

DNA片断专利给基础研究带来的影响与对策

周松华, 汪世平

(中南大学 湘雅医学院, 湖南 长沙 410078)

摘 要: 简要介绍了包括EST、SNP在内的DNA片段的技术背景, 回顾了此类研究工具的专利保护给生物医药研究带来的冲击, 在此基础上进一步讨论了授予研究工具专利权对此后的基础研究所产生的影响, 认为: 若对此类研究工具授予专利将会在很大程度上阻碍生物医药技术的进步, 并提出相关的解决对策。

关键词: DNA片断; 研究工具; 冲击; 可专利性

中图分类号: G306

文献标识码: A

文章编号: 1001- 7348(2007) 03- 0013- 03

1 背景知识介绍

为了充分理解 DNA 片段的专利性问题, 有必要先对 EST、SNP 等 DNA 片段的基本概念作出相应解释。

EST(expressed sequence tags, 已表达的序列标签)是由全长基因表达的 CDNA(complementary DNA, 互补 DNA)短系列, 即由 mRNA 逆转录 (reverse transcriptase) 而成的 DNA。基因的全长 DNA 系列中除包括编码特定蛋白质的结构基因外, 还包括更大数量的基因转录和翻译调控区以及其它非编码区(内含子)。EST 就是由基因中具有表达效应的结构基因转录成 mRNA 后逆转录而成的 DNA, 它与结构基因是互补的, 故称已表达的序列标签^[1]。因此可以认为, EST 是在随机选择并经序列分析后分离得到的并进行了特性鉴定的核酸。与按照传统方法分离并鉴定的核酸不同之处在于, 当确定 EST 片段的序列时尚不知道由之编码的蛋白质的功能。在相关研究中, 首先是在分子水平上对 EST 分子进行鉴定, 然后借助计算机程序指认可能由之编码的蛋白质并分析其潜在功能。

由此可见, 每个 EST 片段的序列都是与单个人类基因的一部分互补的, 虽然这些片段可长达几百个碱基, 但多数都不跨越相应基因的编码区。每个片段都可以看作是可在体内被转录的人类基因的标记, 直接针对已表达的基因。其用途包括以下几个方面: 作为探针用于确定基因在染色体上的定位、鉴定和分离整个基因; 借助同源性比较来鉴定基因或相应蛋白质的生物学功能; 使用 EST 序列进行法医学分析、组织特异性或个体特异性鉴定, 以及疾病相关基因鉴定; 使用 EST 片段制备可阻断基因表达的反义序列或三螺旋探针。在专业人士看来, 这些序

列并不是基因, 只是一种基础的生物学实验工具。

SNP(single nucleotide polymorphism, 单核苷酸多态)是指由单个核苷酸替代、插入或缺失而形成的分子多态, 有时也包括由多个核苷酸插入或缺失造成的点突变。SNP 是人类可遗传的变异中最常见的一种, 占有已知多态性的 90%以上, 在人类基因组中广泛存在, 平均每 500~1 000 个碱基对中就有 1 个, 估计其总数可达 300 万个甚至更多^[2]。由于 SNP 数量众多、分布广泛, 加之具有密度大, 适于大规模自动化分析的特点, 使得它成为一种理想的作图标记, 成为研究基因组多态性和识别、定位疾病相关基因的一种新工具; 此外, 由于相当一部分 SNP 还直接或间接与人类对疾病的易感性或抵抗力相关, 定位于基因上的多个多态位点将为个性化药物治疗提供依据; 并且随着遗传变异研究与药物基因组学的结合, 根据特定个体的多态性来设计药物将成为可能。

2 DNA片断的专利保护给生物医药研究带来的冲击

许多著名的报告已经详细论述了包括 EST、SNP 在内的 DNA 片断专利给生物医药研究带来的冲击, NIH 的经历就是一个显著的例子。

20 世纪 80 年代后期, 美国国家卫生院(NIH)所属国家神经病和中风研究所的生化学家 Crag Venter 建立了一种在没有进行全基因作图和测序情况下获得基因遗传信息的手段, 并由此分析和初步鉴定了几千个代表某些已表达基因互补的 DNA(cDNA)片段。NIH 于 1991 年就 Venter 等人的研究成果向美国专利与商标局(PTO)提交了发明名称为“人类基因转录产物的序列特征”的专利申请(申请序号 07/716831)。结果这一看似平常的举动在生命科学界和

知识产权界引发了一场激烈的争论。科学家们认为对这些未知功能的 DNA 序列授予独占权,必将会引发一场专利许可战,对生物医药研究与技术发展造成巨大冲击,有可能阻碍全球各生物技术实验室之间的技术合作,从而减缓人类基因组研究计划的进程。知识产权界人士也指出:NIH 在人类基因组研究的早期阶段寻求部分 DNA 序列的专利保护,很可能会造成许多从事人类基因组开发的私人公司竞相靠申请专利“跑马圈地”的局面,从而延缓建立在基因测序基础上的相应蛋白质产品的研究与开发。

在进行疟疾疫苗研究时使用 DNA 序列专利的案例也是一个很好的例子:疟疾疫苗组织(MVI)已经确定了一种具体的蛋白质抗原(MSP-1),该抗原对于开发有效的疟疾疫苗非常重要。可 MVI 在对这种蛋白质的专利保护情况进行调查后,却惊讶地发现编码这种抗原的 DNA 片段的相关专利多达 39 个,随后的研究工作发现,在 MSP-1 的研究早期授予的专利权是基于不完整的科学基础之上的,权利要求的保护范围(这决定了潜在的侵权情况)超出了本来应当享有的保护范围^[9]。且许多专利中对现有技术的引用是不完整的,因而难以使一个专利与另一个相关联。此外,虽然疟疾疫苗不一定具有很高的商业价值,但中间技术专利的专利权人则认为他们的专利技术具有不切实际的高价值,理应获得高额的使用费,面对这种情况,商业研究机构很有可能会因此转向别的研发领域。而作为利用慈善基金建立的组织, MVI 只能努力去应付这种复杂局面。

目前看来,获得 DNA 片段专利实质上已经成为某些生物医药公司的获利手段,他们不是为了保护研究和开发过程中的技术而申请专利,而是试图获得他人会无意中侵权的专利,等于他们在相关技术领域埋设专利地雷,然后坐等别人成功地将产品推向市场。他们寄希望于获得专利许可费,即使对方没有真正侵权,但是由于惧怕昂贵的诉讼有可能不得不妥协;如果对方一旦侵权,这就为那些追求成功酬金的诉讼代理人、许可公司和咨询公司提供了获利机会,他们宣称可以帮助别人发掘出甚至连自己都不知道已经拥有的技术去申请专利,从而进行专利布雷。很显然这种状况不利于科学和实用技术的发展。

3 对于研究工具被授予专利权所产生影响的进一步思考

研究工具对于推进科学研究和社会发展是至关重要的。因此,对于授予研究工具专利权所产生的影响是值得我们进一步思考的。可以说,研究工具的专利权本身所具有的垄断性可能对整个社会发展产生不利影响,在这方面,美国专利商标局(USPTO)和欧洲专利局(EPO)为保证“更严格的”实用性而采取的一些手段是有理由的。美国和欧洲现行的专利法通过否定此类研究工具的实用性来拒绝对 EST、SNP 之类研究工具授予专利权,其主要考虑是研究工具在科研中起着非常重要的基础性作用,一旦被专利保护后,仅仅通过发放许可证或其它方式使别的研究单

位可能无法充分得到此类研究工具,因为这一过程复杂且涉及的费用难以预料。此外,权利人习惯利用其对研究工具的控制权来限制其他研究人员利用该工具,进而进行技术垄断,结果将严重妨碍技术进步。

但是也有人对此提出了质疑:从理论上讲,对研究工具进行专利保护并不比其它保护方式具有更大的风险。他们的理由如下:首先,当权利人滥用其对该研究工具拥有的专利权,拒绝其它单位以合理代价使用该专利工具时,法院可以颁发强制许可或者以危害公共利益为由拒绝发布禁止令(我国专利法第 48 条就有此规定);其次,即使研究者不小心使用了某项专利技术作为研究工具,他还拥有“因实验目的使用”的抗辩理由来对抗侵权指控,同时权利人也不可能对诸多的“侵权”研究者逐一识别并进行诉讼;再次,权利人对先前社会并不拥有的技术拥有专利,并不会使社会失去现存的任何权利,故不会对社会产生多大的影响。最后,也许是最重要的一点——EST 作为一种研究工具,凭借它研究者可以避免很多盲目的尝试,从而比较迅速地找到所要的目的基因。这种研究工具具有明显的市场价值,如果拒绝对其提供专利保护,必将损害研究者开发此类研究工具的积极性,同时还会促使研究者更倾向于以商业秘密的形式保护其在研究工具方面的技术成果,结果是社会其他研究人员就将难获得最新的研究工具。这对技术发展来说同样是一种阻碍。

仔细分析,上述观点其实存在很大的片面性:我们的确可以采取一定措施对该类专利权进行限制,比如强制许可,但前提是研究单位以合理条件在合理长的时间内(我国规定为 3 年)未获得专利权人许可,很显然这对科技进步是一种阻碍;如果说权利人对新的研究工具授予专利权不会使社会公众失去已经存在的利益,从而不会对社会产生多大的影响,这是对知识产权制度的原理缺乏最基本的认识,按照这样的逻辑我们就没有理由排除任何新的客体的专利性了;如果说对研究工具不进行专利保护必将损害研究者开发此类研究工具的积极性,同时还会促使研究者更倾向于以商业秘密的形式保护其在研究工具方面的技术成果,其实专利制度从来就不应当是科学家进行科学研究的目标,也不是私人企业进行投资的根本目标。并非所有的技术创新都需要借助专利垄断权来提供刺激予以维系,科学家总是有难以遏制的欲望去创造、去发明,科学家们的天职也要求他们进行这方面的研究和探索。

这里还涉及到了进行基础研究的主体问题,人类基因组研究以及在此基础上进行的最终完成图的绘制和基因序列、功能的完全揭示应属于基础研究,它同数学、物理等学科进行的科学理论或是数学方法的研究活动在本质上是一样的。对此应当是以国家科研部门为主体来进行研究,而不应该用专利去换取私人公司来代替政府执行和完成这部分职能。试问没有专利的保障,基础研究就不开展了吗?也有学者认为专利制度可以减少重复研究、避免浪费资源,实际上防止社会资源浪费的最好做法,其实是由

国家科研部门进行此类基础研究,并将研究成果公之于众。所以,当务之急在于各国要加大对基因组研究等基础项目投入的力度。

笔者以为:对生物技术领域的研究工具不宜授予专利权,否则基础研究的领地将越来越小,科研人员研究的自由度也就随之减小。一个有效的专利保护体系应该创造一种有利于技术创新与改进的氛围,而不是仅仅向领先者提供垄断权的氛围。如果专利制度成为基础研究领域“圈地运动”的工具,权利人在圈子里的活动不再受外面竞争的激励,其积极性无疑会大打折扣。对于我们国家来说,如果在生物医药研究工具专利授权方面采用较低的实用性标准则要冒很大的风险,有可能人为地挤压国内落后的生物制药的发展空间,并使相关研究停滞不前。

4 相关对策

针对个别从事大规模 cDNA 测序的公司(特别是私人公司)抢先寻求专利保护,并且提出超过其实际研究成果的宽范围权利要求的做法,西方一些大的药品公司首先站出来,在 1999 年,10 个大药品公司和英国 Wellcome 托拉斯建立了一个协会^[4],以发现和绘制 300 万个公共 SNPs。这样利用 SNPs 作为均匀地分布在整个人类基因组中的标记,产生了被广泛接受的、高质量的、大量公众可用的图谱,其中许多标记可以在药品研究中用于确定目标。最近,国际遗传学会^[5]在一个药品公司、大学和基金会形成的大集团的支持下,已经建立了实现组织样本上大量基因序列表达的主要工具。这一行动对整个社会无疑是有益的。

此外,包括 NIH 在内的一些公共科研团体、基金管理机构开始投资建立公共数据库,并鼓励研究人员在公共数据库中保存序列信息,以规避涉及人类基因组的独占权利要求。1993 年 NCBI 建立了一个专门的 EST 数据库 dbEST (database of EST) 来保存和收集所有的 EST 数据^[6],dbEST 刚建立的时候包括 22 537 个 EST 序列,分别来自 7 种不同的生物体,经过 6 年的发展,到 1999 年 5 月 14 日,dbEST 已收录 2 437 303 个 EST 序列,分别来自 161 种不

同的生物体,在此 EST 中记录了每个 EST 序列的登记号、测序引物、碱基序列和 cDNA 文库的采源等详细资料。近年来,储存在公共数据库里的 SNP 数量正在以几何级数迅速增长:1999 年 4 月,总共才分析了 7 000 个 SNP,而到了当年 12 月 16 日,仅美国国立生物技术信息中心(NCBI)的 SNP 数据库就已存放了 21 172 条 SNP,至 1999 年 10 月 10 日德国的 HGBASE 网站也已存放了 6 503 条 SNP。目前已有许多生物医学网站开辟了专门的 SNP 网页。国际上较重要的网站有: dbSNP(<http://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>):该网站是由美国的 NCBI 主办的。它除了可接受各地发来的 SNP 申请注册外,也向公众免费提供对 SNP 的查询。 HGBASE(<http://hgbase.interactiva.de>)。该网站建在德国,收集基因内 SNP,研究者可通过检测出的序列查询 SNP。 MITSNP 数据库(<http://WWW-genome.Wi.mit.edu/SNP/human/index.html>)。该网站是由美国麻省理工学院建立的。它包括数千条已经定位的 SNP,可以通过指定染色体的某一区域查询 SNP。这些数据库的建立一定程度上削弱了 HGS, Incyte 等公司累积的私有数据库的价值。由于快速公布 DNA 数据,使得基因组公司就基因发现投资牟利的机会受到相当程度的限制,而且一旦完整的人类基因组序列被投入公共区域,要想获得基因专利会更加困难,这些都是我们所希望看到的。

参考文献:

- [1] 陈竺,王亚新.分子生物学与疾病[M].北京:百家出版社,1994.12.
- [2] 杜玮南,孙红霞,方福德.单核苷酸多态性的研究进展[J].中国医学科学院学报,2000,(4):392-394.
- [3] Patent Applications-Utility Examination Guide-lines. Federal Register, 5 January 2001, 66, (4): 1092- 1099.
- [4] The SNP Consortium Ltd. <http://snp.cshl.org>.
- [5] The International Genetics Consortium. <http://www.intgen.org/>
- [6] Boguski M S, Lowe M J, Tolstoshew C M. Nature Genet, 1993, 4 (4): 332- 333.

(责任编辑:胡俊健)

Impacts of Patent Protection for DNA Fragment on Basic Research and Solutions to Such Problem

Abstract: In this article, the technological background of DNA fragment, including EST and SNP, is described; the impacts of the patent protection for such kind of research tools on the biopharmacological research are reviewed; and the effects of granting patent for research tools on the basic research are analysed. Accordingly, a conclusion is drawn that, to a great extent, granting patent for research tools may hinder the development of biopharmacological techniques and specific solutions should be taken to solve this problem.

Key Words: DNA fragment; research tool; impact; patentability