

一款中国创新药的诞生之路

■新华社记者 董瑞丰

在传统的手术治疗、放射治疗和化疗之外,一种新型的癌症治疗方法——肿瘤免疫疗法近年来在国际上崭露头角。国际制药巨头纷纷投入“重兵”,竞逐这一癌症治疗的新赛道。

一家中国科技企业也跻身这场竞赛。它能突破国产药自主创新能力弱的瓶颈,让科技创新惠及更多中国患者吗?

“冒险”之路:与国际制药巨头并跑

癌细胞非常狡猾,它会释放虚假信息,“蒙蔽”人体免疫系统,以此躲过后者的攻击。一种名为“PD-1”的抗体,不亲自“上阵杀敌”,却能封锁癌细胞的虚假信息,这样一来,人体免疫系统就能自动对抗癌细胞了。

这种新型治疗方法对部分癌症疗效显著。国际制药巨头纷纷上马相关研发项目,位于中国江苏苏州的一家名为“信达生物”的初创企业也加入了这支队伍。2012 年,信达生物启动 PD-1 单抗的产品开发计划,对于初创企业而言,这不是一个“明智”选择。计划最初遭到董事会集体反对;国际巨头才有能力开发最先进的 PD-1 药物,贸然进军很可能“竹篮打水一场空”。

董事长俞德超博士却坚持这一方向。2011 年,在美国留学、工作多年的他归国创业,初心一直未改:一些高端抗癌药在发达

国家已经触手可及,可绝大多数中国患者却买不到、买不起,这样的情况一定要转变。

“做就要做创新药!”俞德超说,中国的生物药已经处于落后局面,我们不可能永远跟着别人跑,虽不能即刻做到领跑,起码应该逐渐跟国外制药企业并跑。

在他的坚持下,计划正式启动。由于其创新特质,很快又获批国家“重大新药创制”科技重大专项,入选国家重点研发计划精准医学研究重点专项。

七年积淀:创下多个“中国第一”

10 年 10 亿美元,是一个生物药从早期研发到商业化平均所需的周期和成本。

“中国现阶段怎么可能做出国际标准的创新药?”在许多人眼里,俞德超的目标“好高骛远”。企业成立之初,他从苏州园区生物纳米园借来一个房间当办公室,站在这头打电话,那头都能听得清清楚楚;定制的仪器设备没送到,就找供应商租借现有的样品;办公室小到甚至放不下一个存放试剂的冰箱,就借临近公司的冰箱腾出来的一小块地方……

自主创新能力如同金子,早晚会发光。信达生物对 PD-1 的持续攻关,得到了国际制药巨头礼来的青睐,后者提出合作,不过前提条件是建一个超过国际标准的生产基地。这意味着 18 至 36 个月的改造时间和几亿元人

民币的追加投入——制药竞争如此激烈,无疑是又一次冒险。

经过深思熟虑,俞德超给出了肯定的答复。他花重金聘请了美国医药行业最大的咨询公司进行产线改造,甚至不惜搁置已经取得临床批件的一个新药项目,错失了国内第一个上市生物仿制药的机会。

俞德超的底气来自他对创新的自信和耐心。2015 年 3 月和 10 月,信达生物和礼来两次签订战略合作协议,获得首付款及里程碑款总金额超 15 亿美元,创造了多个“中国第一”:第一次有中国企业将创新生物药的国际市场授权给世界 500 强制药集团,也是迄今为止中国生物医药领域金额最大的国际合作,第一次让中国的原创新药卖出了国际价。

当年 12 月,信达生物提交 PD-1 单抗的临床试验申请;2017 年 12 月,提交“信达利单抗”(俗称“达伯舒”)的上市申请,成为首个申报上市的国产 PD-1 抗体;2018 年 12 月,该新药正式获得国家药品监督管理局的上市批准。

不忘初心:大幅降低患者经济负担

经典型霍奇金淋巴瘤多发于中青年,尽管传统治疗不断提高治愈率,仍有 15%至 20%为复发或难治的经典型霍奇金淋巴瘤患

者。信达利单抗的上市有望改善这一情况。

新药在临床试验阶段就备受中外肿瘤专家的关注。2019 年初,由中国医学科学院肿瘤医院副院长石远凯团队牵头开展的信达利单抗二期临床研究登上《柳叶刀·血液学》的封面。研究结果显示:该药治疗复发难治霍奇金淋巴瘤的客观缓解率高达 80.4%,副作用小,其疗效和安全性与同类进口药物不相上下。

与同类进口药物相比,中国原创新药的价格仅不到一半。再通过与各方合作探索支付方式的创新,患者年治疗费用约为美国同类患者的 1/6,大幅减轻了经济负担。

这家中国科技企业的原创新药攻关还在继续。今年 6 月 27 日,国家药品监督管理局受理了其与礼来共同开发的在研药物利妥昔单抗注射液生物类似药的上市申请,有望为非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和类风湿性关节炎等患者提供高质量替代药物。

“医药事业是创新事业,更是惠民事业,希望信达生物用好创新杠杆,在提升创新药可及性上实现更大突破。”科技部副部长徐南平对其未来发展提出新期盼。

“我们将不负使命,为患者带来更多优质创新药,让更多老百姓用得起优质创新药。”信达生物首席运营官周勤伟博士说。

壮丽 70 年·奋斗新时代

II 简讯

中科院高通量快检仪器助力达沃斯论坛食品安保

本报讯 近日,中科院大连化学物理研究所研究员李海洋团队和冯亮团队,受大连市公安局委托,携手大连市公安局刑侦支队、大连市检验检测集团,利用毒物现场快检仪、农药现场快检仪、农药残留快检仪等自主研发的设备,助力夏季达沃斯论坛期间的食品安保工作。

据悉,科研人员在大连市公安局刑侦支队多功能移动实验室进行了 300 余次农残与毒物检验测定,未发现不合格样本。李海洋团队设计研发的台式、便携式爆炸物毒品痕量检测仪,高通量气味物质在线分析仪等也在论坛期间亮相。(刘万生 李杨)

中国石油大学(华东)首届国际教育周启动

本报讯 近日,中国石油大学(华东)首届国际教育周启动。本届国际教育周以“创新培养模式,打造国际校园,开拓国际视野,培养一流人才”为主题,设计了全英语国际课程、专题报告、国际交流营等丰富多彩的内容。

一周内,来自 23 所世界知名大学的 30 位专家围绕工程、能源、科学方法、历史、经济等多个学科门类,为本科生开展 29 门全英语课程、44 场专题报告、5 项国际交流营活动,参与学生近 10000 人次。(廖洋 杨安)

上海举行青少年 STEM 教育论坛

本报讯 日前,由上海市科技传播学会主办的 2019 上海市青少年 STEM 教育论坛在上海科学会堂举行。相关专家及中小学校的校长和教师齐聚一堂,交流 STEM 教育的经验与成果,共同探讨 STEM 教育在学校教育中的推进和课程的研发。

上海市科技传播学会近年来在许多学校和地方举行了以 STEM 实践应用为主的上海市“科学小公民”实践展示活动,包括 STEM 实践征文、科学讲座、人工智能课程和项目体验、STEM 擂台赛、专家交流座谈会等,深受学生们的欢迎。(黄辛)

高校科技查新与知识产权学术交流会在青岛召开

本报讯 2019 年高校科技查新与知识产权学术交流会日前在青岛召开。本次会议由教育部主办,高校知识产权信息服务中心联盟和中国海洋大学承办。

科技查新是科技管理和评估的重要环节,是指查新机构根据查新委托人提供的需要查证的科学技术内容的新颖性,经过文献检索与对比分析作出结论。同时,记者从会上获悉,作为国内最早开展知识产权工作和拥有专利代理机构的高校之一,中国海洋大学入选教育部、国家知识产权局遴选的首批高校国家知识产权信息服务中心。(廖洋 呼双双)

“创新二”号完成长江口航段科考

本报讯 近日,“创新二”号完成中科院海洋大科学研究中心 2019 年“健康海洋”联合航次长江口航段科考任务,返回青岛母港。

本航次历时半月,利用温盐深仪、箱式采泥器、船载走航 ADCP、自动气象站和浮游植物滤网等科考设备完成了长江口海域 5 个标准调查断面的调查,采集了 41 个观测站位的多学科的样品和数据。(廖洋 张丽瑛)



7 月 6 日,在青海省刚察县沙柳河里,一条湟鱼在洄游。

盛夏时节,在我国最大的内陆咸水湖青海湖中,湟鱼开始成群结队沿着入湖河流逆流而上,到上游淡水河产卵,形成“半河清水半河鱼”的奇观。

新华社记者 张宏祥摄

2019 年广州地区院士咨询座谈会举行

本报讯(记者朱汉斌)由中国工程院、广州市人民政府主办的 2019 年广州地区院士咨询座谈会近日举行。广州市人民政府与中国工程院合作委员会工作会议也同期召开。

咨询座谈会上,中国科学院院士高松、张景中、曹春晓、吴硕贤,中国工程院院士孙玉、方滨兴、周克崧、王迎军、张偲、吴清平、罗锡文,加拿大工程院院士杜如虚、叶思宇,新加坡国家工程院院士李德铤等 14 位院士围绕“构建粤港澳大湾区国际科技创新中心”主题进行发言,中国工程院副院长、中国工程院院士邓秀新和广州市副市长王东出席活动并讲话。

粤港澳大湾区的战略定位是“具有全球影响力的国际科技创新中心”,广州如何利用好粤港澳大湾区城市群的科技创新资源和科技创新能力聚焦创新驱动、共建国际科技创新中心,是当天咨询座谈会讨论的主题。

邓秀新表示,广州科教资源很丰富,具有人才、产业机构、综合交通等多方面优势,应当也必须发挥出核心引擎的作用。如何助力广州科技创新发展?他建议,要发挥优势,加强院地合作,推进院地合作资源共享。

中国科学院院士、华南理工大学校长

高松表示,希望依托高水平大学,建立起产学研紧密结合的新型研发机构。他认为,依托高水平大学来建立研究院,有定位灵活等明显特点和优势。“应用和转化的研究对于解决产业和行业目前的问题很有帮助,而前沿基础和未来技术研究,可以为大湾区未来的新产业提供源泉和基础。”

对于如何构建粤港澳大湾区国际科技创新中心,中国工程院院士、中国科学院南海海洋研究所所长张偲提出了建议。他希望广州市能够出台相关政策,引进优良资源。“核心技术一定要靠自己研发。在建设经济强市的过程中,需要重视核心技术研究。”

该项目设计选取 G214 共和至玉树高速公路、花石峡至九治高速公路、S308 线玉树至不冻泉高速公路、青藏公路、治多经杂多至囊谦公路 5 条道路作为主要观察研究对象,利用连续定位监测、动态监测、资料分析、走访调查等研究手段,调查不同类型的公路对不同种类野生动物种群的影响方式、范围及程度,以进一步分析路网对该地区野生动物种群的阻隔影响。同时,通过观测野生动物对公路路基、桥梁、隧道和涵洞等通道设施的偏好及利用率,评估该地区现有公路动物通道的合理性和有效性,最终构建三江源地区道路工程对野生动物的阻隔影响评价体系,提出具有针对性的野生动物保护对策及具体实施方案,编制适宜三江源地区公路的野生动物通道设计指南。

陕西省动物研究所研究员吴晓民介绍,在 2018 年 7-8 月,他们先后深入三江源腹

II 学术·会议

三江源道路工程对野生动物阻隔影响项目研讨会

修路不能断了动物生路

本报讯(记者张行勇)7 月 4 日,由青海省公路建设管理局、交通运输部天津水运工程科学研究所、陕西省动物研究所共同组织承办的“三江源地区道路工程对野生动物阻隔影响评价研究”项目研讨会在西宁召开。

三江源是长江、黄河、澜沧江的发源地,地处青藏高原腹地,素有“中华水塔”之称,是中国乃至世界水源安全的重要保障,也是藏羚羊、黑颈鹤、野牦牛、藏野驴、雪豹等青藏高原特有珍稀野生动物的重要栖息地。

近年来,三江源地区交通运输事业不断发展,道路里程逐年增加,等级也不断提高。为进一步保障三江源道路工程建设与生物多样性保护协调发展,统筹公路建设与野生动物保护协调发展,青海省交通厅启动了“三江源地区道路工程对野生动物阻隔影响评价研究”项目,由青海省公路建设管理局、交通运输部天津水运工程科学研究所、陕西省动物研究所等单位共同承担实施。

地,利用太阳能无人机航测技术、远红外照相技术、3S 技术等手段,对共和至玉树高速公路、S308 公路玉树至不冻泉段、青藏公路等进行了多次实地调查,收集了大量现场资料,为项目的实施奠定了坚实的基础。

据悉,此前,三江源地区公路建设规划评估与政策研究、三江源地区公路建设经济社会与生态环境影响后评价研究、三江源地区公路建设设计标准创新和生态环境保护技术体系研究等 3 个课题已经结题。本项目在第一批研究成果的基础上针对动物、冻土等进行了更深层次的研究。

与会专家们一致认为:此项目立项背景意义重大,可为今后三江源地区道路设计、建设提供科学依据,有利于将该地区道路对野生动物的影响降到最低,有利于该地区区野生动物栖息空间的保护和绿色生态廊道的建立。

II 发现·进展

华东师范大学

发现通用型蛋白质胞内递送载体

本报讯(记者黄辛 通讯员戴琪)华东师范大学生命科学学院教授程义云团队研发设计了一种富含苯硼酸的阳离子高分子,在不需要修饰的条件下,对多种蛋白质实现了高效、普适的蛋白质胞内递送,并能维持这些蛋白质的生物活性。该研究成果近日发表于《科学进展》。

研究人员发现的这种方式使得富含硼酸的高分子能够结合不同等电点、尺寸的蛋白质分子,实现普适的蛋白质胞内递送。这种高分子可以将牛血清白蛋白、藻红蛋白、绿色荧光蛋白、红色荧光蛋白、黄色荧光蛋白、细胞色素 c、溶菌酶、胰蛋白酶、β-半乳糖苷酶、皂角素、核酸酶、核糖核蛋白等十余种蛋白质高效递送到细胞质中,且能够很好地维持这些蛋白质的生物活性。

同时,程义云团队还与浙江大学教授平渊合作,评估了这种高分子载体向多种细胞中递送 Cas9 核糖核蛋白的效率,发现其可以实现高效的 CRISPR/Cas9 基因编辑。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw5922>

西安电子科技大学

最优控制节点算法提供癌症新靶标组合

本报讯(记者张行勇)近日,西安电子科技大学计算机科学与技术学院博士生胡宇轩、教授高琳和宾夕法尼亚大学教授 Tan Kai 开发出了最优控制节点算法,该算法可为疾病联合治疗提供新的候选靶标组合。相关成果日前发表于《自然—通讯》。

为防止癌症复发,在手术切除实体肿瘤后,化疗、靶向治疗、免疫治疗以及这些疗法的联合通常被作为后续治疗方案。目前大多数联合治疗的开发侧重于确定现有药物的协同组合,但现有药物仅靶向蛋白质组的很小一部分。大量基因及其组合仍未作为潜在的联合治疗靶标进行探索。

研究人员通过使用基因表达作为网络可控性框架中的约束,开发了最优控制节点(OptCon)算法,这是一个基于网络可控性理论,从基因网络中识别协同调控因子的创新性算法。该算法不需使用药物等先验信息,通过对网络模型上的组合优化问题求解,为疾病联合治疗提供新颖的候选靶标组合。研究人员不仅在计算层面对 OptCon 预测结果进行了评估,还使用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术验证了结果准确性。

相关论文信息: <http://doi.org/10.1038/s41467-019-10215-y>

中国科学技术大学等

证实 II 型糖尿病药物延缓非酒精性脂肪肝

本报讯中国科学技术大学生命科学和医学部临床学院教授翁建平率全国 10 家医院,对伴有非酒精性脂肪肝的 II 型糖尿病患者,使用利拉鲁肽、西格列汀、甘精胰岛素联合二甲双胍治疗,并针对不同药物对患者体重及肝内脂肪含量的疗效进行了比较研究,相关成果近日发表于《肝脏病学》。

非酒精性脂肪性肝病是目前最常见的慢性肝脏疾病,影响了全球约 17%-46%的成年患者。同样作为代谢性疾病,II 型糖尿病与非酒精性脂肪肝具有共同的发病土壤——胰岛素抵抗。尽管目前尚无明确获批的针对非酒精性脂肪肝患者的治疗药物,但已有研究证实,部分糖尿病药物在降低血糖的同时可能延缓非酒精性脂肪肝发展。

该研究联合了全国 10 家医院的内分泌科、放射科,采用目前最先进的 MRI IDEAL IQ 序列来测定磁共振质子密度脂肪含量(MRI-PDFF),以确定肝脏脂肪含量。对于使用二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 II 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者,研究发现,进一步联合利拉鲁肽、西格列汀或甘精胰岛素治疗 26 周后,伴随着血糖控制的改善,采用利拉鲁肽、西格列汀治疗的患者肝内脂肪含量显著下降(下降幅度分别为 4%和 3.8%),并且其皮下脂肪含量和内脏脂肪含量控制也得到不同程度的改善。

该研究为 II 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的药物治疗选择增添了循证医学证据。(柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1002/hep.30320>

中南大学

将近视激光手术切下的角膜基质变废为宝

本报讯(记者肖洁)近日,中南大学爱尔眼科学院教授唐仕波和陈建苏带领研究团队,在《生物材料学报》在线发表了一项新的研究成果:他们利用诱导多能干细胞(iPS 细胞)条件培养基和飞秒角膜透镜,联合构建出了高活性视网膜色素上皮细胞(RPE)。

这项研究表明,利用 iPS 细胞条件培养基中的血小板衍生生长因子 AA、胰岛素样生长因子结合蛋白 2 等因子,可以获得大量增殖能力强、活性高及功能良好的 RPE 细胞,从而改进组织工程 RPE 细胞片。另外,研究团队将全飞秒激光近视手术中切下取出的角膜基质透镜“变废为宝”,提高了其再利用价值,引起了眼科学界高度关注。

该团队发现,当 RPE 细胞接种在角膜基质透镜上并应用 iPS 条件培养基培养时,可以使 RPE 细胞片具有更多的干细胞特性、完善的纤毛组装以及成熟功能。

视网膜变性疾病是尚无有效治疗手段的凶险致盲性眼病,且其致盲率远高于其他眼病,是公认的“视力杀手”。该项研究不但有利于视网膜色素上皮细胞生理特性、药物筛选等研究,也有利于构建组织工程视网膜层及其移植,为下一步应用组织工程 RPE 细胞片治疗老年黄斑变性、视网膜色素变性等疾病带来新希望。

相关论文信息: <http://doi.org/10.1016/j.jactbio.2019.05.017>