

当基因跨向专利的门槛

发现一种新基因能申请专利保护吗?这样的问题,只有在生物技术开始成为一种流行科学的时代里才会出现。

近日,美国最高法院的大法官们全票通过了一个“发现致病基因申请专利保护不成立”的案件。其理由是——在地球上发现了新的矿物、新的植物,都不能申请专利。科学家做的是发现和描述,不是发明。

对于判例法系的美国而言,这意味着这样的判决将影响以后类似案件的走向。

回望2010年3月29日,纽约南区地方法院作出了一个与人类乳腺癌基因相关的判决——Myriad Genetics公司获得该基因的独家专利权。

专利的存在是为了鼓励人们创新。如今,看似简单的专利权的背后,是巨大的利益诉求。据统计,截至2007年,美国医药界的20个领军公司约40%的收入建立在专利许可之上。到了2010年,美国专利商标局已经通过了与人类的2000多个基因(共占了已知人类基因的20%)相关的4万多条专利。

基因能不能成为专利?什么样的基因能申请专利保护?不同的利益群体从各自的诉求出发,各执己见。

摆在眼前的现实是,因为研发周期长、风险高、市场门槛高,没有专利保护的生物技术行业,很难找到前提投入的资金。而过宽的专利保护,可能会阻碍科学前行的步伐。“度”该如何把握,是个两难的问题。

评论

■韩忠朝

干细胞技术被看做生物医药技术领域最具发展前景的前沿技术。截至2012年3月,在美国国立卫生研究院正式登记注册的干细胞临床试验已达3985项,其中造血干细胞移植2608项,间充质干细胞临床试验228项,神经干细胞临床试验838项,胚胎干细胞临床试验18项,治疗涉及的疾病达100多种。新近,美国和韩国各自批准了2种干细胞新药。

最新的专业研究预测,单就急性心肌梗塞、心衰、重度缺血性下肢血管病、脊髓损伤以及肌萎缩性侧束硬化症这五种干细胞治疗有效的疾病来说,到2025年,仅欧美的市场将达23亿美元。随着研究的深入和应用拓展,未来的干细胞全球市场有可能达到上千亿美元。对于这一待开发的“金矿”,全球科学界、医药界不少机构和研究人员纷纷加入这一新兴领域。

我国在过去的10年内投入了大约10亿元支持干细胞相关研究。未来5年,科技部、国家自然科学基金委等机构将至少投入30亿元以加速我国的干细胞研究。2011年国家成立了干细胞研究国家指导协调委员会,进行总体设计、科学规划,推动建立多部门联动协调机制,强化国家战略目标和提出不同阶段的实施计划,尽快从整体提升我国干细胞与再生医学原始创新能力和国际竞争力。上述措施的实施已经产生显著的效果,近年来我国科学家发表的干细胞论文逐年增多,技术转化及应用方面发展迅猛,建立了世界最大的脐血造血干细胞库和人类胎干细胞库,世界首创胎盘、脐带间充质干细胞库以及第一只iPS小鼠等。在干细胞治疗方面我国更是发展迅速,全国至少几百家医疗机构或多或少已经开展了干细胞治疗,数千万国内外患者接受了治疗,在正式学术刊物发表临床结果的患者总数已达数千人次。然而,干细胞这样一种尚处于试验和临床研究阶段的技术,在我国却已经被一些医院扩大应用甚至滥用,发展成为国内外高度关注的“干细胞治疗乱象”,饱受多方诟病。

为了抑制中国的干细胞乱象,卫生部今年1月要求利用干细胞的组织机构必须登记他们的研究和临床活动,干细胞来源及伦理规程。卫生部还要求地方卫生当局在其管辖区域禁止所有未经批准的干细胞临床应用,并且呼吁全国暂停干细胞治疗的新临床试验,补充强调当前开展的临床试验不应向患者收取费用。然而,卫生部的管制并没有产生效果。4月11日,Nature网站发布了其派出人员调查后写的China's stem-cell rules unheeded的新闻,世界再次关注中国干细胞治疗,致使中国干细胞研究又一次“珍珠蒙尘”。我国科学界因此深深担忧未来干细胞研究将因此受到损害。

干细胞乱象出现的原因主要有:医生和患者对难治性疾病的渴望和探索精神,干细胞技术在治疗某些疾病的有效性相对的,经济利益驱动下的盲目应用,以及干细胞产品审批和应用管理法规的缺失。最根本的原因是产品审批和应用管理的基本缺失或滞后。

迄今为止,除造血干细胞治疗血液病外,卫生部尚未批准任何干细胞的临床应用。与此同时,卫生部却批准了几个干细胞的临床试验。地方和部队的政策不一致给应用的监管带来难度。从事干细胞研发的人都知道高质量干细胞产品的制备成本是很高的。这样一种高成本的产品如果最终不能通过国家审批成为可以市场流通的商品,除非由国家埋单,没有机构愿意承担进行III期的临床试验所需的巨额投资。国家药监局从2007年起基本停止干细胞药物的审评工作,走干细胞成为药品的路被堵。此外,将干细胞移植技术列入“第三类医疗技术”的管理法规又没有具体执行细则,而国家的执业医师法允许医院可以进行实验性(干细胞)治疗,干细胞技术便因此跨越临床试验阶段直接进入临床应用。

找准了原因,抑制干细胞乱象的药方便不难找出。从公众和患者的角度,应该认识到干细胞技术仍处于试验和临床研究阶段,要接受干细胞治疗前须仔细咨询有公信力的权威医疗科研机构。从科技医疗技术人员来说,应强调责任的干细胞治疗,重点对干细胞适应症、干细胞制品质量和医学伦理这三个方面负责。期待国家管理部门尽快打开第三类医疗技术和干细胞新药审批之门,引导干细胞技术走向科学发展之路,同时严厉监管不合法的干细胞治疗。

(作者系国家干细胞工程技术研究中心主任)

名誉主编:曹海波 主编:王璐 副主编:黄明明
Tel:(010)82614615 E-mail:zgswcy@stimes.cn

世界在注视中国干细胞治疗

技术未成熟 市场已过热

中国干细胞治疗乱象治理求方

■本报见习记者 王庆

尽管在过去的3个月中,卫生部强行禁止未经批准的干细胞治疗临床应用,而国内企业仍向患者收取高达数千美元的费用,有些治疗甚至未经验证。4月11日,Nature网站上以《中国干细胞治疗乱象》为题,披露了这一现象。

近年来,我国干细胞治疗领域的乱象饱受多方诟病。技术尚未成熟但干细胞市场化已过热的现象禁而不止。直面这一问题,中国干细胞乱象治理求方。

以中国医学科学院北京协和医学院教授、国家干细胞工程技术研究中心主任韩忠朝为代表的业内专家对《中国科学报》记者呼吁,建议国家管理部门尽快打开第三类医疗技术和干细胞新药审批之门,严厉监管不合法的干细胞治疗,引导干细胞技术走向科学发展之路。

乱象

如果打开网页,在搜索引擎上输入“干细胞治疗”,会得到500多万条搜索结果。

在名目繁多的“干细胞治疗中心”中,不乏有机构声称可进行干细胞美容、抗衰老,能够通过干细胞移植治疗糖尿病、肝病、脑萎缩等多种令医学界束手无策的疑难杂症。甚至有机构标榜在全世界范围内开展时间最长、治疗病例数最多、接待国际友人最多、世界影响力最大。

“目前干细胞治疗的混乱局面主要表现在‘包治百病’、费用高昂、资质缺失、质量失控这四个方面。”韩忠朝对本报记者表示。

如此局面下,公众很难作出正确判断。在从事干细胞治疗的医疗机构中,开展干细胞临床研究项目的资质含混不清,有的是省级卫生管理部门批准,有的甚至是地市级卫生部门批准。

用于移植的干细胞制品来源渠道复杂,有的来源于医院自制、有的来源于科研机构实验室、有的来源于专门供应干细胞的公司。面对多种渠道来源的制品,制备工艺各异、质量控制指标不同,造成最终输注的细胞质量不可控制。

实际上,除造血干细胞治疗血液病外,迄今为止,卫生部尚未批准任何一家医疗机构的干细胞临床应用,但也没有法规禁止医院进行实验性干细胞治疗。

盲目应用

在干细胞乱象的背后,隐藏着利益驱动下的盲目应用。

干细胞是一类具有高度自我更新和多向分



“

政府应尽快明确管理职责,出台相关法规。在美国,无论将干细胞作为药物还是新技术,均由食品药品监督管理局(FDA)负责监管。目前我国迫切需要卫生部和药监局在干细胞治疗领域明确管理职责。

图为利用细胞工厂开发大规模干细胞扩增技术。细胞产品国家工程研究中心供图

化潜能的细胞,是构成机体所有功能细胞的种子细胞,在体外适宜的培养条件下可以增殖,进而分化为多种功能细胞及组织器官。干细胞治疗克服了临床常规治疗的局限性,为再生医学和其他人类疾病的治疗打开了全新思路。

在干细胞临床应用上,造血干细胞移植已持续半个多世纪,治愈了数以万计的白血病患者,技术日渐成熟,而干细胞治疗在其他领域的应用,目前在全球范围内仍处于实验性治疗和临床试验阶段,包括有效性、安全性、质量可控性在内的很多问题依然有待进一步研究。

而伴随着商业资本的纷纷介入,从干细胞的获取、制备、生产到医院的治疗,目前已形成了完整的产业链。

“每个环节的盈利,最终只得由‘献身研究’的患者埋单。一次干细胞移植的费用大约数万元,如果进行多个疗程治疗,费用高达几十万元。”韩忠朝感叹。

对此,细胞产品国家工程研究中心副主任张磊亦对《中国科学报》记者表示,干细胞技术临床转化仍然面临着挑战,比如细胞分离、纯化、扩增等漫长的体外操作会否引起增殖能力、免疫调节、分化潜能等生物学效力以及端粒酶、核型、原癌抑癌基因等发生改变;干细胞制品的保存、运输、复苏、配制过程中,其存活率、生物学效力如何确定等。

“干细胞移植还可能带来一些副作用,如心肺功能紊乱、代谢和内分泌失调、并发感染,甚至导致肿瘤疾病发生。”张磊说。

而这些风险,在许多干细胞治疗机构的宣传中并未提及。

一位不愿具名的院士对本报记者表示,干细胞治疗不能盲目地为了产业化而产业化,而应基础研究和转化医学研究并重,将基础研究更好地转化为临床应用,以促进产业化条件的成熟。

问责

今年1月,卫生部下发《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》,要求各省卫生行政部门对正在开展的干细胞临床研究和应用项目进行认真清理,停止未经卫生部和国家食品药品监督管理局批准的干细胞临床研究和应用项目。

事实证明,仅有一个部委的通知是远远不够的。根据卫生部发言人所说,目前尚没有一家诊所通过规定的途径获得了注册,而据Nature发现大量的诊所仍在继续提供治疗。

对此,韩忠朝认为,政府应尽快明确管理职责,出台相关法规。在美国,无论将干细胞作为药物还是新技术,均由食品药品监督管理局(FDA)负责监管。目前我国迫切需要卫生部和

海洋生态修复迫在眉睫

■李惠钰

“唉!渤海湾的带鱼、黄鱼几乎都快没有了。”4月13日,天津科技大学海洋科学与工程学院教授崔青曼在接受《中国科学报》采访时遗憾地说。

事实上,不仅是在渤海湾,就连胶州湾东岸的贝类也都近乎绝迹。经调查发现,近几年,我国部分海洋生物体内有害物质含量普遍偏高,近岸海域生物多样性明显下降。

由于陆源污染物的大量排放、过度的捕捞、大规模围海造地以及船舶溢油等人为因素的祸害,使得本来就脆弱的海洋生态系统呈现严重的“亚健康”,海洋环境保护亟待加强。

近日,国务院正式批准了《全国海洋功能区划(2011年—2020年)》。以往的海洋功能区划方案考虑经济发展的需要较多,考虑生态系统的需求较少。而此次获批区划将改善海洋生态环境列为重点目标。

改善海洋生态环境并非一朝一夕之事,许

多业内专家均表示,国家还应采取综合的政策措施,从源头抓起,前方的路还很长。

陆源污染成最大“毒瘤”

海洋生态系统包括滨海湿地、河口、海湾、珊瑚礁、红树林等,具有丰富的自然资源和巨大的生态价值。然而近年来,我国滨海湿地大量丧失,近岸海洋生态系统严重退化,海洋生态已经基本处于“亚健康”。

据国家海洋局公布的2010年《中国海洋环境质量公报》的最新数据显示,国家通过对6.4万平方公里的18个海洋生态监控区进行监测结果显示:处于健康、亚健康和亚健康状态的海洋生态监控区分别占14%、76%和10%。

在一线从事环境监测工作多年的天津市海洋环境监测预报中心主任张秋丰表示,陆源污染、大规模填海造地、过度捕捞以及船舶溢油都是破坏海洋生态环境的主要原因。但是,陆源污染是最为严重的,特别是在我国渤

海海域。

据了解,渤海包括黄河、海河、滦河、大凌河、辽河、山东半岛水系和辽东半岛水系等七大水系,陆地上人类活动产生的污染物通过直接排放、河流携带和大气沉降等方式输送到海洋,已经严重影响到海洋生态环境质量。

张秋丰表示,由于污染物中含有大量的无机氮和活性磷酸盐,造成附近海域海水富营养化加剧,这也是导致我国近岸赤潮、绿潮灾害频发的主要原因。

海洋污染带来的损失在逐步加剧。资料显示,早在1999年渤海海域就发生影响面积达6000平方公里的大规模赤潮;2005年浙江沿海的赤潮导致大量网箱养殖鱼类的死亡,造成了数千万元的损失;2008年,黄海海域因浒苔绿潮造成的直接经济损失高达13亿元。

渔业资源岌岌可危

污染使得鱼类的生存环境遭到破坏,然而过度捕捞和毁灭性的渔业活动却让渔业种群几近崩溃,近海海洋渔业资源严重衰退。

大黄鱼、小黄鱼曾经是我国百姓餐桌上常见的的美味,它们曾经与带鱼、乌贼并称为我国近海的“四大海产”。可如今小黄鱼双双登上了“红色名单”,在《中国物种红色名录》中,它们均被列为“易危”物种。

渔产品越捕越少,越捕越“年轻”的现象已经不足为怪。“现在渔民捕获的带鱼、小黄鱼等个头越来越小,60%以上都是幼鱼和低龄鱼,以前的那些大黄鱼基本上看不到了。”崔青曼说。

崔青曼表示,由于过度捕捞低龄鱼以及处于食物链下层的低值鱼,比如以植物为食的皮皮虾等,造成海洋正常的生物链严重断裂,上层食物链的鱼类没有了食物,渔业资源也就难以延续。

另外,鱼类的产卵场和索饵场一般是在近

岸的浅水区或河口附近,而我国的围填海也大多聚集于这类区域。大型围填海工程对相当大范围内的鱼卵、仔稚鱼造成伤害,鱼类产卵场的破坏使鱼类资源难以补充。

海洋修复应从源头把关

根据此次区划,“改善海洋生态环境,扩大海洋保护区面积”被列为未来10年的重要发展目标之一。其目标是在未来要使主要污染物排海总量得到初步控制,重点污染海域环境质量得到改善,局部海域海洋生态恶化趋势得到遏制,部分受损海洋生态系统得到初步修复。

现在,全国各大沿海城市都在加大修复海洋生态环境的力度。据崔青曼所述,建设人工鱼礁和实施近海增殖放流的方式,是目前所采取的主要措施。

其实,人工鱼礁就是采用混凝土、废旧车船、石块等材料,人为地在海底设置各种适于动物集群和栖息的固定物体。但是,投放人工鱼礁仅仅只是给海洋生物“筑巢”,而通过增殖放流的方式,人工补充生物资源才能真正改善生物的种群结构,同时也能够维护生物多样性的,也加快了渔业的可持续发展。

中国农业大学海洋环境学院朱庆林博士认为,对于富营养化严重的海域,栽培大型海藻对其进行生物修复是比较有效的方法,因为大型海藻能够吸收固定水体中的C、N、P等营养物质,使水体保持较低的营养盐状态。

目前,利用大型海藻修复海洋生态环境还处于起步阶段,张秋丰认为,大型海藻能否大规模实施还有待研究。但是,除了采用各种技术手段,国家更应该制定最优方案控制陆源污染,从源头把关。另外,建议国家建立健全海洋管理的法律法规体系,并针对不同海域的具体情况建立专门的政策。



海洋修复应从源头把关。图片来源:中石化新闻网