alnylam 计划每年递交 2-4 个 IND



数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

图 31: Alnylam 研发成功率高



数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

从 Alnylam 的成功上, 我们可以发现, 小核酸技术已成为生物制药公司的兵家必争之地, 目前基本形成两类具有代表性的企业。一类是专注于小核酸技术与品种研发的纵向一体式公司, 如 Ionis、Alnylam、Arrowhead、Quark 等, 其中 Ionis、Alnylam 进度比较靠前。另一类是国际生物医药巨头如罗氏、赛诺菲、阿斯利康等通过自身雄厚的资金实力, 通过兼并或者合作开发模式来布局小核酸药物领域。

7、投资建议

RNA 治疗的新领域正稳健发展，尽管目前为止仅批准了少数几种 RNA 药物，但仍鼓舞了其余尚在临床试验阶段的药物。可以肯定的是，未来几年 RNA 治疗将在药物研究中占据举足轻重的地位，降低尚无相对应药物治疗的蛋白质标的并治愈疾病。诚然要开发一款成功的 RNAi 疗法并不容易，需要克服毒副作用、递送手段等多方面的挑战，但随着行业近 20 年的积累，以 Alnylam 为首的头部公司已经慢慢展露出 RNAi 独特的优势，其接近 60% 的从临床 1 期到 3 期的成功率表明，一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战，成功开发 RNAi 疗法反而变得相对简单，届时，限制 RNAi 疗法开发的因素将变为如何找到合适的靶点。我们预计 RNAi 领域将在未来 5 年内创造 100 亿美金以上的市场，并且在未来二十年内如生物药一样，创造千亿美金级别的市场，给予行业“增持”评级，建议重点关注国内企业：**白橡树海昶生物、苏州瑞博和中美瑞康等。**

7.1 白橡树海昶生物

杭州白橡树海昶生物是核酸药物赛道的一匹黑马，由致力于创新核酸药物开发的美国白橡树医药和专注于脂质纳米粒开发的浙江海昶生物医药技术有限公司重组而成。自成立以来，该公司通过具有自主知识产权的 QTsomes 纳米级基因传递平台，专注在肿瘤领域建立了一条丰富的小核酸药物产品管线，作用于 AKT-1, HIF-1a, miR21 等靶点，主要针对于原发性肝癌（HCC），原发性肾癌（RCC），小细胞肺癌（SCLC），及非小细胞肺癌（NSCLC）等适应症进行了多个品种的开发。目前该公司已有 1 个品种进入美国临床试验 II 期阶段，并有多品种进行 FDA 的 IND 申报阶段。

公司目前已经和全球领先的国际制药企业 DRL、Alvogen、Rexahn 等制药公司进行了管线合作，深度布局在肿瘤治疗及术后镇痛等领域。

值得注意的是，QTsome 是由四价（Quaternary）-三价（Tertiary）脂质共存的脂质纳米粒子（LNP），具有 pH 值敏感的特性。QTsome 通过引入带正电的脂质与在特定条件可电离的脂质的结合，利用脂质体对外环境 pH 的敏感性，以最大化药物负载并促进药物在细胞内递送。该给药系统相比于 Alnylam 的 LNP 具有肿瘤细胞靶向及胞内释放的优势，pH4 条件下胞内释放特性使其可用于基因治疗的药物制剂中（例如：反义寡核苷酸，siRNA，miR，抗 miR 和 mRNA），增加给药稳定性，并提供智能给药的效率。QTsome 已被证明在包括 HepG2 在内的多种癌症模型中可以作为药物传递的有效载体，很大程度上增强了抗癌药物的药效和安全性，并减少毒性，并趋向于机体炎症部位和实体瘤，适合抗肿瘤药物，具备高包封率、均一性等特性，适合大规模工业化生产。

图 32：白橡树海昶生物小核酸药物管线情况

产品	商品名	作用靶点	适应症	实验室研发	临床前研究	IND 申报	一期临床	二期临床
WGI-0201	Archexin [®]	Akt-1	肾细胞癌 (RCC)	[Progress bar: 100%]				
WGI-0301	Mychexin [™]	AKT-1	肝细胞癌 (HCC)	[Progress bar: 80%]				
WGI-0047	MyHif [™]	HIF-1	小细胞肺癌 (SCLC)	[Progress bar: 60%]				
WGI-2101	MyMir [™]	Anti-miR-21	非小细胞肺癌 (NSCLC)	[Progress bar: 50%]				
WGI-0401	Myzomib [™]	Proteasome	M 多发性骨髓瘤 (MM)	[Progress bar: 40%]				

数据来源：财通证券研究所

7.2 苏州瑞博

瑞博生物成立于 2007 年，致力于小核酸药物研究和开发。自成立以来，该公司已经建立了专注于 RNA 干扰 (RNAi) 技术平台、药物发现及其他相关方面知识的专业化研发团队，进而建立起一条丰富的小核酸药物产品管线，适应症涵盖感染、肿瘤、代谢、心脑血管和神经等多个疾病领域，包括针对乙型肝炎、高血脂症等适应症的 siRNA 疗法。目前该公司已有 3 个品种进入临床试验阶段，其中 2 个产品进入全球临床开发阶段，另有多品种即将申报 IND。成立至今，瑞博开发出核酸制药每个环节的关键技术，如 siRNA 候选序列的设计、活性筛选、核酸化学修饰、脱靶效应及免疫刺激反应评价、核酸化学以及生物分析方法、核酸制备工艺、中间体及药品质量研究、核酸给药技术及载体制备等，形成了较为完整的小核酸制药技术链和药物研发支撑体系，建立了包括核酸单体、原料药、药物递送载体和药物产品的工业生产能力，组建了核酸制药专业的技术和管理团队。

瑞博比较吸引眼球的是其与国外核酸药物领军企业进行的跨国合作。早在 2012 年，瑞博生物就与夸克制药合作建立了合资公司 RiboQuark (昆山瑞博夸克医药科技有限公司)，并于 2014 年 1 月在中国提交了 siRNA 药物 QPI-1007 的临床试验申请，这是一项治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的国际多中心 2/3 期关键性临床试验，于 2015 年获批，已在中国首都医科大学附属北京同仁医院由王宁利教授的团队完成首例受试者给药。QPI-1007 是一种人工合成的 siRNA，旨在暂时抑制促凋亡蛋白半胱天冬酶 2 的表达。该研究是在中国进行的首个 siRNA 药物的临床试验，该受试者也成为中国首例接受小核酸药物治疗的患者。其他适应症如青光眼的研究也在开展中。

2013 年，瑞博与美国 Life Technologies Corporation 就新一代小核酸递送技术达成专利转让协议，瑞博获得该技术在中国的研发和生产的独占许可权利。Life

Technologies 曾是全球最大的生物技术企业（后被 ThermoFisher 公司收购），也是小核酸递送技术领域的先行者，其体内、体外核酸递送试剂占到国际小核酸转染市场的 70%。这是对瑞博的核酸药物递送技术平台的一次有益补充，也为瑞博的诸多项目向临床推进提供了非常好的支撑。此外，瑞博生物通过与全球核酸制药领先企业美国 Ionis Pharmaceutical 的合作，获得了后者三个用于治疗代谢疾病和癌症的反义核酸药物品种。

瑞博生物已经申请 70 余项专利，其中 30 余项获得授权，涉及针对多种致病基因的 siRNA 及相关制剂、治疗应用、给药载体、核苷酸及寡聚核酸分子的工业化制备方法等。

2020 年 4 月 3 日，瑞博获得 4.7 亿元人民币的 C2 轮融资支持，截止此次融资，瑞博生物已获超 10 亿元融资支持。

图 33：苏州瑞博管线情况

适应症	发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
NAION(SR061)	→	→	→	→	→
II 型糖尿病(SR062)	→	→	→	→	→
前列腺癌(SR063)	→	→	→	→	→
青光眼(SR061)	→	→	→	→	→
乙型肝炎(SR016)	→	→	→	→	→
抗脑卒中(SR060)	→	→	→	→	→
淋巴瘤(SR065)	→	→	→	→	→
脱发(SR064)	→	→	→	→	→
高脂血症(SR044/045)	→	→	→	→	→
血栓(SR059)	→	→	→	→	→
肝癌(SR052)	→	→	→	→	→
肝纤维化(SR040/041/042)	→	→	→	→	→
类风湿关节炎(SR047)	→	→	→	→	→
乳腺癌(SR036/SR056)	→	→	→	→	→

数据来源：苏州瑞博官网，财通证券研究所

7.3 saRNA 药物公司--中美瑞康

中美瑞康是一家初创型新药研发企业，成立于 2016 年，公司致力于研发以“RNA 激活”技术为核心的创新型药与疾病治疗方法。RNA 激活（RNAa）技术是目前唯一能够实现内源性基因激活并已进入临床验证的颠覆性技术，它通过重新开启内源性基因的表达、恢复蛋白质的天然功能来治疗疾病，有望填补现有靶向治疗药物只能抑制靶基因靶蛋白表达的巨大空白。中美瑞康由 RNA 激活领域的开拓者李龙承教授在江苏省创立，公司正在开发针对多个疾病领域的候选药物，尤其是罕见病领域，以解决高度未满足的临床需求。

“RNA 激活”(RNAactivation, 简称 RNAa)是一种新的生物学现象和基因调控机制，该机制能够利用小分子 RNA（也称小激活 RNA，saRNA）实现对体内基因的特异性和长效激活，是生命健康领域应用前景十分广阔并已进入临床验证的前沿性和

颠覆性技术，将为无数疾病包括很多目前尚缺乏治疗方法的疾病带来新的希望。

图 34：中美瑞康管线情况

项目	适应症	市场权益	saRNA发现	早期开发	临床前	IND申报/ I期临床
肿瘤疾病						
RAG-01A	膀胱癌	全球	██████████	██████████		
RAG-01B	肝癌	全球	██████████	██████████		
RAG-01C	眼科疾病	全球	██████████	██████████		
RAG-02	肿瘤免疫治疗	全球	██████████	██████████		
RAG-07	肝癌	全球	██████████	██████████		
遗传疾病						
RAG-05 ⁰⁰	肝源性罕见病	全球	██████████	██████████		
RAG-06 ⁰⁰	脊髓性肌萎缩症 (SMA)	全球	██████████	██████████		
RAG-12 ⁰⁰	肝源性罕见病	全球	██████████	██████████		
皮肤改变/疾病						
RAG-04	皮肤病	全球	██████████	██████████		
RAG-11	皮肤改变	全球	██████████	██████████		
肝脏靶点 (代谢、凝血功能障碍等)						
RAG-03	凝血功能障碍	全球	██████████	██████████		
RAG-10	肝损伤	全球	██████████	██████████		
RAG-15	代谢疾病	全球	██████████	██████████		
其他						
RAG-09	感觉器官疾病	全球	██████████	██████████		

数据来源：公司官网，财通证券研究所

8、风险提示

临床试验进展不达预期；研发不及预期；行业专利竞争的风险；新载体技术替代的风险。

信息披露**分析师承诺**

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，并注册为证券分析师，具备专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解。本报告清晰地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，作者也不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

资质声明

财通证券股份有限公司具备中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。

公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15%以上；
增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5%与 15%之间；
中性：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；
卖出：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

行业评级

增持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场整体水平 5%以上；
中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场整体水平-5%以下。

免责声明

本报告仅供财通证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司不保证该等信息的准确性、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邀请或向他人作出邀请。

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。

本公司通过信息隔离墙对可能存在利益冲突的业务部门或关联机构之间的信息流动进行控制。因此，客户应注意，在法律许可的情况下，本公司及其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。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

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。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。在任何情况下，本公司不对任何人使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告仅作为客户作出投资决策和公司投资顾问为客户提供投资建议的参考。客户应当独立作出投资决策，而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应咨询所在证券机构投资顾问和服务人员的意见；

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用，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。