

生物化工产业重在系统性

总的来讲,除了以酿造技术为基础的传统生物化工产业外,我国的生物化工技术产业化水平还很低,与发达国家的差距较大。

从技术研发到产业化是一个系统工程,规模化工业有机合成的难度在于它不仅是研究者个人思维与行为艺术展示,更是普通工人必须能精确重复的集体行为以及每个细节的完美重现,更在于系统的精准控制与可靠性。任何一个局部的细节问题都可能导致整个系统的失败。

研发仅仅是整个系统的一个环节,在不同阶段具有不同的作用与角色,技术的价值体现在产品市场价

值的实现。技术研究往往以兴趣为导向,只重视技术本身的创新,没有明确的时间节点、市场目标及产业导向,致使科研与过程、产业化等脱节。

研发仅仅是整个系统的一个环节,在不同阶段具有不同的作用与角色,技术的价值体现在产品市场价值的实现。

为此,研究者与市场、企业以及具体的工程专家等因地制宜的交流、沟通、配合以及各种要素(单元)的有效与可靠配置异常重要。只有实现技术、资源、市场等多种要素集成,才能推动工业生物(催化)技术在生物产业行业的应用与发展。

新药研发的中国道路

■本报见习记者 王庆

目前,中国已成为世界第一大原料药生产和出口国、第二大非处方药市场以及第三大医药市场。

大国并不等于强国。研发创新不足,成为横亘在中国通往制药强国道路上的一座难以逾越的大山。江苏恒瑞医药股份有限公司(简称“恒瑞”)董事长孙飘扬日前在第十六届北京国际生物医药产业发展论坛上指出:“中国制药产业创新陷入了恶性循环,企业未能成为药品研发主体。”

“新药难做,但大家都在做,为什么呢?利润主要还是从新药来的。”曾任美国食品药品监督管理局新药审评员逾10年、现任莱博药业 CEO 的龚兆龙如此强调新药研发的重要性。对新药研发模式的探讨亦成为近日举办的“北京—美中医药开发协会主席论坛”上的首要话题。

创新短板

在包括此次生物医药论坛在内的各个医药会议上,记者时常会见到众多外资制药企业管理者的身影,从他们的言谈中可以发现:看好中国医药市场,已成为跨国药企的共识。

近年来,世界排名前20位的药企均在华设立生产基地,外企纷纷通过参股、并购或独资等方式扩大对华投资。

但是,对外资企业的吸引力并不能掩盖本土制药行业本身的问题。据介绍,我国在原料药生产上最有竞争力,但缺乏高附加值的最终产品。制药行业规模大,但集中度低。产能过剩,同一类药品会有上百家企业生产。整体创新能力弱,自主创新产品少。

“中国医药行业缺乏真正意义上大型企业,制药企业也没有真正成为医药研发的主体。”孙飘扬说。

孙飘扬表示,国内制药行业10大企业的集中度仅为18%,存在大量小企业;国内批准的新药70%已在海外上市,但真正的一类新药不到1%;国内药企不具备国际研发竞争力。

对于国内制药产业创新不足的困境,他进一步解释道:本土药企多以仿制药为主,低价竞争和低利润率限制了企业的发展,新药研发以国有科研单位、大专院校为主导,企业研发投入占销售额比例不到3%。

立足中国 面向世界

直面上述挑战,我国制药创新的前景并非一片黯淡。

孙飘扬认为,医药市场的需求持续增加带来了市场机遇,而国家药物

创新体系逐步形成则是政策机遇。

据了解,国家对重大创新药物开发的资金扶持规模将从“十一五”期间的66亿元扩大到105亿元。产学研联盟与产业园区建设初具规模,正逐步建立以企业为主体的创新药物孵化基地。

对于如何抓住机遇,选择符合国内制药企业特点的创新路径,曾在国际知名药企礼来公司积累多年研发经验,现任恒瑞全球研发总裁的张连山认为,应该“立足中国,面向世界”。

他表示,国内药企应该重点专注于我国发病率较高的疾病,做国外公司不太感兴趣但在中国市场比较大的项目。

乙肝便是其中之一。据孙飘扬介绍,中国是全球最大的乙肝药物市场,乙肝病毒携带者占全球的34%左右,我国每年约有30万人死于慢性乙肝相关疾病,由于国外乙肝患者的比例远低于中国,此类药物的研发得不到足够重视,目前还没有一种药物能够彻底治愈乙肝。

龚兆龙表示,还有一种思路是考虑国内未被满足的临床需求,开发疗效优于进口国际一线治疗药的新药。

以白血病为例,他解释道,国内临床用药依然以植物药和传统化药为主,美国则以靶向药物为主,而进口靶向药物价格昂贵,这也给国内药企在此类领域有所作为带来巨大的潜在市场空间。

对于“面向世界”,孙飘扬则建议:到国外寻找合作伙伴,共同开发首创新药,保留中国市场权利,出售欧美市场权利;风险与外国公司分摊,用境外资金支持境外开发。

孙飘扬认为,邻国的成功经验也值得借鉴。例如,从仿制到仿创再到创新,日本药企主要聚焦本土市场,国外市场和跨国药企共同开拓,通过仿创和整合诞生了两家全球前二十大制药企业。

而印度则走出了一条产业升级之路。仿制药从国内市场走向国际,产品从原料药向制剂升级,承接合同研发和合同生产,并逐步走向创新。目前,印度虽仅有世界中型药企,但已成为世界市场高质量、低成本的仿制药领导者以及合同研发和生产的领先国家。

接力赛而非独角戏

从记者了解到的情况来看,国内药企研发部门正活跃着一批具有海外工作背景的专业人士,其中部分人员甚至自己组建团队创业。

他们也认识到药品研发模式已然发生了变化。“以前大型药企,都是从



新药研发不是独角戏,而是一场接力赛,需要各方的通力合作。

图片来源:www.cch.com.cn

前做到尾的,从研发做起,直到最后上市销售。”龚兆龙说,但现在新药研发难度越来越大,为了提高效率、节约成本,大包大揽已不是明智之举。

孙飘扬在这方面的体会也更加深刻:“新药研发不是独角戏,而是一场接力赛,需要各方的通力合作,但这种互利合作的共生系统有待建立。”

龚兆龙表示,国外很多大型制药公司都在裁员,但早期的研究必须有人来做,国外很多大学、研究所和中小企业填补了这个空白,完成早期研发后,再由大公司接受,从而降低了大公司的研发成本和风险。

同时,专门的研发外包服务公司(CRO)也应运而生,并传入中国。近些年,一批批海外归国人员在北京、上海

等地建立了数家CRO,在北京更是形成了CRO的联盟组织ABO。

“在国内,更多的是分散的中小企业,难以按照客户需求整合起来。ABO就是帮助中小型生物制药企业实现服务链的整合,以客户需求为导向,进行合作创新。”ABO联盟第二届执委会主席沈心亮曾对《中国科学报》记者这样表示。

此外,在孙飘扬看来,企业要创新,也需要国家药品管理机构、临床机构等方面的支持。

在此次论坛上,多家企业负责人也提出,国内新药审评速度比美国等发达国家要慢很多,建议药品管理部门增加审评人员,加快审批效率,以促进新药研发。

本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱:mhmhuang@stimes.cn

新闻背景:白血病是血液、骨髓和淋巴系统非实体瘤类型的癌症,又称“血癌”,分为急性白血病与慢性白血病两大类,病因不明。

2000年,全球共有25万个成人和儿童患病,其中21万人因病死亡。世界著名科学家居里夫人就是因患白血病辞世。

美国俄亥俄州立大学的研究人员在最新一期《细胞》子刊《癌细胞》(2012年22卷5期645-655页)上发表论文,首次揭示了白介素-15如何诱发大颗粒淋巴细胞白血病。

以《白介素-15异常表达通过染色体不稳定性及DNA超甲基化诱发大颗粒淋巴细胞白血病》为题的论文在正式出版前一天被《每日科学》提前披露:“慢性炎症如何引发癌症?”

由于白介素-15是免疫激活中释放的众多促炎症细胞因子之一,因此其与癌症相关联的发现预示着炎症致病假说首次在白血病中获得证实。

这是否意味着癌症起源之谜已经被破解?只要一种促炎症细胞因子就能引起癌症?炎症诱发的肿瘤细胞是肿瘤干细胞吗?人类从此以后是否彻底征服癌症了呢?

点评

癌症之谜,一朝破解?

■曾庆平

癌症的起源一直是个谜。有人说癌症起因于慢性炎症,也有人提出癌干细胞假说,更有人推论癌症是一种返祖现象。孰是孰非,迷雾重重。

早在19世纪,德国医生鲁道夫·菲尔绍就观察到肿瘤中存在白细胞的现象,暗示炎症与癌症之间可能存在某种联系。可是,直到10年前仍未获得炎症致病的明确证据。

如今,炎症致病几成定论,但炎症究竟如何致病依然是难解的谜题,那些宣称揭秘炎症致病机理的人,因无法提供炎症诱发基因突变和染色体畸变的“铁证”而不能让人信服。

炎症是因 癌症是果

以下几组数字与癌症的起源有关:癌症病例中仅有10%属于先天性遗传病,其突变基因源自父母,不受后天环境影响,称为“种系(生殖细胞)突变”;多达90%的癌症为“体细胞突变”所致,受致癌环境因素的诱导,不能遗传给后代,也不会传给他人;在各种类型的癌症中,20%与长期感染形成的慢性炎症有关,还有30%由吸烟和污染(如吸入石棉或石棉粉尘)引起,另有35%来自日常生活因素,而其中20%源于肥胖。

病毒致癌证据可谓确凿。人嗜T淋巴细胞病毒可导致成人T细胞白血病;乙型肝炎病毒感染可发展为肝细胞性肝癌;人乳头瘤病毒能引起宫颈癌、皮肤癌、肛门癌和阴茎癌;艾伯斯坦-巴尔病毒是伯奇氏淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和鼻咽癌的成因。

其他病原体感染所致慢性炎症引起癌症的病例在临床上也不鲜见。例如,幽门螺杆菌感染与胃癌及黏膜性淋巴瘤组织淋巴瘤有关;血吸虫科寄生虫感染能引起膀胱癌;肠杆菌科细菌感染能诱发结肠癌。

有趣的是,吸烟也可激发蛋白激酶(IKK和JNK1)依赖的炎症反应导致肺癌;硅石或石棉则通过激活白介素-1β等促炎症细胞因子引起肺癌;肥胖可活化白介素-6和肿瘤坏死因子α诱发慢性炎症促进肝癌发生。

炎症致癌没那么简单

“路破鞋鞋无处处,得来全不费工夫”,这句话来形容此次白血病病因的发现非常贴切,因为困扰人类多年,堪称“千古之谜”的极其复杂的癌症病因,竟然被一个并不复杂的小实验所破解,而启发其研究思路的线索仅仅是发现白介素-15在白血病患者中高表达。

让我们看看这个简单实验是如何进行的。从普通小鼠体内分离出大颗粒淋巴细胞,将这些淋巴细胞暴露在白介素-15中进行离体培养,收集含有白介素-15诱生的非增殖染色体的培养细胞,并将其移植给天生免疫缺陷的裸鼠,经过6个月裸鼠因患白血病死亡。

分析显示,白介素-15通过激活炎症基因上调极光激酶表达,从而引发遗传不稳定性,导致染色体中心粒异常及非整倍体化。同时,白介素-15还通过信号转导途径阻遏小RNA功能,促进DNA甲基转移酶过表达,使抑癌基因启动子发生甲基化失活。

白介素-15的神奇之处在于它可以“身兼数职”,既能单独诱导染色体畸变,又能同时激活癌基因和灭活抑

癌基因,而这些变化无一不是癌症的直接诱因。

“一因多效”或“多因一效”

促炎症细胞因子如此之多,为何白血病的发作只伴随一个IL-15的显著升高?这种单一因子炎症介质是否足以诱发白血病?从这篇论文所报道的结果来看,答案似乎是肯定的。不过,作者并没有找到白介素-15升高的原因,它可能与感染导致的炎症有关系吗?假如有关,那就不仅是白介素-15升高了,而是全身免疫激活。

再进一步讲,辐射或诱变剂是否也会通过诱发炎症引起白介素-15的异常升高?这项研究并未涉及此问题,尚待进一步厘清。在分离大颗粒淋巴细胞时,作者并未区分分化体细胞与未分化干细胞,也未对干细胞进行生物标记鉴定,不能完全排除混入造血干细胞的可能,否则将颠覆“干细胞转化致病”成见。白介素-15是否也能诱发其他癌症(如实体瘤)?对此,目前还没有答案。不过,实体瘤与白血病的最大区别在于癌体的生长涉及血管新生和组织增生。

炎症诱发缺氧致癌假说认为,促炎症细胞因子诱导一氧化氮暴发,而过量一氧化氮诱发基因突变,还与氧竞争结合血红蛋白及细胞色素c氧化酶导致代谢性缺氧,促进线粒体再生、新血管形成和组织细胞增殖,最终陷入无限增殖生长的恶性循环。

支持这一假说的实验证据有:一氧化氮与活性氧反应产生的过氧化亚硝酸盐被证明是一种内源性基因诱变剂;异常增生组织内血液含氧量低,促炎症细胞浸润严重;血管内皮生长因子抗体使血管新生受阻及缺氧应激加剧,不仅不能抗肿瘤,反而促进肿瘤转移。

免除放疗不再是梦

今后治疗白血病,除放疗和骨髓移植外,还有其他治疗方法可供选择吗?这篇论文至少在动物模型上展示了这种可能性:新疗法可确保药物处理组在130天内全部存活,而对照组在60-80天内已全部死亡。

该疗法利用蛋白酶抑制剂砒替佐米解除癌基因活化导致的小RNA阻遏作用,由此阻断甲基化效应并治愈白血病。该药已于2003年5月由美国食品药品监督管理局批准用于多发性骨髓瘤治疗。

砒替佐米是蛋白酶抑制剂,由于专门靶向被癌基因阻遏的小RNA,因而不影响正常细胞功能。相反,常规化疗药通过抑制核酸合成杀死细胞,但不能区分正常细胞与肿瘤细胞。换句话说,砒替佐米若取代常规化疗药将大大降低抗癌药的副作用。

假如探明了炎症的源头为病原体感染,那么只要采取抑菌、抗菌或杀虫等简单治法就能杜绝此类白血病的发生。改变不良生活习惯(如戒烟、节食减肥),远离辐射、污染物和致癌剂,也能在很大程度上降低炎症致癌的风险。

当科学家追踪到癌症源头之时,就是人类彻底攻克癌症之日。这一天的到来,相信并不遥远。

(作者系广州中医药大学教授,美国植物生物学者协会会员)

名誉主编:曹海波 主编:王璐
副主编:黄明明 编辑:李惠钰
Tel: (010) 62569345
E-mail: mhmhuang@stimes.cn

ICGC 在华发起四大癌症驱动基因检测项目

本报讯(记者黄明明)记者从华大基因研究院获悉,国际癌症基因组联盟(ICGC)12月5日宣布在中国发起四个新项目,主要针对结直肠癌、食道癌、肝癌和鼻咽癌的驱动基因进行检测。

目前,中国每年约有270万人被诊断为癌症,190万患者死于癌症。中国在癌症基因组学领域的巨大投入,将使研究人员能够从中更好地了解高加索人种和亚洲人种癌症患者的遗传和生活方式之间的差异。

ICGC带领全球科学家对各种常见和罕见的癌症进行基因组图谱绘制,主要目标是在全球范围内,对社会和临床具有重要意义的50多种癌症的2.5万个癌症患者进行致癌突变检测。

据悉,新项目中所涉及到的这几种类型的癌症,在中国远比其他国家或地区更为常见。例如,胃癌、食道癌和肝癌在中国的发病率是世界其他地区的两倍,鼻咽癌患者有70%都发生在中国。ICGC在法国、日本、英国和美国的团队所主导的食道癌、肝癌和结直肠癌基因组项目的实施,将使不同国家不同人种之间的比较研究成为可能。

加拿大艾大略癌症研究所所长、ICGC的发起人之一Tom Hudson博

ICGC在中国主要针对结直肠癌、食道癌、肝癌和鼻咽癌的驱动基因进行检测。
图片来源:医学网

士表示:“很欣喜地看到科研人员之间通过合作来促进癌症基因组学的发展,他们的努力以及数据驱动的力量,将会给全球患者带来健康和幸福。”

这四个新项目的研究人员分别来自北京、上海、广州、深圳和香港等12个城市的19个医院或研究所。这四个

新项目将由北京大学肿瘤研究所所长吕有勇和基因主席、中国科学院院士杨焕明提供指导,由中国医学科学院院长、中国工程院院士曹雪涛和军事医学科学院仪器测试分析中心主任、中国科学院院士张学敏监管。

吕有勇表示:“研究人员使用这些

数据,将在中国及全球的病人临床管理中,使诊断检测更为精确。”

截至2012年12月,ICGC已经收到来自亚洲、澳大利亚、欧洲和北美在15个行政辖区的51个项目团队的承诺,将进行超过2.5万个肿瘤基因组的研究。

延伸阅读

ICGC由遍布全球的诸多研究机构组成,其致力于使所产生的数据能够被快速和免费的使用。目前,有超过7358个癌症基因组数据已经能够从其主页上获取。数据可以从位于加拿大多伦多的ICGC数据协调中心、西班牙巴塞罗那超算中心ICGC数据入口以及澳大利亚医学基因组学昆士兰中心获取。

每一个ICGC项目团队都将对至少一种特殊类型或亚型的癌症进行全基因组范围内全面高通量的分析,并对数据收集和分析建立统一的标准进行研究。

中国是ICGC的创始成员之一,在2008年曾经发起了胃癌基因组项目。据悉,中国癌症基因组联盟(CCGC)合作计划已经形成了一个具有200多位精通新一代基因组测序以及生物信息学技术的科研人员网络体系。