

	2021
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	<p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>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：</p> <p>(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。</p> <p>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、省部级课题 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。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>淋巴细胞在抗肿瘤免疫方面发挥重要作用。该项目在国家自然科学基金、江苏省重点研发计划、江苏省“科教强卫工程”项目、江苏省协同创新项目及江苏省双创团队项目等 20 余项课题资助下，围绕 T 淋巴细胞的发育分化机制及抗肿瘤功能开展研究，并开发出抗肿瘤免疫细胞产品。主要研究内容包含三部分：(1) T 淋巴细胞发育分化机制研究；(2) T 淋巴细胞抗肿瘤增效研究；(3) 基于 T 淋巴细胞的肿瘤免疫细胞临床应用研究。项目主要发现和创新如下：</p> <p>(1) 阐明多个 T 淋巴细胞发育分化的关键信号通路</p> <p>① 构建条件性 T 细胞 RASA3 敲除小鼠，首次发现 RASA3-Cbl-b-IRF4 信号通路特异性调控病理性 Th17 细胞分化，而不影响经典的 Th17 细胞分化。研究成果发表在 Immunity 杂志 (2018 年，IF 22.553)。② 构建条件性 T 细胞 Smad4 敲除小鼠，首次发现 Smad4 可以不依赖于 TGF-β 信号，通过直接在转录水平调控 Myc 表达，进而增强 T 细胞增殖，抑制小鼠移植瘤发生。研究成果发表在 Immunity 杂志 (2015 年，IF 22.553)。③ 构建条件性 T 细胞 DCAF1 敲除小鼠，首次发现 DCAF1 通过 p53 依赖的 T 细胞周期调控作用和 p53 非依赖的 T 细胞增殖调控两个方面影响 T 细胞功能，研究成果发表在 Nat Commun 杂志 (2016 年，IF 12.121)。</p> <p>(2) 发现多种增强 T 细胞抗肿瘤功效的新方法</p> <p>① 首次发现 AIM2 通过增强靶向 CAIX 的 DNA 疫苗诱导的 CD8+T 细胞激活和肿</p>

	<p>瘤杀伤能力，提高肾癌免疫治疗效果。研究成果发表在 Mol Cancer Ther、J Cell Mol Med 等杂志。② 通过筛选发现多种能增强 CAR-NK 细胞肿瘤浸润的 TKI 抑制剂药物，能提高实体瘤免疫治疗效果。研究成果发表在 J Immunol Res 等杂志。</p> <p>(3) 建立了基于 T 细胞的肿瘤免疫疗法临床应用规范</p> <p>① 建立了稳定高效的 DC-CIK 细胞诱导扩增方案，获中国发明专利 (ZL201110036409.7)，治疗肿瘤临床应用 5640 例次，在减轻放化疗不良反应、改善患者生活质量、防止肿瘤术后转移复发、延长患者生存期等方面取得良好效果。研究成果发表在 Cancer Immunol Immunother、Cancer Biol Ther 等杂志。② 自体免疫细胞治疗肿瘤临床应用规范得到国际认可，通过美国 AABB 国际认证，成为国内首家自体免疫细胞通过 AABB 认证单位。</p> <p>本项目共发表论文 88 篇，其中 SCI 论文 59 篇，平均 IF 5.625；20 篇代表性论文，其中 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，单篇他引最高 116 次。</p>
--	--

知识产权证明目录

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	中国发明专利	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
2	中国发明专利	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

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	RAS P21 Protein Activator 3 (RASA3) Specifically Promotes Pathogenic T Helper 17 Cell Generation by Repressing T-Helper-2-Cell-Biased	Immunity	2018, 49(5): 886-898.	22.553	郑骏年、万谊松	2	2	是

	Programs							
2	A critical role for transcription factor Smad4 in T cell function that is independent of transforming growth factor β receptor signaling	Immunity	2015, 42(1): 68-79.	22.5 53	万谊松	21	21	是
3	DCAF1 controls T-cell function via p53-dependent and -independent mechanisms	Nature Communications	2016, 7: 10307	12.1 21	万谊松	11	11	是
4	Combining DNA vaccine and AIM2 in H1 nanoparticles exert anti-renal carcinoma effects via enhancing tumor-specific multi-functional CD8+ T cell responses	Molecular Cancer Therapy	2018, pii: molcancer.0832.2018.	5.61 5	郑骏年	3	3	否
5	Immunoreceptor TIGIT inhibits the cytotoxicity of human cytokine-induced killer cells by interacting with CD155	Cancer Immunology Immunotherapy	2016, 65(3): 305-314.	5.44 2	郑骏年、高超	26	26	否
6	H1/pAIM2 nanoparticles exert anti-tumour effects that is associated with the inflammasome activation in renal carcinoma	Journal of Cellular and Molecular Medicine	2018, 22(11) : 5670-5681.	4.48 6	郑骏年	4	4	否
7	Preoperative neutrophil- to-	International	2016, 40:	3.94 3	郑骏年、徐为	14	14	否

	lymphocyte ratio is a more valuable prognostic factor than platelet-to-lymphocyte ratio for nonmetastatic rectal cancer	Immunopharmacology	327-331.					
8	A prognosis and impact factor analysis of DC-CIK cell therapy for patients with hepatocellular carcinoma undergoing postoperative TACE	Cancer Biology & Therapy	2018, 19(6): 475-483.	3.659	郑骏年、姚宏	9	9	否
9	The appearance of Tregs in cancer nest is a promising independent risk factor in colon cancer	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	2013, 139(11): 1845-1852.	3.656	郑骏年、白津	19	19	否
10	Chimeric antigen receptor-T cell therapy for solid tumors require new clinical regimens	Expert Review of Anticancer Therapy	2017, 7(12): 1099-1106.	3.573	郑骏年、张青	8	8	否
11	Bortezomib improves adoptive carbonic anhydrase IX-specific chimeric antigen receptor-modified NK92 cell therapy in mouse models of human renal cell carcinoma	Oncology Reports	2018, 40(6): 3714-3724.	3.417	郑骏年、付强	5	5	否
12	AIM2 is a potential therapeutic target in human renal carcinoma and	Experimental Cell Research	2018, 370(2): 561-570.	3.383	郑骏年、白津	14	14	否

	suppresses its invasion and metastasis via enhancing autophagy induction							
13	Combination Therapy with EpCAM-CAR-NK-92 Cells and Regorafenib against Human Colorectal Cancer Models	Journal of Immunology Research	2018, 2018: 42635-20.	3.327	郑骏年、李连涛	28	28	否
14	Synergistic Effects of Cabozantinib and EGFR-Specific CAR-NK-92 Cells in Renal Cell Carcinoma	Journal of Immunology Research	2017, 2017: 69159-12.	3.327	郑骏年、李慧忠	24	24	否
15	HSP27 regulates TGF- β mediated lung fibroblast differentiation through the Smad3 and ERK pathways.	International Journal Of Molecular Medicine	2017, 39(1): 183-190.	3.098	郑骏年、孙夏	10	10	否
16	Strategies to Improve the Clinical Performance of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Cancer.	Current Gene Therapy	2013, 13(1): 65-70.	2.431	郑骏年	5	5	否
17	status and future prospects of the strategy of combining CART with PD1 blockade for antitumor therapy (Review)	Molecular Medicine Reports	2018, 17(2): 2083-2088.	2.1	郑骏年	10	10	否
18	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	上海免疫学杂志	1998, 18(6): 348-351.	0	郑骏年		3	否

19	甲基强的松龙诱导淋巴细胞凋亡特点的探讨	上海免疫学杂志	2001; 21(2): 83-85.	0	郑骏年		4	否
20	流式细胞术定量检测细胞凋亡3种方法的比较研究	中国免疫学杂志	1999; 15(10): 467.	0	郑骏年		116	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：郑骏年 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：校长 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的80%。</p> <p>姓名：王刚 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的80%。</p> <p>姓名：万谊松 排名：3 职称：教授 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的70%。</p> <p>姓名：柴大飞 排名：4 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的70%。</p> <p>姓名：张青 排名：5</p>
---------	---

	<p>职称：教授 行政职务：副处长 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的70%。</p> <p>姓名：李慧忠 排名：6 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的60%。</p> <p>姓名：李连涛 排名：7 职称：讲师,副主任医师 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的60%。</p> <p>姓名：白津 排名：8 职称：教授 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学 对本项目的贡献：项目的主要参与者，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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的50%。</p> <p>姓名：张宝福 排名：9 职称：讲师,主治医师 行政职务：无 工作单位：徐州医科大学附属医院 对本项目的贡献：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。在本项目中投入的工作量占本人工作量的50%。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：徐州医科大学 排名：1 对本项目的贡献：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、</p>

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。

单位名称：徐州医科大学附属医院

排名：2

对本项目的贡献：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。