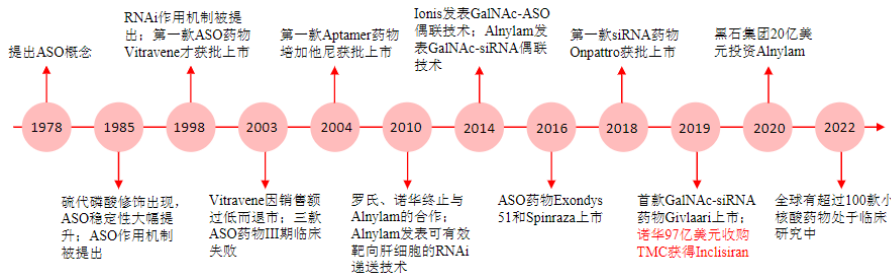


小核酸药物值得期待

核酸药物与小分子或者抗体药不同，可以选择性地对不可成药的人类和病毒基因组进行药物治疗，以抑制基因表达、改变mRNA剪接、靶向参与转录和表观遗传调控的非编码RNA、上调目标基因以及编辑基因组等。为治疗遗传疾病、罕见病、肿瘤以及慢性病等提供了一种全新的方法，有望成为继小分子化药以及抗体药物后的第三大类药物。

核酸药物可分为小核酸药物和mRNA类药物两类，小核酸药物一般包括十几到几十个碱基对的寡核苷酸序列，广义的小核酸药物既包括RNAi药物（siRNA），也包括反义寡核苷酸（ASO）、微小RNA（miRNA）、小激活RNA（saRNA）以及核酸适配体等。目前上市产品主要集中在siRNA及ASO。

图1:小核酸药物的发展历程



资料来源: 中信建投

相较于小分子/抗体药物，小核酸药物靶点更广泛，目前小分子/抗体疗法主要通过靶向致病蛋白，调节蛋白功能从而产生疗效。人类基因组中大部分基因属于非编码基因，在可以编码的20000种蛋白质中，约85%的蛋白质不能被小分子/抗体药所靶向，属于“不可成药蛋白”。而在其余约3000种可成药蛋白中，目前仅有700余种蛋白有对应的疗法获批。此外，蛋白质三维结构复杂，结合位点难以优化，小分子/抗体类药物的设计/筛选周期长。而调节蛋白质功能并不影响蛋白质的产生，因此这类药物大多仅能起到“治标”的作用。

与传统药物相比，小核酸药物基于碱基互补配对原则以mRNA或其他RNA为靶点，作用于表达蛋白的上游过程，不受靶点成药性的限制。可以通过递送系统进入胞内发挥作用，对细胞内和细胞外的蛋白表达都可以进行调控。

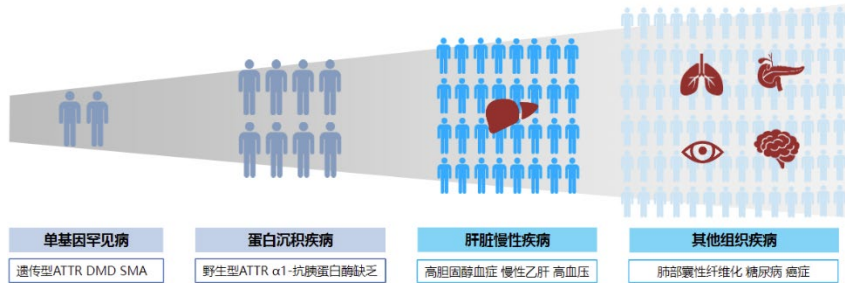
图2:小核酸药物主要优势

作用靶点丰富	不受靶点成药性限制，理论上各种由特定基因过表达引起的疾病都可以通过小核酸药物进行治疗，并且可以及时响应靶基因的突变以进行调整
设计开发简单	小核酸药物直接针对靶基因mRNA序列进行设计，仅需知道碱基序列即可进行。从而避免了传统药物开发中的大规模设计、优化、筛选周期，药物设计得以主动进行，研发成功率得以提高。
靶向特异性强	小核酸药物作用于靶基因转录的mRNA，在疾病上游进行调控，可以实现单碱基水平的编辑，保证药物的特异性。随着递送系统的不断更新，药物靶向性不断优化
药物作用长效	小核酸药物以mRNA为目标，在体内可以通过多次循环工作持续起效。随着化学修饰技术的不断进步，小核酸药物稳定性不断提高，有望实现以月为单位的半衰期，减少给药频次，提升患者依从性
生产相对快速	相比小分子药物不需要对复杂的合成路线进行优化、规模化放大生产；相比抗体类药物不需要对蛋白进行修饰，同时也避免了大规模哺乳动物细胞发酵及蛋白纯化，生产相对较快
平台优势明显	相比小核酸药物序列，其化学修饰、递送系统同样重要，建立以核酸修饰、递送系统为核心的药物研发平台对小核酸药物开发优势明显

资料来源: 中信建投

当前，GalNAc 技术正在推动小核酸药物全面进军慢病领域，有望带来更好依从性和有效性。靶向肝脏以外其他组织的递送系统也正在研发，已进入临床阶段。从罕见病到常见病，小核酸药物商业价值有望迎来大幅增长。

图3:小核酸药物全面进军慢病领域



资料来源：中信建投

截至目前，全球共有 15 款小核酸药物获批上市。其中渤健与 Ionis 开发的 Nusinersen 是全球首个用于治疗脊髓性肌萎缩症（SMA）的药物，目前已成为“重磅炸弹”级产品，2022 年全球销售额 17.94 亿美元。近期 BI 联手苏州瑞博共同开发治疗非酒精性或代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（NASH/MASH）的小核酸创新药。

图 4:获批小核酸药物主要治疗领域

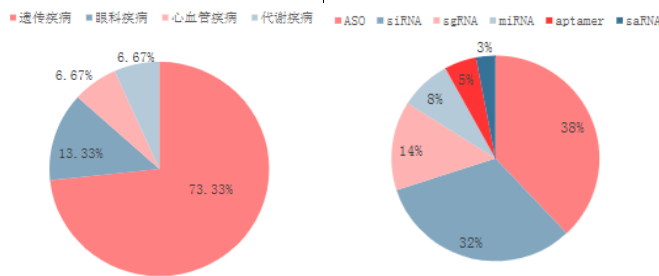


图 5:在研小核酸药物类型

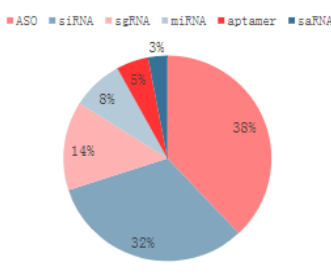
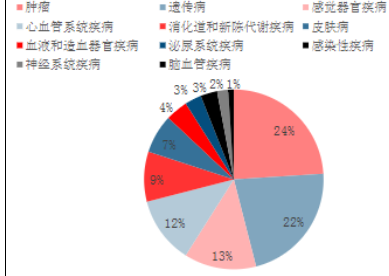


图 6:在研小核酸药物临床适应症分布



资料来源：中信建投

据Insight数据库统计，国内目前开展的小核酸药物研发项目共35项，以药物类别来看，ASO药物占20项，siRNA项目占15项。以项目进度来看，绝大多数还处于临床早期阶段，进入临床III期及以上的共7项。国内小核酸药物起步较晚，研发适应症布局与国外也有所不同，目前所有在研项目中占比最多的是心血管系统疾病，占有所有项目的39.0%。其次是包括乙型肝炎在内的肝病，占比29.3%，遗传疾病在国内项目中仅占19.5%。

综上，不同于小分子与抗体药物受靶点成药性限制，核酸药物可以选择性地对不可成药的人类和病毒基因组进行药物治疗，以抑制基因表达、改变mRNA剪接、靶向参与转录和表观遗传调控的非编码RNA、上调目标基因以及编辑基因组等，有望成为继小分子化药以及抗体药物后的第三大类药物。小核酸药物发展曾因递送系统限制等问题一度陷入停滞，随着近年来的技术平台发展和诸多新药上市迎来新的发展期。我们兴合基金将持续密切关注小核酸药物的进展情况，致力于以研究给客户创造价值。



【风险提示】

市场有风险，投资需谨慎。基金管理人承诺以恪尽职守、诚实信用、谨慎勤勉的原则管理和运用基金资产，但不保证基金一定盈利，也不保证最低收益。基金管理人提醒投资者在做出投资决策前应全面了解基金的产品特性并充分考虑自身的风险承受能力，理性判断市场，投资者自行承担基金运营状况与基金净值变化引致的投资风险。投资有风险，选择须谨慎。敬请投资者于投资前认真阅读基金的基金合同、最新招募说明书、基金产品资料概要及其他法律文件。

本材料为客户服务材料，不构成任何投资建议或承诺，本材料并非基金宣传推介材料，亦不构成任何法律文件。若本材料转载或引用第三方报告或资料，转载内容仅代表该第三方观点，并不代表兴合基金的立场。