

陕西省自然科学奖公示信息

(2025年度)

一、项目基本情况

项目名称	恶性脑胶质瘤的基因治疗策略研究
主要完成人	夏海滨；陈皓；郑晓晶；张伟锋；张俊河
主要完成单位	陕西师范大学

二、提名意见（适用于提各单位）

提 名 者	陕西省教育厅
<p>提名意见（不超过 600 字）：</p> <p>“恶性脑胶质瘤的基因治疗策略研究”项目首先以新型条件复制型溶瘤腺病毒的基因治疗作为研究内容。通过提高溶瘤腺病毒对恶性脑胶质瘤的感染率、提升溶瘤腺病毒载体携带外源基因的能力、提高溶瘤腺病毒载体对肿瘤组织细胞的靶向性、改善溶瘤病毒载体在肿瘤组织内的有效扩散与分布及建立高质量溶瘤腺病毒扩增制备技术手段，制备了一系列新型溶瘤腺病毒载体，显著增强了其对恶性脑胶质瘤基因治疗效果；其次研制了一种靶向 IL13Rα2 和 EphA2 的新型串联嵌合抗原受体，提高了 CAR-T 对肿瘤细胞杀伤效果，并且有效降低其毒副作用，为恶性脑胶质母细胞瘤的有效治疗开辟新的途径。“恶性脑胶质瘤的基因治疗策略研究”项目将会对恶性脑胶质瘤及其它肿瘤的基因治疗和免疫治疗产生重要作用。</p> <p>经审核，该项目成果材料齐全、规范。经公示，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合 2025 年度陕西省科学技术奖自然科学奖提名条件。</p> <p>提名该项目为陕西省自然科学奖 二 等奖。</p>	
<p>说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。项目组与提各单位沟通后，做出提名等级意见；提名项目提交后，提名等级建议不得变更。</p>	

三、项目简介

(限 2 页)

恶性脑胶质瘤 (Malignant glioma) 血管生长丰富, 浸润性强, 与脑组织无明显分界, 手术难以彻底切除、易复发、生存期短、死亡率高, 是严重危害人类健康的肿瘤疾病之一。目前对此类疾病除早期的手术、化疗及放疗外, 还没有找到有效的对策和治疗手段, 因此探索新的治疗方法显得极为重要。近年来, 一些新的生物治疗手段如基因治疗和免疫治疗等, 为恶性脑胶质瘤的治疗开辟了新的途径。

研究团队首先以新型条件复制型溶瘤腺病毒为载体, 进行恶性脑胶质瘤基因治疗。项目通过提高溶瘤腺病毒对恶性脑胶质瘤的感染率、提升溶瘤腺病毒载体携带外源基因的能力、提高溶瘤腺病毒载体对肿瘤组织细胞的靶向性、改善溶瘤病毒载体在肿瘤组织内的有效扩散与分布及建立高质量溶瘤腺病毒扩增制备技术等手段, 制备了一系列新型溶瘤腺病毒载体, 显著增强了新型溶瘤腺病毒载体的肿瘤基因治疗效果。其次研究团队研制构建一种靶向 IL13R α 2 和 EphA2 的新型串联嵌合抗原受体 (TanCAR), 提高 CAR-T 肿瘤免疫治疗效果, 有效降低其毒副作用和肿瘤抗原免疫逃逸, 为恶性脑胶质瘤的免疫治疗提供了一种新的策略。通过以上研究为恶性脑胶质瘤的基因治疗和免疫治疗开辟新的途径, 为最终实现恶性脑胶质瘤的有效治疗及其临床应用奠定基础, 主要贡献如下:

1. 首次建立一种腺病毒衣壳蛋白的快速遗传修饰 (Genetic modification) 方法, 解决了目前溶瘤腺病毒对恶性脑胶质瘤感染率低下的问题, 为提高溶瘤腺病毒在肿瘤基因治疗中的疗效奠定了重要基础。腺病毒主要通过其天然受体 CAR (Coxsackievirus and Adenovirus Receptor, CAR) 进入宿主细胞, 但是肿瘤细胞表面 CAR 表达水平往往比较低下, 因此严重影响了溶瘤腺病毒对肿瘤细胞的感染效率及其对肿瘤基因治疗的效果。腺病毒衣壳蛋白 (Capsid) 是病毒附着和内化的基础, 为了提高溶瘤腺病毒对 CAR 低表达的肿瘤靶细胞的感染效率, 我们在体外通过分子生物学技术手段建立了一种快速、简便的方法即酶切连接一步法, 将具有靶向功能的外源小肽或适配体 (Aptamer) 对腺病毒衣壳蛋白如纤维蛋白 (Fiber) knob HI loop 及六邻体蛋白 (Hexon) 进行遗传修饰, 进而提高溶瘤腺病毒对 CAR 低表达的肿瘤细胞的感染效率, 提升溶瘤腺病毒的肿瘤基因治疗效果。该部分研究的相关成果发表 SCI 文章 6 篇, 获得授权专利 1 项。

2. 首次建立了可以在溶瘤腺病毒载体 E4 区及纤维蛋白之间插入表达两个外源基因的新方法, 由此提升了溶瘤腺病毒载体携带外源基因的能力, 为进一步提高溶

瘤腺病毒的肿瘤治疗效果奠定了重要基础。尽管溶瘤腺病毒本身可以通过在肿瘤靶细胞中的扩增杀死肿瘤细胞，但是在此基础上，如果在溶瘤腺病毒基因组中插入对肿瘤具有治疗作用的外源基因，将会进一步增强溶瘤腺病毒对肿瘤细胞的杀伤作用，提升溶瘤腺病毒的肿瘤基因治疗效果。目前研究表明，在不影响溶瘤腺病毒包装的情况下，溶瘤腺病毒基因组中可以插入外源基因的区域有限，目前通常是在 E3 缺失区域插入外源治疗基因，但是溶瘤腺病毒 E3 区域的完整性对于溶瘤腺病毒的毒性作用比较关键，因此，目前该领域在保持 E3 完整的情况下很难实现在溶瘤腺病毒基因组中插入外源基因表达。为了解决此问题，我们选择在恶性脑胶质瘤中具有一定的疗效的溶瘤腺病毒 Ad5 D24 为研究对象，首次建立一种在溶瘤腺病毒载体 E4 区及纤维蛋白之间插入表达两个外源基因的新方法，为具有携带外源治疗基因的新型 Ad5 D24 的研制及其在恶性脑胶质瘤基因治疗中发挥更好的作用奠定了重要基础。该研究相关成果发表 SCI 文章 6 篇，获得授权专利 3 项。

3. 首次构建一种具有自动调节环的新型“一体化”（all-in-one）Tet-On 系统的溶瘤腺病毒载体。该调节系统可以对溶瘤腺病毒的扩增实施调控，因此成功解决了如何保持骨髓间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cell, MSC）的活力及其对溶瘤腺病毒的最大装载量之间平衡的难题。该研究为使用 MSC 装载溶瘤腺病毒实现溶瘤腺病毒的静脉用药奠定了重要基础，进而可以实现溶瘤腺病毒对转移性肿瘤的有效治疗及有效提高溶瘤腺病毒载体对肿瘤组织细胞的靶向性及溶瘤病毒载体在肿瘤组织内的有效扩散与分布，为最终实现新型靶向条件复制型溶瘤腺病毒载体对恶性脑胶质瘤及其它肿瘤的有效治疗及肿瘤基因治疗的临床应用奠定基础。该研究相关成果发表 SCI 文章 5 篇，获得授权专利 2 项。

4. 首次通过基因编辑技术在 HEK293 细胞中同时敲除 4 个促进细胞凋亡相关的基因（Caspase3、Caspase6、Caspase7 及 AIF1），由此获得具有抗凋亡能力的 HEK 293 细胞。该新型细胞系的建立，为扩增及纯化获得具有高活力及高滴度的新型溶瘤腺病毒奠定了扎实基础，为后续新型溶瘤腺病毒载体的应用转化及产业化的实施提供了可靠的保障。该研究相关成果发表 SCI 文章 2 篇，获得授权专利 1 项。

5. 构建一种新型双特异性增强型 IL13（E13K. R66D. S69D. R109K）-EphA2 scFv-TanCAR。该新型 TanCAR 具有降低 off-target 所致细胞毒性作用，同时也具有潜在降低肿瘤抗原免疫逃逸的作用。体内外实验研究表明该新型 TanCAR 具备特异性和低毒性的特点，针对恶性脑胶质瘤具有良好的抗肿瘤活性，该研究结果为恶性脑胶质瘤的免疫治疗提供了一种新的策略。研究相关成果发表 SCI 文章 2 篇。

四、客观评价

【限 2 页。围绕科学发现点的原创性、公认度和科学价值进行客观、真实、准确评价。填写的评价内容要有客观依据，主要包括国内外同行在重要学术刊物（专著）和重要国际学术会议等公开发表的学术性评价意见，国内外重要科技奖励等，可在附件中提供证明材料。非公开资料（如私人信函等）不能作为评价依据。】

在肿瘤基因治疗方面，通过溶瘤腺病毒载体的系列改造如提高溶感染率、提升携带外源基因的能力、提高靶向性、改善有效扩散与分布及新型具有抗凋亡能力的 HEK293 细胞建立，研制获得了多种新型溶瘤腺病毒载体，为恶性脑胶质母细胞瘤及其它肿瘤的治疗开辟了新的途径，具有重要的理论意义及实际应用价值。在肿瘤免疫治疗方面，构建一种靶向 IL13R α 2 和 EphA2 的新型串联嵌合抗原受体，以实现在提高 CAR-T 肿瘤免疫治疗效果的同时，有效降低其毒副作用，该研究结果为恶性脑胶质瘤的免疫治疗提供了一种新的策略，具有重要的创新性及应用价值。以上研究将来可能会带来十分可观的经济效益和重要的社会效益，将会对恶性脑胶质瘤及其它肿瘤的基因治疗和免疫治疗产生重要作用。

五、代表性论文专著目录

(不超过 8 条。其中代表性论文不超过 5 篇，代表性专著不超过 3 部，应公开发表 2 年以上，即 2023 年 8 月 1 日前)

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页 码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间 (年月 日)	通讯作 者(含共 同)	第一作 者(含共 同)	国内作者	他引 总次 数	检索 数据 库	知识产 权是否 归国内 所有
1	A novel TanCAR targeting IL13R α 2 and EphA2 for enhanced glioblastoma therapy.	Mol Ther Oncol ytics.	Muhammad N, Wang R, Li W, Zhang Z, Chang Y, Hu Y, Zhao J, Zheng X, Mao Q, Xia H.	2022; 24:729-741.	2022 年 4 月 20 日	Xia H	Niaz Muhammad	王蓉, 李文艳, 张子涵, 常永兴, 胡艺涛, 赵俊丽, 郑晓晶, 夏海滨	36	WOS 核心合集	是
2	Systemic administration of mesenchymal stem cells loaded with a novel oncolytic adenovirus carrying IL-24/endostatin enhances glioma therapy.	Cancer Lett.	Zhang J, Chen H, Chen C, Liu H, He Y, Zhao J, Yang P, Mao Q, Xia H.	2021, 509:26-38.	2021 年 7 月 1 日	Xia H	Zhang J, Chen H	张俊河, 陈皓, 陈晨, 刘海萌, 何雨柔, 赵俊丽, 杨沛艳, 夏海滨	25	WOS 核心合集	是
3	Generation of apoptosis-resistant HEK293 cells with CRISPR/Cas mediated quadruple gene knockout for improved protein and virus production.	Biotechnol Bioeng.	Zhang W, Xiao D, Shan L, Zhao J, Mao Q, Xia H.	2017,11 4(11):25 39-2549	2017 年 8 月 17 日	Xia H	Zhang W, Xiao D	张伟锋, 肖丹, 单琳琳, 赵俊丽, 夏海滨	14	WOS 核心合集	是

4	Aptamer modification improves the adenoviral transduction of malignant glioma cells.	J. Biotech hnol.	Chen H, Zheng X, Di B, Wang D, Zhang Y, Xia H, Mao Q.	2013, 168(4):362-66.	2013 年 10 月 25 日	Xia H	Chen H	陈皓,郑晓晶,邸炳艳,王东阳,张娅玲,夏海滨	21	WOS 核心合集	是
5	A fiber chimeric CRAAd vector Ad5/11-D24 double-armed with TRAIL and arresten for enhanced glioblastoma therapy.	Hum Gene Ther	Li X, Mao Q, Wang D, Zhang W, Xia H.	2012, 23(6):589-96.	2011 年 12 月 2 日	Xia H	Li X	李星,王东阳,张伟锋,夏海滨	12	WOS 核心合集	是
6											
7											
8											
合 计									108		
补充说明（视情填写）：											

六、主要完成人情况表

姓 名	夏海滨	排 名	1
行政职务		技术职称	教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本成果的设计人、主要实施人以及实施过程中的指导者，本成果中 863 项目、国家自然科学基金，对本项目的总体研究思路，技术路线以及“主要发现、发明及创新点”中所论述的创新点一至五内容做出了重要贡献，通讯作者完成了代表性论文 1-5。</p>			

姓 名	陈皓	排 名	2
行政职务		技术职称	副教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本成果的实施人之一，对“主要发现、发明及创新点”中所论述的创新点一和三内容做出了重要贡献。具体贡献为与完成人 5 共同第一作者完成代表性论文 2，第一作者完成代表性论文 4。</p>			

姓 名	郑晓晶	排 名	3
行政职务		技术职称	高级实验师
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本成果的主要实施人之一，本成果国家自然科学基金青年项目主持人，对“主要发现、发明及创新点”中所论述的创新点一和五的内容做出了重要贡献。具体贡献为主要参与完成了代表性论文 1 和 4。</p>			

姓 名	张伟锋	排 名	4
行政职务		技术职称	副教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本成果的实施人之一，对“主要发现、发明及创新点”中所论述的创新点四内容做出了重要贡献。具体贡献作为共同第一作者完成代表性论文 3，参与完成代表性论文 5。</p>			

姓 名	张俊河	排 名	5
行政职务	新乡医学院健康中原研究院副院长	技术职称	副教授
工作单位	新乡医学院	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本成果的实施人之一，对“主要发现、发明及创新点”中所论述的创新点三内容做出了重要贡献。具体贡献为与完成人 2 共同第一作者完成代表性论文 2。</p>			

七、主要完成单位情况表

单位名称	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>作为本项目的依托单位，陕西师范大学为项目的顺利完成并取得优异成绩做出了重要贡献，主要表 现为：</p> <p>（1）组织并完成了项目策划和实施工作；</p> <p>（2）为项目的顺利实施提供了人力资源与优质的工作环境与场所；</p> <p>（3）提供了本项目所需的设备、能源、图书资料和数据库等资源。</p>	

八、完成人合作关系说明

在恶性脑胶质瘤的基因治疗策略研究项目中夏海滨教授是设计人、主要实施人以及实施过程中的指导者，陈皓，郑晓晶，张伟锋，张俊河作为课题执行骨干力量，以论文合著的形式完成合作。夏海滨，陈皓，张俊河共同完成代表性论文 2；夏海滨，张伟锋共同完成代表性论文 3；夏海滨，陈皓，郑晓晶共同完成代表论文 4。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	夏海滨（1）,陈皓（2），张俊河（5）	2011.9-2022.4	Systemic administration of mesenchymal stem cells loaded with a novel oncolytic adenovirus carrying IL-24/endostatin enhances glioma therapy.	代表论文 2。
2	论文合著	夏海滨（1），张伟锋（4）	2008.9-2022.4	Generation of apoptosis-resistant HEK293 cells with CRISPR/Cas mediated quadruple gene knockout for improved protein and virus production.	代表论文 3。
3	论文合著	夏海滨（1）陈皓（2）,郑晓晶（3）	2006.12-2022.4	Aptamer modification improves the adenoviral transduction of malignant glioma cells.	代表论文 4
4					
5					