

分子诊断开启百亿资本盛宴

■本报记者 李惠钰

因检测到基因缺陷而切除乳腺,著名影星安吉丽娜·朱莉的这一举动,引发了全球对以基因检测为基础的分子诊断行业的关注。

分子诊断是应用分子生物学方法,检测患者体内遗传物质结构或表达水平的变化,继而做出诊断的技术,它为疾病的预防、预测、诊断、治疗和转归提供更准确的信息。

据美国医药咨询公司 F&S 预测,2014年,全球体外诊断市场规模将增至 503 亿美元,其中,分子诊断的表现最为突出。2012-2014 年,分子诊断市场的复合增长率将达 11%,占体外诊断各类细分市场之首。

随着个性化治疗的兴起,我国分子诊断技术及相关产品也迎来了发展的春天。

独特的优势

在近日召开的 2013 年国际分子诊断产业高峰论坛上,国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心主任李青表示,随着更多人关注疾病的预防,对健康筛查与体检、重大疾病预警与诊断的需求不断上升,加之生化、免疫等诊断技术市场的逐渐饱和,我国分子诊断行业面临前所未有的发展机遇。

以往,疾病的诊断主要依据病史、症状、体征和各种辅助检查,如血液学、病理学、免疫学、微生物学等。但由于上述检查方法都具有各自的局限性,使得许多疾病未能被及时准确地诊断而延误了治疗良机。

如今,随着医疗模式的转变和个体化用药的不断发展,医学检验界迫切需要快速、精确的检测手段,分子诊断则发挥出独特的优势。

分子诊断的基础是分析被筛查者的组织细胞、毛发、抗凝血或干血迹,以及甲醛固定、石蜡包埋的组织中的基因及其表达产物,通过从分子水平上完成核酸(DNA 和 RNA)或蛋白质检测,在疾病一旦发生甚至尚未出现症状、体征及生化改变之前,就能准确的作出诊断。

目前,分子诊断技术主要有核酸分子杂交、聚合酶链反应和生物芯片技术等。生物谷总裁张发宝对记者表示,分子诊断产品主要应用在肿瘤、感染、遗传等临床各科的诊断,以及体检中心、技术服务中心、第三方检测机构及微生物快速检测市场等方面。

近年来,国家食品药品监督管理局相继批准了遗传性耳聋基因检测芯片、分枝杆菌菌种鉴定基因芯片和结核耐药基因检测芯片等用于临床检验,这也标志着分子诊断技术正在成为我国临床检验医学中的一支重要力量。

中国市场成香饽饽

张发宝介绍称,目前,全球约有 500 多家

“随着中国医保覆盖范围和额度的增加,以及人口的老龄化趋势,国内分子诊断市场的增长空间很大,后续也将会有更多企业加入竞争行列。”



随着个性化治疗的兴起,我国分子诊断技术及相关产品也迎来了发展的春天。

图片来源: http://www.bioon.com

分子诊断相关的企业,例如分子诊断技术提供商美国生命技术公司、安捷伦、昂飞等;设备提供商 BD、GE、西门子、希森美康等;药品提供商雅培、罗氏、拜耳等。

而近几年中国分子诊断市场的强劲增长趋势,也吸引着外资企业加快在华的“淘金”步伐。

数字显示,2010 年,我国体外诊断市场规模为 20.7 亿美元,其中 5% 的份额被新兴的分子诊断所占据。虽然目前国内分子诊断的比重并不大,但其年均增长速度却达到 20% 以上,是全球的 2 倍。

为了在这一蓬勃兴起的市场中抓住机会,外企纷纷通过并购或合资的方式赢取先发优势,深度开发中国的分子诊断市场。

例如,跨国体外诊断企业珀金埃尔默以 3800 万美元的高价收购国内血液筛查企业上海浩源生物科技;美国生命技术公司与中国领先的分子诊断技术公司达安基因签订合作协议,在中国成立体外诊断技术合资企业 Life- 达安诊断;韩国 SK 集团向西安天隆科技投资近 1.5 亿元人民币,重在发展分子诊断仪器。

而国内相关企业自然也不会放过这块市场蛋糕,一批颇具特色的分子诊断企业不断涌现,如博奥生物、益生堂药业、厦门安普利、联合基因、杭州博赛、复星医药、华美生物等。张发宝表示,在全球的体外诊断市场中,美国、欧洲、日本占据大部分的市场份额,新兴市场占据的份额很小。中国体外诊断产品人均年使用量仅为 1.5 美元,而发达国家人均使用量达到 25-30 美元。

但在他看来,随着中国医保覆盖范围和额度的增加,以及人口的老龄化趋势,国内分子诊断市场的增长空间很大,后续也将会有更多企业加入竞争行列。

发展面临挑战

不过,面对国外企业的渗入以及参与中国分子诊断医疗市场,业内人士表示,这将对国内现有的分子诊断企业造成一定的冲击,市场份额或将面临重新洗牌的可能。

李青表示,作为新兴的细分领域,我国分子诊断行业在相关审批政策、检验标准方面还不够完善,而在分子诊断新产品或新技

术的开发过程中,国内企业仍需承担一定的风险。

毕竟,分子诊断属于高投入的高科技行业,在新产品研发开发过程中,由于种种因素的影响,极有可能导致研究开发失败,从而造成巨大的损失。而如果公司对新产品研究开发力度不足,与国内外竞争对手的技术水平差距拉大,也将面临产品被淘汰的危险。

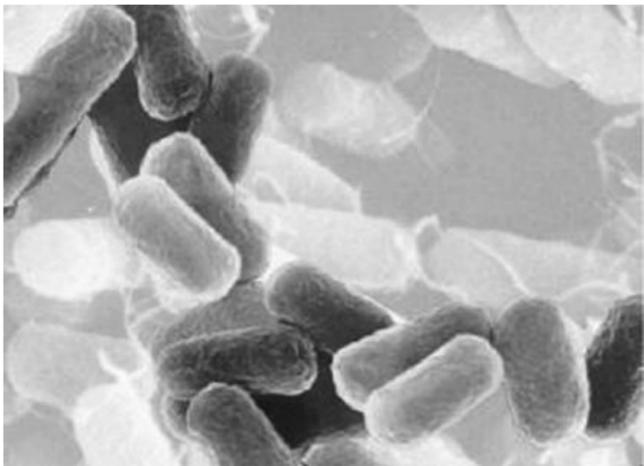
除此之外,张发宝表示,高昂的诊断费用与实验室设备需求,终端用户的选择权增加,利润下降,原材料价格上涨,研发成本提升等因素,都挑战着分子诊断产业的成本和利润。而医疗保险和报销障碍,知识产权的保护力度不足,全球对分子诊断审查、批准与监管滞后等问题,也给分子诊断的发展套上了一副枷锁。

张发宝表示,国内的分子诊断相关企业虽然很有特色,但产品却很单一化,这需要政府、医疗相关机构、医院、企业等方面形成互动,构建完善的商业环境,共同推进市场的发展。

在李青看来,如何提高分子诊断产品的灵敏度、降低成本,也将是分子诊断产品大规模应用于临床,实现产业化的关键所在。

前沿拾趣

肠道菌群为肥胖治疗提供新思路



图片来源: www.baik.com

来自法国农业科学研究院、丹麦哥本哈根大学、深圳华大基因研究院等单位的科研人员通过对 169 位肥胖和 123 位非肥胖的丹麦人的肠道菌群进行研究,首次发现肥胖和不肥胖人群的肠道菌群的种类和数量均存在显著差异,并指出肠道菌群可以作为新的切入点,为日益困扰现代人生活的肥胖问题提供新的预防和治疗思路。最新研究成果于近日在《自然》杂志发表。

很多科学研究证明,肠道菌群与肥胖的发生有着千丝万缕的关系,而且比“肥胖基因”扮演着更为重要的角色。找到导致肥胖的真正“罪魁祸首”,或许能让胖哥肥姐不再头疼。

本研究采用了一种新的分析手段——定量宏基因组学(quantitative metagenomics)对 292 位丹麦人进行了肠道菌群分析。研究发现,根据个体肠道微生物基因的数量,即肠道微生物的丰富程度,可将人群分为两组:低微生物丰富度群体和高微生物丰富度群体。研究发现,四分之一的样本分布在低微生物丰富度群体,其余的样本分布在高微生物丰富度群体。而在低微生物丰富度群体中肥胖个体所占的比例显著高于高丰富度群体,并且其中的个体显示出更多肥胖的特征。

通过进一步研究发现,低微生物丰富度的个体往往携带更多的促炎症细菌,而高微生物丰富度的个体则包含更多的抗炎细菌。低微生物丰富度的个体也含有更多的体内脂肪,大都表现出胰岛素抗性,血清瘦蛋白增加,血清胰岛素,高甘油三酯和游离脂肪酸,低血清高密度脂蛋白胆固醇等现象,并且还伴有其他的炎症特征,因此低微生物丰富度的人群患上前期糖尿病、II 型糖尿病、缺血性心血管疾病等肥胖相关疾病的风险更高。

通过比较过去 9 年间体重的变化情况,研究人员发现低微生物丰富度群体比高丰富度群体有更明显的体重增加。另外,他们还发现了 8 种具有潜在抑制体重增长功能的细菌,为开发新的对抗肥胖的医学治疗提供了思路。本研究证实了研究人类“第二套基因组”——肠道微生物基因组的差异,能够把不同类型的患病人群分类,并根据对低微生物丰富度人群和高微生物丰富度人群的分析,找出几种与肥胖相关的细菌种类,为肥胖以及相关慢性病的预防和治疗做出了先驱性意义的研究,也为全球相关的临床学家和病理学家们对肥胖等相关病症的研究指明了一条新的方向。(黄明明)

农业动态

FAO 呼吁逐步淘汰高危农药

据媒体报道,近日,印度比哈尔邦 23 名小学生在食用了被久效磷污染的学校免费午餐后不幸身亡,这一悲剧再次对发展中国家敲响警钟——必须加速清除高危农药。

久效磷被联合国粮食及农业组织(以下简称 FAO)和世界卫生组织认定为一种高危有机磷农药。许多发展中国家的经验表明,分配和使用这样的剧毒产品往往会对人类健康和环境构成严重风险。

比哈尔邦这一事件同样说明了一个问题,农药产品的安全存储和空农药容器的安全处置,与穿戴正确的防护面具和服装等田间保护方法,都是同等重要的降低风险的措施。

然而,许多国家很难确保能有效落实防护措施,整个高危农药的分布和处理周期都具有很大的风险。

为此,FAO、世界卫生组织和世界银行

等国际组织达成一致共识,高危产品不应该提供给那些缺乏知识和缺少防护装置及存储设备的小规模农民来管理。

FAO 还建议,发展中国家政府应尽快将高危农药从其市场中撤出。取而代之的是一些非化学和毒性较低的替代品,而且在许多情况下,还可以通过更加可持续和减少农药用量的方式来综合治理病虫害。

由 FAO 成员国通过的《国际农药管理行为守则》为所有涉及农药管理的公共和私营实体确定了自愿行为标准。该守则已被广泛接受,成为负责农药管理的主要依据。

《守则》规定,如果基于风险评估、风险缓解措施或良好的营销实践之上,仍不足以确保产品处理不会对人类和环境带来不可接受的风险,则要考虑禁止进口、流通、出售和购买这些可能会被认定为高危农药的产品。(李惠钰编译)

科学家发现抗小麦秆锈病基因

不断蔓延的小麦秆锈病疫情,使得非洲、中东和世界许多地区的农作物面临威胁。近日,科学家终于找到了两种可以抵御这种真菌性小麦病害的基因。此项研究成果已经在《自然》杂志上发表。

科学家发现,两种名为 Sr35 和 Sr33 的小麦基因似乎能够参与免疫系统的运作,抵御凶猛的致病真菌,产生抗病效果。

早在上世纪 50 年代,全球就爆发了一次大规模小麦秆锈病疫情,由于新型小麦抗病品种的出现,疫情于 20 年后消失。不过,十年之后疫情再次席卷而来,Ug99 新型秆锈病在乌干达现身,导致大片小麦死亡。此后,这一病害又出现在肯尼亚、埃塞俄比亚、苏丹、也门和伊朗。

科学家表示,Ug99 的出现可能会影响到全球 90% 的小麦作物,由于小麦占世界粮食消费量的 1/5 左右,所以 Ug99 还可能导致食物短缺和粮价上涨,进而引发社会动荡。(李木子编译)

不过,抗小麦秆锈病基因的发现,有望抵御这场灾难。

参与研究的美国堪萨斯州立大学植物病理学副教授爱德华·阿诺诺夫表示,科学家在土耳其发现一个种植面积很小的、古老的小麦品种,确定其中含有抗病基因 Sr35。另一种抗病基因 Sr33 则是由澳大利亚、美国和中国的科研人员共同完成。

不过到目前为止,科研人员仍不清楚究竟是什么类型的基因使这一小麦品种产生了针对 Ug99 的抗病性。但他们觉得,通过融合不同抗病基因来产生持久抵抗力,是最常采用的小麦基因布局方法,把 Sr33 与 Sr35 结合到同一小麦基因组中的方法“颇具吸引力”。

聚焦生物仿制药

编者按:生物仿制药近年来已经成为国内外制药界的热点领域,面对专利保护已经或即将到期的许多生物药以及庞大的市场,我国不少制药公司也摩拳擦掌,准备大举进军生物仿制药市场。一些国际大型生物公司和市场调研、咨询公司也发表了有关生物仿制药的白皮书或者专业报告。为了能够系统、全面、深入地介绍生物仿制药,本报特开辟专栏,以期为读者厘清生物仿制药的概念,并对其前景进行评析和展望。

何为生物仿制药

■王守业

目前,国内外媒体对生物仿制药进行了大量报道,一些国际大型生物公司和市场调研、咨询公司,也发表了许多有关生物仿制药的白皮书或专业报告。比较著名且在业内有广泛影响力的有:著名生物公司安进去年发表的《生物制品与生物仿制药概述(Biologics and biosimilars: an overview)》;汤森路透公司今年 4 月份出炉的《美国生物仿制药竞争展望(An outlook on US biosimilar competition)》等等。生物仿制药的火爆,甚至促使有些出版公司开办专注于生物仿制药同行评审的专业期刊。

那么,究竟什么是生物仿制药?在解释这个概念之前,有必要先说说何为生物制药。

生物药的价值

生物制药是指采用生物技术生产的生物制品,即生物药,它的反义词是小分子、通过化学合成的化学药。

两者的主要区别不是药品的分子量大小。现在的技术发展,已经可以通过化学合成的方式生成长达上百个氨基酸的多肽,分子量上万,虽然多肽听起来像是生物制品,但是这些药算不上生物药。所以,狭义的生物制药可以说大致等同于生物药。

广义的生物制药概念也包括化学药。有多种原因导致生物制药概念的外延,一是由有些药的特点决定的,比如基于 ADC 技术(Anti-body-Drug conjugates,抗体偶联药物)的药,这类药尽管归类于抗体药,但是显然不是纯粹的抗体,而是抗体或者抗体片段与化学药通过特别的接头(linker)嵌合而成,所以这类药更像生物药与化学药的结合体。

因此,从这个意义上说,生物药与化学药并无严格的界限。

此外,几乎没有大型国际药企(尤其是前 20 名)是只做化学药的,越来越多的原来只做化学药的公司,纷纷进军生物药领域。与此同时,生物药的重要性和在药品市场中的份额也逐年增大,市场经济的特点也决定更多的制药公司开始研发生物药。

临床应用的生物药可谓是多种多样,包括疫苗(预防性和治疗性)、血液及血液制品、基因治疗药、器官组织、细胞(如用于治疗干细胞)以及重组治疗性蛋白。

在生物药中,最为重要是治疗性蛋白。在欧盟和美国市场,有上百种蛋白质类的生物药获准临床使用,每年有上千亿美元的市场销售额。比如美国 FDA 在 1982 年批准的 Humulin,就是在大肠杆菌中合成的人胰岛素,用于治疗糖尿病。

治疗性蛋白类药物又分为多个种类。比如,根据其药理活性可分为 5 类:替换人体内缺失或者不正常的蛋白,增强人体内已经存在的信号通路,提供新的功能或者活性,干扰人体内的某种分子或者器官组织,以及输送其他化学药或者蛋白。

而根据治疗性,蛋白的分子类型又可分为:抗体药、Fc(抗体可结晶片段)融合蛋白、抗凝血因子、血液因子、骨增生蛋白、工程化骨蛋白、酶、生长因子、激素(荷尔蒙)、干扰素、白细胞介素,溶栓剂等等。

对于蛋白药物而言,最重要的是抗体类药物,约占蛋白药一半的市场份额,所以,对于生物仿制药企业而言,要仿制的首要目标就是抗体药。

概念辨析

对于生物仿制药,各国并无统一、标准的定义和看法。在我国,一提“仿制”两个字,往往意味着山寨、盗版、非法。而国际上的生物仿制药,却是对原研专利生物药在其专利失去市场独占权法律保护后进行的合法仿制。国际上,对生物仿制药较为重要和有影响力的定义主要来自如下三个机构组织。

世界卫生组织(WHO)的定义是,和一种已经批准的参考生物治疗产品在质量、安全性和效力方面均相似的生物治疗产品。

欧洲药品管理局(EMA)的定义是,在研发的、与已经存在的生物药(即参考药)类似的生物药。在批准时,该生物仿制药自身的可变性以及参考药的任何不同之处,均应该证明不影响仿制药的安全性和有效性。

美国食品药品监督管理局(FDA)认为,与一种美国批准的参考生物产品高度相似,尽管无活性组分有小的差异;和参考生物产品相比在安全性、纯度与效力方面在临床上没有显著差异。

笔者认为,尽管上述三种定义不尽相同,但是大同小异,都强调了生物仿制药的安全性和重要性,安全性主要是指病人或健康受试者的临床安全表现。这也意味着,生物仿制药必须要有 I-III 期临床试验,来证明与参考原研生物药相比有相似的安全性(当然还必须包括有效性等),这也是生物仿制药和化学仿制药一大不同。