附件

**教育部工程研究中心年度报告**

（2020年1月——2020年12月）

|  |  |
| --- | --- |
| **工程中心名称：** | 灵长类及大动物临床前研究教育部工程研究中心 |
| **所属技术领域：** | 生物医药 |
| **工程中心主任：** | 肖瑞平 |
| **工程中心联系人/联系电话：** | 王珏 |
| **依托单位名称：** | 北京大学 |

2021年 3 月 3 日填报

**编制说明**

1. 报告由中心依托单位和主管部门审核并签章；
2. 报告中主管部门指的是申报单位所属国务院有关部门相关司局或所在地方省级教育主管部门；
3. 请按规范全称填写报告中的依托单位名称；
4. 报告中正文须采用宋体小四号字填写，单倍行距；
5. 凡不填写内容的栏目，请用“无”标示；
6. 封面“所属技术领域”包括“机械与运载工程”“信息与电子工程”“化工、冶金与材料工程”“能源与矿业工程”“土木、水利与建筑工程”“环境与轻纺工程”“农业”“生物医药”；
7. 第八部分“年度与运行情况统计表”中所填写内容均为编制周期内情况；
8. 报告提交一份WORD文档和一份有电子章或盖章后扫描的PDF文件至教育部科技司。

**编制大纲**

1. 技术攻关与创新情况（结合总体定位和研究方向，概述中心本年度技术攻关进展情况和代表性成果，字数不超过2000字）

灵长类及大动物临床前研究教育部工程研究中心自建立以来，一直致力于提升北京大学在新药及其他诊疗方法研究领域的科技创新能力，促进研究成果转化为具有市场竞争力的技术产品，从而完善北京大学在生物医学研究领域的创新体系；推动我国临床前研究的规范化，为其他临床前研究机构提供技术指导及信息咨询，全面提高我国在新药研发领域的技术实力；同时，为我国培养一批生物医药研究的高层次科技创新人才和管理人才，形成可持续发展的创新能力。

中心已经打造了一个世界领先的以灵长类动物模型为特色的临床前研究平台，建立了代谢疾病及其心血管并发症、自身免疫性疾病、脱发等在内的一系列重大疾病的灵长类动物模型，以及多种维度的评估技术和研究平台，具备对新药及其他新型诊疗技术进行全面、规范的临床前评估的能力。通过与新药研发机构合作成功开展了多项临床前研究项目，为临床试验的可行性和试试方案的制定提供了重要依据。另一方面，中心利用自身的研究能力，开展了药物靶点、生物标志物及药物作用机制等多项研究，并取得一系列重要进展，包括HDAC 介导线粒体应激、TRIM72参与灵长类动物心脏生理功能调控，以及恒河猴两万多个基因的全长转录本三代测序研究等。

2020年，中心顺应国际生物医学领域学科发展的新趋势和国家中长期科学技术发展重大需求，依托生命科学和基础医学研究领域的传统优势，以及优质的临床医学研究资源，锐意创新。本年度发表论文19篇，平均影响因子11，包括Nature 和Nature Method各1篇及Circulation、Cell Research等IF 10以上文章6篇。申请专利 1 项，授权专利（发明专利） 1 项。

1. 成果转化与行业贡献
2. **总体情况**（总体介绍当年工程技术成果转移转化情况及其对行业、区域发展的贡献度和影响力，不超过1000字）

2020年10月，根据习总书记的指示，北京大学成立未来技术学院，学院将以生物医药为主要研究领域，开展创新技术和产品的研发。生物医学不仅关乎百姓福祉，同时也是国民经济主战场。新药创制、高端尖端科研设备、高端尖端医疗装备从来都是，未来依然是国家的核心竞争力，也正是我们国家 “痛点”、“难点”，“卡脖子”技术。同时，大数据、人工智能、5G等新兴技术的飞跃式发展，催生了以“人体数字孪生”为代表的生命科学与医学研究范式的重大革命。这次重大疫情也凸显了基于5G的疫情精准防控、互联网医疗、远程会诊、智能健康教育、居家智慧健康管理等方面的迫切需求。作为生物医学研究领域的重要环节，本中心也被纳入未来技术学院，将作为学院的战略资源平台进校管理运行。

为了支持国家成像技术的发展，参与建设“多模态跨尺度生物医学成像国家重大科技基础设施”（以下简称“成像设施”），中心负责成像设施动物平台的规划设计。该项目主体工程已于2020年12月顺利封顶。在本年度，中心还将两项生物成像技术专利——“飞秒脉冲激光调制器及具有其的微型化双光子显微成像装置”和“一种微型化自适应光学双光子荧光成像系统及方法”通过专利许可方式由北京超维景生物科技有限公司进行产品化市场化，本年度许可费为123.4万元。

在校企合作方面，中心与和其瑞（南京）医药有限公司签订协议，建立协同创新实验室，共同开展创新药物的研究开发，已经开展多个创新靶点、药物作用机制、生物标志物及临床前药物评估项目，取得良好进展。同时，中心还将两项新药及检测试剂盒发明专利转让给和其瑞，转让金额为250万元，由和其瑞负责进一步的研发和市场推广。

1. **工程化案例**（当年新增典型案例，主要内容包括：技术成果名称、关键技术及水平；技术成果工程化、产业化、技术转移/转化模式和过程；成果转化的经济效益以及对行业技术发展和竞争能力提升作用）

MG53是一种骨骼肌/心肌特异表达的E3泛素化连接酶。北大肖瑞平教授团队率先发现MG53对于心肌复灌损伤等具有显著保护作用。另一方面，MG53的增加会抑制全身胰岛素信号转导，导致胰岛素抵抗，尤其是引起急性血糖升高。这对于糖尿病患者显然会雪上加霜。因此我们建立了去除代谢副作用的MG53蛋白255位点突变体，用于治疗急性心梗，拟开发为急救治疗药物，与现有介入或溶栓治疗相结合，发挥抑制心肌复灌损伤的疗效，提高生存率，降低致残率，填补这一领域的空白。相关的研究成果发表在Nature，Nature Medicine，Circulation等杂志上。同时，在上述理论研究的基础上，积极开展技术成果转化的研究，目前围绕核心技术已申请发明专利4项，其中与本项目相关的专利2项。

鉴于MG53蛋白临床前研究的突出成果，和其瑞医药以专利转让的方式获得相关知识产权，并设立专项进一步推动MG53突变体蛋白的临床应用。

这一案例说明深入的科学研究是我们取得科技进步的原动力，随着我国科研水平的不断提高，越来越多的原创发现有待于进一步的转化，我国已经从仿制药大国向创新药大国迈进。

1. **行业服务情况**（本年度与企业的合作技术开发、提供技术咨询，为企业开展技术培训，以及参加行业协会、联盟活动情况）

本中心充分利用灵长类动物疾病模型，尤其是自发性动物模型的优势，与药物研发企业合作，开展创新药物的临床前评估。

利用雄激素型脱发模型——红面猴开展了泌乳素受体抗体——HMI-115的研发。为了给临床实验提供最可靠的依据，在红面猴中进行了进行了爬坡实验，在保证安全性的基础上探索最低有效剂量和最大耐受剂量。该实验已经进入洗脱阶段，结果正在统计中。另一方面，为了探索药物的作用机制，我们还利用单细胞测序技术，在给药前后提取毛囊细胞，对细胞分群及其基因表达谱进行深入研究，以期发现作用的分子机制。目前，该药物已完成临床I期试验，即将进入临床II期。

由于HMI-115对JAK通路的有效抑制，我们也探索了其对类风湿关节炎的治疗。利用本中心建立的自发性关节炎恒河猴模型，对HMI-115的药效进行了探索性研究，结果显示HMI-115对部分模型动物有延缓病情进展，降低全身性炎症的作用，但个体差异大，部分动物对治疗没有明显反应。为此本中心将增加动物数量，以确定该药物的疗效。

1. 学科发展与人才培养
2. **支撑学科发展情况**（本年度中心对学科建设的支撑作用以及推动学科交叉与新兴学科建设的情况，不超过1000字）

灵长类动物因在生理、病理、遗传等各个方面都更接近于人类，因此较之啮齿类等小动物在生物医学研究中具有显著的优势。本中心充分利用这一优势，着眼“双一流”学科建设，关注国家战略需求，通过对灵长类动物的基因组、表达谱等多方面的研究，运用最新的生物学技术，开展学科交叉、探索性、前瞻性研究，取得了一系列重要成果。

对代谢疾病相关基因开展了系统的功能研究，首次发现组蛋白去乙酰化酶 HDAC 可以介导线粒体应激。在恒河猴和人的多种组织中，HDAC1/2与 UPRmt 基因的转录水平呈现正相关，而在哺乳动物细胞中，敲低或是用药物抑制 HDAC1/2均可以抑制 UPRmt 的活化，并影响线粒体的正常结构，表明组蛋白去乙酰化酶在多物种调控线粒体内稳态的保守机制。题为“Histone deacetylase HDA-1 modulates mitochondrial stress response and longevity”的论文在Nature Communications发表。

顺式调控元件在组织特异性基因表达和各种表型的进化中起着重要作用，启动子和增强子的突变可能是物种适应环境的原因。通过对29种哺乳动物，尤其是灵长类动物的数据进行系统发育回归分析表明，心脏高表达TRIM72的动物具有更高的心率。进一步的研究表明，在local-clock模型下，对谱系特异性替换率的最大似然估计显示，相对于内含子的进化率，在旧大陆猴子的共同祖先中，启动子的速率加快了78%。这表明正选择在TRIM72启动子的进化中发挥了作用，可能是由于物种分化后心脏生理变化引起的选择性压力。此外，TRIM72表达的变化改变了参与氧化磷酸化的基因的表达，进而影响线粒体呼吸和心脏能量容量。我们的研究提示TRIM72的表达变化可能与这些物种心脏生理的差异有关。相关论文正在修稿中。

运用第三代测序技术，对恒河猴两万多个基因的全长转录本结构进行了精确定义，为以恒河猴为特色开展分子生物学、转基因猴研究奠定了基础。恒河猴基因结构（如内含子-外显子边界、PA长度等）主要源于预测，错误率较高，是运用恒河猴开展精细的分子生物学研究的技术瓶颈。本项研究首先运用PacBio Iso-seq确定了恒河猴基因的整体骨架结构，在此基础上，使用配套的RNA-seq数据对局部结构进行了修正，同时，用CAGE-seq数据对基因5’端进行了修正，并对转录本所编码的蛋白质序列进行了推断，对24，680个蛋白编码基因的基因结构进行了准确定义。这一工作为以恒河猴为特色开展分子生物学、转基因猴研究奠定了基础。相关论文发表在Genome Biology。

1. **人才培养情况**（本年度中心人才培养总体情况、研究生代表性成果、与国内外科研机构和行业企业开展联合培养情况，不超过1000字）

本年度在读研究生52人，毕业10人，7人获得博士学位，3人获得硕士学位。自2012年设立“生物学（分子医学）”二级学科，现有供研究生研修的专业必修课5门，专业选修课47门，分子医学学科建设架构基本完成。

1. **研究队伍建设情况**（本年度中心人才引进情况，40岁以下中青年教师培养、成长情况，不超过1000字）

2019年实验室专职科研人员共25名，具有副高级职称以上人员共计12名。2020年，程和平院士获何梁何利科学技术奖。本中心张岩研究员取得北大医学部独立PI职位，张岩博士是本中心培养的第一批博士，在本中心工作期间取得突破性进展，在Naure，Nature Medicine和Nature Cell Biology等顶尖杂志发表数篇关键论文，是本中心培养的青年学者的优秀代表。此外，本年度入选博士后创新人才支持计划2人，入选北京大学博雅博士后计划2人，北京大学优秀博士后1人。

1. 开放与运行管理
2. **主管部门、依托单位支持情况**（主管部门和依托单位本年度为中心提供建设和运行经费、科研场所和仪器设备等条件保障情况，在学科建设、人才引进、研究生招生名额等方面给予优先支持的情况，不超过1000字）

本中心依托北京大学，为中心提供30万元运行费，1267平米实验及办公用房及200平米清洁级猴房。在学科建设方面，充分发挥中心在转化医学研究领域的优势，建设国家级大设施，并与地方共建转化研究院，促进创新成果的转化。中心目前队伍稳定，研究生生源良好，保证了研究工作的顺利开展。

1. **仪器设备开放共享情况**（本年度中心30万以上大型仪器设备的使用、开放共享情况，研制新设备和升级改造旧设备等方面的情况）

本中心大型仪器对全社会开放，尤其实验病理中心除开放设备，还提供技术服务及培训，2020年共接收了两多万例病理标本，送检组织包括心脏、肺脏、肾脏、肝脏、脑、骨骼肌、胃肠道等多个脏器，涵盖斑马鱼、大小鼠、犬、羊、猴及人等各种种属。高内涵细胞分析仪、共聚焦显微镜、超声影像系统等大型仪器得到充分利用，中心科研使用时间达数十万小时，对外开放时间也达数万小时。

1. **学风建设情况**（本年度中心加强学风建设的举措和成果，含讲座等情况）

本中心一贯注重学风建设，要求每位老师以身作则，言传身教，在中心内部、各个实验室树立良好的学风；依托党团组织及学生会，组织学生党员团员及班干部认真学习学校有关学风建设的文件；由学工老师及导师组成工作小组，定期组织沟通，严密把握学生思想动态；把学风建设与科研工作结合起来，使学风建设渗透到学生的日常工作中；把学风建设与党建工作、评优等联系起来，为学生树立榜样。目前总体学风良好，学生能够刻苦学习，积极公关；个别学生需要督促。

1. **技术委员会工作情况**（本年度召开技术委员会情况）

由于疫情原因，本年度技术委员会会议于2021年2月8日在网上召开，参会的学术委员会成员有主任肖瑞平教授、学术委员会主任杜杰教授、程和平院士、秦川教授和薛利芳主任等。在听取了中心主任肖教授的年度工作和亮点工作介绍后，学术委员们对中心的工作给予了肯定，与会专家一致肯定了灵长类动物模型研究的重要性，并对中心未来的工作提出了建议和要求。

1. 下一年度工作计划（技术研发、成果转化、人才培养、团队建设和制度优化的总体计划，不超过1500字）

2021年度中心的主要工作计划包括：

1. 进一步推动灵长类动物模型在新药评估中的应用，通过南京转化研究院辐射到更多新药研发机构，开展技术服务
2. 加强中心自身的创新能力，利用成像装备研发的优势，建立新的技术及设备，并应用于灵长类动物
3. 与国内外药企合作，充分发挥灵长类动物模型的优势，开展临床前新药研究
4. 为青年科学家提供更高效更便捷的研究平台，支持探索性研究，鼓励创新和转化
5. 充分利用地方政府及社会资本的力量，积极争取升级为国家工程中心。
6. 问题与建议（工程中心建设运行、管理和发展的问题与建议，可向依托单位、主管单位和教育部提出整体性建议）

本中心主要利用灵长类动物开展实验研究，运行成本中动物饲养及护理的费用占据实验成本中的较大比重。特别是2020年由于疫情及其他因素的影响，猴价格已经从1万多上涨到6-7万元。而通常国家或地方科研项目对这部分的经费比例控制很严，很难满足中心的需求。另一方面由于中心仍按照科研机构管理模式运行，工作人员有繁重的科研任务在身，能够承接对外服务的时间有限，因此通过横向课题经费解决这部分费用也是有限的。

从中心的长远发展考虑，我们需要在运行机制、人才队伍多元化以及基本运行经费等方面得到更多的支持。

1. 审核意见（工程中心负责人、依托单位、主管单位审核并签章）

八、年度运行情况统计表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究方向** | 研究方向1 | GPR81的功能研究 | 学术带头人 | 肖瑞平 |
| 研究方向2 | 脑疾病的线粒体机制研究 | 学术带头人 | 程和平 |
| 研究方向3 | 治疗类风湿关节炎的治疗及机制研究 | 学术带头人 | 张秀琴 |
| 研究方向4 | DUSP6作为心梗治疗靶点的研究 | 学术带头人 | 熊敬维 |
| **工程中心面积** | 1467 m2 | **当年新增面积** |  0 m2 |
| **固定人员** | 25人 | **流动人员** | 9人 |
| **获奖情况** | 国家级科技奖励 | 一等奖 | 项　 | 二等奖 | 项　 |
| 省、部级科技奖励 | 一等奖 | 项　 | 二等奖 | 项　 |
| **当年项目到账** **总经费** | 2913万元 | 纵向经费 | 2357万元 | 横向经费 | 556万元 |
| **当年知识产权与成果转化** | **专利等知识产权****持有情况** | 有效专利 | 项 | 其他知识产权 | 项 |
| **参与标准与规范****制定情况** | 国际/国家标准 | 项 | 行业/地方标准 | 项 |
| **以转让方式转化科技成果** | 合同项数 | 2项 | 其中专利转让 | 2项 |
| 合同金额 | 250万元 | 其中专利转让 | 250万元 |
| 当年到账金额 | 250万元 | 其中专利转让 | 250万元 |
| **以许可方式转化科技成果** | 合同项数 | 1项 | 其中专利许可 | 2项 |
| 合同金额 | 123.4万元 | 其中专利许可 | 123.4万元 |
| 当年到账金额 | 123.4万元 | 其中专利许可 | 123.4万元 |
| **以作价投资方式转化科技成果** | 合同项数 | 项 | 其中专利作价 | 项 |
| 作价金额 | 万元 | 其中专利作价 | 万元 |
| **产学研合作情况** | 技术开发、咨询、服务项目合同数 | 1项 | 技术开发、咨询、服务项目合同金额 | 400万元 |
| **当年服务情况** | **技术咨询** | 次 | **培训服务** | 人次 |
| **学科发展与人才培养** | **依托学科**(据实增删) | 学科1 | 生物学 | 学科2 | 分子医学 | 学科3 | 生物技术 |
| **研究生****培养** | 在读博士 | 46人 | 在读硕士 | 8人 |
| 当年毕业博士 | 7人 | 当年毕业硕士 | 3人 |
| **学科建设**（当年情况） | 承担本科课程 | 0学时 | 承担研究生课程 | 680学时 | 大专院校教材 | 0部 |
| **研究队伍建设** | **科技人才** | 教授 | 7人 | 副教授 | 5人 | 讲师 | 5人 |
| **访问学者** | 国内 | 0人 | 国外 | 0人 |
| **博士后** | 本年度进站博士后 | 8人 | 本年度出站博士后 | 9人 |