

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



专利与创新

PATENT AND INNOVATION

2023 年
第 02 期

基因编辑技术专利态势

编者按

基因编辑（Gene Editing）是指对基因组进行定点修饰的一项基因工程技术，其通过对目标基因进行删除、替换、插入等操作，以获得新的功能或表型。作为生命科学迅速发展的重要研究领域，目前基因编辑技术主要包括锌指核酸酶（ZFNs）、转录激活因子样效应物核酸酶（TALENs）、规律成簇的间隔短回文重复（CRISPR）、单碱基编辑（BE）及先导编辑（PE）等。

基因编辑技术已应用于生命科学多个领域，在动物疾病模型研究、植物遗传改良、遗传性疾病以及非遗传性疾病的治疗中显示出较高的应用价值，不断拓展对生物体遗传改造的深度和广度，为科学发展提供了新的研究与应用方案。目前基因编辑技术已成为各主要国家在国家战略层面重点支持的领域，也是各国科研机构、高校、企业重点投入的技术领域。笔者从专利角度，梳理了基因编辑技术的全球总体格局、我国发展布局，以及最新技术动态，供读者参考。

目 录

全球专利总体格局	3
全球基因编辑技术专利布局与发展态势	3
全球基因编辑 CRISPR 技术专利情况	10
我国专利发展布局.....	13
我国基因编辑技术专利布局与发展态势	13
专利技术最新动态.....	17
基因编辑 CRISPR-Cas9 专利纷争	17
上科大原创碱基编辑工具专利获海外授权	20
辉大基因自主研发的基因编辑工具获美国专利局授予专利.....	22
爱默斯坦两项基因编辑专利技术申请进入专利实质审查阶段....	23

全球专利总体格局

全球基因编辑技术专利布局与发展态势

1、基因编辑技术发明专利授权数量年度变化趋势

通过对 2016-2020 年基因编辑技术发明专利授权数量年度情况进行分析，可以发现，近年来基因编辑技术专利布局总体呈快速增长趋势，2017 年以后全球基因编辑技术发明专利授权数量突破百项，2020 年的发明专利授权数量达到 626 项。

2、基因编辑技术专利受理国家（地区）及技术流向分析

通过基因编辑技术专利来源国和受理国分布情况，可分析基因编辑技术研发的优势国家及主要技术市场。本文从专利受理国和专利来源国维度，分析 2016-2020 年期间各国技术输入和输出情况。全球基因编辑技术发明专利授权数量最多的是中国和美国，中美两国是行业中受关注度较高的技术和产品目标市场；通过欧洲专利申请可以在欧洲专利局指定多个成员国获得保护，因此通过欧洲专利局途径进行专利申请也是各机构进行全球技术布局的有效途径之一。

在美国专利局申请的基因编辑技术专利，其技术来源国除美国本土外，覆盖范围较广，包括法国、加拿大、瑞士、荷兰、丹麦、韩国等国家。中国近 90% 的基因编辑技术专利都来源于本国，约 5% 的基因编辑技术的专利来源国是美国，其余来自法国、韩国、日本等国家。

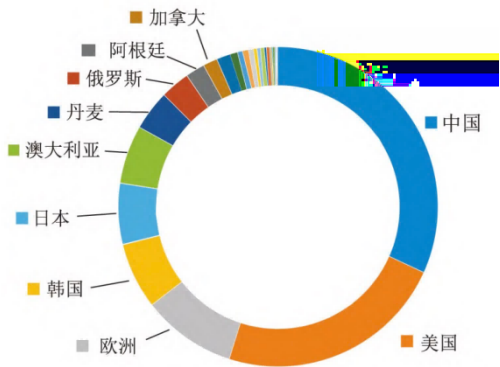


图 1 2016-2020 年全球基因编辑发明专利授权的技术市场国家（地区）

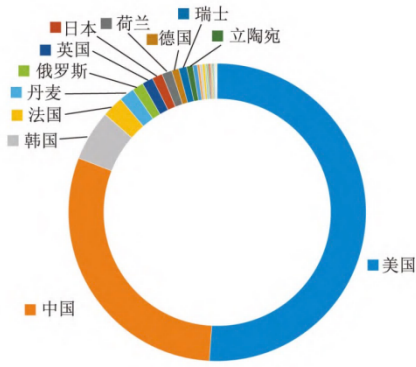


图 2 2016-2020 年全球基因编辑发明专利授权的技术来源国家（地区）

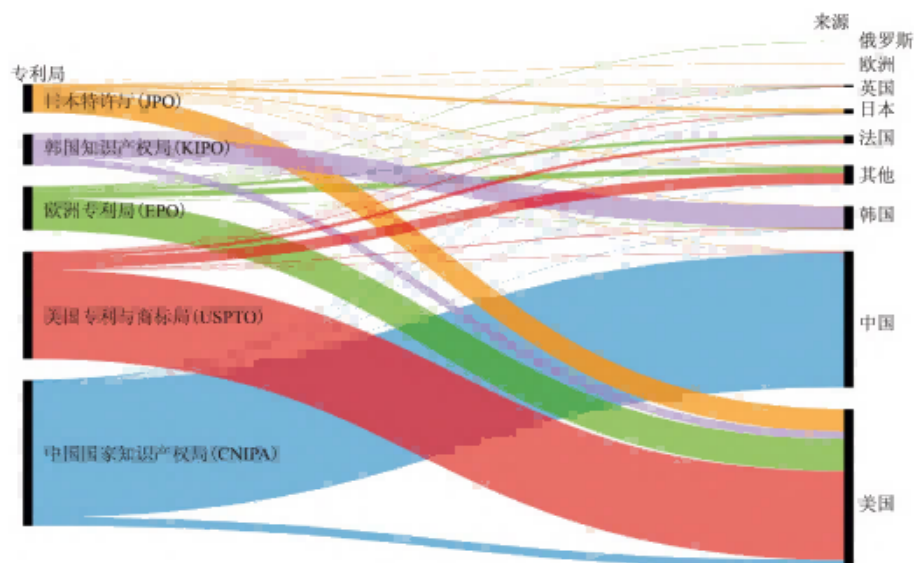


图3 基因编辑技术专利技术流向

3、全球基因编辑技术主要机构情况

通过分析全球专利申请人的分布情况，可以揭示技术优势研发机构，约有 3000 多家机构活跃在基因编辑技术研发领域，优势研发机构主要来自美国、中国、法国等，美国的布罗德研究所、麻省理工学院、哈佛大学是此领域的主要申请人。布罗德研究所的基因编辑技术发明专利授权数量最多，为 121 项，美国麻省理工学院的基因编辑技术发明专利授权数量为 116 项，哈佛大学为 102 项，且三个机构多为共同申请；从基因编辑技术全球主要研发机构专利合作情况，可以看到三者以布罗德研究所为中心形成高度紧密合作关系。中国科学院发明专利授权量为 54 项，但中科院下属各所院间在基因编辑技术合作较弱，没有形成协同研发态势。

美国布罗德研究所（The Broad Institute Inc）是世界顶尖水平的基因组学研究中心，其目标是用系统方法来确定疾病的

表 1 2016-2020 年全球前 21 家机构

机构名称	国家	发明专利授权数量/项
布罗德研究所 (The Broad Institute Inc)	美国	121
麻省理工学院 (Massachusetts Institute of Technology)	美国	116
哈佛大学 (President and Fellows of Harvard College)	美国	102
美国陶氏益农公司 (Dow Agrosciences LLC)	美国	77
中国科学院 (Chinese Academy of Sciences)	中国	54
西格玛奥德里奇公司 (Sigma Aldrich Co LLC)	美国	52
Sangamo Therapeutics 公司 (Sangamo Therapeutics Inc)	美国	42
Carlson Biociences 公司 (Carlson Biociences Inc)	美国	38
Factor Biocience 公司 (Factor Biocience Inc)	美国	37
Collectis 公司 (Collectis)	法国	36
通用电气公司 (The General Hospital Corporation)	美国	36
Sangamo 生物科学公司 (Sangamo Biosciences Inc)	美国	32
中国农业科学院 (Chinese Academy of Agricultural Sciences)	中国	28
Foldax 医药公司 (Foldax Medicine Inc)	美国	26
Pioneer Hi-Bred 国际公司 (Pioneer Hi-Bred International Inc)	美国	26
Inscripta 公司 (Inscripta Inc)	美国	19
Wadigen 公司 (Wadigen Inc)	韩国	18
杜邦营养生物科学公司 (DuPont Nutrition Biosciences ApS)	丹麦	17
明尼苏达大学 (University of Minnesota)	美国	17
浙江大学 (Zhejiang University)	中国	17
中国农业大学 (China Agricultural University)	中国	17

1) Sigma Aldrich 公司 2005 年被德国默克公司收购。

根本生物学原因并寻找治疗干预的新机会，缩小生物学研究与临床治疗间的差距，并通过发明新技术、构建和实施计算工具、开发新疗法以推进临床应用。该研究所早在 2013 年就开始布局基因编辑技术的相关专利，2016-2020 年共获得基因编辑技术发明专利授权 121 件。CRISPR-Cas 系统是布罗德研究所最重视的基因编辑技术主题，共布局了 56 项专利，在 CRISPR-Cas 系统及其载体、递送、组合物、gRNA 技术方面有多项专利获授权。

美国麻省理工学院 (Massachusetts Institute of Technology, MIT) 的临床研究中心在 CRISPR 基因编辑技术研发领域处于世界领先地位。MIT 早在 2013 年就开始布局基因编辑相关专利，2016-2020 年共获得发明专利授权 116 项。CRISPR 基因编辑技术是麻省理工学院最重视的技术研发方向，共布局 58 项专利，在 CRISPR 基因编辑技术及其靶向、载体、递送和治疗应用领域，以及基因序列操作的系统、方法和优化方面有多项专利获授权。

美国哈佛大学 (President And Fellows of Harvard College) 下属医学院、研究所和干细胞研究所等机构都开展基因编辑相关研究，并在 CRISPR 基因编辑技术领域处于世界领先地位。哈佛大学早在 2012 年就开始布局基因编辑相关专利，2016-2020 年共获得基因编辑技术发明专利授权 102 项。CRISPR-Cas 系统是哈佛大学最重视的基因编辑技术主题，共布局了 16 项专利，有新型 CRISPR 酶及其系统、CRISPR-Cas 系统及其载体、递送、组合物方面有多项专利获授权，此外用于序列操作的 CRISPR-Cas 组件系统、方法和组合物也是其布局重点。

美国陶氏益农公司 (Dow Agrosciences LLC) 是领先世界的五大农药跨国公司之一，是美国陶氏化学的全资子公司，在植物基因编辑技术研发处于世界领先地位。2016-2020 年共获得基因编辑技术相关发明专利授权 77 件。FAD2 和 FAD3 基因的研究和应用是美国陶氏益农公司最重视的基因编辑技术主题，共布局了 17 项专利，并在诱导靶向断裂的 FAD2/FAD3 性能位点技术领域布局了 4 项专利。

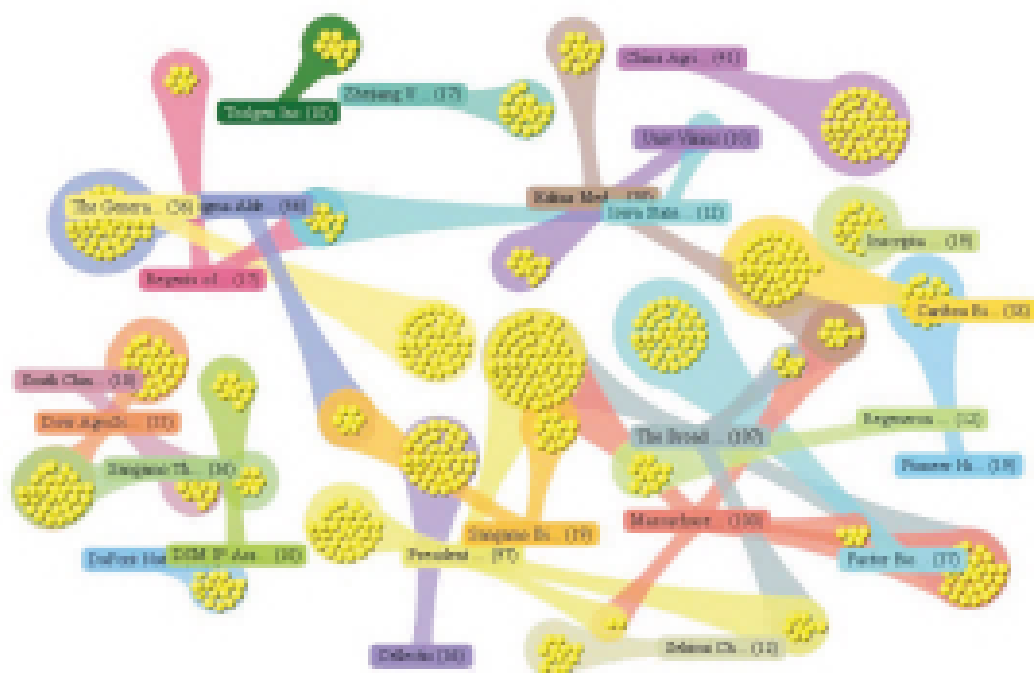


图 4 基因编辑技术全球主要研发机构专利合作情况

4、全球基因编辑技术专利发明人分析

从全球基因编辑技术专利的发明人来看，美国麻省理工学院张锋（Zhang Feng）教授一直从事基因修饰技术 CRISPR-Cas9 的发展和应用，在此技术领域率先获得了美国专利并形成专利族群，在 CRISPR 相关基因编辑技术发明专利授权数量上处于领先地位。Factor Bioscience 公司的 Matthew Angel 和 Christopher B Rohde 等持续探索利用先进的基因编辑和细胞治疗技术推进疾病疗法。通过分析基因编辑技术重点发明人及其研究团队，并对相关专利发明人合作关系进行分析，从全球来看基因编辑技术呈现由核心研发人员引领的多研发团队格局。

张锋团队中，张锋是麻省理工学院终身教授、布罗德研究所核心成员，致力于研发和应用新型分子技术研究神经系统疾病以及精神疾病等复杂疾病。他率先研发基因编辑 CRISPR 技术，是基因编辑和光遗传技术研究的先驱，2016-2020 年获得基因编辑技术相关发明专利授权 91 项。Fei Ann Ran 是张锋实验室研究成员，共同在自然微生物 CRISPR 系统用于真核细胞（包括人类细胞）的基因编辑工具开发方面做出了最前沿的探索，2016-2020 年有 40 项基因编辑技术发明专利授权。

Matthew Angel 是 Factor Bioscience 联合创始人、董事长兼首席执行官，致力于生物技术研究和新药开发，不断扩大 Factor 公司专利组合规模，其中包括首个涉及 RNA 重编程技术的专利。2013 年入选 Meselson 奖。2016-2020 年有基因编辑技术发明专利授权 37 项。

Christopher B Rohde 是 NovellusInc. 的联合创始人兼总裁、Factor Bioscience 的联合创始人。2016-2020 年有基因编辑技术发明专利授权 37 项。

William Michael Ainley 和 Jeffrey Conrath Miller 均来自美国陶氏益农公司，开展 FAD3/FAD2 性能基因座的相关研究。2016-2020 年共同获得基因编辑技术发明专利授权 35 项。

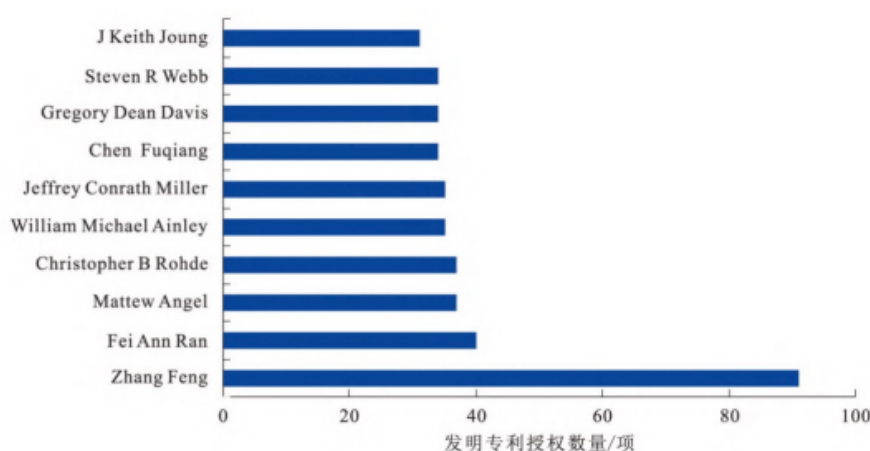


图 5 2016-2020 年全球基因编辑技术发明专利授权的主要发明人情况

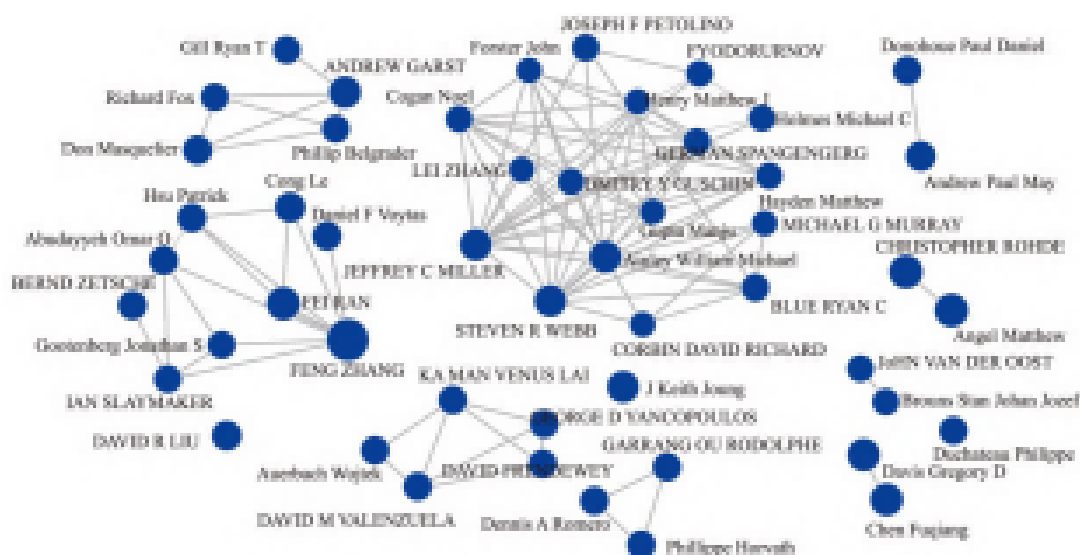


图 6 2016-2020 年全球基因编辑技术主要发明人合作情况

5、基因编辑技术主题领域

从2016-2020年基因编辑技术发明专利高频关键词及国际主要技术领域分布情况来看，基因编辑主要技术领域覆盖基因治疗（A61K84/00）、遗传突变工程（C12N15）中分离制备或纯化DNA或RNA的方法（C12N15/10）、DNA或片段（C12N15/11）、调节基因表达的非编码核酸（C12N15/113）、用于植物细胞（C12N15/82）、用于动物细胞（C12N15/85）、使用载体引入外来遗传物质（C12N15/63）、将外来DNA稳定地引入染色体中（C12N15/90）和核糖核酸酶（C12N9/22）和经引入外来遗传物质而修饰的细胞，如病毒转化的细胞（C12N5/10）等领域，近五年来热点主要集中以CRISPR-Cas9系统为代表的新型技术，基因编辑研究和应用领域也不断迅速拓展到农业、科研、临床治疗等领域，在建立细胞模型新药开发、新型动物模型开发建立、细胞工程改造，以及蛋白产物糖基化水平优化等方面应用广泛。

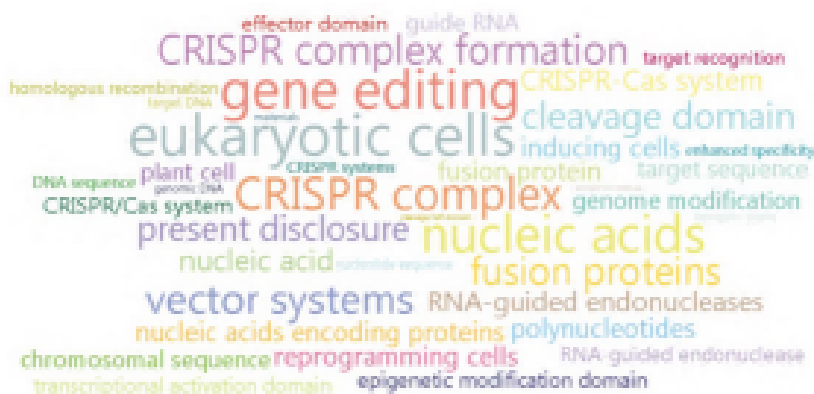


图7 2016-2020年全球基因编辑发明专利高频关键词云图

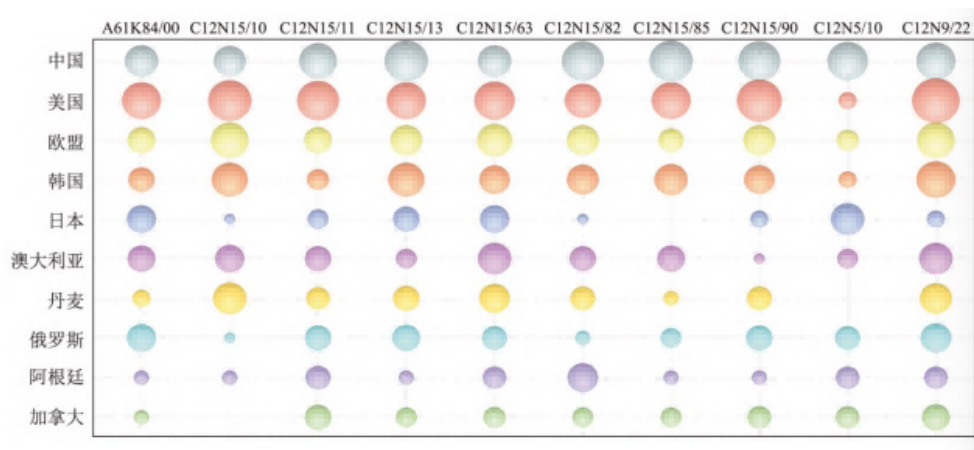


图8 2016-2020年全球基因编辑技术领域分布

资料来源：钟华, 胥美美, 苟欢, 安新颖. 全球基因编辑技术专利布局与发展态势分析[J]. 世界科技研究与发展, 2022, 44 (02): 231-243.

全球基因编辑 CRISPR 技术专利情况

CRISPR/Cas 系统的发现可以追溯到 1987 年，研究者在大肠杆菌的基因组中首次发现了这一奇特的重复间隔序列，随后在细菌和古细菌中被大量发现。2002 年科学家才将其命名为成簇的规律间隔短回文重复序列（Clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR）。

CRISPR/Cas 系统已广泛应用于基因治疗、转基因生物构建、药物筛选等多个领域，推动了生物医学的发展。2020 年 3 月，Editas Medicine 和 Allergan 共同宣布，临床试验完成了首例患者体内给药，其疗法 AGN-151587 也是全球首款在患者体内给药的 CRISPR 基因编辑疗法。

1、CRISPR 技术专利申请数量

CRISPR 技术自发现以来，专利申请一直处于缓慢发展的阶段。2012 年，Jennifer Doudna 与 Emmanuelle Charpentier 合作，发现了一个简单的 CRISPR/Cas 系统，它通过 Cas9 核酸内切酶以及以 CRISPR 序列为模板转录出来的两种 RNA 就可以剪切 dsDNA，将 CRISPR/Cas9 改造成为可高效实现精准修饰靶基因特定 DNA 序列的工具。自此，CRISPR 作为新生代的基因编辑技术，其研究热潮迅速席卷全球，专利申请数量也大幅度攀升。

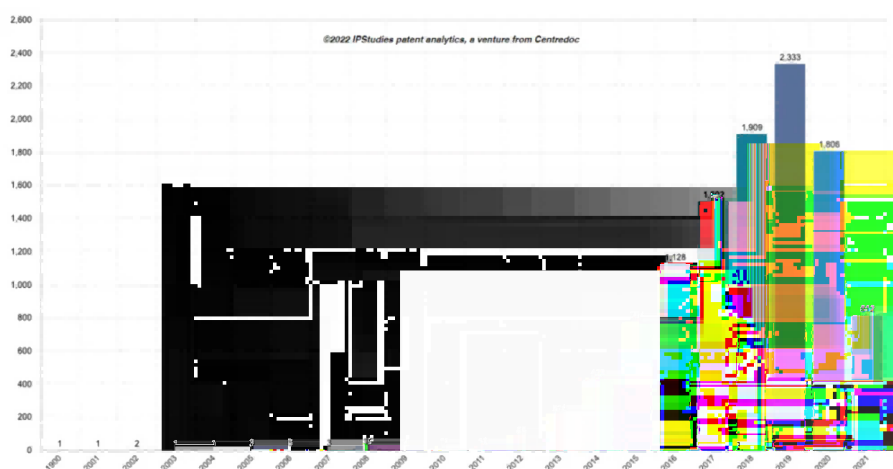


图 1 CRISPR 专利申请量变化

2、CRISPR 技术主要申请人

目前，CRISPR/Cas 系统的主要研发团队包括 Jennifer Doudna、Emmanuelle Charpentier、张峰等，其中 Jennifer Doudna 和 Emmanuelle Charpentier 首次提出了 CRISPR/Cas 系统对 DNA 的靶向编辑功能，并进行相关专利申请；随后张峰等率先开发出了可在真核细胞中进行基因编辑的 CRISPR/Cas 系统，并且及时申请了专利。

自此之后，张峰课题组又先后发现了新型基因编辑工具 CRISPR/Cas12a（旧称 CRISPR/Cpf1），具有较高的基因编辑能力；同年，张峰课题组发布了来自于细菌的 CRISPR/C2c2 系统，后命名为 CRISPR/Cas13a 系统，并发现其对 RNA 有剪切功能。

麻省理工学院、哈佛大学、博德研究所为 CRISPR 技术的全球专利主要申请人，张峰作为 Broad 研究所（Broad Institute）教授，并创办了 Editas Medicine 公司，其对 CRISPR 相关专利申请量远高于其他发明人。

3、CRISPR 技术领域

CRISPR 相关专利的应用领域涵盖医学、农业和工业领域，其应用范围广，其中医学是最大的应用领域，包括遗传、癌症等疾病治疗，以及新药开发等相关领域。在申请技术领域方面，如下 IPC 分类中占据比较大的申请比例：C12N9/22（核糖核酸酶）、C12Q1/68（包括核酸）、C12N15/113（调节基因表达的非编码核酸，如反义寡核苷酸），以及 A61K48/00（含有插入到活体细胞中的遗传物质以治疗遗传病的医药配制品；基因治疗）、C12N15/90（将外来 DNA 稳定地引入染色体中）、C12N15/85（用于动物细胞）等。目前，CRISPR 相关专利多关注于 Cas 蛋白改造，gRNA 设计、基因结构改造、定向修饰，基因表达调控等。

4、CRISPR 技术主题

CRISPR 相关专利申请具有主题类型丰富、可布局方式多样等特点。

Cas 蛋白与 gRNA 是 CRISPR 专利申请中占比最高的两类技术主题。在涉及 Cas 蛋白的专利申请中，以 Cas9 蛋白为技术主题的专利申请占据主要的申请比例，此外以新发现的 Cas12a、Cas13 等 Cas 蛋白为技术主题的申请量也逐渐增多。其

中，由于 Cas12a 蛋白与 crRNA、目标核酸链结合后，可释放对 ssDNA 的切割活性，拓展了 CRISPR 技术在核酸检测领域的专利申请。

利用 Cas 蛋白的核酸酶活性部分丧失或全部丧失的突变体（例如，Cas9n、dCas9 等）开发有一系列新型的编辑系统，例如 Cas9n、dCas9 与脱氨酶等蛋白融合，可用于构建对单碱基编辑的碱基编辑器。在以碱基编辑器为技术主题的专利申请中，哈佛大学、Broad 研究所、比姆医疗公司等占据申请优势。

gRNA 或 crRNA、tracrRNA 是构成 CRISPR 系统的重要内容，gRNA、crRNA、tracrRNA 的优化与设计对于改善脱靶率、改良编辑效率等具有积极作用，是 CRISPR 专利申请中的另一长期布局重点。

5、CRISPR 技术专利纠纷

在 CRISPR 技术快速发展的同时，其专利权的纠纷也随之而来。2012 年 5 月，加州大学的 Jennifer Doudna 等提交了关于 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的专利申请，同时在申请中描述了 CRISPR/Cas9 在细菌等原核生物中的应用情况。2012 年 12 月，张锋基于真核细胞内的 CRISPR/Cas9 技术申请专利，虽然申请时间较前者晚 7 个月，但张锋所在的 Broad 研究所通过专利申请加速程序于 2014 年 4 月 15 日优先通过专利审查，首次获得 CRISPR/Cas9 的专利授权。

2016 年，加州大学以“专利冲突”为由，针对 Broad 研究所的 CRISPR 基因编辑专利，以及另外 11 件相关专利向美国专利商标局专利审判和上诉委员会（PTAB）请求启动抵触审查程序，以确认谁先发明了 CRISPR 基因编辑技术。2017 年，PTAB 认为方专利不存在事实上的干扰，双方持有的专利涉及不同主题的发明，判定双方保留各自专利。随后，加州大学正式向联邦巡回上诉法院（CAFC）递交上诉，指出因编辑原始应用覆盖了所有细胞、植物、动物和人类，不止局限于细菌。2018 年 9 月份，CAFC 最后裁定维持美国专利审判与上诉委员会的判决，Broad 研究所将继续拥有在真核生物中使用 CRISPR 基因编辑的知识产权。

2022 年 2 月 4 日，PTAB 进行了专利听证会，双方就 Broad 研究所是否以不正当方式获取 CRISPR 的早期技术信息，以及用于真核细胞中编辑的 gRNA 的归属问题展开争论，结论是加州大学伯克利分校输掉 CRISPR 专利官司，授予开发人类疗法的基因编辑公司的专利权被宣布无效。

资料来源：林达刘知识产权 2022-03-01 新闻

我国专利发展布局

我国基因编辑技术专利布局与发展态势

1、国内基因编辑技术主要机构情况

国内基因编辑技术的主要专利权人和国外相比有较大差异，国内主要研发机构以高校和科研院所为主。其中，中国科学院、中国国农业科学院、浙江大学在此期间发明专利授权数量最多。

中国科学院（Chinese Academy of Sciences）的广州生物医药与健康研究院、上海生命科学研究院和天津工业生物技术研究所等所院都在开展基因编辑技术相关研究，2016-2020 年共获得基因编辑技术相关发明专利授权 54 件。CRISPR-Cas9 系统

是中国科学院较为重视的基因编辑技术主题，总共布局 10 项专利，在 bHLH73 蛋白、LEPT01 及其编码蛋白、AP1 基因突变体和 OsSWEET13 基因突变体方面有多项专利获授权。

中国农业科学院（Chinese Academy of Agricultural Sciences）由深圳农业基因组研究所、生物技术研究所以和哈尔滨兽医研究所等在开展基因编辑相关研究。2016-2020 年共获得基因编辑技术相关发明专利授权 25 项，主要在 CRISPR-Cas 系统及其载体、递送、组合物等方面进行布局。

浙江大学（Zhejiang University）主要是生命科学研究所、医学院和化学系等开展基因编辑相关研究。2016-2020 年共获得基因编辑技术相关发明专利授权 17 项，集中在 CRISPR-Cas 系统测试、应用等方面。

2、国内基因编辑技术专利发明人

国内基因编辑技术专利发明人在申请数量上较为平均，主要发明人研究大多

表 1 2016-2020 年国内前 22 家机构

机构	发明专利授权数量/项
中国科学院	54
中国农业科学院	25
浙江大学	17
中国农业大学	17
中山大学	11
华南农业大学	10
华中农业大学	9
江南大学	8
上海交通大学	8
西北农林科技大学	8
安徽省农业科学院	5
暨南大学	5
四川农业大学	5
中国热带农业科学院	5
湖南杂交水稻研究中心	5
北京鼎成肽源生物技术有限公司	4
福建农林大学	4
华南理工大学	4
江苏集萃药康生物科技有限公司	4
苏州大学	4
新疆畜牧科学院	4
新乡医学院	4

集中在动植物基因修饰方面，各研发团队内部合作紧密，但团队间处于较为独立的状态，跨机构联合研发较少，缺少领域内技术研发领军人才和团队。

李秋艳、李志远为中国农业大学团队成员。该团队在基因敲除猪研究方面取得重要进展，和李宁教授开展合作研发，利用CRISPR-Cas9的基因编辑技术，低成本、高效率地制备 Fbxo40 基因敲除猪，为研究肌肉发育及肌肉相关疾病提供了动物模型；团队还研究常染色体显性多囊肾病基因突变猪，该技术可用于常染色体显性多囊肾病的研究及药物筛选。2016-2020 年该团队李秋艳获得基因编辑技术发明专利授权 6 项，李志远获得基因编辑技术发明专利授权 5 项。

王克剑、王春为中国水稻研究所水稻生物学国家重点实验室团队成员。团队致力于遗传重组机制及应用研究、植物繁殖习性研究、水稻重要农艺性状基因克隆及功能研究。2016-2020 年，获得基因编辑技术发明专利授权 6 项，其中与中国热带农业科学院黄华孙团队合作专利 5 项。

黄华孙、华玉伟、戴雪梅、杨先锋、范月婷、辛士超为中国热带农业科学院橡胶所团队成员。该团队与中国水稻研究所王克剑研究员团队开展合作研发，在橡胶树 CRISPR-Cas9 质粒编辑体系研究方面取得重要进展，率先建立橡胶树 CRISPR-Cas9 基因编辑体系，克隆了 5 个橡胶内源的 HbU6 基因的启动子用于构建 CRISPR-Cas9 原生质体瞬时转化编辑载体。2016-2020 年，获得基因编辑技术发明专利授权 5 项。

表 2 2016-2020 年国内主要发明人

姓名	单位	发明专利授权数量/项
李秋艳	中国农业大学	6
王克剑	中国水稻研究所	6
戴雪梅	中国热带农业科学院	5
范月婷	中国热带农业科学院	5
华玉伟	中国热带农业科学院	5
黄华孙	中国热带农业科学院	5
李浩	安徽省农业科学院	5
李莉	安徽省农业科学院	5
李宁	中国农业大学	5
李志远	中国农业大学	5
马卉	安徽省农业科学院	5
王春	中国热带农业科学院	5
魏鹏程	安徽省农业科学院	5
辛士超	中国热带农业科学院	5
杨剑波	安徽省农业科学院	5
杨先锋	中国热带农业科学院	5
杨亚春	安徽省农业科学院	5
喻景权	浙江大学	5

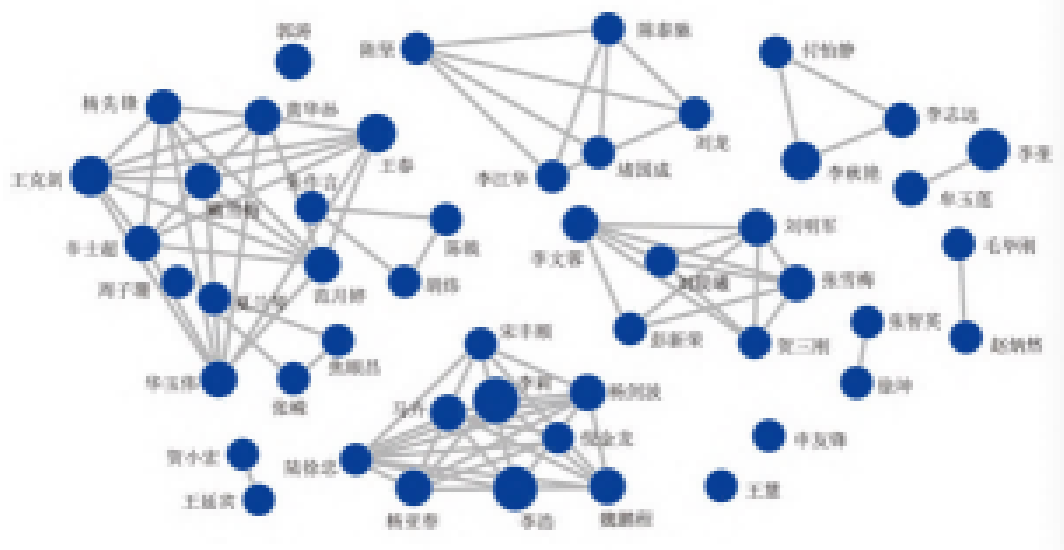


图 1 2016-2020 年基因编辑国内主要发明人合作情况

资料来源：钟华, 胥美美, 苟欢, 安新颖. 全球基因编辑技术专利布局与发展态势分析[J]. 世界科技研究与发展, 2022, 44 (02): 231-243.

专利技术最新动态

基因编辑 CRISPR-Cas9 专利纷争

CRISPR-Cas9 作为第三代基因编辑技术，其低成本、高效率和便捷易上手的特点，已经成为当今主流的编辑工具。由于在疾病治疗、检测等方面具有非常突出的前景，成为备受市场瞩目的前沿科技，甚至成为国与国之间科技竞争的焦点。

然而，围绕着到底是**谁先发明了基因剪辑 CRISPR-Cas9 技术**？也成为近十年来，一直争论不休的话题。

为此，也诞生了最具争议的“诺贝尔奖”。

2020 年诺贝尔化学奖授予加州大学詹妮弗·杜德纳（Jennifer Doudna）和当时在德国工作的法国科学家埃玛纽埃尔·卡彭蒂耶（Emmanuelle Charpentier，原为维也纳大学教授）（简称“CVC 团队”），表彰她们发明基因修饰方法 CRISPR-Cas9。

而另一个获奖的大热门则是华人科学家张峰及博德（Broad）研究所（与麻

省理工学院和哈佛大学合作）（简称“张峰团队”）。

不过，比争夺诺贝尔奖还激烈的，是对关键专利的争夺。

1、2022 年，美、欧专利争夺达到高潮

2022 年 2 月 28 日，美国专利商标局专利审判和上诉委员会（PTAB）做出一项重要裁决，最终将 CRISPR 基础专利判给了张峰团队，使得其在与 CVC 团队在美国专利的争夺中，暂时胜出。

PTAB 对双方争夺专利的认定来看，实际上重点是对双方团队提出 CRISPR 构思到实验成功这段时间的有关“优先权”的争议上：

CVC 团队在 2012 年 3 月构思了这项发明，张峰团队则表示其构思时间是 2012 年 6 月，但是张峰团队提出的理由是这项发明是需要“真核细胞中特定生物的结果”，因此发明者必须证明成功实施了这一效果，在这一点上，张峰团队在 2012 年 7 月份就实现了，而 CVC 团队在 2012 年 8 月份才投入使用。

几乎是在同一时间，3 月 1 日，欧洲专利媒体 Juve-patent 发布消息，远在大洋彼岸的欧洲专利局（EPO），也对双方争议的 CVC 团队的一件正在异议程序的专利（EP3,401,400 专利）做出裁决。

经过 15 个小时的听证会后，EPO 认为 CVC 团队经过修改后的专利符合新颖性要求。然而，在 2021 年 11 月 29 日到 12 月 1 日的听证会上，当时 EPO 的上诉委员会还认为这件专利不具有新颖性，随后 CVC 团队增加了 AR9，规定“双分子 DNA 靶向 RNA，带有两个单独的 RNA 分子”特征，最终得到 EPO 的确认。

不仅如此，EPO 在此之前还驳回了针对 CVC 团队另一件专利 EP2,800,811 的异议，使得 CVC 团队在欧洲的专利前景更好。

从结果来看，形成美国支持张峰团队，欧洲支持诺奖得主 CVC 团队的格局。这也代表了这项技术背后的美国和欧洲的利益群体。

2、2023 年，中国首次成为国际巨头专利争夺战场

2020 年，在诺贝尔奖公布之后，位于瑞士的一家专利分析公司 IPStudies 发布了全球 CRISPR 技术的专利景观图。

结果显示，美国和中国是 CRISPR 技术主要的专利来源国家。

虽然中国是 CRISPR 技术一个重要的研发来源地，然而因为中国专利制度中的无效程序不同于美国和欧洲，并没有专利授权后 9 个月内的异议期，使得在欧

美两国专利局争夺异常激烈的针对对方专利的无效程序，在中国一直并未出现。

然而，这个中国 CRISPR 专利纠纷的记录终于在近期被打破。

张峰团队有关的博德研究所，其在中国的 CRISPR 专利，终于迎来的无效挑战者。

2023 年 1 月 9 日，国家知识产权局公告显示，博德研究所的一件中国专利 ZL201380070567.X，名为“用于序列操纵的系统、方法和优化的指导组合物的工程化”，进入了无效挑战的程序。

挑战者是一家名为图尔金株式会社（ToolGen），这是一家韩国生物技术公司，专注于在治疗和农业技术领域的 CRISPR-Cas9 技术。

3、半路杀出个程咬金：韩国 ToolGen

对于到底谁先发明了基因剪辑 CRISPR-Cas9 技术这个问题。

除了众所周知的张峰团队和 CVC 团队之争外，近期出现的韩国的 ToolGen 公司，和默克旗下的 Sigma-Aldrich 公司，也都加入了这场专利争夺战。

ToolGen 公司官网显示，该公司是 1999 年由 Kim Jin Soo 博士创立，主要为研究目的提供基因组编辑产品和服务。其在 2012 年成功开发了 ZFN 和 TALEN 以及 CRISPR 的治疗性基因编辑技术。ToolGen 目前正在将其研发资源用于专利的商业化，以及基于基因编辑的疗法和动植物产品的开发。

在对其知识产权的介绍中，ToolGen 表示其 CRISPR/Cas 系统在真核细胞中使用了 CRISPR/Cas9，这是世界上第一个此类专利（截至最早申请日）。

实际上，就在美国专利商标局的 PTAB 在去年 2 月做出有利于张峰团队专利的重要裁决后。

2022 年 9 月，ToolGen 公司也向美国专利商标局 PTAB 表示其是第一个在动植物中使用 CRISPR 技术的。认为其比张峰团队及博德研究所，以及 CVC 团队的加州大学和维也纳大学都要更早的将其应用于实践。

随着 ToolGen 向 PTAB 对这两方的专利提出了干扰程序，使得张峰团队和 CVC 团队需要对此进行回应并负有举证责任。

4、结语：乱世纷争

可以看到，无论是哪一方，哪一国，目前都是围绕着 CRISPR 基础专利的有效性在进行激烈争夺。

虽然去年 2 月美国专利商标局支持了张峰团队的专利，然而随着 CVC 团队的继续上诉，使得所有的结果都还存在不确定性。

加之，新加入的韩国 ToolGen 公司和美国 Sigma-Aldrich 公司，使得这场专利争夺战，又增加了几分变幻莫测。

此次，随着中国战场的卷入，可以预见，势必陆续还有新的专利被各方相互提出无效挑战。

但唯一不变的就是，在事关未来国与国竞争的关键技术专利方面，其实是存在国界的。

这一点，从韩国 ToolGen 自认为非常重要的专利在美国和欧洲的审查和异议阶段的经历，能够看得出。

2020 年，美国 Jones Day 律所公布一则有关代理 ToolGen 专利(US14/685, 510 号)被美国专利审查员驳回的案件复审，并获得成功的消息。

2021 年，欧洲专利局撤销了 ToolGen 的一个欧洲专利 EP2912175 B1，该专利涉及“用于切割目标 DNA 的组合物，包括靶 DNA 特异性引导 RNA 和 CAS 蛋白编码核酸或 Cas 蛋白。”

可见，这些专利争夺的背后，实际上都代表了 CRISPR 基因编辑背后数十亿乃至上百亿美元的市场格局的走向，各国审查都极为严格。

中国将作何表现，如何谋划，值得期待。

资料来源：企业专利观察 2023-01-09 新闻

上科大原创碱基编辑工具专利获海外授权

2022 年 7 月 12 日，由上海科技大学生命科学与技术学院陈佳团队创建的变形式碱基编辑系统 (transformer Base Editor, tBE) 正式获得美国专利商标局专利授权，成为首个获得海外授权的中国碱基编辑工具专利。

近年来，生物医药领域的 CRISPR/Cas9 基因编辑技术已被众多的制药企业用于新药开发。据智慧芽专利数据系统统计，目前全球基因编辑技术 CRISPR 领域相关专利约 1.5 万件，美国技术密集程度最高，中国排名第二。拥有基因编辑核心技术的全球专利是中国生物医药产业健康快速发展的关键。

“tBE 有望填补 CRISPR/Cas9 技术无法涉及的空白领域，实现更高编辑效率和更好安全性，这将极大扩展在临床治疗的应用范围。”陈佳介绍，“我们自主研发的 tBE 不仅是目前已开发的胞嘧啶碱基编辑器中，消除脱靶突变和实现靶向编辑综合能力最佳的碱基编辑器，而且在可成药靶点处可同时实现多个靶点的精准高效编辑。”

“我们的这个碱基编辑系统就像变形金刚，它采用多元件灵活组合的方法，可以更完美地契合 AAV、mRNA/LNP 等多种体内递送方式的需求，极大提高了体内碱基编辑效率。”陈佳说。

上海科技大学面向人民生命健康需求，积极推动基因编辑技术原始创新。“2017 年开始，我们就在国内外布局陈佳团队的 5 大系列碱基编辑系统专利族，至今已有 3 项提交了中国专利申请，7 项通过 PCT 途径申请外国专利。”上科大技术转移办公室主任王杰介绍，“我们在 2020 年和 2021 年已分别获得 1 项中国专利权，现在 tBE 正式获得美国专利权，在基因编辑领域终于有了中国自主知识产权的碱基编辑工具，这对于我国生物医药产业发展具有里程碑意义。”

第三方机构提供的专利自由实施（FTO）调查报告高度评价该专利家族的高质量布局与管理，“这为专利技术融资奠定了很好的基础”。

2020 年，在上科大技术转移办公室的指导下，陈佳与其他三位创始人共同成立了正序（上海）生物科技有限公司，至今已完成两次早期创业融资，融资金额逾 3 亿元。上科大将包括 tBE 技术在内的 5 大系列碱基编辑系统的专利族以超亿元的全球独占许可给正序生物。正序生物已成为独家拥有这一底层平台型碱基编辑系统专利家族全球权益的生物医药企业。

资料来源：上海科技大学信息公开网 2022-07-14 报道

舜丰生物研发基因编辑技术“出口”美国

日前，济南高新区重点企业、我国植物基因编辑领域先导者——舜丰生物，与美国一家农业公司签订的专利许可协议正式生效，舜丰生物收到技术出口第一笔许可费。根据协议，舜丰生物许可对方在农作物育种改良领域中使用其完全自主知识产权的基因编辑相关专利技术。除许可费外，舜丰生物后期还将获得该公

公司以本专利技术为基础、培育改良新品种的商业化收益分成。这是中国生物科技企业首次在基因编辑领域为美国企业提供专利许可及技术解决方案。

近年来，为增强核心竞争力，拒绝国外技术“卡脖子”，越来越多的中国企业持续加大研发投入、不断增强专利实力。舜丰生物在独家拥有核心底层技术 CRISPR-Cas12i 和 CRISPR-Cas12j 的基础上，坚持技术创新升级和持续优化，不断提高专利技术在不同物种或不同细胞中的编辑效率。一方面，大幅提升其在植物细胞中的编辑效率，助力农作物育种；另一方面，使其适应动物细胞的应用场景，提高其在动物育种、疾病诊断、治疗领域的应用潜力，并开展针对性专利布局。

2020 年 8 月，该公司获得国家级知识产权贯标认证；2021 年 3 月，核心底层专利 CRISPR-Cas12i 和 CRISPR-Cas12j 获得专利授权，填补我国在基因编辑领域的空白，并对核心工具进行不断优化。截至 2022 年 8 月，舜丰生物打造完善的知识产权保护护城河，在基因编辑工具优化、作物性状改良、核酸检测等多方向布局专利 140 余项，有 29 项专利获得授权，同时申报多项植物新品种权。

基因编辑技术不仅具有突破性，更具实用性，在医疗、分子检测、动植物育种等领域都发挥着不可忽视的重要作用。舜丰生物利用基因编辑技术，带领我国育种事业进入精准育种、精准营养新时代，实现技术与产品双转化。

在自身技术优势和各级政府政策支持的双向加持下，舜丰生物成功实现基因编辑技术出口。同时，该公司布局高产优质、绿色高效、营养健康、加工专用四大研发管线，为我国基因编辑产业化应用打通途径。以保障国家粮食安全为目标，科研团队进行高产抗逆品种培育，开发出增产 8%-15% 的超高产水稻、株高精准调控的抗倒伏矮化高产玉米等主粮作物；以加快绿色中国发展步伐为导向，创制对多种除草剂抗性显著增强的抗除草剂水稻、大豆等轻简化新种质；以助力健康中国为己任，开展精准营养成分调控，创制维生素含量超过猕猴桃的超高 VC 生菜、油酸含量超过 80% 的高油酸大豆、 γ -氨基丁酸含量提高 4.9 倍的高 GABA 番茄等高品质新品种；以农业供给侧改革为指导方向，精准满足农产品加工需求，创制淀粉品质改良的玉米、水稻、马铃薯等特色专用种质。

资料来源：济南日报 2022-08-25 新闻

辉大基因自主研发的基因编辑工具获美国专利局授予专利

目前，围绕 CRISPR-Cas 技术的专利更多为欧美国家所掌握。基础科研的突破和底层专利的授权和实施则成为我国基因编辑和基因疗法产业发展的关键。

2022 年 1 月，辉大基因自主开发的 CRISPR-Cas13 系统——Cas13X（也称为 Cas13e）和 Cas13Y（也称为 Cas13f）的底层专利正式获美国专利局授予专利，成为我国首个自主研发的、在美国获得专利授权的 CRISPR-Cas13 基因编辑工具，一举打破了欧美在基因编辑工具领域的专利垄断。根据 FTO（Freedom-to-Operate，专利自由实施分析）分析结果，辉大基因拥有的 CRISPR-Cas13X/Y 系统未见在中美存在专利侵权的风险。

与 CRISPR-Cas9 系统不同，CRISPR-Cas13 系统是一种 RNA 编辑工具，广泛应用于 RNA 敲低、RNA 单碱基编辑、RNA 定点修饰、RNA 活细胞示踪以及核酸检测领域。相比于传统的 RNA 干扰技术，CRISPR-Cas13 系统具有更高的效率和特异性，更好的安全性和稳定性；而相比于 CRISPR-Cas9 介导的 DNA 编辑技术，CRISPR-Cas13 系统不会对基因组 DNA 造成永久性改变，因此在疾病治疗上具有独特优势，特别是在安全性方面。

辉大基因发现的 Cas13X.1（Cas13e.1）的体积仅有 775aa，为目前最小的 Cas13 蛋白之一；目前重点应用的 Cas13Y.1（Cas13f.1）的体积也仅有 790aa。超小的尺寸很好地解决了 Cas13 体内 AAV 递送的瓶颈问题。

另外，CRISPR-Cas13X/Y 系统还具有高效性：体外 RNA 编辑效率可达>95%，体内编辑效率也可达>90%；高特异性：相较于既有系统靶向性更高；以及高安全性：脱靶率低，旁切效应低。应用 CRISPR-Cas13X/Y 系统有望开发出多种高效和安全的 RNA 治疗药物，为实现更多疾病的基因治疗提供了更多的可能性。

作为新型基因编辑工具，CRISPR-Cas13 展现出的应用潜力亦受到了资本市场追捧。张锋团队已将在 CRISPR-Cas13 方面的专利独家授权给其参与创立的碱基编辑公司 Beam Therapeutics。该公司于 2020 年在纳斯达克上市，目前市值也达到了 43.38 亿美元。

作为基因编辑领域的技术平台型公司，辉大基因拥有独立知识产权的基因编辑工具，以及不断迭代优化工具的能力。随着自主研发体内基因编辑管线的推进

，以及广泛的对外合作，将进一步推动我国基因编辑技术产品落地和商业化推广。

资料来源：动脉网 2022-03-28 新闻

爱姆斯坦两项基因编辑专利技术申请进入专利实质审查阶段

爱姆斯坦自主研发的两项基因编辑技术已通过专利申请的前期受理、初审与公布阶段，于近期成功进入实质审查阶段。

专利发明一（专利号 2021112892156，发明人：王小方；孔明圣；门增轩）涉及一种用于提高基因敲除效率的方法，应用于 CRISPR-Cas9 介导的基因组编辑领域，目的是为了解决现有 CRISPR/Cas9 存在基因敲除效率低的问题。

专利发明二（专利号 2021112892283，发明人：王小方；孔明圣；门增轩）涉及一种用于提高基因修复效率的方法，目的是要解决目前基于 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的修复效率低的问题。

这两项专利解决了目前限制基因编辑的一个关键问题：效率，即提高了基因敲除效率和修复效率。专利发明一的优势是针对靶向目的基因（基因突变位点）的位置（约上下游 50bp 的序列范围）使用 3~6 个高效 sgRNA，结合 Cas9 蛋白形成 sgRNA/Cas9 蛋白复合物进行基因编辑细胞转染实验，这将显著地提高基因敲除效率。专利发明二的优势是转入细胞的高效基因编辑 sgRNA/Cas9 蛋白复合物在突变位点同时进行基因编辑、修复作用，比单一的 sgRNA/Cas9 蛋白复合物的基因编辑、修复作用更强，直接使基因修复效率提高，从而提高基因编辑的效率。将这两项专利发明技术相结合，可实现多种基因遗传疾病的治疗。

干细胞基因编辑和修饰技术平台是爱姆斯坦拥有自主知识产权的三大技术平台之一，能对自体全能干细胞进行基因编辑与修饰，修复效率可达 100%，对治疗基因遗传疾病将发挥巨大作用。

β 地中海贫血是常见的遗传性溶血性贫血，由 β 珠蛋白基因点突变或缺失致使珠蛋白肽链合成被部分或完全抑制而引起的。公司研发团队计划采用此两项专利技术，对 β 地中海贫血患者的自体全能干细胞进行修复：修复 β 地中海贫血的突变基因，使 β 链珠蛋白能正常合成，从根本治疗 β 地中海贫血。

资料来源：干细胞之家 2022-08-05 新闻

地址：上海市永福路 265 号
邮编：200031
编辑：李灵捷
责编：路炜
编审：林鹤
电话：021-64455555
邮件：istis@libnet.sh.cn
网址：www.istis.sh.cn