



视觉中国供图

年产量和出口量增幅明显 新技术助生物发酵产业继续“发酵”

◎本报记者 王延斌 通讯员 井水

不久前,在山东举行的“生物发酵产业免疫力经济”高峰论坛上,山东省科学院生物研究所研究员、山东省生物发酵产业协会会长史建国曾给科技日报记者列了一个优秀生物发酵企业的名单,华熙生物、福瑞达生物等企业榜上有名。

记者1月23日采访业内人士了解到,作为全球玻尿酸企业的“龙头”,华熙生物通过微生物发酵法生产透明质酸,实现了大规模发酵生产,并打通了上游原料产品到下游终端产品的全产业链。正因如此,华熙生物连同其他35家

企业被本次论坛评为“生物发酵产业技术技能先进企业”。

中国生物发酵产业协会名誉理事长石维忱表示,从2015年的2426万吨增加到2019年的3064.7万吨,我国生物发酵产品产量年均增幅达5.9%。其中,氨基酸、有机酸、淀粉糖及多元醇等产能及产量多年稳居世界第一,国产化能力持续提升,关键设备实现国产化,技术指标不断提高,生产工艺得以改进……

但对生物发酵产业来说,进步之外,隐忧也不少,比如氨基酸、酶制剂等行业关键菌种存在自主知识产权问题,固定化技术、发酵条件和工艺水平等原创核心技术有限……这些仍在阻碍着行业发展。

东不仅具有企业数量、规模、产值和产品优势,而且生产能力、研发水平也处于前沿。

“生物发酵产品出口量从2015年的344万吨增加到2019年的526.8万吨,年均增幅11.7%;出口额从2015年的45亿美元增加到2019年的54.45亿美元,年均增幅6.2%。”石维忱透露的这些数据,显示出中国生物发酵产业拥有国际竞争力的一面。

这种竞争力的取得,既来源于从基础研究到应用研究链条的综合发力,也源于科研投入和人才引进的不遗余力。记者了解到,中国生物发酵产业已创建了59个国家级技术中心、重点实验室,18个中国轻工业重点实验室,5个中国轻工业工程技术研究中心,25个行业专项技术中心。除此之外,整个行业的平均研发投入约占销售收入的3.9%。

原料价格提升、惜售,导致生产成本提升,全行业利润水平下降,部分行业面临微利局面……”分析

从2015年的2426万吨增加到2019年的3064.7万吨,我国生物发酵产品产量年均增幅达到5.9%。其中,氨基酸、有机酸、淀粉糖及多元醇等产能及产量多年稳居世界第一位。

2020年上半年的经济形势,石维忱的结论是:去年1—6月生物发酵行业整体产量下滑,主要行业产品产量约1414.7万吨,与2019年相比下降约6.9%;总产值约1051.2亿元,与2019年相比下降约4.9%。

但新冠肺炎疫情带来的并不都是“下降”。在严峻背景下,有机酸、多元醇、酶制剂、酵母、酵素等行业仍然实现了正增长。而这一降一升之间,瓶颈问题凸显。

相关专家告诉记者,从市场环境上看,生物发酵产业的低端市场已经饱和,且竞争激烈;从核心技术上看,固定化技术、发酵条件和工艺水平、分离提取技术、检测评价技术、智能化控制水平都有提升空间。

拥抱5G 行业发展呼唤智能工厂

作为生物工程的重要组成部分,生物发酵工程是指利用微生物发酵生产各种工业溶剂和化工原料。

和生物医药、生物农业一样,生物制造亦是生物产业的重点领域。专家表示,生物发酵产业在生物制造产业所占比重大约80%以上。生物发酵产品已广泛渗透到纺织、造纸等多个行业。

“上游原料经过发酵,进入预处理阶段;再进入下游,最后生成产品。”这是史建国向记者展示的整个生物发酵的生产过程。他强调,生物反应过程具有复杂性、非线性和时变性。这些特性,使得生物发酵产业对核心技术有了苛刻要求。他认为,生物加工过程产生海量数据,急需

于是,延长产业链,生产高附加值产品成为生物发酵工业转型的关键。

在本次论坛上,齐鲁工业大学(山东省科学院)生物工程学院副院长李丕武教授与大家分享了抓机遇促发展的思路与对策;而山东大学微生物技术国家重点实验室副主任、微生物技术研究院副院长王禄山诠释了微生物发酵产业与生态、健康息息相关的关系……

一场“头脑风暴”下来,大家形成了共识:突破瓶颈,整个行业需要“有所为,有所不为”,而其中的“有为之处”便成为生物发酵人的发力方向。新思维、新理念、新技术无疑将成为推动今后生物发酵产业高质量发展的新引擎。

利用人工智能进行数据处理。按照人工智能的基本概念,生物制造有两个主体:微生物细胞工厂的智能设计和组装、工业生物过程的智能检测与控制。在生物反应过程中,需要智能工厂产业链的基础层——感知层发力,对生产过程进行连续性在线检测与控制。

当然,寻求生物发酵行业新突破还需要多点发力。史建国认为,5G时代的智能工厂将大幅改善劳动条件,减少生产线人工干预,提高生产过程可控性,最重要的是借助于信息化技术打通企业的各个流程,实现从设计、生产到销售各个环节的互联互通,并在此基础上实现资源的整合优化,从而进一步提高企业的生产效率和产品质量。

打通基因编辑治疗最后一公里 把“基因剪刀”安全送进体内

◎吴红梅 本报记者 王春

1月12日,《自然·生物技术》杂志发表了上海交通大学系统生物医学研究院蔡宇伽教授和复旦大学附属耳鼻喉科医院洪佳旭副主任医师在基因编辑治疗领域取得的重大突破:他们研发出一种能将基因编辑工具递送到体内的原创技术,首次在动物体内清除了潜伏在三叉神经节内的单纯疱疹病毒(HSV),有望用基因疗法治愈病毒性角膜炎。

新技术有效性获得动物实验验证

基因编辑技术发展至今已有近30年的历史,为从根本上解决疾病成因提供了可能性。要实现精确的基因编辑以达到治疗效果,不仅需要合适的基因编辑工具,更需要高效且瞬时的递送技术,将工具准确地引导至作用靶点,以确保治疗的安全性和有效性。

“目前,相对于基因编辑工具的快速进化,递送技术的发展却极其缓慢而困难。”蔡宇伽表示,他们研发出全球首创的基因治疗递送载体——类病毒体-mRNA(VLP-mRNA)。作为一种慢病毒载体,它可以高效感染几乎所有的细胞,而其中的非病毒成分mRNA又具备瞬时表达的特点。该技术解决了对体细胞进行基因编辑治疗的最大技术瓶颈——递送技术,有望打通基因编辑体内治疗的最后一公里。

HSV的唯一自然宿主就是人类。因此,HSV在人群中的感染极为普遍,至今仍是尚未被攻克医学难题。HSV根据抗原特性不同可分为HSV-1和HSV-2两种血清型,若眼角膜被HSV-1感染,会引起疱疹性基质性角膜炎(HSK),成为导致感染性失明的首要原因。

部分病毒性角膜炎患者能通过接受移植恢复角膜透明,但移植后容易造成4万人失明。如何在保证安全的基础上,直接降解病毒的基因组,甚至从根源上“剔”除潜伏的HSV,就成了亟待解决的问题。

HSV-1在角膜上皮原发性感染并生产复制后,会沿逆行方向通过神经到达三叉神经节。在那里,它们建立了一个病毒贮库。一旦重新激活,疾病便会复发和恶化。利用该递送技术,蔡宇伽和洪佳旭团队进行了CRISPR基因编辑治疗病毒性角膜炎的临床前研究,在急性和复发感染的小鼠模型中实现了从角膜到三叉神经节的逆行运输,成功将潜藏在神经节的HSV-1病毒库清除。研究团队将这项治疗技术命名为“HELP”。

可降低基因编辑脱靶风险

随着基因编辑工具不断发展,如何将这些工具更好地递送进入病灶内,并降低这些工具在细胞中产生的长期风险,成为基因治疗领域日益凸显的新挑战。研究团队此次开发的新技术,创新性地将病毒颗粒(VLP)和基因编辑工具的递送结合起来,在病毒性角膜炎的动物模型中实现了有效且安全的基因编辑。

“新技术不仅解决了传统递送平台存在的尺寸限制,且将基因编辑工具的表达载体由长期存在的DNA替换成了瞬时表达的mRNA,极大地提高了工具使用的灵活性和安全性。”阿斯利康(瑞典)基因治疗项目高级科学家李松沅博士评价道。

这一原创性基因治疗技术,已经获得细胞水平、动物水平到捐献者角膜等临床前研究的可靠性论证。HELP技术以mRNA的形式完成“基因剪刀”(CRISPR/Cas9)的递送,使得基因编辑酶Cas9在体内的停留时间很短,可最大限度地降低脱靶风险、减少免疫反应。这些结果都有力地支持了HELP作为一种新的抗病毒疗法的临床潜力,将帮助基因编辑真正用于体内治疗。

“新递送技术在动物模型上治愈病毒性角膜炎,已经得到验证。但该技术对人类效果如何,还需深入研究。”蔡宇伽告诉记者。

考虑到眼部器官的相对独立性、病毒性角膜炎的无法治愈性和疾病与技术的适配性,研究团队决定继续开展合作。目前,在复旦大学附属耳鼻喉科医院伦理委员会的论证及许可下,洪佳旭团队正在主持开展基于本项技术的初期可控的临床应用研究。未来或将应用拓展至其他遗传性眼科疾病的治疗上。

变废为宝 榨出甘蔗最大生物质能



近期,在广西糖料蔗主产地柳州市柳城县的田间,村民一边抢收甘蔗,一边回收地里的甘蔗叶。糖料蔗产业是柳城县的传统主导产业。近年来,当地积极推进甘蔗叶综合利用工作,先后扶持多家企业建设为综合利用示范点,对甘蔗叶进行肥料化、饲料化、基料化、燃料化等深加工,实现综合利用,变废为宝,提升经济效益。

图为在广西柳城县一家生物发电公司,工作人员在监控使用甘蔗叶燃烧发电的机组运行情况。
新华社发(黎寒池摄)

生产的具有自主知识产权的抗癌药被纳入医保 这家生物药企靠创新擦亮“招牌”

◎本报记者 马爱平

近年来,免疫疗法特别是PD-1/PD-L1免疫抑制剂作为一种新型的抗癌疗法受到关注。PD-1是免疫T细胞上的一种蛋白,PD-L1是肿瘤细胞上的一种蛋白,这两种蛋白会相互结合,让免疫系统将肿瘤细胞误认为是“自己人”,从而不会主动攻击肿瘤细胞。PD-1/PD-L1免疫抑制剂则可以阻断它们的结合,唤醒T细胞对肿瘤细胞的杀伤力。

近日,在国家医保目录谈判中,3种PD-1/PD-L1类抗肿瘤药物成功被纳入医保,它们分别是百济神州的特瑞普利单抗、江苏恒瑞的卡瑞利单抗和君实生物的特瑞普利单抗。

“能够进入最后一轮国家医保谈判,代表产品的临床价值如疗效、安全性等都已通过了前期审核,而最后能够谈判成功进入新版目录,更多取决于企业和医保局就药物的定价达成共识。”君实生物首席执行官李宁博士在1月24日接受科技日报记者采访时表示。

做真正意义上的源头创新

特瑞普利单抗是君实生物自主研发、具备完全自主知识产权的抗PD-1单抗创新药。这样的创新药是如何研制出来的呢?

李宁说:“数千计的候选物在层层筛选和验证中‘过五关,斩六将’,从体外筛选到体外系统结合阻断,再到在肿瘤疾病模型上进行的体内功能性筛选,最终成就了具有独特治疗优势、高亲和力和强劲诱导内吞特点的创新药物——特瑞普利单抗。”

除了瑞普利单抗外,截至目前,君实生物的研发管线上共有29个产品,包含单抗、双抗、抗体药物偶联物、小分子药物等多种类型,覆盖肿瘤、代谢类疾病、自身免疫疾病、神经系统疾病、感染性疾病等治疗领域,分别处于已上市销售到早期探索发现的不同研发阶段。

“对生物制药公司来说,有能力进行药物前期开发的新靶点发现和验证,意味着更高的药物研究水平,更广泛的疾病领域覆盖范围,是真正意义上的源头创新。”李宁说。

多个研发中心形成全球化体系

记者了解到,君实生物拥有蛋白质工程核心平台技术,身处国际大分子药物研发前沿,并成为了第一批在海外建立研发基地的中国公司。

1月22日,君实生物宣布,由其自主研发的特瑞普利单抗注射液联合阿昔替尼治疗黏膜黑色素瘤获得美国食品和药物管理局(FDA)授予的快速通道资格。同时,特瑞普利单抗联合阿昔替尼治疗黏膜黑色素瘤患者的临床试验申请获



我们在中国上海、苏州和美国马里兰、旧金山设立了4个研发中心,形成了全球一体化研发体系。为不断提升肿瘤免疫疗法的疗效,让更多患者能够受益于创新疗法,我们还与国内外20多家创新药企开展了联合疗法的研究合作。

李宁
君实生物首席执行官

得FDA批准,同意直接开展Ⅲ期人体临床研究。这将显著地加速特瑞普利单抗在美国的研发及上市进程。

“我们在中国上海、苏州和美国马里兰、旧金山设立了4个研发中心,形成全球一体化的研发体系,由美国实验室对初步高通量抗体进行筛选、人源

化、选择和优化,以及新靶点的筛选,抗体候选物的评估和选择,中国实验室负责后续的研发支持工作,实现高效、经济的可持续研发。”李宁说。

他透露:“为了不断提升肿瘤免疫疗法的疗效,让更多患者能够受益于创新疗法,我们也与国内外20多家创新药企开展了联合疗法的研究合作。”

相关链接

让抗癌药价从“吃不起”到“能承受”

“作为本土创新生物药企,我们希望为中国乃至全球患者提供效果更好、价格更低的治疗选择。”李宁说,“为了特瑞普利单抗可以进入医保目录,我们前期做了很多工作,包括专家团队在谈判前根据药物经济学、临床价值评估、成本测算以及进医保后的量价效应等进行讨论,制定合理的产品价格区间,并且在谈判过程中拿出我们最大的诚意。”

特瑞普利单抗是国内首个上市的国产抗PD-1单抗,其定价将直接影响到后续获批的同类产品,具有标杆意义。它的上市将PD-1药物的价格从普通人“吃不起”的30万元/年,直接降到了10万元/年左右。