

•医药前沿专利技术发展态势研究专题•

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)22-0013-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.003



全球碱基编辑药物专利技术发展现状分析*

沈晶晶¹, 许 龙², 张 彬^{1△}

(1. 国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心, 北京 100160; 2. 国家药品监督管理局执业药师资格认证中心, 北京 100061)

专家简介:沈晶晶,女,遗传学硕士,毕业于军事医学科学院。现为国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心高级审查员,助理研究员。主要从事医药生物领域发明专利实质审查、PCT国际检索和审查工作。研究方向包括生物医药、专利分析等。以第一作者发表国内核心期刊文章3篇,合作发表SCI论文2篇、核心期刊文章3篇,合著《PCR最新技术原理、方法及应用(第2版)》,参与多项研究课题。



摘要:目的 把握我国碱基编辑器(BE)技术的市场竞争地位,为碱基编辑药物产业发展实现新跨越提供参考,也为培育新质生产力和新经济增长点奠定基础。方法 通过 incoPat 平台获取并分析 BE 技术的相关专利数据,通过 ClinicalTrials.gov 数据库、中国临床试验注册中心及美国食品和药物管理局、国家药品监督管理局、科研院校和企业官方网站查询碱基编辑药物的临床试验情况或进展。专利数据截至 2023 年 12 月 31 日,检索和查询日期截至 2024 年 6 月 30 日。结果 BE 专利技术首次出现于 2016 年,此后处于技术高速发展阶段,创新主体不断致力于新型 BE 的研发、递送方式的优化、药物临床试验的开展等。在发达国家和人口密集国家布局较多专利以为后期临床试验、药物上市等做出充分准备。结论 在政策引领下,我国碱基编辑药物的创新活跃性显著增强,但专利产业化模式还存在优化空间。国内外的碱基编辑药物在种类上竞争性低,尚有可进行专利布局的空间。

关键词:基因编辑;碱基编辑器;碱基编辑药物;专利技术;药物临床试验

Analysis of Development Status of Patented Technologies for Global Base – Editing Medicines

SHEN Jingjing¹, XU Long², ZHANG Bin¹

(1. Patent Examination Cooperation <Beijing> Center of the Patent Office, China National Intellectual Property Administration, Beijing, China 100160; 2. Certification Center for Licensed Pharmacist of National Medical Products Administration, Beijing, China 100061)

Abstract: Objective To grasp the market competitive position of base editor (BE) technologies in China, to provide a reference for the cross – disciplinary development of base – editing medicine industry, and to lay the foundation for cultivating new – quality productive forces and new economic growth points. **Methods** The relevant patent data of BE technologies were obtained and analyzed by the IncoPat platform, the information on the clinical trials of base – editing medicines was obtained from the ClinicalTrials.gov, Chinese Clinical Trial Registry, the official websites of US Food and Drug Administration, National Medical Products Administration, research institutions and enterprises. The patent data deadline was December 31, 2023, the search and query deadline was June 30, 2024. **Results** BE – related patented technology emerged in 2016 and developed rapidly since that. Innovative entities focused on the research and development of new BEs, optimization of delivery methods, and development of drug clinical trials, etc. A large quantity of patents were deployed in developed and densely populated countries to make sufficient preparations for later clinical trials, drug launches, etc. **Conclusion** Based on policy guidance, the innovation activity of base – editing medicines in China has obviously increased, but the patent industrialization mode still needs to be optimized. Domestic and foreign base – editing medicines have low competition in terms of variety, and there is still room for patent layout.

Key words: gene editing; base editor; base – editing medicine; patented technology; drug clinical trial

基因编辑是能对生物体基因组特定目标基因进行精准修饰的基因工程技术^[1]。该技术的发展始于序列特异识别元件与核酸酶的结合,历经了锌指核酸酶(ZFN)

技术、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)技术、规律间隔成簇短回文重复序列 – 规律间隔成簇短回文重复序列相关蛋白(CRISPR – Cas)技术的更迭^[2-3]。ZFN

*基金项目:国家药品监督管理局资助课题项目[0201502]。

第一作者:沈晶晶,女,硕士,助理研究员,研究方向为生物医药与专利分析,(电子信箱)shenjingjing@cnipa.gov.cn。

△通信作者:张彬,男,硕士,副研究员,研究方向为生物医药与专利分析,(电子信箱)87688006@qq.com。通信作者所作贡献等同第一作者。

技术中靶向DNA的ZFN设计烦琐,脱靶率高;TALEN技术中单个TALEN模块组装周期长,存在一定细胞毒性^[4];CRISPR-Cas技术中载体构建简单,编辑效率高。传统CRISPR-Cas技术通过Cas蛋白在靶点产生DNA双链断裂(DSB),并依赖非同源末端连接(NHEJ)修复方式或基于供体DNA的同源定向修复(HDR)方式,以实现基因编辑。其中,NHEJ修复方式会在切割位点附近产生碱基的随机插入或缺失突变,HDR方式的修复效率低,应用性较差^[5]。可见,传统CRISPR-Cas基因编辑技术中DSB引发的DNA修复难以实现高效、精准、稳定的单碱基定向编辑。

随着基因编辑技术的不断发展,基于CRISPR-Cas技术的单碱基编辑技术[又称碱基编辑器(BE)技术]出现,其不依赖DSB和细胞内源修复途径,可实现精准单碱基突变。BE主要由DNA单链切口酶与核碱基脱氨酶融合组成,并依赖引导性RNA(gRNA)靶向作用,实现精准的单碱基突变^[5]。多种已知致病性遗传变异是由单核苷酸变异(SNV)引起^[6]。故BE在治疗SNV遗传疾病方面具有广阔的应用前景。BE的靶标特异性、编辑高效性和精确性使其在精准医疗中的作用日益凸显,其会成为精准医疗领域的重要基因编辑技术。国际顶尖医学期刊*Nature Medicine*曾预测了2024年将影响医学发展的11项临床试验,其中就包括体内碱基编辑等疗法^[7]。可见,碱基编辑药物将在药物发展史和人类健康事业中发挥出巨大的作用。

2023年9月,习近平总书记指出,要“整合科技创新资源,引领发展战略性新兴产业和未来产业,加快形成新质生产力”。包括基因编辑、创新药物研发等前沿领域的生物技术产业在应对当前人类面临的健康挑战和我国人口老龄化问题上具有显著的战略意义,对于培育新的经济增长点也有重要作用。“十四五”生物经济发展规划指出,生命科学已成为前沿科学研究活跃领域,生物技术成为促进未来发展的有效力量。在开展前沿生物技术创新方面,发展基因诊疗等新技术,强化产学研用协同联动,加快相关技术产品转化和临床应用,推动形成再生医学和精准医学治疗新模式^[8]。在BE技术的高速发展阶段,关注新型碱基编辑药物的研发,特别是提高编辑效率和编辑精度的相关技术,加强对碱基编辑药物的突破性专利技术和临床试验进展的跟踪,分析从专利技术到产品的转化特点和方式,探讨BE技术在罕见病治疗领域的应用潜力和专利保护策略,有利于准确把握我国BE技术的市场竞争优势,大力促进碱基编辑药物产业发展新跨越,以及加快新质生产力和新经济增长点的培育和发展。

专利技术作为科技创新重要的组成部分,能直观反

映BE技术的发展趋势和相关竞争态势。本研究中基于BE技术,分析相关专利的数量变化趋势、地域分布特点、主要申请人及技术价值度,探讨相关专利技术改进及其发展趋势,并结合专利产业化角度分析重点药物的临床试验及其研发上市进程,旨在准确把握我国BE技术的市场竞争地位,为其产业发展实现新跨越提供参考,同时为培育新质生产力和新经济增长点奠定基础。现报道如下。

1 资料与方法

通过incoPat平台(<https://www.incopat.com/>)获取并分析BE技术的相关专利数据。分析专利地域分布时,对相关专利进行了申请号合并(去重),以准确反映专利的国际布局情况;分析申请人排名时,对相关专利进行了简单同族合并,以体现申请人自身真实技术创新水平和核心竞争实力。通过ClinicalTrials.gov数据库、中国临床试验注册中心及美国食品和药物管理局(FDA)、国家药品监督管理局(NMPA)、科研院校和企业官方网站查询碱基编辑药物的临床试验情况或进展。专利数据截至2023年12月31日,检索和查询日期截至2024年6月30日。

2 结果

2.1 专利申请量和公开量逐年变化趋势

结果见图1。可见,最早的专利申请出现于2016年,与BE技术的发明时间吻合,反映出发明人对该技术具有积极的专利布局规划;2016年至2020年该技术的专利申请数量增长较快,该时期是研发BE技术的高度活跃期;2020年至2022年专利申请数量处于平台期,与全球流行性公共卫生事件的持续时间吻合,因此不排除该时期的申请趋势受上述公共卫生事件影响。基于基因编辑技术的领域特点,相关专利类型主要为发明专利。专利的公开较其申请有一定滞后性,这在图1中也得到了体现。2017年开始出现专利公开数据,且2017年至2023年该技术的专利公开数量呈持续增长趋势,与先前持续增长的申请数量相吻合,反映出该技术蓬勃发展的态势。2023年专利申请数量下降与部分专利未到公开日期有关,故无法反映该年度完整的专利申请数据。

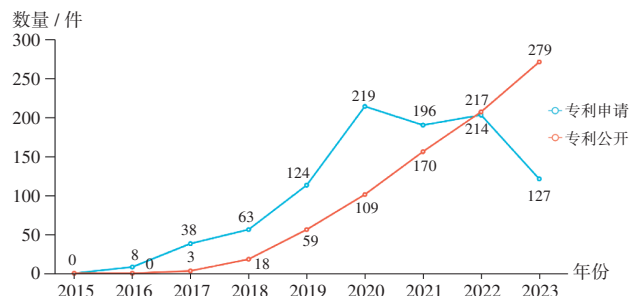


图1 专利申请量和公开量变化趋势

Fig. 1 Changes in the quantity of patent application and publication

2.2 相关专利在全球的布局情况

BE 技术相关专利数量排名前 10 的国家 / 组织见表 1。其中,美国是专利数量最多的国家,与该技术的起源地吻合;中国排名第 2,且专利数量与美国相当,表明中美两国为 BE 技术和碱基编辑药物创新活跃的国家和技术集中的市场。表 1 显示,BE 技术相关专利集中于科技较发达国家,其是技术创新的来源国或技术输出国,体现了技术创新对专利数量的支撑作用;相关专利还集中于人口较多的国家,该国基于人口带来的疾病治疗需求,成为了重要的技术产业化目标市场。由于专利具有地域性,因此目标市场也成了专利布局的重点。

表 1 BE 技术相关专利数量排名前 10 的国家 / 组织

Tab.1 Top 10 countries / organizations in terms of the quantity of BE technology – related patents

国家 / 组织	专利数量(件)	国家 / 组织	专利数量(件)
世界知识产权组织	244	韩国	66
美国	155	日本	52
中国	153	欧洲专利局	49
加拿大	77	巴西	16
澳大利亚	74	印度	15

专利合作条约(PCT)成员国的相关申请人向世界知识产权组织提出的专利数量最多(见表 1),表明申请主体注重将该技术在多个国家同时进行专利布局,为后期临床试验、药物上市等做出充分准备。

2.3 主要专利申请人

全球、我国 BE 技术和碱基编辑药物专利数量排名前 10 的申请人见图 2 和图 3。无论是在全球还是我国,比姆医疗股份有限公司申请的专利数量均处于领先地位。该公司为基因编辑技术的开创者之一张峰和 BE 发明人刘如谦等于 2017 年创建,且一直致力于碱基编辑药物的研发,并积极对相关专利技术进行布局。全球范围内,我国申请人华东师范大学、上海科技大学和上海邦耀生物科技有限公司跻身前 10,可见其技术创新水平和研发速度已达国际较先进水平,具有一定技术竞争性,但其专利数量与排名前 3 的美国申请人还存在差距。基于专利的地域性,在国内申请的专利中,排名第 1 的仍是比姆医疗股份有限公司,可见其对中国的专利布局较重视,且专利数量显著高于其他申请人,能够形成一定的专利布局规模。华东师范大学、上海科技大学和上海邦耀生物科技有限公司分别排名第 2,3,4 位。中山大学、中国科学院、四川大学也在 BE 技术领域中发挥人才创新优势,形成继华东师范大学和上海科技大学之后研发和布局 BE 技术的第二梯队科研院校。

2.4 专利技术价值度分析

合享价值度为专利价值度的综合评价指标,其通

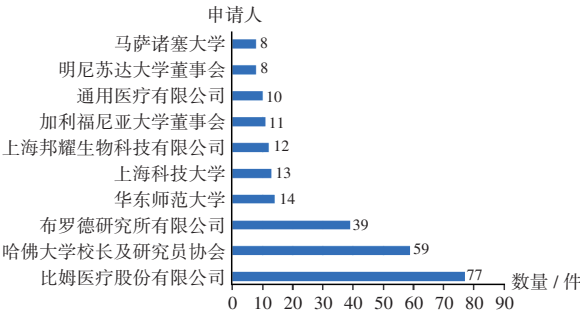


图 2 全球 BE 技术和碱基编辑药物专利申请数量排名前 10 的申请人

Fig.2 Top 10 applicants in terms of the quantity of patents for BE technologies and base – editing medicines worldwide

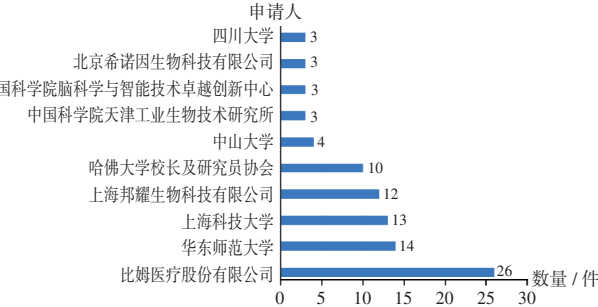


图 3 我国 BE 技术和碱基编辑药物专利申请数量排名前 10 的申请人

Fig.3 Top 10 applicants in terms of the quantity of patents for BE technologies and base – editing medicines in China

过综合多个对专利价值影响较大的参数而获得,数值越高,相应专利的市场价值和影响力越显著;其有助于宏观了解各类技术的应用价值,从而对研发路线进行适应性调整。结果见图 4。可见,目前,碱基编辑药物专利的技术功效主要集中于提高编辑效率和编辑精度,具有较高的专利价值度。BE 技术及相关药物研发技术是目前较为前沿的生物药物技术,编辑效率和编辑精度是药物治疗的基础,关系药物的安全性和疗效,也已成为碱基编辑药物研发的重点,体现了该类药物较高的应用价值。因此,以提高编辑效率和编辑精度为碱基编辑药物的研发目标时,研发主体需要具备一定的研发竞争实力,核心技术需要具备一定的技术价值高度。

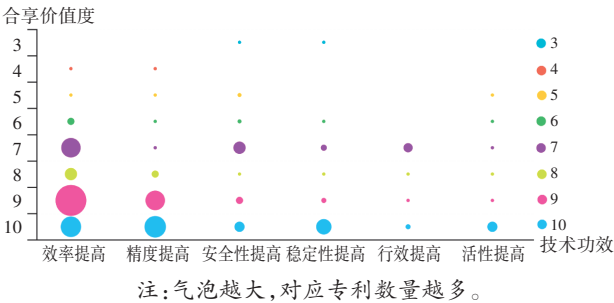


图 4 碱基编辑药物的技术功效合享价值度气泡图

Note: The larger the bubble, the more patents it corresponds to.

Fig.4 Bubble chart of technical efficacy – incoPat value degree of base – editing medicines

2.5 主要代表性专利技术的发展

美国哈佛大学刘如谦团队(以下简称刘如谦团队)率先于2016年开发出介导胞嘧啶(C)·鸟嘌呤(G)至胸腺嘧啶(T)·腺嘌呤(A)转换的胞嘧啶碱基编辑器(CBE),相关专利文献的公开号为WO2017070632A2。该技术使用核酸酶功能丧失的Cas9(dCas9)或Cas9缺刻酶(nCas9)与胞苷脱氨酶融合,并制备获得多种融合蛋白,融合dCas9与胞苷脱氨酶的融合蛋白称为BE1,融合BE1与尿嘧啶糖基化酶抑制剂(UGI)的融合蛋白称为BE2,用nCas9替换BE2中dCas9的融合蛋白称为BE3。其中的胞苷脱氨酶来自载脂蛋白B mRNA编辑复合体(APOBEC)家族。BE中的dCas9或nCas9仍保留了与gRNA结合的功能,通过gRNA靶向特定DNA位置,进而促使BE中的胞苷脱氨酶有效地靶向胞苷残基并进行脱氨作用,达到单碱基编辑的目的。实验表明,BE2具有较高的碱基编辑效率,包含能够产生单链DNA断裂的nCas9的BE3能进一步提高编辑效率并降低脱靶率。在疾病治疗方面,CBE作为药物能够治疗T到C单碱基突变的疾病,如 β 地中海贫血、高胆固醇血症、Leber视神经病变、杜氏肌营养不良、囊性纤维化等。该专利是BE的首个成功案例,标志着单碱基编辑药物专利技术的开端。后续发展的BE均基于相似原理改进而来。在用于人类疾病治疗方面,刘如谦团队证明了BE在纠正哺乳动物细胞中晚发性阿尔茨海默病和癌症相关基因突变方面的潜力。基于此,另外300~900种临床相关的已知人类遗传疾病原则上可以通过其BE纠正^[9]。

在此基础上,多种类型的BE相关专利申请出现。2017年,刘如谦团队进一步开发了介导A·T转换为G·C的腺嘌呤碱基编辑器(ABE),相关专利文献的公开号为WO2018027078A1。其公开了一种腺苷脱氨酶,具体为大肠杆菌TadA脱氨酶及其活性突变体,并在CBE基础上,将其中的胞苷脱氨酶替换成腺苷脱氨酶以实现单碱基的催化,将融合蛋白中的UGI替换为碱基修复抑制剂(IBR)以防止回复修复,提高编辑效率。ABE与gRNA结合以靶向特定DNA位置,实现单碱基编辑。在疾病治疗方面,ABE作为药物能够治疗G到A单碱基突变的疾病(如肿瘤等)。

CBE与ABE能够靶向介导4个单碱基突变(C到T, G到A, A到G和T到C),ClinVar数据库显示,4个突变共占已知人类致病性小核苷酸多态性的61%。故CBE与ABE药物的问世能极大推动人类医疗健康事业的飞速发展。

2018年,该团队使用噬菌体辅助的连续进化(PACE)系统,对BE进行进化,获得了更高效的新BE,该技术记载于公开专利文献WO2019023680A1中。

PACE系统不断提高BE的编辑效率和靶序列兼容性,进化的BE在疾病治疗上明显优于以前的BE,在治疗基因突变引起的隐性听力损失、Wolfram综合征及降低阿尔茨海默病风险方面显示出较好的治疗效果^[10]。2018年至2020年,刘如谦作为发明人之一在公开专利文献WO2018165629A1、WO2020102659A1、WO2020181178A1、WO2020181202A1中分别记载其开发了介导C到G、G到T、T·A到A·T、A·T到T·A的BE。刘如谦教授持续致力于基因编辑工具及其药物疗法的相关研究,推动了医疗健康技术的进步,于2017年入选Nature评选的全球十大科学人物之一。随着BE类型的多样化发展,治疗由人类基因组单点突变引起的数千种遗传疾病的可能性将不断提高^[11]。

将BE作为药物进行体内治疗时,需面临药物递送的问题,公开专利文献WO2018071868A1记载了重组腺相关病毒(rAAV)递送技术,WO2019213183A1记载了脂质体纳米颗粒(LNP)递送技术或rAAV递送技术,WO2020102709A1记载了病毒样颗粒(VLP)递送技术。目前备受关注的递送技术主要是rAAV与LNP。

上海科技大学是较早针对BE技术进行专利布局的中国申请人,其于2017年4月13日申请的专利(专利申请号CN201710239348.X)已于2020年12月4日被授予专利权,该授权专利涉及CBE技术,BE包含胞嘧啶脱氨酶、nCas9和UGI,以*fancf*或*rnf2*的相关基因序列作为DNA靶点,具备高效的单碱基编辑效率。2018年8月28日申请的专利(专利申请号CN201880056915.0)已于2024年6月11日被授予专利权,该授权专利提供了包含胞苷脱氨酶和无催化活性形式的毛螺旋菌Cpf1(Lb-Cpf1)的BE;与基于Cas9的BE相比,该新型BE大幅提高了编辑效率和保真度,且具有不同的编辑窗口。2019年5月9日申请的专利(专利申请号CN201910382569.1)已于2023年5月12日被授予专利权,该授权专利涉及一种腺嘌呤碱基编辑工具及其用途,具体提供一种BE融合蛋白,包括腺苷脱氨酶二聚体片段和来自酿脓链球菌的Cas9(SpCas9),SpCas9仅能够识别NGG序列的PAM。所述融合蛋白可以NG为PAM序列,将sgRNA 5'端4~7位的A突变为G,增加碱基编辑的靶向位点;还具有编辑精准性高、邻近脱靶低等优点。该技术改进并优化了现有的腺嘌呤碱基编辑技术,使碱基编辑技术的精准性达到了新的高度。2018年6月1日申请的专利(专利申请号CN201810560722.0)已于2021年11月2日被授予专利权,该授权专利涉及利用BE技术修复*fbn1*基因中的T7498C突变,从而为治疗该类突变引起的马凡氏综合征提供了高效、安全的方法。

华东师范大学与上海邦耀生物科技有限公司也致

力于BE技术和相关药物的研发与改进。二者于2019年12月19日联合申请的专利(专利申请号CN201911320625.5)已于2021年9月14日被授予专利权。该授权专利涉及一种增强型融合蛋白(即将基因编辑蛋白和DNA双链结合结构域、任意BE元件及连接肽融合的蛋白),具有提高体内或体外基因编辑效率的效果,在基因治疗方面,通过腺相关病毒(AAV)递送增强型融合蛋白和靶向高胆固醇血症的治疗靶点 $pcsk9$ 基因的gRNA到小鼠肝脏中,成功靶向敲除了小鼠 $pcsk9$ 基因,明显有助于降低体内血液中的胆固醇,有利于心血管疾病和家族性高胆固醇血症的治疗。二者2021年11月30日联合申请的专利(专利申请号CN202111450339.8)目前正在审查中。由于需要A到C或T到G来纠正的人类致病点突变(SNV)占比16%,C到A或G到T病原性点突变同时也是第2常见的致病性SNV,且此类突变超出了经典CBE可覆盖的疾病范围。因此,该专利申请提供了一种介导A到C突变或T到G突变的新型基因编辑系统及其应用,其中命名为ACBE2Q编辑器系统的编辑器蛋白包含6个嵌段部分,分别为两端的核定位信号多肽(NLS)嵌段、nCas9(第2~1248位)、腺嘌呤脱氨酶TadA-8e的N18Q突变体、nCas9(第1249~1368位)、小鼠来源3-甲基腺嘌呤糖苷酶的R165E+Y179F突变体。ACBE2Q编辑器系统具有较高的编辑精准性、安全性及较低的脱靶率。该专利申请的技术进一步补充了碱基编辑类型,是在单碱基编辑研发中新的技术突破。此外,在疾病治疗方面,华东师范大学证明了BE对多种疾病的治疗潜力,包括治疗 β 血红蛋白病、高胆固醇血症、 β 地中海贫血^[12-15]。

北京希诺因生物科技有限公司是一家研发BE的后起之秀,于2023年6月9日申请的专利(专利申请号CN202310686998.4)目前正处于审查中,其涉及一种Rag2基因编辑免疫缺陷模型犬的建立方法,其在未来肿瘤模型开发、免疫疾病相关药物效果评估等领域具有相当可观的应用前景。该项专利申请为药物的筛选与研发提供了新的思路,也扩展了BE技术在医药健康领域中的应用方式。

2.6 重点相关药物的临床试验及其上市进程

刘如谦团队于2016年首次申请了可用于单个碱基编辑的工具——CBE,标志着碱基编辑技术的开端。比姆医疗股份有限公司是美国首家利用单碱基编辑技术开发精准基因药物的生物技术公司,也是掌握BE专利数量最多的申请人。该公司研发产品中,BEAM-101是全球首款获得FDA调查性新药(IND)批准的单碱基基因编辑药物,用于治疗镰刀型细胞贫血症,该药物现处

于I/II期临床试验阶段;BEAM-201是一种多碱基编辑试验药物,针对CD7靶点设计四重碱基编辑的CAR-T细胞疗法,用于治疗急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)或CD7阳性的急性髓系白血病(CD7⁺AML),该药物现处于I/II期临床试验阶段;BEAM-301是首个针对基因突变的直接体内校正的基因编辑药物,利用LNP将碱基编辑组件以mRNA的形式递送到肝脏,修复 $g6pc$ 基因的点突变,以治疗糖原贮积病Ia型(GSD Ia)患者;BEAM-302是第2个体内的基因编辑药物,通过一次性治疗解决 $\alpha-1$ 抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的肺部和肝脏相关病症,该药物现已进入I/II期临床试验阶段。

2018年,维乎医疗有限公司成立,其BE技术来自比姆医疗股份有限公司,并与该公司合作开发了碱基编辑药物VERVE-101,其能通过单碱基编辑技术关闭肝脏中的 $pcsk9$ 基因表达,从而减少低密度脂蛋白胆固醇的含量,用于治疗家族性高胆固醇血症和心血管疾病。该药物处于I期临床试验阶段,其作为ABE进行单次静脉输注给药,该编辑器由在LNP中包裹的编码腺嘌呤碱基编辑融合蛋白的mRNA和gRNA组成。然而该药物前期在英国和新西兰进行的临床试验中期数据表明,少数受试者在注射药物后出现了不良反应。因此,维乎医疗有限公司现已将重点转移到VERVE-102药物的研发上。VERVE-102使用与VERVE-101相同的BE和gRNA,但LNP递送系统不同,该药物递送系统使用一种可电离脂质,并结合了N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)提高肝脏的靶向性。该药物目前处于I期临床试验阶段^[16]。此外,维乎医疗有限公司的碱基编辑药物VERVE-201也处于I期临床试验阶段,同样使用BE技术,关闭肝脏中 $angptl3$ 基因的表达并降低循环低密度脂蛋白胆固醇,用于治疗难治性高脂血症患者。可见,虽然BE药物编辑效率高且编辑精准,但其作为药物治疗时还会面临体内复杂环境的考验,碱基编辑药物的施用量、靶点的选择、递送载体的安全性或递送效率、碱基编辑后基因上下游通路对人体的影响等均会成为体内药物研发和临床试验中所面临且亟待解决的问题。

2020年8月,正序(上海)生物科技有限公司成立,成立之初从上海科技大学获得BE相关专利全球独家永久许可。作为上海科技大学孵化企业之一,该公司的碱基编辑药物CS-101注射液能够通过安全高效的BE技术治疗血红蛋白病—— β 地中海贫血。该药是基于变形式BE开发的一种创新型精准基因编辑药物,能对患者自体造血干细胞中的 $hbgl/2$ 启动子区域进行精

准碱基编辑,模拟健康人群中天然存在的有益碱基突变,以重新激活 γ -珠蛋白的表达,重建血红蛋白的携氧功能。经回输后,能够让患者自身血红蛋白浓度达到健康人水平,从而摆脱输血依赖。2024年4月,CS-101注射液成功获得国家药品监督管理局的新药临床试验默示许可。这是我国首个针对 β 地中海贫血的碱基编辑疗法用药,目前该药物已进入I期临床试验阶段。

此外,在我国代表性专利技术分析中,以华东师范大学、上海邦耀生物科技有限公司、北京希诺因生物科技有限公司为代表的创新主体不断致力于碱基编辑技术的研究和相关药物的研发,其技术创新性强,极大促进了单碱基编辑技术的发展。

3 讨论

2016年8月8日,国务院印发的《“十三五”国家科技创新规划》指出,要加快推进我国由医药大国向医药强国转变,重点部署前沿共性生物技术、新型生物医药等引领性技术的创新突破和应用发展,提高生物技术原创水平^[17]。对基因编辑技术及基因治疗创新医药的发展做出了重点部署和目标规划。2016年,BE技术及碱基编辑药物最早被刘如谦团队申请专利保护;且在之后的几年中,相关专利数量飞速增长,反映了该领域的创新活力。在我国当时政策的鼓励和推动下,BE技术的研究及碱基编辑药物的研发在我国快速推进,前沿生物技术原创水平稳步提升,于2017年由我国申请人提出了相关专利的申请,基本与国际同步掌握了这一生物前沿技术,为抢占国际生物竞争技术的制高点做出了积极行动。

从国内外代表性专利技术的发展来看,刘如谦团队于2016年开发出BE技术,首次实现了对基因组中单碱基的有效编辑。此后,以该团队为代表的BE技术和碱基编辑药物的相关专利被陆续申请。在该技术领域,国外科学家不断进行新型高效的BE研究工作,并注重多种相关碱基编辑药物的研发和体内递送方式的优化和改进,还研发获得BE进化系统以提高编辑效率。上述技术在世界范围内得到了广泛的专利布局,相关碱基编辑药物专利技术被转让或许可,快速实现了专利的转化和运用。我国不断致力于新型BE技术的创新和改进,加速推动了碱基编辑类型的完善进程,提高了BE的编辑效率和精准性,还扩展了该技术在医药健康领域中的应用方式。在药物研制方面,我国持续开展碱基编辑药物的研发,获得了治疗多种SNV遗传疾病的高效、安全的碱基编辑药物。通过专利形式保护了多项前沿关键突破技术和碱基编辑药物,在世界范围内具有一定核心竞争力,切实快速推进了我国由医药大国向医药强国的转变进程。

从主要专利申请人分析来看,比姆医疗股份有限公司的核心专利技术最多,最具技术竞争力,且该公司同时具备直接将专利技术产业化的实力。我国专利数量排名靠前的申请人中科研院校居多,但其缺乏及时将专利技术产业化的能力,因此需要通过专利许可等方式与生物企业合作实现专利的转化和运用。与国外的专利产业化模式存在不同,我国碱基编辑药物专利的产业化模式还存在较大优化空间。为了让更多专利成为新质生产力,《中华人民共和国专利法》第四次修改时新设一种专利特别许可制度——开放许可制度。专利权人自愿提交专利开放许可声明,对专利许可使用费“明码标价”,由国务院专利行政部门向全社会公开,任何单位或个人书面通知专利权人并按照标价付费即可获得实施许可,对所有被许可方实现了公正公平。这有利于实现简便快捷的“一对多”专利许可,提升对接效率,减少制度性交易成本,打通科技成果向新质生产力转化的“最后一公里”^[18]。在我国法律和政策层面,已为国内科研院校的高新技术专利转化运用营造了新的促进环境。国内拥有碱基编辑药物专利的科研院校可借助新政策实现高效的产业化,以提高生物经济国际竞争力,大力促进医药强国建设。

从专利布局情况来看,基于创新技术的支撑作用或医疗服务的实际需求,BE技术相关专利集中于科技较为发达的国家或人口较多的医疗高需求国家/地区。因此,创新主体依据专利布局特点,可以选择存在医疗需求的其他国家/地区对碱基编辑药物进行专利布局,并为临床试验和药物上市做出前期准备,为以后形成多元的竞争市场提前做好技术储备。中美两国属于BE技术和碱基编辑药物的创新活跃国家和技术集中的市场,均具备一定的专利布局规模。因此,在创新活跃或技术集中的国家/地区进行专利布局时,创新主体的BE技术要具备较高的技术价值度,同时要注重专利风险防控。

BE技术属前沿生物技术,生物技术药物要用于体内治疗,要求药物具备治疗有效性和安全性,需要考虑药物递送方式和施用剂量等问题。虽然目前国内外均有相关碱基编辑药物或其疗法进入临床试验阶段,但要获得上市许可还需一定时间。同时,进入临床试验的碱基编辑药物多针对SNV遗传疾病,且适应证因地域差异而有不同。因此,目前国内外碱基编辑药物种类的竞争并不激烈,尚有可进行专利布局的空间。而一旦首款碱基编辑药物获批上市,必将带动更多种治疗特定疾病的碱基编辑药物进入临床试验。

BE技术及相关药物在基础研究、疾病治疗等领域