

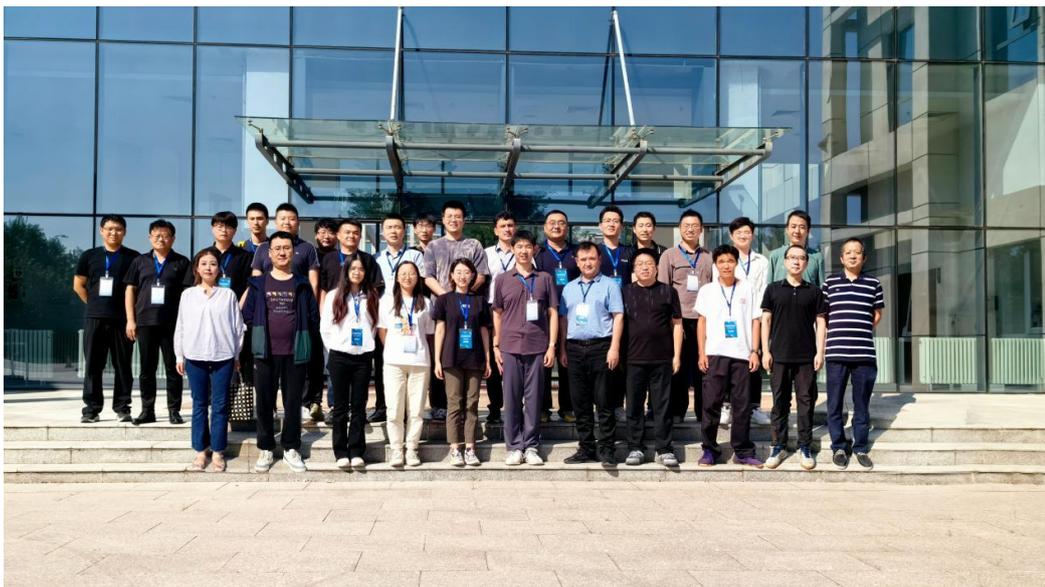
2023年10月12日 星期四

## 中检院成功举办首次实验动物设施检测领域能力验证活动

2023年9月21日,中国食品药品检定研究院(国家啮齿类实验动物资源库)在北京成功举办首次全国范围的实验动物领域设施检测领域能力验证活动,来自全国17个省、自治区、直辖市共计28家检测单位参加。

本次活动主要对实验动物设施“换气次数”项目检测进行能力验证,“换气次数”项目包含现场实验和笔试。现场试验主要考察实验人员测定动物设施单个房间进风量及容积的实操能力,而笔试则是考察实验人员的理论基础,两者相辅相成,全面考察参加实验室的能力情况。

本次活动获得参与人员的广泛好评,创新性地解决了我国实验动物领域设施检测能力验证活动的由无到有问题,对提高我国实验动物环境设施检测实验室活动的一致性和规范性具有比较重要的意义。



人员合影

## 国家啮齿类实验动物资源库重点资源推介--我国致癌性评价模型 KI.C57-ras V2.0



### 一、模型构建

人源 HRAS 基因是 RAS 原癌基因家族的一员，编码由 189 个氨基酸组成的 p21 蛋白。p21 蛋白是细胞内信号传导系统中的重要信号转导因子，对细胞的增殖和分化起着调节作用，是肿瘤发生的驱动基因之一。

国家啮齿类实验动物资源库自主建立的 KI.C57-ras V2.0 小鼠致癌性模型 (致癌性评价模型 2.0 版)是在原 Tg.C57-ras V1.0 (致癌性评价模型 1.0 版)基础上，采用先进干细胞打靶 (ES Cell targeting) 技术建立的具有自主知识产权的致癌性评价模型。本模型含 3 个拷贝的人原癌基因 c-Ha-ras，呈首尾串联排列，总长度达 21 kb，插入小鼠 15 号染色体 E3 基因位点。本模型可稳定遗传，与基于常规转基因构建的 1.0 版致癌性模型相比，具有转基因 (Transgene) 表达水平更高、遗传更加稳定、个体间差异更小的优势。本模型小鼠命名为 B6-Tg(c-Ha-ras)3/NIFDC，商品名称为“致癌性评价模型 KI.C57-ras V2.0”，其中 NIFDC 是资源库依托单位“中国食品药品检定研究院”的缩写。

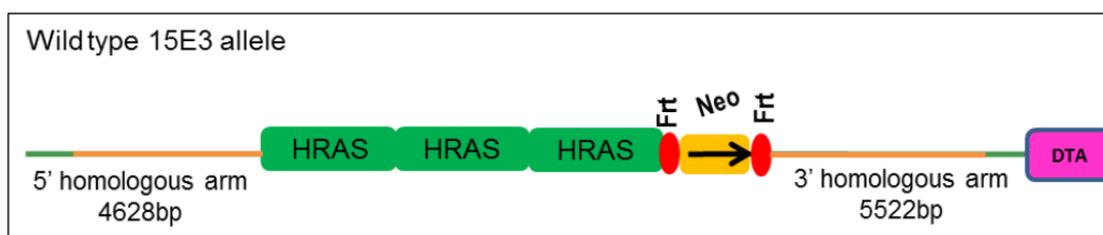


图 1 KI.C57-ras V2.0 小鼠致癌性模型的基因拷贝，位点及排列方式

2023年第24期总361期

## 二、模型用途

1997年，人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）发布了《药物致癌试验指导原则 S1B》，建议药物临床前致癌试验包括1项大鼠长期致癌试验和1项小鼠长期致癌试验；或1项大鼠长期致癌试验，加上1项短期或中期体内试验，包括啮齿类引发-促进模型、转基因小鼠模型和新生啮齿类动物致肿瘤模型，以缩短试验周期，减少动物数量并降低费用。目前，美国食品药品监督管理局（FDA）、经济合作与发展组织（OECD）等各国药物监管机构都接受采用转基因小鼠模型，比如日本科学家建立的 rasH2 小鼠进行新药的致癌试验方法申报。

本模型与国际上的同类型小鼠具有高度一致的遗传基础，已经在中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）完成功能验证实验，其“首次死亡时间、生存率、肿瘤发生率、肿瘤发生谱、重点靶器官”等关键参数与国际上文献报道的同类模型非常一致。经相关专家讨论后形成共识，认为“根据前期研究数据和初步应用，经过研讨，作为自主知识产权的致癌性小鼠模型，具有替代国外同类模型用于致癌性评价的潜力”，可用于药物的潜在致癌性评价，具有重要的用途。

## 三、模型生产及供应

目前，KI.C57-ras V2.0 小鼠致癌性模型已经能稳定批量供应。建成2年来，已经在北京中检院、北京多家 GLP 机构、上海、广州等地的 GLP 研究机构先后开展 10 项应用与验证研究。中检院院外机构使用结果表明，致癌性模型表现稳定，不同机构取得了高度一致的实验结果，大大丰富了本致癌性模型的背景数据。近两年多来，已向社会提供 3612 只，用于新药申报、重点研发计划、致癌性评价平台建立等多个场景。两个版本的致癌性模型均已获得国家发明专利授权（图 2）。



图 2 Tg.C57-ras V1.0 与 KI.C57-ras V2.0 小鼠致癌性模型的专利授权证书

#### 四、中检院在致癌性小鼠模型领域的研究历程

从2004年开始，中检院开始组建基因修饰动物模型研究平台，并开启致癌性模型 Tg.C57-ras V1.0 研究，历时18年。早期，采用传统转基因技术建立了致癌性小鼠模型 Tg.C57-ras V1.0，并开展了长达12年的研究，对其生物学特性、对致癌物的敏感性、肿瘤谱、生存率等特征进行了深入研究，并发表论文十余篇；在全国多个 GLP 机构使用，获得发明专利授权（ZL. 200810101666.0）。2017年，中检院启动了 KI.C57-ras V2.0 模型的研究工作，该新致癌性模型的设计，吸取了第一代模型的经验采用了全新的干细胞打靶（ES cell targeting）技术，有效地克服了国内、内外基于转基因技术构建的致癌性模型的不足，其表现获得了国内同行专家的一致认可，并于2023年获得发明专利授权已经申请发明专利（ZL. 202111516512.X）。

关于二代模型首次进展，可参见

<https://www.nifdc.org.cn//nifdc/gzdt/ywdt/20200929095307140.html> 中检院官网相关报道。

本模型已经实现批量生产与供应，建立了稳定的生产体系与质量控制；具备成熟的运输供应链，可以快速、方便的运抵国内各地，满足我国新药研发需求，解决活体动物进口周期长、手续繁、价格高的卡脖子问题。

**2023年10月上旬，有一批模型动物可供，数量上满足一个参照 ICH S1B 指南开展新药潜在致癌性评价试验的要求。欢迎垂询。**

**联系人：范老师**

**联系电话：010-53852706**

**电子邮箱：fancf@nifdc.org.cn**

**转自：国家啮齿类实验动物资源库网站**