

2021 年度“中国生命科学十大进展”推荐表

项目名称	(中文) 模拟抗原乙肝治疗性疫苗		
项目类别	技术创新类		
主要完成人	姓名	工作单位	项目负责人联系电话
	吴玉章	陆军军医大学	
	陈永文	陆军军医大学	
	叶丽林	陆军军医大学	
项目的特色、创新点及重大科学意义 (限中文 300 字)			
<p>全球预防性疫苗取得巨大成功, 但治疗性疫苗尚未突破。本项目是历经 30 年研究的突破性成果。原创“模拟抗原(英文译名 mimogen)”新策略、新治疗靶标(发现并命名 Tfc 新亚群和保护性免疫库)、抗原工程(英文译名: antigen engineering)技术体系(国家发明奖二等奖)及治疗性疫苗设计新技术 EBVD(epitope-based vaccine design), 获得具有完全知识产权的“模拟抗原乙肝治疗性疫苗”的结构(ϵ-PA44)、分子内佐剂和纳米递送系统(13 项国内外专利)。经 CFDA 批准 I、II 期临床试验共计 1080 名受试者研究表明, 单药 6 针注射治疗 HBeAg/HBeAb 血清学转换率高达 44%、停药后长期不反弹, 明显优于现有药物。进入 CFDA III 期临床试验, 是目前全球唯一进入 III 期临床试验的乙肝新药, 注册美国 FDA PIND 和 IND。对其它慢性感染和肿瘤等具有借鉴意义。</p>			

标志性成果（包括发表论文、发明专利、所获奖励等）

一、 论文

1. Wei L, Zhao T, Zhang J, Mao Q, Gong G, Sun Y, Chen Y, Wang M, Tan D, Gong Z, Li B, Niu J, Li S, Gong H, Zou L, Zhou W, Jia Z, Tang Y, Fei L, Hu Y, Shang X, Han J, Zhang B, **Wu Y***. Efficacy and Safety of a Nanoparticle Therapeutic Vaccine in Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2021 Aug 15]. **Hepatology**. 2021;10.1002/hep.32109.
2. He R, Hou S, Liu C, Zhang A, Bai Q, Han M, Yang Y, Wei G, Shen T, Yang X, Xu L, Chen X, Hao Y, Wang P, Zhu C, Ou J, Liang H, Ni T, Zhang X, Zhou X, Deng K, Chen Y, Luo Y, Xu J, Qi H*, **Wu Y***, Ye L*. Follicular CXCR5-expressing CD8+ T cells curtail chronic viral infection. **Nature**, 2016;537:412-428.
3. **Wu Y**, Wan Y, Li DG, Yan Tang Y, Zhou W. A mimotope of Pre-S2 region of surface antigen of viral hepatitis B screened by phage display. **Cell Res**, 2001;11:203-208.
4. Shang X, Wang L, Niu W, Meng G, Fu X, Ni B, Lin Z, Yang Z, Chen X, **Wu Y***. Rational optimization of tumor epitopes using in silico analysis-assisted substitution of TCR contact residues. **Eur J Immunol**, 2009;39:2248-2258.
5. **吴玉章**, 朱锡华。蛋白质抗原识别的氨基酸密码学说,《科学美国人》(中文版), 1995;202:56-59.
6. **吴玉章**, 朱锡华。分子设计及其在免疫学中的应用展望,《免疫学杂志》, 1993;9:1-3.
7. Gao W, Jia Z, Tian Y, Yang P, Sun H, Wang C, Ding Y, Zhang M, Zhang Y, Yang D, Tian Z, Zhou J, Ruan Z, **Wu Y***, Ni B*. HBx protein contributes to liver carcinogenesis by H3K4me3 modification through stabilizing WD repeat domain 5 protein. **Hepatology**, 2020;71:1678-1695.
8. Chen Y, Wu S, Guo G, Fei L, Guo S, Yang C, Fu X, **Wu Y***. Programmed death (PD)-1-deficient mice are extremely sensitive to murine hepatitis virus strain-3 (MHV-3) infection. **PLoS Pathogens**, 2011 Jul;7(7):e1001347.

9. Yang C, Chen Y*, Guo G, Li H, Cao D, Xu H, Guo S, Fei L, Yan W, Ning Q, Zheng L, **Wu Y***. Expression of B and T lymphocyte attenuator expression in macrophages contributes to the fulminant hepatitis caused by murine hepatitis virus strain-3. *Gut*, 2013;62:1204-1213.

二、发明专利

1. Immunogen for preparation of therapeutic vaccines or drugs of hepatitis B and the producing method and use thereof, 授权专利号: PCT/CN03/00792, 发明人: **吴玉章**、边疆、周伟、贾正才、石统东、邹丽云, 2003/8/18;
2. 用于生产治疗用乙型肝炎疫苗或药物的免疫原及其制备方法和用途, 授权专利号: ZL02130738.5, 发明人: **吴玉章**、边疆、周伟、贾正才、石统东、邹丽云, 2008/4/16;
3. Immunogen for preparation of therapeutic vaccines or drugs of hepatitis B and the producing method and use thereof, 授权专利号: US859198B2 (美国), 发明人: **吴玉章**、边疆、周伟、贾正才、石统东、邹丽云, 2013/11/26;
4. An Immunogen for preparation of therapeutic vaccines for treatment of hepatitis B and producing method thereof, 授权专利号: 1564/DELNP/2005(印度), 发明人: **吴玉章**、边疆、周伟、贾正才、石统东、邹丽云, 2003/9/19;
5. 用于生产治疗用乙型肝炎疫苗或药物的免疫原及其制备方法和用途, 授权专利号: ZL02130738.5 (编号 389720), 发明人: **吴玉章**、边疆、周伟、贾正才、石统东、邹丽云, 2008/4/16;
6. CTLPro 软件 V1.0, 软件著作权: 2009SR024766, 发明人: **吴玉章**、尚小云, 2009/6/24.
7. HLA 超型表位预测及残基分析软件(HLASSB_Pred), 软件著作权: 2013SR002157, 发明人: 王书峰、**吴玉章**, 2013/1/8;
8. 乙型肝炎病毒多表位融合蛋白及其制备方法和应用, 授权专利号: ZL201110082078.9, 发明人: 刘东、王莉、李霞、**吴玉章**, 2013/3/27;
9. 组合的 CTL 抗原表位及其应用, 授权专利号: ZL201310119697.X, 发明人: **吴玉章**、尚小云、倪兵、王莉、曹毅、杨均、李凡, 2015/7/1;
10. 乙肝病毒多表位与志贺毒素的融合蛋白及其制备方法和应用, 授权专利

- 号：ZL201510190266.1，发明人：刘东、刘威、吴玉章，2018/9/18；
- 11.乙型肝炎病毒核心抗原-DNA 复合疫苗及其制备方法，授权专利号：ZL201210550838.9，发明人：韩俊峰、张俊磊、刘宏利、李军、韩超、吴玉章，2014/6/18；
- 12.乙型肝炎病毒核心抗原与热休克蛋白的复合物及其制备方法和应用，授权专利号：ZL200910251052.5，发明人：吴玉章、杨墨，2013/1/30；
- 13.乙型肝炎病毒颗粒的分离纯化方法，授权专利号：ZL200910250944.3，发明人：曾兴光、吴玉章、刘宏利、韩俊峰、邹丽云、谢淳怡，2011/9/13。

三、科技奖励

- 2019 年，国家技术发明奖二等奖：“蛋白质抗原工程技术的创立及其应用”，完成人：吴玉章、车小燕、倪兵、丁细霞、潘玉先；
- 2018 年，何梁何利科学与技术进步奖，完成人：吴玉章；
- 2020 年，全国创新争先奖状，完成人：吴玉章；
- 2009 年，中华医学科技奖一等奖：“蛋白质抗原的免疫识别、应答及其调节”，完成人：吴玉章、倪兵、李晋涛、万瑛、王莉、朱波、许桂莲、林治华、牟芝蓉、陈永文、白云、宋建勋；
- 2018 年，重庆市自然科学奖一等奖：“免疫调控新机制”，完成人：吴玉章、万瑛、张志仁、陈永文、叶丽林；
- 2010 年，重庆市自然科学奖一等奖：“抗原免疫应答调控”，完成人：吴玉章、倪兵、万瑛、陈永文、李晋涛；
- 2005 年，重庆市自然科学奖一等奖：“蛋白质抗原特性与免疫应答关系的研究”，完成人：吴玉章、倪兵、万瑛、王莉、李晋涛、林治华、张静波、陈安、贾正才、牟芝蓉；
- 2018 年，湖北省科学技术奖自然科学奖一等奖：“病毒性肝炎的免疫应答和治疗新策略”，完成人：宁琴、吴玉章、罗小平、韩梅芳、严伟明。

**推荐学会
专业性推荐意见**
(限中文 100 字)

该成果为技术创新类。历经 30 年系统研究，原创治疗性疫苗理论技术体系，包括免疫原设计的“氨基酸密码学说”新理论、“模拟抗原”新策略和“抗原工程”技术体系。新靶标、新结构疗效明显优于现有药物，属突破性疗法。同意推荐。

