

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	蚊媒病毒感染与传播机制研究
推荐单位	推荐单位：清华大学 推荐意见： 蚊媒病毒性传染病是一类由媒介蚊虫携带并传播给人类的烈性传染病，由蚊媒传播的人类病毒有数百种之多。对于多数蚊媒病毒性传染病，目前世界上尚无疫苗及特效药物用于临床预防及治疗。近年来，登革病毒、寨卡病毒、基肯孔雅病毒等多个新发及再发蚊媒病毒性传染病已对人类健康产生极大的威胁。申请人团队致力于医学微生物学和人类病毒学的研究，主要从事病毒感染传播分子机制与病毒防御，发现寨卡病毒、登革病毒等重要蚊媒病毒感染、传播分子机制与宿主免疫机制，项目期间在国际顶级期刊发表论文多篇，推动了国际重要蚊媒病毒的研究，为新发突发传染病防控、公共卫生安全提供了重要的技术支撑，为有效防控传染病疫情做出了突出贡献，在病毒性传染病研究领域处于世界领先水平。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	主要内容：蚊媒病毒性传染病是一类由蚊子携带并传播给人类的烈性传染病。对于多数蚊媒病毒性传染病，目前世界上尚无疫苗及特效药物用于临床预防及治疗。究其原因，蚊媒病毒感染传播的生物学机制尚缺乏深入研究，其研究滞后阻碍了相关疫苗、药物及防控技术的研发。在该项目中，申请人团队聚焦寨卡病毒、登革病毒等蚊媒病毒在“宿主-蚊虫”之间感染传播分子机制，希望回答“蚊媒病毒是如何在不同宿主之间高效率跨种传播”以及“蚊虫为何能高效率携带并传播病毒”的重要科学问题。 科学发现点：（1）阐明蚊媒病毒传播分子机制，并揭示寨卡病毒突然暴发的媒介传播因素。申请人团队首次证实登革病毒非结构蛋白 NS1 是辅助病毒完成“人-蚊”传播的关键因子。进一步发现，寨卡病毒通过突变获得大幅提高分泌 NS1 蛋白的能力，该病毒进化事件是造成近年来寨卡病毒大规模暴发流行的主因之一。此外，还发现埃及伊蚊免疫抑制多肽 LTRIN 促进寨卡病毒传播机制。同时，申请人团队鉴定出 Gamma-氨基丁酸信号通路是多种蚊媒病毒感染蚊虫的共用感染辅助机制。相关研究相继发表在《自然》、《自然 微生物学》、《自然 免疫学》及《自然 通讯》。（2）媒介生物肠道微生物菌群稳态调节。申请人团队在《自然 微生物学》连续发表两篇论文，系列报道蚊虫体内肠道微生物菌群维持稳态的分子机制，为研究媒介生物肠道微生物与病毒互作奠定基础。（3）蚊虫抗病毒分子机制。发现埃及伊蚊补体因子可作为模式识别受体识别病毒并激活蚊虫抗病毒免疫反应。相关工作发表在《公共图书馆 病原体》。 科学价值：基于发现的蚊媒病毒感染传播分子机制，申请人团队在《自然》、《自然 微生物学》、《自然 通讯》、《公共图书馆 病原体》等领域内顶级杂志发

	表论文多篇。相关研究被 Nature Reviews Microbiology、Scientific American 等著名杂志给予重点正面评价。申请人团队的研究具有以下理论及应用价值：（1）首次揭示近年来寨卡病毒暴发流行的媒介传播因素，为其防治奠定理论基础。（2）研发抗蚊媒病毒新型疫苗策略。申请人团队首次提出一种基于 NS1 蛋白的抗登革热双效疫苗策略，在保护宿主的同时切断登革病毒的自然传播循环，为新型登革热传播阻断疫苗的研发奠定理论及实践基础。此外，申请人团队利用鉴定出的病毒感染因子作为干预靶点，研发多种新型疫苗策略阻抑登革病毒在自然界的感染及传播。 同行引用及评价：申请人团队发表的多篇文章被同行引用于《自然》、《科学》、《柳叶刀》等著名杂志，其成果被国内外同行评价为（1）对蚊媒病毒传播分子机制的阐明为近年寨卡病毒的传播及暴发流行提供了科学解释；（2）研究 NS1 蛋白的相关成果为研发新型双效疫苗提供了全新的设计思路，并为登革热等蚊媒传染病防控提供了重要手段；（3）研究蚊虫微生物菌群在蚊虫中肠稳态机制为传染病的防控提供了新策略，同时为微生物菌群调控机制研究提供了一个新的视角。
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201710803946.5	2020-09-04	调控 GABAA 受体的物质在调控昆虫虫媒病毒载量中的应用	程功、朱毅斌
2	中国发明专利	中国	ZL201510830549.3	2018-08-03	一种登革热双效疫苗的制备方法及其应用	程功、刘建英、刘洋
3	中国发明专利	中国	ZL201310459570.2	2017-10-03	获取埃及伊蚊的防御素及其编码基因和应用	程功、肖小平
4	中国发明专利	中国	ZL201310455321.6	2017-09-15	获自埃及伊蚊的天蚕素及其编码基因和应用	程功、肖小平
5	中国发明专利	中国	ZL201410837328.9	2017-08-11	一种昆虫蛋白 Hig 及其编码基因和应用	程功、肖小平
6	中国发明专利	中国	ZL201310181920.3	2016-11-	一种用于登革热预防和/或治疗的疫苗	程功、刘洋

				30		
7	中国发明专利	中国	ZL201310445188.6	2015-04-22	姚虹抗血栓多肽 vasotab TY 的应用	赖仞、张治业、高蓝
8	中国发明专利	中国	ZL201010208935.0	2013-07-31	猪干扰素基因家族及其作为抗猪蓝耳病药物及疫苗佐剂的应用	郑兆鑫、赵欣、程功、严维耀、刘明秋
9	中国发明专利	中国	ZL201010533724.4	2013-03-20	牛虻抗血栓酶 tablysin 及其基因和应用	赖仞、马冬莹
10	中国发明专利	中国	ZL200810058075.x	2011-08-24	姚虹唾液腺免疫调节肽及其基因和应用	赖仞、武静、徐学清、李东升、马冬莹

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Evolutionary enhancement of Zika virus infectivity in Aedes aegypti mosquitoes.	Nature	2017, 545:482-486	42.779	Pei-Yong Shi, 程功	160	190	是
2	Salivary factor LTRIN from Aedes aegypti facilitates the transmission of Zika virus by interfering with the lymphotoxin- β receptor	Nature Immunology	2018, 19:342-353	20.479	程功, 齐晓朋, 赖仞	27	32	否
3	Flavivirus NS1 protein in infected host sera enhances viral acquisition by mosquitoes.	Nature Microbiology	2016, 1:16087	15.54	程功	59	74	否

4	Mosquito C-type lectins maintain gut microbiome homeostasis.	Nature Microbiology	2016, 1:16023	15.54	程功	45	51	否
5	A Mesh-Duox pathway regulates homeostasis in the insect gut.	Nature Microbiology	2017, 2:17020	15.54	程功, 高冠军	36	38	否
6	Blood meal acquisition enhances arbovirus replication in mosquitoes through activation of the GABAergic system.	Nature Communications	2017, 8:1262	12.121	程功	10	17	否
7	Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, <i>Tabanus yao</i>	Allergy	2011, 66:101-109	8.706	赖仞	15	20	否
8	A novel allergen <i>Tab y 1</i> with inhibitory activity of platelet aggregation from salivary glands of horseflies	Allergy	2011, 66:1420-1427	8.706	何韶衡, 赖仞	4	16	否
9	Mosquito defense strategies against viral infection	Trends in Parasitology	2016, 32:177-186	6.918	程功	63	74	否
10	Complement-related proteins control the Flavivirus infection of <i>Aedes aegypti</i> by inducing antimicrobial peptides.	PLoS Pathogens	2014, 10:e1004027	6.218	程功	42	50	否
11	Transmission-blocking antibodies	PLoS Pathogens	2014, 10:e1	6.218	程功	37	52	否

	against mosquito C-type lectins for Dengue prevention		003931					
12	A neuron-specific antiviral mechanism prevents lethal flaviviral infection of mosquitoes	PLoS Pathogens	2015, 11:e1004848	6.218	程功	10	14	否
13	Vaccines and immunization strategies for dengue prevention	Emerging Microbes & Infection	2016, 5 : 1-6	5.776	程功	26	26	否
14	Toward an understanding of the molecular mechanism for successful blood feeding by coupling proteomics analysis with pharmacological testing of horsefly salivary glands	Molecular & Cellular Proteomics	2008, 7:582-590	4.870	赖仞	40	63	否
15	Anti-thrombosis repertoire of blood-feeding horsefly salivary glands	Molecular & Cellular Proteomics	2009, 8:2071-2079	4.870	赖仞	23	40	否
16	A novel family of RGD-containing disintegrins (Tablysin-15) from the salivary gland of the horsefly Tabanus yao targets $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ or $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ and inhibits platelet aggregation and angiogenesis	Thromb Haemost	2011, 105:1032-1045	4.385	Ivo M.B. Francischetti, 赖仞	29	43	是
17	Regulation of antimicrobial	Frontiers in Cellular	2017, 7:22	4.123	程功、张仁利	17	18	否

	peptides in Aedes aegypti Aag2 cells	and Infection Microbiology						
18	Two immunoregulatory peptides with antioxidant activity from tick salivary glands	Journal of Biological Chemistry	2010, 285:16606-16613	4.238	赖仞、于海宁	20	27	否
19	Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever	Virologica Sinica	2017, 32:16-22	3.242	程功	18	18	否
20	A potent anti-thrombosis peptide (vasotab TY) from horsefly salivary glands	The International Journal of Biochemistry & Cell Biology	2014, 54:83-88	3.673	赖仞	8	10	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：程功 排名：1 职称：教授 行政职务：副院长、党委副书记 工作单位：清华大学 对本项目的贡献：负责选定研究方向，统筹规划研究内容，设计主要研究思路和研究方法，实验数据分析及论文写作投稿。对研究发现点（1）、（2）、（3）均有重要贡献，是列举的 20 篇代表性论文其中 13 篇的通讯作者。 姓名：赖仞 排名：2 职称：研究员 行政职务：副所长 工作单位：中国科学院昆明动物研究所 对本项目的贡献：负责埃及伊蚊等吸血节肢动物免疫抑制功能分子研究的主要思路和方法设计，实验数据分析及论文写作投稿。对研究发现点（1）、（3）有重要贡献，是列举的 20 篇代表性论文其中 8 篇的通讯作者。 姓名：刘洋
---------	---

	排名：3 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：深圳湾实验室 对本项目的贡献：1. 阐明蚊媒病毒在不同宿主间传播的分子机制，解释寨卡病毒突然暴发流行的原因。建立“小鼠-蚊-小鼠”传播循环模型；鉴定登革热、寨卡病毒 NS1 蛋白在病毒感染蚊虫时的重要作用。（知识产权 7-2，论文 7-3）。 2. 揭示寨卡病毒 NS1 蛋白第 188 位氨基酸自发的进化突变，增加感染动物血液中 NS1 蛋白分泌；促进寨卡病毒在蚊虫上的感染，导致寨卡病毒的暴发流行。（论文 7-1） 3. 发现蚊虫体内的 C 型凝集素蛋白家族是辅助蚊媒病毒感染蚊虫的重要因子，开发基于蚊虫 C 型凝集素的传播阻断疫苗，在动物模型上验证了其有效性。（知识产权 7-6，论文 7-11）。 姓名：肖小平 排名：4 职称：其他 行政职务：无 工作单位：清华大学 对本项目的贡献：肖小平博士在蚊虫肠道微生物菌群稳态调控的机制及埃及伊蚊抗病毒免疫反应的研究中发挥了重要作用，有突出贡献。对科学发现点（2.2）和（3）有重要贡献。是代表性论文 7-5、7-10 的第一作者。 姓名：刘建英 排名：5 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：深圳湾实验室 对本项目的贡献：1. 揭示蚊媒黄病毒非结构蛋白 NS1，在登革病毒感染蚊虫时的重要作用，阐明了其分子机制。研发了基于 NS1 蛋白的新型双效疫苗策略；该疫苗既能降低登革病毒感染动物时产生重症的几率，又能阻断蚊虫通过吸血获取登革病毒，为控制登革病毒传播的提供重要手段。（发现点一（1）登革 NS1 蛋白分子机制和基于 NS1 蛋白的疫苗开发-知识产权 7-2，论文 7-3）。 2. 揭示寨卡病毒 NS1 蛋白在寨卡病毒感染蚊虫时的重要作用。寨卡病毒 NS1 蛋白同样能够帮助病毒在蚊虫上的感染，增加自然界中蚊虫的寨卡病毒带毒率，从媒介方面解释了寨卡病毒突然暴发流行的原因。（发现点一（2）寨卡 NS1 蛋白功能和分子机制-论文 7-1）。 姓名：朱毅斌 排名：6 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：清华大学
--	--

	对本项目的贡献：朱毅斌博士在研究辅助病毒传播循环的媒介因子中有重要作用，鉴定出 Gama-氨基丁酸(GABA)信号通路是多种蚊媒病毒感染蚊虫的共用感染辅助机制。旁证材料:知识产权 7-1，列举的代表性论文 7-6，是代表性论文 7-6 的第一作者。 姓名：齐晓朋 排名：7 职称：教授 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：负责蚊媒唾液腺蛋白分子免疫抑制功能及其对蚊媒病毒感染调控研究的主要思路和方法设计，实验数据分析及论文写作投稿。对研究发现点（1）有重要贡献，是列举的 1 篇代表性论文中的通讯作者。
主要完成单位情况	单位名称：清华大学 排名：1 对本项目的贡献：清华大学在科研配套经费、仪器设备采购及创新团队组建方面给予了大量的支持，学校支持开展前瞻性、创新性研究，为科学发现点（1），（2），（3）提供了丰富的研究资源和设备平台，包括实验动物中心、影像平台、蛋白质平台等，为科研工作的顺利展开提供了有力保障。 单位名称：中国科学院昆明动物研究所 排名：2 对本项目的贡献：中国科学院昆明动物研究所在科研配套经费、仪器设备采购及人才队伍建设等方面给予了大量的支持。研究所支持开展了虫媒传染病相关昆虫唾液腺物质基础，传播机制的创新性研究，为科学发现点（1），（2），（3）提供了丰富的研究资源和设备平台，包括虫媒昆虫获取、物种鉴定、实验动物中心、肽类活性物质挖掘平台、生物学功能评价平台、生物安全研究平台等，为科研工作的顺利展开提供了有力保障。