

9年探索：全球首次解析人源Ⅲ型胶原蛋白

5月16日，山西锦波生物医药股份有限公司联合复旦大学基础医学院、中国科学院生物物理研究所，共同就“人源Ⅲ型胶原蛋白”研究成果举行了学术交流及新成果发布会。



中国工程院院士张兴栋教授做主题发言



左起，清华大学庞媛，中科院生物物理研究所朱赞，复旦大学姜世勃教授、研究员陆路



人源Ⅲ型胶原蛋白研究新成果发布会暨产学研签约仪式

首次解析中央功能区结构 已进入工程化量产阶段

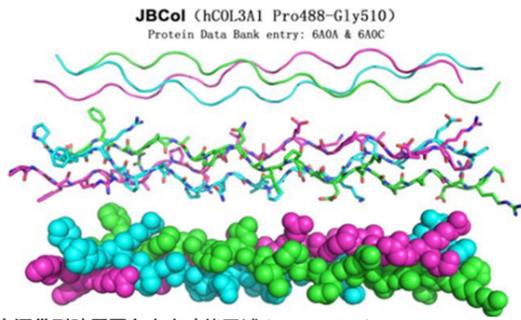
锦波生物联合复旦-锦波功能蛋白联合研究中心、中国科学院（中科院）生物物理研究所，在全球首次解析了人源Ⅲ型胶原蛋白中央功能区（aa 489~510）高分辨率原子结构，该成果已被国际蛋白质结构数据库 Worldwide Protein Data Bank (wwPDB) 收录。

国际生物材料学科与工程学会联合会主席、中国工程院外籍院士、美国国家工程院外籍院士、四川大学张兴栋教授说：“这对胶原研究来说是很大的突破，是中国在生物材料领域的突破，也是世界领先的工作。难能可贵的是，锦波生物所研究的胶原蛋白目前已经进入工程化量产阶段。希望锦波生物能成为中国走向世界的领军

型高新技术企业。”

复旦-锦波功能蛋白研究中心主任姜世勃教授说：“我们与锦波生物及中科院生物物理所合作，对人源Ⅲ型胶原蛋白的结构与功能研究长达9年，在共同努力下，最终发现人源Ⅲ型胶原蛋白的高活性功能区，并依此构建出具有高活性及原子结构清晰的人源Ⅲ型胶原蛋白。”

板凳一坐十年冷，一人科研似海深。锦波生物医药董事长杨霞说：“人源Ⅲ型胶原蛋白全长1466个氨基酸，解析其原子结构是世界难题。我们经过长时间地大规模筛选，发现人源Ⅲ型胶原蛋白区中仅有30个氨基酸的高活性功能区，并成功解析了这段从未报道过的核心功能区的晶体结构。”



基于高活性功能区原子结构 构建新型生物材料

发现人源Ⅲ型胶原蛋白高活性功能区并破解其原子结构固然重要，但如果不能将重大发现转化为改善人类生活的工具，那么这些技术专利只能永远停留在实验室的档案库里。通过对人源Ⅲ型胶原蛋白核心功能区的破解，锦波生物又对“人源Ⅲ型胶原蛋白产业化制备”这一科技高地发起了进攻。

“人源Ⅲ型胶原蛋

白”是利用生物技术，依据人源Ⅲ型胶原蛋白高活性功能区的基因序列对其进行构建，结合蛋白工程前沿的蛋白理性设计和优化技术，得到高活性人源Ⅲ型胶原蛋白。

试验结果及第三方查新报告表明：锦波人源Ⅲ型胶原蛋白序列与人天然Ⅲ型胶原蛋白中央功能区的序列100%相同，且细胞黏附活性更高。

构建完整自主知识产权 产业化落地山西综改区

锦波生物通过蛋白序列优化与选择性拼接解决了技术障碍和活性胶原蛋白大规模产业化的技术瓶颈，实现了人源Ⅲ型胶原蛋白量产。目前，锦波拥有1名院士和2名国家“千人计划”学者作技术顾问。

锦波已与中科院、复旦大学、清华大学等多家科研单位合作，走出一条产、学、研一体化发展之路。截至5月，锦波生物已申请29项发明专利，其中授权17项，国际先进成果3项，构建了所有产品从原料到制剂的完整

自主知识产权保护，并发展成为山西省内高科技产业的典型代表。

锦波生物作为山西省委省政府重点支持项目，已与山西综合改革示范区（综改区）签署了共建“人源胶原蛋白”产业园项目。

山西省人民政府副秘书长、山西转型综合改革示范区党工委书记、管委会主任张金旺充分肯定锦波生物坚持技术创新，通过产学研合作取得“人源Ⅲ型胶原蛋白”研究和应用的丰硕成果，表示综改区将进一步支持企业发展。

中国肺癌最大样本量研究：免疫治疗疗效预测新标签

近日，中山大学肿瘤防治中心张力教授利用国内率先开展的多项PD-1、PD-L1单抗在肺癌领域的临床研究，对如何预测肺癌患者免疫治疗的疗效进行联合攻关，最新研究成果发表于国际期刊《临床肿瘤学研究》。(CLIN CANCER RES. 5月13日在线版)

肺癌的发生率及死亡率均居世界首位，晚期肺癌仍是难以治愈的肿瘤。在程序性细胞死亡蛋白-1及其配体(PD-1/PD-L1)单抗临床应用前，晚期肺癌5年存活率不到5%，研究显示，使用过PD-1/PD-L1单抗治疗的晚期肺癌患者5年存活率为16%左右，提高3倍。PD-1/PD-L1单抗治疗的显著特征是，治疗一旦起效将长期获益。

然而，PD-1/PD-L1单抗在许多肿瘤临床应用上存在的问题是单药有效率低，只有20%左右的患者有效。如何识别有效和无效的患者是免疫治疗的难题。

该研究的发现证实了我国自主研发、拥有自主知识产权的基因大芯片(世和基因)评估肿瘤突变负荷(TMB)可以高效预测免疫治疗获益概率。同时，确定了中国肺癌人群中TMB作为免疫治疗疗效预测标签的普适性。研究发现，利用该基因芯片检测的TMB高的患者比TMB低的患者接受抗PD-1免疫治疗获益时间一倍以上(图1)。

该研究在中国肺癌人群中证实，具有表皮生长因子受体(EGFR)及人表皮生长因子受体-2(HER2)突变的患者不适合PD-1、PD-L1单抗

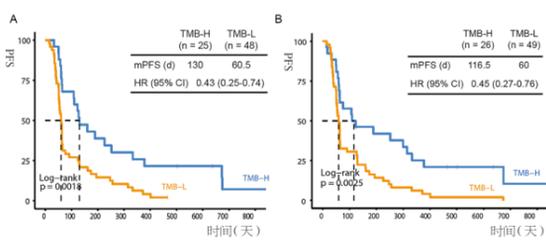


图1 免疫治疗获益时间与PFS

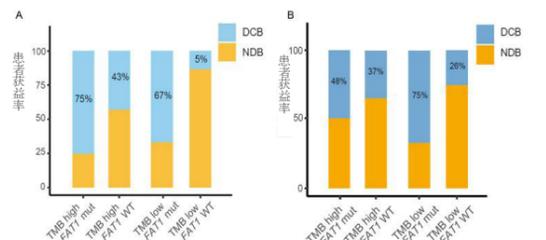


图2 患者获益率与免疫治疗新标签

免疫治疗。研究表明，若肺癌患者基因检测发现EGFR或Her-2突变，不建议使用PD-1、PD-L1单抗免疫治疗。该发现可避免无效治疗及因无效治疗延误病情的风险。

研究表明，具有抑癌

基因FAT1突变的患者获得更高的免疫治疗持续获益率。抑癌基因FAT1突变是独立于TMB的新标签，该研究结果已在国际另一项发表的数据分析中得到验证(图2)。

此外，该研究首次

从基因拷贝数目改变角度分析了免疫治疗的获益情况。结果发现，抑癌基因如ITGA9及PLCD1等的缺失及免疫相关炎症因子受体通路基因的缺失，均预示PD-1、PD-L1单抗疗效较差。从染色体改变的角度分析发现，染色体3p缺失在肺癌中也较常见，3p缺失患者免疫治疗疗效较差并预后不佳。

本研究是迄今基于中国肺癌人群免疫治疗药物临床试验的最大样本量研究，系统性验证了国产大芯片检测TMB在中国肺癌人群免疫治疗的预测价值。该研究还发现多个新免疫治疗的疗效预测标签，如FAT1基因突变及染色体3p拷贝数缺失等。

精准医疗的目标是实现精准的患者在精准的时间使用精准的药物，从而实现高效、低毒。精准医



张力教授

疗的发展需要医生、企业、患者的相互信任、合作与努力。相信经过各方努力，随着精准医疗的快速发展，医生及患者将实现用好免疫治疗及用准免疫治疗这一新型抗肿瘤武器。

该项目获得国家重点研发计划“精准医学研究”肺癌的诊疗规范及应用方案的精准化研究项目(2016YFC0905500)资助，张力教授是该项目的首席科学家。