

生物技术在医学中的研究进展

苏玉斌, 石 智*

暨南大学生命科学技术学院 广东广州

【摘要】 生物技术的发展与在科技领域中逐渐占据了举足轻重的地位。因此, 本文将回顾生物技术的主要发展历程, 并分析在当今其发挥的作用以及应用前景, 发现国内外在生物技术领域已经取得了显著进展, 它的每一个分支都在为人类的进步做出巨大贡献。特别是对于医学领域的快速发展起积极的推动作用, 我们将对基因检测、药物研发以及基因治疗这三个方面的发展与应用展开叙述。它们作为现代生物技术的重要组成部分, 在当今已经取得许多新的突破, 未来仍具有巨大发展空间。可以说生物技术在医学领域的应用取得了显著的进展, 这为疾病诊断、预防、药物开发以及疾病治疗提供了新的手段和方法。随着技术的不断进步和创新, 相信生物技术将在医学领域发挥更加重要的作用, 为人类健康事业的发展做出更大的贡献。

【关键词】 生物技术; 医学; 基因检测; 药物研发; 基因治疗

【基金项目】 广东省自然科学基金面上项目 (No. 2022A1515010408)

【收稿日期】 2024 年 6 月 17 日 **【出刊日期】** 2024 年 7 月 20 日 **【DOI】** 10.12208/j.jmbr.20240008

Research progress of biotechnology in medicine

Yubin Su, Zhi Shi*

College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong

【Abstract】 The research and development of biotechnology has gradually occupied an important position in the field of science and technology. Therefore, this paper will review the main development history of biotechnology, analyze its role and application prospects in the present day, and discovered that significant progress has been made in the field of biotechnology at home and abroad, and every branch of it is making great contributions to the progress of human beings. In particular, it plays a positive role in promoting the rapid development of the medical field. We will describe the development and application of gene detection, drug research and development, and gene therapy. As an important part of modern biotechnology, they have made many new breakthroughs today and still have huge room for development in the future. It can be said that the application of biotechnology in the medical field has made remarkable progress, which provides new means and methods for disease diagnosis, prevention, drug development and disease treatment. With the continuous advancement and innovation of technology, it is believed that biotechnology will play a more important role in the medical field and make greater contributions to the development of human health.

【Keywords】 Biotechnology; Medicine; Gene detection; Drug research and development; Gene therapy

1 生物技术的发展

生物技术目前是我国许多高等学校本科生设有专业, 由这个专业衍生出许多相关必修课程, 如生物技术概论、现代生物学技术、食品生物技术、海洋生物技术、生物技术制药、免疫生物技术、微生物技

术以及生物技术与应用等在本科生与研究生中授课。如此多与生物技术相关课程的开展, 已经足以说明它的重要性, 体现了我们国家对它的重视程度。自从 1988 年教育部将生物技术正式列入高校本科专业招生目录以来, 经过三十多年的发展, 培养了大量优秀

*通讯作者: 石智, 研究员, 主要研究方向: 肿瘤信号传导

人才, 为社会做出了巨大贡献。目前生物技术是各行业中增长最快的职业, 并通过结合应用生物学、化学、工程研究和制造技术等来完善生物技术, 对于提高和创造人类生活质量、产品与服务更好未来至关重要。

“生物技术”一词最早是由匈牙利工程师 Karoly Ereky 在 1919 年创造的, 这个词自古以来就被人类用来生产食物。它阐明了科学进步的最新模式, 即通过将生物系统与工程实践相结合, 为人类提供有价值的产品。与此同时, 生物技术还是一门广泛的学科, 它是将生物制剂(微生物、植物和动物细胞及酶)转化为某些物质的科学理论和技术方法的结合与应用。随着基因工程的进步, 生物技术正突飞猛进地发展, 当今在医药、农业、食品、化工、材料以及能源等领域有着广泛的应用, 为人类解决疾病、粮食安全、气候变化、环境污染、能源危机等重大挑战提供了崭新的解决方案, 在推动经济社会可持续发展方面发挥重要引领作用^[1-4]。Ganchozo 等^[5]阐述了一种新的观点: 生物技术革新离不开健康、农业和环境可持续性这三根基本支柱, 它们之间是紧密联系的。在科技创新时代, 生物技术展示了前所未有的潜力, 可以改变人类健康, 革命性地改变食品生产, 促进环境保护。尤其在健康领域, 生物技术已经取得了革命性的进展。从基因疗法到再生医学, 基因组修饰和设计个性化治疗方案, 为抗击慢性病和遗传疾病打开了新的大门。生物技术的前景不仅在于治疗疾病, 而且在于预防和预测复杂的疾病, 为未来的医疗保健提供了一个新的视角。

现代生物技术始于 1953 年脱氧核糖核酸 (DNA) 结构的发现以及遗传信息代代相传的方式, 加上孟德尔先前发现生物体存在显性法则和分离法则, 使这项创新成为可能, 这些发现为传统生物技术向现代生物技术的转变奠定了基础。现代生物技术是利用生物学来开发旨在改善人类健康和社会的新产品、新方法以及新有机体。大量的研究表明, 现代生物技术通常与使用转基因微生物(如大肠杆菌或酵母)来生产胰岛素或抗生素等材料有关; 也可以表示为转基因物种或产品, 转基因植物如 Bt 玉米, 转基因哺乳动物细胞, 如中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞; 也广泛用于制造药物、疾病诊断与治疗等^[6-7]。现代生物技术可以实现对抗罕见疾病和致残疾病所需的技术,

还能减少环境影响, 获得更清洁、更安全的能源以及更有效的制造工艺。这些方法在预防和治疗罕见疾病的卫生保健服务中是有用的。当前重组 DNA 技术和基因工程的快速发展推动生物技术不断前进, 生物技术部门依靠基因操作、分子生物学技术和细胞过程来设计并生产有价值的产品以及服务。这些技术可用于个性化医疗、转基因作物和可持续生物燃料, 包括使用重组 DNA 技术开发新型药物, 使用 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术进行靶向遗传修饰^[8]。随着这一跨学科领域的不断发展, 它在应对全球挑战和改善人类生活方面的潜力变得越来越明显。目前医学生物技术已经涵盖了基因治疗、重组疫苗、核酸疫苗、生物信息学、基因组学、蛋白质组学等。随着 2001 年人类基因组完整序列拼接工作开展, 科学家陆续发现了具有不同特征和缺陷的基因。到目前为止, 许多导致疾病发生发展的基因已经被鉴定出来, 包括癌症、心血管疾病、呼吸系统疾病和精神疾病并通过检测单个基因及其衍生蛋白, 可提供高度选择性和有效的药物来应对疾病^[9]。在医学领域, 生物技术已被广泛应用于基因检测、药物开发、基因治疗以及许多其他新疗法。本文将具体阐述生物技术在医学领域的研究进展与应用。

2 生物技术在医学领域中的研究进展

2.1 生物技术变革基因检测

基因检测是指对个体基因组的某些部分或全部进行测序、分析和解读, 以识别可能存在的胚系突变(胚胎期形成的基因)或体细胞突变(也可理解出生后发生的突变, 如一些肿瘤), 通过检测为临床诊断和治疗提供依据。随着生物技术的不断发展, 现代基因检测技术也随着发展并创新。目前, 基因检测主要采用的技术包括: 聚合酶链式反应 (PCR)、Sanger 测序、下一代测序 (Next Generation Sequencing, NGS)、PCR-RFLP、限制性片段长度多态性分析 (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)、荧光定量 PCR、荧光原位杂交等。基因检测主要用于法医鉴定个体、性别确定、携带者筛查、产前诊断筛查以及新生儿筛查等。基因检测还可以用于确定与罕见遗传疾病相关的突变, 如镰状细胞性贫血、囊性纤维化和亨廷顿舞蹈病等^[10-11]。

自从高通量测序技术飞速发展, 对新生儿基因筛查的准确性与效率等都获得极大提升, 我国在基

于高通量测序单基因病新生儿基因筛查达成共识,推动了对新生儿基因筛查领域的应用^[12]。去年疾病预防控制中心数据统计,发现我国癌症新发病例和死亡人数均是全球第一,形势不容乐观^[13]。由于肿瘤细胞存在度异质性,即使患的是同一种肿瘤,不同的患者也需要根据其实际情况采用不同的治疗方案,故肿瘤临床治疗需要制定个体化的精准方案。随着生物技术的不断进步,基因检测将在肿瘤个体化治疗中发挥越来越重要的作用,为肿瘤患者提供更精准、有效的治疗策略。尤其是单细胞全基因组测序技术的发展为肿瘤异质性检测与研究带来了新的机遇。自此,我们得以从单细胞水平上追踪癌细胞的演化过程与致癌基因的异质性,这为治疗肿瘤患者对不同治疗方式的抗药性提供了新的可能性策略^[14-15]。

2.2 生物技术推动药物研发

自新冠疫情蔓延以来,生物医药成为最受全球瞩目的创新领域之一。生物医药领域是医学事业重要组成部分,生物医药研究与发展对我国医学事业发展有重要作用。生物医药是指蛋白质(包括抗体)、核酸(脱氧核糖核酸、核糖核酸或反义及寡核苷酸),用于治疗或诊断目的(在体内)。生物技术在识别和设计潜在候选药物方面起着至关重要的作用。如基因工程、合成生物学以及高通量筛选等技术促使药物靶点的鉴定和修饰以及具有治疗潜力的新化合物的开发成为可能。它还帮助生物制药的发展铺平了道路。目前,生物技术经常用于新药的发现、药物的开发、获得批准的改进以及对生物数据进行研究与分析等,这大大推动了生物医药领域的应用与发展^[16-17]。

制药公司通过重组 DNA 技术生产治疗药物,包括蛋白质、抗体和激素。这也有助于开发疫苗平台,包括 mRNA 和基于病毒载体的疫苗。基因组学、蛋白质组学和生物信息学的进步使生物标记物、遗传变异和药物反应的鉴定成为可能。这有助于制药公司提供更有效和个性化的治疗。曲妥珠单抗(赫赛汀)是第一种被 FDA 批准用于抗癌单抗药之一,也是人类历史上第一个靶向致癌蛋白 HER2 的单克隆抗体药物,已经成为了治疗 HER2 阳性乳腺癌的标准疗法的一部分。该药物从发现致癌基因开始,到 neu 基因和 HER2 被发现,到 HER2 和乳腺癌之间的关联被证实,再到人们为生产药物所做出的努力,耗费了将近 20 年^[18]。目前,药品全生命周期通常包含

以下几个阶段:药品研发,技术转移,商业生产,产品终止。新药研发到上市一般需要经历 10 年左右的时间。在 COVID-19 之前,疫苗的最快开发速度是 4.5 年(默克公司的腮腺炎疫苗),但 2019 冠状病毒疾病疫情对公共卫生构成的巨大威胁时,生物技术的发展再次体现出价值,当时研发出一种安全有效的疫苗对于控制疫情和防止再次暴发非常重要。Katalin Karikó 和 Drew Weissman 凭借 mRNA 修饰技术的突破,发现有假尿苷和 N⁶-甲基腺苷等多种修饰核苷酸的 mRNA,掺入修饰碱基的体外转录 mRNA,在有效降低 mRNA 免疫原性的同时,也显著提高了其翻译效率,最终成功研制出新冠 mRNA 疫苗,挽救了无数人的生命^[19-20]。值得强调的是这两位科学家开辟的 mRNA 核苷酸修饰技术奠定了 mRNA 疫苗体系建立的基础,在 COVID-19 疫情的严峻挑战中 mRNA 疫苗被迅速制造并取得了完整的胜利,她们的突破性发现从根本上改变了人们对 mRNA 如何与免疫系统相互作用的理解,为疫苗的变革性发展做出了巨大贡献。mRNA 技术也将进一步推动个性化治疗的进展,基于患者的基因组信息,未来定制化的疫苗和药物研发将会成为趋势,如个性化肿瘤疫苗/药物等,未来生物技术的前景值得期待^[21]。

2.3 生物技术改善基因治疗

医学生物技术已经成为对抗人类疾病的变革性工具,为诊断、治疗和管理提供了创新的方法。随着医学生物技术的不断进步,为治愈常见与罕见遗传疾病患者的病情和改善生活质量带来了希望^[22]。随着分子生物学技术的进一步发展,同源重组技术为代表的基因工程技术蓬勃发展,基因治疗具备了最基本的条件。基因治疗是以改变人的遗传物质为基础的生物医学治疗模式,通过基因水平的操作介入和干预疾病的发生发展,进而对疾病进行治疗,已在多种与基因变异有关疾病上显示出治疗潜力。基因治疗一般分为体内基因治疗和体外基因治疗,体内基因治疗包括裸核酸、病毒载体、溶瘤病毒、脂质纳米粒等直接注射进行治疗的形式。体外基因治疗是指向患者回输在体外进行基因修饰后的细胞进行治疗的形式,包括基因修饰的造血干细胞、嵌合抗原受体 T 细胞等。

近年来,基因疗法的发展与前沿生物技术的突

破密不可分,以基因修饰的细胞治疗技术、基因治疗与基因编辑技术、溶瘤病毒技术、mRNA 技术等为代表的生物治疗技术正展现出广阔的市场前景^[23]。目前,基因治疗可以在患者细胞中引入或修改基因,以治疗遗传性疾病、癌症和其他疾病。例如 CRISPR-Cas 系统的广泛应用推动了生物医药技术的发展,它不仅是基因功能调控的主力工具,也是疾病治疗中的良好帮手^[24]。世界上第一种基因编辑疗法名为 Casgevy,已被批准用于治疗镰刀型细胞性贫血和 β -地中海贫血,该疗法以 CRISPR-Cas9 技术为基础,该技术能够精确编辑患者体内的 DNA 突变,有可能产生永久的治疗效果^[25-27]。相较于传统的同源重组技术,CRISPR-Cas 系统在治疗疾病中更为有效且便捷,这项技术还被用于抗菌剂、生物活性化合物、微生物基因组编辑、心血管疾病、肝脏疾病、阿尔茨海默病、肥胖等疾病的治疗^[28]。但 CRISPR-Cas 系统基因编辑技术用于临床基因治疗还需要解决的 3 个主要问题:高效递送,免疫原性和脱靶效应,今后的研究的领域将包括开发更具特异性和免疫原性的递送载体、减少脱靶效应以及增强对编辑结果的控制,从而提高基因组编辑的准确性和精度^[29]。此外,基因治疗还可以利用基因工程生产重组蛋白、抗体和疫苗,也有助于医疗保健研究,使科学家能够分析和操纵基因。通过培养活组织和细胞,也推动了再生医学的进步,为以前无法治疗的疾病提供了有希望的疗法。

3 总结

当今,分子生物学的进步是其他任何时代无法比拟的。生物技术的发展导致了医学、微生物学、农业和畜牧业等其他科学的发展。因此,生物技术已经发展成为一门对人类福祉具有巨大潜力的科学。总的来说,生物技术是核心力量,基因检测推动了药物研发,药物研发可用于基因治疗,基因治疗则验证了基因检测的正确性,它们之间紧密连结,相互促进,不停发展,取得一次又一次新突破,如此良性循环,不断造福人类。未来,生物技术在医学领域的应用还将不断扩展和深化,为疾病的治疗和预防提供了新的可能性和手段。尽管如此,目前在一些地区和发展中国家,生物技术的应用仍然有限,这需要加大技术普及、培训力度以及研发投入,以提高生物技术在医学等领域的广泛应用。

参考文献

- [1] Woollett, G.R. Innovation in biotechnology: current and future states. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 91(1): p. 17-20.
- [2] 吴函蓉, 王莹, 杨力, 等. 我国生物技术基地平台现状与发展建议. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(11): p. 119-123.
- [3] Mohammadi, G.A. Investigating the applications of biotechnology in food and agriculture. *Plant Ecophysiology*, 2024, 3(1): p. 40-47.
- [4] 陈大明, 王莹, 濮润, 等. 生物技术时代: 新规律、新发展和新路径. *生命科学*, 2018, 30(8): p. 891-895.
- [5] Ganchozo, B.S.I., Indacochea, B.V.A., Villacreses, J.C.P., et al. Promising applications of biotechnology: boosting health, agriculture and environmental sustainability. *Migration Letters*, 2024, 21(S1): p. 794-800.
- [6] 王大维. 现代生物技术的研究概况. *兽医卫生*, 2022, 38(7): p. 90-91.
- [7] 王丽滩. 食品检测中生物检测技术的应用. *食品安全导刊*, 2023, 35(1): p. 178-180.
- [8] Khoshandam, M., Soltaninejad, H., Mousazadeh, M., et al. Clinical applications of the CRISPR/Cas9 genome-editing system: Delivery options and challenges in precision medicine. *Genes & Diseases*, 2023, 11(1): p. 268-282.
- [9] Zand, M., Narasu, M.L. A review article biotechnology applications in medicine. *International Research Journal of Basic and Applied Science*, 2019, 4(9): p. 2557-2563.
- [10] Stevanovski, I., Chintalaphani, S.R., Gamaarachchi, H., et al. Comprehensive genetic diagnosis of tandem repeat expansion disorders with programmable targeted nanopore sequencing. *Science Advances*, 2022, 8(9): eabm5386.
- [11] Rajan-Babu, I.S., Dolzhenko, E., Eberle, M.A., et al. Sequence composition changes in short tandem repeats: heterogeneity, detection, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Genetics*, 2024, 10.
- [12] 中华预防医学会出生缺陷与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学

- 组. 中国新生儿基因筛查专家共识: 高通量测序在单基因病筛查中的应用. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(1): p. 31-36.
- [13] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): p. 221-231.
- [14] Wang, D.F., Liu, B.L., and Zhang, Z.M. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics. *Cell*, 2023, 186(8): p. 1755-1771.
- [15] Shen, X.H., Dai, J., Guo, L.C., et al. Single-cell low-pass whole genome sequencing accurately detects circulating tumor cells for liquid biopsy-based multi-cancer diagnosis. *NPJ Precision Oncology*, 2024, 8(1): 30.
- [16] 杨燕, 高勇, 杨鹏, 等. 大数据时代下生物信息技术在生物医药领域的应用及发展. 数据, 2023, 1(1): p. 31-32.
- [17] Keerthana, P., and Gochhait, S. Application of bioinformatics in health care and medicine. *Information Retrieval in Bioinformatics*, 2022: p. 83-99.
- [18] Williams, C.L.H., Shepard, M., Slamon, D.J., and Ullrich, A honored with the 2019 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(10): p. 3963-3965.
- [19] Dolgin, E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature*, 2021, 597(7876): p. 318-324.
- [20] 肖子怡, 吴晓敏, 关凡, 等. mRNA 疫苗: 战胜新型冠状病毒感染的重要突破, 生物化学与生物物理进展. 2023, 50(12): p. 2770-2790.
- [21] Beksultanova, A., Valeev, S., and Amirova, E. European hydrogen market and its potential for Russian business. *E3S Web of Conferences: VI International Conference on Actual Problems of the Energy Complex and Environmental Protection (APEC-VI-2023)*, 2023, 411: 01012.
- [22] Ghewari, P.G., Ghatage, A.A., and Sonavale, R.M. Medical biotechnology in combatting rare genetic disorders: A review of recent advances. *Naturalista Campano*, 2024, 28(1): p. 69-76.
- [23] 史彤, 李积宗. 基因治疗发展现状及展望. 药学实践与服务, 2022, 40(4): p. 296-301.
- [24] 任云晓, 肖茹丹, 姜晓敏, 等. 基因编辑技术及其在基因治疗中的应用. 遗传. 2019, 41(1): 18-27.
- [25] Sharma, S., Boelens, J.J., Cancio, M., et al. CRISPR-Cas9 editing of the HBG1 and HBG2 promoters to treat sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 389(9): p. 820-832.
- [26] Newby, G.A., Yen, J.S., Woodard, K.J., et al. Base editing of haematopoietic stem cells rescues sickle cell disease in mice. *Nature*, 2021, 595(7866): p. 295-302.
- [27] Fu, B., Liao, J.Y., Chen, S.H., et al. CRISPR-Cas9-mediated gene editing of the BCL11A enhancer for pediatric β^0/β^0 transfusion-dependent β -thalassemia. *Nature Medicine*, 2022, 28(8): p. 1573-1580.
- [28] Mohammadi, M.A., Maximiano, M.R., Hosseini, S.M., et al. CRISPR-Cas engineering in food science and sustainable agriculture: recent advancements and applications. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2023, 46(4): p. 483-497.
- [29] Pacesa, M., Pelea, O., and Jinek, M. Past, present, and future of CRISPR genome editing technologies. *Cell*, 2024, 187(5): p. 1076-1100.