

生物产业动态

2018年 第二期

(总第一百一十四期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
达沃斯经济论坛：精准医学的当下、局限、与未来.....	1
1.7 亿美元！诺华获得创新基因疗法开发许可.....	5
制药巨头亮出 Q4 成绩单：默克、强生、艾伯维、礼来.....	6
1 年卖 38 亿！默沙东递交 PD-1 抗体 KEYTRUDA 中国上市申请	8
国内动态.....	10
国内 HPV 疫苗企业盘点.....	10
刘昌孝院士：全球生物医药研发多点开花.....	12
中国已在基因治疗领域领先美国，下一个千亿市场正处爆发前夜.	16
干细胞、免疫细胞治疗再次明确列为国家部委重点支持产业.....	19
卫计委明确免疫细胞治疗将参考干细胞管理模式！大门即将重启！	21
.....	21
专题报告—国际基因编辑科技发展报告.....	23
国际基因编辑科技发展报告—2017 年度.....	23

国际动态

达沃斯经济论坛：精准医学的当下、局限、与未来

近日，世界经济论坛 2018 年年会在瑞士达沃斯落下帷幕。年会上，一场关于“精准医学”的专题讨论是诸多医药人关注的焦点。

说它是焦点，原因之一在于这场讨论星光璀璨的嘉宾阵容：美国 FDA 局长 Scott Gottlieb 博士、Illumina 执行总裁 Jay Flatley 先生、美国心脏协会 (American Heart Association) 首席执行官 Nancy Brown 女士、新加坡卫生部医疗转化办公室新任执行主任陈祝全博士、以及诺华 (Novartis) 的新任首席执行官 Vas Narasimhan 博士都是讨论的嘉宾，而主持人则是《波士顿环球报》的知名媒体人 Linda Pizzuti Henry 女士。

这场讨论之所以吸引人的第二个原因，则在于其话题。关于精准医学，我们已经有了无数的讨论。它目前究竟对医疗产生了怎样的影响？将来的发展道路上又会遭遇怎样的瓶颈和局限？这些问题极具话题性，而具有丰富经验的嘉宾们，则能进一步为这些问题提供自己的洞见。

精准医学的当下

从数据上看，精准医学已经取得了长足的发展：据统计，生物医药公司过去 5 年在精准医学上的研发投入实现了翻倍，这让目前处于研发中的靶向疗法比例达到了 42%。而在肿瘤药物里，靶向疗法的比例更是高达 73%。未来 5 年，我们预计将看到研发投入继续增长 33%，而精准疗法数量增长 69%。

诺华新任首席执行官 Vas Narasimhan 博士认为，三大趋势带来了精准疗法的迅猛发展。首先，随着计算能力的增长，我们能对包括基因组学、蛋白质组学、表型、生物标志物等多种数据进行处理；其次，我们将以上这些数据进行整合的能力也有所增长；第三，愈发强大的分析能力让我们能分析这些已经整合联系的数据库，深度挖掘和了解疾病背后的机理。

这让困扰行业的两大问题逐渐看到了解决的迹象。第一个问题是如何找到新的药物靶点？在临床试验中，通过对蛋白质组学数据的挖掘，我们已经能找到一些过去没能找到的新靶点；第二个问题是，如何找到对药物有高度响应的患者群

体？在癌症治疗里，通过对特定生物标志物的测定，我们已经可以找到最有可能从治疗中获益的患者。此外，通过基因测序的方法，我们也能找到可以从基因疗法的治疗中改善病情的患者群体。

在讨论中，许多嘉宾都同意这样一个观点：通过精准医学在各个方面上的进展，我们能找到合适的靶点，在临床试验中招募到合适的患者，从而推进临床试验的进行，让新药分子尽快上市，造福这些患者。

精准医学如何监管？

美国 FDA 局长 Scott Gottlieb 博士认为，精准医学可以分为两大类，一类能影响到疾病的根源，传统的靶向疗法及其药物组合就属于这一范畴。理想状况下，我们应能寻找到合适的患者群体，并在这些人群中彰显新药的效果。而为了寻找到这些患者，我们也同样需要配套的诊断技术。目前，医疗器械监管体系与最新的精准医学诊断技术之间，还有着一些距离。在这方面，监管政策需要做到与时俱进。

精准医学的第二大类，则能改变疾病的根源。CRISPR/Cas9 为代表的基因编辑技术就属于此类。这类疗法本身非常强大，也能在小型试验中让我们很快地看到积极的结果。但 Gottlieb 博士指出，此类精准医学面临的监管难题不是短期内是否能产生疗效，而是这种疗法长期是否具有持续性，以及在长期使用下是否会出现脱靶效应。Gottlieb 博士说，今年早些时候，FDA 将会出台一些指南，探讨如何监管这些最新技术。按设想，这些指南很有可能允许精准疗法基于早期数据获得加速批准，并对它进行长期而严格的后期随访调查。

患者多样性的局限

精准医学的基础是数据，而数据则来自于患者。新加坡卫生部的陈祝全博士从亚洲国家的角度，指出了在患者多样性上的局限。他说，一项 2016 年的报告表明，在 2500 多项 GWAS 研究中，只有 19% 的参与者不是欧洲裔。而在这 19% 中，绝大多数又是亚洲人。这表明在精准医学上，许多种族和群体的患者参与度很低，这会让我们“将一些生物标志物错误地与疾病联系起来”。我们开发的精准药物和疗法，可能只对部分人群有效。对于其他人群，它甚至可能算是“不精准的药物”。

美国心脏协会（American Heart Association）首席执行官 Nancy Brown

女士同意这一观点。她说，经过高度选择的患者群体，的确能产生出色的数据，也能找到对于他们来说具有极好效果的精准药物。但我们同样需要将这样的好疗效扩大到整个人群中。如果精准医学只能帮助部分人群，那么它的潜力就不算是实现。

在 Illumina 出任首席执行官多年，近年转为执行总裁的 Jay Flatley 先生补充说，在“我们应当知道的信息”里，“我们已经知道的信息”所占比例很低，许多人认为这比例还不到 10%。为了获取更多信息，我们唯有依靠大型的科学项目，依靠基于整个人群的基因组计划。Genomics England 就是很好的一个例子。此外，Flatley 先生也提到，光是进行这些项目，依旧是不够的。我们还需要共享这些项目的数据，这样才能让数据的威力呈指数上升，从根本上改善基因组信息的临床应用。

可是，要如何分享数据？

既然我们都同意数据的多样性对精准医学有利，有助于帮助医生理解不同药物的效果，那么为何我们没有尽我们所能，让数据自由分享呢？

陈祝全博士认为，这其中存在“信任”问题。精准医学时代，我们的诸多工具有着强大的能力，能协助我们获得临床数据、基因组数据、研究数据、甚至是针对个体的环境数据。换句话说，针对每一名患者，我们都能产生大量的数据。可是问题随之而来。患者当然会担心自己的隐私和数据的安全性，以及谁能访问这些数据，这是人之常情。如何解决患者的担忧，以及基因组数据可能带来的歧视？我们必须正视这些问题，这将是整个行业前进的方向。

Brown 女士认为“信任”是解决问题的关键之一，我们要建立起公众的信任感。毫无疑问，患者想要的就是健康满意的生活。从这个角度出发，患者或许愿意分享自己从可穿戴设备或是其他新的监测设备中获取的数据，而他们又能从集体的数据分享中受益，形成一个良性循环。目前，美国心脏协会正在尝试这样的工作。

Flatley 先生则从地域角度考虑了数据分享的问题。他说，目前许多数据都局限于各个地方，无法联通并产生学术价值。一些类似于区块链的新兴技术有望能消解人们对安全性的担心，让数据互联。但在这个设想成为现实前，首先我们需要制定一个全球化的标准。

临床研发与生物标志物

本场讨论中，Narasimhan 博士也探讨了目前火热的数字诊断与液体活检技术。这些技术能帮助患者尽早发现癌症吗？目前，我们还无法精准地确定所有的疾病相关生物标志物。在理想情况下，我们期望能从许多生物标志物中找到一个与疾病挂钩的，然后通过临床试验对它进行验证，并将相关新药推进至上市。

然而在液体活检中，在寻找肿瘤循环 DNA，诊断早期癌症上，我们遇到了一些困难。我们依旧能监控患者体内的生物标志物，但我们怎么知道我们追踪的是随着药物逐渐起效，应该减少的生物标志物？要知道，我们的身体一直处于一个稳态中，确立生物标志物背后的因果关系，并且基于这些信息来改善健康，生物标志物的信息才会有价值。

在癌症之外，一些生物标志物已经对医疗做出了积极影响。譬如在阿兹海默病领域，我们知道 APOE4 位点纯合的患者，罹患疾病的风险会变高，我们应当在早期对这些患者进行干预。同样，在哮喘儿童中，我们能找到一些生物标志物，让我们尽早对这些儿童进行治疗。目前看来，早期治疗能有效改善过敏体质的产生，让这些儿童出现严重哮喘的风险降低。这都是一些可喜的进步。

精准医学的未来

说到精准医学的未来，各位嘉宾都从自己的角度进行了展望。

Gottlieb 博士提到，随着精准医学的推广，我们有望降低新药开发的成本。在过去，要对疾病进行预防，或是预测药物的长期作用，并不是容易的事，成本也会很高。要做到这一点，我们往往需要大规模的长期随机试验，并设置安慰剂对照。在精准医学的帮助下，我们能更好设计临床试验，提前划分出对应人群，进行高效研发。

Flatley 先生说，基因组测序成本下降幅度远超摩尔定律的经典图表是他的最爱之一。在过去 10 年，测序成本出现了明显下降。而 Illumina 期待，测序成本会再下降一个数量级。这有望成为精准医学时代的有力工具。

陈祝全博士指出，目前我们的“无效治疗”比例还太高。一篇报告里说道，目前全球最畅销的 10 大药物里，每成功治疗 1 名患者，对应的就是 3-24 名患者没有出现疗效，这是一个令人震惊的事实，但同样是未来的机遇。使用精准医学工具，我们有望可以降低医疗保健的成本。

Brown 女士表示，合作将扮演重要的角色。目前，美国心脏协会正与科学家们一道合作，通过世界上计算力最为强大的计算机之一，利用人工智能等技术，对药物进行模拟，解决药物分子结合错误蛋白而带来的副作用问题。目前，这一项目仍处于概念验证阶段，但前景看好。

Narasimhan 博士同意合作的价值。在诺华，许多关于癌症的合作将数据整合到了一起，而人工智能在整理和管理数据上能带来很多帮助。对于图像处理，我们有很好的数据库用于训练，因此人工智能取得了很好的成绩。但在新药研发上，我们过去的数据库并不是那么理想。我们是否能像业界所期待的一样，通过人工智能加速新药研发，加速临床试验？我们没有答案，但我们需要让研发人员与人工智能紧密合作的环境。

结语

毫无疑问，精准医学在过去几年里取得了令人振奋的成就，但也在前进道路上面临了不少瓶颈。我们期待，通过对患者更为广泛的招募、通过获取和分享更多数据，通过对数据更多的整合和更为深入的挖掘，我们的新药研发体系能取得更多有价值的信息，最终转化为一款款新药，为患者带来福音。

1.7 亿美元！诺华获得创新基因疗法开发许可

一个月前，Spark Therapeutics 的创新基因疗法 Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) 获批上市。这也是首款在美国获批、靶向特定基因突变的“直接给药型”基因疗法。

今天，业内传来一条重磅新闻。诺华 (Novartis) 宣布，与 Spark 达成了合作协议，将在美国以外的地区共同开发和推广这款创新疗法。根据合作协议，诺华将支付给 Spark 公司 1.05 亿的前期付款，总金额有望达到 1.7 亿美元。

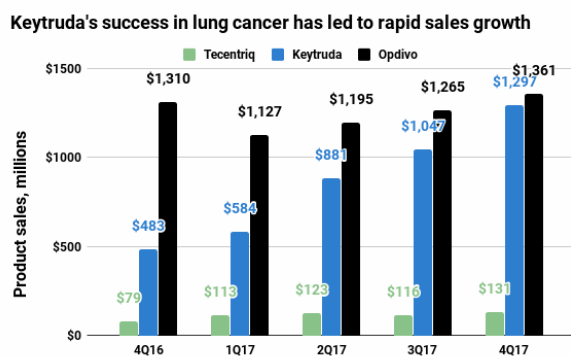
去年获批的 Luxturna 有望治疗一类叫做遗传性视网膜营养不良 (hereditary retinal dystrophies) 的遗传病。在人体内，超过 220 条基因里的突变，都可能会导致该疾病出现，并最终使患者出现进展性的视觉下降。其中，由 RPE65 基因等位突变引起的疾病在美国大约影响了 1000 到 2000 人。在人体内，RPE65 基因编码了对正常视力起重要作用的一种酶。因此，基因突变引起的 RPE65 酶水平下降或缺失会让患者的视力受损，最终导致失明。

由 Spark 带来的 Luxturna 利用腺相关病毒技术，能将健康的 RPE65 基因直接引入到视网膜细胞中，让它们产生正常的 RPE65 酶，恢复患者的视力。在有 41 名患者参与的临床试验中，接受治疗的患者在暗光下避开障碍的能力得到了显著提高。

“通过诺华大型的现有市场推广团队、眼科医学设施、以及对于遗传学相关药物的承诺，我们期待美国之外，更多确诊 RPE65 基因等位突变相关的遗传性视网膜营养不良患者能用上这款尚在研究中的疗法，” Spark Therapeutics 的首席商业官 Dan Faga 先生说道：“我们期望能通过本次合作，进一步开发我们的在研基因疗法管线，创造一个让生命不被遗传病所限的世界。”

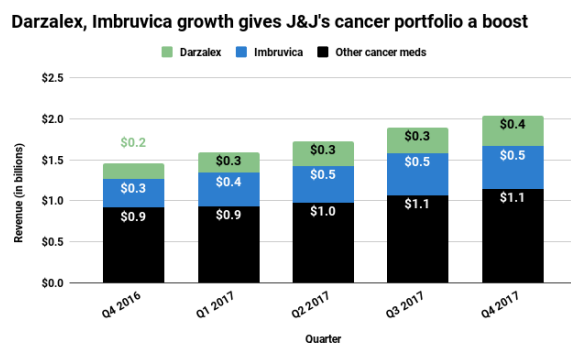
制药巨头亮出 Q4 成绩单：默克、强生、艾伯维、礼来……

默克



默克公司的 Keytruda (pembrolizumab) 和 Bristol-Myers Squibb Co. 的 Opdivo (nivolumab) 已经在很大程度上领跑癌症免疫治疗市场。在过去一年中，Keytruda 在一线肺癌方面的竞争优势刺激了销售额的快速增长，与 Opdivo 并驾齐驱。今年，罗氏 (Roche AG) 和阿斯利康 (AstraZeneca plc) 等竞争对手公布的数据可能会再次撼动这一领域。

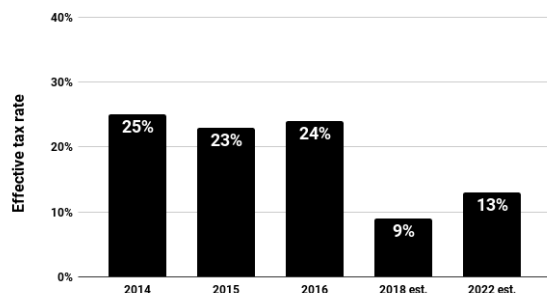
强生



强生公司的肿瘤组合 2017 年表现强劲，收入增长了 25%，这也使得强生药品总销售额突破 360 亿美元大关。而多发性骨髓瘤药物 Darzalex(daratumumab) 和血液癌症药物 Imbruvica (ibrutinib) 被证明对组合业务增长至关重要，去年多个季度公开收入分别增长了 100%和 50%左右。

艾伯维

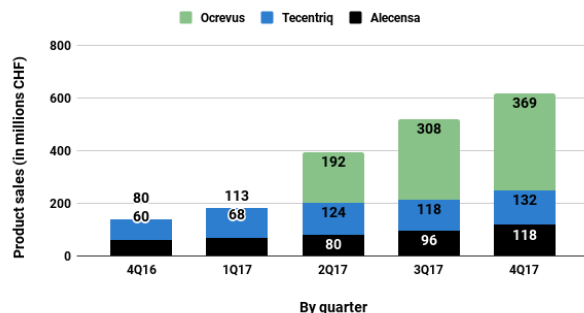
Changes to U.S. tax law will trim AbbVie's bill considerably



华尔街对 AbbVie 公司 2018 年的税收前景比较乐观，预计有效利率仅为 9%，不到近年来支付的一半。较低的税收将推动 AbbVie 更高的收入，同时推动潜在的交易。

罗氏

New drugs will be key for Roche amid biosimilar competition

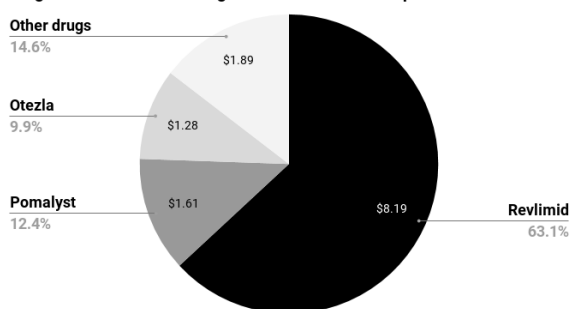


罗氏严重依赖其三大重磅药物：Rituxan（利妥昔单抗）、Herceptin（曲妥珠单抗）和 Avastin（贝伐单抗）。虽然药物的商业成功看起来还会持续一段时间，但生物仿制药的竞争战已经打响了。

罗氏准备从欧洲开始，然后扩展到美国。计划的关键是新药 Ocrevus (ocrelizumab)、Tecentriq (atezolizumab) 和 Perjeta (pertuzumab)。特别是多发性硬化症新药 Ocrevus，在推向市场的 12 个月里已经成为重磅炸弹。

新基

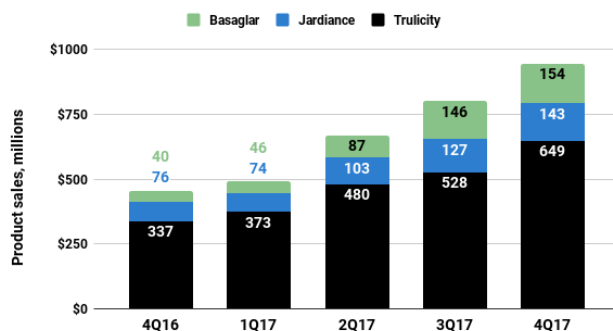
Celgene relies on a few drugs for the bulk of its net product revenue



由于超过一半的生物技术的收入都来自于 Revlimid（来那度胺），因此 Celgene 投资者推动了创新。于是，口服药 Otezla 2014 年获得 FDA 的批准，但 Celgene 正指望新的 CAR-T 疗法和骨髓纤维化治疗来促进新的增长。

礼来

Growth from new diabetes drugs a bright spot



尽管礼来在神经科学和肿瘤学领域有所投资，但它仍是最著名的糖尿病制药商。美国的定价压力抑制了公司胰岛素组合的增长，并严重影响了竞争对手赛诺菲和诺和诺德。

礼来的表现稍微好一些，并希望新的药物 Trulicity（dulaglutide），能够帮助抵消 Humalog（赖脯胰岛素）的萎靡不振。Trulicity 是每周一次给药的胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂。

1 年卖 38 亿！默沙东递交 PD-1 抗体 Keytruda 中国上市申请

默沙东目前在国内共登记开展了 8 项 Pembrolizumab 相关的临床试验，涉及肺癌、黑色素瘤、胃癌、食管癌、肝细胞癌等 5 大肿瘤类型。已完成的研究是在非小细胞肺癌患者中开展的安全性、药动学和有效性研究（实际入组 44 人）。另外两项完成患者招募的研究分别是一线治疗 PD-L1 阳性晚期 NSCLC（入组 350

人) 和二线治疗晚期黑色素瘤 (入组 80 人)。

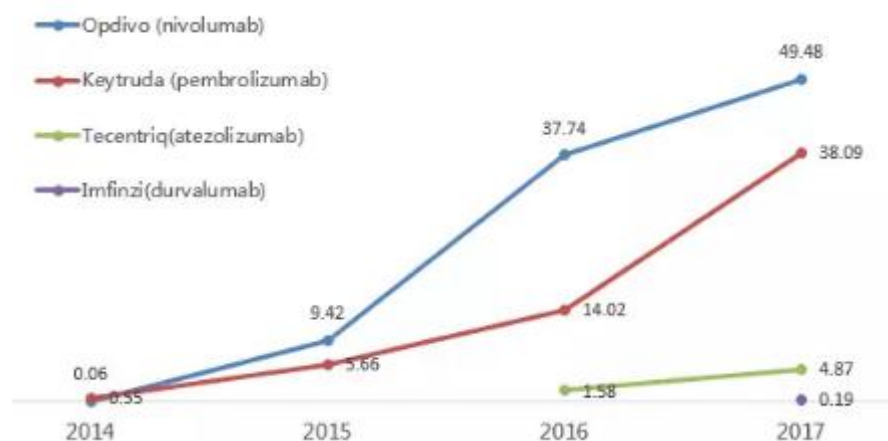
Pembrolizumab 在国内登记开展的临床试验

登记号	试验状态	适应症	试验通俗题目
CTR20170044	进行中 招募中	转移性鳞状非小细胞肺癌的治疗	化疗联合或不联合pembrolizumab在转移性鳞状非小细胞肺癌一线治疗
CTR20160896	进行中 招募中	晚期肝癌	Pembrolizumab作为二线治疗用于晚期肝癌患者的有效性和安全性研究
CTR20160588	进行中 招募中	晚期食管癌的二线治疗	一项比较Pembrolizumab与化疗二线治疗晚期食管癌的III期研究
CTR20160587	进行中 招募中	胃癌	Pembrolizumab (MK-3475) 对比紫杉醇二线治疗亚洲晚期胃癌受试者
CTR20160320	进行中 招募完成	一线治疗后发生疾病进展的局部晚期或转移性黑色素瘤受试者的治疗	一项Pembrolizumab在中国晚期黑色素瘤受试者中的Ib期研究
CTR20160205	进行中 招募中	含铂药物全身治疗后出现疾病进展且肿瘤PD-L1表达呈阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC) 受试者	Pembrolizumab 对比多西他赛作为非小细胞肺癌的二线治疗
CTR20160103	已完成	非小细胞肺癌	Pembrolizumab在中国非小细胞肺癌安全性、药代动力学和有效性研究
CTR20160097	进行中 招募完成	PD-L1阳性、初治的晚期或转移性非小细胞肺癌	在PD-L1阳性的晚期或转移性NSCLC初治患者中比较Pembrolizumab与SOC的OS研究

来源：国家临床试验登记与信息公示平台

据知情人透露，默沙东此次提交上市申请的适应症是黑色素瘤，这也是 Keytruda 在美国率先上市的适应症。Keytruda 目前优势最大的适应症是肺癌，不仅联合化疗作为一线疗法可以不考虑患者 PD-L1 表达水平，而且率先在临床试验中做出了 OS 优势。2017 年默沙东 Keytruda 的全球销售额是 38.09 亿美元，距离百时美施贵宝 Opdivo 的差距已经缩小到 11 亿美元。

PD-1/PD-L1 药物全球销售额 (亿美元)



注：Tecentriq 销售额单位为瑞士法郎

Keytruda 的强势表现还在于 2017 年 5 月被 FDA 批准用于治疗携带高度微卫星不稳定性 (MSI-H) 或者错配修复缺陷 (dMMR) 的实体瘤患者，成为首款不是

基于肿瘤发病位置而是基于肿瘤标记物的癌症治疗方法，在癌症史上具有划时代的意义，同时适用人群也显著扩大。

2017年11月1日，BMS提交Opdivo在中国的上市申请（JXSS1700015）用于二线治疗NSCLC，2017年12月13日，信达生物提交的信迪单抗注射液的上市申请（CXSS1700038）用于治疗霍奇金淋巴瘤。Keytruda是第2款在国内提交上市申请的进口PD-1/PD-L1药物。

不过在2月8日，CDE刚刚发布《抗PD-1/PD-L1单抗品种申报上市的资料数据基本要求》，允许企业基于以ORR（客观缓解率）为主要终点的单臂临床试验的结果向CDE提出有条件上市申请；允许企业以滚动申请的形式，分阶段提交临床数据；企业在提交上市申请前，须先提出pre-NDA会议申请。业内人士对此解读为“国产PD-1的竞跑将在新的游戏规则下重新启动，1个多月前成功提交首个国产PD-1上市申请的信达生物或将重返起跑线，再次参加新一轮申报竞赛”。

国内动态

国内 HPV 疫苗企业盘点

上海生物制品研究所有限责任公司

上海生物制品研究所创建于1949年，是一所集生物制品研究开发与生产、经营为一体的为人类健康与国民身体素质提高服务的国有大型企业。是国家生物化学和分子生物学、病原生物学专业硕士学位授予单位。

目前公司设有分子生物和单克隆技术、基因工程蛋白质组学、细菌多糖、分子病毒、血浆蛋白及其制剂等九个研究室和一个实验室管理中心，海内外各类领军人物带领上千人科技人员和科研团队致力于新产品的研究开发。曾先后完成几十项国家级科研任务。获得科研成果100余项，其中30余项获国家科委、卫生部或上海市科技进步奖。

北京生物制品研究所

北京生物制品研究所创立于1919年，是我国历史上第一个国家卫生防疫和血清疫苗研究与生产的专门机构，先后研制生产了中国最早的牛痘、霍乱、伤寒、

狂犬病疫苗及白喉抗毒素等 15 种制品；分离出中国第一株青霉素菌种，实现了中国生物制品零的突破。

2016 年 8 月 23 日，四价重组 HPV 疫苗 I 期临床试验启动会在北京市朝阳区疾病预防控制中心召开，进行本次临床试验的四价重组 HPV 疫苗由国药中生研究院（北京公司）和成都公司联合申报，共同完成疫苗的临床研究和产业化工作。

武汉博沃生物科技有限公司

武汉博沃生物科技有限公司成立于 2012 年，是一家专业从事高端人用疫苗研发、制造与市场销售的“国家级高新技术企业”，获得“湖北省新型疫苗与重组蛋白工程实验室”、“湖北省企业技术中心”、“湖北省生物安全实验室”、“武汉市瞪羚企业”等资质或荣誉，是发展中国家疫苗企业联盟（DCVMN）的成员。公司致力于人用多价轮状病毒疫苗、新型肺炎球菌结合疫苗等重量级产品的开发与产业化，力争为中国和全球提供安全有效的优质疫苗产品。

上海泽润生物科技有限公司

上海泽润生物科技有限公司成立于 2003 年，位于上海市浦东新区张江高科技园区内，是专注于新型重组人用疫苗产品的研发和产业化，承担国家重大新药创制项目单位和国家高新技术企业。泽润生物于 2012 年底，顺利完成与深圳创业板上市公司云南沃森生物技术股份有限公司的整合，成为其控股子公司。

泽润生物的研发项目不断获得国家和地方政府专项资金的支持，包括多项十一五、十二五国家重大新药创制专项课题和上海市科研专项的资助。同时，泽润生物非常注重对于知识产权的保护，对在研项目的核心技术进行专利保护，至今在申请中和已获授权的国内外发明专利达数十个之多。

利用新型重组疫苗研发平台，泽润生物正在研发一系列新型重组疫苗产品，包括已经进入临床 III 期的二价人乳头状瘤病毒（HPV）疫苗、已申报临床的九价人乳头瘤病毒（HPV）疫苗以及其他多个市场前景良好的、处于临床前研究阶段的重组疫苗品种；

成都生物制品研究所

成都生物制品研究所是中国最大的生物制品研究、生产基地之一，隶属于国务院国资委管理的国有重要骨干企业——中国生物技术集团公司。自 1958 年建所以来，作为我国西南六省、市、自治区计划免疫协作中心，国药成都长期致力

于医学微生物学、免疫学、细胞工程学和基因工程学的研究，生产与经营各类预防制品、血液制品、诊断制品、基因工程产品等生物制品，公司连续多年被评为四川省国资委创先争优先进基层党组织、四川省医药制造业最佳效益 20 强、成都企业 100 强，先后获四川省质量管理先进企业、诚信守法先进企业等称号。作为 2017 年四川省医药产业在建的 9 个重点项目之一，2017 年 8 月成都生物制品研究有限责任公司“重组人乳头瘤病毒（HPV）疫苗”产业化项目开工。

厦门万泰沧海生物技术有限公司

厦门万泰沧海生物技术有限公司（INNOVAX），是养生堂旗下北京万泰生物药业股份有限公司的全资子公司，致力于为人类预防疾病提供高品质并可负担的创新疫苗。作为国内一家新成立的生物科技公司，专注于疫苗、诊断试剂和医学仪器的研发、生产和销售。公司自 2005 年创立以来，已成功上市世界上第一支用于预防戊型肝炎的疫苗（益可宁®）。

2017 年 6 月 30 日，美国帕斯适宜卫生科技组织与厦门万泰沧海生物技术有限公司正式签订关于 HPV 双价疫苗全球市场准入的合作协议，帕斯将对厦门万泰提供技术支持，推动其 HPV 双价疫苗获得世界卫生组织（WHO）预认证的进程，支持厦门万泰实现向发展中国家供应疫苗的初衷。

刘昌孝院士：全球生物医药研发多点开花

刘昌孝，中国工程院院士，天津药物研究院研究员，从事新药研发和新药评价研究 53 年。是我国药物代谢研究的学科带头人和开拓者之一，创建了我国第一药代动力学实验室，出版了国内第一本药物代谢动力学专著。在中药研究中提出中药转化研究、中药代谢组学、复方中药代谢标志物、中药质量标志物和网络毒理学等新概念。从研以来获得科技奖成果奖励 50 多项/次。发表研究论文 400 多篇，中英文学术专著 20 本。

从技术创新、研发管线到临床审批、上市销售，2017 年可谓是全球新药研发多点开花之年，也为新药市场给出了更高的期望值。

2017 年，美国食品药品监督管理局（FDA）共批准 46 个新药，其中 35 个为全球首次获批；欧盟批准了 51 个新药，其中 4 个为全球首次获批；日本也批准了 23 个新药，其中 3 个为全球首次获批。全球欧美日一共获准 120 个新药。

2018 年有望上市的新药将超过 40~50 个，其中包括处在审评阶段的新药及计划在今年上半年提交上市申请的新药。根据美国药品评价和研究中心（CDER）2017 年 12 月发布的“新药审评报告”分析，处在审评阶段的新药将为率先在欧盟、日本、中国等提交上市申请奠定基础。

2017 全球医药研发丰收年

2017 年，美国 FDA 批准的 46 个新药中，小分子药物 34 个、生物大分子药物 12 个，总数创下 20 年来最高纪录，这也是继 2016 年 22 个低谷数之后的强势反弹。

美国获批新药以抗肿瘤和罕见病药物为主，其中有 18 个新药获得孤儿药资格，占批准新药的 39%。欧盟批准 19 个罕见病治疗新药，占批准新药的 38%，其一为患者人数少（如欧盟定为属于万分之五的疾病），其二为危及生命和健康的严重疾病，如果美国确定药品有潜力对医疗保健作出实质性推动，药品将获得优先审评。在治疗领域方面，2017 年抗肿瘤药占多数，占比约 26%。此外，抗感染药物也获得较大进展，其中抗菌药物 4 个，抗病毒药物 3 个。青光眼、丙肝、银屑病、糖尿病等治疗领域也获得突破。

2017 年获批新药中有 20 个被认定为优先审评，占获批新药的 43.5%。美国还应用多种监管方法加快新药研发和审批，包括快速通道、突破性治疗认定等。加快审评和罕见病新药批准比例大也与去年上市新药丰收有关。从临床安全有效角度来看，发达国家对加快审评审批也有不同声音，如美国医学会志（JAMA）2016 年发表专家评论，认为 2009~2014 年上市的 83 个抗癌药物基本不靠谱。2017 年发表文章统计的 222 个上市新药有三分之二存在安全隐患，其中 71 个有安全问题，61 个需要用黑框警示其安全性。因此新药使用者（医生和患者）必须高度重视安全性、可用性和可及性。

2017 年第一个获 FDA 审批的是 Synergy Pharmaceuticals 公司的新药 Trulance，用于治疗慢性特发性便秘。另有四款治疗中枢神经系统疾病新药，分别为治疗多发性硬化症的 Ocrevus、治疗“渐冻人症”的 Radicava、控制帕金森病的 Xadago 以及改善亨廷顿病症状的 Austedo。FDA 批准的新药中，各企业上市的 35 个新药都是全球首批。如 2017 年 12 月 11 日，FDA 批准了 Medimetrix 制药公司的 Ozenoxacin 上市，该药是一种新型抗生素，用于治疗两个月以上的脓疱疮

患儿。

新药研发创里程碑式纪录

2017 年全球新药研发称得上为创里程碑式纪录的一年，有 3 个里程碑事件值得铭记。

其一，2017 年 5 月 23 日，FDA 批准默沙东 Keytruda 用于携带高度不稳定性或者错配修复缺陷实体瘤患者的治疗，意味着 Keytruda 成为首款不是基于肿瘤发病位置，而是基于肿瘤标记物的癌症治疗方法，在癌症史上具有划时代的意义。

其二，2017 年 8 月 30 日，FDA 批准诺华的 Kymriah 上市，用于治疗 25 岁以下青少年难治或复发急性淋巴白血病。Kymriah 由此成为全球第一款上市的 CAR-T 疗法。Kymriah 是一种基因修饰的自体 T 细胞免疫治疗，是使用患者自己的 T 细胞产生的定制化治疗，其安全性和有效性在临床试验中已得到证实。但是，Kymriah 仅对治疗三个月内的缓解率有较高疗效，治疗仍具有潜在的严重副作用，可能会产生细胞因子释放综合征（CRS）的风险警告，甚至可能因 CRS 和神经系统事件危及生命，其他严重副作用还包括严重感染、低血压、急性肾损伤、发热和缺氧，也会破坏产生抗体的正常 B 细胞，存在长时间感染增加的风险。

其三，2017 年 12 月 19 日，FDA 批准 Spark Therapeutics 的基因疗法 Luxturna 上市，用于治疗遗传性视网膜病变。Luxturna 直接在患者体内矫正基因，属于真正意义上的基因疗法，标志着基因治疗时代的正式来临。从 Luxturna 的安全性和有效性证据来看，一次注射 Luxturna 后，试验组患者在暗光下避开障碍的能力得到了显著提高。但最常见的不良反应如结膜充血、白内障、高眼压、视网膜撕裂也不可忽视。

我国新药审批新政促使新药批件激增

2017 年是中国“新药元年”，新药临床和上市的审批政策频出，中国食药监总局（CFDA）进入史上快速跑道，大批新药批准进入临床试验。2017 年批准临床试验在研新药 9 个品种，数量也是近年峰值。中国医药工业信息中心的数据显示，截至 2017 年底，药品审评中心（CDE）承办企业申请临床的 1 类化药数量达 199 个，较 2016 年增长 42%。2017 年获批上市的药物品种达 48 个。根据目前能够确认的药品治疗领域的品种，抗肿瘤药数量高居榜首，抗感染药物和神经系统用药分列第二、三位。

我国自主创新品种明显不足。从新药申报情况看，国内创新药正处于发展的初期，获批上市品种还相对较少。国产化学新药在 2017 年获批生产的受理号数量为 16 个，9 家企业申请，覆盖了 5 种药物活性成分。目前，每年新申报的国产新药 IND 数量已经达到 300 个以上，这些申报的品种预计将于 3~5 年以后逐步获批上市。在生物药品上，2017 年仅一个国产品种批准上市，即军事医学科学院生物工程研究所和天津康希诺生物股份公司联合研发的重组埃博拉病毒病疫苗产品，已于 2017 年 10 月获我国 CFDA 批准上市。

加快新产品的上市速度，才能更好地满足我国患者的临床需求。从最近爆发的“医保亏空”舆论风暴来看，创新药未来的市场前景也许并不乐观，医改希望在满足临床需要和医保基金统筹之间找到平衡点。未来 5 到 10 年，大批疗效相似的创新药上市后，将极有可能面临价格厮杀的局面，如继续沿用当今的药品招标办法，新药与仿制药面临的招标困境如出一辙。

随着“优先审评”制度在国内正式落地，使“吸收外来”的速度加快，进口药物开始扎堆进入中国市场。据不完全统计，2017 年已经有 20 家左右的外企新药获批在国内上市，包括拜耳、诺华、赛诺菲、强生、阿斯利康等跨国公司的产品，治疗领域包括丙肝、糖尿病、帕金森病、艾滋病、高血压、抑郁症等。在这些新药中，肿瘤药物约为 35%、丙肝药物约为 20%、糖尿病药物约为 10%。其中，丙肝药物除了百时美施贵宝（中国）投资有限公司的两个新药获批，申报上市的吉立亚索磷布韦片也进入了 CDE“纳入优先审评品种名单”之中，由此，已在欧美证实疗效显著的丙肝新药之战正在上演。

国产药物走出国门成绩喜人

2017 年，国内共有 5 个单克隆抗体药物申报美国临床试验成功。至此，成功申报美国临床试验的国内单克隆抗体药物达到 9 个。在生物类似药研发，基本集中于阿达木单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、利妥昔单抗等重磅品种。生物类似药研发的成本降低，继而药物价格降低，使患者的药物可及性得以提高。还有国内 6 家企业的中药产品正在美国的临床试验之中。

国内企业恒瑞医药、正大天晴、和黄医药三家企业的创新药小分子替尼类靶向药物，虽然作用机理和适应症不尽相同，但都属 Me-too 类新药。丽珠集团发布公告称，公司的注射用艾普拉唑钠申报生产的注册申请，以及艾普拉唑钠原料

申报生产的注册申请状态均变更为“审批完毕—待制证”，意味重磅品种近期有望获批。

截至目前，华海药业已有 17 个自主研发的处方药在美国上市，有 20 多个 A NDA 仿制药得到 FDA 批准，30 个产品在等待 FDA 批准，成为中国第一家大规模制剂出口美国的制药企业。齐鲁制药的原料药也实现了制剂出口国外，相继实现了 8 个产品的对美出口，涵盖抗肿瘤、抗感染等领域，数量和金额均呈现井喷式增长。制剂出口转型发展也使恒瑞、石药欧意、绿叶制药、华安制药、新华制药、深圳致君、深圳立健等在欧美高端市场表现突出并卓有成效。

中国已在基因治疗领域领先美国，下一个千亿市场正处爆发前夜

2012 年，来自美国和奥地利的科学家共同改进了 CRISPR-Cas9 系统，并在其发表的研究论文中预示：CRISPR 可作为一种高效而特异的 RNA 介导的基因编辑工具。2013 年，张锋等人利用 CRISPR 进行哺乳动物细胞的基因编辑，开启了 CRISPR 作为可编程的基因编辑工具的新纪元。

作为 CRISPR 技术的领先者，美国尚未批准将其应用于人体试验，不过中国对此的监管限制却较少，也因此成为了第一个将 CRISPR 用于人体试验的国家。

2016 年 7 月，四川大学华西医院肿瘤学教授卢铀团队宣布将开展“全球第一例”CRISPR - Cas9 基因编辑人体临床试验，同年 10 月 28 日，首名癌症患者接受了经 CRISPR 技术改造的 T 细胞治疗 5；又有报道称，早在 2015 年，位于安徽合肥的解放军第 105 医院就已经开始了 CRISPR 人体试验。

2017 年 3 月，杭州市肿瘤医院院长吴式琇也开始尝试利用基因编辑技术治疗癌症患者。1 月 21 日，美国《华尔街日报》(WallStreet Journal) 发表长文，评论了中国率先开始基因编辑人体试验之举，其中对吴式琇的试验进行了报道。

据了解，吴式琇的团队抽取食管癌患者的血液标本，通过高铁将其运送到安徽柯顿生物科技有限公司实验室，运用 CRISPR 技术将血液里的免疫细胞中影响肿瘤杀伤作用的基因删除，再将其回输入患者体内，希望被修饰过免疫细胞能够杀死肿瘤细胞，从而达到治疗目的。

此次试验由杭州市肿瘤医院的伦理委员会 (Ethics Committee) 审核通过，

其成员由医院任命，包括该院几名医生、一名律师和一名患者。委员会只用一下午就批准了试验，而因为我国卫计委已授权各医院伦理委员会对临床试验进行审核并评估风险，吴式琇无需再通过卫计委相关部门的审核。

相比之下，美国计划开展基因编辑人体试验的时间其实并不算晚，但审核流程却更为严格。研究人员必须首先获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，才能进行人体试验。

为获得所在医院人体试验评估委员会和 FDA 批准，美国首个基因编辑人体试验的主要负责人、宾夕法尼亚大学 CRISPR 研究团队首席科学家 Carl June，在 2016 年首先尝试获得美国国立卫生研究院（NIH）顾问委员会的评估。委员会对其提出了一系列要求，例如将实验描述为“基因转移（gene transfer）”而非“基因治疗（gene therapy）”，确保患者知晓这只是一项试验而非治疗，进行各种测试观察 CRISPR 的脱靶现象等。虽然最终得到了 NIH 的批准，June 的团队又花了一年时间与 FDA 讨论，向其提供信息并答疑解惑。

据悉，目前他们正在等待 FDA 的最终审批，预计最早于本月获批。然而这并不是结束，即使试验开始，宾大仍将面临比吴式琇更多更严格的标准。

在受试者知情同意方面，宾大研究人员必须使用由 FDA 和医院评估委员会审核通过的知情同意书，而吴式琇的同意书只简略提到了基因工程，也并未向患者详细说明其使用的只是试验性工具。柯顿生物科技的相关人员称，中国患者也会签署同意书，但基本上是听医生的。

对于试验过程中出现的死亡等严重不良事件，FDA 发言人表示，无论死亡是否与试验相关，试验开展方都必须上报 FDA，而我国卫计委则要求研究人员向医院伦理委员会报告不良事件。目前，吴式琇的试验已有例死亡病例，而他表示，患者死亡由其所患疾病所致，与试验本身无关，因此无需上报。

此外，新药 I 期临床试验的主要目的之一是初步评估药物的人体安全性。June 称，宾大将先在一位患者身上测试 CRISPR，等待一个月确保未发生不良反应后再在另两位患者身上测试。吴式琇则认为，挽救患者生命是最重要的，目前他已编辑了 10 余位癌症患者的基因，未来计划在更多患者身上进行测试。

目前，美国国家医学图书馆数据库已经记录了中国的 9 次试验，而实际数字可能不止如此。

中国正力争使国内产业走上国际舞台，基因编辑更是被列入 2016 年制定的国家五年计划中。June 也表示，在将 CRISPR 等西方国家开创的医疗技术加以应用方面，中国可能超过美国，美国将来可能失去在生物医药领域的领先地位；“中美之间关于 CRISPR 的对垒，也许会触发 20 世纪 50 年代时美苏航天技术竞赛那样的生物竞赛，而这次将会是 2.0 版本。”

对此，《华尔街日报》评论道，虽然各国对于人体试验的政策可能存在差异，但中国敢为人先的尝试着实让西方科学家对这一全新工具的安全性感到担忧，他们并不认为美国应该放松对这方面的监管。芝加哥大学神学院（University of Chicago Divinity School）院长、生物伦理学家 Laurie Zoloth 接受采访时也说道，希望各国制定统一标准，共享试验结果和伦理准则。

在基因编辑这一尚未成熟的领域中，目前还较难在快速推进与保证安全性之间找到理想的平衡点。近日，斯坦福大学 Matthew H. Porteus 教授团队发现，在大部分人体内原本就存在针对 Cas9 蛋白的体液免疫和细胞免疫，CRISPR-Cas9 技术在人体中应用有可能引发严重的免疫反应。

吴式琇同意 CRISPR 技术是一把双刃剑，但他同时说道，当别人更多关注潜在风险时，他们看到的是潜在疗效。生死一线的晚期癌症患者无法让他将时间过多用在各种测试上，“如果不尝试一下，就永远无法知道结果。”

在解放军 105 医院和此次杭州市肿瘤医院的试验中，相关人员均表示部分患者的病情有所缓解，但截止到目前为止，我国各项基因编辑人体试验尚未公布其结果。

中美均投重金，全球 6 家公司上市，下一个千亿市场正处爆发前夜

2018 年 1 月，美国宣布将在未来 6 年出资 1.9 亿美元，支持体细胞基因编辑研究，以开发安全有效的基因编辑工具，治疗更多人类疾病。美国不惜重金发展基因编辑技术，显然对该技术十分看好。

近两年，中国在精准医疗领域政策发布也非常密集，对基因编辑等技术给予大量支持。比如将精准医疗上升为国家战略，计划在 2030 年投入 600 亿元。2017 年 4 月印发《“十三五”生物技术创新专项规划》，点明发展“新一代基因操作技术”。

具体要发展精确或定量化的新型基因操作技术，真核生物细胞的基因(组)

编辑技术,在工业生产和环境保护等方面具有重要应用价值的新型微生物基因重组技术,促进多种基因(组)编辑手段的融合,重视基因操作的效率和通量,提高易操作性,降低脱靶性,扩大应用范围。

据中商产业研究院最新报告,2016至2020年全球精准医疗市场规模将以每年15%的速率增长。预计2020年全球精准医疗市场规模将破千亿,达到1050亿美元,“基因剪刀”将是撬动千亿级大市场的一把钥匙。

全球发展如火如荼

贝壳社梳理了国外基因编辑相关企业(如下表),从表中能看出17家公司中有6家已经上市,且大多总部设在美国,可见美国在基因编辑技术领域仍走在前列。各家所采用的技术也几乎涵盖了三代编辑技术,但仍以CRISPR为主,另外腺病毒或腺相关病毒技术也较为普遍,其次CAR-T联合CRISPR技术的出现,表明联合治疗法将成为一种新趋势。最后,河北科技大学的韩春雨副教授声称发现一种不同于CRISPR的新核酸酶Argonaute,虽然引发全球关注,也吸引丹麦诺维信谋求合作,但该发现至今未被认可,甚至疑为学术造假。

中国成美国强劲对手

虽然美国基因编辑水平位于世界前列,但中国在该领域的技术同样世界领先,美媒甚至称“中国基因编辑技术发展令美国望尘莫及”。2018年1月23日媒体报道,杭州肿瘤医院院长兼肿瘤医生吴式琇从去年3月起,就尝试用CRISPR-Cas9技术治疗食道癌患者。

中国作为全球第一个将CRISPR用于人体试验的国家,迄今至少有86名中国患者接受了基因编辑治疗。而美国之所以丧失领先优势的主要原因是美国监管更严,需要通过种种风险评估与安全检查,在尽可能保证患者安全的前提下,才能实施基因编辑治疗。毫无疑问,中国将成为美国基因编辑技术的强劲对手。

不完全统计,中国涉及基因编辑的企业有21家,大多数以技术支持和服务外包为主,客户来源医疗机构、企业、科研院所与高校等,可见基因编辑技术本身在国内发展较为成熟,接受度较高。

干细胞、免疫细胞治疗再次明确列为国家部委重点支持产业

国务院有关部门单位知识产权工作管理机构,各省、自治区、直辖市、新疆

生产建设兵团知识产权局，国家知识产权局机关各部门、专利局各部门、局各直属单位：

为全面贯彻党的十九大精神，深入实施国家创新驱动发展战略，落实《国务院关于新形势下加快知识产权强国建设的若干意见》《中国制造 2025》等重大战略部署，充分发挥知识产权的支撑保障作用，推动产业转型升级和创新发展，制定《知识产权重点支持产业目录（2018 年本）》，现予印发。请统筹协调配置知识产权资源，精准聚焦，支持重点产业发展。

特此通知。

知识产权重点支持产业目录（2018 年本）

编制说明

为全面贯彻落实党的十九大精神，深入实施创新驱动发展战略，认真落实《国务院关于新形势下加快知识产权强国建设的若干意见》决策部署，推动产业提升知识产权附加值，国家知识产权局在广泛征求部门、地方、相关研究机构、行业协会和专家学者意见建议的基础上，起草了《知识产权重点支持产业目录（2018 年本）》（以下简称《目录》）。

《目录》中的产业主要是根据《国家创新驱动发展战略纲要》《国家信息化发展战略纲要》《“十三五”国家科技创新发展规划》《中国制造 2025》《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》《“十三五”旅游业发展规划》《“健康中国 2030”规划纲要》等党中央、国务院文件明确的重点发展方向确定。

《目录》确定了 10 个重点产业，细化为 62 项细分领域，明确了国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业，有利于各部门、地区找准知识产权支撑产业发展中的发力点、高效配置知识产权资源、协同推进产业转型升级和创新发展。

9 健康产业

9.1 重大新药创制

9.1.1 生物药、化学药新品种

9.1.2 重大疫苗、抗体药物

9.1.3 长效、缓控释、靶向等新型制剂

9.1.4 新型辅料包材和制药设备

9.1.5 手性合成、酶催化、结晶控制等化学药制备技术

- 9.1.6 大规模细胞培养及纯化、抗体偶联、无血清无蛋白培养基培养等生物技术
- 9.2 重要疾病防控与精准医学
 - 9.2.1 新一代基因测序
 - 9.2.2 免疫治疗、基因治疗、细胞治疗
 - 9.2.3 组学研究与大数据融合分析
 - 9.2.4 干细胞与再生医学
 - 9.2.5 人体微生物组解析及调控
- 9.3 高端医疗器械
 - 9.3.1 数字诊疗装备
 - 9.3.2 体外诊断产品
 - 9.3.3 康复辅助器具
 - 9.3.4 组织工程产品
 - 9.3.5 新一代植介入医疗器械
 - 9.3.6 人工器官
- 9.4 中医药现代化
 - 9.4.1 现代中药提取纯化技术
 - 9.4.2 粘膜给药等制剂技术
- 9.5 智慧医疗
 - 9.5.1 无创检测
 - 9.5.2 穿戴式监测
 - 9.5.3 生物传感
 - 9.5.4 健康物联网
 - 9.5.5 虚拟人技术

卫计委明确免疫细胞治疗将参考干细胞管理模式！大门即将重启！

摘要：国家卫计委官网近日登出“关于政协十二届全国委员会第五次会议第0543号（医疗体育类056号）提案答复的函”对于委员提出的“关于制定免疫细胞行业政策并有序放开该项目的提案”进行了答复。答复中明确提出：鉴于免疫细胞治疗管理的特殊性和复杂性，我委正在研究制定相关体细胞治疗技术临

床研究管理办法，参考干细胞管理模式，会同食品药品监管总局完善体细胞治疗临床研究的组织形式、工作机制、结果论证、成果转化等制度设计。加大技术支撑力度，会同食品药品监管总局研究制定体细胞制剂制备、临床研究和临床应用管理相关的质量标准和管理规范，为做好体细胞治疗管理工作提供技术支撑，研究解决临床研究向应用转化的衔接机制问题。

关于政协十二届全国委员会第五次会议第 0543 号（医疗体育类 056 号）提案答复的函

委员：

您提出的关于制定免疫细胞行业政策并有序放开该项目的提案收悉，现答复如下：

细胞治疗技术是近年来国际医学前沿重点发展领域，它给一些人类疑难疾病的治疗提供了新的希望。在我国，细胞治疗领域的研究尤其活跃，但在迅速发展的同时也存在临床研究不规范、未经批准擅自开展、存在安全风险等问题。

一、 管理政策沿革

2003 年，原国家食品药品监督管理局下发《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》，并开始受理各单位关于人体细胞治疗产品的研究和注册申请。

2009 年，按照《医疗技术临床应用管理办法》，我委将部分免疫细胞治疗作为第三类医疗技术进行准入管理，但由于申报的医疗机构缺乏科学规范的临床研究结论和循证依据支持，并未批准任何医疗机构开展该技术的临床应用。2015 年 6 月，我委下发了《关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》（国卫发〔2015〕71 号），取消第三类医疗技术临床应用准入审批，并明确涉及使用药品、医疗器械或具有相似属性的相关产品、制剂等的医疗技术（主要指免疫细胞治疗技术），在药品、医疗器械或具有相似属性的相关产品、制剂等未经食品药品监督管理部门批准上市前，医疗机构不得开展临床应用。

由于我国现行的法律法规中尚未对细胞治疗的属性和归口问题进行明确界定，鉴于其药品属性，按照《药品管理办法》，食品药品监管总局已组织相关部门和专家起草了《细胞制品研究和评价技术指导原则》，并已于 2016 年 12 月公开向社会征求意见，预计在年内发布执行。

二、 下一步工作安排

鉴于免疫细胞治疗管理的特殊性和复杂性，我委正在研究制定相关体细胞治疗技术临床研究管理办法，参考干细胞管理模式，会同食品药品监管总局完善体细胞治疗临床研究的组织形式、工作机制、结果论证、成果转化等制度设计。加大技术支撑力度，会同食品药品监管总局研究制定体细胞制剂制备、临床研究和临床应用管理相关的质量标准和管理规范，为做好体细胞治疗管理工作提供技术支撑，研究解决临床研究向应用转化的衔接机制问题。

感谢您对卫生计生工作的关心与支持。

专题报告—国际基因编辑科技发展报告

国际基因编辑科技发展报告—2017 年度

以特异性的改变遗传物质靶向基因序列为目标的基因编辑技术是近年生命科学领域最热门的研究领域之一。围绕基因编辑的相关领域研究和人物事件连续多年入选 Nature 国际科学事件和科学人物。

基因编辑是顺承基因测序、基因组功能研究之后对生命现象从观察性研究到操纵性研究的进一步深入。基因编辑技术的探索始于上世纪八十年代人类基因组计划，但真正引发学界高度关注并广泛应用是源于 2010 年后更为廉价、高效的 CRISPR 技术平台出现。近年，基因编辑技术的研究热度和应用领域得以迅速提升和拓展，相关进展主要表现在如下三方面，一是基因编辑技术本身的发展，持续衍生并产品化开发了更为精准、高效、低成本的基因编辑技术；二是基因编辑技术在干细胞、免疫细胞、基因筛查等生命科学基础研究领域的拓展应用，已成为一项重要基础性工具；三是基因编辑技术在疾病基因治疗中探索发展，为遗传病、肿瘤、眼科疾病等多种重大疾病的治疗提供了新的治疗路径。

与人类基因组计划由多国政府大力组织推进有所不同，作为颠覆性技术的基因编辑当前还面临较多的技术不确定性和伦理风险，主要国家对于基因编辑的战略计划还在监管探索和酝酿实施中。相对于国家较为保守的态度，学界和产业界在基因编辑技术的推进中显得更为积极。我国在《“十三五”国家科技创新规划》、《“十三五”生物技术创新专项规划》、《“十三五”生物产业发展规划》等一系列规划中明确布局了基因编辑技术的研发与应用。我国学者在基因编辑应用研究和

基于基因编辑技术的疾病基因治疗中的探索研究方面位居世界前列，但我国在基因编辑技术本身的研究缺乏原创和突破性成果，也正是由于在基因编辑技术本身研发的薄弱，使得我国基因编辑产业界的发展也相对落后。

总体，基因编辑技术拉开了从遗传物质层面操纵生物和生命现象的序幕，未来对于国家竞争力、学界和产业界上均会有深刻的影响。

正文

自上世纪中叶，随着现代生物技术的发展，科学界对于人类的探索逐渐从组织器官水平、细胞水平，逐渐深入到基因水平。以人类基因组计划为代表的大科学计划开启了人类基因时代的序幕，并逐渐推动科学研究从基因测序(基因读取)、基因组功能研究向基因操纵(转基因、基因编辑)的领域纵向发展。不同于传统转基因技术具有的外源基因随机插入等不可控的问题，基因编辑技术可以实现对基因组固有序列进行原位碱基水平的精确修饰，从而达到解析生命机制，了解疾病发生机制和治疗疾病的目的。基因编辑将为基础研究和转化医学带来革命性的变革，是下一代生物技术的核心，当前在生物医学、人口健康等领域发挥了重要的作用。

一、基因编辑国际科技战略布局

1. 人类基因组计划开启基因时代的序幕

1983年和1984年，美国能源部(DOE)和国立卫生研究院(NIH)分别组织相关领域科学家研讨启动大规模人类基因组测序计划的可能性，人类基因组计划(HGP)的进入酝酿阶段。1987年HGP智库发表了《测定和绘制人类基因组图谱》的报告，宣布HGP进入具体实施阶段，标志着HGP计划的正式实施启动。1988年美国国会通过了DOE和NIH关于启动HGP的申请，两家主要资助者协议共同支持HGP，开展人类基因组测序研究并推动相关技术的发展。1993年，人类基因组遗传图谱制作完成，第一代荧光自动测序仪顺利问世，HGP进入真正的规模化数据获取阶段。2003年，HGP最终由美、英、法、德、日、中6国逾千名科学家参与，我国科学家承担了1%的测序任务。

HGP是测定人体染色体所包含的由20亿个碱基对组成的核苷酸序列，绘制人类基因组图谱，并且识别其载有的基因及序列，达到破译人类遗传信息的最终目的，HGP最终确定了组成人类基因组的基因约为25000个左右。HGP计划总体

耗资高达 30 亿美元，但其创造了巨大和深远的经济价值和社会价值。

HGP 是由政府主导和支持的，但同时也充分调动和协调了政府、社会、企业的综合力量。科研成果和技术研发又为企业注入了新的知识产权，也为企业发展提供了明确的方向。十几年来，HGP 为美国社会创造了超过 200 倍的经济回报，超过 30 万个工作机会；同时也实现了美国在相关高科技领域的持续性主导，比如 DNA 测序、高端分子检测、生物信息、生物制药等领域。

2. 功能基因组计划推动后基因组时代的发展

继 HGP 之后，进一步解析基因组功能及其与人体健康与疾病间关系的基因组计划陆续开展，后基因组时代逐渐开启。后基因组是利用结构基因组所提供的信息和产物，发展和利用新的实验手段，通过在基因组和系统水平上全面分析基因的功能，使得生物学研究从对单一基因或蛋白质的研究转向多个基因或蛋白质同时进行系统的研究，是在基因组静态碱基序列弄清楚之后转入对基因组动态的生物学功能研究，研究内容包括基因组发现、基因表达分析及突变检测。

不同于 HGP 采用国际联合体的大科学计划的实施模式，后基因组时代的一系列相关功能基因组计划相对小规模和零散布局，主要由学界推动，其影响力远不如 HGP。如 2002 年的“人类单倍体型图计划”（HapMap）将遗传多位点与特定疾病风险进行关联的功能基因组研究，由日本、英国、加拿大、中国、尼日利亚和美国科学家合作完成，目标是构建人类基因组中常见遗传多位点的目录，用于发现与疾病及个体治疗反应相关的多位点。2008 年启动的中、英、美、德 4 国科学家共同承担的“国际千人基因组计划”，总测序任务是 1200 人，旨在绘制人类基因组遗传多态性图谱。2006 年美欧联合启动“小鼠全基因敲除计划”主要目的是敲除小鼠基因组中 2 万个基因库中的每个基因，对基因组功能进行研究，基于小鼠基因与人类基因的高度同源性，从而推动人类基因组功能的研究的快速进展。

3. 人类基因编辑计划处于酝酿之中，面临较大争议

自本世纪以来，政府、学界机构和企业持续开展大量的基因相关衍生的科研计划，并且逐渐深入，研究内容已经从最初的测序、功能基因组研究，逐渐深入到基因编写领域。但由于基因编辑存在大量的技术不可控性和伦理风险问题，作为大规模的国家计划仍面临较大的争议，至今尚未出现国家层面的科技战略和计

划布局。但由于基因编辑技术本身突飞猛进的发展以及基因编辑的应用需求的急速提升、应用范围的迅速扩展，基因编辑/编写计划在学界已有广泛的讨论，在国家层面的基因编辑计划尚处于酝酿中，布局和出台或仅仅是时间的问题。

HGP 计划重点是测定人类基因组的核苷酸序列，被称为人类基因组读取计划（HGP-Read），与之对应的基因编写计划（HGP-Write）已在学界逐渐酝酿产生。2016 年 6 月 Science 期刊公布了学界酝酿提出的一项公共-私人计划：从头合成完整的人类基因组（Science,），即人类基因组编写计划（Human Genome Project-Write, HGP-write）。纽约大学合成生物学家 Jef Boeke、哈佛医学院基因组科学家 George Church 和商业设计工作室欧特克研究中心未来学者 Andrew Hessel 是此项计划的主要倡议者。HGP-write 计划的目的是开发降低 DNA 合成成本新技术，并致力于解决一系列人类健康的挑战，潜在的应用包括可移植人类器官、通过基因组重编辑进行抗病毒免疫、肿瘤基因组治疗，使用人细胞和器官加速高效疫苗和药物的生产。2016 年拟从公共机构、私人机构、慈善机构和科研院所筹集 1 亿美元用于启动该计划。但由于基因合成和编辑技术的不可控性和伦理问题的较大争议，该计划还处于争议的阶段，人类基因组编写计划仍在进一步争议中。

2018 年 1 月，美国 NIH 跨出了重要一步，发布报告称在未来 6 年内通过共同基金支持 1.9 亿美元资助基因组编辑研究，以解决基因编辑在疾病治疗中的一些技术问题，重点布局改善在患者体内运送基因组编辑工具的机制、开发新型或改进基因组编辑器、开发在动物和人类细胞中测试基因组编辑工具安全性和有效性的方法，以及组装可供科学界共享的基因组编辑工具包。

4. 人类基因编辑的技术和伦理监管面临较大挑战

由于基因编辑技术的快速发展及其在生物医学研究领域的广泛应用的需求，急需技术和伦理监管的有效跟进，在最大范围控制所存在的技术和伦理风险的同时，推动技术的快速发展。科学的进步引发了对于人类基因组编辑的担忧，例如如何平衡潜在利益与意外伤害风险、如何规范基因组编辑的使用、如何尊重个人、国家和文化的不同视角，这些是否影响技术使用。在此方面，国际学界和各国政府都在高度关注和积极调整相关的监管措施。

（1）国际学界积极探索人类基因编辑的技术和伦理监管

2017年5月，JAMA发布美国科学院关于人类基因编辑的技术原则的报告“Toward Responsible Human Genome Editing”（下文简称“报告”），从技术伦理的角度对该项新技术在基础实验室研究、体细胞的临床应用、生殖细胞临床应用方面提出了规范和监管建议。在基础实验室研究方面，报告指出基因组编辑的基础研究应在伦理规范和监管框架下进行的，包括地方和国家监督委员会，以确保实验室的安全和保护捐赠组织和细胞研究的人的利益。报告认为，涉及体细胞和生殖细胞的基础研究对于科学和医学的进步是至关重要的，并建议在现有的监管结构下继续这项研究。在体细胞的临床应用方面，报告认为在现有的监管框架下，在治疗或预防疾病或残疾方面，体细胞基因组编辑的临床试验应继续进行。但将基因组编辑用于修改身体性状和获得超能力方面的应用不应当被批准。在生殖细胞临床应用，报告认为对于任何生殖编辑行为应保持谨慎，但谨慎并不意味着禁止。该报告建议，生殖细胞编辑的临床试验可以允许，但只有经过更多的研究，以满足适当的风险/利益标准时才能授权这些试验。报告认为下列的遗传性的基因编辑可以被允许：①缺乏其他合理的选择②对令人信服地证明进行基因编辑可缓解严重疾病③只转化为在人群中普遍存在的基因变异，并且已知不存在副作用④风险和潜在的健康利益具备可靠的临床前和临床数据⑤临床试验中持续的严格的监督⑥长期多代后续综合计划⑦通过公众健康和社会福利和风险评估。

2017年10月，Cell Stem Cell发表联合署名的论述文章，综述了科学界对人类基因编辑尤其是可遗传的胚胎基因编辑发展的详细指导意见，同时阐述了人类胚胎基因编辑对于胚胎发育等基础研究的重要推动作用，以及国际学术合作对潜在临床应用的重要意义。并提出人类胚胎基因编辑技术可以有效推动人类胚胎发育学的研究，倡议对于人类胚胎研究的限制进一步合理放开，科学界将能够取得更大的成果，这些理解可能在未来几年对世界范围内的人类胚胎基因编辑研究提供新的思路和研究基础，并且提出通过国际合作推动人类胚胎基因编辑中所存在诸多问题的解决。

（2）世界主要国家政府积极构建人类基因编辑的政策框架

自本世纪以来，世界主要国家围绕人类基因编辑发布了一系列报告，制定了相关监管政策，初步构建了基因编辑政策框架。2016年1月22日，《Science》以《Editing policy to fit the genome?》概述了关于人类基因编辑的政策框

架问题，初步汇总了美国、德国、中国、日本等国家关于基因组技术纲要和立法文件。

表 1 主要国家基因编辑技术纲要和立法文件

基因编辑相关监管文件

美国

国立卫生研究院《人类干细胞研究指南》(2009)

国立卫生研究院《关于重组或合成核酸分子的研究指南》(2013)

国立卫生研究院《人类胚胎基因编辑的 NIH 资助声明》(2015)

白宫科技政策办公室《关于基因组编辑的通知》(2015)

德国

《干细胞法案 (2008 年修订)》

联邦医师公会《研究性克隆用于辅助治疗》(2006)

国家伦理委员会《干细胞研究——禁止克隆和人工生殖细胞治疗的挑战》(2014)、

《克隆繁殖的目的以及生物医学克隆的目的 (意见)》(2004)

研究基金会《人类干细胞的研究报告》(2001)、《人类胚胎干细胞的研究》(2003)、

《德国干细胞研究——可能性及前景》(2006)

跨学科研究组织“基因技术报告”及柏林-Brandenburg 人文科学家《德国基因治疗：跨学科调查——德国跨学科组织基因技术报告》(2012)

中国

卫生部《人的体细胞疗法及基因治疗临床研究质控要点》(1993)

食品药品监督管理局《人类基因治疗研究和制剂质量控制指导原则》(2003)

科技部、卫生部《人类胚胎干细胞研究的伦理准则 (2003)》

科技部和卫生部《人类胚胎干细胞研究指导方针 (关于人类胚胎干细胞研究的伦理指导原则)》(2004)

卫生计生委、食品药品监督管理局《干细胞临床研究管理办法 (试行)》(2013)、

《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则 (试行)》(2013)

卫生计生委《干细胞临床应用办法 (试行)》(2015)

卫生计生委、食品药品监督管理局《干细胞临床研究管理办法 (试行)》(2015)

日本

文部科学省和后生劳动省部长级会议通知《基因治疗临床研究指南》（2004）

社会人类遗传学会《基因检测指南》（2004）

基因治疗临床研究指南（2008年修订）

人类克隆技术控制法案（2014年修订）

5. 我国积极布局基因编辑相关领域研究

我国《“十三五”国家科技创新规划》、《“十三五”生物技术创新专项规划》、《“十三五”生物产业发展规划》、《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》等一系列规划中明确重点布局了基因编辑技术的研发与应用。《“十三五”国家科技创新规划》提出重点发展基因编辑技术等前沿共性技术和基因治疗等新型生物医药技术，并将基因编辑列为基础研究和前沿技术的战略性前瞻性重大科学问题和引领产业变革的颠覆性技术予以重点布局。《“十三五”生物技术创新专项规划》同样将新一代基因操作技术列为颠覆性技术，并重点支撑基因治疗等现代生物治疗技术领域发展。《“十三五”生物产业发展规划》和《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》重点布局基因治疗技术、高性能基因编辑设备、基于基因编辑技术的生物育种技术的研发，将基因编辑列为前沿核心技术，构建基因组编辑技术为依托的分子育种创新平台，建基因编辑技术体系，开发针对重大遗传性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤等的基因治疗新技术，促进基于基因编辑研究的临床转化和产业化发展，并支持高端基因合成、基因编辑等专业技术服务机构。

二、基因编辑技术进展

基因编辑技术研究近些年有极大的突破，最新的基因编辑工具能够在几乎任何物种中实现精确的修饰，有核苷酸水平的精确度和较快的速度。

1. 典型基因编辑技术发展进程

自上世纪人类基因组计划以来，基因编辑就受到广泛关注，并衍生发展出了众多基因编辑技术，按照编辑原理可分为如下三类，①基于DNA内切酶实现基因组特定位点改造的基因编辑技术，是当前发展最为迅速，关注度和应用范围最为广泛的一类基因编辑技术，主要包括锌指核酸酶（ZFN）、转录激活因子样效应子（TALEN）和规律成簇的间隔短回文重复（CRISPR）等技术；②基于碱基互补配对能力和生物信息传递中心法则的信息组修饰技术实现基因组多点修饰的基因编辑技术，如CAGE和YOGE技术；③基于人工基因组设计合成的特定人工序列

(LoxP 位点等) 实现基因组多位点的删除、倒置与重复等编辑技术。由于不同基因编辑技术的特点与其相对的不完美, 使得众多学者在该领域不断探索。时至今日基因编辑技术的探索与改进仍是学界广为关注的研究热点。较为公认的是, 相对一些小众的基因编辑技术, 当前可以在哺乳动物细胞中近乎任意位点切割并引发编辑的大众型基因编辑技术主要有三类, 分别为 ZFN、TALEN 以及 CRISPR。

基因编辑的过程机制较为复杂、多样, 但基于 DNA 内切酶实现基因组特定位点改造的基因编辑技术 (ZFN、TALEN 和 CRISPR) 总体的技术路径相似, 效率和便利性也逐渐优化, 因而被称为第一代、第二代、第三代基因编辑技术。不同技术的区别在于如何引入断裂, 以及新序列靶定的难易程度。

(1) ZFN

锌指核酸酶 (ZFN) 出现 20 世纪 90 年代, 该技术由锌指蛋白实现对 DNA 的识别, 由核酸酶进行精准切割, 是第一个使用定制 DNA 核酸内切酶的基因组编辑策略。ZFN 是异源二聚体, 其中每个亚基含有一个锌指结构域和一个 FokI 核酸内切酶结构域。FokI 结构域必须二聚化才有活性, 确保必须存在两个相邻的 DNA 结合事件才能实现双链断裂, 从而增加了目标特异性。切割事件使得大部分基因组编辑得以实现, 在双链断裂后, 细胞通过 NHEJ 和 HDR 机制修复的过程中完成基因编辑。经过十几年的发展, ZFN 已应用于多种模式动物实现了基因的修饰。2005 年, ZFN 还首次实现了对人类细胞基因的定点修饰。然而, ZFN 的精确度要建立在庞大的锌指表达文库之上, 从中筛选出锌指蛋白, 耗时费力, 成本也高, 至今尚未大规模的应用。ZFN 技术最早由 Sangamo 生物科学公司最早商业化并用来开发治疗产品。在科研方面, Sangamo 授权给了 Sigma-Aldrich。Sigma-Aldrich 公司将 ZFN 技术商业化, 推出 CompoZr ZFN 试剂技术平台。

(2) TALEN

2009 年, 研究人员发现植物病原体黄色单胞杆菌编码的转录激活因子效应物核酸酶 (TALE, transcription activator like effectors) 的氨基酸序列与基因组中的核酸序列有恒定的对应关系。TALEN 是二聚的转录因子/核酸酶, 由 33 至 35 个氨基酸模块构成, 其中每个模块可靶定单个核苷酸。通过组装这些模块, 可靶定目标序列。理论上 TALENs 可以实现对任意基因序列的编辑, 原理与 ZFN 技术相似, 虽然同样比较繁琐, 但更为灵活, 筛选、构建方面也要容易一

些，成本也更低，但 TALE 可能引起机体免疫反应。当前 TALEN 基因编辑产品工具主要由 Addgene、Dan Voytas 实验室、Collectis Bioresearch 公司、Life Technologies 公司等开发。

(3) CRISPR

伴随着对基因打靶技术深入的研究，2012 年以来出现了 CRISPR/Cas 基因编辑系统。该系统主要根据细菌或是古细菌中对外源入侵分子防御系统改造而成，可通过蛋白质和 RNA 的复合物对基因组中特定序列进行切割。在 CRISPR/Cas9 系统中，Cas 核酸酶在 DNA 位点上产生双链断裂，而这一位点是由短的向导 RNA 决定的。与其他系统相同，断裂也通过 NHEJ 或 HDR 来修复。与 ZFN 和 TALEN 不同的是，CRISPR/Cas 系统不是人造的，是细菌天然适应性免疫的一种形式。相比较 ZFN 和 TALEN，CRISPR/Cas 更为简单、价格低廉、易于编程且非常高效，但由于向导 RNA 序列比 ZFN 或 TALEN 所靶定的大部分序列更短，这意味着脱靶效应的几率更高，精确度也不及 ZFN 和 TALEN，但近些年的研究已经极大程度降低脱靶的几率和提高精确度。

表 2 CRISPR 基因编辑技术的对比优劣势

基因编辑工具对比

优势

劣势

CRISPR Vs. ZFN & TALEN

简单、廉价、效率高。

CRISPR 设计简单，能轻松获得现成的 CRISPR 全基因组文库。

CRISPR 切割效率更高，也增加了其在全基因组筛选和单个靶点编辑中的应用

CRISPR 可用于静息细胞的基因编辑

精确度和特异度低，脱靶率较高。

CRISPR 向导 RNA 序列比 ZFN 或 TALEN 所靶定的序列更短，这意味着脱靶效应的几率更高、精度更低

12 月，美国 FDA 批准了 Sangamo 的 B 型血友病治疗方案 (SB-FIX)，是在患者肝脏细胞的白蛋白基因位点中插入治疗基因，采用的是 ZFN 技术平台。Sangamo 的 ZFN 平台对基因组所做的修饰在遗传上是稳定的。

ZFN 有着较高的特异性和极低的脱靶修饰水平,在基因组指定的位点获得 80% 以上的编辑效率,且脱靶效应低于检测限,这种能力正是治疗性的基因编辑所需要的。

2. 2017 年基因编辑技术进展

2017 年度,基因编辑技术重要进展主要包括如下 4 个方面,一是研发出用于 RNA 编辑的 CRISPR 编辑工具,二是开发出新一代 CRISPR 基因编辑工具 CRISPR/Cpf1,三是开发出基于 CRISPR/Cas9 的单条染色体敲除技术,四是 CRISPR/Cas9 精度和效率提升技术的研发。

(1) 可靶向 RNA 编辑的 CRISPR/Cas13 工具

RNA 编辑是基因编辑技术的一个重要的发展趋势,2016 年以来逐渐受到学界关注。2017 年度的重点研究进展聚焦 Cas13a 酶系统靶向和切割 RNA 的作用机制、开发出可用于哺乳动物细胞 RNA 编辑的 CRISPR-Cas13a 编辑工具并探索研发高通量 RNA 操纵的编辑工具 CRISPR-Cas13b。

中科院研究揭示出 VI 型 CRISPR-Cas13 系统的 Cas13a 抵抗 RNA 噬菌体的作用机制,从结构上揭示了 Cas13a 切割 RNA 机制 (Cell)。加州大学的研究论文更为全面的展示了 RNA 靶向 CRISPR 酶 Cas13a 的作用机制,描述了 Cas13a 酶如何产生功能性 crRNAs,以及在靶标 RNA 识别之前,其催化活性如何被封闭,这将有助于解析细菌免疫系统,以及临床诊断治疗 (Nat Struct Mol Biol)。MIT 的研究证实了 Cas13a 酶可以高效地切割哺乳动物细胞 RNA 靶标,并开发出可在哺乳动物细胞中发挥作用 CRISPR-Cas13a 的 RNA 编辑工具 (Nature)。MIT 和哈佛大学论文阐述了靶向 RNA 的 CRISPR 酶系统,发现了两个利用 Cas13b 酶的新型的 RNA 靶向 CRISPR 酶系统,可高通量地方式特异性地靶向操纵 RNA (Mol Cell)。

(2) 新一代 CRISPR 基因编辑工具 CRISPR/Cpf1

与 CRISPR/Cas9 编辑系统相比,出现于 2015 年的 CRISPR/Cpf1 (也称作 Cas12a) 基因编辑系统具有更为高效、灵活和较高的精准度等特点。MIT 张锋在 Cell 发表 CRISPR/Cpf1 的综述,介绍了 Cpf1 系统比 Cas9 的进一步优势:更为简单,Cas9 需要 2 个 RNA 分子协助,Cpf1 只需要一个 RNA 分子;更为灵活,Cpf1 酶也比标准 SpCas9 要小,使得它更易于传送至细胞和组织内;更为精准,Cpf1 系统切割产生黏性末端,便于新 DNA 序列插入,而 Cas9 复合物切割 DNA 时留下

的“平端”在重新连接时往往会发生突变；更为高效，Cpf1 切口远离识别位点，这意味着即便在切割位点靶基因突变，仍然可以进行再度切割，提供了多次机会来校正编辑。2017 年度 CRISPR/Cpf1 的研究进展聚焦在相关机制的进一步阐明。

上海生科院鉴定了 Cpf1 蛋白的 DNA 精确切割位点和切割特性，并开发出新的 DNA 无缝拼接方法 (Nucleic Acids Res)。哥本哈根大学的研究从结构上揭示 CRISPR-Cpf1 的 DNA 靶向机制，阐述了 Cpf1 的分子剪刀让 DNA 解链并进行切割的分子机制，指出 Cpf1 的主要优势在于它的高度特异性和 DNA 切割方式的原理 (Nature)。MIT 张锋研究发现了扩展 CRISPR/Cpf1 的靶点选择范围的方法，指出突变 AsCpf1 和 LbCpf1 的方法可以扩大了靶点选择范围 (Nat Biotechnol)。

(3) 基于 CRISPR/Cas9 工具的单条染色体敲除技术

2017 年学界开发出了基于 CRISPR/Cas9 工具的单条染色体敲除技术，进一步拓展了 CRISPR/Cas9 编辑工具的应用范围。澳大利亚特莱特大学采用 CRISPR/Cas9 体外在 41 个位点切割 Y 染色体的着丝粒，可达到 80% 的 Y 染色体切割效率，在 298 个位点上切割 Y 染色体的长臂会导致 95% Y 染色体切割效率，实现了小鼠完整染色体的清除 (Molecular Therapy)。上海生科院也开发出可选择性消除单条染色体的 CRISPR/Cas9 敲除工具，证明了 CRISPR/Cas9 可在细胞、胚胎或体内组织中选择性消除单条染色体 (Genome Biol)。

(4) CRISPR/Cas9 基因编辑工具效率和准确率提升技术

CRISPR/Cas9 系统是最早，也是最为成熟的 CRISPR 基因编辑工具，应用也最为广泛，相关研究围绕进一步提升其精度、效率和降低脱靶效应上开发出一系列技术。

美国 Broad 研究院开发出测序辅助的基因编辑技术，可减少由人体遗传变异导致 CRISPR/Cas9 基因编辑系统精度的降低，提出通过采用全基因组测序预筛查和选择向导 RNA 构建更为有效和安全的 CRISPR/Cas9 基因编辑工具的技术路径 (Nature Medicine)。更为安全的 CRISPR 基因编辑技术的研发。德州大学研究同步证实了测序辅助 CRISPR 编辑工具可通过检测 CRISPR 分子评估非 CRISPR 靶点的潜在相互作用 DNA 片段，可有效提高基因编辑的安全性 (Cell)。

瑞典乌普萨拉大学开发出通过改进 Cas9 提升特异基因片段搜寻和剪切效率的技术，指出改进 Cas9 的 PAM 序列可改善 Cas9 打开 DNA 双螺旋搜索基因的位置

和频率，加速 Cas9 发现靶序列降低副作用产生的目的 (Science)。加州大学的研究证明修正 Cas9REC3 结构域可大幅降低 CRISPR-Cas9 的脱靶效应 (Nature)。

霍普金斯大学发现了高效 CRISPR/Cas9 编辑的基因组规则，可有效提升基因编辑的成功率，研究指出线性 DNA 片段、最佳的同源臂长度 (35nt)、适当的切割位点和供者 DNA 距离 (小于 30nt) 可达到最高的基因编辑成功率 (PNAS)。

哈佛大学和 MIT 研究开发出校正点突变的 DNA/RNA 碱基编辑器技术，将有效拓展基因编辑工具的应用范围。其中哈佛大学的研究提出了一种新的 DNA 编辑策略，在不切割整个 DNA 双螺旋的情况下通过解链 DNA 对点突变碱基实现编辑 (Nature)；而 MIT 张锋团队的研究是通过合成一种新的融合酶实现 RNA 碱基编辑 (Science)。

三、基因编辑技术在生物医学研究中应用进展

基因编辑技术工具层面的突飞猛进的发展将快速推动基因编辑技术在生物医学研究中的广泛应用，对于生物医学研究产生重要的变革性的基础作用。2017 年度的主要进展体现在，基因编辑技术已经在人胚胎细胞基因编辑、干细胞基因编辑、免疫细胞 (T 细胞) 基因编辑、RNA 检测、癌基因筛选、遗传筛查、药物靶点筛选和模式动物研究领域广泛应用，极大程度推进相应领域的变革性发展。

1. 胚胎细胞基因编辑

虽然人类胚胎基因编辑面临较多的技术不确定性和较大的伦理争议，但学界已经涉足该领域的探索。俄勒冈卫生与科技大学的研究利用 CRISPR/Cas9 对活的人胚胎进行基因编辑，成功地校正导致心脏病的 MYBPC3 基因突变 (Nature)。中山大学利用改进型 CRISPR/Cas9 校正人胚胎导致 β -地中海贫血的错误单核苷酸序列 (Protein & Cell)。

2. 干细胞基因编辑

最新的研究证据表明，干细胞基因编辑可以极大程度拓展干细胞的用于临床诊疗的可能。中科院利用基因编辑技术编辑干细胞，获得了具有对细胞衰老和致瘤性转化的双重抵抗作用的遗传增强“超级”干细胞，为干细胞治疗提供了可能的解决方案 (CellRes)。

3. 免疫细胞基因编辑

免疫细胞治疗是近两年生物医学领域重要的颠覆性技术领域。随着 2017 年

诺华和 Kite 两款肿瘤免疫细胞治疗产品 CAR-T(嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法)的上市,细胞治疗已成为继传统化学治疗、物理治疗和手术治疗之后的新一代治疗技术。然而,当前免疫细胞治疗仍存在诸多技术上的缺陷,而基因编辑技术将有效助力免疫细胞治疗的进程。最新的研究显示 TALEN 和 CRISPR/Cas9 均有效用于治疗性 T 细胞基因编辑,其中 TALEN 技术用于通用型 CART 细胞制备有望引领新一代 CAR-T 技术性变革(当前是自体 CAR-T 细胞治疗)。2017 年,美国辉瑞与法国施维雅和 Cellectis 联合宣布,基于 TALEN 基因编辑技术的通用型 CAR-T 细胞疗法 UCART19 用于复发性/难治性急性淋巴细胞白血病(ALL)的治疗已进入临床试验阶段。与自体 CAR-T 相比该技术有无可比拟的优势。但同时,Cellectis 的另一款通用型 CAR-T 临床试验 UCART123 的两项 1 期临床试验由于出现受试者死亡被 FDA 叫停,通用型 CART 研究依旧面临挑战。

虽然不如 TALEN 精度高,更为高效、廉价的 CRISPR/Cas9 基因编辑技术也成功用于抗癌 T 细胞的改造。斯隆凯特林癌症纪念中心利用 CRISPR/Cas9 成功构建强效 CAR-T 细胞,证实 CRISPR/Cas9 技术能够运送 CAR 基因到 T 细胞基因组中的特定位点上。这种精准的方法能够更强健地构建出 CAR-T 细胞,能够持续更长的时间地杀死肿瘤细胞(Nature)。英国卡迪夫大学利用 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术对杀伤性 T 细胞(NK)进行进一步基因改造,将非癌症特异性受体替换为特异性癌细胞的受体,从而实现肿瘤的 T 细胞治疗(Blood)。

4. 基于基因编辑技术的 RNA 检测

RNA 检测是最为先进的分子生物学技术,基因编辑为 RNA 检测提供了更为精准的技术路径。哈佛大学和 MIT 开发出基于 CRISPR/Cas13a 基因编辑技术的诊断技术平台,可检测任何 RNA 分子,灵敏度增加一百万倍(Science)。加利福尼亚大学开发出采用不同 Cas13a 样蛋白(10 种 Cas13a 突变体)实现同时多个 RNA 分子检测的技术,为将来高通量 RNA 检测奠定基础(Mol Cell)。

5. 基于基因编辑技术的癌基因、药物靶点筛选和遗传筛查

由于基因编辑技术有着精准的基因识别和靶向编辑的能力,因此基于基因编辑技术可以开发出高效用于癌基因筛查、药物靶点筛选和遗传筛查的技术平台。

虽然既往 CRISPR 基因编辑工具已经广泛用于癌基因筛选,但假阳性的问题使得筛选的精度大打折扣,哈佛大学和 MIT 最新的研究开发出一种用于校正

CRISPR 癌症基因筛选中假阳性的方法 (CERES), CERES 的计算方法可有效限制筛查中的假阳性结果, 可对汇集的 CRISPR 筛选数据进行拷贝数效应校正, 并且针对癌细胞的基因依赖性提供给一种客观的证据 (NatGenet)。

在基于基因编辑技术的药物靶点筛选方面, 最新的研究进展在于体内筛选技术和高通量的筛选技术。哈佛大学和 MIT 研究采用体内 CRISPR-Cas9 基因组编辑技术以筛选可增强 PD-1 检查点抑制剂的疗效的基因位点 (Nature)。剑桥大学的研究证实了 CRISPR-Cas9 技术可以高效的筛选急性骨髓性白血病细胞中潜在的药物靶点基因 (Nature)。

传统遗传筛查依赖于单纯的测序技术, 精度和效率均较低, 最新的研究将基因编辑与测序技术结合用于遗传筛查可大幅提升精度和效率。哈佛大学开发出基因编辑与侧学技术融合高效遗传筛查技术平台, 实现了大规模的单细胞转录谱分析 (Nature Method)。奥地利科学院的研究开发出 CRISPR 液滴测序 (CROP-seq) 技术, 实现高通量 RNA 多种表型的检测 (Nature Method)。

6. 基因编辑技术用于模式动物构建

模式动物是生物医学研究领域最为重要的实验对象, 基因编辑技术用于模式动物的研究可极大程度提高模式动物培育的效率。我国昆明大学用 TALEN 基因编辑技术成功构建食蟹猴 Rett 综合征神经发育性疾病模式动物, 可为相关疾病的研究提供重要的动物模型 (CELL)。

四、基因编辑在疾病基因治疗中的进展

基因治疗是基于对细胞内基因修饰的策略来治疗各种疾病。单基因疾病是由于碱基突变引起, 可通过恢复基因的表达水平实现疾病的治疗; 而多基因疾病的治疗相对来说比较困难。

基因治疗是通过正常基因的导入弥补缺陷基因, 传统技术手段采用病毒载体介导基因导入, 其中逆转录病毒介导的基因治疗首先进入临床, 之后慢病毒、腺病毒、腺相关病毒等也在基因治疗中予以应用。虽然诸如逆转录病毒一类的治疗载体可以将所需目的基因整合到基因组中, 持久表达用以代替缺陷基因, 但是逆转录病毒的整合具有随机性, 存在较多的安全性问题。寻找特异、高效修复的基因打靶工具是基因治疗领域中核心瓶颈问题。而基因编辑技术的出现和应用为基因治疗提供有力的工具。

当前,基于基因编辑技术的基因治疗主要包括体外编辑回输体内和体内编辑两类。与传统基因治疗方法相比,基因编辑技术能在基因组水平上对 DNA 序列进行改造,从而修复遗传缺陷或者改变细胞功能,使得彻底治愈白血病、艾滋病和血友病等恶性疾病成为可能。

最新的研究显示,基于 ZFN 基因编辑技术的单基因遗传病的治疗已经进入人体临床试验阶段,CRISPR/Cas9 基因编辑技术对特定基因组 DNA 的定位也逐渐更加精准,成本更加低廉,在遗传性疾病、眼科疾病、肿瘤、血液病等基因治疗中的应用逐渐广泛,逐渐成为其主流技术,并推动了基因治疗领域的快速发展。

1. 基因编辑已进入人体临床试验阶段

既往基因编辑的疾病治疗的研究均在细胞和动物体内展开,2017 年度美国 Sangamo 治疗公司(Sangamo Therapeutics)宣布针对部分单基因遗传病开展人体临床试验和体内基因编辑试验,标志着基因编辑已进入人体试验阶段。

Sangamo 治疗公司于 2017 年 5 月份招募血友病 B、赫勒综合征、亨特综合征患者,开展基因编辑临床试验。临床试验通过腺相关病毒(AAV)为载体的锌指核酸酶(ZFN)在人肝细胞中的白蛋白编码基因的靶位点上进行切割,随后这种基因的一种功能性拷贝通过同源重组而被整合到肝细胞的基因组中,从而进行治疗。11 月份,Sangamo 公司报道完成了针对亨特氏综合征的 1 例体内基因编辑治疗临床试验,治疗效果有待进一步观察。

2. 基于 CRISPR 编辑技术的单基因遗传病治疗

在单基因遗传病基因治疗领域,最新的研究重点聚焦更为简单廉价的 CRISPR 编辑技术的应用。美国过敏与感染疾病研究所(NIAID)采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术通过体外靶向和修复源自 X 连锁慢性肉芽肿病患者体造血干细胞中的缺陷基因(CYBB),并将编辑后造血干细胞移植至体内实现这些经过修复的造血干细胞产生了功能正常的白细胞(Sc Trans Med)。德州大学使用 CRISPR/Cpf1(另一种 CRISPR 基因编辑系统,Cpf1 比 Cas9 酶小很多)基因编辑系统,在人类心肌细胞和动物模型中实现了杜氏肌营养不良突破基因的靶向和基因修复(Science Advances)。美国埃默里大学在亨廷顿舞蹈症模式小鼠中利用通过病毒载体运送的 CRISPR/Cas9 成功切除脑细胞 mHTT 基因的一部分,使得亨廷顿蛋白聚集物几乎消失了(JCI)。

3. 基因编辑用于眼科疾病治疗

最新的研究围绕基于 CRISPR 基因编辑技术的遗传性视网膜病、视网膜黄斑变性、青光眼等眼科疾病治疗，并取得重要进展。

美国国立健康研究院采用腺病毒为载体的 CRISPR/Cas9 基因编辑系统，靶向敲除小鼠视网膜细胞 Nr1 基因，可有效缓解色素性视网膜炎视网膜退化 (Nat Commun)。韩国基础科学研究所采用腺相关病毒携带 CRISPR/Cas9 在小鼠体内实现失明的基因修饰，成功治疗相关遗传性视网膜疾病 (Nat Commun)；该机构的另外一项研究将 CRISPR/Cas9 复合物注射到湿性黄斑变性模式小鼠的眼睛中，对 VEGF 基因进行局部修饰，有效控制了网膜和巩膜之间形成新的血管的生成 (GenomeRes)。MIT 的研究同样证实了利用腺相关病毒 (AAV) 运送靶向 VEGFR2 基因的 CRISPR/Cas9 系统可成功地阻止视网膜中的血管生成的技术机制 (Nat Commun)。爱荷华大学利用 CRISPR/CAS9 技术将突变的肌纤蛋白进行了敲除，有效缓解广角青光眼 (PNAS)。

4. 基因编辑探索用于艾滋病、肿瘤等疾病治疗

作为一种全新的治疗路径，除在单基因遗传病、眼科疾病等领域治疗研究外，最新的研究探索将基因编辑技术用于艾滋病、肿瘤、血液病等治疗领域，并取得初步进展。

北京大学通过 CRISPR/Cas9 靶向人胎儿肝脏造血干细胞 CCR5 基因发生突变，进而移植到小鼠体内后可阻断 HIV 感染 (Molecular Therapy)，研究提示基因编辑技术或可成为 HIV 治疗的全新路径。

在肿瘤和血液病治疗方面。匹兹堡大学开发出病毒递送 CRISPR/Cas9 靶向敲除融合基因突变 DNA 序列，并用癌细胞死亡基因替代，从而杀灭癌细胞 (Nature Biotechnology)。纪念斯隆—凯特琳癌症采用 CRISPR-Cas9 技术构建了更有效的 CAR-T 细胞，显着提升肿瘤免疫治疗效果 (Nature)。澳大利亚南威尔士大学探索利用 CRISPR 基因编辑技术将有益自然突变引入到血细胞中，有效扭转血液病，为镰状细胞性贫血和其他的血液疾病的基因治疗提供重要方法路径 (Blood)。

五、基因编辑产业化发展

基因编辑技术的快速发展催生了一系列技术的产品化，除了传统的基因和生

物技术公司，如 Sangamo 生物科学公司、Sigma-Aldrich 和 Cellectis Bioresearch 公司等，近些年出现了一批专注基因编辑的新的初创型科技企业，也受到了金融资本的关注（。与此同时，基于基因编辑技术的疾病治疗方案的开发引起了众多知名企业的关注，诺华、辉瑞、Juno 等通过投资等方式纷纷与基因治疗公司开展合作，以推动基因编辑技术在疾病治疗中的快速应用发展。我国在基因编辑方面尚未有商业化和产业化的公司，这与我国在基因编辑技术本身研发上缺少原创性的技术成果有关。

六、展望

当前，作为生命科学核心基础性技术的基因编辑技术已经初步成熟，并快速得到政府、学界和产业界广泛关注。虽然基因编辑技术有较多的技术不可控和安全及伦理风险问题，但由于基因编辑技术的本身的拓展性极为广泛，学界和产业界担任了技术推动的先锋，国家在技术监管和风险控制上面均保持高度的谨慎和持续的跟进。

在科技计划推进上，国际学界的基因编写计划 2016 年初漏端倪，而美国 NIH 直到 2018 年 1 月份才发布报告拟通过共同基金来支持基因编辑技术的研究与基因治疗中的应用。

未来，基因编辑技术所开启的生命体基因水平的操纵和研究的时代将快速来临，或许将从根本上为遗传性疾病、肿瘤等一系列重大疾病的治疗提供新的工具和路径。