

НАУКА ЗА РУБЕЖОМ

ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ РАЗВИТИЯ НАУКИ РАН

ОТКРЫТЫЕ ИННОВАЦИИ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Наука за рубежом

№37, декабрь 2014

Ежемесячное обозрение

Электронное издание:

www.issras.ru/global_science_review

**Рубрика «Биотехнологии и генетика. Сельское хозяйство,
пищевая и химическая промышленность»**

Обзор выполнил **Н. А. Трофимов**

Выпускающее подразделение: **Сектор анализа зарубежной науки**

Руководитель проекта **Л. К. Пипия**

Редактор **О. Е. Осипова**

Верстка: **Н. В. Шашкова**

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Концепция открытых инноваций и свободный обмен научной информацией	6
2. Проблемные аспекты открытых инноваций	10
ПРИЛОЖЕНИЕ	14
Рис. 1. Схематическое отображение взаимодействия протеина STAT3 и dsDNA-молекулы	14
Рис. 2. Результативность исследований протеинкиназы человека консорциумом SGC	14
Табл. 1. Стоимость некоторых видов продукции SGC	15
Табл. 2. Критика практики научного рецензирования	16

На протяжении последнего десятилетия активно обсуждаются вопросы эффективности так называемых открытых инноваций. Оценка инновационной концепции европейского научного консорциума по структурной геномике, проведенная специалистами корпорации RAND, показала, что в условиях современного экономического климата и регулирования научной деятельности открытые инновации сталкиваются с не меньшим количеством препятствий, чем традиционные закрытые инновационные циклы. Этому способствует как засекреченность исследований и разработок, в том числе из-за сложившейся практики патентования научных открытий, так и система экспертизы и рецензирования труда ученых. Вследствие этого эффективность биомедицинских исследований остается невысокой, здравоохранение не получает действенных лекарств, а фармацевтический бизнес несет убытки из-за дублирования исследований.

Введение

В марте 2014 г. корпорация RAND¹ опубликовала результаты независимой оценки эффективности работы европейского научного консорциума в области структурной геномики – SGC² [1]. Данный европейский проект государственно-частного партнерства охватывает исследования и разработки в области трехмерной структуры и функций белков, антител и эпигенетики. Большую долю бюджета проекта на 2004–2013 гг. – 425 млн долл. США составили государственные затраты, при этом на частное финансирование приходился 31 млн долл. США, а на государственно-частное – 250 млн долл. США.

Основная задача консорциума – налаживание связи между фундаментальными и прикладными исследованиями академической науки и разработками частных компаний, которые еще не достигли стадии коммерциализации. Именно отсутствие такого взаимодействия зачастую становится

¹ Корпорация RAND (от англ. Research and Development) – некоммерческая организация, осуществляющая исследования в области национальной безопасности и научно-технологической политики США.

² SGC (от англ. Structural Genomics Consortium) – консорциум по структурной геномике.

помехой для получения конкурентных преимуществ в разработках по заказу частных инвесторов. Как правило, причина заключается в недостатке доступной научной информации и слабом взаимодействии с академической наукой.

При существующей скорости открытий в области структурной геномики потребовалось бы более тысячи лет для разработки трехмерных структур всех человеческих протеинов. Таким образом, желание построить модель изучения сложных белковых структур в промышленном масштабе своевременно. Вместе с тем ускорить технологический прогресс в данной области пока практически не удавалось.

Изучение фундаментальных свойств³ белковых соединений человека особенно актуально в связи с тем, что, судя по опубликованным данным, кризис в фармацевтических исследованиях уже достиг своего апогея. Намечаются две основные тенденции развития исследований и разработок в фармацевтике. Первая из них связана с развитием промышленной биотехнологии. При этом велико значение венчурного капитала и системы охраны интеллектуальной собственности со всеми присущими ей проблемами, включая закрытость и засекреченность исследований и разработок. В противовес промышленной биотехнологии развивается альтернативный подход, нацеленный на поощрение «открытых» исследований, основанных на сотрудничестве и обмене ценными знаниями. Необходимо отметить, что открытость исследований и разработок в современных условиях рынка возможна на ранней стадии, когда о конкурентоспособности и коммерческой ценности технологий и продуктов собрано еще недостаточно информации.

Большая часть опрошенных ученых – участников SGC полагают, что эффективность исследований и разработок консорциума существенно выше, чем исследований, проводимых академической наукой, которая финансируется посредством традиционных инструментов, включая грантовую поддержку. Этому способствует доступ к интеллектуальной собственности

³ Несмотря на то что основной задачей SGC является изучение трехмерной структуры белковых соединений, в ряде случаев это невозможно сделать без привязки исследований к генетическим (экспрессионным, трансляционным и посттрансляционным) особенностям белков и их эпигенетическим свойствам.

частных компаний, участвующих в SGC, взаимодействие ученых из частных и государственных лабораторий, а также индустриализация исследовательского процесса.

За время работы SGC открыты структурные особенности более 1200 протеинов, и в настоящее время на долю исследовательского потенциала консорциума приходится около 25% всех биологически значимых белков человека и около 50% протеинов паразитов человека, которые размещены в свободном доступе в специально созданном Банке данных протеинов⁴. Кроме этого с 2004 по 2013 г. изучены последовательности ДНК, кодирующие более 80 протеинов, около 100 антител и более 17 биохимических соединений и реакций. За время работы консорциума подготовлено более 180 научных статей. Приблизительная коммерческая ценность результатов работы SGC представлена в табл. 1.

1. Концепция открытых инноваций и свободный обмен научной информацией

Под концепцией открытых инноваций понимается сотрудничество, одной из целей которого является свободный обмен знаниями и результатами научной деятельности. С позиции предпринимательства парадигма открытых инноваций позволяет фирме использовать как внутренний, так и внешний потенциал для генерирования новых идей и продвижения продукции на рынки. Большая часть специалистов полагает, что благодаря открытым инновациям многие области исследований, прежде всего биология и медицина, могут рассчитывать на сокращение инновационных циклов и, следовательно, на ускорение технологического прогресса.

Одна из задач проекта SGC – содействие такого рода инновациям. Однако неправильно понимать под открытыми инновациями свободный доступ к научной информации на всех стадиях исследований и разработок. В интервью с одним из ведущих ученых консорциума Ч. Боунтра отмечается:

⁴ PDB (от англ. Protein Data Bank) – хранилище трехмерных данных о протеинах и нуклеиновых кислотах, доступное для широкого пользования, которое регулярно пополняется учеными из различных стран.

«Участники проекта обмениваются результатами исследований на безвозмездной основе, и частные компании могут с ними ознакомиться. Именно на этой стадии начинается конкуренция. <...> Компаниям предоставляется возможность отобрать наиболее перспективные результаты исследований, запатентовать собственную новую молекулу, которую впоследствии можно будет быстрее продвигать на стадии клинических испытаний».

В этом SGC выгодно отличается от аналогичного проекта в сфере инновационной медицины IMI⁵. Например, недостаточное вовлечение в проект IMI биотехнологических компаний может быть результатом непродуманной политики в области охраны интеллектуальной собственности. Несмотря на то что организаторы проекта IMI предусмотрели четкое разделение интеллектуальной собственности на преддоговорную⁶ и договорную⁷, многие биотехнологические компании зачастую рассматривают интеллектуальную собственность как важнейший реальный актив, доступ к которому следует строго ограничивать во избежание жесткой конкуренции. В то же время так называемое раннее патентование далеко не всегда приносит результаты, а малые и средние предприятия, финансируемые в основном с привлечением венчурного капитала, зачастую не продвигаются дальше второй фазы клинических испытаний. Таким образом, в современных реалиях малые и средние биотехнологические компании скорее являются опорой фармацевтической индустрии, нежели ее конкурентами, способными при помощи подрывных инноваций нарушить гегемонию крупных транснациональных корпораций.

Сложившаяся система патентования в сфере биомедицинских исследований особенно подвержена воздействию двух взаимосвязанных

⁵ IMI (от англ. Innovative Medicines Initiative) – государственно-частное партнерство в биофармацевтической отрасли, финансируемое Еврокомиссией.

⁶ Преддоговорная интеллектуальная собственность (от англ. background IP) – собственность, располагая которой партнеры по проекту приступают к реализации совместных исследований, в том числе собственность, доступная для партнеров согласно ранее оговоренным условиям с целью ведения совместных исследований.

⁷ Договорная интеллектуальная собственность (от англ. foreground IP) – собственность, полученная партнерами по проекту в ходе реализации совместных исследований и разработок, предусмотренных рамками проектного соглашения.

факторов. Во-первых, вследствие увеличивающихся затрат на обеспечение секретности исследований на ранней стадии и во время клинических испытаний возрастает как стоимость самих исследований и разработок, так и цена коммерциализации полученных результатов исследовательской работы. Параллельно происходит дублирование усилий, поскольку каждая из конкурирующих лабораторий вынуждена повторять одни и те же исследования. Во-вторых, наблюдается сокращение доходов фармацевтических компаний в связи с тем, что в период действия патента конкуренты практически лишены возможности выпускать аналоги, в то время как производители подделок и патентные рейдеры присваивают себе часть прибыли.

В целом эксперты сходятся во мнении, что, несмотря на преимущества открытых инноваций, способствующих ускорению кругооборота идей и частичному сокращению дублирующих исследований, в области наук о жизни в ближайшее время будут преобладать кумулятивные модели инноваций. То есть наравне с открытыми инновациями успехом будут пользоваться стратегии полного сосредоточения частных компаний на собственных исследованиях и разработках, ориентированных на приватизацию результатов дорогостоящих исследований. Наиболее успешные компании смогут комбинировать закрытые и открытые инновационные бизнес-циклы. При этом открытые инновации будут наиболее актуальными во время проведения поисковых исследований, направленных на получения нового знания на стадии, предшествующей конкурентной борьбе.

Важную роль в развитии стратегии открытых инноваций играет также система регулирования научной деятельности, и в первую очередь система оценки труда ученых. Современная практика научного рецензирования и экспертизы⁸, во многом основанная на методах наукометрии⁹, в 95% случаев является решающим критерием для выделения финансирования в области биомедицинских исследований.

В то же время многие специалисты критикуют данный подход, отмечая ряд недостатков научного рецензирования (табл. 2). Порочность си-

⁸ Научное рецензирование и экспертиза (от англ. peer review) – оценка научной деятельности коллектива ученых или конкретного ученого представителями академической науки.

⁹ Прежде всего это системы Web of Science и Scopus.

стемы заключается в том, что гранты выделяются ученому при условии хороших показателей его работы, в частности наличия статей с высоким цитированием, однако успех публикационной активности зависит также и от авторитета ученого. Поэтому даже публикации в журналах с высоким импакт-фактором и положительной оценкой коллег не обязательно содержат качественные научные результаты. Сказанное прежде всего относится к исследованиям в области онкологии, где за последние годы, невзирая на успешное развитие геномики, были достигнуты скромные результаты. Например, несмотря на то что трехмерная структура важного с точки зрения онкогенеза протеина STAT3 была изучена еще в конце 1990-х годов, даже с применением современного арсенала кристаллографии до сих пор не удается полностью понять сложный регуляторный механизм, связанный с экспрессией и трансляцией данного белка (рис. 1) [2].

Консерватизм ученых и нежелание нарушать сложившиеся традиции часто вытесняют более радикальные научные подходы и практически полностью отстраняют нетрадиционную науку. Хотя, как известно, традиции в науке – вещь довольно опасная, особенно в том, что касается прорывных исследований.

В биомедицинских разработках, таким образом, явно прослеживается недостаток качественных фундаментальных исследований, что на практике приводит к тому, что о результативности или отсутствии результатов исследований частные компании узнают на поздней стадии внедрения инновации, когда уже затрачены огромные временные, человеческие и финансовые ресурсы. То есть в результате сложившейся публикационной традиции вместо раннего выявления возможных побочных действий препарата на первом этапе изучения впервые открытой молекулы все ученые подтверждают «необычайную перспективность» открытия, а выявление возможных проблем откладывается на завершающую фазу клинических испытаний или же на стадию коммерциализации фармацевтического средства.

К числу преимуществ инновационной модели SGC безусловно следует отнести отсутствие бюрократических барьеров, связанных с доступом к преддоговорной интеллектуальной собственности. Например, участники консорциума лишены необходимости заключать специальные догово-

ра о передаче исследовательского материала. Примечательно, что 88% ученых – участников проекта отмечают в качестве одного из важнейших преимуществ SGC упрощенный доступ к исследовательским материалам, которые сложно, а порой и невозможно получить вне этого проекта.

Среди причин того, что многие ученые оценивают проект SGC как перспективный – отсутствие препятствий в работе в виде трудоемких процедур по разделению и оформлению прав на интеллектуальную собственность. Участвуя в этом проекте, ученые надеются на быстрое продвижение своих исследований с большей практической отдачей, чем в традиционных исследовательских проектах с использованием стандартных механизмов финансирования науки. В значительной мере инновационную концепцию SGC удалось практически полностью освободить от проблем, связанных с засекреченностью и патентованием на ранних этапах исследований, предшествующих конкурентной борьбе.

Одним из результатов сравнительно открытого подхода к исследованиям и разработкам в проекте SGC стало изучение протеиновых структур вне зависимости от предыдущих упоминаний о них в научной литературе (рис. 2). Это свидетельствует о том, что консорциум в значительной степени сосредоточился на исследованиях белковых соединений, которые пока остаются практически неизученными. Кроме того, в рамках проекта SGC были получены трехмерные модели многих уникальных белковых структур, изучение которых шагнуло за пределы простого определения гомологов для известных протеинов.

2. Проблемные аспекты открытых инноваций

Подобно другим сложным масштабным проектам SGC не лишен и серьезных недостатков, помимо уже упоминавшихся при обсуждении эффективности модели открытых инноваций как таковой. Например, многие частные компании, участвующие в проекте, отмечают, что несмотря на высокий уровень экспертизы ученых консорциума в вопросах структурной геномики, в ряде смежных областей биохимии и эпигенетике их квалификация заметно ниже. Это говорит о том, что SGC ввиду своей узкой специализации хорошо работает по схемам так называемой воспроизводимой

науки¹⁰, однако неизвестно, сможет ли данный подход увенчаться успехом в случае с более сложными, в том числе междисциплинарными, генетическими исследованиями. Среди ученых и компаний – инвесторов проекта пока нет единого мнения о расширении специализации SGC в ближайшем будущем. В то время как одни говорят о необходимости сужения спектра исследований в области структурной геномики, другие полагают целесообразным расширить научный горизонт проекта и охватить эпигенетические вопросы, прежде всего связанные с биохимией хроматина.

Как это ни парадоксально, но многие ученые отмечают среди важнейших недостатков проекта наличие слишком большого количества научных коллабораций. Многими учеными это воспринимается как отклонение от основных принципов и задач проекта, размывание его очертаний и распыление ресурсов среди слишком большого количества участников. К тому же увеличение количества и интенсивности контактов в рамках сотрудничества по проекту приводит, по мнению ученых, к необходимости найма специальных менеджеров для организации множества встреч, обсуждений и других форм рабочих контактов, напрямую не связанных с научной деятельностью.

Кроме того, ученые считают, что узкая специализация проекта должна быть преодолена не столько за счет расширения тематики проекта, сколько благодаря развитию компетенций внутри консорциума. Например, высказываются опасения, что карьерный рост участников консорциума по окончании проекта может быть под угрозой вследствие узкой тематики проводимых исследований и их отдаленности от академической науки. Таким образом, в дальнейшем им будет сложно вписаться в традиционную систему распределения грантов. В связи с этим многие участники проекта полагают, что уверенность в долгосрочном финансировании SGC позволила бы не только повысить привлекательность проекта в глазах ученых проекта, но и развеять их опасения относительно дальнейшего карьерного роста.

¹⁰ Воспроизводимая наука (от англ. reproducible science) – научная деятельность, в процессе которой открытия осуществляются по заранее известному и отработанному «маршруту», как это происходит в структурной геномике при открытии новых молекул.

Вместе с тем инвесторы из государственного сектора полагают, что изначально сформулированные задачи проекта постоянно меняются вследствие вовлечения новых инвесторов из фармацевтического бизнеса и их попыток «разнообразить» исследовательскую деятельность, таким образом отвлекая ученых от профильных для проекта направлений деятельности. Например, эпигенетические исследования могут оказаться более прибыльным направлением для частного бизнеса, чем стандартная структурная геномика. Несомненно, еще только предстоит определить, насколько гибким может быть управление проектом с государственным финансированием в угоду интересам частного бизнеса. Многие исследователи по-прежнему полагают, что такого рода флуктуации способны необратимо нарушить «экосистему» базовой науки и переориентировать долгосрочные проекты в сторону краткосрочных потребностей бизнеса, тем самым подорвав и качество самих исследований.

Не только частные компании, но и государственные агентства, финансирующие SGC, приводят доводы о демотивирующей функции свободного обмена информацией между участниками проекта. Например, многие университеты в современных условиях применяют тактику неразглашения информации о научной деятельности и предпочитают получить патент на изобретение, прежде чем выходить на открытый рынок с предложением о сотрудничестве. Поэтому для следующих стадий проекта будет особенно важно продемонстрировать возможности социально-экономической эффективности подобных инициатив. До сих пор на базе проекта не удалось разработать ни одного эффективного медицинского препарата. Оптимисты полагают, что отдача от SGC обязательно будет получена в долгосрочной перспективе благодаря свободному распространению данных в научной и бизнес-среде, а достижение практических результатов – дело времени, учитывая длительность клинических испытаний. Пессимисты, напротив, отмечают, что критерии успеха проекта SGC были изначально слишком мягкими и для проектов такого типа необходимо формулировать более четкие и осязаемые цели.

В целом инициативы, подобные проекту SGC, заставляют ученых, предпринимателей и специалистов в области научной политики задуматься о перспективности открытых инновационных моделей распространения научного знания. Это особенно важно в условиях, когда академическая наука с трудом находит точки пересечения с потребностями бизнеса. Ан-

тагонизм зачастую выражается во все большей закрытости ученых, приватизации результатов исследований, практике «коврового» патентования. Государственно-частное партнерство нередко на практике приводит к тому, что вместо объединения усилий для достижения общественно значимых целей государственное финансирование «перераспределяется» в угоду частным инвесторам, преследующим свои краткосрочные экономические цели и зачастую соперничающих друг с другом за все более дефицитные научные кадры. Последствием такого замкнутого круга может стать дублирование исследований и снижение эффективности фундаментальной науки.

Таблица 1. **Стоимость некоторых видов продукции SGC**

Продукция	Характеристика продукции	Средняя стоимость
Антитела	Воспроизводимые антитела для протеинов в эпигенетике и исследованиях хроматина	347 долл. США (за 100 мкг)
Библиотека клонов	Коллекция ДНК-последовательностей, кодирующих протеины	950 долл. США (за библиотеку)
Отдельные клоны	Отдельная ДНК-последовательность	87 долл. США (за клон)
Отдельные векторы	Средства для внедрения ДНК внутрь бактерии для экспрессии протеинов	45 долл. США (за вектор)
Индивидуальные химические соединения	Мощные и селективные ингибиторы протеиновых функций	199 долл. США (за 10 мг)
Системы Lex	Высокопропускной биореактор	30 000 долл. США (за систему)
Системы StarGazer	Система параллельного изучения термической стабильности 384 протеинов	90 000 долл. США (за систему)

Таблица 2. Критика практики научного рецензирования

Вопрос	Общая критика	Частная критика	Является ли критика обоснованной?	Степень очевидности доказательств (1 = слабая, 5 = сильная)
Является ли система научного рецензирования эффективным инструментом распределения грантов?	Научное рецензирование – неэффективный инструмент распределения финансирования между учеными	Высокая бюрократическая нагрузка на ученых	<i>Не определено</i>	2
		Высокие затраты	Да	4
		Сомнительная эффективность с точки зрения долгосрочного научного развития	<i>Не определено</i>	2
	Научное рецензирование приводит к тому, что финансирование получают не самые лучшие ученые	Приводит к анти-инновациям	<i>Не определено</i>	2
		Не поощряется междисциплинарная работа ученых	<i>Не определено</i>	2
		Не поощряются прикладные исследования	<i>Не определено</i>	2
	Научное рецензирование ненадежно	Оценки сильно разнятся в зависимости от рецензента	Да	4
	Научное рецензирование нечестно	Есть предвзятость по гендерному признаку	<i>Не определено</i>	3
		Есть предвзятость по возрастному цензу	Нет	4
		Есть предвзятость по когнитивным особенностям	<i>Не определено</i>	3
		Есть предвзятость в связи с предрасположенностью к долговременным дружеским связям	<i>Не определено</i>	3
	Научное рецензирование непрозрачно	Анонимность рецензентов уменьшает прозрачность научной экспертизы	Да	4
	Научное рецензирование происходит не вовремя	Замедляется процесс выделения гранта	<i>Не определено</i>	2
	Научное рецензирование не вызывает доверия – финансирующих организаций	–	Нет	4

Обзор выполнен на основе следующих публикаций:

1. RAND Europe (2014). The Structural Genomics Consortium. A knowledge platform for drug discovery. (By Molly M. Jones, Sophie Castle-Clarke, Daniel Brooker, Eddy Nason, Farah Huzair and Joanna Chataway).

2. Nkansah E., Shah R., Collie G.W. et al. Observation of unphosphorylated STAT3 core protein binding to target dsDNA by PEMSA and X-ray crystallography // FEBS Letters. 2013. V. 587. P. 833–839.

Тематические рубрики ежемесячного обзора

Аэронавтика и космос

Биотехнологии и генетика. Сельское хозяйство, пищевая и химическая промышленность

Информационные и телекоммуникационные технологии и вычислительная техника

Исследования в области ядерной и квантовой физики

Медицинские технологии и оборудование

Нанотехнологии и новые материалы, микроэлектроника

Социальные и экономические науки и статистика

Энергетика и транспорт