

北京盖兰德生物科技有限公司

打造异种器官移植产业高地 与优质实验动物产业链

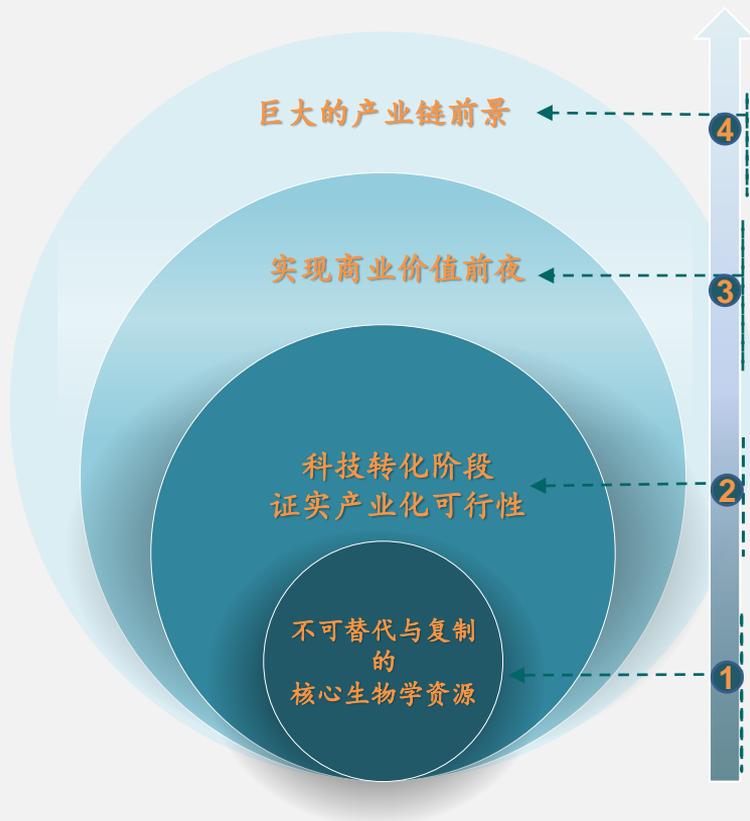


2021. 3

盖兰德生物科技近交系项目概要

公司概况

- 成立于2015年,整体收购农科院北京畜牧兽医所五指山小型猪近交系全部知识产权及种源,致力于近交系的产业化。
- 2018年获华润医药产业基金入资。



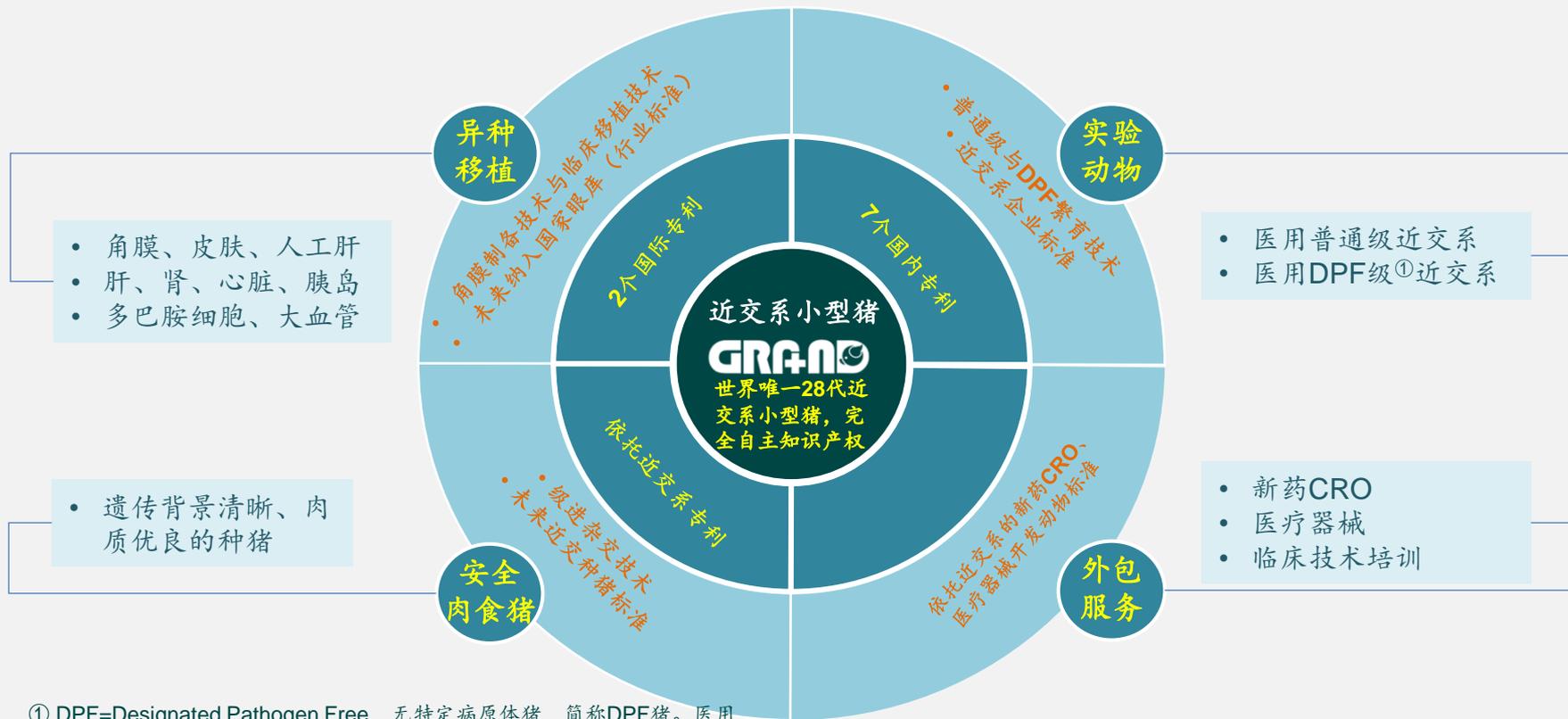
打造围绕核心资源的生物医药支撑性平台

处于建立规模化产业基础的阶段,建立第一期生产与研发基地,3年内异种移植产品进入临床,实验动物量产。

6年成果转化,3项早期异种移植产品开发即将进入临床,后期异种产品依托科技部重点专项研发;产业开发资金投入6000余万。

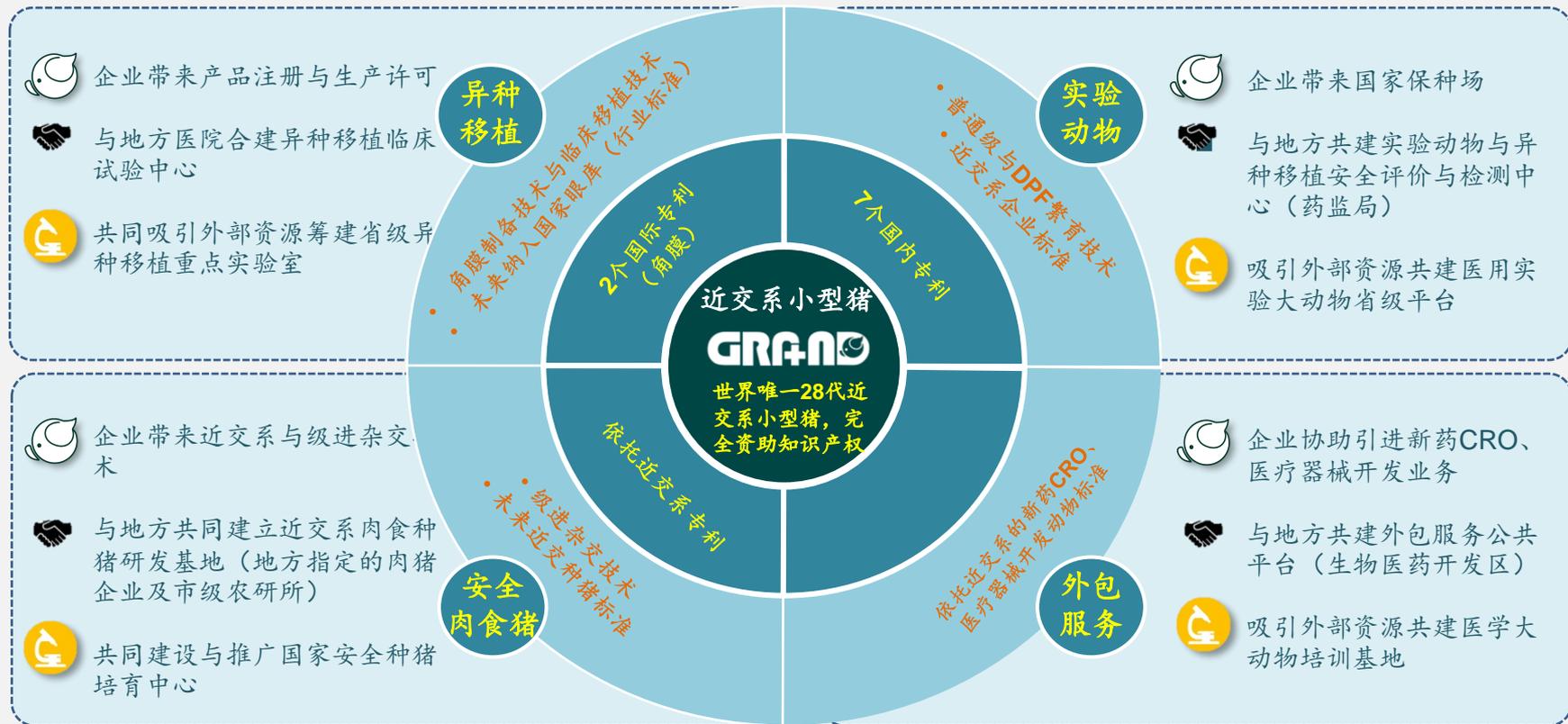
历经25年中国农科院畜牧兽医研究所研究成果,全部中国知识产权与资源,世界唯一;70篇学术论文;3500万科研经费支持。

盖兰德核心资源与价值定位——知识产权、专有技术、企业标准与四大板块



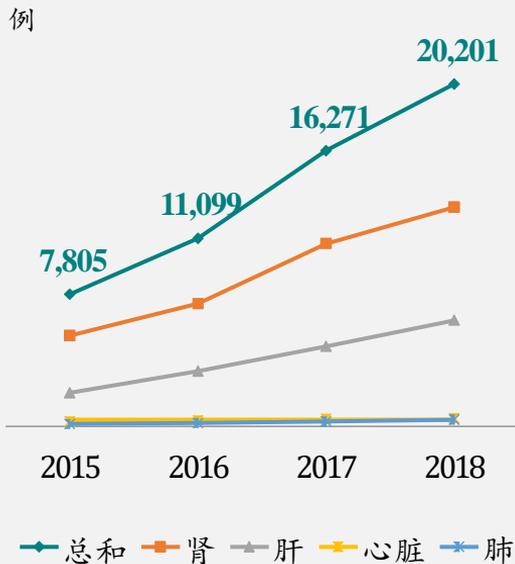
① DPF=Designated Pathogen Free, 无特定病原体猪, 简称DPF猪。医用DPF猪, 即符合人的临床移植微生物安全标准的供体猪。

盖兰德产业化基地的主要内容：落地与共建



异种器官移植潜在市场 ¥5,000亿，异种组织器官是唯一潜在标准化供体

中国器官移植2万例/年



2万例/年

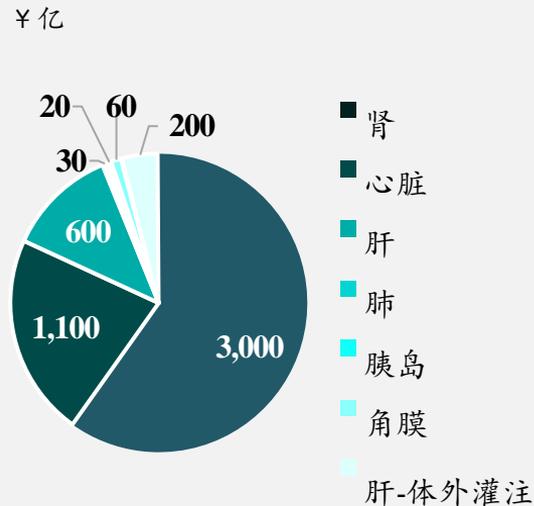
供体严重短缺，供需比1:60



*60倍

潜在市场规模 ¥5,000亿/年

- 异种器官是唯一潜在标准化供体，潜在市场规模 ¥5,000亿/年



¥5,000亿/年

小型猪是合适供体动物，五指山小型猪近交系是最佳产品来源

合适供体动物：小型猪



器官解剖与生理功能与人接近

相对安全：猴与人太近，内源性病毒可传播到人，如艾滋病毒

猪的基因修饰技术更为成熟

高效、经济：多胎，繁殖快，生长周期短

无明显伦理问题

近交系一举解决3大障碍

- 近交系一举解决异种移植供体三大障碍：

1 障碍	基因编辑克隆效率低下
方法	近交优势
2 障碍	供体材料不均一
方法	高度近交个体差异小
3 障碍	逆转录病毒传染风险
方法	近交系PERV非传染性品系

五指山小型猪近交系

- 五指山小型猪是世界唯一20代以上近交系大动物



盖兰德价值支撑体系之二：基因编辑、异种移植和实验动物专家团队

专家团队

- 盖兰德在资源、技术、产品的三层次上搭建了顶级开发架构及技术合作模式



潘志强教授
同仁医院



高毅教授
珠江医院



戴一凡教授
南京医科大学



赖良学研究员
中科院广建院



冯书堂研究员
农科院



章金钢教授
军事医学科学院



王太平教授
北京大学

协作单位：



安贞医院



西京医院



深圳二院

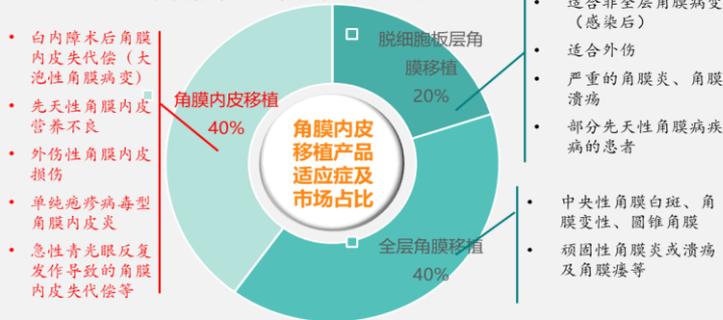
早期异种产品一：

角膜内皮植片——解决角膜盲移植缺乏供体的困境



临床适应症

角膜移植技术分类及其适应症



临床效果



猪-恒河猴角膜内皮组织片移植术后6月效果
左：对照组，角膜**浑浊**，**增厚**
右：实验组，角膜**透明**，**厚度不变**



市场规模

- 我国有超过400万单侧或双侧角膜盲患者，每年仅6000例移植，移植费用在2万元左右。并且每年新增需角膜内皮移植的患者保守估计约10万人，每年新增市场规模在**20亿元**以上。

10年以上近交系角膜大动物移植研究同仁潘志强

已获两项专利，发表SCI1篇，非人灵长类移植验证最长存活期>12个月

- 9月初召开产品方案论证会
- 完成角膜制备工程设计、安全评估设计、动物实验设计以及DPF设计

- 2020年初完成PERV阴性DPF级近交系繁育
- 2020年中完成非人灵长类动物实验
- 2020年底申报临床技术研究试验(医院伦理)
- 建立异种角膜质量管理体系统

- 完成角膜5例小规模临床试验
- 申报PERV技术标准
- 申报异种角膜技术标准
- 申报角膜多中心临床试验伦理准入

- 完成角膜多中心临床试验;
- 角膜内皮贴片产品注册申报

2015 2018 2019-20 2020-21 2022-23

盖兰德角膜事业部成立

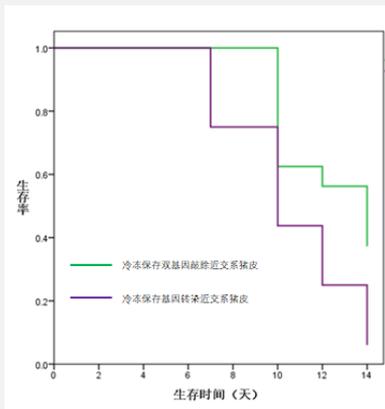
早期异种产品二:

解决深二度以上烧伤缺乏有效活体皮肤植片的难题



技术路线

- **产品名称:** 基因敲除异种活性皮肤
- **产品类别:** 三类创新医疗器械
- **供体特征:** 近交系小型猪, PERV非传染型, 双敲基因猪, 临床DPF级猪
- **国外对标:** 美国FDA2019年批准第一例猪活性皮肤植片Xenoskin临床试验, 2020年入组一例。(指标**低于本产品**)。
- **烧伤植皮市场:** 全国**10亿/年**; 糖尿病坏疽、创伤、褥疮植皮市场另计。



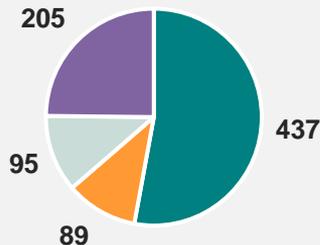
近交系PERV非传染双敲猪皮动物实验存活率与存活时间均优于市场非近交系病毒基因转染猪皮产品

猪-恒河猴异种皮肤移植动物实验表明: 液氮保存双基因敲除WZSP近交系活性猪皮可建立血运, 存活期大于**14天**, 是理想的异种皮肤产品。

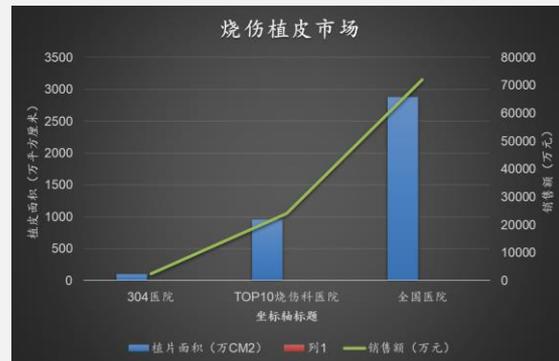


临床指征与市场规模

烧伤科门诊量 (万人)



■ 烧伤 ■ 瘢痕 ■ 慢性病 ■ 其他

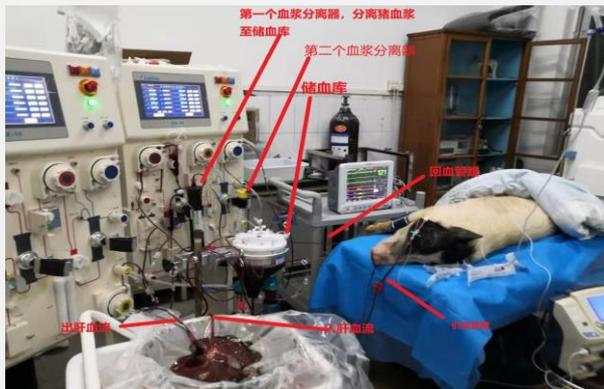


早期异种产品三：

生物人工肝反应器——挽救急性肝衰竭患者生命的有效手段



技术路线



首席科学家珠江医院高毅教授二十余年的生物人工肝研究与开发，全要素生物人工肝平台集大成者

人源化白蛋白alb、凝血因子VII双基因编辑前期

- 2020年下半年完成3-5例体外全肝灌注动物实验，验证临床效果及病毒安全性
- 2020年获得DPF级PERV阴性猪。

2018年底

盖兰德生物人工肝事业部成立

2019

2021

2022

2023



临床指征与市场规模

- 中国急性、爆发性肝衰竭10-15万人/年。
- 生物人工肝反应器的预期产品使用指标：每周2-3次，平均4周（1个月），2万元/例（肝的价格），预计平均10-15万元/人。
- 第一代产品解毒，第二代产品增加人源化血清白蛋白与凝血因子。

- 2021年上半年申报研究者发起的临床试验；
- 2021年中获得人源化双基因猪，开启生物人工肝2.0；
- 2021年下半年开展人工肝大规模动物实验及安全性评价；

- 2022年上半年完成动物实验和安评；
- 2022年下半年申请开多中心临床试验，2023年完成；

- 产品注册申报及产品临床推广；
- 申报全肝型生物人工肝行业标准；
- 申报PERV生物安全技术标准



科技部2017年异种移植重点研发计划

- 首次由国家公共财政支持的异种器官移植重点研究计划，研发安全的猪源材料，以及主要组织器官的动物实验验证
 - 盖兰德的近交系作为本项目核心猪源，与南京医科大学、西京医院、安贞医院、深圳二院等国内科研与临床机构组成顶级团队。标志着国家层面异种移植研发的正式启动。
- 已完成内源性逆转录病毒非传染品系筛选与繁育成群、双基因编辑克隆猪、即将完成五基因编辑克隆猪
 - 与南医大合作
- 2020年将用于肝脏、肾脏、心脏、胰岛的大动物移植实验
 - 项目完成后，公司将优选大器官开展产品研发，分步完成肾、胰岛、心、肝等异种供体产品开发。

项目的完成，将标志着盖兰德五指山小型猪近交系成为行业标准的异种器官移植的优质、安全的产业化资源。



盖兰德自主研发多基因编辑近交系

名称	基因型	用途	克隆时间
WZS-F7	hF7敲入	人源化凝血因子7	2021
WZS-ALB	hALB敲入	人源化血清白蛋白	2021
WZS-F7/ALB	同时敲入hF7和hALB	同时人源化凝血因子7和血清白蛋白	2021
WZS-AC46	在GGTA1位点敲入免疫相容性基因	异种器官移植用	2021
WZS-GBC KO	同时敲除GGTA1, B4Gal, CMAH	异种器官移植用	2021
WZS-GC KO	同时敲除GGTA1, CMAH	异种器官移植用	2021
免疫缺陷五指山猪	Rag1 Rag2 IL 敲除	免疫缺陷猪模型	2021
TetOnCas9 五指山工具猪	Dox 诱导表达Cas9	Cas9 工具猪，可用于体内基因编辑	2021
可诱导五指山工具猪模型	在Hip11 和Rosa位点敲入Teton 诱导元件	异种移植可诱导表达多基因工具猪	2021

盖兰德公司资质与奖项，近交系将于近期申报国家发明一等奖



农业部专家组鉴定意见

2013年12月15日，农业部科技教育司委托中国农业科学院科技管理处在北京组织专家对中国农业科学院北京畜牧兽医研究所主持完成的“小型猪近交系研究与鉴定”科技成果进行了鉴定。鉴定专家听取了成果汇报，审阅了有关资料，经质询和讨论，形成如下意见：

与海南五指山猪品种有较大的遗传差异，为一种新的种质资源。

1. 以2头五指山猪新品系（6.25个）芯片技术与海南五指山猪进行对比，证实五指山猪新品系与现有五指山猪品种有较明显的遗传差异，为一种新的种质资源。

2. 利用亲子鉴定技术（6.25个）芯片技术与五指山猪进行对比，证实五指山猪新品系与现有五指山猪品种有较明显的遗传差异，为一种新的种质资源。

3. 群体遗传学分析证实了五指山猪新品系与现有五指山猪品种有较明显的遗传差异，为一种新的种质资源。

4. 群体遗传学分析证实了五指山猪新品系与现有五指山猪品种有较明显的遗传差异，为一种新的种质资源。

5. 建立了该近交系的小型猪近交系，丰富了大型哺乳动物近交系与实验动物生产许可。

6. 尽快完成对该小型猪近交系的命名。

7. 进一步加强该近交系的种质保存技术与应用研究。

鉴定委员会主任：夏威松 副主任：夏威松、付世

2013年12月15日



五指山小型猪近交系已经获得的重要奖项

- 2020年PERV阴性、双敲基因猪与角膜植片成果通过北京市第三方科技成果评价
- 2014年中国农业科学院科学技术成果特等奖
- 2009年国家发明专利优秀奖
- 2008年北京市发明专利一等奖
- 2008年北京市科学技术三等奖
- 2008年北京发明专利一等奖
- 2007年中华农业科技一等奖
- 2006年中国农业科学院科学技术成果一等奖
- 2002年北京市科技进步二等奖
- 1999年农业部科学技术进步三等奖
- 1992年国家科学技术进步三等奖
- 1991年农业部科学技术进步二等奖



2002~2019年获得国家、省市、部委、及自然科学基金20余项资助

序号	项目名称	项目编号	起止时间	课题来源
1	基因修饰的巴马小型猪和近交系五指山小型猪作为异种器官供体	2017YFC1103701	2017-2022	国家重点研发计划
2	国家五指山猪遗传资源保种场	C1 0001	2014-2019	农业农村部
3	实验用小型猪重大疾病模型研发及专门化品系培育	2012AA020603	2013-2018	国家863
4	猪内源性反转录病毒在天然免疫分子APOBEC3F作用下的免疫逃逸机制研究	31502060	2016.01-2018.12	国家自然科学基金青年科学基金项目
5	APOBEC3与反转录病毒的免疫逃逸机制研究	5122034	2012.01-2014.12	北京市自然科学基金
6	中国特有小型猪中内源性反转录病毒的变异特征及其机制研究	31071985	2011.01-2013.12	国家自然科学基金面上项目
7	应用PERV同源重组靶向载体构建转基因细胞模型的研究	30800112	2009.01-2011.12	国家自然科学基金青年基金
8	嗜人性猪内源性反转录病毒感染人源细胞后的蛋白质差异表达谱及分子效应机制	30800829	2009.01-2011.12	国家自然科学基金青年科学基金项目
9	嗜人性猪内源性病毒感染人源细胞后的分子效应研究	6092020	2009.01-2011.12	北京市自然科学基金
10	动物(猪、牛)源性生物材料的病毒检测技术研究	2008BAI54B06-21	2008.01-2010.12	国家科技支撑计划子课题
11	猪内源性反转录病毒体内安全性评价系统的建立	30771610	2008.01-2010.12	国家自然科学基金面上项目
12	嗜人性猪内源性反转录病毒感染性全基因克隆与嗜性决定区域研究	30671553	2007.01-2009.12	国家自然科学基金面上项目
13	猪内源性反转录病毒全基因的克隆与载体构建	5053028	2005.01-2006.12	北京市自然科学基金
14	实验用小型猪质量控制标准和规范—猪内源性反转录病毒的检测与筛选	2004BA717B-02-04	2004.01-2007.12	国家科技攻关“十五”重点项目子课题 (2004BA717B)
15	我国特有小型猪种中猪内源性反转录病毒的存在与特性	30270989	2003.01- 2005.12	国家自然科学基金面上项目
16	猪内源性反转录病毒的应用基础研究	5032015	2003.01-2005.12	北京市自然科学基金
17	我国小型猪实验动物化培育和生物安全性研究	2001 DIA40036	2002.01-2006.12	科技部：国家社会公益研究专项
18	GTKO/CD46猪-猴异种角膜移植的实验研究	81470608	2014.1 -2017.12	科技部、面上项目
19	异种异体角膜移植免疫排斥反应的发生机制及调控研究		2005.1-2007.12	国家自然科学基金
20	异种异体角膜移植免疫排斥反应的发生机制及调控研究		2005.1-2007.12	北京市教委科研课题

已发表中、英文论文70余篇，专著三部

代表性论文：

1. Ligang Wang, Yulian Mu, Lingyang Xu, Kui Li, Jianlin Han, Tianwen Wu, Lan Liu, Qian Gao, Ying Xia, Guanyu Hou, Shulin Yang, Xiaohong He, George E Liu *, Shutang Feng *, Genomic analysis reveals specific patterns of homozygosity and heterozygosity in inbred pigs, *Animal Genetics and Genomics*, 2019, 9 (314) :1-13.
2. Shutang Feng, Xiuling Zhang, Taiping Wang, *Agricultural Research and Technology*, The Progress on Cultivation and Identification of the First Wuzhishan Inbred Mini-Pig in China, 2017 12(4):2472-6774.
3. Yulian Mu, LanLiu,ShutangFeng, Tianwen Wu, Junyou li, Wei He, Wenfang Zhou, ShulinYang,ZhiguWu,QianGao,TongzhuSun,Kui Li, Identification of the First miniature Pig Inbred Line By Skin Graft. (*JAC.*) 2015,42 (5) : 1751-1760.
4. Xiaodong Fang, Yulian Mu, Zhiyong Huang, Yong Li, Lijuan Han, Yanfeng Zhang, Yue Feng, Yuanxin Chen, Xuanting Jiang, Wei Zhao, Xiaoqing Sun, Zhiqiang Xiong, Lan Yang, Huan Liu, Dingding Fan, Likai Mao, Lijie Ren, Chuxin Liu, Juan Wang, Kui Li, Guangbiao Wang, Shulin Yang, Liangxue Lai, Guojie Zhang, Yingrui Li, Jun Wang, Lars Bolund, Huanming Yang, Jian Wang, Shutang Feng, Songgang Li, Yutao Du. The sequence and analysis of a Chinese pig genome. *Gigascience*, 2012,1:16. (2016年IF=7.463), *Nature*等刊物引用,《*Science Daily*》撰评价.
5. LI J T, MU Y L, Zhang L, et al. New mutations in growth hormone and receptor genes from Chinese Wuzhishan miniature pig[J]. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A*, 2007, 57(2):97 -100.
6. Sun Jun-li, Mu yu-lian, Liu Xiao-lin, Feng Shu-tang, and Wang Su-rong. Study of Swine Leukocyte Antigen Class 1-3(SLA-3) Gene for Inbreeding Wuzhishan Pig. *Agricultural Sciences in China*. 2007,6(12):1502-1510
7. 李楚, 任雪洋, 李琳, 厉小雪, 金永, 张曼玲, 刘晓蕊, 熊强, 张立宁, 王盈, 李荣凤, 杨海元, 冯书堂*, 戴一凡, GGTA1/ β 4GalNT2双基因敲除近交系五指山小型猪的建立, *南京医科大学学报*, 2019 (6) 835-840
8. 冯书堂 戴一凡 章金刚 潘志强, 五指山小型猪近交系异种移植产业化研发进展, *器官移植*, 2018, 9 (6) : 469-473
9. 冯书堂, 高倩, 刘岚, 牟玉莲. 哺乳动物近交系资源与应用创新百年, *遗传*, 2016, (38) : 181-195.
10. 冯书堂, 李奎, 刘岚, 高倩, 程英, 牟玉莲. 小型猪近交系新品种的培育与开发利用. *农业生物技术学报*, 2015, 23 (2) : 274-280. (获农学会2016年二等奖)
11. 冯书堂, 李奎, 牟玉莲, 杨述林. 五指山小型猪近交系培育与遗传资源创新. *农业生物技术学报*, 2012, 20 (8) : 849-857.
12. 程文科, 阮楠, 牟玉莲, 李奎, 冯书堂. 五指山猪近交家系 I 系 F19~F21 群体微卫星位点等位基因遗传变化. *农业生物技术学报*, 2012, 20 (8) : 867-873.
13. 遗传资源创新是我国地方猪种保存和利用的重要途径——记我国近交系小型猪培育、利用20年. 冯书堂. [J]. *猪业科学*, 2010-01-25.
14. 李凯, 牟玉莲, 韩建林, 杨述林, 刘岚, 员新旭, 郭勇, 冯书堂. 五指山小型猪近交系微卫星等位基因遗传规律的研究. *畜牧兽医学报*, 2009, 40 (2) :
15. 李凯, 冯书堂, 牟玉莲, 韩建林, 杨述林, 刘岚, 员新旭, 郭勇, 五指山猪3个近交家系内微卫星等位基因的遗传变化. *中国农业科学*, 2009, 42 (5) : 1751-1760.
16. 孙俊丽, 牟玉莲, 刘小林, 冯书堂等. 五指山小型猪近交系白细胞抗原 I 类3基因的研究[J]. *中国农业科学*, 2007, 40(9): 2053-2061.

盖兰德产业化基地落户的内容图示

清洁级养殖基地5000平米
DPF级3000平米（一期）



异种器官制备中心



外包服务平台



动物实验平台



中心实验室
与基因编辑猪工程平台



产业园条件，用于研发、制备与生产、运营
动物实验室
基因编辑平台
产品制备中心

近交系猪资源设施
医用DPF猪繁育与生产设施
医用普通级规模化繁育与养殖场
CRO与实验动物服务设施
预留异种移植专科医院

盖兰德产业基地落户规划与需求：先期落户与规模化开发



基础条件：

- 第一期落户可考虑利用当地现有厂房1-20000平米过渡
- 地方产业基金（股权投资）2-3000万
- 100亩二类工业用地（或者一般农业设施用地）
- 容积率大于1.2低于2
- 研发办公、制备生产、实验动物基地建设总规模约12万平方米，分二期建设

公司将在十年间产生**67亿元**销售收入，**33亿元**净利润，并上缴财政**10亿元**税收（实验动物及服务、早期异种移植产品、植入材料）。心肝肾胰岛等未包括在内，预计在2026年进入市场）

项目投资进度与税收贡献



盖兰德产业化基地落户对地方社会、经济效益的影响

- 四个相互关联的先进核心生物科技与生物医药平台：异种移植、实验动物、大动物基因编辑、顶级安全优质肉食猪种源

- 围绕异种移植以及小型猪近交系的科技资源，包括科研与临床机构、学术品牌、国际会议以及投融资。

- 千亿级异种器官移植市场
- 百亿级实验动物市场
- 百亿级外包服务市场



- 世界第一个、第一批异种器官移植产品研发、制备、注册、临床及销售体系

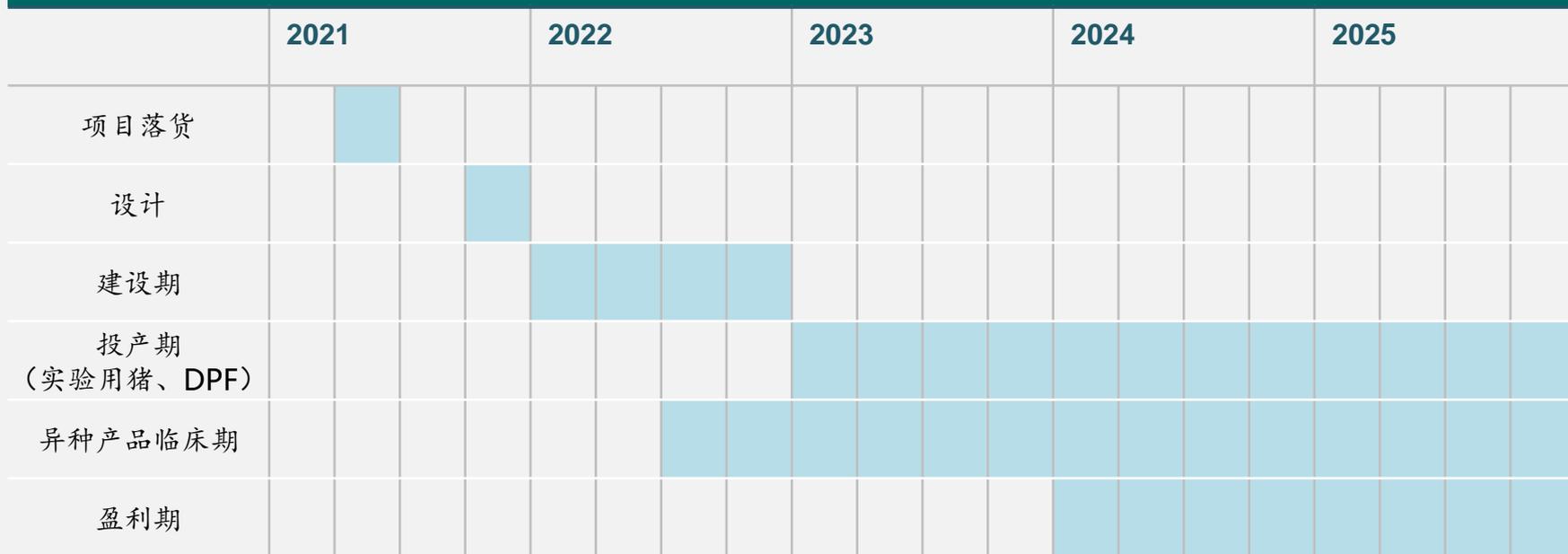
- 新型生物医药产业联盟落户地
异种器官移植产业创新联盟
大动物基因编辑产业创新联盟

- 国家保种基地：新品系五指山小型猪近交系
- 专科异种器官移植医疗机构

盖兰德产业化基地直接推动落户地成为顶尖生物科技与生物医药产业集群高地

盖兰德产业化基地第一期落户的进度规划

盖兰德产业化基地落户的进度规划



谢谢惠览！
欢迎指正！

北京盖兰德生物科技有限公司

地址：北京市昌平区中关村生命科学园生命园路8号院一区6号楼4层407室，邮编102206

电话：010-6443-8631

网站：<http://www.grandlifescience.com/>

<http://www.gldinvestment.com/>

联系人：王太平 13552663534 tpwang@grand-lifescience.com