

DOI: 10.13376/j.cbls/2023080

文章编号: 1004-0374(2023)06-0701-03



对人类遗传资源管理涉及的三种关系之讨论

吴家睿^{1,2}

(1 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200031; 2 上海交通大学安泰经济与管理学院, 上海 200030)

20世纪90年代初启动的人类基因组计划(Human Genome Project)让科技界和政府充分认识到, 承载人类遗传信息的基因组序列是一个国家重要的战略资源。我国具有独特而丰富的人类遗传资源优势, 不仅拥有数量众多的少数民族, 而且还广泛分布着高原生态环境等特定地区人群以及疾病核心家系等重要遗传家系。著名的遗传学家谈家桢先生为此于1997年7月致信中央政府, 呼吁“保护我国人类基因资源, 积极参与跨世纪的基因争夺战; 制定政策, 营造环境”。

谈家桢先生的来信引起了中央政府的高度重视, 国务院办公厅于1998年6月10日转发了科技部、卫生部联合制定的《人类遗传资源管理暂行办法》; 依据该办法于1999年成立了“中国人类遗传资源管理办公室”, 设在科技部, 主要职责是对在中国境内从事的中国人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、出境等事项的规范和管理。国家在该办法的基础上进一步完善、形成了《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》(以下简称《条例》), 并于2019年7月1日正式实施。为了更好地贯彻实施《条例》, 科技部于2023年5月26日发布了《人类遗传资源管理条例实施细则》(以下简称《细则》)。通过对这两个文件的学习, 笔者认为, 在我国人类遗传资源管理方面有三种关系值得进一步讨论。

1 遗传资源材料与遗传资源信息

按照《条例》第二条的规定, 人类遗传资源由两种类型构成: 人类遗传资源材料和人类遗传资源信息, “人类遗传资源材料是指含有人体基因组、基因等遗传物质的器官、组织、细胞等遗传材料。人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料”。显然, 《条例》对“人类遗传资源信息”给出的定义比较宽泛。《细则》对此给予了进一步的补充: “《条例》第二条所称人类遗传

资源信息包括利用人类遗传资源材料产生的人类基因、基因组数据等信息资料。前款所称人类遗传资源信息不包括临床数据、影像数据、蛋白质数据和代谢数据”。

《细则》对人类遗传资源信息的详细界定很好地把明显不属于人类遗传资源的医学数据如临床数据和影像数据区分开来, 这些数据通常是来自个体水平的表型数据。而《细则》对蛋白质数据和代谢数据等生物分子数据的划分值得进一步重视。首先, 这类数据, 尤其是蛋白质数据, 虽然通常取自细胞和组织等人类遗传资源, 但它们与基因或基因组数据有所区别。其次, 源自基因或基因组的转录产物——RNA在《细则》中没有提及, 即没有界定它是否属于人类遗传资源信息。此种生物大分子也是由人类遗传资源材料来产生。在当今的单细胞研究领域, RNA数据是应用最为广泛的生物分子信息, 研究者往往利用RNA测序信息而非基因组测序信息来分析细胞的类型和特征。

人类遗传资源材料通常涉及到采集和保藏两种主要活动, 《细则》为此在第四章“行政许可与备案”的第二十九条中明确了二者的管理关系: “应当申请行政许可的人类遗传资源保藏活动同时涉及人类遗传资源采集的, 申请人仅需要申请人类遗传资源保藏行政许可, 无需另行申请人类遗传资源采集行政许可”。需要指出的是, 在该章中提到的人类遗传资源保藏是针对人类遗传资源材料——“人类遗传资源保藏活动是指将有合法来源的人类遗传资源保存在适宜环境条件下, 保证其质量和安全, 用于未来科学研究的行为”。由此引申出了一个管理问题, 人类遗传资源材料和人类遗传资源信息之间是

基金项目: 中国科学院先导专项(XDB38020000);
上海市科委“科技创新行动计划”软科学研究项目
(22692114600)

什么关系? 获得了前者的行政许可是否不再需要申请后者的了? 显然, 这二者的管理应该是有所区别的。笔者注意到, 在第四章的第三节“对外提供、开放使用事先报告”中, 《细则》把重点放在了人类遗传资源信息的管理。而在《条例》中涉及到国际合作科学研究的条款则大多用“人类遗传资源”这一笼统的术语。

2 临床研究与临床试验

人们有时会把临床研究与临床试验等同看待, 但医疗监管部门对二者有着不同的定义。国家卫生健康委员会在2021年发布的《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(试行)》中规定: “临床研究是指医疗卫生机构开展的, 以人个体或群体(包括医疗健康信息)为研究对象, 不以药品医疗器械(含体外诊断试剂)等产品注册为目的, 研究疾病的诊断、治疗、康复、预后、病因、预防及健康维护等活动”; 国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会于2020年发布的《药物临床试验质量管理规范》修订版第11条规定: “临床试验, 指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验, 意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用……以确定药物的疗效与安全性的系统性试验”。由此可见, 临床研究与临床试验的一个主要区别是指二者的试验目的有所不同。

《条例》在第二章“采集和保藏”的条文中没有对临床研究与临床试验的进行区分, 并在第三章“利用和对外提供”第二十条中把二者相提并论: “利用我国人类遗传资源开展生物技术研究开发活动或者开展临床试验的, 应当遵守有关生物技术研究、临床应用管理法律、行政法规和国家有关规定”。而《细则》第二十七条则把二者从管理的角度上做了明确的区分: “为取得相关药品和医疗器械在我国上市许可的临床试验涉及的人类遗传资源采集活动不在此列, 无需申请人类遗传资源采集行政许可”。

需要指出的是, 《条例》针对国际合作临床试验有着专门规定。在第二十二条中有这样一句: “为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可, 在临床机构利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验、不涉及人类遗传资源材料出境的, 不需要审批”。《细则》的第三十二条对此做了更为详尽的规定: “为取得相关药品和医疗器械在我国上市许可, 在临床

医疗卫生机构利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验、不涉及人类遗传资源材料出境的, 不需要批准, 但应当符合下列情况之一, 并在开展临床试验前将拟使用的人类遗传资源种类、数量及其用途向科技部备案: 为取得相关药品和医疗器械在我国上市许可的临床试验涉及的探索性研究部分, 应当申请人类遗传资源国际科学研究合作行政许可”。

《细则》的这条规定中关于“临床试验涉及的探索性研究部分”的提法引出了一个新的问题: 如何对此进行鉴定或判别? 更重要的是, 这种提法表明, 临床研究与临床试验的区别不仅在于研究目的之不同, 而且二者的研究内容之间也是有差别的——前者着重于研究科学假设和科学问题, 后者着重于验证医疗产品的有效性和安全性。由此看来, 有的临床试验更接近临床研究。笔者注意到, 国家市场监督管理总局在2020年发布的《药品注册管理办法》第21条中, 把临床试验按照研究内容明确分为4类——临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验、上市后研究。

3 国内研究与国际合作研究

《条例》和《细则》在人类遗传资源的对内保护方面有着详细的规定。《条例》第七条规定: “外国组织、个人及其设立或者实际控制的机构不得在我国境内采集、保藏我国人类遗传资源, 不得向境外提供我国人类遗传资源”; 而《细则》对“实际控制”一词在第十二条做了详细说明, 包括了4种情形, 如对机构的控股、或通过表决权或其他权益对机构施加重大影响等。这样的规定实际上把我国人类遗传资源的采集、保藏和向境外提供等活动完全控制在中方单位, 不仅外方单位和个人, 而且中外合资单位等都被排除在外。

显然, 这一严格的“内外有别”之规定针对的是人类遗传资源材料。对于人类遗传资源信息的国际合作研究管理则相对宽松。《条例》第二十八条规定: “利用我国人类遗传资源开展国际合作科学研究产生的人类遗传资源信息, 合作双方可以使用”。《细则》第三十六条规定, 中方信息所有者在向科技部报告并提交信息备份之后, 可以将人类遗传资源信息向境外组织、个人及其设立或者实际控制的机构提供或者开放使用。当然, 外方单位和研究者在这种合作研究中有明确的义务; 《细则》第十四条规定: “利用我国人类遗传资源开展国际科学研究合作, 应当保证中方单位及其研究人员全

过程、实质性地参与研究，依法分享相关权益。国际科学研究合作过程中，利用我国人类遗传资源产生的所有记录以及数据信息等应当完全向中方单位开放，并向中方单位提供备份”。

当然，外方单位利用人类遗传资源信息也受到了国家相应的监管。《细则》第三十七条规定：“将人类遗传资源信息向境外组织、个人及其设立或者实际控制的机构提供或者开放使用，可能影响我国公众健康、国家和社会公共利益的，应当通过科技部组织的安全审查。应当进行安全审查的情形包括：(一)重要遗传家系的人类遗传资源信息；(二)特定地区的人类遗传资源信息；(三)人数大于500例的外显子组测序、基因组测序信息资源；(四)可能影响我国公众健康、国家和社会公共利益的其他情形”。

需要指出的是，人类遗传资源不仅是一个国家的资源，而且是全人类的资源。目前国际学术界采用的“人类基因组参考图谱”是用大约20个人的基因组序列拼接而成的，其中有大约70%的碱基序列是来自同一个人；显然，这样单一的基因组参考图谱不能够反映人类的遗传多样性。为此，国际科学界启动了“人类泛基因组”(Human Pangenome)计划，要建立一个涵盖包括结构变异和单核苷酸多态性等整个基因组范围内变异信息的人类泛基因组参考图谱，从而为人类基因组多样性研究提供一个完整的框架。2023年5月，人类泛基因组参考联盟

(Human Pangenome Reference Consortium)在*Nature*发布了首个人类泛基因组参考草图，包含了来自非洲、美洲、欧洲和亚洲多个国家不同种族47个个体的基因组数据，其中就有一个中国人的基因组数据。这个人类泛基因组参考草图比当下的人类基因组参考图谱增加了1.19亿个新碱基——大约9000万个碱基来自结构变异。过去在使用单一参考基因组的情况下，人类基因组中存在的结构变异70%以上难以识别；而基于该泛基因组参考图谱进行基因组分析时的结构变异检测率则可以提高104%。

也就是说，这些来自不同国家、不同地域、不同人种的遗传资源不仅为认识人类物种内的遗传多样性提供了必不可少的信息，而且有助于个性化医学、药物研发以及生物技术等领域的发展。因此，人类遗传资源的管理不要忽略了“增进人类福祉”这一生物医学伦理的基本原则。

4 小结

从以上的讨论和分析中可以看到，人类遗传资源涉及到人类遗传资源材料和人类遗传资源信息，对二者之管理要有所区别。此外，人类遗传资源的管理需要精细化，不仅要把个体的表型数据以及蛋白质等生物分子数据与基因组数据区分开，而且要把具有探索性的临床研究和验证性的临床试验区分开。更重要的是，在进行人类遗传资源管理时，必须要兼顾到对内保护和对外利用。