

# 写得了论文,也做得了新药

## ——北生所探索科技成果转化之路

□ 本报记者 操秀英

十年前,北京生命科学研究所(以下简称“北生所”)承载着探索中国科技体制改革的使命,应运而生。

十年间,当初连建筑都仿照新加坡分子与细胞生物学研究所的北生所,已经成为国际生命科学领域响当当的研究机构,成绩有目共睹,推动中国生命科学研究整体上一个台阶。

北生所成立五年后,由10位全球顶尖科学家组成的国际科学指导委员会对该所进行了实地评估,得出的结论是:世界上没有任何其他研究所能在如此短的时间里,在国际科研领域占据如此重要的席位。

这足以证明决策者当初关于北生所的决策和定位是正确的。但北生所有更高的追求。“我们希望能在探索原创性科技成果转化这方面,同样走出一条行之有效的路子。”北生所副所长黄嵩说。

### 百济神州试水新药创制

但越来越多的经历让王晓东不满足于高质量的论文。“因为我的研究与癌症有关,回国后经常有人问:你有没有更好的治疗方法?”王晓东说,“特别是近些年,亲朋好友中得癌症的越来越多,而多数癌症到了晚期基本上无药可治,患者只能等死。”他沉默片刻后说,“这些事让我深受刺激。理论和概念是治不了病的,研发抗癌新药是我义不容辞的责任。”

2010年底,王晓东做出一个大胆决定:他和具有十多年制药公司创立和管理经验的美国企业家欧雷强联手,创办了百济神州,志在研发全球领先的抗癌新药,让中国人民用上世界水平的抗癌药,让世界人民用上中国人研发的抗癌药。

深厚的科学背景、强大的研发能力和科学的研发策略,使百济神州的新药研发很快“开花结果”。他们研发的两个新型靶向药物 BGB-283、BGB-290,引起了德国老牌制药企业默克的极大兴趣。2013年11月,经过严格的考察、检测、评估,默克旗下的生物制药公司默克雪兰诺与百济神州签署合作协议,出资5亿美元购买了这两个药物的海外市场开发权,创造了我国新药研发历史上的一个里程碑。

更让王晓东高兴的,截止到目前为止,除了与默克雪兰诺合作的一个小分子靶向药外,百济神州自主研发的肿瘤免疫关键药物 PD-1 单抗和针对血液系统肿瘤开发的另一个靶向药物 BTK 抑制剂 BGB-3111 也先后进入临床研究阶段,目前四个临床在研药物均在澳大利亚完成了一期临床。四个临床在研药物的初步临床数据在去年和今年已经分别在国际核心的医学会议上被遴选进行口头报告或海报展示,在有效性和安全性方面均展现了领先性。



百济神州(北京)生物科技有限公司

今年2月初,百济神州正式登陆纳斯达克,成为2016年美国IPO第一单,也是实质意义上我国第一家在纳斯达克上市的创新型生物科技企业。

目前,百济神州临床前研发管线中还有10余个在研品种,围绕肿瘤免疫组合物进行开发。目前处于临床阶段的 BTK 抑制剂、PARP 抑制剂、RAF 二聚体抑制剂、PD-1 单抗均有潜力成为联合用药的重要组成部分,解决目前尚未得到满足的医疗需求。百济神州是拥有临床阶段 PD-1 和 BTK 抑制剂全部权利的两个公司之一;对 PD-1 和 PARP 抑制剂进行内部组合的少数几家公司之一;同时根据内部未公布数据,PD-1 抗体也可与 RAF 二聚体抑制剂进行联合。尚有更多得到科学证据支持的联合用药方案正在探索中。这使得百济神州具有全球竞争力,更有希望开发出药效优异、便于使用的首个组合或最佳组合药物,并有望更快通过审批,造福肿瘤患者。

### 更大范围的尝试

有了百济神州的尝试,王晓东开始思考怎样将北生所的成果与应用相结合。

“中国人做全球创新药研发,我打不恰当的比

喻,就像看过猪跑,没吃过猪肉。这条路我们必须走,不走过一回,肯定不知个中滋味。当然,过程中会遇到很多磕磕绊绊。”王晓东说。

“走过一回”的王晓东熟悉了从成果到新药的流程,也对科技成果转化有了更深刻的理解。此时,对于北生所的成果转化之路,他开始谋求更大发展。与此同时,经过十年积累,北生所目前已有多个国际国内领先、市场前景较好的创新项目进入开发阶段。

李文辉团队继续发现乙肝及丁肝病病毒受体后,正在分层次、滚动式推进乙肝肝炎及丁型肝炎病毒抗体药物、受体阻断药物及其他新型药物的研发,力争在最短时间内实现将基础研究成果向临床应用转化,其中抗乙肝及丁肝病病毒的单克隆抗体有望在2017年进入临床试验申报阶段。

2014年10月,在北京市科委的支持下,北京首都科技发展有限公司投入5000万元支持该项目的研发。北生所已就该项目成立项目公司华辉康健(北京)生物科技有限公司。

“每一个研究乙肝的人都希望能够攻克这个难题。我们现在走两条路,一是认识乙肝病毒本身,侧重于基础,二是推动改善未来治疗手段,侧重于应

用。”“所里很早就提出,做好基础研究,促进应用研究。”李文辉说。

黄牛实验室开发和应用基于物理学原理的计算机辅助药物分子设计技术,研发了针对多种新药靶点的首创性先导化合物。目前,以他的专利技术为主导,完成新药开发中后期工作的公司已于2014年成立,有望在肥胖症及相关代谢综合征的临床应用方面取得突破性进展。研发的另外一类治疗肠易激综合征的新药目前在所内进行深入的临床前研究。

如果这两类药物(治疗代谢类疾病或肠道疾病)中的任何一个能够最终上市,都将实现计算化学主导的新药研发领域零的突破。

“就像晓东说的,一个科研人员,如果研究成果能够治病救人,其他方面也就别无所求了。”黄牛很谨慎,“但首创性新药研发的成功率毕竟只有1%,我们只能说尽最大努力。”

“前期的很多沟通包括融资都由晓东带着做的。我们现在正在物色合适的人选来运营公司,前期主要是研发团队在做,以后则需要一个商业团队来运营,我希望我作为一个公司创始人能慢慢退出,继续把重

心放到自己喜欢的科研上来。”黄牛说。

### 无论什么时候都让科学家专注于创新

“在基础研究领域,中国将来要在新药创新上有所作为,基础研究和临床研究都要有。”在王晓东看来,基础研究始终是新药研发的源泉。他在一次演讲中反复强调,一些很好的药以前没有人去做,因为人们对科学知之甚少。“我今天报告里反复提到基础研究跟临床研究转化的衔接,我们存在巨大的鸿沟,而且这个衔接要反复的来,不是 one-way street(单向)。”

在北生所,有了这样原创性的基础研究发现以后,同时建立了转化研究的能力,即让原创性的基础性发现,转化到药物研发过程中。这个门槛可以大大降低。“这样的话,使我们这些只懂基础研究的科学家,在发现基础研究机理方面以后,在研究所通过这一转化途径,达到社会可以接受的地步。”王晓东说。

为了践行这些理念,北生所设置了科研辅助中心,建立高技术、高水平的技术服务平台,包括有三十万化合物的数据库、人源化抗体库,有专门做化学的人,还有计算机辅助设计,能根据结构生物学,增强小分子设计能力,从美国聘请专业知识产权律师等等,为各实验室提供科技成果转化服务,使科学家能够专注于科研创新,不受具体事务干扰。

黄嵩介绍说,纵观北生所的发展历程,大致可分为两个阶段。第一阶段是2004年至2009年的快速成长期。在这个阶段,北生所的快速成长得益于国家的大力支持,短短数年间,北生所凝聚了一支高素质的人才队伍,并产生了一大批高水平的原创科研成果。

第二阶段是2009年至今,在这一阶段,北生所逐步凝练出数个有北生所特色并引领世界的学术方向,行政管理和科研支持机制日趋成熟,并在基础科研成果转化方面探索出了新路子,很多理论和实践都在国内科研同行中处于领先的地位,形成了一整套与国际接轨又符合中国国情的科研机构管理模式。

习近平总书记在全国科技创新大会、两院院士大会、中国科协第九次全国代表大会上强调,科技创新绝不仅仅是实验室里的研究,而是必须将科技创新成果转化为推动经济社会发展的现实动力。

重任在肩,唯有继续前行。紧抓基础研究的根本,打造通用技术平台,提供成果转化的一系列配套服务,十年后的北生所选择了成果转化这个命题,并像当年拓荒中国科技体制改革一样,一步一个脚印,踏实前进。

# 在这里,自由和自主从来不是奢侈品

## ——北生所成为院所自治样本

□ 本报记者 操秀英

十年,北京生命科学研究所(以下简称“北生所”)交出了一份傲人的成绩单。截止到2016年8月,北生所在《自然》《科学》《细胞》三大国际顶尖科学刊物上发表论文34篇,在国内外同类领域研究机构处于领先地位。

据显示,由中国科学技术发展战略研究院撰写的《调研报告》(总第1600期)提供资料显示,截至2012年5月,北生所累计发表论文204篇,其中CNS等国际一流杂志发表论文25篇,位列国内同类机构第一。2014年底,Nature杂志推出了有关中国的一期特别增刊,列出了包括所有综合类大学在内的2013年在Nature和Science杂志发表文章排名前10位的研究机构,其中北生所赫然位列其中。

在所长王晓东看来,北生所能有今天的成绩,与它所拥有的极大的自主性密不可分;在北生所的PI(学科带头人)们看来,这里给他们最好的条件就是自由宽松的环境。

就像每个人都渴望自由一样,科研人员最渴望的,可能莫过于科研自主权了。当习近平总书记在全国科技创新大会上强调“要让领军科技专家有职有权”时,台下掌声四起。

北生所正是让“领军科技专家有职有权”的典范。

### 带着“自主”的基因诞生

承载着探索中国科技体制改革的使命,北生所带着“自主”的基因诞生。2000年左右,新加坡分子与细胞生物学研究所(IMCB)工作的彭金荣等6名中国留学生,有感于IMCB为新加坡的生物技术和医药行业带来的原动力和活力,联名给中央写了一封信,建议中国成立自己的IMCB。

2001年5月,国务院正式批准组建“北京生命科学研究所”,由北京市科委承建,其动机是既想搭上生命科学研究的时代快车,又想借体制外搞制度创新的实验,培养一批优秀科研人才。

随后,在中组部、科技部和北京市科委等单位的牵头下,组建了一个招聘委员会,开始全球发广告,招聘管理人员和研究人员。当时在美国德州西南医学中心任教的王晓东和就职于耶鲁大学的邓兴旺成为联合所长。

与此同时,北生所最终被确认为由科技部会同中编办、发改委、教育部、卫生部、中国科学院、中国医学科学院、国家自然科学基金委七部门和北京市政府共同组建的理事会主管,采取理事会下所长负责制,王晓东当法人,北生所的行政、财务自主。科技部和北

京市分别以863项目经费和年度行政专项经费的方式给予支持。

“虽然北生所最初是想借鉴新加坡分子与细胞生物学研究所的管理机制和方法,但因为两位联合所长有在美国学习工作的经历,所以我们的管理一直参照美国最先进的科研组织形式,给予科学家充分的自主权。”北生所副所长黄嵩告诉科技日报记者,“当前,这一切的前提是,北京市及科技部充分信任北生所,从来没有在人事或其他事情上干预我们的决定”。

在王晓东看来,科学是个创造性的工作,不像蹬三轮似的,从这个地方蹬到那个地方就成了。这种脑力劳动,外人很难评判他到底努力了没有,并不是说“我天天只睡三四个小时,其余时间都在努力工作”就可以了。

“对于科研工作,你没办法像考核其他工种那样去考核。你当老师当医生当农民当工人,即使不是说今天干了明天就有收获,但也会经常性地有收获,否则这个事情谁干?但是科研这个事情,可能经常没收获,失败了也没办法去追究——你也不知道他没努力,还是客观的原因。所以在这种模糊不清的探索性的事情上,你没有办法不给他自由。”王晓东说。

### 所长与PI拥有完全自主权

行政管理者的绝对放手,让王晓东有足够空间实现他在科研上的想法。他想要实现的那个理想,叫 Empower Young People(为年轻人赋能)。从介入北生所开始,他就在思考一个问题:怎样才能在中国做出影响世界的科学?

想来想去,就想到了那句话:Empower Young People——这是他管理北生所十年矢志不渝的宗旨。

做科学有一个悖论:最有创造力的是青年人,但他们的资源总是不够——科学资源总是向有成就的人倾斜。等青年人终于走出来了,又过了最好的时期。

鉴于此,王晓东有一个强烈的愿望:“北生所要给青年人创造条件,提供自由,鼓励他们去做科学探索”。什么是自由?“让权力制度化,让才能不惧怕,便是自由的根本。只有从体制上保障年轻人的心灵自由,他们才会心无旁骛地去做科学探索”。

为此,北生所一边通过全球公开招聘,选拔实验室主任,招聘过程一律按照国际惯例进行,条件、答辩、投票全公开;一边由王晓东倾力打造几个机制。在科研管理和运行上赋予科研人员最大的自主权,全力支持科研人员遵循科学规律开展工作,着力营造“类海外”的科研环境。科研管理方面,由北生所的决

策机构——理事会聘任国内外著名科学家组成科学指导委员会,为北生所发展提供学术咨询,但不参与科研工作预设计划,不提成果数量、经济社会发展贡献等考核指标,不用行政方式干涉学术方向。

科研运行方面,所长在理事会领导下负责全面工作,但不插手实验室具体事务,将管理权下放给实验室主任。实验室主任可自主决定实验室研究方向、经费使用和人员聘用,并根据自己的特长与兴趣自由选择研究课题,使科研人员能够有动力、有积极性去进行开创性科学探索。

实验室主任拥有绝对的研究自主权,所长无权干涉。既不搞国内盛行的跟风拍脑袋的科研计划,也不预设具体的考核指标。无论刚来的年轻人,还是资深的研究员,每个人的实验室面积大小都是一样的。每个实验室在最初的五年评估期内,均可获得每年200万元的稳定经费支持,通过5年的国际学术小同行匿名评估后,经费增加为每年300万元。“如果不是在北生所,我可能很难做跨度这么大的研究方向的转变。”邵峰专心研究细菌如何感染和破坏宿主防御问题,先后在《自然》《科学》《细胞》上发表论文9篇,开辟了一个新的程序性细胞坏死的研究领域,现已当选为我国最年轻的中科院院士。他坦言,如果没有北生所的科研环境,他是无法取得今天的成绩的。

与此同时,王晓东还采用公开透明的财务制度,所长去行政化,“我在所里什么权力也没有,除了到海外招聘人才,每周召集学术讨论,没我什么事,招聘我也仅仅只有一票,没有决定权”,王晓东经常为自己的“弱势”得意。不要让年轻人整天揣摩领导的脸色,要让年轻人拥有“免于恐惧的自由”,专心于科研——这是他的追求。

### “贼越防越多,好人越防越少”

通常意义上,自由意味着更大空间,但也带来相应的管理难题。然而在北生所,管理不是通过条条框框来完成,而是给予绝对信任,无为而治。“其实没有一个理想的科研人员会偷懒,如果大家都渴望做出一流成果,得到国际同行的认可和尊重,目标在那里,不用有人逼也会拼命干。关键在于建立良好的创新文化氛围和正确的价值导向”黄嵩认为。

在北生所,没有项目申请,没有各时间节点评估,没有论文要求,那么怎样来衡量每个人的工作?北生所看重能力,“唯学术是瞻”,不数论文,只看工作的影响力。所引进人才实行五年合同制,每五年做一次评估,评估邀请国际同行匿名书面完成。

评估标准可以用三个问题来概括:第一,依据过去5年的工作,该实验室主任在你们研究所、大学能不能得到提升?第二,这个科学家过去5年的工

作,有没有对你们所在领域的发展产生积极影响?第三,根据这位科学家过去的工作和未来5年的工作计划,他能否成为该领域中的领军人才?

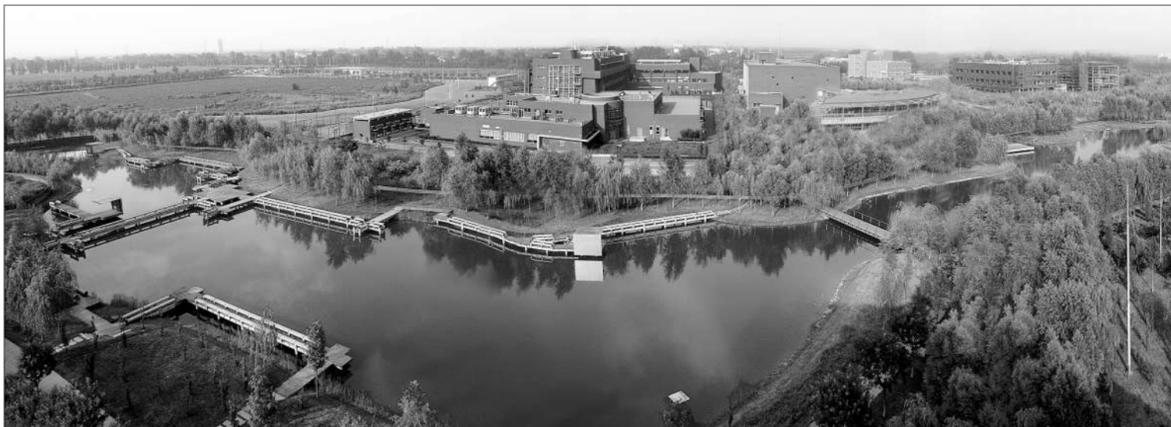
对实验室的第一次评估,前两个问题必须通过。第二次评估,三个都要通过。通不过评估的,就得离开。“第一次评估的标准是‘领域内知名’,第二次的标准是‘领域内领先’。我们招聘的实验室主任一般是博士后或博士,到这边是从建立自己的实验室开始,独立搞科研,所以这个要求还是蛮高的。”王晓东说。

十年来有4人因为没有通过评估走人,对这种情况,王晓东不讲情面,“科学就是行就行,不行就不行。一旦你给一个人开了口子,整个系统就坍塌了。”他说。

对于科研经费的规范使用,王晓东认为,贼越防越多,好人越防越少。“北生所实行的不是防贼,而是建立一种荣誉性质的体系。就是我们认为你是一个有荣誉感的人,不会做出格的事,除非你证明你没有荣誉感。如果你是一个没有荣誉感的人,我们也防不住你。那一旦发现,请你走人。”

无疑,北生所不但已经建立起一个独特的荣誉体系,还形成了一套追求卓越、追求一流的价值体系。“北生所是一个大道无形的地方,就是要做原创的科学。大家理念一致,我只是在寻求共识。如果大家是整体意志,即便我作为所长,也完全不需要用力去推动,大家自然而然会做事。”王晓东说,“当初回国就是看中了北生所的氛围好,回来后果然没有失望。其实这样的环境下不用怎么管理,大家都不会去想很复杂的事情,都在埋头做科研,都想着怎么做的更好。现在连我们的研究生好像都形成了类似的气质。”这是每个北生所PI的心声。

“北生所能形成这样的文化,能形成自由的氛围,还得益于北京市和科技部等各级主管部门对我们信任,给我们空间。”在最近一次科技部部长万钢等人调研北生所的座谈会上,王晓东由衷感叹。



北京生命科学研究所鸟瞰图