关爱中心

MD BABY

政药荟

政策 | 药物 | 科研 | 推动

一起来推动DMD药物研究一冻力宝贝政药荟系列活动

针对罕见病的药物研发策略与新技术展望

Mdbaby家友活动

陈婉婷 博士

联合创始人

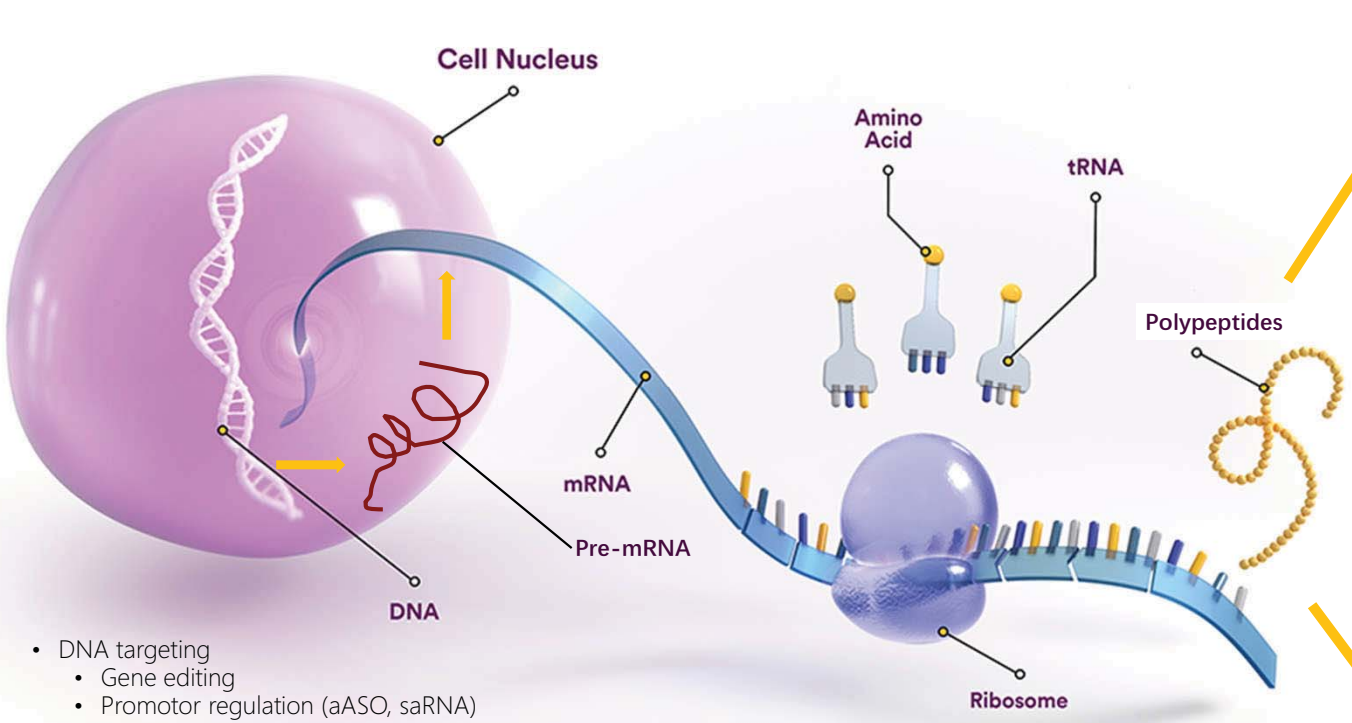
Wanting.chen@xna-tech.com

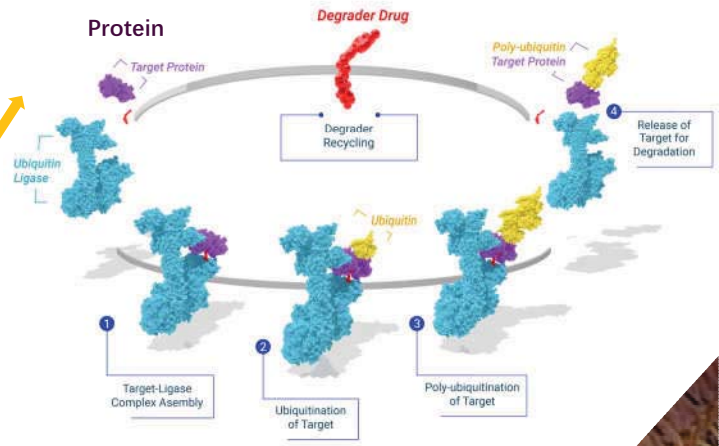
2022年2月18日

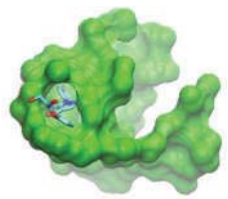
深圳市硬核酸生物科技有限公司
Shenzhen xNA Biotechnology Co.,Ltd

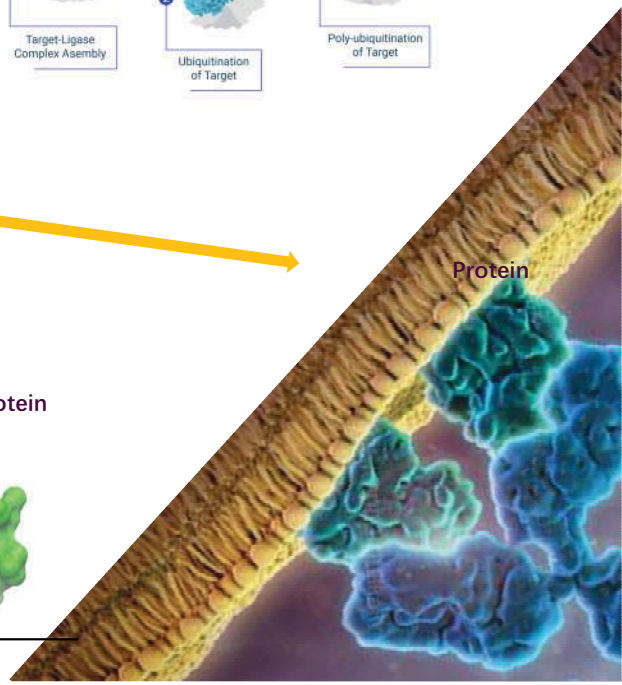
硬核酸

中心法则与药物靶标





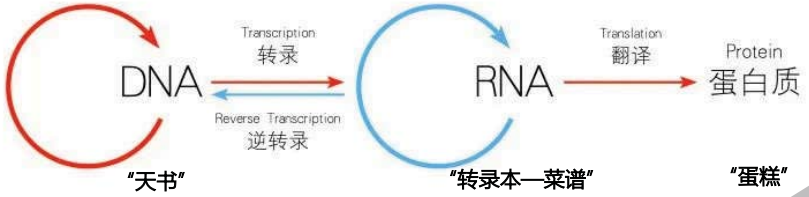




- DNA targeting
  - Gene editing
  - Promotor regulation (aASO, saRNA)
- Pre-mRNA targeting
  - ASO
  - Small molecules
- mRNA targeting
  - ASO, siRNA
  - Small molecules
- Protein targeting
  - Small molecules
  - antibody
  - PROTAC

Copyright©xNA Biotechnology

如何制作蛋糕



- 基因组（DNA，脱氧核糖核酸）：细胞核内，30亿碱基

- DNA转录成为mRNA（信使核糖核酸）
- mRNA指导蛋白质的生成
- 蛋白质行使生物学功能

Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

- **基因组突变**
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- 治疗手段
  - 缓解症状
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - 恢复正确的转录本
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- **DNA转录与翻译机制尝试纠错**
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- 治疗手段
  - 缓解症状
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - 恢复正确的转录本
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- **治疗手段**
  - **缓解症状**
    - **移除错误蛋白/代谢物**
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - 恢复正确的转录本
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

例如靶向关键炎性细胞因子IL-1β的单抗治疗类风湿关节炎

Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

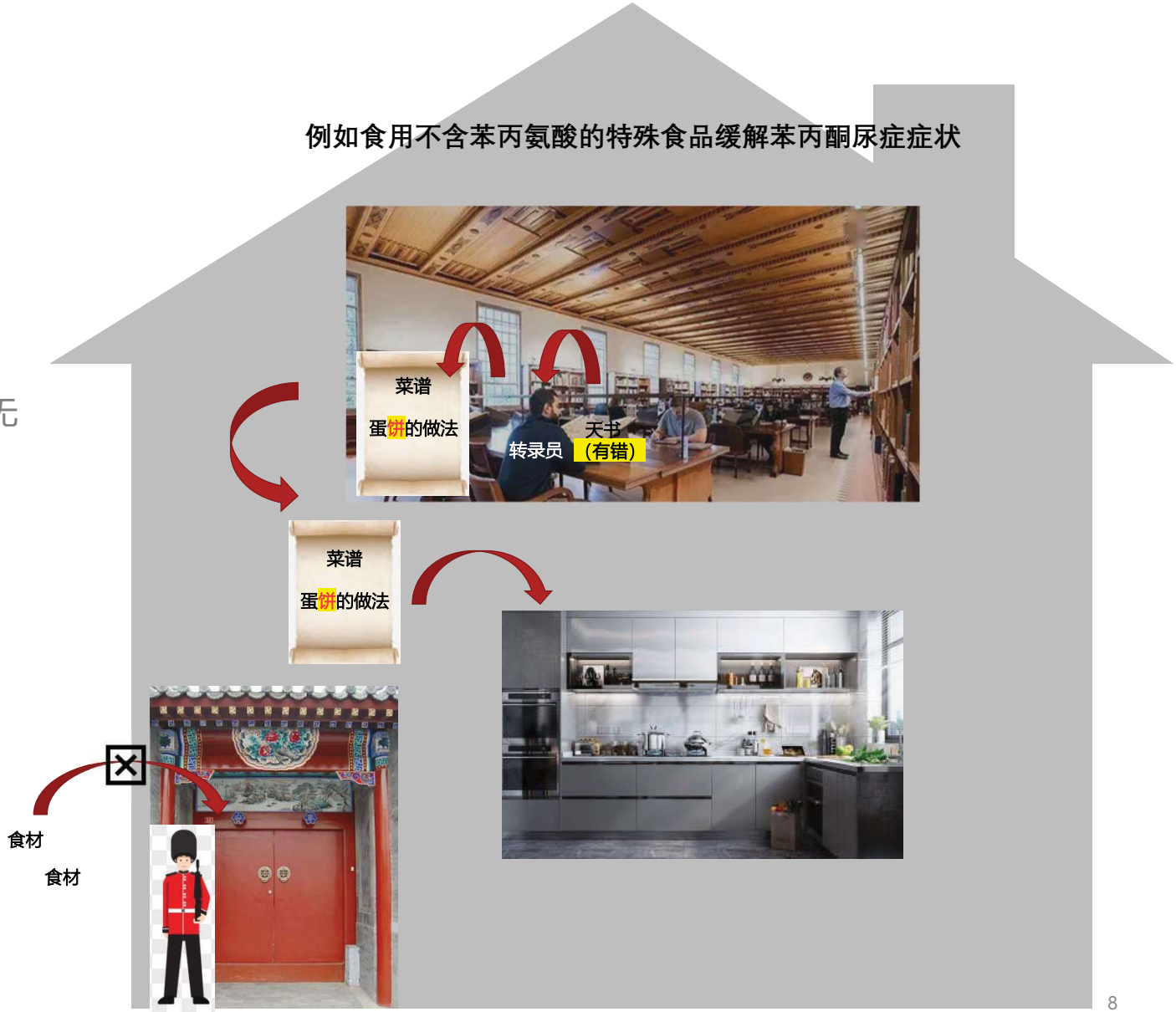
- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- **治疗手段**
  - **缓解症状**
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - **引入正确蛋白/代谢物**
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - 恢复正确的转录本
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- **治疗手段**
  - **缓解症状**
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - **切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入**
  - 恢复正确的转录本
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

例如食用不含苯丙氨酸的特殊食品缓解苯丙酮尿症症状



Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

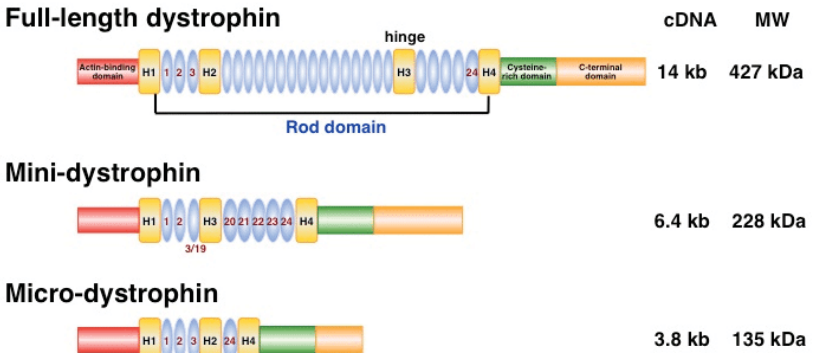
- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- **治疗手段**
  - 缓解症状
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - **恢复正确的转录本**
    - **基因导入—引入外源的正确DNA**
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

例如mini-Dystrophin基因导入治疗DMD （实验性）

Copyright©xNA Biotechnology

– 转基因治疗DMD

- 杜氏肌肉营养不良症 （DMD）由于**抗肌萎缩蛋白(dystrophin)**的突变造成：
  - X-染色体连锁隐性遗传，所以多见于男孩
  - 非单一突变，因此无法开发单一疗法或药品满足所有DMD病人需求
- **转基因疗法**—输入外援基因补充正确dystrophin转录本
  - 基因片段插入在质粒上，质粒装载于载体内
  - 基因片段不可以过大，过大则无法装载
  - 常用的载体为**重组类腺病毒载体(AAV)**
  - 编码Dystrophin基因十分庞大，直接递送全长基因行不通，但幸运的是科学家发现提取其中的一部分创建一个**迷你/微小抗肌萎缩蛋白(mini/micro-dystrophin)**也能起到发挥作用的效果
- AAV载体仍需要跨越的技术阻碍：
  - 免疫原性
  - 遗传毒性
  - 预存免疫



- 目前转基因治疗DMD的**进展**：
  - **辉瑞**的PF-06939926：Ib期临床试验被美国食品药品监督管理局 （FDA） 叫停，2022年修改临床方案后重启
  - **Sarepta Therapeutics与罗氏共同研发** 的SRP-9001：II期临床部分失败，修改方案后进入III期临床试验
  - **Solid Biosciences** 的SGT-001：其临床试验NCT03368742由于治疗数据提供不足遭搁置

Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- **治疗手段**
  - 缓解症状
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - **恢复正确的转录本**
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - **RNA治疗—引入外源的正确RNA**
    - 订正内源转录本使其恢复功能
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

例如引入表达血管内皮生长因子的mRNA治疗心力衰竭 （实验性）

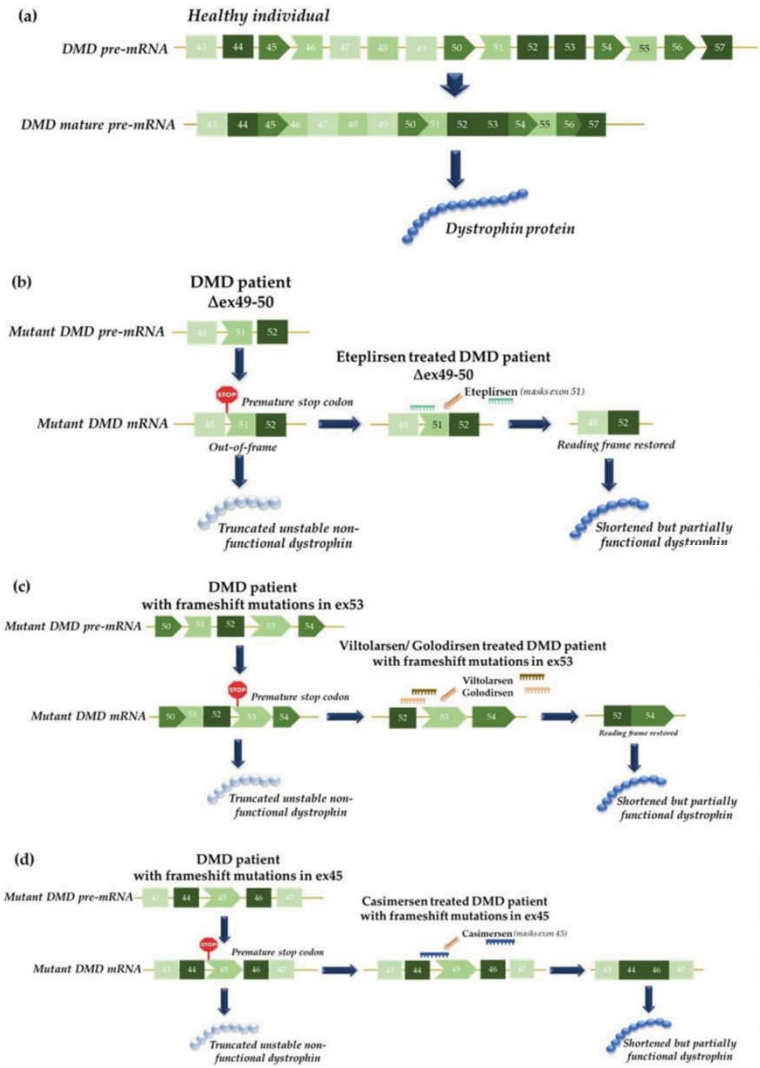
Copyright©xNA Biotechnology

当天书出现错误

- 基因组突变
  - 先天
  - 后天
- DNA转录与翻译机制尝试纠错
  - 如果纠错失败，则导致正确蛋白质无法生成或者错误蛋白/代谢物的产生
- **治疗手段**
  - 缓解症状
    - 移除错误蛋白/代谢物
    - 引入正确蛋白/代谢物
    - 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
  - **恢复正确的转录本**
    - 基因导入—引入外源的正确DNA
    - RNA治疗—引入外源的正确RNA
    - **订正内源转录本使其恢复功能**
  - 订正基因组错误—基因编辑
    - 体细胞基因编辑
    - 生殖细胞基因编辑

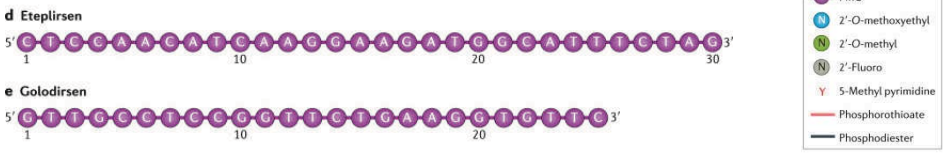
Copyright©xNA Biotechnology

– 核酸药治疗DMD



Copyright©xNA Biotechnology

- 由Sarepta Therapeutics开发的三种小核酸反义疗法（ASO）药物针对DMD的三种不同基因缺陷：
  - Exondys51(eteplirsen)跳读51号外显子
  - Vyondys53(golodirsen)跳读53号外显子
  - Amondys45(casimersen)跳读45号外显子
- 药物设计还有进步空间
  - 三种药物均采用的是全链PMO（吗啉代寡核苷酸）修饰，是一种比较早期的修饰策略
  - PMO修饰的优势是增强核酸稳定性与结合亲和性
  - PMO修饰的缺陷是难以入细胞核导致**效果不明显**，并且**组织分布差，容易被肾清除**，需要增大剂量和给药频率
  - Sarepta推出了下一代候选药物SRP-5051，采用PPMO修饰，与Exondys51相比增强效果

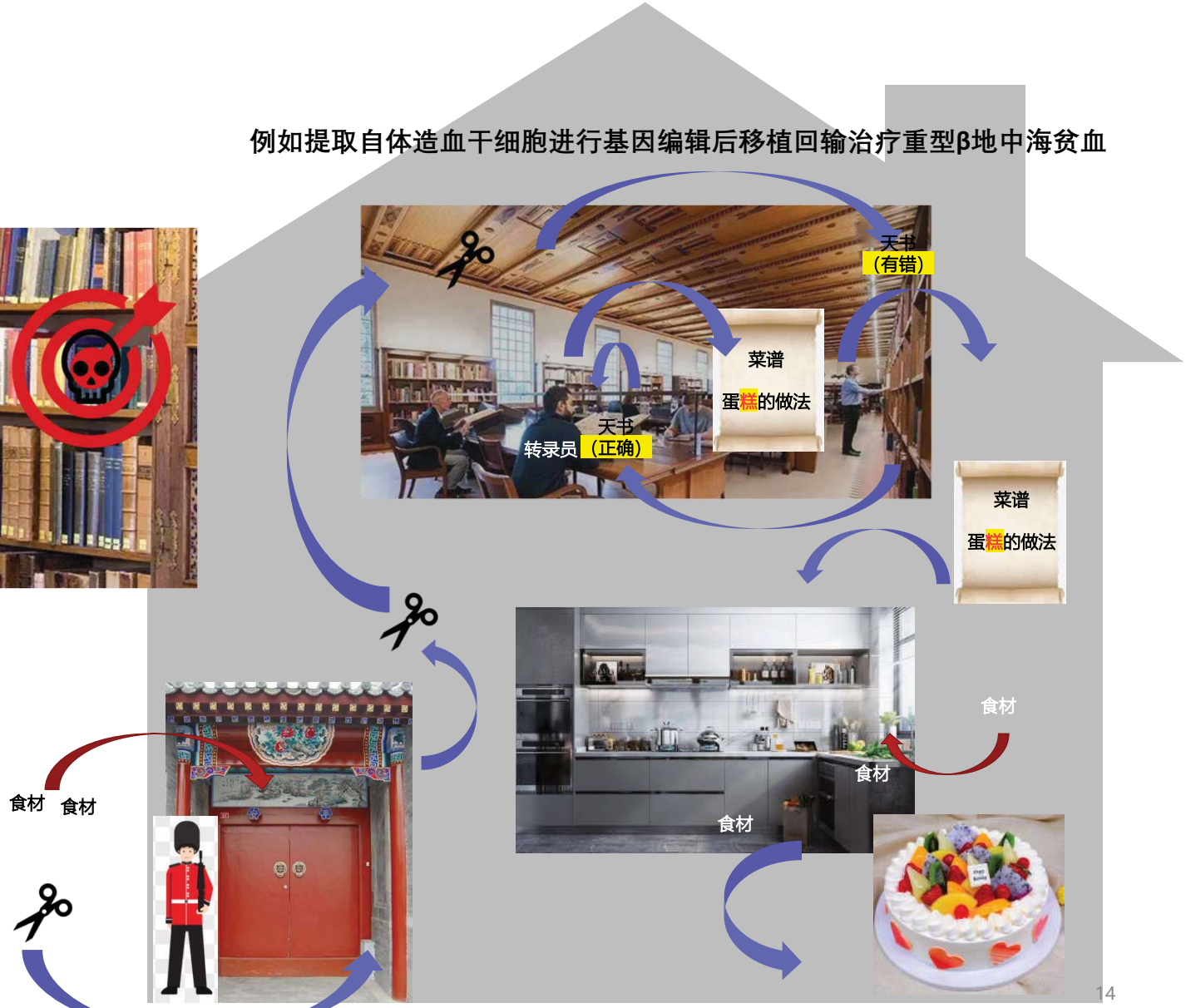


当天书出现错误

- 基因组突变

- 移除错误蛋白/代谢物
- 引入正确蛋白/代谢物
- 切断合成有害蛋白/代谢物的物质摄入
- 恢复正确的转录本
  - 基因导入—引入外源的正确DNA
  - RNA治疗—引入外源的正确RNA
  - 订正内源转录本使其恢复功能
- **订正基因组错误—基因编辑**
  - 体细胞基因编辑
  - 生殖细胞基因编辑

例如提取自体造血干细胞进行基因编辑后移植回输治疗重型β地中海贫血



Copyright©xNA Biotechnology