



**SINH** 中国科学院上海营养与健康研究所  
SHANGHAI INSTITUTE OF NUTRITION AND HEALTH, CAS

# 专利技术成果宣传册

# 简介

中国科学院上海营养与健康研究所（英文名称：Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences）系根据中国科学院深化上海生命科学研究院改革决策部署，由原上海生命科学研究院人口健康方向所属的“三所一院两中心”于2016年底整合组建的独立事业法人研究机构。

营养与健康所面向人民生命健康，围绕“健康中国”战略、积极应对人口老龄化国家战略，聚焦“重大慢病防控与老龄健康促进”科技战略重点，打造融“营养、大数据、健康”为一体的基础与应用基础研究机构，促进健康产业发展。

当前，研究所按照慢病防控与健康促进、精准营养与食品安全、生物医学大数据与健康智库三大研究方向进行布局。通过组建集基础研究、技术集成与示范应用为一体的“首席PI”任务团队，构筑由临床治疗向预防干预转变的研发体系，将“慢病干预方案、健康促进手段、营养健康标准”等三重大产出写在祖国大地上，打造国际知名的健康科学与技术机构、科技智库和健康产业促进中心。

本专利技术成果转化宣传册选取了上海营养与健康研究所已获得公开或已获得授权、且专利质量相对较高、市场前景较大的专利技术做一推荐。

# 目 录

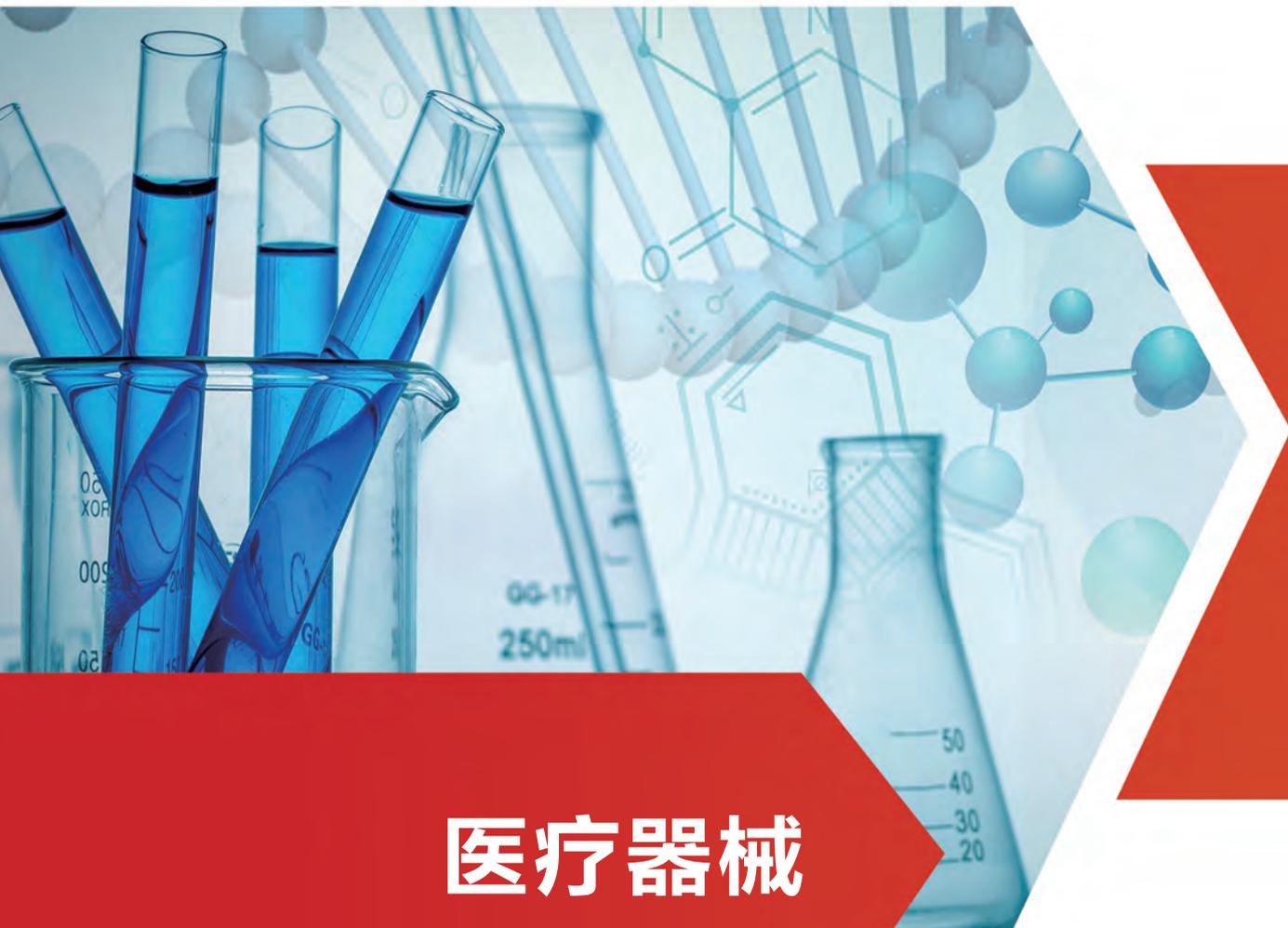
## 医疗器械

1. 用于确定影响面部衰老程度的局部区域的方法和装置 1
2. 用于面部变形诊疗效果的量化指标评估方法 2
3. 基于机器学习算法搭建的唐氏综合征肤纹辅助诊断体系 3

## 生物医药

4. MAPK/ERK 通路抑制剂在拮抗皮肤老化与辐射性皮肤早衰中的应用 5
5. PPDPF 在胰腺癌诊断及药物制备中的应用 6
6. 含胰岛素样生长因子 -3 的药物组合物及其应用 7
7. 血脂紊乱相关的代谢性疾病易感性的相关位点及检测方法和试剂盒 8
8. 超长链饱和脂肪酸或其检测试剂在代谢综合征患病风险预测中的应用 9
9. 一种诱导血管退化的方法和用途 10
10. ICAM-1 标记及其应用 11
11. Wwox 作为防治癌症的药物靶点的应用 12
12. 一种热休克因子 1 的抑制剂其制备方法和应用 13
13. 稳定细胞骨架系统在视网膜色素变性疾病治疗中的应用 14
14. 双向调节素在制备细胞衰老及肿瘤的诊断或调控制剂中的应用 15
15. 吡啶满酮衍生物在治疗肥胖及其相关疾病中的应用 16
16. 喹唑酮类小分子 Mdivi-1 抗胞内菌感染 17
17. 胰腺癌的靶点 ERBB2 及其在诊断和治疗中的应用 18
18. RAS 抑制剂筛选及疗效标志物 19
19. 罗丹宁衍生物在治疗代谢性疾病中的应用 20
20. 一种抑制肿瘤转移及骨肿瘤的多肽及其应用 21
21. 非 IGF1R 结合型的物质在预防和 / 或治疗炎症性疾病中的应用 22
22. 预激活间充质干细胞在治疗皮肤创伤的免疫生物学方面的应用 23
23. MRG15 蛋白或基因作为靶点在代谢疾病治疗和预防中的应用 24
24. 新型外泌体释放相关靶点及其在监测和抑制肿瘤中的应用 25
25. 靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/A 及其应用 26
26. 靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/S 及其应用 27
27. 一类小 RNA 分子及其类似物在抗衰老中的应用 28
28. 预防皮肤衰老与早衰的内源性小 RNA 分子靶及其应用 29
29. 增强细胞产热和治疗疾病的应用 30

30. 调控饮食限制及再摄入后脂质过度合成的方法及制剂	31
31. PDPF 在制备防治非酒精性脂肪肝病及肝癌的药物中的应用	32
32. 新型细胞衰老干预靶点及其在化疗抗癌中的靶向应用	33
33. 防治心脏疾病的方法和试剂	34
34. 自身免疫性疾病相关的 microRNA 及其应用	35
35. ADP 受体 p2y12 在血管生成中的应用	36
36. 制备多能心血管前体细胞及维持其心血管分化能力的方法	37
37. 新型微 RNA 筛选方法、验证系统及其应用	38
38. 间充质干细胞在预防或治疗应激反应导致的免疫力下降中的应用	39
39. 新的肌营养不良肌病的血清 miRNA 标志物	40
40. miRNA-378 在脂肪肝治疗中的应用	41
41. 低氧处理的间充质干细胞及其应用	42
42. miR-451 作为调节血糖的靶标的用途	43
43. 通过靶向 mTOR 操纵肿瘤微环境以消除肿瘤耐药性的方法及制剂	44
44. 高效诱导人多能干细胞向心肌细胞分化的小分子化合物组合物	45
45. 甘油激酶作为糖代谢疾病的治疗靶标的用途	46
46. 通过多胺化合物调控自身免疫性疾病的方法和组合物	47
47. 甘油激酶在制备调节脂代谢的药物中的应用	48
48. 含胰岛素样生长因子 -2 的药物组合物及其应用	49
49. 一种用于检测和治疗炎性肠病的 microRNA	50
50. VCAM-1+ 单核细胞及其衍生细胞在促进造血干细胞归巢的应用	51
51. CREBZF 在治疗、预防和诊断代谢性疾病中的应用	52
52. 新型的肿瘤相关靶点 Zscan4 及其在抑制肿瘤中的应用	53
53. 新型的肿瘤微环境相关靶点 TAK1 及其在抑制肿瘤中的应用	54
54. 丝氨酸蛋白酶抑制因子 Kazal 1 型在制备细胞衰老及肿瘤诊断或调控制剂中的应用	55
55. 胃肠道间质瘤的靶点 DEPDC5 及其在诊断和治疗中的应用	56
<b>生物技术</b>	
56. 一种促进重组极端耐热 $\alpha$ -淀粉酶可溶性表达的方法	58
57. 一种促进靛蓝生物合成转化产量的方法	59
<b>计算机软件</b>	
58. 饮食信息输出方法及系统	61



# 医疗器械

## 1. 用于确定影响面部衰老程度的局部区域的方法和装置

申请号	CN202010505109.6	申请日	2020-06-05
发明（设计）人	汪思佳，王馥迪		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS20-003
专利（申请）状态	申请公开阶段		

**发明背景：**

面部衰老是指随时间的推移，面部形态、结构等发生改变的一个复杂生物学过程。随着生活质量的提高，人们对面部衰老的关注度日渐增长。面部衰老已不仅是一个生物医学领域的健康状况判断标准，更是一个社会普遍关注的问题。因此，准确预判面部衰老区域，从而更有针对性的帮助个体延缓或改善面部衰老状况，具有极其重要的研究和应用价值。

**发明内容：**

本申请涉及面部衰老预测技术，公开了一种用于确定影响面部衰老程度的局部区域的方法和装置，能够准确地评估面部局部区域对面部衰老的影响程度。

**成果简介：**

首先进行面部感应，采集数据；接着进行感知年龄人工评测，评测者评测质量分析，获得高质量深度学习训练标签。后续通过深度学习得到局部衰老模型并可视化评估面部局部衰老，最后结合人工测评、机器测量及一致性检验来验证深度学习可视化方法的可靠性，从而开发出准确地评估面部局部区域对面部衰老的影响程度的方法及装置。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 面部衰老预测

**研发进度：** 已完成研究，提供了一种用于确定影响面部衰老程度的局部区域的方法和装置，能够准确地评估面部局部区域对面部衰老的影响程度。

## 2. 用于面部变形诊疗效果的量化指标评估方法

<b>申请号</b>	CN201911383229.7	<b>申请日</b>	2019-12-27
<b>发明（设计）人</b>	牛超群，张国庆，凌鋈超，张珂昕		
<b>专利（申请）类别</b>	发明专利	<b>项目编号</b>	SIBS19-029
<b>专利（申请）状态</b>	实质审查阶段		

### 发明背景：

在医学诊疗和临床应用中，对称性理论有很重要的价值，即通过观察医学图像的对称性可以辅助医生诊疗和决策。运用计算机数值计算方法研究医学图像，对病人的病情进行量化，辅助医生根据医学图像量化结果进行诊疗，提高其效率和精度。针对面部变形，如面瘫诊疗或医学整容等，现阶段医院主要是依靠临床体征和医生的临床经验，治疗效果缺乏客观量化指标。因此，本领域技术人员急需开发一套可以对面部变形诊疗效果进行量化评估的检测系统来辅助医生精确诊疗。

### 发明内容：

本发明运用计算机数值计算方法研究面部变形诊疗时图像，对诊疗效果进行量化评估，提出一套客观、较为准确和容易被医生和患者接受的面部变形诊疗效果评估方法，以辅助医生精确诊疗。

### 成果简介：

首先基于卷积神经网络进行人脸特征点检测，接着通过卷积层和池化层交替使用，再利用池化层降低特征映射图的尺寸，且保持特征的旋转和平移特性，在特征映射图尺寸和层数达到要求时，将二维的特征映射图按顺序排列起来转换为一维的特征，再与全连接层进行连接进行特征点检测，对人脸面部变形进行量化处理，辅助医生对面部变形进行精确评估诊疗。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：**面部变形诊疗

**研发进度：**已完成研究，提供了一种用于面部变形辅助诊疗的方法，辅助医生对面部变形进行精确评估诊疗。

### 3. 基于机器学习算法搭建的唐氏综合征肤纹辅助诊断体系

申请号	CN201811384921.7	申请日	2018-11-20
发明（设计）人	汪思佳, 李金喜		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-009
专利（申请）状态	已授权		

#### 发明背景：

唐氏综合征是一种遗传性疾病，其患者数量庞大、出生几率较高。早期干预可以有效地提高唐氏综合征患者的社交、情感和认知能力，多数患者可以实现生活自理。目前已有多种产前筛查方式，尤其是利用胎儿游离 DNA 进行测序进而检测是否有染色体变异的新技术，但因实验与数据分析复杂，测试费用相对较高，故难以进行大范围推广，对唐氏患者的早期产前筛查方式仍存在不足。因此，本领域迫切需要开发能够更有效、更早期和更准确地对唐氏综合征进行辅助筛查的方法和设备。

#### 发明内容：

本发明提供了一种唐氏综合征早期辅助筛查系统，可以对唐氏综合征进行简单、准确、高效的早期辅助筛查，从而为早期唐氏患者出生后早期干预提供有力的协助。

#### 成果简介：

首先划分训练集与独立验证集，进行训练集特征变量筛选，接着独立验证集验证；首次全面地绘制出肤纹特征在正常对照及在唐氏综合征患者中的分布规律图谱；结果表明，借助机器学习工具，使用肤纹特征筛选策略构建的唐氏综合征辅助筛查体系可达到 90% 以上的准确率，综合足纹和手纹二者的方案更佳。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 唐氏综合征辅助筛查

**研发进度：** 已完成研究，提供了简单高效的唐氏综合征辅助早期筛查的方法和设备。



# 生物医药

#### 4. MAPK/ERK 通路抑制剂在拮抗皮肤老化与辐射性皮肤早衰中的应用

申请号	CN202010074345.7	申请日	2020-01-22
发明(设计)人	张亮, 于瑶		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS20-002
专利(申请)状态	申请公开阶段		

##### 发明背景:

皮肤上皮组织的衰老是人类衰老最显著的特征, 主要表现为皱纹形成、愈伤/再生能力下降、毛发白化/稀疏、毛囊萎缩等。皮肤上皮干细胞是皮肤上皮组织稳态维护与创伤修复的基础。作为一种终身不断自我更新的组织, 皮肤上皮组织的衰老与其干细胞的衰竭密切相关, 但导致这种干细胞衰竭的具体分子机制尚不完全清楚。因此, 本领域急需开发能有效防止或延缓皮肤衰老的物质。

##### 发明内容:

本发明提供了 MAPK/ERK 通路抑制剂的用途, 其被用于制备预防或治疗皮肤衰老(或抗皮肤衰老)的组合物或制剂; 还提供了通过抑制 MAPK/ERK 通路从而预防、拮抗或延缓皮肤衰老/早衰的方法, 以及抗皮肤衰老的组合物和制剂。

##### 成果简介:

首先建立皮肤早衰研究模型, 证实辐照刺激通过激活 MAPK/ERK 信号通路导致皮肤上皮干细胞耗竭, 进而导致后续的皮肤衰老, 因此 MAPK/ERK 信号通路可作为预防或治疗皮肤衰老与早衰的标靶。进一步研究发现口服和涂抹 MAPK/ERK 信号通路抑制剂 (Trametinib) 拮抗体内皮肤老化与辐射性皮肤早衰; 口服 MAPK/ERK 信号通路抑制剂 (Sch772984) 拮抗体内皮肤老化与辐射性皮肤早衰, 表明其应用形式广泛。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 抗皮肤衰老及辐射性早衰药物

**研发进度:** 已完成试剂盒的研发, 用于皮肤衰老检测及抗衰老的药物组合物及方法, 包括基于 MAPK/ERK 通路抑制剂的活性成分。

### 5. PPDPF 在胰腺癌诊断及药物制备中的应用

<b>申请号</b>	CN202010758902.7	<b>申请日</b>	2020-07-31
<b>发明（设计）人</b>	李晶晶，倪谦枝，谢东，朱兵，郑茜文		
<b>专利（申请）类别</b>	发明专利	<b>项目编号</b>	SINH20-009
<b>专利（申请）状态</b>	申请公开阶段		

**发明背景：**

胰腺癌是最常见的癌症之一，是一种恶性程度极高的肿瘤。诊断对胰腺癌是一个重大的挑战，大多数患者被诊断出患胰腺癌时已经是晚期，即局部晚期或转移性肿瘤。虽然胰腺癌的生物学特征已被充分地研究，但新的分子靶点的确定进展却仍然是极为缓慢的，潜在的候选药物非常少；另外，由于疾病存活时间短，很难有机会测试任何可能的免疫疗法或其它疗法的有效性。因此，本领域迫切需要研究新的胰腺癌诊断或治疗靶点，从而为胰腺癌的疾病研究以及临床治疗提供新的途径。

**发明内容：**

本发明揭示了 PPDPF 在胰腺癌中高表达且促进胰腺癌的进展，其可以作为诊断或治疗的新型靶点。以其作为靶标，可开发抑制胰腺癌的药物，对胰腺癌或症状进行诊断、预后评估，以及进行治疗药物、诊断试剂的筛选。

**成果简介：**

首先检测出胰腺癌组织中 PPDPF 的表达明显提高；PPDPF 的表达与总生存期负相关；进一步研究表明在胰腺癌细胞中过表达 PPDPF 促进胰腺癌细胞的非锚定依赖生长能力；敲除内源 PPDPF 的表达显著抑制胰腺癌细胞的体外非锚定依赖生长能力；PPDPF 促进胰腺癌细胞的体内成瘤能力；后续研究表明在胰腺癌细胞中过表达 PPDPF 促进 RAS-GTP 活性形式的激活；在胰腺癌细胞 Miapaca2 中敲除 PPDPF 显著抑制 RAS 的活化。综合研究结果，提出了于 PPDPF 表达或活性及基于胰腺癌细胞培养物筛选方法。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 胰腺癌诊断及治疗制剂。

**研发进度：** 已完成研究，提供了基于 PPDPF 的药物组合物及方法，用于治疗或诊断胰腺癌。

## 6. 含胰岛素样生长因子 -3 的药物组合物及其应用

申请号	CN201780048982.3	申请日	2019-02-02
发明（设计）人	时玉舫, 王莹, 杜黎明, 林良宇		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS16-059CN
专利（申请）状态	实质审查阶段		

**发明背景：**

巨噬细胞分布于全身的各个部分，是一种特化的免疫细胞，可以以吞噬的方式清除衰老细胞、不能被识别为“自己”的细胞、细胞碎片等。除了促炎作用，巨噬细胞可以被不同的环境因素调控为具有免疫抑制作用的细胞，已有研究发现，经过亚精胺处理的巨噬细胞表现为强而有力的治疗自身免疫性疾病的能力，提示具有免疫抑制功能的巨噬细胞在自身免疫性疾病治疗中的显著效果。但是目前，本领域关于巨噬细胞在自身免疫性疾病治疗中的研究还有很多不足，本领域迫切需要开发应用巨噬细胞治疗自身免疫性疾病的新方法。

**发明内容：**

本发明首次发现含胰岛素样生长因子 -2 的药物组合物及其用途，明确 IGF25-91 对巨噬细胞的调节机制，发现 IGF25-91 诱导具有免疫抑制功能巨噬细胞在自身免疫性疾病治疗中的应用潜能，形成巨噬细胞免疫治疗的新技术。

**成果简介：**

研究发现胰岛素样生长因子 -2 (IGF-2) 以及具有胰岛素样生长因子 -2 第 25~91 位氨基酸序列的活性片段 (IGF25-91) 在多发硬化和结肠炎的动物模型 (实验性自身反应性脑脊髓炎、DSS 诱导的炎症性肠病) 治疗中均表现显著的治疗效果，明显抑制疾病的进展和相应部位的组织损伤及炎症浸润。具体而言 IGF25-91 通过诱导低表达 IL-1 和高表达 PD-L1 的巨噬细胞，间接地上调调节性 T 细胞 (Treg)，从而促进自身免疫性疾病的恢复。进一步的研究发现，IGF25-91 主要通过影响巨噬细胞的有氧糖酵解和氧化磷酸化途径，促进巨噬细胞向具有免疫抑制功能的巨噬细胞方向的重编程，而这种经由 IGF25-91 处理的巨噬细胞对于自身免疫性疾病的治疗具有非常显著的作用。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 自身免疫性疾病

**研发进度：** 已经完成相关研究确定 IGF-2 及 IGF25-91 可以有效的治疗实验性自体免疫性脑脊髓炎或者炎症性肠炎这两种自体免疫性疾病。

7. 血脂紊乱相关的代谢性疾病易感性的相关位点及检测方法和试剂盒			
申请号	CN201710433873.5	申请日	2017-06-09
发明(设计)人	高莹, 李佩芹, 赵晶		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS17-012
专利(申请)状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>血脂紊乱是代谢紊乱疾病(如代谢综合征)、心血管疾病、癌症等风险性因素。随着人们生活水平提高,能量摄入渐增,高胆固醇、高甘油三酯、低高密度脂蛋白的流行率逐渐升高,血脂紊乱的控制与治疗逐渐受到重视。目前,常见的 FADS 基因簇上的 SNP 与血脂紊乱相关代谢性疾病存在单一 SNP 功能有限,检验效能不足,而多重 SNP 增加成本,增加样本使用量的问题。因此,本领域迫切需要对不饱和脂肪酸谱(如 n-3)和疾病相关的基因型进行研究,并开发新的血脂紊乱相关的代谢性疾病易感性的相关位点。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明提供了一种新的血脂紊乱相关的代谢性疾病易感性的相关位点,首次发现 FADS2-rs66698963 与不饱和脂肪酸的合成能力密切相关, FADS2 基因与血脂紊乱相关的代谢性疾病以及药物敏感性显著相关,可以为血脂紊乱危险性评估做参考,还可以为深海鱼油的补充做个性化的评估。具体而言本发明提供了一种 FADS2 基因的基因突变位点和其检测试剂的用途,用于制备试剂或试剂盒,用于检测检测血脂紊乱相关的代谢性疾病的易感性或者患病风险。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>通过收集人群血液样本,提取血液 DNA,检测血液总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白,空腹血糖等指标。对 2008 个住在北京顺义的居民进行了维持两年的追踪实验,最后利用 1504 个人来分析 rs66698963 对于脂肪酸和血脂水平的作用。利用 rs66698963 的检测,可以指导脂肪酸的膳食摄入。Rs66698963 的不同基因型对血脂谱,血脂相关代谢紊乱疾病,如代谢综合征,心血管疾病,及癌症产生不同影响。研究显示, FADS2-rs66698963 基因型和脂肪酸合成有强烈关联。对于 rs66698963 的研究和开发应用,如制成试剂盒,将其运用到医疗中产生的作用可能比其他 SNP 大,作用也更加稳定。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 血脂紊乱等相关代谢性疾病</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已经完成相关研究揭示 FADS2-rs66698963 基因型和脂肪酸合成的关联性,可用于制备监测血脂紊乱的试剂或试剂盒。</p>			

## 8. 超长链饱和脂肪酸或其检测试剂在代谢综合征患病风险预测中的应用

申请号	CN201710322708.2	申请日	2017-05-09
发明(设计)人	高莹, 赵晶, 李晓帆		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS17-013
专利(申请)状态	实质审查阶段		

### 发明背景:

随着我国经济的发展,居民膳食结构、疾病趋势发生了巨大的变化。膳食中动物性食物和油脂消费过度增加,这种膳食结构的改变极有可能影响体内脂肪酸的平衡及其体内代谢过程,进而影响疾病的发生和发展。目前肥胖已经成为全球公共健康的主要威胁,包括高血糖、高血脂和高血压。过多的棕榈酸(C16:0)摄入,可降低胰岛素敏感性、升高血脂和血压。本领域迫切需要研究超长链饱和脂肪酸与代谢综合征的关系,从而建立起简单、可靠的代谢综合征患病风险预测模型。

### 发明内容:

本发明首次发现超长链饱和脂肪酸可以作为有效的预测代谢综合征患病风险(如糖尿病、冠心病和动脉硬化等)的标志物。提供了超长链饱和脂肪酸或其检测试剂在代谢综合征患病风险预测中的应用。具体包括提供了一种超长链饱和脂肪酸或其检测试剂的用途,用于制备试剂盒,检测代谢综合征易感性和其患病风险。

### 成果简介:

通过对2008名居民的长达2年的追踪研究,定量和定性检测人体内超长链饱和脂肪酸的水平,确定了超长链饱和脂肪酸与代谢综合征有显著负关联,并且超长链饱和脂肪酸随着代谢综合征评分降低而降低,并可根据超长链脂肪酸的水平,一方面可以用来预测代谢综合征的患病风险,另一方面,可以通过膳食强化超长链脂肪酸或是服用超长链脂肪酸补充剂,对代谢综合征进行早期预测或疾病干预。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 代谢类疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究揭示特定的超长链饱和脂肪酸与代谢综合征患病风险的相关性,本发明的试剂盒可用于检测人血液样品、血浆样品。

## 9. 一种诱导血管退化的方法和用途

申请号	CN201710496587.3	申请日	2017-06-26
发明(设计)人	潘巍峻, 赵稳操, 张文娟, 应涵汝		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS17-018
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

中国肿瘤发病率在过去 10 年里一直处于高速递增状态, 对人民生活 and 国民经济发展产生相当大的负面影响, 更为有效地遏制和治愈肿瘤的临床应用呼之欲出。其次, 眼部的许多疾病在其进程中会出现血管异常生长。目前较为成熟的阻断血管生长使得血管发生退化的方法一般是通过靶向 VEGF 或者 VEGF 受体实现的, 尽管目前这些靶向药物在临床治疗中应用广泛, 但是部分疾病在 VEGFa 靶向药物治疗过程中会表现出耐药性。因此, 本领域迫切需要开发一种更为有效的阻断血管生长诱导血管退化的方法和药物, 以便有助于实现对这些疾病的治疗。

**发明内容:**

本发明首次发现 cds2 抑制剂和 VEGF、或促进剂联用, 可显著促进组织或细胞(如视网膜或肿瘤细胞)中的血管退化, 治疗血管过度生长相关疾病(如湿性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、脉络膜新生血管、高度依赖血管生长的肿瘤)。公开了 cds2 蛋白及其编码核酸、cds2 抑制剂、VEGF 及其促进剂和由以上物质组成的药物组合物和药盒。

**成果简介:**

通过斑马鱼中敲除或敲减 cds2 同时受组织大量 VEGFa 刺激诱导血管退化的实验, 证实细胞凋亡和细胞迁移是血管退化的两种方式, VEGFa 水平越高, 血管退化现象越显著, 进而通过在血管内皮细胞 Cds2 敲除的小鼠中接种 TC-1 或 B16-F0 肿瘤细胞, Cds2i $\Delta$ EC 小鼠肿瘤中血管发生退化并且肿瘤生长受到抑制, 表明 Cds2 敲除诱导血管退化, 血管密度减少, 血管供给不足诱导肿瘤补偿性分泌更多 VEGFa, 进而诱导更多的血管退化并抑制肿瘤生长。首次揭示 cds2 抑制剂和 VEGF、或促进剂联用, 可显著促进组织或细胞(如视网膜或肿瘤细胞)中的血管退化。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 血管退化及过度生长相关疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究确定 cds2 抑制剂和 VEGF、或促进剂联用, 可显著促进组织或细胞(如视网膜或肿瘤细胞)中的血管退化。

## 10. ICAM-1 标记及其应用

申请号	CN201810085799.7	申请日	2018-01-29
发明(设计)人	时玉舫, 王莹, 郑纯兴		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS17-029
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

肥胖的发生体现在脂肪组织的增加, 这包括脂肪细胞增大 (hypertrophy)——脂质过度摄入和累积, 和脂肪细胞增多 (hyperplasia) 两种作用。肥胖伴随脂肪干细胞的成脂分化, 不论在人类中还是在啮齿动物中, 这都是肥胖的一个重要成因。然而对这些脂肪干细胞的界定以及对其体内成脂分化 (特别是在肥胖阶段) 的细胞和分子水平的调节机制尚不清楚。先前很多学者确立了 Sca-1、CD34、CD29、CD24、PDGFR- $\beta$  和 PDGFR- $\alpha$  可以标记脂肪前体细胞, 但是这些标记并不能很好的明确特定的脂肪细胞分化类型。因此, 本

**发明内容:**

本发明首次发现一种用于识别脂肪干细胞的新分子 ICAM-1。提供了一种 ICAM-1 及其调控剂在促进或抑制脂肪干细胞向脂肪细胞的分化中的应用, 以及其在判断测试对象发生肥胖的风险中的应用及相应的诊断试剂盒。

**成果简介:**

研究表明 ICAM-1+ 脂肪干细胞定位于脂肪组织的血管周围, 具有自发性成脂分化的能力, 在体外和体内实验中均可以分化为脂肪细胞, 参与脂肪组织发育和重塑。此外, ICAM-1+ 脂肪干细胞的数量与肥胖脂肪组织增大和增多呈正比, 可以用于指导肥胖的诊断。首次发现一种用于识别脂肪干细胞的新分子 ICAM-1。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 肥胖等代谢性疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究确定识别脂肪干细胞和标记脂肪细胞分化的新分子 ICAM-1。

11. Wwox 作为防治癌症的药物靶点的应用			
申请号	CN201810198827.6	申请日	2018-03-12
发明（设计）人	詹丽杏，常人绪，宋乐乐		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-001
专利（申请）状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性异质性肿瘤。由于乳腺癌的复发、转移以及对治疗产生抵抗而导致临床治疗效果不佳，因此迫切需要鉴别出和乳腺癌分子亚型、乳腺癌侵袭表型有关的标志物。在癌细胞中，STAT3 持续性激活是常见的，STAT3 异常激活通常与更恶性的癌症行为、肿瘤存活和治疗抵抗等有关。目前本领域还没有成熟的针对 STAT3 信号通路的肿瘤靶向治疗的方法，因此迫切需要开发特异性的靶点，用于癌症的预防或治疗。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明首次揭示了 Wwox 的表达和 STAT3 活化水平呈现负向相关，并且 Wwox 表达量的高低在乳腺癌病人的预后中有显著的相关性，因而 Wwox 是乳腺癌的一个治疗靶点。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>首先由乳腺癌细胞系和乳腺癌病人样本中检测发现 Wwox，研究发现 Wwox 可以抑制乳腺癌细胞的转移和生长；进一步研究表明 Wwox 通过特定的结构域和 STAT3 相互作用；Wwox 可以通过抑制 STAT3 的磷酸化影响 STAT3 的转录活性；Wwox 通过特定结构域和 JAK2 相互作用；Wwox 通过抑制 JAK2 磷酸化和 STAT3 之间的结合，抑制 STAT3 磷酸化，Wwox 的磷酸化可以影响 STAT3 的活化，Wwox 通过 STAT3 抑制 IL-6 的表达；乳腺癌中 Wwox 的高表达和病人临床预后呈现正相关关系；最后提出了筛选方法。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 乳腺癌预防或治疗药物</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已完成研究，提供了用于肿瘤预防或治疗的药物组合物及方法，包括 Wwox 多肽上调剂或 Wwox 基因的上调剂。</p>			

## 12. 一种热休克因子 1 的抑制剂其制备方法和应用

申请号	CN201810474594.8	申请日	2018-05-17
发明(设计)人	乐颖影, 王霆, 李娜		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS18-003
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

中国是世界上癌症发病率较高的国家之一, 每年新增 307 万例癌症患者, 也就是说, 每 10 秒钟就有一个人确诊。因此, 自主研发开发新的具有抗癌效果的药物具有重要的现实意义和科学价值。热休克因子 1(HSF1) 是调控热休克蛋白达的转录因子。近年的研究发现肿瘤组织 HSF1 的表达上调, 呈组成型激活。HSF1 能促进促进癌基因表达, 此外还参与肿瘤耐药的发生。因此, 以 HSF1 为靶点的抗肿瘤药物具有直接的抗肿瘤作用, 并且不易耐药, 但目前报道的 HSF1 抑制剂还不多。因此, 本领域迫切需要开发有效的 HSF1 活性抑制剂。

**发明内容:**

本发明首次发现了一种新型的可以显著地抑制 HSF1 的活性的化合物并提供相应结构。利用该化合物结构, 本发明人合成了 20 多种衍生物, 其均能抑制肿瘤细胞的活性, 且均能诱导肿瘤细胞凋亡。本专利还公开了这类抑制 HSF1 活性的化合物及其相关的应用。

**成果简介:**

Dorsomorphin(研究化合物的一种)可以通过不依赖 AMPK 的途径抑制 HSF1 的核转位, 从而可以在肿瘤细胞抑制多种外源刺激诱导的以及内源性的热休克蛋白表达, 并且能够增强肿瘤细胞对 HSP90 抑制剂及蛋白酶体抑制剂的敏感性, 从而增强 HSP90 抑制剂的抗肿瘤作用, 抑制肿瘤组织表达 HSP。此外, 通过设计改变 Dorsomorphin 的 R1、R2 和 R3 位置的基团, 本发明人合成了 20 多种衍生物, 并检测了在其不同浓度下, 其对热刺激 HeLa 细胞诱导 HSP70 mRNA 表达的抑制作用; 发现这些衍生物均能抑制热刺激诱导的 HSP70 表达, 并对其中抑制效应与 Dorsomorphin 相当的衍生物进行了进一步研究, 发现它们与 Dorsomorphin 一样, 能抑制肿瘤细胞的活性, 其抑制作用呈浓度依赖性, 且均能诱导肿瘤细胞凋亡。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂

**研发进度:** 已经完成相关研究确定新型化合物的结构及用途。

### 13. 稳定细胞骨架系统在视网膜色素变性疾病治疗中的应用

申请号	CN201810896033.7	申请日	2018-08-08
发明(设计)人	廖侃, 武渊, 郑秀丹, 周旻		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS18-007
专利(申请)状态	实质审查阶段		

#### 发明背景:

视网膜色素变性是一类以视网膜感光细胞或黑色素上皮细胞功能异常及变性为主要特征的遗传性的视网膜变性疾病。视网膜色素变性通常是慢性及进行性的, 是一种遗传性疾病, 目前还没有有效的治疗手段。对于患者, 现在常用的治疗方法为避免光刺激或者补充维生素 A 来减缓感光细胞凋亡的速率, 效果十分有限。本领域迫切需要开发新的能够有效延缓或阻止视网膜感光细胞的退化与凋亡, 进而有效治疗视网膜色素变性疾病的药物和方法。

#### 发明内容:

本发明首次揭示了对于 Hsp90 $\alpha$  缺失的视网膜感光细胞, 可以通过稳定微管骨架来恢复被解体碎片化的高尔基体, 从而延缓或阻止视网膜感光细胞的退化与凋亡。并且首次发现一类特定视网膜色素变性疾病中, 微管骨架稳定性下降以及由此造成的高尔基体碎片化是造成视网膜感光细胞退化和死亡的主要原因。公开了用于稳定微管骨架的活性成分(尤其是微管蛋白乙酰化促进剂等), 可以有效延缓或阻止视网膜感光细胞的退化与凋亡。

#### 成果简介:

通过实验表明, 小鼠缺失 Hsp90 $\alpha$  蛋白质以后, 其视网膜在出生以后不断退化, 大量视杆细胞发生细胞凋亡。视网膜免疫组化、电镜观察表现以及视网膜电图 (Electroretinogram) 检验表现出典型的视网膜色素变性的病理组织表型和症状。因此, Hsp90 $\alpha$  基因敲除小鼠是一个视网膜色素变性疾病的动物模型。此外, 通过细胞机制的研究, 本发明人发现细胞内微管蛋白的乙酰化与微管骨架的稳定性是 Hsp90 $\alpha$  基因敲除在小鼠视网膜引起视网膜色素变性的主要原因。在细胞中, 通过稳定微管蛋白的乙酰化和微管骨架完全可以逆转缺失 Hsp90 蛋白质所引起的细胞表型。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 视网膜色素变性

**研发进度:** 已经完成相关研究确定 Hsp90 $\alpha$  基因敲除是引起视网膜色素变性的主要原因。在细胞中, 通过稳定微管蛋白的乙酰化和微管骨架完全可以逆转缺失 Hsp90 蛋白质所引起的细胞表型。

#### 14. 双向调节素在制备细胞衰老及肿瘤的诊断或调控制剂中的应用

申请号	CN201811183975.7	申请日	2018-10-11
发明(设计)人	孙宇, 许奇霞		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS18-011
专利(申请)状态	实质审查阶段		

##### 发明背景:

细胞衰老以正常细胞增殖受阻、细胞周期停滞为主要特征, 衰老细胞中炎症性细胞因子的表达水平显著升高, 即衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。近年来已有研究将抗衰老着眼于靶向干预 SASP 的上游信号通路, 通过钝化 SASP 引起的旁分泌效应改善细胞及机体的衰老状态。目前, 靶向杀死衰老细胞而不损伤邻近健康细胞、阻断 SASP 负性因子并保留正性因子的作用等诸多问题都有待进一步研究。

##### 发明内容:

本发明首次揭示了双向调节素 (Amphiregulin, AREG) 在 SASP 表型以及肿瘤微环境中的生物学作用, 其与化疗治疗后的预后密切相关。AREG 可作为 SASP 表型调控研究和基于肿瘤微环境的抗肿瘤研究及药物开发的靶点, 以及作为肿瘤经化疗治疗后的预后评估以及分级的标志物。

##### 成果简介:

首先验证了 DNA 损伤导致人源基质细胞中 AREG 的高度表达; 进一步研究表明 AREG 在肿瘤微环境中的表达同化疗之后患者生存呈显著的负相关, AREG 在基质细胞中的表达受到 NF- $\kappa$ B 和 C/EBP 等转录因子所调控; AREG 对癌细胞的功能性影响主要由 EGFR 及其下游的信号通路所控制; 体内靶向 AREG 可以阻滞肿瘤生长并提高肿瘤对于化疗药物的敏感性; AREG 上调受体癌细胞 PD-L1 表达并形成免疫抑制性微环境; 从而首次揭示了双向调节素在 SASP 表型以及肿瘤微环境中的生物学作用。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 细胞衰老及肿瘤的诊断或调控制剂

**研发进度:** 已完成双向调节素在 SASP 表型调控和肿瘤微环境中的生物学作用研究, 提供了其在药物组合、肿瘤化疗后预后评估、筛选药物应用中的方法。

## 15. 吡啶满酮衍生物在治疗肥胖及其相关疾病中的应用

申请号	CN201811135612.6	申请日	2018-09-27
发明（设计）人	丁秋蓉，邱艳		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-012
专利（申请）状态	实质审查阶段		

**发明背景：**

肥胖症是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病，以体内脂肪细胞的体积和细胞数增加致体脂占体重的百分比异常增高并在某些局部过多沉积脂肪为特点。目前的抗肥胖药物主要是通过减少脂肪的吸收或抑制食欲来限制能量摄入，然而临床的效果还不是很明显，而且有副作用。临床上还没有通过增加能量的利用来治疗肥胖的药物，通过增加褐色脂肪组织 BAT 的产热功能将身体的能量以热能的形式消耗，可以作为治疗肥胖及相关代谢型疾病的靶点，探究吡啶满酮衍生物在治疗肥胖及相关疾病上的应用。

**发明内容：**

本发明涉及肥胖治疗，具体涉及吡啶满酮衍生物在治疗肥胖及其相关疾病中的应用。本发明人发现，吡啶满酮衍生物，尤其是索坦，能够显著促进 UCP1 表达，从而抵抗由高脂饮食诱导的肥胖，并改善机体代谢。因此，本发明提供了吡啶满酮衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防肥胖及肥胖相关的疾病的药物中的应用。

**成果简介：**

首先通过高脂饮食条件下的体内验证实验，发现索坦可以抑制高脂喂养条件下小鼠体重的增加，并且其脂质和糖代谢均有所改善。进一步通过常规饮食条件下的体内验证实验，发现常规饮食条件下，索坦不影响常规饮食小鼠体重及代谢。最后验证高脂喂养同时索坦给药 16 周后，小鼠脂肪组织和肝脏组织中脂滴积累减少，结果表明索坦通过增加褐色脂肪产热相关基因的表达和减少脂滴的积累抵抗高脂饮食诱导的肥胖，揭示吡啶满酮衍生物能够抵抗由高脂饮食诱导的肥胖，并改善机体代谢。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 肥胖等代谢性疾病

**研发进度：** 已完成试验研究确定可用于药物中的吡啶满酮衍生物的优选结构式，可作为后期药物研发的基础。

16. 喹唑酮类小分子 Mdivi-1 抗胞内菌感染			
申请号	CN201811558633.9	申请日	2018-12-19
发明（设计）人	钱友存，张一凡		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-015
专利（申请）状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>传染病是人类健康的一大威胁。了解细菌病原体如何破坏宿主免疫系统对于制定有效的控制感染策略至关重要。现在抗感染领域主要用抗生素和抗菌肽来发挥作用，而自抗生素发现以来，确实保障了人民的健康以及挽救了无数人的生命。然而新抗生素发现的越来越少，而由于旧抗生素的滥用而导致抗生素耐药性不断的产生，而抗菌肽的生产成本和抗菌效率还不是十分理想。因此，本领域亟需开发一种新型低毒性和高效性的抗菌药物。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明首次发现了一种高效、低毒的小分子药物 Mdivi-1。其可用于感染的治疗，且对于线粒体自噬相关疾病如帕金森病，阿尔兹海默症具有治疗作用。并公开提供了其光学异构体、外消旋体、药物用途及制备方法。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>通过在人源 THP-1 细胞系，小鼠腹腔巨噬细胞进行李斯特菌感染发现，经过 Mdivi-1 的处理，在不同的时间点后，细胞中李斯特菌的残留量相比于对照组大大减少，细菌的杀伤效率达到 40% ~ 60%，在实验中 12 小时的杀伤效率达到最高。在进一步在感染的小鼠内注射 Mdivi-1，同时也发现了，在肝脏和脾脏等器官中，李斯特菌的残留量也降低至较低水平。综上所述，在体外和体内水平，均已证实 Mdivi-1 能够有效地杀伤李斯特菌，后续的研究表明 Mdivi-1 作为线粒体自噬的抑制剂，通过抑制免疫细胞线粒体自噬增加活性氧的浓度来杀伤李斯特菌，且同时能有效避免细胞的死亡，保障了细胞的正常生长。因此，Mdivi-1 可作为一种高效，低毒的小分子药物，可用于感染的治疗，且对于线粒体自噬相关疾病如帕金森病，阿尔兹海默症具有治疗作用。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 细菌感染相关疾病</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已经完成相关研究确定 Mdivi-1 对细胞线粒体自噬具有明显的抑制作用，可用于治疗细胞线粒体自噬相关疾病和细菌感染疾病。</p>			

## 17. 胰腺癌的靶点 ERBB2 及其在诊断和治疗中的应用

申请号	CN201910107869.9	申请日	2019-02-02
发明（设计）人	王跃祥，李张		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-019
专利（申请）状态	实质审查阶段		

**发明背景：**

胰腺癌是一种起源于胰腺细胞的恶性肿瘤。胰腺导管腺癌早期难于诊断，易发生转移，确诊后预后很差，生存率较低，主要是由于对于一些现在已知的与胰腺癌密切相关的驱动基因，如 KRAS、CDKN2A、TP53 和 SMAD4，还没有很好的靶向治疗的药物。作为胰腺癌临床一线化疗的药物主要有吉西他滨、5-氟尿嘧啶、结合型白蛋白紫杉醇等。这些广谱化疗药特异性差，药效有限，平均仅能增加患者 3-6 个月的生存时间。因此，本领域迫切需要开发具有诊断和治疗作用的胰腺癌的靶点。

**发明内容：**

本发明提供了一种胰腺癌靶点 ERBB2 基因、mRNA、cDNA、或蛋白或其检测试剂的用途：用作检测胰腺癌的标志物和 / 或用于制备检测胰腺癌的诊断试剂或试剂盒。ERBB2 基因或其蛋白的抑制剂可有效治疗胰腺癌，且可与 KRAS 抑制剂、和 / 或其他预防和 / 或治疗胰腺癌的药物联用，并且对胰腺癌的治疗有显著的协同效果。

**成果简介：**

首先根据 TCGA 数据库研究胰腺导管腺癌中 ERBB2 基因突变情况，研究表明 ERBB2 突变导致人胰腺上皮细胞 (HPNE) 发生致癌转化，ERBB2 突变促进 PDAC 细胞 ERBB2 信号通路激活，细胞锚定不依赖生长和体内移植肿瘤的生长；进一步研究发现 ERBB2 突变降低 PDAC 细胞对 KRAS 基因的依赖性；ERBB2 突变对 ERBB2 抑制剂 neratinib 敏感；联合使用 ERBB2 抑制剂 neratinib 和 KRAS 抑制剂 ARS-1620 可以有效抑制胰腺癌中 AKT 和 MAPK 的激活。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 胰腺癌抑制及诊断制剂

**研发进度：** 已完成用于制备检测胰腺癌的诊断试剂或试剂盒及用作检测胰腺癌的标志物的研究。

18. RAS 抑制剂筛选及疗效标志物			
申请号	CN201910107862.7	申请日	2019-02-02
发明(设计)人	郎靖瑜, 王香, 谢晴, 张永凤		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS18-020
专利(申请)状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>随着人类的生活环境污染日趋加剧、生活环境不断恶化、人们与致癌因素的接触越来越紧密,恶性肿瘤的发病率也逐年递增,恶性肿瘤已经超过心脑血管成为人类健康的最大敌人。近 20 年来,我国癌症发病率呈逐年上升趋势,癌症发病对国家、社会和个人造成沉重的经济负担和心灵的创伤。RAS 蛋白在调控细胞增殖、细胞周期等方面发挥重要作用,并且持续活化的 RAF-MEK-ERK 信号通路在肿瘤发生与发展过程中扮演着重要的角色。但是经过 30 多年的研究,到目前还没有靶向 RAS 的抗肿瘤药物上市,因此寻找并研发更有效的 RAS 靶向药物仍是癌症治疗的</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明首次发现通过靶向抑制 MEK 或 ERK2,可阻断 ERK2-p53 蛋白复合物的形成,从而通过促进细胞凋亡直接杀伤 RAS 突变型肿瘤。公开了 RAS 抑制剂筛选方法及其疗效预测标志物在抗肿瘤中的应用。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>通过抑制 MEK 或 ERK2 可阻断 ERK2-p53 的结合,增加 p53 与乙酰化酶 p300 的结合并促进 p53 的 K382 位点的乙酰化,进而通过增强 p53 与 Puma 启动子的结合活性并促进 Puma 蛋白的表达,进而杀伤肿瘤细胞。靶向 ERK-p53 复合物可以有效回避 BRAF 和 RTK 靶向药物处理后引起的 MEK-ERK 信号通路重激活或旁激活现象,通过促进细胞凋亡直接杀伤 RAS 突变型肿瘤。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已经完成相关研究得出 RAS 抑制剂的筛选方法和可有效避免肿瘤细胞耐药性的药物及方法,可有效避免肿瘤细胞耐药性。</p>			

19. 罗丹宁衍生物在治疗代谢性疾病中的应用			
申请号	CN201910032899.8	申请日	2019-01-14
发明（设计）人	丁秋蓉，冯庄慧		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-021
专利（申请）状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>肥胖症是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病，以体内脂肪细胞的体积和细胞数增加致体脂占体重的百分比异常增高并在某些局部过多沉积脂肪为特点。目前的抗肥胖药物主要是通过减少脂肪的吸收或抑制食欲来限制能量摄入，然而临床的效果还不是很明显，而且有副作用。临床上还没有通过增加能量的利用来治疗肥胖的药物，通过增加褐色脂肪组织 BAT 的产热功能将身体的能量以热能的形式消耗，可以作为治疗肥胖及相关代谢型疾病的靶点，探究罗丹宁衍生物在治疗代谢性疾病中的应用。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明首次揭示罗丹宁衍生物可用于治疗代谢性疾病，其通过激活 STAT3、CREB 和 PPARs 信号通路，显著性提高 UCP1 的表达，增强线粒体氧化磷酸化基因表达，有效提高产热，治疗代谢性疾病。本发明涉及罗丹宁衍生物在治疗代谢性疾病中的应用。本发明还涉及含有罗丹宁衍生物作为活性成分的药物组合物，用于治疗代谢性疾病。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>本发明从褐色脂肪细胞和白色脂肪细胞这两个层面的体外实验，以及小鼠原位注射的体内实验探究，首次揭示罗丹宁衍生物可以激活 STAT3、CREB 和 PPARs 信号通路，显著性提高 UCP1 的表达，增强线粒体氧化磷酸化基因表达，有效提高产热，可用于治疗代谢性疾病，尤其是受益于机体非颤抖性产热的代谢性疾病。可基于本发明的发现对罗丹宁的化学结构进行修饰或改造，制备出治疗或预防代谢性疾病，尤其是受益于机体非颤抖性产热的代谢性疾病的药物。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 肥胖等代谢性疾病</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已经完成了相关研究确定罗丹宁衍生物的优选化合物结构，可用于制备治疗代谢性疾病如肥胖及肥胖相关疾病的药物。</p>			

## 20. 一种抑制肿瘤转移及骨肿瘤的多肽及其应用

申请号	CN201910044856.1	申请日	2019-01-17
发明(设计)人	胡国宏, 连丞, 彭方理, 李晓逊		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS18-023
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

肿瘤转移是导致肿瘤患者死亡的主要临床挑战。乳腺癌骨转移造成患者骨质破坏, 高钙血症, 骨折, 神经压迫综合征, 疼痛等给病人带来较大的痛苦。目前临床上用于治疗骨转移的药物主要有双膦酸盐类、中和性抗体和小分子抑制剂, 其作用均是通过抑制破骨细胞的分化成熟达到治疗效果。双膦酸盐类药物虽然可以减少骨痛, 但是对于治疗的持续时间不明确并且没有证据证实对于延长患者寿命有帮助。中和性抗体及小分子抑制剂因价格昂贵较难普及。因此, 开发出低价、安全、高效的药物具有非常重要的意义。与骨转移类似, 目前骨巨细胞瘤的治疗药物主要有双膦酸盐类及

**发明内容:**

本发明首次制备了一类源自 CST6 蛋白的具有抑制肿瘤转移(如乳腺癌骨转移), 抑制骨肿瘤(如骨巨细胞瘤), 抑制破骨细胞分化成熟的活性的, 分子量小于 16kD(如 6kD 或 3kD)的小分子多肽(短肽 CST6), 提供了其相关的衍生物、类似物、载体蛋白、核酸等。

**成果简介:**

首先构建 CST6(Cystatin E/M)、GQ86 和 DQ51 基因的克隆及其原核表达系统, 提取总 RNA, 通过反转录合成单链 cDNA, 利用 PCR 扩增, 进而回收 CST6 产物, 然后通过转化, 单克隆, 制备菌液表达相关蛋白。利用产物进行破骨细胞分化成熟实验等进行功能验证。首次制备了一类源自 CST6 蛋白的肽 CST6, 其能够有效抑制肿瘤转移, 可用于开发抑制肿瘤转移及骨肿瘤的多肽药物。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂

**研发进度:** 已经完成相关研究制备出 CST6 短肽, 可用于开发抑制肿瘤转移及骨肿瘤的多肽药物。

21. 非 IGF1R 结合型的物质在预防和 / 或治疗炎症性疾病中的应用			
申请号	CN201910854478.3	申请日	2019-09-10
发明 (设计) 人	时玉舫, 王莹, 王雪枫		
专利 (申请) 类别	发明专利	项目编号	SIBS19-003
专利 (申请) 状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>自身免疫性疾病是免疫系统异常攻击自身器官和组织细胞所产生的疾病, 多数自身免疫性疾病的致病因素尚不清楚, 可能与遗传, 感染, 药物和环境等因素有关, 病程较长, 出现反复的缓解和发作, 发病患者中女性多于男性。多数自身免疫性疾病涉及到了单核细胞和巨噬细胞的参与。炎症是机体对于自身的以及外来的致炎因子产生的防御反应, 当发生炎症性疾病, 机体失去抵抗刺激和病原体的能力, 加速加重疾病病情。目前治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病的药物有两大类: 第一类是甾体抗炎药, 即类固醇类药物, 第二类是非甾体抗炎药, 非甾体抗炎药作用原理单一, 固醇</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明首次发现非 IGF1R 结合型的物质可显著治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病。具体而言, 本发明提供了 IGF2 蛋白及其变体, 具有 IGF2 蛋白活性的 IGF2 蛋白片段和类似物, 含有经过非 IGF1R 结合型的物质处理的巨噬细胞和非 IGF1R 结合型的物质的复方药物组合。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>通过构建腹膜炎小鼠模型、炎症性肠病模型, 获取数据进行统计分析, 揭示了非 IGF1R 结合型的物质可显著治疗炎症性疾病, 治疗癌症的发生和转移相关的炎症反应, 此外, 发现胰岛素样生长因子 2(IGF2) 赋予诱导巨噬细胞抗炎的免疫记忆。低剂量的 IGF2 可以诱导非经典的线粒体动力学, 赋予巨噬细胞抵抗炎症的免疫记忆, 高剂量 IGF2 会激活 IGF1 受体 (IGF1R), 抑制 IGF2R 的效应, 促进单核细胞和巨噬细胞利用有氧糖酵解代谢获得促炎能力。此外, IGF2R 靶向性激活能够决定巨噬细胞长期的免疫抑制记忆, IGF2R 是治疗巨噬细胞参与的炎症相关疾病的理想靶点。</p>			
<p><b>潜在产品 (适应症 / 功能主治):</b> 自身免疫性疾病 / 炎症</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已经完成相关研究确定非 IGF1R 结合型的物质可显著治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病。</p>			

## 22. 预激活间充质干细胞在治疗皮肤创伤的免疫生物学方面的应用

申请号	CN201910779544.5	申请日	2019-08-22
发明(设计)人	时玉舫, 王莹, 曹建厂		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS19-005
专利(申请)状态	实质审查阶段		

### 发明背景:

皮肤是包在身体肌肉层外表面的组织, 直接与外界环境接触, 除了具有感受外界刺激, 保持体温和排泄的功能外, 其作为机体最大的器官, 也是机体抵抗外界侵扰的第一道防线。正因为皮肤位于机体最外侧, 所以极容易受到如机械外力, 烧伤等外界因素造成的损伤。间充质干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的组织干细胞, 被广泛用于皮肤创伤治疗的研究。虽然已有大量动物模型研究表明 MSCs 可以通过多种机制促进皮肤创伤愈合, 但是只有 5 项小样本量的临床试验报道。输注自体骨髓来源的 MSCs 可以改善慢性不愈合伤口的治疗, 但是 8 年来, 再没有基于 MS

### 发明内容:

本发明首次发现将巨噬细胞和预激活的 MSC 联用, 促进创伤组织血管新生, 进而促进皮肤创伤(尤其是慢性不愈伤口)的愈合。此外, MSCs 来源的 GM-CSF 是预激活 MSCs 治疗皮肤创伤必需的效应因子, 此外, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  和 IL17A 体外预激活的 MSC 可显著加速皮肤创伤(尤其是难治愈性的创伤)的愈合, 并且预激活的 MSC 可驯化巨噬细胞, 从而促进皮肤创伤修复。

### 成果简介:

首先选取 BALB/c 品系和 C57BL/6 品系小鼠构建小鼠皮肤创伤模型, 然后进行蛋白因子分析、免疫组织化学分析、皮肤创伤组织单细胞悬液制备及流式分析或磁珠分选、蛋白提取及免疫印迹分析等, 首次揭示了巨噬细胞(包括野生型的巨噬细胞和驯化的巨噬细胞)和预激活的 MSC 联用, 促进创伤组织血管新生, 进而促进皮肤创伤(尤其是慢性不愈伤口)的愈合。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 皮肤创伤\皮肤愈合

**研发进度:** 已经完成相关研究确定 MSC 在促进皮肤愈合中的作用机制。

23. MRG15 蛋白或基因作为靶点在代谢疾病治疗和预防中的应用			
申请号	CN201910461769.6	申请日	2019-05-30
发明（设计）人	丁秋蓉，韦余达，田程		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS19-014
专利（申请）状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>高血脂、脂肪肝等是由多种因素引起的慢性代谢性疾病，表现为血液中甘油三酯、总胆固醇含量升高，肝脏脂肪过多积累，胰岛素抵抗的发生。可造成多种疾病患病率增加，如 2 型糖尿病、肝纤维化、冠心病、某些癌症等。MRG15 是一种具有诱导细胞衰老功能的转录因子，现有研究发现 MRG15 蛋白会影响鼠中枢神经和神经祖细胞的增殖与分化，根据对 MRG15 基因及其蛋白相关结构序列的研究，发现其能够影响血液中甘油三酯和总胆固醇的含量，很可能能够在代谢疾病治疗和预防中发挥重要的作用。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明首次揭示 MRG15 基因的敲除能抑制甘油三酯和胆固醇的从头合成从而降低血液中甘油三酯和总胆固醇含量，改善葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性，并能改善脂肪肝表型和附睾脂肪组织炎症。具体而言，将 MRG15 蛋白或基因作为靶点，应用在代谢疾病治疗和预防中。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>首先通过 AAV 病毒介导的 CRISPR Cas9 技术在肝脏中定向敲除 Mrg15，发现肝脏特异敲除 Mrg15 可降低小鼠血液中甘油三酯和总胆固醇的含量，改善小鼠葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性，进一步研究发现肝脏特异性敲除 Mrg15 可改善高脂诱导的小鼠脂肪肝表型和附睾脂肪组织炎症，研究结果表明肝脏敲除 Mrg15 后会抑制甘油三酯和胆固醇的从头合成，并且肝脏中 Mrg15 与基因组的结合呈现节律性变化，其在代谢疾病治疗和预防中发挥着重要作用。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 高血脂、脂肪肝等代谢性疾病</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已经完成了相关研究确定 MRG15 蛋白或基因可作为靶点在代谢疾病治疗和预防中的应用。</p>			

## 24. 新型外泌体释放相关靶点及其在监测和抑制肿瘤中的应用

申请号	CN201910873723.5	申请日	2019-09-17
发明（设计）人	孙宇，韩柳		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS19-018
专利（申请）状态	实质审查阶段		

### 发明背景：

细胞衰老是以正常细胞增殖受阻、细胞周期停滞为主要特征，细胞发生结构损伤和功能紊乱而进入的一种被动状态。慢性衰老细胞进入衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。SASP 效应因子能显著改变周边微环境的结构和功能，对于癌细胞在各阶段所表现出来的增殖率、迁移率等恶性特征的发生发展具有不可忽视的病理作用。目前，本领域迫切需要从中找到规律，发现新的调控机制，在此基础上获得有用的临床药物。

### 发明内容：

本发明提供了一种新型外泌体释放相关靶点及其在监测和抑制肿瘤中的应用。揭示了衰老细胞产生的外泌体以及参与调控所述外泌体的一些生物分子，它们与肿瘤化疗治疗后的耐药性以及肿瘤预后密切相关。因而提供了新的抑制肿瘤、逆转肿瘤耐药性的靶点，已提新的肿瘤诊断和预后评估的标志物

### 成果简介：

首先揭示了衰老细胞可以大量释放外泌体并出现粒径分布异常等特征，衰老细胞外泌体携带组分迥异于增殖态细胞的小 RNA 分子；进一步研究得出 SIRT1 下调导致衰老细胞中外泌体生物合成更活跃；衰老基质细胞衍生的外泌体可以促进癌细胞的恶性特征发展，通过诱导癌细胞中 ABCB4 上调表达而赋予其显著耐药性，靶向性激活 SIRT1 可以限制外泌体合成与释放并提高抗癌治疗的效率；从而提供了一种新型外泌体释放相关靶点及其在监测和抑制肿瘤中的应用；

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂

**研发进度：** 已完成试剂盒的研发包括 SIRT1 上调剂或 ABCB4 下调剂，以及化疗药物；用于肿瘤抑制和诊断及预后评估。

25. 靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/A 及其应用			
申请号	CN201910778684	申请日	2019-08-22
发明(设计)人	孙宇		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS19-019
专利(申请)状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>“senolytics”是一类可在动物模型中显著减缓老化过程的新药物,其中达沙替尼(dasatinib)可消除衰老的人脂肪细胞祖细胞,而槲皮素(queracetin)则能更有效地对抗衰老的人内皮细胞和小鼠骨髓干细胞。然而,这两种药物可能在长期治疗时带来一些未知的副作用,无法对组织微环境中的成纤维细胞等基质细胞群予以有效清除。因此,本领域还需要进一步寻找抗衰老的有效药物。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明提供了一种基于靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/A 及其应用。将达沙替尼与阿司匹林联合应用,对于下调或清除机体衰老细胞具有极其优异的效果,可应用于清除组织微环境中的损伤细胞或随年龄增长而自然衰老的细胞。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>首先考察了选择性敲除一些基因对于基质细胞的影响情况并研究了体外条件下抗衰老候选药物达沙替尼和阿司匹林对细胞存活的动力学,发现化疗药物诱导人源基质细胞衰老并呈现典型的衰老相关分泌表型,可以通过达沙替尼和阿司匹林联用的方式得以大量去除。进一步研究表明自然衰老条件下 D/A 通过诱导组织微环境中衰老细胞的清除可以提高多器官的生理功能,且极度衰老条件下可以延长总体寿命但不引起病理症状。从而研究出了一种基于靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/A 及其应用。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 抗衰老药物</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已完成药盒或试剂盒的研发,包括达沙替尼和阿司匹林组合物,用于下调(包括抑制)或清除衰老细胞或延长机体生存期。</p>			

## 26. 靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/S 及其应用

申请号	CN201910779820.8	申请日	2019-08-22
发明(设计)人	孙宇		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS19-020
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

“senolytics”是一类可在动物模型中显著减缓老化过程的新药物,其中达沙替尼(dasatinib)可消除衰老的人脂肪细胞祖细胞,而槲皮素(querctetin)则能更有效地对抗衰老的人内皮细胞和小鼠骨髓干细胞。然而这两种药物可能在长期治疗时带来一些未知的副作用,无法对组织微环境中成纤维细胞等基质细胞群予以有效清除,且槲皮素激活的靶点并不唯一,涉及多个激酶。因此,本领域还需要进一步寻找抗衰老的有效药物。

**发明内容:**

本发明提供了具有靶向组织微环境中衰老细胞作用的抗衰老药物 D/S 及其应用。将达沙替尼与 SRT2104 联合应用,对于下调或清除机体衰老细胞具有极其优异的效果,从而可应用于清除组织微环境中的损伤细胞或清除随年龄增长而自然衰老的细胞。

**成果简介:**

首先考察了选择性敲除一些基因对于基质细胞的影响情况并研究了体外条件下抗衰老候选药物达沙替尼和 SIRT1 激活剂对细胞存活的动力学,发现化疗药物诱导人源基质细胞衰老并呈现典型的衰老相关分泌表型,可通过达沙替尼和 SRT2104 联用得以大量去除。进一步研究表明自然衰老条件下 D/S 通过诱导组织微环境中衰老细胞的清除可以提高多器官的生理功能,且极度衰老条件下可以延长总体寿命但不引起病理症状。从而研究出了一种基于靶向组织微环境中衰老细胞的抗衰老药物 D/S 及其应用。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 抗衰老药物

**研发进度:** 已完成盒或试剂盒的研发,包括达沙替尼和 SRT2104 组合物,用于下调(包括抑制)或清除衰老细胞或延长机体生存期。

27. 一类小 RNA 分子及其类似物在抗衰老中的应用			
申请号	CN202010231136.9	申请日	2020-03-27
发明（设计）人	张亮，张利平		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS19-021-1
专利（申请）状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>抵抗或逆转衰老是人类自古以来的终极梦想之一。近年来有研究发现在小鼠中过表达四个能够将体细胞重编程为多能干细胞的转录因子 (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) 能够显著提高早衰症小鼠的寿命，并在一定程度上改善正常衰老小鼠与人类衰老细胞的衰老表型。然而，多能向重编程技术同时也能够严重损害正常成体组织的功能，并具有很强的潜在致癌性，安全性难以令人满意，因此难以在抗衰老治疗中临床应用。因此，本领域迫切需要开发新的安全且有效的抗衰老的方法和药物组合物。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明揭示了 miR_x005f_x005f_x005f_x005f_x005f_x005f_x005f_x001e_302 家族的微小 RNA 用于延缓或逆转正常体细胞的衰老、促进正常体细胞的体外扩增等多种不同的应用，是一类高效的且无导致多能向重编程与无致癌性的安全抗衰老药物。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>首先通过转基因手段过表达 miR-302 家族 miRNA，发现其能够逆转正常人类细胞的衰老；进而研究发现 miR-302 的抗衰老作用是快速生效且具有累积性效果；利用人工合成的 miR-302 家族 miRNA 类似物能够逆转人类细胞衰老；进一步研究表明 miR-302 的抗衰老作用不导致致癌风险的上升；miR-302 能够有效拮抗人类内皮细胞衰老；利用 miR-302 增强外源细胞的体内移植能力和细胞治疗效果。从而揭示了 miR-302 高效的且无导致多能向重编程与无致癌性的抗衰老作用。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 抗衰老药物</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已完成研究，提供了用于抗衰老的药物组合物及方法，包括基于 miR-302 的活性成分。</p>			

## 28. 预防皮肤衰老与早衰的内源性小 RNA 分子标靶及其应用

申请号	CN202011324777.5	申请日	2020-11-23
发明(设计)人	张亮, 于瑶		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS19-024-1
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

皮肤上皮组织的衰老是人类衰老最显著的特征, 主要表现为皱纹形成、愈伤/再生能力下降、毛发白化/稀疏、毛囊萎缩等。皮肤上皮干细胞是皮肤上皮组织稳态维护与创伤修复的基础。作为一种终身不断自我更新的组织, 皮肤上皮组织的衰老与其干细胞的衰竭密切相关, 但导致这种干细胞衰竭的具体分子机制尚不完全清楚。因此, 本领域急需开发能有效防止或延缓皮肤衰老的物质。

**发明内容:**

本发明揭示了 miR-31 抑制剂在预防皮肤衰老与早衰中的作用, 被用于制备预防或治疗皮肤衰老(或抗皮肤衰老)的组合物或制剂; 还提供了相应抑制 miR-31 从而预防和治疗皮肤衰老/早衰的方法, 以及抗皮肤衰老的组合物和制剂。

**成果简介:**

首先局部电离辐照诱导小鼠的上皮干细胞表达和分泌 miR-31, 接着进行小鼠毛发再生能力测试, 发现可 miR-31 条件性敲除不影响正常毛发生长与再生; 进而进行小鼠创伤愈合能力实验及小鼠背皮上皮干细胞的分析及其 miR-31 表达情况; 结果表明, miR-31 在皮肤衰老小鼠的上皮干细胞中表达显著升高, miR-31 表达的显著升高与皮肤衰老/早衰的严重程度呈现正向相关联; 揭示了 miR-31 用于 DNA 损伤相关的皮肤衰老与早衰防治的内源性小 RNA 分子标靶。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 抗皮肤衰老及早衰药物

**研发进度:** 已完成试剂盒的研发, 用于皮肤衰老检测及抗衰老的药物组合物及方法, 包含基于 miR-31 抑制剂的活性成分。

29. 增强细胞产热和治疗疾病的应用			
申请号	CN202010399851.3	申请日	2020-05-12
发明(设计)人	丁秋蓉, 邱艳, 应浩		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS20-004
专利(申请)状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>肥胖症是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病, 以体内脂肪细胞的体积和细胞数增加导致体脂占体重的百分比异常增高, 并在某些局部过多沉积脂肪为特点。目前的抗肥胖药物主要是通过减少脂肪的吸收或抑制食欲来限制能量摄入, 然而临床的效果还不是很明显, 而且有副作用。临床上还没有通过增加能量的利用来治疗肥胖的药物, 通过增加褐色脂肪组织 BAT 的产热功能将身体的能量以热能的形式消耗, 可以作为治疗肥胖及相关代谢型疾病的靶点。而褐色脂肪的产热功能绝大部分依赖解偶联蛋白 UCP1 来实现, 因而 UCP1 是褐色脂肪的标志蛋白, 可以作为治疗肥胖</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明提供格列苯脲化合物的优选结构和其在提高细胞的 UCP1 表达或活性、增强细胞产热、在制备治疗或预防受益于脂肪产热的疾病、抑制对象体重增加或减少对象脂肪含量的试剂中的用途, 治疗或预防脂肪产热相关的疾病、抑制体重增加或减少脂肪含量。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>首先通过构建 Ucp1-GFP 小鼠, 获得 Ucp1-GFP 脂肪细胞, 用构建的 Ucp1-GFP 褐色脂肪细胞进行体外验证实验, 发现在褐色脂肪细胞体外分化过程中, 格列苯脲处理可以显著上调标志基因 Ucp1 在 mRNA 和蛋白水平的表达, 进一步研究发现格列苯脲可以促进体外白色脂肪细胞 UCP1 表达, 并且格列苯脲处理的高脂饮食小鼠体重的减少是由于脂肪含量的减少, 小鼠血液中甘油三酯含量同样显著减少, 小鼠基础代谢增加。经过深入研究格列苯脲的作用机制, 发现其在褐色脂肪和白色脂肪细胞中, 通过不同抑制剂抑制 Ca<sup>2+</sup>-Calcineurin-NFAT 信号通路可以阻止格列苯脲上调 UCP1, 提示格列苯脲可能通过 Ca<sup>2+</sup>-Calcineurin-NFAT 信号通路调控 UCP1 的表达。揭示格列苯脲与解偶联蛋白 UCP1 在机体代谢中的作用机制, 为治疗肥胖及相关代谢型疾病的提供新的靶点 UCP1。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 肥胖等代谢性疾病</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已经完成相关研究揭示格列苯脲与解偶联蛋白 UCP1 在机体代谢中的作用机制。</p>			

## 30. 调控饮食限制及再摄入后脂质过度合成的方法及制剂

申请号	CN202010494332.5	申请日	2020-06-03
发明(设计)人	翟琦巍, 钟武令		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SINH20-001
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

肥胖被认为是全球最大的公共健康问题之一。肥胖会增加诸多疾病发生的风险,此外,肥胖也可能和癌症的发生有关。研究发现,肥胖的根本原因是卡路里的摄入和消耗之间的不平衡。遗传和环境因素都会导致肥胖。目前,在肥胖和非肥胖的哺乳动物中,饮食限制是一种非常常见的通过饮食控制来改善机体脂代谢的饮食干预方式。但是通过饮食限制进行节食减肥后面临的体重反弹是肥胖治疗遇到了巨大挑战,普遍效果还比较有限,且潜在的机制不够明确。因此,饮食限制后的体重反弹依然是急需解决的重大科学问题,更加有效易行的节食后的饮食干预措施还有待进一步研究

**发明内容:**

本发明提供了一种控制体重及脂质过度合成的方法及制剂。通过建立进行脂质代谢研究或肥胖研究的动物模型,进行饮食限制及肥胖形成的相关因素探究,提供了一种预防饮食限制后肥胖的有效策略,从而控制体重及脂质过度合成。

**成果简介:**

通过建立高脂动物模型,用于筛选控制体重及脂质过度合成的潜在物质(食物);进行肥胖研究。提供一种控制体重及脂质过度合成的方法,包括:(1)减少食物摄入,显著降低体重和脂质;(2)恢复食物摄入,摄入蛋白含量或氨基酸含量被调节的食物,从而控制体重及脂质过度合成。实验结果证明,通过高蛋白饮食或者靶向肠道脂质吸收是预防饮食限制后肥胖的有效策略,阻止饮食限制后的肥胖发生,具有很好的普及性。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 肥胖等代谢性疾病

**研发进度:** 已完成相关研究。根据本发明人的研究结果,可作为调控饮食限制及再摄入后脂质过度合成的参考标准,合理调节控制营养素摄入。

31. PPDPF 在制备防治非酒精性脂肪肝病及肝癌的药物中的应用			
申请号	CN202010436050.X	申请日	2020-05-21
发明(设计)人	李晶晶, 马宁, 谢东, 王怡康		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SINH20-004
专利(申请)状态	实质审查阶段		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>肝癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是目前全球第六大肿瘤以及第四大致死肿瘤, 非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为肝癌的一大诱因。近年来 NAFLD 和 NAFLD_x001e_related HCC 的比例不断升高, 已成为中国社会面临的重大健康问题, 但是目前尚未有有效的药物干预方式。因此, 揭示 NAFLD 和 NAFLD-related HCC 发生发展的机制, 发现潜在的治疗靶点, 是当务之急。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明首次揭示一种胰腺祖细胞分化与增殖因子 (PPDPF) 在防治肝脏脂质过度合成相关疾病的组合物或药物中的应用。PPDPF 其本身或其上调剂能够用于抑制肝脏脂质过度合成相关疾病, 包括脂肪肝和肝癌等。可基于 PPDPF 的上述功能, 筛选抑制肝脏脂质过度合成的物质。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>首先, 将肝脏特异性敲除 PPDPF 自发形成非酒精性脂肪肝, 脂质合成增加导致脂肪肝的形成; 进一步研究发现肝脏特异性 PPDPF KO 促进了肝癌的发生和发展; 缺失 PPDPF 促进了体外培养的肝原代细胞的脂质合成; 过表达 PPDPF 抑制 HepG2 细胞脂质合成能力; PPDPF 对脂质合成的调控依赖于 mTOR 信号通路的活化; 回补 PPDPF 抑制了 PPDPF_x001e_CKO 小鼠自发脂肪肝的形成; PPDPF 在 NAFLD 患者的脂肪变性组织中的表达下调。从而揭示了 PPDPF 可作为防治非酒精性脂肪肝病及肝癌的新型靶点。</p>			
<p><b>潜在产品 (适应症 / 功能主治):</b> 非酒精性脂肪肝及肝癌治疗制剂</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已完成 PPDPF 用于制备诊断或预后肝脏脂质过度合成相关疾病的诊断试剂或试剂盒及筛选药物的研究</p>			

## 32. 新型细胞衰老干预靶点及其在化疗抗癌中的靶向应用

申请号	CN202010634135.9	申请日	2020-07-02
发明(设计)人	孙宇, 张博逸		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SINH20-008
专利(申请)状态	实质审查阶段		

**发明背景:**

细胞衰老是指真核细胞一种相对稳定且通常不可逆的细胞周期停滞的状态,其特征包括染色质重构、基因表达改变等。表观遗传改变通过影响 DNA 损伤修复、端粒长度和代谢途径或激活衰老相关基因和 miRNAs 的表达而影响衰老。因此,从表观遗传角度揭示细胞衰老及其特定表型发生发展的调控机制,从进而揭示具有靶向价值的关键分子及其信号通路,是衰老生物学和老年医学的一个新兴方向,亟需深入探索。

**发明内容:**

本发明揭示了组蛋白去甲基化酶 KDM4A 或 KDM4B 可以作为细胞衰老干预以及肿瘤药物耐药性干预的新型靶点,可用于开发抑制肿瘤耐药性的药物、抑制或延缓衰老相关分泌表型的药物以及对相关疾病或症状进行诊断、预后评估。

**成果简介:**

首先验证了衰老细胞组蛋白 H3 赖氨酸位点的表观基因修饰发生显著变化并揭示临床癌症患者组织内受损的肿瘤微环境 (TME) 中基质细胞 KDM4A/B 的表达与不良预后有关;KDM4A/B 表达上调伴随着衰老细胞 H3K9/H3K36 甲基化降低,特异性靶向 KDM4 的去甲基酶活性可以有效抑制 SASP;进一步研究表明选择性靶向 KDM4 治疗可以避免化疗耐药并显著提高总体疗效,表明该候选物是逆转肿瘤耐药性或抑制或延缓衰老相关分泌表型的潜在物质。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 延缓衰老或抑制肿瘤的诊断或调控制剂

**研发进度:** 已完成药盒的研发,包括 KDM4A 或 KDM4B 的下调剂以及化疗药物,用于抑制肿瘤或延缓衰老。



## 34. 自身免疫性疾病相关的 microRNA 及其应用

申请号	CN201310139779.0	申请日	2013-04-19
发明(设计)人	钱友存, 沈南, 朱书, 潘文		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS12-011-1
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

自身免疫性疾病是一类机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病, 通常认为异常炎症反应发生在由各类自身免疫性疾病引发的组织损伤处, 如风湿性关节炎等, microRNA 是一类在较高等的真核生物体内广泛存在的, 长度约 18-26 个碱基的单链 RNA 分子。它可以通过碱基配对原则特异性地与一些 mRNA 上的靶位点相结合, 引起靶 mRNA 降解或翻译抑制, 进而在转录后水平对靶基因进行调控。迄今为止, 本领域对于自身免疫性疾病与 microRNA 关系了解甚少, 对于原位细胞中的 miRNA 是怎样在自身免疫性疾病中发挥功能还不

**发明内容:**

本发明发现导入 miR-23 家族成员能抑制自身免疫性疾病的发生发展, 其家族成员包括 miR-23a、miR-23b、和 miR-23c, 并发现细胞因子 IL-17 调控了 miR-23b 的表达; miR-23b 以炎症因子信号通路上的 TAB2 和 TAB3 等基因为靶点; 抑制 TAB2 和 TAB3 的表达可抑制自身免疫性疾病的发病和进展。提供了一类涉及自身免疫相关的 miRNA 及其相关用途, 制备方法。

**成果简介:**

选取 RA 和 SLE 患者以及相关小鼠的炎症组织进行了比较 miRNA 芯片分析, 确定在各类自身免疫性疾病的炎症损伤部位有某种普遍存在的 miRNA 发挥作用, 进而将 miR-23b-3p 的转录水平和以上这些细胞因子进行线性相关分析, 结果表明, miR-23b-3p 的表达水平同 IL-17 水平成反向相关, 进一步分别用 TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-6 和 IFN $\gamma$  刺激人原代成纤维样滑膜细胞 (FLS) 和小鼠原代肾脏细胞, 然后对 miR-23b-3p 水平进行 qPCR 检测, 结果表明, 在自身免疫性疾病中 IL-17 可下调 miR-23b-3p 的表达。此外, 发明人发现过表达 miR-23b-3p 显著抑制了 TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  介导的 NF- $\kappa$ B 的活化以及 IL-17 介导的 NF- $\kappa$ B 的活化。首次发现 miR-23b-3p 具有治疗自身免疫性疾病的显著效果, TAB2 和 TAB3 是 miR-23b-3p 的作用靶点。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 自身免疫性疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究确定 miR-23b-3p 具有治疗自身免疫性疾病的显著效果, TAB2 和 TAB3 是 miR-23b-3p 的作用靶点。

35. ADP 受体 p2y12 在血管生成中的应用			
申请号	CN201210470552.X	申请日	2012-11-19
发明（设计）人	荆清, 李文庆, 李方方, 谌健		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS12-075
专利（申请）状态	已授权		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>血管新生是指在原有毛细血管网的基础上，通过血管内皮细胞增殖、迁移进而形成新生血管的过程。血管新生在体内胚胎发育、损伤修复等生理过程中发挥重要作用，同时也是众多新生血管性疾病如肿瘤生长与转移、增殖性糖尿病视网膜病变等疾病的主要病理变化。因此新生血管抑制剂的研究与应用对于一些难治性新生血管相关疾病具有重要意义。但是目前对于血管新生中信号调节的路径和其中各个因子的作用还不了解，因此迫切需要进行此方面的研究。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明首次发现 ADP 信号通路特别是 ADP 的受体 p2y12 在血管新生过程中起着重要的靶点和调控作用，为干预血管新生相关疾病提供了新的靶点。具体而言，ADP-p2y12 信号通过抑制 notch 通路，从而起到调节体内血管新生的作用。本专利还公开了 p2y12 蛋白的抑制剂、p2y12 基因的抑制剂等，可用于制备预防或治疗肿瘤 / 血管生成的药物组合物。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>研究发现 ADP 的受体 p2y12 特异地表达于血管内皮细胞，用 p2y12 特异的拮抗剂抑制 p2y12 的表达，体节间血管出现生长缺陷；p2y12 的配体 ADP 也同样参与血管新生，利用高选择性拮抗剂阻断 ADP 对 p2y12 的激活，出现与上述相同的异常；并且 ADP-p2y12 信号通过调控尖端细胞行为，即迁移和增殖参与血管新生过程；反之，过表达 p2y12 可以促进尖端细胞命运的获得，表现为出现过度迁移的内皮细胞及参与体节间血管形成的内皮细胞数目显著增加；此外，ADP-p2y12 信号通过抑制 notch 通路，从而起到调节体内血管新生的作用。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已经完成相关研究并证明了 ADP-p2y12 信号通路与血管新生之间的相关性，为调节体内血管新生提供了新的靶点。</p>			

### 36. 制备多能心血管前体细胞及维持其心血管分化能力的方法

申请号	CN201210491649.9	申请日	2012-11-27
发明(设计)人	杨黄恬, 曹楠, 梁贺		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS12-079
专利(申请)状态	已授权		

#### 发明背景:

人多能干细胞(hPSCs)可在体外无限增殖,且具有分化成心脏主要细胞类型的能力,为心血管研究、药物研发和安全性测试和基于细胞治疗的再生医学提供了一个全新的机遇。目前对于心血管祖细胞(CVPCs)的自我更新与分化决定的调控和分子基础仍然知之甚少,将hPSCs定向分化为CVPCs时仍存在诱导过程耗时长、不同细胞系之间差异大、残留的未分化细胞有致瘤性潜能等问题;因而在体外稳定扩增由hPSCs衍生的CVPCs,使其长期维持自我更新和定向分化为心血管细胞的潜能仍是领域内的一项重大的挑战。

#### 发明内容:

本发明首次揭示一种高效诱导多能干细胞分化为多能心血管前体细胞的方法,还提供了稳定培养多潜能心血管前体细胞的方法;该多潜能心血管前体细胞能够进一步分化为心血管谱系的一些细胞如心肌细胞、血管平滑肌细胞或血管内皮细胞,可用于心脏疾病的治疗和心肌再生研究、药物心血管细胞毒性检测、心脏药物的开发。

#### 成果简介:

首先高效转化人多能干细胞(hPSCs)为均一同质的CVPCs,开发出一种可以快速、高效的使hPSCs转换为均一同质的CVPCs简单分化系统;接着研究长期维持hPSC衍生CVPCs的自我更新;进行CVPCs的致瘤性测试,发现和胚胎干细胞相比,无论是新鲜分离的还是长期扩增后CVPCs致瘤性都要低。进一步检测CVPCs产生三个主要的心血管谱系的能力,结果表明CVPCs在体外具有多种心血管谱系分化的潜能。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 心血管细胞毒性检测制剂及心脏药物

**研发进度:** 已完成研究,提供了诱导多能干细胞衍生多潜能心血管前体细胞及维持心血管前体细胞心血管分化能力的方法

## 37. 新型微 RNA 筛选方法、验证系统及其应用

申请号	CN201310153531.X	申请日	2013-04-27
发明（设计）人	荆清, 李湘麒, 李粤		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS12-105
专利（申请）状态	已授权		

**发明背景：**

研究表明，真核基因组 90% 以上的序列都会被转录，产生大量的非编码 RNA，自从发现 microRNAs 来，解析小 RNA 组学已经成了很多实验室的目标，这导致多种功能性的内源微 RNA 的发现。最近发展起来的深度测序技术特别适合于发现微 RNA。但是，随之而来的挑战是如何确定这百万级以上的小核苷酸序列在基因组上的定位。事实上，对一般的测序平台来说，的确有明显比例的数据是不能在基因组中找到定位的。人们在高通量测序数据中发现一种不连续的小于 200nt 的小 RNA。但是，有没有小于 30nt 的不连续的微 RNA 还有待进一步探究。综

**发明内容：**

本发明首次开发了一种 RNA-hetRNA 筛选系统，并利用筛选系统，首次验证了在哺乳动物等物种中，存在内源性的含内含子的 hetRNA 前体分子，即 hetRNA 前体。包括提供了一种鉴别新型微 RNA 或其前体的方法。

**成果简介：**

选取质粒 pcDNA6.2-GW/EmGFP-miR 作为载体，用含内含子的 hetRNA 前体序列作为受体，FASTDIGEST 限制性内切酶作为消化酶，293FT 细胞作为反应器，STEM LOOP PCR 作为表达检测方法，形成一个完全的筛选技术系统，从而实现简单快速经济地检测 hetRNA 的表达。证实了，在未匹配的深度测序数据中，至少一部分序列是基因组转录来的 hetRNA 前体，它被一个内含子所隔开。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** RNA-hetRNA 筛选系统和方法

**研发进度：** 已经完成相关研究并验证了在哺乳动物等物种中存在 hetRNA 前体。

## 38. 间充质干细胞在预防或治疗应激反应导致的免疫力下降中的应用

申请号	CN201310170161	申请日	2013-05-08
发明(设计)人	时玉舫, 曹刚		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS13-029
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

过去几十年以来的流行病学证据以及人们传统的生活经验都显示精神压力 (Stress) 会严重损害个人健康, 下调免疫系统的功能。免疫系统功能的下降在众多疾病发生和发展的过程中起着至关重要的作用。下调的免疫系统功能使人更易于感染病毒, 延迟伤口愈合时间, 增加患癌症几率等等。虽然, 人们对于压力怎样促进疾病发生和发展的理解有了很大的进步。但是, 一直缺乏有效对抗压力的有效措施。临床上非常需要能有效对抗压力的有效措施, 从而解除压力对于疾病发生和发展的不良影响。因此, 本领域迫切需要开发一种能够有效对抗压力不利影响, 同时增强人体

**发明内容:**

本发明首次发现了间充质干细胞对于应激反应导致的淋巴细胞减少或免疫力下降有预防或治疗的作用。不同于以往的间充质干细胞在抑制炎症反应中的作用, 本发明人发现了间充质干细胞居然能够通过调控 IL-4, 从而保护糖皮质激素升高诱导的淋巴细胞减少, 从而具备激活免疫反应的功能。

**成果简介:**

间充质干细胞被认为在免疫亢进为主要机制的免疫系统疾病中起到重要作用, 本发明人研究发现, 在弱的免疫反应微环境中, 间充质干细胞可以反而变得具有免疫促进作用。间充质干细胞维持免疫反应在一定水平的这种“缓冲”能力可以作为基础去研究间充质干细胞干预压力影响的免疫系统功能, 从而达到解除压力对于疾病发生和发展的不利影响的目的。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 自身免疫性疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究确定间充质干细胞干预压力影响的免疫系统功能, 解除压力对于疾病发生和发展的不利影响。

## 39. 新的肌营养不良肌病的血清 miRNA 标志物

申请号	CN201410261573.X	申请日	2014-06-12
发明(设计)人	应浩, 李俞莹		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS14-031
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

肌营养不良肌病是一种致死的 X- 连锁隐性遗传性神经肌肉疾病, 主要病理特征是骨骼肌进行性变形坏死, 纤维化, 脂肪浸润, 随后逐步失去行走能力最终呼吸以及心脏衰竭死亡。肌营养不良蛋白基因的突变, 如果导致可以表达出功能缺陷或者数量不足的 dystrophin 蛋白, 且患者的临床表现比较温和则称之为贝克型肌营养不良症 (BMD); 如果基因突变导致 dystrophin 蛋白缺乏且临床表现严重的则为杜氏肌营养不良症 (DMD)。由于目前没有针对 DMD 患者的有效治疗方法, 早发现、早接触协助治疗, 延长其离床活动的时间对于患者来说有着

**发明内容:**

本发明提供了新的肌营养不良肌病的血清 miRNA 标志物, 该标志物可非常有效地区分肌营养不良患者组织样本和正常样本及有效区分 DMD 和 BMD 肌营养不良肌病。

**成果简介:**

首先进行人血清样品收集与临床指标的检测、RNA 的抽提与实时定量 PCR 检测并对两组实验组进行差异分析; 接着进行血清标志物筛选, miRNA 的选择为 miR-208b 和 miR-499, 进行血清 miRNA 的抽提及 qRT-PCR 检测。研究 miRNA 在肌营养不良患者血清中的变化, 并对血清 miRNA 作为肌营养不良症的诊断标记物进行评估; 结果表明, 两个 miRNA 在血清中的表达水平可以作为肌营养不良症的生物标志物。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 营养不良肌病诊断制剂

**研发进度:** 已完成芯片和试剂盒的研发, 提供了一种新的区分肌营养不良肌病患者样本及正常样本的 microRNA 标志物, 用于检测肌营养不良肌病。

40. miRNA-378 在脂肪肝治疗中的应用			
申请号	CN201410614145	申请日	2014-11-04
发明(设计)人	应浩, 刘威		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS14-060
专利(申请)状态	已授权		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>脂肪肝是由于机体脂代谢紊乱而导致肝细胞内甘油三酯(TG)蓄积过多而产生的病变。长期的肝脏脂质沉积可能出现肝功能异常,严重者可导致肝硬化,甚至引起肝功能衰竭。目前,脂肪肝的治疗主要依靠降低血脂或生活方式的改变,如饮食控制,主观性太强,患者依从性不够好。此外,由于降血脂的同时还要抑制肝内脂肪的沉积,某些降脂药甚至会加重肝功能障碍;因此,本领域迫切需要开发一种能够调整肝内脂肪代谢、抑制肝内脂肪沉积,从而治疗脂肪肝的方法。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明公开了 miRNA-378 在脂肪肝治疗中的应用,证实了肝脏中 miR-378 可以通过抑制胰岛素信号通路的关键蛋白 p110<math>\alpha</math> 行使其功能,是调控胰岛素信号通路的核心元件。因此,在肝脏中通过过表达 miR-378 抑制 p110<math>\alpha</math> 的表达可以成为一种新的治疗肝脏脂质蓄积的策略。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>首先研究过表达 miR-378 对小鼠肝脏 TG 含量的影响,肝脏在感染 miR-378 后, TG 含量显著下降;进一步研究表明 miR-378 通过靶向 p110<math>\alpha</math> 影响肝脏 TG 含量;进而研究 miR-378 对肝脏脂肪蓄积的改善;结果表明,在 ob/ob 小鼠肝脏中过表达 miR-378 可以有效改善肝脏的脂肪蓄积。从而揭示了 miR-378 对于脂肪肝治疗的作用。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 脂肪肝治疗药物</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已完成研究,提供了基于 miRNA-378 活性成分的药物组合物及筛选方法,用于治疗脂肪肝。</p>			

41. 低氧处理的间充质干细胞及其应用			
申请号	CN201610339108.2	申请日	2016-05-20
发明(设计)人	时玉舫, 杜黎明, 林良宇, 王莹		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS15-013-1
专利(申请)状态	已授权		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>间充质干细胞具有自我更新和多向分化能力, 也可称为组织干细胞。在机体内几乎所有的组织中, MSCs 都能自我更新并且分化为特定的组织细胞进而修复组织损伤。文章报道, MSCs 可以分泌肝细胞生长因子 (HGF)、表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子 (TGF-<math>\beta</math>) 等一系列生长因子, 而这些因子在 MSCs 治疗疾病过程中的作用仍需要进一步的探讨。虽然间充质干细胞被认为具有广泛的应用前景, 但是考虑到体内疾病微环境的复杂性和不断涌现的 MSCs 治疗无效和失败案例, 仍然需要更深层的探究疾病微环境和 MSCs 的相互作用及调控机制, 以更好</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明首次揭示了低氧处理间充质干细胞后, 能够显著地促进间充质干细胞对于炎症性疾病的缓解或治疗作用。本发明还揭示了低氧处理间充质干细胞能够产生胰岛素样生长因子 -2, 该因子在低氧处理的间充质干细胞治疗炎症性疾病中起到的核心作用。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>发明人选用了实验性自身反应性脑脊髓炎 (EAE) 这一动物模型 (为多发性硬化的动物模型), 发现了一种低氧处理的 MSCs 的用途, 用于制备预防、缓解或治疗炎症性疾病的药物。进而发明人将间充质干细胞的上清用于实验性自身反应性脑脊髓炎的治疗, 进一步确定是哪种或哪几种因子在低氧预处理的间充质干细胞治疗过程中发挥作用, 结果显示胰岛素样生长因子 -2 的表达量在低氧处理后有了明显的提高。首次揭示低氧处理的间充质干细胞对于炎症性疾病的治疗效果比常氧下培养的间充质干细胞更为理想。并且还发现, 单独使用胰岛素样生长因子 -2 也可以实现对实验性自身反应性脑脊髓炎的良好治疗效果。</p>			
<p><b>潜在产品 (适应症 / 功能主治):</b> 自身免疫性疾病</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已经完成相关研究确定低氧处理间充质干细胞与治疗炎症性疾病的关联性。</p>			

42. miR-451 作为调节血糖的靶标的用途			
申请号	CN201510248906.X	申请日	2015-05-15
发明(设计)人	乐颖影, 卓鈇		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS15-016
专利(申请)状态	已授权		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>正常机体血糖浓度在多种激素的精细调节下保持相对恒定。主要通过激素作用于代谢相关组织器官, 调控糖代谢关键酶的活性或基因表达, 从而影响葡萄糖的生成、摄取、利用和转化维持血糖稳态。激素及其下游任何环节发生障碍都能导致糖代谢紊乱, 影响血糖水平。研究发现, microRNA 能够调控糖代谢及血糖水平, 在血糖稳态的维持及糖尿病的发生发展中发挥重要作用。目前对 miR-451 功能的研究主要是集中于红细胞分化与肿瘤领域。miR-451 在糖代谢和血糖调控中的作用未见报道, 有待进一步研究。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明揭示了 miR-451 及其调节剂或类似物是调节血糖乃至治疗糖尿病(如 2 型糖尿病)的新靶标, 并提供了 miR-451 作为调节血糖的靶标的用途。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>发明人通过在小鼠肝脏过表达 miR-451 或抑制 miR-451, 发现 miR-451 对肝脏糖异生具有负调控作用, 在维持生理性血糖稳态中发挥重要作用。并证实肝脏 GyK 是 miR-451 的直接作用靶点, 并且, miR-451 并非通过降解 GyK mRNA, 而是通过抑制 GyK mRNA 的翻译而降低肝脏 GyK 的蛋白水平。实验结果表明肝脏 miR-451 以 GyK 为靶标, 通过调控甘油代谢及糖异生基本表达对糖异生和血糖起负调控作用。在 2 型糖尿病模型小鼠升高 miR-451 能抑制糖异生而改善高血糖。miR-451 及其类似物是治疗 2 型糖尿病的新靶标, 具有开发和应用价值, 是潜在的升高血糖或治疗低血糖的物质。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 血糖调控</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已经完成相关研究确定 miR-451 及其类似物是治疗 2 型糖尿病的新靶标。</p>			

43. 通过靶向 mTOR 操纵肿瘤微环境以消除肿瘤耐药性的方法及制剂			
申请号	CN201510181780.9	申请日	2015-04-16
发明(设计)人	孙宇		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS15-017
专利(申请)状态	已授权		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>肿瘤对化疗药物的耐受性是肿瘤治疗的主要障碍。已有针对晚期前列腺癌、乳腺癌等恶性实体瘤的研究中,以基因毒药物为主体的抗癌治疗效果非常有限,大多是由于化疗药物不可避免的脱靶效应对癌细胞周边的微环境造成广泛结构性和功能性破坏并使得病灶内的大量基质细胞出现治疗性活化,对于癌细胞在治疗间期的存活、修复、再增值形成多重保护屏障。因此本领域有必要不断探索克服肿瘤耐药性的新途径,来改善临床上肿瘤治疗效果。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明首次揭示了雷帕霉素及其类似物在逆转肿瘤耐药性方面的新机制,通过靶向 mTOR 操纵肿瘤微环境以消除肿瘤耐药性。在此基础上提供了可用于治疗肿瘤或逆转肿瘤耐药性的药物或药盒,以及雷帕霉素及其类似物与临床特定抗癌药物形成组合制剂的新用途。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>首先确认了 mTOR 在胞内被激活是基质细胞应对基因毒胁迫所作出的反应之一;接着评估 mTOR 通路对于 DNA 损伤分泌程序 (DDSP) 发展的生物相关性,发现 DNA 损伤条件下 mTOR/Raptor 复合体一经出现便指向 IKK/NF-<math>\kappa</math>B 通路,这是 DDSP 程序进展中一个关键信号节点;后续研究表明 NF-<math>\kappa</math>B 信号通路为 mTORC1 复合体的激酶活性所衔接;通过靶向 mTOR 的方式操纵微环境可以废除癌细胞恶性表型并使得肿瘤对于经典化疗保持敏感;最后研究了雷帕霉素类似物 RAD001 与同传统化疗药物联合使用的治疗方案及效果,发现其显著地提高了抗肿瘤疗效。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已完成药物或药盒的研发,包括雷帕霉素及其类似物与临床特定抗癌药物形成组合制剂,可用于治疗肿瘤或逆转肿瘤耐药性。</p>			

## 44. 高效诱导人多能干细胞向心肌细胞分化的小分子化合物组合物

申请号	CN201610038160.4	申请日	2016-01-20
发明(设计)人	荆清, 邱晓旭, 刘洋, 张一凡		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS15-046
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

心肌疾病是现代社会发病率和致死率最高的重大疾病之一, 心肌缺血等疾病造成的心肌损伤属于不可逆的细胞死亡, 至今仍缺少有效的治疗方式。20 年来, 人多能干细胞定向分化和应用领域取得了突飞猛进的发展, 成为心肌疾病治疗领域的新希望。虽然经过多年的发展, 人胚胎干细胞心肌分化方法获得了长足的提升, 然而分化效率仍有提升空间, 分化的稳定性和在不同细胞系中的一致性也需要进一步提升, 更重要的是分化成本和产量这些影响大规模生产的因素还需要进一步完善。因此, 本领域迫切需要开发一种能大幅提高心肌细胞分化率的小分子化合物及其方法。

**发明内容:**

本发明首次发现了特定小分子化合物的组合能够高效地诱导多能干细胞转分化为心肌细胞, 提供一种能大幅提高心肌细胞分化率的小分子化合物及其方法。

**成果简介:**

通过人多能干细胞培养, 促进干细胞向心肌细胞分化小分子的筛选和诱导人多能干细胞向心肌细胞分化, 结果表明, 将 mTOR 信号通路抑制剂和 Wnt 通路促进剂这两类化合物联合应用于多能干细胞(如人多能干细胞)时, 使多能干细胞转分化的心肌细胞成熟度较高, 拥有发挥正常的心肌功能的结构基础, 即具有相似的心肌特异结构基因和离子通道基因的表达水平。并且本发明的促进心肌分化的方法还能节省一半的培养液和添加剂, 极大降低了成本, 大幅提高了心肌细胞分化率。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 细胞分化

**研发进度:** 已经完成相关研究出提高心肌细胞分化率的小分子化合物及方法。

## 45. 甘油激酶作为糖代谢疾病的治疗靶标的用途

申请号	CN201610269574.8	申请日	2016-04-27
发明（设计）人	乐颖影，卓鈇		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS16-016
专利（申请）状态	已授权		

**发明背景：**

肝脏糖代谢在维持血糖稳态中发挥重要作用。肝脏糖异生亢进是 2 型糖尿病肝糖输出增加导致血糖升高的一个重要病理机制，纠正亢进的肝糖生成有利于控制糖尿病发病进程及续发性疾病。所以靶向肝糖产生的抑制剂研究对控制和治疗糖代谢紊乱相关疾病，包括代谢综合征和 2 型糖尿病等，具有重要意义。甘油激酶在糖代谢过程中能够催化甘油磷酸化为 3- 磷酸甘油。目前没有报导甘油激酶在 2 型糖尿病中的作用以及通过调控 AKT-FOXO-PEPCK/G6Pase 通路调控肝脏糖异生和血糖稳态。

**发明内容：**

本发明揭示了甘油激酶是一个新的、与糖代谢紊乱疾病密切相关的药物靶点。并公开了针对甘油激酶的各种治疗手段可以作为防治动物（特别是人）的糖代谢紊乱疾病的新颖且有效的手段。

**成果简介：**

发明人在高脂饮食诱导的糖尿病小鼠模型发现肝脏 Gyk 表达升高，抑制肝脏 Gyk 表达能显著降低小鼠的高血糖，提高胰岛素敏感性，增强小鼠的葡萄糖清除能力。通过在正常小鼠以及离体培养肝细胞的实验，本发明人发现，Gyk 不仅能通过催化甘油生成 3- 磷酸甘油而参与糖异生，还通过 AKT-FOXO1 信号通路调控糖异生酶 G6pase 和 PEPCK 表达而调控糖异生，在维持血糖稳态中发挥重要作用。因此，Gyk 是治疗糖尿病的新靶标。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：**糖代谢紊乱

**研发进度：**已经完成相关研究确定 Gyk 是治疗糖尿病的新靶标，并提供其在疾病治疗中的相关用途。

## 46. 通过多胺化合物调控自身免疫性疾病的方法和组合物

申请号	CN201610531543.5	申请日	2016-07-07
发明(设计)人	时玉舫, 王莹, 杨茜, 曹巍		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS16-034
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

多发性硬化是一种典型的中枢神经白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫病, 是由 T 细胞介导的免疫耐受紊乱进而导致神经髓鞘和轴索发生炎性损害, 主要由于免疫细胞穿越血脑屏障后引起的炎症、脱髓鞘、神经胶质过多症等造成神经信号传导受阻。到目前为止, 该病的诱因及发病机制仍然不明确, 研究推测, 该病可能是由于遗传易感个体在受到环境因素作用下发生的神经免疫过程。现在经过批准可用于治疗 MS 的药物都有显著的局限性, 因此, 本领域迫切需要开发新的有效治疗多发性硬化的药物。

**发明内容:**

本发明首次发现用多胺化合物对巨噬细胞进行处理, 可以显著调节巨噬细胞的亚型并在自身免疫疾病中具有免疫抑制功能。提供了通过下调体内精氨酸水平的组合物来治疗多发性硬化等自身免疫性疾病的药物和方法。

**成果简介:**

在多发性硬化的动物模型\_x005f\_x005f\_x005f\_x005f\_x005f\_x005f\_x005f\_x001e\_实验性自身免疫性脑脊髓炎模型 (EAE) 中, 通过施用经亚精胺处理的巨噬细胞或者通过上亚精胺调体内精氨酸酶水平或者下调体内精氨酸水平后, 经多胺类化合物 (如亚精胺) 处理, 动物模型体内的炎性细胞浸润减少, 促炎性的细胞因子水平得到下调, 因而炎症反应受到抑制, 从而中枢神经系统的炎症浸润与脱髓鞘程度减轻, 发病率明显降低并且病情明显减轻。此外, 还观察到: 经亚精胺处理的巨噬细胞能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路继而抑制巨噬细胞的抗原递呈能力, 因此, 经过亚精胺处理的巨噬细胞具有免疫抑制功能, 对 EAE 具有显著的预防和治疗作用。提供了新的通过多胺化合物 (如亚精胺) 和巨噬细胞等新的治疗多发性硬化等自身免疫性疾病的新的治疗手段。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 自身免疫性疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究提供了新的通过多胺化合物 (如亚精胺) 和巨噬细胞等新的治疗多发性硬化等自身免疫性疾病的新的治疗手段。

## 47. 甘油激酶在制备调节脂代谢的药物中的应用

申请号	CN201610963580.3	申请日	2016-10-28
发明(设计)人	乐颖影, 卓鉢		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS16-050
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

脂肪肝, 是指由于各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变。脂肪性肝病正严重威胁国人的健康, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。高甘油三酯血症是指血中的甘油三酯水平升高, 是胰腺炎、动脉粥样硬化等心血管疾病的危险因素。脂肪肝与高甘油三酯血症的发病机制复杂。现有技术中, 针对该两种病变的研究中, 均没有发现甘油激酶发挥作用。甘油激酶在机体代谢过程中能够催化甘油磷酸化为 3- $\alpha$ -磷酸甘油。目前没有有关甘油激酶在脂肪肝和

**发明内容:**

本发明发现甘油激酶 (Gyk) 在维持血脂稳态中发挥重要作用, 与脂肪肝和高甘油三酯血症密切相关。其不仅能通过催化甘油生成 3- $\alpha$ -磷酸甘油而参与甘油三酯合成, 还通过调控 SREBP-1c 表达调控肝脏脂肪酸和甘油三酯合成, 此外, 本专利还公开了甘油激酶在制备调节脂代谢的药物中的应用。

**成果简介:**

发明人发现脂代谢紊乱小鼠模型肝脏甘油激酶表达显著升高, 抑制甘油激酶表达能显著改善高脂饮食诱导的脂肪肝和高甘油三酯血症。因此, 甘油激酶是缓解或治疗脂肪肝和高甘油三酯血症的新靶标, 其下调剂具有缓解或治疗脂肪肝和高甘油三酯血症的作用。甘油激酶是一个新的、与脂肪肝和高甘油三酯血症密切相关的药物靶点。针对甘油激酶的各种治疗手段可以作为防治动物 (特别是人) 的脂肪肝和高甘油三酯血症的新颖且有效的手段。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 脂肪肝、高甘油三酯血症等脂代谢疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究确定甘油激酶是一个新的、与脂肪肝和高甘油三酯血症密切相关的药物靶点, 也可以用于作为药物筛选的靶点, 筛选通过降低甘油激酶的表达或活性而缓解或治疗脂代谢紊乱疾病的药物。

## 48. 含胰岛素样生长因子 -2 的药物组合物及其应用

申请号	CN201611073977.1	申请日	2016-11-29
发明(设计)人	时玉舫, 王莹, 杜黎明, 林良宇		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS16-059
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

巨噬细胞分布于全身的各个部分,是一种特化的免疫细胞,可以以吞噬的方式清除衰老细胞、不能被识别为“自己”的细胞、细胞碎片等。作为专职抗原提呈细胞,巨噬细胞可以始动未致敏 T 细胞的免疫应答,触动炎症反应。除了促炎作用,巨噬细胞可以被不同的环境因素调控为具有免疫抑制作用的细胞,已有研究发现,经过亚精胺处理的巨噬细胞表现为强而有力的治疗自身免疫性疾病的能力,提示具有免疫抑制功能的巨噬细胞在自身免疫性疾病治疗中的显著效果。目前,本领域关于巨噬细胞在自身免疫性疾病治疗中的研究还有很多不足,迫切需要开发应用巨噬细胞治疗自

**发明内容:**

本发明首次发现含胰岛素样生长因子  $\text{IGF-2}$  的药物组合物及其用途。提供了胰岛素样生长因子 -2 及其活性片段可用于制备药物,形成巨噬细胞免疫治疗的新技术。

**成果简介:**

本研究中发现胰岛素样生长因子 2 (insulin growth factor  $\text{IGF-2}$ ) 以及具有胰岛素样生长因子 2 第 25~91 位氨基酸序列的活性片段 (IGF25-91) 在多发硬化和结肠炎的动物模型 (实验性自身反应性脑脊髓炎、DSS 诱导的炎症性肠病) 治疗中均表现显著的治疗效果,明显抑制疾病的进展和相应部位的组织损伤及炎症浸润。更重要的是,IGF25-91 通过诱导低表达 IL-1 和高表达 PD-L1 的巨噬细胞,间接地上调调节性 T 细胞 (Treg),从而促进自身免疫性疾病的恢复。进一步的研究发现,IGF25-91 主要通过影响巨噬细胞的有氧糖酵解和氧化磷酸化途径,促进巨噬细胞向具有免疫抑制功能的巨噬细胞方向的重编程,而这种经由 IGF25-91 处理的巨噬细胞对于自身免疫性疾病的治疗具有非常显著的作用。揭示了 IGF25-91 诱导具有免疫抑制功能巨噬细胞在自身免疫性疾病治疗中的应用潜能,形成巨噬细胞免疫治疗的新技术。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 自身免疫性疾病

**研发进度:** 已经完成相关研究确定了胰岛素样生长因子 2 及具有胰岛素样生长因子 2 第 25~91 位氨基酸序列的活性片段 (IGF25-91) 可以有效的治疗实验性自体免疫性脑脊髓炎或者炎症性肠炎这两种自体免疫性疾病。

49. 一种用于检测和治疗炎性肠病的 microRNA			
申请号	CN201710073375.4	申请日	2017-02-10
发明（设计）人	詹丽杏, 宋乐乐, 常人绪, 周荣敏		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS16-060
专利（申请）状态	已授权		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>炎性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎，是一类以肠道炎症为特征的疾病。炎性肠病病因目前尚不十分清楚，主要源于宿主因素和外界因素之间的复杂相互作用，如肠道微生物系统、免疫系统、苏朱德遗传组成和特定的环境因素。MicroRNA 可在转录后水平对靶基因进行调控，在生物体的发育、炎症发生发展以及炎症相关肿瘤发生发展中所起的作用不可忽视。目前，炎性肠病和炎性肠病相关的肠癌相关的 microRNA 绝大部分都知之甚少，因此本领域迫切需要探究 microRNA 在炎性肠病以及炎性肠病相关的肠癌中的作用，开发出有效的治疗药物。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明揭示了一类直接参与肠炎发生的 miRNA，以该类 miRNA 作为活性成分的药物组合物，用于检测和治疗炎性肠病的 microRNA。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>首先研究正常喂养条件下 miR-494-3p 敲除的小鼠，发现不影响其重和结肠组织结构；而 miR-494-3p 敲除促进了 DSS 诱导的小鼠结肠炎的发生发展。DSS 诱导结肠炎模型中，miR-494-3p 的敲除增加了结肠上皮通透性、抑制结肠上皮细胞的增殖并促进其增殖、活化了 JAK/stat3 和 NF-κB 信号通路、miR-494-3p 类似物的治疗缓解了结肠炎的发生；进一步研究表明 miR-494-3p 下调 IKKβ 的表达、抑制结肠上皮细胞中 JAK/stat3 和 NF-κB 的活化；最终揭示了 miR-494-3p 在制备炎性肠症治疗或诊断制剂的作用；</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 炎性肠病诊断及治疗制剂</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已完成研究，提供了用于炎性肠病预防或治疗、诊断的方法及药物组合物，包括基于 miR-494-3p 的活性成分。</p>			

## 50. VCAM-1+ 单核细胞及其衍生细胞在促进造血干细胞归巢的应用

申请号	CN201710271668.3	申请日	2017-04-24
发明(设计)人	潘巍峻, 李丹彤, 薛文志, 李美		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS17-005
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

正常的血液系统在机体中承担重要功能, 主要参与氧气运输、养分和废物的转运, 同时也是免疫系统的重要组成部分。成体血液系统的建立依赖于造血干细胞。造血干细胞的骨髓微环境十分复杂, 通过分泌细胞因子参与造血干细胞的命运调控。因此, 当微环境出现异常时, 往往会导致严重的血液疾病, 影响病人身体健康。在这种情况下, 病人需要外源输入健康的造血干细胞, 帮助自身重建正常的血液系统, 即为造血干细胞移植。但是移植造血干细胞需要控制关键步骤造血干细胞归巢, 通过调控归巢过程可以有效提高移植存活率。因此, 如果在归巢的过程中能够找到有效的细

**发明内容:**

本发明首次发现, 在造血微环境下, VCAM-1+ 单核细胞及其衍生细胞可显著促进造血干细胞归巢。提供了一种用于显著促进造血干细胞归巢的细胞试剂或药物组合物。

**成果简介:**

本发明研究在造血微环境下, VCAM-1+ 单核细胞及其衍生细胞可显著促进造血干细胞停留、增加造血干细胞在造血微环境的停留时间、增加长时间停留在微环境的造血干细胞的比例。经过 Vcam-1 突变体活体观察发现造血干细胞 (HSC) 归巢异常、活体标记 VCAM-1+ 细胞并观察其如何促进造血干细胞归巢、VCAM-1+ 细胞是单核细胞及其衍生细胞中的亚群、利用包裹有氯膦酸盐 (clodronate) 的脂质体去除单核细胞及其衍生细胞会影响造血干细胞归巢等实验, 揭示了 VCAM-1+ 单核细胞及其衍生细胞具有极其优异的促进造血干细胞归巢的作用。

**潜在产品(适应症/功能主治):** 造血干细胞移植

**研发进度:** 已经完成相关研究确定 VCAM-1+ 单核细胞及其衍生细胞可显著促进造血干细胞归巢。

51. CREBZF 在治疗、预防和诊断代谢性疾病中的应用			
申请号	CN201710423436.5	申请日	2017-06-07
发明（设计）人	李于，张菲菲，胡志敏		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS17-021
专利（申请）状态	已授权		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>随着现代人们生活水平的提高和膳食结构的改变，以肥胖、二型糖尿病、脂肪肝、高血糖、高血脂症等为代表的代谢综合征发病率逐年升高并且呈现上升的趋势，由于脂肪代谢紊乱引起的高血脂是脂肪肝、肥胖、冠心病和动脉粥样硬化等其他慢性病的重要。因此寻找到有效预防和控制代谢紊乱的药物靶点，对于防治代谢病具有重要的现实意义，CREBZF 是一种碱性亮氨酸转录因子，已有人对 CREBZF 在生化分子功能进行了初步的研究，但是对于 CREBZF 在营养过剩的情况下是如何调控代谢的机制研究还知之甚少。</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明揭示了肝脏中 CREBZF 的临床水平可以作为判断其病程发展的一个潜在分子指标，同时也开发出 CREBZF 相关的检测试剂盒，通过试剂盒快速检测 CREBZF 的水平，衡量其水平的高低，作为其病症判断的一个备选指标。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>本发明通过构建肝脏特异性敲除 CREBZF 的小鼠模型，通过高脂肪高蔗糖饮食诱导的疾病模型来探究肝脏中 CREBZF 在营养过剩的情况下中所起的作用和生物学功能。发现，肝脏特异性敲除 CREBZF 显著的减缓高脂高糖饮食诱导的小鼠体重增加，降低血糖血脂，改善小鼠肝脏脂肪沉积，增加葡萄糖耐受性，减缓肝细胞脂质堆积。所以通过一定的技术或者药物手段，以 CREBZF 为靶点，敲减或者抑制其活性，将能够有效降低糖尿病、心血管疾病、肥胖和脂肪肝的发病机率。</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 代谢类疾病</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已经完成相关研究确定 CREBZF 可以作为判断代谢综合征病程发展的分子指标，同时开发出 CREBZF 相关的检测试剂盒，快速检测 CREBZF 的水平作为其病症判断的一个备选指标。</p>			

## 52. 新型的肿瘤相关靶点 Zscan4 及其在抑制肿瘤中的应用

申请号	CN2017110740858.5	申请日	2017-08-25
发明(设计)人	孙宇, 张博逸		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS17-023
专利(申请)状态	已授权		

**发明背景:**

衰老相关疾病是导致人类死亡的直接因素, 主要包括恶性肿瘤及多种器官退行性疾病。慢性衰老细胞进入衰老相关分泌表型, 即 SASP。SASP 效应因子能显著改变周边微环境的结构和功能, 对于癌细胞在各阶段所表现出来的增殖率、迁移率等恶性特征的发生发展具有不可忽视的病理作用, 赋予了癌细胞以获得性耐药和高度转移潜力。因此, 本领域迫切需要从中找到规律, 发现新的调控机制, 在此基础上获得有用的临床药物。

**发明内容:**

本发明揭示了 Zscan4 在 SASP 表型发生发展及肿瘤抑制过程中的重要作用。Zscan4 可作为 SASP 表型调控的研究靶点, 可作为肿瘤的诊断、预后评估标志物, 还可作为靶点开发抑制肿瘤的药物。

**成果简介:**

首先转录组分析结果表明经过基因毒药物处理的人源基质细胞中 Zscan4 显著上调表达, 接着研究发现 Zscan4 在化疗后阶段的癌症患者基质组织中表达并同较差临床预后相关, Zscan4 不改变细胞衰老但可显著调控 SASP 发生发展; 作为 DNA 损伤引发的急性反应, Zscan4 表达受 ATM-TRAF6-TAK1 信号轴的调控; 此外, Zscan4 的缺失可以显著降低体外条件下癌细胞的各种获得性形状和荷瘤小鼠体内肿瘤在化疗条件下的耐药性; 从而揭示了靶向 Zscan4 可以显著抑制肿瘤从微环境中获得的耐药性, 治疗效果明显改善;

**潜在产品(适应症/功能主治):** 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂

**研发进度:** 已完成对肿瘤相关靶点 Zscan4 的研究, 提供了用于抑制肿瘤、肿瘤预后评估、调控衰老的药物或药盒。

### 53. 新型的肿瘤微环境相关靶点 TAK1 及其在抑制肿瘤中的应用

申请号	CN201710741005.3	申请日	2017-08-25
发明（设计）人	孙宇，张博逸		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS17-024
专利（申请）状态	已授权		

#### 发明背景：

细胞衰老是一个细胞进入永久性细胞周期停滞的过程。衰老细胞能通过分泌 SASP 因子促进邻近癌前细胞发生癌变。此前报道的基于 SASP 的大部分数据均为关于促进慢性炎症、旁分泌相关衰老及加速肿瘤恶性进展等病理作用，而有关如何抑制 SASP 的发展和分泌，实现延缓衰老和衰老相关疾病的研究则相对较少。因此有必要研究新型的肿瘤微环境相关靶点及其在抑制肿瘤中的应用。

#### 发明内容：

本发明揭示了 TAK1 在 SASP 表型发生发展的过程及在抑制肿瘤中的重要作用。TAK1 可作为 SASP 表型调控的研究靶点，可作为肿瘤的诊断、预后评估标志物，还可作为肿瘤微环境的特异靶点开发抑制肿瘤的药物。

#### 成果简介：

首先揭示了 ATM-TRAF6-TAK1 信号轴在基质细胞 DNA 损伤引发的急性反应中调控 NF- $\kappa$ B 复合物活化，后者与慢性 SASP 下游效应因子的表达密切相关；DNA 损伤条件下 TAK1 介导 p38MAPK 信号通路的活化，但针对其激酶活性的药物抑制并不影响 DNA 损伤反应和基质细胞增殖潜力；进一步研究发现 TAK1 下游的 mTOR 通路在 SASP 慢性阶段的发展中发挥重要作用，靶向 TAK1 可以通过干预微环境中基质细胞的 SASP 从而有效恢复肿瘤对于化疗药物的敏感性。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂

**研发进度：** 已完成对肿瘤微环境相关靶点 TAK1 的研究，提供了用于抑制肿瘤、肿瘤预后评估、调控衰老的药物或药盒。

#### 54. 丝氨酸蛋白酶抑制因子 Kazal 1 型在制备细胞衰老及肿瘤诊断或调控制剂中的应用

申请号	CN201811184715.1	申请日	2018-10-11
发明(设计)人	孙宇, 陈斐		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS18-010
专利(申请)状态	已授权		

##### 发明背景:

细胞衰老以正常细胞增殖受阻、细胞周期停滞为主要特征, 衰老细胞中炎症性细胞因子的表达水平显著升高, 即衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。近年来已有研究将抗衰老着眼于靶向干预 SASP 的上游信号通路, 通过钝化 SASP 引起的旁分泌效应改善细胞及机体的衰老状态。目前, 靶向杀死衰老细胞而不损伤邻近健康细胞、阻断 SASP 负性因子并保留正性因子的作用等诸多问题都有待进一步研究。

##### 发明内容:

本发明首次揭示了丝氨酸蛋白酶抑制因子 Kazal 1 型因子 SPINK1 在 SASP 表型以及肿瘤微环境中发挥重要的生物学作用; SPINK1 可作为 SASP 表型调控研究以及基于肿瘤微环境的抗肿瘤研究的靶点, 肿瘤经化疗治疗后的预后评估以及分级的标志物, 以及开发抑制肿瘤药物的靶点。

##### 成果简介:

首先研究并验证了基因毒药物可以在人源基质细胞中诱导 SPINK1 的高度表达, SPINK1 在肿瘤微环境中的表达同化疗之后患者生存呈显著负相关; 进一步研究发现 SPINK1 在基质细胞中的表达为 NF- $\kappa$ B 等转录因子所调控; SPINK1 对癌细胞的功能性影响主要由 EGFR 及其下游的信号通路所控制; 后续研究表明体内靶向 SPINK1 可以延缓肿瘤进程并提高肿瘤对于化疗药物的敏感性; SPINK1 可作为判断临床条件下患者体内 SASP 发生发展的生物标志物。

**潜在产品 (适应症 / 功能主治):** 肿瘤抑制、诊断和预后评估制剂

**研发进度:** 已完成 SPINK1 在 SASP 表型以及肿瘤微环境中的生物学作用研究, 提供了其在药物组合、肿瘤化疗后预后评估、筛选药物等应用中的方法; 提供了用于抑制肿瘤或降低肿瘤耐药性的药盒。

## 55. 胃肠道间质瘤的靶点 DEPDC5 及其在诊断和治疗中的应用

申请号	CN201910017277.8	申请日	2019-01-08
发明（设计）人	王跃祥，庞裕智		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS18-017
专利（申请）状态	已授权		

**发明背景：**

胃肠道间质瘤是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。胃肠道间质瘤依据有无转移分为原发和转移胃肠道间质瘤。临床上，不同危险级别的间质瘤治疗原则和方案不同。接受标准治疗方案后，临床仍然有部分中危甚至低危胃肠道间质瘤的疗效不佳。胃肠道间质瘤经常被误诊为其他的消化道肿瘤，所以本领域需要开发具有评估病人危险度级别价值、具有鉴别诊断及具有治疗作用胃肠道间质瘤的靶点。

**发明内容：**

本发明涉及胃肠道间质瘤的靶点 DEPDC5 及其在诊断和治疗中的应用，揭示了 DEPDC5 基因或其蛋白、或其激动剂可提高胃肠道间质瘤对胃肠道间质瘤治疗药物的敏感性，从而提高胃肠道间质瘤的治疗效果；DEPDC5 基因或其蛋白、或其激动剂与胃肠道间质瘤治疗药物联用有显著的协同效果。

**成果简介：**

首先研究 40 例胃肠道间质瘤患者中 DEPDC5 基因突变情况，17.5% 的 GISTs 含有 DEPDC5 基因突变；进一步研究发现 GIST 一旦获得 DEPDC5 基因突变，该突变始终伴随着 GIST 演变过程；接着，比较 DEPDC5 基因在 GIST 及其他肉瘤中的突变情况，发现 DEPDC5 基因敲除促进 GIST 细胞生长；GISTs 中 DEPDC5 的失活激活 mTORC1 信号通路促进细胞生长；DEPDC5 调节 GISTs 对 KIT 抑制剂的敏感性，DEPDC5 失活的 GIST 对 KIT 抑制剂和 mTOR 抑制剂联用有效。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 胃肠道间质瘤诊断及治疗制剂

**研发进度：** 已完成诊断试剂或试剂盒的研发，用于检测原发性胃肠道间质瘤或进展期胃肠道间质瘤；提供药物研发靶点。



# 生物技术

56. 一种促进重组极端耐热 $\alpha$ - 淀粉酶可溶性表达的方法			
申请号	CN201510257537	申请日	2015-05-19
发明（设计）人	张毅，彭帅英，杨胜利		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SIBS14-009-1
专利（申请）状态	已授权		
<p><b>发明背景：</b></p> <p>耐高温 <math>\alpha</math>- 淀粉酶是工业上最常用的酶制剂之一。工业上现今常用的耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶来源于 <i>Bacilluslicheniformis</i>(BLA)，存在热稳定性仍不够高、最适 pH 偏高、需要钙离子来维持其热稳定性等不足。重组极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶 PFA 来源于极端嗜热古菌 <i>P.furiosus</i>，在多项关键指标方面远优于目前市场上的传统的耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶。此前研究结果发现 当重组 PFA 在 <i>E.coli</i> 中大量表达时，表达的重组 PFA 主要是不溶性的包涵体，不利于生产的便利性及生产成本的可控性。因此，本领域还需要进一步研究适用于重组表达极</p>			
<p><b>发明内容：</b></p> <p>本发明涉及一种促进重组极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶可溶性表达的方法，将极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶的编码基因与分子伴侣蛋白 Prefoldin 的编码基因共同表达，从而有效地提高了极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶的可溶性表达与酶活性。</p>			
<p><b>成果简介：</b></p> <p>首先研究 Prefoldin 与 HSP60 对极端耐热淀粉酶 PFA 可溶性表达的影响，发现 Prefoldin 能够明显提高极端耐热淀粉酶 PFA 的可溶性表达水平；接着研究 Prefoldin 表达量的提高对重组 PFA 可溶性表达的影响，发现 pCDF-Prefoldin 与重组 PFA 共表达菌株中 Prefoldin 的表达量有近 2-4 倍左右的提高；进一步研究共同表达极端耐热淀粉酶 PFA 与 Prefoldin，发现在同一质粒中同时表达极端耐热淀粉酶 PFA 与 Prefoldin 时，可溶性表达的 PFA 表达水平均又有一定幅度的明显提高。从而揭示了一种可以显著提高重组极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶 PFA 的可溶性表达的方法</p>			
<p><b>潜在产品（适应症 / 功能主治）：</b> 极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶</p>			
<p><b>研发进度：</b> 已完成试剂盒的研发，用于重组表达极端耐热 <math>\alpha</math>- 淀粉酶。</p>			

57. 一种促进靛蓝生物合成转化产量的方法			
申请号	CN201610705447.8	申请日	2016-08-22
发明(设计)人	张毅, 彭帅英, 褚仲梅		
专利(申请)类别	发明专利	项目编号	SIBS16-035
专利(申请)状态	已授权		
<p><b>发明背景:</b></p> <p>靛蓝类色素是最古老的色素之一, 广泛应用于食品、化妆品、医药等行业。传统的靛蓝合成主要是从一些植物例如槐蓝等提取得到, 产量极低。通过定向进化技术对细胞色素 P450 酶进行改造可以使其以吲哚为底物合成靛蓝及衍生物。由于人 P450 酶的低表达水平、低稳定性、对吲哚的低活性而且需要氧化还原伴侣的协助等因素, 限制了人 P450 酶在工业上的应用。因此本领域仍然有必要进行进一步地优化, 以提高靛蓝的合成效率, 满足工业所需。</p>			
<p><b>发明内容:</b></p> <p>本发明涉及一种促进靛蓝生物合成转化产量的方法。本发明首次揭示将 Prefoldin 蛋白与细胞色素 P450 酶在细胞内共表达, Prefoldin 蛋白能够极为显著地促进以吲哚为底物、以细胞色素 P450 催化的靛蓝的生物合成, 为靛蓝的生物合成提供了更高效的方法。</p>			
<p><b>成果简介:</b></p> <p>首先研究分子伴侣蛋白 Prefoldin 对靛蓝生物转化量的影响, 进而研究 Prefoldin 影响细胞内的 NADPH/NADP<sup>+</sup> 比率; 实验结果发现, 酶量以及酶活性不是影响靛蓝生物合成的限制因素。Prefoldin 能够明显提高靛蓝的生物转化量, 细胞内的 NADPH/NADP<sup>+</sup> 比率与靛蓝的生物转化率有关, 且该比率高时有利于细胞内靛蓝的合成。</p>			
<p><b>潜在产品(适应症/功能主治):</b> 靛蓝色素合成</p>			
<p><b>研发进度:</b> 已完成研究, 提供了靛蓝的生物合成细胞及方法, 提高了产量。</p>			



# 计算机软件

## 58. 饮食信息输出方法及系统

申请号	CN202010752875.2	申请日	2020-07-30
发明（设计）人	王光中，池宇豪		
专利（申请）类别	发明专利	项目编号	SINH20-005
专利（申请）状态	实质审查阶段		

**发明背景：**

随着人们越来越重视健康，如何通过对饮食的合理控制达到改善健康状况的目的已引起广泛关注。目前已有的一些饮食控制方案通过对饮食的时间和饮食量进行规范来对人们的饮食进行指导，但实际效果仍然不够理想，例如，用户发现具体的时间难以匹配自己的生物钟、具体的食物难以匹配自己的饮食习惯等等；如何更加方便高效地提供已摄取的食物信息也是饮食控制领域中的一个研究热点。

**发明内容：**

本申请公开了一种饮食信息输出方法及系统，能够高效地根据饮食图像或影像等信息，结合用户饮食习惯、睡眠及自身疾病等情况，更加准确地提供接下来的饮食信息，既符合用户个性化饮食习惯，又遵从科学饮食的自然规律，且使用方便高效。

**成果简介：**

首先获取用户饮食记录、生理参数及睡眠信息，推荐相应的饮食模型；可在服务器端预先构建多种健康的时间限制性饮食推荐模型、在服务器端部署深度学习模块，根据时间限制性节律生物学原理，结合用户饮食、生理参数以及睡眠情况以及相应的饮食推荐模型；从而实现向用户提供个性化、科学的饮食信息。

**潜在产品（适应症 / 功能主治）：** 个性化饮食方案

**研发进度：** 已完成研究，提供了一种方便高效、个性化、科学的饮食信息输出方法及系统，能够高效地根据饮食图像或影像等信息更加准确地提供饮食信息。



中国科学院上海营养与健康研究所产业合作处

上海市岳阳路320号生理大楼213, 200031

诸葛爱燕, 021-54920140, 15618580720, ayzhuge@sibs.ac.cn

姚 刚, 021-54920142, 13301697835, yaogang@sibs.ac.cn