

美国重组 DNA 咨询委员会的演变史

吴焱斌, 王岳*

北京大学医学人文学院, 北京 100191

摘要 重组 DNA 技术于 1972 年诞生于美国高校实验室。重组 DNA 咨询委员会(简称 RAC)问世于 1974 年,并于 2019 年退出历史舞台,为美国基因操作技术的风险规制立下了汗马功劳。RAC 在美国基因操作技术风险规制中跌宕起伏的演变史,是美国基因操作技术的风险规制由稚嫩逐步走向成熟的印证。通过探究 RAC 及其监管权是在哪些力量的作用下问世,还原 RAC 在基因操作技术风险阴霾笼罩下被政府当局质疑能力的历史图景,呈现美国基因治疗的基本规制路径,描述 RAC 审批首次基因治疗的经过以及 RAC 在首次基因治疗致死事件中的应对表现,阐述 RAC 退出历史舞台的过程和缘由,从而描摹一幅美国重组 DNA 咨询委员会演变历程的脉络图。

关键词 基因编辑;重组 DNA 咨询委员会;基因治疗;风险规制

重组 DNA 研究已经发展了半个多世纪,首次重组 DNA 实验于 1972 年发生在美国高校的实验室。截至今日,几乎所有重组 DNA 技术、基因转移技术、基因编辑技术和以前三者为基础基因治疗的重大突破均发生在美国。重组 DNA 技术(recombinant DNA technology),《大英百科全书》将其定义为:连接来自不同生物体的 DNA 分子,并将其插入宿主生物体,以产生对科学、医学、农业和工业有价值的新基因组合^[1]。基因转移技术是指通过传递外源遗传物质(通常是基因)对细胞进行有意的分子

遗传改变,从而赋予细胞新特性的技术,它是重组 DNA 技术和基因治疗的关键步骤之一^[2]。基因编辑(gene editing)是对生物体的基因及其转录产物进行定点修饰或者修改,以改变目的基因或调控元件的序列、表达量或功能^[3]。1996 年,锌手指核酸酶(ZFN)技术是第 1 种用于基因编辑的技术^[4]。基因编辑技术相较于重组 DNA 技术,不仅操作的对象扩展到范围更广泛的基因及其转录产物,而且功能上可对基因及其转录产物进行定点修饰或者修改。基因治疗,美国食品药品监督管理局(Food

收稿日期:2021-07-06;修回日期:2021-12-07

基金项目:国家卫生健康委员会法制司项目(FZS2018-05)

作者简介:吴焱斌,博士研究生,研究方向为医药政策史、卫生法,电子信箱:wuyanbin@pku.edu.cn;王岳(通信作者),教授,研究方向为医药政策史、卫生法,电子信箱:wangyues@bjmu.edu.cn

引用格式:吴焱斌,王岳. 美国重组 DNA 咨询委员会的演变史[J]. 科技导报, 2022, 40(15): 113-122; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2022.15.011

and Drug Administration, FDA)于1993年在立法文件中将其定义为:一种基于活细胞遗传物质修饰的医学干预。在人体外进行细胞的遗传物质修饰,随后将修饰后的细胞注入患者体内;或将基因治疗产品直接注入患者体内,使细胞内发生遗传学改变,这种遗传学操纵可用于预防、诊断、缓解、治疗或治愈人类疾病^[5]。基因治疗中遗传物质的修饰可涉及到重组DNA技术、基因转移技术或基因编辑技术。综合而言,重组DNA技术、基因转移技术、基因编辑技术和基因治疗均包含重组或人工合成核酸分子(recombinant or synthetic nucleic acid molecules),其中的人工合成(synthesize)包含修饰(modify)之意。

美国政府为了规制基因治疗及重组DNA技术、基因转移技术和基因编辑技术所产生的不确定性风险,及时地更迭相关的规制政策。例如,国立卫生研究院(NIH)自1976年颁布《重组DNA研究指南》(NIH recombinant DNA research guidelines)以来,根据实际情况对指南不断修订,2013年11月修订版更名为《NIH关于重组或合成核酸分子研究的指南》(NIH guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules)。《NIH关于重组或合成核酸分子研究的指南》对人工合成核酸分子定义时,明确表明人工合成一词有修饰的意思。中国于2015年在世界范围内首次报告了人类生殖系基因编辑工程^[6]。2018年11月26日,人民网上发布了题目为《世界首例免疫艾滋病的基因编辑婴儿在中国诞生》的报道,贺建奎基因编辑婴儿事件轰动科技界^[7]。两次基因编辑事件均引起了世界范围内的恐慌和批评,中国的基因治疗规制体系也饱受诟病。相比较而言,美国经历了40多年有关基因操作规制实践的探索,形成了较为完备的规制路径。美国政府为了规制重组DNA技术所产生的不确定性风险,于该技术问世不久之后便成立了重组DNA咨询委员会(RAC)。随着基因操作技术的不断发展,通过对监管性文件的修订,RAC突破肇始时囿于重组DNA技术审查和咨询机构的角色定位,将后发的基因转移技术、基因编辑技术和基因治疗均纳入其审查范围,为美国重

组或人工合成核酸分子的监管立下了汗马功劳。

1 重组DNA技术的首个监管机构RAC的问世

1972年,斯坦福大学的保罗·伯格(Paul Berg)课题组使用一种限制性酶的蛋白质切割和重组细菌细胞中部分DNA的技术,被称为重组DNA,人类科技史上的重组DNA技术由此发端^[8]。科学家群体意识到,重组DNA研究对人类和环境具有不可预知的风险。科学家群体的风险忧患意识和集体协同行动,直接推动重组DNA研究监督机制的建立。具体而言,科学家共同体的行动主要包括:(1)科学家共同体组织召开戈登会议(1973年6月11—15日),会议共识建议美国国家科学院(NAS)设置特别委员会来调查重组DNA技术应用研究可能产生的安全问题^[9];(2)美国国家科学院任命伯格组建分子生物学家委员会,由该学术委员会负责调研重组DNA技术应用研究的风险问题^[9];(3)由伯格领衔组建的8人学术委员会在调研后形成组内专家共识,共识最终以署名文章的形式公开发表在《Science》期刊上(1974年7月26日),文章的建议之一是敦促NIH尽快建立咨询委员会,以负责审查重组DNA实验规划并制定重组DNA研究的行为准则^[10];(4)国家科学院对伯格等的专家公开信内容基本高度赞同,积极与国立卫生研究院(NIH)就重组DNA技术风险规制问题开展深入探讨。

1974年7月,以伯格委员会为基础的RAC在NIH内部成立,RAC是NIH(为美国生物医学科学研究提供大量资金)内设的有关重组DNA技术的咨询机构,负责对重组DNA技术科学性、安全性、伦理争议性等问题进行研究并就研究结果向NIH负责人提供专业性咨询意见,参与对重组DNA研究和基因转移方案(gene transfer protocols)的审查,以及负责制定重组DNA研究的行为准则^[11]。RAC最初是一个由14名科学家组成的委员会。根据RAC内部的商议结果,委员会于1976年增加了2名非科学家成员:1名管理学教授和1名生物伦理学家。在1978年,RAC扩大到25名投票成员,由2/3的科

学家和 1/3 的非科学家构成^[12]。不同学术背景的专家代表被吸纳为 RAC 成员,所有相关的联邦机构都被授予无投票权的成员资格^[11]。尽管已经有针对重组 DNA 技术的专门性监管机构设立,但是公众对重组 DNA 技术风险的担忧并未消除,公众担忧科学家会无意中释放出一种致命的“毒株”。作为对公众的回应,某些生物研究所在地的社区通过了禁止或严格限制重组 DNA 实验的法令^[13]。正是这种公众压力促使 RAC 和 NIH 思考颁布规制重组 DNA 实验风险的规范性管理文件,通过对风险的官方管控获取公众的信任从而换得开展官方认证下的重组 DNA 实验的道德合法性。美国的这类实践体现了公众是影响生命科学技术研发的活动主体。

2 RAC 治理工具《重组 DNA 研究指南》的诞生

1975 年,阿希洛马会议(Asilomar)召开,该会议召集了 100 余名生命科学领域的领军科学家,本次会议为重组 DNA 研究的安全管理制定了指导方针^[14]。闭会不久,伯格等国家科学院(NAS)和 NIH 双重聘任的负责重组 DNA 技术的咨询委员会成员,将会议中形成的专家共识呈报给 NAS 和 NIH,NIH 要求 RAC 将会议成果落地为重组 DNA 研究的行为准则^[15]。时任 NIH 院长的唐纳德·弗雷德里克森博士收到 RAC 以阿希洛马会议形成的指导方针为蓝本所制定的“重组 DNA 研究指南”初步草案后,召集了一次院长咨询委员会会议,并邀请杰出的科学家和公众代表来参与草案的修改工作^[16]。随后,RAC 就“重组 DNA 研究指南”草案的立法事宜,向科学家、医药公司和公众代表等多元利益相关主体多次咨询修改意见。RAC 在吸纳多方意见后形成草案,并报 NIH 以寻求指导意见,1976 年 4—6 月,RAC 完成了“重组 DNA 研究指南”的最终版草案^[16]。

1976 年,NIH 发布了《重组 DNA 研究指南》,该指南适用于在接受 NIH 资助的任何机构开展或支持的任何有关重组 DNA 的实验,指南是 RAC 治理重组 DNA 技术的重要工具^[17]。1976 年的《重组

DNA 研究指南》规定,接受 NIH 资助的任何机构,其开展重组 DNA 实验的前提是必须遵循 NIH 指南的规定,依据指南在内部设立机构生物安全委员会(IBC),并由 IBC 负责机构内重组 DNA 研究的实验人员安全、生物环境安全以及生物安全的合规审查,任何机构不得在获得 IBC 的批准之前启动重组 DNA 实验^[18]。

3 政府当局对 RAC 能否挑起人体基因治疗监管重担的担忧

3.1 担忧的源起

1980 年代,DNA 生物技术不断发展,人体基因转移和治疗的可能性引起了联邦政府的注意^[19]。最初,科学家们仅考虑过在体细胞中开展基因治疗(非生殖系基因治疗)。人体细胞基因治疗是指,通过使用媒介物(通常是病毒)向体细胞中导入健康的基因从而弥补患者的基因缺陷;病毒既可以直接将外源基因导入患者体内,也可以先导入从患者体内提取的离体细胞中,然后再将经过基因修饰的细胞移植回患者体内^[19]。1980 年,加利福尼亚大学洛杉矶分校的医生马丁·克莱恩(Martin Cline)在意大利和以色列进行了首次基因治疗临床实验^[20]。尽管他的实验既没有成功,也没有造成任何不良事件,但克莱恩的行为引起了科学界和监管机构的关注。人们普遍认为克莱恩曾试图绕过美国的监管,并且他在临床实验的具体细节方面欺骗了患者以及意大利和以色列的有关监管部门^[21]。

克莱恩事件加剧了美国政府当局对基因治疗技术以及 RAC 能否挑起重担的担忧。此次事件之后,医学和生物医学及行为伦理问题研究总统委员会(President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research)应时任卡特总统的要求对基因重组技术的风险规制和伦理争议等问题开展研究,并将研究结果发表在《剪接生命》(《Splicing Life》)一书中^[22]。在书中,委员会建议要么建立一个新的机构来监督人类基因治疗实验,要么扩大 RAC 的监督作用,以监督基因治疗的安全和伦理问题^[22]。在

《剪接生命》于1982年出版后,国会立刻举行了听证会,本次听证会促使人类基因工程技术评估办公室(Office of Technology Assessment, OTA)发布《人类基因治疗》(human gene therapy)报告^[23],并且该份人类基因治疗报告敦促RAC进行自我革新。

3.2 担忧之下催生的国会听证会

《剪接生命》一书公开发布的第4天,时任众议员戈尔(Al Gore)就基因工程问题召开了为期3天的国会听证会^[24]。参议员同意联邦政府应该建立一个审议机构或监管机构以表达对基因治疗引起的新的安全性和伦理问题的关注^[25]。某些议员质疑:RAC作为NIH的内设机构,当其需要客观评价由NIH的其他内设机构支持的研究时,其是否能够保持独立性。然而,大多数证据显示,RAC在平息公众对重组DNA技术的恐慌过程中创造了一种早期的重组DNA技术监管模式,可以在此模型基础上开发一种新模型来监督人类基因治疗^[26]。

听证会之后,众议员戈尔提交立法议案,该法案要求设立新类型的总统咨询委员会,以研究基因工程和生殖医学提出的公共政策问题^[27]。依据法案规定,国会设立一个由14名外部专家组成的生物医学伦理咨询委员会(Biomedical Ethics Advisory Committee, BEAC)和一个在民主党与共和党合作共建下由12名国会议员组成的生物医学伦理委员会(Biomedical Ethics Board, BEB),众议员戈尔提交的立法议案于1985年被通过并对外颁布。但在耗时近3年后,上述2个委员会的席位才最终被委员填满^[27]。虽然BEAC似乎急于开展工作,但BEB很快就沦为党派斗争的工具。1989年9月,BEAC因时间届满而被撤销,但其在设期间并没有发布任何研究报告^[28]。

3.3 RAC面对担忧时的自我革新举措

1982年,由众议员戈尔主导的听证会产生了更为持久的影响。戈尔等促使国会命令OTA提交一份关于人类基因治疗工程的报告。1984年,OTA发布《人类基因治疗》报告,该报告内容详尽而颇具影响力,向广大读者介绍了人类基因治疗领域的技术和历史^[23],回应了基因治疗反对者的质疑。报告指出,从伦理的角度来看,体细胞基因治疗与传统

医学技术差别不大(它在很大程度上回避了生殖系基因治疗的问题),现有的基因治疗规制措施对体细胞基因治疗而言理应是足够有效的^[23]。该报告还指出,现有的基因治疗规制措施只适用于联邦资助的机构,并警告,RAC在NIH的权属地位决定其在审查NIH内部其他机构支持的项目时将面临潜在的利益冲突^[23]。

听证会的第2个持久影响是促使RAC在其内部建立了一个专门处理人类基因工程的机构^[29]。RAC认识到自己不是以临床治疗研究为目的成立的,加上听证会和《人类基因治疗》报告的敦促,于是在1984年成立了一个“人类基因治疗工作组”(Working Group on Human Gene Therapy)。该工作组由15人组成,就人类基因治疗临床研究问题向RAC提供建议^[30]。任何人类基因治疗方案自此也必须接受人类基因治疗工作组的审查,该工作组包括4名物理学家、2名微生物学家、3名律师、3名伦理学家、2名公共政策专家和1名社会人士,15人中有4人是RAC本身的成员^[31]。虽然立法上并没有赋予人类基因治疗工作组审批权而仅是建议权,但实际上,该工作组的审查建议很难被RAC推翻。1985年8月19日,NIH发布了《人体细胞基因治疗方案设计和申请中应注意的要点》(points to consider in the design and submission of human somatic-cell gene therapy protocols),赋予了RAC对人体细胞基因治疗方案的审查权和建议权以及NIH对基因治疗方案的审批权^[32]。1992年,人类基因治疗工作组全部成员被并入RAC而不再作为工作组单设,以减少监管障碍^[33]。随着人类基因治疗工作组的退场,美国围绕着RAC能否挑起重担的主题所开展的系列改革运动也就此停息。

总而言之,RAC本质是咨询机构,主要负责向NIH主任提供与重组核酸分子有关的建议,组织公众论坛讨论与涉及重组核酸分子的基础和临床研究相关的科学、安全和伦理问题。另外,其负责就人类基因治疗方案进行建议性审查,NIH主任和FDA在审批人类基因治疗方案时,会非常重视方案的参与者如何具体地回应RAC就方案所提的建议。NIH在1997年改革时,其对人类基因治疗方

案的批准权被取消,人类基因治疗方案的批准权仅由FDA享有。在2018年的机构改革后,RAC对人类基因治疗方案进行建议性审查的程序被取消。需要注意的是,2013年更名后的《NIH关于重组或合成核酸分子研究的指南》对人工合成核酸分子一词的定义明确包含修饰之意。因而,RAC对基因编辑有监管的职责。

4 FDA与RAC共同监管基因治疗

4.1 FDA宣布对基因治疗技术拥有监管权

1978年,FDA的专员唐纳德·肯尼迪(Donald Kennedy)提出了一项法案,要求所有公司因开发或生产需要使用重组DNA技术的产品而寻求监管机构的批准时,需要证明自己的研发活动符合《重组DNA研究指南》的要求^[34]。但是,该法案最终并未通过。1984年,FDA宣布对重组DNA技术的衍生产品进行监管^[35]。1986年,FDA明确对外宣布其享有对人类基因治疗产品的管辖权,同时承认可能与NIH共同分担基因治疗技术的监管职责^[36]。尽管FDA承诺要制定生物技术产品的生产和测试注意要点,以便为生产商在生物技术产品的生产和测试方面提供具体和可操作的指导,但是FDA公布的系列文件中并没有有关基因治疗的主题^[37]。1991年,FDA下属的生物制剂评价与研究中心(CBER)发布了名为“人类体细胞基因治疗注意要点”的行动指南,为人类基因治疗产品的研发、生产和上市制定了具体的技术标准^[38]。总而言之,自1986年以来,FDA和RAC共享基因治疗技术的监管权。

4.2 FDA通过机构审查委员会(IRB)保护基因治疗中的人体受试者

人体基因治疗中另一个非常重要的问题是人类受试者保护,其最核心的议题是受试者的“知情同意”。美国现行的人类受试者保护体系的蓝本是国家生物医学和行为研究人类保护委员会(National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)1979年撰写的《贝尔蒙特报告》(Belmont Report),《贝尔蒙特报告》概述了涉及人类受试者研究中的基本伦理原

则^[39]。1981年,卫生与公共服务部(Department of Health and Human Services, HHS)和FDA均以此为蓝本,建立“保护人类受试者(知情同意)”的责任机构和颁布管理性规范^[40]。联邦保护人类受试者规则和“共同规则”(Common Rule)于1991年发布,并由15个联邦部门/机构(包括FDA和NIH)分别编入各自的部门法规从而对各类涉及人类受试者的研究予以规范和约束。依据FDA编入本部门的保护人类受试者(知情同意)(21 CFR 50)和机构审查委员会(21 CFR 56)两项联邦法规的条款,机构审查委员会(IRB)必须在FDA维护的地点进行注册,并设立在研究机构内部,IRB负责基因治疗实验中人体受试者的保护。

4.3 美国基因治疗的基本规制路径

自20世纪80年代以来,人类基因治疗实验研究的监管一直是临床实验研究监管中最为严格的监管之一,基因治疗的基本规制路径如下:在将人类受试者纳入研究之前,除了由RAC进行审查外,临床实验方案还必须接受FDA在联邦一级的审批以及IRB和IBC在地方一级的审批^[41]。RAC对基因治疗的监管是站在非市场的视角,无论技术成果是否最终走向市场,重组DNA技术及其临床实验方案均受其建议性审查,RAC的建议性审查后转由NIH进行审批。FDA则是从市场的角度出发,在人类基因治疗产品上市前,FDA要求在实验室和实验动物中彻底测试该技术,以证明其安全性和有效性^[21]。实验室阶段的安全审查由机构内的IBC负责。一旦该技术可供人类应用,IRB依据保护人类受试者(知情同意)(21 CFR 50)的规定审查此类方案,以确保患者充分了解风险并同意该治疗方案^[15]。在允许基因治疗产品上市之前,申请者必须证明基因治疗产品的安全性(I阶段)、最佳剂量(II阶段)和人体临床实验中的疗效(III阶段)^[42]。NIH和IRB的要求适用于接受联邦基金支持的任何机构,而FDA的要求适用于受FDA管制的商业产品在市场准入过程中进行的任何研究(包括临床试用阶段于人体上开展的实验研究,例如临床试用新药申请IND application);自负经费的私营机构不受IBC-IRB-FDA框架的约束,但其研发的产品如

果想要进入市场就必须接受FDA的监管:任何商业药物、生物器材或生物产品的市场进入总是需要FDA的肯定性审查及批准或认可^[17]。也即FDA作为任何基因治疗产品的临床实验或上市前批准的把关人,不受实验运行资金来源性质的影响。

5 RAC在人体基因治疗中的作用

5.1 RAC审查首次人体基因治疗

1987年,南加州大学研究员安德森(Anderson)向RAC提交了一份使用逆转录病毒载体治疗严重联合免疫缺陷症(SCID)的基因治疗方案^[43]。RAC拒绝支持安德森的方案,因为他提议的疗法在实验阶段已经导致灵长类动物死亡^[43]。实际上,经RAC审查后支持的首个人体细胞基因编辑实验不是严格意义上的基因治疗实验而是基因标记实验,研究人员开展该实验旨在用于评估一种采用“肿瘤渗透淋巴细胞”(TILs)的癌症治疗方法的成功与否^[44]。该人体细胞基因编辑实验由包括安德森在内的医生团队主导负责,1988年10月3日,该团队获得了所有监管机构的批准(包括RAC的支持),同时也获得了FDA对临床试用新药(IND)申请的批准^[45]。正在安德森团队已准备好开展实验时,一位名叫杰里米·里夫金(Jeremy Rifkin)的基因治疗批评者发起了一项联邦诉讼来阻止这项实验。里夫金在诉讼中声称:RAC对安德森团队拟开展的实验的审查程序并没有让公众参与,因此违反了《行政程序法》和《联邦咨询委员会法》^[43]。本次诉讼最终以里夫金和NIH的庭外和解而终结,NIH同意在以后的每一次RAC听证会都允许公众参与^[43]。历经诉讼风波后,1989年5月22日,第1次人体细胞基因编辑实验正式启动^[46]。

5.2 在RAC的改革中撤销NIH对基因治疗的审批权

1996年5月,NIH负责人瓦姆斯(Varmus)博士宣布,他将重新规划RAC的职能定位。瓦姆斯计划废除RAC,代之以一个规模较小的由科学家和伦理学家组成的新小组,这个新小组临时性开会,新小组成员在会议中就影响人类基因治疗研究的

相关公共政策问题向NIH负责人提供建议^[47]。1996年,《联邦公报》刊登了一份NIH发布的有关RAC改革的意向通知,并呼吁公众就此改革发表意见。NIH收到了大约60条群众性意见,绝大多数人赞同RAC应保留其“重组DNA研究主要咨询机构”职能的观点。1996年9月,瓦姆斯宣布他将保留RAC,但将对其人员构成和职责定位进行调整,成员从25人减少到15人,NIH对人体基因治疗方案的审批权被撤销(本意是借此来撤销RAC对人体基因治疗方案的审查程序,但并未实现该目标)。改革后,RAC继续定期组织有关基因技术的新载体、基因编辑在人类能力增强中的应用和生殖系基因编辑等主题的政策会议^[48]。为了促进这些改变,NIH指南再次被修订,NIH于1997年10月发布了最新版本的指南。

5.3 RAC对首次基因治疗致人死亡事件的反应

1999年,在宾夕法尼亚大学进行的一项体内基因治疗实验中,患者杰西·吉尔辛格(Jesse Gelsinger)因免疫反应死亡,使人体基因治疗技术受到质疑,实验的设计和管理缺乏知情同意和透明度被确定为治疗失败的根本原因^[49]。FDA在吉尔辛格事故之后立即叫停实验,理由是未能对工作人员进行充分培训,无法开展基本操作^[49]。NIH在RAC的建议下和FDA共同叫停了宾夕法尼亚大学涉及基因治疗的其余人体实验,并开始调查美国正在进行的其他基因治疗实验,最后审查了28项实验,其中13项需要采取补救行动^[50]。杰西的父亲保罗·盖辛格(Paul Gelsinger)于2000年10月对该实验的研究人员和其他有关责任人员提起了民事诉讼,并在法庭外以未公开的赔偿金额结案,宾夕法尼亚大学承诺继续积极努力地改善对人体基因治疗研究的监督^[50]。本案也披露了一个引人注目的问题:许多研究人员并不遵守不良事件报告制度。2000年,为了填补监管的漏洞,FDA制定了基因治疗临床实验监督计划以加强对基因治疗临床实验的监督,并借此改进不良事件报告制度;RAC也在新一轮NIH指南(2000年版)的修订中补充了对不良事件报告制度的完善措施^[43]。

6 RAC 在监管简化的潮流中退出历史舞台

随着基因操作技术的成熟,基因治疗临床实验的监管程序因冗余性、效率低而受到不少批评^[51]。2012年,NIH委托医学研究所(IOM)评估是否应重新配置RAC的监督职责。NIH采纳了IOM于评估报告中提出的建议,在2014年宣布简化人体基因转移研究的审查程序,将绝大多数审查权划归机构内设置的IBC,并于2016年相应地修改《NIH指南》^[52]。在改革的2年后,2016年,NIH再次委托IOM评估RAC的监督职责,NIH再次采纳IOM的建议,NIH将RAC审查对象限制在提出特殊问题或担忧的人体基因治疗方案。自改革以来,在提请审查的275份人体基因治疗方案中,NIH明确认可只有3份值得RAC亲自审查^[53]。2018年8月16日,NIH院长发表声明,提出一项简化联邦基因治疗监管框架的提案。这项提案是由NIH与FDA共同制定的,提案建议修订关于涉及重组或合成核酸分子的研究指南,以消除对人体基因治疗方案的重复性审查和报告。院长声明中还描述了NIH重新调整RAC角色的行动努力,该努力旨在促使RAC更接近其设立之初的角色定位——一个新兴生物技术的科学、安全和伦理的透明化论坛^[54]。

2019年4月,NIH和FDA联合宣布RAC只保留“对涉及围绕重组或合成核酸研究进展的技术提出专业性建议和搭建公众讨论平台”的职权,将其重新命名为新兴和卓越生命技术研究咨询委员会(NExTRAC),NIH就此及时修改和公布最新版《NIH指南》^[55]。NIH负责人在声明中解释到:“由于形势的变化,NIH将RAC的工作重心转移到与其最初任务更接近的角色,改革后的RAC旨在关注与新兴生物技术相关的安全和伦理问题并提供专业建议和搭建供公众讨论平台。如今,这些新兴的研究领域包括但不限于围绕重组或合成核酸研究进展的技术。因此,RAC更名为NExTRAC,以应对重组或合成核酸技术发展的广阔前景。”与机构改革相呼应,《NIH指南》经过多次的更新迭代,最新版在2019年4月份发布,该指南涵盖了人体基因治疗

方案的具体审批流程的细节^[56]。

7 结论

RAC的成立是源于科学家共同体对基因编辑技术风险的担忧,科学家共同体本着对技术负责的态度,积极推动基因操作技术风险规制事业的发展,RAC的成立便是科学家共同体对自身所创造的技术予以自我答责的体现。随着技术的发展,当基因操作技术在人类自身上运用时(例如人体基因治疗),FDA从产品市场的角度出发,加入基因治疗规制的阵营。随着技术的逐步成熟,针对同一项基因编辑技术进行重复性监管的弊端也逐步凸显,监管权的重叠使得监管程序愈发冗杂,RAC在监管简化的潮流中退出历史舞台。RAC的演变史中蕴含基因操作风险规制的宝贵经验,有2点非常值得借鉴,整理如下。

其一,培育代表公共意志的公民成为基因操作伦理风险的监管活动的有力主体。生命科学技术作为科学家群体制造的专业性产物,具有天然的精英壁垒特征。专家作为技术风险治理的主导者,其具有天然的合理性和必然性。然而,技术本身具有社会属性,其还存在伦理争议和社会风险。在此问题上,从美国的历史经验来看,美国政府当局在基因编辑技术风险规制的伦理争议方面,通过多种举措来培养代表公共意志的公民在基因操作伦理风险的监管方面的能力。例如,RAC和NIH颁布规制基因操作风险的规范性管理文件来切实地回应公众的忧虑,NIH认可公众对RAC听证会的参与权来响应基因治疗批评者对首次基因治疗案件提起的诉讼,RAC设立的初心便是为公众提供就基因操作技术的伦理争议展开透明讨论的平台等。

其二,多主体监管的模式下,着力减少不必要的重复监管。在“FDA-IBC-IRB”三方合力共治的监管模式下,美国为了解决重复监管的问题而对RAC机构进行了连贯性的职能改革,最终在2019年彻底剔除了RAC对人体基因治疗方案的建议性审查权,并且在2019年最新版的《NIH指南》中规定,特定类型人体基因转移临床实验不再受IBC监

管而仅受FDA的监管。因而,中国的科技部门和卫生行政部门在联合对生物医学技术风险予以规制的过程中,应当把解决科技风险监管的冗余性问题作为制度设计的考量因素,协调好各自的监管重心和权力范围,避免不必要的重复监管。

参考文献(References)

- [1] Nambisan P. An introduction to ethical, safety and intellectual property rights issues in biotechnology[M]. Boston: Academic Press, 2017: 83–126.
- [2] Kane E M. Human genome editing: An evolving regulatory climate[J]. *Jurimetrics*, 2017, 57(3): 301–323.
- [3] 魏星. 基因编辑[J]. *中国科技术语*, 2018, 20(5): 79.
- [4] Bibikova M, Beumer K, Trautman J K, et al. Enhancing gene targeting with designed zinc finger nucleases[J]. *Science*, 2003, 300(5620): 764.
- [5] Office of the Federal Register. Meeting 58 Fed. Reg. 197 [R]. Washington, DC: Office of the Federal Register, 1993.
- [6] Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triprounuclear zygotes[J]. *Protein & Cell*, 2015, 6(5): 363–372.
- [7] 世界首例免疫艾滋病的基因编辑婴儿在中国诞生[EB/OL]. (2018-11-26)[2021-09-01]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1618174995628718470&wfr=spider&for=pc>.
- [8] Jackson D A, Symons R H, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1972, 69(10): 2904–2909.
- [9] Singer M, Soll D. Guidelines for DNA hybrid molecules [J]. *Science*, 1973, 181(4105): 1114.
- [10] Berg P, Baltimore D, Boyer H W, et al. Potential biohazards of recombinant DNA molecules[J]. *Science*, 1974, 185(4148): 303.
- [11] Wivel N A. Historical perspectives pertaining to the NIH Recombinant DNA Advisory Committee[J]. *Human Gene Therapy*, 2014, 25(1): 19–24.
- [12] Talbot B. Development of the national institutes of health guidelines for recombinant DNA research[J]. *Public Health Reports*, 1983, 98(4): 361–368.
- [13] Swazey J P, Sorenson J R, Wong C B. Risks and benefits, rights and responsibilities: A history of the recombinant DNA research controversy[J]. *Southern California Law Review*, 1978, 51(6): 1019–1078.
- [14] Dworkin R B. Science, society, and the expert town meeting: Some comments on Asilomar[J]. *Southern California Law Review*, 1978, 51(6): 1471–1482.
- [15] Berg P, Baltimore D, Brenner S, et al. Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1975, 72(6): 1981–1984.
- [16] Perpich J G. Formulation of the NIH guidelines for recombinant DNA research as an exercise in due process [J]. *Proceedings of the ASIL Annual Meeting*, 1979, 73: 219–232.
- [17] Paradise J. U.S. regulatory challenges for gene editing[J]. *The SciTech Lawyer*, 2016, 13(1): 10–13.
- [18] U.S. National Institutes of Health. Recombinant DNA research guidelines[J]. *Federal Register*, 1976, 41(131): 27902–27943.
- [19] Kane E M. Human genome editing: An evolving regulatory climate[J]. *Jurimetrics*, 2017, 57(3): 301–323.
- [20] Holtzman N A. Correcting the code: Inventing the genetic cure for the human body[J]. *JAMA*, 1995, 273(16): 1304.
- [21] Grant E. FDA regulation of clinical applications of CRISPR-CAS gene-editing technology[J]. *Food & Drug Law*, 2016, 71(4): 608–633.
- [22] President's Commission. Summary from 'splicing life': A report on the social and ethical issues of genetic engineering with human beings[J]. *Recombinant DNA Technical Bulletin*, 1983, 6(1): 10–12.
- [23] OTA. Human Gene Therapy: Background paper[R]. Washington, DC: US Congress, Office of Technology Assessment, 1984.
- [24] Committee on Science and Technology. Hearing on human genetic engineering before the subcommittee on investigations and oversight of the H. comm. on science and technology[R]. Washington, DC: US Congress, Committee on Science and Technology, 1982.
- [25] US House of Representatives, US Congress. Human genetic engineering[R]. Washington, DC: Government Printing Office, 1982.
- [26] U S House of Representatives. Testimony at a hearing before the subcommittee on investigations and oversight of the committee on science and technology[R]. Washington, DC: US House of Representatives, 1982.
- [27] Cook-Deegan R M. Human gene therapy and congress

- [J]. *Human Gene Therapy*, 1990, 1(2): 163–170.
- [28] Walters L R. Human gene therapy: Ethics and public policy[J]. *Human Gene Therapy*, 1991, 2(2): 115–122.
- [29] Areen J, King P. Legal regulation of human gene therapy [J]. *Human Gene Therapy*, 1990, 1(2): 151–161.
- [30] Recombinant DNA Advisory Committee. Meeting 44 Fed. Reg. 17[R]. Washington, DC: Recombinant DNA Advisory Committee, 1984.
- [31] Recombinant DNA Advisory Committee. Meeting 50 Fed. Reg. 2940[R]. Washington, DC: Recombinant DNA Advisory Committee, 1985.
- [32] Office of the Federal Register. Meeting 50 Fed. Reg. 160 [R]. Washington, DC: Office of the Federal Register, 1985.
- [33] Recombinant DNA Advisory Committee. Meeting 57 Fed. Reg. 316[R]. Washington, DC: Recombinant DNA Advisory Committee, 1992.
- [34] Korwek E L. The NIH guidelines for recombinant DNA research and the authority of FDA to require compliance with the guidelines[J]. *Jurimetrics*, 1981, 21(3): 264–283.
- [35] Recombinant DNA Advisory Committee. Meeting 49 Fed. Reg. 50[R]. Washington, DC: Recombinant DNA Advisory Committee, 1984.
- [36] Recombinant DNA Advisory Committee. Meeting 51 Fed. Reg. 23[R]. Washington, DC: Recombinant DNA Advisory Committee, 1986.
- [37] Kessler D A, Siegel J P, Noguchi P D, et al. Regulation of somatic-cell therapy and gene therapy by the Food and Drug Administration[J]. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329(16): 1169–1173.
- [38] Listed N. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. March 1998. Center for biologics evaluation and research, Food and Drug Administration[J]. *Human Gene Therapy*, 1998, 9(10): 1513–1524.
- [39] The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report [EB/OL]. (1979-04-18) [2021-09-01]. https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf.
- [40] Office for Human Research Protections. Federal policy for the protection of human subjects (Common Rule)[EB/OL]. (2018-03-18) [2021-09-01]. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/common-rule/index.html>.
- [41] Committee on the Independent Review and Assessment of the Activities of the NIH Recombinant DNA Advisory Committee. Oversight and review of clinical gene transfer protocols: Assessing the role of the Recombinant DNA Advisory Committee[EB/OL]. (2014-03-27)[2021-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354033/>.
- [42] CenterWatch. Overview of clinical trials[EB/OL]. (2021-03-15) [2021-09-15]. <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview/>.
- [43] Rainsbury J M. Biotechnology on the RAC--FDA/NIH regulation of human gene therapy[J]. *Food & Drug Law*, 2000, 55(4): 575–600.
- [44] Anderson W F. Human gene therapy[J]. *Science*, 1992, 256(5058): 808–813.
- [45] Carmen I H. Debates, divisions, and decisions: Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) authorization of the first human gene transfer experiments[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 1992, 50(2): 245–260.
- [46] US National Library of Medicine. The Paul Berg papers: Recombinant DNA technologies and researchers' responsibilities, 1973–1980[EB/OL]. [2021-09-05]. <https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/cd/feature/dna>.
- [47] Institute of Medicine. Oversight and review of clinical gene transfer protocols: Assessing the role of the Recombinant DNA Advisory Committee[M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2014: 41–116.
- [48] Beach J E. The new RAC: Restructuring of the National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee[J]. *Food & Drug Law Journal*, 1999, 54(1): 49.
- [49] Goldner J A. Dealing with conflicts of interest in biomedical research: IRB oversight as the next best solution to the abolition approach[J]. *Journal of Law Medicine & Ethics*, 2001, 28(4): 379–404.
- [50] Sibbald B. Death but one unintended consequence of gene-therapy trial[J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2001, 164(11): 1612.
- [51] Breakefield, Xandra O. Refocus the Recombinant DNA Advisory Committee[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(7): 1007.
- [52] Francis S C. Statement by the NIH director on the IOM report addressing the role of the Recombinant DNA Advisory Committee in oversight of clinical gene transfer protocols[EB/OL]. (2014-05-21) [2021-09-01]. <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-director-iom-report-addressing-role-recombinant-dna-advisory-committee-oversight-clinical-gene-transfer-protocols>.
- [53] Francis S C, Gottlieb S. The next phase of human gene-

- therapy oversight[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(10): 1393-1395.
- [54] Francis S C. Statement on modernizing human gene therapy oversight[EB/OL]. (2018-08-16)[2021-09-01]. <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-modernizing-human-gene-therapy-oversight>.
- [55] Francis S C. NIH streamlines gene therapy oversight and charts a course for considering emerging technology[EB/OL]. (2019-04-25)[2021-09-01]. <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-streamlines-gene-therapy-oversight-charts-course-considering-emerging-technology>.
- [56] National Institutes of Health. NIH guidelines[EB/OL]. (2019-04-29)[2021-09-01]. https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf.

The evolution of the recombinant DNA advisory committee of the United States

WU Yanbin, WANG Yue*

School of Health Humanities, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract The recombinant DNA technology was developed by a university laboratory in the U.S in 1972. The Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) was established by the government of U.S in 1974 and played a significant role in regulating the risks of gene manipulation technology until 2019. With the ups and downs of RAC in the course of risk regulation of gene manipulation technology in the U.S, the technical risk regulation of gene manipulation technology in the U.S has gradually developed from infant to mature. This article depicts the roadmap for the RAC and its regulatory power to come into being, retrieves the contributions that RAC made to regulating the technical risks under the haze of gene manipulation technology risks with plenty doubts from government authorities, and presents the basic regulation of gene therapy in the United States. The article also narrates the critical event of the gene therapy, including the process of the first case with RAC's approval and the performance of RAC facing the first fatal case.

Keywords gene editing; Recombinant DNA Advisory Committee; gene therapy; risk regulation ●



(责任编辑 王丽娜)