

评级: 增持 (维持)

分析师: 祝嘉琦

执业证书编号: S0740519040001

电话: 021-20315150

Email: zhujq@r.qlzq.com.cn

研究助理: 张楠

Email: zhangnan@r.qlzq.com.cn

重点公司基本状况

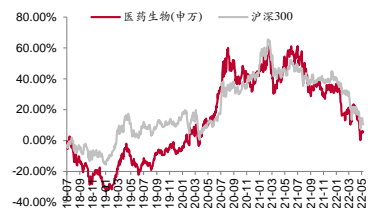
简称	股价 (元)	EPS				PE				PEG	评级
		2021	2022E	2023E	2024E	2021	2022E	2023E	2024E		
复星医药	44.27	1.85	2.27	2.88	3.58	23.96	19.50	15.35	12.37	0.76	买入
沃森生物	49.98	0.27	0.85	1.25	1.47	187.14	58.49	40.02	33.97	1.87	未覆盖
诺唯赞	75.30	1.70	2.89	2.26	2.77	44.41	26.03	33.36	27.16	-12.4	买入
东富龙	33.28	1.32	1.69	2.18	2.77	25.26	19.69	15.26	12.00	0.70	未覆盖
楚天科技	15.31	0.98	1.22	1.48	1.83	15.54	12.56	10.33	8.38	0.56	未覆盖
纳微科技	70.73	0.47	0.73	1.11	1.62	150.47	96.80	63.89	43.66	1.98	未覆盖
金斯瑞生物科技	19.92	-0.17	-0.10	-0.06	0.03	-120.4	-206.8	-360.9	609.4	4.96	未覆盖

备注: 数据截至 2022.5.16 未覆盖公司均采用 wind 一致预期

基本状况

上市公司数	418
行业总市值(亿元)	66518
行业流通市值(亿元)	30698

行业-市场走势对比



相关报告

投资要点

- 2020 年两款 mRNA 疫苗的上市宣告 mRNA 技术正式进入商业化时代, 旺盛的终端需求将带来整条产业链的景气机会, mRNA 有望进入快速发展的黄金十年。由于 mRNA 技术在疫苗、药物等领域原理相通, 本篇报告以 mRNA 疫苗为例, 讨论 mRNA 技术的前景、关键壁垒以及产业链环节的价值量。
- 为什么 mRNA 技术前景可期? 1) 优势突出, 应用广泛。**mRNA 通过“翻译”指导蛋白质的生产, 广泛应用在预防疫苗、治疗疫苗、治疗药物等领域, 代表新的生物技术方向。**2) 商业化时代来临。**在递送技术、序列优化等不断积累下, 实现从动物到人体的突破, 随着首款 mRNA 疫苗上市, 商业化应用将加快产业发展, 有望开启黄金十年。**3) 市场空间扩阔。**根据 Pubmed 预计 2035 年 mRNA 市场总规模 230 亿美金, 其中非新冠产品有望达到 180 亿美金, 2025-2035 GAGR 68%
- mRNA 技术的壁垒体现在哪里? 以 mRNA 疫苗为例探讨 mRNA 技术的核心壁垒。1) 递送系统: 专利保护和工艺参数铸就递送系统的高壁垒。**mRNA 的脆弱性使得递送成为关键, 如何绕过专利壁垒并形成稳定的工艺参数成为企业亟待解决的问题。**2) 序列优化: 分子修饰专利+高效率加帽构成较大难度。**专利基本绕不开, 需购买或开发更合适的修饰策略, 但难度极大。不考虑专利壁垒, 体外转录合成 mRNA 分子的关键在于高效率加帽。**3) 生产工艺: 关键是将 mRNA 更好地搭载至递送载体上。**另外纯化工艺贯穿整个流程, 高效的纯化策略至关重要; 稳定性也是重要的生产工艺课题。
- mRNA 产业链的核心价值量? 以 mRNA 疫苗为例详细拆分整个生产工艺流程:**分为 DNA 质粒模板的制备、mRNA 原液的制备、制剂的生产。单剂 mRNA 疫苗生产成本大约 1-3 美金, 其中原材料占比 (41.70%-55.90%) 最高, 其次是设备/耗材 (23.90%-31.70%)。原材料中, **帽子类似物**占比最高达到 46%, 其次是**工具酶** (包括 T7 RNA 聚合酶、无机焦磷酸酶、RNA 酶抑制剂) 占比 29%, 占据产业链较大价值量。
- 建议关注标的: mRNA 技术商业化前景无限, 有望迎来黄金十年, 看好提前布局 mRNA 技术相关标的及产业链。**
 - mRNA 疫苗: 目前疫苗企业跑马圈地, 积极布局 mRNA 技术平台, 关注新冠 mRNA 疫苗进度靠前的沃森生物/艾博生物/蓝鹊生物、复星医药、艾美疫苗/丽凡达生物等, 同时康希诺、石药集团、康泰生物/嘉晨西海、智飞生物/深信生物、瑞科生物/瑞吉生物、安科生物、斯微生物、厚存纳米等也积极布局, 处于临床早期阶段。
 - 上游原料企业: 诺唯赞、近岸蛋白、上海兆维
 - 上游设备/耗材企业: 东富龙、楚天科技、纳微科技、迈安娜
 - 质粒 CDMO 企业: 金斯瑞、博腾股份
- 风险提示: 研发进度不及预期, 临床推进不及预期, 产品销售不及预期; 研报使用信息更新不及时的风险; 报告中关于各家公司 mRNA 技术及其进展等信息是根据公开资料梳理、翻译得到, 存在与实际情况有偏差的风险**

内容目录

mRNA 技术：通用型技术平台，正处于快速发展期	- 4 -
基础概念：mRNA 是什么？	- 4 -
发展历程：分子修饰、递送等关键技术实现突破，商业化时代开启.....	- 5 -
市场规模：预计 2035 年 mRNA 领域市场有望达 230 亿美元.....	- 6 -
关键壁垒：递送系统、序列优化、生产工艺	- 6 -
递送系统：专利保护和工艺参数铸就递送系统的高壁垒	- 7 -
序列优化：分子修饰专利+高效率加帽构成较大难度	- 11 -
生产工艺：关键是将 mRNA 更好地搭载至递送载体上	- 13 -
产业链的核心价值量？帽子类似物、工具酶	- 14 -
以 mRNA 疫苗为例剖析产业链环节	- 14 -
价值量最大环节在于帽子类似物和工具酶.....	- 16 -
建议关注标的	- 17 -
沃森生物：积极布局 mRNA 平台，HPV+PCV13 重磅品种发力.....	- 17 -
诺唯赞：生命科学上游领先供应商之一，积极布局 mRNA 疫苗关键酶原料.....	- 17 -
东富龙：药机平台化龙头，生物大分子、细胞装备高速增长.....	- 18 -
楚天科技：装备耗材一体化成型，加速向生物医药转型	- 18 -
纳微科技：中国“色谱芯”领导者，深耕分离纯化领域.....	- 19 -
金斯瑞生物科技：质粒 CDMO 国产龙头.....	- 19 -
风险提示	- 20 -
附录	- 20 -
mRNA 技术主要应用领域.....	- 20 -
mRNA-LNP 组装流程	- 22 -

图表目录

图表 1：mRNA 在 DNA 和蛋白之间充当桥梁	- 4 -
图表 2：mRNA 疫苗作用机理	- 4 -
图表 3：mRNA 技术广泛应用于预防疫苗、治疗疫苗、治疗药物	- 4 -
图表 4：mRNA 在研管线大多数处在临床前/1 期等早期阶段	- 4 -
图表 5：mRNA 技术具有多重优势	- 5 -
图表 6：mRNA 技术的发展历程	- 6 -
图表 7：mRNA 技术市场规模预测	- 6 -
图表 8：mRNA 疫苗生产流程	- 7 -
图表 9：为什么需要递送系统？	- 8 -
图表 10：不同公司 LNP 组分的构成	- 9 -
图表 11：LNP 组分示意图	- 9 -
图表 12：阳离子脂质的优化	- 10 -

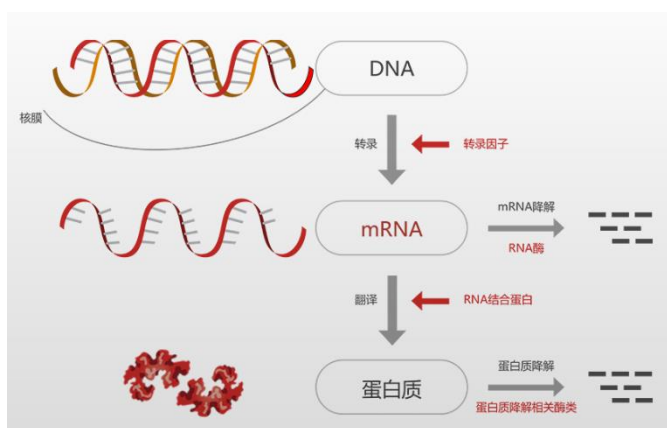
图表 13: LNP 递送系统的专利纠纷	- 10 -
图表 14: LNP 递送系统的专利范围	- 10 -
图表 15: mRNA 分子结构设计会影响疫苗的安全性和有效性	- 11 -
图表 16: 主要 mRNA 新冠疫苗的分子设计对比	- 12 -
图表 17: 分子修饰专利二次授权给 BioNTech 和 Moderna	- 12 -
图表 18: 分子修饰专利保护范围	- 12 -
图表 19: 两种加帽途径的对比	- 13 -
图表 20: 生产中最重要 know-how: 如何将 mRNA 包裹进 LNP 中 (mRNA+LNP=mRNA-LNP)	- 13 -
图表 21: 楚天科技 mRNA 疫苗纯化整体方案	- 14 -
图表 22: 东富龙具备丰富的疫苗生产用层析介质	- 14 -
图表 23: DNA 质粒模板的制备流程	- 15 -
图表 24: mRNA 原液的制备流程	- 15 -
图表 25: 制剂的生产	- 15 -
图表 26: mRNA 生产主要流程及对应产业链	- 16 -
图表 27: mRNA 疫苗生产成本拆分 (亿美金, 8 亿剂)	- 16 -
图表 28: mRNA 疫苗原材料成本构成 (美金, 30L 产品)	- 16 -
图表 29: 沃森生物收入情况 (百万元, %)	- 17 -
图表 30: 沃森生物利润情况 (百万元, %)	- 17 -
图表 31: 诺唯赞收入利润情况 (百万元, %)	- 18 -
图表 32: 诺唯赞主营业务构成 (百万元)	- 18 -
图表 33: 东富龙收入利润情况 (百万元, %)	- 18 -
图表 34: 东富龙主营业务构成 (百万元)	- 18 -
图表 35: 楚天科技收入利润情况 (百万元, %)	- 19 -
图表 36: 楚天科技主营业务构成 (百万元)	- 19 -
图表 37: 纳微科技收入利润情况 (百万元, %)	- 19 -
图表 38: 纳微科技主营业务构成 (百万元)	- 19 -
图表 39: 金斯瑞生物科技收入利润情况 (百万元, %)	- 20 -
图表 40: 金斯瑞生物科技主营业务构成 (百万元)	- 20 -
图表 41: 三款 mRNA 新冠疫苗研发的主要时间节点	- 21 -
图表 42: BNT162b2 和 mRNA-1273 的主要情况	- 21 -
图表 43: 部分传染病疫苗开发靶点、挑战和策略	- 21 -

mRNA 技术：通用型技术平台，正处于快速发展期

基础概念：mRNA 是什么？

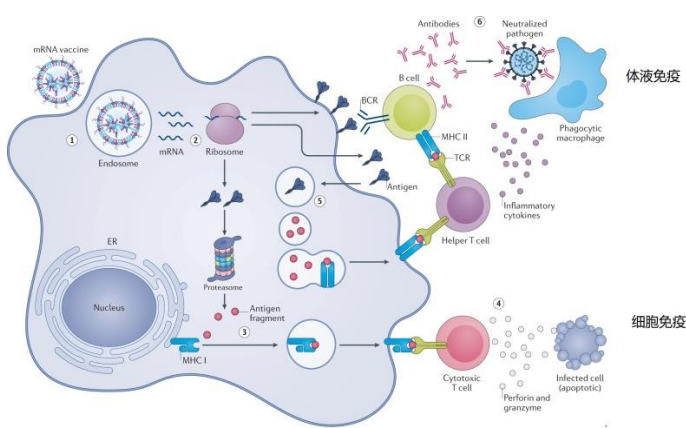
- mRNA 通过“翻译”指导蛋白质的生产。mRNA（信使核糖核酸）是由 DNA 模板转录而来，携带遗传信息，指导细胞生产胞内蛋白、膜蛋白及胞外蛋白。以 mRNA 疫苗为例，核心原理就是将编码抗原的 mRNA 通过不同的递送方式递送到人体细胞内，在细胞内翻译后产生相应的抗原蛋白，从而有效激起细胞免疫和体液免疫。

图表 1: mRNA 在 DNA 和蛋白之间充当桥梁



来源：艾博生物官网，中泰证券研究所

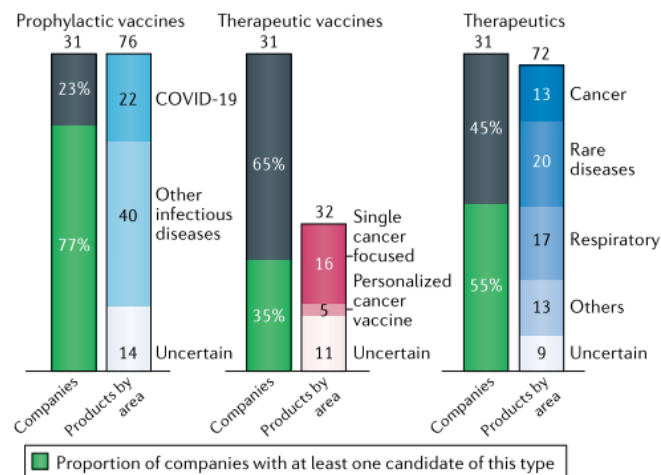
图表 2: mRNA 疫苗作用机理



来源：Nature Reviews Drug Discovery，中泰证券研究所

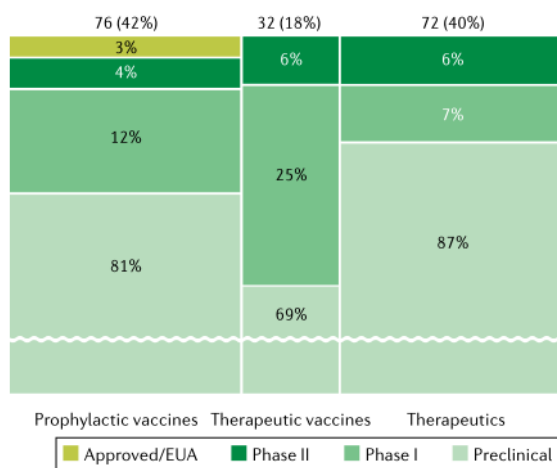
- mRNA 因其技术优势可广泛应用于预防疫苗、治疗疫苗、治疗药物等诸多领域。mRNA 理论上能够表达任何蛋白质，可以防治多种疾病，因此 mRNA 可以作为一种极具潜力的通用技术平台。目前 mRNA 可应用于传染病预防、肿瘤免疫治疗、蛋白替代、CAR-T、基因编辑等，总体可分为三大类：预防疫苗、治疗疫苗、治疗药物。其中预防疫苗领域的布局最丰富，其次是治疗药物领域。

图表 3: mRNA 技术广泛应用于预防疫苗、治疗疫苗、治疗药物



来源：PubMed，中泰证券研究所 注：截至 2021.7

图表 4: mRNA 在研管线大多数处在临床前/1 期等早期阶段



来源：PubMed，中泰证券研究所 注：截至 2021.7

- mRNA 疫苗具有研发周期短、生产工艺简单、有效性高等优势。与传统的灭活/减毒疫苗、亚单位疫苗和基因工程疫苗相比，mRNA 疫苗具有如下优点：研发周期短；生产工艺简单、扩产容易；无需佐剂、有效性高；不进入细胞核、安全性较好等。与 DNA 疫苗相比，不进入细胞核、安全性较好，并且起效更快、效果更强。
 - 研发周期短：mRNA 疫苗的研发仅需在成熟技术平台上更换抗原序列，因此在应对病毒变异时，优势突出，4-6 周可实现更新换代
 - 生产工艺简单：采用 DNA 模板体外转录生产，制造工艺简单，易于批量生产
 - 有效性高：可引起体液免疫、细胞免疫，免疫原性强，不需要佐剂
 - 安全性好：mRNA 不进入细胞核，没有外源性 DNA 感染风险

图表 5: mRNA 技术具有多重优势

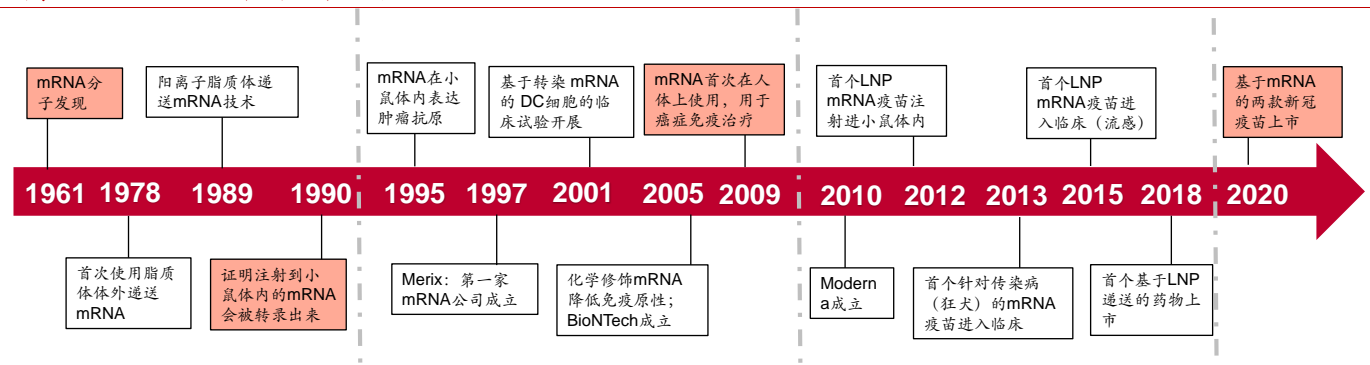
分类	类别	代表品种	原理	优点	缺点
传统疫苗	灭活疫苗	百日咳、乙脑、脊灰灭活苗等	灭活病原体	病毒不具有感染性，安全；保存方便，工艺简单	免疫效果一般低于减毒活疫苗，需要多次接种，需要添加佐剂
	减毒疫苗	脊灰减毒苗、水痘疫苗等	人工致弱或自然筛选弱毒株培养后制备	诱导包括体液免疫和细胞免疫，具有较强和持续长期的免疫力；接种方式多样	仍保留有一定的毒力，可能出现病毒毒力回复；通常采用真空冻干工艺，对保存和运输的要求较高
	亚单位疫苗	A 群脑膜炎多糖疫苗、流感亚单位疫苗	提取或合成细菌、病毒外壳的特殊结构，即抗原决定簇制成的疫苗	可以去除病毒颗粒中一些引起不良反应的成分，安全性和稳定性好	体积较小，免疫原性差，有些甚至是半抗原，需要与蛋白载体偶联后使用
新型疫苗	基因工程疫苗	乙肝疫苗、HPV 疫苗	将编码目标抗原的基因和载体质粒重组后转入受体中使之表达，提取表达的蛋白制成疫苗，包括病毒样颗粒疫苗（VLP）	安全性好，稳定性高	生产工艺复杂
	载体疫苗	埃博拉病毒疫苗	使用非致病性微生物，通过基因工程插入特点病原体抗原决定簇基因，如腺病毒载体疫苗、痘病毒载体疫苗等	相对安全，可同时携带几种病原体基因进而同时免疫	接种者对病毒载体产生免疫反应
	核酸疫苗	新冠疫苗	将病原体抗原的基因与相关载体直接重组，注射入人体，如 DNA 疫苗、mRNA 疫苗	制备简单快速，免疫力持久	安全性尚有争议

来源：ScienceDirect，智飞生物招股书，中泰证券研究所

发展历程：分子修饰、递送等关键技术实现突破，商业化时代开启

- mRNA 从发现到作为商品首次上市大概经历了 60 年时间，技术的发展经历以下几个阶段：
- 1961-1990 年：mRNA 从理论照进现实。从 1961 年 mRNA 的发现，到 1990 年全球首次发表小鼠体内体外转录 mRNA 的报告，明确了 mRNA 的具体机制和作用以及其作为“指挥官”的发展潜力。
- 1990-2009 年：分子修饰等关键技术使得人体应用成为可能。从上世纪 90 年代到 2009 年，为实现从动物到人体的突破，mRNA 技术处于不断突破阶段，2005 年发现化学修饰可降低 mRNA 免疫原性，2009 年首次在人体上应用癌症免疫治疗。
- 2009-2020 年：递送技术的进展推动人体临床大规模开展。2009 年 LNP 递送系统首次申请专利，2010 年全球 mRNA 领导者 Moderna 成立，2015 年首个 LNP 递送的 mRNA 疫苗进入临床，2015-2019 年 LNP 递送技术以及序列修饰技术的逐渐成熟给 mRNA 行业发展带来充足的动力，多项 mRNA 疫苗开展临床。
- 2020 年-至今：商业化时代正式开启。2020 年全球首个 mRNA 商业化产品 mRNA-1273 上市，迅速得到资本市场的追捧。我国的 mRNA 技术行业也于此开始蓬勃发展，随着前期的技术积累逐渐成熟以及资本市场的助力，mRNA 技术将进入快速发展的黄金十年。

图表 6: mRNA 技术的发展历程

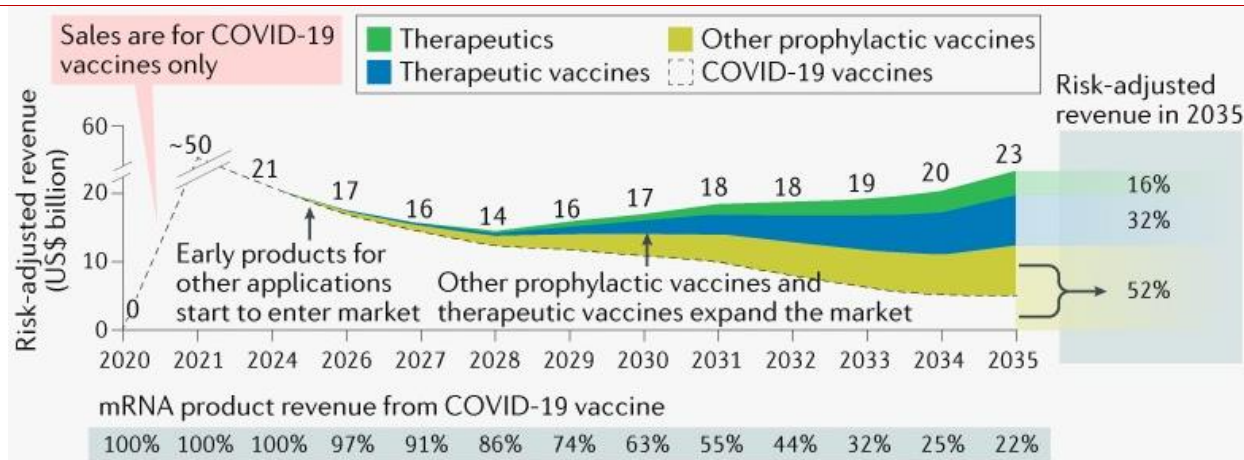


来源: ScienceDirect, Nature Reviews, PubMed, 中泰证券研究所

市场规模: 预计 2035 年 mRNA 领域市场有望达 230 亿美元

- 根据 PubMed 预计, 2035 年 mRNA 市场总体规模 230 亿美金, 其中非新冠产品有望达到 180 亿美金, 2025-2035 GAGR 68%
 - 预防疫苗: 2035 年市场规模达到 120-150 亿美元。1) 新冠疫苗 2021 年 570 亿美金左右 (辉瑞/BioNTech/复星 400 亿美金+Moderna 170 亿美金, 由于加强针接种和降价趋势, 预计 2035 年新冠疫苗贡献 50 亿美金左右。2) 其他疫苗, 预计 2024-25 年开始进入市场销售, 随着市场的开拓和放量, 假设平均每个在研管线的销售峰值为 8 亿美金, 预计 2035 年销售额达到 70-100 亿美金。
 - 治疗疫苗: 2035 年市场规模达到 70-100 亿美金。假设个性化肿瘤疫苗的销售峰值为 50 亿美金, 单一肿瘤疫苗的销售峰值为 13 亿美金。
 - 治疗药物: 2035 年市场规模达到 40-50 亿美金。假设肿瘤、呼吸系统、罕见病等管线的销售峰值分别为 11 亿美金、18 亿美金、5 亿美金。

图表 7: mRNA 技术市场规模预测

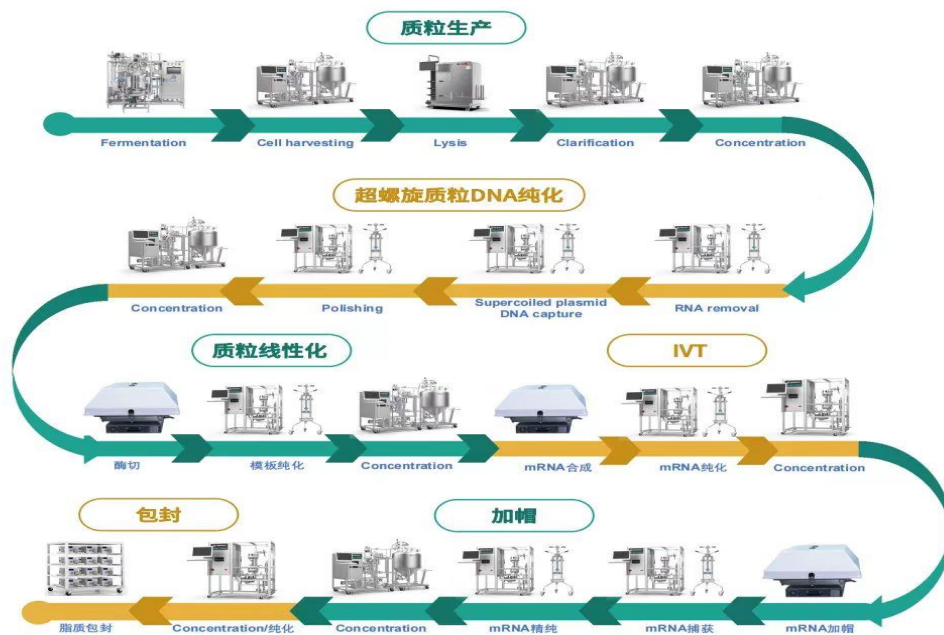


来源: PubMed, 中泰证券研究所

关键壁垒: 递送系统、序列优化、生产工艺

以 mRNA 疫苗为例，生产过程中主要涉及到分子结构设计、递送系统的优化、生产工艺放大等诸多环节，每个环节都有一些技术壁垒或者工艺难点需要解决。由于 mRNA 分子的脆弱性，目前尚未完全实现裸露 mRNA 药物注射进人体内从而发挥作用，因此找到合适的递送系统便成为最关键的部分，也是一家企业的技术实力和壁垒体现。另外，找到合适的递送系统后，如何让 mRNA 的翻译效率最高需要考验企业的序列优化水平，同时能够将实验室中试工艺放大并稳定生产需要企业摸索具体工艺参数，形成稳定的供货体系。

图表 8: mRNA 疫苗生产流程

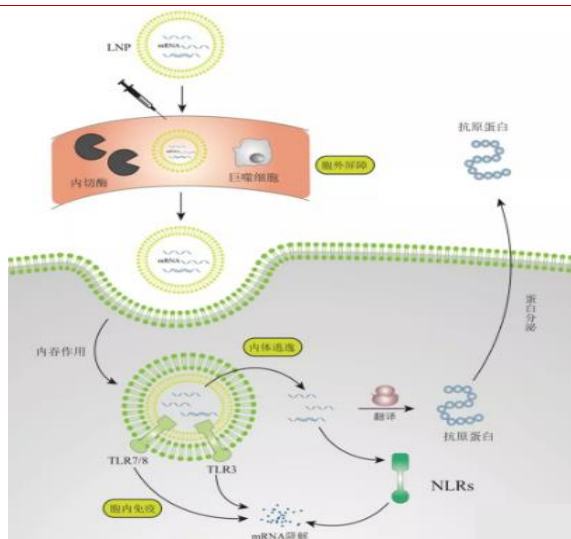


来源：“楚天人”微信公众号，中泰证券研究所

递送系统：专利保护和工艺参数铸就递送系统的高壁垒

- mRNA 的脆弱性使得递送成为关键。mRNA 指导细胞生产自身所需蛋白质，靶点可在细胞内或分泌到细胞外，因此理论上可将编码相应蛋白质的 mRNA 通过一定手段运送到细胞质内，从而对所有蛋白质层面疾病发挥疗效。但是由于其大小、电荷和可降解性，裸露的 mRNA 不容易穿过细胞膜并有效地渗入细胞质，因此如何将 mRNA 递送至细胞质中并及时指导蛋白质生产将成为核心。目前 mRNA 递送主要面临 3 个难点如胞外屏障、内体逃逸、胞内免疫，一个优异的递送系统需要解决以上 3 个难点。

图表 9: 为什么需要递送系统?



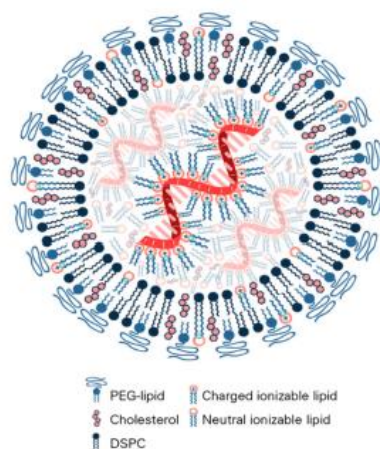
来源: ScienceDirect, 中泰证券研究所

- 目前 mRNA 的递送系统以 LNP 为主，不同分子及构成比例是各家 LNP 系统的主要差异所在。目前已有脂质/类脂、聚合物、多肽、蛋白质、胞外囊泡等材料用于递送系统，其中脂质/类脂、聚合物等最为常见。进入临床的递送系统主要有脂质体、脂质纳米颗粒 (LNP)、脂质复合物、脂质多聚复合物(LPP), 其中 LNP 最为常见。如国际上 Moderna、BioNTech、CureVac 以及国内除斯微生物的多数 mRNA 公司的递送系统均使用 LNP。LNP 主要由阳离子脂质、中性脂质、PEG 修饰脂质、胆固醇等构成，不同分子及构成比例是各家 LNP 系统的主要差异所在。
 - 1) 阳离子脂质: 具有 pH 敏感性，与带负电的 mRNA 结合，可高效包载核酸药物，同时在酸性环境下被质子化，有助于内涵体逃逸；
 - 2) 中性脂质: 稳定粒子，破坏内涵体稳定性，提高核酸递送效率；
 - 3) PEG 修饰脂质: 提高粒子稳定性，减少粒子在体内与血浆蛋白的结合，延长体循环时间；
 - 4) 胆固醇: 稳定 LNP 结构，调节膜流动性，提高粒子稳定性。

图表 10: 不同公司 LNP 组分的构成

	Moderna	BioNTech	CureVac
可离子化脂质	SM-102	ALC-0315	ALC-0315
中性脂质	DSPC	DSPC	DSPC
胆固醇	Cholesterol	Cholesterol	Cholesterol
PEG修饰脂质	PEG2000-DMG	ALC-0159	PEG-ylated lipid
组分比例 (摩尔比)	50:10:38.5:1.5	46.3:9.4:42.7:1.6	50:10:38.5:1.5
LNP/mRNA (摩尔比)	6	6	6
缓冲液	三羟甲基氨基甲烷; PH 7-8	0.01 mg磷酸二氢钾, 0.07mg磷酸氢二钠二水化合物; PH 7-8	未披露
其他组分	醋酸钠, 蔗糖, 注射用水	0.01mg氯化钾, 0.36mg氯化钠, 6mg蔗糖, 注射用水	盐分

来源: ScienceDirect, PubMed, 中泰证券研究所

图表 11: LNP 组分示意图


来源: Vaccines, 中泰证券研究所

■ **如何绕过专利壁垒并形成稳定的工艺参数成为企业亟待解决的问题。**

- **1) 专利壁垒:** 尽管 BioNTech 和 Moderna 的 mRNA 疫苗都使用了 LNP 递送系统, 但是 2 家公司或多或少面临着专利纠纷。目前 Arbutus 具有 LNP 递送系统的专利所有权 (US8058069B2), 其专利范围包含核酸、阳离子脂质、非阳离子脂质、缀合脂质以及各成分的比例, 预计 2029 年到期。
- **2) 工艺参数:** 目前 LNP 递送系统的组分及配方已经公开, 但是大量的工艺参数依然是商业秘密。这也就意味着即使企业知道如何使用合适比例的原材料进行 LNP 系统的配制, 依然会面临着工艺参数稳定性的问题, 具体体现在 LNP 粒径是否均一、杂质是否有残留、阳离子脂质导致的细胞毒性、LNP 的靶向性以及如何可控地释放封装药物等。

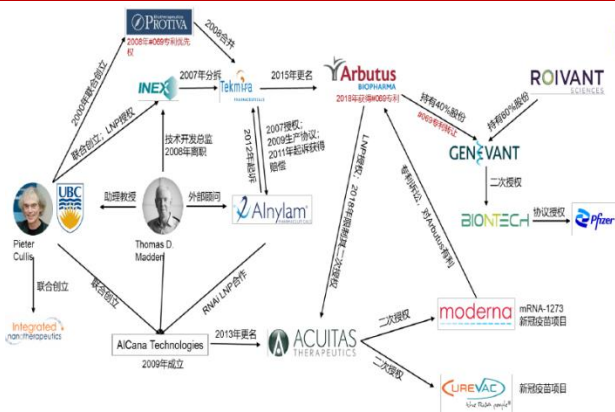
图表 12: 阳离子脂质的优化

名称	可离子脂质的结构和理论pKa	TNS pKa
MC3		6.4
Lipid 319		6.38
C12-200		6.96
5A2-SC8		6.67
306Oi10		6.4
Moderna Lipid 5		6.56
Moderna Lipid H, SM-102		6.75
Acuitas A9		6.27
Acuitas ALC-0315		6.09
Arcturus Lipid 2,2(8,8) 4C CH3		6.09
Genevant CL1		-

来源: PubMed, 中泰证券研究所

- **3) 如何破解壁垒?** 一方面可以选择购买专利进行合作开发, 通过技术引进的方式享受 mRNA 技术带来的红利。另一方面可以绕过专利形成自主知识产权, 这也需要更多时间、资本和技术积淀, 如对主流的 LNP 递送系统进行局部优化, 使用降低速度更快的可离子脂质从而解决毒性问题; 另外还可以研发更好的、可替代 LNP 的其他高效递送系统, 如斯微生物的 LPP 系统、宾大某课题组的 IAJD 系统、张锋团队的 SEND 系统。

图表 13: LNP 递送系统的专利纠纷



来源: ScienceDirect, 中泰证券研究所

图表 14: LNP 递送系统的专利范围

组分	阳离子脂质	磷脂	胆固醇/衍生物	PEG 修饰脂质
Arbutus(专利所有权)	50-65%	4-10%	30-40%	0.5-2%
Moderna(mRNA-1273)	50%	10%	38.50%	1.50%
BioNTech(BNT162b2)	46.30%	9.40%	42.70%	1.60%
CureVac	50%	10%	38.50%	1.50%

来源: FDA, 中泰证券研究所

序列优化: 分子修饰专利+高效率加帽构成较大难度

- mRNA 的基因序列一般由 5'-cap (5'端帽子)、5' UTR (5'端非编码区)、ORF (编码区)、3' UTR (3'端非编码区) 以及 Poly(A) tail (多聚腺苷酸尾) 组成。通过对 mRNA 分子序列优化, 提高 mRNA 分子稳定性、翻译效率、表达量、半衰期等, 从而进一步增加 mRNA 疫苗/药物的安全性和有效性。已上市销售的两款 mRNA 疫苗 (辉瑞/BioNTech 的 BNT162b2 和 Moderna 的 mRNA-1273) 均对 mRNA 分子序列、结构等进行了设计和优化 (如均使用假尿嘧啶 (ψ) 替换尿嘧啶 (U)), 但依然存在一些缺点以及可以优化的环节。2021 年 6 月 CureVac 宣布其开发的 mRNA 疫苗 CVnCoV 在 2b/3 期临床试验中预防感染 COVID-19 仅有 47% 的保护力, 可能失败的原因就包括未对编码区的核苷酸进行修饰。

 - 5'-cap (5'端帽子): 在真核生物中可以与翻译起始因子 eIF4E 结合, 保持 mRNA 的稳定, 提高翻译效率, 同时抑制外切核酸酶对 mRNA 的降解并抑制固有免疫反应。加帽途径一般有两种: 共转录加帽、转录后加帽
 - 5' UTR (5'端非编码区): 调控翻译和蛋白表达, 对 mRNA 的翻译效率、半衰期、蛋白表达水平等有影响。一般可以引入 Kozak 序列或者保持短散的设计从而增强翻译效率。
 - ORF (编码区): 3 个碱基组成的密码子可翻译成氨基酸, 之后形成肽链后结构化成蛋白质。通过密码子的优化 (规避不常见/不安全组合)、核苷酸替换 (使用假尿嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-甲基腺苷等修饰核苷酸) 等增强 mRNA 的稳定性和翻译效率, 同时减少固有免疫反应和 mRNA 的降解。
 - 3' UTR (3'端非编码区): 调控翻译和蛋白表达, 对 mRNA 的翻译效率、半衰期、蛋白表达水平等有影响。一般可以引入稳定元件 (人类 α -珠蛋白/ β -珠蛋白) 来增强 mRNA 稳定性、增强翻译效率。
 - Poly(A) tail (多聚腺苷酸尾): 抑制 mRNA 脱帽和降解, 尾巴长度影响翻译效率和蛋白表达水平。一般而言, 64-150-nt 长度的 Poly (A) 能够实现最高水平的蛋白表达。加尾途径一般有两种: 模板加入 Poly(A)、转录后 Poly(A) 修饰。

图表 15: mRNA 分子结构设计会影响疫苗的安全性和有效性



来源: Nature, 中泰证券研究所

图表 16: 主要 mRNA 新冠疫苗的分子设计对比

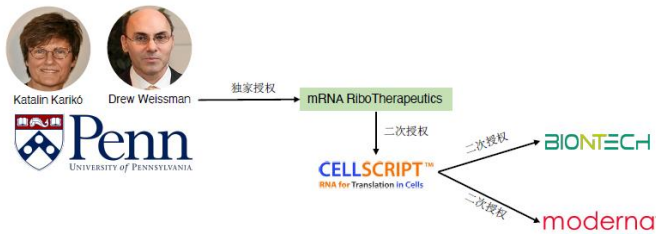
	mRNA-1273	BNT162b2	不足/缺点	优化空间
核苷酸片段大小(bp)	4004	4284	-	-
5'-Cap	Cap 1	Cap 2	-	-
5'-UTR	未公开, 在Kozak序列上游含有一段GC富集序列 CCCCGGCGGCC; Kozak序列: GCCACCAUG	含有一段长度为35-nt、来自可编码人源α珠蛋白 (HBA1) 的 5'-UTR 的序列	-	通过改良5'-UTR加快核糖体与mRNA结合的速度; 抑制跨越起始密码子的二级结构形成可加快翻译起始
ORF	在编码S蛋白的基因序列中, GAG密码子全部更换为GAA密码子; 使用了3个不同的终止密码子 (ψGA, ψAA, ψAG)	保留了14个GAA密码子; 使用了两个连续的终止密码子 (ψGA, ψGA)	ψ在碱基配对时比U摆动更大, 且能与A-G杂化, 其次是C-U; mRNA-1273过多使用CGG密码子 (该密码子并非最优选择)。 终止密码子: 1) 假尿嘧啶 (ψ) 替换尿嘧啶 (U) 使得携带相近反义密码子的 tRNA错误结合在终止密码子上导致翻译不能及时终止; 2) 免疫蛋白数量减少; 3) 大量未知/潜在副作用的蛋白产生	替换掉所有或者大部分同义密码子, 该类密码子在所有高表达基因或者肌肉组织中使用 (如CGC替换CGG)。 终止密码子: 1) UAA是更有效的终止密码子; 2) 最有效的终止密码子是UAAA而不是这两款mRNA疫苗使用的UGAU/UAGU/UAAU
3'-UTR	在终止密码子和Poly(A)之间的一段序列替换为长度110-nt、可编码人源β珠蛋白 (HBA1) 的 3'-UTR 序列	在第二个终止密码子下游的第6个核苷酸处插入一段来自人AES/TLES基因的序列 (长度136-nt), 并在该片段后面插入一段来自人线粒体12S rRNA片段 (长度139-nt)	-	减少干扰因素对mRNA的影响 (如减少预测到的miRNA结合域数量来避免点突变的发生)
Poly-A tail	未公开	A30(GCATATGACT)A70	-	增强蛋白表达水平和稳定性
剂量	100ug	30ug	辉瑞/BioNTech的BNT162b2的s蛋白表达量是Moderna的3.3倍	增强mRNA表达效率从而降低疫苗剂量

来源: ScienceDirect, 中泰证券研究所

■ **分子修饰专利+高效率加帽构成较大难度。**

- **1) 分子修饰专利。** 分子修饰的关键专利所有权 (US8278036B2) 属于宾大, 预计 2025 年到期, 其已独家授权给一家 mRNA 疗法企业, 通过 2 次授权给 BioNTech 和 Moderna。该专利范围极广, 包括 a) 假尿苷; b) Poly(A)尾; c) m7GpppG 帽/3'-O-甲基-m7GpppG 帽; d) 不依赖帽的翻译增强子; e) 增强翻译的 5'和 3'非翻译区, 其中假尿苷修饰最为关键。目前该专利基本上都绕不开, 需要购买该专利或者开发更合适的分子修饰策略, 但难度极大。
- **2) 高效率加帽。** 在不考虑专利壁垒的情况下, 体外转录合成 mRNA 分子的最关键环节在于如何高效率加帽。目前加帽途径主要分为一步法 (共转录加帽) 和两步法 (转录后加帽)。两种加帽途径的具体信息参见图表。

图表 17: 分子修饰专利二次授权给 BioNTech 和 Moderna



来源: FDA, 中泰证券研究所

图表 18: 分子修饰专利保护范围

分子修饰专利范围	
1	假尿苷
2	Poly(A)尾
3	m7GpppG帽/3'-O-甲基-m7GpppG帽
4	不依赖帽的翻译增强子
5	增强翻译的5'和3'非翻译区

来源: FDA, 中泰证券研究所

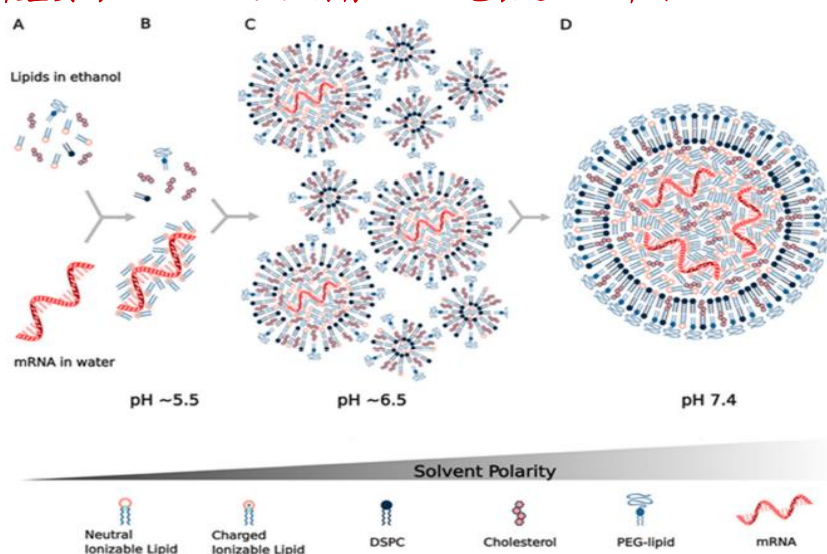
图表 19: 两种加帽途径的对比

加帽途径	共转录加帽			转录后加帽
代表	第一代 (mCap)	第二代 (ARCA)	第三代 (CleanCap)	牛痘加帽酶加帽
加帽率	40%	70-80%	95%	~100%
加帽方向	易出错	正确	正确	正确
帽子结构	Cap0	Cap0	Cap1	Cap1
mRNA产量	低	低	高	高
原料	m7GpppG帽子类似物 (mCap)、S-腺苷甲硫氨酸 (SAM)、2'-O-甲基转移酶	抗反向帽类似物 (ARCA)、SAM、2'-O-甲基转移酶	CleanCap、聚合酶	GTP、加帽酶、2'-O-甲基转移酶
原料产能	可满足需求	可满足需求	可满足需求	加帽酶产能受限
帽子产品公司	\	\	TriLink、兆维科技、糖智药业	诺唯赞、近岸蛋白、恺作生物、翌圣生物、瀚海新酶
mRNA产品公司	\	\	BioNTech	Moderna, 艾博生物
优点	\	\	成本更有优势; 工艺更稳定; 一步纯化, 容易放大	加帽效率高
缺点	\	\	专利壁垒	加帽酶成本较高; 批次减差别较大; 需要两步纯化, 难以放大

来源: ScienceDirect, 中泰证券研究所

生产工艺: 关键是将 mRNA 更好地搭载至递送载体上

- 如何将 mRNA 更好地搭载至递送载体上?** 在 mRNA 疫苗生产过程中, 将含有脂质的乙醇相和含有 mRNA 的水相混合后形成脂质超饱和状态, 在毫秒级时间里自组装成纳米颗粒, 具体过程参见附录。**最关键的工艺环节是将 mRNA 包裹在 LNP 中, 从而形成稳定的纳米颗粒。**目前可通过微流控、射流等方式实现这一过程, 然而各家企业的生产秘密就在于工艺参数不尽相同, 无论选择 Y 型微流控、T 型微流控还是冲击射流, 都需要在实际生产过程中不断摸索具体工艺参数, 从而形成可用于规模放大的稳定工艺体系。

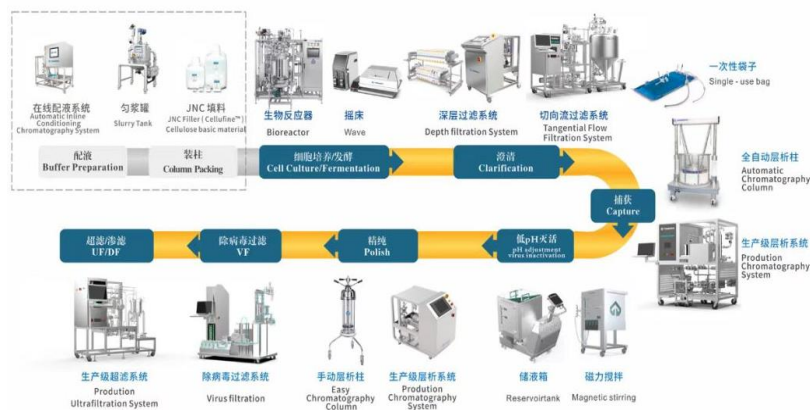
图表 20: 生产中最重要 know-how: 如何将 mRNA 包裹进 LNP 中 (mRNA+LNP=mRNA-LNP)


来源: Vaccines, 中泰证券研究所

- 纯化工艺贯穿整个流程, 高效的纯化策略至关重要。**mRNA 疫苗生产过

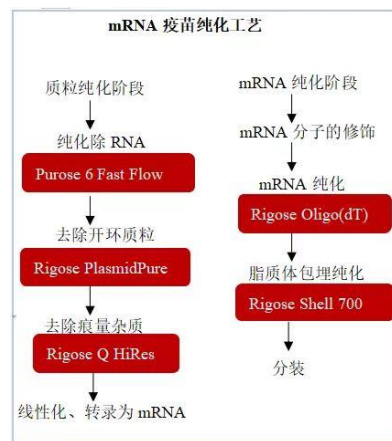
程中会产生很多杂质，无论是在质粒生产、质粒纯化与线性化过程中，还是在体外转录、加帽等过程中，均会涉及到多步纯化与超滤，如何保证上一步工艺不影响下一步工艺尤为重要，同时在纯化过程中保证 mRNA 和递送系统的稳定性也至关重要。

图表 21: 楚天科技 mRNA 疫苗纯化整体方案



来源：“楚天人”微信公众号，中泰证券研究所

图表 22: 东富龙具备丰富的疫苗生产用层析介质



来源：“东富龙”微信公众号，中泰证券研究所

- **冷冻等工艺仍需要摸索完善。**除了上文提到的最关键的组装工艺、纯化工艺之外，在大规模生产中，LNP 粒径是否均一、杂质是否有残留等，都需要在生产过程中不断摸索完善。同时，如何在保持组分活性不下降的情况下，更便捷高效地冷冻/干燥从而保持更长时间的稳定性也是重要的生产工艺课题。

产业链的核心价值量？帽子类似物、工具酶

以 mRNA 疫苗为例剖析产业链环节

- mRNA 技术流程主要包括 mRNA 序列克隆至 DNA 质粒、DNA 质粒繁殖、切割出 DNA 模板、IVT (体外转录) 合成 mRNA、mRNA 修饰、mRNA 纯化、微流控、灌装等。根据《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则 (试行)》，以 mRNA 疫苗为例，将整体生产流程分为 3 个阶段：**DNA 质粒模板的制备、mRNA 原液的制备、制剂的生产。**
- **(1)DNA 质粒制备及模板线性化:**mRNA 的合成是从质粒 DNA (pDNA) 生成开始的。利用电流打破细胞膜，并将环状的 pDNA 引入大肠杆菌进行繁殖扩增，菌体裂解后提取并纯化 pDNA，利用限制性内切酶把纯化后的环状 pDNA 切开从而形成线性化 pDNA，之后再行纯化才可放行。

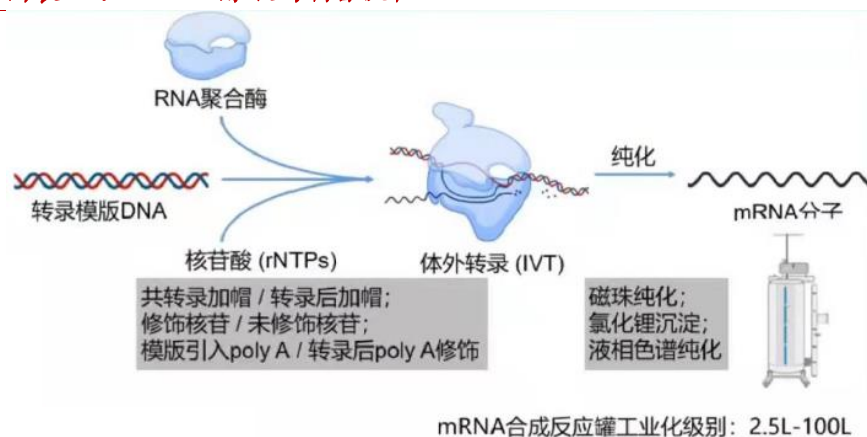
图表 23: DNA 质粒模板的制备流程



来源：金斯瑞官网，中泰证券研究所

- **(2) 体外转录、加帽加尾、纯化形成 mRNA 原液：**将线性化 pDNA 模板与重组 RNA 聚合酶（T7、T3 或 SP6）和核苷酸（腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶）等多种物质在无细胞的生物反应器内混合，从而发生化学酶促反应生产 mRNA，之后采取多种方式进行纯化从而得到 mRNA 原液。

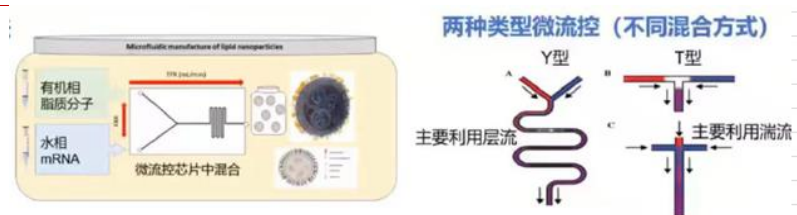
图表 24: mRNA 原液的制备流程



来源：NIH，中泰证券研究所

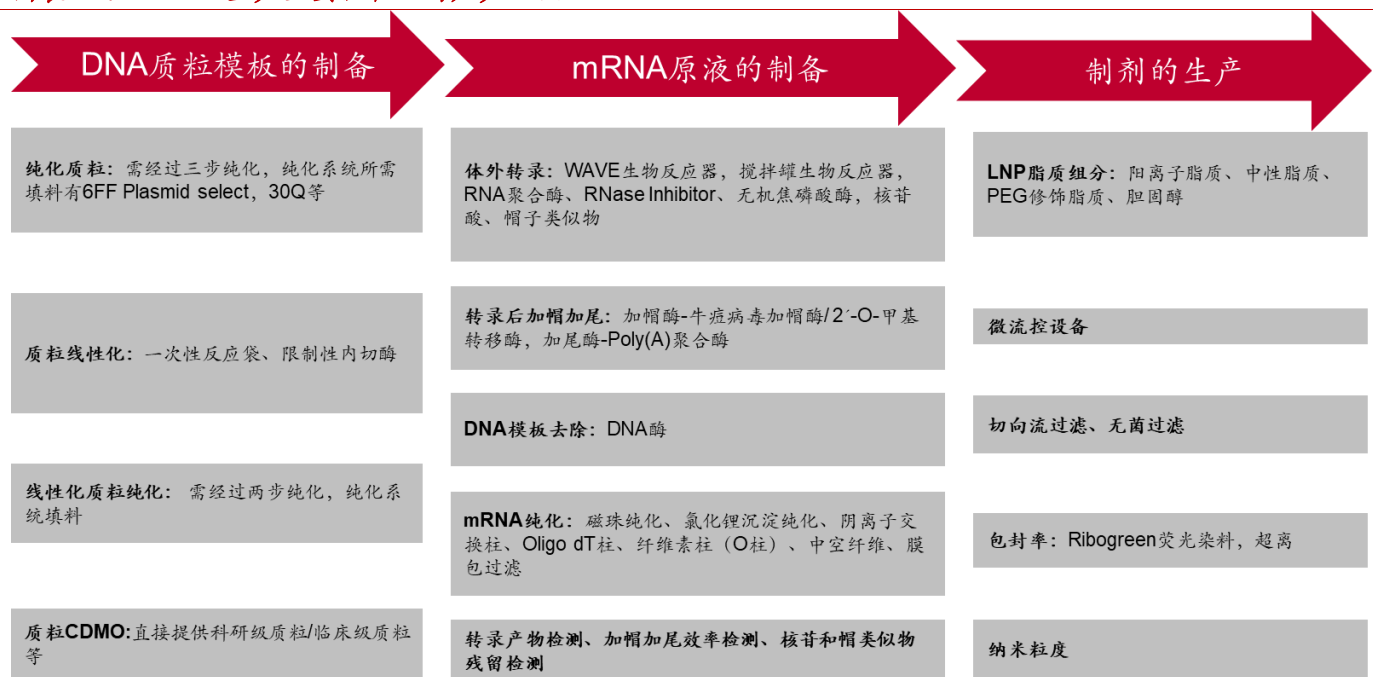
- **(3) 制剂的生产：**通过微流控设备精确地控制着 mRNA 原液和脂质流速，将他们混合成脂质纳米颗粒。最后则是成品的灌装及质量控制，贴签形成终产品。

图表 25: 制剂的生产



来源：ScienceDirect，中泰证券研究所

图表 26: mRNA 生产主要流程及对应产业链



来源: 公开资料整理, “楚天人”微信公众号, 中泰证券研究所

价值量最大环节在于帽子类似物和工具酶

- 帽子类似物在 mRNA 生产环节价值占比最大, 其次是各种工具酶。单剂 mRNA 疫苗的售价 15-20 美金, 毛利率 85%左右, 则生产成本大约 1-3 美金。其中原材料占比 (41.70%-55.90%) 最高, 其次是设备/耗材 (23.90%-31.70%)。而在原材料中, **帽子类似物**占比 46%、**工具酶** (包括 T7 RNA 聚合酶、无机焦磷酸酶、RNA 酶抑制剂) 占比 29%、核苷酸/修饰核苷酸 (NTP) 占比 7%、DNA 模板占比 4%、LNP 四种组分占比 5%, 其他原材料占比 10%。

图表 27: mRNA 疫苗生产成本拆分 (亿美金, 8 亿剂)

成本构成	Moderna		BioNTech	
	金额 (亿美金)	占比	金额 (亿美金)	占比
原材料	13.2	55.90%	4.00	41.70%
设备/生产线运营	3.2	13.50%	0.99	10.30%
耗材	4.3	18.20%	1.30	13.60%
人力	0.5	2.20%	0.15	1.60%
其他 (水电等)	0.2	1.00%	0.10	1.00%
封装运输	2.2	9.20%	3.04	31.70%
合计	23.6	100%	9.58	100%

来源: Public Citizen, 中泰证券研究所

图表 28: mRNA 疫苗原材料成本构成 (美金, 30L 产品)

主要原料	成本	占比
合成mRNA	767380	85%
1mg/ml DNA模板	35000	4%
100 mM NTP	60000	7%
100 mM Cl_CapAU	413286	46%
T7 RNA聚合酶	60050	7%
无机焦磷酸酶	12501	14%
RNA水解酶抑制剂	73493	8%
合成LNP	46838	5%
阳离子脂质	35208	4%
胆固醇	7605	1%
磷脂	2288	0%
PEG修饰脂质	1737	0%
其他原料	87759	10%
合计	901977	100%

来源: Public Citizen, 中泰证券研究所

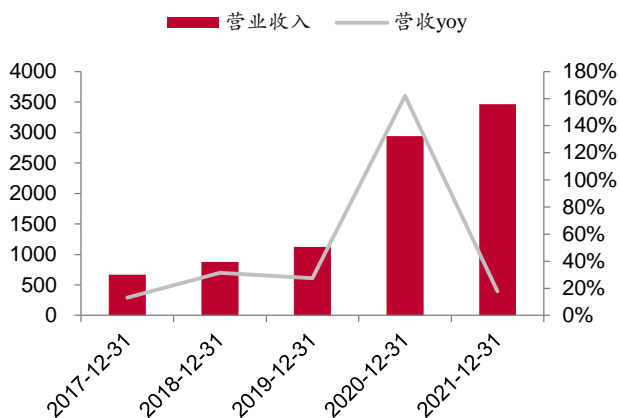
建议关注标的

- **研发 mRNA 疫苗产品：**目前疫苗企业跑马圈地，积极布局 mRNA 技术平台，关注新冠 mRNA 疫苗进度靠前的沃森生物/艾博生物/蓝鹊生物、复星医药、艾美疫苗/丽凡达生物等。同时康希诺、石药集团、康泰生物/嘉晨西海、智飞生物/深信生物、瑞科生物/瑞吉生物、安科生物、斯微生物、厚存纳米等也积极布局，处于临床早期阶段。
- **上游原料企业：**诺唯赞、近岸蛋白、上海兆维
- **上游设备/耗材企业：**东富龙、楚天科技、纳微科技、迈安纳
- **质粒 CDMO 企业：**金斯瑞、博腾股份

沃森生物：积极布局 mRNA 平台，HPV+PCV13 重磅品种发力

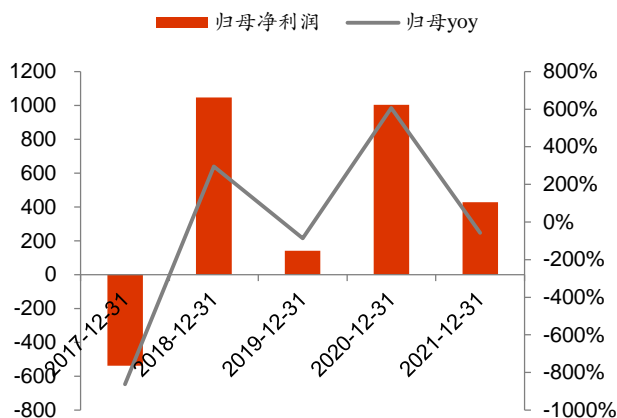
- 公司成立于 2001 年，经过多年的发展已形成结构优良、品种丰富的疫苗管线。2019 年 12 月公司重磅品种 PCV13 上市，成为国内第 2 家、国产首家，提前卡位重磅品种销售红利期。2022 年 3 月公司第 2 款重磅品种 HPV2 上市，成为国内 HPV2 疫苗领域第 3 家、国产第 2 家，预计 22 年下半年开始贡献业绩。公司已建立细菌疫苗、重组蛋白疫苗等技术平台，并合作建立 mRNA 疫苗、重组腺病毒疫苗等新型技术平台。2020 年以来公司积极布局 mRNA 平台，先后与艾博生物、蓝鹊生物展开合作，其中与艾博生物合作的 mRNA 新冠疫苗处在临床后期。

图表 29：沃森生物收入情况（百万元，%）



来源：Wind，中泰证券研究所

图表 30：沃森生物利润情况（百万元，%）



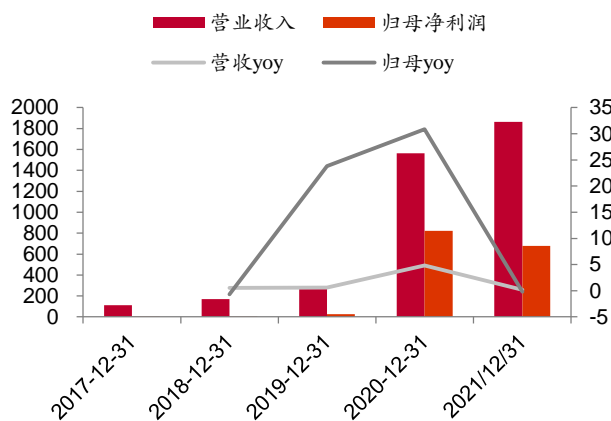
来源：Wind，中泰证券研究所

诺唯赞：生命科学上游领先供应商之一，积极布局 mRNA 疫苗关键酶原料

- 诺唯赞是国内生命科学上游解决方案领先供应商之一，业务覆盖生命科学、体外诊断、生物医药三大板块。公司经过 10 年研发积累，掌握核心蛋白开发技术，打造出商业化应用的蛋白开发平台，积累了上万种高性能酶组成的突变库。为进一步解决新冠疫苗关键原料“卡脖子”难题，公司针对疫苗生产所需的全能核酸酶、在 mRNA 体外转录和转录后修饰过程中所需的 T7 RNA 聚合酶、牛痘加帽酶、2-氧-甲基转移酶等核心酶

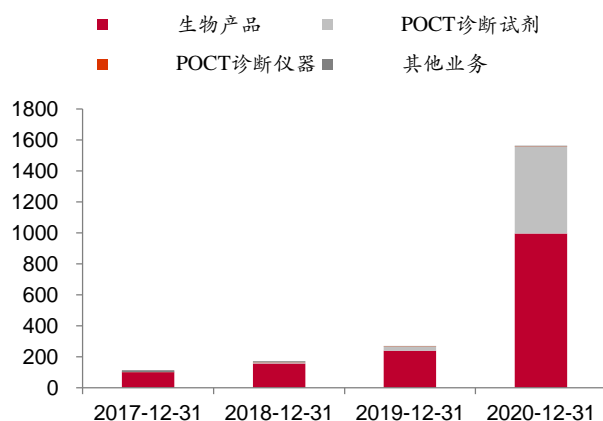
原料进行技术攻关，目前已完成多个酶原料产品的研发和生产，并针对工业化生产中的酶残留问题开发检测试剂盒，进一步优化过程质控与工艺放行。新增 mRNA 工艺平台与质量分析平台，在小规模工艺开发及体系研究方面可快速响应客户，已形成较完整的 mRNA 原液质量分析方法。

图表 31：诺唯赞收入利润情况（百万元，%）



来源：Wind，中泰证券研究所

图表 32：诺唯赞主营业务构成（百万元）

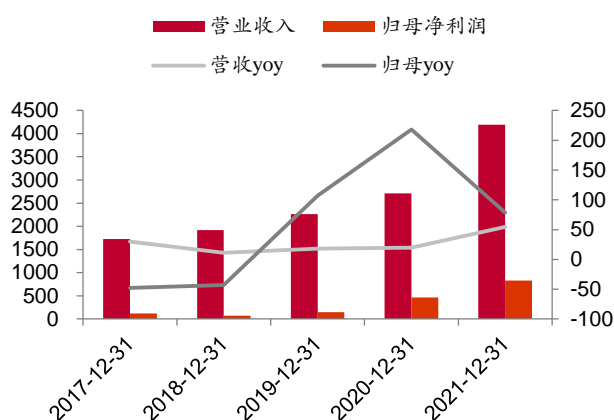


来源：Wind，中泰证券研究所

东富龙：药机平台化龙头，生物大分子、细胞装备高速增长

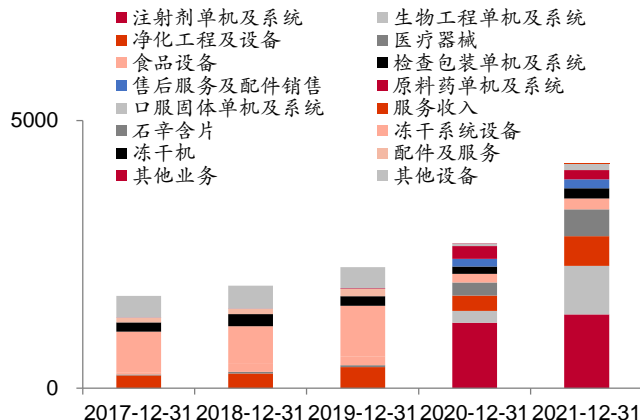
- 公司一直专注于冻干系统的行业发展，为制药企业提供专业化、个性化、定制化的冻干系统解决方案，目前冻干机产销量居国内首位。同时在净化工程、生物工程等领域也占据一定市场地位，开发多种纯化整体解决方案和超滤、层析等系统。公司可以为 mRNA 疫苗提供生物反应器、配液、灌装、灯检、后道包装装备等，同时涵盖生物大分子层析技术领域，提供 mRNA 疫苗下游纯化工艺整体解决方案。

图表 33：东富龙收入利润情况（百万元，%）



来源：Wind，中泰证券研究所

图表 34：东富龙主营业务构成（百万元）



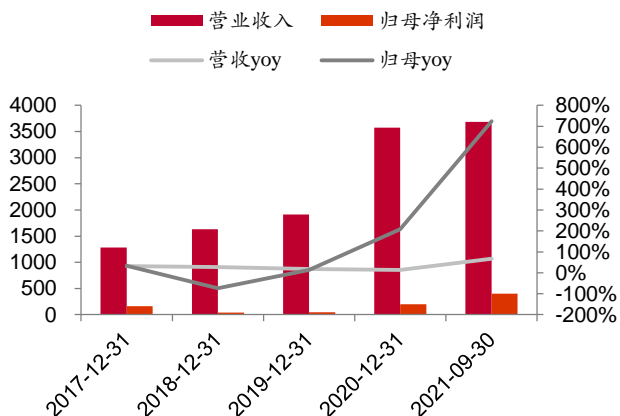
来源：Wind，中泰证券研究所

楚天科技：装备耗材一体化成型，加速向生物医药转型

- 公司主营水剂类制药装备的研发、生产、销售，水剂类制药装备产销量

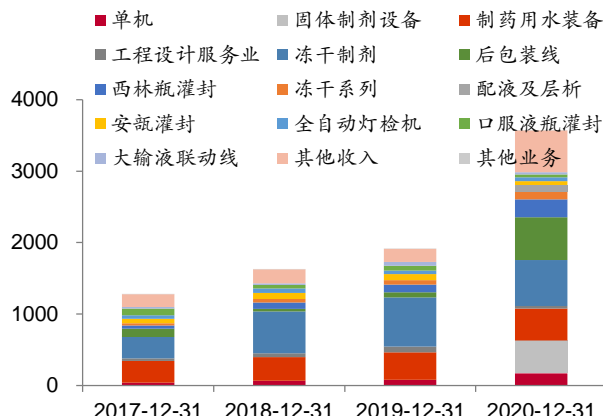
居国内行业前列，同时也布局固体制剂设备、粉剂药物设备。公司不仅可以提供 mRNA 原液制备过程中的纯化设备/填料，也能提供 WAVE 反应器，保证反应过程中的无菌性并提供 pH、温度等参数的控制。

图表 35：楚天科技收入利润情况（百万元,%）



来源：Wind，中泰证券研究所

图表 36：楚天科技主营业务构成（百万元）

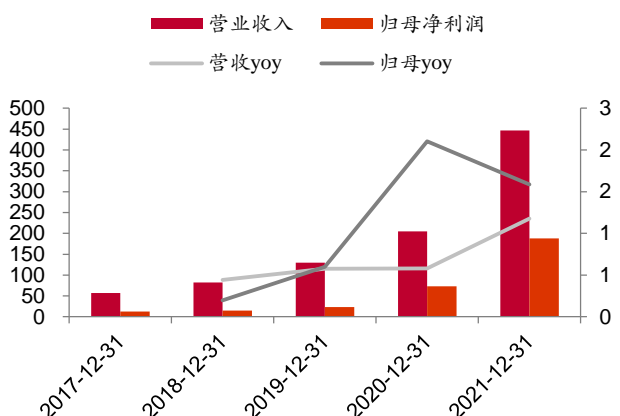


来源：Wind，中泰证券研究所

纳微科技：中国“色谱芯”领导者，深耕分离纯化领域

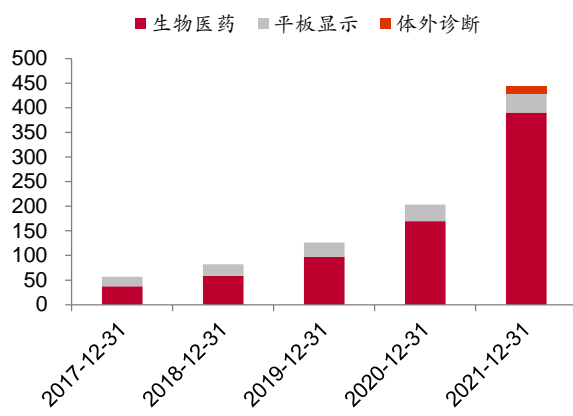
- 公司主营色谱填料和层析介质，深耕分离纯化领域，是目前世界上少数几家可以同时规模化制备无机和有机高性能纳米微球材料的公司之一。公司运用不同层析介质针对 mRNA 纯化提供不同解决方案，最新推出的 NanGeldT20 亲和填料专门应用于 mRNA 捕获纯化，可有效地将 mRNA 与转录过程中的组分分离，同时收购赛谱仪器可提供精密纯化设备。

图表 37：纳微科技收入利润情况（百万元,%）



来源：Wind，中泰证券研究所

图表 38：纳微科技主营业务构成（百万元）

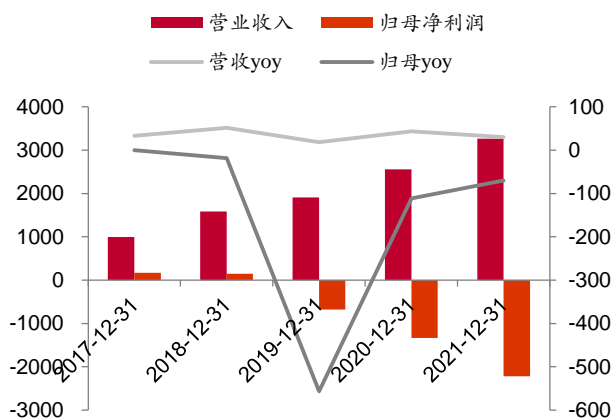


来源：Wind，中泰证券研究所

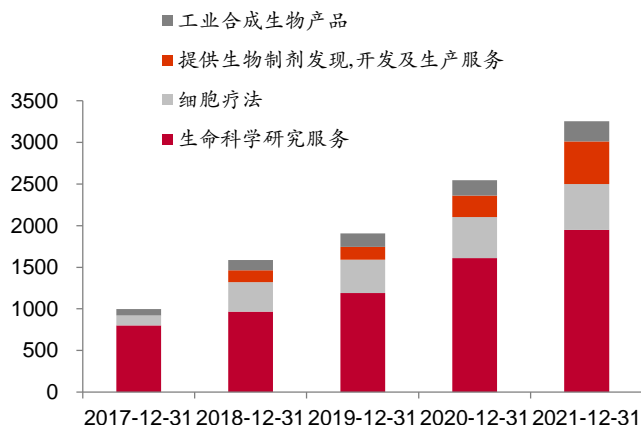
金斯瑞生物科技：质粒 CDMO 国产龙头

- 公司以生命科学研究服务为主，作为世界领先的基因合成服务供货商，在合成生物学领域具备强大技术优势，并成功透过应用合成生物学技术开发若干项产品及服务。针对 mRNA 疫苗生产过程所需要的质粒 DNA

模板,公司可以提供科研级、临床前、工业级三种不同的质粒制备服务,不仅满足科研人员地小量质粒制备需求,也可以为企业用户提供大规模的质粒制备。

图表 39: 金斯瑞生物科技收入利润情况 (百万元,%)


来源: Wind, 中泰证券研究所

图表 40: 金斯瑞生物科技主营业务构成 (百万元)


来源: Wind, 中泰证券研究所

风险提示

- 研发进度不及预期:** 由于不可抗力因素如病毒变异过快导致流行毒株迅速发生变化或者研究方案设计等诸多复杂因素的影响, 研发进度出现推迟或者停滞。
- 临床推进不及预期:** 由于临床方案设计、人群入组等诸多复杂因素的影响, 导致临床推进速度过缓/停滞, 临床开发失败
- 产品销售不及预期:** 上市产品由于效价、GMP 以及副作用等问题导致疫苗产品在国内或者国际订单减少甚至没有, 产品销售停滞。

附录

mRNA 技术主要应用领域

- 预防疫苗领域仍然集中在新冠疾病, 其他传染病具有广阔的应用潜力。** 就具体技术而言, 用于传染病预防的 mRNA 疫苗主要分为两类: 非复制型 mRNA 疫苗和复制型 mRNA 疫苗。目前大部分在研管线为非复制型 mRNA 疫苗。
 - 1) 新冠疾病:** 目前已获批/附条件上市/紧急使用的 mRNA 新冠疫苗主要是 BioNTech 的 BNT162b2 和 Moderna 的 mRNA-1273, 由于其研发周期短、上市时间早、保护率极佳, 上市后便获得欧美等国家的青睐, 也为相关企业带来巨大收入体量。截至 2021 年 7 月, 针对新冠疾病的 mRNA 疫苗项目多达 22 个, 占有预防疫苗项目的 28.94%。
 - 2) 其他传染病:**
 - a) 在尚未有疫苗研制成功的部分传染病 (如 RSV、HIV 等) 进行尝试。** 部分传染病病原体由于复杂的生命周期、缺乏表面抗原等导致使用传统疫苗路径开发存在瓶颈, mRNA 技术平台提供了新的选择;
 - b) 已有疫苗品种的升级换代。** 对于已有疫苗预防的传染病, 可尝试使用 mRNA 的技术平台进行产品的升级优化 (如狂犬、流感等)。

图表 41: 三款 mRNA 新冠疫苗研发的主要时间节点

时间	进展
2020.1.11	新冠病毒基因测序发布
2020.2.7	mRNA-1273首次申请临床
2020.3.16	mRNA1273开始I期临床
2020.4.23	BNT162b2开始VII期临床
2020.5.12	FDA给予mRNA-1273快速通道
2020.5.29	mRNA-1273开始II期临床
2020.6.17	CureVac的CVnCoV开始I期临床
2020.7.13	FDA给予BNT162b2快速通道
2020.7.27	mRNA-1273开始III期临床
2020.7.27	BNT162b2开始III期临床
2020.9.29	CVnCoV开始IIa期临床
2020.11.16	mRNA-1273展示94.5%的疫苗保护力
2020.11.18	BNT162b2展示95%的疫苗保护力
2020.12.11	BNT162b2获FDA紧急使用
2020.12.14	CVnCoV开始IIb/III期临床
2020.12.18	mRNA-1273获FDA紧急使用
2020.12.21	BNT162b2获EMA紧急使用
2021.1.6	mRNA-1273获EMA紧急使用

来源: FDA, ScienceDirect, 中泰证券研究所

注: 橙色代表 mRNA-1273, 绿色代表 BNT162b2, 黄色代表 CVnCoV

图表 42: BNT162b2 和 mRNA-1273 的主要情况

	BNT162b2	mRNA-1273
企业	辉瑞/BioNtech	Moderna
靶点	S蛋白全长	S蛋白全长
疫苗状态	正式上市	紧急使用
时间	2020.12	2020.12
注射剂量/次	30ug	100ug
剂次	2剂 (0, 21)	2剂 (0, 28)
保护率 (III期)	95%	94.10%
收入 (亿美元)	242.77	107.33
供应 (亿剂)	~17	8.01
产能 (亿剂)	'20-30	'10-30
储存条件	-70°C 长期储存	-20°C 长期储存

来源: FDA, Moderna 官网, BioNtech 官网, 中泰证券研究所

注: 收入截至 21Q3

图表 43: 部分传染病疫苗开发靶点、挑战和策略

传染病	靶点	挑战	策略	图示
新冠病毒 (SARS-CoV-2)	刺突蛋白、刺突蛋白受体结合域	突变体	加强针, 通用疫苗	
呼吸道合胞病毒 (RSV)	融合蛋白	疫苗相关性疾病、疫苗研制失败	针对融合前构象	
流感病毒 (Influenza)	血凝素、神经氨酸酶、核蛋白、离子通道	突变体	通用疫苗	
埃博拉病毒 (Ebola)	糖蛋白	现有疫苗需在 -80°C 储存	耐热性疫苗	
寨卡病毒 (Zika)	膜和包膜蛋白	妊娠期神经畸形, 抗体依赖性增强	孕妇接种、编码中和抗体的疫苗	
狂犬病毒 (Rabies)	糖蛋白	几乎100%致死率、临床受控	优化给药平台	
艾滋病病毒 (HIV)	糖蛋白的保守区域	抗原多样性、蛋白多糖屏蔽关键抗原表位	产生广泛中和抗体	
疟原虫	巨噬细胞迁移抑制因子 (PMIF)、谷氨酸蛋白 (PIGARP)	缺乏表面抗原、复杂的生命周期	靶向感染细胞、防止免疫逃逸	

来源: Nature Reviews Drug Discovery, 中泰证券研究所

- **治疗疫苗目前主要应用在肿瘤免疫领域。**肿瘤疫苗的基本原理是将编码一个或多个肿瘤相关抗原 (TAAs) / 肿瘤特异性抗原 (TSAs) 的 mRNA 传递到宿主细胞的细胞质中表达成目标抗原, 表达的 TAAs/TSAs 可通过主要组织相容性复合体 (MHC) 呈现到细胞表面, 激活抗肿瘤免疫。根据肿瘤抗原的选择, 可将肿瘤疫苗分为新抗原疫苗 (neoantigen

vaccines)、共享抗原疫苗 (shared-antigen vaccines)、肿瘤原位疫苗 (insitu vaccines, ISVs); 根据树突状细胞 (DC) 发挥的作用机制, 可将肿瘤疫苗分为基于 DC 的 mRNA 疫苗和直接注射的 mRNA 疫苗。

- **治疗药物主要集中在肿瘤、罕见病、呼吸道系统疾病等。**其中蛋白替代疗法的主要原理是利用 mRNA 表达因基因突变而缺失的蛋白从而恢复患者体内的蛋白水平。

mRNA-LNP 组装流程

- mRNA 疫苗生产中, 将含有脂质的乙醇相和含有 mRNA 的水相混合后形成脂质超饱和状态, 在毫秒级时间里自组装成纳米颗粒。主要过程如下:
 - 商业大规模生产主要是利用微流控技术 (Y 型或 T 型), 将含有脂质的乙醇相和含有 mRNA 的水相在 pH \approx 4 的缓冲液中快速混合;
 - 当可离子脂质与水相相遇时, 调节 PH \approx 5.5 (介于缓冲液的 pKa 和可电离脂质的 pKa 之间), 可离子脂质发生质子化形成阳离子脂质;
 - 阳离子脂质与 mRNA 的阴离子磷酸骨架静电结合, 同时它在水相中具有疏水性, 驱动囊泡的形成和 mRNA 的包裹;
 - 提高 pH=7.4, 中和阳离子脂质, 使其疏水性增强, 从而驱动囊泡融合, 完成脂质纳米颗粒的进一步包裹。

投资评级说明:

	评级	说明
股票评级	买入	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在 15%以上
	增持	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在 5%~15%之间
	持有	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在-10%~+5%之间
	减持	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数跌幅在 10%以上
行业评级	增持	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数涨幅在 10%以上
	中性	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
	减持	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数跌幅在 10%以上

备注: 评级标准为报告发布日后的 6~12 个月内公司股价 (或行业指数) 相对同期基准指数的相对市场表现。其中 A 股市场以沪深 300 指数为基准; 新三板市场以三板成指 (针对协议转让标的) 或三板做市指数 (针对做市转让标的) 为基准; 香港市场以摩根士丹利中国指数为基准, 美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准 (另有说明的除外)。

重要声明:

中泰证券股份有限公司 (以下简称“本公司”) 具有中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告基于本公司及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料, 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。但本公司及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证, 且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断, 可能会随时调整。本公司对本报告所含信息可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。本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用, 不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议, 本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。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。

市场有风险, 投资需谨慎。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。

投资者应注意, 在法律允许的情况下, 本公司及其本公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易, 并可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司及其本公司的关联机构或个人可能在本报告公开发布之前已经使用或了解其中的信息。

本报告版权归“中泰证券股份有限公司”所有。未经事先本公司书面授权, 任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发, 需注明出处为“中泰证券研究所”, 且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。