

筑梦路上

蹀跃季



03

2023年10月 总第三十五期

本期看点

核心策划:

南京生物医药谷：“黑马”领跑、
“种子”蓄势，透视“药谷式”创新路径

江北动态:

“吸金”50亿！这里怎么做到的？

经纬行研:

万象更新草木馨
——表观遗传学前沿研究和产业化进展报告

明星企业:

“创”绘蓝图·“新”动江北
中吉智药
鑫升科技



全省首个分部揭牌 全球首款BCMA靶向CAR-T产品上市!

8月4日,江苏省药监局审评核查江北新区分部在新区南京生物医药谷揭牌,新区企业驯鹿生物自主研发的全球首款全人源靶向BCMA的CAR-T产品同步上市。



▶ 市委常委、江北新区党工委书记杨学鹏(图右)与省药监局党组书记、局长田丰为省药监局审评核查江北新区分部揭牌

全省首个分部,服务企业“到家”

揭牌现场,省药监局审评中心、审核查验中心,江北新区生命健康办三方签署省药监局审评核查江北新区分部备忘录。

江北新区与省药监局合力打造省药监局审评核查江北新区分部,将优先就近为新区省级药品审批监管和医药产业高质量发展提供技术支撑和服务支持,着力打造新区(自贸区)新医药与生命健康产业创新发展的区域服务特色。



江苏省药监局审评核查江北新区分部
备忘录签约仪式

签约人:省药监局审评中心、省药监局审核中心、生命健康办
见证人:江北新区生命健康办、江北新区生物医药谷管委会

专业服务赋能,新药上市“加速”



全球首个全人源靶向BCMA的CAR-T产品
(伊基奥仑赛注射液)上市发布
启动仪式

启动人:杨学鹏、田丰、吴伟、勇强、李华

专业服务赋能新药上市,在政府与企业的双向奔赴中,驯鹿生物便是典型代表之一。当天,驯鹿生物CAR-T新产品上市启动仪式同步举行。其自主研发的福可苏®,是全球第一款商业化全人源CAR-T产品,也是中国第一款自主研发并且全流程自主生产的CAR-T细胞疗法、国内首个获批的靶向BCMA CAR-T产品以及国内首款获批的治疗多发性骨髓瘤的细胞治疗产品,将为患者带来更多治愈希望。

踔跃奔赴,下一程!

创新之路,是勇毅者的“马拉松”,一路汗水,一路踔跃。

在“枕梦星河”中跋山涉水、在“诗和远方”里见证未来,探索生命奥秘的道路上,为何是药谷?时间终会作答,这里,凭借的是什么。

它,镌刻于每一座坐标。

——全球首创,应世生物ADC药物“全速奔跑”,风景这边正好;自主研发,世和基因五大创新产品获欧盟“准入护照”,中国原创向世界“问好”;精准放疗,中科超精“麒麟刀”全线上市,实现民族品牌新的突破。

它,浮现于每一幕场景。

——产能UP!普立蒙产业化基地奠基启航;就地“裂变”,诺因生物二期暨诺因医疗器械GMP厂房开工;双威生物新型血液病原体灭活产品车间正式开工……重大项目不断“攻城拔寨”。

它,映射于每一帧画面。

——融资路上,“药谷军团”崛起,榜单之上写满与这里共生共荣的名字;各大赛事,激烈角逐,药谷企业频频“拔得头筹”;贝时璋杰出贡献奖、省科学技术奖……科技创新答卷,不断新添荣誉。

它,活跃于每一个载体。

——生命科技岛上“搞研发”,那些守卫在科学装置旁夜以继日的研发者;树屋十六栋内“谋未来”,那些让技术转化为产品而不眠不休的创业者;产业区里“创新品”,那些精益求精突破行业极限的制造者!

这一季,不断制造惊喜。

近水楼台先得月。省药监局审评核查江北新区分部正式落地,专业服务赋能新药上市;生物医药产业知识产权运营中心启动建设,保护企业核心竞争力……

这一季,不断孕育希望。

驯鹿生物福可苏®首批处方落地,迈诺威抗产后抑郁新药完成首例临床受试者给药……药谷原创不断为患者带来福音。

“创新”为引、“突破”为力,“升级”为强!踩着它前进的脚步,循着它成长的秘诀,我们看到——药谷依然踔跃追赶着,奔赴下一程……



创新源地 INNOVATION

前沿项目

研发创新

走向国际

沙龙 & 前沿研讨 & 路演

01

10

16

20

核心策划 FEATURE

南京生物医药谷：“黑马”领跑、“种子”蓄势，透视“药谷式”创新路径

25

江北动态 JIANGBEI NEWS

“吸金”50亿！这里怎么做到的？

29

经纬行研 INDUSTRY

万象更新草木馨——表观遗传学前沿研究和产业化进展报告

33

明星企业 ENTERPRISE

“创”绘蓝图·“新”动江北

中吉智药

霆升科技

43

44

47

筑梦社区 DREAM COMMUNITY

50

创新源地

编者按：风吹麦浪黄，秋日好“丰”光！2023年第三季度，南京生物医药谷持续聚“链”成势。与企业“双向奔赴”下，一项项前沿成果收获在这个季节里，正加速从实验室“走向”生产线，这片盘踞在龙王山下的产业创新集群活力奔涌，以蓬勃之势向“新”崛起！

《前沿项目》

盘活存量资产！南京生物医药谷 REITs 荣获“金萃奖”

7月14日，由REITs行业联盟、通达金融、RCREIT（REITs研究中心）联合主办的第七届中国不动产证券化与REITs高峰论坛在沪召开。会上，南京生物医药谷作为发起机构发行的南京生物医药谷建设发展有限公司2023年度第一期资产支持票据（科创票据），有效盘活了存量资产，形成投融资良性循环，荣获年度“金萃奖”。





趣酶生物斩获近亿元 A 轮融资

7 月，园区企业趣酶生物完成近 1 亿元 A 轮融资。本轮融资由通德资本领投，京元通投资、厚实投资、康居创投、南岭创投、华垚股权共同出资，清介资本担任本次融资的独家财务顾问。本轮融资将助力趣酶生物天然食品添加剂绿色工厂的建设、新管线进一步开发和团队扩充。



朗博特完成近亿元 B 轮融资

7 月，园区企业朗博特完成近亿元 B 轮融资。本轮融资由拙朴投资、鹰盟资本共同投资，所融资金主要用于宠物创新药管线的继续研发、市场拓展等。



卡提医学携手德泰生物推动 CAR-T 产品开发

7 月，园区企业卡提医学、德泰生物达成战略合作关系。卡提医学将借助德泰生物 Single® 快速单抗发现平台在推动 CAR-T 产品快速更新的基础上，设计出更加高效低毒的专攻实体瘤的 CAR-T 产品。

“后浪”涌动！联笃生物落户药谷

7 月 10 日，“创赢江北·未来已来”江北新区第六届青年大学生创新创业大赛决赛暨颁奖仪式在 1934 文化产业园举行。经过激烈角逐，“联笃生物 - 聚焦液体活检技术，解决疾病诊断痛点”项目获一等奖，并现场签约落户园区，为药谷注入新青年力量。



江苏省科学技术奖，药谷 9 个！

7 月，江苏省政府公布 2022 年度江苏省科学技术奖励名单。江北新区共 18 家（次）企业入围，园区 9 项创新成果荣获这一全省科技领域最高奖项，占比新区入围数“半壁江山”。其中，一等奖 3 项，二等奖 4 项，三等奖 1 项，省企业技术创新奖 1 项。





药谷再添 1 家国家级专精特新“小巨人”

7 月 14 日，江苏省工信厅发布《关于江苏省第五批专精特新“小巨人”企业和第二批专精特新“小巨人”复核通过企业名单的公示》，园区企业双威生物成功入围。截至目前，园区累计培育国家级专精特新“小巨人”企业 9 家。

药捷安康携手中国药科大学开展校企人才共育

7 月 26 日，园区企业药捷安康与中国药科大学药学院共建硕士专业学位研究生实践基地正式签约揭牌。双方将进一步深化产教融合，探索校企合作和创新人才培养模式。



普济生物医学检验所正式获批

7 月，园区企业普济生物旗下医学检验所顺利通过验收，正式获得《医疗机构执业许可证》。这标志着普济生物旗下医学检验所已具备医学检测资质和医疗服务经营资质，可正式投入运营并开展相关医学检测服务。

科络思生物与奥瑞药业“朋友圈”内强强联合

7 月 25 日，园区企业科络思生物与奥瑞药业就一系列选定靶点，包括肿瘤相关靶点和肿瘤组织特异 E3 ligase，达成战略开发合作。双方将整合各自研发和技术平台等方面优势资源，针对选定靶点共同开发蛋白降解剂。



应世生物与启德医药达成技术授权

7 月 19 日，园区聚焦实体瘤突破性疗法开发的全球创新药研发公司应世生物宣布，与致力于颠覆性创新生物偶联技术研发的引领者启德医药达成一项合作协议。启德医药以非排他性许可方式授权应世生物使用其核心偶联技术，助力应世生物开发新一代定点偶联 ADC 药物。

驯鹿生物 BCMA CAR-T 福可苏® 首批处方落地

8 月，驯鹿生物全球首个全人源 BCMA CAR-T 细胞免疫治疗产品福可苏®（伊基奥仑赛注射液）在天津、北京、上海、浙江、广东、江苏、山东、黑龙江等十多个省市开出首批处方。这标志着中国第一款自主研发并且全流程自主生产的 CAR-T 产品和首款获批的治疗多发性骨髓瘤的细胞治疗产品福可苏®正式进入临床应用。



世和基因获评中国隐形独角兽

8月，2023年中国隐形独角兽500强榜单重磅发布。南京共14家企业入选，江北新区占3家。其中，江北新区南京生物医药谷园区企业世和基因以62亿估值上榜，在南京14家入选企业中估值最高。



“优秀诚信单位”！园区6家企业喜获省级殊荣

8月，江苏省医疗器械行业协会公布2021-2023年度江苏省医疗器械生产企业优秀诚信单位名单。江北新区共有9家企业入选，其中，新区南京生物医药谷园区南微医学、双威生物、美宁康诚、普澳医疗、康友医疗、浦光生物6家企业荣获这一省级殊荣。

世和基因邵阳获“全国归侨侨眷先进个人”荣誉称号

8月，第十一次全国归侨侨眷代表大会在北京召开。会上表彰了全国侨联系统先进组织和先进个人，并为获奖单位和个人颁奖。此次江北新区共有2位入选，其中，新区南京生物医药谷园区企业世和基因创始人、董事长、首席执行官邵阳获“全国归侨侨眷先进个人”表彰。



药捷安康与EA制药达成战略合作

9月11日，园区企业药捷安康与日本EA制药株式会社达成战略合作，双方将针对胃肠道系统和肝脏的炎症领域全新靶点开启创新药研发战略合作。根据协议，EA制药和药捷安康将共同投入研究资源开发临床候选化合物。



卡提医学与诺纳生物共同推进肿瘤新药研发

9月，园区企业卡提医学与诺纳生物达成战略合作，共同推进肿瘤治疗创新型生物疗法的研发。双方将开展长期的多方面研究合作，诺纳生物将为卡提医学提供全人源抗体序列，用以开发下一代CAR-T细胞药物。同时，双方会通过将CAR信号平台与抗体发现平台相结合，加速全人源CAR-T细胞药物研发进度。



产能 UP！普立蒙产业化基地奠基启航

9月16日，南京普立蒙医疗科技有限公司可吸收高值医疗器械系列产品产业化基地在江北新区南京生物医药谷奠基。该项目总投资约5亿元，占地面积24亩，建设生产基地约38000平方米，研发基地约5000平方米，集自主研发、生产加工、营销服务为一体。项目建成后，现有的高端医用耗材和可吸收高值医疗器械系列产品的年产值GDP可达5亿元以上。



集萃药康携手大橡科技，推进小鼠模型与类器官技术融合

9月16日，园区企业集萃药康与大橡科技达成战略合作。双方将共同推进小鼠模型与类器官的技术融合，为药物研发企业开发出更高效、更仿生的临床前评价模型。



世和基因入选长三角商业创新样本

9月，以“高自主创新、高质量发展、高水平开放”为主题的第五届长三角商业创新大会暨《2022长三角商业创新样本》发布会在上海召开。园区企业世和基因从300余家优质企业中脱颖而出，成为最终入选“长三角商业创新样本”的9家企业之一，体现了其在全球竞争性行业中前沿的自主创新能力。



药捷安康斩获省级科技创业大赛总决赛二等奖

9月，第十一届“创业江苏”科技创业大赛暨第十二届中国创新创业大赛江苏赛区总决赛落幕。园区企业药捷安康凭借全球首创小分子药物 tinengotinib (TT-00420) 的研究与开发项目，在江苏赛区生物医药行业赛上摘得桂冠，并一路过关斩将，在总决赛中凭借汇报总分排名全场第二，获成长企业组二等奖。



国赛银奖！科络思生物在中国青年创新创业大赛中脱颖而出

9月，在2023年中国青年创新创业交流营暨第十届“创青春”中国青年创新创业大赛中，园区企业科络思生物参赛项目《化学蛋白质组学技术加速药物发现》在成长组最终进入全国总决赛的12个项目中脱颖而出，荣获国赛亚军。

《研发创新》

精准放疗利器“麒麟刀”全线上市

8月，园区企业中科超精自主研发的“麒麟刀”医用直线加速器 KylinRay-MELAC 获批国家药监局颁发的医疗器械注册证。此次产品上市标志着中科超精“麒麟刀”肿瘤精准放射治疗系统五大系列产品全线上市，打破了高端放疗技术“卡脖子”局面，实现了民族自主高端放疗品牌新的突破。



双威生物便携式伤口治疗产品即将上市

7月，园区双威生物创新产品“便携式负压引流仪”顺利完成注册，其伤口治疗系列产品又添新成员。该产品是双威生物首款有源医疗器械，为临床治疗提供新技术。



融捷康 1 类新药 IL-4Ra 和 IL-5 双抗注射液完成首例受试者给药

7月4日，园区企业融捷康自主研发的重组抗人 IL-4Ra 和 IL-5 双抗注射液（RC1416 注射液）在中日友好医院完成首例受试者给药，标志着融捷康抗体药物开发进入临床研究阶段。



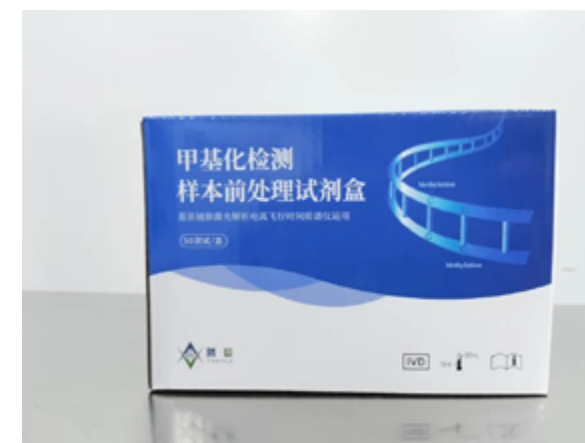
先声药业脑卒中新药上市申请获受理

7月，园区企业先声药业与宁丹新药合作开发的先必新®舌下片（依达拉奉右莰醇舌下片）新药上市申请（NDA）获国家药品监督管理局（NMPA）受理，用于改善急性缺血性脑卒中（AIS）所致的神经症状、日常活动能力和神经功能障碍。先必新®舌下片有望弥补脑卒中发病后第一时间给药和院外给药领域的空白，增加卒中患者从院内到院外全病程治疗的可及性。



国内首款！腾辰生物创新试剂盒正式获批

7月，园区企业腾辰生物自主研发的“甲基化检测样本前处理试剂盒”取得了第一类医疗器械备案凭证（苏宁械备 20230236）。该产品为国内首款一步核酸提取 & 甲基化处理的自研试剂盒，高效服务更全面的样本处理需求。





卡提医学启动全景激活 TCR-like CAR-T 临床研究

7月17日，园区企业卡提医学新管线 KT127——全景激活 TCR-like CAR-T，用于卵巢癌的临床试验项目在东南大学附属中大医院顺利启动。卡提医学创始人王恩秀博士及团队，东南大学附属中大医院副院长沈杨教授，妇产科丁波主任、血液科张孝平主任，科技处林昊老师及病理科、影像科、护理部等多名医护专家参加启动会。

药捷安康创新药 TT-00420 国内临床迎新进展并纳入突破性治疗品种

7月21日，园区企业药捷安康自主研发产品 tinengotinib (TT-00420) 获国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 批准开展关键注册性临床试验 (FIRST-CN08)，并纳入突破性治疗品种名单 (BTD)，用于治疗既往系统性化疗以及 FGFR 抑制剂治疗失败或复发的，不可切除的晚期或转移性胆管癌患者。



元迈细胞首个靶向实体肿瘤的产品临床正式启动



7月17日，园区企业元迈细胞在中国人民解放军东部战区总医院召开临床研究启动会，正式启动首个靶向实体肿瘤的嵌合抗原受体巨噬细胞 (CAR-M) 治疗产品研究者发起的临床研究 (IIT)，并进入受试者招募阶段。

江苏威凯尔 VC005 完成 II 期临床首例患者给药

7月23日，园区企业江苏威凯尔自主研发的二代选择性 JAK1 抑制剂 VC005 片完成中重度特应性皮炎 (AD) II 期临床首例患者给药。此外，VC005 片已启动强直性脊柱炎 (AS) II 期临床研究，相关工作正在顺利开展中。



艾美斐针对系统性红斑狼疮创新药中国临床获批



7月18日，园区企业艾美斐自主研发、拥有全球知识产权的 1 类小分子新药 IPG11406 治疗系统性红斑狼疮 (SLE) 的临床试验申请已经获得国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 批准，将积极开展针对 SLE 最常见并发症——狼疮性肾炎 (LN) 的临床研究。

国内首家 TRT 领域中美双报！晶核生物核药临床获新进展

7月24日，园区企业晶核生物自主开发拥有全球权益的治疗品种“镭 [177Lu]JH020002 注射液” (管线代号: JH02) 正式获得国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 默许开展临床研究。该产品已于 6 月 17 日获美国 FDA 默许开展临床。至此，晶核生物成为了国内首家在 TRT (靶向放射性核素疗法) 领域管线中美双报获批的企业。





国内首款！华盖制药盐酸丙卡特罗吸入溶液获批上市

7月，园区企业华盖制药研发产品盐酸丙卡特罗吸入溶液获批上市，批准文号为H20233837，为国内首款上市的同类产品。该雾化吸入溶液是一种以呼吸道和肺为靶器官的直接给药方法，为广大哮喘和慢性阻塞性肺病患者提供更加有效和安全的治疗方案。



应世生物全球首创 ADC 药物正“全速奔跑”

8月，园区企业应世生物正在开发的全球首创抗体偶联毒素（ADC）药物 OMTX705 获得国家药品监督管理局（NMPA）颁发的临床研究批件。



卡提医学实体瘤 CAR-T 产品获临床批件

9月26日，园区企业卡提医学细胞治疗产品（KT032 细胞注射液）的临床试验申请获国家药品监督管理局（NMPA）默示许可，适应症为间皮素阳性的晚期卵巢癌（受理号：CXSL2300444）。

“外在”与“内在”兼美！迈诺威多款新药“在路上”



01- 迈诺威治疗“光老化”新药 MI027 乳液获批临床

9月，园区企业迈诺威用于治疗“光老化”相关症状的新药 MI027 乳液 IND 申请获得 CDE 批准，这是该公司今年第3个获批开展临床试验的新药，也是目前国内首个获批开展该类适应症临床试验的新药。

02- 迈诺威治疗雄激素性秃发新药 MI131 外用溶液获批临床

9月，园区企业迈诺威抗雄激素性秃发新药 MI131 外用溶液的 IND 申请获得 CDE 批准。该产品已于4月获得美国 FDA 批准开展临床试验，这是其今年第二个在中美均获批开展临床试验的新药。

03- 迈诺威抗产后抑郁新药 MI078 完成首例临床受试者给药

9月，园区企业迈诺威抗产后抑郁新药 MI078 胶囊 I 期临床试验完成首例受试者给药，该项研究在中南大学湘雅三院开展。MI078 胶囊目前在研适应症为产后抑郁症，潜在适应证还包括重度抑郁（MDD）等。

《走向国际》

先声药业先诺欣® 研究登上权威期刊《柳叶刀》

7月，全球权威医学期刊《柳叶刀》子刊在线发表园区企业先声药业先诺欣®（先诺特韦片/利托那韦片组合包装）Ib期临床研究成果。研究显示，先诺特韦联用利托那韦时，显示出更好的治疗效果，受试者均耐受性良好，未发生严重不良事件，没有不良事件导致停药或研究中止。据悉，这是国产抗新冠病毒创新药首次登上《柳叶刀》杂志。



雅创医药携 NASH 治疗最新研究成果登上国际权威期刊

7月，园区企业雅创医药自主研发的下一代高效安全非胆汁酸结构 FXR 激动剂 HPG1860 的研究论文已发表在国际药物化学领域顶尖期刊《Journal of Medicinal Chemistry》。文章详细阐述了基于晶体结构先导化合物设计策略、构效关系以及通过高度选择性、靶向器官富集、高度成药性来解决奥贝胆酸临床中暴露的副作用。



针对多发性骨髓瘤！维立志博抗体产品中美双报获批

7月31日，园区企业维立志博自主研发、拥有全球知识产权的1类新药抗 GPRC5D/CD3 双特异性抗体 LBL-034 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的首次临床试验申请分别获得了国家药品监督管理局（NMPA）和美国食品药品监督管理局（FDA）的批准。目前，国内外尚无靶向 GPRC5D 的抗体产品获批上市。



应世生物 2 项临床结果入选欧洲肿瘤学会年会

7月31日，园区企业应世生物自主开发的全球首创小分子 FAK 抑制剂 IN10018 两项重要临床研究成果被 2023 年欧洲肿瘤学会年会（ESMO 2023）接收，在大会上以壁报形式展示这两项临床数据。



远大赛威信重组带状疱疹疫苗澳洲 I 期临床获批

8月，园区企业远大赛威信自主研发的1类重组带状疱疹疫苗获得澳大利亚人类研究伦理委员会批准，已在澳大利亚药品管理局完成临床试验备案，即将开展 I 期临床试验。





世和基因五大创新产品获欧盟“准入护照”

8月，园区企业世和基因自主研发的5款试剂盒，包括世和一号 - 实体肿瘤基因检测试剂盒、世和术宁 Ultra- 泛癌种 MRD 监测试剂盒、血默胜 - 血液系统肿瘤基因检测试剂盒、盼汝胜 - HRD（同源重组缺陷）检测试剂盒、世和鹰眼 - 泛癌种早筛试剂盒，已全部获得欧盟 CE 认证。

晶捷科技携创新 POCT 产品魅力绽放 Euroanalysis

9月，园区企业晶捷科技携创新成果亮相 Euroanalysis。晶捷科学顾问 Dr.Eric Bakker 受邀为本次会议大会主席之一，晶捷创始人秦玉博士与来自世界各地的科学家交流分享在电化学研究和应用领域的成果，展示晶捷自主研发的原料与电化学 POCT 产品。



徐诺药业与杨森联合完成艾贝司他美国 I 期临床试验

8月24日，园区企业徐诺药业宣布，其与跨国药企杨森公司合作完成艾贝司他联合伊布替尼二线治疗套细胞淋巴瘤 (MCL) 和弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的美国临床 I 期试验。结果显示，接受此组合疗法的 MCL 患者显示出优异的完全缓解率 (CR) 和显著提升的总缓解率 (ORR)。

健友股份“牵手”通化东宝，开启产品出海战略

9月17日，园区企业健友股份与通化东宝达成关于甘精、门冬、赖脯三种胰岛素注射液在美国市场的战略合作。根据协议，健友股份与通化东宝将根据美国 FDA 药品注册要求，共同开展上述三种胰岛素合作产品的开发和生产，同时健友股份将获得产品上市后在美国市场的独家商业化权益。



药谷企业最新研究成果入选世界肺癌大会壁报

2023年世界肺癌大会 (WCLC 2023) 于9月9日-9月12日在新加坡举办。在本届大会上，园区企业腾辰生物 2 项肺癌甲基化早筛研究成果从上万篇投稿中脱颖而出，其中 1 篇入选 IASLC-CSCO-CAALC 的现场壁报讨论；世和基因与临床专家合作的 9 项基于 NGS 技术围绕肺癌精准治疗研究成果以口头报告和壁报等形式展出。

雅创医药 HPG7233 临床申请获美国 FDA 批准

9月20日，园区企业雅创医药在研产品甲状腺激素 β 受体 (Thyroid Hormone Receptor Beta, THR- β) 激动剂 HPG7233 获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 针对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和血脂异常的临床试验申请 (IND) 许可。



《沙龙 & 前沿研讨 & 路演》

“经纬药说”沙龙：直击需求痛点，Biotech 产业进击之旅

新观点、新论断、新策略！2023 年第三季度的“经纬药说”主题沙龙将“目光”聚焦植介入器械、炼就高效团队和偶联药物三大产业热点话题，各方业内人士现场高峰论坛，从宏观思路到策略方法，共话行业新风向，生命科技崛起正当时！

◆ 第 41 期 国产替代，植介入器械扬帆再启航

7 月 13 日，“国产替代，植介入器械扬帆再启航”第 41 期“经纬药说”主题沙龙在 BioMatrix Center 举行。香港 I-Zen Healthcare 董事长颜剑秋、国家高性能医疗器械创新中心研究员张红斌、茵络医疗创始人龚霄雁、南微医学董事 / 高级副总裁张博、鼎科医疗创始人翁玉麟等一众业内大咖汇聚于此，一同探索植介入器械如何才能“长坡”铺“厚雪”！



◆ 第 42 期 炼就高效团队，实现“逆势而为”

创业是一场志同道合伙伴的“奔赴”。8 月 10 日，“经纬药说”主题沙龙第 42 期聚焦团队的搭建与管理。与会嘉宾以“炼就高效团队，实现‘逆势而为’”为题，带来了《创始团队如何组—投资人眼中的“黄金搭档”》《企业不同发展时期核心团队的构建与管理》《浅谈创业团队搭建和管理的思考与探索》《提高人才密度 穿越行业周期》等精彩分享，探讨创业过程中如何在不同发展时期打造团结、高效的团队。



◆ 第 43 期 万物皆可偶联下的创新布局

继化疗、靶向和免疫之后，偶联药物开创了肿瘤药物治疗新时代。9 月 14 日，第 43 期“经纬药说”主题沙龙以“万物皆可偶联下的创新布局”为主题，广邀业内科学家、投资人、企业大咖，一同探索偶联药物的差异化发展路径。与会嘉宾带来了《守正出奇，新一代 ADC 药物的设计与研发思路》《让创新不被限制，浅谈 XDC 连接技术的发展趋势》《偶联药物下一个突破口：PDC 药物的发展现状与挑战》等精彩主题分享。



“经纬前沿”研讨会：突破产业前沿边界，Biotech 创新永不停止

第三季度“经纬前沿”研讨会聚焦 AI 制药、靶向蛋白降解技术、红细胞生物学三大学术热点，广邀主题领域业内大拿汇聚于此，激情碰撞产业科学火花，共同推动创新技术的最大突破！

◆ 第 31 期 基于 AI 技术的药物研发和产业化进展



7 月 25 日，第 31 期“经纬前沿”研讨会话题聚焦“基于 AI 技术的药物研发和产业化进展”。与会嘉宾带来《基于蛋白动态的小分子药物探索》《创新靶点的计算智能驱动药物研发平台》《WeMol：分子数字化智能计算平台》《以 DLEPS 为中心，AI 驱动的新型药物设计》《AI 多组学驱动的创新药物研发转化医学新范式》等主题分享，深度拥抱 AI 制药的未来空间。

◆ 第 32 期 基于靶向蛋白降解技术的药物研究和产业化进展

靶向蛋白降解作为一种新兴的药物治疗手段，大有卷起新一轮药物研发浪潮的趋势！8 月 23 日，第 32 期“经纬前沿”研讨会“基于靶向蛋白降解技术的药物研究和产业化进展”以学界闭门会形式开展。复旦大学教授丁灏，北京大学深圳研究生院教授、深圳湾实验室资深研究员、坪山生物医药研发转化中心执行主任李子刚，杭州多域生物技术有限公司副总裁张兵，南京奥瑞药业有限公司 CSO 杨光带等嘉宾深入探索靶向蛋白降解技术，突围产业化研发新思路。



◆ 第 33 期 红细胞生物学基础研究和应用前沿进展

红细胞穿梭循环于全身组织器官中，有着巨大的研究应用价值。9 月 23 日，第 33 期“经纬前沿”研讨会话题聚焦“红细胞生物学基础研究和应用前沿进展”。中南大学生命科学学院党委书记、血液学基础与应用湖南省重点实验室主任刘静，扬州大学医学院临床学院教授郁多男，中国医学科学院基础医学研究所教授吕湘等七位领域科学家带来精彩主题分享，并就相关临床研究展开讨论。



高端项目路演：金融“活水”来，前沿成果争先登台亮相

引金融“活水”，润企业“沃土”。2023 年第三季度，南京生物医药谷进一步拓宽创新创业引育渠道，连续举办“赢在南京·科创未来”生物医药融资项目月度路演第 55 期、56 期、57 期。围绕创新药、生命科学上游产业及服务、高端医疗器械三大主题，汇聚众科创成果与资方“激情碰撞”！

◆ 第 55 期 创新药物专场

7 月 27 日，“赢在南京·科创未来”项目月度路演第 55 期创新药物专场开讲，吸引了近百位投资人现场参与，直播间 1000+ 观众在线观看。用单抗抗体开发新一代抗肿瘤双抗 ADC 项目、天然外泌体及外泌体载药创新药开发项目、靶向实体肿瘤多肽偶联创新药项目等六个致力于做最前沿的创新药的创新项目进行了路演展示。



◆ 第 56 期 生命科学上游产业及服务专场

8月31日，“赢在南京·科创未来”项目月度路演第56期生命科学上游产业及服务专场来袭。6名来自生命科学上游的黄金赛道“卖水人”带来了靶向测序、高端仪器装备、培养与检测试剂、类高分子新材料、体外诊断微球、高通量自动化学合成工作站等优质项目，前沿的产业项目吸引了百余位投资人现场参与，直播间2200+观众在线观看。



◆ 第 57 期 高端医疗器械（含 IVD）专场

当医疗器械相遇顶流资本，必将火花四溅！9月27日，“赢在南京·科创未来”项目月度路演第57期高端医疗器械（含IVD）专场活动在线“引爆”。7个有融资需求的优秀企业精彩亮相，并展开同场竞技，引得嘉宾和观众的激烈讨论。项目涉及高通量微流控分子诊断POCT、人工智能无创检测、新型循环肿瘤细胞检测纳米技术、快速灵敏一体化分子检测平台、凝血诊断、化学发光、血液甲基化早筛等领域。

“生物经纬”新媒体品牌主打生物医药行业原创内容发布，分享最新产业动态、政策信息、行业观点、行业调研等，通过媒体与线上线下会议紧密协作，形成以“经纬药说”主题沙龙、“经纬前沿”研讨会、“赢在南京·科创未来”月度路演三大线下活动品牌。搭建生物医药行业科学家、创业家、企业家、投资家、临床/法规专家等高峰人士高频会聚的交流桥梁，贯穿产业的深度点和扩展面，助力生物医药行业资源共享、交流与合作，促进生物医药产业蓬勃发展。

南京生物医药谷： “黑马”领跑、“种子”蓄势，透视“药谷式”创新路径

在相当长的一段时期，中国的药品说明书依据“洋证据”制定，这是因为鲜有“中国新药”，而现在，这种局面已经被打破。今年8月，驯鹿生物自主研发的全球首个全人源靶向BCMA的CAR-T治疗产品福可苏上市。珠玉在前，先声药业首款国产3CL抗新冠创新药先诺欣，于今年年初获批上市。

创新药，被称为生物医药产业“皇冠上的明珠”，也是评判一个地区生物医药产业创新能力的重要标志。据国家药监局公布数据，今年上半年全国共有24个1类创新药获批上市，南京生物医药谷企业研发的福可苏和先诺欣便占据其二。“十年磨一粒”的创新药为何能在此“麦穗两歧”？药谷正在实践中解答问题。



突破痛点与难点，做研发路上的“长跑者”

一粒创新药，到底有多“难产”？

2010年以前，国内的药物研究和医药产业以仿制为主。而新药研发常常被喻为是一场耗时长、风险

高、投入大的“马拉松”：10年研发时间，10亿元研发投入，10%的成功概率。如药企这类“长跑型”选手如何能持续保持创新力至关重要。

虽难，亦行。作为南京发展新医药与生命健康产业的重镇，药谷瞄准产业链顶端前瞻性布局，深耕创新药物、高端医疗器械、生物技术等领域，多年来汇聚了一大批优质项目和创新人才。在全过程创新、全链条衔接下，他们经年累月合力完成这场贯通产业链上中下游的创新接力——

新药早期探索阶段，用生物医药公共服务平台的仪器设备争分夺秒出数据、探索发现；临床试验阶段，药物研制过程中的动物实验、细胞实验、生物测试都能找到“邻居企业”来对接；审批上市阶段，“家门口”一对一的专业指导可以让创新药尽快上市……



创新环境再加持，多点开花打破技术壁垒

“选择药谷，因为创新资源汇聚”这是许多团队给出的共同答案。

近期，江北新区在药谷启动建设生物医药产业

这里有很多合拍的创业同行者。

成效也显而易见。迈诺威治疗“光老化”新药临床获批，其针对雄激素性秃发新药、抗产后抑郁新药迎来临床新进展；应世生物开发的全球首创抗体偶联毒素（ADC）药物获国家药监局颁发的临床研究批件；晶核生物成为国内首家在 TRT（靶向放射性核素疗法）领域管线中美双报获批的企业……

目前，新区生物医药产业项目已参与 30 余个国家“重大新药创制”科技专项及省科技成果转化专项，企业获批药品证书 370 余件，在研一类新药 200 余个。

知识产权运营中心，致力于打造更加便企惠企利企的服务内容，保护好企业知识产权这一核心竞争力，助力新区生物医药产业补链强链延链。



类似这样搭建平台推动创新的举措，在药谷不一而足。营商环境、产业集群、平台服务，选择药谷的理由很多，但创新生态一定是左右决策天平最重的砝码。今年 2 月，以药谷为核心的江北新区生物药品制品制造创新型产业集群入围国家级。良好的创新生态，让药谷的创新型企业不断集聚。

新药研发不仅是一项与团体智慧挂钩的科技密

集型工作，更是一项需要资本持续发力的工作。资本对创新药也有独特“嗅觉”，一旦成功上市，经济回报往往相当惊人。今年以来，药谷企业发生了 19 起融资事件，融资总额超 35 亿元，相当于每分钟就有近万元融资“到账”，资本以实际行动为药谷企业投下“信心票”。

除了新药研发，医疗器械的研发和生产，也是药谷的一个重要板块。8 月，中科超精“麒麟刀”医用直线加速器拿到国家药监局颁发的医疗器械注册证，标志着“麒麟刀”肿瘤精准放射治疗系统五大系列产品全线上市。

整个研发上市用时不到 3 年，中科超精创造了行业内此类产品研发上市最快纪录，打破了高端放疗技术“卡脖子”局面。今年以来，药谷企业新上市 180 余件医疗器械，其中不少产品打破了技术壁垒、填补了国内空白。

实验室到应用场，演绎新药研发“加速度”

一款药品在抵达患者、用于治疗疾病之前，需经历分子发现、工艺开发、生产放大、动物实验进行安全性评价、临床试验、上市申报等重重“关卡”。发展生物医药产业这样的战略性新兴产业，需要长期的系统性支持。

在驯鹿生物新药上市发布会当天，省药监局审评核查江北新区分部在药谷揭牌，这是全省首个审评核查分部。对药谷企业来说，以往要到省药监局去办理的创新药械审批等，如今在“家门口”就能完成，还能享受到更加专业的指导，让创新产品尽快上市。

如果说“从 0 到 1”代表着在科技上的重大突破和创新，那么将这种成果转化为实际的产品或服务，并推向市场，就是“从 1 到∞”的扩展和深化过程。

“福可苏极具创新性，因此在申请生产许可过程



中没有可参照的案例，一度遇到了很多难题。”驯鹿生物董事长张金华介绍，新区生物医药产业注册申报公共服务平台和多方力量联合给驯鹿进行一对一辅导，基于法规做出了诸多首创尝试。最终，这

款创新药顺利上市。过程中，周期缩短了近三分之二。

从原研走向大众。目前，福可苏已在十多个省市开出首批处方。其中，已有患者通过了商业保险理赔审核，获得了福可苏 CAR-T 治疗的全额赔付资格，且理赔形式为保险公司直付，无需患者垫付。

来了还有什么？

政策保障自不必说，新区今年出台了促进生物医药产业高质量发展专项政策。为支持创新药物、高端医疗器械的研发与生产，给予企业数十万至上千万元不等的扶持资金，并且成立南京江北新区高质量发展产业投资基金，基金总规模 100 亿元，将重点围绕新区“3+3+X”产业方向，覆盖企业全生命

周期。

药谷还打造了常态化的服务品牌。“企业服务升”每周至少要走进 10 家园区企业，聚焦企业诉求形成服务菜单，由专人督办，实现闭环；“凤栖谷”聚焦企业用人需求，搭建双选平台帮助企业招才引智……

十年磨一药，这是一个无须加引号的真实故事，背后是一条“从 0 到∞”的创新路，从基础研究、临床前研究到临床试验，再到中试生产、新药审批、上市生产，科研人员绞尽脑汁和企业家持续投入的每一步，也都是药谷同频共向的每一步。🌱



“吸金” 50 亿！这里怎么做到的？

7 月中旬，坐落于南京江北新区研创园的臻捷电子（南京英锐创）完成了超 5 亿元的 D 轮融资，是当月国内半导体领域披露金额最高的融资事件。作为国内领先的汽车传感芯片供应商，本轮融资将主要用于加快公司在汽车、储能以及工业应用领域传感监测芯片产品的技术升级和市场拓展。

今年以来，江北新区集成电路和生命健康领域的企业不断宣布融资喜讯，智能机器人研发企业蔚蓝科技完成 A 轮 1 亿元融资、药物研发企业鼎泰药研完成 C 轮近 8 亿元融资、驯鹿医疗完成 C1 轮近 5 亿元融资、药捷安康完成 D+ 轮 2.6 亿元融资……

据统计，截至 7 月底，新区企业今年的融资总额近 50 亿元。在今天的资本市场形势下，江北新区企业展现出了超强的“逆势吸金”能力。



瞄准细分赛道 企业获资本市场青睐

根据《2022 中国宠物医疗行业白皮书》显示，我国宠物犬猫超过 1 亿只，2022 年宠物医疗产业规模约为 675 亿元，较上一年度增加了 75 亿元。整个

宠物医疗行业的逆势增长，让南京朗博特这家专注于宠物药研发的企业在资本市场上备受关注。今年 7 月，南京朗博特宣布完成近亿元 B 轮融资，由拙朴投资、

鹰盟资本共同投资。

“目前，朗博特已获得 6 张新兽药证书，同时有 30 多条在研管线。”公司总经理助理朱树艳介绍，近年来，随着养宠量的增加，宠物缺医少药、人药兽用的问题日渐凸显；此外，当前市场上的一些大品种药物仍是外企品牌为主，售价高昂，为宠物主人带来不小的经济负担，因此，新兽药的研发创新和国产替代迫在眉睫。而朗博特的本轮融资将主要用于宠物创新药管线的继续研发。



拙朴投资创始合伙人邵楠表示，朗博特深耕宠物药研发这一细分赛道，未来前景可期，“宠物行业具备很强的韧性和抗周期性，这个赛道的各个细分赛道，比如食品、用品、专业服务、药品，我们都有布局。”

在江北新区重点打造的生物医药和集成电路两大新兴产业领域，像朗博特这样瞄准细分赛道的企业

设立产业引导基金 投资效果放大数倍

在华创资本管理合伙人吴海燕看来，当前的资本市场形势下，投资机构进行风险投资时越发谨小慎微，投资机构在挑选项目时，不仅要挑项目、挑团队，还要看区域、看环境。江北新区的企业能够“逆势吸金”，一个很重要的原因在于新区在新兴产业方面的超前布局，已经形成较为完善的产业生态，优质项目开始脱颖而出。

在江北新区布局的 3+3+X 现代化产业体系中，

并不在少数，它们通过不断的自主创新，筑起较高的技术壁垒，赢得资本市场的青睐。

作为国内少数涉及汽车功能安全的传感类车规级芯片研发商，瑄捷电子自主研发的多款国产车规级芯片，已在宁德时代、大众、上汽、保隆科技、三一重工等大客户量产出货，从汽车的胎压监测、电池包传感监测，到通用传感接口、车载无线传输等，一颗颗关乎汽车功能安全的传感芯片，为出行保驾护航。

4 年前，瑄捷电子将行政总部搬至新区。跟随“芯片之城”同步成长，瑄捷电子逐步形成了 6 条成熟的产品线，产品性能已达国际先进水平，市场份额一直遥遥领先。公司创始人李梦雄博士介绍，本次超 5 亿元的 D 轮融资，由国家级基金中国国有企业混合所有制改革基金领投，吉利资本、广汽资本、国汽投资等产业资本跟投，老股东晨道资本等持续加码。

“面对产业和行业的变革，我们为管理监测类传感芯片产品在集成化、无线化、低功耗、平台化方面进行布局和迭代升级，加快新能源车、储能以及工业传感监测芯片的多场景应用落地，提升新能源车的智能化和自动化，从而保障新能源和储能系统的安全性和可靠性。”李梦雄说。

重点打造的 3 大新兴产业分别是集成电路、生物医药以及以新金融为代表的现代服务业，其中，集成电路和生命健康产业的特点是资金密集和技术密集，金融赋能的需求尤为迫切。为了更好地助力企业吸引融资，江北新区通过和投资机构合作，共同出资成立产业发展投资引导基金，实现了事半功倍的效果。

今年 4 月，南京生物医药谷园区企业南京普立

蒙医疗科技有限公司完成近两亿元 B 轮融资，作为一家医疗级别可吸收高分子材料的产品研发公司，普立蒙以可降解高分子材料为基础，围绕外科、神外、医美等领域构建了丰富的产品线组合；今年 1 月，中国心腔内超声领军企业霆升科技宣布完成超亿元 B 轮融资，目前，霆升科技自主研发的“一次性使用心腔内超声导管”，有望在今年内获批上市。

翻看这两家企业的投资机构名单，都出现了华泰紫金的名字。

华泰紫金医疗健康板块基金负责人陈淼介绍，华泰紫金管理的一支基金规模 30 亿元，其中江北产投集团出资 6 亿元，这支基金的投资方向完全针对江北新区的生物医药企业，政府投资起到了放大数倍的效果。“当然，对于投资机构而言，当地政府成为企业股东后，必将更好地服务企业发展，助力投资企业快速成长，提升投资成功率。”陈淼说。

通过持续不断的合作，江北新区的国有投资集团已经成为国内众多知名投资机构的“合伙人”，不断



撬动着社会资本的力量。扬子国投、江北产投、江北科投“分工明确”，系统化、多层次的布局，使得江北新区拥有多支与产业高度相关的产业发展投资引导基金。

在集成电路这条“既长又宽”的赛道上，2017 年，兰璞资本就果断选择扎根江北新区，其管理的智能制造基金是新区集成电路产业的主要投资方。

“有很多集成电路‘隐形冠军’在新区崭露头角，



尤其在芯片设计和 EDA 板块。粗略计算，可以说我们投 1 元，就能带动其他投资机构跟投 7 元，这形成了一个有力的杠杆。”兰璞资本创始合伙人黄节说。当前，兰璞资本投资的 30 多家企业，包括楚航科技、

芯华章、芯行纪、希烽光电、镭芯光电、芯视界、创芯慧联等，都是江北新区集成电路领域的“明星企业”。

创新金融服务 为企业融资“铺路架桥”

“在企业寻求融资的过程中，生物医药谷服务团队利用自身资源，为我们积极对接，促成企业和基金的合作。”普立蒙副总监夏菲对药谷园区提供的金融服务由衷点赞。

作为江北新区发展两大新兴产业的核心承载地，生物医药谷和研创园都打造了特色金融服务品牌。

“生物经纬”聚焦生物医药产业热点，每个月都会组织精品沙龙、月度路演等活动，让企业家和投资者进行常态化联动；“财聚研创”关注行业前沿，通过投资对接会、项目路演等形式，搭建企业与资本沟通渠道，不断吸引头部资本重仓加持。

智能输液监控预警系统、阵列式光谱芯片、AI+农业大数据研发……8月23日，研创园“财聚研创”AI/软件专场路演，吸引了 40 余家投资机构线上线下同步参与。现场，6 个项目负责人准备了详细的商业计划书，从创业团队、核心竞争力、技术转化、主营业务、运营模式等不同角度充分展示了各自的创新技术、发展成果及行业前景，并提出融资需求。

针对企业规模小，资金参与热情低，对融资市场规则不清，技术、专利或工艺不能及时发现等问题，研创园自 2019 年起全面启动“财聚研创”活动，搭建投资对接会、项目路演平台，让企业充分展现发展优势。“通过投资对接会、项目路演等活动，为中小微企业发声展示、为规模企业寻找伙伴、为创新企业拓展市场创造了条件，同时也带动了优质资本的参与合作。”研创园相关负责人表示，截至目前，园区已累计组织银企对接活动 100 余场，



助力企业融资超 170 亿元。

生物医药谷的“生物经纬”品牌每个月都会举办一次项目路演，在企业与资本之间架起桥梁。药谷相关负责人介绍，“通过‘生物经纬’的各项活动，现在我们对接了近 2000 位企业家、800 多位科学家、1000 多位投资人。今年以来，药谷企业发生了 19 起融资事件，融资总额超 35 亿元，单轮融资超亿元企业 10 家。”

在资本的不断加持下，企业的发展跑出了加速度，并持续推动产业的高质量发展。

今年，江北新区生物药品制品制造创新型产业集群成功入围国家级，截至 8 月初，南京生物医药谷企业新上市 2 款新药和 180 余件医疗器械，其中不少产品打破了技术壁垒、填补了国内空白。去年年底，国家集成电路设计自动化技术创新中心获科技部批复立项，落户江北新区，这将为新区大力发展 EDA 产业集聚更多的优质资源。（素材来源：紫金山观察 部分图片来源：追光者摄影师联盟）

万象更新草木馨

表观遗传学前沿研究和产业化进展报告

表观遗传学是一门由现象到领域的学科，是近年来现代遗传学发展最快的一个分支领域，其研究已深入到各个领域，在疾病机制、诊断治疗、动植物性状改良等方面获得了令人瞩目的成就和显著的突破。2022 年全球表观遗传学市场规模为 101.7 亿元，预计在预测期内，全球表观遗传学市场规模将以 17.69% 的平均增速增长并在 2028 年达到 270.22 亿元。

那么，到底什么是表观遗传学呢？它又是凭借什么样的优势成为基因疗法的“下一个风口”呢？



1. 表观遗传学简介

众所周知，肿瘤的发生和发展是一个多因素、多步骤、多基因变异累积的复杂过程，但是在大多数类型的肿瘤中基因突变的频率通常不高，相反在大多数肿瘤中表观遗传学（epigenetics）的改变却远远超过了基因突变。可以说，表观遗传学是除 DNA 序列之外，影响基因表达和细胞表现形式的重要因素。

1.1 表观遗传学的定义

1942 年，英国科学家首次将表观遗传学定义为没有基因型变化的表型变化，用来解释生长发育的相关机制。后来随着不断地了解和研究的深入，人们普遍认为表观遗传学是指 DNA 序列不发生变化，但

基因表达却发生了可遗传的改变。通俗地说，在不改变细胞内 DNA 遗传信息的情况下，基因功能发生了可遗传的变化，并最终导致了表型的变化，呈现出表现形式或功能的多样性。

1.2 表观遗传学的分类

遗传学告诉我们通过中心法则 DNA 可以转录成 RNA，RNA 进一步翻译成蛋白质，遗传信息通过这种流传方式得以表达，而表观遗传很大程度上决定了基因何时、何地、以何种方式表达，就像是基因的“开关”。表观遗传主要作用于转录部分，即 DNA 在蛋白相关酶的作用下转录成 RNA 的过程，因此研究对象可简单归纳为三个部分进行理解：DNA、RNA 和蛋白质。

表观遗传学的主要研究内容包括：DNA 甲基化、非编码 RNA 调控、组蛋白修饰和染色质三维结构重构等。

(1) DNA 甲基化 DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶（DNMT1、DNMT3a 和 DNMT3b）的催化下，将 S 腺苷甲硫氨酸（SAM）提供的甲基转移到胞嘧啶 5 位的碳原子，形成 5' 甲基胞嘧啶（5mC）。在哺乳动物中，5mC 大多发生于 CpG 二核苷酸中，而 CpG 常常在基因 5' - 端的调控区成簇串联排列，构成 CpG 岛，大小为 300~3000 bp。

DNA 甲基化水平和模式的改变是肿瘤发生的一个重要因素。这些变化包括 CpG 岛局部的高甲基化和基因组 DNA 低甲基化状态。在正常细胞中，位于抑癌基因启动子区域的 CpG 岛处于低水平或未甲基化状态，此时抑癌基因处于正常的开放状态，抑癌基因不断表达抑制肿瘤的发生。而在肿瘤细胞中，该区域的 CpG 岛被高度甲基化，染色质构象发生改变，抑癌基因的表达被关闭，从而导致细胞进入细胞周期，凋亡丧失，DNA 修复缺陷，血管生成以及细胞粘附功能缺失等，最终导致肿瘤发生。同样，对于在正常细胞中处于高度甲基化的一些基因和重复序列，如果其甲基化水平降低，这些基因将表达，重复序

列将激活，从而导致基因印记丢失，细胞过度增长，不合适的细胞特异性表达，基因组脆性增加，以及内寄生序列（endoparasitic sequence）激活，最终也导致肿瘤发生。

由于 CpG 岛的局部高度甲基化早于细胞恶性增生，故其甲基化的检测可用于肿瘤的预测，而全基因组水平的低水平甲基化状态，则随着肿瘤恶性程度的增加而进一步降低，使其可用于肿瘤的诊断以及分级。近年来，研究显示早在肿瘤临床确诊之前就可检测出特异基因的甲基化异常现象。所以甲基化可以作为肿瘤等早期诊断的生物标记物和预后评估指标。

(2) 非编码 RNA 调控 非编码 RNA（Non-coding RNA, ncRNA）是指不能翻译为蛋白的功能性 RNA 分子，其中具有调控作用的 ncRNA 按其大小主要分为两类：短链非编码 RNA（包括 siRNA、miRNA、piRNA）和长链非编码 RNA。

ncRNA 分子通过与 DNA、RNA 或蛋白质相互作用来调节基因表达，并利用各种机制控制细胞的生长、分化和功能。最近的研究表明，ncRNA 还可以调节 DNA 甲基化和组蛋白修饰等表观遗传标记，从而控制基因表达。

(3) 组蛋白修饰 组蛋白修饰是发生在组蛋白上的翻译后修饰，主要发生在核心组蛋白的某些氨基酸残基上，包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。

组蛋白乙酰化一般与基因转录激活相关，而组蛋白去乙酰化则与基因沉默相关。在染色质复制时，组蛋白会被短暂地乙酰化。但是，如果染色质中组蛋白的乙酰化发生在细胞周期的其他时期，则可能与基因表达的状态有关。

组蛋白甲基化不仅修饰位点不同，而且每个残基的甲基化程度也不同，这极大地增加了组蛋白甲基化修饰调控的复杂性和多样性。

组蛋白泛素化是泛素分子在激活酶、结合酶、连结酶和降解酶等酶的作用下，对靶蛋白进行特异性修饰的过程。组蛋白的泛素化修饰在改变染色体的构象、招募并活化下游蛋白和作为降解信号降解蛋白等方面发挥作用。

组蛋白磷酸化是细胞分裂、转录调控和 DNA 损伤修复过程中染色体浓缩的关键中间步骤。与乙酰化和甲基化不同，组蛋白磷酸化建立了其他组蛋白修饰之间的相互作用，并充当效应蛋白的平台，导致下游级联事件。

(4) 染色质三维结构 DNA 甲基化修饰与组蛋白修饰均可以通过影响染色质结构参与基因的转录调控，因此对细胞中的染色质三维结构的研究在表观遗传研究中具有重要意义。在细胞核中，核小体

2. 表观遗传学的临床研究进展

2.1 表观遗传学在癌症早筛中的应用及进展

表观遗传学修饰与肿瘤的发生发展密切相关，其主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控和染色质结构重构等方式对基因功能和表达水平进行调控，从而影响肿瘤的进展。因此，检测失衡的表观遗传靶点成为现今恶性肿瘤筛查和诊断应用最广泛的方法之一。其中，DNA 甲基化和 DNA 羟甲基化的动态平衡已成为目前最有前景的癌症早筛指标。

(1) DNA 甲基化 肿瘤抑癌基因的过甲基化或原癌基因的低甲基化在多种肿瘤中被发现，因此 DNA 甲基化的检测已广泛用于多种肿瘤的早期筛查。目前 DNA 甲基化应用于肿瘤早筛的方向分为单癌种特异性筛查和泛癌种筛查两种。

单癌种筛查：由于不同肿瘤中存在特异的 DNA 甲基化事件，因此在不同癌种中选取特定的基因进行甲基化的检测，可以有效地筛选出相应的肿瘤患者。针对不同癌种，采取的样本类型也有所不同，例如肺癌筛查可采用外周血、肺泡灌洗液或痰液，结直肠癌筛查多采用患者粪便样本中的肠腔脱落细胞，宫颈癌筛查可采取宫颈脱落细胞来采集异常 DNA 信息等。

自 2015 年起，中国陆续已有 25 款肿瘤基因甲基化检测试剂盒经 NMPA 获批上市，涉及相关企业有苏州为真、上海透景、博尔诚、厦门艾德、基因科技、杭州诺辉健康以及广州康立明等；检测的靶点分别

串珠结构螺旋形成直径为 30nm 染色质纤维，染色质纤维进一步通过精细折叠压缩形成染色质高维结构以储存在直径约为 5-10 μm 的细胞核中。但由于基因组不同位置的 DNA 甲基化修饰与组蛋白修饰情况不同，核小体在整个基因组上的分布是不均匀的，导致不同区域的 DNA 序列裸露程度不同，这种启动子、增强子等转录调控元件能够与染色质 DNA 物理接触的程度被称为染色质可及性，是衡量基因转录的重要指标。

有 septin9、SHOX2、RASSF1A、RNF180、SDC2、MGMT、BMP3、NDRG4 等；涉及的检测项目包括胃癌、结直肠癌、大肠癌、胶质瘤等 7 大恶性肿瘤，大部分为我国高发癌种。

泛癌种筛查：针对泛癌种筛查，需要进行多位点、多基因的大 panel 检测。泛癌种早筛领头羊 Grail 公司以 ctDNA 测序为基础，通过检测血液中 ctDNA 的含量，开展循环游离基因组图谱研究，通过三种测序分析方法：靶向测序检测体细胞突变、全基因组测序（WGS）检测体细胞拷贝数的变化及全基因组亚硫酸氢盐测序（WGBS）检测 cfDNA 甲基化异常，对肿瘤进行早期筛查。

国内鵬远基因公司基于联合创始人张鵬教授研究团队的高通量甲基化无创检测技术，自主研发的循环肿瘤 DNA（ctDNA）甲基化泛癌筛查技术 PanSeer®，首次实现泛癌早筛技术在大型自然人群队列中的应用，相关研究成果刊发于国际权威学术期刊《Nature Communications》。目前，鵬远基因还在联合复旦大学附属中山医院等团队开展泛消化系统癌症联合早筛早检（GutSeer）的临床研究。

无论是单癌种还是泛癌种筛查，DNA 甲基化应用于肿瘤筛查领域都展现出无创（样本类型：外周血、粪便或宫颈脱落细胞等）、灵敏度及特异性高于常规基础筛查、可以在癌症早期检出等优势。

(2) DNA 羟甲基化 作为去甲基化过程的第一步，DNA 羟甲基化（5hmC）会导致基因激活或基因

表达水平增高，因此 5hmC 水平的高低与肿瘤的类型以及临床分期也有着密切的关系。例如在肺癌中，随着病理分期发展，5hmC 的水平进行性下降；关于肠癌、胃癌和食管癌的临床研究也显示 5hmC 能够准确区分癌症患者和健康对照人群；在胃癌的临床数据中可以看到灵敏度和特异性可同时达到 90% 以上，具有较高的临床应用价值。

美国芝加哥大学终身教授何川及其团队于 2016

年在 Molecular Cell 中发表化学标记检测技术（Nano-hmC-Seal），同年被认定为 2016 年度该期刊 10 大进展技术之首。该技术使能够稳定重现微量 DNA 要求下的样本富集检测 5hmC，可绕过亚硫酸氢盐转化，避免 DNA 样本的损失。基于该项技术，国内中科金臻推出癌症早筛项目，通过检测血液中游离核酸（cfDNA）全基因组的各基因位点上的 5hmC 含量，能准确地早期筛查食道癌、胃癌、肠癌和肝癌。

表 1 已上市表观抗肿瘤药物

药物名称	靶点	适应症	原研企业	上市时间
Vidaza(阿扎胞苷)	DNMT	FAB 骨髓增生异常综合征 (MSD) 亚型	新基 (美国)	2004(FDA)
Dacogen(地西他滨)	DNMT	骨髓增生异常综合征 (MDS) 急性髓性白血病 (AML)	SuperGen(美国)	2006(FDA)
Zolinza(伏立诺他)	HDAC	皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL)	Merck(美国)	2006(FDA)
Chromadax(罗米地辛)	HDAC	皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)	新基 (美国)	2009(FDA)
Beleodaq(贝利司他)	HDAC	外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)	Spectrum(美国)	2014(FDA)
Chidamide(西达本胺)	HDAC	外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)	深圳微芯生物	2014(CFDA)
Panobinostat(帕比司他)	HDAC	多发性骨髓瘤	诺华 (瑞士)	2015(FDA)
Idhifa(恩西地平)	IDH2	急性骨髓性白血病 (AML)	新基 (美国) 和 Agios(美国) 共同研发	2017(FDA)
Tibsovo(艾伏尼布)	IDH1	胆管上皮癌急性骨髓性白血病	Agios(美国)	2018(FDA)
Rezlidhia(Olutasidenib)	IDH1	急性髓性白血病 (AML)	Rigel(美国)	2022(FDA)
Tazemetostat(他泽司他)	EZH2	上皮样肉瘤 (ES)	Epizyme(美国)	2020(FDA)
Ezharmia(伐美妥司他)	EZH1/2	成人 T 细胞淋巴瘤 (ATL)	第一三共 (日本)	2022(MHLW)

2.2 表观修饰药物研究进展

随着表观遗传领域研究的不断深入和完善，研究者们发现表观修饰与肿瘤的发生发展密切相关，表观修饰药物的研发成为热点。

调节表观遗传修饰的酶可类比文字的书写、阅读和擦除过程，因此根据功能的不同，组蛋白修饰酶、组蛋白识别蛋白和组蛋白修饰的去除酶分别叫做组蛋白修饰的“书作者（writer）”“阅读者（reader）”和“擦除者（eraser）”。书写器负责添加修饰，包

括 DNA 甲基转移酶（DNMT）、组蛋白赖氨酸甲基转移酶（KMT）和组蛋白乙酰转移酶（HAT）；擦除器去除翻译后修饰，包括组蛋白赖氨酸去甲基化酶（KDM）和组蛋白去乙酰化酶（HDAC）。在认识到溴结构域和染色质域蛋白分别阅读乙酰化或甲基化残基之后，人们将能识别特异性表观修饰并与其结合的蛋白比喻为阅读器。表 1 列举了已上市的表观药物及其靶点、适应症、原研企业和上市时间等信息。

(1) DNMT DNA 甲基转移酶 DNMT 是催化

DNA 甲基化的一类重要酶的统称，哺乳动物细胞中已知有活性的 DNMT 有 3 种，它们是 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b。DNMT1 可维持复制过程中甲基化位点的遗传稳定性，DNMT3a 和 DNMT3b 可催化新的甲基化位点形成。

研究证明 DNA 甲基化异常与肿瘤发生有关。在多种肿瘤细胞中，DNMT 表达上调和抑癌基因的不正常甲基化抑制了抑癌基因的表达，使细胞周期失控，发生癌变。目前两种 DNMT 抑制剂：核苷类似物（能够组装进 DNA 从而将 DNMTs 限制在 DNA 上）以及非核苷类似物（直接结合 DNMTs 的催化结构域）。

(2) HDAC 组蛋白去乙酰化酶 HDAC 是一类蛋白酶，对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。在癌细胞中，HDAC 的过度表达导致去乙酰化作用的增强，通过恢复组蛋白正电荷，增加了 DNA 与组蛋白之间的引力，使松弛的核小体变得十分紧密，不利于抑癌基因的表达。

HDAC 抑制剂可通过提高染色质特定区域组蛋白乙酰化，影响分化蛋白的表达与稳定性，进而诱导肿瘤细胞的凋亡和分化。其具有相对高的选择性与低毒的特点。

(3) IDH 异柠檬酸脱氢酶 (Isocitrate dehydrogenase, IDH) 是参与细胞能量代谢的三羧酸循环中的限速酶，催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α-酮戊二酸 (α-Ketoglutarate, α-KG) 及 CO2。按催化特性，IDH 家族可分为两大类，即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD+) 依赖型的 IDH3（包括 α、β 和 γ 三个亚型）和 NADP+ 依赖型的 IDH1 和 IDH2。其中 IDH1 定位于细胞质和过氧化物酶体中，IDH2 和 IDH3 存在于线粒体中。研究发现，IDH1 和 IDH2 基因突变会导致细胞内致癌代谢物 2- 羟基戊二酸 (2-HG) 的积聚，导致 DNA 和组蛋白的异常高甲基化，从而引起表观遗传异常修饰改变而影响某些相关基因的转录表达，进而导致肿瘤的发生。IDH1 和 IDH2 基因突变在急性髓细胞白血病 (AML)、神经胶质瘤和胆管癌等多种肿瘤中均有发生，而 IDH3 突变并不

常见。

IDH 抑制剂通过作用于 IDH 突变位点，减少 2-HG 的产生，诱导组蛋白去甲基化，进而达到抑制肿瘤发展的目的。

(4) EZH2/EED 多梳抑制复合物 2 (PRC2) 作为多梳家族蛋白 (PcG) 的代表性成员，是一种通过沉默特定基因表达维持核染色质抑制状态的多亚基复合物。PRC2 的核心部分由组蛋白甲基转移酶 2 (EZH2)、胚胎外胚层发育蛋白 (EED)、zeste 抑制子 (SUZ12) 和视网膜母细胞瘤抑制因子相关蛋白 (RbAp46/48) 等组成。其中 EZH2 和 EED 在药物研究中具有巨大的临床意义。

EZH2 与细胞异常增殖相关联，EZH2 靶点抑制剂能够抑制 histone H3 lysine 27 (H3K27) 甲基化，从而抑制肿瘤的增长。由美国 Epizyme 生物制药公司和日本卫材 (Eisai) 株式会社共同研制发现，并于 2020 年 1 月 23 日经 FDA 加速批准上市的泰泽司他 (Tazemetostat) 作为一款 first-in-class 的 EZH2 抑制剂，先后被批准应用于 EZH2 突变淋巴瘤和 INI1 缺失的软组织肉瘤。其上市不仅给上皮样肉瘤患者带来创新疗法，而且标志着表观遗传学药物的又一次突破。由于 EZH2 的功能与肿瘤的发生、化疗耐药、肿瘤细胞的远处转移及肿瘤干细胞的干性维持及分化密切相关，是基于表观遗传治疗肿瘤的一个非常有前景的靶点，开发高性能的 EZH2 抑制剂可用于多种适应症，包括非霍奇金淋巴瘤、去势抵抗性前列腺癌和上皮样肉瘤、非小细胞肺癌等实体瘤，未来其在解决既往表观遗传学药物难以解决的实体瘤方面的前景是非常可观的。

晶体结构表明，EED 与 H3K27me3 的结合导致了 EZH2 上刺激响应基序 (SRM) 的构象变化，从而提高了其催化效率，这给了药物化学工作者启发，可能可以通过开发靶向 EED 的小分子化合物调节 PRC2 的活性。EED 抑制剂在多种实体肿瘤和血液肿瘤中有着极大的治疗潜力。迄今为止，包括但不限于四种 EED 抑制剂，来自诺华的 MAK683，Fulcrum

Therapeutics 的 FTX-6058、Mirati/Oric 的 ORIC944 及亚盛的 APG-5918 进入临床开发阶段。

(5) **HDM** 人组蛋白去甲基化酶 (HDM) 根据其活性位点可以分为两个亚家族：KDM1 亚家族 (2 个成员) 和 JMJC 亚家族 (约 30 个成员)。然而由于 JMJC 亚家族成员催化活性结构域的保守性，获得其高选择性的抑制剂是个非常大的挑战。

KDM1A 又名 LSD1，是一种单胺氧化酶，其催化区域与单胺氧化酶 (MAO-A 和 MAO-B) 具有同源性。反苯基环丙胺 (TCP) 作为 MAOs 的抑制剂，被最早证实可抑制 LSD1 的催化活性。目前 LSD1 靶点相关的抗肿瘤药物与治疗方法已成为抗肿瘤治疗的研究热点，并取得了较大的进展，多款药物成功进入临床研究。目前已有 6 个 TCP 类不可逆性 LSD1 抑制剂 (TCP、GSK2879552、Bomedemstat (IMG-7289)、ORY1001、INCB059872 和 ORY-2001) 进入临床试验，单独或与其他药物联用治疗小细胞肺癌和急性髓系白血病等癌症；2 个可逆抑制剂 CC-90011 和 SP-2577

3. 表观遗传学相关产业市场现状

与基因组学相比，表观遗传学的整体发展还处在早期阶段，产业转化主要集中在临床检测和药物研发领域，国外表观遗传学产业相对于国内而言呈现起步早、发展快的特点。

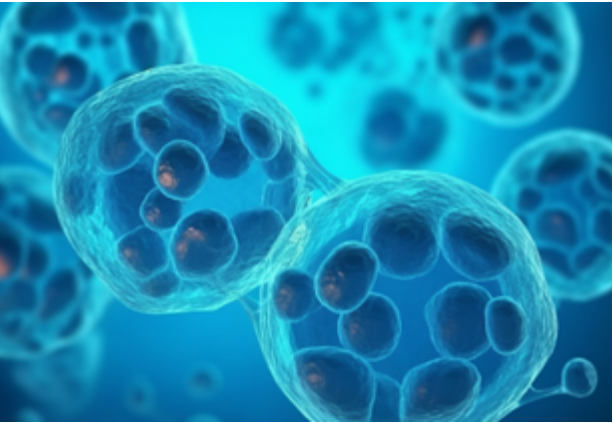
3.1 国内市场

鉴于技术的前沿性，国内真正专注表观遗传学领域的企业十分稀少，其中赛岚医药是国内唯一一家聚焦表观遗传领域新药研发的企业，益杰立科是药物研发前沿风口——表观遗传编辑疗法的典型代表。目前，国内表观遗传药物开发主要集中在临床前和临床早期阶段，仅微芯生物的西达本胺和基石药业 (已获得施维雅授权) 的艾伏尼布在国内获批上市，国内企业开

已进入 I/II 期临床用于实体瘤等癌症的治疗。

(6) **BET** 新兴肿瘤治疗靶点溴结构域和超末端结构域 (Bromodomain and Extra-Terminal, BET) 家族基因表达与多种实体恶性肿瘤患者预后及临床病理特征的关系，其家族包括 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT。BET 通过控制癌基因如 c-Myc 的表达在肿瘤发生中发挥关键作用。BET 蛋白可特异性识别赖氨酸乙酰化的组蛋白，从而调控基因转录，亦可通过对转录因子等非组蛋白的乙酰化修饰而广泛参与细胞周期、细胞分化、信号转导等过程。肿瘤细胞中 BET 的活性增加可导致促肿瘤蛋白 MYC 的高表达，进而促进肿瘤的生长。MYC 作为转录因子，是一个经典的致癌基因，因其蛋白结构散乱而长期难以被直接靶向。

目前多种 BET 抑制剂正处于临床试验中，4 个 BET 抑制剂 (apabetalone、pelabresib、JAB-8263 和 NUV-868) 进入临床 II 期及以上。



发中的 IDH 抑制剂均处于早期临床，如正大天晴、圣和药业、和记黄埔，这些企业后续都将会优先以血液肿瘤为突破口；EZH2 抑制剂方面，国内的恒瑞医药、海河药物和信诺维等处于临床开发阶段 (表 2)。

表 2 国内表观遗传药物开发情况

药品	靶点	适应症	企业	国内开发进展
西达本胺	HDAC	外周 T 细胞淋巴瘤乳腺癌	微芯生物	已上市
Ivosidenib	IDH1	携带 IDH1 突变的急性髓性白血病	基石药业 (已获得施维雅授权)	已上市
TQB3455	IDH2	IDH2 基因突变的实体肿瘤和急性髓系白血病	正大天晴	II 期已完成
DS-1001	IDH1	脑胶质瘤、AML 和胆管癌	葆元医药	I 期
KY100001	IDH1	IDH1 基因突变的晚期实体瘤	昆药集团	I 期
HMPL-306	IDH1/2	恶性髓系血液肿瘤	和记黄埔	I 期
SH1573	IDH2	急性髓系白血病	圣和药业	I 期
HH2853	EZH2	复发性 / 难治性非霍奇金淋巴瘤或晚期实体瘤	海和药物	I / II 期
XNW5004	EZH2	晚期恶性肿瘤	信诺维	I / II 期
SHR2554	EZH2	复发 / 难治成熟淋巴细胞肿瘤	恒瑞医药	I 期

(1) **微芯生物** 微芯生物是科创板首家过会企业及第一家上市的生物医药企业，专注对人类生命健康造成严重威胁的恶性肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病、中枢神经系统疾病及抗病毒等五大领域的原创新药研发。

西达本胺 (chidamide, 商品名：爱谱沙 / Epidaza) 是微芯生物开发的一款可通过口服的 HDAC 抑制剂，此前已在中国获批用于治疗：1) 复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者；2) 联合芳香化酶抑制剂治疗激素受体阳性、人表皮生长因子受体 -2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。在日本，西达本胺还先后获批用于治疗成人白血病 (ATL) 和 PTCL。此外，作为 HDAC 亚型选择性表观遗传调控剂，西达本胺对肿瘤抑制性免疫微环境具有重新激活作用，正在中国及国际开展联合不同抗肿瘤免疫治疗的多项临床试验研究。

(2) **恒瑞医药** 恒瑞医药创立于 1970 年，于 2000 年在上海证券交易所上市，是一家专注研发、

生产及推广高品质药物的创新型国际化制药企业，聚焦抗肿瘤、手术用药、自身免疫疾病、代谢性疾病、心血管疾病等领域进行新药研发。

SHR2554 是恒瑞医药开发的新型、高效、选择性的口服 EZH2 抑制剂，可以选择性强效抑制野生型和突变型 EZH2 酶活性。2023 年 1 月，SHR2554 被国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 纳入突破性治疗品种名单，用于复发或难治的 PTCL 患者。2022 年 7 月，SHR2554 在复发 / 难治成熟淋巴细胞肿瘤患者中的 I 期临床研究前期数据的正式全文在线发表于国际权威学术期刊《柳叶刀·血液学》。2023 年 2 月，恒瑞将 SHR2554 (EZH2) 项目在除大中华区以外的全球范围内开发、生产和商业化独占权利有偿许可给 Treeline Biosciences 公司，交易总额近 7 亿美元。

(3) **赛岚医药** 赛岚医药成立于 2019 年，公司利用表观遗传学研究手段，开展针对癌症等重大疾病的新药和诊断治疗手段的研究与开发，同时开展一系列创新性国际前沿的生物技术的应用开发。公

司自 2019 年成立以来，已经打造了一条丰富和具有独特创新力和竞争力的管线，包括 10 余个全新靶点和机理（first-in-class）或同类最优（best-in-class）的项目，已有多个分子达到 PCC 阶段，且已有 3 个项目进入 IND-enabling 阶段，针对中国特有的肿瘤等重大疾病和适应症。

(4) 益杰立科 益杰立科成立于 2021 年，是一家致力于开发下一代表观遗传调控技术治疗慢病的领先生物技术公司。益杰立科由一群专注于基因编辑技术开发的科学家以及药物开发行业资深专家创立。相较于传统基因编辑工具切割 DNA 的方式，益杰立科独有的 EPIREG™ 技术提供了一个完全不同的解决方案，通过精准的 DNA 甲基化与组蛋白修饰，EPIREG™ 能够高效且持久地沉默靶基因，为慢性病患者提供革命性的创新治疗方案。益杰立科通过其开发的人工智能（AI）算法不断探索以获得更优的 CRISPR-Cas 组件，可在不改变 DNA 序列的情况下，调控目的基因或同时操控多个基因的表达。公司现已布局多个管线的候选产品，覆盖代谢、心血管、病毒性肝炎、眼科和罕见病等。

(5) 信诺维 苏州信诺维成立于 2017 年，是一家兼具科研实力和商业化能力的平台型创新药公司。基于自主创新的靶向治疗、抗感染和 PROTAC 三大技术平台，信诺维已形成 BLI 抑制剂、EZH2 抑制剂、hURAT1 抑制剂以及新一代 ADC 等创新药管线，覆盖肿瘤、抗感染和代谢等疾病领域。目前公司已有多个产品处于临床研发阶段。

(6) 艾斯拓康 艾斯拓康成立于 2021 年，公司主要研发方向为创新药物研发，涉及肿瘤、神经系统和代谢类疾病领域，致力于整合团队在创新药研发与引进、非临床与临床全球同步开发、全球申报等各环节的核心竞争力。2023 年 5 月 24 日，艾斯拓康申报的 AXT1003 胶囊获准在国内开展复发 / 难治性外周 T 细胞淋巴瘤（R/R PTCL）临床试验。AXT1003 是一款在研的表观遗传小分子抑制剂。艾斯拓康已经与诺华签订了授权许可协议，获得诺华在全球的开发和商业化许可权，目前正在中国和美国进行广泛的治疗多种肿瘤临床前试验项目。

3.2 国外市场

近两年，趋势显示跨国医药巨头资金开始“流向”表观遗传学治疗方向。2021 年 6 月，MorphoSys 以 17 亿美元收购表观遗传学赛道 biotech 公司 Constellation Pharmaceuticals。2022 年 11 月，默沙东宣布将通过子公司以每股 36 美元价格现金收购核心产品为表观遗传药物的 Imago BioSciences，合计 13.5 亿美元。随着并购或合作消息的出现，市场正逐渐体现表观遗传赛道的光明前景和价值。

(1) Omega Therapeutics Omega Therapeutics 创立于 2017 年，于 2021 年 7 月在美国纳斯达克上市，致力于使用 DNA 序列靶向、mRNA 编码疗法来调控基因的表达。公司的专有技术平台用于发展基因调控技术开发候选产品，候选产品主要由 Omega Epigenomic Controllers (OEC) 构成，可以通过作用于人体内绝缘基因组域 (IGD) 上的药物靶点 EpiZips 来实现对表观基因的调控，从而实现对疾病的治疗。公司正在通过专有平台 Omega 开发多条管线，旨在针对不同的 EpiZips 开发对应的 OEC，调控不同基因的表达，从而达到治疗、保健等医学目的。目前进展最快的药物是 OTX-2002，已进入临床 I/II 期试验，其通过脂质纳米颗粒 (LNP) 递送 mRNA 治疗药物，在转录前通过表观遗传调节来下调 MYC 的表达，用于治疗复发或难治性肝细胞癌 (HCC) 和其他与 c-Myc (MYC) 癌基因过表达相关的实体瘤。

(2) Epizyme Epizyme 是由诺贝尔生理学或医学奖得主麻省理工 Robert Horvitz 教授，以及北卡罗来纳州立大学（现哈佛医学院）张毅教授，于 2008 年共同创立。Epizyme 基于公司专有的 HMT 活性检测平台及不断扩大的化合物文库，不断挖掘着靶向表观遗传治疗的抗癌潜力。使用其专有平台，Epizyme 开发了全球第一个及第二个进入临床试验的甲基转移酶抑制剂 Pinometostat 和 Tazemetostat，分别靶向 DOT1L 和 EZH2。

2022 年 8 月 12 日，益普生宣布完成了对 Epizyme 的最终并购协议。根据交易，益普生以每股 1.45 美元的价格收购 Epizyme 的所有流通股，另

加每股 1.00 美元的或有价值权 (CVR)。交易完成后，Epizyme 现以“益普生旗下公司”的身份运营。作为交易的一部分，益普生收购了 Epizyme 的重点产品 Tazemetostat 以及全球首创口服 SETD2 抑制剂候选产品 EZM0414。

(3) Chroma Medicine Chroma Medicine 是一家表观遗传编辑公司，由基因编辑领域的领头人刘如谦 (David Liu) 于 2021 年创立，致力于开发基于 CRISPR 的表观遗传编辑技术，并将其应用于疾病治疗。Chroma 的表观遗传编辑平台利用细胞调控基因表达的内源性机制，在不切割 DNA 双链或单链的情况下持久地调控基因转录水平，为多重基因编辑提供了一种潜在的更安全的方法。

(4) OnKure OnKure 成立于 2011 年，其候选药物旨在以表观遗传疗法，延迟对其他靶向治疗的耐药性和利用合成致死性来治疗患者。OnKure 基于表观遗传调控、延迟耐药性和合成致死性等技术研发的产品管道已经逐具规模，其中口服选择性 I 类 HDAC（组蛋白去乙酰化酶）抑制剂 OKI-179 进展最快，已进入 Ib/II 期。目前 Chromadax（罗米地辛）是 FDA 批准的最有效的 I 类组蛋白去乙酰化酶抑制剂，通过持续输注给药。而 OKI-179 是口服给药，并且在临床前研究中显示出安全性。此外，OKI-179 可用于治疗多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤，如三阴性乳腺癌、黑色素瘤、结直肠癌等。

(5) Zenith Epigenetics Zenith Epigenetics 是生物技术投资公司 Zenith Capital（2013 年从 Resverlogix 公司分离）的全资子公司，致力于发现和开发治疗癌症和其他有重大医疗需求疾病的新疗法的生物技术公司。由于 BET 抑制剂并没有显示出太多的单药活性，Zenith 正在开发各种新型的 BET 抑制剂与其他靶向药物的组合疗法。ZEN-3694 是 Zenith 研发的主要治疗化合物，目前正被用于精准肿瘤市场的多种组合方案中，如 ZEN-3694 联合 enzalutamide（恩杂鲁胺，一种雄激素受体抑制剂，由安斯泰来制药和辉瑞公司开发）治疗转移性去势抵抗性前列腺癌，ZEN-3694 联合辉瑞公司的 PARP 抑制剂 talazoparib 用于治疗局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者。

(6) Resverlogix Resverlogix (TSX: RVX) 是为慢性疾病患者开发安全的表观遗传疗法的全球领导者，专注于肿瘤学领域以外的慢性疾病。除了寻找治疗心血管疾病的方法外，Resverlogix 还在开发治疗糖尿病、慢性肾病和代谢性疾病的药物。Resverlogix 公司的主要候选药物是 apabtalone (RVX-208)，这是一种口服小分子 BET 抑制剂，可选择性调节 BRD4 (BD2)。Apabetalone 可降低心血管疾病中的全身炎症标志物，改善慢性肾病患者的内皮功能障碍和动脉粥样硬化，并在体外水平上减轻 SARS-CoV-2 感染，其水平与抗病毒药物相当。

(7) CellCentric CellCentric 成立于 2003 年，产品基于剑桥大学种系和表观遗传学研究主任 Azim Surani 的相关研究，他是最早报告表观遗传学现象的人之一。CellCentric 公司的主要候选治疗药物 CCS1477 属于 BET 抑制剂家族，具有表观遗传和细胞信号转导双重效应，靶点是影响癌症驱动基因表达以及癌症相关关键信号转导途径的组蛋白乙酰转移酶 P300 及其旁系同源蛋白 CREB 结合蛋白 (CBP)。CCS1477 是目前唯一进入临床的 CBP 抑制剂，正处于临床 I/IIa 期，用于治疗血液系统恶性肿瘤和前列腺癌。

(8) Imago BioSciences Imago BioSciences 成立于 2012 年，致力于发现和开发以表观遗传修饰酶为靶点的血液疾病新疗法。Bomedemstat (IMG-7289) 是 Imago 开发的一种口服小分子 LSD1 抑制剂，被开发用于治疗原发性血小板增多症 (ET)、骨髓纤维化 (MF)、真性红细胞增多症 (PV) 等。

(9) Accent Therapeutics Accent 由知名华人科学家何川教授与 Howard Chang 教授等于 2018 年共同创立，致力于在表观转录组学领域开发创新疗法。目前公司已建立了小分子疗法的管线，其中两个项目靶向 METTL3 和 ADAR1 这两种在某些癌症中发挥作用的酶。2020 年 6 月，Accent 与阿斯利康就靶向 RNA 修饰蛋白项目达成总价值 11.5 亿美元的合作协议。2023 年 10 月，益普生宣布以总代价 4.46 亿美元加个位数销售分成获得 Accent 开发的 METTL3 的临床前小分子项目开发、生产和商业化全球独家权益。

4. 表观遗传学相关产业面临的挑战和机遇

目前表观遗传的靶点有 200 多个，但成药的很少，行业发展面临着较大挑战。一方面是因为表观遗传学内在的复杂性。每个突变都会导致 DNA、组蛋白或染色质结构的变化。而反过来，这些表观遗传的改变又都会对一个或多个不同的细胞活动产生影响，例如转录、复制或 DNA 修复。同样的，由于表观遗传酶的冗余和干扰，被抑制以后的影响面很大，后果也难以预测。因此，想要取得大的进展必须有对生物学的深入理解。

另一方面是安全窗口。表观遗传抑制剂的安全窗口通常都比较窄，导致这一结果的原因和前文所说的复杂性、影响面广密不可分。想要解决这一问题，除

了生物学机制上的研究，更要依赖药化设计，增加化合物的选择性、特异性；或者通过研究药物动力学、靶点抑制、安全性和疗效之间的关系，找到最佳的给药方案；此外还可以通过开发生物标志物进行患者的分组，使治疗更加精准。

自 2004 年 FDA 批准了第一个表观遗传学药物阿扎胞苷以来，表观遗传学药物迈出了从理论到应用的成功的一步。目前，更多新兴靶点机制逐渐明确，成为一大片等待开发的森林。可开发表观靶点数百个，治疗范围也逐渐从血液瘤向实体瘤拓展。总体而言，表观遗传学药物开发的前景十分广阔。

【参考文献】

- 【1】 Robertson KD. DNA methylation and human disease. Nat Rev Genet, 2005, 6(8): 597-610.
- 【2】 Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral Thinking: How Histone Modifications Regulate Gene Expression. Trends Genet, 2016, 32: 42-56.
- 【3】 Bates, S. E. Epigenetic therapies for cancer. New England Journal of Medicine, 2020, 383(7), 650-663.
- 【4】 Chen X, Gole J, Gore A, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. Nature Communications, 2020, 11(1): 3475.
- 【5】 Peixoto P, Cartron P F, Serandour A A, et al. From 1957 to nowadays: a brief history of epigenetics. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20): 7571.
- 【6】 Sheng W, LaFleur MW, Nguyen TH, et al. LSD1 Ablation Stimulates anti-tumor immunity and enables check-point blockade. Cell, 2018, 174(3): 549-563.
- 【7】 Zhao B S, Wang X, Beadell A V, et al. m6A-dependent maternal mRNA clearance facilitates zebrafish maternal-to-zygotic transition. Nature, 2017, 542(7642): 475-478.
- 【8】 YUE J, WEI Y, ZHAO M. The reversible methylation of m6a is involved in plant virus infection. Biology (Basel), 2022, 11(2).
- 【9】 FANG Z, MEI W, QU C, et al. Role of m6a writers, erasers and readers in cancer. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 45.
- 【10】 LI T, HU P S, ZUO Z, et al. Methyl3 facilitates tumor progression via an m(6)a-igf2bp2-dependent mechanism in colorectal carcinoma. Mol Cancer, 2019, 18(1): 112.
- 【11】 张競文, 续倩, 李国亮. 癌症发生发展中的表观遗传学研究. 遗传, 2019, 41(7): 567-581.
- 【12】 基于表观遗传学的药物研发, 破壁人 PBR. (素材来源: 生物经纬)

"创" 绘蓝图 "新" 动江北

【编者按】

2023 年 7 月初，习近平总书记在江苏考察时强调，中国式现代化关键在科技现代化。江苏之行，饱含总书记对推动高水平科技自立自强的重大关切。实现高水平科技自立自强，是推动高质量发展的必由之路，是中国式现代化建设的关键。

《“创”绘蓝图·“新”动江北》系列访谈聚焦园区科技创新型企业，看他们如何坚定不移沿着总书记指引的前进方向，在科技创新上奋勇争先，走好这条“必由之路”，为谱写“强富美高”新江苏现代化建设新篇章贡献力量。

中吉智药： 走一条“新”路，闯中国基因疗法“一片天”

当绝大多数人谈“毒”（病毒）色变时，在南京生物医药谷，有一家企业早已利用基于 HIV-I 型病毒改造的慢病毒载体，治疗几乎无药可医的重大疾病。深耕行业 20 余年，从突破国际卡脖子核心技术，到建立载体工艺、布局多个罕见遗传病基因治疗项目……在科技创新的画卷上孜孜不倦、写下浓墨重彩的一笔又一笔，这就是中吉智药（南京）生物技术有限公司（下称中吉智药）。



| 凌空望远 走基因治疗创新之路

科技要自立自强，必须创新。在中吉智药董事长董文吉看来，不管身处任何领域，都要给社会、给国家、给人类创造一些价值。“实现高水平科技自立自

强，不仅是习总书记的要求，也是一直以来我们对自己的要求，这是一种使命感。”

谈起当年创业，董文吉博士表示，这还要回溯至

上世纪 90 年代。彼时中国开始了第一个基因治疗的临床试验。之后，基因治疗越来越被关注、被重视，中国也迎来基因治疗的浪潮。在这样的时代背景下，拥有着医学分子生物学国家重点实验室背景的董文吉博士和另外两位创始人，先后从美国纽约血液中心、哈佛大学、剑桥大学等留学深造归来。

长久的探索与钻研，让董文吉博士对行业发展的大势有着深刻的洞察与准确的把握。2018 年，在天时、地利、人和下，董文吉博士开启创业之路。2021 年 2 月，中吉智药正式落地南京生物医药谷，专注于病毒载体的经典基因疗法领域，立志做基因治疗的创新企业。

“把病毒改造成基因递送载体是过去几十年科学界的主要选择。目前，国际上已上市基因治疗药物采用的递送工具主要是病毒载体，这也是我们的

| 向“新”而行 破国际“卡脖子”难题

今年 6 月 1 日，广西的 10 岁男孩贝贝（化名）迎来一个特殊的“儿童节”。就在这一天，常年受 β -地中海贫血困扰的他，成功实现造血干细胞植入及造血重建，迎来“新生”。贝贝是中吉智药开展的慢病毒载体（LVV）基因治疗输血依赖型 β -地中海贫血临床试验的首例患者，目前已进入常规复诊随访阶段。

贝贝的“新生”，得益于中吉智药的突破性疗法——基因治疗领域的“火箭”与“卫星”。“ β -地中海贫血是体内缺失相关基因造成的，我们通过慢病毒载体，把修补后的基因植入患者体内。”董文吉博士介绍，“慢病毒载体相当于‘火箭’，而补充后的基因就像‘卫星’，通过专业核心技术，在这一重组病毒组合中，‘火箭’搭载着‘卫星’可整合到靶细胞、实现有效治疗。”

这一治疗方式，可以解决 β -地中海贫血患者造



专业积累。”凌空望远，董文吉博士带领团队果断先手落子，在国内开辟“新赛道”，硬闯一片天。

血干细胞来源不足、配型困难以及异基因移植风险等问题。值得一提的是，在此次临床试验中，“卫星”承载的是中吉智药第一款基于自建 CMC 全流程、自主研发的基因治疗药物——GMCN-508B。

在业内，研制具有“卫星”功能的“重组病毒”已举步维艰，想要实现工业化的生产更是难上加难。

传统技术生产难度大、成本高，中吉智药则打破困境、突出重围，在长达 7 个月的设计论证、4 个月的施工搭建后，完成了 2600 平方米的中试 GMP 生产车间建设。“国外虽然也有诱导型慢病毒载体产生技术，但还停留在早期阶段。我们已提前步入中试生产阶段。”说到这里，董文吉博士满是自豪。中吉智药的生产车间已实现从大规模病毒载体制备、纯化，到细胞分选、基因转导等工艺的全流程，具有工艺纯度高、产能高、准度高的优势。

中吉智药已陆续上线了慢病毒载体技术开发平

台、造血干细胞平台、以及 AAV 腺相关病毒载体等平台，已布局开发适用于输血依赖型 β - 地中海贫血、输血依赖型 α - 地中海贫血以及隐性遗传性营养不良

型大疱性表皮松解症的基因治疗产品管线。严谨、创新、求实，中吉智药的每一步都走得铿锵有力。

全球眼光 “朋友圈” 链出前沿市场

机会总是青睐远见卓识的布局。志攀高峰的中吉智药从创立之初，就在深谋一盘“大棋”。近年，中吉智药通过强强联手，不断壮大“朋友圈”，凝聚合力、共绘蓝图。

2021 年 9 月，中吉智药与北京希诺谷就遗传病大动物模型构建及基因治疗等达成战略合作。双方将共同开发使用病毒载体构造大动物疾病模型的技术，力求向市场提供表型稳定、周期可控、成本可及性高的大动物模型，填补市场空白。

2023 年 1 月，中吉智药和纳昂达生物就病毒载体分析鉴定方法的开发达成战略合作，共同开发系列准确、高效的病毒载体分析鉴定方法。同年 2 月，中吉智药“牵手”南京元迈细胞，一同深入探索基因细胞治疗的未来发展。

值得一提的是，纳昂达、元迈细胞均为南京生物医药谷企业。近年来，药谷营商环境持续优化，在政策扶持、贴心服务下，一个个生物医药企业在此“串珠成链”，在各个细分赛道崭露头角，甚至引领一方。在园区，企业足不出“圈”，即可找服务、找资源、找伙伴，干事创业的“生力军”也不断蓬勃壮大。

起笔是全球眼光，落笔为一域样板。短短两年，中吉智药不断收获“橄榄枝”：2020 年 10 月，完成天使轮融资数千万元人民币；2022 年 1 月，完成 A 轮融资 1.05 亿元。“在生物医药谷这片创新创业的热土上，中吉智药将继续发力，从技术到工艺、从药物到生产等环节不断创新，希望成为国内独树一帜、在国际占有一席之地的基因治疗公司。”董文吉博士如是说。



霆升科技： 以雷霆创新之势 打造“心”高地

第一家开展探索性人体临床试验的中国心腔内超声（ICE）厂家、第一家进入国家药监局创新医疗器械特别审批通道的 ICE 厂家、第一家完成注册临床试验的中国 ICE 厂家……在南京生物医药谷，有一家企业，短短 4 年的时间，屡摘行业桂冠。在科技创新的大道上，持续以雷霆之“势”，填中国之空白，逐世界之一流，不断打造“心”高地。这就是中国心腔内超声领军企业——江苏霆升科技有限公司（下称霆升科技）。

今年 11 月，霆升科技再度传来创新捷报，其自主生产的“一次性使用心腔内超声诊断导管”——TINGSN Sonic Eyes 10 正式获批上市，是国内首款本土研发并获批的高端心腔内超声诊断导管，成功突破国外技术垄断。



矢志于“心” 以雷霆之“声”叩响“心门”

对于“科技自立自强”，霆升科技董事长张冬宇感同身受。在他看来，核心技术必须要牢牢掌握在自己手中，“尤其是要深刻掌握研发层面的核心技术，这样才能形成独有的 IP，才能做好技术的延伸和产

品的开发，并将技术推向更高水平。”

近年来，心血管介入诊疗技术得到不断发展，这离不开超声影像技术的迭代升级。相比 CT 和核磁等影像技术，心腔内超声是一种新型的介入影像技术，

其将微型超声探头经血管置入心腔内部，发射并接收超声信号，可实时显示心脏结构、心脏内导管位置，为心内科介入手术做实时引导。

张冬宇回忆，2018 年时，国内尚未有成熟的国产心腔内超声产品上市，进口产品价格高昂，给患者家庭带来巨大负担。由于技术门槛高，该市场一直被国外垄断。

察人所未察、思人所未思、行人所未行。“有没有可能通过国产技术，做出 ICE 产品线，既能让

坚韧于“行” 突破技术壁垒填国内空白

应势而动、顺势而为、迎难而上。张冬宇始终坚信 ICE 空间巨大、前景广阔。因此，霆升科技在创业初期，即与国内顶级科研机构进行紧密的战略合作，中美两地同时建立研发团队，共同进行产品核心技术的研发及攻克。

2022 年，霆升科技打响了响彻行业的“第一枪”。这一年 3 月 2 日，由其自主研发的二维心腔内超声产品完成第一例探索性人体临床试验。这是国内首例具有自主知识产权的国产化心腔内超声 ICE 的临床手术。在霆升科技心腔内超声导管的辅助下，成功治疗一例卵圆孔未闭患者。从术前检查、术中引导到术后检查，霆升科技心腔内超声导管产品成像清晰，操作安全。患者无需全麻，术中无辐射，手术安全点全程监控。

产品技术频获突破的背后是长期的坚守与坚韧。张冬宇介绍，这款二维心腔内超声产品，最核心、最难的就是探头中换能器的工艺。令人惊叹的是，这个长 8mm、直径为 1.4mm 的部件看似“不起眼”，实则“别有洞天”，它的内部配置了 60 余个微米级别的阵元。“要确保实时画面清晰稳定，阵元就要均匀、稳定地发射和接收信号，这对加工工艺的提高有着极高的要求，要保证阵元加工时的均一性一致，难度非常大。”除此以外，研发团队还要攻克产品耐高压等问题，国内没有人做过，只能摸着石头过河。

从材料学的研究，导管材料的组装，再到焊接工

中国患者得到高性价比的治疗，又可以打造属于中国人自己的医疗器械民族品牌？”怀着这样的初心，2019 年 1 月，张冬宇与霆升科技总经理王静集结了超声领域资深科学家、心内科医师、连续创业者等 5 位合伙人一同开启了霆升科技的创新之路。这是一家医疗器械公司，主要聚焦超声在心脏电生理方向的技术创新，通过成像、标测、消融能量的联合应用，为心脏疾病患者提供更有有效的治疗。



艺的打磨……为了这一个环节，团队数百次试验，不断地摸索，前后尝试了近 50 种材料。研发期间，公司还遭遇资金链极端吃紧，创业团队甚至自筹资金支撑研发继续推进。漫漫研发路，霆升团队最终找到了合适的工艺材料，攻克了换能器难关，迎来创业“曙光”。

2018 年下半年筹备，2020 年年底第一代产品原型机问世，2021 年年底完成工程样机，之后迭代升级了近 10 次，终于让换能器的工艺达到了预期标准。霆升科技代表中国第一次做出了心腔内超声 ICE 产品——TINGSN Sonic Eyes 10，自主掌握核心技术并拥有自主知识产权。令人振奋的是，这款产品的注册申请已于 11 月 29 日获得了国家药品监督管理局（NMPA）正式批准，是国内首款本土研发并获批的高端心腔内超声诊断导管，打破进口产品长久以来的垄断。

志在千里 让民族品牌强势走向海外

对霆升科技而言，高预算的研发投入、跨领域的专业团队建设、极致化的工艺改良、完善的供应链管理、半自动化的生产品控，是真正实现心腔内超声产品与海外同类产品对标的底层逻辑。

在科技研发的投入上，霆升科技从来都是“大手笔”，顶尖设备 + 顶尖人才 + 顶尖技术也成了霆升科技的“标配”。霆升科技在过去四五年累计投入近 2 亿元研发经费，引入数十位海归博士及国内顶尖研发人才，搭建起完整的换能器研发、芯片设计加工、粘接工艺开发、超声成像算法开发、超声建模及导航算法开发等研发和生产制造团队。如今，公司在探头、可调弯导管至主机系统，已建立起了完整的高技术壁垒闭环生态链。

在霆升科技，创新高度也一直在刷新。张冬宇透露，如今，霆升科技正向 4D 心腔内超声产品发起“猛攻”，这也是该领域中的“天花板”，技术壁垒更高。比如，芯片研发团队要同时精通芯片的设计、换能器

的工艺、超声成像算法等，这样才能做出适配 4D 心腔内超声产品的芯片。

霆升科技是全球第三家运用 ASIC 芯片技术开发 4D 心腔内超声产品的公司。4D 产品的换能器长 12mm，高 1.2mm，直径 1.4mm，内部配置了近 1000 个阵元。通过芯片控制近 1000 个阵元实时发射和接收信号。“目前芯片已开发完毕，正在流片阶段，4D 心腔内超声产品明年下半年开始型检并进入到临床试验阶段”说到这儿，张冬宇踌躇满志。

勇者先行，拓者先立。霆升科技已申请 36 项国内发明专利，2 项海外 PCT，直进海外专利 1 项。如劲马般驰骋的霆升科技也屡获资本青睐，一年内实现三次融资，甚至得到不少企业“三连投”。张冬宇始终笃定，在江北新区创业，做医疗器械，南京生物医药谷就是最好的选择，而他们也将在这片创新创业的沃土上，孜孜耕耘，与霆升科技的伙伴们带着民族品牌强势冲向海外，赢得更美好的未来。



"夜"太美!

邂逅药谷独有的夜色浪漫

星光璀璨，暮色袭人

当最后一道余晖扫过这片“创新之地”
成片的载体被明珠般的灯光逐个“点亮”

小谷邀你一赏园区的夜景大片





地 址：江苏省南京市江北新区药谷大道 20 号
邮 编：210061
传 真：86-025-58641116
官 网：<http://www.njbpv.cn>
全球招商：86-025-58050047

