吐露港：开启下一代分子诊断技术的大门

文 / 管浩

如果说分子诊断学科的快速发展是推进精准医学的突破口，那么 CRISPR 核酸检测技术或将是全民健康医药事业的“高速路”。



上海吐露港生物科技有限公司
首席科学家 王金博士

提起分子诊断技术，也许有人会觉得离我们的生活很遥远，但其实人们对此早已不陌生。传统治疗是将相同的诊疗方案应用于患有同一类疾病的患者，分子诊断却更注重找到患者之间的“差异”，把个体化治疗向前推进一步。

分子诊断是 IVD（体外诊断）领域发展最快的细分领域，近三十年来，其技术发展得到了不断进步。而在分子诊断领域，其细分技术也有很多，目前 PCR（聚合酶链式反应）和 NGS（高通量测序）技术相对成熟且应用最广。但复杂的操作以及昂贵的仪器和试剂使得这些技术在现场和家庭检测领域以及传染病快速检测等应用中受到了极大限制。

为了克服现有技术的这些缺陷，上海吐露港生物科技有限公司（以下简称“吐露港”）首席科学家王金博士团队利用近年发现的基因编辑系统（CRISPR）中的 Cas12 酶，研发了一套全新的分子诊断系统——HOLMES（福尔摩斯）。

以研发为核心，技术推动行业变革

在博士后时期，王金博士从事结核分枝杆菌的研究，他深知结核病之类似传染病的危害性和精准检测的重要性。

“其实我们很早就注意到了高通量二代测序（NGS）的潜力。所以在公司刚起步时，选择了从 NGS 配套试剂的国产化替代切入，并且很快就完成了产品开发。但由于在市场、营销等方面经验缺乏，产品卖得并不好，最终项目失败。我们也认识到，NGS 的市场受到国外上游厂商的制约，因此，我们下定决心要开发出拥有自主知识产权的新技术。”王金博士说道。

从 2014 年起，王金博士及其团队开始专注于技术研发，同时还联合了中科院合成生物学重点实验室进行合作开发。在坚持了 2 年多的闭门研发之后，公司于 2016 年取得了突破。

“我们团队在国际上首次发现 CRISPR-Cas12 酶具有被靶标核酸专一激活后高效反式切割单链 DNA 探针的特征，并基于这个发现创新性地开发了用于 DNA/RNA 分子诊断的 HOLMES（“福尔摩斯”）CRISPR 快速检测技术。”据王金博士介绍，相比传统恒温检测、qPCR、NGS 等分子诊断技术，HOLMES 快检技术具备高灵敏、高特异、快速和简便等优势。

“它能够有效提高传染病的检出率，也能极大缩短病原检测的窗口期，从样本采集到出检测结果，HOLMES 技术只需 1 小时左右，比现有常用的分子诊断技术都要快；其检测灵敏度很高，可达 10 个分子以下的水平；特异性高，可同时区分普通细菌和超级耐药菌；检测的试剂成本也非常低。”

正是因为这些优点，这类技术在发明不久后，便于 2018 年被美国《科学》杂志（*Science*）誉为“下一代分子诊断技术”，在病原检测、疾病筛查、精准医疗等众多领域具有巨大的应用潜力。

在 HOLMES 技术被研发出后，王金博士及团队及时申请了国内专利和 PCT 国际专利保护，这也是国内为数不多在检测领域自主开发的底层方法学专利技术。作为平台型的技术诊断技术，HOLMES 可以应用于多种检测场景，例如医院、海关、疾控中心、血站以及农业动植物检疫等等。

“目前，HOLMES 技术已经可以实

现高灵敏度、高特异和快速的核酸快检，并且被众多研究团队和体外诊断公司所采用。为了让检测操作更加简便，我们在 2018 年又成功挖掘了一类耐高温的 Cas12 蛋白，并在 HOLMES 的基础上成功开发了 HOLMESv2。”这个改进的系统在这次新冠肺炎疫情防控期间，也被多个团队用来开发快检试剂盒。

王金博士表示，公司在不断迭代 HOLMES 技术，以实现多重检测，甚至是免扩增检测。“我们的最终目标是利用 HOLMES 技术来实现超快速、超简便的分子诊断：从样本进到结果出，整个流程控制在 15 分钟，不依赖于复杂的检测设备，携带方便，操作简单，成本可控。”

以研发为核心，用创新技术推动行业变革

虽然 CRISPR 诊断技术的发展时间不长，但是行业竞争却异常激烈。

包括吐露港在内，目前全世界共有三个研究团队（另两个团队在美国）在利用 CRISPR-Cas 蛋白的新活性发展原创型的下一代分子诊断技术。值得一提的是，王金博士团队的专利申请日期比 2020 年诺贝尔化学奖得主，美国的 Jennifer Doudna 团队的申请日期早了四个多月。因此，在底层的专利和新技术的研发方面，吐露港有着较好的竞争优势。

“目前，世界上有两套主流的 CRISPR 诊断系统，一套是我们自主开发的基于 Cas12 蛋白的 HOLMES 平台，另一套是美国 Sherlock Biosciences 从 Broad 研究所转化的 SHERLOCK 平台，其基于 Cas13 蛋白。”王金博士介绍道。

近期，吐露港与 Sherlock Biosciences 刚刚完成了专利交叉授权合作，确立了吐露港公司在大中华区独家持有 HOLMES 和 SHERLOCK 两大 CRISPR 诊断平台。同时，吐露港也通过与 Sherlock Biosciences 等公司合作，开启了在美国和世界其他国家开展 HOLMES 平台商业化的工作。

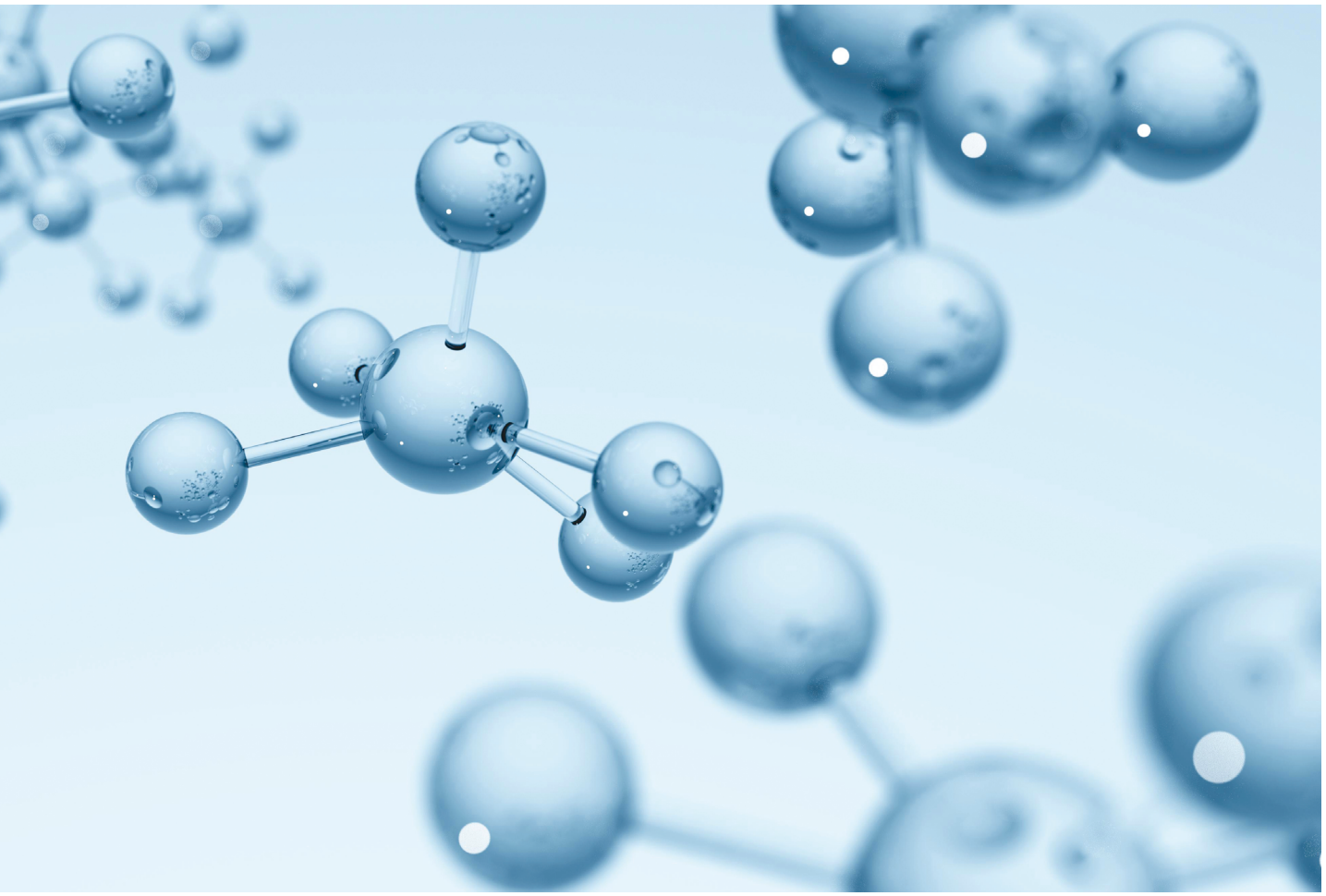
对于吐露港而言，另一大竞争优势是其一直秉持的开放合作心态。

王金博士很早就意识到，只有保持开放，让业内同行都看到 CRISPR 诊断技术的巨大优势并加入共同开发各种应用场景，才能真正地促进 CRISPR 产业的快速发展，让 CRISPR 诊断更好地为人类健康服务。因此，作为 CRISPR 诊断底层专利的持有者和底层技术的提供者，吐露港成功地将很多从事产品开发的体外诊断公司从潜在的竞争对手变成了非常好的合作伙伴。

在我国，分子诊断技术兴于 2000 年，且发展极为迅猛，与国外差距并不大。但对于大众而言，最关心的问题还是：分子诊断距离我们普通人到底还有多远？

传统的分子诊断技术拥有很多优点，比如精准、灵敏，但昂贵的设备及检测成本、专业的操作人员以及速度不够快等技术缺陷也使得它们离普通人较远。但王金博士表示：“我非常看好体外诊断的发展，尤其是经历 2020 年新冠肺炎疫情，资本和民众也都意识到了诊断的重要性。虽然目前分子诊断的占比还不大，但是增长速率很快，我相信它会是诊断的未来发展方向。”





对于公司下一步的发展，王金博士表示：“吐露港的愿景是能够让每个人不论在何时何地都能进行便捷的核酸快检。为了实现这一目标，下一步，公司将专注于新型 CRISPR 诊断技术的优化、应用场景的挖掘以及 CRISPR 诊断产业的发展，进而使分子诊断技术操作起来更加简便、快捷。我们相信，越来越多的新型分子诊断技术，特别是像我们的下一代 CRISPR 分子诊断技术，必将逐步走入临床应用。”

谈及为什么会选择入驻聚科生物园区，王金博士说道：“入驻聚科园区，对于我们这样的初创公司来说是一个非常明智的选择。作为专业的生物产业园区，聚科园区对我们公司的规范管理、项目申报都提供了非常多的帮助。另外，园区也经常提供一些项目路演的机会和路演辅导，这对于初创公司来说非常重要。园区里面入驻的都是优秀的生物医药企业，很利于我们直接开展项目合作；同时，园区也经常组织活动来促成优势合作，这些对我们的吸引力也比较大。”