

我国生物银行迈向标准化

□生物芯片上海国家工程研究中心副主任郝俊 □张小燕

在现代生活里,银行成为人们生活中不可缺少的一部分。存款、贷款、利息,人们对这些概念耳熟能详。现在,有一种特殊的“银行”将不再以金钱作为主要的存取内容,而是以与健康有关的信息作为存取内容。它就是生物银行。

生物银行的兴起

生物银行,又称生物样本库,主要是指收集、保存用于各种研究而非用于器官移植的标本及其他生物样本,包括组织、全血、血浆、血清、DNA、RNA等器官组织、生物体液,或经初步处理过的生物样本,以及与这些生物样本相关的各种临床、病理、治疗与随访资料。生物样本库包含组织等生物样本实体及相关临床病例信息数据,是按严格的技术标准专业化收集、运输、存储、管理和使用的资源库。

对于在生物银行保存了相关样本实体及信息的个人来说,如果遭遇了疾病,则可利用保存的资料进行治疗。

2009年9月,美国国家癌症研究所(NCI)开始筹划建立美国第一个国家级肿瘤生物银行。有科学家认为,该样本库建设是美国医学研究领域一个重要的里程碑。美国《时代》杂志更是将这个国家生物银行建设列为“2009年改变世界十大规划之八”。

除美国外,欧洲不少国家以及国际卫生组织近年来都投入了几亿到几百亿美元建立大型生物样本库。

未来,高质量、高水准的生物银行是重大疾病基础和临床研究、药物开发、临床诊治技术研发、健康(预测预防)研究与产业化的重要环节,也是国家重大战略需求和生命科学领域重要资源,是功能基因组研究众多重要基因、蛋白等科研成果快速产业化、应用到临床(分子诊断、分子分型与预测、预防及个性化治疗等)的重要保证。

我国生物银行的发展现状

我国疾病生物样本资源极其丰富,是任何一个国家无可比拟的。因此,必须抢占重大疾病生物银行建设先机,以抢占我国生物医学产业发展的国际制高点。这也是我国生物医药产业自主创新体系中至关重要的环节与保证。

现在,国内已有多家生物银行。然而,由于处于初期发展阶段,我国生物银行建设存在无序、分散、封闭、缺乏标准化流程、缺乏质控体系与信息化管理、临床资料残缺不全(尤其治疗与随访资料)、伦理学与法律不健全、样本流失严重甚至为国外研究机构所掠夺等重要问题,严重降低了我国生命科学研究与转化医学水平,且碍了创新性新药研发与临床诊治技术的开发进程。

2009年,经卫生部、民政部批准,由生物芯片上海国家工程研究中心牵头,成立了中国医药生物技术协会组织生物样本库(生物银行)分会,全国60家知名三甲医院及科研院所共89名委员组成了第一届专业委员会。该分会秉承“珍惜样本、执行标准、充分应用、维护产权”的宗旨,在全国范围内积极开展活动,充分发挥分会在行业规范、学术交流、教育培训、国际交流与合作、科研服务等方面的重要作用,在行业内产生了很大影响并取得了良好效果。

由生物芯片上海国家工程中心承担的生物银行是在国家各级政府项目支持下建设的。相比而言,该生

物银行在国内规模相对较大、较规范。目前,该生物银行发展态势良好,未来3年将达到10万份样本。

标准出台

2010年,中国医药生物技术协会生物样本库分会在全国范围内的组织生物样本库建设现状进行了调研,结果发现,我国相关大学、研究院所与医院都非常重视生物样本库的建立与转化医学的研究,建设单位都急盼行业与国家标准的出台。

为了使我国生物样本库有序、规范、健康发展,受中国医药生物技术协会委托,中国医药生物技术协会组织生物样本库分会组织由上海芯超生物科技有限公司、生物芯片上海国家工程研究中心牵头的全国各大医院等相关单位,包括北京协和医院、北京大学人民医院、复旦大学附属中山医院、第二军医大学附属长海医院、第四军医大学附属西京医院、中山大学附属肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院、北京大学肿瘤医院、“863”分子分型与肿瘤基因组重大项目组、海尔集团公司的20位专家,于2011年2月率先完成了我国医药生物技术协会生物样本库行业标准的制订工作。

上海芯超科技有限公司重点承



图片来源:温州医学院新闻网

该标准涉及组织生物样本设计与建立、肿瘤生物样本收集、运输、保存的标准化流程(SOP)、质控体系、安全保障体系与信息化管理体系,研究并规范组织生物样本的法律与伦理学问题,国内多中心研究共享机制,国际合作等问题。该标准是我国第一个公开发表的生物样本库建设标准,在我国生物银行建设领域具有里程碑式的意义。

上海芯超科技有限公司重点承

担了2003年国家发展和改革委员会生物芯片上海国家工程研究中心肿瘤组织生物样本库(生物银行)、组织芯片重大建设任务与“十五”国家“863”肿瘤组织生物样本库(生物银行)、组织芯片产业化重大项目,建立了符合国际水准、一流的生物银行,主要包括:1.符合GLP标准的组织生物样本库中心;2.严格的标准化操作流程;样本收集、部位、离体时间、器材与耗材、

为中国生命科学发展助力

——访罗氏诊断中国应用科学部总监郭伟立

□本报记者包晓凤 □李惠钰

21世纪是生命科学的世纪,生命科学和生物技术正在成为新的科技革命的重要推动力。罗氏诊断是全球排名第一的体外诊断企业,作为该公司的五大事业部之一,罗氏诊断中国应用科学部在过去的十年里,将基因组学、细胞学前沿技术引进中国,并与国内院校和科研机构开展广泛合作,助推中国生命科学快速发展。

近日,罗氏诊断中国应用科学部总监郭伟立接受了《科学时报》记者的采访。

《科学时报》:罗氏诊断是怎样选择研发目标和方向的?

郭伟立:全球生物技术及产业21世纪发展趋势表明,生物技术不仅是许多国家政府研究开发的战略重点,而且生物技术产业也已经成为国际科技竞争和经济竞争的制高点。在中国我们也看到了同样的情况,近年来,中国政府有关部门纷纷加大了对生物技术及产业的支持力度,并将其作为需要着力推动和发展的战略新兴产业之一。

科学技术的飞速发展有力地支撑了当代生物技术水平的大幅提升。基因组学、后基因组学、蛋白质组学、干细胞技术、转基因技术、生物芯片技术等不断取得重大突破,使人类对生命世界的认识水平和改造能力正在发生质的飞跃,改变了人类自身和整个社会发展的进程。

面向生物医学科技发展的重点领域,罗氏诊断应用科学部研究和开发的产品涵盖了从生物、生物科技到医学研究的各种生命科学领域;产品和服务涉及生命科学研究的科研设计、样品准备、样品处理到样品分析测试的每个流程,广泛应用于基因组学和蛋白质组学研究中,构建了一套从基因组学到细胞组学的高效、完整研究解决方案。

在基因组学研究方面,涵盖了从核酸样品制备、未知序列发现、已知序列分析到序列验证,为基因表达分析提供了整套的先进技术支持。如我们新一代高通量基因测序技术已经被应用到对高危遗传性心血管病进行基因诊断;定量PCR的检测平台则为肿瘤患者的靶向个体化治疗提供了支持。目前,世界上所有从事基因测序和相关机构功能研究的顶级实验室,都已配备了罗氏诊断超高通量基因测序系统GS FLX;而我们的第二代测序系统,以其灵活小巧、性价比高的特点,让测序技术得到更为广泛的应用,引领基因组学研究跨入实时个人测序的全新时代。对于已知序列的分析,NimbleGen基因平台开创了高精度芯片的新纪元,是目前唯一集寡核苷酸探针(-75mer)、超高密度(4.2M)和高度灵活性为一体的微阵列技术平台,一张芯片可捕获多达30Mb连续或非连续的基因组片段及外显子区域,解决了困扰科研人员的高密度芯片扫描问题。

在细胞学研究领域,作为生物检测技术领域的一项创新,xCELLigence实时细胞分析系统为药物研发、毒理学、肿瘤、医学微生物和病毒学分析应用提供了一个无需标记、同时可对细胞进行实时监测的新型细胞分析平台。在现代中药的开发和药理机制分析的应用上,这一突破性技术给中草药的发展带来了里程碑式的意义。同时,xCELLigence在药物研发阶段就能提前检测到药物对心脏的毒副作用,提高了药物研发的效率和安全。

《科学时报》:罗氏诊断与中国科研机构开展了哪些合作,取得了怎样的成效?

郭伟立:在中国发展的十年里,罗氏诊断将基因组学、细胞学的前沿技术引进中国,并与国内院校和科研机构开展广泛合作,如医学诊断、病毒研究、农业(小麦基因组测序)、中草药、蛋白质研究、新药研发等多个领

域;同时,罗氏诊断中国还大力扶植本土科技力量的研发与创新。目前,我们参与到了很多中国本土实验室的科研项目中,合作院所包括国家人类基因组南方研究中心、中科院上海生命科学研究院、上交大生命科学、中科院植物所、中国农科院、中山大学、中国科学院微生物所以及南方医科大学等。

我们与中国科研机构合作不断取得实质性的进展。

2009年,甲型H1N1流感在全球全面爆发,世界卫生组织明确规定把实时定量PCR检测作为判断病人是否阳性的重要标准,并将罗氏诊断的MagNA Pure全自动核酸纯化仪等作为病毒检测的推荐仪器。2010年,罗氏诊断中国应用科学部参与了“北京市卫生局全市55家流感检测实验室检测仪器设备购置项目”,为北京市H1N1流感检测提供了全面技术支持。

2010年10月,我们与程京院士领衔的博奥生物有限公司暨生物芯片北京国家工程研究中心就生物芯片服务和产品研发达成战略合作,双

方技术和产品不论是在科研领域还是在诊断领域均具有广泛的互补性。2010年4月,我们与程京院士领衔的上海交大Bio-X研究院合作成立罗氏NimbleGen示范实验室,通过与中国与科研力量的紧密结合,更多的先进的基因芯片技术产品将成为中国医学科技工作者开展转化医学研究的得力工具。类似的合作项目我们还会一如既往地继续下去。

近年来,产品与技术优势吸引了一批优秀本土人才加入罗氏诊断中国应用科学部,丰富的产品线也为这些市场和销售人员与客户建立合作关系搭建了一个良好的沟通平台,我们在行业内首次引入电话营销、电子商务等营销手段,为员工个人发展提供了良好的机遇与环境。作为中国人才发展战略的重要组成部分,2010年12月,罗氏中国学院成立,我们将更有针对性地为每位员工提供多元化的学习与发展机会,为他们铸造广阔的职业发展平台,并使他们成为助推中国生命科学发展的一支重要力量。

罗氏诊断中国应用科学部总监郭伟立表示,罗氏诊断将与中国科研机构开展广泛合作,为国内院校和科研机构提供全面技术支持。罗氏诊断中国应用科学部总监郭伟立表示,罗氏诊断将与中国科研机构开展广泛合作,为国内院校和科研机构提供全面技术支持。

罗氏诊断中国应用科学部总监郭伟立表示,罗氏诊断将与中国科研机构开展广泛合作,为国内院校和科研机构提供全面技术支持。

药品注册与专利保护 联动困境破局

(上接B1版)

刘银良解释说,之所以多次修改,是因为要在借鉴其他国家较为成熟的立法和管理经验的基础上,根据我国基本国情,及时总结经验教训加以完善。

刘银良认为,制度不完善导致药品注册实践中存在一些问题,其中心是专利权和仿制药注册人之间的利益冲突,也进而体现为药品注册中申请人和管理者之间的矛盾。

有药企人士就要求,药品监管部门在药品注册审批过程中,应加大力度关注所审批药品专利权属状态,让有侵犯知识产权嫌疑的药品没有机会通过注册审批。不过,多位专家接受《科学时报》记者采访时表示,这并不是药品监管部门的职责所在,不应该给药品监管部门过多的压力。

“药品部门的基本职责在于保证药品的安全性和有效性,相关药品是否侵犯他人专利权以及如何处理不宜规定为药品监管部门的职责。”刘银良说,“对现行制度的完善,应该在此方面有所体现。”

药品专利链接制度需完善

贺立中说,要求药品监管部门在专利上把关不太现实。但药品监管部门可以要求申请人进行药品注册申请时,应将涉及到的专利悉数罗列出来,药监局再将这些信息想公示。

“其他企业想仿制也好,想研究也好,一看就知道,避免做了研究还可能侵权。”贺立中说,“有些企业并不是有心侵权,而很可能是查不到相关专利。”

这实际上是美国FDA桔皮书制度的中国化构想。FDA通过出版《经治疗等同性评价批准的药品》公布所有被FDA批准的药品名单,并在附录部分发布与所批准药品相关的专利和独占期信息。

刘银良认为,解决问题依赖于我国药品专利链接制度的规定合理、合法,具有可执行性,进而能够保证专利权人、药品注册人和社会公众等各方面的利益。

我国初步建立了药品专利链接制度,《药品注册管理办法》中,药品专利状况声明条款(第十八条)、仿制药申请期限限制条款(第十九条)、信息公示条款(第八条)、数据独占条款(第二十条)和监测期保护条款(第六十六条)等构成了我国药品专利链接制度主要内容。

不过,和美国等发达国家相比,我国药品专利链接制度尚不完善。例如在操作程序层面上,美国FDA与USPTO(专利与商标办公室)的有效衔接沟通机制被认为是美国药品专利链接制度的精髓所在。

FDA在受理仿制药申请时,会将相关材料报USPTO备案,并得到USPTO关于该药品专利状态的信息反馈。在决定药品专利延长期限时,USPTO通过FDA出具的信息注册审批所占用来决定其专利延长期限。

两大部门有效联动的结果是有效防止因药品注册申请保密制度而造成的专利侵权现象,从而在药品专利和仿制药之间达成有效均衡。

而我国SFDA和国家知识产权局之间尚无类似的衔接沟通机制。其结果就是对于仿制药注册上市后的仿制药的专利侵权问题缺乏预警防范措施,造成大量侵权诉讼案件。

“药品注册管理和专利是两张皮,各管各的。”贺立中说,如果药监局能跟专利局结合起来,可以减少侵权和一些不必要的纠纷。

“今后他们(药监局)是不是会跟专利局、法院加强合作,建立联动机制,可能相关政府部门已经在考虑。”一位接近药监局的业内人士透露,国家知识产权局承担国家药监局的一项课题就涉及该方面的研究。

“可能有些观点他们内部之间还不认同或还未达成一致,披露时机还不成熟。”上述人士说。

刘银良说,完善我国药品专利链接制度的基本目标是为了理顺专利保护和公共利益之间的关系,促进我国医药产业可持续发展并维护公共事业。

中国国际贸易促进委员会专利商标事务所专利代理人程洪博士表示,医药行业是对专利制度高度依赖的行业,我国现行的专利审查制度和专利授权后的专利无效、侵权诉讼等一系列司法救济程序趋于完善,我国医药企业应当积极主动运用现行专利审查制度和后续司法程序行使权利,通过专利申请和权利行使的具体实践,积极探索一条有利于帮助当前国内医药企业走出专利审批与药品注册不衔接的困境的新路。

续写蛋白质组学 研究新篇章

(上接B1版)

《科学时报》:中国蛋白质组学研究缘何能领跑国际同行?

贺福初:我们能够领跑国际同行,关键在于我国政府的及时部署和大力支持。从“九五”末就开始以重大项目的形式支持蛋白质组学的发展,“十一五”更被列入我国中长期科技发展规划。与国际相比,我国启动较早,发展迅速,蛋白质组学研究已成为能与国际并驾齐驱的少数几个研究领域之一。从团队来说,主要源于三点:一是练就过硬功夫,一批青年才俊不断作出优秀成绩,在国际重大项目上崭露头角,从而吸引海外人才加盟;二是接轨国际合作规范;三是尊重国际同行贡献。

从上世纪末蛋白质组学诞生伊始,我国蛋白质组学研究迅速发展壮大,组建了迄今最大的专业化基地——作为国际总部的北京(国家)蛋白质组研究中心等,发展了一批具有自主知识产权的新技术、新方法,大幅提高了技术能力和科研水平,取得了一系列重要成就。2004年,中国科学家首次在国际蛋白质组学顶级刊物《分子细胞蛋白质组学》上发表文章。近几年,该刊物几乎每期都发表中国科学家的成果。

据统计,我国在国际蛋白质组学主要刊物上发表的论文数量已列世界第2位。面向“十二五”,我们将立足国际发展前沿,加强蛋白质组学新技术、新方法研究和成果转化,为重大疾病预防诊治和创制药物研发提供科技支撑,推动我国蛋白质组学技术实现跨越式发展。

(吴志军、沈基飞对本文亦有贡献)

张俊祥

生物技术是科学技术和领域发展最快的领域之一。美国生物技术工业组织(BIO)在“guide to biotechnology 2008”列出了从1953年DNA双螺旋结构发现以来生物技术领域出现的重大历史事件,数据显示,1960年代的重大事件仅有9个,1970年代有20多个,1980年代达到40个,1990年代接近50个。进入21世纪后,随着基因工程技术不断完善、蛋白质工程技术的逐渐加强、转基因技术的重大突破、人类基因组研究的重大进展等一系列重大事件的逐步推进,生物技术重大事件每年出现的频率也逐渐增加,仅21世纪前7年的重大事件就超过了80个。与此同时,生物技术领域的新概念、新技术、新发现层出不穷,群体突破现象明显;生物技术领域和其他领域之间,以及领域内部之间的交叉融合趋势逐渐增加,带动了生物信息学、纳米生物等一些新学科

我国生物产业要选好发展策略

张俊祥

在DNA双螺旋模型被发现后20多年,一系列与DNA有关的发现和突破成为了推动生物产业中的原动力。1974年首次在实验室中实现了基因转移,1975年建立了单克隆抗体技术,1977年制造出人生长激素抑制因子,1978年生产出胰岛素,1982年重组人胰岛素投放市场。此后,生物产业呈现飞速发展。数据显示,全球生物产业销售额几乎每五年翻一番,增长速度是世界经济平均增长率的近10倍。虽然受到金融危机影响,但上市公司数据仍然表现抢眼,上市公司收益达791亿美元,融资金额比2008年同比增长42%,战略联盟活动依然强劲。

随着科技发展速度的加快,科学技术从发明、发现到应用的周期逐渐缩短。例如,电从发明到应用的间隔大约是300年,电磁理论应用到无线通信大约是30年的间隔,集成电路从研发到应用仅7年左右。但对生物技术而言,由于生物技术

产业和农业、林业、医药、食品、能源、环保、海洋、信息等领域的关联性,属开发类工具,技术通用性强,各种重大的技术突破很容易实现应用。比如基因测序技术出现之后,人们很快就开始将基因测序技术作为手段去解决各种疑难问题,包括法医鉴定等。

历史显示,每次产业革命过程中,技术变革的发生首先是产生主导产品,或者新服务手段。如蒸汽机、煤炭、铁和钢铁生产技术等产生了轮船、火车、汽车等,推动了港口建设、铁路、公路等基础设施的建设;信息和通讯技术带来了因特网建设、无线通信网建设等,推动产业的发展。但相对生物产业而言,无论是医药生物、农业生物还是工业生物,没有任何一种产品的产值能达到目前汽车的产值,整体来看,生物医药中产值最大的产品也不超过130亿美元,全球转基因种业每年的销售额也不超过100亿美元,也不会带来大量的就业。

当前,以生命科学和生物技术为基础的新技术革命和产业革命正在全球范围内扩展。经过了近30年的发展,生物产业已经度过了周期的形成期,目前都正处于产业周期的成长阶段。预计2020年之后,医药生物和农业生物将会率先进入成熟阶段,工业生物可能会稍晚一些才能进入成熟阶段。生物技术产品不可能像信息技术产业那样形成“赢家通吃、胜者全得”的垄断局面,对于资源丰富、地域特点明显、生物多样性广泛的中国来说,在仔细分析我国医药的优势、劣势、机遇和挑战的基础上,选择好发展策略,可有助于我国生物产业快速发展。

医药生物技术方面,我国生物医药产业已经取得了很好的发展,但相比国际水平来看,技术水平不高,创新产品少、企业规模小等现象普遍存在,以我国目前的水平,在国际竞争中必然处于劣势。为了更好地推动生物医药发展,我国在积极开发自主创新药物、培育大型生物医药企

业的同时,可借助我国资源等优势,积极参与生物医药全球化,加强和其他国家和跨国企业的合作。农业生物技术方面,转基因抗虫棉已占据了国内90%以上的市场,转基因玉米、转基因水稻已经获得了安全证书,转基因作物种植面积已位居世界第6位,转基因技术水平也较高。考虑到种子产业的重要性,我国应以采取自主研发方式为好,在提高研发能力的同时,积极推出有利于国内种子发展的政策,培育可与跨国公司相竞争的种子企业。生物工业的发展方面,我国在生物化工方面具有一定的基础,微生物法生产丙烯酸酯已经达到了国际领先的水平。但相比世界发达国家水平,我国工业生物技术的差距仍然很大,在这方面,我国可采取跟踪世界先进,加强消化吸收,加大集成创新,推动工业生物技术的发展。

(作者系中国科学技术发展战略研究院研究员)