

# 生物专利之惑

■本报见习记者 李勤

日前,澳大利亚的一家法院通过了一家公司 Genetic Technologies of Melbourne 对 BRCA1 基因专利的申请。但是在 2013 年,美国最高法院判定,Myriad 公司持有的 BRCA1 和 BRCA2 DNA 序列测试专利无效。理由是:自然形成的 DNA 片段是大自然的产物,并不能仅仅因为被分离出来,就符合专利申请的资格。

生物医学领域哪些发明可授予专利权?各个国家的规定不同,而且专利局的认定与法院的裁定也不同。无论是科研人员还是企业人士,都对此持有疑惑。

广州中医药大学教授曾庆平对《中国科学报》记者表示,生物专利应该申请与否也是一个难题。

从事高端科研(基础研究)的人往往不考虑科研成果能否实际应用,而且限于当前的产业化水平,先进成果很难得到应用。若把它们变成专利,除了每年续交专利维持费外,不会给专利申请人带来任何经济效益,犹如“养在深闺未入识”的“仙女”一样。

## 纷繁复杂的生物专利

生物专利哪些可以申请以及是否应该申请,让业内人士十分疑惑,常常争论不休,这与生物专利本身的独特性有关。

中国知识产权律师网、北京市铭泰律师事务所首席律师徐新明向《中国科学报》记者指出,生物专利的独特性在于,“科学发现”与“发明”的界限比较模糊。

徐新明分析,美国法院和澳大利亚法院对于同一事物的不同认知,看上去颇有玩文字游戏的味道。但是,造成这种分歧的根本原因在于,“发现”与“发明”的判断标准颇为主观,难

以准确界定。

不只是基因专利,干细胞领域申请专利也有颇多模糊之处。

北科生物公司项目管理部经理丁长才常年与专利打交道,在今年 9 月深圳 BT 峰会上,曾有一位外国专利代理人指出,细胞治疗领域存在一些不能申请专利的情况,比如取自于成形的胚胎干细胞受到伦理限制,无论在中国还是国外都不能申请专利。

丁长才认为,世界上主要国家和地区对人胚胎干细胞相关专利申请的审查政策和审查标准存在很大不同,但取自于成形的胚胎干细胞受到伦理限制,无法获得专利授权为基本共识。另外,某些国家根据胚胎干细胞的类型不同专利规定亦不同:人类胚胎全能细胞有可能发育成为完整的人体,在英国被禁止授予专利;人类胚胎多能干细胞由全能细胞分化而成,不能发育成完整的人体,在英国则可获得专利授权,但是要求不能通过破坏人类胚胎的方式实现。

生物专利还受到了公序良俗原则的限制。除了上述细胞治疗领域的伦理道德问题,中国《专利法》第五条也规定:“对违反法律、社会公德或者妨害公共利益的发明创造,不授予专利权。”

美国《专利法》没有明确规定“公序良俗”原则,但这并不意味着美国法院在审理生物专利,尤其是基因专利纠纷时,不考虑社会公共秩序及公共利益。

徐新明表示,“科学发现”与“发明”的争论的背后存在专利权人利益与社会公共利益的对立与平衡,法院在审理生物技术专利案件的过程中,不得不根据本国情况,费尽心思地把握二者之间的利益平衡。另外,除了涉及利益平衡,生物专利很多时候还要受到宗教、伦理道德的限制,情况会变得更为复杂。



生物专利哪些可以申请以及是否应该申请,让业内人士十分疑惑。

## 生物技术保护需多方衡量

丁长才告诉记者,企业或研究者也经历着复杂的生物专利申请过程。

由于相关专利法规规定,申请专利的成果必须是全球范围内首次发明的成果,要具备唯一性和独特性,因此必须在研发前、研发中及申请专利时都保持谨慎的审查与核实。

丁长才表示,在长期的研发过程中及成果获得后还要进一步检索是否有类似的成果已经被他人取得,不管是发表了相关论文、申请了专利还是在其他场合被别人提及,都将可能失去申请专利的意义。

如此谨慎的核查,都是为了保证生物技术成果能顺利申请专利。而生物专利的申请时机,则另有学问。

采访中,多位专家均表示,若打定主意要申请专利,一定要在公开发表论文或者公布成果前及时提交专利申请,并获得受理证书。

“有的人在研发过程中,仅得到部分成果时就马上申请专利,抢占先机,整个成果出来后再补办正式申请,申请时间按照第一次的申请时间计算。这种申请方法法律也认可。”丁长才说。

生物专利成果申请后,要保护专利也不是那么容易。曾庆平表示,专利拥有者常常会遇到“哑巴吃黄连”的情况。

如果不是保密专利或不符合保密专利申请条件,基于专利的公开性原则,药物专利中药物的名称、结构、浓度都是公开的。

曾庆平介绍,如果有人看上了这个专利,只需对该药物进行简单改造,比如添加一个无关紧要的修饰基团而不会影响其药效,此“新药”在名称、结构、大小上都与原来的药物不同,这样就可以规避专利限制。

丁长才也提出,一些企业的产品就是偷偷按照专利持有者的配方或者技术制造,根本无法发现是否侵权,也就无从维权。

因此,在采访中,多位专家表示,出于不想公开技术的原因,或技术周期过短(3 年以下)或过长(20 年以上),一些技术持有者会放弃专利形式,而采取商业秘密的形式保护。

“商业秘密保护生物技术持有者的利益无可厚非,但对于生物领域而言,很多技术是通过后来者对前人技术的总结与改革来推进,且持有生物专利也的确能为企业带来许多利益,所以是否该申请专利以及应该如何保护确实是一个需要多方衡量的问题。”丁长才总结道。

# 干细胞的“4G”时代之争

——访北京大学分子医学研究所客座教授、博雅干细胞集团董事长许晓椿

■本报记者 彭科峰 潘锋

干细胞技术的应用与发展一直被认为是前沿医学领域。最近,一场围绕着干细胞技术的学术辩论正在悄悄地展开。辩论的焦点集中在,传统的脐带血保存是否有意义?新的胎盘干细胞技术是否能够有大的突破?几乎与此同时,在干细胞的姊妹领域,随着中国首例纯种克隆藏獒成功和中国首家商业化克隆企业“博雅秀岩生命科学研究院”的诞生,动物克隆技术正快速从实验室研发走向商业应用。

上述两个事件的聚焦点都与一家总部设在无锡的国内领先的干细胞生物技术企业有关。这家名为博雅干细胞集团的企业虽然成立至今只有五年的历史,但却写下了一段快速发展的辉煌历史。五年来,博雅从当初的一家企业发展到 27 家全资和控股的集团企业,涉及干细胞与再生医学、新药研发、疾病模式研究、肿瘤生物治疗、基因港、健康管理、生物制造、感知医疗等八个核心领域,不仅吸引了一大批全球顶级的科学家团队加盟,而且获得了多项各类奖励。2012 年底,成立仅三年的博雅凭借其强大的技术实力和品牌影响力,同小米手机一起成为中国最年轻的“CCTV 年度品牌”获奖企业。

就当前干细胞行业的一些热点问题,博雅干细胞集团董事长许晓椿博士接受了记者的采访。许晓椿是美国华盛顿大学医学院的免疫学博士,北京大学分子医学研究所的客座教授。

《中国科学报》:什么是脐带血和胎盘干细胞的争论?

许晓椿:这是关于脐带血和胎盘干细胞哪种更有用的争论,其实相当于干细胞的“4G”时代之争。脐带血很多人早就知道了。但是我们最大的一个误区就是,很多人误以为“脐带血就是干细胞”,这是一个非常大的误区。脐带血是新生儿围产组织的一部分,实际上来源于脐带血的干细胞大概占围产组织所有干细胞的 5%。而围产组织不仅包括脐带血,还包括了胎盘和脐带。来自脐带的干细胞,大概占围产组织干细胞的 5%~10%;而来自于胎盘的干细胞占剩下的 85%~90%。

脐带血干细胞虽然发现得最早,并且 1992 年世界上就有了第一家脐带血干细胞库,但是随着技术的发展,它的应用局限性也逐渐体现出来。它的最主要的局限性在于它的细胞量不足。而胎盘干细胞作为一种新的技术,虽然发现的时间上比脐带血干细胞晚了差不多十年,但胎盘里的干

胞不仅细胞量非常大,它的临床应用领域有大大超过脐带血干细胞应用的趋势。就好比我们的移动通讯技术,3G 的带宽远远不如 4G,4G 通讯技术虽然出现得晚,但是 4G 技术必将取代 3G。

《中国科学报》:脐带血干细胞有用吗,在应用中存在什么问题?

许晓椿:脐带血干细胞在一部分疾病治疗领域是有用的。脐带血中的干细胞主要是造血干细胞,它能够有效地治疗一部分血液性疾病,但它最主要的问题就是细胞数量的问题。由于来自脐带血,而新生儿脐带血的总量很少,所以使用时量往往不够。一份脐带血通常只能支持一个体重 20~30kg 以内的小孩。第二个问题是,针对先天性遗传病是否能够使用的问题。由于 20~30kg 以内肯定是小孩,而小孩在使用过程中,若有先天性的遗传病就不能使用。第三个问题是脐带血造血干细胞的使用和骨髓干细胞的使用一样,需要配型,而配型的成功率非常低。以上三个主要问题最主要的就是量不够的问题。

以往是如何解决脐带血量不够的问题的呢?过去要解决成人使用量不够时,采用的方法就是把 3 份或者 4 份不同的脐带血混在一起使用。国内主要的脐带血库在过去都采用这个方法。但是这又造成了另一个大的问题。欧盟骨髓移植协会(EBMT)的执行主席 Dominique Farge-Bancel 2013 年在全世界极具权威性的一本杂志 Blood 上发表了一篇里程碑式的研究。Farge-Bancel 对欧盟过去 12 年内作的 778 个脐带血移植病人做了一个回顾性研究,这 778 个病人都使用了 3~4 份的脐带血混合应用。但在 12 年以后的跟踪研究发现,这些病人中 5% 得了严重自身免疫性疾病,其中又有 6 名病人死于严重的自身免疫性疾病。这从免疫学角度也能理解,把几个不同人的免疫系统混合在同一个人的体内,是很容易造成免疫混乱的。这项重要的研究强调,脐带血干细胞量不够的问题,是不能简单地通过几份不同的脐带血混合使用来解决的!这是一个非常大的问题,打个比方就如同移动通信中的 3G 带宽问题。

《中国科学报》:为什么胎盘干细胞有更大的应用价值?

许晓椿:胎盘干细胞的出现较脐带血干细胞晚了差不多十年。但是由于胎盘组织很大,它里面分离出来的干细胞的细胞量通常在脐带血的十倍以上。胎盘的另外

一个非常重要的特性是,胎盘是一个免疫特区。人体内总共有 4 个免疫特区,包括角膜、大脑、男性的睾丸和女性的胎盘。胎盘是隔离妈妈和怀孕宝宝的一个免疫隔离带。妈妈之所以不对小孩产生免疫排斥,就是因为胎盘这个免疫特区里面,胎盘干细胞和胎盘的其他细胞有一个控制免疫反应的作用。因此,胎盘组织中分离出来的干细胞,它通常不仅免疫原性很弱,同时对免疫还有一个调控作用。这就给胎盘干细胞的应用提供了一个非常大的发展空间:一是胎盘干细胞可以直接服务于母亲和小孩;二是由于胎盘干细胞的免疫原性非常弱和免疫调控作用,它甚至可以惠及家族成员。当然对于具体某一种疾病,我们不能一概而论。具体哪一种疾病还要针对这种疾病,要根据主治医师或者现有的临床方案的要求来执行。

目前,全球已经批准了八种干细胞治疗,其中只有两个是和脐带血相关的,其他六个被批准的都是与胎盘和脐带间充质干细胞相关的。通过查询美国国立健康研究院全球临床数据库,可以发现全球现在有接近 4500 个已经注册的干细胞临床试验,而其中只有不到 900 个是和脐带血相关的临床试验,其余的 80% 都是和间充质干细胞,也就是胎盘脐带相关的临床应用研究。脐带血应用的重点仍然在血液性疾病,有它独特的一些优势,但是在很多其他疾病领域,如软骨修复、神经干细胞的诱导分化等,胎盘和脐带间充质干细胞的应用要远远大于脐带血干细胞的应用,这也是一个国际上的行业发展大趋势。

《中国科学报》:您是如何看待干细胞“4G”时代之争的?

许晓椿:任何新的技术产生都会挑战原有老的技术应用,任何新的技术和老的技术都会有既得利益者和行业技术领先者之争。就像 3G 通讯技术和 4G 通讯技术。3G 当时取代 2G 时代也一样。老的技术当然存在一个优势,那就是因为出现得更早,往往成熟度会略高,但是它的局限性使得它往往会被新的技术所取代。这是技术发展的一个趋势,一个潮流。

干细胞移植,最早使用的是上世纪五六十年代的骨髓干细胞移植。在过去的 60 年中,干细胞的分离和应用也出现了大量新的技术、新的方案。在脐带血和胎盘干细胞也是一样的道理。所以干细胞的“4G”时代之争,就如同围绕带宽,围绕原有技术局限性的一场技术革命、一场技术发展。胎

盘干细胞在国际上有国际胎盘干细胞协会,专门发展、推动该领域的基础和临床应用。这是一个全球都在关注的领域。

《中国科学报》:为什么干细胞行业要坚持高标准?

许晓椿:我们认为行业标准对于中国干细胞事业非常重要,这是百姓需要关注的第一个要素。因为它直接影响到我们的健康,关系到我们行业未来的发展。

在国际上,美国血库标准即 AABB 标准,是目前干细胞行业领域公认的最高标准。在中国,中国所有的制药厂没有人讲 GMP,中国制药没有标准。中国 20 世纪 80 年代引进了 GMP 概念,并于 1988 年颁布了第一版 GMP 标准,开始在药品生产中实施。现在我们再看,整个制药行业中,如果没有达到 GMP 标准都没有资格生产药物,因为生产出的药品是有害的,有风险的。

在干细胞领域我们在长期致力于推动行业要实行标准化,我们要推动我们的标准与国际接轨。如果企业闭关自守,不仅不遵守这样的行业标准,还排斥这样的标准,以为自己做得已经够好了,就可能不会出现大规模的污染事件。最近几年,上海的某脐带血库就发生过大规模的污染门事件,导致干细胞行业整个名声都受到了非常大的负面影响,这就是不遵守高质量标准的一个害处。

《中国科学报》:干细胞行业未来发展趋势是什么?

许晓椿:干细胞研究与应用已经成为全球生命科学领域的焦点和一个高速发展的前沿医学领域,2012 年诺贝尔医学奖也授予了干细胞领域。干细胞行业的发展正在朝着标准化、规范化、规模化方向发展。

中国的干细胞企业如果想要形成更大的影响力,必须与国际标准接轨,必须做追求技术领先型的企业。在这个发展过程中,不断地会有新的技术去挑战和替代原有的技术,胎盘干细胞技术的应用就是一个缩影,它对脐带血干细胞技术的挑战就是干细胞行业的未来发展的趋势之一。也就是说,今后将不断会有新的技术、更好的技术来推动整个行业的应用。对于中国干细胞未来行业的发展,我们希望是越来越规范,越来越标准,而不仅仅是依靠行政许可来评判一家行业是否是领先型机构。

《中国科学报》:博雅为什么会进入克隆领域,干细胞技术和克隆技术有什么关系吗?

许晓椿:博雅干细胞是一家技术领先型企业。我们一直关注的是行业里面最领先的技术和标准。比如说在干细胞领域,博雅是率先推出产品全生命周期监控和溯源 BACCS 系统的,也是行业中最早推动自动化实验系统的,也是行业中最早推动国际化标准认证的。目前博雅干细胞仍是国际干细胞行业中唯一一家通过国际 AABB 标准、世界卫生组织 NRL 标准双重国际认证的临床级干细胞库,在行业标准上走在了前列。在博雅的影响下,我们非常高兴地看到国内一些相关企业正在迎头赶上。目前国内通过国际 AABB 标准认证的企业已经达到了 3 家。

干细胞和克隆的关系是什么呢?如果说干细胞技术是一棵大树的话,克隆技术就是从干细胞技术大树枝出来的一棵姊妹技术。在克隆技术领域,很多家全球领先的团队和机构都曾经和博雅有过非常紧密的合作,其中包括克隆羊之父伊恩·威尔默特。博雅在克隆技术上更是遥遥领先。中国的首例纯种克隆藏獒前不久刚在博雅诞生,这其实是代表着博雅对技术卓越性的不断追求。目前,博雅旗下的博雅秀岩是全球唯一一家拥有犬类克隆技术的企业,目前国内还没有任何一家干细胞企业具备我们这样的领先技术。

《中国科学报》:博雅首例克隆藏獒成功的意义是什么?

许晓椿:首例克隆藏獒成功是一个标志性事件。藏獒本身就有它的意义,它是中国独有的稀有犬类物种,局限于中国的青藏高原。而且随着时间的发展,纯种藏獒的数量将越来越少,今后可能会消失。纯种藏獒的克隆成功展示了博雅的技术领先性。克隆技术又叫无性繁殖技术。植物的无性繁殖技术我们已经运用了三十多年,我们吃的草莓、木瓜、无籽西瓜、香蕉等,很多我们日常接触的水果、粮食都应用了植物的无性繁殖技术。我们首例纯种克隆藏獒的成功,标志着动物无性繁殖技术就如同植物无性繁殖技术一样,从实验室技术走向了成熟的商业化应用。随着时间的推移,我们会在这个干细胞技术的姊妹领域有更多的应用。新的技术一定会不断取代老的技术,我们的克隆技术就像胎盘干细胞技术一样也日趋成熟。就如同 4G 会取代 3G 一样,博雅作为技术领先型企业,我们所追求的就是技术卓越性和技术领先性。