

## 附件 5

# 广西生物靶向诊治研究重点实验室 2021 年度工作总结

## 一、本年度建设成效

(一) 关键科学技术问题的解决与突破。

1. 通过阻断刺突蛋白 1 的 RBD 域鉴定抗高中和活性适配体的 SARS-CoV-2, 为基于多尺度靶点选择的病毒抑制适配体选择提供一种普遍可行的识别策略。

研究采用基于毛细管电泳的 selex 筛选出 6 个对 S1 蛋白具有高亲和力的 DNA 适配体, nCoV-S1-Apt1 具有良好的中和活性。因此, 本研究提出适配体在 COVID-19 治疗或预防中的潜在应用前景, 为其融合抑制剂、中和寡核苷酸或靶向传递系统的设计提供了基础, 为基于多尺度靶点选择的病毒抑制适配体选择提供了一种普遍可行的识别策略。

2. 提出一种生物可降解电荷转移复合物, 用于谷胱甘肽耗竭诱导的铁死亡和 NIR-II 区光声成像介导的肿瘤光热联合治疗, 对肿瘤具有较高的杀伤效率。

作为 NIR-II 区光声成像介导的肿瘤光热治疗的有机光热剂, TMB-F4TCNQ 无论是被该系统引导至肿瘤部位, 还是使得还原型谷胱甘肽耗竭所致的铁死亡方面, 都优于 TMB-TCNQ。谷胱甘肽消耗诱导的铁垂病

可明显抑制肿瘤的生长速率，而 NIR-II 区光声成像和铁垂病联合治疗对肿瘤具有较高的杀伤效率。

**3.提出一种两亲性树突状分子，作为原位癌疫苗的光激活免疫佐剂。**

提出一种光激活免疫佐剂(LIA)介导原位癌疫苗接种，可抑制原发性和腹部肿瘤生长，防止肿瘤转移和复发。

**4.利用一种低氧扩增 DNA 修复抑制纳米药物，探讨顺铂耐药肿瘤的获得脆弱性。**

这种脂质体纳米药物 (HYDRINM) 通过提高耐药细胞中细胞内缺氧水平，抑制缺氧扩增 DNA 修复，对抗顺铂治疗肿瘤的耐药性，实现协同治疗。

**5. 抗原提呈杂交胶体晶体簇可促进 T 细胞扩张，在体外表现出较强的抗肿瘤能力，并为临床制造 T 细胞提供一种新的途径。**

本文介绍一种新型的基于干细胞浸润 GelMA 水凝胶制备的 T 细胞体外扩增的抗原提呈杂化胶体晶体团簇支架。基于抗体和细胞因子的联合刺激，抗原呈递的肝癌细胞能有效促进 T 细胞的扩增，在体外表现出较强的抗肿瘤能力。

这些成果丰富了相关理论，创新了肿瘤等重大疾病生物靶向诊治技术，在本领域产生了一定的影响，具有广泛的应用前景，尤其是溶瘤生物药已经基本完成临床试验，可望给无数癌症患者带来福音。

(二) 研究方向的最新进展，承担研究课题的重要性及完成情况，

研究成果的水平和影响（获奖、专利和论文等）。

2021 年，在超额完成基地三年总体目标的基础上（计划三年内申请国家级、省部级项目 9 项，截至 2019 年已超额完成，申请了国家级项目 11 项；计划三年内发表 SCI 论文 60 篇，截至 2019 年已超额完成，发表了 SCI 论文 64 篇；计划三年内申请国家发明专利 9 项，截至 2019 年已超额完成，申请了国家发明专利 26 项，获授权专利 15 项），本实验室今年获国家自然科学基金共 9 项，省级科研项目 4 项。全年在研项目 11 项，国家科技重大专项---重大新药创制、国家长江学者奖励计划创新团队项目、国家自然科学基金重点项目等国家级项目 6 项，省部级项目 5 项。年度发表 SCI 论文 28 篇，单篇最高影响因子 18.187。申请国家发明专利 2 项，获授权专利 3 项。

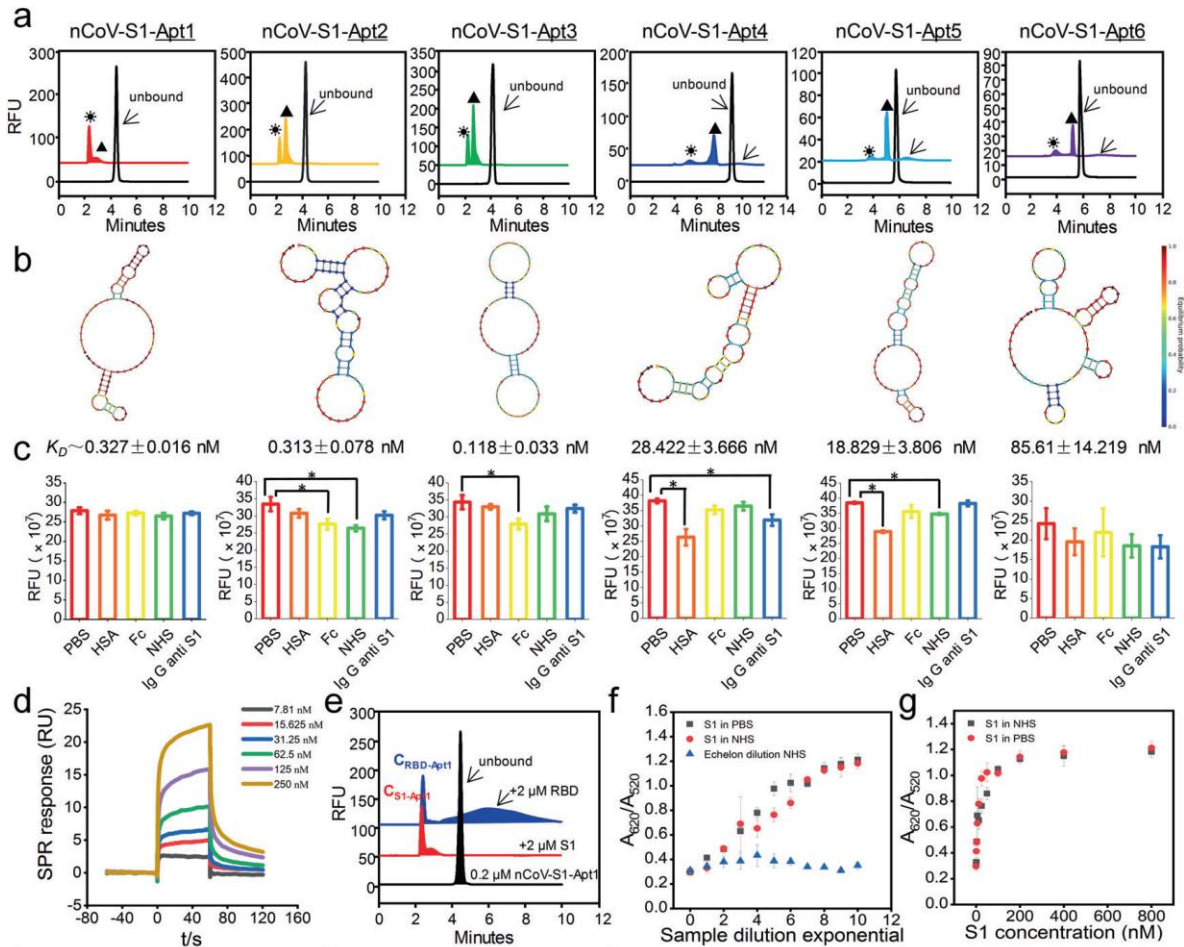
（三）重大研究成果介绍（各研究方向至少 1 项），请在附件中附相关原文或图片。

**1.通过阻断刺突蛋白 1 的 RBD 域鉴定抗高中和活性适配体的 SARS-CoV-2，为基于多尺度靶点选择的病毒抑制适配体选择提供一种普遍可行的识别策略。**

nCoV-S1-Apt1 是一个具有高亲和力的 DNA 适配体，通过阻断 SARS-CoV-2 中的 RBD 域来识别，为研究 COVID-19 的抗体和疫苗提供靶点。研究采用基于毛细管电泳的 selex 筛选出 6 个对 s1 蛋白具有高亲和力的 DNA 适配体，nCoV-S1-Apt1 具有良好的中和活性。因此，本研究提出适配体在 COVID-19 治疗或预防中的潜在应用前景，为其融合抑

制剂、中和寡核苷酸或靶向传递系统的设计提供了基础，为基于多尺度靶点选择的病毒抑制适配体选择提供了一种普遍可行的识别策略。

(Signal Transduct Target Ther. 2021, 6:227. SCI, IF=18.187)

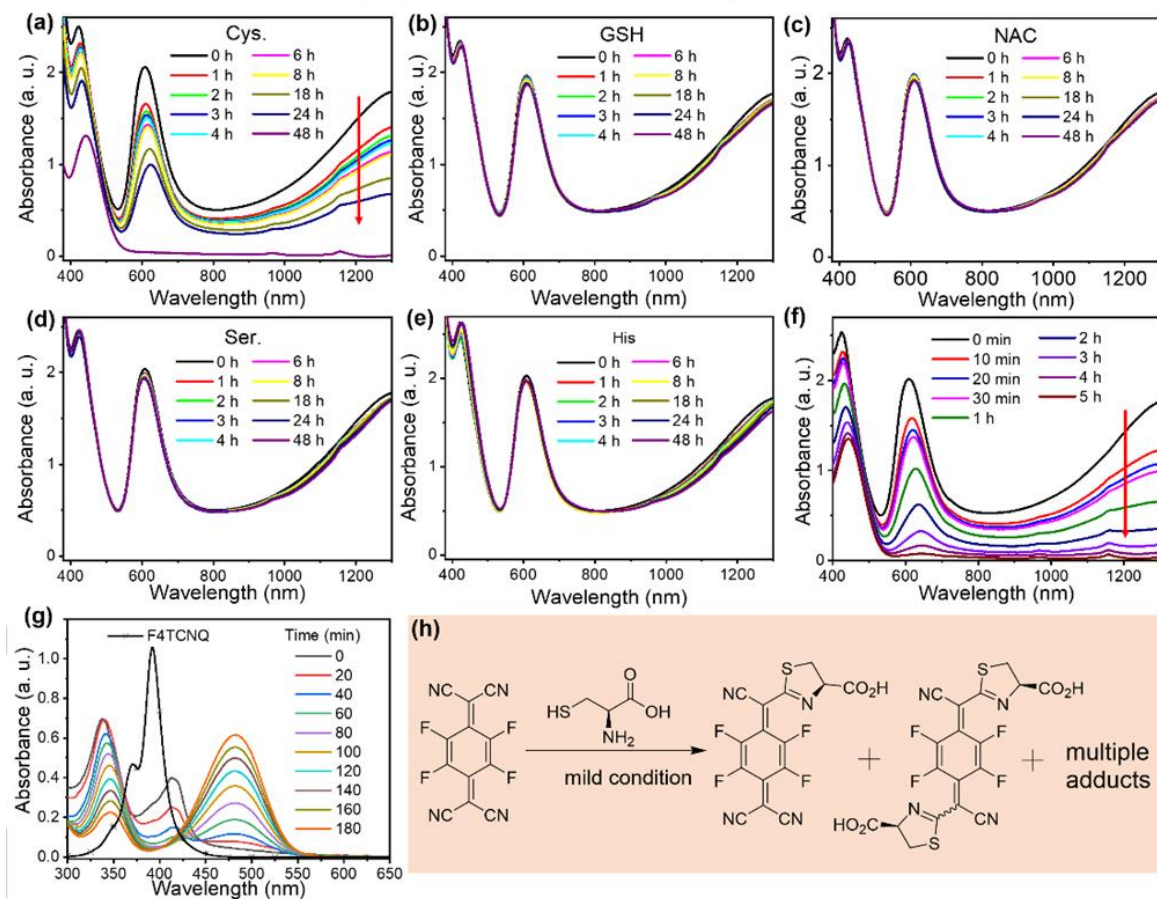


2. 提出一种生物可降解电荷转移复合物，用于谷胱甘肽耗竭诱导的铁死亡和 NIR-II 区光声成像介导的肿瘤光热联合治疗，对肿瘤具有较高的杀伤效率。

作为 NIR-II 区光声成像介导的肿瘤光热治疗的有机光热剂，TMB-F4TCNQ 无论是被该系统引导至肿瘤部位，还是使得还原型谷胱甘肽耗竭所致的铁死亡方面，都优于 TMB-TCNQ。谷胱甘肽消耗诱导的铁垂病

可明显抑制肿瘤的生长速率，而 NIR-II 区光声成像和铁垂病联合治疗对肿瘤具有较高的杀伤效率。（*Angewandte Chemie*, 2021, SCI,

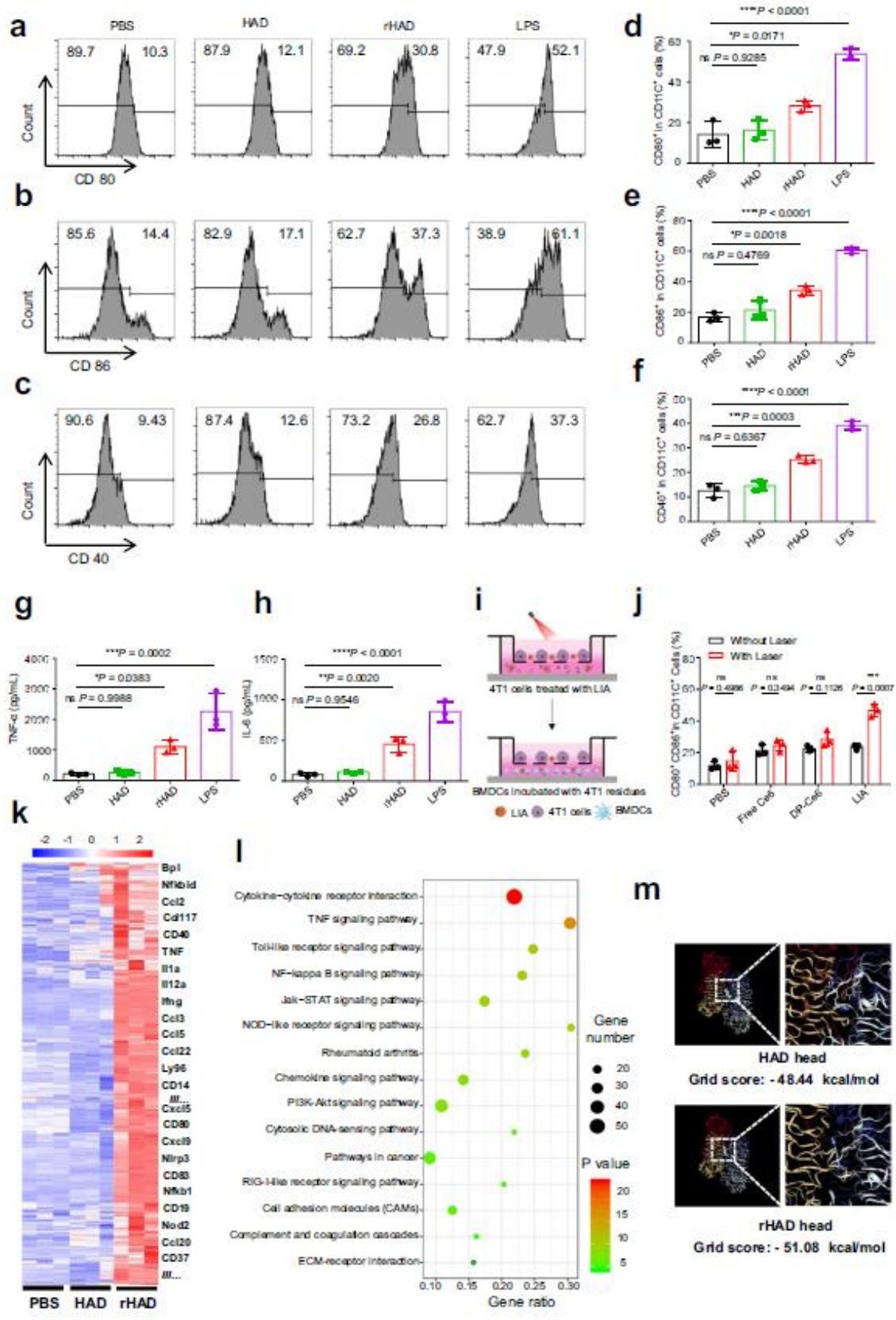
IF=15.336)



3.提出一种两亲性树突状分子，作为原位癌疫苗的光激活免疫佐剂。

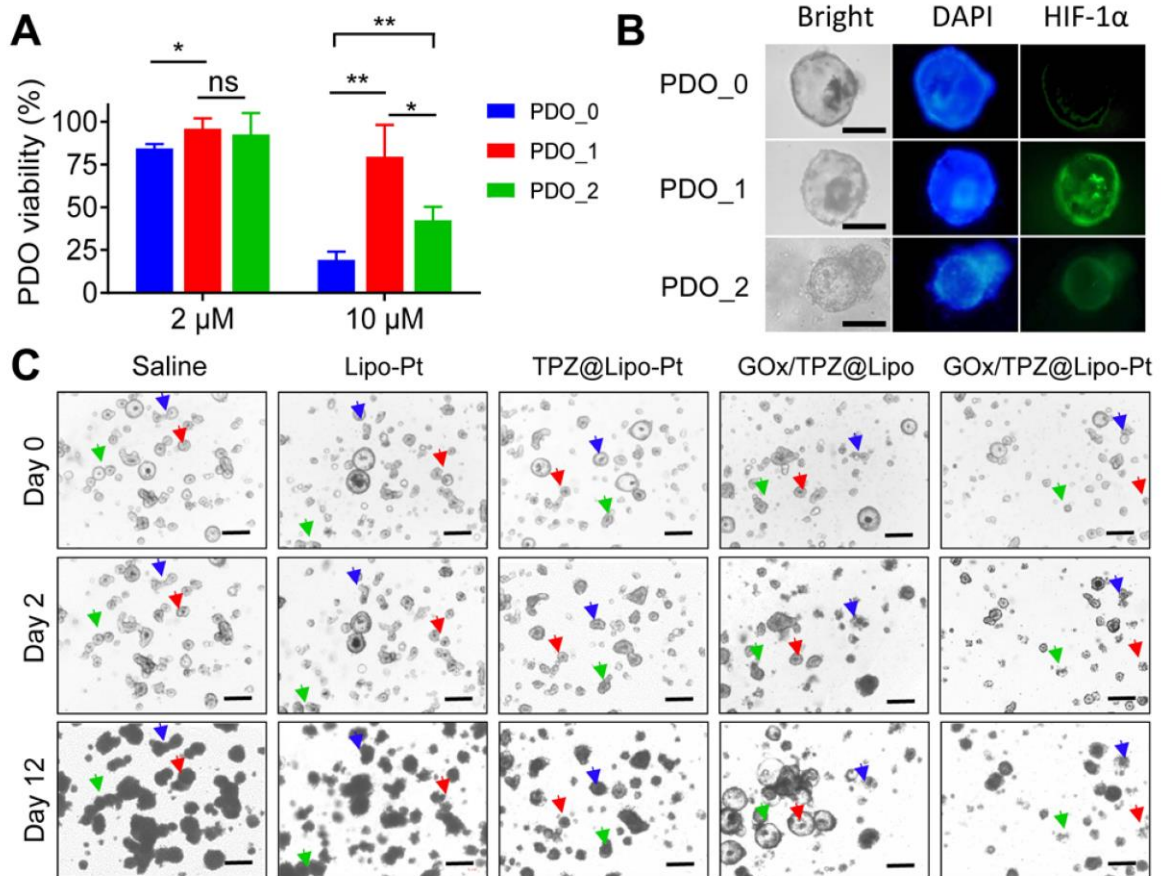
提出一种光激活免疫佐剂(LIA)介导原位癌疫苗接种，可抑制原发性和腹部肿瘤生长，防止肿瘤转移和复发。其作用机制是在近红外光照射下，LIA 不仅诱导肿瘤细胞裂解和肿瘤抗原释放，而且能促进含树突状分子 2-硝基咪唑结构转化为含 2-氨基咪唑树突状分子，激活树突状细胞。同时，释放的肿瘤抗原与佐剂(含树突状大分子的 2-氨基咪唑，

rHAD)结合，可在肿瘤部位诱导有效的原位疫苗接种。（**Nat Commun, 2021, SCI, IF=14.919**）



4.利用一种低氧扩增 DNA 修复抑制纳米药物，探讨顺铂耐药肿瘤的获得脆弱性。

这种脂质体纳米药物（HYDRINM）通过提高耐药细胞中细胞内缺氧水平，抑制缺氧扩增 DNA 修复，对抗顺铂治疗肿瘤的耐药性，实现协同治疗。（*Sci Adv*, 2021, SCI, IF=14.136）



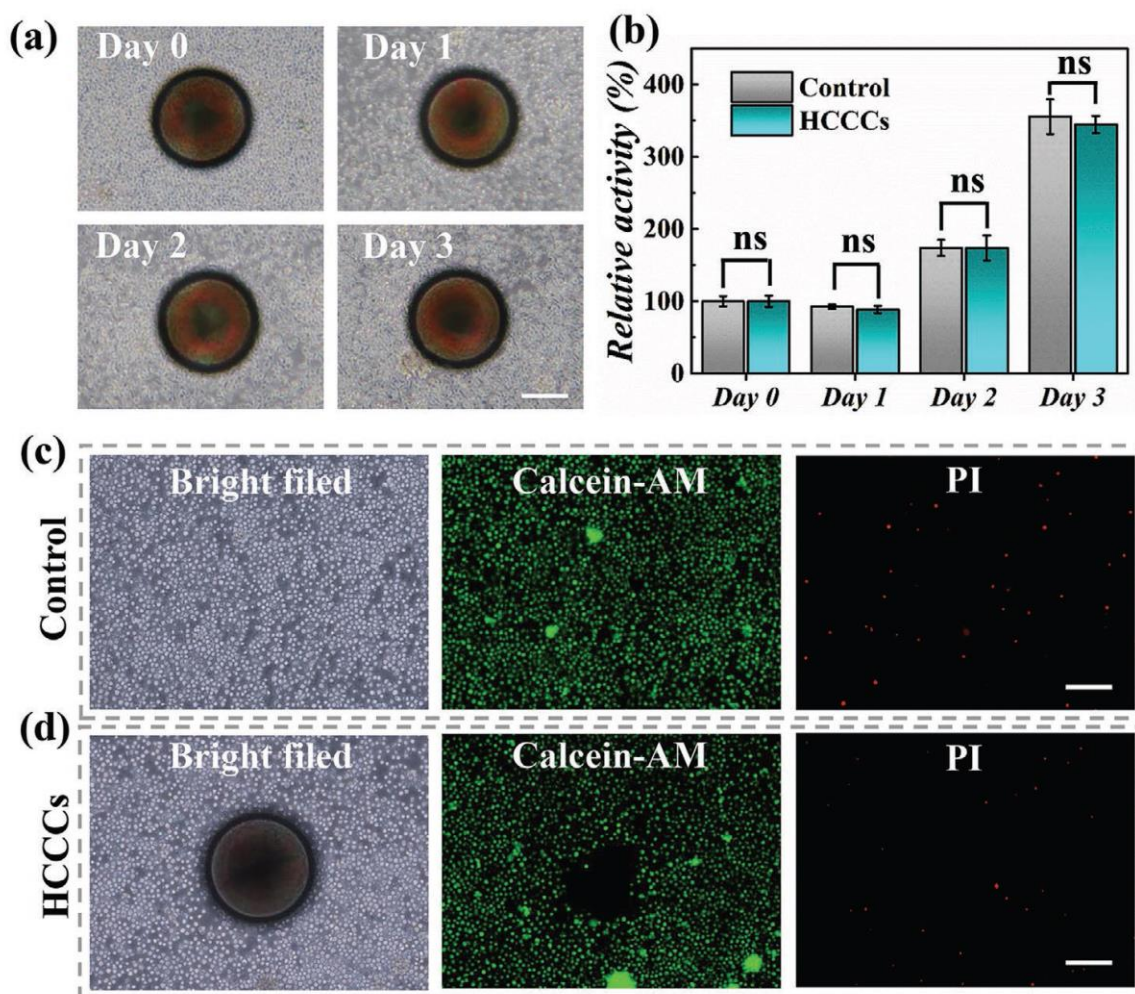
5.创建新型抗原提呈杂化胶体晶体团簇支架，创建临床制造 T 细胞和癌症免疫治疗的多功能平台

研究一种新型的基于干细胞浸润 GelMA 水凝胶制备的 T 细胞体外扩增的抗原提呈杂化胶体晶体团簇支架。这些支架为抗体提供一个固定的位置，并通过将促存活细胞因子混合甲基丙烯酸酯明胶（水凝胶）水



凝胶不断释放促存活细胞因子，并在其表面修饰活化抗体因子。基于抗体和细胞因子的联合刺激，抗原呈递的肝癌细胞能有效促进 T 细胞的扩增，在体外表现出较强的抗肿瘤能力。所需的人工 T 细胞刺激支架作为临床制造 T 细胞和癌症免疫治疗的多功能平台具有巨大的潜力。

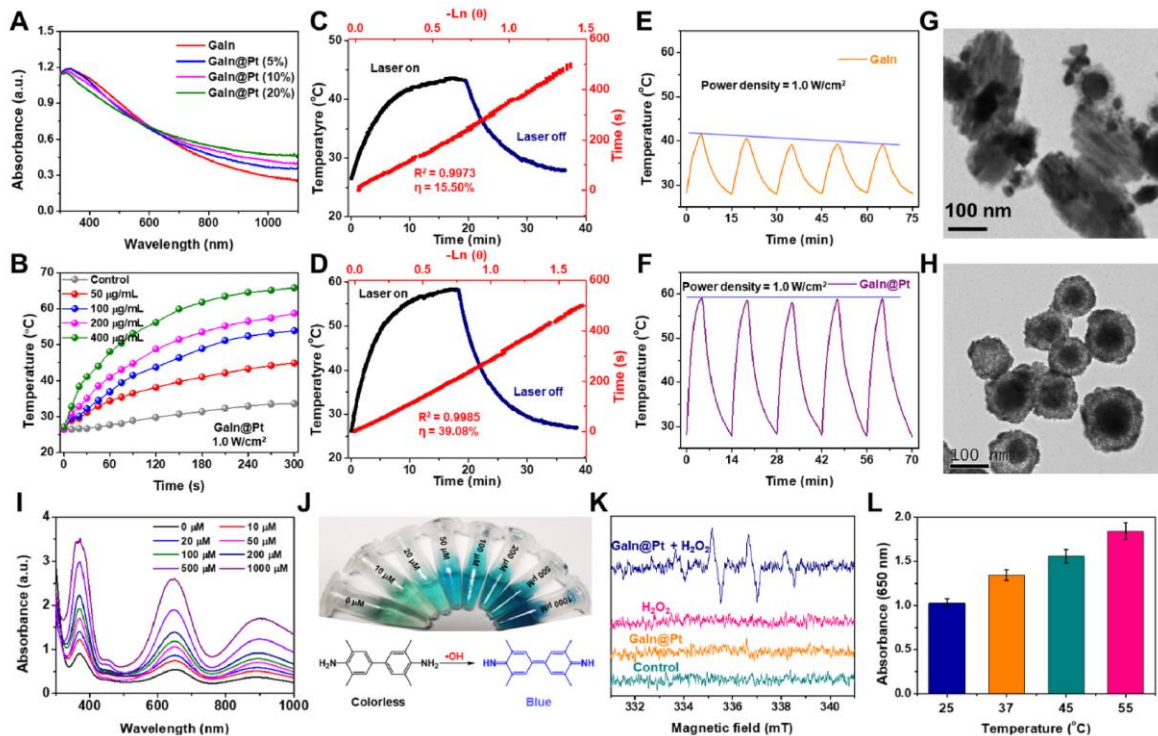
(Small, 2021, 17(14):e2006955 SCI, IF=13.281)



6. 提出一种制备用于光热增强催化癌症治疗的核-壳液-金属/金属纳米粒子的一般原位还原方法,使基于液态金属的多功能复合纳米结构的表面工程能够实现在癌症治疗中的各种生物应用。

采用原位还原法获得核壳增益@m (Pt, Au, Ag 和 Cu) 异质 NPs。

根据增益纳米颗粒与惰性金属之间的金属活性序列，在增益纳米颗粒表面生长均匀金属（Pt, Au, Ag 和 Cu），获得的大小和形态基本不变。以增益为例，可以进一步改进，以提高增益壳生长后的稳定性和生物相容性。最重要的是，与增益纳米颗粒相比，获得的增益@PtNPs 显著提高粒子厚度和光热稳定性。（*Biomaterials*, 2021, 277:121125, SCI, IF=12.479）

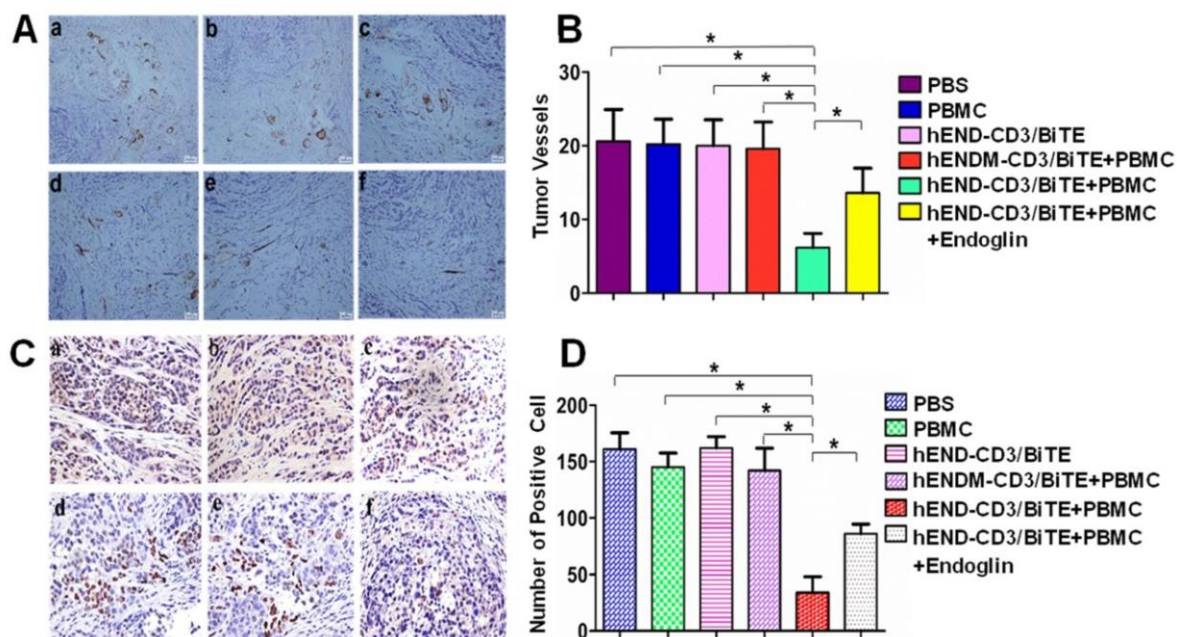


7. 设计并生成一种针对人内切蛋白和 CD3(hEND-CD3/BiTE)的咬物，提出免疫治疗与抗血管生成癌症治疗的新策略。

提出了一种新的针对癌症治疗的咬伤抗体的设计，通过靶向 cd3t 细胞结合内皮细胞，而不是肿瘤细胞。通过体外和体内分析证明了这种新方法的特异性、有效性和安全性。预计这一策略将为各种依赖血管生成来持续生长和转移的癌症带来有前途的治疗方法。具体来说，作为一种

组合治疗，该策略可能避免抗素食治疗耐药性的发展。该方法扩展目前的咬伤策略（将 T 细胞与肿瘤细胞连接起来），将 T 细胞与其他基质细胞连接起来，并探索免疫治疗与抗血管生成癌症治疗的潜力。

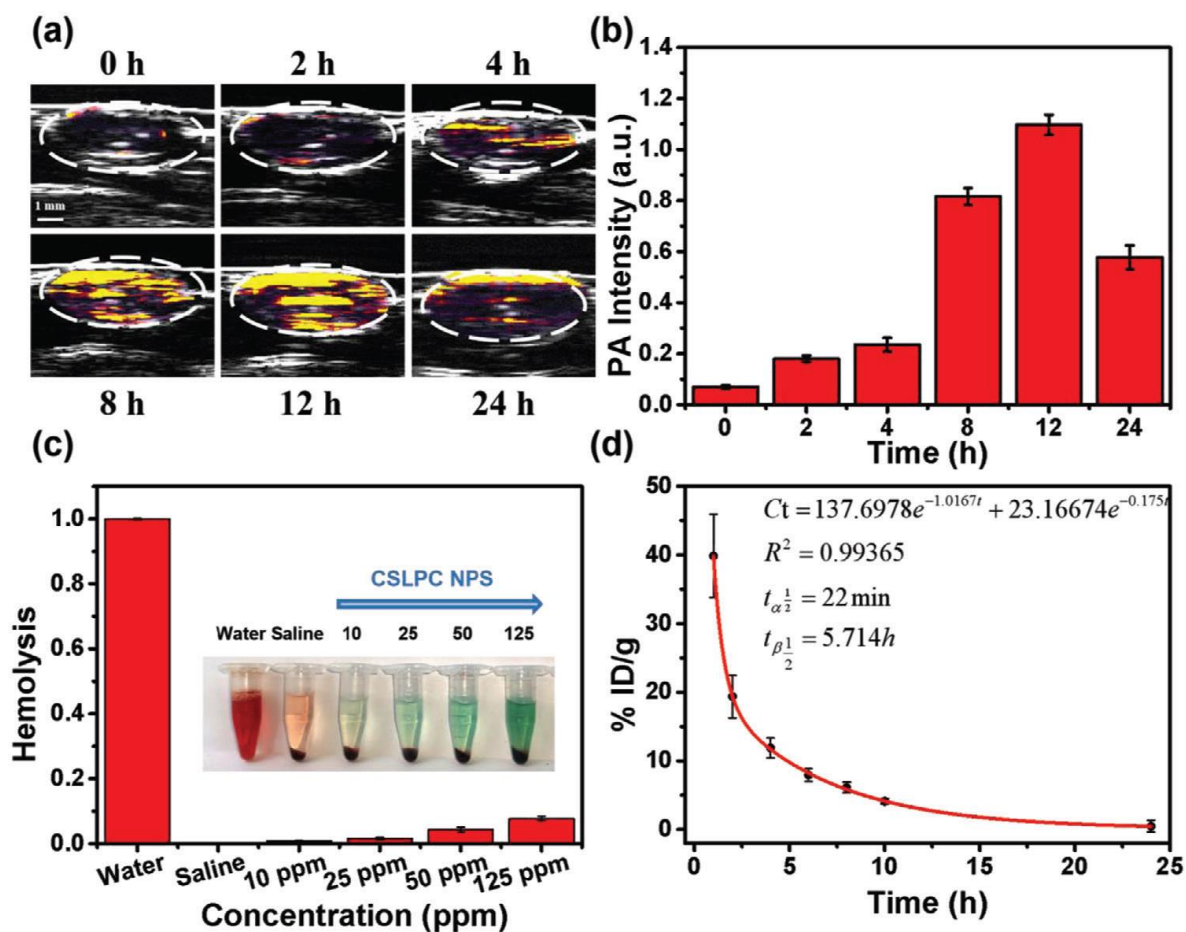
(*Theranostics*, 2021, 11:13, SCI, IF=11.556)



8. 具有“联动机制”的多壳纳米颗粒用于热响应光动力学和气体协同治疗，成功弥补单一光动力治疗对肿瘤缺氧微环境的不良治疗效果。

基于热可控多壳纳米颗粒，提出一种将 PDT 与 NO 相结合的气体疗法。“联动机制”可以在肿瘤部位的光热效应的控制下实现有效载荷的精确释放，PDT 和气体疗法的连锁反应克服了运输过程中气体过早释放的问题，得益于 Ce6 和 CuS 的荧光成像和第二近红外光声成像的指导，在体外和体内实验具有有效的抗肿瘤功效。该纳米颗粒为药物的可控释放和多种治疗方法的协同作用提供新的思路，具有广阔的应用前景。

(*Adv Healthc Mater*, 2021, 10(10):e2002038, SCI, IF= 9.933)



#### (四) 实验室研究平台构建情况。

进一步完善已有实验平台的建设，包括：1、适配体筛选技术平台；2、单链抗体文库筛选技术平台；3、高场核磁代谢组学研究心肌保护技术平台；4、microRNA 研究平台；5、分子成像与分析平台；6、量子点纳米材料技术平台；7、荷人完整免疫系统的肿瘤动物模型技术平台；8、人工抗原提呈细胞疫苗制备技术平台；9、异源细胞生物反应器技术平台；10、异源性基因修饰融合细胞疫苗技术平台。

## 二、队伍建设与人才培养

### (一) 基地队伍基本情况。

基地现有固定人员 88 人，其中博士 62 人，博士生导师 13 名，教授及研究员共 21 名。基地现设主任 1 名，副主任 2 名；学术委员会主任 1 名，副主任 2 名；基地行政秘书和学术秘书各 1 名。基地以博士学位授予点和博士后流动站为依托，每年平均招收培养博士和硕士研究生约 150 名、博士后 7 名。

## （二）队伍建设和人才培养的措施与取得的成效。

（1）队伍建设的措施：加强多学科、跨学科的人才布局，完善队伍结构，进一步充实肿瘤学、生物学、化学、药学、组织工程学等方面的人才。通过设置肿瘤生物信息学、生物靶向诊断、生物靶向治疗、生物靶向材料等千人计划、万人计划、长江学者、杰青、八桂学者、特聘专家等岗位。

（2）人才培养的措施：1、通过开放、流动和协作，在人才流动的同时，保证实验室技术骨干力量的相对稳定，支持课题组聘用必要的临时工作人员；2、通过专业知识和技能的培训、攻读学位、出国访学深造等方式提高科研人员知识水平。

（3）成效：培养博士后 7 名，博士 10 名，硕士 50 名。

## （五）本年度引进和培养的优秀人才介绍（以固定人员为主）。

赵永祥，博士，教授，博士生导师，国际欧亚科学院院士（院士大会已通过）、全国科技领军人才联盟副理事长、全国科技领军人才联盟生物医药专业委员会主任，中国生物医药整合联盟常务副理事长、国家“万人计划”科技创新领军人才。国家生物靶向诊治国际联合研究中心主任。世界基因产业大会主会场诺贝尔奖得主论坛主席，亚太细胞及基

因治疗协会副理事长，国家“创新人才推进计划”重点领域创新团队带头人，国家教育部“长江学者奖励计划”创新团队带头人，国务院政府特殊津贴专家。长期从事肿瘤靶向诊治应用基础研究。主持/承担国家科技重大专项——国家重大新药创制、国家自然科学基金重点项目、国家“万人计划”创新领军人才项目、长江学者奖励计划创新团队项目、国家“985工程”重大专项、国家“211工程”重大专项、国家国际合作专项等项目 32 项，其中，国家级项目 16 项，省部级项目 16 项。创新性成果已以第一或并列第一作者/通讯或共同通讯作者在 *Nature Biotechnology* 等国际一流杂志上发表高质量论文 120 余篇，最高单篇影响因子 IF=54.908。国际学术奖 1 项、中国专利奖优秀奖 1 项（第一完成人）、国家教育部自然科学一等奖 1 项（第一完成人）、广西创新争先团队奖 1 项（第一完成人）。国家发明专利 68 项，其中，国家授权发明专利 32 项，美国授权发明专利 2 项，国际 PCT 专利 1 项。

### 三、开放交流与运行管理

#### （一）实验室相关规章制度建设情况。

实验室始终坚持遵照《教育部重点实验室建设与管理办法》和《国家重点实验室建设与管理暂行办法》的要求，坚持“开放、流动、联合、竞争”的运行机制，创造良好的科学研究条件和学术环境，使实验室成为吸引国内外优秀学者来实验室进行高水平学术研究的平台。实验室制定了《实验室管理办法》和《广西生物靶向诊治重点实验室招标指南及管理办法（试行）》等各项规章制度，配备专职秘书，实验室严格

落实实验室主任负责制，实验室主任管理实验室日常事务，重大事项由集体讨论决定，由主任聘任骨干人员。

通过专业知识和技能的培训、攻读学位、出国访学深造等方式提高科研人员知识水平，通过参与科技任务，提高专业知识和技术水平。在管理过程中，引入竞争和激励机制，充分调动大家的工作积极性，充分发挥每个人的才能。

#### （二）实验室开展学术委员会活动情况。

学术委员会每年举行一次，由实验室主任向学术委员会汇报年度实验室活动、科研课题进展、实验室经费收支和申请课题等情况。学术委员会围绕实验室的研究方向、研究工作进展等议程进行讨论，审议自主研究课题。

#### （三）开放课题及执行情况，利用开放基金完成的优秀成果案例（1-3项）。

实验室注重开放合作交流，资源共享。鼓励其他科研单位人员积极申请重点实验室的开放课题基金，凡实验室固定人员以外的所有科研人员均可申报，每个项目资助金额 3-5 万元，实施年限 2 年。

#### （四）参与国际重大研究计划，举办或参加重要国际学术会议情况，国际合作取得的突出成绩。

通过举办 2021 年生物医药高峰论坛，提高了对抗肿瘤药物研制领域前沿的动态把握能力，拓宽了生物靶向诊治人类重大疾病的崭新视野，扩大了我校在肿瘤靶向诊治、新药创制、生物医学工程等领域的学术影响力，

为本团队肿瘤生物靶向诊治的基础研究与应用转化提供了新思路,为我校肿瘤生物靶向诊治研发团队走向国际前沿、深度拓展国际合作提供了新机遇。

(五) 实验室作为本领域公共研究平台的作用,大型仪器设备开放和共享情况。

实验室多种仪器对外全面开放。流式细胞仪、小动物活体成像、共聚焦荧光显微镜、酶标仪、荧光分光光度计、辐照仪等大型仪器设备对全区外开放共享,并且利用率很高。如流式细胞仪的检测分析得到区内外科研人员好评。流式细胞检测仪年检测样本量约达 32000 份,荧光显微镜年使用时间约达到 800 小时。

(六) 实验室网站建设情况。

中心网站已于 2020 年 5 月份完成升级,今年运行正常。

(七) 实验室开展科普工作情况。

实验室每月在展板更新发表文献,科普实验室科技成果。

#### **四、成果转化与产业化**

(一) 与企业开展产学研合作情况。

正在与深圳合一康生物科技有限公司等企业洽谈转让成果的事宜。

(二) 技术转移与成果转化情况。

申请国家发明专利 2 项,获授权国家发明专利 2 项,积极促进成果转化。

(三) 重要成果产业化情况。



与深圳合一康生物科技有限公司、广西中医药大学第一附属医院及常德市第一人民医院等企业和医院进行合作，开展临床试验。

## 五、实验室大事记

(一) 实验室开展学术委员会的相应会议纪要、文字和图片材料。

2021年12月3日，实验室召开学术委员会，实验室主任向学术委员会汇报年度实验室活动、科研课题进展、实验室经费收支和申请课题等情况。学术委员会围绕实验室的研究方向、研究工作进展等议程进行讨论，审议自主研究课题。

(二) 国内外对实验室的重要评价，附相应文字和图片材料。

2021年12月3日，广西生物靶向诊治研究重点实验室主任赵永祥教授课题组在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* (IF=18.19) 在线发表题为 “Generation of in situ CRISPR-mediated primary and metastatic cancer from monkey liver” 的研究论文，该研究在彩超引导下经肝门静脉将 CRISPR/Cas9 系统导入食蟹猴的肝脏，实现直接对肝细胞的抑癌基因 Pten 和 p53 进行快速精准编辑，系统高效构建体内原位基因编辑原发并转移肝癌猴模型。该肝癌猴的诞生为深入研究肝癌等恶性肿瘤病理机制、探索有效治疗干预方法提供了重要技术平台。该技术具有成功追踪靶基因的巨大潜力，并可以拓展至编辑更多致病基因，构建不同人类疾病模型，有望成为一种可行的强有力工具。超声引导的 CRISPR 系统具有成功追踪所需靶基因的巨大潜力，从而减少与击中非特异性脱靶基因相关的可能

副作用，并显著提高体内原位基因编辑的效率和特异性，大大加快新药的发现并节省经济成本。该项目入选“2021年中国医药生物技术十大进展”候选项目。

### STTT | 快速高效，广西医科大学赵永祥团队使用基因编辑技术在猴子中产生原发性和转移性癌症动物模型

椰子 iNature 2021-12-04 00:00

**iNature**

非人类灵长类动物 (NHP) 是最有价值的药物发现动物。然而，目前的主要挑战仍然是 NHP 尚未用于开发模拟人类疾病 (如癌症) 的有效转化医学平台。

2021年12月3日，广西医科大学赵永祥团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* (IF=18.19) 在线发表题为“**Generation of in situ CRISPR-mediated primary and metastatic cancer from monkey liver**”的研究论文，该研究产生了一种原位基因编辑方法，以诱导 Pten 和 p53 基因的有效功能丧失突变，用于在成年食蟹猴中使用 CRISPR/Cas9 快速建模原发性和转移性肝癌。

在超声引导下，CRISPR/Cas9经肝内门静脉注入食蟹猴肝脏。结果表明，超声引导的 CRISPR/Cas9 在八只猴子中的七只中导致 Pten 和 p53 基因的插入缺失。Pten 和 p53 的最佳突变效率分别高达 74.71% 和 74.68%。此外，在 CRISPR 作用的猴子中，原发性和广泛转移性 (肺、脾、淋巴结) 肝癌的发病率为 87.5%。超声引导的 CRISPR 系统具有成功追踪所需靶基因的巨大潜力，从而减少与击中非特异性靶基因相关的可能副作用，并显著提高体内原位基因编辑的效率和特异性，这有望成为一种强大而可行的工具，用于编辑疾病基因在成人 NHP 中建立相应的人类疾病模型，大大加快新药的发现并节省经济成本。

在本研究中，Pten 和 p53 基因这两个众所周知且经过验证的抑癌基因被选为两个靶基因，以产生突变并创建人类原发性和转移性肝癌食蟹猴模型。该研究的目的是在超声引导下通过肝内门静脉注射，将 CRISPR/Cas9 系统输送到食蟹猴的肝脏中，并评估其快速生成具有体细胞基因突变的 NHP 模型的潜力，这些模型更接近于人类原发性和转移性肝癌。

该研究产生了一种原位基因编辑方法，以诱导 Pten 和 p53 基因的有效功能丧失突变，用于在成年食蟹猴中使用 CRISPR/Cas9 快速建模原发性和转移性肝癌。在超声引导下，CRISPR/Cas9经肝内门静脉注入食蟹猴肝脏。结果表明，超声引导的 CRISPR/Cas9 在八只猴子中的七只中导致 Pten 和 p53 基因的插入缺失。Pten 和 p53 的最佳突变效率分别高达 74.71% 和 74.68%。此外，在 CRISPR 作用的猴子中，原发性和广泛转移性 (肺、脾、淋巴结) 肝癌的发病率为 87.5%。

总之，超声引导的 CRISPR 系统具有成功追踪所需靶基因的巨大潜力，从而减少与击中非特异性靶基因相关的可能副作用，并显著提高体内原位基因编辑的效率和特异性，这有望成为一种强大而可行的工具，用于编辑疾病基因在成人 NHP 中建立相应的人类疾病模型，大大加快新药的发现并节省经济成本。

### (三) 相关领导考察实验室的图片及说明。

2021年4月，广西科技厅领导来现场考察生物靶向诊治重点实验室，以认证省部共建靶向肿瘤学国家重点实验室。



（四）研究方向或名称的变更、人员变动、大型仪器设备添置等情况。

（五）对实验室发展有重大影响的其它活动。

## 六、依托单位支持实验室建设情况

（一）科研用房情况（是否相对集中、总面积是否达 1000 平方米以上）。

依托单位广西医科大学---国家生物靶向诊治国际联合研究中心拥有科研实验室面积超过 2500 平方米。

（二）仪器设备情况（设备原总值是否达 1000 万元人民币以上）。

依托单位广西医科大学---国家生物靶向诊治国际联合研究中心拥有科研仪器设备总价值超过 1500 万元。

(三) 配套经费支持情况 (依托单位是否给予配套经费稳定支持、实验室的运行经费及建设配套经费是否纳入单位的年度预算)。

生物靶向诊治重点实验室的科研用房和仪器设备均已达到国家重点实验室的标准。在建设期内, 依托单位将根据实际使用情况, 对部分仪器设备进行更新换代, 购置新型急需的大型仪器设备。

依托单位广西医科大学拥有 2800 平方米符合 GMP 要求的中试 (冻干粉针剂、水针剂、肠溶口服胶囊) 生产车间, 拥有 1500 平方米 SPF 级的基因工程小鼠、灵长类动物 (猴、树鼩) 药物研发中心, 还拥有符合国家标准的药物安全性评价中心 (GLP)。这些优势条件可以保障重点实验室的临床前研究得以顺利进行。

(四) 其他支持实验室建设的情况。

1. 广西医科大学附属一院、附属二院、肿瘤医院, 共有肿瘤单元床位数 2800 张; 团队实验场地 3160 平米;

2. 广西医科大学拥有 1 个国家重点学科 (肿瘤学), 1 个国家临床重点专科 (肿瘤学); 4 个国家药物临床试验机构 ;

3. 学校给实验室独立招收硕、博士研究生等优惠政策。

## 七、实验室存在问题及解决对策

实验室急需高层次领军人才。希望有关上级管理部门给予大力支持。

## 八、实验室下一年工作思路和打算

1. 完善肿瘤标本库, 研发恶性肿瘤生物靶向诊断和治疗的高新技术新方法和新药物、完善新药产品安全评价体系, 以及完善前期建立的研究平台。

2. 进一步强化高素质的科技创新管理队伍的建设，造就、凝聚一批国际知名的科学家、战略科学家；打造一支既精通管理、又敬业爱岗的专家型职业管理队伍。

3. 继续保持与国内外一流科研院校合作，积极引进国外人才，联合培养人才，加强技术转移，促进信息资料交流，合作研发等。

### **九、对科技厅加强重点实验室建设和管理工作的意见和建议**

希望各级领导支持本中心引进青年万人、青年千人、青年长江、国家优青、国家百千万人才、八桂学者、特聘专家等以上高层次人才。