

生物技术行业简报

(周刊)

2010年6月4日第19期 (总第39期)

本期导读

美国财政部公布“治疗性药物发现项目”税收抵扣指南

国际大型制药公司在新兴市场的生物医药研发

美国 FDA 和 NIH 联合铺设个性化医药之路

一种可操纵的新型人类干细胞产生

报告显示抗晚疫病土豆提高了秘鲁农民的利益

中国科学院上海生命科学信息中心
中国科学院上海科技查新咨询中心

目 录

【行业政策】	1
美国财政部公布“治疗性药物发现项目”税收抵扣指南.....	1
英国三机构联合推出后期临床试验资助机制.....	1
国际药物基因组学研究联盟研究项目扩展.....	2
DOE 资助藻类生物燃料研究 2400 万美元	2
盖茨基金会投资 1 亿美元资助全球健康创新项目.....	3
【行业述评】	6
国际大型制药公司在新兴市场的生物医药研发.....	6
美国 FDA 和 NIH 联合铺设个性化医药之路	9
【技术进展】	11
基因突变导致自闭症和智力迟钝.....	11
阿尔茨海默病与异常凝血相关机制.....	11
降低锂治疗中产生的毒性.....	12
一种可操纵的新型人类干细胞产生.....	12
癌症细胞治疗新突破.....	13
日本科学家确定水稻耐冷基因.....	13
研究确定咖啡类胡萝卜素基因表达水平.....	14
【行业动态】	15
Aeterna Zentaris 公司发布关于 AEZS-108 的安全性及药效数据	15
美国乙醇出口增加，可再生燃料协会呼吁提高乙醇混掺比例.....	15
麻风树柴油向商业化生产迈进.....	16
报告显示抗晚疫病土豆提高了秘鲁农民的利益.....	16

【行业政策】

美国财政部公布“治疗性药物发现项目”税收抵扣指南

2010年5月21日，美国财政部发布了支持“治疗性药物发现项目”的税收抵扣指南。基于美国已批准的《可负担医疗法案》(Affordable Care Act)，药物发现税收抵扣项目将对开发新疗法、提供高品质就业机会等领域有重大发展潜力的中小企业予以支持。

税收抵扣的目标项目分布在四大领域：新医疗措施的开发、亟待满足的医药需求、降低卫生医疗成本以及促进未来30年癌症治疗发展有重大潜力的项目。对提供高质量、高收入就业机会或者提高美国在生命科学、生物学及医学方面的竞争力有重大潜力的项目也将列入考虑范畴。

美国财政部长盖特纳表示，新的税收抵扣项目将有助于危重疾病新疗法的开发，有助于巩固美国在创新医药发现方面处于领先地位。税收抵扣相当于符合条件生物医药研究项目R&D成本的50%，每个公司最大税收抵扣额度可达500万美元，而财政部提供的税收抵扣总额合计10亿美元，但前提条件是公司为规模少于250名员工的中小企业。为促进美国生物医药研究和小型企业的快速发展，税收抵扣对于2009年和2010年的投资均有效。另外，中小生物技术企业可以选择获得补助金来代替税收抵扣。

美国国税局(IRS)发布的这项指南对公司申请税收抵扣项目资格认证的程序进行了描述。企业可以从2010年6月21日起提交申请，申请最晚于2010年7月21日寄出。作为研究项目审查的一部分，美国健康和人类服务部(HHS)对每一个项目在开发新疗法或者降低医疗成本方面的潜力进行评估。只有潜力符合要求的项目才有资格获得税收抵扣。在10月底，美国国税局(IRS)将在HHS审查结果的基础上发布资格确认函。

王小理 编译自 <http://www.ustreas.gov/press/releases/tg712.htm>

英国三机构联合推出后期临床试验资助机制

2010年6月4日，英国威康(Wellcome)信托基金会、英国医学研究理事会(MRC)和英国国际发展署(DFID)联合宣布，未来三年内，每年将共同出资1,200万英镑，用于资助疾病干预措施的晚期临床试验，通过找到引起人们发病或死亡的主要原因，改善中低收入国家人民的健康状况。

这项计划主要集中在后期(临床3期或4期)临床试验和干预试验效果、效益评估。资助研究范围包括各种干预手段，例如(但不限于)行为干预、复合干预、疾病管理、药品、疫苗、卫生保健和诊断策略等。

这项计划的目的是为最好的课题方案提供资助，以找到有助于提高中低收入国家人民健康状况的新健康干预措施。优先资助那些不但能够找到中低收入国家的重大病患发病或死亡的主要原因，并很可能产生良好实施效果的干预方案课题。

阮梅花 编译自 <http://www.mrc.ac.uk/Fundingopportunities/Calls/Jointghtrials/index.htm>

国际药物基因组学研究联盟研究项目扩展

2010年5月,美国和日本联合开展的国际药物基因组学研究联盟(Global Alliance for Pharmacogenomics, GAP)增加了4个新项目,从而使得研究项目总数达到18个。参与GAP项目的美国和日本科学家将合作探讨基因如何影响个人对药物的反应,涉及疾病类型包括哮喘、癌症、抑郁症、艾滋病毒、艾滋病和心血管疾病等。项目的长期目标是帮助医生根据每个患者不同的基因组成,采取个性化治疗。下面简要介绍这4个新的研究项目:

1. 哮喘药物基因组学项目

美国目前有超过2700万的哮喘患者,每年治疗费用高达200亿美元。其中一半的费用用于购买药品,可这些药品仅有50%对患者有效。目前,还没有办法预测哪个患者经哪种药物治疗更有效。本研究的目的是鉴别出与不同的药物治疗有效性相关的遗传变异。研究结果将会得到进一步的验证,从而有助于医生为每个患者选择最有效的药物。

2. 急性髓性白血病药物基因组学项目

利用药物“白消安(busulfan)”进行高剂量的化疗是缓解急性髓性细胞白血病患者症状的标准治疗方法。然而,由于化疗剂量如此之大,患者间处理吸收药物的细微区别就可在不同患者间治疗安全性和治疗效果方面产生巨大差异。该项目旨在找出影响“白消安”对病人的治疗效果和应答反应的遗传变异,从而能使医生更好的对每一个患者进行针对性治疗。

3. 患乳腺癌的妇女患者的骨折问题药物基因组学项目

被称作芳香酶抑制剂(aromatase inhibitors)的药物通常用于治疗患乳腺癌的妇女。但是,这种药物会降低雌激素水平,增加患骨质疏松和骨折的风险。该项目利用从数以千计妇女患者身上得到的数据,旨在找到利用芳香酶抑制剂进行治疗的乳腺癌妇女患者中骨折的高风险因素相关遗传因子。

4. 抑郁症药物基因组学项目

抑郁症是全球最普遍的疾病之一。目前主要药物是5-羟色胺摄取抑制剂(SSRIs),但有近一半的患者对这些药物没反应。这个项目通过对来自很多研究人员的研究数据分析,旨在鉴定影响患者对SSRIs应答反应的遗传变异。这些发现将帮助医生确定哪些患者使用SSRIs药物最有效果,哪些会更容易产生副作用或者无效果。

GAP主要利用美国国立卫生研究院(NIH)遗传药理学研究网络(PGRN)的研究优势和日本RIKEN研究所基因组医学中心(CGM)的高通量全基因组学技术进行研究,该项目研究数据随后将可在dbGaP数据库中获取。

王 玥 编译自 http://www.nigms.nih.gov/News/Results/gap_100515.htm

DOE 资助藻类生物燃料研究 2400 万美元

美国能源部2010年6月28日宣布,对三个研究解决藻类生物燃料商业化进程中主要障碍的研究团队提供2,400万美元的资助。

美国能源部能源效率与可再生能源办公室助理秘书长说：“美国加速以微藻等可再生能源为原料的先进生物燃料技术的发展，减少对国外石油的依赖。”

这一研究团队由学术界、国家实验室和私人企业所组成，旨在增加藻类生物燃料领域与能源部合作的技术专家，拓展研究的地理范围。这一项目代表了一个可加速藻类生物燃料发展，以达到既定目标的多元化投资组合，计划持续三年，美国藻类生物燃料的目标是显著增加低成本、高品质、环境友好、可持续发展的藻类生物燃料的产量。

项目支持的三个团队分别是：

可持续藻类生物燃料团队（亚利桑那州，Mesa）：DOE 提供 600 万美元资助，由亚利桑那州立大学带领，这一协会将聚焦于测试藻类生物燃料作为石油燃料替代品的相容性。任务包括研究藻类转化为生物燃料和生物基产品的生物化学转化方法，分析藻类燃料和燃料中间体的物理化学性质。

藻类生物燃料商业化团队（加利福尼亚州，圣地亚哥）：DOE 提供 900 万美元资助，由加利福尼亚大学圣地亚哥大学带领，这一协会将集中于藻类作为生物燃料原料的研究。任务包括研究对藻类保护途径的研究、藻类对养分的利用和回收、及发展基因操作工具。

Cellana, LLC 团队（夏威夷）：DOE 提供 900 万美元资助，由 Cellana, LLC 公司带领，负责海水中培养微藻技术和燃料的大规模生产。任务包括：将最新的藻类收获技术和中试规模的培养测试设备进行整合，并将海洋养殖藻类作为水产养殖的饲料。

美国藻类生物燃料技术路线图

要实现藻类生物燃料商业化生产，还存在许多技术、经济的挑战。美国能源部组织了全国超过 200 位专家和相关人员组成“国家藻类生物燃料技术路线图工作小组”，找出藻类生物燃料商业化的障碍，并以此指导相关研究和发展活动。能源部将工作小组的研究结果编撰成册，并于 2009 年 6 月公开发布了报告草案，并在收集了各界的意见和建议后，在 2010 年 6 月 28 日公布了路线图的最终版本。

苏郁洁 编译自 http://apps1.eere.energy.gov/news/progress_alerts.cfm/pa_id=359

盖茨基金会投资 1 亿美元资助全球健康创新项目

1. 项目资助背景

比尔和梅琳达·盖茨基金会（Bill & Melinda Gates Foundation）总金额达 1 亿美元的“探索大挑战（Grand Challenges Explorations）”项目启动于 2008 年，为期 5 年，每年两轮。它面向全球征集并资助大胆而非传统性的研究计划，旨在探索和发现突破性的创新方案，从而帮助应对那些给发展中国家人民带来最大伤害、却很少为人所关注的重大疾病和健康问题，这些创新方案可能给人类带来新疫苗、诊断、药物和其它技术，治疗每年夺取数百万生命的疾病。每轮都会针对若干全球健康领域的特定题目征集创新方案。方案一旦入选，即可获得盖茨基金会 10 万美元的资金支持。

2010 年 5 月 11 日，比尔和梅琳达盖茨基金会在伦敦宣布了新一轮的“探索大挑战”项

目, 包括来自六大洲 18 个不同国家的 78 个项目, 其中每个项目将获得 10 万美元资助。这些项目包括开发可诊断疟疾的廉价手机显微镜, 培育食昆虫植物以及研制接触人体汗液即释放抗体的纳米颗粒。

2. 资助项目介绍

欧洲受资助者分别来自德国、瑞典、挪威和英国的大学、科研院所和非营利性组织。本轮获得批准的“探索大挑战”的项目是: (1) 研发廉价手机率先应用于全球健康领域; (2) 研发新技术提高产妇和新生儿的健康; (3) 研发新方法预防感染性疾病; (4) 研发避孕新技术。下面将具体阐述一下主要资助项目的研究内容:

2.1 有效疫苗研制项目

(1) 由汗液转运的疫苗: 德国亥姆霍兹中心 (Helmholtz Centre) 感染科的 Carlos 和药理科的 Claus-Michael 等人合作开发可穿过头发毛囊、皮肤, 接触到汗液即释放疫苗的纳米颗粒。

(2) 可“追踪并破坏”的激光疫苗: 英国斯特拉斯克莱德大学 (University of Strathclyde) 的 Owain 和 Gail 使用现有的成像系统用定向激光来确认并破坏寄生利什曼虫 *Leishmania*。

(3) 治疗寄生虫感染以提高疫苗效价: 瑞典卡罗林斯卡医学院 (Karolinska Institute) 的 Susanne 通过先治疗患者的寄生虫感染再接种疫苗的方式, 提高患者免疫功能, 有效减轻抗体反应。

2.2 治疗疟疾新方法项目

(1) 杀虫剂处理过的风俗围巾: 泰国疟疾协会 (Malaria Consortium) David 研究预先用杀虫剂处理泰柬边界移民工人戴的风俗围巾, 可减少工人患抗药性疟疾的比例。

(2) 食肉植物控制疟疾: 乌干达马凯雷雷大学 (Makerere University) 的 Jasper 研究如何培育食昆虫的植物来减少传播疟疾的蚊子及其幼虫。

(3) 手机显微镜诊断疟疾: 美国洛杉矶加利福尼亚大学 (University of California, Los Angeles) 的 Aydogan 开发一种廉价的便携手机显微镜可现场诊断疟疾。

2.3 提高家庭健康新方法项目

(1) 超声作为可逆转的男性避孕新方法: 美国查普尔山的北卡罗来纳大学 (University of North Carolina, Chapel Hill) 的 James 和 Paul 发现超声可短时间内减少男性睾丸精子数量, 作为男性避孕的新方法。

(2) 用产维生素 A 的益生菌治疗腹泻: 美国斯坦福研究中心 (SRI) 国际部的 Douglas 和他同事开发益生菌产生维生素 A 来增强儿童的肠胃道健康, 以减少腹泻病, 而腹泻是第二大引起儿童死亡的疾病。

3. 相关评论

纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) 总裁兼首席执行官、负责监督 Grand Challenges in Global Health 计划的科学委员会主席 Harold Varmus 博士表示, 科学界对 Grand Challenges 计划报以了极大兴趣, 迄今为止投资的项目也已经开始取得

重大的进展。这个新的探索计划将有助于进一步增加在全球健康研究领域的创新。

该基金会全球健康项目主席 Yamada 博士认为，“探索大挑战”项目不断汇集富有创造性的独特方法用来解决全球健康问题，确信这些创意中必将有一些能够引领新的技术革命，找到挽救生命的新途径。同时也表示，“探索大挑战”鼓励来自任何学科的个人或组织提交自己的创新构想，中国有非常多富有创新思想的优秀人才，热切地希望看到更多来自中国的申请。

“探索大挑战”计划拓展了盖茨基金会对 Grand Challenges in Global Health 计划的承诺。该计划于 2003 年推出以加速能改善全球健康的新技术的探索。迄今为止，该基金会已经为 40 多个项目提供了 4.50 亿美元的支持，这些项目涉及多个主题、多个国家，中国复旦大学生物医学研究院双聘首席研究员高谦教授和他的两个学生提出的“小 RNA 引入结核病研究”于 2008 年获得此项资助。

张永娟 撰稿

【行业述评】

国际大型制药公司在新兴市场的生物医药研发

面对新兴市场日益增长和快速变革的医疗需求,大型制药公司的开发策略从品牌仿制药逐渐过渡到专用于亚洲患者的药物研发, *Nature Drug Reviews*杂志6月刊对此进行了深入调查和分析。

在未来 10 年内,由于主要新兴市场的兴起,制药公司在亚洲的药品销售规模将超过欧洲。例如,到 2015 年,中国将成为仅次于美国的第二大药品市场。这有助于解释为什么众多大型制药公司在近几年逐渐增加它们在新兴市场,尤其是在中国、巴西等国的部署(表 1)。值得注意的是,这种日益增长的部署已经超越了此前利用新兴市场合同研究组织(Clinical research organization, CRO)和专利产品销售的方式,逐渐过渡到针对这些地区患者医疗需求的早期研发。

1. 新兴市场医疗需求的多元化

满足新兴市场的医疗需求是一项复杂的挑战。新兴市场中,有少部分富有的人可以承担在美国和欧洲上市药物的价格,即昂贵的药品价格,但是大部分普通人不能承担高昂的专利药品,因此,提供或研发更加廉价的药物或新药组合,满足新兴市场大部分人口需要非常重要。

鉴于新兴市场人群拥有财富的多样性、疾病类型的多样化和医疗保健服务获取方式存在巨大差异的现状,制药商必须考虑最适合的制药剂型,以及获得更大收益的方式。而且,不同的新兴市场,其市场规模可能有很大差异。这些差异包括患者的生物学特性、医疗基础设施、患者的价格承受力、医疗保险覆盖率、药品审批程序,以及当地竞争对手的存在等。

大型制药公司在新兴市场推出的三类医疗产品反映了上述考虑因素:疫苗、普通药物和具有知识产权保护的药品。更重要的是,各大公司正在采取各种措施,解决新兴市场相对于美国和欧洲之间对具有知识产权药品注册相对滞后的问题。阿斯利康公司亚太地区研发部一直坚持建设中国团队的临床和注册能力,此举将保证新药在美欧地区上市后,只需要一到两年就能在中国注册上市。

确保新药物可以在新兴市场及时推出的方式有多种,其中之一是在临床研发方案中引入有关国家的病例。对于大多数大型制药公司来说,这种做法非常普遍。例如,诺华公司的药物研发全球计划不仅包括欧洲、美国,也包括不断增长的亚太地区。事实上,在临床试验中引入来自新兴市场病患的做法,也有助于各公司拥有足够多的临床患者用于大规模的死亡率和发病率研究,这在心血管类疾病和代谢性疾病等领域尤其如此。

2. 解决新兴市场生活方式相关疾病

2010 年 4 月 1 日,在获得美国 FDA 新药许可不到一年后,百时美施贵宝公司与阿斯利康公司在印度推出了用于治疗糖尿病的二肽基肽酶 4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP4) 抑制剂

ONGLYZA™ (Saxagliptin)。目前，应用于中国患者的 Saxagliptin 也在开发中。在中国和印度，随着糖尿病发病率升高，这种新药将获得越来越广泛的应用。

糖尿病等疾病患病率的增加与人寿命增长和生活方式的改变有关，而后者随着经济的快速增长也发生了巨大变化。美国默克公司研究实验室与新兴市场研发部高级副总裁、首席战略官 Merv turner 称，随着新兴市场的发展，与之共同发展的是生活方式相关疾病的发病率上升。中国有 1 亿人患有高血压，有 62% 的男性是烟民，其肺癌发病率名列世界前茅；印度生活方式相关疾病也有类似增加。到 2025 年，印度 60 岁以上的人口将达到近 1.89 亿。制药公司将面对一个患糖尿病和心血管疾病风险增加的老龄化社会。因此，考虑适用于这些国家将面临疾病种类的药物，以及这些药物的成本和可获得性将非常重要。

3. 研发重点转移

随着各大制药公司在亚洲陆续推出治疗糖尿病等疾病的药物，还需要更多治疗亚太地区普遍发生的疾病的药物，需要更多相关的研究发现。葛兰素史克公司业务开发部肿瘤学研发副总裁 Paul Bolno 解释称，与其试图开拓用于非亚洲地区疾病的已批准药物的新功效（以用于治疗亚洲地区的疾病），不如开发一种专用于治疗亚洲人疾病的新药物。一些制药公司相继在亚洲建立核心研发的设施，充分体现了这一观点（表 1）。

表1 十大制药公司在亚太地区的核心研发机构

公司	核心研发机构	治疗性药物研发重点
阿斯利康	◆ 2007年创办中国创新研究中心(ICC) ◆ 将于2012年迁入到一个具有当代技术水平的新址	◆ 癌症，中国癌症患者相关的生物标记物和遗传学知识 ◆ 正扩大到呼吸系统疾病研究
	印度班加罗尔研发中心，于20年前建立在2003年创建结核病研究中心	◆ 研究传染性疾病
	在日本大阪和东京设有临床研究机构	支持公司正在研发的各类药物
百时美施贵宝	印度班加罗尔百时美施贵宝公司研发中心于2009年建立	致力于提供2期临床研究的早期开发全球研发支持
礼来	◆ 新加坡药物研发中心，2002年成立 ◆ 2008年，通过与当地公司和学术研究机构合作，在上海建立支持在所有治疗领域的全球研发总部	◆ 表观遗传学出发，发现癌症和糖尿病的治疗药物；癌症生物标记的鉴定和应对特定患者治疗的需要；整合计算科学
葛兰素史克	◆ 上海全球研发中心，2007年成立	◆ 神经退行性疾病
强生	◆ 上海亚洲研发中心，2009年成立	◆ 癌、传染性疾病、代谢性疾病
美国默克	◆ 没有主要的核心机构；针对新兴市场的研发部门包含在全球方案中。	支持公司正在研发的各类药物
诺华	◆ 2002年与新加坡经济促进局共同投资成立诺华热带疾病研究所(NITD)	◆ 登革热，肺结核，疟疾
	◆ 2006年宣布，在2008年成立的中国上海诺华生物医学研究机构	◆ 主要在亚洲发生的癌症易感原因，化学、生物标记物研究
	◆ 诺华制药研发机构，设在中国上海和	旨在从事诺华生物医学研究所筛

	常熟、日本的东京和印度的海德拉巴	选得到的候选药物
辉瑞	◆ 新加坡的临床研究机构, 2001年成立	支持公司正在研发各类的药物
	◆ 中国研发中心, 2005年成立	与临床研究组织等合作
	◆ 亚洲研究中心, 2006年成立	◆ 新兴市场高发疾病
罗氏	◆ 上海研发中心, 2004年成立; 2008年, 重点转向创新药物发现和早期开发	◆ 病毒学, 肿瘤学
	◆ 在2007年, 在上海开设制药研发中心	◆ 进行亚洲临床试验
赛诺菲-安万特	◆ 中国研发平台	◆ 神经系统疾病, 糖尿病和癌症
	◆ 中国临床研究组(2005年成立)和生物测定中心(2008年成立)	支持全球和当地的临床试验; 支持公司研发的各类型药物

*此表只包括了专用的实验室设施或研发总部。

肿瘤治疗是各大公司研发最为活跃的领域。部分原因是因为肝癌(B型和C型肝炎病毒感染引起)、胃癌和头颈部肿瘤这类疾病在亚洲人群中的发病率相对较高。此外,在预测哪些患者适应于特定癌症治疗方法的过程中,特定病人人群的遗传标记物已被证明具有一定的价值。例如,阿斯利康公司开发的gefitinib(Iressa)是一种小分子药物,能够有效的抑制表皮生长因子受体(EGFR)激酶,对表皮生长因子受体(EGFR)发生突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者有显著的疗效。相对于白种人,这种突变更多见于亚洲患者,因此这种药物在亚洲具有广阔的市场。

2007年,阿斯利康公司推出了亚洲肿瘤学战略联盟,旨在评估针对胃癌和肝癌的新疗法,与中国广东省总医院的合作是其中一例。阿斯利康公司认为,开发用于治疗肺癌、肝癌、胃癌和食管癌等化合物,广东省总医院是强有力的合作伙伴。该医院提供临床医生、实验室空间和进行肿瘤组织检测的能力,而阿斯利康公司则负责提供肿瘤药物的研发经验和科研经费支持。目前合作双方已经成功构建了胃癌、肝癌和肺癌的疾病模型,这将有助于开辟一种新的治疗方法。此外,阿斯利康公司在上海的中国创新中心的工作重点则是中国癌症患者相关知识发现,包括相关的生物标记物和遗传学背景研究。

同样,强生公司制药研发部门最近与天津医科大学癌症研究所及其肿瘤医院开展合作,以提高他们对该地区人群癌症患者的认识。该部门正致力于研究他们的研发管线上产品的药理学和生物标记物,同时也从遗传因素和生物标记物的角度研究亚洲人群高发病率的癌症种类。

2010年2月,由礼来、默克和辉瑞三家公司共同建立非营利组织——亚洲癌症研究组(ACRG)。ACRG目的之一是收集大量的肿瘤样本和相关的临床资料,以获得大量的遗传数据。礼来公司中国药物研发部负责人Kerry Blanchard称,ACRG的数据一旦经过收集和验证,便向公众发布;这也是他们需要收集的信息类型,以确定哪些特定类型的患者能够适应特定的疗法。

但从研发的角度来看,目前可能具有普遍适用性的许多药物还是面向美国和欧洲人群。因此,各大公司通过把注意力转向患者适应性和生物标记物研究,有助于更好地了解这些开

发中的药物是否同样适用于来自亚洲的患者。

黄菲 撰稿

美国 FDA 和 NIH 联合铺设个性化医药之路

2010年6月15日美国《新英格兰医学杂志》上刊登美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）局长 Margaret A. Hamburg和美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）院长 Francis S. Collins的联合署名文章《个性化医学之路》，本文简要介绍其推进个性化医药的若干举措，以期对我国医药行业的利益相关方有启示作用。

个性化医药（Personalized medicine）是一种强调系统使用个体患者的遗传学等各方面的信息，来选择或优化患者预防和治疗措施。与传统的基于大规模人群的流行病学试验为基础的以治疗标准为中心的医疗模式不同，个性化医药建立在现代基因组学和蛋白质组学广泛而深入的研究之上，以患者的健康为中心，制定出针对个体患者的最佳预防和治疗方案，被誉为21世纪医药发展的重要趋势之一。

美国在基础科学上投入的大量资金已为临床医学取得重大进展创造了机会。国立卫生研究院院长Hamburg和食品药品监督管理局局长Collins都看好个性化医药的前景，而且都认为需要科学和监管方面的架构来支持个性化医药的发展。总的来说，美国NIH和FDA一直致力于研发和优化新的治疗方法，实现病人在最佳时间、以最佳剂量、使用最佳药物。

而要实现这些目标必须要克服众多困难，其中包括科学方面的问题和政策方面的问题。前者包括确定最有临床意义的遗传标记、抑制基因治疗方法中的非靶向效应，以及进行遗传研究以确定与某一药物反应直接相关的遗传变异。政策方面的问题是找到一个合适的尺度，对遗传检测进行监管，做到既保护病人又能鼓励科研创新。

NIH和FDA将采取以下举措：(1) 对转化科学及监管科学进行投资；(2) 更好地界定批准诊断试剂与治疗药物共同开发模式所需要的协调监管途径；(3) 研发基于风险评估的诊断试剂审查方法，以便能对诊断试剂的有效性和临床效果进行更精确评估，并及时公布审查结果。

1. 转化科学及监管科学投资

将科学概念转化成临床应用，需要基础科学、转化科学和监管科学协同作用。在基础科学研究前沿，很多研究鉴定出许多与罕见和常见疾病有关的遗传变异。这些新发现的基因、蛋白和信号通路可能代表了新的重要药物靶点，但目前进行下游市场开发的科学数据欠缺，因此不足以吸引私营部门对其中大多数药物靶点进行深入探索。为填补这一空白，NIH 和 FDA 将联合开发一个更完整的框架，囊括由学术研究人员发现的潜在治疗靶点到批准治疗方法的所有步骤。NIH 将努力通过罕见及易忽视疾病治疗学项目（Therapeutics for Rare and Neglected Diseases, TRND）实现这一策略。另一重要步骤将通过努力建立包含各种样本以及相对应的临床效果信息的生物组织银行，这一资源使得 NIH 能更广泛评估各种条件下遗传变异的临床重要性。

对转化科学来说,NIH利用其临床和转化型研究合作联盟项目(Clinical and Translational Sciences Award, CTSA)和NIH临床研究中心的优势力量,将基础研究发现转化成临床应用。

2010年2月,美国NIH和FDA宣布在监管科学和转化科学方面建立一项新的合作,以加速科学研究向医疗产品 and 治疗手段转化;合作还包括对监管科学提供一项联合资助。

2. 制定监管科学新标准

同时,FDA正在制定监管科学标准,制定在药物和设备研发中利用遗传信息和临床决策时所需要的依据。FDA关键途径计划(Critical Path Initiative)目的是开发出更好的评价工具。例如,在基因组数据志愿提交方案中,公司可以和FDA在一个与产品审查过程不同的讨论会上一起讨论遗传信息,从而使得FDA和公司能更好的了解将药物基因组学信息应用于药物研发中所涉及的科学问题,并在一开始就能提供非正式反馈,协助公司达成重要战略决策。如今,FDA批准的药物大约有10%含有药物基因组学信息。

3. 诊断试剂评估审核新方法和注册登记平台

个性化医药的成功取决于是否能准确进行诊断检测,是否能鉴别出哪些病人将受益于靶向治疗。然而,也存在未经FDA独立审查其准确性和可靠性的诊断检测试剂投入使用的情况,在其诊断结果的指导下,越来越多的医院使用“创新疗法”治疗特定病人。这可能破坏已建立起来的保障患者的医药审批程序,也不能保证医师医疗决策的科学性,并使医师减少采用新诊断治疗方法的机会,从而阻挠个性化医药的发展。

因此,FDA正在规范审批和监管流程,确保生产商必须遵循FDA的有关要求,从而使得一项测试不仅能改善患者的护理状况,而且还有确凿的证据支持。

此外,虽然临床实验室开发出超过2000种遗传检测试剂,然而却缺乏完整的公共数据库。为此,在美国联邦顾问委员会的推荐下,依据FDA、美国卫生和人类服务部(Department of Health and Human Services, HHS)其他下属机构以及各利益相关者的建议,NIH正在构建一种遗传检测注册登记平台,用以解决这一关键问题。通过注册登记平台,公众将很容易获得这些检测方法的相关信息,包括他们是否被FDA批准或否决,从而有助于临床医生和消费者对是否使用该测试来改善其健康保健水平做出明智的决定;还能通过促进遗传变异相关数据的发现和数据共享,加快科学发现。

4. 未来展望

当临床上证实有效的新产品和新方法真正应用于临床实践时,就会产生重大进展。当这个领域产生重大突破时,在对疾病的遗传基础有更加深入彻底的了解基础上,美国NIH和FDA希望能看到更有效的临床试验。美国NIH和FDA也希望一些以前失败过的药物治疗能重新证明其安全性和有效性,并能被批准用于有特定遗传标记的特定亚型疾病患者的治疗。

现在,美国NIH和FDA正在建立一条个性化医药的国家“高速公路系统”,并且投入巨资建设基础设施和标准。NIH和FDA期望医生和患者能充分利用这些基础设施,并获得更好的医药创新成果,造福社会。

徐萍 撰稿

【技术进展】

基因突变导致自闭症和智力迟钝

日前，德国海德堡大学附属医院（Heidelberg University Hospital）人类分子遗传部（Department of Molecular Human Genetics）教授 Gudrun Rappold 和她的团队研究发现：自闭症及一些精神障碍疾病的发生与 *SHANK2* 基因突变有关，该基因具有部分神经细胞间的连接功能。该研究已发表在《自然·遗传学》（*Nature Genetics*）杂志上。

通常情况下，单个基因突变不足以引发疾病，只有超过一定的阈值的多基因突变才可能诱发疾病。研究人员发现，神经细胞拥有正常的突触内部结构，是一个人语言功能、社会能力和认知能力正常发展的必要条件。

自闭症是一种先天性的大脑感知和信息处理障碍疾病，通常伴随患者智力低下、社会沟通能力限制以及刻板的仪式化行为等表现，且男性患者比例大于女性。自闭症和智力迟钝可能会相伴发生，但也会相互独立，这在很大程度上取决于遗传因素。相关基因也已经被确定，确切机制尚未得到充分研究。

SHANK2 基因能够编码神经元突触中的结构蛋白，帮助形成突触前的基本网格结构。只有当突触前拥有正确的结构时，神经冲动才可以被正确传送。研究人员分析了 396 名自闭症和 184 名精神发育迟滞患者的遗传物质，发现 *SHANK2* 基因中不仅存在同碱基对的突变，还有基因拷贝数上的差异。Gudrun Rappold 教授认为，一个完整的突触结构显然是对认知功能、语言能力以及社会能力发展的重要基础，可能不同的突变导致不同程度病症。

研究者还发现，相同的突变既可以发生在一个正常智力的自闭症患者上，亦可发生在具有精神障碍患者自闭症患者中，这可以从遗传学上很好的解释关于自闭症和智力迟钝之间的临床症状重叠。

韩文雄 编译自 <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100525103933.htm>

阿尔茨海默病与异常凝血相关机制

最新研究表明，血凝块形成过程的异常有可能导致阿尔茨海默病（AD）。该研究发成果表在 2010 年 6 月 10 日的 *Neuron* 杂志上，该研究促进了我们对于血管血液病理和 AD 之间联系的理解，并提出了一个延缓认知衰退的全新治疗策略。

有文献报道，AD 患者的一个特征就是淀粉样肽（amyloid peptide）在脑血管壁沉积，即大脑淀粉样血管病（Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA）。CAA 血管壁退化，危及血液流动，导致严重的认知衰退。有证据表明血管病如中风、动脉硬化和高血压患者罹患痴呆和 AD 的风险增加，纤维蛋白（血凝块形成中的重要蛋白）水平异常增高与 AD 紧密相关。

大量证据表明 AD 与血液成分紧密相关，然而，淀粉样肽影响血凝块形成过程的机理还未知。自洛克菲勒大学（Rockefeller University）神经生物学和遗传学实验室 Sidney Strickland

博士及其同事进行了一系列的实验,旨在找出AD中淀粉样肽与血凝块形成的关系。

Strickland 博士认为,该假设的机制可能会促进有效靶向AD治疗。一种干扰淀粉样肽对于血液凝集效果的药物将会使得大脑中的血液凝块正常化,可以改善脑部血流和神经功能及其生存状态,而这样一种靶向药物对于淀粉样肽水平低的其他位置的正常血凝块没有作用,这种方法对于AD的治疗非常有益。

岳东方 编译自 <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100609122834.htm>

降低锂治疗中产生的毒性

锂盐是目前最有效地治疗双相情感障碍的药物之一,会对神经系统产生副作用,因此使用受限,过量使用还会引起中毒。锂治疗的机理是其能抑制糖原合酶激酶-3(GSK-3)蛋白的作用,但其机制是否隐含负面影响尚未确定。

2010年6月7日出版的《临床研究期刊》(*Journal of Clinical Investigation*)发表了西班牙CSIC/UAM研究院的研究人员有关锂治疗导致GSK-3受到抑制造成小鼠神经细胞凋亡和运动障碍的文章,并揭示了长期使用锂治疗负面影响的分子机制。

虽然锂治疗有较大副作用,最近仍被建议作为阿尔茨海默病(AD)和其它神经退化性疾病的的治疗;但因早期显著副作用缘故在临床试验上受阻。日前对与锂治疗的正负影响的机制完成不清楚。先前的研究已显示锂抑制GSK-3蛋白导致小鼠神经细胞凋亡和出现运动障碍,并发现神经细胞凋亡的出现在不同脑区。现经试验显示:GSK-3抑制剂通过增加了细胞核内的T细胞C3/4(NFATc3/4)转移因子,提高诱导死亡分子Fas配体在体内的水平(Fas ligand)、激活Fas,造成了步态异常和大脑内几个区域神经细胞死亡的现象;并显示锂诱导细胞凋亡的主要发生在神经元。研究人员希望该研究结果能为阿尔茨海默病和其他神经退化性疾病的联合治疗提供新线索,来寻找新的GSK-3抑制剂,降低锂使用量,减少其副作用,从而达到治疗效果。

黄咏华 编译自 <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100607192718.htm>

一种可操纵的新型人类干细胞产生

美国马萨诸塞州医院再生医学中心(MGH-CRM)和哈佛干细胞研究所(Harvard Stem Cell Institute)共同研发出一种比现行干细胞更易操控的多能性干细胞,这些新细胞可作为模拟疾病过程的细胞模型,并最终可能修复疾病相关的基因突变。该研究结果发表在6月4日《细胞-干细胞》(*Cell Stem Cell*)杂志上。

一直以来,研究人员只能操纵小鼠的干细胞,同样的技术却在人类干细胞上难以实现。将单一细胞转化成人类胚胎肝细胞(ESCs)是极其困难的事,因而难以创建可进行基因操控的人胚胎干细胞系。但之前一系列关于生长因子的研究帮助人们了解了干细胞是如何生长分化的,相关研究结果目前已经可以应用到人类干细胞上。

该研究负责人Niels Geijsen博士和同事之前在离体培养干细胞上的工作证明,生长因子

在鉴别干细胞的功能特性方面扮演着重要的角色。由于生长因子有如此重要的作用，研究人员尝试用新方法制备更有用的人类多能细胞。通过将成体细胞重新“编程”，研究人员诱导成了人类多能干细胞（iPSCs），它们具有许多人类 ESCs 的特点，并且能含有生长因子 LIF 的培养基上进行人工干预，这是之前只有在小鼠胚胎干细胞中才能实现的操纵。

这种细胞明显类似于小鼠 ESCs，并经证明适用于目前标准的基因操纵技术，包括更改匹配的 DNA 序列、失活目标序列或更正特定基因。该技术的实现依赖于持续的 LIF 存在，以及将成体细胞重组成 iPSCs 的五个关键基因的正确表达。若这些因素中的任何一个更改了，则 hLR5-（for human LIF and five reprogramming factors）iPSCs 将变成标准 iPSCs 了。

hLR5-iPSCs 中的基因改变将一直保留到转换回的 iPSCs，这样便可保存细胞系、开发药物以及用于未来很有可能做到的干细胞基因矫正治疗。

张永娟 编译自 <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100608182649.htm>

癌症细胞治疗新突破

威康信托基金会桑格研究所（Wellcome Trust Sanger Institute）的科研人员近日发现了一种新型的免疫细胞——T 细胞诱导的自然杀伤细胞（Induced T to Natural Killer Cells, iTNK cells），与其他免疫细胞相比，这种人为诱导的细胞具有显著的肿瘤抑制功能，研究结果刊登在近期的《科学》（*Science*）上。

T 细胞在机体对抗病原体和清除异常体细胞的过程中发挥重要作用，其功能的异常会导致自身免疫性疾病。Bcl11b 蛋白是调控免疫细胞发育过程中许多其他基因转录的开关，因此对于免疫系统具有重要作用，但其对于 T 细胞发育的功能之前一直不为人所知。

此次的研究显示，该基因对于免疫系统作用主要在于其对 T 细胞发育的调控活性。Bcl11b 决定了发育早期 T 细胞的产生，条件敲除 *Bcl11b* 基因后，小鼠体内无 T 细胞产生，取而代之的是一种新型的免疫细胞——T 细胞诱导的自然杀伤细胞。在体外细胞水平以及小鼠疾病模型中，与正常发育的自然杀伤性细胞相比，这群细胞都能显著地抑制黑色素瘤和淋巴瘤的生长。更为重要的是，这群细胞仅仅针对癌细胞，对于正常的体细胞无杀伤毒性。

该研究首次揭示了动物免疫系统的发育可以被人为改变，如果在人体上也可以产生相似的影响，将对癌症治疗产生积极的作用，为人类癌症细胞治疗方案的探索提供新线索。

卢 瑛 编译自 <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100610141042.htm>

日本科学家确定水稻耐冷基因

低温地区水稻产量低。已有研究显示，在水稻孕穗期，低温/寒冷通常会诱导雄性不育。在这项新的研究中，日本国家研究中心的研究人员与其他科学家合作，进一步确定了耐冷特性基因（Ctb1）及其位置。该研究成果发表在 2010 年 7 月的《植物科学》（*Plant Science*）期刊上。

研究人员绘制出了克隆 Ctb1 基因的图谱。Ctb1 由 2 个基因组成，能编码 F-box 蛋白和

ser/thr 蛋白激酶。

F-box 蛋白通常在初期的圆锥花序（稻穗）中表达，而 ser/thr 蛋白激酶基因在叶子和未成熟的穗中显著可见。研究人员从耐冷水稻品种中克隆了这两个基因，将其导入到对寒冷敏感的品种中，用小穗繁殖的程度衡量克隆基因对低温的耐受能力。研究发现，F-box 基因负责寒冷耐受（耐受寒冷）。寒冷耐受与更长的花粉囊相关，与常规植株相比，该转基因植物拥有更长的花粉囊长度。F-box 基因与 Skp1 基因（E3 泛素连接酶的亚组分）相互合作，表明在水稻孕穗期泛素蛋白酶体通路与低温耐受存在相关关系。

阮梅花 编译自 <http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=6185>

研究确定咖啡类胡萝卜素基因表达水平

炒咖啡含有许多复杂的挥发性有机化合物（volatile organic compounds, VOCs），这些物质使咖啡饮料有更好的口感和香味。这些化合物中，少数气味比较强的成份，如 β -大马酮，来自类胡萝卜素前体。为了进一步分析类胡萝卜素与咖啡香味之间的关系，雀巢研究中心的研究人员测量了正在生长的咖啡颗粒中的类胡萝卜素含量，研究成果发表在在 2010 年 6 月的《植物生理与生物化学》（*Plant Physiology and Biochemistry*）期刊上。

研究结果显示，该谷物中确实存在叶黄素，另外，在不成熟的咖啡谷物中也含有显著量的 β -胡萝卜素和 α -胡萝卜素、紫黄质和新黄质。定量基因表达分析显示，所有类胡萝卜素生物合成基因在该谷物中都表达，基因转录水平根据谷物发育阶段的不同而不同。随着颗粒越来越成熟，基因的转录水平下降，类胡萝卜素含量也随之下降。在谷物发育的后期，所有基因的转录水平都更低。该项研究还对处于生长过程中的咖啡樱桃（咖啡果，coffee cherry）的果皮组织进行了类胡萝卜素基因的定量表达分析。结果再次表明，所有的基因都表达了，一般情况下，在大规模绿黄期（green-yellow stages）的转录水平达到最高，在这个时期，类胡萝卜素的合成量达到最大。

阮梅花 编译自 <http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=6203>

【行业动态】

Aeterna Zentaris 公司发布关于 AEZS-108 的安全性及药效数据

一家致力于开发内分泌药物治疗晚期肿瘤的药物开发公司——Aeterna Zentaris 公司近期公布了 AEZS-108 的药物安全性、药效数据，AEZS-108 是一种链霉素，用来靶向卵巢癌共轭复合体。该研究结果于 2010 年 6 月 4 日至 8 日在芝加哥召开的美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会上公布。

Aeterna 公司称 AEZS-108 正在由德国 AGO 研究组进行二期实验，主要针对卵巢和子宫内膜癌，有望能够在年底前结束。在实验中，患者给予静脉注射推荐剂量的 AEZS-108（267 mg/m²）两小时，每三周注射一次，注射六个疗程。首要目标的为反应效力（RECIST 和/或 GCIg 标准）；第二目标为安全性、完成时间（Time-to-Progression, TPP）和总存活率。

公司治疗了 42 名铂耐药的卵巢癌患者，其中 5 名患者（11.9%）有部分好转，11 名患者（26.2%）病情稳定超过 12 周。基于这些数据能够得到约 38% 的临床有益率（Clinical Benefit Rate, CBR）。平均完成时间（TTP）和总存活时间分别为 3.5 个月（104 天）和 15.6 个月（475 天）。这些结果提示着 AEZS-108 能够对那些接受过铂治疗和抗紫杉烷治疗的严重卵巢癌患者提供一定的治疗效力。

埃蒙斯（Emons）教授称，考虑到治疗对象都是铂耐药的患者，AEZS-108 的效力非常有意义。在这些患者中，38% 的临床受益率和平均超过 15 个月的存活期比目前使用的抗癌药物（例如托泊替康，topotecan 等等）都大有好处。另外，AEZS-108 的安全性良好，并没有发现有心脏毒性的毒理作用。

王耀 编译自 <http://clinicaltrials.pharmaceutical-business-review.com/news/>

美国乙醇出口增加，可再生燃料协会呼吁提高乙醇混掺比例

根据可再生燃料协会的报告，美国四月份乙醇出口量达到 4,080 万加仑，三月份出口量为 4830 万加仑，今年 1~4 月共出口 1.24 亿加仑，已经超过了 2009 财政年全年的出口量（1.13 亿加仑）。

对欧盟、印度、牙买加、澳大利亚和加拿大的出口量保持稳定增长，但是对巴西的出口几乎下降为零，因为巴西乙醇产量近期出现反弹。

由于掺混水平的限制，美国国内乙醇市场已经趋于饱和，乙醇生产商仍然需要继续开拓海外市场。美国转变为燃料乙醇净出口国，一方面反应美国燃料乙醇生产效率高，成本较低，逐步向石油替代燃料迈进。另一方面，由于乙醇混掺政策不稳定，也对美国国内市场产生一定负面影响。如果从国家能源安全的角度考虑，美国应该首先拓展国内可再生能源市场。

美国可再生燃料协会发表的报告从市场和政策角度分析了美国燃料乙醇出口量快速增加的原因及可能造成的结果，呼吁美国政府制定比例更高的掺混标准以扩大国内市场、保证

国家能源安全。

苏郁洁 编译自 <http://www.agrimarketing.com/>

麻风树柴油向商业化生产迈进

Mission 新能源公司宣布他们已经成功地将散种于印度不同地方的麻风树果实就地粉碎、榨油，并将麻风树油脂运输到马来西亚的生物柴油生产厂加工。从各地的麻风树种植场中，公司收获了约 1500 吨麻风树果实，采用普通的压榨法，提取麻风树油脂大约 188 吨，生产中的各项费用及产量与公司开始的预算基本相符。公司刚刚引进溶剂萃取技术，可以将出油率由 16% 提高到 20%~30%。

根据 Mission 公司的规划，公司生产的麻风树生物柴油成本将达到 1.53 美元/加仑，比现有的低硫精炼石油基柴油低 34%。

苏郁洁编译 <http://www.biobased.org/node/27879>

报告显示抗晚疫病土豆提高了秘鲁农民的利益

国际土豆中心 (International Potato Center, CIP) 已经公布了一项关于秘鲁安第斯山脉地区种植抗晚疫病的土豆品种影响的报告。该报告估计，那些种植抗晚疫病土豆品种 Amarilis 的农民获得的净利润 (收益) 约为 900 万美元。

晚疫病是令人厌恶、由真菌引起的粮食作物疾病，它一方面降低土豆产量，另一方面，增加了农民抗真菌农药的使用量，每年在全球导致 100 亿美元的损失，秘鲁每年因晚疫病导致的损失为 700-2500 万美元之间。控制这种疾病的最可持续的方法是开发出抗晚疫病的土豆品种。因此，CIP 及其合作伙伴持续 20 多年开发出能抗晚疫病的种植品种。随着研究的深入 (即土豆基因测序和晚疫病致病真菌的遗传学研究)，育种者能够使用复杂的循环选育过程，从而开发出了能持续抵抗晚疫病的土豆新品种——Amarilis。这个新品种有较高的抵抗力，由 CIP 于 1993 年培育成功，并于当年被秘鲁国家农业研究院 (National Institute of Agricultural Research) 投放市场。最初的试验表明，这种土豆能抵抗晚疫病病菌、有很好的烹饪特性、产量高、生长周期短，成为了农民种植土豆的良好选择。

该报告详细地介绍了评估的选样及 588 块样本信息，并使用了经济计量学分析。这些样本分布于秘鲁安第斯山脉地区三个主要的土豆生产区：La libertad、Cajamarca、Huanuco。结果表明，Amarilis 降低了肥料成本，稳定地提高了土豆产量，通过模拟预测出，在某些地区，每公顷杀真菌剂的用量降低了 24%；在产量增长方面，所有地区的产量平均增长了约 9%。

气候变化为这种晚疫病致病菌提供了良好的生长条件，已有迹象表明，晚疫病变得比以前更致命、更严重。在这种情况下，该报告估计，从长期来看，Amarilis 将为农民产生 370-2000 万美元的利益。

阮梅花 编译自 <http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=6233>



中国科学院上海生命科学信息中心
中国科学院上海科技查新咨询中心
地址：上海市岳阳路 319 号 31 号楼 A 座
邮编：200031
电话：021-54922971
传真：021-54922934
E-mail: hbjiang@sibs.ac.cn
网址: <http://www.bioline.org.cn>
编辑：阮梅花
审阅：江洪波