

德国实施个体化医学研究行动计划

赵清华

(中国科学技术部重大专项办公室, 北京 100862)

摘要: 2013年4月, 德国联邦教研部(BMBF)启动了“个体化医学行动计划”。依据该计划, 2013—2016年, BMBF将投入3.6亿欧元, 支持从个体化医学基础研究、临床前研究、临床研究到健康经济整个创新链的研发活动, 促进企业和高校、科研机构建立新的伙伴关系。BMBF个体化医学行动计划重点研究方向是: 系统医学研究, 验证生物标志物, 优化试验设计, 加深产学研联盟, 参与国际大协作, 研究伦理、法律和社会问题。德国支持个体化医学研究, 前瞻性地研讨潜在的社会伦理问题, 不断完善相关的法律规章等做法, 值得我们深入研究、关注和借鉴。

关键词: 德国; 个体化医学; 个体化医学行动计划; 产学研联盟

中图分类号: R-151.602 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3772/j.issn.1009-8623.2014.04.007

2013年4月, 德国联邦教研部(BMBF)启动“个体化医学行动计划”^[1]。依据该计划, 2013—2016年, BMBF将投入3.6亿欧元, 支持从个体化医学基础研究、临床前研究、临床研究到健康经济整个创新链的研发活动, 促进企业和高校、科研机构建立新的伙伴关系, 开辟患者治疗的新途径, 开拓健康经济发展的新前景, 以更加及时地发现疾病, 更加主动地预防疾病, 更加有效地治疗疾病^[2-3]。

个体化医学行动计划是德国联邦政府健康研究框架计划^[4]的重要内容。作为行动计划的第一项措施, 联邦教研部已列支1亿欧元, 支持“个体化医学创新”和“个体化医学演示者”两方面项目^[5]。为支持科技、社会和政治等方面围绕个体化医学开展必要的研讨, 还将启动有关伦理、法律和社会问题的研究项目^[6]。另外, 德国各主要科研机构将从院所科研经费中列支大量资金开展个体化医学研究。本文简要梳理德国对个体化医学研究的前期支持情况、新一轮行动计划的目標和重点以及国际合作等情况。

1 前期基础

BMBF支持个体化医学研究可追溯到20世纪90年代中期, 至今累计投入约13亿欧元, 包括德国基因组研究网络、系统生物学创新竞赛、再生医学转化中心、接近临床的创新性疗法或分子诊断研究等重大项目, 以及莱茵·内卡尔细胞和分子医学(BioRN)、慕尼黑个体化医学和目标导向治疗(m4)、莱茵·内卡尔个体化免疫干扰(CI3)等3个尖端集群。重点支持了医学基因组和后基因组研究、再生医学基础研究、系统生物学、计算神经生物学、转化医学、临床评价研究和罕见疾病研究, 以及生物伦理、法律和社会观点等。通过这些措施, 德国建立起高水平的个体化医学合作网络和研究体系, 为个体化医学奠定了知识和技术基础, 也因此成为国际重大项目中受欢迎的重要伙伴。为了抓住机遇, 加快发展, 2010年, 德国联邦政府将个体化医学列为“健康研究框架计划”的6个优先支持领域之一和高技术战略的重要内容^[7]。

近年来, BMBF列支大量资金支持德国科学家

作者简介: 赵清华(1968—), 男, 博士, 研究员, 主要研究方向为科技创新政策和科技管理。

收稿日期: 2013-12-16

开展个性化医学国际合作研究。2012—2015年，BMBF 列支 188 万欧元，支持德国、法国、西班牙、加拿大等四国科学家，联合开展代谢综合症及相关疾病研究；2010—2013年，列支 410 万欧元，支持德国和法国科学家开展心脏循环和代谢性疾病基因组与病理生理研究；2012—2017年，列支 2 000 万欧元，支持德国科学家参与国际人类表观基因组研究联盟；2010—2015年，列支 1 700 多万欧元，支持 Infrafrontier 实验动物模型基础设施项目；2008—2012年，列支 675 万多欧元，支持参与“1000 基因组计划”；2012—2015年，列支 1 500 万欧元支持参与国际肿瘤基因组联盟，列支 1 000 万欧元支持参与罕见疾病研究；2010—2015年，列支 170 万欧元，支持德国-美国计算神经生物学研究；2012—2015年，BMBF 和德国科学基金会（DFG）列支近 100 万欧元，支持德国和日本学者开展神经生物学合作研究^[8]。

德国各大科研机构均着手个性化医学研究，并制定专门的科研计划和战略，以有效整合个性化医学基础研究和其他开发活动。个性化医学研究被列为德国正在筹建的六个国家级医学研究中心发展战略不可或缺的重要内容，各中心的机构性研究活动与各类科研项目有机互补，将有效提升德国个性化医学的整体研发能力。马普协会开展的基础研究带动了新的个性化医学应用技术突破，将对个性化医学做出实质性贡献。亥姆霍茨大研究中心计划在其项目导向的资助中，将个性化医学研究作为特殊战略交叉任务予以加强，要在交叉联盟项目中整合并协调推动应用导向基础研究和转化研究。弗朗霍弗学会将跨领域、跨学科的相关研究所整合起来，协作开展不同疾病的生物标志物发现研究等。多个莱布尼茨研究所在个性化医学的病因研究方面做出贡献，特别是在营养因素和环境因素分析方面具有优势。高校个性化医学基础研究的重点集中在生物标志物发现方面，主要由 DFG 对 BMBF 支持的尖端集群和德国医学研究中心中的大学伙伴给予相应支持。

除了科研机构 and 高校参与的国际计划外，德国有关部门和基金会也参与了相关个性化医学的国际行动，比如，德国正在欧盟第七框架计划中协调筹划针对个性化医学的“协调和支持（CSA）”

项目。

2 总体目标

BMBF 拟通过相关支持措施，深化对各种疾病发展因素的理解，深入研究有利的影响因素；验证研究结果的应用机会，开发新方案和新产品；消除创新周期的各个环节之间的瓶颈因素，比如，将基础研究新发现转移到医院，或者通过临床试验转化为产品等。

2.1 短期目标（1~5年）

- （1）在验证的生物标志物的基础上，实现更快、更明确的诊断；
- （2）通过诊断与治疗的紧密结合和研究与临床数据的整合，改善治疗；
- （3）提高健康经济在个性化医学方面的投入；
- （4）让社会各界对个性化医学有更好的理解。

2.2 中长期目标（6~10年）

- （1）通过精确用药，减少副作用；
- （2）避免没有正面效果的治疗；
- （3）加速个性化医学产品和服务进入市场；
- （4）进一步拓展个性化医疗的范围。

3 重点方向

BMBF 个性化医学行动计划提出了 6 个重点方向。

3.1 支持系统医学研究

基因组等医学基础研究和其他分析技术等快速发展是个性化医学发展的推动者，进一步有针对性地开发相关技术及其在医学领域的应用，将为更加精确的诊断和创新性疗法奠定基础。因此，BMBF 认为，对系统医学研究的支持将十分重要，这将不仅创造新知识，而且将推动这些知识转化为服务患者的医疗手段。

3.2 验证生物标志物

个性化医学是否具有市场潜力，关键在于能否为临床应用提供高效而有说服力的生物标志物。除了单纯从医学角度发现并明确生物标志物的特征外，还要按照审批需要和市场要求开展大范围研究分析。因此，BMBF 要在临床研究阶段，支持有前景生物标识物的验证，进而开发出个性化预防和治疗手段。

3.3 优化试验设计

为了研究新方案和新产品对少数群体和单个患者的安全性和有效性，临床研究设计必须合理。因此，BMBF 将支持有关新方案的设计。另外，还要支持需求导向的优化治疗，以及着眼于审批和应用评价的规范和标准研究。

3.4 加强产学研联盟

BMBF 将支持科研机构、医院和企业建立伙伴关系，以有利于新方案的实施和新产品的应用，提高个性化医学的经济潜力。

3.5 参与国际大协作

个性化医学的一些重要研究目标只能在国际大协作项目中实现，因此，BMBF 支持德国科学家积极参与全球范围的科研网络，在学术思想、研究重点和组织架构的协同创新中获益。

3.6 研究伦理、法律和社会问题

在开发个性化医学技术中，要及早对伦理、法规和社会问题进行研究，才是负责任的态度。因此，这方面研究将得到 BMBF 的支持。同时，BMBF 将支持建立相应的信息和交流平台，包括依托互联网进行信息交流，举办讨论活动以及向媒体提供相应的专业信息，内容将涵盖个性化医学的方方面面。其目的是推动预防和治疗新方法的开发，创造能够接受个性化医学技术的社会和法律氛围。

4 支持措施

4.1 发现：更好地探究疾病的复杂性

至今越来越多的研究表明，孤立地考虑单方面因素无法完全澄清许多疾病，特别是重大疾病常常由多方面因素引起，并且个体发病规律各不相同，营养、运动和环境等方面因素均发挥重要作用。这些因素影响每个个体的遗传和生理过程，因此，这个人得病而另一个人不得病的现象普遍存在。未来研究活动和资助的核心就在于探究这种复杂的相互关系。不同层次如何相互影响？存在哪些机制，这些机制如何、在哪里以及在什么前提条件下发挥作用，以及他们如何被调控、如何能被调控？

4.1.1 e: Med 研究和资助计划

该计划是集成生命科学和信息科学技术，推动系统导向的疾病研究。系统医学研究需要多样而且

可用的数据信息，包括：遗传信息、血液、X 光照片等等。获得遗传、细胞生物学、生理学和视觉信息不仅比较容易而且花费较低，目前，重要的是对这些信息数据进行电子归档、分析和集成处理。

4.1.2 “个性化医学演示者”项目

该项目是支持展示基因组和其他系统医学研究结果直接应用于预防、诊断和治疗的试验项目。现代化分析手段和新的生物信息技术为系统获取和分析越来越多的医学数据提供了可能。虽然已有的数据量巨大，但至今，对其在个性化医学的预测、诊断以及治疗应用价值方面的研究甚少。为此，将支持开发创新方法或（生物信息学）工具等，以证明面向系统的数据是否可以直接用于个性化医学及其适用性。重点是使现有数据可用，对数据进行集成和分析，以及数学模型的使用，最终要具有临床应用前景。该项目主要支持学术机构和企业间的科研合作。

4.2 验证和实施：检验并将新发现转化到临床实践和健康产业

个性化医学研究成果转化为服务患者的疾病预防、诊断和治疗措施，最关键的是生物标志物验证，确证的生物标志物有助于单个患者或者患者群采取有效的预防和治疗策略。至今，虽然发现了大量“潜在”的生物标志物，但大多数情况下并未得到临床确证。因此，这将是今后若干年的核心研发任务。在个性化诊断方法和治疗手段的研发中，要将两者紧密联系起来。在将来，医生的治疗策略要依仗生物标志物的确认结果。在发现和确认新的治疗措施中，面临的重要挑战是，如何系统地将分子和患者个人特有信息与疗效和副作用的产生挂钩。这个挑战不仅在新开发和已获批的药品方面存在，而且在多病患者的联合用药方面也存在。因此，要逐一调整用药，以提高用药的相容性。

“个性化医学创新”项目重点支持科技和健康产业紧密结合的研发联盟，验证新的分子生物标志物作为个性化医疗手段的潜力，开展指标导向的个性化医学预防和治疗措施的临床前、临床一期和临床二期研究，以及着眼于改进护理开展的临床应用评价。计划分 3 个阶段实施：第一阶段，将邀请科技界、医疗界和产业界等方面专家，共同讨论制定个性化诊断和治疗措施开发的战略方案。组织这

个“创新市场”活动的目的，在于推进形成新的设计思路和组成团队，特别是帮助中小企业寻找科技和经济界的合作伙伴。第二阶段，提出最有望取得成功的方案的团队将获得5万欧元以内的支持，用于细化研究和开发计划以及产业应用策略。第三阶段，在前期基础上，支持实施最好的项目。在项目实施中，要着眼于后备人才的培养，促进形成新的科技和产业合作伙伴，为生命科学专业的大学毕业生提供在企业独立开展研究的机会。同时，支持开发具有重要意义和用途广泛的新方法和新工具。第一轮重点支持诊断标志物、疾病风险标志物、治疗预测标志物的开发和有关个体化生物制品的临床前及临床I期和II期研究^[5]。

4.3 讨论：社会观点分析

为了解个体化医学对于患者和健康体系的重要意义，要从伦理、法律和社会等方面对这一新问题进行深入分析。个体化医学的政策环境和标准问题是公众讨论的核心，还有一些问题必须进行跨学科分析并提出解决措施建议。比如，在存在疾病风险的情况下，社会要对个体提出哪些健康预防措施要求；在风险知情的情况下，相关个人是否有采取与自己健康相适合的行为的义务；哪些人可以获得个人健康风险信息等等。

4.3.1 伦理、法律和社会问题研究项目

1997年以来，BMBF在不同计划中支持了有关生命科学发展对社会影响问题的研究。在处理有关个体化医学发展产生的问题中，可以借鉴已经建立的方法，支持跨学科网络化的研究联盟，从多个层面进行深入分析。

4.3.2 青年学者研习周

有兴趣的青年科学家（原则上要求已完成博士论文）可以在“青年学者研习周”集中就有关问题进行研讨，训练跨学科工作和交流能力。“研习周”依托在现代生命科学伦理、法律和社会领域具有跨学科基础的大学或科研机构举行，每个“研习周”参加人数控制在15人左右。

5 结语

以日新月异的“组学”研究和生物科技创新为重要基石的个体化医学将显著提高疾病治疗的针对性、有效性和安全性，开辟人类健康的新纪元。

德国加大投入支持个体化医学研究，前瞻性地研讨潜在的社会伦理问题以及需要完善的法律规章等做法，值得深入研究、关注和借鉴。

总之，要通过社会、政治、科技、医疗机构以及其他相关者之间的讨论，创造各方面均可接受的个体化医学环境，使个体化医学的潜能造福公众健康。■

参考文献：

- [1] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Aktionsplan Individualisierte Medizin[R]. Berlin: BMBF, 2013-02.
- [2] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Perspektive Individualisierte Medizin—Krankheiten Besser Therapieren [EB/OL].(2013-07-05)[2014-01-16]. <http://www.bmbf.de/de/16162.php?hilite=Individualisierte+Medizin>.
- [3] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Die Individualisierte Medizin Markiert Einen Markanten Umbruch in Unserer Denkweise[EB/OL].(2013-04-30)[2014-01-16]. <http://www.bmbf.de/de/18981.php?hilite=Individualisierte+Medizin>.
- [4] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung. [R]. Berlin, Bonn: BMBF, 2010.
- [5] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Richtlinien zur Förderung von Projekten zu, Innovationen für die Individualisierte Medizin[EB/OL].(2013-04-22)[2014-01-16]. <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4504.php>.
- [6] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Bekanntmachung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung von Richtlinien zur Förderung von Klausurwochen auf dem Gebiet der Ethischen, Rechtlichen und Sozialen Aspekte der Modernen Lebenswissenschaften[EB/OL].(2013-11-26)[2014-01-16]. <http://www.bmbf.de/foerderungen/16394.php>.
- [7] Bundesregierung. Wohlstand Durch Forschung: Bilanz und Perspektiven der Hightech-Strategie[R]. Berlin: Bundesministerium fuer Bildung und Forschung, 2013-04.
- [8] Bundesministerium fuer Bildung und Forschung. Individualisierte Medizin[EB/OL].(2013-12-20)[2014-01-16]. <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/individualisierte-medizin.php>.

(下转第76页)

[11] Forfás. Sustainability of Research Centers[R]. Dublin: Forfás, 2012.

[12] Forfás. Statistics-at a Glance 2011 [R]. Dublin: Forfás, 2011.

Experience and Practices of Ireland to Cross the “Middle Income Trap” by Innovation

YANG Zhi-jun

(Ningbo Productivity Promotion Center, Ningbo 315100)

Abstract: Once to be an agriculture-oriented country, Ireland has completed its economy transform and got rid of the Middle Income Trap by developing the information communication technology and life science industries. Ireland government has taken a series of measures to accelerate its economy development, such as relying on innovation for development, guiding the innovation by technology foresight, supporting domestic enterprises and funding hi-tech start-ups, promoting the cooperation between universities and national science parks, and emphasizing talents training. The paper analyzes Ireland’s experience of economy development and its practices to cross the “Middle Income Trap” by innovation, which would provide reference for Chinese economy transform.

Key words: Ireland; middle income trap; science and technology innovation; economy transform

(上接第 39 页)

Germany Initiates the Action Plan for Individualized Medicine

ZHAO Qing-hua

(Office of National Major Project, the Ministry of Science and Technology of
the People’s Republic of China, Beijing 100862)

Abstract: The German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) has initiated the Action Plan for Individualized Medicine in April, 2013. According to this plan, BMBF invests about €360 million during 2013-2016 to support personalized medicine across the whole research and innovation chain ranging from basic research, preclinical research, and clinical research up to health economy through promoting partnership and networking among enterprises, universities and research institutions. The plan emphasizes on systematic medicine research, biological makers verification, experimental design and optimization, enhancing industry-university-research alliance, participating international cooperation and study on the ethical, legal and social issues. The paper reviews the promotion activities of BMBF in the research field of personalized medicine, and outlines the objectives, focal points and possible international cooperation of the new action plan for individualized medicine.

Key words: Germany; individualized medicine; Action Plan for Individualized Medicine; industry-university-research alliance