



生物工程领域水平扫描

2020 最值得关注的 20 项议题

中国科学院上海生命科学信息中心

上海市生物工程学会

2020 年 7 月

生物工程领域水平扫描：2020 最值得关注的 20 项议题

编者按：2020 年 5 月，英国剑桥大学、英国曼彻斯特曼彻斯特大学、美国斯坦福大学等 30 多个高校、科研院所和企业的相关学者在 eLife 上联合发文，基于专家研讨会，对生物工程领域（Bioengineering）未来不同发展阶段（<5 年、5-10 年、>10 年）最相关的议题进行了水平扫描（horizon scan），并列出了最值得关注的议题清单。最终清单中的 20 项议题，包括从政策（基因组数据监管、增加慈善基金以及恶意使用神经化学物质）到环境（应对气候变化的作物以及农业基因驱动）。这些议题的早期发现也为研究人员、决策者和广大公众提供参考。

1. 概述

水平扫描旨在通过系统识别，对来自技术、监管和社会变革的机遇与风险进行预测，已经用于识别生物保护、脱贫、生物安全等多个领域的新兴关键议题。一些领域中也在进行周期性水平扫描：例如，在全球保护的议题中，这些扫描引发公众关注诸如微型塑料、入侵物种、基因编辑、肉类培养等问题。2017 年，英国学者首次发布了生物工程议题的“水平扫描”结果（仅包含英美两国的 27 名参与者意见）。2020 年，研究人员根据更广泛的参与者意见（来自 6 大洲 13 个国家的 38 名参与者）以及新的工程生物学相关报告，更新了其水平扫描的结果。主要是利用“调查、讨论、评估和汇总（IDEA）”的方式确认议题及其优先级。首先，通过专家识别与筛选出生物工程领域“新颖、可信、高影响”的议题，列出了一份包含 83 项议题的详细清单；其次，参与者针对清单进行匿名评分（满分 1000 分，反映了可能性、影响力和新颖性）；最后，有 41 项议题在研讨会上讨论并筛选出最终的 20 项议题。

本文对 2020 年生物工程领域水平扫描中排名前 20 的议题进行了高度概括。与 2017 年相比，今年采用了更广泛的生物工程视角，将其定义为创意、原理、技术在生物工程学系统中的应用，涵盖生物工程学更多的领域并有助于推动工程生物学的进展（例如资金）。这些议题没有排名，而是根据相关性被划分为 5 年内、5-10 年内以及 10 年以上最相关的议题（表 1），目的在于推动研究人员、决策者和广大公众进一步研究这些议题并讨论其影响。

表 1 2020 年生物工程领域水平扫描的清单

| <5 年 | 5-10 年 | >10 年 |
|---------------------|-----------------|-------------|
| 通过外包获得生物技术 | 农业基因驱动 | 生物基材料生产 |
| 应对气候变化的作物 | 神经探针拓展新的感官能力 | 活体植物化学信号分配器 |
| 基于功能的蛋白质工程设计 | 分布式药物开发与制造 | 前沿神经化学的恶意应用 |
| 国家及国际对 DNA 数据库应用的监管 | 基因工程噬菌体疗法 | 加强固碳 |
| 慈善基金支持生物科学研究议程 | 人类基因组学与计算机技术的融合 | 生物工程猪替代器官 |
| | 农业微生物组工程 | 认知增强的管理 |
| | 污染土壤的植物修复 | |
| | 植物食用疫苗的生产 | |
| | 细胞疗法等个性化药物的兴起 | |

注：通过扫描确定的 20 个议题；根据可能实现的时间问题进行分组。

2. 五年内最相关的议题

(1) 通过外包获得生物技术

传统上，生物技术领域的进入门槛很高，需要建立广泛的有形资产和知识资产。新的“云实验室”和服务实验室通过机器人、自动化和互联网等技术提供多种可访问的标准化服务，以降低对物理材料转移需求的方式规避传统的模式。通过项目之间的资金和知识共享，有助于更广泛的访问以及更迅速的新产品开发。同时，还可以通过降低参与前沿研究的门槛提高非传统研究人员的能力。

随着研究活动与意图的分离，这种分布式方法也伴随着生物安全(biosecurity)的漏洞：云实验室可能不会关注试验背景等额外的细节，包括行为目的。此外，也缺乏这方面的生物安全准则和管理模式。接下来的五年里，随着采用云实验室的外包变得越来越重要，可能需要制定新的指导方针、负责任创新和生物安全的商业与激励模式来解决这些挑战。

(2) 适应气候变化的作物

气候变化预计将导致更加频繁的干旱和强降水。这将导致土壤盐分增加；平均温度升高；传粉者、害虫和病原体的范围、丰度、基因型多样性等改变。预计所有这些因素都会影响作物产量。作为应对，人们正在利用农业生态战略，加紧调整粮食生产。通过基因工程学和新型育种技术提供适应性更好的作物品种：耐旱转基因(GM)植物品种已经进入市场，越来越多的品种正在开发中；蛋白质

工程已经拓宽了植物免疫受体的功能；对保守性潜水激活基因的确证也揭示了提高抗洪能力的新型遗传靶点。该领域仍然需要技术进步，但由于植物科学资助的相对缺乏，以及大多数司法管辖区冗长而昂贵的监管制度，植物科学的发展可能会受到阻碍。公私合作的新模式或将推进该领域基础研究成果的转化，例如，不基于简单经济回报的商业模型。在应用转化过程中需要进一步研究新型特性对生物多样性和生态系统的影响。

（3）基于功能的蛋白质工程设计

尽管人们对蛋白质结构和功能之间的关系越来越了解，高效设计具有所需功能的新蛋白仍然是相对漫长的过程。例如，结合功能性蛋白激活 T 细胞对恶性肿瘤反应的 CAR-T 疗法，在进行了几十年研究后才批准用于人体。随着技术融合的发展，包括机器学习、根据氨基酸序列预测蛋白质结构等技术持续改进，或将克服先前的技术和计算方面的挑战。基于功能的蛋白质设计领域的革命可以产生各种有用的工业化合物（例如开发用于任何所需有机反应的催化剂）和医疗应用（例如选择性破坏、抑制或刺激任何有故障的组织，是治疗许多难治性疾病的关键）。然而，随着这个领域的发展，故意滥用的风险也会增加。蛋白质工程可以用来生产比现有制剂更具杀伤力或特异性的制剂（包括基于新作用机制的新制剂），同样也可以简化目前来源于自然的毒素生产。

（4）国家及国际对 DNA 数据库应用的监管

个人基因组测序价格继续下降、可访问性继续提高。无法真正将这些数据匿名化，再加上它所提供的关于个人及家庭的丰富信息，使其与传统数据类型存在差异，例如指纹（可识别但不具信息性）或购物习惯。价格下降以及云储存之类技术的应用使得不同参与者可以进行更广泛地应用 DNA 数据库。虽然云基础设施的脆弱性令人担忧，但是国家和法律以安全的名义进行滥用的可能性更大。例如，消费者遗传学数据库允许美国联邦调查局在消费者不知情的情况下将犯罪现场基因数据与超过 200 万档案数据库进行比对。积累和分析大量基因组信息的潜力引发了对隐私的担忧，特别是大规模监视。

（5）慈善基金支持生物科学研究议程

在过去的十年里，慈善基金（包括风险慈善）研究和创新不断增加。这些投资可以为特定的研究团体或地区提供长期、可持续的支持，同时也资助那些政府

通常不进行支持的领域。慈善投资可以推动创新，例如支持政府通常不会投资、更加奇特的技术领域。然而，这些投资也可能以一种与政府资助研究相比，公共参与程度较低的方式来影响生物技术的发展。与健康需求相比，一些医学研究领域存在很大程度上的资金不足问题，不久的未来，慈善投资可能会加剧这种差距。一种可能的对策是公众和私人投资者之间的伙伴关系，尽管这种伙伴关系可能无法充分解决问责制、透明度或监督问题。

3. 五至十年内最相关的议题

(6) 农业基因驱动

基因驱动最初是用于控制传播人类疾病的昆虫媒介，但最近研究表明，它们可以为农业部门带来重大的经济效益。然而，尽管基因驱动有望消除或抑制有害物种，但它们的广泛采纳和使用可能引发治理方面的问题。其中一个问题是商业利益将通过配置基因驱动来降低目标害虫及杂草的化学抗性，而不是导致这些物种不育，从而维持农用化学品的销量。第二个问题是基因驱动的单方面部署有可能在没有适当监督或召回的情况下进行，造成快速和意外的生态系统扰动。如果种群被消灭或新的基因结构被携带到本地，可能会出现关于控制权、缺乏释放相关公众咨询（或参与）以及法律应用的问题。人们已经在采取措施，对抗、控制甚至扭转基因组修饰的非所需效应，包括美国国防高级研究计划局（DARPA）的安全基因计划。随着农业基因驱动越来越普遍，政策制定者需要对更多存在问题的应用保持警惕。

(7) 神经探针拓展新的感官能力

制造神经元模拟探针的研究可以实现新的医学和强化应用，例如创造新的感官能力。传统上，神经元探针与其神经元靶点存在结构和机械上的不同，引发神经-炎症反应。然而，现在可以制造类似神经元的电子探针（与神经元相似）并将它们与活的神经元融合在一起。这项技术有可能通过植入神经探针芯片，将其作为视觉皮层假体系统来增加新的感官能力。然而，这种仿生感官的探针也可能引入意外的漏洞，通过网络的恶意攻击可能导致执法部门对植入探针的平民进行大规模监控。

(8) 分布式药物开发与制造

生物工程领域的外包以及越来越低的访问门槛使得药品开发和生产实现了

更多的地方化和地理分布。生物工程通过对生产药物或其前体的生物体进行改造，从而提高生产能力，推动了非传统医药制造业，但收效甚微。分布式制药生产广泛采用所面临的障碍包括个体或团体所需的生产规模、符合适当的生产和管理安全标准以及与药品批准途径的接口。非传统药物领域的工作，例如开放性胰岛素项目的知名度正在提高，无论单个项目是否成功，都有可能继续下去。项目也得到了开放性医药活动的支持，该活动旨在通过对研究和开发的开放式访问来提高创新能力。项目实施过程或将形成监管框架，并为药品生产提供新的开放或分布式模式。但是，在缺乏适当规范或条例的情况下，也可能导致未经安全性审查或在适当临床指导下使用药物的大规模生产。

（9）基因工程噬菌体疗法

世界卫生组织（WHO）报告了令人担忧的情况，缺乏应对现有抗生素耐药性增强趋势的新型抗生素，抗生素耐药性已被确定为潜在的全球灾难性风险。噬菌体疗法作为抗生素疗法的一种潜在替代品开始复兴。快速构建噬菌体序列的能力以及噬菌体鸡尾酒方法为遗传多样化感染的个性化解决方案、抗生素抗性问题的克服提供了前景。在噬菌体疗法医学应用中观察到的技术进步也将影响噬菌体作为生物技术交付系统的其他应用。此外，很多工作推进了更简便噬菌体工程方法的发展，从而对抗细菌中噬菌体耐药性的必然演变。这也使得噬菌体疗法成为其他治疗方法失败后的最后手段。然而，其广泛的商业应用依然存在障碍，包括高昂的成本、药物的不稳定性、对感染进行分类（而不是提供广谱药物）以及免疫原性。

（10）人类基因组学与计算机技术的融合

人类基因组学正在日益与区块链、云计算和机器学习等技术融合。亚马逊和谷歌等公司为储存在网上、千兆字节的遗传数据提供基于云计算的存储和数据分析服务，而 EncrypGen 和 Nebula 这样的公司使用系统中的区块链鼓励个人分享遗传数据。人工智能和机器学习使人们能够深入分析成千上万有望成为未来药物的分子以及人类基因组数据。通过深度学习利用分子结构来预测候选抗生素的疗效。这些技术的一些应用可以帮助解决当前的隐私问题，包括使用区块链和“秘密共享”技术，其中敏感信息在多个服务器上进行划分。然而，随着它们以越来越强大和相互关联的方式应用于人类基因组数据，可能会出现更多的伦理问题。

有必要进行关于如何最好地处理社会影响的全球讨论。

(11) 农业微生物组工程

微生物组工程和基因组测序的成果可能会为农业带来有益的新应用,但也存在风险。微生物工程和合成微生物的发展为哺乳动物健康、动植物生产力、土壤健康和疾病管理提供了广泛的应用。一种自下而上的微生物组工程方法旨在可预见地改变微生物组的特性,并设计用于农业和医疗领域。微生物工程策略可以为家畜管理提供抗生素的替代品。这些方法通过对农业土壤中的微生物组进行工程化改造,可以为植物疾病控制提供潜在的创新和可持续途径。基因组测序、亚基因组学和合成生物学的发展已经为构建具有新功能的合成微生物组提供了理论框架。原位哺乳动物肠道微生物组工程等新的方法,可以帮助克服现有的局限性并为未来提供新的能力。这些新方法和进展可以支持设计哺乳动物健康与农业生产领域、更好的微生物组调控策略。然而,农业微生物组工程在很大程度上也存在被恶意干预的漏洞。

(12) 污染土壤的植物修复

植物修复的研究有助于创造帮助恢复被污染土壤的工程化植物,但是需要未来的田间试验以及关于其引入及对环境影响的讨论。某些植物物种具有能够吸收与耐受自然和人为无机污染物的天然机制。这些特性的识别、表达和潜在的工程化获得了越来越多的关注和研究。在实验室中过表达金属配体、转运体和特异酶的转基因植物的前期工作,表明可以通过植物成功提取污染物,包括重金属。然而,几乎没有在污染土壤上进行的田间试验,各种污染物的毒性以及各种环境因素对植物微生物相互作用的影响限制了植物修复的应用。生物技术植物修复的实现将取决于许多因素:一个更强大、了解植物微生物组与污染物相互作用的系统;这些工程化有机体在环境中的存活能力;对环境影响的理解和控制;强有力的社会讨论和精心设计的监管制度等。

(13) 植物食用疫苗的生产

植物为重组疫苗生产提供了一个可扩展的低成本平台。20 世纪 60 年代,口服脊髓灰质炎疫苗的引入,使人们对开发采用无需注射方式给药的疫苗产生了巨大兴趣。鉴于植物被广泛食用,它们提供了一种具有吸引力的疫苗给予方法。例如,植物表达的抗体可以防止蛀牙;在转基因马铃薯中表达类似诺如病毒的颗粒

可以使食用食品时提高病毒抗体的产生。植物生产的疫苗也被开发用于一些动物疾病。以最小的处理量口服给药有可能减少对生产、纯化、消毒、包装和分销广泛框架的需求。其主要挑战是提高肠道传送时疫苗的化学和物理稳定性，以确保疗效。此外，目前监管体制下，商业化可能相对困难。如果将生产规模扩大到温室以外，还需要将含有疫苗的工程学植物释放到环境中（田间），这些都需要谨慎地态度和更广泛的讨论。

（14）细胞疗法等个性化药物的兴起

个性化疗法的发展和认可呈加速趋势。2018 年美国食品药品监督管理局（FDA）批准的所有新药中，有 42% 涉及这些疗法。然而，个性化药物和细胞疗法的开发和部署存在重大挑战，包括配送物流和成本问题。临床采用个性化医疗的关键因素是所有医疗利益相关者的价值认可。大多数个性化药物是针对数量相对较小、具有罕见基因突变的患者群体所进行的遗传指导干预措施。由于高复杂性以及低需求，这种治疗方法有时成本更高。一旦这些障碍被克服，将有一些需要通过政策解决的潜在问题。例如，确保公平准入，医疗保险公司等第三方支付机构的报销也可能成为靶向治疗的议题。公共卫生政策必须适应医疗保健的这一新领域，同时解决对医疗保健准入和治疗公平性的潜在影响。

4. 十年及更长时间内最相关性的议题

（15）生物基材料生产

生物工程与生产方法促进可再生植物原料及微生物转变为广泛、现有的材料和新材料的替代品，包括塑料和其他由化石燃料生产的材料。这些成果是由政府、私营部门和民间社会用于脱碳经济、越来越多的工作而推动的。小型生物基生产设施和清洁生物炼油厂可能会创造新的机会，这些设施可能更靠近这些材料的市场，有望取代大部分石化行业，并在农村地区的生物原料制造方面具有潜在作用。虽然基于生物的生产有望比现有方法更具可持续性，但仍需注意处理对原料、能源、水、其他环境和社会因素的具体影响。这伴随着产品处理的技术障碍。而一些生物基材料已经上市，在未来时间内将需要大量私人投资和支持性公共政策框架（包括但不限于碳定价、更具投机性的氮气定价等），从而加速全球范围内这些材料的转型。

（16）活体植物化学信号分配器

植物发出的挥发性信号可以激活附近其他植物的防御反应。利用转基因植物来传递这些信号的概念在近年来取得了实际进展。这些转基因植物旨在成为保护周边传统栽培食用农作物的帮手。田间试验评估了转基因小麦抵御不同害虫和病毒载体的潜力。尽管在实验室取得了很好的结果，但在植物体中合成的报警信息素未能减少蚜虫数量。其他研究已经证明了利用昆虫性信息素诱捕雄性昆虫的可行性。信息素混合物的进一步精细化可以通过合成生物学实现。这就有可能利用植物作为化学生产的绿色工厂。不同于当前防止昆虫采食的转基因解决方案，信息素的使用是一种非致命且不持久的干预方式，而且化学合成的信息素已经使用多年。更广泛地采用信息素是否只会把害虫转移到未受保护的作物上，这个问题依然存在疑问。

（17）前沿神经化学的恶意应用

冷战期间曾研究过可以攻击中枢神经系统的制剂，但是由于知识的缺乏只批准了镇静药的开发。对这些制剂及调控的担忧仍然存在，但可以通过神经科学及其他领域的发展进行防控。推动这些进展的动力之一是政府的重大投资，例如，美国政府投资近 10 亿美元实施的“脑计划”。由此产生的药物和促智剂对健康有益，但也可能被恶意使用。政府也可以利用神经化学物质让民众更加屈从。这些药物作为打击叛乱或非致命的执法工具，也可能吸引世界各地政府的兴趣。在非传统冲突中使用这些新的执法化学物质可能会大大削弱禁止战场上使用化学剂的规范，例如对《化学武器公约》带来挑战。

（18）加强固碳

代谢工程通过优化内源性代谢途径或在其他物种中重建这些途径来操纵细胞产生靶标分子。“下一代水平”的代谢工程旨在从头开始设计代谢网络，从而绕过进化瓶颈、避免低效。虽然到目前为止仍缺乏成功的试验，但最近在光合作用方面的研究可能是有前景的。例如，设计一种新分子来进行合成光呼吸旁路，并将来自细菌、古细菌、植物和人类的酶用于开发优化的 CO_2 固定途径。其他方法包括实验室进化出一种能够利用 CO_2 生长的细菌。这些方法有望进行更有效的碳固定和生物量生产，以及促进光伏（从光产生电）和可持续光生物制造。然而，这种发展仍然处于推测性阶段，目前还存在需要克服的重大技术挑战，广泛的商业部署还有很长的路要走。此外，该领域将需要更多社会政治、道德和环

境范畴的参与。

（19）生物工程猪替代器官

猪是一种很有前途的候选物种，用于生产人类相容性异种移植器官替代品。猪基因组编辑的新进展是通过 CRISPR/Cas9 技术解决了一个关键的科学挑战：猪内源性逆转录病毒的成功灭活，否则会带来跨物种传播的风险。这些进展有望成为一种解决全球移植器官缺乏的技术方案。2017 年在美国就有 6500 多名病人因未能等到移植器官而死亡。不过该领域仍然存在一些挑战，例如，在器官中构建足够的免疫相容性以便成功地进行人体移植，确定猪器官在人体内的预期寿命等。对于猪异种移植在主要宗教中的可接受性存在不同看法，例如伊斯兰教和犹太教。商业开发前，还必须考虑利用动物进行移植的相关伦理问题、考虑成本及获取等。

（20）认知增强的管理

认知增强已经是全社会接受的广泛理念，咖啡因是世界上最广泛消费的产品。认知增强的新方法也正在兴起，例如益智药物、清醒增强剂、通过植入物直接调控大脑功能等。这些方法的采取都是由以生产力为中心的文化、商业机会和对神经化学理解的加深所驱动的。尽管一些认知增强剂需要处方，但其他的只需满足基本安全性指南并且可以网上购买。虽然无数试验证明了多数促智剂和清醒增强剂的安全性，但几乎没有长期的纵向研究。接受认知增强的人中一大部分，即“DIY”实验者，也可能被科研界忽视。对这些产品和工具的安全标准监管不严也使得人们呼吁解决监管漏洞、促进学术研究人员与社区就认知增强剂进行合作并将其纳入社区管理。管理框架对于最小化风险以及收集最终用户的长期安全数据来说十分必要，此外，也有人提出需要为认知增强药物和设备的国际贸易提供健康安全的指南。

5. 相关讨论

议题研讨的 7 个基本主题包括：1) 政治经济学和资金；2) 道德和监管框架；3) 气候变化；4) 实验室向田间的转化；5) 不平等；6) 技术融合；7) 滥用技术。这些主题代表了议题的一些基本共性。

首先，参与者都表达了对生物工程领域相关政治经济学的关注（即政治和经济体制如何影响生物工程，包括调节作用和相关政策）以及与此相关的资金。这

些关注相对集中的观点是：由军事、工业或慈善机构资助的研究比由政府资助的研究更不负责任，可能造成真正的或可察觉的利益冲突。

第二，在多个议题中反复出现的主题之一，是需要道德规范以及更好的监管框架来管理这些可能会出现在技术发展中的潜在问题。扫描中的大多数议题都是这样，包括从固碳到生物工程替代器官。这突出了伦理学家、社会科学家、政策制定者和生物工程前沿领域之间需要更多的交流。

第三，气候变化可能是未来生物工程的关键驱动因素。清单中包括改变（气候变化的作物）和负排放（隔离）气候政策的进展将影响生物工程技术的开发与需求。气候变化的影响也将产生新问题，或可通过生物工程和政策加以解决，例如，媒介传染病范围的变化或可通过基因驱动来改善。

第四个主题是从实验室到田间。一种新的生物工程产品被故意释放到环境中，这在实践上存在风险。对环境释放意外后果的担忧已经阻碍了转基因生物的应用，目前在基因驱动相关讨论中占突出地位。这些担忧也体现在很多议题中，最显著的是食用疫苗和活体植物化学信号分配器。生物工程产品的进一步开发将需要适当的监管。另外，需要进行必要的社会、环境和人类健康风险评估来将生物工程从实验室转化到更广阔的世界。

第五个主题是生物工程有可能加剧现存的财富和健康的不平等。这导致了几个问题，包括个性化医疗的兴起、器官替代以及认知增强的调节。相反，分布式药物开发和制造是一个新兴领域，部分由提供更公平、更便宜和无障碍药物的需求所驱动。确保生物工程效益公平获取并广泛传播，将是未来讨论的一个决定性特征。增强也有风险，特别是在早期阶段。第六个主题是不同技术的融合对未来生物工程发展至关重要。许多水平扫描中的问题是由相邻领域的成果所驱动的。神经元探针以及神经化学的恶意使用将会受到神经学进展的推动，人类基因组学与计算机技术的重叠导致机遇与风险并存。随着自动化和测量、神经科学、化学和人工智能的融合发展，也给监管机构带来了挑战，他们可能需要考虑生物工程之外其他领域的政策，例如网络安全。

此外，本次扫描还强调了国家或非国家行为者滥用技术所存在的问题。例如各种生物武器和 DNA 数据库滥用。