

# 异种抗原/天然抗体抗癌关键技术与应用

## （一）项目名称

异种抗原/天然抗体抗癌关键技术与应用

## （二）提名者及提名意见

提名者：

广西壮族自治区科学技术厅

提名意见：

肝癌、肺癌等恶性肿瘤免疫治疗成功的前提是发现影响其生物学行为的关键分子（即肿瘤靶标），创建打破体内免疫抑制状态的新原理，发展与创新针对靶标和免疫抑制状态的高灵敏、高选择性免疫治疗新方法。如何寻找理想的肿瘤靶标，探索破除免疫抑制状态的新机制，研发基于这些新靶标和新原理的早期精准快速免疫治疗新策略已经成为目前国际肿瘤研究的热点。该项目自 2001 年 1 月始在国家国际合作专项、国家自然科学基金、教育部新世纪优秀人才支持计划等项目的资助下开展了一系列新技术的研发，取得了相当理想的临床疗效。该项目紧密围绕如何提高复杂肿瘤免疫抑制微环境体系中的抗癌效应这一关键科学技术难题，首次将异种抗原/天然抗体应用到抗癌技术研发中，用创新思维提出以异种抗原、靶向分子（识别靶标）和天然抗体为核心，在体外、体内建立免疫反应系统，以此发明异种抗原/天然抗体治疗肿瘤的关键技术。项目获广西科技进步一等奖 1 项，广西创新争先团队奖 1 项。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

## （三）项目简介

该项目紧密围绕如何提高复杂肿瘤免疫抑制微环境体系中的抗癌效应这一关键科学技术难题，首次将异种抗原/天然抗体应用于肿瘤免疫治疗技术研发中。用创新思维提出以异种抗原、靶向分子（识别靶标）和天然抗体为核心，利用靶向分子、肿瘤标记分子与异种抗原形成的融合蛋白在体外、体内建立免疫反应系统，以此形成异种抗原/天然抗体治疗肿瘤的关键技术。该项目取得的主要成果：

1、发明了异种抗原/天然抗体治疗肿瘤的关键技术。首创异种抗原/天然抗体打破肿瘤宿主体内免疫抑制状态的关键技术，解决了肿瘤免疫治疗效率的难题，

实现了体内肿瘤免疫有效抗癌效应。

2、发明了天然溶瘤病毒重组异种抗原、肿瘤相关抗原和靶向分子基因的新型高效溶瘤病毒，解决了异种抗原激发肿瘤免疫反应的关键技术瓶颈。

3、发明了单细胞测序鉴定 CTLs 早期活化程度、靶向抗体激活倍增肿瘤免疫杀伤细胞的新型技术。

该项目已在 10 余家医院开展了临床应用研究，结果表明：该新型肿瘤免疫治疗技术安全有效。相关技术成果已获得美国授权发明专利 1 项，国际 PCT 专利 1 项，国家授权发明专利 2 项；发表 SCI 论文 20 多篇；广西科技进步一等奖 1 项，广西创新争先团队奖 1 项。

#### （四）客观评价

项目组首次将异种抗原/天然抗体应用到抗癌技术研发中，打破机体免疫抑制状态。《Molecules》杂志撰文对该成果进行正面评价，认为利用靶向抗体能成功地杀伤癌细胞。

项目组率先运用肿瘤特异性溶瘤病毒重组异种抗原、肿瘤相关抗原和靶向分子的融合基因，解决了异种抗原/天然抗体抗癌的靶向性和有效性的技术瓶颈。创建了利用靶向抗体倍增的 CTLs 原理，建立了单细胞测序鉴定 CTLs 早期活化程度的技术，解决了异种抗原/天然抗体抗癌效率的难题。荷兰皇家科学院 2017 年荷兰最高荣誉“斯宾诺莎奖”得主 Oudenaarden 教授在《Nature》中引用了该项目的单细胞 RNA 测序技术，且在《Nature Biotechnology》期刊上予以充分肯定：“单细胞基因组测序和单细胞转录组测序已经成为量化个体细胞之间遗传和表达变异性的的重要工具”。

项目组发现的一系列肿瘤相关抗原和肿瘤新生血管标记分子，解决了已知肿瘤抗原太少（数量）且表达水平低下（质量）是导致肿瘤免疫治疗特异性不强的主要技术瓶颈，在国际上引起了高度关注。巴黎笛卡尔大学 Nicolas 教授在《Leukemia》杂志上撰文充分肯定了该项工作，为日后肿瘤的防治奠定了技术基础。

#### （五）应用情况

该项目已在 10 余家医院进行了临床应用，结果表明：该新型肿瘤免疫治疗技术安全有效。通过学术交流，组织人员培训，提高了防治水平。项目组受中国科协与中国免疫学会委托，由中山大学、四川大学、空军军医大学、郑州大学等多家单位参与，主编了《生命科学领域前沿跟踪研究---肿瘤免疫治疗》。多次举办国内外学术会议，骨干数次受邀在美国癌症学会年会、美国免疫学年会、欧洲

免疫学年会等国际学术会议上做学术报告；定期举办“国际生物靶向诊治高峰论坛”，为来自全国各地的医疗及科技工作者提供肿瘤防治技术的培训。承办大健康与精准养生论坛，合编了《肿瘤免疫》科普书籍，在“中国免疫学会”网站和新闻媒体等平台上推广，开展肿瘤免疫的科普教育，增强癌症的防治意识，惠及广大群众。

#### (六) 主要知识产权和标准规范等目录

知识产权（标准）类别	知识产权（标准）具体名称	国家（地区）	授权号（标准编号）	授权（标准发布）日期	证书编号（标准批准发布部门）	权利人（标准起草单位）	发明人（标准起草人）	发明专利（标准）有效状态
发明专利	ONCOLYTIC HETEROLOGOUS RECOMBIWANT NEWCASTLE DISEASE VIRUS, PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF	美国	US 10080797 B2	2018年09月25日	US 10080797 B2	Yongxiang Zhao	Xia Peng, Yi Peng	有效专利
发明专利	人树突状细胞疫苗的制备方法	中国	ZL201310638796.9	2015年08月05日	1748089	深圳市合一康生物科技股份有限公司	马飞；张正涵；侯焱	有效专利
发明专利	一种简单高效制备人 $\gamma\delta$ T细胞的方法	中国	ZL201210030197.4	2013年09月18日	1274905	深圳市合一康生物科技股份有限公司	马飞；王宇环；罗晓玲	有效专利
发明专利	ONCOLYTIC HETEROLOGOUS RECOMBIWANT NEWCASTLE DISEASE VIRUS, PREPARATION METHOD AND	PCT	PCT/CN2015/000024	2014年12月22日	PCT/CN 2015/000024	Yongxiang Zhao	Xia Peng, Yi Peng	有效专利

	APPLICATION THEREOF							
其他	Genetic programs in human and mouse early embryos revealed by single-cell RNA sequencing	中国	Nature. 2013; 500(7464): 593-7.	2013年 08月 29日		Zhigang Xue, Jiayin Liu, Guoping Fan		其他有效的知识产权
其他	PTEN antagonises Tc11/hnRNP-mediated G6PD pre-mRNA splicing which contributes to hepatocarcinogenesis	中国	Gut. 2014; 63(10): 1635-47.	2013年 12月 18日		Hongchi Jiang, Lianxin Liu, Zhiyong Zhang		其他有效的知识产权
其他	Oxygen-self-produced nanoplateform for relieving hypoxia and breaking resistance to sonodynamic treatment of pancreatic cancer	中国	ACS Nano. 2017; 11(12): 12849-62.	2017年 12月 13日		Kun Zhang, Yongxiang Zhao, Junlie Liu		其他有效的知识产权
其他	The anaphase promoting complex impacts repair choice by protecting ubiquitin signalling at DNA damage sites	中国	Nature Communications. 2017; 8: 15751.	2017年 06月 12日		Yongxiang Zhao, Qing Zhu, Pumin Zhang		其他有效的知识产权
其他	PRMT5 circular RNA promotes metastasis of urothelial carcinoma of the bladder through sponging miR-30c to induce	中国	Clinical Cancer Research. 2018; 24(24): 6319-30.	2018年 12月 15日		Dan Xie, Fangjian Zhou		其他有效的知识产权

	epithelial-mesenchymal transition							
其他	ATG16L1 phosphorylation is oppositely regulated by CSNK2/casein kinase 2 and PPP1/protein phosphatase 1 which determines the fate of cardiomyocytes during hypoxia/reoxygenation	中国	Autophagy. 2015; 11(8): 1308-25.	2015年09月14日		Yongxiang Zhao, Meihua Lin, Zhiyong Zhang		其他有效的知识产权

(七) 主要完成人情况

排名	姓名	工作/完成单位	职务/职称	对本项目贡献
1	赵永祥	广西医科大学	教授	项目研发总负责人，创建了异种抗原/天然抗体抗癌关键技术，制定了研发内容的实施方案。
2	罗晓玲	深圳市合一康生物科技股份有限公司	副主任医师	负责整个项目应用推广，研发总结报告撰写。
3	薛志刚	同济大学	教授	协同创建相关技术，组织实施，推广应用。
4	洪雪辉	哈尔滨医科大学附属第一医院	主治医师	参与相关技术的创建，组织实施，推广应用。
5	张志勇	广西医科大学	教授	协同创建相关技术的创建，负责制定相关评估体系。
6	张坤	上海市第十人民医院（同济大学附属第十人民医院）	副研究员	参与相关技术的创建，负责制定相关评估体系，监督项目的具体实施。
7	谢丹	中山大学肿瘤防治中心	教授	协同创建相关技术，综合分析临床试验数据，撰写总结报告。
8	周素芳	广西医科大学	教授	参与创建相关技术，收集重要数据，综合分析。
9	彭宜	广西医科大学	副研究员	参与创建相关技术，收集重要数据，综合分析临床试验数据。

排名	姓名	工作/完成单位	职务/职称	对本项目贡献
10	张正涵	深圳市合一康生物科技股份有限公司	工程师	参与具体项目实施、相关技术的创建，负责整理临床数据，协助撰写总结报告。

#### （八）主要完成单位及创新推广贡献

广西医科大学：负责整个项目的组织实施，对研究计划实施所需的人力、物力和工作时间等条件给予大力支持和保障，对项目进行定期监督和检查。

深圳市合一康生物科技股份有限公司：负责应用推广，建立推广网络和技术服务体系，监督项目的具体实施。

同济大学：负责完成相关技术的创建，组织实施，推广应用。

哈尔滨医科大学附属第一医院：负责完成相关技术的创建，推广实施。

上海市第十人民医院（同济大学附属第十人民医院）：参与相关技术的创建，监督项目的具体实施。

中山大学肿瘤防治中心：负责完成相关技术的创建，收集重要数据进行综合分析。

#### （九）完成人合作关系说明

赵永祥是项目第一完成人：项目总负责人，主要基金负责人。

合作知识产权：赵永祥、罗晓玲、薛志刚、洪雪辉、张志勇、张坤、谢丹、周素芳、彭宜、张正涵相互合作完成相关论文、发明专利等知识产权。

合作著作：赵永祥主编、周素芳参编《生命科学领域前沿跟踪研究---肿瘤免疫治疗》。

共同获奖：赵永祥、周素芳共同获得广西科技进步一等奖，赵永祥、周素芳、张志勇共同获得广西创新争先团队奖。

罗晓玲与张正涵是合作单位成员，协助第一完成单位等合作单位实施整体项目，协助创建关键技术及其应用推广。