

全球融合蛋白药物研发态势分析*

李东巧^{1**} 陈芳^{1**} Cynthia Liu² Yingzhu Li² Yi Deng²

韩涛¹ 余敏² 杨艳萍^{1***} 王学昭^{1***}

(1 中国科学院文献情报中心 北京 100190 2 美国化学文摘社 哥伦比亚市 43202)

1 引言

融合蛋白(fusion protein)是指将不同来源的基因或基因片段链接而表达的新型蛋白,其不仅能够提高功能蛋白的稳定性、延长在体内的代谢时间,同时又能融合一个或多个功能片段,形成高效靶向药物。目前融合蛋白已成为国际药学界研究的热点之一。本文的研究对象为利用重组DNA技术构建、以治疗为目的重组融合蛋白,也包括一些用于疫苗开发的病毒融合蛋白。

融合蛋白的相关研究至今已有几十年的历史。1998年,全球首个融合蛋白药物-依那西普 Enbrel® (etanercept) 被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA) 批准上市^[1],该药物主要用于治疗各种类型的关节炎和斑块性银屑病,目前也是市场最畅销的融合蛋白药物。2010年,基于羧基末端肽(carboxy terminal peptide, CTP)的融合蛋白药物 Elonva® (FSH-CTP) 获得欧盟市场批准^[2]。2016年,基于白蛋白的融合蛋白药物 Idelvion® (rIX-FP) 被FDA批准上市^[3]。根据美国市场调研机构 EvaluatePharma 发布的2018年报告预测显示,依那西普 Enbrel® 和阿柏西普 Eylea®^[4] 两种融合蛋白药物位居全球前10位的畅销药物榜单,其年销售额均为60亿美元以上^[5]。

本文从科研产出的发展趋势、研究主题布局、主题演进方向、国家地区分布、机构分析、物质分析等角度出发,深度揭示融合蛋白药物研发的主题布局及研发动向,为预测融合蛋白今后发展趋势和提供有价值的信息。

2 数据来源与方法

本文采用的分析数据来自美国化学文摘社(CAS)与融合蛋白药物相关的2.3万余篇文献和4.9万余种融合蛋白物质,主要对近30年(1988年~2017年)来融合蛋白领域的数据进行研究。采用的主要数据分析工具包括DDA(Derwent Data Analyzer)、VOSviewer和Excel等。因数据年限跨度较大,为使可视化分析以最佳效果呈现,本文以五年为一个时间段对数据进行分组,对不同时间段融合蛋白药物基础研究、专利等相关信息进行了对比研究。

3 主要研究结果

3.1 全球研发年度趋势分析

截止2017年底,全球融合蛋白药物相关论文为12 198篇,相关专利为11 337项(即50 164件家族专利)。从论文发展趋势上看,1988年~2002年期间,发文量呈现缓慢增长趋势;从2003年开始,发文量呈现快速增长趋势;至2013年~2017年期间达到最高值,该时间段发文量为4 523篇。从专利发展来看,1997年以前,专利申请量较

收稿日期:2019-04-15

* 中国科学院文献情报中心特色情报产品研发专项(院1751)资助项目

** 共同第一作者

*** 通讯作者,电子邮箱: yangyp@mail.las.ac.cn; wangxz@mail.las.ac.cn

少,从1998年开始,专利申请量出现爆发式的增长,在2013年~2017年期间达到顶峰,该时间段共申请专利22 530件(图1)。

中国融合蛋白药物相关论文为1 680篇,相关专利为1 431项(即1 857件家族专利)。从论文发展趋势上看,1997年以前,论文发表数量相对较少;1998年~2002年期间,发文量呈现缓慢增长趋势,从2003年开始,发文量呈现快速增长趋势,至2008年~2012年期间达到最高值,该时间段发文量为618篇,2013年~2017年期间发文量回落至584篇,这可能与文献数据录入及更新滞后有关。中国从1995年开始申请融合蛋白药物相关专利,1998年~2002年期间,专利申请数量呈现缓慢增长趋势,从2003年开始,专利申请数量呈现爆发式增长,在2013年~2017年期间专利申请数量最多,共申请专利833项(图2)。

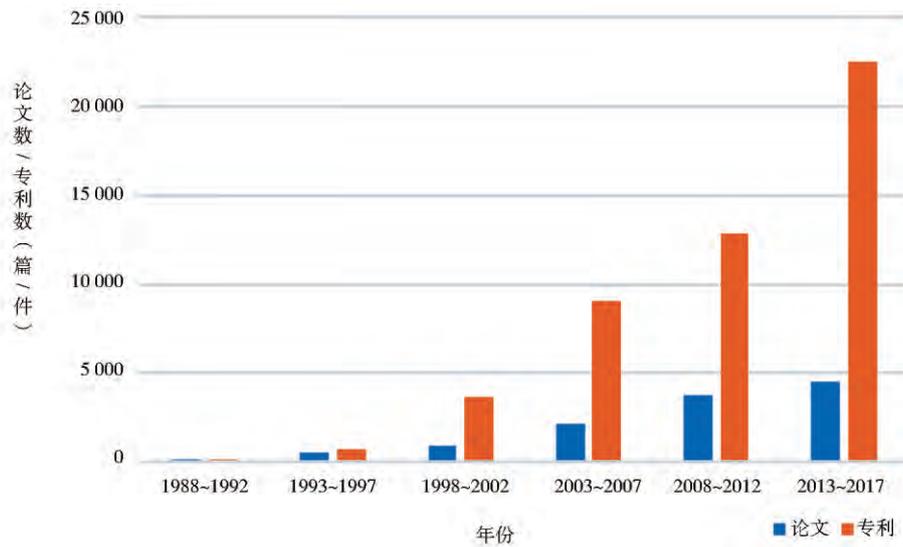


图1 全球融合蛋白药物相关论文和专利数量年度趋势

Fig.1 Numbers of global papers and patents related to fusion proteins

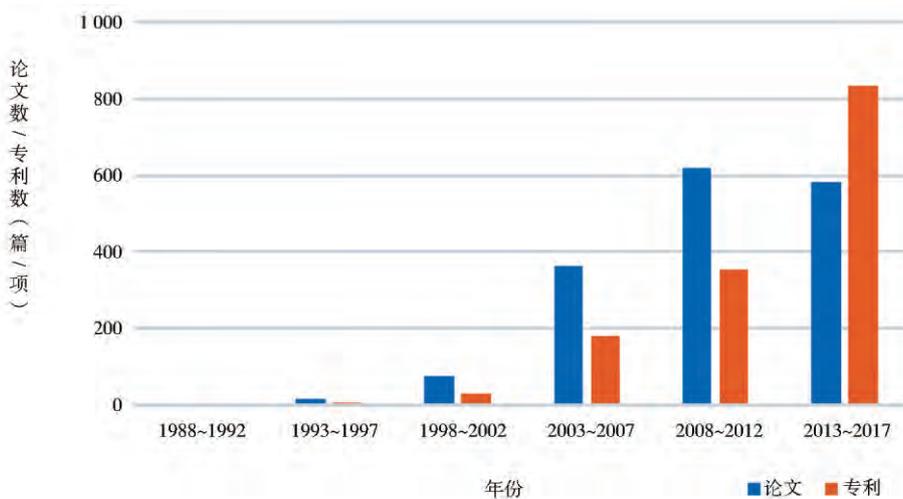


图2 中国融合蛋白药物相关论文和专利数量年度趋势

Fig.2 Numbers of papers and patents related to fusion proteins from China

3.2 全球研发主题分析

3.2.1 全球研发主题分布及演化 利用美国化学文摘社提供的深度标引词(Preferred Concepts) ,以5年为一个时间段,对近30年(1988年~2017年)融合蛋白药物相关的论文和专利进行主题聚类,以揭示融合蛋白药物研发的热点主题(图3)。

1988年~1992年期间,研究主题主要包括抗体、疫苗、微生物基因和白细胞介素融合蛋白等(红色点区域),免疫毒素融合蛋白等(绿色点区域),艾滋病毒及其包膜糖蛋白 gp120 和 CD4 抗原等(蓝色点区域),恶性疟原虫、环孢子蛋白及融合多肽等(黄色点区域)。

1993年~1997年期间,融合蛋白的研究主题内容更加丰富,如与分子克隆和测序以及免疫黏附相关的主题词陆续出现(蓝色点区域)。此外,CD86、CTLA-4Ig(对CD86靶点特异、由CTLA-4的一个片段和免疫球蛋白的Fc片段所组成的融合蛋白)等研究引起了广泛关注(红色点区域)。此外,重组蛋白和载体(绿色点区域)以及重组细胞和重组抗原(蓝色点区域)的出现表明了采用DNA重组技术的研发力度逐渐加大。

1998年~2002年期间,分子克隆和测序的相关研究显著增强(浅蓝色点区域)。此外,关于依那西普和类风湿性关节炎之间关联的研究较热,这可能与FDA批准用于关节炎治疗的融合蛋白药物(绿色点区域)有较大关系。同时,也出现了其他融合蛋白相关的研究主题,如移植排斥、药物耐受、信号通路的机制研究以及信号阻断对疾病治疗的影响(深蓝色点区域)。融合蛋白在基因治疗和药物筛选中的应用及其对蛋白质-蛋白质相互作用(红色点区域)的影响也引起了广泛关注。

2003年~2007年期间主要以关节炎和重组表达两大主题为主。其中,关节炎的研究主题内容除了类风湿性关节炎、银屑病关节炎、炎症性肠病、依那西普治疗等研究内容外,新增加了TNF治疗、强直性脊柱炎等(绿色点区域);重组表达的研究主题内容包含原核表达、表达载体、重组融合蛋白、免疫抑制等(红色点区域)。

2008年~2012年期间,关节炎和重组表达的研究仍然是热门话题。其中,关节炎的研究主题内容包含特发性关节炎、TNF治疗、利妥昔单抗治疗和英夫利昔单抗等治疗(红色点区域);重组表达的研究主题内容包含原核表达、高水平表达、半衰期、蛋白转化、融合多肽等(绿色点区域)。除此之外,重组蛋白的组成也成了研究的热点之一(咖啡色点区域)。

2013年~2017年期间,研究主要注重融合蛋白药物的治疗评估,如安全性评估(红色点区域)和药物输送方法(蓝色点区域)。融合蛋白的构建方法及其对癌症的治疗研究(绿色点区域)和黄斑变性的治疗研究(黄色点区域)也是主要的研究热点。研究者对人血清白蛋白和干扰素蛋白融合研究兴趣不断增长,开始重视治疗性重组蛋白(紫色点区域)的药代动力学和药效学相关研究。

3.2.2 中国研发主题分布及演化 从中国研发主题随时间发展的情况来看,1988年~1992年期间,融合蛋白的研究主题内容较少,包括肿瘤坏死因子、肝炎、病毒、干扰素、大肠杆菌等(图4)。

1993年~1997年期间,融合蛋白的研究主题内容仍较少,主要包括表皮生长因子受体、抗肿瘤活性、血小板、新型融合蛋白、人鼠嵌合等。

1998年~2002年期间,融合蛋白的研究主题比1993年~1997年期间略微丰富。嵌合蛋白的研究主题内容包含人鼠嵌合、环状单链三特异性抗体、CD28、人CD3分子等(绿色点区域);免疫性疾病的研究主题内容包含银屑病等(蓝色点区域);抗体的研究主题内容包含嵌合抗体、抗体衍生物、单克隆抗体等(红色点区域)。

2003年~2007年期间,融合蛋白的研究主题更加丰富。重组表达的研究主题内容包含高水平表达、可溶性表达、免疫原性、活性分析等(红色点区域);融合蛋白结构的研究主题内容包含CTLA-4Ig、免疫耐受性、树突细胞等(绿色点区域);肿瘤治疗的研究主题内容包含人血清白蛋白、人白细胞介素、Fc片段等(黄色点区域)。

2008年~2012年期间,融合蛋白药物的研究主题以重组表达、结构研究和临床研究为主。其中,重组表达的研究主题内容包含原核表达、可溶性表达、Fc融合蛋白等(蓝色点区域);结构研究的主题内容包含CTLA-4Ig、树突状细胞、热休克蛋白等(红色点区域);临床研究的主题内容包含临床疗效、定量检测、靶向治疗、TNF等(绿色点区域)。

2013年~2017年期间,融合蛋白的研究主题更加丰富。临床治疗的研究主题内容包含PD-L1、嵌合抗原受体

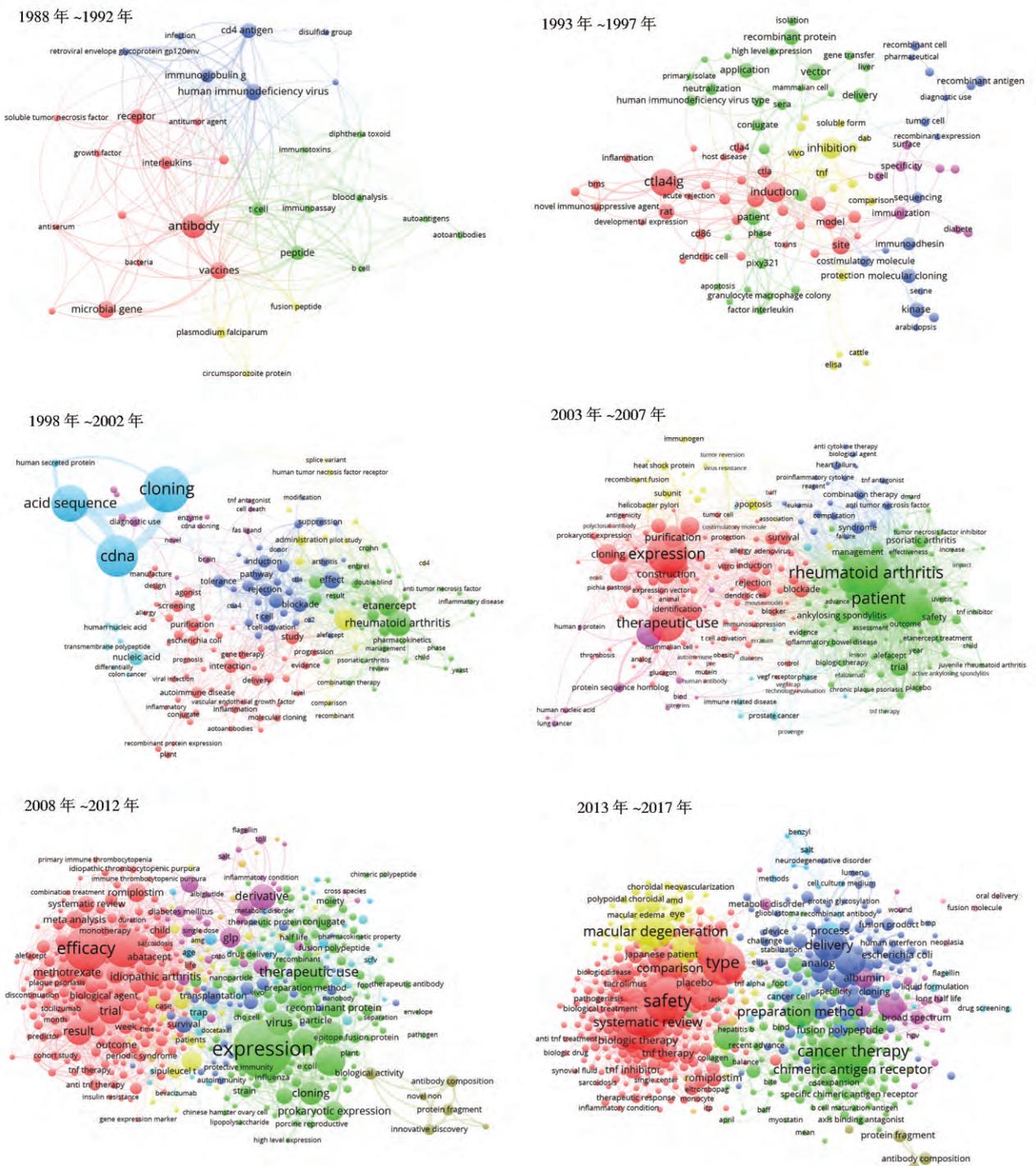


图3 全球融合蛋白药物论文与专利研究主题时间演化

Fig. 3 Evolution of research subjects in fusion protein papers and patents

CTL 表位、单域抗体等(绿色点区域); 疾病研究的主题内容包含糖尿病、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、免疫性疾病等(红色点区域); 重组融合蛋白的研究主题内容包含白细胞介素、干扰素、抗菌剂、抗病毒剂等(黄色点区域)。

3.3 全球研发主要国家/地区分布

3.3.1 主要国家/地区的分布 论文产出前五位国家依次为美国、中国、日本、德国和英国,其论文总量占全球论

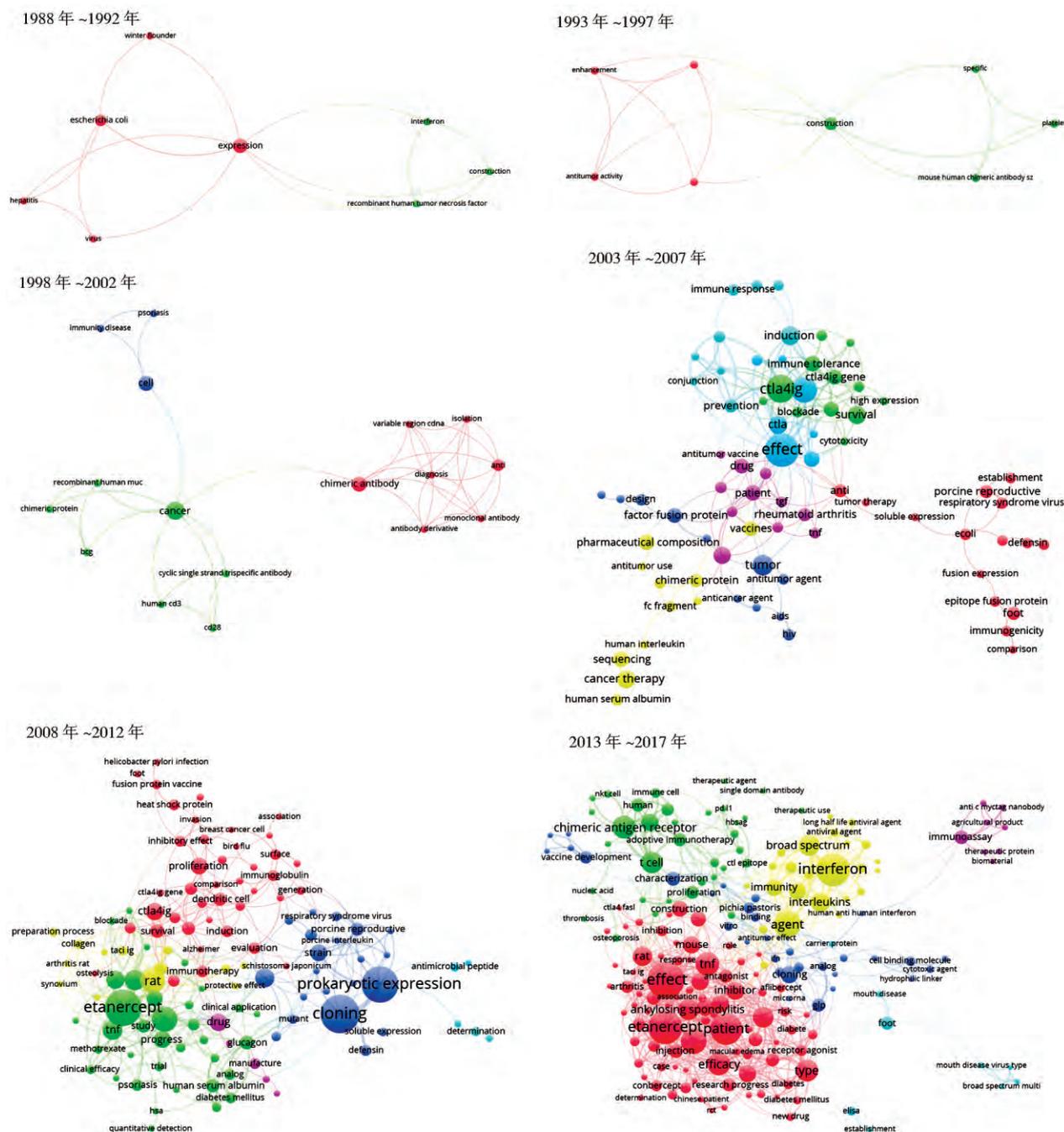


图 4 中国融合蛋白药物论文与专利研究主题时间演化

Fig. 4 Evolution of research subjects in fusion protein papers and patents of China

文总量的 63.85%。专利申请数量前五位国家依次为美国、中国、德国、日本和韩国,这 5 个国家的专利总量占全球专利总量的 71.98%。美国、中国、日本和德国四个国家的发文量和专利申请数量均排在全球前四位。其中,美国是融合蛋白药物领域的科研产出大国,其发文量和专利申请数量分别为 3 793 篇和 5 294 项,在全球中均位列第一,遥遥领先于其他国家。中国的发文量和专利申请数量分别为 1 680 篇和 1 431 项(图 5)。

3.3.2 主要国家/地区的年度发展趋势 从论文发表时间趋势来看,美国、中国、日本、德国和英国等五位国家在 20 世纪 90 年代前均已展开融合蛋白药物的相关研究(图 6)。美国在该领域的年度发文量一直领先其他国家,在 2013 年~2017 年期间发文量最多,共发文 1 208 篇。中国在 1997 年之前的发文量远低于其他四个国家,从 1998



图5 融合蛋白药物主要国家分布 (中国 不含港澳台地区,下同)

Fig.5 Distribution of fusion protein papers and patents by country (China's totals exclude Hong Kong, Macao and Taiwan)

年开始,发量呈现出快速增长的趋势,且在1998年~2017年期间始终超过日本、德国和英国。日本、德国和英国的发量呈现缓慢增长趋势。

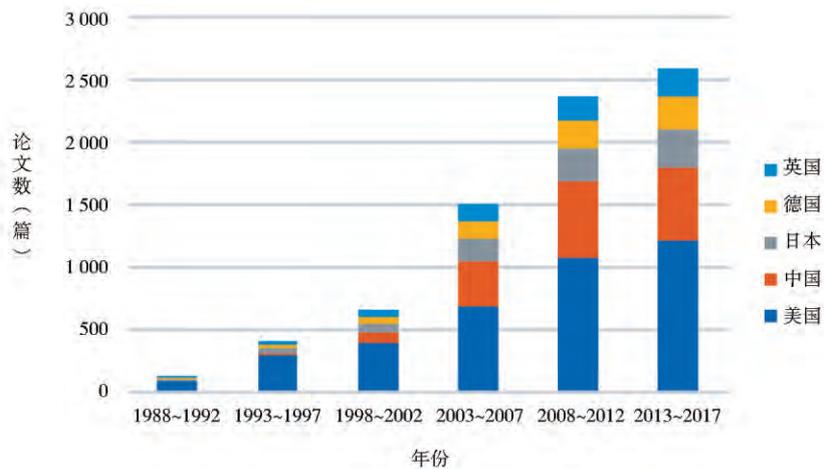


图6 融合蛋白药物 TOP 5 国家论文年度变化趋势

Fig.6 Numbers of fusion protein papers in TOP 5 countries

从专利申请量前五位国家(美国、中国、德国、日本和韩国)申请时间趋势来看,这五个国家的年度专利申请数量均呈快速增长趋势(图7)。其中,美国在该领域的年度专利申请数量远超过其他国家,在2013年~2017年期间专利申请数量最多,共申请专利1879项。中国的年度专利申请数量在2002年之前增长缓慢,2003年后呈爆发式增长,申请数量开始超过德国、日本和韩国,成为该领域专利申请数量第二的国家。

3.3.3 主要国家/地区的专利申请流向 从TOP 5主要专利来源国在融合蛋白药物的专利申请流向来看,美国、德国和日本比较注重海外市场的开拓,是主要的技术来源国,韩国和中国在其他国家的技术布局薄弱,其海外专利布局仍有待加强(图8)。其中,美国比较注重该领域在日本、中国和韩国的布局,分别向日本、中国和韩国申请了1779件、1007件和785件专利;相比而言,美国向德国申请的专利数量较少。德国、日本和韩国都比较重视其专利技术在美国市场的布局,分别向美国申请了368件、255件和126件专利。中国虽然专利申请数量较高,但是在其

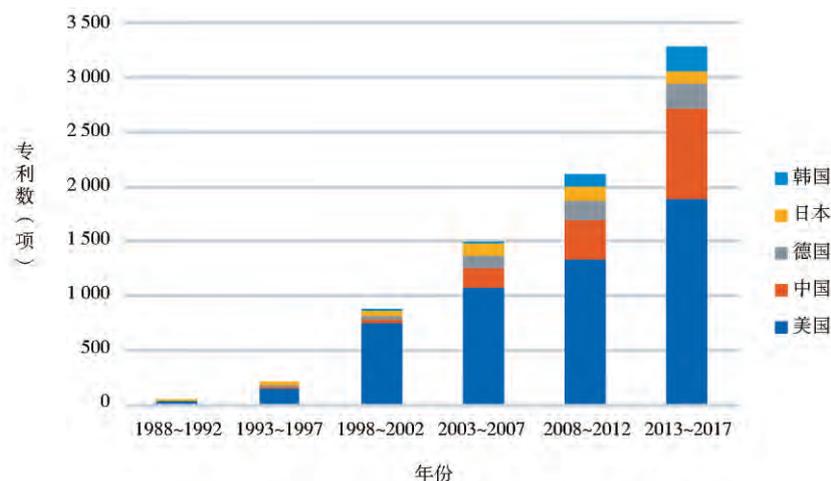


图7 融合蛋白药物 TOP 5 国家专利年度变化趋势

Fig.7 Numbers of fusion protein patents in TOP 5 countries

他国家的专利申请数量较少,其向美国申请了92件专利,向日本和韩国分别申请了40件和17件专利。

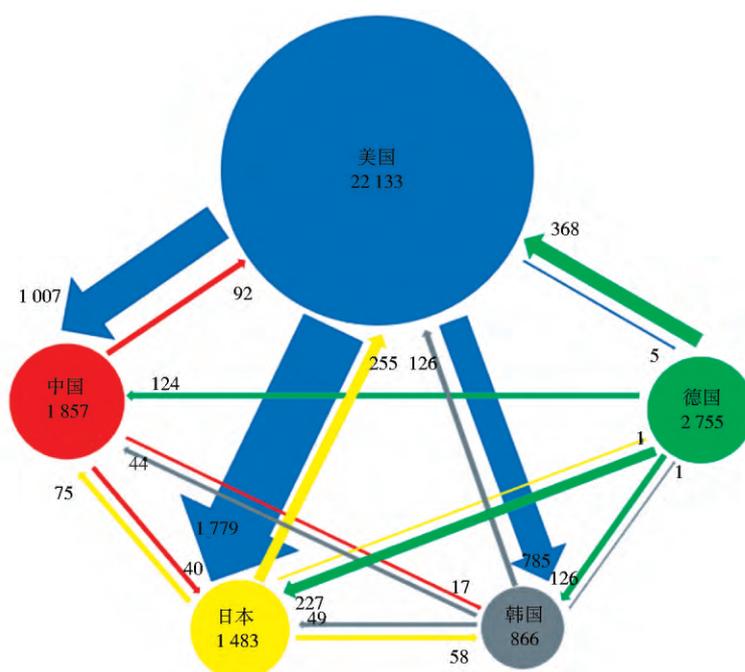


图8 融合蛋白药物主要国家/地区技术流向

Fig.8 International flow of patent technologies for fusion proteins

3.4 全球研发主要机构分布

3.4.1 研究论文主要机构分布 在全球发文数量排名 TOP 10 的机构中,9 家来自美国,1 家来自瑞士,说明美国在融合蛋白药物的基础研究上占绝对优势。从机构性质上看,发文机构以高校和企业为主,文献量排名前 10 位机构中共有 6 家高校、3 家企业和 1 家科研机构。从发文量来看,文献量排名前 5 位的机构分别是加州大学、德克萨斯大学、美国国立卫生研究院、安进公司和百时美施贵宝公司;其中加州大学的发文量最多,共发文 208 篇。从近 4 年的发文占比来看,阿拉巴马大学的发文量占比最高,达 22.86%。相比而言,中国的机构与上述机构还存在一定的差距,军事医学科学院的发文量位列第 18 名,发文量为 51 篇。在中国发文量排名 TOP 5 的机构中,中山大学近

4年的发文量占比最高,达19.05%(表1)。

表1 融合蛋白药物论文全球TOP 10机构和中國TOP 5机构分布

Table 1 Global Top 10 organizations and Chinese TOP 5 organizations in paper publications

排名	机构	国家	机构类型	发文量/篇	发文区间	近4年发文占比(2015年~2018年)
1	加州大学	美国	高校	208	1987~2017	14.42%
2	德克萨斯大学	美国	高校	105	1993~2018	13.33%
3	美国国立卫生研究院	美国	科研机构	95	1978~2018	17.89%
4	安进公司	美国	企业	90	1988~2017	16.67%
5	百时美施贵宝公司	美国	企业	81	1992~2017	16.05%
6	埃默里大学	美国	高校	79	1994~2017	22.78%
7	罗氏公司	瑞士	企业	79	1988~2017	11.39%
8	哈佛大学	美国	高校	79	1993~2018	13.92%
9	阿拉巴马大学	美国	高校	70	1991~2017	22.86%
10	约翰·霍普金斯大学	美国	高校	68	1990~2017	19.12%
.....						
18	军事医学科学院	中国	科研机构	51	1999~2017	7.84%
22	陆军军医大学	中国	大学	47	2001~2017	4.26%
27	中国医学科学院	中国	科研机构	42	1995~2018	11.90%
27	中山大学	中国	大学	42	2003~2017	19.05%
30	浙江大学	中国	大学	40	2002~2017	10.00%

3.4.2 专利主要申请机构分布 在全球专利申请数量排名TOP 10的机构中,来自美国的机构有6家,在数量上占绝对优势;来自瑞士的机构有2家,来自德国和英国的机构各有1家。从机构性质上看,企业是专利申请的主体,专利数量排名前10位的机构中共有9家企业和1家科研机构。专利数量位居前五位的机构分别为罗氏公司、葛兰素史克公司、安进公司、诺华公司和百时美施贵宝公司,其中罗氏公司的专利数量最多,共441项。在全球专利数量排名TOP 10的机构中,美国卫生和公众服务部近4年的专利占比最高,达25.37%。中国的军事医学科学院的专利数量位列第15名,为80项,与上述机构还存在一定的差距。

3.5 融合蛋白药物物质分析

3.5.1 主要物质分布 1988年~2018年期间,融合蛋白物质总数达48 651种。其中,广泛关注的TOP 10融合蛋白药物的半衰期延长剂、生物活性成分、靶点和作用机制如表3所示。从半衰期延长剂上看,含有免疫球蛋白Fc片段的药物数量最多,为7种。从生物活性成分来看,主要涉及了可溶性TNF受体、血管细胞生长因子和胰高血糖素样肽等,这也说明了融合蛋白相关研发的多样化。

3.5.2 半衰期延长剂分析 融合蛋白往往会通过融合某一些蛋白片段,进一步延长其在体内的降解时间,从而达到延长作用时间的效果。结合专家判读以及数据清洗,分别得到Fc片段、白蛋白、转铁蛋白、C末端、XTEN、ELP等几种半衰期延长剂类型,共计10 379个。其中,Fc融合、XTEN融合和白蛋白融合等类型的数量位居前三位,分别为6 565个、1 784个和1 515个(图9)。

3.5.3 活性位点分析 基于融合蛋白生物活性组分的功能,并结合领域专家判读,本文共收集抗原、细胞因子、受体、激素、酶、生长因子、毒素、以及血液凝固因子等几类融合蛋白的活性位点。其中,除其他类型以外,抗原和细胞因子等类型的数量位居前两位(图10)。

表2 融合蛋白药物专利全球 TOP 10 机构和中國 TOP 5 机构分布

Table 2 Global Top 10 organizations and Chinese TOP 5 organizations in patent applicants

排名	机构	国家	机构类型	专利数/项	专利活跃期	近4年专利占比(2015年~2018年)
1	罗氏公司	瑞士	企业	441	1987~2018	19.14%
2	葛兰素史克公司	英国	企业	335	1987~2017	2.75%
3	安进公司	美国	企业	239	1988~2017	13.91%
4	诺华公司	瑞士	企业	156	1986~2018	25.00%
5	百时美施贵宝公司	美国	企业	149	1993~2017	7.43%
6	默沙东公司	美国	企业	143	1985~2017	11.51%
7	美国卫生和公众服务部	美国	科研机构	135	1988~2018	25.37%
8	百健公司	美国	企业	129	1991~2017	19.53%
9	辉瑞公司	美国	企业	117	1990~2018	7.89%
10	默克公司	德国	企业	113	1990~2018	9.09%
.....						
15	军事医学科学院	中国	科研机构	80	2003~2017	29.11%
23	中国科学院		科研机构	58	1999~2018	40.35%
24	中国医学科学院		科研机构	56	1996~2017	21.15%
36	陆军军医大学		大学	37	2006~2016	18.92%
44	芜湖英特菲尔生物制品产业研究院有限公司		公司	32	2017	100.00%

表3 广泛关注的 TOP 10 融合蛋白药物详细情况分析

Table 3 Summary of TOP 10 most studied fusion proteins

药物名称(CAS RN)	半衰期延长剂	生物活性成分	靶点
Etanercept (CAS 185243-69-0)	免疫球蛋白 Fc 片段	可溶性 TNF 受体	TNF
Abatacept (332348-12-6)	免疫球蛋白 Fc 片段	CTLA-4 细胞外结构域	CD80 和 CD86
Aflibercept (CAS 862111-32-8)	免疫球蛋白 Fc 片段	VEGFR-1 和 VEGFR-2 的细胞外结构域	VEGF-A 和 VEGF-B
Alefacept (CAS 222535-22-0)	免疫球蛋白 Fc 片段	LFA-3/CD58 细胞外结构域	CD2 和 T cell
Sipuleucel-T ^① (CAS 917381-47-6)	-	前列腺磷酸酶和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	Prostatic acid phosphatase (PAP)
Belatacept (CAS 706808-37-9)	免疫球蛋白 Fc 片段	CTLA-4 细胞外结构域	CD80 和 CD86
Albiglutide (CAS 782500-75-8)	白蛋白	7-36-胰高血糖素样肽 I (GLP-1)	GLP-1 受体
Blinatumomab (CAS 853426-35-4)	-	Anti-CD19 Ig 和 Anti-CD3 Ig	CD19 on T cell 和 CD3 on malignant B cell
Dulaglutide (CAS 923950-08-7)	免疫球蛋白 Fc 片段	7-37-胰高血糖素样肽 I (GLP-1)	GLP-1 受体
Rilonacept (CAS 501081-76-1)	免疫球蛋白 Fc 片段	IL-1 受体辅助蛋白(细胞外结构域) 和 IL-1 受体 1 的细胞外结构域	IL-1

① Sipuleucel-T 因为融合蛋白用于构建疫苗

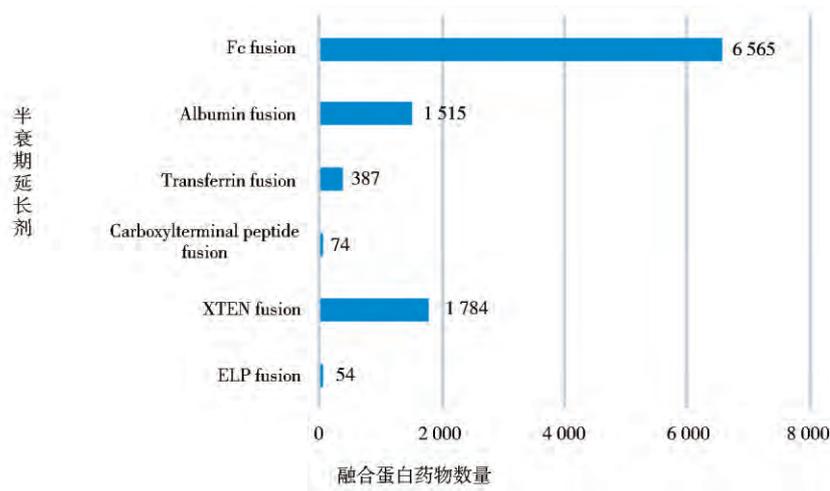


图9 融合蛋白物质半衰期延长的组分分类 (数值为融合蛋白药物物质的个数)

Fig. 9 Half-life extension-based classification of fusion proteins

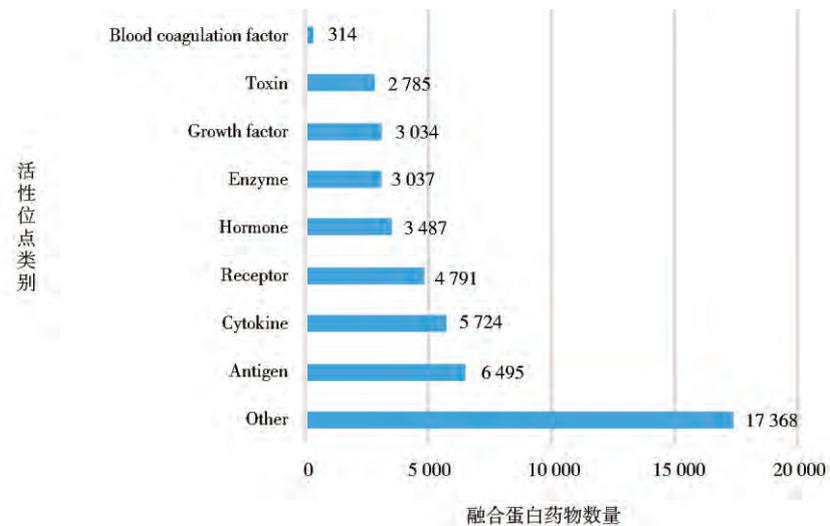


图10 融合蛋白物质的活性位点的组分分类

(数值为融合蛋白药物物质的个数)

Fig. 10 Activity component-based classification of fusion proteins

进一步对上述的不同种类的活性位点片段进行分析,从文献量来看,数量最多的前五位活性位点片段分别是: TNFR(R)、CTLA-4(antigen)、Oncostatin m(receptor)、Interleukin 2(cytokine)、Glucagon-like peptide I(hormone),其中研究最多的 TNFR 在融合蛋白中最常见的是其“1-235-tumor necrosis factor receptor”的片段,该片段通常与 Fc 和 Immunoglobulin 进行融合,发挥一定的活性作用(图 11)。

3.6 免疫球蛋白融合类型的靶点分析

含免疫球蛋白片段的融合蛋白物质数量最多,对其组分进一步分析,得到单靶点片段、多靶点片段、多靶点和活性位点三种不同的组分情况。

3.6.1 单靶点分析 从物质数量来看,以 CD3 antigen(CD3 抗原)靶点的融合蛋白物质数量最多,涉及物质 450 种;其次为 Asialoglycoprotein receptor(无唾液酸糖蛋白受体)和 Tumor necrosis factor receptor 1(肿瘤坏死因子受体),涉及的物质数量分别为 352 种和 351 种。文献量最多的前三个靶点主要有 CD20 抗原、CD3 抗原和 CD19 抗原(图 12)。

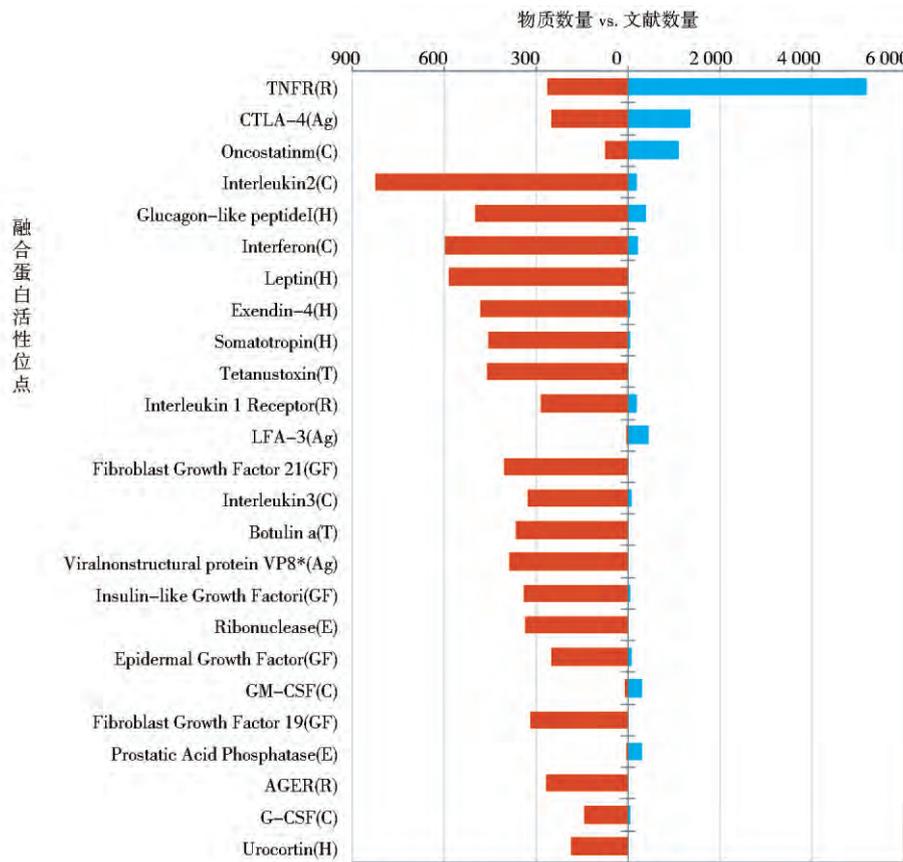


图 11 融合蛋白物质的活性位点分布

(注 1. 该图分别包含了物质数和文献数的前 25 位的活性位点片段; 注 2. 括号内的标签缩写如下 ,R: Receptor ,GF: Growth Factor , Ag: Antigen ,C: Cytokine ,H: Hormone ,T: Toxin ,E: Enzyme.)

Fig. 11 Distribution of activity-based fusion protein components

(Note 1: Only the TOP 25 components based on their occurrence in substance registrations or in documents are displayed. Note 2: Meanings of letters in parentheses: R: Receptor ,GF: Growth Factor , Ag: Antigen ,C: Cytokine ,H: Hormone ,T: Toxin ,E: Enzyme)

3.6.2 多靶点分析 从物质数量来看,以 IL-1 α /IL-1 β 靶点的融合蛋白质数量最多,涉及物质 702 种;其次为 EGFR/CD3 靶点和 IL-12/IL-23 靶点,涉及的物质数量分别为 309 种和 269 种。文献量最多的靶点主要为 CD19/CD3,涉及文献数量为 249 篇,远高于其他多靶点(图 13)。

3.6.3 多靶点和活性片段分析 从物质数量来看,以 CD166 + Protease-Cleavable Peptide 靶点的融合蛋白质数量最多,涉及的物质数量为 115 种;其次为 CD3 + Fc Fragment 多靶点和 CD20 + Fc Fragment 多靶点,涉及的物质数量分别为 82 种和 71 种。文献量前三位的靶点分别为 Angiopoietin 1/2 + Fc Fragment、CD22 + Pseudomonas Exotoxin、和 CD20 + Fc Fragment(图 14)。

4 展 望

随着重组 DNA 技术和蛋白质工程技术的快速发展,融合蛋白药物的药代动力学和稳定性得到改善,从而减少了给药频率,提高了研发各种药物制剂的可能性。其中,免疫球蛋白 Fc 片段和血清白蛋白成为当前优选的活性蛋白/多肽药物半衰期延长剂类型,但是由于血清蛋白的分子量通常比较大而且结构复杂,一般只能选择 N-末端或 C-末端的血清白蛋白片段作为融合蛋白的构建片段。此外,当前研究较多的融合蛋白半衰期延长方法还包括羧基末端肽(CTP)延伸、融合蛋白糖基化、弹性蛋白样多肽(ELP)或延伸重组多肽(XTEN)等。

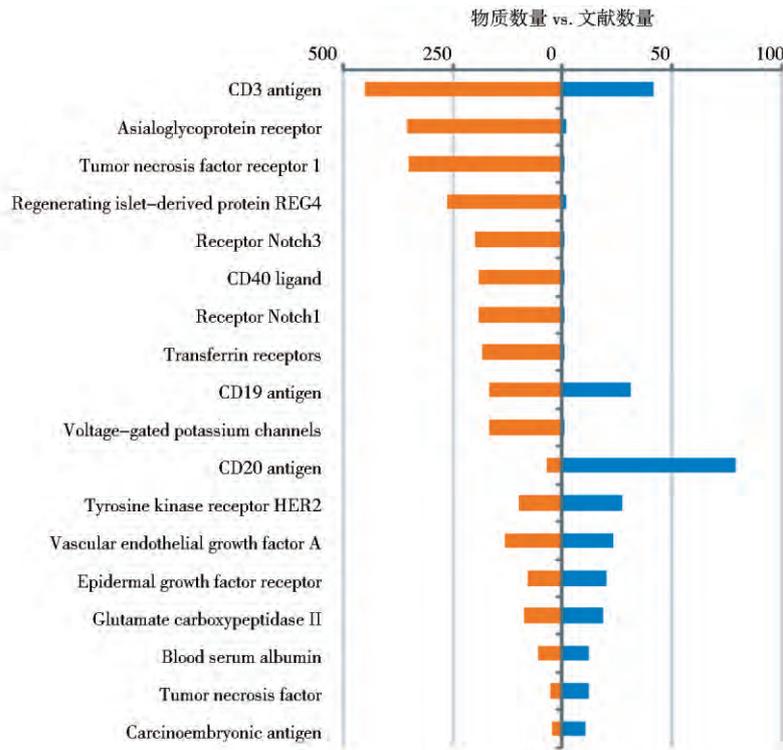


图 12 单靶点片段分析

Fig. 12 Distribution of single targets for antibody components of fusion proteins

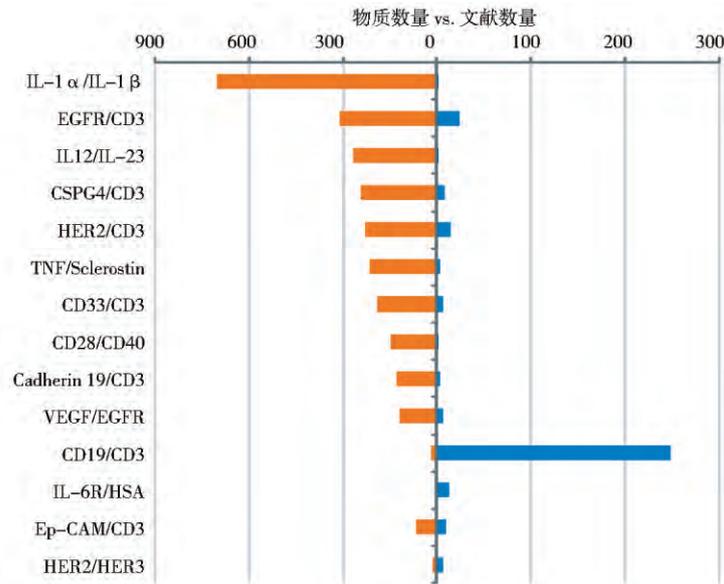


图 13 多靶点片段分析

Fig. 13 Distribution of multiple targets for antibody components of fusion proteins

除了不断提高融合蛋白半衰期的延长技术外,还开发了一系列基于抗体和适体的不同组合。这些组合不仅能够克服传统抗体药物的局限性,还能够增强治疗性融合蛋白的功能,例如抗体 Fab 片段和(或) scFv 片段的融合、单结构域抗体和各种抗原结合支架,其中一些支架包括亲和体(蛋白 A 的 Z 结构域变体),DARPin(锚蛋白重复基序)和 Adnectin。此外,靶结合支架与效应蛋白的融合还能够产生多功能和多价融合的结构,例如免疫毒素(抗体-

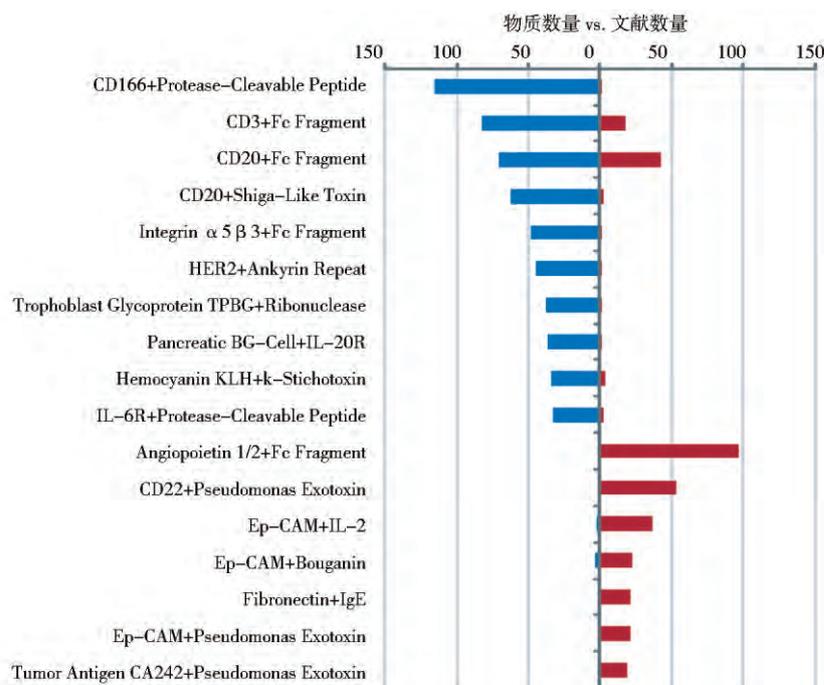


图 14 多靶点和活性片段分析

Fig. 14 Association of targets and active components of antibody-related fusion proteins

毒素肽融合体)、抗体导向的酶前体药物治疗(抗体-酶融合体)和新型抗原疫苗等。

融合蛋白对基因/细胞疗法具有重要的促进作用。例如基于嵌合抗原受体的 T 细胞疗法采用了融合蛋白技术,将抗原结合蛋白片段和 T 细胞活化组分蛋白片段融合,在 T 细胞表面进行表达。这一类新的药物及其早期临床试验的成功,表明了基于嵌合抗原受体的 T 细胞疗法和其他特定的治疗性融合蛋白有望成为未来几年生物制剂研发的热门领域。与国外相比,我国在融合蛋白药物领域相关的优势专利较少。虽然随着早期融合蛋白药物专利的到期,对我国药物研发来说是一个很好的机遇,但是由于融合蛋白重组药物的特殊性,即使利用的是同一个基因在相同细胞内的表达方式,依然不能保证此类药物能够完全与原融合蛋白药物相同,因此,我国未来需要加强生物类似药物安全性和药物标准方面的研究,保证生物类似药的质量。

总体而言,融合蛋白具有很大的发展前景。随着生物技术,特别是蛋白质工程技术的进步,能够研发出更适合临床应用的药物,预计未来会有更多的融合蛋白药物进入市场,为患者带来新的希望。

致谢 本研究还得到了美国化学文摘社 Matthew Toussant、Linda Carter、Roger Granet、马清扬以及中国科学院文献情报中心刘细文研究员、陈小莉等人员的帮助和指导,在此表示感谢。

参考文献

- [1] Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products-Enbrel, U. S. Food and Drug Administration. [2019-04-04]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103795>.
- [2] Elonva, European Medicines Agency. [2010-02-26]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elonva>.
- [3] Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products-Idelvion, U. S. Food and Drug Administration. [2019-04-04]. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm489212.htm>.
- [4] Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products-Eylea, U. S. Food and Drug Administration. [2019-04-04]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125387>.
- [5] EP Vantage 2018 Preview. [2018-09-05]. <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPV18Prev.pdf>.