

公司故事

“新药助产士”的成长史

■本报记者 王庆

身为世界最大 CRO (新药研发服务商)昆泰医药大中华区掌门人的甄岭,在回顾自己的职业生涯时,毫不讳言曾经的“迷茫”,并多次用“自我发现”来描述自己的成长历程。

2006 年加盟昆泰医药之时,甄岭正值不惑之年。此前,他已在多家跨国药企和咨询公司任职。在寻找事业最佳支点的过程中,他发觉自己的兴趣和特长在于为药企“把脉”,尤其是解决新药研发方面的问题。

如今,在帮助企业攻克一个个难题之后,迈向天命之年的甄岭也找到了人生的主战场,并逐渐驾轻就熟。

两次离乡 不断找寻

迎面走来,也许你会觉得戴着眼镜、笑容可掬的甄岭是个受学生欢迎的大学教授。学者确实曾是他早年的职业梦想之一。

他并没有早早地就下定决心,也对职业方向感到过茫然:“贯穿我学习和工作几乎整个过程中的,是不断地寻找,寻找兴趣和职业发展路径。”

上世纪 80 年代末,抱着“学好数理化,走遍天下都不怕”的最初想法,甄岭和当时很多国内的理科尖子生一样,背井离乡,出国留学深造。

和很多当年的留学生一样,甄岭的第一选择是科研学术。在美国印第安纳大学读了两年生物化学博士课程并获得硕士学位后,甄岭加入了当时美国最大的儿科遗传病研究中心之一——维尔斯中心,从事幼儿遗传病的基因治疗研究,并一炮打响——作为第一作者的首篇论文发表在《美国科学院院刊》上。

在体验了科研的成功喜悦之后,甄岭踏上了尝试不同领域的旅程。这次他选择了国际知名药企——礼来。在礼来,他首次接触到了现代商业化医药研发的另一个侧面——项目管理及技术引进。在接下来的两年里,甄岭和他所在的团队南征北战,奔走于诸多大小药厂和科研机构,为礼来搜寻和引进高价值的研发项目。

在此过程中,他发现了自己对金融和管理的兴趣。发掘自身潜力的愿望把他送回学府,这一次是在印第安纳大学凯利商学院就读 MBA,主攻金融和管理。

随后,他转投国际著名咨询公司安永,负责生物科技及制药公司战略管理咨询,并借此经验成为制药巨头葛兰素史克的第一位华人投资组合经理,统管葛兰素史克的核心治疗领域。由于工作对知识产权保护和合同的需要,甄岭又利用业余时间攻读并获得了美国北卡罗来纳州立大学法学院法学博士学位。

如今,在中国生物医药市场快速发展的背景下,甄岭告别学习工作 20 余年的第二故乡美国,回到年少时离开的祖国。

资讯

盖茨基金会与中方共同研发绿色超级稻

本报讯 近日,比尔及梅琳达·盖茨基金会联席主席兼理事比尔·盖茨和科技部副部长张来武都在博鳌亚洲论坛上确认,盖茨基金会正在与中国进行多方合作,涵盖提高农作物产量、研发生产疾病疫苗等领域。

比尔·盖茨说,他们正在和中国农科院以及华大基因公司合作,共同研发水稻新品种——绿色超级稻,劳动生产率极高。

“这个水稻新品种需要较少的肥料和水,目前在实验阶段相当不错,当然还要做很多的工作。”盖茨说,双方合作可以产生很大的成绩和最大的贡献。“在农业领域,包括农业生产工具、牲畜疫苗等,中国的科技部都成为了我们的合作伙伴。”

“目前,双方已确定了主要作物育种、农村信息化、结核病药物、脊髓灰质炎疫苗等 7 个优先合作领域,并启动了绿色超级稻和灭活小儿麻痹疫苗临床研究两个首批合作试点项目。”张来武说。绿色超级稻项目在撒哈拉以南非洲和亚洲培育、推广绿色超级稻新品种,帮助当地农民将水稻生产能力平均提高 20% 以上。(李木子)

ABO 联盟启动 H7N9 应急体系

本报讯 ABO 联盟(中国生物技术外包服务联盟)日前启动“新发传染病快速应急响应体系”,将开发针对甲型 H7N9 病毒的荧光 PCR 核酸检测试剂盒。目前,已组成由包括 ABO 成员北京诺赛基因组研究中心,以及北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司、中国疾病预防控制中心、中国食品药品检定研究院、复旦大学上海医学院等 5 家机构在内的工作组,并已启动特异性引物、探针合成工作,研制针对甲型 H7N9 病毒的荧光 PCR 核酸快速检测试剂盒。

据了解,北京市科委从 2008 年就启动了由 ABO 联盟承担的“首都新发传染病快速应急响应体系”建设,整合国家创新资源,从需求出发、快速反应、联合攻关、利益共享,形成了“政产学研”一体的合作研发平台,先后推出了 H1N1 核酸诊断试剂盒、EV71 型灭活疫苗、EV71 诊断试剂、狂犬病毒金标检测试剂条等成果并投入应用。(王庆)

“2006 年加盟昆泰医药之时,甄岭正值不惑之年。此前,他已在多家跨国药企和咨询公司任职。在寻找事业最佳支点的过程中,他发觉自己的兴趣和特长在于为药企“把脉”,尤其是解决新药研发方面的问题。”

与各路高手过招

就好像武侠小说中一样,主人公往往会和各路高手过招来提升功力。甄岭的关键时期则是在安永的工作阶段。

当时他加入了一支为国际知名药企做管理战略规划咨询的团队。“在 3 年半的时间里和世界排名前 10 的药厂几乎都有深入接触,提升了我的视野,并把我带入了与此前完全不同的平台。”

然而,与高手切磋之初,作为新人的甄岭难免跌跌撞撞:“我们的咨询服务对象很多都是几十年上百年企业的掌门人,为什么人家要听你一个年轻人指手画脚?”

他也曾因对某一领域经验不足而未能给客户开出“良方”。

但日常工作中与业界“大牛”们的深入交流和实践锻炼使其收获颇丰。

“一方面是先进管理经验的学习。”甄岭对《中国科学报》记者说,“另一方面你会发现,这些百年老店在发展过程中也会遇到很多问题。分析和解决问题的过程对我来说更是宝贵的经验。”

甄岭所在的咨询团队并非只是给客户宏观的战略规划,而是要帮助他们设计详细的执行方



图片来源:图行天下

案。“很多时候是新任领导者想推行新的想法或项目,但是操作起来有难度。”

于是,甄岭和同事们就客户的想法进行分析论证,和客户各相关部门逐一进行“沙盘推演”和“联合军事演习”。

在这一过程中,甄岭了解到一家药企各部门的详情情况:如何运作,怎样管理,容易出现什么问题,解决方案是什么……还未担任药企管理者之前,就已多次在客户那里实践了自己的设想和方案,并且看到了实际效果:“某个公司的项目采用了我们的咨询方案之后,整体效率提高了 30%,这令我非常兴奋。”

新药助产士

在安永工作 3 年多之后,发掘自身潜力的愿望再一次让甄岭踏上了尝试不同领域的旅程。这次他选择了另一家国际知名药企——葛兰素史克。在这里,他首次接触到了现代商业化医药研发的精髓,负责大型药物研发的投资组合管理。

大型药企往往同时推进多种在研药物,但在这诸多品种当中,如何选择研发项目,科学地分配资金、人力等资源,以控制风险,达到收益的最大化,则需要相当的管理能力。

“这需要专业的分析能力,在技术、资源、风险、时间等各因素之间寻求微妙的平衡。”甄岭说,“没有风险就没有收益,而风险必须可控。此外,即便你把药研制出来但时间上慢于竞争对手,那么也可能意味着失败。”

甄岭逐渐发现,自己非常享受一步步推进新药研发的过程,这就像是经验丰富的助产士帮助新药“降生”。

于是,他最终选择了专门提供新药研发服务的昆泰医药。而且,不同于传统意义上只提供研发服务的 CRO,昆泰医药还有咨询、资金和销售 3 大业务板块,更使甄岭的经验大有用武之地。

“就好像之前的积累都在为现在的角色做准备。”甄岭说。

自 2009 年担任昆泰医药大中华区总经理以来,他正带领公司加速拓展在中国这一生物医药新兴市场的业务:昆泰医药在中国的业务和人员在过去 3 年中增长了近 5 倍,去年在国内首创致力于本土医药研发的分公司昆拓,在大连设立多语种全球数据管理外包基地,同时还在筹建医药销售及咨询业务。

甄岭认为,中国的生物医药产业正在经历从仿制到创新的转型,他愿意用自己的经验帮助客户渡过阵痛期,共同见证本土创新药的诞生。

前沿拾趣

在 Word 文档里的修改和替换很是便捷。大自然用 DNA 书写自己的作品,要怎样修改呢?

比如,由于环境的改变,携带不同 DNA 序列的个体面临严峻的生存挑战,那些含有不适应环境 DNA 的个体就会被淘汰,相当于被选中而删除;那些含有适应环境的 DNA 的个体则幸存下来,并且替换那些含有不利 DNA 的个体。

大自然是最耐心的艺术家。选中、删除、替换……因为这个过程针对携带 DNA 的生命体,所以要经数年累月才能完成 DNA 的编辑。

人类可没那么有耐性,一万年太久,只争朝夕,哪有时间等大自然的慢工细活呢?所以人工的 DNA 编辑技术应运而生。目前有 3 种 DNA 编辑技术:锌指蛋白技术(ZFNs)、转录激活子样的核酸酶技术(TALENs)和基于 CRISPR/Cas 的编辑技术。这 3 种技术如何实现选中、删除和替换呢?

先说选中。锌指蛋白利用人工设计的锌指结构域来识别特异的 DNA 序列。

因为锌指蛋白是哺乳动物中一种非常丰富多彩的蛋白,有广泛的识别序列,因此通过设计锌指蛋白,可以选中基因组数亿碱基中的任何一段。TALENs 是用一种不同于锌指蛋白的 DNA 结合蛋白来识别基因组序列的。CRISPR/Cas 则直接用和目标 DNA 序列相似的 RNA 来靶定基因组序列。因为用 RNA 来识别 DNA,CRISPR/Cas 同锌指蛋白和 TALENs 技术这些用蛋白质识别 DNA 技术相比,在设计上更简单。

再说删除。锌指蛋白和 TALENs 都是限制性核酸内切酶 FokI 来切掉目标 DNA,CRISPR/Cas 同 Cas 蛋白降解 DNA。

最后是替换。这个很简单,细胞中的 DNA 损伤修复系统有自动修复 DNA 的倾向,会自动寻找和损伤部位序列相似的 DNA,进行修复。所以只要在删除 DNA 的同时,加上一段相似的供体 DNA(在此供体 DNA 上你可以做任何想做的手脚)。比如换几个碱基,细胞立马就把这个经过修改的 DNA 换上了。

大自然要千百万年才能完成的工作,现在人们能在几周之内完成,从这个角度讲,只能用一个词来形容基因组编辑:巧夺天工。(徐鑫)

巧夺天工的基因组「编辑术」

于保法的“肿瘤观”

■赵鲁



于保法

尴尬。

“是我们临床上不会用,还是科研成果本身转化得不够?”于保法叩问。实际上,基础研究临床上的鸿沟,让很多新药研发成果“看上去很美”。而临床上需要的是延长病人的生命和提高病人的生命质量。

另一个尴尬,是化疗用药剂量的问题。现阶段的化疗手段的用药剂量,通常认为应该与病人体重相匹配,否则药物难以奏效。于保法赞同,他举了一个略显极端的例子:如果病人 200 多斤而肿瘤只有 1 厘米,或者有的儿童患者体重不到 100 斤肿瘤却有 10 厘米,也要按体重或者体表面积计算剂量?

更让他耿耿于怀的是,如今治疗肿瘤的方法虽然很多,包括化疗、放疗、免疫治疗等,这些疗法既互相牵制,又互相矛盾。

免疫治疗在科研界被认为是最有潜力的治疗癌症的方法,但于保法很惋惜地说,由于措施不力,现在免疫治疗在临床上多用作辅助,“地位很低,很难成为一线治疗(方法)”。

“现在的综合治疗,在不同的时间点上,把

所有的办法都用完了,就算是综合治疗了。这样对不对啊?”他认为,治疗肿瘤不是采取的手段越多越好,而在于如何巧妙地用好这些方法。

先扳倒大象,再各个击破

作为一名肿瘤病医生,于保法在肿瘤疗法上下足了工夫。他综合地分析各种疗法的特点,探索出一条化疗和免疫治疗结合的方法:化疗诱导免疫治疗。

打个形象的比方,这种方法是希望让化疗和免疫治疗各自发挥所长:化疗在前面“冲锋陷阵”,免疫治疗紧随其后,取长补短,“智取”肿瘤。

这是一个非手术靶向治疗的新思维。于保法对此有一个形象的描述:“假如肿瘤是头大象,用免疫的办法把他扳倒,很难;要用一个摧毁的办法,比如化疗,把大象扳倒,然后免疫治疗就像踏上一只脚把大象踩住,让它老实一会儿,免疫治疗就干这个。”于保法称,再采取得当的措施,使机体产生自体免疫,就能“像蚂蚁一样把大象啃噬”。

化疗和免疫治疗结合?这在以前简直是天方夜谭。

过去人们认为化疗必然要牺牲人体的免疫力,因为化疗药物作用于肿瘤细胞的同时,也作用于分化中的淋巴细胞,而这些淋巴细胞正是机体产生免疫反应所必需的。而且免疫在肿瘤出现之后显得“无用武之地”,肿瘤发生时已经逃脱了免疫监视。如何让机体产生自体免疫呢?

于保法深信,“肿瘤本身而来的抗原就是最好的抗原”,而且在局部化疗中,肿瘤坏死会引起许多 T 淋巴细胞的反应,“达到一个急性炎症的程度”。如果能把肿瘤坏死产生的弱抗原变成强抗原,在机体内就有可能找到耐受抗原,变成抗体。

于保法拿起了“肿瘤细胞修饰”的武器,创造性地在化疗的同时对肿瘤使用“免疫佐剂”,把弱抗原调强,来增强对肿瘤内化疗释放出的肿瘤抗原的特异性免疫应答;被修饰过的瘤细

胞成为新抗原,产生针对自身肿瘤的免疫反应,最终将诱导产生“个体化肿瘤疫苗”。

另外,于保法在药物选择和注射上,特别注重使药物发挥靶向性和缓释性的特点,使之能够适用于多数的实体肿瘤。

一次化疗,“调强”诱导,免疫治疗——于保法摸索出了一条实用的癌症治疗方法,他称之为“调强化疗免疫治疗”,也叫“缓释免疫疗法”。

临床验证

“调强化疗免疫治疗”首先进行了动物试验。继而,他在临床上也推广使用了这套疗法。保法医院的统计显示,即便是有着“癌症之王”之称的胰腺癌,施以该疗法,病患的一年生存率比单用化疗的情况也有显著提高。

同样使用“调强化疗免疫治疗”疗法,肺癌、肝癌等患者的一年生存率也有显著的提升。不仅如此,于保法还注意到,此疗法对复发癌症患者疗效显著。

记者采访到一位接受了该疗法治疗的胰头癌患者。据她讲述,2006 年她被某省医院确诊为胰头癌,经于保法治疗后,至今健在。于保法说,这在胰腺癌患者中,是很惊人的。

他还发现,多次使用该疗法,患者的一年生存率比仅使用一次要高;而仅使用一次该疗法,也比仅使用传统化疗手段要高。于保法说:“把大象扳倒后,免疫是发挥作用的,如果治疗方法不得当,还不如保护病人的免疫力。”

值得欣慰的是,于保法认为这套疗法很容易在基层医院推广。“临床上这个方法很简单,利用 CT、B 超等引导定位,根据肿瘤的大小注射一定剂量,关键是时机选择,要掐好火候。”

谈到基层医院的推广,于保法讲了一个故事:“15 年前,当时我们在农村没有实验室的条件,癌症患者来求诊,怎么办呢?我们给病人用白介素,然后把血液抽出来去掉红细胞,把白细胞注射到腹水——实际上多是 T 淋巴细胞。过一个礼拜,再把病人的腹水抽出来,发现癌细胞死了。这算得上农村最早的‘细胞治疗’了。”

“一定要相信免疫治疗。”于保法说,“我对细胞治疗坚信不疑。”