

从羽翼未丰到最有价值 生物技术“猛兽”的抱负与羁绊



生物科技公司 Moderna Therapeutics 雄心勃勃,且资金充沛。 图片来源:Paddy Mills

在两年半前的一次早餐会上,英国制药巨头阿斯利康有限公司新任首席执行官 Pascal Soriot 和一家药物研发公司合作达成他上任后的第一单生意。Soriot 的合作对象是美国马萨诸塞州坎布里奇市一家名不见经传的生物技术公司——Moderna Therapeutics。这单生意的价值达到 4.2 亿美元,如此高额的投资对于一种刚开始起步的制药技术来说可谓不同寻常,况且这项技术还未经过临床人体测试。

对于 Moderna 来说,这笔投资仅是大量巨额投资中的一项。仅在今年 1 月,该公司就宣布从若干投资者处获得 5 亿美元,如此一来,该公司投资额已超过 10 亿美元,使其成为迄今为止药物研发领域接受风险投资额最高的私人公司。

“这件事可谓口口相传。”坎布里奇市一家生物技术孵化器 LabCentral 公司经营者 Johannes Fruehauf 说,“有这样巨大、惊人的投资额度,人们很难不这么做。”

投资人对 Moderna 公司技术的青睐十分明显,然而,尽管该公司商业投资遥遥领先,却仍面临许多棘手难题,如技术专利问题及其他基于信使核糖核酸的药品曾面临的问题等。究竟该公司能否实现其预期产值,对此分析人士也难作定论。

诞生缘由

从研究论文看,信使核糖核酸疗法似乎很容易。如果一些人不能产生某种足够的蛋白或是制造出一种有损伤的蛋白,医生就可以给患者的细胞中注射具有替代性蛋白编码的信使核糖核酸。和其他基因疗法类似,这样做可以避免基因发生永久性混乱。

然而,如果说生长因子、抗体以及其他复杂的“生物”药物可以通过生物工程细胞安全制造,这种药物却仅局限于分泌分子。另外,基于信使核糖核酸的疗法还可以制作出作用于细胞内部的蛋白。“信使核糖核酸的释放可以重新改造人体作为一个加工厂处理许多疾病的方式。”马萨诸塞州波士顿 RA 资本管理公司合作人 Peter Kolchinsky 说,该公司也是 Moderna 的投资方之一。

但是信使核糖核酸的释放却有些棘手。上世纪 90 年代初期,科学家首次证实,注射信使核糖核酸之后,可以在小鼠和大鼠体内产生相应的蛋白。但是蛋白的产量却很低,而且转瞬即逝;另外信使核糖核酸似乎也过于不稳定,不适宜制药。数年后,研究人员还认识到,实验室合成的信使核糖核酸在注射后,容易激发免疫攻击,产生潜在的危险性炎症应答。

Moderna 的相关技术可以追溯到波士顿儿童医院干细胞生物学家 Derrick Rossi 的实验室研究。Rossi 与博士后 Luigi Warren 曾尝试利用信使核糖核酸让细胞“多能化”,从而产生许多细胞种类。为了避免引起炎症,研究人员用假尿嘧啶核苷和 5-甲基胞苷替换了核糖核酸分子的一些构建模块——即核苷的尿苷和胞嘧啶核苷。这让核糖核酸变得更像一种

可以自我复制的细胞,因为诸如细菌等入侵者通常不能在其自身的信使核糖核酸上产生类似的基因编辑。

这种办法生效了。2010 年,Rossi 和 Warren 对其生成干细胞的方法进行了注册,相关成果随后也发表于学术期刊。这项工作引起了麻省理工学院一位卓有声誉的生物工程师和企业家 Robert Langer 以及坎布里奇市科技投资公司旗舰风险公司执行官 Noubar Afeyan 的注意。随后,Rossi 和 Langer 又拉来了另外一位合作者——原哈佛大学医学院心血管生物学家、现在瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院工作的 Kenneth Chien。

2010 年 9 月,他们携手创建了 Moderna。公司的名字源自 Rossi 的想法——一个由“修饰”(modified)与“核糖核酸”(RNA)构成的混合词。

专利拦路

然而,Moderna 头上却仍然悬着一把“达摩克利斯之剑”:专利权的纷争。

费城宾夕法尼亚大学遗传生物学家 Katalin Karikó 和 Drew Weissman 发表的文章和 Moderna 的技术专利有很大重合性,Karikó 两人也曾利用假尿嘧啶核苷和 5-甲基胞苷让试管和小鼠体内的信使核糖核酸在细胞防御系统面前几乎“隐形”。

Karikó 两人在 2005 年就申请了用于医疗目的的相关专利,而且还创建了一个叫作 RNARx 的公司,该公司曾收到美国政府小企业资助经费近 90 万美元。然而,部分出于研究人员和宾夕法尼亚大学在知识产权方面的争议,该公司的研究被终止,学校最终把知识产权出售给了威斯康星州一家名为 Cellscript 的企业。

Karikó 和 Weissman 的专利对 Moderna 构成了威胁。2010 年,来自旗舰风险投资公司——当时参与孵化 Moderna 的公司之一——的一项内部评估称,如果科学家不能研制出假尿嘧啶核苷和 5-甲基胞苷的替代物,“我们公司的技术可能会受到宾夕法尼亚州立大学的限制”。

因此,Moderna 需要找到一个回避该专利的方法,任务降临在该公司首个雇员 Jason Schrum 的头上。作为一名核酸生物化学家,Schrum 开始检测同种类的修饰核苷。大多数修饰核苷都不适用,但最终 Schrum 仍然找到了一种假尿嘧啶核苷的变体:1-甲基假尿嘧啶核苷。去年美国专利商标局向 Moderna 授予了使用 1-甲基假尿嘧啶核苷的专利,然而宾夕法尼亚大学同样获得了一项包括许多同样核苷在内的专利。

尽管如此,知识产权的不确定性并未冲击到 Moderna 的投资者。Kolchinsky 表示,专利纷争可能是一个痛苦且昂贵的过程,但问题最终一定会被解决,Moderna 也有充足的时间做这一切。另外,该公司银行账户中的经费也很充足——据推测达 9 亿美元,因此它可以继续签约制药合作伙伴,同时在科学投资上比其竞争对手花费更多钱。单说今年,Moderna 计划在研究和开发领域分别投资 1.5 亿美元和 1.8 亿美元,远超其他信使核糖核酸制药公司。

“引资之王”

Moderna 蓬勃的发展动力离不开一个人:董事长 Stéphane Bancel。“他是一个销售天才。”2012 年前一直在该公司工作的科研人员 Justin Quinn 说。

在担任法国诊断技术公司 bioMérieux 执

行官 5 年之后,Bancel 在 2011 年 7 月加入该公司,Afeyan 曾反复邀请他经营旗舰风险投资旗下的公司,但是 Bancel 对大多数项目——聚焦某一疾病领域的新公司——都不感兴趣。

而 Moderna 有所不同:它具有重建制药行业的前景。对于能说会道、衣着时尚的 Bancel 来说,“如果一家新公司具有真正的发展潜力,就很值得迎接职业挑战、面对薪资减少的风险。”Afeyan 说。

Bancel 很快就开始集资,并且获得极大成功,尽管一些人质疑他的策略。此前在 Moderna 公司工作的一名不愿具名的科研人员表示,Bancel 利用他的领袖气质和人际关系以及公司合作者的影响力让投资者和合作方相信 Moderna 平台的独特之处,但同时却会掩饰公司面临的任何知识产权威胁。“他做了大量的工作说服投资人向公司投资,但是其中的技术可以说 100%都不是该公司自有的。”这位前员工说。

作为回应,Bancel 表示,Moderna 的投资者在开发票之前当然作过考察:“现在的投资公司都很精明。”他表示,通过自主研发以及合作研究,Moderna 正在探索若干项技术,但是他并未透露具体细节。“18 个月,人们看到我们的专利后,就会知道我们现在在做什么。”他颇有些神秘地说。

“猛兽”之志

在井然有序的坎布里奇总部,Moderna 正在从头到尾购置最佳仪器武装自己的实验室。在其三楼的一个实验室中坐落着一套 Bancel 称之为“猛兽”的设备:一套每天可以在非人灵长类动物中进行 50 例信使核糖核酸检测的自动化设备。Moderna 还计划今年晚些时候购置一套可以检测人类信使核糖核酸的设备。

目前,Moderna 的资源可以使该公司启动 50 多项药物研发项目,其中大多数是和外部制药合作者共同进行,但是该公司也有 3 个资助经营的研发公司:Onkaido、Valera 和 Elpidera,分别聚焦于肿瘤、传染病和罕见病。Bancel 表示,Valera 将首先进行临床转移转化。“到 2016 年,我们将会拥有现存所有治疗领域的试点。”他说。

但是并不能保证临床上的成功。“它可能会像此前信使核糖核酸研究领域遇到的问题一样。”一位独立的生物技术咨询师 James McSwiggen 说,他曾与 Moderna 作过合作。其他基于核糖核酸的药物,如反义疗法、核糖核酸干预以及近来的微型核糖核酸技术等均达到了产业繁荣期,但是在展示其真正的临床效用之前,它们也曾经历过许多艰难困境。

Bancel 对 Moderna 的期望是,让该公司迅速成长壮大,使其他任何对手都不足以与其抗衡。“我们希望的公司是,如果你想从现在开始 5 年之内研制出一种信使核糖核酸类的药物,你一定会拿起电话打给 Moderna。”Bancel 说,对于批评人士的观点,他表示:“我知道一些人不高兴,我了解一些人很妒忌,我明白这一切,但这就是生活。”(冯丽纪)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

俄罗斯科学家抗议政府改革



去年发布的一项法令动摇了俄罗斯科学资助体系。

约 3000 名俄罗斯科学家日前在莫斯科集会,抗议政府对研究体系进行的改革和对在该国并不常用的竞争性资助的强制推行。研究人员的主要诉求是,修正自 2013 年中期对俄罗斯学术体系一直进行的现有改革。

几周前,俄罗斯教育与科学部同科学组织联邦政府机构共同发布了一份改革路线图。在很多研究人员看来,这将改革的过程推向一个非常危险的新阶段。来自俄罗斯科学院列别捷夫物理研究所的 Vladimir Zakharov 告诉集会人员,如果上述路线图得到政府批准,俄罗斯的科学即使没有全部摧毁,也将逐渐废弃。

研究人员对路线图最多的批评在于,它将增加用于竞争性资助的科学预算比例。上世纪 90 年代,大多数研究人员支持一项关于竞争性资助的举措,而俄罗斯科学院官员极力抵制。如今,研究人员表示,为拯救俄罗斯科学开出的药方已经变成致命毒药,因为那些在政府支持的资助项目竞争中无法获胜的研究人员几乎没有其他选择来继续他们的研究。

来自列别捷夫物理研究所的 Evgeny Onishchenko 说,政府发布的计划显示,“三分之二的预算资助将被撤销,改为研究人员和实验室之间竞争这部分经费。”他同时表示,关于竞争性资助的方案将如何运行、申请如何得到审查以及利益冲突将怎样避免并没有太多细节。“在一个实验室的生存依赖于竞争胜负的情形下,所有各种欺诈可想而知。”Onishchenko 说,获胜者将不一定是最好的机构或一流的研究人员。

根据新的安排,四分之三的俄罗斯科学院研究所最终的结局会很糟糕,发不出薪水或缺少购买仪器的资金,而最终将面临被关闭的命运。“我不想参与这场季后赛。”来自俄罗斯科学院核研究所的 Valery Rubakov 说,“我不想以这种方式来自乌法或克拉斯诺亚尔斯克的同行竞争,正如不想看见其中一些同事因为这被扔到大街上一样。”

根据政府发布的计划,资助获得者及其实验室工作人员拿到的薪水将是他们所在地区平均薪水的 4 倍。不过,据 Onishchenko 估计,这种慷慨会导致俄罗斯科学院的工资账单高达 46 亿美元,是 2015 年俄罗斯科学院各研究所全部预算的 3 倍。(宗华)

巨型麦哲伦望远镜开工建设



当在 2024 年完工时,巨型麦哲伦望远镜(上图由艺术家描绘的主镜效果图)的观测灵敏度将比哈勃太空望远镜提高 10 倍。图片来源:GMTO Corporation

三大巨型望远镜中位居第三的巨型麦哲伦望远镜(GMT)日前获得 5 亿美元资助用于开工建设。最终将耗资约 10 亿美元的 GMT 将拥有一个 25 米宽的镜面,这使其比哈勃太空望远镜的观测灵敏度提高 10 倍。资助协议的达成意味着在智利南部拉斯坎帕纳斯搭建天文台主体结构及仪器本身的工作将很快开始。这台计划于 2024 年全面运转的望远镜由澳大利亚、巴西、智利、韩国和美国的 11 个机构提供支持。

“GMT 预示着天文学上一个新时代的开端。”巨型麦哲伦望远镜组织理事会主席、美国芝加哥大学 Wendy Freedman 在一份声明中表示,它将揭示宇宙中首个发出光线的物体,探索暗能量和暗物质的秘密,并且确认银河系邻近地区可能的宜居星球。

目前顶级的光学和红外望远镜拥有约 10 米宽的镜面,但光学技术的进步意味着下一代望远镜将大得多。欧洲南方天文台已开始建设的欧洲极大望远镜(E-ELT)位于智利北部塞鲁阿玛逊斯山,镜面达到 39 米宽。同时,来自中国、印度、日本和美国的科研机构开始在夏威夷莫纳克亚山建造 30 米望远镜(TMT)。不过,由于土著居民的抗议,TMT 的建设最近暂时停止。寻求一个折衷方案的努力仍在继续。

作为三大巨型望远镜中最小的一个,GMT 利用的是一种不同的镜像技术。它的主反射镜由 7 个大型镜面组成,每个宽达 8.4 米,重 17 吨。其他两个望远镜则利用分节镜方法,其反射镜由更多数量的六角反射镜“拼接”而成。其中,E-ELT 有 798 个镜片,TMT 有 492 个,而每个都可以单独变换方向。

这些新一代望远镜将带来关于早期宇宙、围绕其他恒星的类地行星、影响宇宙结构和膨胀的神秘暗物质和暗能量研究的巨大进步。(宗华)

一位外科医生的论文风波 学术不端行为震惊瑞典学术界



Paolo Macchiarini 图片来源:CONSUELO BAUTISTA

调查 3 位在卡罗林斯卡接受手术的患者的记录时,他们发现论文没有提及这些患者遭受的严重并发症,于是便要求卡罗林斯卡学院进行调查。

尤其针对 2011 年 12 月发表在《柳叶刀》期刊的一篇论文,争论趋于白热化。该论文指出,手术 5 个月后,接受者(一位 36 岁的研究生)没有出现并发症,而且出现了早期的组织生长迹象。但 Gerdin 指出,论文中并没有该患者在术后 5 个月相关情况的临床记录,而有效的临床数据则来自 8 月份,即手术 11 周后。11 月,在论文被接受数周但未发表时,该

患者再次住入卡罗林斯卡大学医院,他出现了严重的并发症,并最终不得不植入支架以保证气管的通畅。该人造气管存在严重缺陷,批评者表示,虽然他们进行了投诉,但 Macchiarini 并未通知《柳叶刀》。而且,他也在 3 个月后的综述论文中提及并发症问题。该论文表示,手术 8 个月后,人造气管状态良好。

在针对质控的最初书面回应中,Macchiarini 否认存在不端行为。他招募的卡罗林斯卡学院助理教授 Philipp Jungebluth 也主张所有受质疑的论文都是正确的。但 Jungebluth 和 Macchiarini 均表示在论文被接受后出现的并发症

近日一项调查发现:瑞典卡罗林斯卡学院访问教授、外科医生 Paolo Macchiarini 在描述手术结果的若干论文中存在学术不端行为。

Macchiarini 曾为十几位患者移植组织工程气管,因此在该领域颇有名气。2014 年 8 月,对 Macchiarini 质疑之声出现后,该学院委托外部机构进行了审查。

调查者、乌普萨拉大学退休教授 Bengt-Gerdin 检查了有关患者的 6 篇论文和一篇动物实验论文,发现了“对事实的一系列歪曲,导致读者对相关技术的成功出现错误印象”。他在接受《科学》杂志采访时表示,这已经构成了学术不端行为。在出版的时候,Macchiarini 撰写的论文存在错误或对患者情况的误导性描述,并表示已经获得伦理许可,但实际上根本没有记录。

卡罗林斯卡学院副院长于 5 月 13 日提交的这份报告总结称,Macchiarini“应为数篇文章的错误或不完整数据负责,并存在学术不端行为”。而 Macchiarini 则反对这些断言,但他向媒体表示,不会针对 Gerdin 的瑞典语版的报告再发表言论,直到他收到官方的英文版报告。

开发旨在帮助那些气管受到癌症、外伤或出生缺陷严重损坏的患者的技术曾深深吸引了 Macchiarini 和同事。该研究小组设计了一种高分子聚合物,其利用患者的干细胞建造了一种气管替代物。他们希望干细胞能在支架上生长,并最终发育出一个活气管。

最初,认为 Macchiarini 存在学术不端行为的是 4 位卡罗林斯卡学院及其附属机构卡罗林斯卡大学医院的研究人员,后者进行了数次相关手术。这 4 位批评者在 2013 年秋天开始关注此事,当时他们了解到第一位在卡罗林斯卡接受人造气管移植的患者出现了严重并发症。

研究人员表示,在 2011 年进行了相关手术后,他们并未参与患者的术后护理。该患者在卡罗林斯卡的胡丁格罗园接受治疗。而当

与论文并不相关,因为文章主要是提供一个临床快照。

Jungebluth 表示,尽管存在并发症,但患者至少在最初接受手术后 1 年里状态良好。他表示,上述患者在接受移植后完成了自己的硕士课程,并有了第二个孩子。“所有接受人造气管移植的患者都是复杂的医学病例,他们已经没有其他选择,而且,移植术后的并发症也在意料之中。”Jungebluth 说。

质疑 Macchiarini 论文的 4 位内科医生还断言,他的这些手术并未获得伦理审查委员会的授权,并且也未获得来自患者的知情同意信息。不过,Gerdin 表示,这类行为被归为瑞典卫生保健法的范畴,而非学术不端领域,因此他并未评定何种许可是必须的。但瑞典医药产品管理局日前已将该案例提交给检察院。

卡罗林斯卡学院伦理委员会的一项独立调查也验证了比不利时 UZ Leuven 医院外科医生 Pierre Declaere 提出的对 Macchiarini 学术不端行为的指控,相关调查于 4 月完成。Declaere 开发出一种替代受损气管的不同方法,并一直批评 Macchiarini 的工作,表示 Macchiarini 的论文并未反映人造气管接受者的真实情况。

相关调查报告认为,Declaere 的指控或出于不同意见,或太过模糊,因而无法验证。但 Gerdin 表示,他并不同意报告的观点。他称,来自卡罗林斯卡研究人员的指控已经十分具体,并解决了患者记录和出版论文间存在特殊不同这一问题。

Gerdin 的报告指出,Macchiarini 应承担学术不端行为的首要责任。但他也指出,卡罗林斯卡学院未能预期 Macchiarini 的手术将需要清楚的伦理监督。Macchiarini 和批评者有两周时间评论 Gerdin 的调查结论。届时,卡罗林斯卡学院副院长将决定采取何种行动。最终结论可能会在 6 月提出。(张章)