

## 基因未来 (Genentech)

“1980年，基因工程技术公司上市，一个小时内每股从35美元剧涨至88美元，公司的身价因此激增至3500万美元。这一事件是美国股市涨幅最大的案例之一。”

——《商业周刊》

Genentech，即基因工程技术公司，成立于1976年，创始人是风险投资家罗伯特·斯万森 (Robert A. Swanson) 和生物化学家赫伯特·玻意尔博士 (Dr. Herbert W. Boyer)。20世纪70年代早期，玻意尔 (Boyer) 和遗传学家史丹尼·科恩 (Stanley Cohen) 开创了一个名为DNA重组技术的科学新领域。斯万森 (Swanson) 为这一突破激动不已，他打电话给玻意尔请求会晤。玻意尔同意给这位年轻的创业者十分钟的时间。斯万森对这一技术的热心和对其商用前景的坚定信念是富有感染力的，会晤由10分钟延长到了3个小时：其结果是，基因工程技术公司宣布诞生。

尽管学术界和商界都对斯万森和玻意尔表示怀疑，他们俩还是坚定不移地把自己的想法付诸实现。在短短几年的时间内他们就证明了持异议者的错误。这里可以回顾一下Genentech公司的发展史。

70年代：

1976年，斯万森和玻意尔于4月7日创立基因工程技术公司。

1977年，基因工程技术公司通过微生物（大肠杆菌）首次制造出人体蛋白（生长激素抑制素）。

1978年，人工胰岛素由基因工程技术公司的科学家们合成。

80年代：

1980年，基因工程技术公司上市，一个小时内每股从35美元剧涨至88美元，公司的身价因此激增至3500万美元。这一事件是股市涨幅最大的案例之一。

1982年，第一种DNA重组药品市场化：人工胰岛素。（Eli-Lilly and Company 得到

特许权。)

1984 年，凝血因子Ⅷ——抗血友病因子的实验室产品问世。基因工程技术公司授予 Cutter- Biological 公司凝血因子Ⅷ全球生产和销售的特许权。

1985 年，基因工程技术公司从美国食品和药物管理会 (FDA) 获得许可，把它的第一项产品——Protropin (R) (注射用促生长素) 推向市场。这是一种用于治疗儿童生长素匮乏症的生长素。这也是由生物技术公司第一例生产和销售的利用 DNA 重组技术制药产品。

1986 年，基因工程技术公司以 Roferon (R) -A 的商标授权 Hoffmann-La- Roche 公司的干扰素  $\alpha$ -2 从 FDA 获准用于毛状细胞白血病治疗。基因工程技术公司启动非保险计划，为美国没有保险的贫穷病人提供免费的人体生长素。

1987 年，基因工程技术公司从 FDA 获准将 Activase (R) (Alteplase, 重组体) 推向市场，这是一种组织——血纤维蛋白溶酶原激活素 (t-PA)，可溶解心脏病病人突发心肌梗塞时形成的血块。

1988 年，基因工程技术公司的非保险计划的范围扩大到了 Activase。

1989 年，基因工程技术公司开放了托儿中心“基因工程技术公司的下一代 (Genentech's- Second- Generation)”，这是美国最大的公司下属托儿中心之一。基因工程技术公司经 FDA 批准将 Activase 市场化，用于急性大块肺血栓的治疗。基因工程技术公司和瑞士的贝赛尔罗西有限公司完成了 21 亿美元的兼并。

90 年代:

1991 年，两家日本的 t-PA 特许权获得商开始这一产品在日本的销售。

1992 年，基因工程技术公司和罗西公司公布了在欧洲各主要国家合作开发、注册和销售 Pulmozyme (R) (链道酶  $\alpha$ ，重组体) 吸收液的协议。基因工程技术公司和罗西公司进入了以下领域的研发合作：基于生物技术的罗西化学图书馆自动检索系统，以鉴定备选新药。一种基于肿瘤坏死因子 (TNF) 摄取体的特制蛋白质。基因工程技术公司投入使用了全球最大的生物技术研究机构——创建者研究中心。中心的荣誉被献给创建者 Robert- Swanson 和 Dr. Herbert- Boyer，以褒扬他们全心追求生物技术事业发展的眼光和决心。

1993 年，基因工程技术公司将 FDA 批准将 Nutropin (R) [以核糖体 DNA 为复制起点的注射用促生长素] 市场化，这种产品用于儿童慢性肾亏患者在植肾前的治疗。基因工程技术公司建立了基因工程技术公司生长发育基金会，这是一个独立的非营利性机构，宗旨是为了推动人们对儿童成长发育的了解，鼓励开业医生和护士从事研究，为他们创造以前不具备的

机会。

基因工程技术公司从美国、加拿大、瑞典和新泽西的统销商处获得销售用于治疗胆囊纤维症的 Pulmozyme 的许可。基因工程技术公司的凝血因子 VIII——1984 年授 Miles 公司以特许权（之前是 Cutter-Biological）——经 FDA 批准用于血友病 A 的治疗。基因工程技术公司的牛生长素——授 Monsanto 公司以特许权并以 Posilac 的品名分销的——获得了 FDA 许可。Gusto（对冠状动脉闭塞症的链霉素和 t-Pa 全球使用）试验表明，在对 41,000 例病人的试验中，Activase 与 4 号肝磷脂混合快速注入比之单独注射链霉素（Kabikinase 牌），能将心脏病病人的死亡率降低 14%。基因工程技术公司公布了针对 Wellcome 基金会的永久性条令，在基因工程技术公司的专利限 2005 年到期之前禁止 Wellcome 在美国销售 t-PA。基因工程技术公司启动了 Access-Excellence，一项耗资 100 万美元的全国通讯网络工程项目，为使全国的高中生物教师可以与专家和他们的同事建立联系。

1994 年，基因工程技术公司引入了“Pulmozyme 病人保证”以确保美国每一位需要 Pulmozyme 及其相关设备并有资格的胆囊纤维症病人能获得之，确保公司在胆囊纤维症方面的研究继续保持不懈的步伐。基因工程技术公司宣布它将把耗资 1 亿 5 千万美元的新工厂建在加利福尼亚州的 Vacaville。基因工程技术公司和 Eli-Lilly-and-Company 解决了所有悬而未决的专利侵权、违反合同和相关要求权问题，结束了关于重组人体生长素的长期争端。基因工程技术公司与 Alkermes 公司达成协议，发展基因工程技术公司两种蛋白质的持久释放过程研究，这两种蛋白质都用到了 Alkermes 专有的 ProLease (r) 微封装技术。基因工程技术公司与 IDEC-Pharmaceuticals 达成开发 IDEC 的 anti-CD20 单克隆抗体 C2B8 的协议，这一产品用于治疗非霍德金 B 细胞淋巴瘤。公司获得 FDA 的许可，将 Activase 的一种快速注入疗法上市。基因工程技术公司与 Roche-Holding, Ltd. 签署了协议，延长了 Roche 以每股高出 1/4 达到 82.5 美元的先决价购买公司可偿还普通股的 4 年选择权。作为协议的一部分，基因工程技术公司开始因 Roche 为这些产品的销售负责而从 Pulmozyme 在欧洲以及所有基因工程技术公司产品在加拿大的销售中获专利。

1996 年：公司庆祝成立 20 周年纪念。公司经 FDA 批准将 Nutropin-AQ (R)（以核糖体 DNA 为复制起点的注射用促生长素。）上市，这是第一种和惟一的一种液体（水成）重组人体生长素，用于在移肾前期治疗患慢性肾亏儿童的生长缺陷，也可用于儿童生长荷尔蒙不平衡的治疗。公司获 FDA 批准将治疗急性局部缺血症和脑溢血的 Activase 上市。公司经 FDA 批准将治疗矮身材及 Turner 并发症的 Nutropin 上市。公司经 FDA 批准将治疗病情恶化的胆囊纤维症病人的 Pulmozyme 上市。

1997 年，公司及其合作伙伴 partner- IDEC-Pharmaceuticals, Inc. 经 FDA 批准将 Rituxan (R) (Rituximab) 上市，用于复发及难治的低等或小囊泡 CD20 非霍德金 B 细胞淋巴瘤病人

的治疗。公司经 FDA 批准将 Nutropin- AQ 上市，用于治疗矮身材并发 Turner 症。公司经 FDA 批准将 Nutropin 和 Nutropin- AQ 上市，用于成人生长素匮乏症的治疗。公司为生长素病人、肿瘤病患者及他们的医生启动了一项称为 SPOC（单点接触）的服务，以提供为顾客考虑的偿还援助。公司与 Alteon, Inc. 就 Pimagedine 的进一步开发和行销签定协议。Pimagedine 是一种高级糖基化作用终产物（A. G. E.）结构止氧剂，目前正处于第三临床试验阶段，用于糖尿病患者的肾治疗。协议还包括对目前正处于临床前开发阶段的第二代 A. G. E. 结构止氧剂的权利。公司与 LeukoSite, Inc. 就 LeukoSite 的 LDP-02 的开发和商业化签订协议，这是一种用于治疗肠炎的人工单克隆抗体。公司与 Incyte- Pharmaceuticals, Inc. 就 Incyte 的 LifeSeq (Tm) 的 DNA 排列次序和基因表现信息库使用签订协议。

公司用重组体人造凝血因子 VIII 治疗血友病的技术及重组体人造凝血因子 VIII 制药技术被授予专利。相应地，1991 年在欧洲的专利也被授予。作为对基因工程技术公司在本市创建生物技术工业的杰出贡献的认可，旧金山市以“DNA 路”将 Point- San- Bruno 大道的 400 个街区重新命名，并将基因工程技术公司在新大道的地址定为“DNA 路 1 号”。

1998 年，基因工程技术公司经 FDA 许可，改换 Pulmozyme 的商标，包括对 5 岁以下的胆囊纤维症患者使用 Pulmozyme 的安全和变通管理方式。基因工程技术公司获得了关于 t-Pa 的变异体的两项新专利。公司向 Centecor, Inc. 提起专利侵权诉讼，指责 Centecor 公司在美国的 Retevase (Retepase, 重组体) t-PA 销售、销售报价、使用和进口行为侵犯了基因工程技术公司的这两项新专利。基因工程技术公司寻求永久性的法令保护和损失赔偿。基因工程技术公司同意提供 Sumitomo 制药有限公司在日本开发、进口和分销 Nutropin- AQ 和 ProLease 封装的持续释放人体生长素。基因工程技术公司授权 Connetics 公司在美国销售控制慢性肉芽瘤病用 Actimmune，以及这一产品的其它性能的美国地区开发和商业化权利。基因工程技术公司提交专卖申请，请求将 Herceptin (R) (trastuzumab) 上市，用于恶性乳腺癌的治疗。Herceptin 获得了 FDA 的快速跟踪产品指定，这一指定可以保证寻求市场开拓的专卖申请项得到及时的审查。基因工程技术公司与 DAKO 签定协议，DAKO 可据此开发一套体外诊断设备，可用于甄别由某种称为 HER2 的生长素摄取体分泌过多引起的乳腺癌患者，DAKO 还有权就人工单克隆抗体对 HER2, Herceptin 的治疗与基因工程技术公司进行后继合作。

基因工程公司在它的发展过程中，不断地开发新的产品和技术，力图保持技术优势和竞争优势。生物技术是具有很大前景的产业。在世界经济的大圆盘中生物技术相对于信息技术产业来说可谓微不足道。生物医学不像 IT 产业，它具有投资期限长的特点。但是，真正有眼光的投资家，特别是风险投资家，以及生物医学界的创业者都不会放弃这块充满机遇和挑战的天地。罗伯特·斯万森和赫伯特·玻意尔就是其中一对很好的合作伙伴。

## 罗伯特·斯万森 (Robert Swanson) (1947-)

在生物技术发展史上一位风险投资家留下了什么呢？为了创立企业，使药品最终能为需要的人们获得，风险投资，也许更为重要的是商业头脑和创造性，是基因工程技术本身强有力而必不可少的伙伴。

那年罗伯特·斯万森仅 27 岁，供职于硅谷一家最有影响力、最成功的风险投资公司，他开始考虑实验室那些被好奇地刺戳摆弄的细胞中埋藏着的黄金。这些实验室遍布世界各地，更吸引人的是，也许就在他自家的后院呢？他四处寻找，与各方面他认为能启发他从微生物学那些激动人心的发展中寻找商机的人会晤。他的教育背景给了他从事这一事业的有力保证。他拥有 MIT 化学学士学位及 MIT 斯隆商学院的硕士学位。他还曾担任了 4 年 Citibank 的投资总监。

但斯万森只是在这些朦胧的意识中苦思，而没有明确精深的知识。他没有预料到随意安排的一次和 UCSF（加州大学旧金山分校）一位科学家的拜访会把已经将遗传控制的可能性转化为一项颇具市场潜力的技术的那个人带到他面前。科学事业和商业都有一条亘古真理——机遇总是与最敏捷的头脑相随——而这正是斯万森无法否认的素质。当他安排这一会晤之时，他记起了自己在基因工程这一刚具雏形的科学领域孤注一掷的决心，预备离开在 Kleiner Perkins 的舒适工作，将自己所有的鸡蛋都放到刚起步的公司这一个篮子里去。

1975 年的这次会晤，后被证明是斯万森及其他许多从基因工程的商业化获益的人们事业和生命的里程碑。当时对 UCSF 工作过度、资金不足的赫伯特·玻意尔来说是刺激的。正如斯万森的回忆：“所有我打电话找到的那些学者都说基因分离的商业应用还有 10 年之久，赫伯特没有。”斯万森的眼光和热情深深地打动了玻意尔，两人边吃三明治喝着啤酒，畅想着未来，长达数小时。尽管已经成功地追求到了科学，玻意尔还没有被拉入到对生意和创业合作的追求中来，因为斯万森还仅是一个毛头小伙。

1976 年春天，斯万森还没有使玻意尔确信开创公司已万事俱备，但他已经说服了他的老板托马斯·帕金斯。帕金斯拿出了种子基金，斯万森认真地着手，以分子生物学的原理将企业的资金、目标和投资回报等结合到一起，这被证明是他非常擅长的一项工作。公司首先着眼于人胰岛素的合成，这一工作由基因工程技术公司的科学家们在 1978 年完成。把这一技术的特许权授以 Lilly 公司之后，基因工程技术公司于 1985 年成为首家推出自己的生物医药制品——人体生长素。基因工程技术公司自此奠定了它在生物技术工业和保健行业的领袖地位——一个异常成功的商业和科研机构。

斯万森自公司创始之日起一直担任公司的董事和总裁，直至 1990 年他被任命为董事长。与他热爱运动的合伙人赫伯特·玻意尔不同，斯万森的业余爱好倾向于艺术一类。除了在各

专业委员会的一长串头衔外，斯万森还是一位艺术事业的惠顾者，同时任职于旧金山芭蕾舞委员会和现代艺术博物馆委员会。

### 赫伯特·玻意尔 (Herbert- Boyer)

赫伯特·玻意尔 1936 年出生于西宾夕法尼亚州的一个偏僻乡村，并在那里长大。那里大多数年轻人的最终归宿是铁路公司和矿务局。读完高中后，玻意尔继续在附近 Latrobe 的圣·文森特专科学校求学，一边住在家中准备医药预科的课程。在高中以前，显然，他不可能从培养医生的寻常模式中取捷径。在医生这一职业的短暂诱惑中，这时他还没有发现自己会被深深吸引到研究工作中不可自拔，玻意尔的事业生涯和许多其他作为先驱的分子生物学家迥异。

1958 年玻意尔从圣·文森特专科学校获得生物学和化学的学士学位，1959 年和 Grace 结婚。研究生阶段的工作是 1963 年在匹兹堡大学完成的，之后他又在耶鲁做了 3 年博士后研究生。当生物化学、蛋白质化学和酶学吸引他的注意力时，他参加了当时风行全国的公民权利运动。

1966 年，玻意尔向西迈进，自然地申请了旧金山加州大学的助教之职。1969 年，一种普通的内脏细菌——大肠杆菌，引起了他的注意——特别是大肠杆菌中一些具有特别有用性质的抑制酶。玻意尔发现这些酶具有以一种特殊的形式将 DNA 链切断的能力，这使得在 DNA 链上留下了所称的“粘端”。这些经过剪切的端头通过精确的运动将 DNA 碎片粘贴到一起。

因这一发现，玻意尔在夏威夷的某次会议中和斯坦福一位名为 Stanley- Cohen 的科学家进行了一次交谈。Cohen 当时正在研究 DNA 中被称为质粒的小环结构，这一结构能在某些细菌细胞的细胞质中自由流动，通过 DNA 链译码独立地自我复制。Cohen 开发了一套从细胞中分离这些质粒、将它们植入其他细胞的技术。将这一过程与 DNA 分裂结合，Boyer 和 Cohen 就可以将 DNA 段组合成需要的结构，并将之植入细菌细胞中，这就能使植物生产满足特殊需要的蛋白质了。这一突破是生物技术工业建立的基石。

1975 年，当时受雇于硅谷最大的一家风险投资公司的一位名叫 Robert- Swanson 的年轻人，看到了新兴的生物技术的前景而来和 Boyer 接触。随之而来的两人之间的对话开阔了 Boyer 的视野，使他看到了用细胞作为“工厂”制造激素来生产激素的可观商业潜力。1976 年，两人合作创立了 Genentech (基因工程技术公司) 并着眼于人体胰岛素的人工合成，这一目标由基因工程技术公司的科学家们在 1978 年完成。在授予 Lilly 公司人胰岛素特许权之后，基因工程技术公司于 1985 年成为首家推出生物医药产品的生物技术公司，它的成果

是人体生长素。Boyer 自公司成立起一直担任副总裁直至 1990 年。那时，他将副总裁的位置让出，换取了董事会的一席之地。基因工程公司作为美国最早和最大的生物技术类风险投资支持的企业，代表着美国生物医学产业未来的发展的方向，同时也为世界风险投资事业的发展提供了新的思路。