专利视角下我国蛋白降解靶向嵌合体技术创新态势研究

曹　倩*，曹梦超（国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心，江苏 苏州　215163）

中图分类号　R914；G306　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-0961-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.13

摘　要　目的　为我国蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）技术研究提供信息服务支撑，为相关药物研发机构的技术开发和专利布局提供参考。**方法**　采用专利分析法，以HimmPat专利数据库为检索平台，对截至2022年2月向中国国家知识产权局专利局申请且已公开的PROTAC技术相关专利申请进行检索，对其专利申请趋势、技术生命周期、主要申请人、技术来源国、技术主题及改进路线等专利数据进行分析。**结果与结论**　本研究共纳入专利133件。PROTAC技术在我国开始进行专利申请的时间较晚，申请人数量从2015年的2家发展到2020年的30家，申请量从2015年的2件增长到2020年的38件，年度专利申请量和申请人数量都处于快速增长时期，但单个申请人年均申请量仍不足2件，表明该领域的研究仍处于技术的发展期早期；Arvinas、海思科、海创药业等申请人的申请数量位居前列。国内申请量虽领先于国外来华申请量，但国内专利申请的平均简单同族申请量及平均简单同族国家量仅为1.5，远低于国外来华申请量，反映出国内申请在“质”的层面仍有提升空间。PROTAC技术最初的改进主要集中在E3连接酶配体和靶点、配体的选择，之后陆续出现新型PROTAC开发、连接子设计、配套方法等新的改进方向，表明专利申请主体在PROTAC技术发展初期便已开始多赛道布局。建议我国PROTAC药物研发可重点从提高PROTAC药物的口服生物利用度、生物安全性，克服潜在耐药性，探索理性设计及评估方法等方面进行考虑。

关键词　蛋白降解靶向嵌合体；专利分析；技术创新；药物研究

Research on technological innovation of PROTAC in China from the perspective of patent

CAO Qian，CAO Mengchao（Patent Examination Cooperation Jiangsu Center of the Patent Office，CNIPA，Jiangsu Suzhou 215163，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide information service support for research on proteolysis targeting chimera（PROTAC）in China and provide reference for technical development and patent layout of relevant drug research and development institutions. **METHODS** The patent analysis method was used to search the patent applications related to PROTAC technology that had been applied to China National Intellectual Property Administration and had been issued before Feb. 2022，using the HimmPat patent database as the search platform. The patent application trend，technology life cycle，main applicants，technology source countries，technology themes，improvement routes and other patent data were analyzed. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 133 patents were included in this study. The patent application for PROTAC technology started relatively late in China，with the number of applicants increasing from 2 in 2015 to 30 in 2020，and the number of applications increasing from 2 in 2015 to 38 in 2020. Both the annual patent application volume and the number of applicants were in a period of rapid growth，but the average annual application volume of a single applicant was still less than 2，indicating that research in this field was still in the early stage of technology development；the number of applications from Arvinas，Hisco，and Hinova Pharmaceutical Inc. ranked among the top. Although the number of domestic applications led that of foreign applications in China，the average number of simple peer applications and the average number of simple peer countries in domestic patent applications was only 1.5，which was far lower than that of foreign applications in China，reflecting that there was still room for improvement in the “quality” level of domestic applications. The initial improvements in PROTAC technology mainly focused on the selection of E3 ligands，targets and ligands，and then new improvements such as new PROTAC development，linker design and matching methods emerged，indicating that the patent applicant had started a multi-track layout in the early stages of the development of PROTAC technology. It is suggested that the research and development of PROTAC drugs in China should focus on improving the oral bioavailability and biosafety of PROTAC drugs，overcoming potential drug resistance，and exploring rational design and evaluation methods.

KEYWORDS　proteolysis targeting chimera；patent analysis；technology innovation；drugs research

蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimera，PROTAC）是药物研发领域的一个新兴方向。PROTAC作为异双功能分子，由3部分组成，一端与E3连接酶结合的配体连接，另一端与靶蛋白结合的配体连接，中间为二者的连接子（linker）[1]。PROTAC技术具有以下两个主要优势：（1）PROTAC只需具备与靶蛋白结合的活

* **第一作者**　副研究员。研究方向：医药化学领域专利实质审查及知识产权政策。E-mail：56252581@qq.com

性，不需要直接抑制靶蛋白的功能活性，因此可靶向传统“不可成药”的靶点；(2)PROTAC通过“事件驱动”(event-driven)模式降解靶蛋白，只需亚化学剂量的PROTAC分子与靶蛋白以非共价作用力瞬态结合即可实现靶蛋白的降解，因此具有效率高、毒副作用弱、耐受性强的特点[2]。PROTAC分子进入细胞后，一端会与目标蛋白特异性结合，另一端则会招募E3连接酶，形成目标蛋白-PROTAC-E3连接酶三元复合物，在E2泛素结合酶的作用下，目标蛋白可偶联多个泛素分子而被标记为缺陷或受损蛋白，进而被蛋白酶体识别并降解，恢复细胞内蛋白质的稳态，从而达到抑制肿瘤生长的目的[1-2]。2020年，美国Arvinas公司开发的PROTAC药物ARV-110和ARV-471的第一阶段临床试验初步证明其在前列腺癌和乳腺癌治疗上的药物活性，这标志着PROTAC药物正式进入临床转化时代[3]。

随着PROTAC药物从基础研究走向临床试验，其设计思路受到了广泛关注。但目前对于PROTAC的综述多集中于期刊文献，主要涉及技术原理、E3连接酶配体的选择、靶蛋白配体的选择以及相关临床信息等，鲜有对我国PROTAC专利技术的研究。专利文献作为集技术、市场、法律和战略信息于一体的科技文献，能够反映最新的科研进展、市场动态、产业布局和战略方向[4]，是研究我国PROTAC技术的重要文献载体。尽管单件专利所获得的信息极其有限，但运用一定的分析方法对某一领域连续多年的专利文献进行分析，就可以获得更有价值的技术发展信息，从而更好地服务于技术研发、市场竞争和法律保护预警[5]。因此，本研究采用专利分析法对我国PROTAC技术专利申请情况进行分析，以期为我国PROTAC技术研究提供信息服务支撑，为相关药物研发机构的技术开发和专利布局提供参考。

1　资料与方法

HimmPat是一个解决方案式的全球专利智能检索分析平台，拥有全面且深度的专利数据，且兼容专利局审查员的检索指令，能够满足专利技术分析的使用需求。故本研究以HimmPat专利数据库为检索平台，对截至2022年2月向中国国家知识产权局专利局申请且已公开的PROTAC技术相关专利申请进行检索分析。检索式为：protac? OR “proteolysis targeting chimera” OR “proteolysis-targeting chimera” OR 蛋白水解靶向嵌合体 OR 蛋白降解靶向嵌合体 OR 蛋白水解靶向联合体 OR 蛋白降解靶向联合体 OR((POI OR (protein? W of W interest+)) P “E3”)/tacd。检索式中，“tacd”表示全文检索字段。同时，本研究还通过汤姆森、中国知网等数据库进行了非专利文献的检索，以全面掌握该技术发展的整体现状。

2　PROTAC技术专利在我国的申请情况分析

本研究共检索到在中国国家知识产权局专利局申请的PROTAC技术专利208件，经去重及剔除明显无关的噪音文献后，最终得到专利133件。

2.1　年度专利申请趋势

PROTAC技术在我国的年度专利申请趋势见图1。PROTAC技术是一种新兴技术，该技术在我国开始进行专利申请的时间较晚，首件专利申请时间为2015年，但仅通过1年的时间便实现了申请量的快速增长。从技术类型来看，基础型专利和应用型专利为其主要申请方向，其中基础型专利申请对于创新主体的研发能力有较高要求，其增长速度缓于应用型专利。随着该技术的不断成熟和应用范围的不断延展，自2019年起也陆续出现了PROTAC评估方法、PROTAC数据库等工具型专利申请，丰富了PROTAC技术的专利类型。平均独立权利要求数在一定程度上可以反映专利的质量，由图1可见，平均独立权利要求数的变化曲线与应用型专利申请的申请量占比呈负相关，表明应用型专利的保护纬度相对单一。而基础型专利申请量在2019年出现回升后，使得平均独立权利要求数同步回升，可见，基础型专利的保护维度相对更加全面。

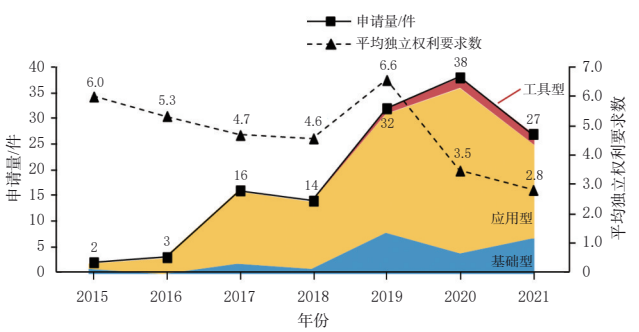


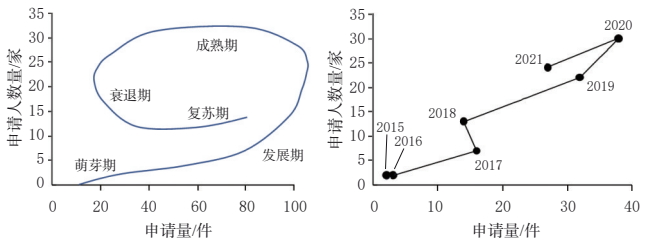
图1　我国PROTAC技术专利各类型申请量和平均独立权利要求数的变化趋势

发明专利申请自申请日起(有优先权日的自优先权日起)18个月公布，申请《专利合作条约》(*Patent Cooperation Treaty*，PCT)的国际专利可能自申请日起30个月甚至更长时间，才能进入中国国家阶段，其对应的国家公布时间更晚。本文主要基于已经公开的专利申请进行分析，由于获得的专利数据不完整，故虽然图1中出现申请量曲线在2020年之后有下滑的现象，这并不表明PROTAC技术已开始步入技术衰退期。

2.2　技术生命周期

一种技术的生命周期通常由萌芽、发展、成熟、衰退、复苏几个阶段构成(如图2A所示)。通过分析一种技术的专利申请量及专利申请人数量的年度变化趋势，可以分析该技术处于生命周期的何种阶段，预测技术的发展速度及前景。图2B显示了我国PROTAC技术相关

专利的历年申请量和申请人数量的发展进程图(散点旁的数字代表年份),可见,申请人数量从2015年的2家发展到2020年的30家,申请量从2015年的2件增长到2020年的38件,年度专利申请量和申请人数量都处于快速增长时期,但单个申请人的年均申请量仍不足2件,表明当前不断有新的创新主体加入PROTAC技术领域,但每个申请人的专利积累仍然较少,该领域的研究仍处于技术的发展期早期。



A.技术生命周期示意图　B.我国PROTAC技术生命周期图

图2　PROTAC技术生命周期分析

2.3　主要申请人

图3反映了我国PROTAC技术专利申请的主要申请人,实心圆的直径越大表明该申请人的专利申请数量越多,圆与圆之间的引线表明两个申请主体之间的专利申请引用情况。从图3可以看出,无论是企业、大学、科研院所还是医院,都对PROTAC技术研发表现出极高的热情,排名前5位的申请人分别为阿尔维纳斯运营股份有限公司(下称"Arvinas")、中国药科大学、四川海思科制药有限公司(下称"海思科")、海创药业股份有限公司(下称"海创药业")和耶鲁大学。其中,Arvinas是PROTAC技术的先驱者,是由PROTAC概念提出者——耶鲁大学的Craig教授创办的全球第一个在该赛道上市的公司,具有非常强的研发实力。Arvinas和耶鲁大学的专利申请被引数量均位居前列,在全球PROTAC技术研发中处于重要地位。在已公开的中国专利中,国内创新主体也紧随其后,反映出国内高校、科研院所和企业也在该领域积极布局。

2.4　技术来源国

专利申请的最早优先权国别可以在一定程度上反映我国PROTAC技术专利申请的技术来源国,可以了解专利的战略布局及专利技术的流向。从图4中的数据可见,国内创新主体紧跟PROTAC技术研究热点,其申请量已占国内申请总量的68.4%。同时,由于相关研究还处于早期阶段,国外来华专利申请数量整体较少,但仍有1/3来源于美国的专利技术流入,表明美国申请主体已在我国开展了专利布局。平均简单同族数量(包括简单同族申请量和简单同族国家量)不仅可以反映申请的质量,也能反映专利技术流入其他目标市场的范围。从图4折线图可见,尽管国内申请量领先于国外来华申请



图3　我国PROTAC技术专利主要申请人专利申请及引证关系图

量,但国内专利申请的平均简单同族申请量及平均简单同族国家量仅为1.5,远低于国外来华申请量,反映出国内申请在"质"的层面仍有提升空间。

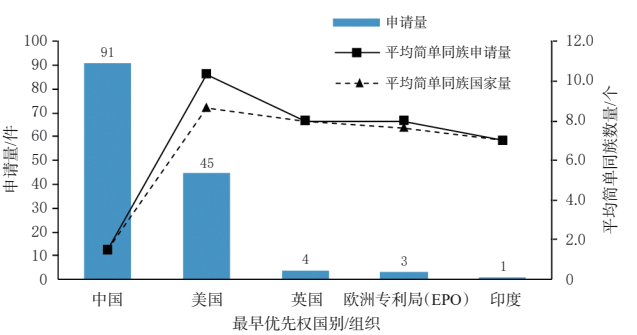
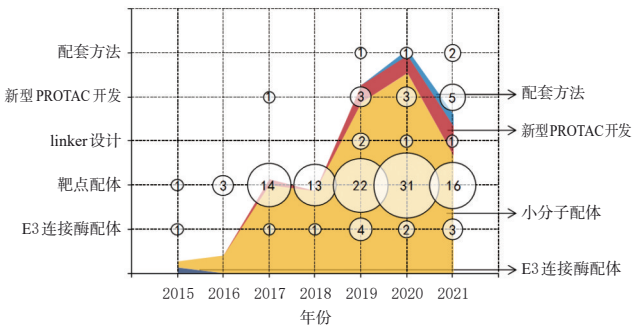


图4　我国PROTAC技术专利来源国分析

3　专利技术分析

PROTAC技术起始于多肽类PROTAC。多肽类PROTAC一般采用β-转导重复相容蛋白(β-transducin repeat-containing protein,β-TrCP)和VHL(von Hippel-Lindau)作为E3连接酶,但是多肽分子因存在细胞通透性和稳定性方面的不足而限制了该技术的临床应用[2]。从国内公开的专利来看,仅2015年公开了少量多肽类PROTAC技术专利申请,随后便快速进入了小分子PROTAC的时代。随着Cereblon蛋白(CRBN)、VHL、MDM2(murine double minute 2)等E3连接酶特异性小分子配体的不断发现,PROTAC技术克服了多肽类PROTAC的技术缺陷,取得了突飞猛进的进步,成为了抗肿瘤药物研发领域的热点之一。在小分子PROTAC不断发展的同时,研究者们也针对PROTAC技术存在的问题和缺陷开发了各种新型PROTAC分子和配套的设计和评估方法等,不断提高该技术的应用价值。图5显

示，PROTAC技术最初的改进主要集中在E3连接酶配体和靶点配体的选择，之后陆续出现新型PROTAC开发、linker设计、配套方法等新的改进方向，表明专利申请主体在PROTAC技术发展初期便已开始多赛道布局，抢占不同赛道的技术优势，这助推了PROTAC技术的蓬勃发展。

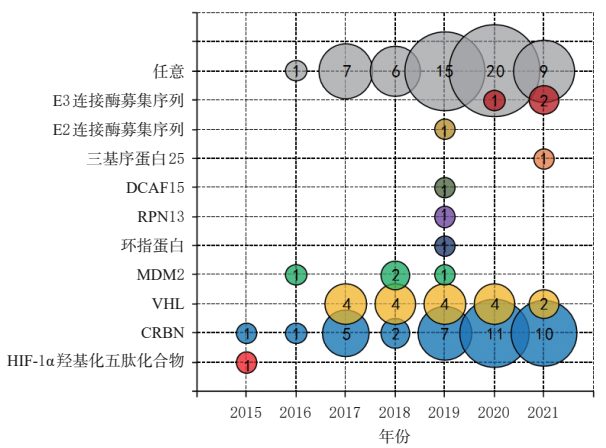


注：○中数字代表当年该改进方向的专利申请数量；面积图代表申请量的变化

图5　PROTAC技术发展阶段

3.1　连接酶配体的改进

图6统计了国内公开专利中PROTAC连接酶的选择情况，其中“任意”代表该专利申请并未指定特定的E3连接酶或同时指定了多种可选的E3连接酶。由图6可知，专利主要集中于CRBN和VHL配体。众所周知，PROTAC设计中的关键问题之一是需要募集某种E3连接酶来降解靶蛋白，不同的E3连接酶在各类组织中表达具有特异性，因此针对不同的E3连接酶筛选更高效的配体是减少PROTAC技术专利侵权风险的途径之一。例如，专利申请CN202011486509.3涉及一种新型小分子E3连接酶配体，该化合物是一类新型的羟脯氨酸衍生物，可以作为有效的VHL配体来合成相应的PROTAC分子[6]。也有专利申请通过对E3连接酶配体进行修饰来改善PROTAC分子的口服生物利用度，例如专利申请CN202010848008.9提出通过在CRBN配体的活性位点添加亲脂基团来制备前药，从而为PROTAC分子的口服吸收提供方便。除了较为常见的小分子化合物配体之外，专利申请中也出现了不少以E3连接酶募集序列作为配体单元的PROTAC[7]。例如，专利申请CN202011616016.7涉及一种结构为“靶向目标蛋白的配体-连接体-招募E3连接酶的配体”的靶向水解蛋白的多肽或蛋白，其中“招募E3连接酶的配体”是一段序列为“ALAPYIP”的氨基酸，该技术方案以重组质粒为载体，通过基因工程手段实现了长效下调目标蛋白表达的目的[8]。专利申请CN202111386453.9涉及一种靶向泛素结合酶E2C（ubiquitin-conjugating enzyme E2C，UBE2C）的bio-PROTAC人工蛋白，其结构为“来源于与UBE2C有直接相互作用的天然后期促进复合体亚基2（anaphase-promoting complex 2，APC2）蛋白质的结构域-连接物-来自志贺氏菌的E3连接酶IPAN9.8的保守E3连接酶结构域”，该专利申请克服了长久以来困扰该领域研究者筛选不到合适的能与UBE2C靶蛋白结合的配体的难题，为后续靶向UBE2C及针对其他潜在癌症靶标的bio-PROTAC的开发奠定了良好的基础[9]。专利申请CN202111185889.1涉及一种氨基酸序列为“YLCSSNNNRERDKFRRT-GGSGG-TSFEQFWAWLWP”的多肽PROTAC，该PROTAC药物在功能上依赖于雄激素受体（androgen receptor，AR）-DNA结合结构域和E3连接酶MDM2，可以解决AR-V7等AR剪接体导致的前列腺癌患者耐药问题，填补了靶向AR的DNA结合结构域的药物在全球范围内的技术空白[10]。此外，还有专利申请涉及了E2连接酶募集序列，例如专利申请CN201910104813.8涉及一种结构为“tau蛋白特异性结合序列-GSGS-E2连接酶募集序列”的PROTAC，该序列能够募集E2连接酶，进而对特异性结合的tau蛋白进行泛素化，最终实现对tau蛋白的特异性降解，为传统小分子无法靶向“不可成药靶点”的问题提供了另一种解决思路[11]。



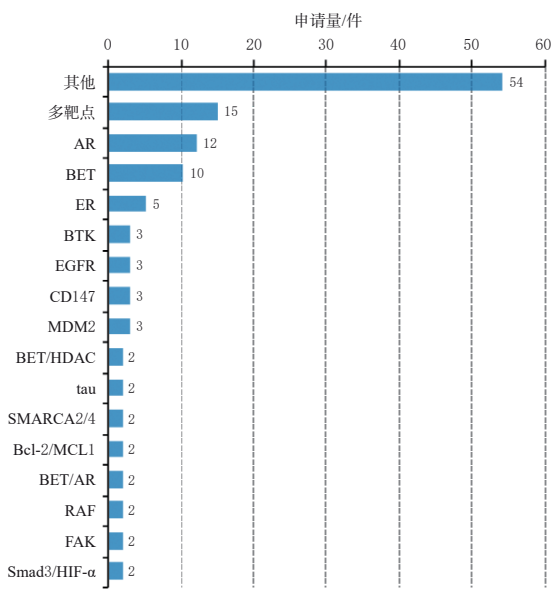
DCAF15：DDB1和CUL4相关因子15（DDB1 and CUL4 associated factor 15）；RPN13：调节颗粒非ATP酶13（regulatory particle non-ATPase 13）；HIF-1α：缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α）；○中数字代表当年连接酶配体改进方向的申请数量

图6　国内公开专利中PROTAC连接酶的研发趋势

3.2　靶点的选择及配体的改进

图7统计了国内公开专利中PROTAC靶点的选择。除了对AR、BET、ER等已知靶点的跟进和配体的筛选以外，多靶点PROTAC也是研究的重要方向。例如，专利申请CN202010415211.7涉及一种靶向AR和BET的芳香胺类PROTAC，该PROTAC能够同时靶向降解AR和含溴结构域蛋白4（bromodomain-containing protein 4，BRD4），下调AR和BRD4蛋白表达，其不仅能够抑制AR多表达的前列腺癌细胞系LNCaP的增殖，而且对上市的前列腺癌治疗药物恩杂鲁胺耐药的前列腺癌细胞系22RV1也显示了良好的抑制作用；此外，该化合物还

显示了良好的代谢稳定性，在制备AR和/或BET的PROTAC，以及治疗受AR和BET调控的相关疾病的药物中具有良好的应用前景[12]。专利申请CN202110170-636.0涉及同时诱导EGFR和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly（ADP-ribose）polymerase，PARP]蛋白降解的PROTAC，该化合物可同时有效诱导EGFR和PARP在胰腺癌细胞株和1299细胞中E3连接酶依赖性地降解，并有效抑制癌细胞生长[13]。专利申请CN202110045061.X涉及一种对BET与激酶双靶点均具有抑制作用的PROTAC，该化合物可将BET抑制剂的KAc位点结合基团与从典型激酶抑制剂中提取的铰链区结合基团进行融合设计，可以实现利用一个小分子同时作用于肿瘤细胞生长的不同信号通路，从多个方面影响肿瘤细胞发生与发展的治疗效果，同时还可降低因旁路激活而产生耐药的可能性，为药物研发特别是抗肿瘤药物的开发提供了一种新的思路[14]。



BET：溴结构域或额外末端（bromodomain and extra terminal domain）；ER：雌激素受体（estrogen receptor）；BTK：bruton酪氨酸激酶（bruton tyrosine kinase）；EGFR：表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor）；HDAC：组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase）；SMARCA2/4：SWI/SNF-related，matrix-associated，actin-dependent regulator of chromatin，subfamily a，member 2/4；Bcl-2：B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2）；MCL1：髓系细胞白血病-1（myeloid cell leukemia-1）；RAF：快速加速纤维肉瘤（rapidly accelerated fibrosarcoma）；FAK：局部黏着斑激酶（focal adhesion kinase）；Smad3：mothers against decapentaplegic homolog 3

图7　国内公开专利中PROTAC靶点研究分布

3.3　linker的设计

PROTAC分子诱导降解靶蛋白的过程与其催化形成的三元复合物有关，随着分子机制不断被揭示，linker在PROTAC技术中的作用逐步被重视。目前优化PROTAC linker结构的思路主要有合理化结构设计、骨架跃迁及构效关系分析等，大多高度依赖开发者的经验，缺乏通用的优化流程[15]。专利申请CN20201069-9560.6涉及一类具有极光激酶A（Aurora-A）降解活性的PROTAC，该专利申请通过自有的linker设计技术，得到12种基于PROTAC技术的Aurora-A蛋白降解剂[16]，但并未公开linker的具体设计方法。专利申请CN20191114-1179.1专门请求保护一种基于沙利度胺的双功能小分子PROTAC的linker。该linker基团结构的尾端为叠氮基团和氨基基团，容易与多种靶蛋白配体连接，从而能够成功将沙利度胺与多种靶蛋白识别配体相连，为基于沙利度胺的双功能小分子PROTAC新药的合成提供了便利[17]。同样，该专利申请也未披露linker的通用设计方法。而专利申请CN202111473384.5公开了一种基于深度强化学习的PROTAC linker的生成方法，该专利申请引入了数据增强方法扩充数据集，解决了过往Transformer模型无法泛化至PROTAC生成的问题，通过引入策略梯度算法和打分函数，灵活地改变了Transformer模型的生成分布，使得Transformer模型可生成具有期望属性的PROTAC linker[18]。该专利申请具体提供了一种计算机辅助设计linker的方法，为实现大规模生成符合预期属性的PROTAC linker提供了新的解决方案。

3.4　新型PROTAC的开发

除了CN202111386453.9介绍的新型bio-PROTAC技术外，其他专利技术中也涌现了诸多不同的新型PROTAC。在靶向递送方面，胞外囊泡-PROTAC靶向递送技术（CN202080031044.4）、*N*-乙酰半乳糖胺-PROTAC靶向递送技术（CN202110473093.X）、抗体-PROTAC靶向递送技术（CN201780030893.6）、纳米颗粒靶向递送技术（CN201980062419.0）等使得PROTAC药物在降低毒性的同时实现了更高的安全性和生物相容性。在精准调控方面，专利申请CN202111487466.5涉及一种以偶氮苯为母核的双稳态光调控小分子PROTAC，该分子具有一个可逆的光调控开关，可解决PROTAC这类事件驱动型分子不可调控的问题，优化了分子的热半衰期与药动学性质，改善了光调控PROTAC分子的热弛豫问题[19]。专利申请CN202110254937.1同样关注于PROTAC的精准调控，但其指出，虽然通过光调控PROTAC分子可精准调控蛋白降解，但是由于光穿透生物体组织的能力有限，无法在生物体中得到真正的应用。为此，该专利申请提出一种基于NAD（P）H：醌氧化还原酶1[NAD（P）H：quinone oxidoreductase 1，NQO1]调控的PROTAC，通过不同细胞中NQO1含量的差异实现细胞选择性的靶蛋白降解，从而在肿瘤细胞中高效地降解蛋白，减少对正常细胞的毒副作用[20]。

3.5 PROTAC的设计与评估方法

前文提到，机器学习的方式可应用于计算机辅助设计linker，同样地，计算机技术也可应用于完整PROTAC系统的构建。例如，专利申请CN202111043888.3涉及一种基于神经网络的PROTAC分子降解率的预测系统及其构建方法，克服了由于PROTAC分子构效关系不明确产生的设计困难的问题，应用该预测系统可以获得经过人工智能神经网络筛选的、具有良好降解效果的分子，之后再去合成该分子和进行细胞实验，有利于提高药物研发的成功率，缩短药物研发的周期和降低药物研发的成本[21]。

4 对国内PROTAC技术研发的相关建议

为了满足专利新颖性的授权条件，技术研发过程中产生的智慧结晶通常优先申请专利，其公开的时间也往往早于期刊论文或临床信息的披露，因此通过了解专利技术中的PROTAC技术研发方向可以窥见该领域未来的发展趋势。本研究通过对PROTAC技术的专利申请文献进行分析后发现，PROTAC药物的研发不仅仅着眼于E3连接酶配体和靶点配体的选择，短期内各专利申请人已在linker设计、bio-PROTAC、药物递送、安全控制、药物研发系统等多个方面进行了技术改进，力争在PROTAC的不同赛道上抢占先机，提前布局，以应对可能出现的专利侵权风险。其中，海思科是国内第一家提交PROTAC药物临床申报的公司，其对PROTAC技术进行了超过3年的探索，至今已布局超过10个早期项目，提交专利30余项。海创药业也是国内较早进行PROTAC技术研发的企业，该公司已合成多个目标蛋白配体、数百个linker，在PROTAC分子结构设计、化合物合成方面已具备了丰富经验[22]。这些公司除了紧跟技术热点拓展临床管线外，同样在专利技术中不断积累实力，重视自有知识产权专利体系的建成，能够在一定程度上避免将来被国外来华专利“卡脖子”的困境，值得业内其他研究者效仿。

尽管PROTAC药物具有喜人的应用前景，但也同样面临着分子量大、催化降解过程不可控及缺乏普适的设计思路等诸多挑战[2,19]。本研究基于专利技术所要解决的关键技术问题，对我国PROTAC药物的研发提出如下建议。

4.1 提高PROTAC药物的口服生物利用度

口服生物利用度是PROTAC药物临床应用的主要瓶颈之一。与传统小分子相比，PROTAC具有更大的分子量、更多的氢键供体和更大的极性表面积，可能会降低细胞渗透性和组织渗透性，从而给口服途径的给药方式带来巨大挑战。为了应对这一问题，研究人员尝试构建基于CRBN的PROTAC来改善口服生物利用度，或通过在CRBN配体的活性位点添加亲脂基团来制备前药。然而，因不同E3连接酶具有不同的组织特异性，仅仅依赖CRBN可能会使得PROTAC药物的临床应用受到限制，因此今后研究者可在继续改善CRBN口服生物利用度的同时，着力解决基于其余E3连接酶构建的PROTAC的口服生物利用度问题。

4.2 提高PROTAC药物的生物安全性

PROTAC药物可能存在脱靶效应：一方面，高浓度的PROTAC容易形成一些二聚体结构，从而不能降解靶蛋白；另一方面，一些基于CRBN的PROTAC能够降解CRBN的天然底物[如IKAROS家族锌指转录因子1（IKAROS family zinc finger 1，IKZF1）和IKZF3]，且因某些底物对正常机体稳态至关重要，这种脱靶可能会带来一定的“毒性”。现有的专利申请已经提供了多种提高PROTAC生物安全性的手段，包括通过缀合胞外囊泡、*N*-乙酰半乳糖胺、抗体、纳米颗粒等结构来改善PROTAC分子的靶向递送，或通过构建以偶氮苯为母核的双稳态光调控PROTAC等来实现蛋白降解过程的可逆光调控。然而，光调控技术存在光穿透组织的能力有限从而使得其在生物体中的应用受限等缺陷，PROTAC药物仍然需要开发更多的精准调控替代方案以精确发挥药物在细胞或组织中的药效，降低毒副作用。

4.3 克服PROTAC药物潜在的耐药性

PROTAC已被尝试用于解决小分子药物耐药性的问题，然而近期研究表明PROTAC本身与小分子抑制剂相似，同样存在耐药可能。已有研究证明，基于VHL和基于CRBN的BRD4靶向PROTAC在慢性治疗中显示出耐药性，提示此类药物在应用于具有突变体的患者时存在适用性问题[23]。可见，PROTAC药物的研发同样需要关注其本身的耐药问题。大部分PROTAC都存在较为严重的“钩子效应”，这将可能导致肿瘤产生耐药性。而联合使用2种及以上针对同一促癌蛋白的PROTAC，可以显著提高对癌细胞的增殖抑制、周期阻滞、凋亡诱导和干性抑制疗效，同时可以有效防止细胞耐药[24]。可见，更多改善耐药问题的手段有待进一步研究。

4.4 探索PROTAC的理性设计及评估方法

目前，如何快速有效地筛选可用于PROTAC的靶蛋白配体，如何根据降解活性、选择性、可能的脱靶效应和耐药性合理设计PROTAC也是一项挑战。对此，已有专利文献引入人工智能神经网络进行PROTAC的辅助设计，提供了一种可借鉴的参考方案。此外，PROTAC以催化模式起作用，传统方法无法准确估计PROTAC的药效学和药动学特性，因此，PROTAC的药效学和药动学评估系统也亟待建立。

5 结语

PROTAC为治疗许多不同的顽固性疾病提供了新的希望。本研究通过对在我国申请的PROTAC技术专利文献进行分析，探讨了PROTAC技术的发展趋势，总结了该技术研发中面临的挑战。专利文献除了承载技术信息外，还公示了专利申请人可能的权利范围和市场价值，药物研发人员在查阅上述技术信息的同时还可加强对专利文献的综合利用，通过对这些专利技术的调研，判断哪些技术可能会使在研药物面临侵权风险从而在药物研发阶段及时规避，或者哪些技术可以寻求技术许可从而减少研发的成本、提高研发的确定性，或者受专利文献的启发进行改良或突破以形成具有自主知识产权的创新药或生物类似药。希望国内的医药研究者们能够在致力于开发PROTAC药物的同时做好相关技术的知识产权布局和保护，促进国内PROTAC技术的蓬勃发展。

参考文献

[1] 谢妙红，高明明，凌佳楠，等. 小分子蛋白降解靶向嵌合体的研究进展[J]. 中国现代应用药学，2021，38(22)：2891-2899.

[2] 刘京虹，陈怡敏，蔡晓青. 靶向蛋白质降解的新兴技术及其研究进展[J]. 药学学报，2022，57(2)：313-320.

[3] 王欢，谢菲. 基于蛋白降解靶向嵌合体技术的抗癌新药：ARV-110和ARV-471[J]. 临床药物治疗杂志，2020，18(1)：36-39.

[4] 梁凯桐，魏裕涛，刘子志. 我国中药治疗高死亡率疾病的发明专利分布研究：基于国际专利分类号A61P的分析机制[J]. 中草药，2020，51(17)：4598-4604.

[5] 国家知识产权局专利局审查业务管理部. 化学领域专利分析方法与应用[M]. 北京：知识产权出版社，2018：1.

[6] 江苏恒瑞医药股份有限公司，上海恒瑞医药有限公司. 用于制备蛋白降解靶向嵌合体的羟脯氨酸衍生物：CN112979747A[P]. 2021-06-18.

[7] 东莞理工学院. 蛋白水解靶向嵌合体、提高其口服生物利用度的前药分子及应用：CN111909155A[P]. 2020-11-10.

[8] 南方科技大学. 一种DNA编码靶向水解蛋白的多肽或者蛋白的方法：CN112662676A[P]. 2021-04-16.

[9] 深圳湾实验室坪山生物医药研发转化中心，北京大学深圳研究生院. 一种靶向UBE2C的bio-PROTAC人工蛋白：CN114057861A[P]. 2022-02-18.

[10] 西安交通大学医学院第一附属医院. 一种靶向雄激素受体的多肽及其应用和防治前列腺癌的药物：CN113912-679A[P]. 2022-01-11.

[11] 华中科技大学. 特异性降解tau蛋白的嵌合体及其编码基因以及它们的应用：CN111518215A[P]. 2020-08-11.

[12] 成都海创药业有限公司. 一种芳香胺类靶向AR和BET的蛋白降解嵌合体化合物及用途：CN111944012A[P]. 2020-11-17.

[13] 沈阳药科大学. 同时诱导EGFR和PARP蛋白降解的化合物及制备方法和应用：CN112939965A[P]. 2021-06-11.

[14] 中国科学院上海药物研究所. 多靶点抑制作用化合物、组合物、功能分子及其应用：CN113121528A[P]. 2021-07-16.

[15] 沈心远，吴诗慧，李保林，等. 蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)连接链优化的研究进展[J]. 药学学报，2021，56(2)：445-455.

[16] 中山大学肿瘤防治中心(中山大学附属肿瘤医院，中山大学肿瘤研究所). 具有Aurora激酶降解活性的小分子及其制备方法和应用：CN112062768A[P]. 2020-12-11.

[17] 苏州爱玛特生物科技有限公司. 一种连接体及制备方法和应用、基于沙利度胺的PROTACs的中间体及应用：CN110845445A[P]. 2020-02-28.

[18] 中山大学. 基于深度强化学习的蛋白降解靶向嵌合体连接物生成方法：CN114171125A[P]. 2022-03-11.

[19] 中国药科大学. 一种双稳态光调控小分子蛋白降解剂、制备方法及应用：CN114262321A[P]. 2022-04-01.

[20] 中国科学院化学研究所. 一种基于NQO1调控的嵌合体分子及其应用：CN113171467A[P]. 2021-07-27.

[21] 上海科技大学. 基于神经网络的PROTAC分子降解率的预测系统及其构建方法：CN113889183A[P]. 2022-01-04.

[22] 陈永辉. PROTAC药物研究掀热潮 国内超10家公司已布局[N]. 证券时报，2022-02-18(A06).

[23] MEMON H，PATEL B M. PROTACs：Novel approach for cancer breakdown by breaking proteins[J]. Life Sci，2022，300：120577.

[24] 中山大学肿瘤防治中心(中山大学附属肿瘤医院，中山大学肿瘤研究所). 针对细胞周期多时空分布抗癌靶点的PROTAC组合物：CN114917359A[P]. 2022-08-19.

(收稿日期：2022-10-16　修回日期：2023-03-14)

(编辑：孙　冰)