

# CRISPR 大战落下帷幕

## ——基因剪刀专利纷争始末

美国专利局审查与上诉委员会近日就 CRISPR 专利纠纷作出裁决，麻省理工学院和哈佛大学共同创建的布罗德研究所可继续保有此前获批的“基因剪刀”技术专利。这意味着这场价值数十亿美元的专利案纠纷以张锋一方获胜暂告一段落。

因为争夺对象是价值数十亿美元的生命科学领域明星——CRISPR-Cas9,于是,这场专利官司广受关注。该基因编辑技术可以实现对 DNA 片段的敲除、加入等,在可预计的未来,将在治疗疑难杂症上大有市场。

2012 年初,Emmanuelle Charpentier 还是一位默默无闻的法国微生物学家,一天,她对一位老友 Rodger Novak 讲述了自己最近在瑞典于默奥大学的研究:一个新奇细菌免疫系统背后的机理。

“她说,‘你对 CRISPR 怎么看?’”作为一家生物公司管理者的 Novak 回忆道,“但我完全不知道她在说什么。”

CRISPR 被称作规律间隔成簇短回文重复序列,是在一些细菌基因组内存在的一系列成簇排列的 DNA 序列,它源于细菌及古细菌中的一种后天免疫系统。而这些重复序列和很多能够侵入细菌的噬菌体的 DNA 序列相同。

长期以来,科学家只能通过物理和化学诱变、同源重组等方式对 DNA 进行编辑。但这种方法都不够方便和精确。直到 2012 年,Charpentier 和加州大学伯克利分校著名结构生物学家 Jennifer Doudna 合作,将 CRISPR 免疫系统变成一种能编辑基因的工具。随着论文在《科学》杂志发表,科学家确认 CRISPR-Cas9 系统在体外实验中能“定点”对 DNA 进行切割。

CRISPR 技术具有成本低、易上手、效率高等优势,使得对基因的修剪改造“平民化”,因此风靡整个生物学界,它又被形象地称为“基因剪刀”。

### 争夺专利

同年 11 月,时任法国赛诺菲公司副主席的 Novak 与另一位老友、加拿大风投 Shaun Foy 讨论了 CRISPR 的商业化潜力。最终,Novak、Foy 和 Charpentier 开始与其他 CRISPR 研究一线人员商讨公司创立事宜。

“据我所知,我们是第一个真正想尝试聚集大家做些事的人。”现供职于德国马普学会传染生物学研究所的 Charpentier 说。当时,涉足该领域的人并不多,2012 年仅有 126 篇有关 CRISPR 的论文发表,相比之下,去年则有 2155 篇。

在与 Doudna 进行讨论后,他们又找到了另外两位 CRISPR 研究“大牛”:哈佛大学的 George Church 和他的前博士后、供职于布罗德研究所的张锋。张锋团队以真核生物为基础开展广泛的实验,2013 年初,他们在《科学》杂志上发表了关于在体外将 CRISPR 基因编辑这一精确切割方法应用于小鼠和人类细胞的论文。Doudna 在几周后,也发表了自己的独立研究成果。

“我们的一个目标是简化专利申请过程。”Charpentier 说。但统一该领域的尝试最终失败。

随着基因编辑商业价值的凸显,技术专利之战拉开序幕。两家机构和 Charpentier 均声称自己拥有 CRISPR-Cas9 技术的专利。



CRISPR 技术先驱(从左到右):George Church、Jennifer Doudna、张锋和 Emmanuelle Charpentier。

图片来源:Shotview Artists

实际上,2012 年年底,布罗德研究所就向美国专利和商标局(USPTO)申请了快速追踪审核通道。2014 年 4 月,USPTO 将 CRISPR-Cas9 技术的专利颁发给布罗德研究所,而张锋则是该专利的发明者。专利权限包括在真核细胞或者任何有细胞核的物种中使用 CRISPR。这意味着张锋拥有在除细菌之外的所有生物,包括老鼠、猪和人身上使用 CRISPR 的权利。

但同年,Doudna 和 Charpentier 获得了生命科学突破奖,她们关于 CRISPR-Cas9 开拓性的工作获得了极大的认可。而张锋却没有被列为共同发明人共享这一奖项。不过,张锋在 2016 年与她们一同分享了加拿大盖尔德纳奖。

### 尘埃落定

之后,加州大学伯克利分校申请 USPTO 介入,表示 Doudna 和 Charpentier 是 CRISPR 技术的最早发现者,在 CRISPR 上的专利申请与布罗德研究所已有专利冲突,认为该研究所 2014 年的专利无效。

他们认为,张锋只是 Doudna 论文的跟进者之一,Doudna 等人的研究涉及的范畴更广泛,对这项技术的研发具有奠基意义。但张锋一方表示,Doudna 等人提出的是不同的专利声明,而他们首次将 CRISPR 运用到人类细胞中,从应用于原核细胞到真核细胞是一个“质”的跨越。

但实际上 Doudna 和 Charpentier 提交专利申请的时间比张锋早 7 个月。而张锋被首先授予专利最有可能的原因就是,申请了快速通道专利——在他递交申请短短 6 个月后就授予了他知识产权。而且,为了证明自己是第一个在人体细胞中使用 CRISPR-Cas 的人,张锋提供了实验室笔记本快照,以此证明他在 2012 年年初就

创建并运行了 CRISPR-Cas 系统。这早于 Doudna 等人提交专利申请的时间,甚至也早于她们发布研究成果的时间。

于是,2016 年 1 月,USPTO 展开调查,并于 2017 年 2 月 15 日作出裁决。专利审判和上诉委员会 3 名法官作出法庭裁决,认为布罗德研究所 2014 年获得的 CRISPR 的技术专利权与加州大学伯克利分校提交的专利申请是不同专利,前者不受后者专利申请影响。这认可了布罗德研究所拥有其开发的 CRISPR 基因编辑工具专利权。

### 瓜分疆土

而加州大学伯克利分校当天发表声明称,他们可能将继续上诉。布罗德研究所则表示,法庭裁决确认了双方申请的专利不同,互不侵权。

据悉,Doudna 则表示将继续申请专利,而且很可能会成功。其专利将覆盖所有的细胞,而张锋的专利只是覆盖植物和动物细胞。

本次专利纠纷不仅将决定名誉归属,其背后是巨大的商业利益。对于几家希望用 CRISPR 进行疾病治疗的公司来说,可谓是“几家欢喜几家愁”。裁决后,张锋、Church 和 Doudna 创立的、已经公开募股的 Editas Medicine 股价大涨。此外,Charpentier、Novak、Foy 和哈佛大学的 Chad Cowan 成立了 CRISPR Therapeutics 公司。

这些公司虽然强调自己有着独特的发展路径和商业策略,但它们也存在重叠部分。例如,CRISPR Therapeutics 和 Editas Medicine 都将贫血症和杜氏肌营养不良置于优先位置。但在布罗德研究所获得专利数周后,Doudna 离开了 Editas Medicine,之后创立了 Intellia。

此外,Church 表示,在哈佛大学 Cowan 和 Kiran Musunuru 研究组于 2013 年发文称 CRISPR 远优于现有基因编辑工具后,该领域吸引了大笔投资,孵化了许多新企业和新竞争对手。

例如,科学家商业化了转录激活样效应因子核酸酶(TALEN)技术与锌指核酸酶(ZFN)技术。这些嵌合核酸酶由两部分组成——一个可编码的序列特异性 DNA 结合模块与一个非特异性的 DNA 切割结构域。通过诱导 DNA 双链断裂,刺激容易出错的非同源末端连接或在特定基因所在的位置进行的同源定向修复,TALEN 和 ZFN 能够完成一系列遗传学编辑修饰操作。

CRISPR 技术也在不断发展。去年,研究人员描述了酶 Cas9 的一种潜在替代者——来自土拉热弗朗西丝菌的 CRISPR 结合蛋白 Cpf1。Cpf1 表现出双重切割活性:不仅切割 DNA,而且也切割 RNA。这一发现提供了一种新的序列特异性基因组编辑方法,还可能便于一次对多种靶位点进行编辑,即多重编辑。

不过,“到目前为止,CRISPR 只是另一把剪刀。”Church 说。当然,CRISPR/Cas9 系统也存在缺陷,例如,有可能在非目标位点进行酶切,从而导致脱靶,如此可能引发癌症而非治愈癌症。而且,传统基因疗法面对的许多难题也是 CRISPR 发展的障碍:基因编辑的细胞会死亡,病毒载体的递送能力限制着基因编辑的效力。

ZFN 技术先行者、犹他大学 Dana Carroll 则表示,没有理由认为 CRISPR 将比其他应用技术更快成功。目前,尚不清楚在转基因农作物和家畜方面,CRISPR 是否将比其他基因编辑技术更有优势。这将取决于政府管理者是否将豁免 CRISPR 编辑生物。(张章编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 一学术机构邀请英国高校在法国建立校园



从埃菲尔铁塔俯瞰巴黎。英国高校受邀在法国设立校园,但这个跨越英吉利海峡的仓促行动不可能开花结果。图片来源:Kate Hockenull

法国巴黎附近的一个学术机构联盟希望吸引英国高校到法国建立研究校园,这被视为英国脱欧之后吸引其获得欧盟研究资金的诱饵。

一些英国研究机构并未排除这一想法。但英国一位政策专家认为,匆忙在法国设立前哨目前来看仍不可能,这在很大程度上是因为完全不清楚英国脱欧之后会失去什么、他们把校园移到欧洲后又收获什么。

近日,英国报纸头条充斥着对该计划的报道——它由巴黎塞纳河大学联盟提出,这是位于巴黎西北部约 40 公里处由 15 个学术机构组成的法国赛尔齐-蓬多瓦兹大学集群。它已经为 2020 年计划中的扩张拨款两亿欧元,其中包括 3 项新设施。2 月 14 日,它在新闻稿中直接提议英国高校“在英国脱欧给英国高等教育机构及其欧洲合作伙伴之间的学术关系带来不确定性之时”加入该集群。英国高校有 5 个月的时间提交其初步设想。

该集群机构之一、巴黎 ESSEC 商学院的院长 Jean-Michel Blanquer 说,如果英国脱欧使现存纽带难以维系,地理上的临近将有助于法国和英国科学家更有效地合作。但英国脱欧可能让该国科学家不能申请欧洲研究项目,这是该提议的要点。

这一想法是,英国机构的海外校园可以在法国法律下注册,从而使其可以申请欧盟资金,尽管其应用可能仅限于在法国高校的雇员,而非那些回到英国的员工。“英国合作者能够在法国注册,将会使其更容易在英国脱欧后为我们的联合项目申请欧盟资金。”Blanquer 说。(晋楠)

## 韩国人均寿命将达 90 岁



健康和营养方面的进步正在提高韩国人的寿命。统计分析称,到 2030 年,该国女性寿命有望达到 91 岁。图片来源:Damir Sagolj

根据近日发表于《柳叶刀》的一篇文章,韩国将成为全球首个寿命预期超过 90 岁的国家。

英国伦敦帝国学院公共卫生研究人员 Majid Ezzati 带领的团队,利用来自世卫组织的数据和自己开发的 21 个统计模型,计算了到 2030 年 35 个发达国家的寿命预期将如何变化。

该团队发现,与最近数十年来的稳步提升相一致,这 35 个国家的寿命预期均会提高。

但到 2030 年,韩国女性的寿命将会最高,该团队计算认为,届时她们平均寿命预期超过 90 岁的几率有 60%。出生在该国的女性那一年的平均年龄有望达到 91 岁,男性平均年龄有望达到 84 岁,成为全球两性平均寿命最高的国家。

1985 年,韩国女性预期寿命排名第 29 位,该研究表明,韩国预期寿命的迅速提高可能是因为该国整体经济地位的提升和儿童营养的改善。韩国人的医疗保险相对平等,比西方国家的人血压更低,女性吸烟率也较低。

作者表示,长寿也会给卫生保健体系和养老系统带来压力,并延长退休年龄。

该研究出人意料的一个地方是美国的较差表现。作者表示,该国寿命预期已经落后于其他发达国家,预测认为到 2030 年该国在 35 个国家平均年龄可能会垫底。美国的寿命预期仅会增加两年,届时男性寿命预期将达到 80 岁(相当于捷克共和国),女性将达到 83 岁(类似于墨西哥)。

研究称,社会不平等的加深,缺乏普遍卫生保健以及儿童死亡率和谋杀率高发都是罪魁祸首。(冯维维)

# 人为什么大公无私

## 研究称内疚或起作用

我们为什么会与他人分享资源,即便看不到任何直接利益?利他主义研究大多数以当无私地给予时,我们所得到的温暖、模糊的感觉为中心。但根据 2 月 18 日在美国科学促进会年会上公布的一项新发现,一些人的利他主义可能是被一种不同的情绪驱动的内疚。

这一结果来自对一项名为“真实游戏”的著名心理实验的微调。其中,参与者与一名搭档结成一对。其中一人被给予一定数量的钱,另一人则得到更多的钱。(两人都知道对方得到多少钱。)然后,如果后者比前者钱多,他们将要选择把一些钱给他们的搭档。例如,如果皮特得到 10 美元,而保罗得到 40 美元,保罗将要决定把多少钱给皮特。

多年来,研究人员已经了解到大多数收到数倍金钱的人通常会把其中一半给搭档,尽管他们并没有这样做的义务。

“通常的解释是这样做的人是为了所谓的‘温暖的光辉’。”荷兰内梅亨大学认知神经影像中心神经学家 Alan Sanfey 说,“但我发现当人们把钱给出时,他们从来没有看起来特别高兴。”

这让他希望了解他们做出这一决定背后的更大因素是否是如果他们不给搭档均等的钱,他们自己是否会觉得内疚。“作为一名爱尔兰天主教徒,我非常内疚。”Sanfey 说。

为了验证这一点,他和研究人员调整了信任游戏,这样一来,皮特会被告知保罗将收到 4 倍于他的金钱,而在不知情的情况下,保罗实际上收到了相当于皮特 6 倍的钱。(皮特得到 10 美元,他认为保罗会得到 40 美元;但保罗实际



人们为什么会给予他人?

图片来源:Ed Yourdon/Wikimedia Commons

上得到了 60 美元。)保罗也知道他得到的钱比皮特认为的更多。

这使保罗处于道德窘境。像其他玩信任游戏的人一样,他希望给皮特均等的份额,但从皮

特的角度来看,那将仅有 20 美元。所以,他应当给真正均等的钱吗,还是皮特所期待的均等的钱?

如果对内疚感的担忧驱动人们做出利他主义的行为,Sanfey 推理说,那么简单地达到皮特

的希望就能缓和这一负疚感,而那些想要产生“温暖的光辉”的人则会不考虑皮特认为多少,直接给出一半。

Sanfey 和同事通过数十名大学生和各种倍数的钱开展了这项实验。他们发现,一些人的平等主义观念深入骨髓,总是会把得到的真正一半资金给搭档。而另一些人则会给予他们搭档所期待的一半。还有 Sanfey 称之为“道德机会主义者”的一个群体,他们的行为会随着得到的钱增加而自己保留更多的钱。

研究人员一边进行这种游戏,一边通过功能磁共振设备记录大脑活动,结果表明那些做出类似选择的人(无论是给出他们拥有的一半,还是给出他们搭档所期待的一半),其前额皮质表现出类似的大脑模式,这一区域据认为与决策相关联。Sanfey 将这些趋势称作“道德显型”,即可以准确预测面对复杂的意识场景时,利他主义的人怎么做。

了解个人和群体间的这些模式,可以搞清楚诸如为什么一些人在资本主义制度下会活得更滋润。他的实验室正在探索这些道德显型如何对经济不平等方面的实验模型做出反应。

这项研究引人深思,纽约城市大学数学学院名誉教授 Warren Page 说。他希望 Sanfey 在未来的研究中探索另一种不同的动机——损失规避如何在这些发现中发挥作用。“失去钱的痛苦比我们得到钱的痛苦更大。”如果游戏中利用更大额度的钱,他补充说,给出如此多钱可能遭遇的痛苦会打消最具利他主义精神的人的念头。

(晋楠编译)