

# 国内外企业纷纷布局 环状RNA技术为啥火了?

◎本报记者 陈曦 实习生 严晨

日前,专注于国际前沿环状RNA技术开发新型疫苗及多个新型治疗领域的圆因(北京)生物科技有限公司(以下简称圆因生物)宣布其顺利完成了超2.8亿元的A轮融资。如今,环状RNA技术已成为多家公司的开发重点。

## 具有线性RNA不可比拟的优势

“环状RNA是一类特殊的非编码RNA分子,在细胞和组织内特异性表达,行使各种调控功能。与线性RNA不同,环状RNA具有完整的环形结构,可避免被核酸外切酶降解。同时环状RNA的结构能避免被先天免疫系统识别。”北京大学生命科学学院教授魏文胜介绍,因此环状RNA比线性RNA更稳定、更保守,不易降解。

由于环状RNA具有更稳定、产生的抗原水平更高且维持时间更长、生产工艺相对简单等不可比拟的优势,目前它已成为核酸药物领域的研究热点。“过去大家认为环状RNA不具备翻译功能。但近年来的研究发现,经构建后,如插入IRES(内部核糖体进入位点)元件、目标蛋白序列后,环状RNA可在细胞内翻译产生目标蛋白。”魏文胜说。

例如在新冠环状RNA疫苗研发中,科研人员构建了编码新冠病毒感染细胞所需的受体结合域(RBD)序列及帮助RBD形成三聚体的结构域。经递送进入细胞后,环状RNA疫苗即可表达具有较高免疫原性的RBD三聚体,诱导机体产生强大的细胞免疫和体液免疫应答,并产生较长时间的免疫记忆,从而达到预防新冠病毒引

起新冠肺炎的作用。圆因生物建立的环状RNA技术平台,可根据病毒序列快速研制出疫苗,这也是其应对病毒变异的一大优势。同时该技术平台也可广泛应用于遗传性疾病的蛋白替代治疗等相关疾病领域,只需给患者较低剂量的环状RNA药物即可获得预期的治疗效果。

此外,环状RNA在生物体细胞内极其稳定,是治疗人类疾病的热门靶点。其应用潜力非常大,为生物医药领域开拓了全新的思路。魏文胜进一步解释,功能较明确的环状RNA既可以作为某些疾病诊断的生物标志物,也可以作为某些重要疾病,尤其是免疫性疾病和癌症的治疗性靶点,广泛应用于感染性疾病、罕见病、血液病、肿瘤的治疗,兼具研究和应用价值。

不过,目前环状RNA疗法的开发仍然处于早期临床前阶段,仅有少数研究团队在推进环状RNA从实验室走向产业化。虽然该领域的企业尚未公布具体产品管线,但参考mRNA的产业布局,开发传染病疫苗、个性化肿瘤疫苗、免疫疗法、蛋白替代疗法,仍是该领域聚焦的主要方向。

## 纷纷布局技术平台和产品管线

环状RNA被发现于20世纪70年代,直到最近几年,随着二代测序等技术的发展,环状RNA的各种特性也逐渐显露出来。这个全新的研究领域也在短时间内得到了飞速发展,我国科学家也在这一领域进行了积极探索。

针对基础研究,5月17日,中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)研究员陈玲玲带领的团队在《细胞》上发表环状RNA综述。该论文总结了环状RNA一系列转化应用场景:如作为RNA适配体、miRNA和蛋白质的分子海绵、反义RNA、调控细胞内天然免疫反应、蛋白质翻译载体及疾病相关分子标志物等,为进一步改造和利用环状RNA提供了新思路。

在药物分子靶点研究方面,6月6日,中国科学院合肥物质科学研究院强磁场科学中心研究员林文楚课题组在《分子细胞》上发表论文,介绍了环状RNA作为分子海绵同时结合多个miRNA,进而调控单一信号通路参与肿瘤的发生发展进程。该研究成果有望为小细胞肺癌提供新的分

子标志物和治疗靶点。

此外,在疫苗的开发制备方面,3月31日,魏文胜课题组在《细胞》上发表环状RNA疫苗相关研究论文。该项研究中制备的基于新冠病毒德耳塔变异株RBD的环状RNA疫苗,对多种新冠病毒变异株具有广谱保护力。

圆因生物CEO汤晓东博士表示,环状RNA技术前景可期也体现在新锐公司的融资情况中。2021年以来,环状RNA领域屡获巨额融资。其中Orna Therapeutics自2019年成立以来,累计融资约1亿美元,聚焦开发原位CAR-T疗法;而2017年成立的Laronde公司,融资约5亿美元,拟通过打造cRNA的模块化技术平台,在未来十年内创造出100种环状RNA药物。

在国内,以圆因生物为代表的环状RNA新锐企业,与国际企业齐头并进,纷纷打造了独有的环状RNA技术平台,并已在部分产品管线上,走在世界前列。据介绍,圆因生物首先建立了体外高效制备高纯度环状RNA

## 借鉴细胞内相关机制操控病毒蛋白降解

# 生产减毒疫苗,“蛋白清洁工”带来新思路

◎丁宁宁 本报记者 刘传书

疫苗是预防和控制传染病最为经济有效的手段之一。2021年《科学》杂志将“下一代疫苗的开发”列为125个前沿科学问题之一。

中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所司龙课题组合以流感病毒为模式病毒,通过操控病毒蛋白的降解,开发了蛋白降解靶向减毒病毒疫苗技术。该研究成果近日发表在《自然·生物技术》上。

该成果基于合成生物学技术理念,将细胞内蛋白质降解机制运用到病毒疫苗的设计中,为减毒病毒疫苗的设计开发提供了新思路。

### 把降解靶蛋白的生物学机制运用到疫苗设计中

开发减毒疫苗的关键步骤之一是对病毒减毒,确保其安全性,这样才能为人类所用。蛋白质是组成病毒结构并维持其正常生命活动所必需的主要成分之一,为研究病毒减毒提供了重要切入点。

“基于蛋白质调控的减毒策略大致可以归纳为两个方面,一是抑制或阻断蛋白质合成以减少子代病毒组装所需的‘原料’;二是加速蛋白降解以清除子代病毒组装所需的‘原料’。”司龙

介绍。在天然的细胞内,约80%的蛋白质的降解过程依赖一种叫做泛素-蛋白酶体系统的途径,即细胞内缺陷或受损的蛋白质会被泛素小蛋白标记,再由蛋白酶体识别和降解。通过这样高度特异的方法,细胞得以对不需要的“蛋白垃圾”进行降解。

近年来,细胞内的“蛋白清洁工”——泛素-蛋白酶体系统已被成功用于PROTAC化学小分子药物开发。PROTAC药物是一种两端含有不同活性化学基团的化学分子,它的结构类似于哑铃,其中一端的化学基团结合靶蛋白,另一端的化学基团结合E3泛素连接酶。通过这种方式,“蛋白清洁工”可以有效地把目标蛋白降解。

“借鉴PROTAC化学小分子药物的设计原理,我们把泛素-蛋白酶体系统可以降解靶蛋白的生物学机制运用到PROTAC病毒疫苗的设计中。我们通过操控病毒蛋白降解,控制病毒的复制能力,将病毒减毒,使其成为潜在的减毒疫苗。”司龙表示。

### 动物实验证明合成流感病毒疫苗的可行性

流感病毒可分为甲、乙、丙、丁四型。人患流感主要是由甲型和乙型流感病毒引起的。其中,甲型流感病毒已多次引发流感大流行。在该研



视觉中国供图

环状RNA在生物体细胞内极其稳定,是治疗人类疾病的热门靶点。其应用潜力非常大,为生物医药领域开拓了全新的思路。功能较明确的环状RNA既可以作为某些疾病诊断的生物标志物,也可以作为某些重要疾病,尤其是免疫性疾病和癌症的治疗性靶点,广泛应用于感染性疾病、罕见病、血液病、肿瘤的治疗,兼具研究和应用价值。

的技术平台,针对新冠病毒及其变异株,设计了编码新冠病毒刺突蛋白RBD的环状RNA疫苗。该环状RNA疫苗对多种新冠病毒变异株具有广谱保护力,为针对当前快速变异的新病毒的疫苗研发和接种策略提供了参考依据。

据悉,该项目已完成了恒河猴体内动物

攻毒实验,成功实现了概念性验证。该项目的研究进展也表明我国在环状RNA的环化方法、纯化方案等关键技术节点,走在世界前列。同时,圆因生物通过环状RNA技术平台,在感染性疾病、自身免疫性疾病、罕见病以及癌症的预防或治疗领域,也进行了多管线的产品布局。

## 实现产业化还需优化关键环节

mRNA(线性RNA)自身存在精准合成难度高、易降解、难保存等特殊性质,使得mRNA药物在过程控制、工程保证、大规模制备工艺、质量控制与质量体系等方面面临挑战。即便如此,伴随新冠病毒的蔓延,2020年两款mRNA疫苗在界的共同努力下,迅速实现了商业化生产。

与mRNA相比,环状RNA结构更加稳定、工艺更加简洁、递送更加灵活、生产和运输保存成本更低,因此产业化优势更加明显,是下一代新型药物开发的理想平台。尽管环状RNA优势明显,但其产业化也面临诸多问题。“如要实现产业化,需在体外进行工艺放

研究人员通过操控病毒蛋白降解,控制病毒的复制能力,将病毒减毒,使其成为潜在的减毒疫苗。但是要实现疫苗的规模化制备仍需要大量的优化和探索。

究中,司龙课题组利用实验室常用的甲型流感病毒的模式病毒——WSN毒株,基于PROTAC技术开发了可条件性操控病毒蛋白稳定与降解的元件,成功构建了PROTAC流感病毒疫苗株M1-PTD。

“PTD是一个蛋白降解诱导元件,把它与病毒蛋白融合表达后,可以诱导病毒蛋白被细胞的泛素-蛋白酶体系统降解掉。”司龙说道,当病毒在正常细胞中时,被PTD标记的病毒蛋白会被泛素-蛋白酶体系统识别而降解,导致病毒复制能力减弱甚至缺陷,从而确保疫苗应用的安全性。

在疫苗的生产过程中,需要将病毒蛋白保留

大,其中关键环节包括体外转录、环化、纯化等步骤的优化,生产环节的过程控制、工程保证、质量控制等,都需要工艺探索和工艺确认的过程。”汤晓东说,如何通过打造完善的研发和工艺体系,带动上游供应链的发展,也是加快环状RNA技术落地的重要因素。

魏文胜指出,目前环状RNA的环化方法、纯化策略尚不成熟,其潜在的免疫原性对疫苗研发的影响并不清楚。诸多未知因素制约着环状RNA的研发应用。

汤晓东表示,本轮融资后,圆因生物将加快产业化进程,通过科学家、企业家和各界人士共同努力,加快创新技术的临床应用。

## 医线传真

### 将冷空气等离子体引入体内 有望抑制类风湿关节炎

科技日报讯(记者吴长锋)近日,科技日报记者从中国科学技术大学了解到,该校核科学技术学院研究员吴征威带领的团队,首次揭示了冷空气等离子体对类风湿关节炎的治疗效果,并通过自主研发设计的装置将冷空气等离子体引入关节内,为类风湿关节炎治疗提供了一种新方法。相关成果日前发表于《生物工程与转化医学》。

类风湿关节炎是一种以关节内滑膜增生和炎性细胞浸润为特征的自身免疫性疾病。其中,成纤维样滑膜细胞是增生性滑膜的核心效应细胞。它们可以摆脱生长限制、侵袭周围组织、促进血管增生,导致滑膜不受控制地生长,所以又被称为“不死癌症”。

“目前,主要通过口服药物来改善和控制患者病情。”该校核科学技术学院工程博士研究生丁呈彪介绍,但这种全身用药,往往很难直接作用到局部病变的滑膜。对类风湿关节炎进行有效的局域精准治疗,仍是临床医生面临的一个巨大挑战。

冷空气等离子体是在标准大气压下产生的一类宏观温度接近于室温(30℃)的等离子体。

此次研究中,该团队利用自主研发的等离子体设备,将冷空气等离子体引入活体大鼠的关节内。结果显示,治疗一周后,研究人员在大鼠的关节内没有观察到滑膜增生、炎症浸润和血管生成等症状。同时,该团队开展了体外实验,证实冷空气等离子体的作用下,作为类风湿关节炎的主导因子的成纤维样滑膜细胞失去了抗凋亡、侵袭和迁移的能力。

丁呈彪说:“研究人员通过设备将冷空气等离子体精准地作用于发生病变的滑膜组织周围。紧接着,由冷空气等离子体产生的活性氧等粒子促使组织和细胞发生多重生物学效应,从而使成纤维样滑膜细胞失活。”不同于传统的等离子体消融术,冷空气等离子体技术避免了对患者正常组织的伤害,并且不涉及药物及放射性物质,作用时间可控,尽可能地降低了对健康组织的损伤。



视觉中国供图

### 狼疮肾炎维持治疗再添选项 疗效及安全性不逊原方案

科技日报讯(记者王春)近日,上海交通大学医学院附属仁济医院发布信息,该院首席专家、风湿科教授鲍春德领衔的国内多中心团队在最新一期风湿病学著名期刊、欧洲抗风湿联盟官方杂志《风湿病年鉴》上,在线发表了题为《来氟米特与硫唑嘌呤用于狼疮肾炎维持治疗:一项前瞻性、多中心、随机对照试验和长期随访研究》的论文。该研究成果为狼疮肾炎的维持治疗用药提供了新的选择。

系统性红斑狼疮是一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,好发于中青年女性。肾脏是系统性红斑狼疮最常累及的器官之一。约65%的系统性红斑狼疮患者会在疾病某个阶段出现肾炎。而发病超过10年的狼疮肾炎,25%将发展成终末期肾脏病,是系统性红斑狼疮临床诊治的重点和难点。狼疮肾炎的治疗通常包括诱导缓解和维持治疗两个阶段。维持治疗对巩固疗效、预防复发、保持长期肾功能具有重要意义。迄今为止,维持治疗阶段的治疗药物仍以霉酚酸酯和硫唑嘌呤为主。然而,大量狼疮肾炎患者因疗效、副作用或经济问题无法长期使用这些药物。由于大量临床需求未被满足,人们亟须大样本、多中心的临床研究来评价其他免疫抑制剂在狼疮肾炎维持治疗中的疗效和安全性。

2010年,鲍春德领衔的仁济医院风湿科团队联合安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科、中山大学孙逸仙纪念医院风湿科等,启动了这项前瞻性、多中心、随机对照、开放标签的临床研究,共纳入270例经肾穿刺活检证实的活动性狼疮肾炎患者。经激素联合环磷酰胺诱导治疗后,215例获得完全或部分临床缓解的狼疮肾炎患者被随机分配到来氟米特或硫唑嘌呤组,进行为期三年的临床随访,主要终点为狼疮肾炎复发时间,次要终点为达到完全缓解的患者比例、肾脏相关指标、肾外复发率、免疫学指标和治疗安全性。研究结果表明,来氟米特在狼疮肾炎维持治疗中的疗效及安全性均不劣于硫唑嘌呤。在研究结束后,仍有相当比例的患者病情保持稳定,持续按原方案治疗。

## 广告

### 遗失声明

中国民营科技促进会不慎遗失《社会团体法人登记证书》证书正本,证书统一社会信用代码:511000005000177499,发证日期:2017年11月23日;有效期至:2022年5月16日,现声明作废。

中国民营科技促进会  
2022年7月15日