

鲁白:寻觅原创生物药 “从0到1”的中国引擎



中新社供图



鲁白:清华大学终身教授,神经科学领域专家,在脑认知及脑疾病领域做出重要贡献,获多个国际奖项;目前聚焦脑疾病机制、临床转化和药物研发等方面的研究,多次为生物医药产业的发展建言。

1 什么才是一流的原创研究

当前,国际形势发生了很多变化。尤其是新冠肺炎疫情发生后,在可预见的未来里,各国将显著提升对生物安全的重视。这将为生物医药产业发展带来巨大动能,也带来各高科技领域对于人才的激烈竞争。

我国科技发展存在不少短板,很多产业技术的瓶颈在于原始创新薄弱。基础研究是推动原始创新、构筑科技和产业“高楼”的基石。我国已经到了必须大力加强基础研究的关键时期。想实现这一点,科学必须先于技术,越来越多的中国企业也要准备好进入“技术无人区”。

那么,什么是世界一流的原创研究呢?我经常为学生们讲这些例子:

- 经典学科领域的重大突破
如:癌症免疫治疗,胆固醇用作免疫佐剂。
- 可以被广泛使用的新型研究方法和新技术
如:单细胞测序,光遗传学技术,

基因编辑技术。

- 极具现实意义的应用
如:新冠病毒受体的发现,阿尔兹海默症新基因的发现。

- 全新的概念
如:神经营养因子促进学习记忆,蛋白质相变。

- 打破传统的理论体系
如:肠道菌影响脑功能。

- 崭新领域的开创
如:cGAS-STING 信号通路,开辟天然免疫新领域。

上述这些工作都是优秀科学家所追求的原创,是从“0”到“1”的科学研究。想要产出类似的原创成果,首先要具备与之匹配的文化环境。

现在学术界过多地将眼睛盯在论文数量、影响因子、引用次数上,很多人哪里“资源”就往哪里跑。真正的科技强国,不仅要有改变世界的科学发现,还要集聚一大批科学大师,营造有利于科学发现的文化氛围。这样,

科学家们才能在好奇心的驱动下去做研究,而不是为了功利去工作。有了这3个要素,才能吸引世界一流的科学家和优秀的青年才俊。

有人会问,如果不看论文,不看影响因子,什么才是好的科学工作,什么才是好的原始创新呢?其实,一项科学工作好不好,主要应该由科学家群体来评价,尤其是国际同行来评价。

也有些人可能会认为,在《细胞》《自然》《科学》(CNS)等期刊上发表论文就是工作成绩最好的体现。对这一观点,我的好朋友、美国精神卫生研究所(NIMH)前所长汤姆·因索尔有不同的看法。在他的研究所,不会用CNS文章作为门槛来对科学家进行招聘、评价和晋升。

他表示,第一,拨款给NIMH的美国国会并不关心它每年发表多少CNS论文;第二,大多数美国人不知道什么是SCI(科学引文索引);第三,NIMH近30年来最出色的5篇论文,

多数不是在CNS上发表的。汤姆最关心的是,该研究在学术上是不是开创性的,是不是改变人们认知的,或者解决了多少影响全人类精神健康的大问题。

原始创新,在学术界重要,在高科技产业同样重要。

做科研和做产业都有两种方式。一种是“马拉松赛跑”,这是中国大多数企业在做的——一群公司在同一个拥挤的赛道上拼命竞争,做细微改进,挖人才、打价格战。一种是“导游”,这是原创型企业在做的一——就好像导游拿了一面小旗子,他往哪里走,大家就会跟着他往哪里走,因掌握了颠覆性技术,有自主知识产权保护的产品,在市场上就会具有很高的占有率。

要成为一个具有很高原创水平的科技强国,要从教育抓起。因此,我们的教育制度需要一场根本性的体制改革,才能出现中国的“爱因斯坦”和中国的“爱迪生”。

2 做原创新药

我国有哪些优势、不足

有人认为,中国生物医药产业的发展可以分为3个阶段:

1.0版本是做仿制药,它保证了中国老百姓最基本的医疗需求。

自2015年我国在药品领域实行一系列重大改革举措以来,中国生物医药产业迅速进入所谓2.0版本,即快速跟跑。加上2018年港股生物医药公司上市制度的改革和中国科创板的建立,生物医药产业又取得了新一轮的迅猛发展。

2021年,我国生物医药产业会再次经历转折点,加速步入3.0版本。在这一阶段,基于研发、拥有全球知识产权的新药(First-in-Class)的研发企业,将成为我国生物医药产业的领航者。

目前,世界发达国家的生物高科技产业发展,都具备一些基本要素。比如,由大学、研究所、企业共同参与最前沿的生物医学研究,拥有大量具有世界先进水平的科研产出和最高富创新力的基础-转化-应用全链条人才团队。同时,生物高科技产业的发展,离不开政府资金的投入和相关政策的支持。

此外,全球一流的生物高科技产业还需要有专门供基础研究使用的国家级实验室,良好的知识产权保护 and 法治环境,以及纵贯研发、临床试验、生产、销售、服务、医疗保险等环节的完整产业链,和大量专业且富有经验的风险投资人员,乃至一大批既有企业家精神又有相当高能力的创业者。

最后,监管部门的专业性和效率也非常重要。

对照这些要素来看,我国目前拥有的优势条件包括:

- 生命科学领域的崛起,包括科研水平的提高,国际领先科研成果的产出;

- 丰富的科学人力资源,包括跨国公司海归人才和大量本土培养的优秀青年人才;

- 政府的大力支持,包括高科技创业园、孵化器、产业政策等;

- 创业环境的改善,包括趋于完善的产业链、方兴未艾的风险投资等。

这说明国内做新药的大条件已逐渐成熟。

然而,我们的不足也很明显,主要表现为3个方面:

- 新药研发很少见,有壁垒的创新技术还非常匮乏;

- 有专业科学知识和长远眼光的投资人不多,早期资本相对匮乏,对项目的早期投入则更为缺乏,对创新商业模式的探索也不够;

- 平衡且优势互补的创业团队尤其短缺。

在我看来,一家优秀的初创企业,既要有在某个领域长期耕耘,能不断产出世界一流成果的科学家,又要有执行力强、能够将科研成果迅速转化成产品的高端研发人才,还要有具有商业头脑和战略眼光,能决策善管理的企业家。三者紧密配合、协同作战,才能克服各种困难,推动企业不断前进。

由于上述3个方面的不足,尽管目前我国已经有不少生物医药公司实现了上市和得到商业回报,却很少有企业研发出新药,并在市场上取得盈利。

更重要的是,据我所知,迄今为止,还没有中国企业做成“First-in-Class”新药。

所谓“First-in-Class”新药,不是简单的全新化合物,而是具有全新靶点和作用机制的新药。一般要求是,新药要在疗效或安全性方面胜于现有治疗方法,或者是能够治疗一种目前尚无药物可用的疾病,且企业要拥有全球的自主知识产权。

如何克服以上不足,在新形势下使中国生物医药产业“更上一层楼”?我们先来分析一下我国生物高科技公司创业的普遍模式。

尽管我国生物科技创业正进行得如火如荼,但大多数企业采用的仍是VIC模式,即VC(风险投资)+IP(知识产权)+CRO(研发外包公司)。这种模式具有小而精、不需要大量固定资产(实验室、厂房等),以及启动/转向快等优势。这其中的关键是知识产权,所需资金可以从资本市场取得,研发工作可以全部或部分外包给CRO公司做。

而这类企业又可以根据创始人情况分为两类。

一类是“VC+跨国公司高管”模式。具有研发经验的企业高管从跨国公司跳槽创业,由于过去的研发成果全部属于原公司,这类公司往往缺乏原创IP,需要从别家公司(多数是国外高科技公司)买知识产权、买研发项目。

其存在的共性问题:引进的项目往往有这样那样的缺陷,对初创企业来说耗资巨大,造成创始人股权稀释严重,创始人团队缺乏对项目、产品的深入认识等。该类公司需要避免单一产品线的风险,通过快速建立自主研发能力,尽快构建自己的产品线,争取开发出具有自主知识产权的产品,并有朝一日做出原创新药。

另一类是“VC+教授IP”模式。现在越来越多的专家和学者有着不错的研究,其知识产权加上资本,也可以做成不错的企业。该类公司需要有强有力的、具有管理经验和商务运作能力的企业家做CEO(首席执行官),以迅速加强项目研发能力、商务拓展能力,并将产品推向临床和市场。

但这类公司也有一些共性问题。比如,尽管国家政策鼓励学者创业,但国内大多数科研院校的知识产权转让机制不畅通,尤其是将IP转让

到科学家自己创立的公司,困难重重。同时,科学家们自研的项目往往太早期,处于科研基金和VC两不管的阶段,不易获得经费支持。另外,学术界的学者们往往对自己研发成果的价值看得太重,对药物研发的投入和困难则认识不足,造成转让或合作的成功率极低。

有人开玩笑说,科学家往往把科研成果当成自己的“儿子”,死活要抓住不放。而企业家、投资人则把科研成果看成是“猪”,养猪的目的是要卖个好价钱。这样的结果就是,学者、科学家往往不能全职创业,也不太容易组建一个优秀的企业团队。

无论采用哪种模式,生物医药企业的成功发展都要具备以下几个基本要素:

优秀的产品 这里我要再次强调IP,也就是自主知识产权的重要性。好的原创新药,很多都拥有全球唯一的IP。

首先,原创新药要基于原创的科学研究发现的全新靶点和生物学机制,才能在疗效或安全性方面超越现有疗法。其次,原创新药要在化学结构、成药性、剂型、给药方式、临床试验设计等方面有很高的创新性,在独特性、差异性和技术壁垒上体现竞争优势。最后,原创新药研发企业不能只有一个产品,而是要有一整套项目,它们处于不同的发展阶段,具有关联性和互补性的产品线,产品要明显优于竞争对手。当然,原创药物还要具有巨大的市场和很好的商业前景。

战斗力很强且充满创业激情的团队 创业是一个漫长而艰难的事业,创业团队需有极高的创业热情才能坚持下去;团队成员要对研发项目有着深刻认识和技术专长,在能力、专业知识和个性等多方面形成互补,并且互相之间高度信任。

资本和资源 原创新药成功率低,又需要大量的投入,不借助社会资本是不可能成功的。因此,企业的

融资和资本运作能力至关重要。除了资金外,好的投资人还会给企业带来很多别的资源,包括人才引进、商业计划制定、战略合作伙伴搜寻、技术和市场渠道等。

除此之外,原创新药企业还要争取政府的支持与服务、跨国企业合作、临床研究数据等资源。我国的临床资源是一个很大的优势——我们各种疾病的患者数量庞大,而且大多集中在大型医院中。充分利用好临床资源,是原创新药企业成功的关键因素之一。目前,国家正在支持一些大型临床队列的建立和研究,这对原创新药的临床验证极为重要。

为推动生物高科技产业的发展,我国各地纷纷建立了各种各样的生物高科技开发园区或孵化器,其中有政府支持的,也有商业化运作的。针对创业者的需求,这些孵化器提供了各类创业配套服务,如办公、人事、法律、财务等,也会对接一些社会资本。除此之外,地方政府往往还会有一系列配套政策,如研发资金支持(早期非股权资金、研发补贴、无息或低息贷款)、空间支持(房租补贴)、人才支持(税收返还、人才公寓、购房补贴)等。

在一些做得更好的地方,当地政府还会做一系列配套建设,以解除创业者生活方面的后顾之忧,如学校、医院、住房,以及餐饮、娱乐、健身等设施。园区则会建一些常用技术的公共平台,或依托附近的大学,给初创公司提供技术支持。对创业者来说,创业导师(EIR),领导力培训,合作企业和市场的对接,也都是非常重要的。

然而,要真正使中国的生物高科技产业进入3.0阶段,现有的园区/孵化器模式仍存在着一一些缺陷。

其中一个最大的问题是,现有支持模式都是基于企业在几年内便给地方政府缴纳税收的期待。而原创新药的研发周期长、风险高,如何解决从“0”到“1”的原创科研成果转化是一个必须要面对的难题。从上述

两种VIC创业模式来看,第一种(VIC+跨国药企高管)模式靠项目引进,难做出具有自主知识产权的原创新药。第二种(VIC+教授IP)模式有做出原创新药的潜力,但面临着资金、转化/研发能力和管理团队三方面的挑战。

为加速原创科研成果的转化,在新形势下更好地发展原创新药研发,北京市所做的尝试或许能为我们提供思路。近年来,北京市尝试支持“一站式”专业创新孵化加速器,这是一类由资深新药研发团队驱动并执行完成的开放性原创新药研发平台。与一般意义上的孵化器不同,制药专业孵化器由具有丰富制药经验和投资管理经验的高端专业科学家与管理专家共同组成。

“一站式”孵化器的模式是,引进来自顶尖科研机构教授们的早期原创新药项目,由孵化器内的药物研发专家完成部分或全部临床前研发,包括靶点选择及论证、化合物的优化、体内药效的验证、药代、毒理和安全性系数的评估等,直至候选药物确定。项目完成后,孵化器与院校和院校专家共享成果,以权益合伙人的方式落实原创新药转化,包括联合开发项目,一起创立孵化器衍生公司,或转让知识产权给有临床开发能力的大型药企等。

从目前的实践来看,专业孵化器模较好地融合了持续基础研究能力和系统性的新药发现经验,可能提高原创药物发现的成功率,促进中国科学家原创性科研成果和全球原创新药标准相结合,成为从“0”到“1”新药发现的引擎,源源不断地开发出全球领先的原创临床候选化合物,并快速推向临床和生产,造福中国老百姓,造福全人类。

我们期待,今后这一模式能够得到推广和深化,也能有更多更好的模式推进我国的原创新药开发,进而促进我国生物医药产业的全面起飞。

(宋宇铮对文章有贡献)