

同行专家业内评价意见书编号：20250860051

附件1

浙江工程师学院（浙江大学工程师学院） 同行专家业内评价意见书

姓名：李爱丽

学号：22260356

申报工程师职称专业类别（领域）：生物与医药

浙江工程师学院（浙江大学工程师学院）制

2025年05月18日

填表说明

一、本报告中相关的技术或数据如涉及知识产权保护、军工项目保密等内容，请作脱密处理。

二、请用宋体小四字号撰写本报告，可另行附页或增加页数，A4纸双面打印。

三、表中所涉及的签名都必须用蓝、黑色墨水笔，亲笔签名或签字章，不可以打印代替。

四、同行专家业内评价意见书编号由工程师学院填写，编号规则为：年份4位+申报工程师职称专业类别(领域)4位+流水号3位，共11位。

一、个人申报

(一) 基本情况【围绕《浙江工程师学院(浙江大学工程师学院)工程类专业学位研究生工程师职称评审参考指标》，结合该专业类别(领域)工程师职称评审相关标准，举例说明】

1. 对本专业基础理论知识和专业技术知识掌握情况(不少于200字)

在实践过程中，我在生物与医药专业领域的基础理论知识和专业技术知识学习方面取得了显著进展。通过对相关课程的深度学习与实践，我系统地掌握了本专业的核心理论框架，并在科研实践中逐步提升了技术应用能力。依托生物与医药专业的多学科交叉特性，我补充了化学工程及统计学相关知识，特别是在制药工程方向，学习了药代动力学模型构建等，为复杂生物医药问题的解决提供了理论支持。此外，通过研读各大期刊的最新文献，我拓展了关于肿瘤免疫治疗的前沿理论视野。

2. 工程实践的经历(不少于200字)

在实践过程中，开展了肿瘤免疫的相关课题。在导师指导下，我熟练掌握了细胞培养、蛋白质纯化、蛋白抗肿瘤药效分析等实验技术。在抗肿瘤药物研发实验中，我独立设计了基于亲和层析介质的体外制备Fc融合蛋白的方法以及ELISA一步法用于检测亲和层析介质与新型蛋白的结合能力。在实践过程中本人设计了一种新型靶向CD40的CD40L-Fc融合蛋白，先建立稳定高效的制备策略，然后研究了CD40L-Fc融合蛋白的免疫激活和抗肿瘤活性以及Fc-Fc γ R的相互作用对CD40L-Fc融合蛋白活性的调控规律和机理。

3. 在实际工作中综合运用所学知识解决复杂工程问题的案例(不少于1000字)

在实践中开展了题为“CD40L Fc融合蛋白制备方法的建立及抗肿瘤活性研究”的课题。本人设计了一种新型靶向CD40的CD40L-Fc融合蛋白，首先研究其与proteinG的结合规律，并且在此基础上建立稳定高效的制备策略，然后研究了CD40L-Fc融合蛋白的免疫激活和抗肿瘤活性以及Fc-Fc γ R的相互作用对CD40L-Fc融合蛋白活性的调控规律和机理。主要工作包括以下三部分：

(1) 具有不同Fc区CD40L-Fc融合蛋白与proteinG结合规律研究及制备方法建立。研究表明，与目前所知的proteinG和传统抗体Fc区结合能力不同的是，protein G和CD40L-Fc(G1)融合蛋白的结合能力弱，而抗CD40的IgG1抗体具有正常的结合能力，而CD40L-Fc(2a)与protein G有正常的结合作用。CD40L-Fc(G1)的突变体CD40L-Fc(DA)提高了与protein G的结合能力。之后通过ELISA、凝胶过滤层析、分子对接分析protein G和融合蛋白的结合特性，明确了protein G与基于不同Fc的CD40L-Fc融合蛋白具有不同的结合特点以及Fc影响其结合作用的分子机构基础和分子机理。基于前面我们已经探索发现的机理，建立了稳定高效的纯化方法，由于protein A与不同Fc区的CD40L-Fc融合蛋白均有明确的结合能力，利用protein A成功制备了不同Fc区的CD40L-Fc融合蛋白，可以用于开展活性研究分析。这些研究对于protein G在其他Fc融合蛋白、双抗等制备应用过程中也具有重要影响和支撑作用。

(2) 不同Fc区对CD40L-Fc融合蛋白体外免疫激活活性影响规律的研究。在成功制备不同Fc的CD40L-Fc融合蛋白的基础上，为了分析Fc γ 对CD40L-Fc融合蛋白免疫激活活性影响，利用三种具有不同Fc γ 受体结合特点的CD40L-Fc融合蛋白(G1、2a、DA)进行体外小鼠脾细胞活性分析，我们发现Fc和Fc γ 受体的选择性相互作用影响了CD40L-Fc融合蛋白免疫激活活性。由于人的受体与小鼠的分布、结构及功能存在差异，分析人CD40L-Fc融合蛋白的调控机制。研究结果显示人CD40L-Fc融合蛋白对不同的免疫分子都有激活作用，呈现明显的剂量依存特征并且人CD40L-Fc融合蛋白免疫激活活性依赖于Fc γ RIIb的调控。此外对CD40L-Fc(G1)的Fc段进行定点突变，制备得到突变的小鼠CD40L-Fc融合蛋白MUT1。实验发现，与未突变CD40L-Fc融合蛋白相比，突变后的融合蛋白具有显著增强的B细胞激活作用，MUT1对多种免疫分

子都有激活作用，使表达CD54、CD83、CD8和IgM的B细胞个数显著增加。与此同时，即使存在游离CD40L竞争的情况下，CD40L-Fc（G1）融合蛋白也具有显著的竞争性激活B细胞的作用，其中突变体MUT1的B细胞竞争激活作用更强。

（3）Fc和Fc γ R相互作用对小鼠CD40L-Fc融合蛋白小鼠体内抗肿瘤活性调控机理的研究。首先探索了受体占有率介导的最佳剂量，研究发现G1 10 μ g/只、给药6次，有明显的肿瘤抑制生长作用，并且治疗结束后该剂量治疗组肿瘤体积与质量均显著小于对照组。在持续监测小鼠体重过程中，各组间体重没有明显差异，说明CD40L-Fc融合蛋白无明显毒副作用。相对于对照组，CD40L-Fc融合蛋白（G1）抑制肿瘤生长的效果比2a和DA强，而2a与抑制型Fc γ RIIb受体的结合能力比G1更弱，突变体DA与Fc γ R受体无结合能力，说明CD40L-Fc融合蛋白的活性受Fc与抑制型Fc γ RIIb受体相互作用的影响，抑制型Fc γ RIIb介导调控CD40L-Fc融合蛋白免疫激活活性和抗肿瘤活性。与此同时，与已上市靶点的免疫检查点抑制剂（PDL1、CTLA4）相比，靶向CD40的激动型CD40L-Fc融合蛋白具有明显的抗肿瘤活性，靶向CD40的CD40L-Fc融合蛋白直接激活抗原呈递细胞（如树突状细胞、巨噬细胞）从免疫应答的起始阶段增强T细胞启动，具有显著的抗肿瘤潜力。

(二)取得的业绩(代表作)【限填3项,须提交证明原件(包括发表的论文、出版的著作、专利证书、获奖证书、科技项目立项文件或合同、企业证明等)供核实,并提供复印件一份】

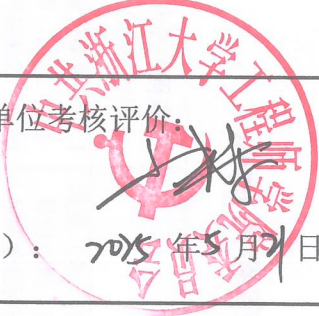
1. 公开成果代表作【论文发表、专利成果、软件著作权、标准规范与行业工法制定、著作编写、科技成果获奖、学位论文等】

成果名称	成果类别 [含论文、授权专利（含发明专利申请）、软件著作权、标准、工法、著作、获奖、学位论文等]	发表时间/ 授权或申请时间等	刊物名称/ 专利授权或申请号等	本人排名/ 总人数	备注
一种CD40L-Fc融合蛋白、基因片段、重组质粒、重组细胞以及制备方法和用途	发明专利申请	2025年02月14日	申请号：202510166950.X	2/3	导师为第一申请人，本人为第二申请人，专利已经入实质性审查阶段

2. 其他代表作【主持或参与的课题研究项目、科技成果应用转化推广、企业技术难题解决方案、自主研发设计的产品或样机、技术报告、设计图纸、软课题研究报告、可行性研究报告、规划设计方案、施工或调试报告、工程实验、技术培训教材、推动行业发展中发挥的作用及取得的经济社会效益等】

(三) 在校期间课程、专业实践训练及学位论文相关情况	
课程成绩情况	按课程学分核算的平均成绩： 86 分
专业实践训练时间及考核情况(具有三年及以上工作经历的不作要求)	累计时间： 1.1 年（要求1年及以上） 考核成绩： 86 分
本人承诺	
个人声明：本人上述所填资料均为真实有效，如有虚假，愿承担一切责任，特此声明！ 申报人签名：	

二、日常表现考核评价及申报材料审核公示结果

日常表现 考核评价	非定向生由德育导师考核评价、定向生由所在工作单位考核评价： ☒优秀 ☐良好 ☐合格 ☐不合格 德育导师/定向生所在工作单位分管领导签字（公章）：  2025年5月7日
申报材料 审核公示	根据评审条件，工程师学院已对申报人员进行材料审核（学位课程成绩、专业实践训练时间及考核、学位论文、代表作等情况），并将符合要求的申报材料在学院网站公示不少于5个工作日，具体公示结果如下： ☐通过 ☐不通过（具体原因：) 工程师学院教学管理办公室审核签字（公章）： 年 月 日

攻读硕士学位研究生成绩表

说明：1. 研究生课程按三种方法计分：百分制，两级制（通过、不通过），五级制（优、良、中、及格、不及格）。

2. 备注中“*”表示重修课程。

打印日期: 2025-06-03





(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119613573 A

(43) 申请公布日 2025.03.14

(21) 申请号 202510166950.X

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2025.02.14

C12N 15/62 (2006.01)

(71) 申请人 浙江大学

C12N 15/85 (2006.01)

地址 310058 浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

C12N 5/10 (2006.01)

申请人 浙江大学衢州研究院

(72) 发明人 张治国 李爱丽 刘小波

(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) 51222

专利代理师 张娟

(51) Int.Cl.

C07K 19/00 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 37/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

序列表(电子公布) 附图3页

(54) 发明名称

一种CD40L-Fc融合蛋白、基因片段、重组质粒、重组细胞以及制备方法和用途

(57) 摘要

本发明属于基因工程领域,具体涉及一种CD40L-Fc融合蛋白、基因片段、重组质粒、重组细胞以及制备方法和用途。本发明通过融合蛋白技术,制备一种鼠源的IgG1亚型的CD40L-Fc融合蛋白;进一步对IgG1的Fc段进行突变改造,制备得到突变的CD40L-Fc融合蛋白。本发明IgG1亚型的CD40-Fc融合蛋白以及突变后的融合蛋白能显著增强B细胞的激活,具有免疫激活和抗肿瘤的作用,在药物研发和疾病治疗方面都具有广阔的应用前景。

