

推荐奖种：医学科学技术奖

项目名称：淋巴细胞发育分化及抗肿瘤研究

推荐单位：江苏省医学会

推荐意见：项目组从事淋巴细胞发育分化及抗肿瘤研究已 20 余年，在 20 余项国家及省部级课题资助下，围绕自体免疫细胞特别是 T 淋巴细胞的发育分化机制开展研究，开发出多个基于 T 淋巴细胞的肿瘤免疫细胞治疗产品。取得了一系列重要的创新性成果：（1）首次阐明 RASA3、DCAF1、Smad4 等调控 T 淋巴细胞发育分化及增殖的新分子机制，在免疫学顶级杂志 *Immunity* 发文 2 篇；（2）首次发现 AIM2 增强靶向 CAIX 的 DNA 疫苗治疗肾癌效果及其作用机制；（3）发现多种增强 CAR-T/CAR-NK 细胞治疗肿瘤效果的 TKI 抑制剂药物；（4）自主建立的 DC-CIK 细胞诱导和制备方案获批中国发明专利 2 项；（5）全国首个自体细胞治疗规范通过美国 AABB 国际认证，作为第三类医疗技术用于肺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤的辅助治疗共计 5640 例次。

项目组负责人曾主持获得省科学技术一等奖、教育部自然科学二等奖及中华医学奖等省部级科技成果奖 10 余项，国家重点研发计划及国家自然科学基金、部省级课题 20 余项，发表 SCI 论文 200 余篇。获国务院政府特殊津贴、江苏省突出贡献专家、江苏省高校“青蓝工程”学术带头人、江苏省高校科技创新团队带头人、江苏省医学领军人才、

江苏省“333 工程”中青年科学技术带头人等多项省级荣誉称号。

经认真审阅，该材料真实可靠，候选单位及候选人具备获奖条件，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。符合申报要求，提交资料齐全，同意推荐 2021 年中华医学科技奖。

项目简介：该项目在江苏省“科教兴卫”、“科教强卫”、“肿瘤生物治疗”高校协同创新中心、江苏省政府“肿瘤微环境与免疫治疗研究”双创团队、国家自然科学基金、江苏省重点研发计划等 20 余项国家及省部级课题资助下，围绕自体免疫细胞特别是 T 淋巴细胞的发育分化机制开展研究，开发基于 T 淋巴细胞的肿瘤免疫细胞治疗产品。主要研究内容分为 2 个部分：T 淋巴细胞发育分化机制及抗肿瘤增效研究和基于 T 淋巴细胞的抗肿瘤应用研究。项目主要发现和创新陈述如下：

1、首次发现 RASA3-Cbl-b-IRF4 特异性调控病理性 Th17 细胞分化。利用 T 细胞特异性 RASA3 敲除小鼠，通过转录组测序及体外 Th17 细胞诱导分化模型，首次证实 RASA3 促进 Cbl-b 结合并泛素化降解 Th2 细胞转录因子 IRF4，特异性调控病理性 Th17 细胞分化，但不影响经典 Th17 细胞分化。研究论文 2018 年在免疫学顶级杂志 Immunity 发表。

2、首次发现 Smad4 可以不依赖于 TGF- β 信号调控 T 细胞增殖。利用 T 细胞特异性基因敲除小鼠研究证实 Smad4

敲除可以消除因 TGF- β 受体缺失导致的致死性免疫激活；首次阐明 Smad4 可以独立于 TGF- β 信号，通过结合 Myc 基因座进而促进 Myc 表达，增强 T 细胞增殖，抑制小鼠移植瘤发生。该研究 2015 年在 Immunity 发表。

3、首次发现 DCAF1 可以通过 P53 依赖的 T 细胞周期调控作用和 P53 非依赖的 T 细胞增殖调控作用影响 T 细胞功能，研究结果 2016 年在 Nat Commun 杂志发表。

4、首次发现 AIM2 通过增强 CAIX 靶向性 DNA 疫苗诱导的 CD8+T 细胞激活和肿瘤杀伤能力，提高肾癌免疫治疗效果，研究结果在 2018 年 Mol Cancer Ther 等杂志发表。

5、通过筛选发现多种能够增强 CAR-NK 细胞肿瘤浸润的 TKI 抑制剂药物，提高实体瘤免疫治疗效果，研究结果 2017、2018 年在 J Immunol Res 杂志发表。

6、自主知识产权的 DC-CIK 细胞或中国发明专利（ZL201110036409.7），治疗肿瘤临床应用 5640 例次，治疗规范通过美国 AABB 国际认证，是国内首家自体免疫细胞治疗肿瘤通过认证的项目。

本项目共计发表论文 88 篇，其中 SCI 论文 59 篇，平均 IF 5.625；其中代表性论文 20 篇，SCI 论文 17 篇，平均 IF 6.393；国内免疫学和肿瘤学顶级期刊论文 3 篇；他引 335 次。

知识产权目录:

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1-1	发明专利	中国	ZL201110036409.7	2012.12.19	一种高纯度、高增殖力、高细胞毒活性的CIK细胞的制备方法	郑骏年;李连涛;李慧中;刘俊杰;徐为;陈菲菲;程乾;章龙珍;裴冬生
1-2	发明专利	中国	ZL201110020769.6	2012.07.25	一种运载荷载细胞因子的双调控溶瘤腺病毒的新型CIK细胞	郑骏年;张宝福;刘俊杰;李连涛;李慧中;徐为;裴冬生

代表论文目录:

- [1] B. Wu, S. Zhang, Z. Guo, G. Wang, G. Zhang, L. Xie, J. Lou, X. Chen, D. Wu, W. Bergmeier, J. Zheng, Y.Y. Wan, RAS P21 Protein Activator 3 (RASA3) Specifically Promotes Pathogenic T Helper 17 Cell Generation by Repressing T-Helper-2-Cell-Biased Programs, *Immunity*, 49 (2018) 886-898 e885.
- [2] A.D. Gu, S. Zhang, Y. Wang, H. Xiong, T.A. Curtis, Y.Y. Wan, A critical role for transcription factor Smad4 in T cell function that is independent of transforming growth factor beta receptor signaling, *Immunity*, 42 (2015) 68-79.
- [3] Z. Guo, Q. Kong, C. Liu, S. Zhang, L. Zou, F. Yan, J.K. Whitmire, Y. Xiong, X. Chen, Y.Y. Wan, DCAF1 controls T-cell function via p53-dependent and -independent mechanisms, *Nat Commun*, 7 (2016) 10307.
- [4] D. Chai, H. Shan, G. Wang, Q. Zhang, H. Li, L. Fang, J. Song, N. Liu, Q. Zhang, H. Yao, J. Zheng, Combining DNA Vaccine and AIM2 in H1 Nanoparticles Exert Anti-Renal Carcinoma Effects via Enhancing Tumor-Specific Multi-functional CD8(+) T-cell Responses, *Mol Cancer*

Ther, 18 (2019) 323-334.

- [5] B. Zhang, W. Zhao, H. Li, Y. Chen, H. Tian, L. Li, L. Zhang, C. Gao, J. Zheng, Immunoreceptor TIGIT inhibits the cytotoxicity of human cytokine-induced killer cells by interacting with CD155, *Cancer Immunol Immunother*, 65 (2016) 305-314.
- [6] D. Chai, N. Liu, H. Li, G. Wang, J. Song, L. Fang, Z. Lu, H. Yao, J. Zheng, H1/pAIM2 nanoparticles exert anti-tumour effects that is associated with the inflammasome activation in renal carcinoma, *J Cell Mol Med*, 22 (2018) 5670-5681.
- [7] H. Li, J. Song, M. Cao, G. Wang, L. Li, B. Zhang, Y. Li, W. Xu, J. Zheng, Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a more valuable prognostic factor than platelet-to-lymphocyte ratio for nonmetastatic rectal cancer, *Int Immunopharmacol*, 40 (2016) 327-331.
- [8] J. Zhang, H. Li, D. Gao, B. Zhang, M. Zheng, M. Lun, M. Wei, R. Duan, M. Guo, J. Hua, Q. Liu, J. Bai, H. Liu, J. Zheng, H. Yao, A prognosis and impact factor analysis of DC-CIK cell therapy for patients with hepatocellular carcinoma undergoing postoperative TACE, *Cancer Biol Ther*, 19 (2018) 475-483.
- [9] W. Xu, H. Liu, J. Song, H.X. Fu, L. Qiu, B.F. Zhang, H.Z. Li, J. Bai, J.N. Zheng, The appearance of Tregs in cancer nest is a promising independent risk factor in colon cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*, 139 (2013) 1845-1852.
- [10] J. Xu, K. Tian, H. Zhang, L. Li, H. Liu, J. Liu, Q. Zhang, J. Zheng, Chimeric antigen receptor-T cell therapy for solid tumors require new clinical regimens, *Expert Rev Anticancer Ther*, 17 (2017) 1099-1106.
- [11] Q. Zhang, J. Xu, J. Ding, H. Liu, H. Li, H. Li, M. Lu, Y. Miao, Z. Wang, Q. Fu, J. Zheng, Bortezomib improves adoptive carbonic anhydrase IX-specific chimeric antigen receptor-modified NK92 cell therapy in mouse models of human renal cell carcinoma, *Oncol Rep*, 40 (2018) 3714-3724.

- [12] D. Chai, H. Shan, G. Wang, H. Li, L. Fang, J. Song, Q. Zhang, J. Bai, J. Zheng, AIM2 is a potential therapeutic target in human renal carcinoma and suppresses its invasion and metastasis via enhancing autophagy induction, *Exp Cell Res*, 370 (2018) 561-570.
- [13] Q. Zhang, H. Zhang, J. Ding, H. Liu, H. Li, H. Li, M. Lu, Y. Miao, L. Li, J. Zheng, Combination Therapy with EpCAM-CAR-NK-92 Cells and Regorafenib against Human Colorectal Cancer Models, *J Immunol Res*, 2017 (2018) 4263520..
- [14] Q. Zhang, K. Tian, J. Xu, H. Zhang, L. Li, Q. Fu, D. Chai, H. Li, J. Zheng, Synergistic Effects of Cabozantinib and EGFR-Specific CAR-NK-92 Cells in Renal Cell Carcinoma, *J Immunol Res*, 2017 (2017) 6915912.
- [15] G. Wang, H. Jiao, J.N. Zheng, X. Sun, HSP27 regulates TGF-beta mediated lung fibroblast differentiation through the Smad3 and ERK pathways, *Int J Mol Med*, 39 (2017) 183-190.
- [16] Q. Zhang, H. Li, J. Yang, L. Li, B. Zhang, J. Li, J. Zheng, Strategies to improve the clinical performance of chimeric antigen receptor-modified T cells for cancer, *Curr Gene Ther*, 13 (2013) 65-70.
- [17] J. Xu, Q. Zhang, K. Tian, H. Wang, H. Yin, J. Zheng, Current status and future prospects of the strategy of combining CART with PD1 blockade for antitumor therapy (Review), *Mol Med Rep*, 17 (2018) 2083-2088.
- [18] 郑骏年, 谢叔良, 陈家存, 黄健. 高浓度抗 CD3 单抗诱导人外周血单个核细胞凋亡及细胞因子对其影响[J]. 上海免疫学杂志, 1998, 18(6): 348-351.
- [19] 郑骏年, 谢叔良, 孙晓青, 陈家存. 甲基强的松龙诱导淋巴细胞凋亡特点的探讨[J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(2): 83-85.
- [20] 郑骏年, 谢叔良, 陈家存. 流式细胞术定量检测细胞凋亡 3 种方法的比较研究[J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(10): 467.

主要完成人情况表:

姓名	排名	技术职称及职务	工作单位	对本项目的贡献
郑骏年	1	教授, 校长	徐州医科大学	项目的总负责人, 对科技创新的第 1、4、5、6 条都有突出贡献, 为代表作 1、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 的通讯作者, 为代表论文 18、19、20 的第一作者, 发明专利 1、2 的第一发明人。
王刚	2	副教授	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 1、4、6 条都有重要贡献, 为代表作 1、4、6、7、12 的主要参与完成人, 为代表论文 15 的第一作者。
万谊松	3	教授	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 1、2、3 条有突出贡献, 为代表作 1、2、3 的通讯作者。
柴大飞	4	副教授	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 4 条有突出贡献, 为代表作 4、6、12 的第一作者。
张青	5	教授, 副处长	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 5 条有突出贡献, 为代表作 10 的通讯作者, 为代表作 11、13、14、16、17 的第一作者。
李慧忠	6	副教授	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 4、5、6 条有突出贡献, 为代表作 14 的通讯作者, 为代表作 7、8 的第一作者, 为发明专利 1、2 的共同发明人。
李连涛	7	讲师	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 5、6 条有突出贡献, 为代表作 13 的通讯作者, 为发明专利 1、2 的共同发明人。
白津	8	教授	徐州医科大学	项目的主要参与人, 对科技创新的第 4 条有突出贡献, 为代表作 9、12 的通讯作者。

张宝福	9	讲师	徐州医科大学附属医院	项目的主要参与者，对科技创新的第6条有突出贡献，为代表作5的第一作者，为发明专利2的共同发明人。
-----	---	----	------------	--

完成单位情况：

单位名称	排名	对本项目的贡献
徐州医科大学	1	徐州医科大学作为本项目的第一完成单位，从人员、经费、设备、实验场地等方面全力支持研究工作的开展。在本项目的完成过程中，徐州医科大学积极提供各种实验条件和政策便利；在本项目相关基金项目的申报、人才计划的申报中也给予重要的政策倾斜；在科研经费配套及人才引进方面也为本项目的顺利开展提供了有力的保障。
徐州医科大学附属医院	2	徐州医科大学附属医院作为本项目的第二完成单位，在本项目相关科研课题申报和科研成果的临床转化中给予大力支持，为本项目成果的临床转化提供平台，为本项目的顺利完成提供了有力保障。