

## 浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：（科学技术进步奖）

成果名称	功能增强/精准通用嵌合抗原受体 T 细胞临床转化体系的建立及应用
提名等级	一等
提名书 相关内容	<p>1. Zhang J, Hu Y, Yang J, Li W, Zhang M, Wang Q, Zhang L, Wei G, Tian Y, Zhao K, Chen A, Tan B, Cui J, Li D, Li Y, Qi Y, Wang D, Wu Y, Li D, Du B, Liu M, Huang H. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. <i>Nature</i>. 2022 Sep;609(7926):369-374.</p> <p>2. Hu Y, Zhou Y, Zhang M, Zhao H, Wei G, Ge W, Cui Q, Mu Q, Chen G, Han L, Guo T, Cui J, Jiang X, Zheng X, Yu S, Li X, Zhang X, Chen M, Li X, Gao M, Wang K, Zu C, Zhang H, He X, Wang Y, Wang D, Ren J, Huang H. Genetically modified CD7-targeting allogeneic CAR-T cell therapy with enhanced efficacy for relapsed/refractory CD7-positive hematological malignancies: a phase I clinical study. <i>Cell Res</i>. 2022 Nov;32(11):995-1007.</p> <p>3. Zhang M, Wei G, Zhou L, Zhou J, Chen S, Zhang W, Wang D, Luo X, Cui J, Huang S, Fu S, Zhou X, Tang Y, Ding X, Kuang J, He XP, Hu Y, Huang H. GPRC5D CAR T cells (OriCAR-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (POLARIS): a first-in-human, single-centre, single-arm, phase 1 trial. <i>Lancet Haematol</i>. 2023 Feb;10(2):e107-e116.</p> <p>4. Zhang M, Zhou L, Zhao H, Zhang Y, Wei G, Hong R, Wu W, Xu H, Wang L, Ni F, Cui J, Peng S, Huang CH, Chang</p>

AH, Hu Y, Huang H. Risk Factors Associated with Durable Progression-Free Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated with Anti-BCMA CAR T-cell Therapy. *Clin Cancer Res.* 2021 Dec 1;27(23):6384-6392.

5. Hu Y, Li J, Ni F, Yang Z, Gui X, Bao Z, Zhao H, Wei G, Wang Y, Zhang M, Hong R, Wang L, Wu W, Mohty M, Nagler A, Chang AH, van den Brink MRM, Li MD, Huang H. CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome and therapeutic response is modulated by the gut microbiome in hematologic malignancies. *Nat Commun.* 2022 Sep 9;13(1):5313.

6. Li X, Guo X, Zhu Y, Wei G, Zhang Y, Li X, Xu H, Cui J, Wu W, He J, Ritchie ME, Weiskittel TM, Li H, Yu H, Ding L, Shao M, Luo Q, Xu X, Teng X, Chang AH, Zhang J, Huang H, Hu Y. Single-Cell Transcriptomic Analysis Reveals BCMA CAR-T Cell Dynamics in a Patient with Refractory Primary Plasma Cell Leukemia. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):645-657.

7. Jiang P, Zhang Z, Hu Y, Liang Z, Han Y, Li X, Zeng X, Zhang H, Zhu M, Dong J, Huang H, Qian P. Single-cell ATAC-seq maps the comprehensive and dynamic chromatin accessibility landscape of CAR-T cell dysfunction. *Leukemia.* 2022 Nov;36(11):2656-2668.

8. Shao M, Teng X, Guo X, Zhang H, Huang Y, Cui J, Si X, Ding L, Wang X, Li X, Shi J, Zhang M, Kong D, Gu T, Hu Y, Qian P, Huang H. Inhibition of Calcium Signaling Prevents Exhaustion and Enhances Anti-Leukemia Efficacy of CAR-T Cells via SOCE-Calcineurin-NFAT and Glycolysis Pathways. *Adv Sci (Weinh).* 2022 Mar;9(9):e2103508.

9. Song F, Hu Y, Zhang Y, Zhang M, Yang T, Wu W, Huang S, Xu H, Chang AH, Huang H, Wei G. Safety and efficacy of

	<p>autologous and allogeneic humanized CD19-targeted CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory B-ALL. J Immunother Cancer. 2023 Feb;11(2):e005701.</p> <p>10. 周亚丽, 任江涛, 贺小宏, 王延宾, 韩露。工程化免疫细胞的制备及其用途。中国 ZL 2020 10324385.2</p>
主要完成人	<p>黄河, 排名 1, 教授, 浙江大学医学院附属第一医院;  胡永仙, 排名 2, 正高, 浙江大学医学院附属第一医院;  魏国庆, 排名 3, 正高, 浙江大学医学院附属第一医院;  张明明, 排名 4, 中级, 浙江大学医学院附属第一医院  赵厚力, 排名 5, 医师, 浙江大学医学院附属第一医院  刘明耀, 排名 6, 正高, 上海邦耀生物科技有限公司  任江涛, 排名 7, 高级工程师, 南京北恒生物科技有限公司  汪文, 排名 8, 高级, 南京驯鹿医疗技术有限公司  何晓文, 排名 9, 高级, 原启生物科技(上海)有限责任公司  周亚丽, 排名 10, 其他, 南京北恒生物科技有限公司  张楫钦, 排名 11, 高级, 上海邦耀生物科技有限公司  况娇, 排名 12, 高级, 原启生物科技(上海)有限责任公司  韩露, 排名 13, 其他, 南京北恒生物科技有限公司</p>
主要完成单位	<p>1.浙江大学医学院附属第一医院  2.上海邦耀生物科技有限公司  3.南京北恒生物科技有限公司  4.原启生物科技(上海)有限责任公司  5.南京驯鹿医疗技术有限公司</p>
提名单位	浙江大学

提名意见

嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法是目前细胞免疫治疗的最新技术，疗效显著，但仍有近半的患者 CAR-T 细胞治疗后难治或复发，且个体化制备时间长、费用高。针对上述难题，项目组构建基于 CRISPR/CAS 基因编辑、单细胞测序等前沿技术的融合创新平台，用于血液肿瘤特异性新靶点以及 T 细胞功能相关的关键元件筛选，为功能增强、精准通用的新型 CAR-T 细胞研发提供全新技术平台。项目组研发了靶向 GPRC5D 的新型 CAR-T 细胞(OriCAR-017), 并完成了多发性骨髓瘤 I 期临床研究，目前已获得 FDA 孤儿药资格；全球首次利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术在 PD1 位点实现定点整合的 CAR-T 细胞产品，完全缓解率达 87.5%，是目前全球 CAR-T 细胞治疗难治复发淋巴瘤中高缓解率和低毒副作用的最好临床结果；研发了人源化的 CD19 CAR-T 细胞，完成了白血病的 I 期临床试验，显著降低了复发率。研发了全球首个精准通用型靶向 CD7 CAR-T 细胞产品，并开展治疗难治/复发 CD7 阳性血液系统恶性肿瘤的 I 期临床研究，做到现货供应，细胞制备成本下降 80%，目前已获得获得美国 FDA 孤儿药资格认定。项目创建的关键技术及临床方案在全国 15 家医院应用推广，惠及 2000 余例患者。研究成果克服了现有 CAR-T 疗法存在的缺陷，临床疗效总体达国际先进水平，部分达国际领先水平。