



医药

2016.01.07

评级:

增持

上次评级:

增持

# 闻“基”起舞，改写生命源代码

## ——基因编辑专题研究

	丁丹 (分析师)	于溯洋 (研究助理)	胡博新 (分析师)
	0755-23976735	0755-23976115	0755-23976766
	dingdan@gtjas.com	yusuyang@gtjas.com	huboxin@gtjas.com
证书编号	S0880514030001	S0880115070047	S0880514030007

### 本报告导读:

基因编辑技术不断进步发展，下游应用空间广阔，孕育巨大市场空间。我国在基因编辑领域技术领先，监管环境宽松，借助资本的投入，有望迎来发展机遇。

### 摘要:

- **新技术突破孕育巨大市场空间。**基因编辑技术飞跃发展，操作简便性、通用性不断提升，使用成本持续下降，尤其是近年 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的大规模普及，为基因编辑技术的商业化奠定了基础。从免疫细胞治疗 (CAR-T/TCR-T) 到遗传缺陷修复，基因编辑技术的下游应用为彻底治愈肿瘤、先天性遗传病及艾滋病等其他恶性疾病开辟了全新的路径。作为基因工程革命性手段，孕育着巨大市场空间。
- **商业化进程迅速，资本化行为活跃。**基因编辑技术的产业链初步形成，上中游包括高校以及产品和服务类供应商，分别提供专利授权、试剂开发及核酸序列设计合成、以及应用技术开发和转化；主要终端用户包括生物技术和制药公司、学术研究机构以及合同研发机构 (CRO)。跨国大药企也纷纷牵手基因编辑公司，大笔布局基因治疗药物开发。其中 3 家相关公司，尚处在业务培育的早期阶段，已获得总计 3.37 亿美元的风险投资。然而专利问题的悬而未决和伦理的限制，为相关企业发展带来了一定不确定性。
- **中国市场迎风起舞，迎来发展机遇。**我国在基因治疗领域保持世界领先优势，拥有全球首个批准上市的基因治疗药物，早于美国同类药物获批 12 年。基因编辑作为基因治疗的底层技术，我国同样居世界前列，有望延续领先优势。目前，政策上的监管尚处于真空期，为下游应用的进一步探索开放了一定的自主性。当前国内相关企业主要集中在试剂盒开发和 CRO 形式的技术服务上，以 CAR-T 为代表的基因治疗技术临床探索初步展开。
- **行业前景广阔，但相关公司培育时间相对漫长。**A 相关上市公司处于产业培育的早期阶段，发展前景有一定的不确定性，但也有产业方向的先行者。从目市场布局、先发优势和技术路径等角度考虑，上市公司受益标的包括：① 劲嘉股份：与基因编辑领军人物黄军就合作，探索地中海贫血疾病基因修复；② 东富龙：子公司伯豪生物提供利用基因编辑工具 CRISPR 技术的研究服务；③ 银河生物：参股公司南京生物拥有先进的基因编辑模式动物技术。
- **风险提示：**监管政策风险；临床研究的不确定性；技术不规范使用带来的伦理风险。

### 相关报告

医药服务业:《时代浪潮,势不可挡》	2016.01.04
医药服务业:《时代浪潮,势不可挡》	2016.01.03
制药:《新环保趋势,新价格周期》	2015.12.23
医药:《政策推动,加速布局》	2015.12.20
制药:《前年今日,风云再起》	2015.12.16

www.jztzw.net

## 目 录

1. 神奇“基因剪刀”，掀起基因工程新高潮.....	3
1.1. 技术持续进步，源代码修改普及在望.....	3
1.2. 应用前景广阔，开辟临床治疗新路径.....	6
2. 商业化应用全面展开，资本助力产业前行.....	8
2.1. 商用化进程一日千里，千亿美元市场方兴未艾.....	8
2.2. 产业链分化初具雏形，基因治疗开发风起云涌.....	9
2.3. 粮草未动，资本先行.....	11
3. 专利与伦理，不可忽视的制肘藩篱.....	11
3.1. 专利之争：谁将成为基因编辑领域的“高通”？.....	11
3.2. 伦理之辩：科学家可否拥有“上帝之手”？.....	12
4. 中国迎风起舞，把握历史发展机遇.....	13
4.1. 回顾历史，基因治疗领域领跑世界 10 年.....	13
4.2. 立足当下，延续领先优势，迎接发展机遇.....	14
5. 相关上市公司.....	15
6. 风险提示.....	16
6.1. 监管政策风险.....	16
6.2. 临床研究的不确定性风险.....	16
6.3. 技术不规范使用带来的伦理问题风险。.....	16

中国价值投资网 最多、最好用研究报告服务商  
www.jztzw.net

## 1. 神奇“基因剪刀”，掀起基因工程新高潮

www.jztzw.net

中国价值投资网

现代分子生物学和基因工程研究的本质之一，就是致力于以人为之力对抗或加快物竞天择的被动选择。然而传统的基因工程技术往往转化效率低下，限制条件众多，并且造价昂贵，大多沦为了仅供瞻仰的科学艺术品。

近几年，随着基因编辑技术的逐渐普及，尤其是简便、廉价的第三代技术CRISPR/Cas9的出现，掀起了基因工程领域的新高潮。改写基因密码的能力形同拥有“上帝之手”，在技术的推动下，人类有望走向一个生命“自由定制”、挣脱生老病死的绮丽未来。

2015年，CRISPR/Cas9基因编辑技术被《科学》杂志评为年度十大科技突破之首，这是该技术继2013年之后的再一次入选。我国科学家黄军就的研究团队使用CRISPR技术首次实现成功修改人类胚胎DNA，展现了基因编辑技术彻底修正遗传缺陷的潜力。随后，英国用基因编辑方法改造的细胞治疗技术治愈了白血病。神奇的“基因剪刀”锋芒毕露，作为革命性的技术创新，掀起了学术界、产业界和资本界的巨大浪潮。

### 1.1. 技术持续进步，源代码修改普及在望

基因编辑技术是一种可以在基因组水平上对DNA序列进行改造，从而改变遗传性状的操作技术。其应用和普及使得基因水平的遗传缺陷修复，以及彻底治愈白血病、艾滋病等其他恶性疾病成为了可能

基因编辑历经多年发展，操作简便性、通用性不断提升，使用成本持续下降，先后出现了几代技术路径，主要包括ZFN，TALEN，以及CRISPR/Cas9技术。尤其是第三代CRISPR/Cas9系统，因其廉价、简便、通用性强的特性，及可以修改生殖细胞的强大功能，得到了科研领域的大规模应用，并在临床应用上展现了巨大前景。

表1. 三代基因组编辑技术的比较

基因编辑技术	DNA 特异性识别区域	核酸内切酶	优点	缺点
ZFN	锌指蛋白 ZF	<i>Fok I</i>	效率能达到 20%，比被动同源重组有显著提升；可以做到针对特定序列设计 ZFN 实现靶基因的修饰	ZFN 的设计和构建筛选效率低；对于 DNA 序列识别特异性差；使用成本高
TALEN	TALE 效应因子	<i>Fok I</i>	修饰的效率可达 10-40%；设计、构建筛选比 ZFN 简单	TALEN 分子量较大，操作难度较高
CRISPR/Cas9	向导 RNA	Cas	是细菌天然存在的 RNA 干扰系统，非人工核酸酶技术；仅需构建与靶序列互补的短 RNA，简单、廉价、剪切效率高；对靶位点序列的要求最低，适用性好；适用于多基因、高通量的操作；能够对生殖细胞进行改造	与靶向序列仅需单链 RNA 十余个碱基的匹配，可能降低 CRISPR/Cas9 系统切割的特异性，导致脱靶效应

数据来源：MIT Technology Review, 国泰君安证券研究

### • ZFN (zinc finger nucleases, 锌指核酸酶) 技术

ZFN 使用人工合成酶，包含锌指蛋白 ZF 和 *Fok I* 核酸内切酶两个结构域，分别负责识别 DNA 特异性序列的和在特定位置将 DNA 双链切开。其作为第一代基因组编辑工具，相比传统被动同源重组技术有了质的提升，但设计和构建筛选效率较低，对 DNA 的识别特异性较差，容易造成脱靶而导致细胞毒性。2005 年以后，ZFN 得到广泛应用，不仅在果蝇、大、小鼠、拟南芥等模式生物中得到了应用，也成功实现了人类细胞的靶基因敲除或定点修饰。

- **TALEN (transcription activator-like effector nucleases, 类转录激活因子效应物核酸酶)**

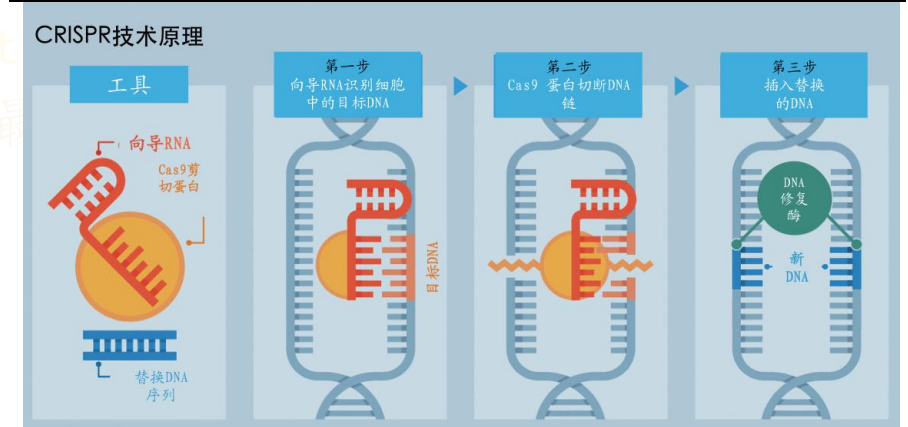
TALEN 技术采用黄单胞菌中发现的类转录激活因子效应物(TALE 效应因子)替换 ZFN 技术中的锌指蛋白 ZF，与 Fok I 连接形成的核酸酶。TALE 负责识别 DNA 特异性序列，Fok I 二聚体负责在特定位置将 DNA 双链切开。TALEN 技术可设计性更强，细胞毒性更低，比 ZFN 应用潜力更广阔。但是由于 TALEN 分子较大，其模块组装过程繁琐，操作难度高。继 2010 年首次实现利用人工构建的 TALEN 技术对目标 DNA 进行切割，该技术开始广泛应用在模式动物和人类基因组的定点编辑和插入上。

- **CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9, 成簇规律间隔短回文重复 Cas9 蛋白) 技术**

CRISPR/Cas9 是一类天然分布于细菌和古细菌基因组中，用以对抗病毒的细菌免疫系统，由 CRISPR (成簇规律间隔短回文重复) 结构以及位于其附近的双链 DNA 核酸内切酶——Cas 组成。简单来说，入侵的外源噬菌体基因片段能够被 Cas 酶剪切并记录在细菌的 CRISPR 中，随后被加工成“向导 RNA”，“向导 RNA”以互补的方式特异性结合对应的噬菌体 DNA 片段，进而诱导 Cas 将其结合的外源噬菌体基因剪切，实现免疫功能。

利用这种 Cas 结合“向导 RNA”即可执行特异性切割 DNA 的特性，为基因组定点编辑技术开辟了全新途径。通过设计不同的向导 RNA 序列使得基因定点敲除、插入变得简单、高效、特异性更强，能够应用于高通量、多基因操作试验中，同时能够编辑生殖细胞。然而，脱靶效应一直是 CRISPR 技术面临的重大技术问题之一，2015 年 11 月 30 日，麻省理工-哈佛医学院 Broad 研究所的 CRISPR 先驱之一张锋在《科学》杂志上发表最新研究成果，通过创建 3 个增强型 Cas9 酶大大降低了 CRISPR/Cas9 系统的脱靶效应，有效改善了这一技术的最大局限性之一，展现了该技术进一步拓展应用范围的无限潜力。

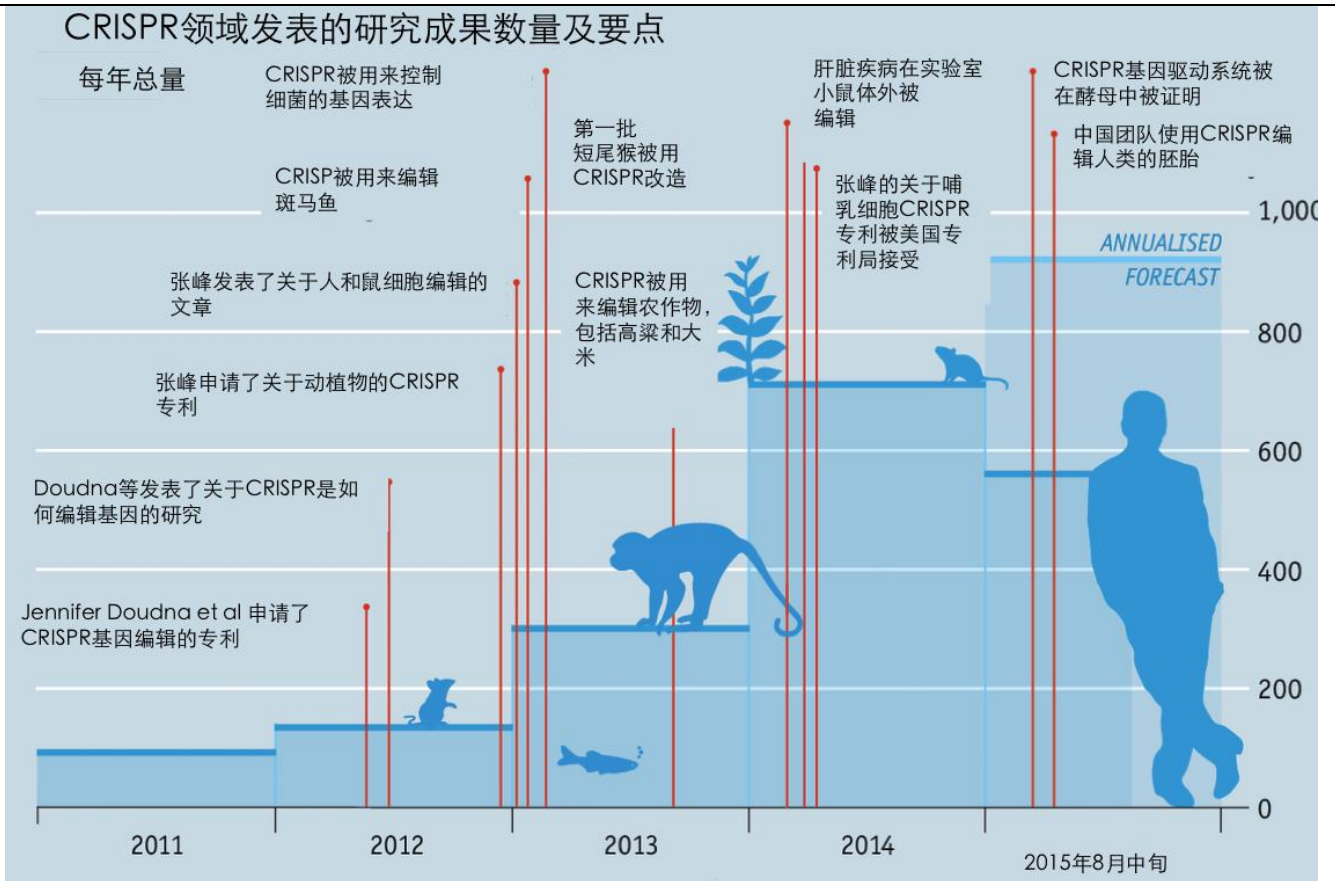
图1. CRISPR / CAS9基因编辑技术原理



数据来源：《经济学人》，国泰君安证券研究

不同于 ZFN 和 TALEN 两种技术，CRISPR/Cas9 是天然存在的核酸酶技术，且 CRISPR/Cas9 的构建仅需设计与靶序列互补的短链 RNA 即可，过程相对 TALEN 更为简单和廉价，操作效率和简便性大大提高。

图2. CRISPR / CAS9技术研究大事记



数据来源：《经济学人》，国泰君安证券研究

过去的基因工程技术往往具有物种局限性，通用性差，CRISPR 基因编辑技术则可以在此前不能被编辑的组织 and 物种上，自问世以来便以星火燎原之势席卷了整个科研领域，不仅实现了模式生物上的“定制化”以及基因缺陷修复，而且能够精确指导干细胞分化，有利于开发移植器官和再生疗法；更重要的是，过往基因工程技术仅实现了对体细胞的修

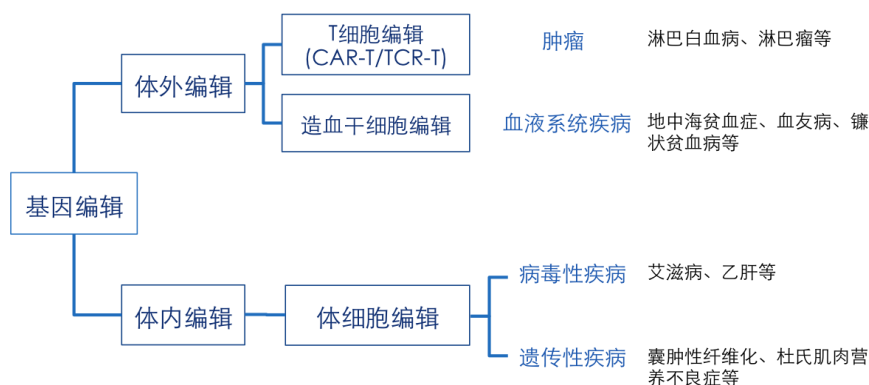
改，如血液细胞、视网膜细胞或者是胰腺细胞；而 CRISPR 使得人为编辑特种细胞（包括人类生殖细胞，受精卵或者是胚胎）成为可能，这意味着被修改的基因将可被遗传继承，彻底纠正遗传缺陷。我国科学家黄军就使用 CRISPR 技术首次成功实现修改人类胚胎 DNA，其本人入选《自然》杂志 2015 年度十大人物。

## 1.2. 应用前景广阔，开辟临床治疗新路径

基因编辑技术在农业种植业和养殖业、以及医学上基因治疗领域展现了巨大应用前景，尤其借助 CRISPR 技术，在传染性疾病、遗传病、罕见病、肿瘤以及器官移植等领域开辟了全新的路径。

基因编辑的临床应用分为体外编辑和体内编辑，体外编辑主要用于对 T 细胞（即 CAR-T 和 TCR-T）或干细胞进行修改，用以肿瘤和血液系统疾病的治疗；体内编辑是将携带 CRISPR / Cas9 的病毒载体注射入体内，对体细胞直接编辑，以对抗艾滋病、乙肝等病毒性疾病，或修复一些无临床有效治疗手段的遗传病。目前 CAR-T 细胞治疗液体瘤即将开始临床 III 期试验，进展最快的基因编辑抗艾滋病药物已推进至临床 II 期。

图3. 基因编辑临床应用



数据来源：国泰君安证券研究

目前有 6000 多种疾病被确认与基因组异常相关，包括常见单基因疾病镰刀贫血症、血友病等，以及其他罕见病，例如黏多糖贮积症 III 型，每 70000 人才会发现 1 例。这些疾病在临床上往往缺少有效治疗方法，基因编辑技术的崛起为饱受痛苦的患者和家庭燃起新的治疗希望。

此外，CRISPR 技术修改人类胚胎基因组的成功，尽管技术上还有不成熟之处，但昭示着未来不仅可以通过干预手段修正遗传缺陷，甚至可以随心所欲地通过修改人类基因组信息来控制表达性状，基因编码上实现定制化也将成为可能。

**表2. CRISPR技术应用前景及进展**

农业			
种植业	植物育种	<ul style="list-style-type: none"> <li>美国杜邦公司获得CRISPR技术开发商Caribou Biosciences的知识产权使用权，用于农作物、农业生物科技领域的开发</li> <li>美国著名转基因农业公司孟山都已经开始尝试使用CRISPR技术培育具有特定性状的植物</li> </ul>	
养殖业	改良家畜，提高其营养成分	譬如将肌肉生长抑制素（MSTN）基因沉默或敲除，以获得骨骼肌纤维的数目和瘦肉率更高的家畜，成为一种新的育种思路。 我国已成功培育ZFN和TALEN介导的针对MSTN的基因组编辑猪和CRISPR技术编辑的MSTN基因敲除狗。	
器官移植			
	人体器官供给小猪	通过修改或敲除免疫排斥或引发血液凝固的相关受体基因，减少排异反应，促进未来将猪的器官用于等待器官捐赠的病人	
基因治疗		原理	进展
体外编辑	肿瘤	通过基因编辑技术，对患者的免疫效应细胞T细胞进行体外改造，成为嵌合抗原受体T细胞（即CART），能够特异性识别和杀伤携带表面抗原的肿瘤细胞	诺华的 CART 产品在治疗复发和难治急性淋巴细胞白血病临床 II 期试验中效果惊人，完全缓解（肿瘤消失）率达到 92%；Juno 公司即将开展的急性淋巴细胞性白血病和 B 非霍奇金 B 细胞淋巴瘤适应症的临床 III 期实验
	血液系统疾病	地中海贫血、血友病、镰状贫血病等	应用ZFN技术开发的B型血友病治疗产品处于I期临床试验阶段；基于ZFN，TALLEN 和 CRISPR 技术的镰刀贫血病基因编辑已成功完成细胞水平实验；其他血液系统疾病治疗产品处于临床前研发阶段
体内编辑	传染性疾病	艾滋病、乙肝	CRISPR / Cas 系统可对病毒基因组的保守序列进行特异性且有效的切割，从而破坏慢性感染和新感染细胞株中的 HIV（艾滋病毒）/ HBV（乙肝病毒）复制。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ZFN 技术的抗艾滋药物已处于临床 II 期，CRISPR 技术在细胞水平试验成功</li> <li>麻省理工的研究人员利用 CRISPR/Cas9 系统，完成了对受到感染的哺乳动物和人类肝细胞基因编辑，从中删除了乙肝病毒 DNA</li> <li>ZFN和TALLEN技术已成功应用到修改人类气道细胞基因，而CRISPR技术实现了在人肠道干细胞分化的类器官中进行基因编辑。</li> </ul>
	遗传性疾病	囊肿性纤维化、杜氏肌肉营养不良症等	直接肌肉注射或静脉注射的方法将携带 CRISPR 系统的病毒倒入细胞内，修改气道细胞 / 肌肉细胞等其他受影响细胞的基因组 <ul style="list-style-type: none"> <li>研究人员使用CRISPR基因编辑技术，成功在小鼠身上实现了杜氏肌营养不良症的治疗，使之恢复一定程度的肌肉功能，这是首次成功用基因编辑技术给活体哺乳动物治疗遗传病。</li> </ul>

数据来源：MIT Technology Review，国泰君安证券研究

细胞治疗领域是基因编辑技术目前阶段的最重要应用，根据市场调查公司MARKETS AND MARKETS的报告，2014年全球基因编辑市场最大的应用领域就集中在细胞治疗。国际上的免疫细胞治疗先锋企业诺华、Juno等纷纷全面牵手基因治疗公司，合作开展技术研发。

**表3. 2014年-2015年细胞治疗公司涉及基因编辑技术的交易**

公司	日期	基因编辑技术	合作方
Collectis	2014年2月	Tellen	施维雅
Collectis	2014年6月	Tellen	辉瑞
Pregenen	2014年6月	巨核酶技术	Bluebird
Intellia Therapeutics	2015年1月	CRISPR	诺华
Broad 研究所	2015年1月	CRISPR	阿斯利康
Crispr Therapeutics	2015年4月	CRISPR	Celgene&GSK
Editas Medicine	2015年5月	CRISPR	JUNO
Bluebird	2015年6月	巨核酶技术	Kite

数据来源：BCG，国泰君安证券研究

## 2. 商业化应用全面展开，资本助力产业前行

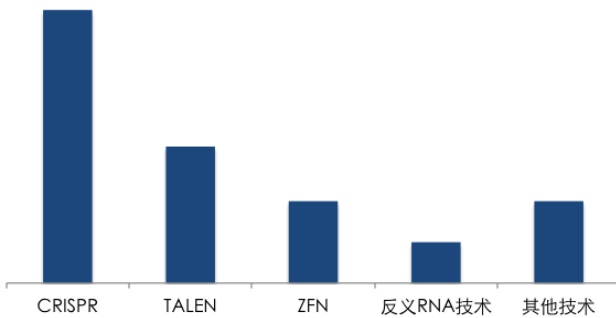
www.jztzw.net

中国价值投资网

### 2.1. 商用化进程一日千里，千亿美元市场方兴未艾

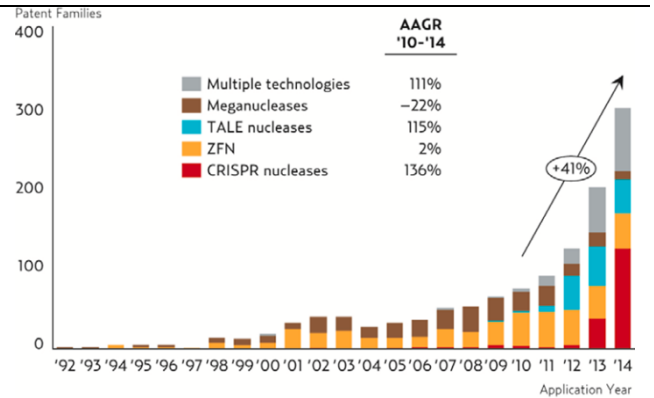
咨询公司 BCG 的市场调查报告显示，过去五年生物科技领域在基因编辑技术平台上开发的专利技术呈现井喷式增长，2010-2014 年复合增长率高达 41%。从技术路径上来看，以 CRISPR 技术发展最为迅速，TALEN 和 ZFN 技术紧随其后。

图4. 基因编辑全球市场不同技术路径份额对比



数据来源：MARKETSANDMARKETS，国泰君安证券研究

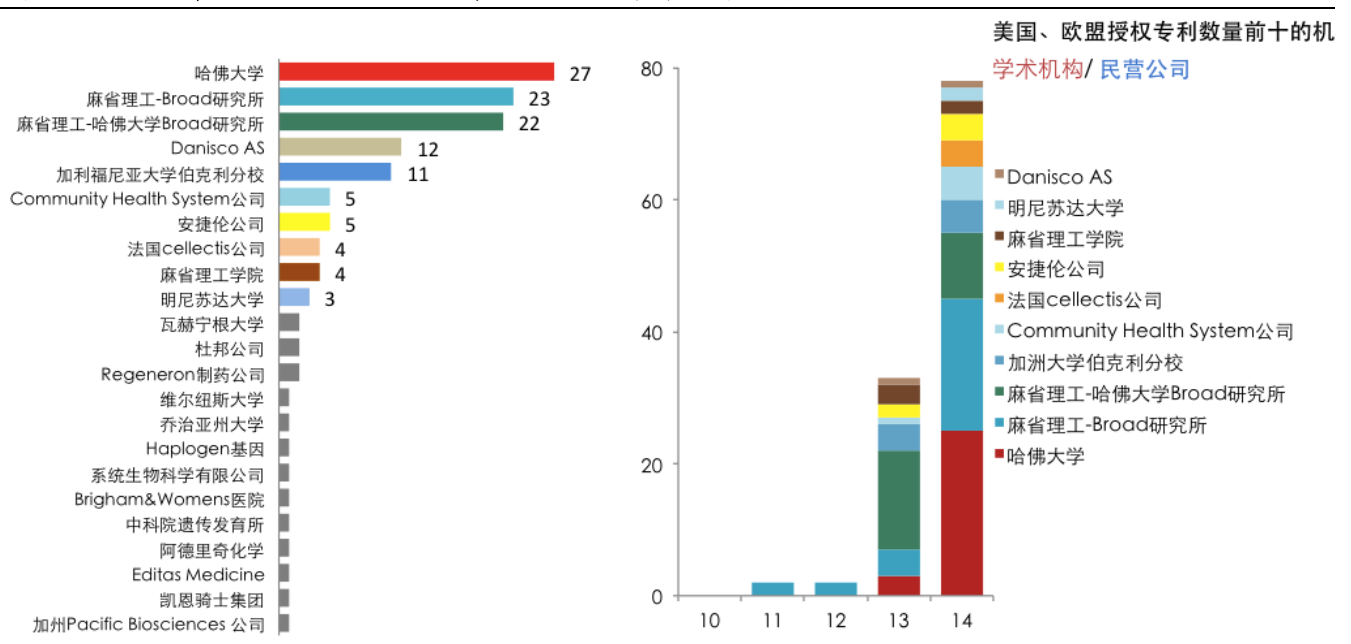
图5. 2010-2014年基因编辑技术专利迅速增长



数据来源：BCG，国泰君安证券研究

仅 2014 年美国 and 欧盟授权的基于 CRISPR 技术平台的专利技术多达 80 项，专利主体既包括科研机构也包括企业，说明该技术已经从学术研究领域向商业化应用迅速转化，并得到快速推广。

图6. 2010-2015年获美国及欧盟授权关于CRISPR技术专利的机构



数据来源：BCG，国泰君安证券研究

中国价值投资网 最多、最好用研究报告服务商

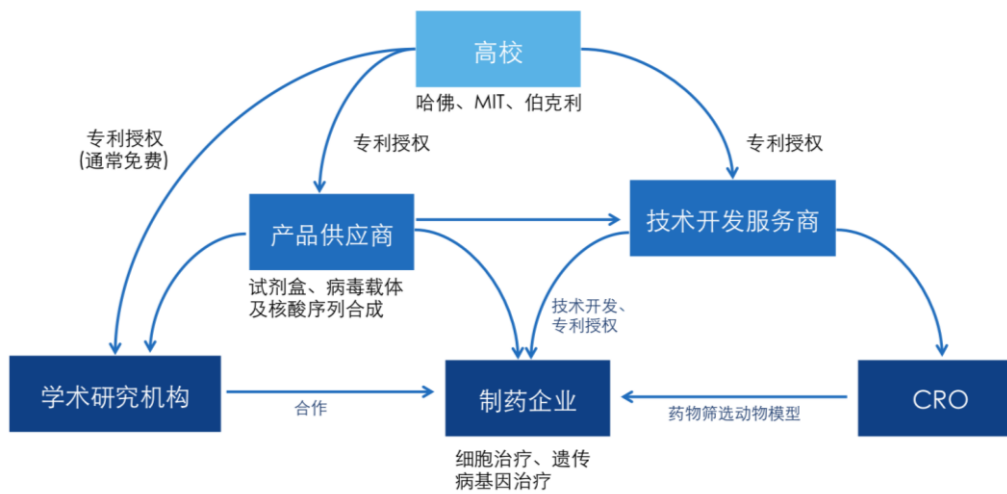
根据市场调查公司 MARKETS AND MARKETS 预测，2014 年全球基因编辑市场规模为 18.45 亿美元。由于目前基因编辑技术的下游应用尚处于临床

试验或临床前研发阶段，产值规模受限，我们预计，随技术进一步成熟，应用范围进一步拓宽，基因治疗药物层出不穷，参考全球肿瘤靶向药物销售规模，未来全球基因编辑终端市场规模有望达到上千亿美元。

## 2.2. 产业链分化初具雏形，基因治疗开发风起云涌

目前，基因编辑技术的商业化应用在主要包括科研和制药两大领域，上游包括作为高校以及产品和服务类供应商，分别提供专利授权，试剂开发及核酸序列设计合成，基因编辑应用技术开发及转化，主要终端用户包括生物技术和制药公司、学术研究机构以及合同研发机构（CRO）。

图7. 全球基因编辑产业环节



数据来源：国泰君安证券研究

提供试剂开发及核酸序列设计合成的产品类供应商仍然集中在几大实验室耗材专业供应商，包括 New England Biolabs, Sigma-Aldrich, Thermo Fisher, 以及 GenScript, Integrated DNA Technologies, Horizon Discovery, Transposagen Biopharmaceuticals 等公司；而技术开发类的著名基因编辑公司包括 Caribou Bioscience、Crispr Therapeutics、Editas Medicine、Intellia Therapeutics, Collectis, Sangamo 和 Precision Biosciences, 主要商业模式是与大药企合作开发或独立开发再进行授权转化，前三家公司分别由 CRISPR 三大先驱人物 Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier 和张锋建立。

目前，国内相关企业主要集中在试剂盒开发和 CRO 形式的技术服务商（主要是用于药物研发的模式动物筛选模型构建），基因治疗的临床前探索初步展开。

**表4. 国际主要基因公司涉及技术领域及合作情况**

公司	成立	核心创始人	技术领域	与药企合作情况
<b>Caribou Bioscience</b>	2011年	Jennifer Doudna	专注于 CRISPR 技术开发和优化, 服务范围包括药物筛选细胞工程、农业生物科技、生物制药领域以及 CRISPR 试剂和酶等开发等	诺华获得了使用 Caribou Biosciences CRISPR 平台的非独家授权, 并同意资助公司一年的研究项目。
<b>Crispr Therapeutics</b>	2013年	Emmanuelle Charpentier	专注与开发基于 CRISPR/Cas9 的体细胞基因治疗技术, 包括 β-地中海贫血、镰状贫血病、免疫系统缺陷和肿瘤的体外基因治疗技术; 以及先天性肺部、干部和眼部疾病的体内基因治疗。	<ul style="list-style-type: none"> <li>福泰制药 (Vertex) 与 CRISPR Therapeutics 合作开发基于基因靶点明确的 CRISPR-Cas9 药物, 主要包括囊肿性肺纤维化和镰刀型贫血症的药物。Vertex 将支付 7500 万预付款和 3000 万投资, 加上后续里程碑金最终支付金额将达 26 亿美元。</li> <li>拜耳与 CRISPR Therapeutics 宣布成立合资企业, 专注于开发和商业化血液疾病、失明和先天性心脏病新疗法。拜耳将在未来五年内总共为合资企业支付 3 亿欧元的研究费用, 另外将以 3500 万欧元收购 CRISPR Therapeutics 少数股权。</li> </ul>
<b>Editas Medicine</b>	2013年	张锋和 Jennifer Doudna(后离开)	专门从事于 CRISPR/Cas9 和 TALEN 基因编辑技术应用开发。创始人张锋和 Broad 研究所获得了除细菌外的任何生物使用 CRISPR 的专利。该公司计划于 2017 年开启 CRISPR 治疗眼疾“雷伯氏先天性黑内障”的研究。	Juno 已与 Editas Medicine 达成协议, 利用 Editas 的 CRISPR 技术, 共同开发癌症免疫疗法 CAR-T 和 TCR。Juno 支付 2500 万美元的预付款以及 2200 万美元的研究投资。后续还将对 3 个合作项目各支付 2.3 亿美元的里程碑金; 总计 7.37 亿美元。
<b>Intellia Therapeutics</b>	2014年	Jennifer Doudna 授权	主要致力于 CRISPR/Cas9 技术在治疗领域的发展, 包括白血病、癌症等。	诺华与 Intellia Therapeutics 将合作开发用于 CAR-T 和造血干细胞的等细胞疗法。诺华向 Intellia 支付了预付款, 并且为未来 5 年的合作提供了技术支持和研发费用。Intellia 后续还有望获得里程碑金和专利使用费。
<b>Collectis</b>	1999年	André Choulika	专注于基因编辑技术和肿瘤 CAR-T 细胞疗法。公司具有 T 细胞改造过程使用的 TALEN 技术专利、同源重组技术专利和来源化模型制备专利, 并获得了“使用 CRISPR/Cas 系统改造植物基因组专利”在世界范围的授权, 用以优质作物开发技术平台。	<ul style="list-style-type: none"> <li>2014 年, 辉瑞与 Collectis 达成协议合作开发 CAR-T 免疫细胞疗法, 辉瑞将支付 8000 万美元的预付款, 以及辉瑞所选择靶标及双方合作的 4 个靶标的研发资金。Collectis 还将有资格获得辉瑞每个 CAR-T 产品 1.85 亿美元的里程碑款, 以及特许权使用费。此外, 辉瑞还将以每股 9.25 欧元通过买进新发行流通股购买 Collectis 公司 10% 股份。</li> <li>2015 年, 辉瑞获得 Collectis 产品美国地区的销售权, 施维雅负责全球其他地区的销售, 后者将支付 3820 万美元的预付款, 并且 Collectis 可能获得超过 3 亿美元的阶段性付款、研发资金和特许销售金。</li> </ul>
<b>Sangamo Biosciences</b>	1995年	Edward Lanphier	ZFN 技术巨头, 专注于遗传性和感染性疾病的治疗药物开发。公司开发的两款抗艾滋病药物 (SB-728-T 和 SB-728-HSPC) 分别处于临床 II 期和临床 I 期, B 型血友病治疗产品正处于 I 期临床试验。另有粘多糖病、A 型血友病、β-地中海贫血、镰状贫血病、溶酶体贮积症等单基因遗传病治疗产品处于临床前研发阶段。	
<b>Precision Biosciences</b>	2006年	Matthew Kane	拥有自主研发的基因编辑 Arcus 技术, 相比 CRISPR 和 TALEN 靶向性更好, 能够精确定点编辑目标基因。Arcus 技术将在遗传病基因治疗领域展现巨大潜力。	

数据来源: 公司官网、国泰君安证券研究

## 2.3. 粮草未动，资本先行

基因治疗公司作为高回报的初创型科技企业，同样获得了金融资本的青睐。2013 年以来，5 家基因治疗公司在 A/B 轮融资中，总计获得 3.74 亿美元的风险投资，其中 Editas Medicine 两轮融资额达到 1.63 亿美元，Crispr Therapeutics 和 Intellia Therapeutics 融资额分别为 8900 万美元和 8500 万美元，其中不乏富达、盖茨基金、谷歌风投等著名投资机构，反映了相关公司在资本市场的炙手可热程度。近日，Editas 已披露招股书，即将开启 IPO，计划募集 1 亿美金。

表5. 2014-2015 年国外基因治疗公司融资情况

公司	成立时间	关键创始人	A 轮融资	B 轮融资	合计
Caribou Bioscience	2011 年	Jennifer Doudna	1100 万美元	/	1100 万美元
Crispr Therapeutics	2013 年	Emmanuelle Charpentier	2500 万美元	6400 万美元	8900 万美元
Editas Medicine	2013 年	张锋和 Jennifer Doudna	4300 万美元	1.2 亿美元	1.63 亿美元
Intellia Therapeutics	2014 年	Jennifer Doudna 授权	1500 万美元	7000 万美元	8500 万美元
Precision Biosciences	2006 年	Matthew Kane	2560 万美元	/	2560 万美元

数据来源：Xconomy，国泰君安证券研究

生物科技领域的创新往往由基础研究推动，需经历由学术领域向商业化转化的过程。由于科研成果的开源性，生物科技 know-how 的门槛相对较低，能够快速进行实践模仿，但后续研发的过程经常需要超出想象的资金和人力投入。这种行业特性为资本大展拳脚提供了用武之地，具备了产业与资本高度结合的先天属性，资本的大量投入将极大地推动产业的发展壮大。

## 3. 专利与伦理，不可忽视的制肘藩篱

### 3.1. 专利之争：谁将成为基因编辑领域的“高通”？

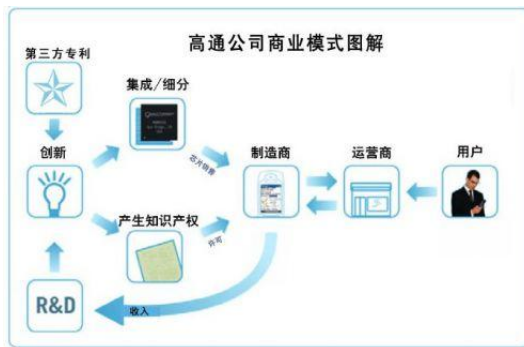
CRISPR 技术巨大的商业化应用前景引发了发明人之间的专利纷争。涉及的双方中，一方是加州伯克利大学的 Jennifer Doudna 教授及其合作者德国亥姆霍兹医学研究中心的 Emmanuelle Charpentier 教授，另一方是来自麻省理工的张锋。

Jennifer Doudna 和 Emmanuelle Charpentier 领导的合作团队最先在《科学》杂志上发表了利用 CRISPR-Cas9 进行基因组编辑的技术，他们申请的专利包含了该技术在多种细胞中应用，共计 155 项声明，其优先日期是 2012 年 5 月 25 号。而张锋团队也使用 CRISPR-Cas9 对真核生物上基因组进行了编辑，2014 年 4 月 15 日，张锋被批准了 CRISPR 在真核细胞或者任何有细胞核的物种中使用专利权，意味着他们拥有在除细菌外的任何生物中使用 CRISPR 的权力，其专利的优先日期是在 2012 年 12 月 12 号，晚于 Doudna 和 Charpentier 申请的专利中的优先日。目前双方各执一词，专利归属至今尚无定论。

专利权归属在产业发展链条中至关重要，因为在科技研发公司的商业模式中，专利授权费是攫取巨额利润的重要方式，尤其是垄断性科技企业，

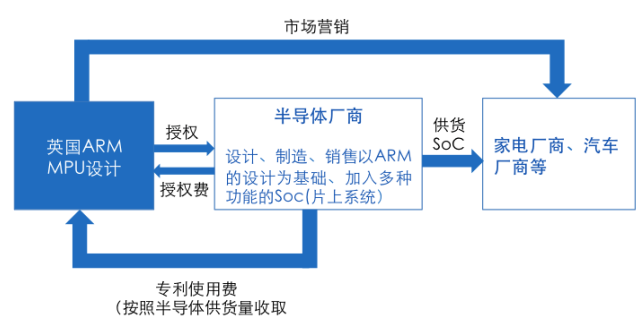
依靠一次性授权费以及终端销售额提取专利使用分成，成为产业链上利润沉淀的主要环节。同时，专利持有人通过广泛授权，推进下游公司和合作伙伴的技术开发，进而纳入到自身的技术平台体系中，不断加强自身的产业链地位，比较典型的企业有无线电通信技术研发公司高通，以及半导体行业微处理器研发公司英国 ARM 控股。CRISPR 作为一种底层技术，拥有相似之处，而悬而未决的专利问题将给下游企业对技术的开发使用带来了一定的不确定性。

图8. 高通公司的专利池商业模式



数据来源：独家网，国泰君安证券研究

图9. ARM的专利授权模式



数据来源：电子工程网，国泰君安证券研究

### 3.2. 伦理之辩：科学家可否拥有“上帝之手”？

中山大学黄军就教授利用 CRISPR 技术，成功修改了多个人类三原核受精卵（一个卵细胞和两个精子结合）中地中海贫血症相关的编码血红蛋白 beta 亚基的基因 HBB，这是第一次发表编辑人类胚胎基因组的研究。尽管研究人员采用的是不能发育成正常胚胎的三原核受精卵，尽力规避了伦理问题，仍然在国际范围内引起轩然大波。

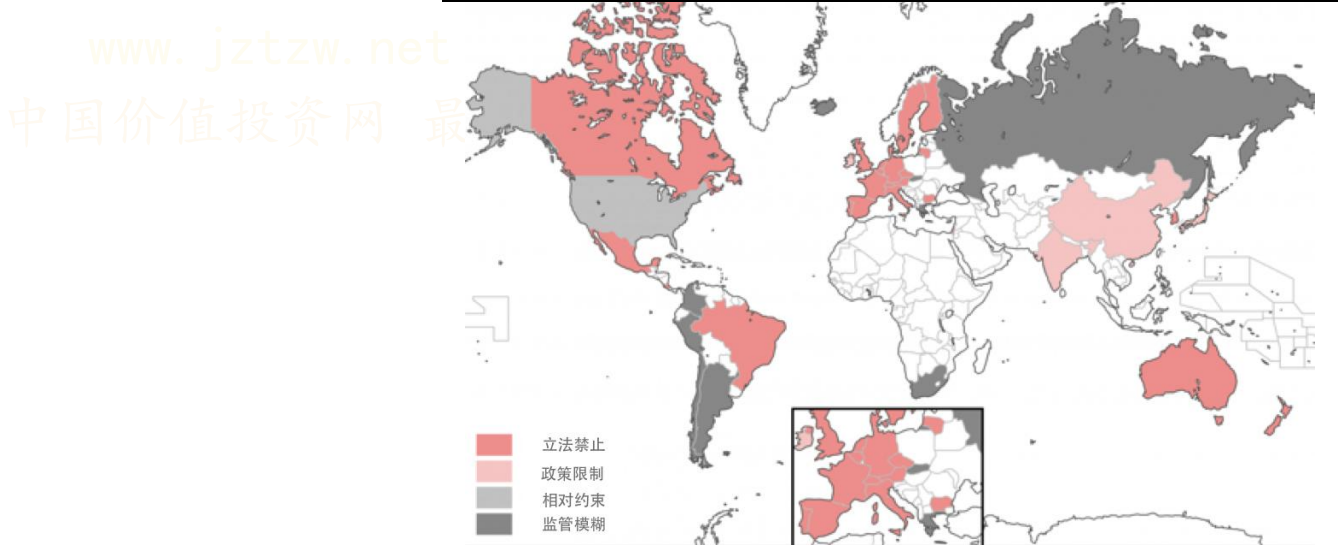
CRISPR 技术修改人类胚胎基因组的成功，意味着创造可遗传的基因修饰成为了可能，未来不仅可以用于修正遗传缺陷，而且可以随心所欲地通过修改基因组信息来控制表达性状，定制化婴儿有望诞生，并且遗传信息将代代相传。因此，伦理上反对者们认为，CRISPR 用于修改人类生殖细胞，不仅带来了不确定的副作用，更严重的是，基因的定制化将为形成新的社会不公平、歧视甚至冲突打开了一扇门。

国际上，各国在监管层面对于干预人类生殖细胞基因的问题态度不一。日本学者 Motoko Arabki 和 Tetsuya Ishii 于 2014 年发表的研究显示，全世界 39 个有相关政策法规的国家中，有 29 个国家通过立法明令禁止（加拿大和欧洲主要国家）；另有 4 个国家，包括中国、印度、爱尔兰和日本，通过指南和管理条例来管约束；其余国家例如俄罗斯等，政策的立场则相对模糊。目前国际主流国家对于生殖细胞干预极其谨慎，仅有少数国家留有余地。美国没有命令禁止，但是相关研究受到 FDA 和 NIH（美国国立卫生院）的严格约束，英国等国家允许使用 14 天以下的胚胎用于科学研究。

中国价值投资网 最多、最好用研究报告服务商

基因编辑时代的若想更进一步，进入生命体定制时代，打开更大的想象空间，仍需突破巨大的伦理鸿沟。

图10. 世界各国对于人类生殖细胞改造的监管政策情况



数据来源：Business Insider，国泰君安证券研究

2015年12月，备受瞩目的“人类基因编辑国际峰会”达成共识：基因编辑技术不应用于准备建立妊娠的人类胚胎，即反对“定制”婴儿，但并未禁止编辑胚胎或生殖细胞的基础研究，同时指出，随着科学研究和社会认识的发展，生殖细胞编辑的临床使用应当进行重新考量，为未来基因编辑技术的进一步应用拓展留下了余地。

表6. 2015年人类基因编辑国际峰会关于基因编辑临床应用的共识

应用领域	共识声明
基础和临床前研究	以下几方面需要更多的基础和临床前研究（在适当的法规、伦理准则和监督下）：(i) 编辑人类细胞基因序列的技术，(ii) 临床使用的好处与风险，(iii) 理解人类胚胎和生殖细胞的生物学机制。如果在研究过程中对早期人类胚胎或生殖细胞进行了基因编辑，那么编辑后的细胞不能用于建立妊娠。
临床使用—体细胞	体细胞的基因组不能传递给下一代。基因编辑的许多重要临床应用是针对体细胞的，比如校正镰状细胞病的致病基因或者提高免疫细胞靶标癌症的能力。我们需要理解这类基因编辑的效力和风险，例如基因编辑不准确带来的风险。体细胞基因编辑只影响接受治疗的个体，可以适用基因疗法的监管框架。
临床使用—生殖细胞	推进生殖细胞基因编辑的任何临床应用是“不负责任的”，除非安全和效率问题得到了解决，而且这种应用得到了广泛的社会共识。任何临床应用都应当在适当的监管下进行。目前基因编辑还没有达到临床应用的标准：安全问题还没有得到充分研究，基因编辑的效果还比较有限，而且许多国家已经禁止修改生殖细胞。不过随着科学研究和社会认识的发展，生殖细胞编辑的临床使用应当进行重新考量。

数据来源：测序中国，国泰君安证券研究

## 4. 中国迎风起舞，把握历史发展机遇

### 4.1. 回顾历史，基因治疗领域领跑世界10年

在基因治疗领域，我国近十多年来一直保持着世界领先优势。基因治疗兴起于1990s年代，使用重组病毒载体作为基因治疗手段的临床试验在世界范围内大规模开展，然而当时的试验中重组病毒载体往往不能在基因组正确位置插入，导致表达蛋白效率不高，或者插断某些基因导致癌症。2002年美国临床致死案例发生，世界绝大部分国家停止了基因治疗临床研究。

然而，我国的相关临床试验不仅继续推进并取得重大进展。2003年，SFDA批准了世界第一个基因治疗药物重组人p53腺病毒“今又生”上市，2004年相继批准了另一基因治疗药物融瘤型重组腺病毒H101“安科瑞”上市。而国外同类基因治疗药物安进公司的Imlygic融瘤病毒(T-VEC)于2015年才获得美国FDA批准。我们预计，基因编辑手段的进步，将再一次掀起我国基因治疗领域的研究热潮。

图11. 国际基因治疗领域大事记



数据来源：美国万霖科技，国泰君安证券研究

#### 4.2. 立足当下，延续领先优势，迎接发展机遇

目前，我国基因编辑领域的技术能力居于国际领先地位，监管政策处于真空期，有望延续基因治疗领域的领先优势。

**技术领先：**我国在CRISPR技术的应用层面处于国际领军地位。2015年4月，黄军就团队利用CRISPR/Cas9技术在人类胚胎中开展的关于地中海贫血症的研究，是世界上首例修改人类胚胎基因的尝试，具有里程碑意义。2015年10月中国科学院广州生物医药与健康研究院和南京大学-南京生物医药研究院、广州医药研究总院等合作，利用CRISPR/Cas9技术成功培育出两只肌肉生长抑制素(MSTN)基因敲除狗。不同于已经实现基因敲除的牛、羊、猪、猴等其他大型哺乳动物，狗的生殖生理较为特殊，基因敲除狗的培育难度大，此次中国科学家培育出的基因敲除狗为世界首例。

**监管真空：**目前，基因编辑技术在CFDA和卫计委的监管政策上均未得到明确定义，尚处于监管盲区。参考基因测序、免疫细胞治疗及干细胞治疗等其他前沿技术的发展历史，从技术萌芽到产业格局形成，期间存在相当长的监管空白期，华大基因、北科生物等龙头企业均是在此期间发展壮大，并奠定领先优势。我国医药监管政策制定进度往往滞后于医疗技术的发展速度，新政策出台前的窗口期，为企业探索基因编辑技术的下游应用开放了一定的自主性。

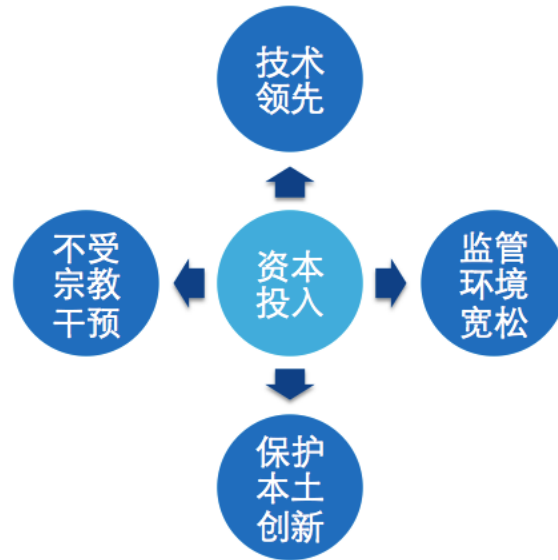
此外，专利和伦理是行业的两大制肘因素，而我国的专利保护制度尚未与国际接轨，极大地保护了本土研发机构自主创新的热情，同时生物科

技术创新领域相比西方国家受宗教干预的程度小，为新兴技术得以发展壮大提供了肥沃土壤。

www.jztzw.net

中国价值投资网

图12. 独特的社会条件构建行业发展基础



数据来源：国泰君安证券研究

目前，国内相关企业主要集中在试剂盒开发和模式动物筛选模型构建上，以 CAR-T 为代表的基因治疗技术临床探索初步展开。

我们预计，未来 3-5 年我国将迎来基因编辑领域的大发展时期，伴随着资本加大投入，涉足的学术研究机构 and 生物技术及制药企业将如雨后春笋般涌现。经历市场的大浪淘沙后，技术领先、布局前瞻的企业有望最终成长为基因编辑行业的皇冠明珠。

## 5. 相关上市公司

**劲嘉股份 (002191)** ——公司与中山大学黄军就副教授合作，目标建立基于 CRISPR/Cas9 技术的地中海贫血疾病基因修正的技术体系。黄军就发表了全球第一篇有关利用 CRISPR 技术修正人类胚胎的研究成果，本人入选《科学》杂志 2015 年十大人物。预计公司将继续深化与中山大学的合作，全面实施医疗健康转型战略。

**银河生物 (000806)** ——公司斥资 5 亿元投资南京生物，南京生物是南京大学模式动物研究所和南京生物医药研究院的产业化平台，在利用 CRISPR/Cas9 系统编辑敲除模式动物上具有领先的技术和经验。南京生物医药研究院曾成功培育技术难度较大的基因敲除狗，为世界首例。

中国价值投资网

**东富龙 (300171)** ——全资子公司东富龙医疗参股上海伯豪生物 34% 股权。伯豪生物是国内领先生物的 CRO 公司，提供基因组编辑工具 CRISPR/Cas9 技术服务，可以快速高效实现任意哺乳动物（尤其是人

类) 细胞系基因敲除服务。

澳洋科技(002172)——参股吉凯基因 2%股权, 吉凯基因是国内领先的科研服务提供商, 拥有完善的 CRISPR/Cas9 慢病毒系统和 TALEN 技术储备, 提供药物筛选模型用基因编辑大小鼠服务。

安科生物(300009)——参股博生吉生物科技 15%股权, 博生吉拥有 CAR-T 和 CAR-NK 技术平台, 实体肿瘤 CAR-T 临床试验有望推进。

姚记扑克(002605)——拟增资上海细胞治疗公司, 标的公司拥有免疫细胞治疗技术, 包括 CAR-T 在内的 6 项细胞治疗技术有望开展临床研究。

中源协和(600645)——公司出资设立英威福赛生物技术有限公司, 与欧美科学家和新技术企业合作, 拟开展新一代细胞治疗技术研发, 推广 CAR-T 等免疫修饰细胞治疗技术的临床应用。

## 6. 风险提示

### 6.1. 监管政策风险

国家尚未出台基因编辑的监管政策, 同时对于遗传修饰的干细胞临床研究尚未完全放开, 存在一定的监管政策的风险。

### 6.2. 临床研究的不确定性风险

基因编辑临床研究投入大, 时间周期长, 不确定因素多,

### 6.3. 技术不规范使用带来的伦理问题风险。

基因编辑技术的不规范使用和滥用, 尤其是在辅助生殖领域, 将带来巨大伦理问题和社会问题。

**本公司具有中国证监会核准的证券投资咨询业务资格**
**分析师声明**

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，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，本报告清晰准确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，特此声明。

**免责声明**

本报告仅供国泰君安证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司对该等信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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的价格、价值及投资收入可升可跌。过往表现不应作为日后的表现依据。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。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，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、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也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。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，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。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，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。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“国泰君安证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

若本公司以外的其他机构（以下简称“该机构”）发送本报告，则由该机构独自为此发送行为负责。通过此途径获得本报告的投资者应自行联系该机构以要求获悉更详细信息或进而交易本报告中提及的证券。本报告不构成本公司向该机构之客户提供的投资建议，本公司、本公司员工或者关联机构亦不为该机构之客户因使用本报告或报告所载内容引起的任何损失承担任何责任。

**评级说明**

	评级	说明
<b>1. 投资建议的比较标准</b> 投资评级分为股票评级和行业评级。以报告发布后的 12 个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后的 12 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期的沪深 300 指数涨跌幅为基准。	增持	相对沪深 300 指数涨幅 15%以上
	谨慎增持	相对沪深 300 指数涨幅介于 5%~15%之间
	中性	相对沪深 300 指数涨幅介于 -5%~5%
	减持	相对沪深 300 指数下跌 5%以上
<b>2. 投资建议的评级标准</b> 报告发布日后的 12 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期的沪深 300 指数的涨跌幅。	增持	明显强于沪深 300 指数
	中性	基本与沪深 300 指数持平
	减持	明显弱于沪深 300 指数

**国泰君安证券研究**

	上海	深圳	北京
地址	上海市浦东新区银城中路 168 号上海银行大厦 29 层	深圳市福田区益田路 6009 号新世界商务中心 34 层	北京市西城区金融大街 28 号盈泰中心 2 号楼 10 层
邮编	200120	518026	100140
电话	(021) 38676666	(0755) 23976888	(010) 59312799
E-mail:	gt.jaresearch@gt.jas.com		