

推荐 2018 年中华医学科技奖候选项目公示情况说明

我单位推荐的 2018 年中华医学科技奖候选项目“人乳头瘤病毒感染相关良恶性疾病免疫治疗”已于 2018 年 5 月 21 日至 2018 年 5 月 27 日在广东药科大学附属第一医院进行了公示，项目完成单位及完成人所在单位均已进行了公示，公示期内没有收到对该推荐项目的异议。

附件：

推荐单位关于拟推荐 2018 年中华医学科技奖候选项目公示证明材料（网站公示截图，公示栏公示照片等，需加盖推荐单位公章）

推荐单位（盖章）：

2018 年 5 月 28 日

“人乳头瘤病毒感染相关良恶性疾病免疫治疗/ Immunotherapy against human papillomavirus related benign and malignant diseases”

项目公示

一、中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖推荐项目：

1. 推荐奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖

2. 项目名称：人乳头瘤病毒感染相关良恶性疾病免疫治疗/ Immunotherapy against human papillomavirus related benign and malignant diseases

3. 推荐单位：广东省医学会

4. 推荐意见：人乳头瘤病毒 (HPV) 感染引起的良恶性增生性疾病，全球发病率居高不下，严重危害人民健康。目前对慢性 HPV 感染引起疾病尚缺乏有效的治疗手段。治疗性疫苗已成为肿瘤免疫防治领域的研究热点。本项目率先提出利用 IL-10 阻断剂提高治疗性疫苗疗效的新策略，在世界首次设计出具有生物学活性的人 IL-10 抑制肽，解决了 IL-10 阻断剂应用到临床最关键的技术瓶颈问题，研发出有自主知识产权的含 IL10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗，给治疗性疫苗的研发带来了全新的突破。并首次采用 Caerin 多肽改善肿瘤微环境，进一步增强含 IL-10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗的效果，解决目前临床治疗性疫苗进展缓慢，疗效甚微等问题，取得重大进展。研制的放射性核素 125I 标记 Caerin 多肽纳米分子探针和 Caerin 多肽的水溶性涂剂等，在宫颈癌等肿瘤的放射免疫治疗和尖锐湿疣等增生性疾病的外用药物方面有重要的应用价值。系列成果的转化不仅为慢性 HPV 感染相关的良恶性疾病的免疫治疗带来全新的突破，也将为其它病毒感染和恶性肿瘤治疗性疫苗的研发提供模式和平台。上述原创性成果确立了研究团队在 HPV 感染的良恶性疾病的免疫治疗领域居于国内领先地位。

5. 项目简介：人乳头瘤病毒 (HPV) 感染引起的疾病，包括尖锐湿疣、扁平疣、宫颈癌、头颈肿瘤等多种良恶性增生性疾病，全球发病率居高不下，严重危害

人民健康。目前对慢性 HPV 感染引起疾病尚缺乏有效的治疗手段。随着分子生物学与免疫学的发展,免疫治疗已成为癌症和慢性病毒感染新的重要治疗手段。治疗性疫苗通过诱导细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 特异性杀死肿瘤或病毒感染细胞,而不伤害正常细胞,已成为宫颈癌免疫防治领域的研究热点。本团队带头人刘晓松博士曾师从澳大利亚昆士兰大学宫颈癌预防性疫苗佳达修(目前九价疫苗即将在中国上市)发明人弗雷泽(Ian Frazer)教授和已故周健博士,在宫颈癌疫苗发源地昆士兰大学免疫与癌症研究中心工作十余年,对 HPV 病毒免疫学、致病机理、预防免疫、免疫治疗和肿瘤微环境等基础和转化医学方面进行了近 20 年不间断研究。在此基础上,1) 率先提出“利用 IL-10 阻断剂提高治疗性疫苗抗肿瘤疗效”的新策略,开展有自主知识产权的 IL-10 抑制肽和以该肽为独特免疫辅助因子的 HPV 治疗性疫苗的研发。利用计算机模拟技术,世界上首次设计出具有生物学活性的 IL-10 抑制肽,解决了 IL-10 阻断剂应用到临床最关键的技术瓶颈问题,给治疗性疫苗的研发带来了全新的突破。目前已经完成了疫苗效果和初步安全性实验,并对疫苗的佐剂、剂型、剂量和免疫方法等进行了优化,完成小试样品的制备,处于小试和临床前期研究阶段。产品在业内处于国际领先水平。2) 首次采用 Caerin 多肽改善肿瘤微环境,增强含 IL-10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗的效果。已证实从澳大利亚树蛙皮肤分泌物提取的 Caerin 多肽,体外可抑制 HPV16 E6/E7 转化的 TC-1 肿瘤增殖,促进细胞凋亡。使用 Caerin 多肽,局部肿瘤内注射,联合 HPV 治疗性疫苗,可诱导更多的 CTL 和 NK 细胞等免疫杀伤细胞到肿瘤微环境,改善肿瘤微环境,抑制 HPV16 E6/E7 转化的 TC-1 肿瘤生长,延长小鼠生存时间,进一步提高 HPV 治疗性疫苗的效率。3) 使用放射性核素 125I 标记 Caerin 多肽,开展肿瘤的放射免疫治疗。核素 125I 标记 Caerin 多肽可提高杀死肿瘤细胞的效率近 100 倍,在宫颈癌等多种肿瘤的放射免疫治疗方面有潜在的应用价值。4) 研制 caerin 多肽的水溶性涂剂,可作为一种基于多肽的尖锐湿疣外用药物。Imiquimod 是人乳头瘤病毒感染引起的尖锐湿疣一线药物。我们研究发现 caerin 多肽体内外比 Imiquimod 可更好地抑制 HPV16 E6/E7 转化的 TC-1 细胞或肿瘤的生长。

上述原创性成果确立了研究团队在 HPV 感染的良恶性疾病的免疫治疗领域

居于国内领先地位。本项目在世界首次设计出具有生物学活性的人 IL-10 抑制肽，研发出自主知识产权的含 IL10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗，并结合 Caerin 多肽局部改善肿瘤微环境，提高治疗性疫苗疗效，解决目前临床治疗性疫苗疗效不显著的问题，取得重大进展。研制的放射性核素 ^{125}I 标记 Caerin 多肽和 Caerin 多肽的水溶性涂剂，在宫颈癌等肿瘤的放射免疫治疗和尖锐湿疣等增生性疾病的外用药物方面有重要的应用价值。系列成果的转化不仅为慢性 HPV 感染相关的良恶性疾病的免疫治疗带来全新的突破，也将为其它病毒感染和恶性肿瘤治疗性疫苗的研发提供模式和平台。

6. 客观评价：人乳头瘤病毒 (HPV) 感染引起的疾病，包括尖锐湿疣、扁平疣、宫颈癌、头颈肿瘤等多种良恶性增生性疾病，全球发病率居高不下，严重危害人民健康。目前对慢性 HPV 感染引起疾病尚缺乏有效的治疗手段。宫颈癌，特别是晚期宫颈癌，主要通过手术、放疗和化疗治疗，疗效有限，副作用大，急需发展新的治疗手段。免疫治疗包括治疗性疫苗等成为研究热点。目前已有多种 HPV 治疗性疫苗进入临床试验，但仅个别对 HPV 慢性感染引起的癌前病变有效，疗效甚微，进展缓慢，且对宫颈癌无效。项目团队带头人和核心成员在 HPV 疫苗研发和免疫治疗领域有二十多年深厚的免疫学机理研究，率先提出阻断 IL-10 可提高治疗性疫苗疗效的新策略，并应用分子力学和量子化学模拟相结合的方式，在世界上首次设计出具有生物学活性的人 IL-10 抑制肽，解决了 IL-10 阻断剂应用到临床最关键的技术瓶颈问题，目前尚未见临床可用的 IL-10 阻断剂和相关佐剂，给治疗性疫苗的研发带来了全新的突破，研发出自主知识产权的含 IL10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗，并结合 Caerin 多肽局部改善肿瘤微环境，进一步提高治疗性疫苗疗效，解决目前临床治疗性疫苗疗效不显著的问题，取得重大进展。研制的放射性核素 ^{125}I 标记 Caerin 多肽、纳米分子探针和 Caerin 多肽的水溶性涂剂，在宫颈癌等肿瘤的放射免疫治疗和尖锐湿疣等增生性疾病的外用药物方面有重要的应用价值。上述原创产品的不同剂型，不同给药途径，不同的疾病治疗范围可衍生出系列新产品，系列成果的转化不仅为慢性 HPV 感染相关的良恶性疾病的免疫治疗带来全新的突破，也将为其它病毒感染和恶性肿瘤免疫治疗的研究提供模式和平台。目前，国内外无针对宫颈癌的治疗型疫苗在临床使用。国外已经有个别治疗性疫苗对 HPV 引起癌前病变有效，国内缺乏对 HPV 治疗性疫苗

的系统研究。该项目是唯一在世界上使用白介素 10 阻断剂增强 HPV 治疗性疫苗疗效，Caerin 多肽改善肿瘤微环境的研发团队，且已经初步完成安全性和临床前期试验，处于向临床前转化前期，有巨大性能比较优势，在 HPV 感染的免疫治疗领域居于国内领先地位，为成功转化上述成果打下坚实基础。目前肿瘤免疫治疗已成为全球生物医药竞争的战略重点，治疗性疫苗是我国生物技术领域接近或跻身国际先进水平重要的战略突破口，该市场仍处于摇篮期，目前被各国药监机构批准上市的肿瘤治疗性疫苗仅有 7 种，数百种仍处于临床研究阶段，国内尚未有治疗性疫苗上市，尽管开发治疗性疫苗存在巨大的挑战，但一旦成功上市，其市场价值巨大，有着广泛的发展前景。

附：广东省科技计划项目组织结题验收专家意见：

人乳头瘤病毒 (HPV) 感染引起的良恶性增生性疾病，全球发病率居高不下，严重危害人民健康。目前对慢性 HPV 感染引起疾病尚缺乏有效的治疗手段。治疗性疫苗已成为肿瘤免疫防治领域的研究热点。本项目率先提出利用 IL-10 阻断剂提高治疗性疫苗疗效的新策略，在世界首次设计出具有生物学活性的人 IL-10 抑制肽，解决了 IL-10 阻断剂应用到临床最关键的技术瓶颈问题，研发出有自主知识产权的含 IL10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗，给治疗性疫苗的研发带来了全新的突破。并首次采用 Caerin 多肽改善肿瘤微环境，进一步增强含 IL-10 阻断剂的 HPV 治疗性疫苗的效果，解决目前临床治疗性疫苗进展缓慢，疗效甚微等问题，取得重大进展。研制的放射性核素 ^{125}I 标记 Caerin 多肽纳米分子探针和 Caerin 多肽的水溶性涂剂等，在宫颈癌等肿瘤的放射免疫治疗和尖锐湿疣等增生性疾病的外用药物方面有重要的应用价值。系列成果的转化不仅为慢性 HPV 感染相关的良恶性疾病的免疫治疗带来全新的突破，也将为其它病毒感染和恶性肿瘤治疗性疫苗的研发提供模式和平台。上述原创性成果确立了研究团队在 HPV 感染的良恶性疾病的免疫治疗领域居于国内领先地位。等级：良好。

7. 推广应用情况：本研究项目发表论著 10 篇，其中 SCI 论文 6 篇，SCI 他引总次数 31 次，影响因子最高分 3.172。申请国内及国际发明专利 7 项，其中包含国际专利 2 项，该项目前期研究先后获得国家级、省部级及市厅级科研经费 224 万元。HPV 慢性感染相关良恶性疾病药物研发与临床前期研究先后在佛山市第一人民医院和广东药科大学附属第一医院展开，主体实验已完成有 2 年以上，具体课题情况见表 1。

表 1 课题目录

序号	课题来源	项目名称	编号	资金 (万元)	目前 情况	时间
1	国家自然科学基金面上项目	IL-10 阻断剂提高 HPV 治疗性疫苗抗肿瘤效果和机制研究	8147245 1	74	在研	2015/0 1-2018 /12
2	广东省科技发展专项资金 (公益研究与能力建设方向)	一种含白介素 10 抑制肽的宫颈癌治疗性疫苗的临床前期研究	2016A02 0213001	100	在研	2016/0 1-2018 /12
3	佛山市科技创新平台建设项 目	以白介素 10 抑制肽为特殊佐剂的治疗性疫苗研发平台的建立与应用	2015AG1 003	50	在研	2015/1 0-2018 /09

8. 知识产权证明目录:

序号	类别	知识产权具体名称	授权号	授权时间
1	中国发明专利	提高疫苗诱导的细胞毒性 T 细胞反应的治疗性疫苗	ZL201210096650. 1	2012-04-05
2	外国专利	Immunomodulating compositions and uses therefor	2006235222	2006-04-18
3	中国发明专利	IL-10 多肽抑制剂	201410441333. 8	2012-11-22
4	中国发明专利	包含 F1、F3 多肽的药物组合物及其在治疗 HPV 感染疾病中的应用	201611223048. 4	2016-12-27
5	中国发明专利	125I 标记的 Gaerin 多肽及其应用	201711167995. 0	2017-11-21
6	外国专利	包含 F1、F3 多肽的药物组合物及其在治疗 HPV 感染疾病中的应用 (PET)	PCT/CN2017/000744	2016-12-27
7	中国发明专利	一种治疗性疫苗佐剂	201210410638. 3	2012-11-22

9. 代表性论文目录:

序号	论文题目	杂志、出版社	发表时间	卷(期)页
1	Investigation the Possibility of Using Peptides with a Helical Repeating Pattern	PLoS One	2016	11 (4)

	of Hydro-Phobic and Hydrophilic Residues to Inhibit IL-10			
2	Blocking IL-10 signalling at the time of immunization rendering the tumour more accessible for vaccine induced T cell infiltration in mice	Cellular Immunology	2016	300:9-17
3	Manipulating IL-10 signalling blockade for better immunotherapy	Cellular Immunology	2015	293 (2) :126-129
4	IL-10 signalling blockade at the time of immunization inhibits Human papillomavirus 16 E7 transformed TC-1 tumour cells growth in mice	Cellular Immunology	2014	290: 145-151
5	Targeting CD83 for the treatment of GVHD	Experimental and therapeutic medicine	2013	5: 1545-1550
6	Combining anaerobic bacteria oncolysis and novel therapeutic vaccination that blocking Interleukin-10 signalling may achieve better outcomes for late stage cancer management	Human Vaccines & Immunotherapeutics	2016	12 (3) :599-606
7	氧化石墨纳米颗粒吸附的 5-氟尿嘧啶, 抗体和细胞因子的体外生物活性研究	肿瘤防治研究	2014	4, 13
8	含 HPV16E7 的嵌合型 VLPs 引发细胞溶解反应	中华微生物学和免疫学杂志	2000	20 (6), 540-542
9	人乳头瘤病毒 6b 型病毒样颗粒免疫活性的研究	中国医学科学杂志	2005	82 (9), 587-589
10	HPV 6b L1 VIRUS-LIKE PARTICLES ELICIT HUMORAL IMMUNITY IN MICE	中国医学科学杂志	2004	18 (3), 185-188

10. 完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
倪国颖	1	教授	无	广东药科大学 附属第一医院	广东药科大学附属 第一医院	在 IL-10 多肽抑制剂和肿瘤抑制肽的免疫活性鉴定、肿瘤免疫机理、纳米制备等方面经验丰富, 是疫苗、IL-10 多肽抑制剂和肿瘤抑制肽等 4 项专利的主要持有者。
陈姝	2	主任技师	组长	广东省佛山市	广东省佛山市禅城	从事医学科研工作 20 余年, 致力于

				禅城区岭南大道北 81 号	区岭南大道北 81 号	HPV 治疗性疫苗研发，“HPV 治疗性疫苗”研发团队主要核心研究人员。
袁建伟	3	副教授	科主任	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	1. 完成放射性核素 125I 标记 Caerin 多肽并成功申报专利 1 项（125I 标记的 caerin 多肽及其应用，第 1 发明人，专利号：201711167995.0，公布阶段）； 2. 完成制备多模态纳米分子探针和以肿瘤靶向小分子 Caerin 多肽为基础的核素靶向治疗药物标记实验；
王天放	4	教授	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	利用分子动力学和量子化学分层模拟方法，首次设计出具有生物学活性的人 IL-10 抑制肽，突破了 IL-10 阻断剂应用到临床最关键的技术瓶颈。致力开展肿瘤抑制肽的研发，是 IL-10 多肽抑制剂和肿瘤抑制肽等相关 3 项专利的主要持有者。
吴校连	5	副研究员	科长	广东省佛山市禅城区岭南大道北 81 号	广东省佛山市禅城区岭南大道北 81 号	数据图像处理，统计分析，专利申报。
王跃建	6	主任医师	院长	广东省佛山市禅城区岭南大道北 81 号	广东省佛山市禅城区岭南大道北 81 号	全面统筹协调，积极引进海外人才，组建“HPV 治疗性疫苗研发”创新团队，协助完成相关专利申报。是 1 项专利权利人。
潘宣	7	教授	院长	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	1. 完成 Caerin 多肽稳定性与质量鉴定； 2. 完成 Imiquimod 与 Caerin 多肽联合使用，体外抑制 TC-1 肿瘤生长。
刘晓松	8	教授	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	率先提出利用 IL-10 阻断剂提高治疗性疫苗疗效的新策略，首次设计出具有

					生物学活性的人 IL-10 抑制肽，开展 Caerin 抗肿瘤多肽以及同位素标记的靶向抗肿瘤多肽的系列研究。并研制出可缓释的氧化石墨烯携带多肽的纳米颗粒。项目研究达到国际领先水平，受到国内外同行的关注。申请并获得相关专利 4 项，是疫苗、IL-10 多肽抑制剂和肿瘤抑制肽等 4 项专利的主要持有者。
--	--	--	--	--	--

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	排名	对本项目的贡献
广东药科大学附属第一医院	1	完成 HPV 慢性感染相关良恶性疾病药物研发与临床前期研究： 1. 完成 Caerin 多肽稳定性与质量鉴定； 2. 完成 Imiquimod 与 Caerin 多肽联合使用，体外抑制 TC-1 肿瘤生长； 3. 完成放射性核素 125I 标记 Caerin 多肽，申请国内专利一项； 4. 完成制备多模态纳米分子探针和以肿瘤靶向小分子 Caerin 多肽为基础的核素靶向治疗药物标记实验； 5. 完成配置多肽制剂进行动物试验和透皮实验。
佛山市第一人民医院	2	1、技术支撑：2012 年聘用治疗性疫苗领域资深澳大利亚阳光海岸大学高级研究员刘晓松博士为佛山市第一人民医院客座教授，组建肿瘤研究所，组建“宫颈癌治疗性疫苗”研发团队，致力新型治疗性疫苗的研发和平台建设，引进澳大利阳光海岸大学蛋白质结构及性质模拟计算化学专家王天放研究员、免疫学领域资深研究人员倪国颖博士组成创新团队核心组主要人员。团队提供的创新技术代表国内顶尖、国际领先水平，为项目的开展提供了强有力的技术保障。 2、场地与条件保障：2011-2013 年，佛山市第一人民医院成立了肿瘤研究所，在已有的临床医学研究所设备的基础上，新配备了近 300 万

	<p>的实验所需的硬件设备，提供了 500 平方米的研发场地，已累积直接投入研发经费 100 万元，为项目的启动和顺利开展提供了强有力前期研究经费和实验条件等硬件保障。</p> <p>3、人才支持：按 PI 制组成由聘用专家全面指导，博士、硕士负责关键技术、主管技师负责科研条件和技术支持、研究生参与的新型课题组。实验设计指导者、技术人员及辅助人员等梯队合理、各司其职，可保障研究有条不紊地进行。</p>
--	--