

# 异种器官移植医用供体猪的全流程质量控制 和标准建设

潘登科

成都中科奥格生物科技有限公司

2023 年 1 月 11 日

# 报告内容

1 异种器官移植发展

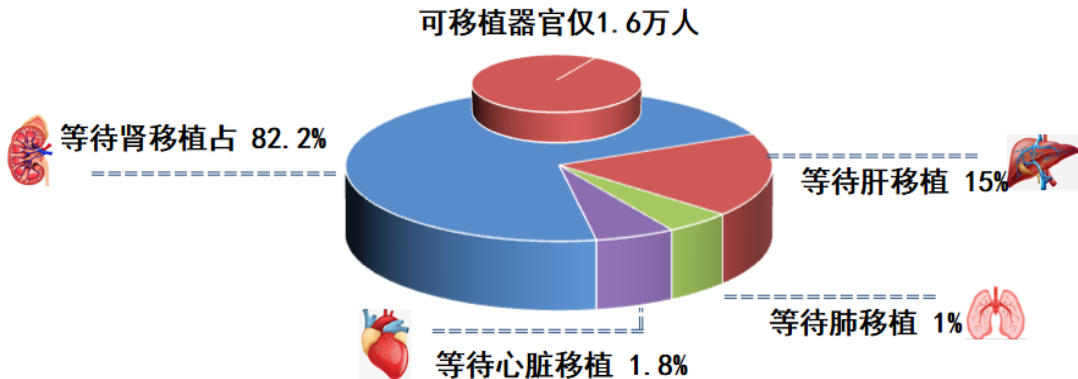
2 中研发进展

3 设施和标准建设

# 一、异种器官移植发展

# 异种器官移植是当下解决器官短缺最有效的方案

我国急等待移植患者约11.9万人

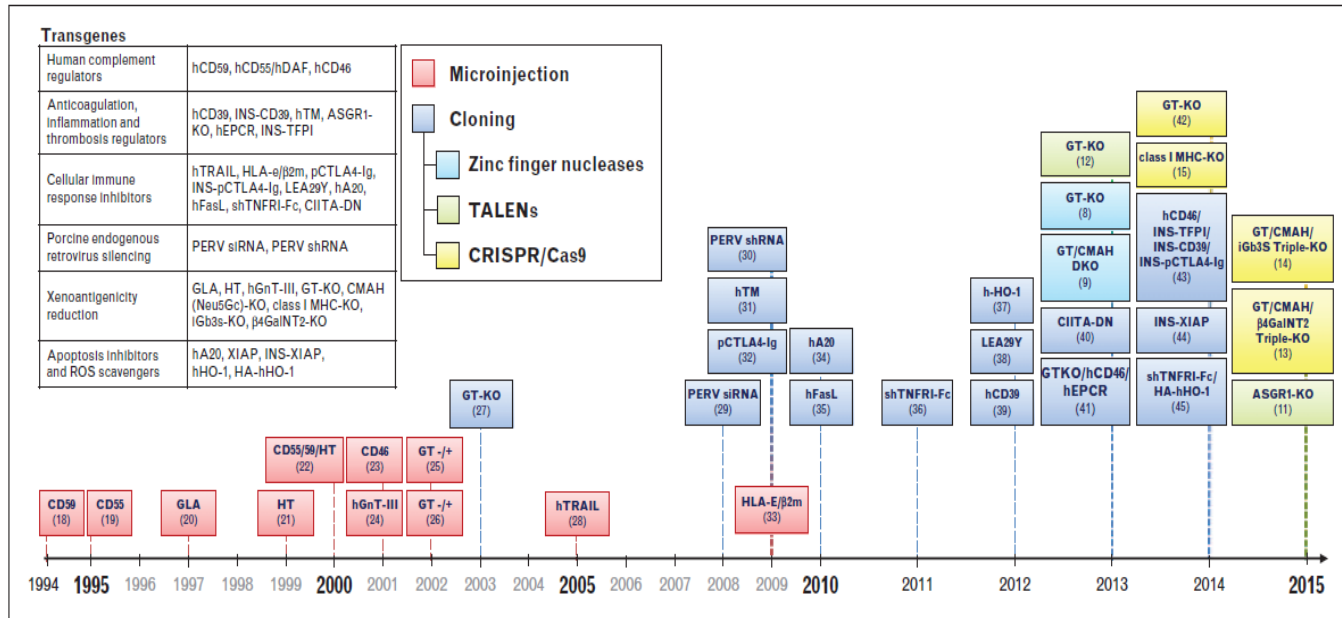
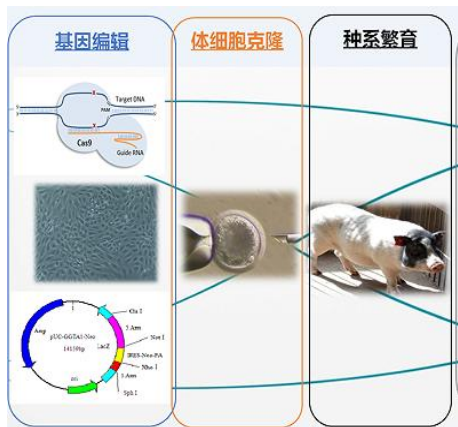


- **全球器官严重短缺**，每年约200万人需要器官移植
- **供体器官质量难以保证**
- **移植时间无法确定**，等待中病情恶化，错过最佳移植期或绝望中去世

# 异种器官移植面临的主要问题

核心问题		解决方法
免疫排斥	超急性排斥	基因改造制备低免疫源性人源化基因猪， 新型免疫抑制剂 免疫耐受技术
	急性排斥	
	慢性排斥	
生物安全	种属间病原微生物传播	供体猪的净化即Designated pathogen free ( DPF ) 级猪， 可避免外源性猪源微生物种属间传播
伦理问题	医学伦理	建立伦理制度

# 基因修饰技术、体细胞克隆、基因编辑技术、免疫抑制剂推动异种移植的发展



Hawthorne, W. J., et al. (2016). *Curr Opin Organ Transplant.*

# 异种器官移植最新进展—临床研究

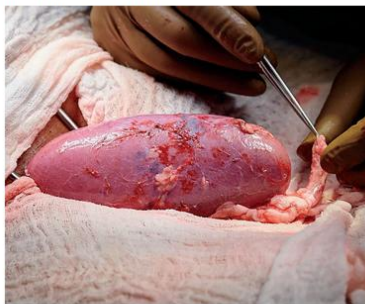


- 2021年9月，纽约大学团队，国际上首次将基因工程猪的肾脏移植到脑死亡供体，肾脏功能正常，无超急性排斥，开创性的里程碑进展
- 2022年1月，马里兰大学团队，将10基因编辑猪的心脏移植到心脏病患者体内，存活2个月，开创异种器官移植的临床研究新时代

# 异种肾移植亚临床研究进展

New York大学团队（左）和 Alabama大学团队（右）完成基因工程猪-脑死亡者肾移植，分别观察54h和74h，观察期内无超急性排斥发生，移植肾均能产生尿液

A Recipient 1, after Perfusion



B Recipient 1, at 54 Hr



Right

19 h 32 min  
(Day 1: 10:06)



POD 1

Left

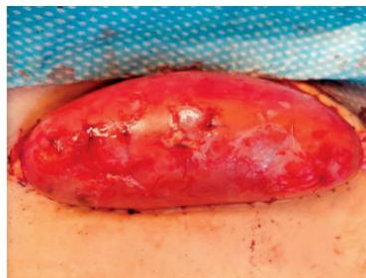
16 h 41 min  
(Day 1: 09:56)



C Recipient 2, after Perfusion



D Recipient 2, at 54 Hr



72 h 54 min  
(Day 3: 16:32)

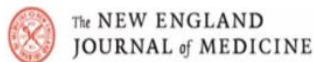


POD 3

71 h 56 min  
(Day 3: 16:19)







## 两例猪肾人体异种移植的结果

### Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation

Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al.

DOI: 10.1056/NEJMoa2120238

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

### Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation

Bartley P. Griffith, M.D., Corbin E. Goerlich, M.D., Ph.D.,  
Avneesh K. Singh, Ph.D., Martine Rothblatt, Ph.D., Christine L. Lau, M.D.,  
Aakash Shah, M.D., Marc Lorber, M.D., Alison Grazioli, M.D.,  
Kapil K. Saharia, M.D., Susie N. Hong, M.D., Susan M. Joseph, M.D.,  
David Ayares, Ph.D., and Muhammad M. Mohiuddin, M.D.

nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

[nature](#) > [news](#) > article

NEWS | 06 July 2022

## Clinical trials for pig-to-human organ transplants inch closer

US regulatory agency signals willingness to allow first xenotransplant trials.

[Max Kozlov](#)

# Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans

---



## Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
April 2003  
Updated December 2016

关于在人类中使用异种移植  
产品的来源动物、产品、临  
床前和临床问题

---

行业指南

美国卫生与公众服务部  
食品药品监督管理局生物制品  
评价研究中心  
2003年4月  
2016年12月更新

# 异种器官移植正在走向临床试验

- 2021年9月美国纽约大学，**全球首例猪肾到脑死亡供体的移植**，发表在医学顶级期刊NEJM
- 2021年9月美国阿拉巴马大学，**猪肾到脑死亡供体的移植**，发表在器官移植顶级期刊AJT
- 2022年1月美国马里兰大学，**全球首例猪心脏移植**，病人生存2个月，发表在NEJM
- 2022年6-7月美国纽约大学，开展**2例猪心脏到脑死亡供体移植**，进展良好

- **免疫排斥问题**：通过基因编辑解决超急性排斥和主要的免疫排斥问题，临床免疫方案初步明确，抗CD40抗体的免疫方案通过人体测试
- **生物安全问题**：DPF设施下提供的供体猪，可有效避免病毒感染

## 二、中科研发进展

# 供体猪的选择



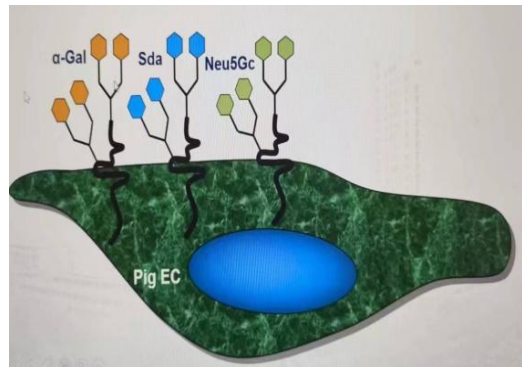
巴马小型猪



五指山小型猪

- 体型小，成年猪体重25-35kg左右，器官大小与人相似
- 遗传背景清晰，血型O型，耐近交
- 无内源性逆转录病毒PERV-C亚型，降低疾病传播隐患
- 便于SPF化

# Pig xenoantigens (异种抗原)



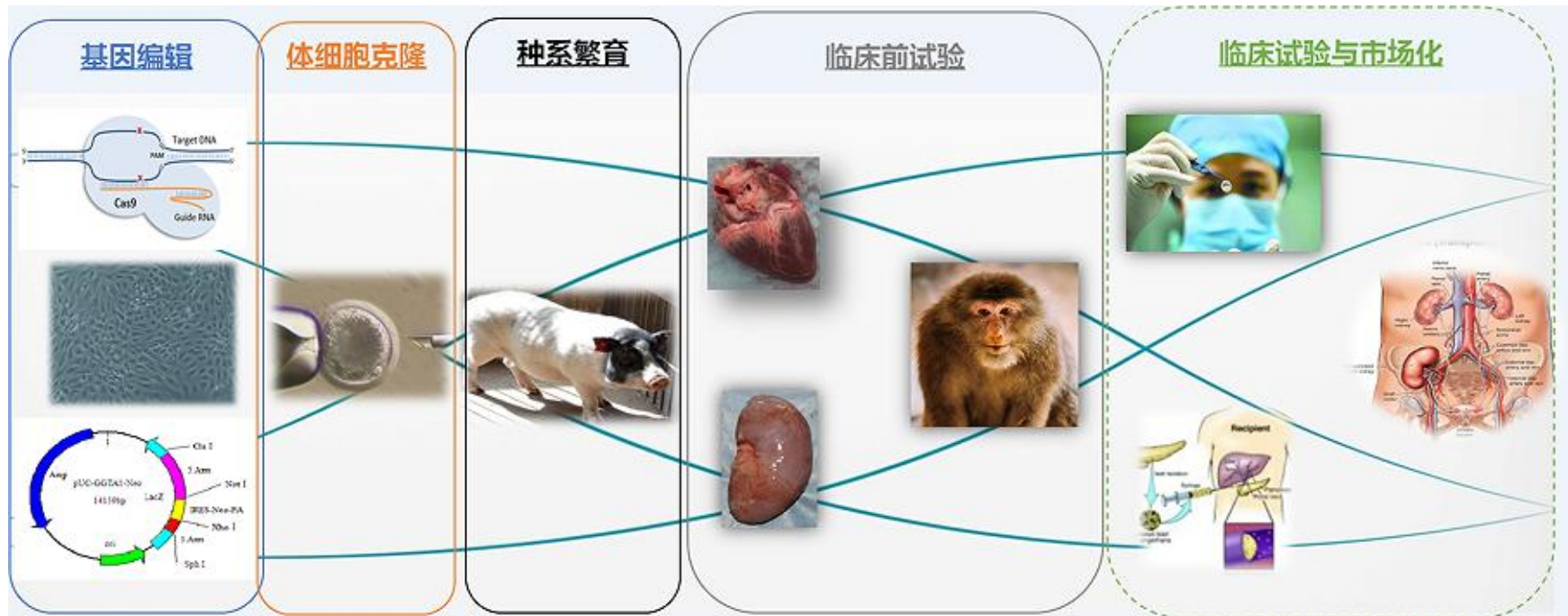
- **Gal  $\alpha$ 1-3Gal ( $\alpha$ Gal) — HAR (超急排)**  
Pig-to-primates (monkey, human)
- **$\beta$ 4GalNT2 ( $Sd^a$ )**  
Pig-to-primates (monkey, human)
- **N-Glycolylneuraminic acid (**NeuGc**)**  
Pig-to-human (but not nonhuman primates)

# 器官供体的基因工程猪改造

基因	产物或功能
<i>GGTA1</i> KO	Gal antigen HAR 超急性排斥
<i>CMAH</i> KO	NeuGc antigen 猪-人的抗原
<i>B4GalNT2</i> KO	Sd <sup>a</sup> antigen
Human CD46 overexpression	Complement regulation
Human CD55 overexpression	Complement regulation
Human thrombomodulin (TBM)	Anti-coagulation
Human EPCR	Anti-inflammation
LEA29Y-Ig (CTLA4-Ig)	T-cell suppression
Human CD47	Attenuation phagocytosis

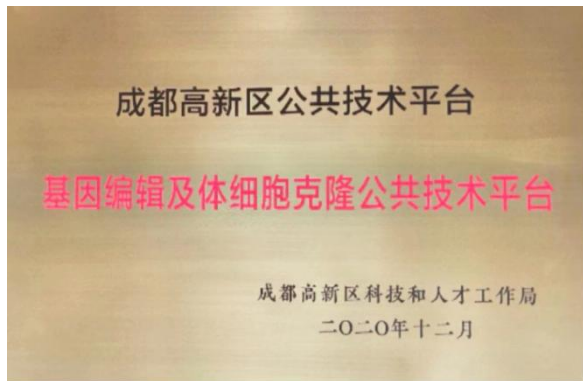
Pan DK, et al.(2019). Xenotransplantation

# 基因工程猪创制、种系繁育、临床前试验的一站式平台





# 基因修饰克隆猪创制效率国际领先：怀孕率60%以上，窝均活仔数5头以上



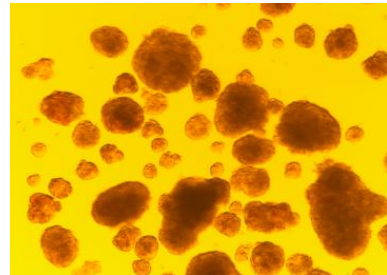
# 建立多种基因工程供体猪种系，稳定传代



序号	基因修饰猪种系	功能	繁育代数
1	GTKO	克服猪到人的超急性排斥反应	F10
2	GTKO/B4GalNT2KO/CMAHKO	显著降低猪到人的抗体结合	F1
3	GTKO/hCD55/hCD46	双补体调节蛋白高效抑制补体激活	F3
4	GTKO/hCD55/hTBM	抑制凝血激活	F4
5	GTKO/B4GalNT2KO/hCD55/hTBM	临床前试验的理想基因型供体	F1
6	GTKO/B4GalNT2KO/CMAHKO/hCD55/hCD46/hTBM	临床试验较为理想的基因型	F0

# 开展近五十例猪到猴的临床前试验及验证

**无CD40抗体**的临床免疫方案，猪到猴的肝脏移植存活14天，肾脏移植存活32天，  
胰岛移植存活接近6个月





# 六基因编辑猪的多器官多组织的临床前试验

人民日报

人民日报 有品质的新闻

打开

国际首例！西京医院在异种移植研究领域获新突破

人民日报客户端陕西频道 龚仕建 2022-10-25 16:17 浏览量7213

记者从空军军医大学西京医院获悉，近日由中国科学院院士窦科峰领衔，肝胆外科、泌尿外科、心血管外科、麻醉与围术期医学科、骨科、烧伤与皮肤外科、眼科、实验外科等20个学科共同开展的国际首例六基因编辑猪-猴多器官、多组织同期联合移植手术获得成功，实现了异种器官移植领域多器官多组织移植零的突破。



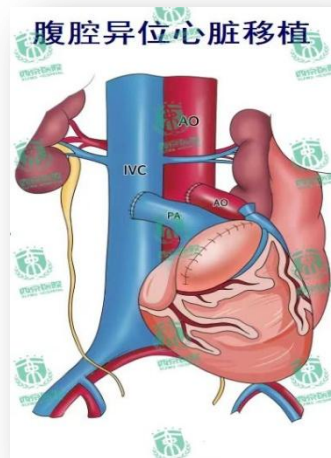
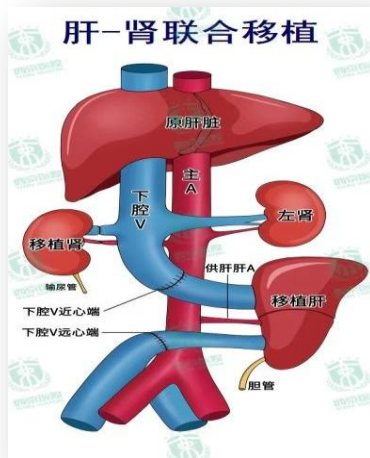
人民日报 权威医生在身边

打开

西京医院成功实施首例六基因编辑猪-猴多器官同期移植

人民日报健康客户端 2022-10-25 17:25

10月25日，空军军医大学西京医院召开媒体发布会，由中国科学院院士、西京医院窦科峰教授领衔，肝胆外科、泌尿外科、心血管外科等20个学科共同开展的国际首例六基因编辑猪-猴多器官、多组织同期联合移植手术获得成功，实现了异种器官移植领域多器官多组织移植零的突破。这是继窦科



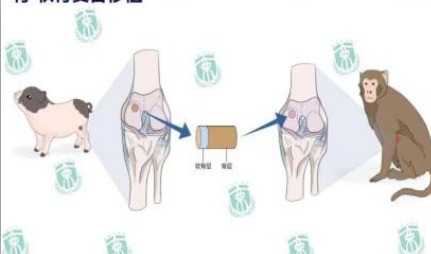
断层皮肤移植



穿透性角膜移植

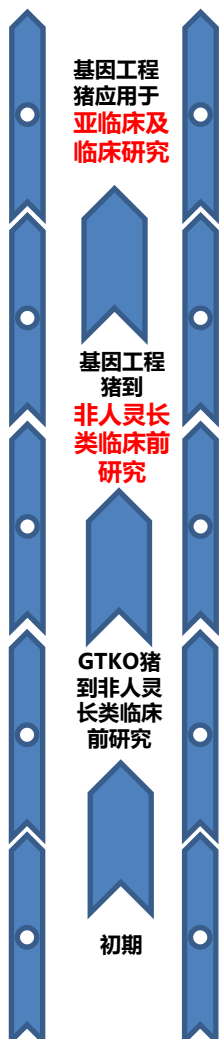


骨-软骨复合移植



# 异种器官移植临床之路

- 2022**  
 FDA同意开展异种器官移植人体临床试验  
 首例基因工程猪心脏移植给病人，存活2个月
- 2021**  
 首例基因工程猪肾脏移植给脑死亡者（亚临床研究）
- 2019**  
 基因工程猪肾脏移植到非人灵长类，存活499天
- 2016**  
 GTKO/hCD46/hTBM基因工程猪心脏异位移植到非人灵长类，使用CD40免疫抑制剂，异位移植存活945天
- 2005**  
 GTKO猪心脏异位移植到非人灵长类，存活179天  
 GTKO猪肾脏移植到非人灵长类，存活83天
- 2002**  
 国际首例GTKO猪



- 国内**
  - 2022**  
 国际首例六基因编辑猪-猴多器官多组织同期联合移植亚临床研究
  - 2019**  
 GTKO/hCD55猪肾脏移植到非人灵长类，在无CD40免疫抑制剂下，存活时间达到国际领先水平
  - 2013**  
 GTKO猪肝移植到非人灵长类，存活达到当时国际最长时间
  - 2010**  
 中国首例GTKO猪

2022年FDA同意开展异种器官移植的人体临床试验

2022年9月科技部开展加强异种器官移植重点研发项目调研及产业方向

## 三、设施和标准建设

# 世界卫生组织(WHO): 专题研讨会和临床研究规范共识



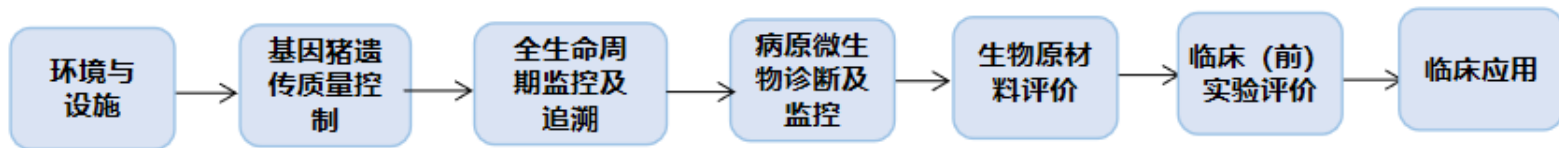
2008 “第一届全球异种移植临床研究规范国际研讨会” 在长沙召开

2011 “第二届全球异种移植临床研究规范高峰论坛” 在日内瓦召开

2018 “第三届全球异种移植临床研究规范国际研讨会” 在长沙召开

# 全流程质量控制和标准建设，解决溯源和生物安全问题

## 医用猪全产业链技术创新和质量提升总体规划



### 地方标准：

医用供体猪 基因鉴定通则

医用供体猪 病原微生物监测技术规范

医用供体猪 环境及设施

医用供体猪 全流程数字化养殖管理规范



# 基因编辑小型猪繁育中心（普通级，一期）



- 繁育保种及提供临床前试验供体
- 10余种基因编辑猪种系，500多头

# DPF医用供体猪培育中心（临床级，二期）





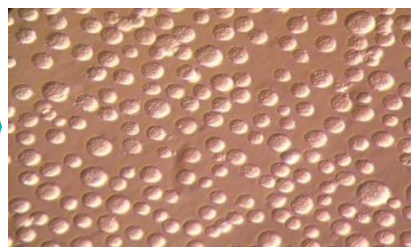
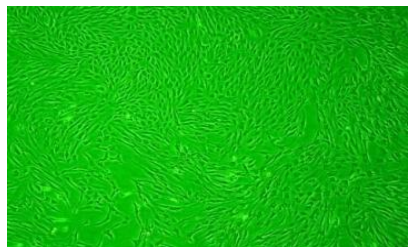
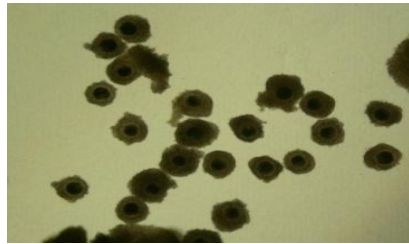
# 实验猪规模化中心（SPF猪，三期）



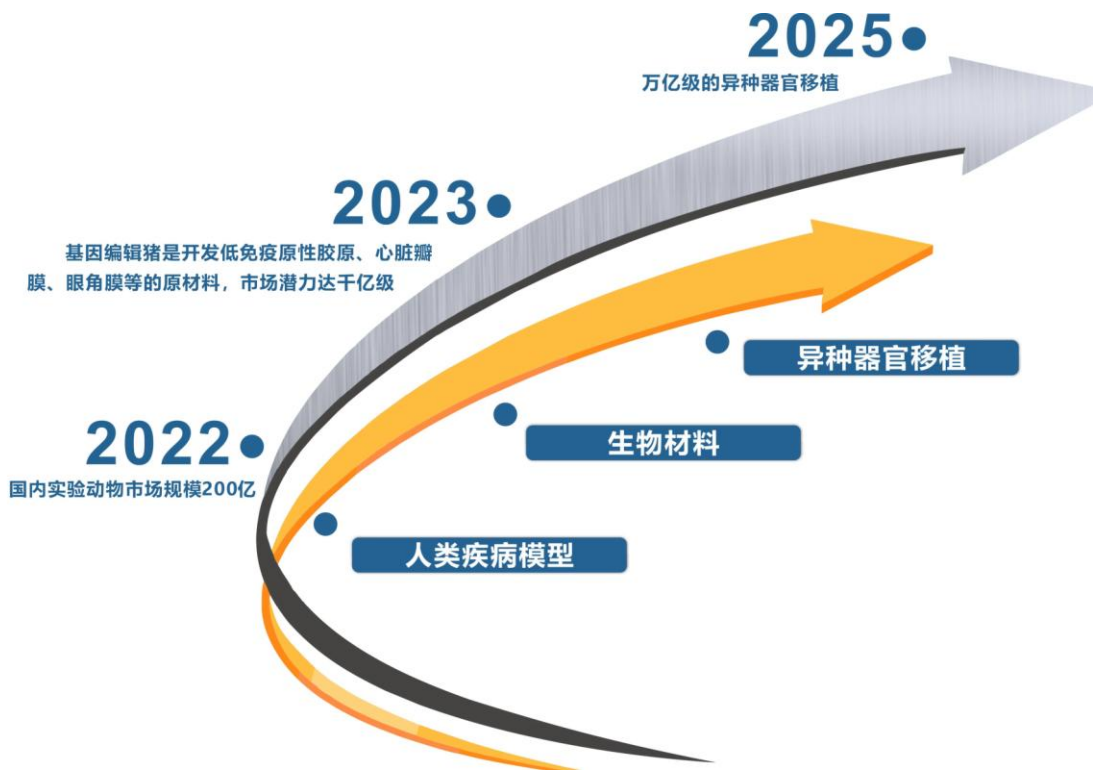
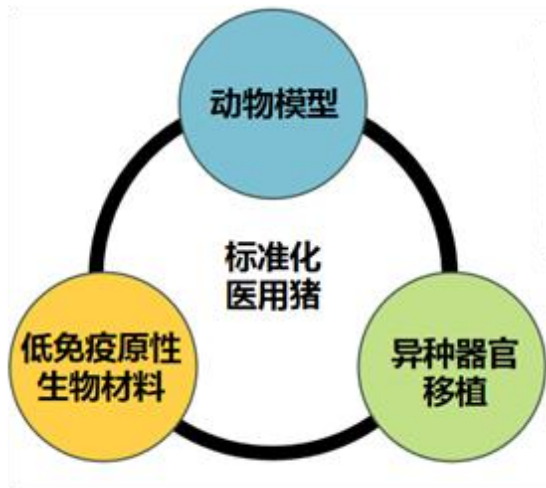
# 实验猪的医药产业

应用场景		目标客户
异种组织器官 医用猪	异种器官移植 低免疫原性生物材料	医院 生物材料公司
基因编辑 疾病模型猪	基因治疗、细胞治疗、药效评价	CRO公司 科研院所
实验猪 普通级 SPF级	药物&器械有效性、安全性评价 疫苗安全性、有效性评价 生物材料	CRO公司 疫苗企业 生物材料公司

# 克隆顶级种公猪等技术服务



# 医用猪的蓝海产业







THANK YOU  
谢谢!

- 中科奥格 潘登科 创始人
- 手机 +86 139-1196-1972
- 邮箱 [dkpan@clonorgan.com](mailto:dkpan@clonorgan.com)

