

一. **推荐奖种：**中华医学科技奖医学科学技术奖

二. **项目名称：**具有靶向放化增敏及免疫增强效应的纳米粒子的构建及其应用性研究

三. **推荐单位：**江苏省医学会

四. **推荐意见：**

该项目受 2 项国家自然科学基金和 2 项省级课题的资助，在江苏省特聘医学专家、美国北卡罗莱纳大学教堂山分校王壮教授团队的参与下，由徐州医科大学附属医院和徐州医科大学合作完成。研究目的是通过借助纳米技术，分别构建具有肿瘤靶向性、控释作用或肿瘤特异性抗原俘获功能的纳米粒子，旨在解决临床治疗肿瘤过程中存在的放化疗抗拒、肿瘤免疫耐受、免疫治疗效率低等热点问题与难点问题，具有较强的创新性和先进性，临床转化潜力较大。项目的研究成果先后在 *Nat Nanotechnol*(IF 33.407)、*ACS Nano*(IF 13.903)、*Mol Cancer* (IF 10.679)、*Biomaterials* (IF 10.273) 等国际著名杂志发表 SCI 论文 13 篇，平均影响因子为 **8.25**，其中 1 篇文章他引 **137** 次，属于高被引论文，已将其归入 Materials Science 学术领域同一出版年最优秀的前 1% 之列，多次被 *Nat Rev Immunol*(IF 44.019)、*Chem Soc Rev*(IF 40.443)、*Nat Rev Clin Oncol.*(IF 34.106)、*Adv Mater* (IF 25.809) 等杂志予以正面引评。

经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，同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。

五. **项目简介：**

(1) **项目的主要研究内容与研究意义**

该项目受 2 项国家自然科学基金和 2 项省级课题的资助，在江苏省特聘医学专家、美国北卡罗莱纳大学教堂山分校王壮教授团队的参与下，由徐州医科大学附属医院和徐州医科大学合作完成。研究目的是通过借助纳米技术，分别构建具有肿瘤靶向性、控释作用或肿瘤特异性抗原俘获功能的纳米粒子，旨在解决临床治疗肿瘤时存在的放化疗抗拒、肿瘤免疫耐受、免疫治疗效率低等等热点问题与难点问题，具有较强的创新性和先进性，临床转化潜力较大，期望为恶性肿瘤的综合治疗提供新的思路与策略。

(2) **主要科学发现点**

① 首次构建了针对组织因子 (tissue factor, TF) 的第三代嵌合抗原受体T细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T), 发现TF-CAR-T细胞可以显著抑制肿瘤的生长与转移;

② 首次构建了一种表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 特异性的第三代CAR, 并通过慢病毒载体转染至NK-92细胞, 发现该特异性CAR-NK-92细胞可显著提高肾癌的治疗效果;

③ 首次利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) 制备具有肿瘤特异性抗原俘获功能的纳米粒子, 增强放疗联合免疫治疗效果及远隔效应;

④ 首次借助高效低毒且具有肿瘤靶向性的新型纳米聚阳离子载体H1, 构建荷载新型辐射增敏剂Dbait的靶向纳米粒子, 提高前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 的辐射敏感性;

⑤ 首次以雄激素受体 (androgen receptor, AR) 为靶点, 借助新型纳米聚阳离子载体H1, 构建荷载AR-shRNA的靶向纳米粒子, 提高PCa的辐射敏感性;

⑥ 首次构建荷载唑来膦酸 (Zoledronate, Zol)、具有叶酸靶向性的纳米粒子, 增强Zol的直接抗肿瘤活性。

(3) 科学价值、同行引用及评价

项目成果先后在 *Nat Nanotechnol* (IF 33.407)、*ACS Nano* (IF 13.903)、*Mol Cancer* (IF 10.679)、*Biomaterials* (IF 10.273) 等杂志发表 SCI 论文 13 篇, 平均影响因子为 **8.25**, 其中 1 篇文章他引 **137** 次, 属于高被引论文, 已将其归入 Materials Science 学术领域同一出版年最优秀的前 1%之列, 多次被 *Nat Rev Immunol* (IF 44.019)、*Chem Soc Rev* (IF 40.443)、*Nat Rev Clin Oncol.* (IF 34.106)、*Adv Mater* (IF 25.809) 等杂志予以正面引评。

项目的研究成果引起了国内药企的高度关注, 认为该项目具有临床转化可行性, 临床应用前景广阔, 具有较大的社会效益和经济效益, 目前就部分研究成果的临床转化问题正在进行商讨。

六. 知识产权证明目录: 无。

七. 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) (国内作者须填写中文姓名)
1	Antigen-capturing nanoparticles improve the abscopal effect and cancer immunotherapy	Nat Nanotechnol.	2017,12(9):877-82.	33.407	Andrew Z.Wang (王壮)
2	Improving Cancer Chemoradiotherapy Treatment by Dual Controlled Release of Wortmannin and Docetaxel in Polymeric Nanoparticles.	ACS Nano.	2015;9(9):8976-96.	13.903	Andrew Z.Wang (王壮)
3	Folate-targeted pH-responsive calcium zoledronate nanoscale metal-organic frameworks: Turning a bone antiresorptive agent into an anticancer therapeutic.	Biomaterials	2016,82:178-93.	10.273	Andrew Z.Wang (王壮)
4	Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy.	Mol Cancer.	2017,16(1):134.	10.679	Guan Jiang (蒋冠)
5	Improving DNA double-strand repair inhibitor KU55933 therapeutic index in cancer radiotherapy using nanoparticle drug delivery.	Nanoscale	2015;7(47):20211-9.	6.97	Andrew Z.Wang (王壮)
6	Nanoscale drug	Cancer Lett.	2016,379(1):24-31.	6.508	Guan

	delivery for targeted chemotherapy.				Jiang (蒋冠)
7	Nanomedicine approaches to improve cancer immunotherapy.	Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.	2017,9(5).	6.14	Longzhen Zhang (章龙 珍), Andrew Z.Wang (王壮)
8	Nanoparticle formulation of small DNA molecules, Dbait, improves the sensitivity of hormone-independent prostate cancer to radiotherapy.	Nanomedicine:NBM	2016,12(8):2261-71.	5.57	Andrew Z.Wang (王壮), Longzhen Zhang (章龙 珍)
9	Folate-targeted nanoparticle delivery of androgen receptor shRNA enhances the sensitivity of hormone-independent prostate cancer to radiotherapy.	Nanomedicine:NBM	2017,13(4):1309-21	5.57	Ronald C. Chen, Longzhen Zhang (章龙 珍)
10	Synergistic Effects of Cabozantinib and EGFR-Specific CAR-NK-92 Cells in Renal Cell Carcinoma	J Immunol Res.	2017:6915912.	3.404	Huizhong Li (李慧 忠), Junnian Zheng (郑骏 年)
11	Chimeric antigen receptor-T cell therapy for solid tumors require new clinical regimens.	Expert Rev Anticancer Ther.	2017,17(12):1099-106.	2.571	Qing Zhang (张青), Junnian Zheng

					(郑骏年)
12	Strategies to improve the clinical performance of chimeric antigen receptor-modified T cells for cancer	Curr Gene Ther.	2013,13(1):65-70.	2.218	Junnian Zheng (郑骏年)
13	Chimeric antigen receptor-modified T Cells inhibit the growth and metastases of established tissue factor-positive tumors in NOG mice.	Oncotarget	2017,8(6):9488-99.	0	Junnian Zheng (郑骏年)

八. 完成人情况(包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献):

章龙珍/排名第 1/教授, 主任医师/科主任/徐州医科大学附属医院/本项目的总负责人, 对本项目的主要学术(技术)贡献:(1) 项目的设计及技术构思;(2) 项目的实施、疗效判定及结果分析;(3) 负责“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中第 3、4 项研究, 参与“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的第 1、2、5 项研究;(4) 发表相关 SCI 论文 9 篇(附件 4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-6、4-9、4-10、4-11), 其中以通讯作者身份发表 3 篇(附件 4-4、4-5、4-11), 在该项目实施工作中投入其 80%的工作量。

王壮/排名第 2/教授/无/徐州医科大学附属医院/本项目的主要完成人之一, 对本项目的主要学术(技术)贡献包括:(1) 首次制备具有肿瘤特异性抗原俘获功能的纳米粒子, 增强免疫疗效(“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的第 1 项);(2) 首次构建具有控制释放化疗药物作用的纳米粒子, 提高放化疗效果(“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的第 2 项);(3) 首次构建荷载唑来膦酸的纳米粒子, 增强唑来膦酸的直接抗肿瘤活性(“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的第 5 项);(4) 负责“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中第 3 项的部分研究;(5) 以通讯作者身份发表相关 SCI 论文 6 篇(附件 4-1、4-2、4-3、4-4、4-6、4-11), 在该项目实施工作中投入其 75%

的工作量。

郑骏年/排名第 3/教授,主任医师/校长/徐州医科大学/本项目的主要完成人之一,主要负责 CAR-T 免疫疗法在实体瘤中的相关研究,包括:(1)首次构建了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 1 项中“针对 TF 的第三代 CAR-T 细胞,发现 TF-CAR-T 细胞可以显著抑制肿瘤的生长与转移”以及“一种 EGFR 特异性的第三代 CAR,并通过慢病毒载体转染至 NK-92 细胞,发现该特异性 CAR-NK-92 细胞可显著提高肾癌的治疗效果”;(2)以通讯作者身份发表相关 SCI 论文 4 篇(附件 4-7、4-8、4-12、4-13),在该项目实施工作中投入其 75% 的工作量。

邱慧/排名第 4/医师/无/徐州医科大学附属医院/主要负责 H1/Dbait 和 H1/AR-shRNA 靶向纳米载体的构建及其靶向辐射增敏的相关研究,包括:(1)首次证实了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 3 项中“荷载 Dbait 的靶向纳米粒子显著提高 PCa 的辐射敏感性”、“荷载 AR-shRNA 的靶向纳米粒子显著提高 PCa 的辐射敏感性”;(2)发表相关 SCI 论文 3 篇(附件 4-4、4-5、4-11),其中以第一作者身份发表 2 篇(附件 4-4、4-11),在该项目实施工作中投入其 75% 的工作量。

姚宏/排名第 5/副教授/无/徐州医科大学/主要负责新型纳米聚阳离子载体 H1 的构建以及 H1/Dbait 纳米粒子在 PCa 中的靶向辐射增敏作用相关研究,包括:(1)首次发现“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 3 项中“荷载 Dbait 的靶向纳米粒子显著提高 PCa 的辐射敏感性”;(2)负责构建“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 3 项中新型纳米聚阳离子载体 H1;(3)发表相关 SCI 论文 2 篇(附件 4-4、4-5),其中以第一/通讯作者身份发表 1 篇(附件 4-4),在该项目实施工作中投入其 75% 的工作量。

张青/排名第 6/副教授/无/徐州医科大学/主要参与了 CAR-T 免疫疗法在实体瘤中的相关研究,包括:(1)首次构建了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 1 项中“针对 TF 的第三代 CAR-T 细胞,发现 TF-CAR-T 细胞可以显著抑制肿瘤的生长与转移”以及“一种 EGFR 特异性的第三代 CAR,并通过慢病毒载体转染至 NK-92 细胞,发现该特异性 CAR-NK-92 细胞可显著提高肾癌的治疗效果”;(2)以第一/通讯作者身份发表相关 SCI 论文 4 篇(附件 4-7、4-8、4-12、4-13),在该项目实施工作中投入其 50% 的工作量。

李慧忠/排名第 7/讲师/无/徐州医科大学/主要参与了 CAR-T 免疫疗法在实体瘤中的相关研究,包括:(1)首次构建了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 1 项中“一种 EGFR 特异性的第三代 CAR,并通过慢病毒载体转染至 NK-92 细胞,发现该特异性 CAR-NK-92 细胞可显著提高肾癌的治疗效果”,协助构建了“针对 TF 的第三代 CAR-T 细胞,发现 TF-CAR-T 细胞可以显著抑制肿瘤的生长与转移”;(2)发表相关 SCI 论文 3 篇(附件 4-7、4-8、4-13),其中以通讯作者身份发表论文 1 篇(附件 4-7),在该项目实施工作中投入其 50% 的工作量。

李连涛/排名第 8/讲师/无/徐州医科大学/主要参与了 CAR-T 免疫疗法在实体瘤中的相关研究,包括:(1)协助构建了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 1 项中“一种 EGFR 特异性的第三代 CAR,并通过慢病毒载体转染至

NK-92 细胞,发现该特异性 CAR-NK-92 细胞可显著提高肾癌的治疗效果”;(2) 发表相关 SCI 论文 3 篇(附件 4-7、4-12、4-13), 在该项目实施工作中投入其 50%的工作量。

邵智颖/排名第 9/医师/无/中国科学院大学附属肿瘤医院/主要负责靶向纳米粒子的构建及英文文章的撰写, 包括:(1) 参与构建了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 3 项中荷载 Dbait 的靶向纳米粒子;(2) 撰写了本项目发表的 2 篇 SCI 论文(附件 4-4、4-5), 在该项目实施工作中投入其 50%的工作量。

刘念礼/排名第 10/讲师/无/徐州医科大学/主要负责靶向纳米粒子的肿瘤生物学相关研究, 包括:(1) 首次从肿瘤生物学角度证实了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 3 项中“荷载 AR-shRNA 的靶向纳米粒子显著提高 PCa 的辐射敏感性”;(2) 以第一作者发表相关 SCI 论文 1 篇(附件 4-5), 在该项目实施工作中投入其 50%的工作量。

蒋冠/排名第 11/副教授, 副主任医师/无/徐州医科大学附属医院/协助完成纳米粒子的肿瘤生物学相关研究, 以通讯作者身份发表相关 SCI 论文 2 篇(附件 4-9、4-10), 在该项目实施工作中投入其 50%的工作量。

辛勇/排名第 12/副教授, 副主任医师/门诊部副主任/徐州医科大学附属医院/参与了荷载 Dbait 的靶向纳米粒子提高 PCa 辐射敏感性的相关研究, 发表相关 SCI 论文 3 篇(附件 4-4、4-9、4-10), 其中以第一作者身份发表 2 篇(附件 4-9、4-10), 在该项目实施工作中投入其 50%的工作量。

张鑫君/排名第 13/主治医师/无/徐州医科大学附属医院/首次证实了“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”第 3 项中“荷载 AR-shRNA 的靶向纳米粒子显著提高 PCa 的辐射敏感性”, 以第一作者发表相关 SCI 论文 1 篇(附件 4-5), 在该项目实施工作中投入其 50%的工作量。

九. 完成单位情况(包括单位名称、排名, 对本项目的贡献):

徐州医科大学附属医院/排名第 1/徐州医科大学附属医院作为本项目的第一完成单位, 全面组织实施了本研究工作的开展, 完成了本项目从科研文献调研到人员、设备、实验场地等方面的准备支持工作, 在科研经费配套及奖励政策的制定上也为本项目的顺利进行提供了有力的保障。在本项目基础上各项基金项目的申报、人才计划的申报中, 徐州医科大学附属医院也给予重要的组织

与帮助，也将为本项目今后更加深入地研究提供更多的关注与支持。

徐州医科大学/排名第 2/徐州医科大学作为本项目的第二完成单位，在科研人员调配、研究设备、实验条件、政策便利等方面给予了大力支持，同时也积极帮助了本项目主要完成人申报各项基金项目以及人才评优，后续将会继续支持本项目的深入研究。