



2020 年度《國家自然科學獎》香港特區推薦項目
公示

Project Title:		
Theranostics agents combating EBV-associated malignancies and understanding of EBNA1 functions in life science		
研究項目名稱:		
抑制 EBV 相關性腫瘤和揭示 EBNA1 生物功能的雙功能診療試劑		
Principal Investigators 主要完成人	Institutions where the project was completed 主要完成人完成單位	Organisations where Principal Investigators work 主要完成人工作單位
WONG Ka-Leung 黃嘉良	Hong Kong Baptist University 香港浸會大學	Department of Chemistry, Hong Kong Baptist University 香港浸會大學化學系
MAK Nai Ki 麥乃岐	Hong Kong Baptist University 香港浸會大學	Department of Biology, Hong Kong Baptist University 香港浸會大學生物系
LUNG Hong Lok 龍康樂	Hong Kong Baptist University 香港浸會大學	Department of Biology, Hong Kong Baptist University 香港浸會大學生物系
JIANG Lijun 江麗君	Hong Kong Baptist University 香港浸會大學	Department of Chemistry, Hong Kong Baptist University 香港浸會大學化學系



from 3 Jan 2020
to 9 Jan 2020

(一) 項目名稱

抑制 EBV 相关性肿瘤和揭示 EBNA1 生物功能的双功能诊疗试剂

(二) 提名者及提名意見

提名者：香港特别行政区政府教育局

提名意見：

这项目通过香港浸会大学化学系和生物系的合作，利用自主建立的动物模型，致力于解决具有“本土地方特色”的 EBV 相关性肿瘤。近年来在 EBNA1 靶向性抑制剂、EBNA1 荧光响应性探针、EBV 相关性肿瘤生长抑制剂等方面取得了重要成果，例如针对 EBV 的潜伏感染，开发了一系列靶向 EBV 潜伏期的试剂，实现了高达 93% 的肿瘤生长抑制；对于 EBV 的裂解感染，研制了首款特异性针对 EBV 的裂解感染诱导剂。相关研究发表在高影响力的期刊上，包括《自然生物医学工程》，《细胞化学生物学》，《美国国家科学院院刊》等，这表明其开发抗 EBV 试剂的工作已获得国内外同行的广泛关注和高度评价，具有重要的科学意义和应用前景。

申请人黄教授和龙博士同时也是创业公司 BP InnoMed Limited 的联合创始人，该公司致力于根除 EBV 相关恶性肿瘤的治疗试剂的开发和市场化。黄教授、麦教授和江博士是这些抗 EBV 试剂的发明人，并已获得多项专利。与此同时，BP InnoMed Limited 已从清华珠三角研究院获得了约 1100 万人民币的资金支持，并获得了大学科技初创企业资助计划（TSSSU，由创新科技署资助的约 100 万港元），用于初始阶段的药物研发。我们相信，BP InnoMed Limited 极有潜力为珠三角地区（包括粤港澳大湾区）的制药市场提供新的抗癌药物。鉴于该团队在 EBV 相关性肿瘤治疗方面取得的重要成果，特提名并全力支持其就项目《抑制 EBV 相关性肿瘤和揭示 EBNA1 生物功能的双功能诊疗试剂》申请国家自然科学奖二等奖。

(三) 項目簡介

EBV 是已知的八种人类疱疹家族中的一种，它感染全世界 90% 以上的人口。EBV 相关性癌症平均每年新增 200,000 例。NPC 是一种常见的 EBV 相关性癌症，在中国南部有较高的发病率。广州每年新增 NPC 4,000 多例，其中 80% 患者确诊时就已处于 NPC III 期或 IV 期。NPC 流行地区的病患几乎 100% 感染 EBV 病毒。

EBV 核抗原 1 (EBNA1) 是唯一在所有 EBV 相关性肿瘤细胞中表达的病毒蛋白。EBNA1 与 NPC 关系密切，它对宿主细胞内 EBV 基因组的维持至关重要，因此项目以 EBNA1 为药物靶标并设计了 EBNA1 靶向性小分子抑制剂 L2P4。当与 EBNA1 蛋白结合时，L2P4 能够释放出响应性的荧光信号，同时 L2P4 能显著的抑制 EBV 阳性肿瘤的生长。这一发现发表在高影响力的《自然生物医学工程》(Nature Biomedical Engineering, 2017, 0042) 杂志上，并被《细胞化学生物学》(Cell Chemical Biology, 2017, 647-648) 和《自然生物医学工程》(Nature Biomedical Engineering, 2017, 0059) 做了专栏评述。此后，通过引入锌螯合剂对 L2P4 进行修饰，研制出了新一代 EBNA1 靶向性探针 ZRL5P4。ZRL5P4 能够重新激活 EBV 的裂解感染，并使得大约 90% 的晚期 NPC 小鼠得以存活。ZRL5P4 是首款能够特异性靶向 EBV 病毒蛋白并激活 EBV 裂解感染的分子。这项工作中的一部分发现发表在了近期的《美国国家科学院院刊》(PNAS) 上。总之，该产学研项目旨在推动基础科学知识的转化，开发 L2P4 和 ZRL5P4 成为 NPC 的诊疗试剂，以及增强对 EBV 在癌症生物学作用中的认识。自 1960-70 年代首次报道 EBV 和 NPC 的关系以来，EBV 就被认为是 NPC 的病因，但仍缺乏确凿的证据来支持这一假设。项目近期的研究成果清晰的证明了 EBV 的病毒蛋白 EBNA1 对 NPC 的影响，破坏 EBNA1 可以缩小 NPC 肿瘤，并且这很可能是裂解感染的肿瘤杀伤效应所致。以上工作揭示了 EBNA1 可以维持 EBV 的潜伏感染状态，并通过抑制裂解感染的激活来维持肿瘤细胞的存活。

项目的首要目标是开发能够通过临床 I 期试验的抗 EBV 相关性癌症的药物。之后将与大型制药公司合作，对这些药物进行进一步的临床研究和商业化推广。目前已为 EBNA1 靶向性试剂 L2P4 和 ZRL5P4 申请了多项国内外专利，项目的三位完成人黄嘉良、麦乃岐和江丽君是专利的发明人。基于这些专利，项目完成人黄嘉良和龙康乐建立了香港浸会大学产学研公司 BP InnoMed Limited，该公司专注于根除 EBV 相关恶性肿瘤治疗剂的开发和商品化。BP InnoMed Limited 现已获得清华珠三角研究院约 1100 万人民币的资金支持用于初始阶段的药物研发，这些资金占公司股份的 4%，BP InnoMed Limited 的市场价值估计约为 2.75 亿元人民币。

(四) 代表性論文專著目錄

序號	論文(專著) 名稱/刊名 /作者	年卷頁碼 (xx 年 xx 卷 xx 頁)	發表 時間 (年	通訊作者(含 共同)	第一作 者(含 共同)	國內作 者	他 引 總	檢 索 數	論 文 署
----	------------------------	-----------------------------	----------------	---------------	-------------------	----------	-------------	-------------	-------------

			月 日)				次 數	據 庫	名 單 位 是 否 包 含 國 外 單 位
1	Water-Soluble Mitochondria-Specific Ytterbium Complex with Impressive NIR Emission / <i>J. Am. Chem. Soc.</i> / T. Zhang, X. Zhu, C. C. W. Cheng, W. -M. Kwok, H. -L. Tam, J. Hao, D. W. J. Kwong, W. -K. Wong, K. -L. Wong	2011年133卷 20120-20122 页	2011 年 11 月 21 日	W. -M. Kwok, W. -K. Wong, K. -L. Wong	T. Zhang	T. Zhang, X. Zhu, C. C. W. Cheng, W. -M. Kwok, H. -L. Tam, J. Hao, D. W. J. Kwong, W. -K. Wong, K. -L. Wong	93	SCI	否

2	<p>In Vivo Selective Cancer Tracking Gadolinium Eradicator as New Generation Photodynamic Therapy Agent / <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> / T. Zhang, R. Lan, C.-F. Chan, G.-L. Law, W.-K. Wong, K.-L. Wong</p>	<p>2014年111卷 E5492-E5497页</p>	<p>2014年12月1日</p>	<p>G.-L. Law, W.-K. Wong, K.-L. Wong</p>	<p>T. Zhang</p>	<p>T. Zhang, R. Lan, C.-F. Chan, W.-K. Wong, K.-L. Wong</p>	<p>40</p>	<p>SCI</p>	<p>否</p>
3	<p>EBNA1-specific luminescent small molecules for the imaging and inhibition of latent EBV-infected tumor cells / <i>Chem. Commun.</i> / L. Jiang, Y.-L. Lui, H. Li, C.-F. Chan, R. Lan, W.-L. Chan, T. C.-K. Lau, G. S.-W. Tsao, N.-K. Mak, K.-L. Wong</p>	<p>2014年50卷 6517-6519页</p>	<p>2014年3月28号</p>	<p>N.-K. Mak, K.-L. Wong</p>	<p>L. Jiang</p>	<p>L. Jiang, Y.-L. Lui, H. Li, C.-F. Chan, R. Lan, W.-L. Chan, T. C.-K. Lau, G. S.-W. Tsao, N.-K. Mak, K.-L. Wong</p>	<p>3</p>	<p>SCI</p>	<p>否</p>

4	<p>Room Temperature Molecular Up-conversion in Solution / <i>Nat.</i> <i>Commun.</i> / A. Nonat, C. F. Chan, T. Liu, C. Platas-Iglesias, Z. Liu, W.-T. Wong, W.-K. Wong, K.-L. Wong, L. J. Charbonnière</p>	<p>2016年7卷 11978</p>	<p>2016 年 5 月 18 日</p>	<p>W.-T. Wong, K.-L. Wong, L. J. Charbonnière</p>	<p>A. Nonat</p>	<p>C. F. Chan, T. Liu, Z. Liu, W.-T. Wong, W.-K. Wong, K.-L. Wong</p>	<p>30</p>	<p>SCI</p>	<p>是</p>

5	<p>EBNA1-targeted probe for the imaging and growth inhibition of tumours associated with the Epstein-Barr virus / <i>Nat. Biomed. Eng.</i> / L. Jiang, R. Lan, T. Huang, C.-F. Chan, H. Li, S. Lear, J. Zong, W.-Y. Wong, M. -L. Lee, B. D. Chan, W.-L. Chan, W.-S. Lo, N.-K. Mak, M. L. Lung, H. L. Lung, S. W. Tsao, G. S. Taylor, Z.-X. Bian, W. C. S. Tai, G.-L. Law, W.-T. Wong, S. L. Cobb, K.-L. Wong</p>	2017年1卷 0042	2017年 3月 13日	N.-K. Mak, G.-L. Law, W.-T. Wong, S. L. Cobb, K.-L. Wong	L. Jiang	L. Jiang, R. Lan, T. Huang, C.-F. Chan, H. Li, J. Zong, W.-Y. Wong, M. M.-L. Lee, B. D. Chan, W.-L. Chan, W.-S. Lo, N.-K. Mak, M. L. Lung, H. L. Lung, S. W. Tsao, Z.-X. Bian, W. C. S. Tai, W.-T.	6	SCI	是
---	--	-----------------	--------------------	--	-------------	---	---	-----	---

6	<p>Responsive upconversion nanoprobe for monitoring and inhibition of EBV-associated cancers <i>via</i> targeting EBNA1 / <i>Nanoscale</i> / S. Zha, Y. H. Fung, H.-F. Chau, P. Ma, J. Lin, J. Wang, L. S. Chan, G. Zhu, H. L. Lung, K.-L. Wong</p>	<p>2018年10卷 15632-15640 页</p>	<p>2018 年 8 月 6 号</p>	<p>H. L. Lung, K.-L. Wong</p>	<p>S. Zha</p>	<p>S. Zha, Y. H. Fung, H.-F. Chau, P. Ma, J. Lin, J. Wang, L. S. Chan, G. Zhu, H. L. Lung, K.-L. Wong</p>	<p>1</p>	<p>SCI</p>	<p>否</p>
7	<p>EBNA1-targeted inhibitors: Novel approaches for the treatment of Epstein-Barr virus-associated cancers / <i>Theranostics</i> / L. Jiang, C. Xie, H. L. Lung, K. W. Lo, G.-L. Law, K.-L. Wong</p>	<p>2018年8卷 5307-5319 页</p>	<p>2018 年 10 月 22 号</p>	<p>K. W. Lo, G.-L. Law, N.-K. Mak, K.-L. Wong</p>	<p>L. Jiang</p>	<p>L. Jiang, C. Xie, H. L. Lung, K. W. Lo, N.-K. Mak, K.-L. Wong</p>	<p>3</p>	<p>SCI</p>	<p>否</p>

8	<p>Reactivation of Epstein-Barr virus by a dual-responsive fluorescent EBNA1-targeting agent with Zn²⁺-chelating function / <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i></p> <p>/ L. Jiang, H. L. Lung, T. Huang, R. Lan, S. Zha, L. S. Chan, W. Thor, T.-H. Tsoi, H.-F. Chau, C. Boreström, S. L. Cobb, S. W. Tsao, Z.-X. Bian, G.-L. Law, W.-T. Wong, W. C.-S. Tai, W. Y. Chau, Y. Du, L. H. X. Tang, A. K. S. Chiang, J. M. Middeldorp, K.-W. Lo, N. K. Mak, N. L. Long, K.-L. Wong</p>	2019年116卷	2019年12月10号	G.-L. Law, N. K. Mak, N. J. Long, K.-L. Wong	L. Jiang, H. L. Lung, T. Huang, R. Lan	L. Jiang, H. L. Lung, T. Huang, R. Lan, S. Zha, L. S. Chan, T.-H. Tsoi, H.-F. Chau, S. W. Tsao, Z.-X. Bian, W.-T. Wong, W. C.-S. Tai, W. Y. Chau, Y. Du, L. H. X. Tang, A. K. S. Chiang, K.-W. Lo, N. K. Mak, K.-L. Wong	0	SCI	是
合 計							176		

(五)主要完成人情況

姓名 : 黃嘉良
排名 : 第一
行政職務 : 化學系系主任
技術職稱 : 教授
工作單位 : 香港浸會大學
完成單位 : 香港浸會大學

對本項目主要學術貢獻 : 黃教授是項目的首席研究員、主導者和設計者,同時也是關鍵試驗的設計者。他開創了EBV/EBNA1靶向性診療試劑的研究。在他的帶領下,實驗室成功構建和開發了多個EBV/EBNA1靶向性試劑。黃教授是8篇代表作論文的通訊作者,他同時還是BP InnoMed Limited公司的聯合創始人,該公司旨在生產適用於臨床的抗EBV藥物並使其市場化。此外,黃教授還是數個受知識產權保護的EBNA1靶向性試劑的發明人。

姓名 : 麥乃岐
排名 : 第二
行政職務 :
技術職稱 : 教授
工作單位 : 香港浸會大學
完成單位 : 香港浸會大學

對本項目主要學術貢獻 : 麥教授是項目的另外一位首席研究員、項目的發起者,以及關鍵實驗的設計者。他參與了抗EBNA1試劑中多肽序列的設計,包括EBNA1靶向肽以及核定位肽序列的試劑,實現了L2P4的細胞核定位,這一成果發表在*Nat. Biomed. Eng.*上。麥教授還對黃教授課題組合成的一系列抗EBV試劑的生物效果進行了測試和分析。麥教授是代表性論文3、5、7、8的通訊作者,同時也是數個受知識產權保護的EBNA1靶向性試劑的發明人。

姓名 : 龍康樂
排名 : 第三
行政職務 :
技術職稱 : 研究助理教授
工作單位 : 香港浸會大學
完成單位 : 香港浸會大學

對本項目主要學術貢獻 : 龍博士也是項目的一位首席研究員,他參與

整个项目以及项目中关键试验的设计，他同时也是关键试验的操作者。龙博士参与了抗 EBV 试剂生物效果的测试和分析。龙博士发现了抗 EBNA1 试剂 **ZRL5P4** 能够通过抑制 EBNA1 多聚化来重新激活 EBV 的裂解感染。**ZRL5P4** 是第一个能够特异性靶向 EBV 病毒蛋白并诱导 EBV 裂解活动的试剂。这些发现近期发表在 *PNAS* 上，龙博士同时是文章的第一作者和通讯作者，他还是代表性论文 6 的通讯作者，代表性论文 5、7 的作者。此外，龙博士还是 BP InnoMed Limited 公司的联合创始人，该公司旨在生产适用于临床的抗 EBV 药物并使其市场化。

姓名 : 江丽君

排名 : 第四

行政職務 :

技術職稱 : 博士后

工作單位 : 香港浸会大学

完成單位 : 香港浸会大学

對本項目主要學術貢獻 : 江博士参与了项目以及项目中关键实验的设计，她也是关键实验的操作者。她设计、合成并分析了数个 EBNA1 靶向性试剂，包括 **JLP2**、**L2P4** 以及 **ZRL5P4**。她成功的合成了第一款 EBNA1 靶向性诊疗试剂 **L2P4**，相应成果发表在 *Nat. Biomed. Eng.* 上。之后，她建议在 EBNA1 靶向性试剂中引入锌螯合剂并合成了 **ZRL5P4**，这大大的提高了试剂对肿瘤生长的抑制及其抗病毒活性，该发现近期发表在 *PNAS* 上。江博士是代表性论文 3、5、7、8 的第一作者。此外，江博士也是数个受知识产权保护 EBNA1 靶向性试剂的发明人。