

研究报告

(2021 年 第 9 期 总第 107 期)

2021 年 12 月 2 日

mRNA 疫苗行业图谱

资本市场与公司金融研究中心

【摘要】行业图谱研究是本中心科技成果转化研究的一项子课题，目标定位于清晰理解前沿科技成果的技术核心、科创企业的技术竞争力及科研工作者的研究进度，从而助力科技成果转化效率的提升。行业图谱研究将以系列形式展开，选取国家战略重点科技领域的商业应用场景逐一进行，时效性较强。

本报告为行业图谱的第一个系列——生物医药领域：mRNA 疫苗行业。mRNA 疫苗是继减毒活疫苗、灭活疫苗、亚单位疫苗和病毒载体疫苗后的第三代疫苗，具有针对病原体变异反应速度快、生产工艺简单、易规模化扩大等特点。其核心原理是人工合成编码病毒某抗原的基因序列，通过技术手段递送到人体，在人体细胞内转译 mRNA 为抗原蛋白从而引起人体免疫反应。通过剖析关键技术流程，核心技术包括目标靶点的序列选择、mRNA 的设计优化以及递送载体封装；其中脂质纳米

颗粒 LNP 是现阶段递送载体封装的通用选择，并成为技术实力的关键竞争环节，也是国际企业间专利争夺之处。来自美德的三家企业 BioNTech、Moderna 和 CureVac 并称为全球三大 mRNA 疗法引领者，核心技术主要来自专利授权，其中 BioNTech 和 Moderna 的新冠疫苗均获得美国 FDA 紧急许可。我国 mRNA 疫苗企业的创立和研发紧跟国际步伐，以自主研发的技术平台占主导，其中艾德生物的新冠疫苗已进入 III 期临床。学术领域国内主要研究者的科研进展也集中在递送载体的开发上，研究成果普遍进入了自创企业或企业合作的转化模式。

目 录

| | |
|---------------------------------|----|
| 行业图谱研究项目 | 1 |
| 一、项目目标和定位 | 1 |
| 二、研究方法 | 2 |
| 三、研究报告形式 | 4 |
| | |
| mRNA 疫苗行业图谱 | 5 |
| 一、概览 | 5 |
| 二、mRNA 疫苗行业科学背景简述 | 6 |
| （一）疫苗的分类及研发生产流程概况 | 6 |
| （二） mRNA 疫苗的制备技术流程及关键技术平台 | 12 |
| （三） mRNA 疫苗产业竞争概况 | 21 |
| 三、专业术语解析 | 30 |
| 参考文献 | 32 |
| 免责声明 | 35 |

图表目录

| | |
|---|----|
| 图 2-1 疫苗的分类..... | 8 |
| 图 2-2 mRNA 疫苗的分类..... | 12 |
| 图 2-3 mRNA 疫苗制备流程及核心技术环节..... | 13 |
| 图 2-4 新冠病毒 mRNA 疫苗的脂质纳米颗粒结构（摘自 Nature）..... | 19 |
| 图 2-5 mRNA 疫苗产业链上游原料主要供应商..... | 21 |
| 图 2-6 国内外重点 mRNA 技术企业的概况..... | 24 |
| | |
| 表 2-1 全球已上市或进入临床的 mRNA 疫苗制备企业..... | 23 |
| 表 2-2 国内外重点企业 mRNA 递送系统核心技术比较..... | 24 |
| 表 2-3 mRNA 疫苗中国学者定位..... | 29 |

行业图谱研究项目

一、项目目标和定位

行业图谱是资本市场与公司金融研究中心基于科技成果转化研究的一项子课题，聚焦于科技成果这一核心要素，从技术链视角切入展开的研究项目。科技成果的转化需要对科技成果有清晰、准确、深刻的认识和理解，能够解析科技成果所包含的学术价值、社会价值、经济价值和人文价值等，从而探索科技成果的未来应用场景，以跨越从 0 到 1 的商业性转化，通过不断理解优化实现社会产业化，并最终成为科技推动社会发展的历史进程。

然而，由于科技天然具有强大的认知壁垒，其先进性、创新性的特点，使得科技成果面临非专业人士看不懂、不敢判断的知识窘境。在成果转化的操作路径中，执行者可分类为三方：成果供给方、成果接收方及连接双方的中介服务机构。除了成果供给方之外，成果接收方和中介服务机构都面临着知识窘境。成果供给方是科技成果的发明人、创造者，对科技成果的学术价值拥有深度认知，但缺乏商业经验和分析社会需求的能力，很难独立实现成果的成功转化；成果接收方是进行成果商业化、产业化的企业，对社会需求敏感，善于进行商业价值的探索，但由于不具备深厚的科研基础，不能对科技成果进行技术层面的准确分析和判断，影响执行效率；中介服务机构虽然具备政策分析、法律服务等领域的专业能力，但同样面临看不懂技术的知识窘境，导致出现无效推介、不合理的专利布局、未来的专利纠纷等潜在危机。这一需求的断层也间接性地影响经济学称之为成果转化“死亡之谷”时期

的存在。因此，如何准确认识科技成果，正确判断科技成果的技术领先度，理解科技成果所处的行业地位和产业链发展格局，对于提高科技成果转化具有极其重要的价值。

本研究以国家十四五规划为导向，重点关注与国家战略需求发展相关的重大创新领域。集中在人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等前沿领域。对基础科研方向进行应用场景的细分，将相关可转化/转化中的科技成果进行技术链条的梳理，通过专业性的技术解构和解析，形成高逻辑性、易理解性的技术图谱；并在此基础上，对科技成果产业化应用现状进行行业研究和分析，以全球视野定位领先梯队中的科创企业和学术团队的技术实力。通过行业图谱的研究，不仅可以清晰定位高新科技企业的技术竞争力，而且能够对我国相关行业现状和未来方向有更准确的认识。既为科技成果转化提供了专业性知识体系支撑，也有助于指导城镇产业化发展布局、推动产业链融通创新、引导创业投资基金对“硬科技”的积极性及鼓励金融支持创新体系的建设。

二、研究方法

方法学上，行业图谱研究将进行学科领域分级细化，再对技术在应用场景方向上进行详细分级和解构：

（一）一级分类：从应用产业所属学科的角度，以国家十四五规划为导向，重点关注影响国家安全和全局的基础核心领域，包括人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等。

(二) 二级分类：对技术对象进行分类选择。比如生命科学中包括疫苗、新生物材料、细胞治疗、人工智能、基因技术等技术对象，择一分析。

进一步对二级分类中的每一个技术对象进行技术应用的专业化细分和流程解析。

1、应用方向的技术流程全景

即对某一技术对象在一个应用方向上的技术流程全景图，从研发到生产、上市的全流程。如疫苗的研发生产及上市的整体概况图。

2、应用方向的技术产品细分类

对技术对象在此应用方向上所形成的产品种类进行细分，并提炼属性/功能的特点。比如疫苗包括减毒疫苗、灭活疫苗、基因工程疫苗、核酸疫苗等及各类特征。

3、应用方向上某一细分产品的技术开发流程

从上一级分类产品中选定一个细分产品，一般是现阶段技术发展最先进的产品，针对其所应用的场景相关技术开发/生产全流程进行解析和描述。比如：核酸疫苗中的 mRNA 疫苗，其生产技术流程及其中核心竞争技术环节。

4、领先级国际科创企业及学者团队定位

将国际国内最领先的科创企业进行技术平台和产品性能的比较分析，并将其所具备的技术优势定位于上述图谱中。将国内外学者团队的领先性研究成果/转化状态进行分析，并定位于上述图谱中。比如：国际 mRNA 疫苗企业如 BioNTech、Moderna 的优势技术平台。

三、研究报告形式

行业图谱以结构化脑图为基础形式，辅以文字报告进行解释说明。

文字报告的内容格式包括：

- 1、概览：概述图谱传递的信息内容、解答的技术问题和目的。
- 2、科学背景简述：描述图谱行业背景、技术流程、关键技术平台和竞争点的细节、技术应用的例证及国内外行业发展现状，对图谱做详细内容的补充说明。
- 3、专业术语解析：针对重点专业术语进行概念解释。
- 4、参考文献。



mRNA 疫苗行业图谱

一、概览

mRNA 疫苗行业的临床商业化开始于 2020 年的新冠疫情。新冠疫情的全球爆发，使 mRNA 疫苗的优势凸显。相较传统疫苗（灭活、减毒、基因重组等）常规研发生产需要 1-2 年的周期而言，mRNA 疫苗仅需 60-70 天，且易于进行亿万剂的大规模生产。世界卫生组织(WHO)于 2020 年 12 月 31 日宣布将 COMIRNATY® COVID-19 mRNA 疫苗列入紧急使用清单（Emergency Use Listing, EUL），这使得辉瑞/BioNTech 的疫苗成为自新冠（COVID-19）爆发一年以来首个获得 WHO 紧急认证的疫苗。来自流行病学研究数据证明其有效力可高达 95%，也高于有效力 70%的灭活疫苗。

mRNA 疫苗产业也随之蓬勃而起，相关技术体系成为各国生物学领域科创企业的竞争之地。生命法则，是生物学的重要基本原理之一，指生物体的遗传物质从 DNA 转录成 RNA，再由 RNA 翻译成蛋白质以执行生物学功能。人类对 mRNA 的研究始于上世纪 60 年代，历经 60 年的科学进展，逐渐发现对 mRNA 进行修饰和包装，可模拟生命法则翻译出特异性的抗体，以实现治疗肿瘤、传染病和基因缺陷型疾病的目的。经过众多科研工作者的探索，基于脂质纳米颗粒包装递送系统建立起的一整套 mRNA 疫苗技术体系于本世纪初在欧美等地开始从实验室转化到科创企业，并由企业科学家继续研发探索之路，但步履维艰。新冠疫情为 mRNA 疫苗打开了应用场景，相关科创企业开始在全球涌现，其关键技术体系的研发和专利竞争也随之而起。我国

专注 mRNA 疫苗研发的科创企业虽起步较晚，但研发紧跟国际领先梯队的步伐。

本图谱是基于最新的科学文献及行业报道进行的资料梳理和汇总。通过行业画像的模式，以技术流为着重点制作行业图谱，并辅以文字报告进行概述解析。提炼当前 mRNA 疫苗行业技术壁垒、全球领先企业的研发现状，以及国内主要学术领域研究者的科研进展和成果转化现状。

二、mRNA 疫苗行业科学背景简述

（一）疫苗的分类及研发生产流程概况

1、疫苗的概念

疫苗是一种生物制剂，接种于机体后，使机体产生针对某病原微生物的特异性抗体和获得性细胞免疫反应，产生免疫记忆能力。当机体感染这种病原体时，一方面之前免疫接种时产生并留存于体内的特异抗体能与病原体的抗原相结合，阻断病原体致病的生化过程，另一方面免疫系统的记忆细胞可迅速识别并清除病原体，有效地抵抗病原微生物的感染，从而有效预防感染性疾病的发生和传播。

疫苗不仅可以实现个体保护，也能够通过减少人和人之间的传染，降低个体暴露的风险，实现对未经免疫接种的群体的间接保护。这种间接保护，亦称为群体免疫，需要在 75-95% 的人群完成免疫接种后才能够实现。

理想疫苗需要达到四个标准：（1）安全性，（2）有效性，（3）质量可控，（4）可及性。其中可及性是指可大规模化生产，便于保存和运输，易于人体接种。

2、疫苗的研发生产流程

疫苗的研发生产及上市的整体流程基本包括：¹

- （1）临床前研究：毒株优选、免疫抗原制备、效价测定、动物免疫、中和活性鉴定、动物攻毒保护实验、动物安全性评价；
- （2）临床试验；
- （3）规模化生产的研究验证；
- （4）产品注册上市。

其中免疫抗原制备是限速步骤，也是整个疫苗领域的技术壁垒所在。

3、疫苗的分类

随着科学研究的进步，免疫抗原的制备策略不断发展和优化，根据抗原制备的发展历史，疫苗研发到目前经历了三代、五个大类：

¹ 参考阅读：国家药品监督管理局《疫苗科普 8——一支疫苗的诞生》
(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzshh/kpzshhyp/20180728112601997.html>)



| 按技术划分 | 疫苗 | | | | |
|--------|---|---|--|---|--|
| | 第一代疫苗 | | 第二代疫苗 | 第三代疫苗 | |
| | I 减毒活疫苗 | II 灭活疫苗 | III 亚单位疫苗(组分疫苗) | IV 重组病毒载体疫苗 | V 核酸疫苗 |
| 疫苗抗原单位 | 病毒 | 病毒 | 特殊蛋白质结构(多肽片段) | 基因片段 | DNA疫苗 RNA疫苗 |
| 特点 | 与高致病性病毒高度同源且致病力极低甚至不致病或致病力显著下降 | 不具有遗传物质, 或者遗传物质已被破坏; 病毒的蛋白质外壳可以诱导人体产生特异性免疫应答, 从而让人产生相应的疾病免疫力 | 通过鸡胚或者工具细胞大量扩增病毒, 然后利用化学分解或有控制性的蛋白质水解方法, 提取病原体的特殊蛋白质结构, 筛选出的具有免疫活性的片段; 或利用基因重组技术, 把引导合成蛋白质的基因片段植入到工具细胞中(基因重组技术), 让这些工具细胞海量生产相应的蛋白质; 然后再收集、纯化这些蛋白质。 | 将病毒负责诱导合成免疫原性蛋白质/亚单位的基因片段克隆到某种我们熟知的、没有致病性或致病性极微弱的病毒(例如腺病毒)上。然后利用载体病毒带着基因片段进入人体细胞, 人体内大量合成可以诱导免疫应答的蛋白质/亚单位 | 将编码某种抗原蛋白的病毒基因片段(DNA或RNA)直接导入宿主细胞内, 并通过宿主细胞的蛋白质合成系统产生抗原蛋白, 诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答 |
| 典型疫苗 | 牛痘天花病毒/脊髓灰质炎糖丸疫苗 | 乙肝疫苗/流感裂解疫苗 | 重组新型冠状病毒疫苗(CHO细胞) | 重组新型冠状病毒疫苗(5型腺病毒载体) | 辉瑞-BioNTech的mRNA新冠疫苗 |
| 优点 | 能持续刺激机体产生体液免疫和细胞免疫应答; 免疫效果较好, 而且作用时间长; 直接诱导产生免疫应答, 不需要佐剂, 也不需要对抗原蛋白进行提纯 | 没有毒力返祖的风险 | 快速批量生产, 成本低 | 综合了减毒活疫苗和亚单位疫苗的优点, 单次导入实现长期免疫 | 具备了重组病毒载体疫苗的优点, 运输储存方便; 研发快(毒株遗传密码公布后的6~8周内实现商业化疫苗的设计及生产); 研发成本低(2亿美元); 标准化生产; 生产设备要求简单(无需P3防护); 内生抗原; 微克级给药(DNA疫苗需毫克级给药, 且需要专门药物递送) |
| 缺点 | 可能通过变异又恢复了强大的致病力, “毒力返祖”; 保存条件要求比较高, 需要全程冷链运输保存 | 只诱导体液免疫应答, 需要多次接种; 产生抗体保护时间短 | 免疫时间有限, 需要多次注射; 佐剂复杂且研发周期漫长 | 长途冷链运输有难度; 对近期感染过载体病毒的人群, 免疫原性降低 | 新型疫苗, 对其认知有限 |

图 2-1 疫苗的分类

(1) 第一代疫苗, 以完整的病原体作为抗原注入人体。

类型 I: 含有活性病原体的减毒活疫苗

通过弱化, 改变或者筛选的方式减少原始病原体的毒力, 但是保持它的活性感染因子的疫苗, 多见于病毒疫苗。这种疫苗能够有效地触发先天性免疫应答和适应性免疫应答, 通常接种一剂到两剂就可以在机体内建立长期的免疫力。这类疫苗的局限性包括: 接种后因为病原体毒力返祖导致的临床病症表现(程度通常比较轻); 免疫功能低下的个体存在病原体复制不受调节的风险, 可能导致严重感染或死亡。常见的减毒活疫苗包括牛痘疫苗、脊髓灰质炎糖丸疫苗、狂犬病疫苗, 日本脑炎疫苗, 黄热病疫苗, 麻疹疫苗等。

类型 II: 不含活性病原体的灭活疫苗

将病原体通过加热, 辐射或者化学方法灭活后, 保留没有感染性的全病原体而制成的疫苗。这类疫苗的安全性比较好, 即使免疫功能低下的个体也可以接种, 缺点是免疫原性比较低, 疫苗的保护周期比

较短，通常需要增加接种剂次或者依靠免疫佐剂来提高免疫原性。常见的灭活疫苗包括流感（全病毒）疫苗，甲肝病毒灭活疫苗等。目前中国研发的获得紧急使用授权的三款 COVID19 新冠疫苗——国药集团中国生物北京所，北京科兴中维生物技术有限公司，国药集团中国生物武汉所的疫苗都是灭活疫苗。2021 年 5 月 26 日，JAMA 发布了国药集团 2 款灭活新冠疫苗的临床 III 期结果。临床结果展现了不错的保护率，整体保护率均在 70% 以上，远远超出了世界卫生组织 50% 的要求。

(2) 第二代疫苗，以病原体的部分蛋白作为抗原注入人体。

类型 III：亚单位疫苗（重组基因工程疫苗）

以病原微生物表面的片段（蛋白质，多糖）而非整个病原体，或者病原体释放的致病因子（毒素、酶）作为抗原来制备的疫苗。通过分离纯化从病原体直接制备，或者通过 DNA 重组技术把目的基因插入载体 DNA 分子中，然后导入原核或真核细胞表达系统，产生抗原蛋白质，经纯化而制成疫苗。这类疫苗特异性更强，不良反应几率更小；但是这类疫苗的抗原数量比较少，因此免疫原性相对低，通常只触发适应性免疫应答，需要多次注射并且依赖佐剂合用来增强免疫应答。常见的亚单位疫苗包括乙肝病毒疫苗（以病毒表面蛋白做为抗原），破伤风毒素疫苗（以去毒化的破伤风杆菌释放的毒素作为抗原），肺炎球菌疫苗（以肺炎链球菌多糖作为抗原）。

目前正在开发的许多针对新冠病毒的疫苗仅包含病毒蛋白，而不包含遗传物质的亚单位疫苗包括诺瓦瓦克斯（Novavax）、赛诺菲和葛兰素史克、SpyBiotech 等公司的疫苗。诺瓦瓦克斯采用蛋白质亚基及

重组病毒糖蛋白纳米颗粒技术，并分为两个阶段生产：在第一阶段，经改造、含有制造 SARS-CoV-2 外壳刺突蛋白基因的棒状病毒，会感染用作增殖的 Sf9 细胞，以产生刺突蛋白。在第二阶段，收集上步制造的蛋白，注入至直径为 50 纳米的固体脂质纳米粒，每粒含有 14 枚 SARS-CoV-2 的刺突蛋白。除了上述的蛋白颗粒外，此疫苗亦含有以皂苷为基础的免疫佐剂。2021 年 9 月 28 日，赛诺菲宣布放弃其与葛兰素史克共同开发的重组疫苗进入临床 3 期。尽管这款疫苗已经在 1/2 期临床中成功获得阳性结果：在第二次注射两周后，所有 3 个测试剂量中 91% 至 100% 的研究参与者出现中和抗体血清转化且安全性良好。赛诺菲表示，这一决定是由于考虑到当前 mRNA 新冠疫苗的市场供应已趋饱和。

(3) 第三代疫苗：以病原体的部分基因序列 (DNA 或者 RNA) 作为抗原注入人体。

类型 V:重组病毒载体疫苗

这类疫苗结合了减毒活疫苗和亚单位疫苗的优点，利用 DNA 重组技术，将有抗原性的病原体蛋白基因插入有感染性却没有致病性的病毒载体中，以感染的方式单次导入人体，在体内持续产生特异性抗原并触发免疫应答。适合的病毒载体包括逆转录病毒，单纯疱疹病毒，腺病毒。尽管这类疫苗有着单次导入实现长期免疫的优势，但其应用有一个无法预测和逾越的限制，如果个体在免疫接种之前曾经特别是近期感染过作为载体的病毒，机体内会存在大量的载体病毒的中和抗体，导致疫苗的早期清除和免疫原性降低。目前获得授权有条件使用的此

类疫苗包括四款新冠疫苗：军科院陈薇院士团队和康希诺生物股份公司联合研发的新冠疫苗，俄罗斯卫星-V 疫苗，阿斯利康公司和牛津大学联合研发的新冠疫苗以及强生公司的 AdVac 新冠疫苗。

类型 VI: 核酸疫苗（亦称基因疫苗）

核酸疫苗是疫苗发展的新生代产物，被称为人类疫苗发展史上的第三次革命。这类疫苗是指将具有抗原性的病原体基因序列（DNA 或者 RNA）直接导入人体内，通过人体细胞来表达具有天然构象的抗原蛋白，诱导特异性和部分非特异性免疫，达到预防和治疗疾病的目的。相对于如前述的几类疫苗，它具有良好的安全性（无因病原体毒力返祖而引发疾病的隐患），制备简单易实现量产，理论上可实现单次导入可产生持久的免疫应答，提供稳定高保护率。DNA 疫苗还有储存和运输的稳定性。目前获得授权有条件使用的核酸疫苗仅有辉瑞-BioNTech 和 Moderna 的 COVID19 mRNA 疫苗，DNA 疫苗暂时还未有上市使用的先例。这类疫苗潜在的使用风险包括持续的表达外源抗原可能导致的机体的免疫耐受，以及外源 DNA 进入人体后可能整合到基因组而导致抑癌基因的失活或者致癌基因的活化。这些潜在风险还需要进一步的科学研究才能证明。RNA 疫苗的使用局限还在于它自身的不稳定性，通常 RNA 需要在极低温（-70° C）的条件下才能长时间保存，这给疫苗运输及储存带来了一定的不便；为了增加 RNA 疫苗稳定性，防止在其表达成为抗原蛋白之前被体内的各种酶降解消化，需要对 RNA 进行一些修饰或者包裹，这些处理过程也可能对免疫应答有所影响。



图 2-2 mRNA 疫苗的分类

目前使用的 mRNA 疫苗有两类: 非复制型 (non-replicating mRNA, nrRNA) 和自我扩增型 (self-replicating mRNA, SAM)。非复制 mRNA 只编码靶抗原, 而自扩增 mRNA 疫苗也编码病毒的复制机制, 增加了来源于甲病毒 (alphavirus) 编码复制酶的基因。这不仅增加了抗原表达的持续时间和水平, 而且增强了疫苗诱导的免疫应答。自我扩增 mRNA 和非复制 mRNA 疫苗用于传染病, 目前开发出的预防性 mRNA 疫苗包括: 流感病毒 mRNA 疫苗、狂犬病毒 mRNA 疫苗、埃博拉病毒 mRNA 疫苗、寨卡病毒 mRNA 疫苗和新型冠状病毒 mRNA 疫苗。而非复制 mRNA 用于肿瘤疫苗, 目前已广泛应用于前列腺癌、急性骨髓白血病、转移黑色素瘤、等多种类型肿瘤的治疗研究中。

(二) mRNA 疫苗的制备技术流程及关键技术平台

mRNA 疫苗的生产通常分为以下四个步骤（图 2-3）：质粒 DNA（pDNA）制备、mRNA 的制备、递送载体封装、纯化/制剂。尽管每个步骤包括多个生物领域专业技术操作环节，但其中**决定企业行业地位的重点技术环节是**：目标靶点的序列选择、mRNA 的设计优化、递送载体封装、生产质控和大规模产业化。**序列选择、设计优化、递送载体都是 mRNA 疫苗生产的核心技术点和技术壁垒，也决定了 mRNA 疫苗企业在业内竞争中的地位。**下文将对这几个关键环节做详细的解释。

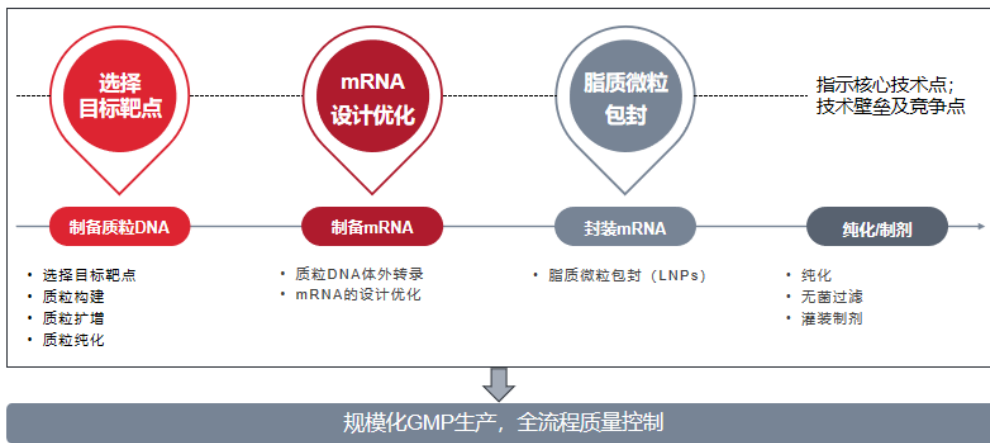


图 2-3 mRNA 疫苗制备流程及核心技术环节

1、目标靶点的序列选择

疫苗产生的抗原蛋白的序列以及稳定性决定了其激活的特异免疫的精确性和活性。对于 mRNA 疫苗而言，抗原蛋白的序列和结构是由 mRNA 序列影响和控制。因此，mRNA 序列决定了疫苗的质量，也是 mRNA 疫苗厂商的核心竞争力之一。

肿瘤疫苗的 mRNAs 通常编码肿瘤相关抗原，被用来帮助宿主的免疫系统识别并对特定肿瘤产生的蛋白质做出反应，细分为：组织分

化抗原（如 CEA 或 MART-1，也可以在健康组织上表达）；肿瘤生殖系（癌-睾丸）抗原（如 NY-ESO-1 或 MAGE-3）；肿瘤细胞过度表达的正常蛋白质（如 EGFR、Muc-1、Her2/neu）；病毒蛋白（如 EBV、HPV）和肿瘤特异性突变抗原（如 Mum-1、 β -Catenin 或 CDK4）。此外，mRNA 疫苗还可以用于抗原特异性 TCR(T 细胞抗原受体)或 CARs（嵌合抗原受体细胞）的瞬时表达。如果这些 mRNAs 被转染到免疫细胞如 T 细胞或自然杀伤细胞中，转染的细胞可以识别并清除表达靶抗原的肿瘤细胞。

针对病毒设计的 mRNA 疫苗，科学家需要先对病毒的基因序列、立体结构进行解析，寻找在感染细胞过程中起决定因素的具有保守性的蛋白分子，再以其基因序列作为 mRNA 疫苗的序列，从而明确抗原靶点。因此确定此蛋白分子是科研中的关键环节，也会成为专利保护目标。2019 年，美国国立卫生研究院（NIH）在著名病毒专家福奇带领下，迅速构建了新冠病毒棘突蛋白，并申请了专利，Moderna 和 BioNTech 均应用了此专利研发新冠病毒 mRNA 疫苗，他们选择的抗原为 S 蛋白全长；与之不同的是，中国 mRNA 疫苗企业沃森生物和艾博生物选择的抗原是 RBD（Receptor-binding Domain）区域，即 S 蛋白中负责和人体细胞 ACE2 结合的特定位置。对这两者免疫效果的比较研究，可参考美国 Fred Hutchinson 癌症研究中心的团队在 2021 年 4 月中旬发表的一项研究结果：选择 RBD 作为抗原与选择 S 蛋白作为抗原的 mRNA 疫苗在保护率和针对变异病毒的有效率上会非常接近（不考虑其他影响因素，比如递送技术等）。但选择 RBD 作为抗原还有几

个潜在的优势：ADE 效应（抗体依赖性增强作用）风险最低，同等质量下 RBD 抗原的 mRNA 的有效抗原和产生的有效抗体产量最高。

选定抗原靶点后，用抗原的 DNA 序列构建质粒，通过大肠杆菌扩增并进行质粒纯化、质控，获得可用于制备 mRNA 的质粒 DNA。这些技术操作虽然专业性很强，但已属于生物制品的常规技术范畴。

2、mRNA 的设计优化

第二步，通过体外转录（IVT）获得 mRNA 序列。此时关键的技术环节是需要对 mRNA 序列进行设计优化，通过对 mRNA 分子结构上各种核苷酸序列的修饰以提高 mRNA 分子的稳定性，防止降解，改善翻译水平，并去除其免疫原性，使 mRNA 序列更高效地表达抗原蛋白。设计优化需要公司拥有大量长期的数据积累，不断训练优化平台。这些修饰优化包括：

(1) 5' 帽结构(Cap)优化

用帽类似物加帽是体外转录 mRNA 最常见的加帽方法，但研究发现常规帽类似物可以反向结合 mRNA 序列，为了避免反向掺入 5'帽，已经开发了反反向帽类似物（ARCA），ARCA 在 C2 或 C3 位置进行修饰，具有更高的翻译效率。另一种帽类似物由 Trilink 公司于 2017 年开发，称为“CleanCap”的共转录加帽方法。它利用引发封端的三聚体产生天然存在的 5'帽结构，这将封端效率提高到接近 90-99%。

(2) UTR 区优化

UTR 是位于 mRNA 编码区的上游和下游结构域的非编码部分，与 mRNA 复制和翻译过程有关，为了提高 mRNA 的稳定性和翻译效率，

必须确保 UTRs 的优化。5'UTR 直接影响下游 ORF 的翻译,避免 5'UTR 中的基因序列与 ORF 的上游相同,可以有效地防止 mRNA 翻译过程中阅读框的错误启动和替换,也可以将一些特定序列添加到 5'UTR 中以增强 mRNA 的稳定性和翻译的准确性。例如, Kozak 等人在该区域插入序列 GCC- (A/G) -CCAUGG, 从而更准确地开始翻译过程。3' UTR 中常加入稳定调节元件,例如广泛使用的源自 α -珠蛋白和 β -珠蛋白的 3'UTR 序列含有翻译和稳定性调节元件。在合成 3'UTR 时避免不稳定序列可以增加 mRNA 稳定性,向 3'UTR 引入稳定的元件也可以显著提高 mRNA 的稳定性并延长其半衰期。

(3) 编码抗原蛋白的开放阅读框 (ORF) 的优化

在 ORF 区选择合适的密码子可以优化 mRNA 的整体翻译效率,优化的 ORF 序列通常包含具有较高 tRNA 丰度的同义频繁密码子和/或密码子以替换 ORF 中的稀有密码子,从而可以使用宿主的相同密码子翻译、高表达基因和/或保证 tRNA 在表达过程中的完整性。

(4) Poly (A) 尾优化

Poly (A) 序列可以减缓 RNA 核酸外切酶的降解过程,增加稳定性,延长体内半衰期,提高 mRNA 的翻译效率。此外, Poly (A) 结合蛋白可通过翻译起始因子 (如 eIF4G 和 eIF4E) 与 5'帽连接,进而影响 mRNA 的闭环结构并协同调节 mRNA 的稳定性和翻译效率。不同长度的 Poly (A) 序列可以不同程度的影响 mRNA 的翻译效率,由于各种类型细胞中高翻译效率 mRNA 所需的 Poly (A) 序列的长度不同,因此应进行调整以优化 mRNA 的翻译效率。

3、递送载体封装

裸 RNA 可以利用基因枪或微注射方法进行直接注射，但裸露的 mRNA 序列不稳定，容易降解，进入细胞效率低，没有靶向特异性；临床实验证明这类物理方法对细胞有害，不适合在体内应用。使用载体封装有助于提高疫苗的稳定性和 RNA 摄取和可翻译性。递送载体系统可想象成 mRNA 的运载火箭，负责将 mRNA 完整稳定地运送进目标细胞，并且保持长效释放和免疫效果。但是，递送载体的研发难点在于其需要经过人体免疫系统的层层保护，容易引起过敏等免疫反应，破坏疫苗的安全性；还很大程度决定了 mRNA 疫苗的储藏条件和储藏时限。

经研发效果较优的递送载体多使用脂质及其衍生物，具有低免疫原性、生物相容性及对 mRNA 较高的包封率。脂质载体通常会包含有利于 mRNA 细胞内转运的功能性脂质成分。这些脂质成分在生理环境下带有正电荷，通过静电作用将带有负电荷的 mRNA 分子包裹起来，并帮助整个载体系统与靶细胞的细胞膜相结合形成内吞进入细胞质，从而起到递送 mRNA 的作用。不仅如此，在内体逃逸过程中，可电离的阳离子脂类与内体膜上的阴离子脂类相互作用，形成破坏性的非双层膜结构，最终将包裹的 mRNA 释放到细胞质中。目前，已经开发了几种载体，通过使用脂质或类脂质设计成各种囊泡：脂质体 (lipoplex)，脂质纳米颗粒 (Lipid Nanoparticle, LNP)，脂质聚合物纳米粒等。组成脂质的材料包括 N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯

化铵 (DOTMA) , 1,2-二油酰氧基-3-三甲基氯化铵丙烷 (DOTAP) , 1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺 (DOPE) 等。

(1) 脂质纳米颗粒 LNP

通过 LNP 封装是目前大多数产品开发人员选择的方法：目前验证较为理想的 LNP 包括四种脂质（胆固醇、磷脂、聚乙二醇 PEG 衍生物、阳离子脂质），按一定的比例在微流控或 T 型混合器中悬浮于酒精溶液中，与 mRNA 接触，两种物质通过相反电荷相吸引而将 mRNA 包裹于脂质纳米粒中。图 2-4 摘自《Nature》，展示了典型的新冠病毒 mRNA 疫苗的脂质纳米颗粒结构。这些 LNP 是非病毒载体，易于生产。LNP 显著延长和改善体内蛋白质表达，特别是皮内注射后。LNP 技术起源于少数几家公司 (Acuitas、Arbutus 和 Arcturus) 和研究小组 (比如由麻省理工学院研究人员组成的一个研究小组)，这些公司将该领域第一个 mRNA 项目带入临床试验，并拥有其专利权。目前具有 LNP 独立专利权及技术平台的供应商较少，各厂商对 LNP 技术的掌握以及是否拥有相关专利成为了业内竞争中极其重要的一环。厂商若无相关专利，则在竞争中会处于被“卡脖子”的尴尬境地。因此，LNP 技术专利决定了 mRNA 疫苗企业在业内竞争中的地位。同时，我国国内一些 mRNA 公司正在自主开发这些递送技术。不同的应用需要自定义 LNP 优化。LNP 毒性仍然是多种剂量给药方案的风险。

INSIDE AN MRNA COVID VACCINE

COVID-19 vaccines made from messenger RNA use lipid nanoparticles — bubbles of fats — to carry the molecules into cells. The mRNA contains the code for cells to produce the ‘spike’ protein that the coronavirus SARS-CoV-2 uses to enter cells. Here are key innovations in the design of these vaccines.

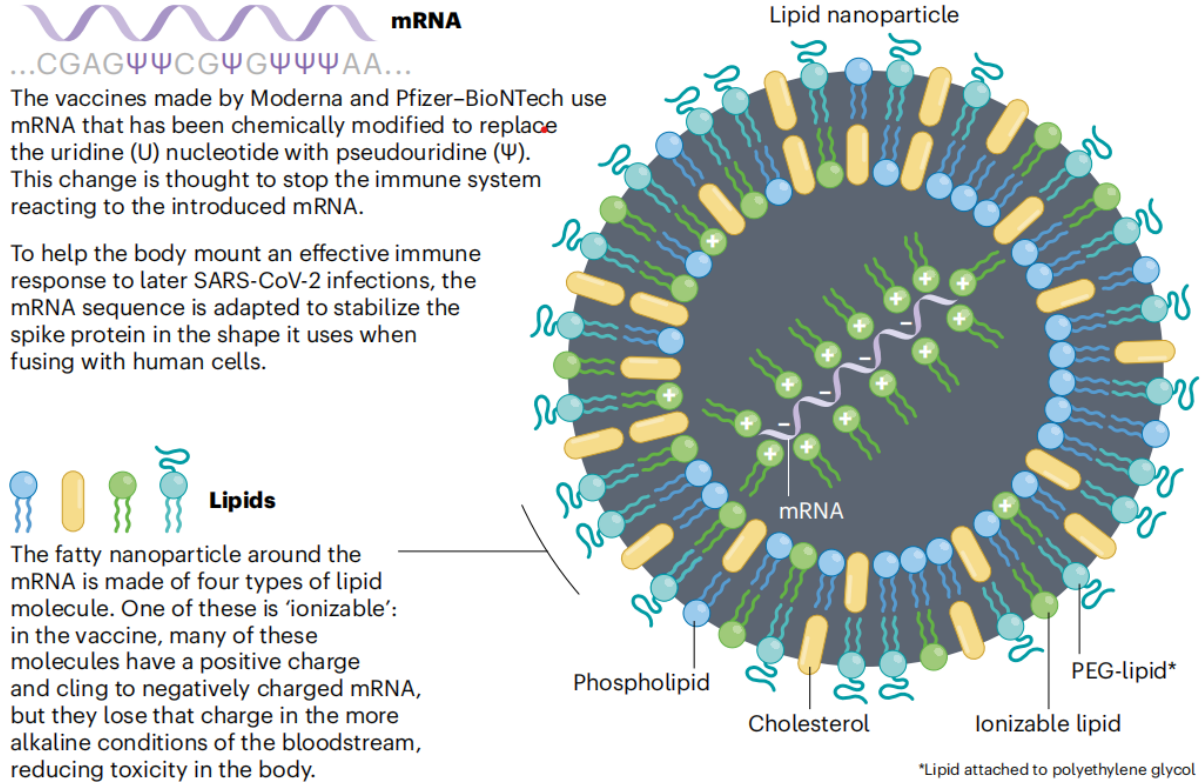


图 2-4 新冠病毒 mRNA 疫苗的脂质纳米颗粒结构（摘自 Nature）

(2) 聚合物 (polyplexes)

最近开发出了一种新型的含脂聚合物 (Lipoplexes)，称为电荷改变可释放转运体，它能有效地靶向 T 细胞，并有效清除小鼠体内已建立的肿瘤。操纵 T 细胞是非常困难的，通常需要体外操作（从供体获得的 T 细胞纯化、核酸电穿孔、扩增和再融合），因此是一种极具吸引力的传递材料，在 mRNA 疫苗和基因治疗领域具有巨大潜力。

另外一种由脂质锚定聚乙二醇 (PEG) 和抗原编码、自我扩增 mRNA 组成的支链多胺基聚合物，称为树枝状聚合物。单次肌注可在

小鼠中诱导对寨卡、埃博拉、流感病毒和弓形虫的抗原特异性 CD8+T 细胞反应和中和抗体。

(3) 肽

细胞穿透肽 (CPPs) 很少用于 mRNA 疫苗, 但最近在这方面有一些进展: 人们开发了含有两亲性 Arg-Ala-Leu-Ala 基序的 CPP, 将 mRNA 凝聚成能破坏和穿透膜的颗粒, 并在免疫小鼠后显示出强大的杀伤性 T 细胞反应。

(4) SEND 系统

2021 年 8 月 19 日, 张锋团队在 Science 发表论文, 开发了一种全新的 RNA 递送平台----SEND 递送系统。利用人类内的组分自组装为病毒样颗粒, 与其他递送载体相比, 所引起的免疫反应更少, 更具安全性。SEND 的核心是逆转录病毒样蛋白 PEG10, 它能够与自身的 mRNA 结合并在其周围形成球型保护囊。

4、生产质控和大规模产业化

上述各个环节均需要在医疗 GMP 级洁净车间进行生产, 要求无菌操作, 所以具备 GMP 生产平台, 可规模化年产亿剂 mRNA 疫苗的产能, 也是企业的竞争力。另外, 各个环节都需要进行质控和检验以去除杂质, 确保纯度, 避免由微量杂质引发人体固有的免疫反应, 降低疫苗的效力。杂质包括反应中使用的酶以及添加到反应中的缓冲成分和残留的核苷三磷酸、其它的蛋白质杂质。此外, 在反应过程中还会出现两种主要的杂质, 即短终止 RNA 转录物 (或称流产转录/无效合成) 和双链(ds)RNA。常用方法包括切向流过滤(TFF)、层析、高效液相色谱纯

化，可有效地去除 IVT mRNA 样本中的 dsRNA 污染物，用于实验室和工业规模化生产。一种创新性的替代方法是通过将双链 RNA 污染物吸附到纤维素（一种廉价且丰富的多糖）来纯化 mRNA，更为简单且廉价。

最后，图 2-5 展示了上述生产制备流程中所用原材料的主要供应商。在质粒制备环节，我国已有一些企业（如义翘神州、金斯瑞等）挤入世界供应链。但除此之外，其他环节几乎都被国外企业占据主要市场。



图 2-5 mRNA 疫苗产业链上游原料主要供应商

(三) mRNA 疫苗产业竞争概况

1、mRNA 疫苗全球产业现状概述

在不同种类的疫苗中，mRNA 疫苗因其具有研发周期短、生产周期短（40-60 天）、相对安全性、免疫应答时间长等优势吸引了很多研

究者的目光，全球的制药公司也在争分夺秒地研发新型 mRNA 疫苗。目前，BioNTech、Moderna 和 CureVac 并称为全球三大 mRNA 疗法引领者，其中，BioNTech 和 Moderna 在此次新冠疫苗研发中均处于研发前列。

美国 FDA 于 2020 年 12 月 11 日批准了辉瑞与 BioNTech 联合研发的新冠 mRNA 疫苗紧急使用授权一周后，Moderna 公司研发的新冠肺炎疫苗的紧急使用授权申请也于 12 月 18 日获得了 FDA 的批准。尽管均为 mRNA 疫苗，但两家公司开发的 mRNA 疫苗存在一定差异：

(1) 疗效上，BioNTech 的 mRNA 疫苗有效率达 95%，Moderna 的 mRNA 疫苗有效率达 94.1%；(2) 不良反应上，双方均称不存在严重不良反应，但考虑到 mRNA 疫苗是全新的技术，未来仍须在 IV 期临床中进一步观察；(3) 储存温度上，BioNTech 和辉瑞的疫苗对贮存温度的要求极为苛刻，需要在 -70°C 的低温中存储，Moderna 的 mRNA 疫苗在零下 20°C 的环境中可保存 6 个月，在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 的普通冰箱中可保存一个月，甚至在室温环境中也可以保存 12 个小时，极大地增强了疫苗的普适性；(4) 价格上，BioNTech 疫苗目前定价为每剂 19.5 美元，较 Moderna 公司的疫苗每剂 25~37 美元的价格便宜；(5) 产能上，BioNTech 计划 2021 年全球供应 13 亿剂疫苗，而 Moderna 预计 2021 年产能达 5-10 亿剂。2021 年上半年 BioNTech 的 mRNA 新冠疫苗营收达到 113 亿美元，Moderna 营收达到 59 亿美元。

全球已上市或进入临床的新冠病毒 mRNA 疫苗制备企业见下表 2-1，重点关注美国、德国和中国。

表 2-1 全球已上市或进入临床的 mRNA 疫苗制备企业

| 制药公司 | 国别 | 新冠疫苗研发进展 |
|-------------|----|---|
| BioNTech-辉瑞 | 德国 | 复星医药/德国 BioNTech (BioNTech 提供 mRNA 技术, 复星医药负责在中国的临床试验、注册、销售; 拥有大中华区权益, 目前尚未在中国内地上市, 已获中国香港、澳门、台湾地区的紧急使用授权。 每剂使用 30 微克, -70°C 的低温条件下保存。 |
| Moderna | 美国 | 每剂使用 100 微克, 在 -20°C 下储存 6 个月。 |
| 艾博生物-沃森生物 | 中国 | 艾博生物联合军事科学院军事医学研究院、云南沃森生物共同研制, 是中国获批临床的第一支 mRNA 疫苗。 2021 年 7 月中国首个自主研发 mRNA 新冠疫苗进入 III 期临床。 2°C~8°C 以下保存至少 6 个月, 常温环境下也能储存 7 天。 |
| 斯微生物 | 中国 | 斯微生物和同济大学附属东方医院合作研发, 2021 年 3 月进入临床 I 期。 斯微生物 A+轮融资, 君实生物获得 2.86% 股权。斯微生物 C+轮融资后, 西藏药业的持股份额为 3.35%。 |
| 丽凡达生物-艾美疫苗 | 中国 | 2021 年 3 月进入临床 I 期。 艾美疫苗于 2021 年 5 月收购珠海丽凡达生物技术有限公司, 控股 50.1546%。 |

2、国内重点 mRNA 生物制药公司及其核心技术优势

国内 mRNA 疫苗相关企业基本都起步于 2019 年, 疫情及国内创新支持环境为这些科创企业带来了非常有利的机遇。从创业团队的背景来看, 几乎都与国际三大 mRNA 疗法引领者 (BioNTech、Moderna 和 CureVac) 有着千丝万缕的联系, 其核心技术大多来自创业团队的自主研发以及与院校合作研发。图 2-6 展示了国内外重点 mRNA 技术企业的概况。表 2-2 对这些企业的核心技术——递送系统进行了汇总和比较。

| 公司 | 国家 | 基本情况 | 在研管线 | | 合作伙伴 |
|---------------|-----|----------------|------|-----|---------------------------|
| | | | 临床前 | 临床期 | |
| Moderna | 美国 | 2018年12月纳斯达克上市 | 10 | 14 | 阿斯利康、默沙东 |
| BioNTech | 德国 | 2019年10月纳斯达克上市 | 16 | 12 | 辉瑞、礼来、基因泰克、赛诺菲、拜耳、复星药业 |
| CureVac | 德国 | 2020年8月纳斯达克上市 | 11 | 9 | 礼来、GSK、赛诺菲、杨森、勃林格殷格翰 |
| Ethris | 德国 | 完成3轮融资 | 5 | - | 阿斯利康 |
| Translate Bio | 美国 | 2018年6月纳斯达克上市 | 9 | 1 | 赛诺菲 |
| eTheRNA | 比利时 | 2013年纳斯达克上市 | 3 | 2 | 强生、武田、Ultrageny、远大集团 |
| 艾博生物 | 中国 | 完成4轮融资 | 1 | 1 | 沃森生物、军科院 |
| 斯微生物 | 中国 | 完成2轮融资 | 9 | - | 西藏药业、金斯瑞生物、同济大学附属东方医院 |
| 丽凡达生物 | 中国 | 完成1轮融资 | 9 | - | 军事医学科学院、广东省实验动物监测所、澳门科技大学 |
| 深信生物 | 中国 | 完成3轮融资 | - | - | 智飞生物 |
| 嘉晨西海 | 中国 | 完成2轮融资 | - | - | 上海细胞治疗集团、香港大学、深圳先进研究院 |
| 厚存纳米 | 中国 | - | 5 | - | 上海交大、复旦 |
| 蓝鹊生物 | 中国 | - | 6 | - | |
| 海昶生物 | 中国 | 完成1轮融资 | | | |

注：数据统计截至2021年9月

图 2-6 国内外重点 mRNA 技术企业的概况

表 2-2 国内外重点企业 mRNA 递送系统核心技术比较

| 公司 | 递送技术 | 技术来源 | 技术优势 |
|----------|------|-------------|---|
| Moderna | LNP | 自研 | 蛋白表达增强 36 倍；免疫原性更低 |
| BioNTech | LNP | Genevant 授权 | 蛋白表达提高 |
| CureVac | LNP | Arbutus 授权 | 蛋白表达提高 |
| 艾博生物 | LNP | 自研 | 蛋白表达是其他公司的 2.5~4 倍；独有的动态精准混合技术 |
| 斯威生物 | LPP | 休斯顿卫理公会医院授权 | 更好的包载、保护 mRNA 的效果，并能随聚合物的降解逐步释放 mRNA 分子 |
| 丽凡达生物 | LNP | 自研 | 一步法合成，工艺稳定；包封率>95%；纳米颗粒分散系数<0.3；批件一致性高 |
| 深信生物 | LNP | 自研 | 成千上万种可离子化类磷脂库，从不同的设计思路来设计类磷脂 |
| 嘉晨西海 | LNP | 自研 | 基于自复制 mRNA 技术平台降低 LNP 用量及毒性 |



| | | | |
|------|---------|------|---|
| 厚存纳米 | LNP | 自研 | 比病毒载体成本低，便于质量控制； 比一般纳米载体转染效率高，毒性小、生物相容性好 |
| 海昶生物 | Qtsome™ | 合作开发 | 最大化药物负载；药物在细胞内有效递送 |

(1) 艾博生物

2019年初于苏州 BioBAY 成立，创始人英博曾在 Moderna 担任高级科学家及项目负责人，负责整个肿瘤免疫团队搭建及研发基于 mRNA 的免疫疗法药物，包括申报临床。融资历程：A 轮 2020 年 11 月 1.5 亿元、B 轮 2021 年 4 月 6 亿元、C 轮 2021 年 8 月 7 亿美金。

深度掌握全流程技术细节，领跑国内新冠 mRNA 疫苗开发：1. mRNA 合成修饰平台，特有的工艺可生产高纯 mRNA，领先的加帽工艺保证 mRNA 分子稳定性及安全性；2. LNP 递送平台，LNP 绕过已有专利，特有的动态精准混合技术适用于递送系统工业化生产；3. GMP 生产平台，国内唯一具有 mRNA 药物工业化产业化；4. FDA 法规注册团队，美国 FDA 申报经验的团队。

2021 年 6 月 24 日首个国产 mRNA 疫苗临床 I 期。

(2) 斯微生物

2016 年在上海张江成立，由美国 MD Anderson 肿瘤中心的博士团队归国创建，现坐落于上海金桥自由贸易区。

拥有自主知识产权的 mRNA 全产业链技术平台：1. mRNA 合成平台，包括自主开发了基于云计算技术的抗原分析、预测、序列优化平台；国内率先建立 IVT-mRNA 平台的公司之一，可稳定地合成各种长

度和功能的 mRNA,并建立了完整的质量控制体系;2. LPP(lipopolyplex) 纳米递送平台;3. GMP 生产平台,可规模化年产亿剂 mRNA 疫苗的。

2021 年 1 月 4 日获临床批件,我国第二个获批临床试验的自主研发的 mRNA 新冠疫苗。

(3) 丽凡达生物

自 2017 年正式投入 mRNA 产品研发,创始人彭育才博士拥有多年抗体药物研发、生产工艺建立、质量控制等方面的工作经历,直接参与过十多个生物药的研发及其产业化。2021 年 5 月 31 日被艾美疫苗收购,控股 50.1546%。

自主研发的 mRNA 生产和药物递送平台,在药物设计、生产和制剂递送方面已申请多项发明专利。

2021 年 3 月 16 日新冠 mRNA 疫苗获 NMPA 的《药物临床试验批件》;成为继艾博生物以及斯微生物之后的国产第三款 mRNA 新冠疫苗。

(4) 深信生物

2019 年 11 月成立,创始人李林鲜在麻省理工学院(MIT)开展博士后研究,师从大名鼎鼎的 Robert Langer—Moderna 公司的技术创始人;2020 年 12 月,智飞生物以 3500 万元认购深信生物 10.189%的股权。中科创星投天使轮。

独有知识产权的新一代脂质纳米粒(LNP)递送技术处于国际领先水平:利用平行合成在短时间内合成大量的 LNP 库,通过结合高通量筛选技术,快速筛选到合适的 LNP 作为 mRNA 疫苗的载体。

(5) 嘉晨西海

2019年6月创立于杭州，创始人王子豪博士之前就职于国外大型药企，直接参与了 mRNA 技术平台在多个病毒传染病领域的有效性/安全性验证和临床开发。

公司基于自复制 mRNA 核心平台技术处于国际领先水平，绕过相关专利壁垒的同时有效解决 mRNA 半衰期短/表达量不足的问题，也适用于非自复制 mRNA，平台技术具有向下兼容性，在产业开发方面具有更大的灵活性；可应用于包括肿瘤治疗药物、个性化肿瘤疫苗、传染病疫苗、罕见病治疗、医学美容等领域。

(6) 厚存纳米

2018年11月成立于深圳，核心骨干是来自德国慕尼黑大学、英国伦敦大学学院、中国中南大学、加拿大多伦多大学、美国加州大学的优秀创业者。

自主创新研发的 LLLRNA 纳米递送技术为核心，采用“首付款+里程碑金+提成制”的合作模式将自身的技术成果产业化；

与上海细胞治疗集团已基本完成 mRNA 纳米递送研发平台的建设，摸清 mRNA 体外合成的技术路线，并完成裸鼠体内的表达效果验证；借助中国科学院深圳先进技术研究院、香港大学等平台，加快验证 mRNA 合成平台、mRNA 递送平台以及 mRNA 疫苗的体内免疫效果。

(7) 蓝鹊生物

成立于 2019 年 4 月，创始人团队来自哈佛大学、耶鲁大学、瑞典卡洛林斯卡医学院，蓝鹊生物在上海江湾、美国休斯顿均设有实验室。公司专注于 mRNA 药物早期创新研究，

独有的一步式自动 mRNA 药物开发平台 RNApeutics 开发 mRNA 药物。

(8) 海昶生物

2013 年 10 月成立于杭州。

具有自主知识产权的 QTsome™ 纳米级基因传递平台（与俄亥俄州立大学的 Robert Lee 教授合作开发），专注在肿瘤领域小核酸药物产品管线。

(9) 美诺恒康

成立于 2013 年，最初以外包服务起家，自 2018 年始专注于 mRNA 肿瘤疫苗开发，创始人为吴晨衍，曾任辉瑞资深首席科学家。

研发从肿瘤相关抗原 (Tumor Associated Antigen, TAA) 寻找靶点，开发通用治疗型疫苗；主要应用于胰腺癌、直肠癌和肝癌等领域。公司首次把 KRAS、Survivin 和 CEA 这 3 个“不可成药”靶点的表位抗原联合在一起制备出 mRNA 疫苗，达到抑制肿瘤生长的目的。目前已完成直肠癌的小鼠动物试验，正探索 mRNA 胰腺癌疫苗动物试验。

3、mRNA 疫苗相关技术研发学者现状

国外相关技术早在 2000 年左右即开始进行院校的科技成果转化，如 CureVac 等的创立，并以企业研发持续开展。相对而言，我国该领域的研发跟随国际，在新冠疫情之后研究团队开始增加，并注重成果

转化的同步进行。基于中国国内院校学者的调研及文献报道，国内学者的研究重点同样集中在递送系统上，如表 2-3 所示：

表 2-3 mRNA 疫苗中国学者定位

| 单位及姓名 | 技术优势 | 设立企业 | 合作企业 |
|-----------------|--|------------------------------|--------------|
| 四川大学 魏于全 | 1. 用于 mRNA 递送的多肽聚合物复合纳米颗粒 2. FAP 修饰的类外泌体纳米囊泡肿瘤疫苗 3. DMP 纳米粒在 mRNA 递送中的用途 | 成都威斯克生物医药有限公司 创始人 | |
| 北京大学 魏文胜 | 研究团队通过脂质纳米颗粒 (LNP) 封装的环状 RNA 疫苗(circRNA-RBD) 可以通过体外转录快速生成，且不需要核苷酸修饰，具有高度稳定性，成功诱导了强有力的持续中和抗体，在小鼠体内诱导产生有效中和 Beta 变异株的抗体。 | 博雅辑因 (北京) 生物科技有限公司 创始人 | |
| 上海交大医学院 徐颖洁 | 联合上海蓝鹊生物医药公司，使用 mRNA 实现新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 病毒样颗粒的表达，在新冠病毒 mRNA 疫苗研究方面取得了突破，处于临床前阶段。 | 上海蓝鹊生物医药公司股东，持股比例均为 15.4281% | |
| 复旦大学 林金钟 | 共同研制的 mRNA 新冠候选疫苗 ARCoV (mRNA-LNP encoding the receptor binding domain (RBD)) 进入临床试验，ARCoV 采用了先进的制剂技术，在室温下液体形态能够存放至少一周而依旧保持稳定。 | | 艾博生物 沃森生物 |
| 中国食品药品检定研究院 王佑春 | 研发由序列修饰的 mRNA 组成，编码全长 SARS-CoV-2 Spike 蛋白，包装在核壳结构的脂多聚复合物 (LPP) 纳米颗粒中的疫苗。易于大规模设备生产，促进了疫苗的吸收，高胶体稳定 | | 斯微生物 西藏药业 |
| 中国疾病预防控制中心 高福 | | | |
| 同济大学附属东方医院 谭文杰 | | | |



国家纳米科学中心 梁兴杰 性,理想的生物分布模式,肌肉注射时肝脏靶向作用低。

中国医学科学院医学生物学研究所 彭小忠

国家纳米中心 赵宇亮 合作进行疫苗新型纳米载体的研发
军事科学院团队 陈薇

三、专业术语解析

免疫应答

是指机体受抗原刺激后,免疫细胞对抗原分子识别、活化、增殖和分化,产生免疫物质发生特异性免疫效应的过程。这个过程是免疫系统各部分生理功能的综合体现,包括了抗原递呈、淋巴细胞活化、免疫分子形成及免疫效应发生等一系列的生理反应。分为两种类型:固有免疫和适应性免疫。

固有免疫

又称先天性免疫或非特异性免疫,是机体在种系发育和进化过程中形成的天然免疫防御功能,即出生后就已具备的非特异性防御功能,是机体对多种抗原物质的生理性排斥反应。特点是非特异性、快速、无记忆性。参与固有免疫的细胞如单核/巨噬细胞、树突状细胞(DC)、粒细胞、NK 细胞和 NKT 细胞等。

适应性免疫

又称获得性免疫或特异性免疫。是指体内 T、B 淋巴细胞接受“非己”的物质刺激后，自身活化、增殖、分化为效应细胞，产生一系列生物学效应(包括清除抗原等)的全过程。与固有免疫相比，适应性免疫有三个主要特点，即特异性、耐受性、记忆性。适应性免疫包括体液免疫和细胞介导的免疫两类。体液免疫由 B 细胞产生的抗体介导，主要针对胞外病原体和毒素;细胞介导的免疫又称为细胞免疫，由 T 细胞介导，主要针对胞内病原体(如胞内寄生菌和病毒等)。

ADE 效应 (antibody dependent enhancement, ADE)

即抗体依赖性增强作用，是指某些病毒特异性抗体（一般多为非中和抗体）与病毒结合后，结合了病毒的抗体可通过其 Fc 段与某些表面表达 FcR 的细胞结合从而介导病毒进入这些细胞，从而增强了病毒的感染性的过程，如登革热病毒。当然抗体与病毒形成复合物后还可以与补体结合再通过补体受体进入细胞，也是一种途径。ADE 效应的确切机制迄今尚未阐明。通俗讲即当机体遭遇病原体感染时，原有的中和抗体不仅不能防止病毒侵入人体细胞，反而帮助病毒进入人体细胞，增强其在细胞内的复制，引起严重的机体病理反应。

参考文献

- [1]Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug 25:1-22.
- [2]Allison J Greaney, Andrea N Loes, Lauren E Gentles, *et al.*The SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine elicits more RBD-focused neutralization, but with broader antibody binding within the RBD. *bioRxiv.* 2021.04.14.439844.
- [3]Derdelinckx J, Mansilla M J, De Laere M, *et al.*Clinical and immunological control of experimental autoimmune encephalomyelitis by tolerogenic dendritic cells loaded with MOG-encoding mRNA[J]. *J Neuroinflamm.* 2019, 16(1):167.
- [4]尚红涛, 冯旭晨, 许蓬娟等, 基于脂质载体的 mRNA 疫苗递送系统研究进展. 2021, 44(4):869-875.
- [5]Midoux P, Pichon C. Lipid-based mRNA vaccine delivery systems[J]. *Expert Rev Vaccines.* 2015, 14(2):221-234.
- [6]Selby L I, Cortez-Jugo C M, Such G K, *et al.* Nanoescapology:progress toward understanding the endosomal escape of polymeric nanoparticles[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2017, 9(5):e1452.
- [7]Mai Y, Guo J, Zhao Y, *et al.*Intranasal delivery of cationic liposome-protamine complex mRNA vaccine elicits effective anti-tumor immunity[J]. *Cell Immunol.* 2020, 354:104143.

- [8]Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine[J]. N Engl J Med, 2020, 383(27):2603-2615.
- [9]Elie Dolgin. The tangled history of mRNA vaccines. Nature. 2021 Sep; 597(7876):318-324.
- [10]Jansen M A A, Klausen L H, Thanki K, *et al.*Lipidoidpolymer hybrid nanoparticles loaded with TNF siRNA suppress inflammation after intra-articular administration in a murine experimental arthritis model[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019, 142:38-48.
- [11]Coolen AL, Lacroix C, Mercier-Gouy P, Delaune E, Monge C, Exposito JY, Verrier B. Poly (lactic acid) nanoparticles and cell-penetrating peptide potentiate mRNA-based vaccine expression in dendritic cells triggering their activation. Biomaterials. 2019 Mar;195:23-37.
- [12]Michael Segel, Blake Lash, Jingwei Song. *et al.* Mammalian retrovirus-like protein PEG10 packages its own mRNA and can be pseudotyped for mRNA delivery. Science. 2021 Aug 20;373(6557):882-889.
- [13]Xie W, Chen B, Wong J.Evolution of the market for mRNA technology. Nat Rev Drug Discov. 2021 Oct;20(10):735-736.
- [14]Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.

[14]Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, *et al.* Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021 Jul 22;385(4):320-329.

[15]Na-Na Zhang, Xiao-Feng Li, Yong-Qiang Deng, *et al.* A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell.* 2020 Sep 3;182(5):1271-1283.

[16]Ren Yang, Yao Deng, Baoying Huang, *et al.* A core-shell structured COVID-19 mRNA vaccine with favorable biodistribution pattern and promising immunity. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 31;6(1):213.

免责声明

本报告由清华大学五道口金融学院国家金融研究院，资本市场与公司金融研究中心（以下统称“研究中心”）编写。本报告仅供研究使用，并非为提供咨询意见而编写。本报告中的信息均来源于本研究中心认为可靠的已公开资料，但研究中心及其关联机构对信息的准确性及完整性不做任何保证。本报告的版权仅为研究中心所有，如需转载，请注明本文为本研究中心的著作。