



疾病大流行的准备

合成生物学与公共资助的生物铸造厂

中国科学院上海营养与健康研究所

上海生命科学信息中心

上海市生物工程学会

2022年5月

疾病大流行的准备

合成生物学与生物铸造厂

编者按: 近年来, SARS、MERS、埃博拉等疫情相继爆发, 目前全球还处于 SARS-CoV-2 疫情大流行中。冠状病毒发现后, 在 12 个月的窗口期就将新型、安全、有效的疫苗推向市场, 显示了生物技术, 尤其是合成生物学在应对新冠疫情方面发挥了关键作用。尽管如此, 全球已有 480 万人死亡, 这个数字还在增加, 全球疫苗推广还有很长的路要走。新发传染病的频率正在增加, 人们的应对能力也必须加快。2022 年 1 月, 英国帝国理工学院与澳大利亚合成生物学未来科学平台的研究人员在 *Nature Communications* 发表综述, 探讨和总结了合成生物学, 尤其是其重要的基础设施生物铸造厂, 在应对疫情中发挥的重要作用。

生物铸造厂 (biofoundaries) 的使用, 例如高通量的 DNA 和生物工程设施, 可以在几天内产生数百或数千不同的分子结构/菌株。标准化的 DNA、高通量筛选系统、“设计-构建-测试-学习”循环的迭代工程和机器学习算法, 不仅提供了优化设计选项的建议, 还拓展了更快、更大的生物设计空间。这种大规模的研发与探索工作有望为特定问题找到更多、更好的解决方案。这些特点也使得生物铸造厂在应对流行病、新出现的害虫、病原体等新兴威胁至关重要。然而, 目前只有少数国家建有生物铸造厂, 且这项技术仍然相对较新, 需要开发更多的技术才能实现其全部潜力。

1. 生物铸造厂发挥的作用

生物铸造厂有助于疾病大流行的应对, 最明显的例子是疫苗开发。从识别新病毒或变异病毒到疫苗交付的时间取决于生产规模的扩大、监管与政策环境、协调、分配、社会和政治等诸多因素。此外, 疫苗设计也具有挑战性, 需要不断试错, 开发速度依然是疫苗交付的关键瓶颈。对于新发突发传染病 (包括人类、植物和动物), 许多国家缺乏独立快速应对的能力。为了应对新的变种和新出现的传染性疾病, 生物工程学家需要更快地筛选疫苗原型和诊断候选物, 这类技术不仅可以用于开发 RNA 疫苗, 也适用于“经典”疫苗, 包括基于蛋白质的疫苗,

灭活病毒、合成病毒和靶抗原修饰的病毒样颗粒。生物铸造厂也可用于疫苗的高通量血清学检测,并加速开发输送疫苗的新佐剂。生物铸造厂与分布式制造结合,可进行小规模、广泛可用的制造,将为疫苗交付提供革命性的潜力。

诊断工具的加速开发也可以利用生物铸造厂来实现。例如,纸质即时诊断试剂盒需要大型文库对蛋白质/肽抗原变体进行高通量筛选,这种方法可以通过液体处理机器人以更高的速度实现。同样,通过高通量方法,还可以加速治疗学的发展和和应用,包括测试治疗性抗体和重组抗原、小分子免疫调节剂和抗病毒药物(如蛋白酶抑制剂)等。将诊断工具与治疗相结合用于疗法的开发,就需要高度加速地组合矩阵,这正是生物铸造厂擅长的。

除了加速疫苗、诊断和治疗的开发,生物铸造厂中的液体处理机器人是利用 PCR 或血清学方法进行感染的高通量检测的理想选择。这就意味着生物铸造厂可以迅速转化为独立的检测设施并有助于流行病学分析。随着疫情发展,监测变异至关重要,尤其是在变异增强传染性或疫苗有效性降低的情况下。

2. 挑战和经验教训

生物铸造厂使得人们可以在更大空间中探索科学和生物工程学,也增加了快速开发疫情应对解决方案并将其投放市场的机会。然而,作为新兴技术,人们仍在学习如何更好地利用生物铸造厂,这种规模的探索需要一种与经典研究截然不同的操作和实验设计(DOE)方法。国际生物铸造厂联盟(GBA)是建立在资源和数据开放共享原则上,帮助加快全球生物铸造厂发展的学术联盟。一些生物铸造厂也为全球抗击疫情做出了贡献,GBA 在其中促进了信息与方法的快速共享。其主要的经验教训可以概况为以下几个方面。

- 人们对生物铸造厂的能力认识不足。需要提高对生物铸造厂作用的认识,支持各国发展其独立应对的能力。
- 生物铸造厂需在现有诊断和疫苗开发的框架中工作,包括监管系统,从而为更广泛的工作做出贡献。这意味着需要插入现有流程(通常是封闭系统,而不是生物铸造厂所用的开放平台)来替代新工艺的开发(信息框 1)。
- 生物铸造厂之间可以快速进行技术报告和共享(信息框 1),为各国提供机会,从而在应对反应中相互支持。因为在疫情中,直到所有国家都安全之前,没有哪个国家是“安全的”。

- 新技术、监管和社会学障碍阻碍了一些生物铸造厂的有效参与。例如，作为诊断测试设施获得监管部门的批准，需要极其严格的高水平认证（如 ISO 15189）。
- 供应链问题也影响着试剂的可用性，削弱了某些生物铸造厂的应对功能。因此，确保试剂在需要的时间和地点可用，实现最大的（检测和疫苗开发）反应效率，至关重要。

信息框 1 生物铸造厂枢纽的案例研究

2020 年 3 月，全球 SARS-CoV-2 的检测能力还极为有限（例如，英国每天可检测约 10000 次）。诊断和无症状检测都缺乏准备，导致全球对仪器和试剂的争夺，各国政府竞相确保其供应链需求。在全球范围内检测的广泛延迟不可避免地导致传播增加及随后的死亡率上升。为了应对疫情紧急情况，几家生物铸造厂迅速利用其专业知识和基础设施，提供了更多检测，最具代表性的两个如下所示。应该指出的是，包括伊利诺伊大学 Shield 唾液测试项目在内的其他方法也取得了成功，以及 Ginkgo Bioworks 提供的 Concentric 项目。

英国伦敦帝国理工学院伦敦生物铸造厂。与其他国家不同，英国采用了两支柱的系统，其大型“类似亚马逊”的测试实验室从零开始建立社区检测，而现有的国家卫生服务体系(NHS)的病理学实验室则用于强化医院检测。2020 年 2 月，伦敦生物铸造厂(LBF)致力于开发一个 PCR 检测的自动模块化开放式平台，该平台不依赖试剂、可扩展，并且每天可以进行 1000 次测试。通过与 HNS 诊断专家的密切合作，伦敦生物铸造厂于 2020 年 4 月下旬迅速投入使用。2021 年初，社区测试“灯塔实验室”成立，每天向英国卫生与社会保健部 (DHSC) 提供 3000 次测试。平台的开放源码和模块化设计已经被用于医院工作人员、学生以及社区测试。截至 2021 年 10 月，超过 800,000 次测试使用了 LBF 的平台设计和工作流程。LBF 还开发了一种基于噬菌体 MS2 的开源合成类病毒颗粒，可以用作安全的 Cat-1 检测对照。该参考材料现在是冠状病毒标准联盟研究 RNA PCR 对照的一部分。鉴于监测变异的重要性，LBF 还建立了 Nextgen 高通量测序工作流程，已经对帝国理工学院的职工和学生的所有阳性检测样本进行了测序。

美国波士顿大学 DAMP 实验室。DAMP 实验室是由 Douglas Densmore 教授建立的生物铸造厂，旨在使用标准协议以及合成生物学“设计-建造-测试”循环开发新的生物

系统。在大流行初期，波士顿大学（BU）制定了一项检测计划，计划实现 45,000 次常规检测，每天多达 6,000 次检测。作为该工作的一部分，DAMP 实验室（与 BU 精密诊断中心合作）为该测试计划建立并配备了必要的机器人和软件自动化，包括 8 台大型液体处理机器人和 5 台 qPCR 机器。结果显示，DAMP 实验室能够为其社区提供全面的测试。自 2020 年 7 月以来，已经完成了 100 多万次 SARS-CoV-2 检测，平均处理时间 < 24 小时。DAMP 实验室的该项服务证明了本地化生物铸造厂专业知识和检测基础设施的重要性。

3. 未来：民主化与实现快速应对

生物铸造厂的建设成本高、持续运营费用高、准入费高，这些也是许多国家在拥有自己生物铸造厂时面临的挑战。此外，疫情中供应链中断也会给研究和设施运营造成影响。生物铸造厂的公开访问和/或全球生物铸造厂网络的建立或将在一定程度上解决这一问题。2020 年发布的一份关于建立生物铸造厂的技术和操作的详细说明，可以指导设施的建立。在疫情发生前，建立生物铸造厂并用于更广泛的研究和开发，可以使其在当地发生危险疾病或全球大流行暴发时起到关键作用。除开发诊断/疗法外，还可根据需要进行本地测试。GBA 专注于开源技术以及数据与信息共享，从而加速生物铸造厂技术的发展。然而，许多技术都属于私有领域，并有专利和其他机制保护。允许生物铸造厂修改现有技术，进而满足当地需求或以较低成本使用的许可协议将有助于加快应对技术的发展。世界上最大的生物铸造厂（Ginkgo Bioworks）也是私营部门，虽然其在支持美国疫情应对方面做出了巨大努力，但为了在全球范围内提供公平的准入，还需要更长期努力以实现生物铸造厂的民主化。

展望未来，生物铸造厂技术的民主化，特别是让发展中国家能够获得这项技术及其产品，将是实现全球疫情应对的重要组成部分。为了做好大流行应对的准备，各国需共同努力，并与其他关键全球组织（如世界卫生组织、流行病预防创新联盟、经合组织、世界银行、慈善基金会、国际生物铸造厂联盟等）合作，继续开发和改进生物铸造厂技术（信息框 2）。世界各国政府和资助机构必须认识到这一新兴技术的重要性，不仅是因为其能提供新颖的科学和工程解决方案，还因为其具有独立的生物工程、生物安全和应对能力，同时还是全球基础设施/能

力应对未来流行病的组成部分。正如当前的危机所展示的, 一个由政府资助的生物铸造厂可以快速成为中枢, 提供有效且统筹协调的解决方案, 进而强化国家应急响应。然而, 要做到这一点, 需要长期资助支持, 并成为国家关键基础设施的一部分。生物铸造厂需要与提供诊断、疫苗、治疗方法和测试能力的机构、企业进行更密切的互动, 用于发掘生物铸造厂加速交付管道的潜力。对基础设施网络进行应对压力测试的多边支持将是重要的机会, 将确保在全球范围内进行更好地准备, 为下一次大流行做出更快的响应。

信息框 2 生物铸造厂为快速应对做好准备

1. 提前准备。将当前经验教训融入运营战略, 例如, 提高对生物铸造厂能力的认识; 在现有框架内开展工作; 获得相关认证; 参与监管政策; 拥有分布式供应链和/或开发本地低成本的试剂 (例如非专利试剂)。参加旨在改进准备工作的实践并确保建立有效提供大流行防备途径的工作流程。

2. 政策制定和公众的广泛参与。采用新的生物技术需要与多方利益相关方进行对话, 尤其是在生物技术和合成生物学没有得到充分理解或不构成该领域经济主要组成部分的国家/地区。生物铸造厂还必须符合当地和国际监管标准, 并积极准备与监管机构合作, 从而实现这一目标。

3. 支持全球公共资源开发以及数据与技术的开放共享, 使一个生物铸造厂开发的平台可以快速复制到其他生物铸造厂中。需要在基础设施和专业知识的全球虚拟平台上进行有效协调, 测量方法和数据类型 (计量学) 之间进行良好沟通并保持一致性。与支持发展和共享信息的全球组织有效合作。

4. 支持在其他国家访问和/或开发生物铸造厂。公平和准入对于快速反应和技术整体发展至关重要。目前正在通过世界经济论坛全球未来理事会对合成生物学广泛研究进行评估。该理事会指出, 需要以公平、可持续、团结和谦逊为核心价值观, 以实现合成生物学造福人类和世界的真正潜力。

5. 有效协调并支持当地和国际应对。当流行病出现时, 由于供应链崩溃和疫情的广泛影响, 基于云端的访问、开放数据和全天候并行的全球研究与应对将大大加快发现和开发的速度。

6.支持学术界有效参与生物铸造厂所需的范式转变。生物铸造厂提供了其他方法无法完成的科学研究能力，以及提供了其他方法无法开发的解决方案。学术界需要接受如何设计合适实验以及有关成本结构的培训。

7.建立长期筹资机制。生物铸造厂的建立和运营成本很高。目前学术界的所有生物基金会都是以获得大量补贴的模式运作，持续的资金需要与资金组织、政府等持续接触，从而确保他们认识到生物铸造厂对各国应对疫情的重要性。

8.与公共和私营部门建立有效的合作伙伴关系，以便在紧急情况下部署生物铸造厂，产生最大的影响。确定公共卫生部门的合作伙伴，使生物铸造厂能够得到认可并融入现有的卫生服务体系。

刘晓 张学博 编译自 *Nature Communications*