



基因检测行业 cfDNA检测技术 知识产权白皮书

超凡CHQFN[®]

知识产权全产业链整体解决方案提供商

10101010100101
01010020011011
101101010101101
110101011010111
101100111110101
1011010101111111
10101010100101
01010020011011
101101010101101
110101011010111
101100111110101
1011010101111111
10101010100101
01010020011011
101101010101101
101010110101111
101100111110101
1011010101111111

1001
0101
01011
011
1110110
01
111111011010

0110101
1
010101
11

CKING
NA PATH



Contents 目录

【前言】

Part 1 行业分析篇

| | |
|--------------------------|----|
| 【1】 cfDNA 检测技术发展现状 | 1 |
| 1.1 cfDNA 相关产业链现状..... | 1 |
| 1.2 中国的产业政策 | 3 |
| 1.3 中国产业热点赛道 | 4 |
| 1.4 cfDNA 检测技术..... | 9 |
| 1.5 中国产业投融资状况..... | 13 |
| 1.6 cfDNA 检测的临床应用瓶颈..... | 15 |

Part 2 知识产权篇

| | |
|-----------------------------|----|
| 【1】 cfDNA 检测技术知识产权现状..... | 17 |
| 1.1 cfDNA 检测技术知识产权发展现状..... | 17 |
| 1.2 cfDNA 检测技术全球专利许可情况..... | 19 |
| 1.3 cfDNA 检测技术全球专利诉讼情况..... | 20 |

Part 3 知识产权解决方案篇

| | |
|---------------------------|-----------|
| 【1】 知识产权解决方案 | 28 |
| 1.1 企业知识产权需求 | 28 |
| 1.2 企业知识产权战略 | 28 |
| 1.3 产业化流程与知识产权策略..... | 31 |
| 1.4 总结 | 34 |
| 参考文献 | 35 |
| 超凡知识产权简介..... | 36 |
| 生物医药领域专业服务团队..... | 37 |

前言

cfDNA 检测技术是近些年发展火热的液体活检技术的一个分支，是指对血液等非固态生物组织中 cfDNA 进行取样和分析的体外诊断技术。基于 cfDNA 检测的“液态活检”在无创产前诊断和肿瘤检测临床应用广泛，在过去的 5-10 年间受到极大的关注，产业发展迅猛，目前已有众多研究者和临床医生将 cfDNA 检测技术应用于产前诊断、肿瘤疾病的筛查、早期诊断、治疗监测和预后评估等多个方面。

下文首先从 cfDNA 相关产业发展情况和 cfDNA 检测技术两个角度，对 cfDNA 检测技术的发展现状进行介绍。cfDNA 相关产业发展情况，主要从 cfDNA 相关产业链现状、中国的产业政策、国内相关产业的热点赛道以及中国产业投融资状况等方面进行分析，对目前中国 cfDNA 相关产业发展的情况进行介绍。cfDNA 检测技术情况，主要从 cfDNA 的发现过程，cfDNA 的检测指标、cfDNA 的检测技术以及 cfDNA 的临床应用等方面进行介绍。

之后，通过专利检索，从 cfDNA 检测技术知识产权发展现状和 cfDNA 检测技术全球专利许可诉讼情况两个角度，对 cfDNA 检测技术全球知识产权现状进行介绍。

最后，通过对目前 cfDNA 检测技术的发展现状和 cfDNA 检测技术知识产权现状的梳理，基于超凡在基因检测领域的知识产权服务经验，提出一些在当前产业发展现状下，基因检测领域企业在制定知识产权发展战略时应当考虑的一些事项。

Part 1

行业分析篇

1、cfDNA 检测技术发展现状

1.1 cfDNA 相关产业链现状

1.1.1 产业链图谱

基因产业链图谱如下图 1-1 所示。

【图 1-1】基因产业链图谱（来源 wind）



1.1.2 上游设备厂商：业绩增长强劲，但竞争格局正在改变

由于全球各国基因组大队列研究、消费级基因以及临床基因检测等市场需求的增强，导致以Thermo Fisher 和 Illumina 为代表的上游生产设备及试剂供应商 2018 年的业绩增长强劲。

Illumina 2018 财年营收 33.3 亿美元，增幅 21%，其中，NovaSeq 系列是销量增长最快的产品，贡献了

超过 10 亿美元收入。2018 年 Illumina 宣布收购 Edico Genome 和 PacBio，增强其数据分析能力和进入长读长市场。

Thermo Fisher 2018 财年营收超过 230 亿美元，增幅约 10%，其中中国地区业绩增长最快，占总销售额的 10%。2018 年 Thermo Fisher 推出一系列临床研究和诊断仪器，同时宣布收购 DNA 检测公司 IntegenX、仪器和软件制造商 Gatan。临床测序市场将成为公司 2019 年发展重点。

Illumina 营收上高于 20% 的速度增长，而 Thermo Fisher 生命科学部门约 10% 增速，但其大体量和多元化业务使其仍具有较大优势。PacBio 技术乏力，2018 年将被 Illumina 收购。Bionano 则以差异化的图谱技术占据一定市场。

■ 1.1.3 下游基因检测产品/服务：发展迅猛，但仍需持续投入

下游基因检测企业因具有较为成熟的产品和商业模式，目前处于快速发展阶段，国内生育市场主要为华大基因和贝瑞基因垄断，收入增幅超 25%，贝瑞基因率先表现出抢占肿瘤基因检测市场份额的决心，成立独立肿瘤检测机构。

华大基因 2018 年业绩增长稳健，增幅超过了 20%，营收突破了 25 亿元。由于投入试剂盒研发和临床试验，近两年研发投入占营收比例均高于 8%。2018 年上半年无创产前诊断已完成超过 350 万例，肿瘤基因检测业务累计完成超过 1.2 万例。

贝瑞基因 2018 年前三季度实现营收 14.4 亿元，增幅达到 23%，研发投入也大幅增加，主要投入肿瘤早筛和遗传病多病种筛查延伸产业布局。

■ 1.1.4 下游 LDT 服务：国内外发展差距巨大

医学检验实验室自建检测方法，LDT (Laboratory Developde Tests) 服务在美国是一个起步早、发展较成熟的领域，美国第三方实验室寡头企业 LabCorp 成立四十余年，占据约三分之一的市场份额，营业收入和利润保持稳定增长，全年营收在百亿美元级别，美国 LDT 企业倾向于收购其他医学实验室实现快速扩张。

相较之下国内第三方医学检验龙头金域医学成立十余年，提供的基因检测服务贯穿整个生命周期，涉及出生缺陷预防、遗传病诊断、肿瘤防治、药物基因组等领域，全产业链布局，多元化发展。其在我国内地及香港地区设立了 37 家医学实验室，覆盖全国 90% 以上人口所在的区域，现为 22000 多家医疗机构提供医学检验服务，年检测标本量超 5000 万。目前我国第三方医学实验室市场约占国内检验市场 5%，未来潜在市场巨大。

■ 1.1.5 产业链并购情况

近几年在资本助推下，国内千余家注册基因企业同质化竞争白热化，特别在肿瘤、遗传病基因检测、基因健康管理方面，但产业洗牌和格局建立过程，必然导致产业链并购的发生，可以预见，并购可能是未来五年国内本行业发展的主基调。

事实证明并购也是过去行业巨头发展的主要因素之一，包括 Illumina 的并购之路和 BGI Group（华大集团）的投资兼并路线。基本思路是健全上下游板块，围绕核心测序技术建立配套基础设施和增值服务，完善产业链或产业生态布局。

Illumina 在收购 Solexa 公司后就把重心转到测序领域，陆续收购试剂、样品处理、染色体诊断等公司，2018 年宣布并购 PacBio，形成产业链。而华大集团 2018 年收购基因合成公司青兰生物。预估并购基金即将进场，行业巨头兼并中小公司或将是常态，行业内资金池和产品专利将成为护城河。

1.2 中国的产业政策

下表 1-1 列出了中国自 2007 年以来涉及基因检测的法规政策

【表 1-1】中国涉及基因检测的法规政策

| 时间 | 法律法规 | 具体内容 |
|---------|---|--|
| 2007.1 | 《体检机构管理办法（征求意见稿）》 | 明确将肿瘤标志物检测列入体检机构实验室检查项目 |
| 2009.5 | 《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》 | 卫生部准许基因芯片诊断技术应用于临床诊断 |
| 2012.11 | 《城市癌症早诊早治项目管理办法（试行）》 | 开全国范围内展肺癌、乳腺癌、大肠癌、上消化道癌和肝癌高危人群的评估、筛查和早诊早治 |
| 2016.11 | 《医药工业发展规划指南》 | 支持基因测序等新型医学技术发展，重点发展高通量生化分析仪、单分子基因测序仪 |
| 2016.12 | 《“十三五”脱贫攻坚规划》 | 加强肿瘤随访登记，扩大癌症筛查和早诊早治覆盖面。在贫困地区全面实施农村妇女“两癌”免费筛查项目。 |
| 2016.12 | 《“十三五”国家信息化规划》 | 推进基因芯片和测序技术在遗传性疾病诊断，癌症早期诊断和疾病预防检测中的应用 |
| 2017.1 | 《“十三五”卫生与健康规划》 | 开展肿瘤早诊早治工作，早诊率达到 55%，提高 5 年生存率。 |
| 2017.2 | 《中国防治慢性病中长期规划（2017—2025 年）》 | 为加强癌症防治工作，降低疾病负担，提高居民健康期望寿命 |
| 2017.3 | 《“十三五”推进基本公共服务均等化规划》 | 提高妇女常见病筛查率和早诊早治率，扩大农村妇女宫颈癌、乳腺癌项目检查覆盖范围 |
| 2017.12 | 《感染性疾病相关个体化医学分子检测技术指南和个体化医学检测微阵列基因芯片技术规范》 | 明确指出基因芯片技术可以更早更方便的检测肿瘤基因标志物 |
| 2018.5 | 《进一步深化中国（天津）自由贸易试验区改革开放方案》 | 探索建设基因诊断技术应用示范中心，开展出生缺陷疾病及肿瘤等重大疾病防治应用 |
| 2019.3 | 《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》 | 生物医药领域，主要包括生物制品、高端化学药、高端医疗设备与器械及相关技术服务等 |

由表 1-1 可见，中国自 2007 年就出台了涉及基因检测的法规文件以来，十余年间出台了超过 13 个相关文件，包括 2019 年 3 月上交所发布的《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》将相关产业列为六大战略新兴产业之一。

1.3 中国产业热点赛道

■ 1.3.1 热点赛道一：无创产前诊断

1997 年，卢煜明运用 PCR 法扩增孕妇外周血浆中的 Y 染色体特异片段，开启了 cfDNA 用于无创产前检测 (Non-invasive prenatal testing, NIPT) 的先河。常规胎儿染色体非整倍体疾病的产前诊断方法主要为血清学筛查、绒毛及羊膜腔穿刺。血清学筛查方法检出率低，假阳性率和假阴性率均较高。穿刺检测虽然被誉为产前诊断的“金标准”，但是操作较复杂、检测报告周期长且具有一定的致流产风险。利用孕妇外周血中的 cfDNA 进行染色体非整倍体筛查具有高检出率 (>99%)、低假阳性率、操作简单、风险低等优点，因而渐渐成为 NIPT 的首选。目前，NIPT 已经广泛用于 21、18、13 三体 and 性染色体异常的诊断。

(1) 产前诊断试剂盒及代表企业

目前，无创产前检测试剂盒已有 5 家公司的产品获得了 NMPA 的认证。其中安诺优达是国内早期进入无创产前检测领域的企业之一，已在全国范围内与各大医院开展合作，累积了大量的临床数据及项目经验。无创产期基因检测试剂盒的获批对我国基因组学和产业发展而言是个重要的里程碑事件，使得基因测序技术可以在有效监管前提下更好地服务于广大群众。

【表 1-2】获批的无创产前试剂盒和企业

| 代表企业 | 获批时间 | 测序平台 | 技术原理 |
|------|---------|-----------------------------------|------------------|
| 华大基因 | 2014.06 | BGISEQ-100 和 1000、BGISEQ-500 (主要) | 联合探针锚定测序法/半导体测序法 |
| 达安基因 | 2014.11 | DA8600 | 半导体测序法 |
| 博奥晶典 | 2015.02 | BioelectronSeq-4000 | 半导体测序法 |
| 贝瑞基因 | 2015.03 | NextSeqCN500 | 可逆末端终止测序法 |
| 安诺优达 | 2017.03 | NextSeq550AR | 可逆末端终止测序法 |

(2) 胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂

在辅助生殖过程中，利用二代基因测序技术对胚胎进行遗传学筛查和诊断，比传统方法更加准确和高效。

目前，以 PGD/PGS 为代表的关键技术 IVF 领域得到了广泛应用。国家陆续公示了创新医疗器械特别审批的 PGS 产品，并将 PGS 归为第三类医疗器械进行监督管理，这意味着 PGD/PGS 开始逐步进入产业应用中。

【表 1-3】创新医疗器械特别审批的 PGS 企业

| 公示企业 | 公示时间 | 母公司 | 技术原理 |
|------------------|---------|------|-------------|
| 苏州贝康医疗器械有限公司 | 2016.05 | 达安基因 | 半导体测序法 |
| 杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司 | 2016.07 | 贝瑞基因 | 可逆末端终止测序法 |
| 北京中仪康卫医疗器械有限公司 | 2016.07 | 嘉宝仁和 | 可逆末端终止测序法 |
| 序康医疗科技（苏州）有限公司 | 2017.05 | 亿康基因 | 半导体测序法 |
| 华大生物科技（武汉）有限公司 | 2017.11 | 华大基因 | 联合探针锚定聚合测序法 |

■ 1.3.2 热点赛道二：肿瘤检测

(1) 肿瘤早筛企业

由于健康预防的关口前移，相关监管政策和市场需求推动大部分肿瘤基因企业布局肿瘤早筛赛道，以万人计的单病种人群早筛基线计划，争抢早筛的产品化和普惠时机。

燃石医学是国内得卫健委临检中心“高通量测序实验室”技术审核与美国 CLIA 实验室 NGS 自建项目双重认证的机构，检测能力经过国内外相关质控规范系统双重严格评审。目前燃石医学拥有自主研发超低投入量的甲基化建库技术和无创甲基化检测系统(MERMAID)，ELSAAssay 是燃石医学基于 DNA 甲基化开发的肿瘤早筛产品，目前正进行大队列人群的临床验证阶段，并在多癌种中独立验证集中呈现了稳定的敏感性与特异性。

此外，世和基因基于 ATG-seq 技术，对国内人群大样本进行 ctDNA 甲基化检测，建立肿瘤特异性数据库。和瑞基因与国家肝癌科学中心、南方医院共同发起了 PreCar 项目，计划通过前瞻性万人队列研究发现肝癌高危人群极早期预警标志物，实现高危人群的早期预警，并开发出对应临床产品。基准医疗计划与钟南山院士合作，牵头启动全球首个 ctDNA 甲基化高通量检测用于肺部结节良恶性诊断和监测的临床研究。

(2) 肿瘤早筛所处阶段

目前肿瘤早筛仍处于早期研究和样本数据积累阶段。早筛技术转化到临床广泛应用的实现，需要进行大型队列样本的验证以及临床标本与检测技术的相互验证，才能够应用到临床，这预计需要至少 3-5 年时间，

但是必然趋势。国家相关早筛中心试点工作正在展开，发挥区域发展和代表企业的集中优势。

(3) 肿瘤 NGS 诊断试剂盒及代表企业

【表 1-4】获批的肿瘤 NGS 诊断试剂盒和企业

| 获批公司 | 试剂盒名称 | 获批时间 | 技术原理/平台 | 伴随诊断的药物 |
|------|--|---------|------------------------|---------------------|
| 燃石医学 | EGFR/ALK/BRAF/KRAS 基因突变联合检测试剂盒 | 2018.07 | 可逆末端终止测序法/MiSeqDX | 赛可瑞纳、泰瑞沙、易瑞沙、凯美 |
| 诺禾致源 | EGFR/KRAS/BRAF/PIK3CA/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒 | 2018.08 | 半导体测序法/DA8600 | 赛可瑞沙、易瑞沙、泰瑞 |
| 世和基因 | EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变检测试剂盒 | 2018.09 | 可逆末端终止测序法/MiSeqDX | 赛可瑞纳、泰瑞沙、易瑞沙、凯美 |
| 艾德生物 | 人类 10 基因突变联合检测试剂盒 | 2018.11 | 法可逆末端终止测序/NextSeqCN500 | 赛可瑞纳、泰瑞沙、易瑞沙、爱必妥、凯美 |

获批的四款肿瘤 NGS 检测产品都是同时申报多个基因，燃石医学、诺禾致源和世和基因试剂盒聚焦在非小细胞肺癌的基因诊断，艾德生物试剂盒可用于非小细胞肺癌和结直肠癌的跨癌种检测，燃石医学产品的终端应用，涵盖了体外诊断（IVD）产品模式和第三方外检（LDT）模式。

肿瘤 NGS 试剂盒的获批，增加了企业的综合竞争力，也决定了一个企业是否站在行业的第一梯队。相较于美国 FDA 已经批准了两款肿瘤大 Panel 检测产品，国内仍有一段路要走，未来将会有覆盖更多癌种和靶点的产品应用于临床，辅助肿瘤诊断和用药指导，增加肿瘤患者的临床获益，助力提升我国肿瘤临床的治疗水平。

除已获批肿瘤 NGS 试剂盒的企业，飞朔生物基于 NGS 技术的“人类肿瘤多基因变异检测试剂盒（半导体测序法）”在 2017 年 9 月已获得国家药品监督管理局(NMPA)创新医疗器械特别审批。目前飞朔生物聚焦肿瘤精准医疗开发了系列产品，覆盖肿瘤早期筛查、靶向用药指导、毒副作用预测和肿瘤复发监测等领域，已有 11 款产品获得国际欧盟 CE-IVD 认证，有 4 款产品已提交产品注册申报材料。

■ 1.3.3 热点赛道三：消费级基因检测

(1) 消费级基因检测代表企业

随着 FDA 逐渐放宽美国消费级基因检测企业 23andMe 的检测疾病范围以及 2018 年癌症风险基因检测获批，消费级基因检测一直受到追捧。核心特点是直销 (B2C 或 B2B2C)、体验简单 (唾液采样)、风险低 (不涉及临床)。价值在于大人群级别的数据应用，风险是与临床基因检测的区分边界和过度概念包装 (如缺乏科学依据的天赋基因检测)。

【表 1-5】消费级基因检测企业

| 企业 | 累计数据 | 平台和技术 | 合作 |
|-------|--------|---------------------|---|
| 微基因 | 30 万以上 | Illumina/MGI (基因芯片) | 与北京天坛医院开展阿茨海默病筛查活动；预定华大智造超高通量测序仪 MGISEQ-T7 计划用于中国人群 DTC 队列研究。 |
| 23 魔方 | 20 万以上 | ThermoFisher (基因芯片) | 与复旦大学现代人类学教育部重点实验室开展父系单倍群研究；与四川大学华西公共卫生学院开展中国人群强迫性常染色体显性遗传性光眼激发综合征研究。 |
| 水母基因 | 15 万以上 | ThermoFisher (基因芯片) | 引进赛默飞 IonGeneStudioS5Plus 二代测序平台技术，基于此在国内研发、生产推出国产化设备，进行临床微生物方向的体外诊断。 |

除了 B2C 模式的消费级基因企业外，果壳生物是典型的 B2B 企业的 DTC 服务商，已获得天使轮数千万融资，投资方为正唐嘉业。果壳生物依托大数据平台进行机械学习及算法模型的创新，基于多组学数据平台开发遗传辅助诊断、肿瘤早期诊断系统等临床平行辅助诊断系统，为医院各科室提供科学、精准的分子诊断方案

(2) 资本的热度和消费者热度

2018 年消费级基因检测企业融资达到 7 起，受到资本追捧。消费基因检测服务以相对低廉的价格面向全体消费者，使基因检测变得更平民化，帮助用户快捷地了解自己的基因数据，有助于基因检测的普及和教育更广大的消费者。美国消费级基因检测用户已经上千万，而中国的体量刚起步，还有巨大的增量空间市场，而产品体验是最大的竞争力。

(3) 数据的应用价值和瓶颈

如何发挥消费级基因检测的数据价值是一个公司的核心能力。23andMe 利用大数据分析技术寻找特定基因特质与不同疾病之间的相关关系，为美国药物研究和制造商协会、辉瑞及基因泰克等公司提供数据服务。但消费级基因数据在药物研发中亟需的阳性数据和高危人群数据太少，需要大规模和深度数据挖掘赋能产品，同时，消费级基因数据的交易可能会存在对伦理和用户隐私产生风险，合理的监管非常有必要。

■ 1.3.4 热点赛道四：基因大数据

在精准医疗的框架中，基因大数据是整合测序与医疗、上游与下游的关键所在。从测序数据到药物基因组，到临床指导用药，再到医疗保险、体检和公共卫生监控，基因大数据贯穿整个医疗健康闭环。

目前国内外基因大数据发展尚在早期。主要包括数据管理和数据挖掘两方面。

数据管理包括弹性存储和弹性计算的云服务；在云服务商的加大力度投入下，基因云发展迅速，特别是 2019-2020 年基因数据的价值变现吸引资本进场整合体系。这里我们把基因大数据的上游列为提供云等 IT 基础设施的企业，中游列为“基因+”云数据处理平台，下游列为“基因+”数据提供方深度参与的平台。

【表 1-6】基因云的产业图谱列表

| 上游 | 中游 | 下游 |
|-------|---------------|-----------------------|
| 阿里云 | DNAexus | BGI Online(华大集团) |
| 亚马逊云 | Seven Bridges | WuXiNextCODE (明码生物科技) |
| 微软云 | Congenica | 安诺云 (安诺优达) |
| 谷歌云 | GeneDock | 神州医疗云 |
| IBM 云 | LinkDoc | 荣之联生物云 |
| 腾讯云 | Gennlife | 烈冰生物云 |

数据挖掘方面，初级分析模块化基本上云，个性化分析特别是 VUS（临床意义未明的基因突变）的数据挖掘仍是短板，缺乏行业评价标准。国内医疗 AI 当前阶段影像识别与诊断发展较快，数据方面仍处于早期研发。新近颁发的《医疗器械分类目录》中，22 大类医疗器械特设“医用软件”一类，医疗 AI 被纳入此类，从“二类证”角逐“三类证”。

目前基因大数据在积累数据和数据建模阶段，初步的科研成果抬头。商业模式目前主要为大型临床医疗机构服务提供数据分析外包、系统搭建服务，未来将更注重数据挖掘，为药厂、公共卫生服务等机构提供数据的规模价值。“基因大数据”及关联领域（包含基因大数据的医疗健康大数据）受到资本的追捧，是布局基因行业不可缺少的环节。

■ 1.3.5 热点赛道五：遗传病诊断

目前应用二代测序技术结合临床表型分析可高效准确辅助遗传性疾病的诊断，并已写入相关指南和共识。随着二代测序技术的发展，更低成本和更快速度产生大量的测序数据终将提高对遗传性疾病的诊断效率，

常包括以下几种形式：

【表 1-7】 NGS 应用于遗传病诊断的形式

| 检测形式 | 内容 | 优势 | 劣势 |
|----------------|---|--|---|
| 基因组合检测 (Panel) | 检测区域包括目标基因外显子及其侧翼序列。对临床有特异表型但遗传异质性较强，对需要进行分辨诊断的病种较为合适。 | 当患者表型明确时，检出率较高；费用相对较低（数百元级别）；数据分析与解读相对简单；检测覆盖度高，灵敏度和特异性较好。 | 临床诊断不明确时，检出率可能比 WES/WGS 低。 |
| 全外显子组测序 (WES) | 利用杂交捕获技术获取、富集基因组中所有具有蛋白编码功能的外显子区域 DNA 序列，并对这些 DNA 序列进行高通量测序的方法。 | 当患者疾病表型不明确时，检测效果优于 Panel 检测；WES 数据为今后的重分析提供了可能，随着新基因的发现、更多家属信息的收集、与临床进一步的紧密沟通等，可对数据进行重分析以进一步提高诊断率。 | 价格（千元级别）相对 Panel 检测高。 |
| 全基因组测序 (WGS) | 检测区域包括所有基因外显子、内含子、调控区等全部序列， | 除 WES 所具有的优势外，WGS 在检测结构变异、短串联重复扩增方面具有更为优越的性能；此外，在基因组某些序列区域，WGS 检测的均一性比 WES 好。 | 价格（数千至上万元级别）比 WES 高，基因解读受制于部分基因缺乏对应的功能注释。 |

金域医学是国内第三方临床检测服务的领航者，也是国内最早为罕见病患者提供综合性检测服务的医疗机构之一。目前已经搭建起全方位的技术平台应用于罕见病的检测：包括基因及基因组检测、代谢组及蛋白质组检测、细胞及组织病理检测等。目前金域医学开展的分子遗传病的样本量达到 6 万例，罕见病阳性样本超过 4 万例。此外，华大基因在 NIPT 基础上大力布局遗传病诊断，和区域省市合作出生缺陷防控，成立公益基金；明码生物科技和复旦大学附属儿科医院建立联合实验室，推动医联体范围的儿科遗传病体系建立。

1.4 cfDNA 检测技术

■ 1.4.1 cfDNA

1.4.1.1 cfDNA 的概念

cfDNA (cell-free DNA, 游离 DNA) 是指存在于人体血液循环中的、游离于细胞外的微量内源性及异源性 DNA 片段，包括游离基因组 DNA 和游离线粒体 DNA 等。cfDNA 主要来自于细胞凋亡进程中片段化的 DNA、坏死细胞的 DNA 碎片、细胞分泌的外泌体。国内也有学者称 cfDNA 为游离 DNA、细胞游离 DNA 或细胞外 DNA 等。

1.4.1.2 cfDNA 的发现

cfDNA 最早在 1948 年被 Mandel 和 Metais 首次报导，两位学者发现在人体血浆中可以检测到 DNA 和 RNA。但 DNA 双螺旋结构直到 1953 年由沃森和克里克才发现，当时在 DNA 分子结构和功能都不知道的

情况下，这一发现在当时貌似也没什么应用价值。这也注定了人类对于 cfDNA 的认识将会是一个漫长而曲折的过程。

1965 年 Bendich 等证实 cfDNA 中存在 ctDNA (circulating tumor DNA, 循环肿瘤 DNA)，ctDNA 是肿瘤形成的重要媒介。此后陆续有学者文献报道了 cfDNA 与肿瘤有着密切的关系，并在肿瘤发生发展过程中有至关重要的作用，cfDNA 的重要性才慢慢引起了学界的关注。

但直到 1994 年 Vasioukhin V.等在急性髓系白血病患者血液中发现 RAS 的基因片段，cfDNA 的重要意义才被学界所重视。

1996 年，众多学者在不同的研究中同时证明肿瘤患者中显著提高的 cfDNA 水平源自肿瘤组织。

1997 年，卢煜明运用 PCR 法扩增孕妇外周血浆中的 Y 染色体特异片段，证明怀有男胎的孕妇血浆中存在胎儿游离 DNA。

至此，学界在孕妇和癌症患者血浆中发现的胎儿和肿瘤 cfDNA，打开了 cfDNA 在产前检测和癌症基因检测等临床应用的可能。

1.4.1.3 cfDNA 的起源

cfDNA 的起源、释放机制等目前尚不明确，一般认为 cfDNA 起源于坏死或凋亡的细胞。坏死的细胞被巨噬细胞等吞噬，然后释放经过消化的 DNA 到血液中形成 cfDNA；在实体瘤中，由于肿瘤组织快速生长，养分供应不足等原因导致细胞死亡，释放 DNA 到患者的外周血中，这些源于肿瘤细胞的 cfDNA 被称为 ctDNA (circulating tumor DNA, 循环肿瘤 DNA)；女性怀孕后孕妇血浆中含有胎儿的游离 DNA 片段。

有学者经过 DNA 甲基化分析表明大多数健康人的 cfDNA 来源于血液中的细胞。另外当经历器官移植手术后，由于免疫排斥反应，患者血液中往往会存在大量新移植器官释放的 DNA。

1.4.1.4 cfDNA 的特征

(1) cfDNA 的含量：人体内 cfDNA 含量多在 100 μ g/L 之下，平均为 30 μ g/L，在感染、炎症、恶性肿瘤、免疫系统疾病或器官衰竭等病理状态下会相应增加。ctDNA 能够在多种肿瘤患者外周血中检出，其浓度与肿瘤大小、分期等相关。ctDNA 的浓度在不同患者间的差异也可能很大，在癌症早期患者中，ctDNA 可能在 cfDNA 中占极小比例，绝对浓度也很低。

(2) cfDNA 的长度：普通人群 cfDNA 的长度为 145-200bp，分布主要集中在 165bp 左右，相当于缠绕在核小体上的 DNA 与组蛋白 H1 接头长度之和。孕妇、肿瘤患者体内 cfDNA 的长度比普通人群更短。来自于肿瘤的 ctDNA 长度比非肿瘤来源的 cfDNA 短。来自于胎儿的 cfDNA 长度比孕妇的 cfDNA 长度短。血浆中的 cfDNA 片段平均长度与尿液中 cfDNA 长度不同，尿液 cfDNA 相对更短。

(3) cfDNA 存在形式：一般以单链或者双链或者 DNA-蛋白质复合物的形式存在于血液、尿液、胸、腹腔积液等各种体液中。

(4) cfDNA 的半衰期: 为 1 至 13h 不等, 半衰期短, 因此可以作为实时监测的生物学标记物。

(5) cfDNA 的代谢: 清除机制尚不明确, 通常认为经核酸酶作用和肾脏代谢。

■ 1.4.2 cfDNA 的检测指标

1.4.2.1 基因突变

cfDNA 中肿瘤相关突变基因与肿瘤的诊断、治疗决策、耐药监测、复发和预后评估密切相关。如结直肠癌患者 KRAS 基因的检测, NSCLC 患者 EGFR 基因突变的检测对肿瘤临床诊断和治疗具有直接的指导作用。因此, 分析 cfDNA 中肿瘤相关 ctDNA 可以为恶性肿瘤患者提供治疗指导、复发监测和预后评估等方面的信息。

1.4.2.2 DNA 甲基化

在许多肿瘤中, 抑癌基因启动子区域高甲基化状态与肿瘤发生密切相关。包括乳腺癌、胃癌、卵巢癌在内的多项研究表明, ctDNA 与肿瘤组织甲基化状态呈现良好的一致性。因此, 分析 cfDNA 甲基化状态可能为肿瘤诊断与治疗提供潜在标志物。

1.4.2.3 拷贝数变异

拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 是指染色体区域的扩增或缺失, 是癌症中一种常见的基因变异, 在肿瘤的发生发展中起着重要作用。因此, 对 cfDNA 进行 CNVs 检测可能辅助肿瘤的诊断, 在肿瘤的早期诊断和治疗监测中具有重要意义。

1.4.2.4 微卫星不稳定分析

微卫星是 1 种由 2-6 bp 重复碱基组成的、具高度多态性、可遗传、不稳定的 DNA 序列, 由于重复单位的扩增或缺失而造成的微卫星长度改变称为微卫星不稳定 (microsatellite in-stability, MSI)。杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 是指位于一对同源染色体上的 2 个等位基因中的 1 个 (或其中部分核苷酸片段) 发生缺失, MSI 的改变造成等位基因的 1 个基因丧失部分或全部序列, 也可以导致 LOH。MSI 和 LOH 是肿瘤的重要特征性改变。研究表明, 约 35% 的结直肠癌患者 cfDNA 中可检测到微卫星变异, 因此, 分析 cfDNA MSI 改变可能有助于肿瘤的诊断。

■ 1.4.3 cfDNA 的检测技术

cfDNA 检测技术众多, 根据检测原理的不同主要分为以下 4 类:

- (1) 基于实时荧光定量 PCR (qPCR) 技术;
- (2) 基于数字 PCR (dPCR) 技术;
- (2) 基于高通量测序 (NGS) 技术, 又称二代测序技术;

(4) 基于飞行质谱 (MALDI-TOF MS) 技术。

这些检测技术的检测原理、灵敏度、优缺点也互不相同

具体如下表【表 1-8】所示:

【表 1-8】

| 方法 | 技术 | 检测限 | 优点 | 缺点 |
|--------|---------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| qPCR | PNA Clamp-PCR | 0.10% | 1、简单快速 | 通量较低 |
| | LNA/DNA-PCR | 0.10% | 2、不需要专门的生物信息学分析 | 仅能检测已知突变 |
| | COLD-PCR | 0.01% ~ 0.1% | 3、适于检测特定点突变、拷贝数变异、短的插入和基因融合 | 部分方法检测灵敏度低 |
| | Inplex | 0.004% ~ 0.014% | 4、灵敏度高 | |
| | ARMS | 0.05% ~ 0.1% | 5、费用适中 | |
| | Cobas EGFR | 25 ~ 100 copies/mL | | |
| | Therascreen EGFR | 0.05% ~ 12.47% | | |
| dPCR | ddPCR | 0.001% | 同上 1 ~ 3 | 通量低 |
| | BEAMing | 0.01% | 灵敏度极高 | 费用高 仅能检测已知突变 需要昂贵设备 |
| MS | MALDI-TOF-MS | 0.10% ~ 1.00% | 同上 1 ~ 4 费用低 通量高, 检测位点可自由组合 | 需要昂贵设备 |
| NGS | WGS | | 高通量 | 耗时较长 |
| | Digital karyotyping | 0.001% | | 费用高 |
| | PARE | 0.001% | | 需要专业生物信息学分析 |
| | Targeted Sequencing | | 高通量 | 同 WGS |
| | AmpliSeq | > 2% | 可以检测未知突变 | |
| | TAm-Seq | > 2% | | |
| | SAFE-SeqS | 0.10% | | |
| | Guardant360 | < 0.1% | | |
| | CAPP-Seq | 0.01% | | |
| | iDES | < 0.01% | | |
| | WES | > 1% ~ 3% | | |
| cSMART | 0.03% | | | |

注:

PNA Clamp-PCR: peptide nucleic acids clamp PCR, 肽核酸-钳制荧光 PCR

LNA/DNA-PCR: locked nucleic acids/DNA chimera PCR, 锁核酸/DNA 嵌合 PCR

COLD-PCR: complete enrichment coamplification at lower denaturation temperature PCR, 低变性温度复合 PCR

ARMS: amplification refractory mutation system, 突变扩增阻滞系统

ddPCR: droplet digital PCR, 微滴式数字 PCR

BEAMing: beads, emulsion, amplification, magnetics, 数字 PCR-流式技术

WGS: whole-genome sequencing, 全基因组测序

Digital karyotyping: 数字化核型分析

PARE: personalized analysis of rearranged ends, 个体化分析重排末端

Targeted Sequencing: 靶向测序

TAm-Seq: tagged-amplicon deep sequencing, 标记扩增深度测序

SAFE-SeqS: safe-sequencing system, 安全测序系统

CAPP-Seq: Cancer Personalized Profiling by Deep Sequencing, 深度测序肿瘤个体化建档法

iDES: integrated digital error suppression, 集成数字错误抑制

WES: whole-exome sequencing, 全外显子组测序

cSMART: Circulating Single-Molecule Amplification and Resequencing Technology, 环化单分子扩增和重测序技术

1.5 中国产业投融资状况

根据基因慧 2019 基因行业报告显示，据不完全统计（部分未披露金额），2018 年共有 64 家企业公布完成 70 起融资，融资总额约为 71.7 亿元，其中 C 轮融资金额占比 35%。近亿元及以上投融资达 21 起，排名前三依次为明码（上海）生物科技有限公司（2 亿美元）、浙江迪安诊断技术股份有限公司（10.75 亿人民币）和北京百奥赛图基因生物技术有限公司（4.1 亿人民币）。2018 年国内基因行业投融资具体情况如下表所示。

【表 1-9】2018 年国内基因行业投融资汇总（来源：基因慧 2019 基因行业报告）

| 月份 | 公司 | 融资轮次 | 资本 | 金额 |
|-----|--------|---------|-------------------------------------|-----------|
| 1 月 | 泛生子 | C 轮 | 中金康瑞医疗产业基金、源星资本、深商兴业基金等 | 4 亿余元人民币 |
| | 普恩瑞生物 | Pre-A 轮 | 约印创投、普华资本 | 2000 万人民币 |
| | WeGene | B 轮 | 贝壳天使基金、成淮新生命基金、华大基因集团、奇迹之光、卓佳成长创投基金 | 未披露 |
| | 水母基因 | A 轮 | 义欣投资 | 数千万人民币 |
| | 百格生物 | 天使轮 | 浙江大学孵化基金 | 1000 万人民币 |
| 2 月 | 济凡生物 | 天使轮 | 西太湖医疗器械产业园 | 数百万人民币 |
| | 高盛生物 | 新三板 | 未披露 | 未披露 |
| | 臻和科技 | C 轮 | 经纬中国、正心谷创新资本、雅惠精准医疗基金、凯风创投 | 2.1 亿人民币 |
| | 睿昂生物 | B 轮 | 凯辉基金 | 未披露 |
| 3 月 | 安吉康尔 | Pre-A 轮 | 利申资本、方丹华资本 | 数千万元人民币 |
| | 华点云 | 未披露 | 泽厚资本 | 千万人民币 |
| | 23 魔方 | B 轮 | 经纬中国、雅惠医疗资本、汉王科技、德商奇点 | 1 亿人民币 |
| | 吉诺思美 | 未披露 | 钛和资本 | 数千万人民币 |
| | 裕策生物 | A 轮 | 普华资本、华大基因 | 未披露 |
| | 鹏远生物 | A 轮 | 松禾资本和景旭创投、先锋医疗投资、九州通医药集团、礼来亚洲基金 | 6000 万美元 |
| | 希诺谷生物 | A 轮 | 启迪创投 | 未披露 |
| 4 月 | 瀚海基因 | A 轮 | 同晟资本、希夷资产 | 2.18 亿人民币 |
| | 迈景基因 | A 轮 | 深创投 | 数千万人民币 |
| | 百奥赛图 | C 轮 | 招银国际、国投创业、本草资本、同创伟业、元禾原点 | 4.1 亿人民币 |
| | 格微基因 | A 轮 | 红杉资本中国、上海建信资本、药明康德 | 1100 万美元 |
| | 嘉宝仁和 | 战略投资 | 高特佳投资 | 未披露 |
| | 奇天基因 | A 轮 | 协立投资 | 数千万人民币 |

| | | | | |
|-----|--------|-------|--|-----------|
| | 允英医疗 | B 轮 | 金坛资本 | 未披露 |
| 5 月 | 康普森生物 | B 轮 | 浙商产融、凯泰资本 | 数千万人民币 |
| | 新格元生物 | 天使轮 | 元禾原点、峰瑞资本 | 数千万人民币 |
| | 23 魔方 | B 轮 | 辰德资本、软银中国、本草资本、经纬中国、雅惠医疗 | 6200 万人民币 |
| | 求臻医学 | A 轮 | 弘晖资本、幂方资本、达泰资本 | 近亿元人民币 |
| | 求臻医学 | 战略投资 | 扬子国投 | 5000 万人民币 |
| | 赛福基因 | A 轮 | 国中创投、凯盈资本、创见资本 | 数千万人民币 |
| | 浚惠生物 | Pre-A | 安龙基金 | 数千万人民币 |
| | 蓝晶微生物 | Pre-A | 力合创投、峰瑞资本 | 1000 万人民币 |
| | 派森诺生物 | A+轮 | 扬子科创 | 3000 万人民币 |
| | 希诺谷生物 | A 轮 | 启迪科服集团 | 未披露 |
| 6 月 | 奕安济世 | B 轮 | 高瓴资本 | 3500 万美元 |
| | 赛纳生物 | C 轮 | 乔景资本、清控银杏 | 数千万人民币 |
| | 菌落生物 | Pre-A | 弘晖资本、广州越秀产业基金、智朗创投 | 6000 万人民币 |
| | 海普洛斯 | B 轮 | 深圳市创新投资集团 | 数亿元人民币 |
| | 思勤医疗 | 天使轮 | 创赛基金、松禾资本、松禾创新 | 未披露 |
| | 云健康 | 并购 | 北方大陆 | 数亿元人民币 |
| | 水母基因 | A+轮 | 未披露 | 数千万人民币 |
| | 优思达生物 | 战略投资 | 荷塘投资 | 未披露 |
| 7 月 | 北京希望组 | B 轮 | 远毅资本、昌平科技产业母基金、经纬中国 | 近亿元人民币 |
| | 安智因生物 | A 轮 | 医疗专业基金 | 7000 万人民币 |
| | 聚道科技 | B 轮 | 复容投资、华大基因、百度风投、晨兴资本 | 5000 万人民币 |
| | 青兰生物 | 并购 | 华大基因 | 未披露 |
| | 求臻医学 | 战略投资 | 杭州水木丰华创业投资基金 | 未披露 |
| | 启函生物 | A 轮 | 红杉资本中国基金、Arch Venture、北极光创投、树兰医疗资本、Biomatics Capital Partners、Alta | 780 万美元 |
| | 瀚辰光翼 | A 轮 | 复星集团、博远资本 | 数千万人民币 |
| | 仁东医学 | A 轮 | 通和毓承、拾玉资本 | 7500 万人民币 |
| | 康立明生物 | A 轮 | 渤溢基金、辰德资本、前海母基金 | 未披露 |
| | WeGene | 战略投资 | 卓佳汇智、普华资本 | 未披露 |
| 8 月 | 拓普基因 | Pre-B | 越秀产业基金 | 近亿元人民币 |
| | 克睿基因 | A 轮 | 启明创投、清松资本、盛鼎投资 | 1700 万美元 |

| | | | | |
|------|---------|-------|--------------------------------|------------|
| | 博雅辑因 | Pre-B | 美国中经合集团、礼来亚洲基金、华盖资本、IDG 资本、龚洪嘉 | 亿元级人民币 |
| | 仁度生物 | C 轮 | 毅达资本、泰福资本、思脉产融 | 近亿人民币 |
| | 康旭医学 | A+轮 | 人合资本 | 数千万人民币 |
| 10 月 | 比格飞序 | 天使轮 | 老鹰基金 | 近千万人民币 |
| | 菁良基因 | 天使轮 | 华大基因 | 未披露 |
| | 寻百会生物 | 天使轮 | IDG 资本、线性资本、沃生投资 | 数千万人民币 |
| 11 月 | Genebox | 天使轮 | 大参林个人投资者 | 3600 万人民币 |
| | 因合生物 | A 轮 | 正威集团、乾江资本 | 5000 万人民币 |
| | 鑫诺基因 | 战略投资 | 上善若水（北京）基金管理有限公司 | 5000 万人民币 |
| | 合生基因 | A 轮 | 君岳共享 | 未披露 |
| | 明码生物科技 | C 轮 | 爱尔兰战略投资基金、淡马锡、云锋基金、红杉资本 | 2 亿美元 |
| | 益序医疗 | A 轮 | 澜峰医疗 | 数千万人民币 |
| 12 月 | 至本医疗 | B 轮 | 远翼投资、苇渡资本 | 数亿元人民币 |
| | 迈基诺 | B 轮 | 钛和资本 | 1 亿元人民币 |
| | 领星生物 | A+轮 | 挚信资本、General Oriental、金浦投资 | 3000 万美元 |
| | 裕策生物 | B 轮 | IDG 资本 | 数亿人民币 |
| | 迪安诊断 | 定向增发 | 高盛、财通基金、天汇苏民投、北信瑞丰基金、华融资产 | 10.75 亿人民币 |

2018 年基因行业投融资赛道看，肿瘤基因检测、基因编辑和消费基因检测方向倍受资本青睐。肿瘤基因检测赛道融资次数高达 21 起，基因编辑赛道融资次数达到 8 起，消费级基因检测赛道融资次数达到 7 起。

从资本投资次数维度看，排在第 2-5 名经纬中国、红杉资本、普华资本、松禾资本，而第一名是华大基因。对照 Illumina、Life Technologies（现被 Thermo Fisher 收购）的发展之路，也是一条投资和（被）并购之路。

从投融资角度看，中国基因检测产业化仍处于早期。上游国产化测序仪及配套建库试剂的水平刚刚追平国际市场，三代测序以及基因合成等方面仍有技术瓶颈；下游的基因测序服务在临床方向的应用仍然以两年前的 NIPT（无创产前基因检测）单品为主，欧美市场大规模推进的癌症诊断 Panel，国内刚刚审批加速抬头，仍有较远的距离。

1.6 cfDNA 检测的临床应用瓶颈

cfDNA 检测技术在无创产前诊断、肿瘤用药检测、肿瘤早期筛查以及遗传病诊断等领域已有广泛的应用，

在过去的 5-10 年间受到极大的关注，产业发展迅猛。然而，cfDNA 检测技术本身依然存在诸多问题尚未解决，极大限制了 cfDNA 检测的临床应用范围，具体包括以下几个方面：

(1) cfDNA 检测的标准化

目前，由于实验平台、技术、分析手段等缺乏统一标准，不同实验室给出的检测结果通常存在差异，造成检测结果互认和比较的障碍。因此，实现 cfDNA 检测标准化是当前的首要问题。

(2) cfDNA 的有效提取和准确检测

目前，各种商品化试剂盒之间 cfDNA 提取效率存在差异，各种提取方法缺乏大规模的验证。高灵敏度和高特异性的检测平台是 cfDNA 检测技术发展的必要条件。但是，无论是 dPCR、NGS 还是 qPCR、飞行质谱技术，均存在灵敏度不足或假阳性的问题。如何实现 cfDNA 的有效提取和准确检测成为当前 cfDNA 检测的一大挑战。

(3) cfDNA 的检测标志物

目前 cfDNA 的检测多局限于文献报道，不同研究者选定的标志物不同，缺乏对特定标志物的大规模临床验证。同时，由于东、西方人群存在基因突变频率的差异，西方国家的研究数据难以直接应用于东方人群。因此，现有检测标志物的不足也是制约 cfDNA 检测的一大瓶颈。

免责声明：本章产业篇的相关内容来自网络公开信息，仅供学习交流使用，著作权归原作者所有，如有侵权请立即与我司联系，我司将及时处理。

Part 2

知识产权篇

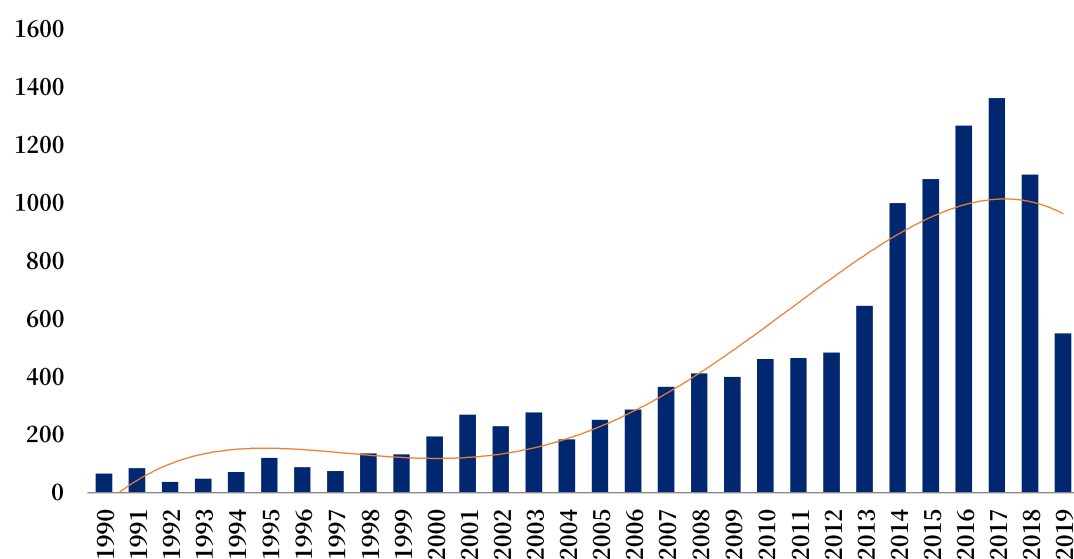
1、cfDNA 检测技术知识产权现状

1.1 cfDNA 检测技术知识产权发展现状

1.1.1 全球专利申请趋势分析

1990 年 1 月至 2019 年 12 月，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请的申请趋势情况如下图 2-1 所示。

【图 2-1】专利申请趋势图



从图 2-1 中可以看出，自 1990 年以来，全球范围内，cfDNA 检测技术相关专利/专利申请趋势大体上呈现两个重要阶段，2000 年之前的探索阶段和 2001 年-至今的蓬勃发展阶段。

2000 年之前，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请的年申请量并不多，年申请绝对数量基本在 200 件以内，主要原因是这一时期，cfDNA 检测技术还处于科学探索研究阶段，相关的临床应用很少。

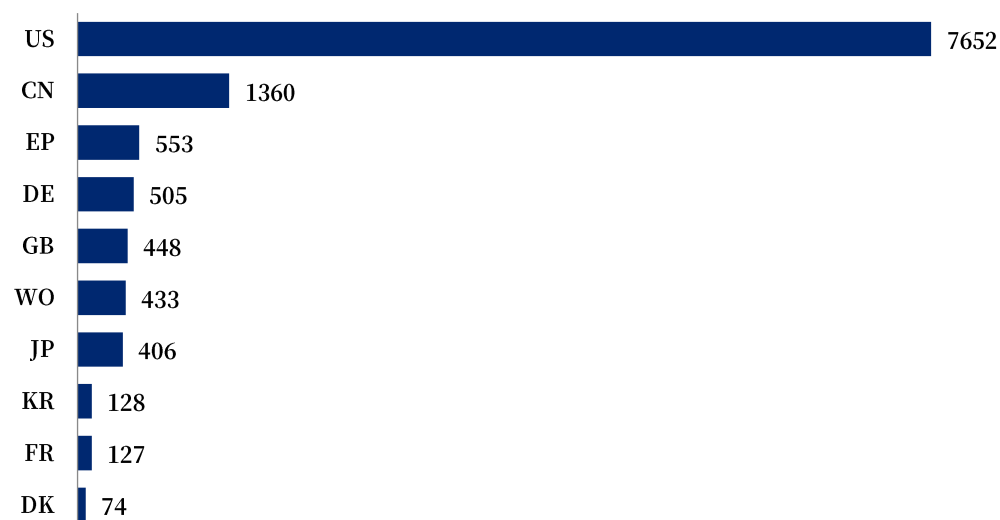
1997 年，卢煜明教授发现怀有男胎的孕妇血浆中存在胎儿游离 DNA，使得 cfDNA 检测技术在无创产前诊断方面应用成为可能，这极大促进了 cfDNA 检测技术的临床应用。同期全球范围内 2001 年以后 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请数量的跳幅增长，也说明了行业关注度的提升，特别是 2010 年之后，全球 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请数量的暴涨趋势，表明了 cfDNA 检测技术已成为基因行业中资本和产业界关注的热点赛道。

鉴于专利公开的滞后因素，2018 年之后的国内外专利申请趋势难以预测。

■ 1.1.2 全球专利首次公开分布

1990 年 1 月至 2019 年 12 月，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请的首次公开情况如下图 2-2 所示。

【图 2-2】专利申请首次公开分布图



从图 2-2 中可以看出，全球范围内，cfDNA 检测技术相关专利/专利申请首次公开分布最多的 10 个国家/地区依次是美国、中国、欧洲、德国、英国、世界知识产权组织、日本、韩国、法国和丹麦。其中，在中国和美国首次公开的相关专利/专利申请的绝对数量都超过了 1000 件，远超其他国家，而在美国首次公开的相关专利/专利申请的绝对数量则超过了 7000 件，超过了其他国家的总和。这一定程度上反应了该技术在相关国家/地区目前的受关注程度。

■ 1.1.3 全球申请人情况分析

1990 年 1 月至 2019 年 12 月，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请的 TOP20 申请人分布情况如下表 2-1 所示。

【表 2-1】全球 TOP20 申请人

| 序号 | 申请人 | 专利数量 |
|----|---------------------------------|------|
| 1 | CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG | 531 |
| 2 | ILLUMINA | 352 |
| | GRAIL (ILLUMINA 投资公司) | 118 |
| 3 | SEQUENOM | 319 |
| 4 | NATERA | 196 |

| | | |
|----|---|-----|
| 5 | NOVARTIS | 182 |
| 6 | UNIVERSITY OF CALIFORNIA | 166 |
| 7 | GUARDANT HEALTH | 160 |
| 8 | HEMOTEQ | 153 |
| 9 | SOMALOGIC | 150 |
| 10 | JOHNS HOPKINS UNIVERSITY | 119 |
| 11 | ROCHE | 117 |
| | ARIOSA DIAGNOSTICS (被 ROCHE 收购) | 108 |
| 12 | CUREVAC | 113 |
| 13 | ALNYLAM PHARMACEUTICALS | 112 |
| 14 | STANFORD UNIVERSITY | 95 |
| 15 | SENOAMYX | 94 |
| 16 | BGI | 89 |
| 17 | CNRS-CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE | 87 |
| 18 | QIAGEN | 87 |
| 19 | BIOMERIEUX | 81 |
| 20 | INSERM | 77 |

从表 2-1 可以看出，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请的 TOP20 申请人中，从专利申请数量看，基本分成两个梯队。

第一梯队申请人包括 CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG、美国 ILLUMINA 公司和 SEQUENOM，在申请数量上领先其他申请人较多。在第一梯队申请人中，得益于卢煜明教授团队的力量，CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG 在 cfDNA 检测技术申请的相关专利数量遥遥领先于全球其他公司/科研机构，在全球布局的专利数量超过了 500 件。另外，ILLUMINA 公司和 SEQUENOM 在 cfDNA 检测技术方面的专利布局数量也较多，在专利数量上紧跟 CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG，在全球布局的专利数量超过了 300 件。

除了上述三家申请人外，TOP20 中其他申请人从数量看，基本都处于第二梯队，专利数量上并没有拉开明显的差距。

此外，TOP20 申请人中，GRAIL 被 ILLUMINA 收购，ARIOSA DIAGNOSTICS 被 ROCHE 收购，行业巨头 ILLUMINA 通过收购进行行业垂直整合，传统药企 ROCHE 通过收购加速进入这个领域，一定程度上反映了行业发展的火爆局面和竞争格局。

1.2 cfDNA 检测技术全球专利许可情况

1990 年 1 月至 2019 年 12 月，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请许可（公开数据）情况如下表 2-2 所示。该表为略表（详细报告请联系超凡获取完整信息）

【表 2-2】cfDNA 检测技术相关专利许可情况

| Application NO. | Applicant | Title | Assignor | Assignee | Assignment Execution Date |
|-------------------|---|---|--|---|------------------------------------|
| US16372622 | Illumina Inc | COMPOSITIONS AND METHODS FOR MAKING CONTROLS FOR SEQUENCE-BASED GENETIC TESTING | COMSTOCK, DAVID A | ILLUMINA, INC. | 2019/4/29 |
| US16248245 | CLS THERAPEUTICS LIMITED | TREATMENT OF DISEASES BY LIVER EXPRESSION OF AN ENZYME WHICH HAS A DEOXYRIBONUCLEASE (DNase) ACTIVITY | TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH; TETS, GEORGY VIKTOROVICH; GENKIN, DMITRY DMITRIEVICH | CLS THERAPEUTICS LIMITED | 2019-02-01, 2019-02-04 |
| US16249115 | SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION | BIOMARKER FOR PREDICTING RESPONSIVENESS TO ANTICANCER AGENT FOR GASTRIC CANCER AND USE THEREOF | KIM, KYOUNG MEE; LEE, JEEYUN | SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION | 2019/1/8 |
| US15713296 | GRAIL Inc | METHODS OF PREPARING AND ANALYZING CELL-FREE NUCLEIC ACID SEQUENCING LIBRARIES | YANG, XIAO; EATTOCK, NICK; KIM, HYUNSUNG JOHN; LARSON, MATTHEW H. | GRAIL, INC. | 2017-11-09, 2017-11-17, 2017-11-20 |
| CN20161036367 5.1 | HAPLOX BIOTECHNOLOGY CO LTD | Detection method and application of lung cancer genes | SHENZHEN HAPLOX BIOTECHNOLOGY CO LTD | SHENZHEN HAPLOX MEDICAL SCIENCE EXAMINATION LABORATORY CO LTD | 2019/12/10 |
| US14214277 | Verinata Health Inc | GENERATING CELL-FREE DNA LIBRARIES DIRECTLY FROM BLOOD | RAVA, RICHARD P.; SRINIVASAN, ANUPAMA | VERINATA HEALTH, INC. | 2014-04-19, 2014-05-07 |
| US13820302 | Centre National De La Recherche Scientifique (CNRS) | ANALYTICAL METHODS FOR CELL FREE NUCLEIC ACIDS AND APPLICATIONS | MOLINA, FRANCK; THIERRY, ALAIN; THIERRY, ALAIN; MOLINA, FRANCK | CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) | 2013/4/22 |

从表 2-2 可以看出，全球范围内 cfDNA 检测技术相关专利/专利申请的公开许可情况。值得注意的是，公开许可的案例大多发生在美国。

1.3 cfDNA 检测技术全球专利诉讼情况

■ 1.3.1 cfDNA 检测技术全球涉诉专利情况

1990 年 1 月至 2019 年 12 月，全球范围内 cfDNA 检测技术涉诉相关专利（公开数据）情况如下表 2-3 所示。

【表 2-3】该表为略表（详细报告请联系超凡获取完整信息）

| Application NO. | Application Date | Title | Applicant | Complete Family Number |
|-----------------|------------------|---|--|------------------------|
| EP14804474 | 2014/5/29 | DETECTION AND QUANTIFICATION OF DONOR CELL-FREE DNA IN THE CIRCULATION OF ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS | Chronix Biomedical | 14 |
| EP09803662 | 2009/7/31 | CIRCULATING MUTANT DNA TO ASSESS TUMOR DYNAMICS | The Johns Hopkins University | 10 |
| US15492659 | 2017/4/20 | SYSTEMS AND METHODS TO DETECT RARE MUTATIONS AND COPY NUMBER VARIATION | Guardant Health Inc | 97 |
| EP15181244 | 2010/12/1 | METHODS FOR DETERMINING FRACTION OF FETAL NUCLEIC ACIDS IN MATERNAL SAMPLES | Verinata Health Inc | 237 |
| JP2015530152 | 2013/9/4 | A variant of the system for detecting and copy pleomorphism and method | Gadanto Health Inc515059083 | 97 |
| US13368035 | 2012/2/7 | Methods of fetal abnormality detection | Verinata Health Inc-current illumine | 8 |
| US13452083 | 2012/04/20 | Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by sequencing | The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University | 50 |

表 2-3 可以看到全球范围内 cfDNA 检测技术涉及诉讼的相关专利，但值得注意的是，相关专利诉讼案件基本都发生的美国，其中涉及无创产前诊断的两件专利 US13368035 和 US13452083 涉诉案件最多，专利 US13368035 在美国涉诉案件有 8 起，专利 US13452083 在美国涉诉案件有 9 起，可见随着 cfDNA 检测技术相关临床应用的成熟，相关领域的诉讼高发也是必然趋势，亟需引起关注。

■ 1.3.2 cfDNA 检测技术诉讼典型案例

1998 年成立的屡次被 MIT 评为“世界上最聪明公司”，尽管已经被多次研究报道，但是要选择一家基因行业的标杆企业进行分析，目前也很难找到比 Illumina 更合适的公司了。该公司的发展史同样也是一部并购史，其重大的战略布局通过并购实现。

2007 年收购 Solexa，成功由基因芯片进军基因测序领域。

2013 年全资收购为孕妇提供 NIPT 筛查 Verinata Health。

2014 年起推出的 HiSeq X Ten 使得人类基因组测序价格陡降至 1000 美元，此后不断推出多款测序仪。从而使其在行业上游测序仪、试剂及耗材供应领域占据绝对垄断地位。

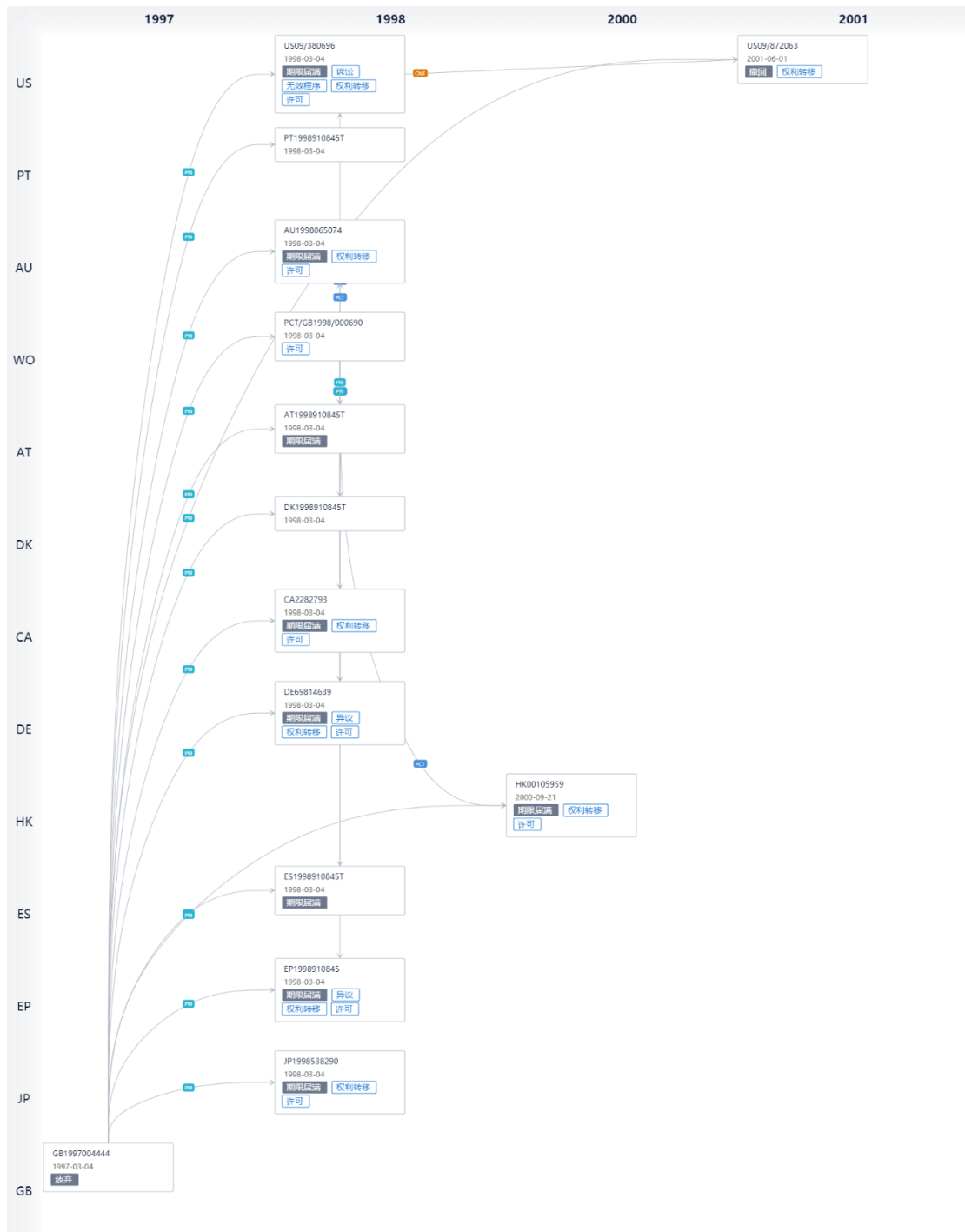
并购的同时，Illumina 也积极与多个企业形成战略联盟或合作，如飞利浦、IMB、金城医学、贝瑞和康、安诺优达、艾德生物等。

此外, 为了实现其在基因检测领域的全面布局, Illumina 的一贯手法还包括通过诉讼这种手段压制潜在竞争对手。

纵观近年来该公司频频涉及的诉讼, 并购或合作, 这些商业举动的背后都有多个专利起着重要的作用。下面介绍 3 件和 Illumina 有关的诉讼。

2.3.2.1 关于 NIPT 的诉讼

基于 cfDNA 测序技术的非侵入性产前基因检测 (NIPT) 发展迅速, 并逐渐在全球范围内纳入产前筛查。作为市场规模最大, 最成熟的应用领域, 其商业前景吸引越来越来的公司在该领域布局。企业在关注政策导向的同时, 对于专利布局也是需要注意的关键问题。1997 年在美国提交的 US6258540 Non-invasive prenatal diagnosis 是该领域的一个比较重要的专利, 值得注意的是该专利在美国、澳大利亚、欧洲都进行了布局。



作为一件基础专利，它几乎涵盖了所有涉及到使用 cfDNA 分析方法进行非侵入性产前基因检测的方法。其权利要求 1.一种用于检测来自孕妇的母体血清或血浆样品的胎儿来源的父系遗传核酸的方法，该方法包括：从血清或血浆样品中扩增父本遗传的核酸，并检测样品中是否存在胎儿来源的父亲遗传的核酸。

总结该发明的要点：1996 年发明人研究发现胎儿 DNA 可能漂浮在母亲的血液中（这意味着在对胎儿血液

取样时，可以不通过侵入性方法如羊膜穿刺术进行，后者由于具有侵入性会造成的流产风险)。从而发明人意识到可以通过胎儿 DNA 的父亲遗传部分（而不是母亲遗传的 DNA）来选择性地扩增胎儿 DNA。

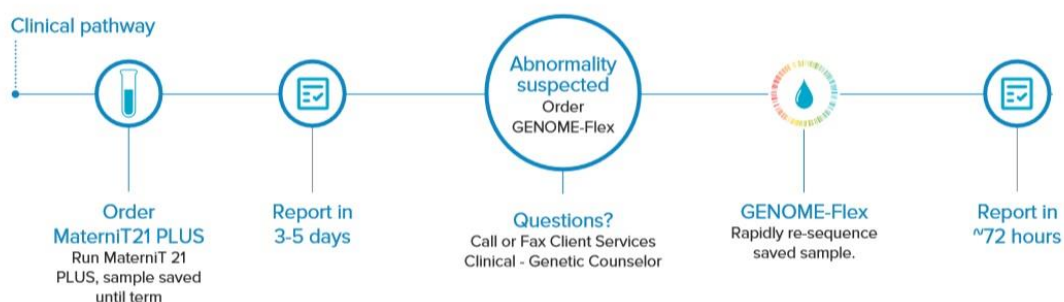
这个权利要求包括两个简单且常规的步骤：首先进行 PCR 扩增（聚合酶链反应），然后从血浆样品中检测来自父亲侧的遗传 DNA。这其中，扩增和检测 DNA 的技术已经众所周知且广泛应用于检测 DNA。但是确定样品中的 DNA 到底是来自胎儿 DNA 还是母亲 DNA(含量远远超过样品中的胎儿 DNA)则是一个问题。发明人在该发明中指出胎儿具有源于父亲和母亲的 DNA，而且父亲 DNA 明显区别于母亲。因此他们重点研究了通过胎盘从胎儿血液进入母亲血液，母体本身不具有的来自父系遗传序列的遗传片段。这些母亲血浆中的父系 DNA 则来自胎儿 DNA。通过上述研究，研究人员获得稳定可靠来源的胎儿 DNA，从而帮助他们诊断某些胎儿遗传病，例如唐氏综合症。

该发明的突破性意义在于，相比传统的羊膜穿刺术而言,这种新型的 DNA 测试技术是非侵入性的。前者可能会导致感染并存在一定几率的流产等风险，该发明的出现降低了流产的风险。

该专利最初由牛津大学拥有，后独占许可给了 Sequenom。

Sequenom（后被 Lapcorp 收购）于 2011 年以 MaterniT21 在美国提供 NIPT 检测服务。顺便一提，其他两家在 NIPT 早期投入的公司 Verinata Health (Verifi), Ariosa Diagnostics (Harmony)后期也分别被 Illumina 和 Roche 收购。

【图 2-3】来自 wiki 百科：MaterniT21 PLUS 的服务说明图



Sequenom 公司以 Ariosa 公司侵犯 US6258540 的专利权提起专利侵权诉讼。但是经过漫长的诉讼纠纷后，法院因为该专利不属于专利法保护的客体不具有可专利性而裁定该专利无效。Sequenom 上诉联邦反法庭后，但于 2016 年被美国最高法院驳回上诉请求。

值得一提的是在专利纠纷期间，Sequenom 和 Illumina 与 2014 年通过交叉许可，形成了专利池协议。这项专利池包括超过 400 种与无创产前检测相关的专利使用权，这标志着两家公司之前在无创产前检测技术的专利官司上达成和解。

【图 2-4】图片来源：美国证监会官网

EX-10.43 2 a1043sqmilluminaipatentagr.htm EXHIBIT 10.43

***Text Omitted and Filed Separately with the Securities and Exchange Commission. Confidential Treatment Requested Under 17 C.F.R. Sections 200.20(b)(4) and 230.406.

POOLED PATENTS AGREEMENT

This Pooled Patents Agreement (the "Agreement") is made and entered as of 11:59 P.M. Pacific Time on December 2, 2014 (such date and time the "Effective Date") by and among: Illumina Inc., a Delaware corporation, having a place of business at 5200 Illumina Way, San Diego, CA 92122 ("Illumina"), and Sequenom, Inc., a Delaware corporation, having a place of business at 3595 John Hopkins Court, San Diego CA 92121 ("Sequenom").

WITNESSETH

WHEREAS, the Parties and others have entered into the Settlement Agreement dated as of the Effective Date (the "Settlement Agreement") pursuant to which the Parties and others finally settled and resolved certain disputes on the terms and conditions thereof;

WHEREAS, both of the Parties desire to continue their current businesses related to the sale of services in the NIPT LDT Field;

WHEREAS, the Parties desire to pool together certain patent rights which each Party or its Affiliates owns or in-licenses in the Licensed NIPT Field, as Pooled Patents, and to offer them to third parties as a package license in an effort to help facilitate the broader exploitation in the marketplace of the technology claimed by the Pooled Patents;

WHEREAS, the Parties have agreed upon a price schedule for such licenses in the NIPT LDT Field, and upon mechanisms for adjusting such prices in response to changes in market conditions;

WHEREAS, the Parties desire for Illumina to have the exclusive right to Exploit the Pooled Patents in the NIPT IVD Field and have agreed on royalties that shall be payable by Illumina to Sequenom upon sale of NIPT IVD Products in the NIPT IVD Field;

WHEREAS, the Parties desire that the Pooled Patents be prosecuted, enforced, and licensed or sublicensed by Illumina or its Affiliates as set forth in this Agreement, and have set forth or referenced in this Agreement certain assignments, licenses, rights and obligations in that regard;

WHEREAS, the Parties have agreed upon one-time and recurring payments to be made between and among them in recognition of the rights and obligations each is receiving and incurring under this Agreement and the Ancillary Agreements; and

NOW THEREFORE, in consideration of the foregoing and the mutual covenants and promises contained herein, the Parties, intending to be legally bound, agree as follows:

1

现在全球范围内 NIPT 的提供商越来越多。美国的 Ariosa (罗氏) 和 Natera, 英国的 Premaitha (现为 Yourgene Health), 总部位于中国的华大基因健康科技(香港)有限公司-BGI Health (Nifty) 和贝瑞和康生物技术股份有限公司-Berry Genomics (BambniTest) 都是美国以外 NIPT 市场的重要参与者。

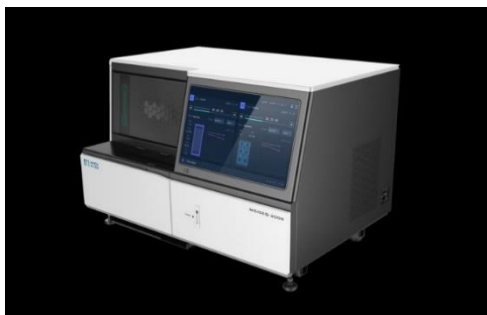
2.3.2.2 Illumina, Inc. VS 华大 (BGI)

作为国内的领先者, 华大基因在 2019 年就被 Illumina, Inc. 公司(NASDAQ: ILMN)提出三项专利诉讼, 涉及华大产品 BGISeq-500, MGISeq-2000 以及相关的化学试剂。

【图 2-5】BGISeq-500 (图片来源: Google)



【图 2-6】 MGISEq-2000 (图片来源: Google)



第一项诉讼是针对在美国北卡罗莱纳州北区 Complete Genomics, Inc.和其他华大实体提起的, 涉及专利为 us7,566,537 和 us9,410,200;

第二项诉讼是在瑞士联邦专利法院针对华大集团子公司 Latvia MGI Tech SIA 提起的, 涉及专利为 EP 1530578B1 and EP1828412B1。

第三项诉讼是针对华大分销商 Genoks Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, 向土耳其提出诉讼, 涉及专利为 EP3002289B1。

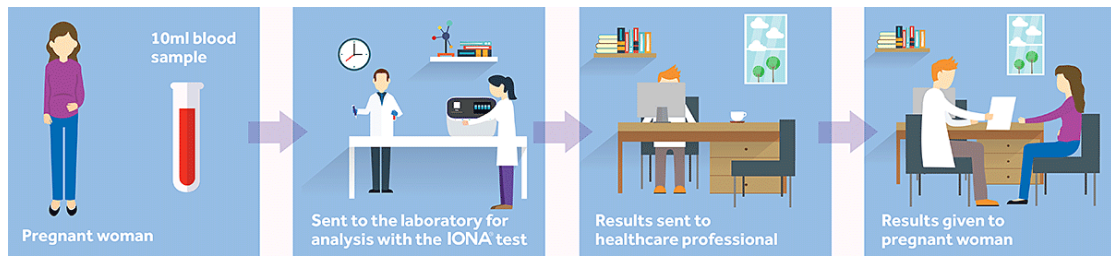
Illumina 声称这些专利涵盖了其合成测序方法。这些诉讼是继 Illumina 对华大基因在德国和丹麦提出诉讼后提出的, 显然华大已经从昔日 Illumina 的客户变成其竞争对手。

2.3.2.3 Verinata Health VS Premaitha Health

2017 年 Illumina 及其全资子公司 Verinata Health 起诉英国分子诊断公司 Premaitha Health 侵犯其知识产权。此次起诉涉及 Premaitha 公司名为 Iona 的检测产品, 该产品基于下一代测序技术, 可用于母亲血液中胎儿游离 DNA 检测遗传疾病, 并且简化了下一代测序实验室的工作流程, 方便操作。

【图 2-7】 图片来源: Premaitha 官网





illumina 公司称, Iona 使用母亲血液中的游离胎儿 DNA 诊断胎儿遗传风险这一概念及 Premaita 公司的检测方法都侵犯了该公司的知识产权。illumina 公司在一份提交给英国最高法院的文件中表示, 该将对这一诉讼坚持到底, 寻求损害赔偿和禁令等补救措施。涉及专利: EP1981995, EP2385143, EP2183693、EP2514842, EP0994963。

除此之外 illumina 涉及的诉讼还有很多, 如 Ariosa、Natera、罗氏、ISIS, Oxford, Complete Genomics 等。

版权声明: 本章知识产权篇的相关内容由超凡咨询专家服务团队原创, 著作权归超凡咨询所有, 任何媒体、网站或个人未经授权不得转载、链接、转贴或以其他方式复制发布/发表, 违者将依法追究责任。

PART 3

知识产权解决方案

1、cfDNA 检测技术知识产权解决方案

本文结合商业应用对 cfDNA 及相关技术做专利分析，目的在于结合专利布局来看商业前景。在政策利好的前提下，基因检测领域涌现出了越来越多的企业，这不仅为行业注入了更多的活力，也推动了行业技术的发展。随着全球市场竞争的日趋激烈，知识产权作为推动智力创造、技术进步的法律制度，越来越受到国家和企业的重视，对知识产权的实时掌握、准确创造、有效运用和快速转化能力，已成为企业核心竞争力的关键因素。

1.1 企业知识产权需求

企业不仅需要重视技术的创新与研发，同时也应看重对其技术成果的保护。如果不能对技术成果进行有效的保护，企业巨额的研发投入很有可能是在为他人做嫁衣。

对于技术成果的保护，通常有两种形式，采用专利申请形式（主要形式）或采取商业秘密的形式。专利制度的核心特点是垄断与公开，通过公开技术换取国家机关赋予的垄断权可以让技术成果更好地成为企业进入市场竞争的利器。

为了提升研发效率，加强对技术成果的保护，企业应当树立知识产权意识，并运用知识产权为企业发展保驾护航。对于基因检测行业企业而言，其可在研发、市场化运作的各个流程、环节利用知识产权，具体包括：1.建立并完善企业知识产权管理制度；2.利用专利信息辅助研发，缩短研发周期、节约研发成本；3.利用专利挖掘布局对技术成果进行更好的保护；4.利用竞争对手监控，掌握竞争对手技术、产品动向等；5.利用商标，树立并培养企业品牌等。

1.2 企业知识产权战略

企业知识产权战略可分为四个阶段，创业期、发展壮大期、扩张期和国际化运营期。不同时期，企业应根据自身情况，制定合适的知识产权制度，从而让知识产权更好地为企业发展服务。

【表 3-1】企业知识产权战略总览

| 企业知识产权战略 | |
|----------|--------------|
| 创业期 | 重视对原创技术的专利保护 |

| | |
|--------|--------------------|
| | 设计一套富有内涵的商标 |
| | 利用政策和合理的规则节省费用 |
| 发展壮大期 | 应有一套简明的专利申请流程 |
| | 应至少设置一名专职的专利工程师 |
| 扩张期 | 通过知识产权贯标完善企业知识产权制度 |
| | 企业知识产权档案管理工作 |
| | 组建专业的知识产权团队 |
| | 知识产权激励制度 |
| | 知识产权发展与运用战略 |
| 国际化运营期 | 进一步健全企业知识产权制度 |
| | 制定企业知识产权战略与规划 |
| | 进行知识产权风险预防与排查 |
| | 提升专利质量、加强专利布局 |
| | 强化知识产权运营，推动专利标准化 |
| | 注重品牌培养和保护、进行商标全球布局 |

■ 1.2.1 创业期—知识产权的萌芽

创业期的企业对知识产权的重视度不够，企业管理者通常以技术出身居多，更容易忽视对知识产权的保护和制度建设，应特别注意以下方面：

(1) 重视对原创技术的专利保护

技术是企业安身立命的根本，也是其核心竞争力的体现。目前，还有很多企业不熟悉专利法律制度，存在对员工职务发明申请不重视，在展会、行业会议上公开其技术导致新颖性丧失等情形。对于企业而言，应重视并及时对其原创技术进行专利申请保护，以防自己的研发投入产出成果称为他人易取的“囊中之物”。

(2) 费减政策及政府补贴

公司应当积极了解本地区及本行业的政府资金支持条件和政策优惠，有时候这样的政策支持和优惠是相当可观的。例如，对于成立一年以上的技术创业公司，可能符合《高新技术企业》资格；如果被授予《高新技

术企业》的称号，一般会享受到税收减免—企业所得税减按 15%计算以及科研费用抵税。对于尚不能满足《高新技术企业》标准的公司，也有可能满足“高新技术企业培育”的要求。以上海市为例，如果被纳入“高新技术企业培育库”，可以得到 50 万-200 万的政府补贴，对一家创业公司的早期可能也是比较可观的。政府对从事特定行业或在特定地区注册和经营的公司，有时候优惠力度相当之大。

对于创业公司或小微企业，国家知识产权局有专利费用减缓的政策，可以减免一些主要的收费项目，减少幅度可达 85%。

■ 1.2.2 发展壮大期—知识产权切入公司战略

企业处于发展壮大期，说明其在该领域已有一定的竞争力，此时应注意优化其内部制度和岗位设置，避免出现管理和流程混乱阻碍公司健康发展。对于知识产权方面，随着公司的不断发展壮大，技术成果不断产出和产品上市规划需求等增多，专利申请等知识产权事物很容易加重技术研发人员的工作负担，不仅不利于企业职员自身成长，更为重要的是不利于企业的良性发展。因此，企业应从以下几方面进行改进：

- (1) 企业内部应有一套简明的专利申请流程，并有专人对流程节点进行把控；
- (2) 企业内部应至少设置一名专职的专利工程师，明确岗位职责，具体职责可包括：技术交底书撰写/审核、与代理机构进行对接、申请文件审核、中通答复等。

■ 1.2.3 扩张期-知识产权助力公司战略

扩张期的企业，其企业战略可分为一体化扩张和多样化扩张。一体化扩张可包括扩大原有产品的生产、销售；向与原产品有关的功能或技术方向扩展；向原生产活动的上游和下游生产阶段扩展等。多样化扩展包括转变单产品经营策略，转向与原生产活动无关联的行业等。扩张期的企业一方面要不断创造更高的生产经营效率与效益、保持其在行业的竞争力；另一方面由于企业的过快发展，企业新增机构、设备、人员太多未能形成有机协调系统而导致企业出现内部危机。知识产权作为企业保护技术成果、固定经营优势的有力手段，在该阶段，企业更应加强知识产权管理工作。

一般而言企业可在专业服务机构的帮助下通过知识产权贯标来完善企业内部的知识产权制度，包括企业专利、商标、商业秘密、版权管理制度；企业知识产权档案管理工作；企业知识产权发展和运用战略；知识产权纠纷防御和救济策略等。在完善企业知识产权制度的同时，应建立专业的知识产权团队，处理企业的知识产权事务。此外，企业还可设立知识产权激励制度，如增大职务发明人或设计人的奖金和报酬、专利授权后奖金等，调动员工的工作积极性、创造性，鼓励技术研发创新。

■ 1.2.4 国际化运营期—知识产权支撑公司战略

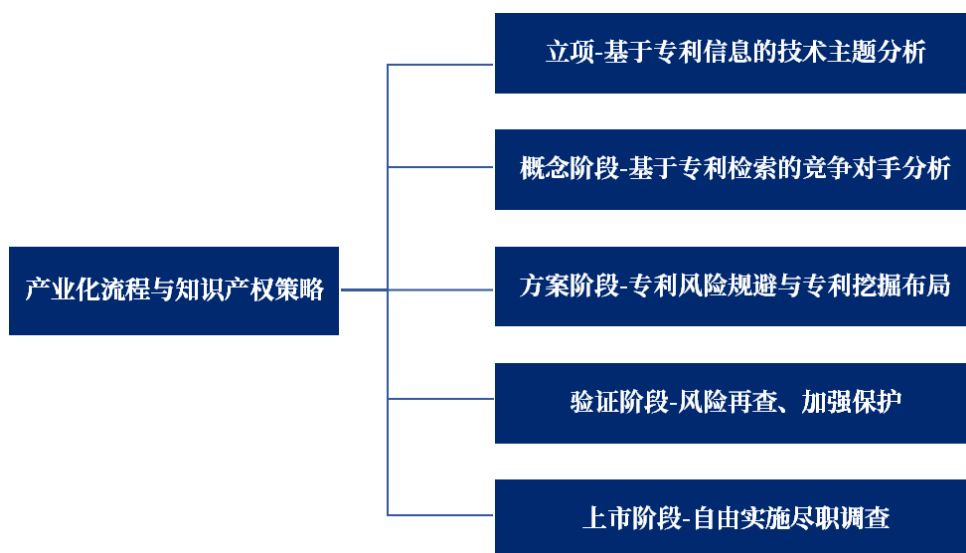
国际化成为基因检测企业寻求新一轮增长的新动力，随着市场竞争的白热化、全球经济化进程加剧，知识产权已成为企业间竞争的焦点。知识产权作为非关税壁垒的主导形式之一，一直是全球化背景下企业进行竞争的一个制高点，在企业开拓和保护市场中发挥着重要的作用。企业一方面借助知识产权信息获取创新信息，另一方面又利用知识产权手段提高竞争力，通过知识产权优势形成知识产权壁垒以维护企业利益，实现企业的国际化战略。

国际化运营时期的基因检测企业应进一步完善健全知识产权制度，制定企业知识产权战略与规划，重视对技术人才引进和保障。对产品研发到上市的全过程进行知识产权风险预防和排查；加强对技术成果的保护，提升专利质量和加强专利布局；强化知识产权运营，特别是专利运营，推动专利标准化，掌握行业话语权；注重品牌培育和保护，进行商标全球布局，加大对“搭便车”等恶化品牌形象行为的打击力度和决心。

1.3 产业化流程与知识产权策略

基因检测行业企业的产业化流程通常是指产品研发立项到上市的整个过程，具体包括 5 个主要阶段：立项阶段、概念阶段、方案阶段、验证阶段、上市阶段。在不同的产业化流程节点配合不同的知识产权策略（以专利信息为主），一方面有利于企业确定研发方向、缩短研发周期、节约成本；另一方面可帮助企业发现、规避潜在知识产权风险、对技术成果更好地进行保护等。

【图 3-1】产业化流程与知识产权策略总览



■ 1.3.1 立项阶段—基于专利信息的技术主题分析

产业化立项阶段一般要进行立项调查、产品构思和可行性分析等工作。立项阶段通常是一个迭代和反复的过程，项目小组必须深入进行调研，切不可闭门造车。企业在立项阶段，需要对当前的技术和市场现状以及发展趋势进行了解。对于技术方面，专利作为技术的产权化表现形式承载了众多的技术信息，因此可利用获取便利的专利公开信息从专利角度对技术现状及发展趋势进行分析，即基于专利信息的技术主题分析。

基于专利信息的技术主题分析是指针对某一技术领域的专利信息进行检索、统计、分析的工作。通过技术主题分析可以了解该技术领域行业总体状况，包括技术发展现状/未来发展方向，主要的研发与市场主体、全球/中国的布局状况，行业内普遍关注的热点技术问题及解决方案，技术发展路线、技术定位及价值评估，研发团队及人才分布，最新研发动向，研发空白点等，为企业制定未来的发展目标、研发、专利及市场战略提供有力的证据。

技术主题分析的范围可大可小，以企业实际关系的内容为主。例如，企业可对整个产业进行技术主题分析，也可以针对特定的技术内容进行技术主图分析。

此外，技术主题分析的应用场景不仅局限于立项阶段。在企业在面临技术价值评估、侵权预警、人才引进、专利挖局布局等场景时也可以使用。

■ 1.3.2 概念阶段—基于专利检索的竞争对手分析

对于企业而言，概念阶段的主要任务是识别目标市场需求，产出并评估可替代的产品概念，为进一步开发选取一个概念。概念是指对产品形状、功能和特性的描述，通常包括竞争产品分析和项目的经济分析等。对于竞争产品的分析，通常会在产品上市前进行专利申请，因此通过分析竞争对手的专利情况，有利于顺利完成概念阶段。

基于专利检索的竞争对手分析是指针对指定竞争对手的专利信息进行检索、统计、分析的工作。通过竞争对手分析，可以了解企业产品所处领域主要竞争对手的专利申请态势、专利布局情况、技术实力与技术优势等，从而了解到竞争对手在同类产品上的设计、技术改进点、生产工艺等，为本企业概念阶段的方案提供参考，同时规避竞争对手的专利。

此外，竞争对手分析的应用场景不仅只局限于概念阶段，在企业面临侵权风险、专利挖掘布局、技术现状了解等场景时也可以使用。

■ 1.3.3 方案阶段—专利风险规避与专利挖掘布局

方案阶段通常是产业化过程中最重要的阶段，是对概念的落地。在方案阶段，会根据行业现状、企业实际情况等输出最佳方案（用于生产产品）以及存在着根据现有技术水平不达标、成本等原因被放弃的技术方案。对于最佳方案，企业应对其潜在的侵权风险进行预防和规避，同时对其进行有效保护，可采取专利申

请或者商业秘密的形式。对于被放弃的技术方案，其对于企业而言并非毫无用武之地，是作为专利布局最好的来源。

通过对最佳方案进行专利检索，可判断其侵权风险高低。对于侵权风险高的技术方案，可将其与（有效）高风险专利进行侵权比对，判断是否落入高风险专利的保护范围内。如落入高风险专利的保护范围，可进行规避设计或者分析目标专利的稳定性，对于稳定性差的高风险专利，可不必过于担心侵权风险，当然也可另行收集无效证据作为日后应对措施。对于风险低的技术方案，可通过专利挖掘布局进行专利申请保护。

其中，专利稳定性分析的目的在于判断该专利权是否稳定，为专利维权、专利无效、规避设计以及专利交易提供参考。专利挖掘布局包括挖掘与布局，其中挖掘是指在满足专利法相关规定的前提下，对技术方案的发明点进行挖掘与提炼；布局是指对挖掘出的发明点基于检索的结果，布局权利要求的保护范围、保护层次以及说明书的撰写注意点等。

■ 1.3.4 验证阶段—风险再查、加强保护

对于验证阶段，应对选定的技术方案进行补充检索，对潜在的风险点在此进行排查。同时，企业对于一部分不愿公开的技术可采取商业秘密的形式进行保护。商业秘密是指不为公众所知悉、能为权利人带来经济利益，具有实用性并经权利人采取保密措施的技术信息和经营信息。企业对于商业秘密的管理设计四个方面，分别为人的管理、环境与文化管理、设备管理和信息管理。商业秘密管理难度较大、十分复杂、同时维权难度高，企业商业秘密管理工作水平一定要平衡保密需求和工作效率需求，重视人员、设备、信息制度的建设以及完善对商业秘密进行记录。

■ 1.3.5 上市阶段—自由实施尽职调查

产品上市阶段，是企业能在内部进行风险防控的最后一道关卡。为了有效防控产品的侵权风险、避免产品上市后被他人起诉侵权时无所适从，企业有必要对其产品做一个全面体检—即自由实施尽职调查（FTO）。

FTO 是指对一项技术的自由实施，即技术实施人（制造或许诺销售或销售者等）在不侵犯他人专利权的情况下，对该技术自由地在尽职调查的地域范围内进行研发或使用，并通过将与该技术对于的产品投入市场，进行市场运作；为确定一项技术或者一个产品能否在一定的前提下不受第三方知识产权（主要是专利权）的阻碍而能够自由实施所进行的法律尽职调查。通过进行 FTO，企业可找出那些有效的且有可能在该活动的实施国家内给这一活动造成障碍的专利或专利申请，从而做出相应的应对措施准备。应对侵权风险常用的措施包括：进行规避设计、提出第三方公众意见、无效宣告、购买专利、交叉许可等。

FTO 应用的高频场景包括新产品上市、出口、337 调查、展会参展等，但从 FTO 的本质来看，FTO 几乎贯穿于技术或者产品的整个生命周期。

1.4 总结

企业在不同阶段，往往会采取不同的知识产权战略，同时在技术、产品的各个节点，也会采取不同的知识产权手段。对于企业而言，特别是生物医药领域的企业，技术是其发展壮大之根本，知识产权保护、运用及风险规避对企业的重要性不言而喻。

版权声明：本章知识产权解决方案篇的相关内容由超凡咨询原创，著作权归超凡咨询所有，任何媒体、网站或个人未经授权不得转载、链接、转贴或以其他方式复制发布/发表，违者将依法追究责任。

参考文献

- [1] Mandel P, Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguine Chez l' homme[J]. Cr Acad Sci Paris, 1948, 142(3): 241-243.
- [2] Vasioukhin V, Anker P, Maurice P, et al. Point mutations of the N-ras gene in the blood plasma DNA of patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukaemia[J]. Br J Haematol, 1994, 86(4) : 774-779.
- [3] Nawroz H, Koch W, Anker P, et al. Microsatellite alterations in serum DNA of head and neck cancer patients[J]. Nat Med, 1996, 2: 1035-1037.
- [4] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. Lancet, 1997, 350(9076): 485-487.
- [5] 丁春明, 杨政权, 栾菊, 等. 循环游离 DNA 检测及其临床应用进展[J]. 临床检验杂志, 2017. 08, 35(8): 564-569.
- [6] 贾思依, 谢丽, 李磊, 等. 液体活检技术应用于肿瘤筛检的研究现状[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(10): 774-779.
- [7] 广证恒生-新三板医药专题: 开启肿瘤早筛新纪元, 液态活检蓄势待发. 2019. 01. 08.
- [8] 广证恒生-广证恒生新三板公司研究报告: Illumina, 创新与并购打造出的基因测序界“苹果”. 2018. 01. 12.
- [9] 基因慧-2019 基因行业报告. 2019. 02.
- [10] 广证恒生新三板公司研究报告: Illumine, 创新与并购打造出的基因测序界“苹果”。
- [11] The continuing saga of patents and non - invasive prenatal testing
- [12] Illumina Files Patent Infringement Suits Related to BGI in Switzerland, Turkey and the US
- [13] Illumina Wins Infringement Suit Against Premaitha Health plc and Ariosa Diagnostics, Inc.

超凡知识产权简介

超凡创始于2002年，是专业的知识产权全产业链整体解决方案提供商。超凡拥有知识产权各类专业服务人士800余名，包括清华、中科院博士在内的多技术领域检索咨询专家170余人（80余人具有三年以上检索经验）；专利代理人/工程师450余人。目前，超凡在全国布局了北京、成都、深圳、广州等22个城市，设立了30余家分支机构。

超凡可向客户提供围绕研发专利线、品牌商标线、风险管控、资产管理四个类别的知识产权局部或整体解决方案。从确权到维权，从研发到运用，从信息到情报等，超凡在知识产权全产业链各环节的布局已全面完成，业务之间形成了紧密联动。目前超凡已发展成为专业的知识产权全产业链服务机构，提供涵盖“确权、调查、诉讼、非诉服务、数据、检索、分析、资讯、交易、培训”等创造、运用、保护和管理知识产权的全产业链整体解决方案，帮助客户在市场竞争中建立竞争壁垒，以及实现自由竞争（解除竞争壁垒）。

目前，超凡设置有专门的风电行业细分领域服务团队，从业务洽谈到作业交付均有专业人员进行跟进，力求给客户提供的最佳的服务与体验。风电行业细分领域服务团队成员均具有多年的技术研发或知识产权从业经验。

超凡时刻践行“客户第一”的服务理念，以专业专注的态度，诚信敬业的精神，经过多年的发展及坚持不懈的努力，赢得了全球众多客户的信任与支持。公司一方面致力于利用专利情报帮助企业打破技术壁垒，解决研发过程中的具体技术问题，提升企业技术水平，快速追赶国外先进水平；另一方面，为了防止人员流动带来的技术流失，利用专利记录企业研发节点，协助企业打造核心的专利布局，提升企业在国内外市场（知识产权）的竞争力。

生物医药领域专业服务团队



孙薇 生物医药部副经理/检索分析师/专利代理人/医药/微生物/生化药学领域专家

11年生物医药领域专利检索分析咨询经验，擅长体外诊断、精准医疗、生物化学制药、组织再生等技术领域的各种专利检索、分析、咨询项目的组织和实施。参与数十个企业服务项目，发表数篇专利检索与分析相关文章，参与编写《热点技术专利预警分析》一本，在专利检索、专利无效检索、防侵权检索、专利布局策略、专利挖掘等方面经验丰富。服务企业及研究院所的技术领域涉及体外诊断试剂及方法、合成生物学、护肤品、细胞外基质组织再生、中草药及仿制药等，通过专利情报研究帮助推动企业研发及统筹企业自身的专利布局。



潘浩 高级检索分析师/利代理人/生物医药领域专家

曾就职于某基因公司，参与了国际人类基因组单体型图计划（HapMap 计划），并提供了高质量的“中国卷”实验数据产出，该计划是继国际人类基因组计划之后基因组研究领域的第二个重大国际性研究计划。拥有十年以上知识产权工作经验。拥有大量尽职调查与行研经验，擅长以知识产权为切入点进行投资项目的寻找和评价；参与过省级知识产权研究课题。



冯慧云 高级检索分析师/生物医药领域专家

企业资深 IP 从业人员，有 7 年企业知识产权管理及实务经验，曾经就职于多家上市企业知识产权部门，熟悉经营环节中知识产权风险把控、分析及知识产权运用工作在专利申请、专利布局、专利策略、专利检索、风险分析评估、无效检索、综合评价均有一定基础，从业期间，曾参与近二百项专利检索、分析工作。熟悉企业运营，擅长从数据信息中获取及整合，能够指导企业开展行业专利分析、专利预警、专利导航、专利挖掘、规避设计等工作。

团队成员展示



李怡霖 高级检索分析师/专利代理人/生物医药领域专家

毕业于中国农业大学，获得微生物学硕士学位。对专利文献、专利数据有独到、深刻的见解。擅长专利文献分析，熟悉专利文献知识，可深度分析专利文献的发明点、技术方案等；熟练掌握 IPC、CPC 分类体系，对生物领域的分类有较深入的了解。擅长生物医药领域的专利检索、专利分析等工作，具有丰富的专利稳定性/无效/第三方公众意见检索、高价值专利布局、技术主题分析、专利导航以及竞争对手分析等经验。



史大静 检索分析师/专利代理人/医药/生化药理学领域专家

熟悉专利侵权判定、专利法及专利审查指南、专利链接制度、数据保护制度、仿制药专利挑战路径、仿制药及创新药专利布局等知识。熟悉生物医药、化学工程、医药中间体、医疗器械等技术领域，参与企业知识产权贯标工作，编写知识产权贯标文件 6 件。擅长生物医药、材料化学领域的专利检索、专利分析及审查意见答复等工作，具有丰富的专利稳定性/无效/第三方公众意见检索、审查意见答复、技术主题分析、专利盘点、竞争对手分析等工作经验。



陈婧莘 检索分析师/生物医药领域专家

3 年分子生物学实验室及 1 年免疫学实验室的研究经验，熟悉体外快速检测试剂的开发。熟悉 WIPO 和 IP Australia 的专利法规。曾在位于澳大利亚的 Uniquist 公司参与量子点生物传感器的专利挖掘布局工作。有两年移民代理工作经验，有丰富的和客户以及机构沟通的经验。

联系方式

超凡知识产权服务股份有限公司

全国知识产权服务品牌机构培育单位

北京市知识产权服务品牌机构培育单位

中国专利保护协会常务理事会员单位

中华商标协会副会长单位

中国杰出知识产权服务团队

中国杰出知识产权诉讼团队

联系方式



蒋雯

基因检测 ▪ 高级数据分析师

电话: +86 134 3698 0811

超凡知识产权服务股份有限公司

管理总部：成都市高新区天府三街199号太平洋保险金融大厦A/B区9层

专业总部：北京市海淀区北四环西路68号左岸工社

北京 | 成都 | 重庆 | 杭州 | 深圳 | 广州 | 长沙 | 武汉 | 苏州

南京 | 天津 | 上海 | 佛山 | 济南 | 郑州 | 沈阳 | 西安

热线：010-53394826

网站：www.chofn.com

邮箱：xueipr@163.com
