**2020年度国家自然科学奖提名**

**项目名称：**子宫内膜癌发病分子机制

**提名单位：**中华医学会

**提名奖励及等级：**国家自然科学奖二等奖

**主要完成人：**王建六（北京大学人民医院），薛凤霞（天津医科大学总医院），万小平（上海市第一妇婴保健院），孔北华（山东大学齐鲁医院），陈晓军（复旦大学附属妇产科医院）

**提名意见：**

子宫内膜癌发病率呈逐年升高且年轻化趋势，在欧美国家和我国北京、上海已高居妇科恶性肿瘤首位。该课题组由五家单位（北京大学人民医院、天津医科大学总医院、上海市第一妇婴保健院、山东大学齐鲁医院和复旦大学附属妇产科医院）联合，对子宫内膜癌经典途径（雌激素-雌激素核受体途径）之外的激素相关发病机制、子宫内膜癌肿瘤微环境发病机制、基因特征谱及其临床应用等方面展开系统深入研究。改变了传统子宫内膜癌发病雌激素作用机制的观点，明确了肿瘤微环境失衡对子宫内膜癌发生发展的影响，丰富了子宫内膜癌的发病机制学说。定制子宫内膜癌基因芯片，研究子宫内膜基因特征谱，为子宫内膜癌患者的早期内分泌治疗和个体化精准治疗提供了科学依据，并进行了初步临床应用。该研究居国际领先水平。

**本研究获得中华医学科技奖2018年度一等奖，特此提名国家自然科学奖二等奖。**

**项目简介**:

子宫内膜癌发病率呈逐年升高且年轻化趋势，在欧美国家和我国北京、上海已高居妇科恶性肿瘤首位。关于子宫内膜癌发病机制，一般认为雌激素通过雌激素核受体途径刺激子宫内膜增生，导致子宫内膜癌发生。但这种机制无法解释雌激素受体阴性患者和体内雌激素水平较低的绝经后患者的发病。流行病研究还发现子宫内膜癌与糖尿病、肥胖和高血压等密切相关，但分子机制不明。针对以上问题，在国家自然基金等资助下，从细胞、组织、动物及临床多个层面，对子宫内膜癌经典途径（雌激素-雌激素核受体途径）之外的激素相关发病机制、肿瘤微环境、基因特征谱进行深入系统研究，并将研究成果初步临床转化。

本研究发现点如下：

1.研究了相关激素及其受体在子宫内膜癌中作用的分子机制： ①国际上率先提出子宫内膜癌雌激素作用的“双受体双效应学说”:研究发现雌激素不仅通过核受体发挥基因转录效应，还可通过膜受体，激活钙离子通道和MEK/ERK 信号通路，参与非基因转录效应，提出雌激素通过双受体（核受体和膜受体），经双效应（基因转录和非基因转录）发挥生物学作用的新观念。②发现雌激素以外的激素和相关受体在子宫内膜癌的作用机制：研究发现雌激素受体ER‐α36、相关受体ERR‐γ 和雄激素及其受体AR 参与子宫内膜癌发病，雄激素受体介导雌激素刺激子宫内膜增生，雄激素受体与FOXA1 结合，激活Notch 通路，刺激子宫内膜增生,促进子宫内膜癌发生。该系列研究丰富了子宫内膜癌发病的性激素受体学说

2.明确肿瘤微环境（代谢微环境、炎症微环境、免疫微环境）参与子宫内膜癌发病及分子机制：研究糖、脂代谢相关因子通过P13K/Akt和MAPK/ERK 两条信号转导途径交叉协同作用促进子宫内膜癌细胞增殖、抑制凋亡并促进侵袭转移和肿瘤血管形成，其中胰岛素受体（IR）A 和杂合受体IR/IGF‐1R 起重要作用。发现非感染性炎症因子IL‐6、SDF‐1、前列腺素E 等可促进子宫内膜癌细胞生长；S100+、CD1a+树突状细胞浸润可以抑制子宫内膜癌进展。在国内外率先明确了肿瘤微环境与子宫内膜癌的关系。

3. 筛选并初步明确子宫内膜癌基因特征谱：选择492 个肿瘤相关基因定制低密度芯片，筛选出21 个与子宫内膜癌患者预后密切相关基因，从分子水平区分子宫内膜癌样腺癌与子宫内膜浆乳癌；率先发现SHARP1 可作为子宫内膜癌患者淋巴结转移的新靶点；REGγ是P53 突变子宫内膜癌的治疗靶点；

DUSP1 是独立的预后标志物，为靶向治疗和分子分型奠定坚实基础。

4. 研究成果初步临床转化前景广阔：①将性激素与子宫内膜癌研究结果用于指导子宫内膜癌治疗，率先提出子宫内膜癌孕激素治疗的适应症及疗程问题，提出内分泌治疗1 年以上才可显著改善患者预后。②将代谢微环境研究结果用于合并糖代谢异常的保留生育能力的年轻子宫内膜癌患者的治疗，应用孕激素联合二甲双胍方案，完全缓解率达84.4%，显著高于国际水平。③根据筛选21 个基因谱，建立了子宫内膜癌预后预警模型，预测准确率达86%。④研究结果为子宫内膜癌预防、靶向治疗奠定坚实基础。

综上所述：该研究国际上率先发现子宫内膜癌雌激素作用的非基因转录效应，完善了子宫内膜癌雌激素作用的双受体、双效应学说；初步明确了子宫内膜癌发病微环境机制，肯定了肿瘤微环境在子宫内膜癌发病中的作用；初步明确子宫内膜癌基因特征谱；并将以上成果初步临床转化。研究成果具有重要的理论意义和广阔的临床应用前景。

**主要文章目录**：

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 通讯作者 | 所有作者 | 单位 | 时间 | 期刊及影响因子 | 文献 | 核心要点 |
| 1 | 魏丽惠，王建六 | Li X, Zhou J, Yao Y, Chen Y, Gao B, Yang Y, Yang Y, Li M, Zhao L, Wang Z, Shen D, Wei L, Wang J. | 北京大学人民医院 | 2016 | Science  supp | Gene expression profiling-guided clinical precision treatment for patients with endometrial carcinoma. | 子宫内膜癌分子特征谱 |
| 2 | 薛凤霞 王颖梅 | Fei Teng, Wen-Yan Tian, Ying-Mei Wang, Yan-Fang Zhang, Fei Guo, Jing Zhao, Chao Gao & Feng-Xia Xue | 天津医科大学总医院 | 2016 | Journal of Hemotology oncology 8.731 | Cancer-associated fibroblasts promote the progression of endometrial cancer via the SDF-1/CXCR4 axis | 子宫内膜癌肿瘤微环境 |
| 3 | 陈晓军、张箴波 | Chengcheng Ning, BingyingXie, Lin Zhang, Chunsheng Li, Weiwei Shan, Bingyi Yang, Xuezhen Luo, Chao Gu, Qizhi He, HongyanJin, Xiaojun Chen, Zhenbo Zhang and Youji Feng | 复旦大学附属妇产科医院 | 2016 | Cancer Res 8.378 | Infiltrating Macrophages Induce ERa Expression through an IL 17A-mediated Epigenetic Mechanism to Sensitize Endometrial Cancer Cells to Estrogen | 子宫内膜癌肿瘤微环境 |
| 4 | 万小平 | Huan Tong，Jie-Qi Ke，Fei-Zhou Jiang，Xiao-Jun Wang，Fang-Yuan Wang，Yi-Ran Li，Wen Lu，Xiao-Ping Wan | 上海市第一妇婴保健院 | 2016 | cancer letter  6.508 | Tumor-associated macrophage-derived CXCL8 could induce ERα suppression via HOXB13 in endometrial cancer. | 子宫内膜癌肿瘤微环境 |
| 5 | 刘招舰、郑文新、孔北华 | Linxuan Wei, Xiaolin Liu, Wenjing Zhang, Yuyan Wei, YingweiLi,QingZhang,RuifenDong,Jungeun Sarah Kwon, Zhaojian Liu, Wenxin Zheng, Beihua Kong | 山东大学齐鲁医院 | 2016 | Am J Cancer Res  4.737 | Overexpression and oncogenic function of HMGA2 in endometrial serous carcinogenesis | 子宫内膜癌分子特征谱 |
| 6 | 王建六 | Juan Hao, Xiaoxia Bao, Bo Jin, Xiujuan Wang, Zebin Mao, Xiaoping Li, Lihui Wei, Danhua Shen, and Jian-Liu Wang | 北京大学人民医院 | 2015 | the FASEB Journal 5.391 | Ca+ channel subunit α 1D promotes proliferation and migration of endometrial cancer cells mediated by 17β-estradiol via the G protein-coupled estrogen receptor | 子宫内膜癌雌激素非基因转录效应 |
| 7 | 薛凤霞 | Yingmei Wang， Yuanxi Zhu，Lizhi Zhang，Wenyan Tian，Shaofang Hua，Jing Zhao，Huiying Zhang，FengxiaXue | 天津医科大学总医院 | 2012 | Cance Letter 6.508 | Insulin promotes proliferation, survival, and invasion in endometrial carcinoma by activating the MEK/ERK pathway. | 子宫内膜癌肿瘤微环境 |
| 8 | 王建六 | Zhang L, Li X, Zhao L, Zhang L, Zhang G, Wang J,Wei L. | 北京大学人民医院 | 2009 | J Cell Biochem 3.448 | Nongenomic Effect of Estrogen on the MAPK Signaling Pathway and Calcium Influx in Endometrial Carcinoma Cells | 子宫内膜癌雌激素非基因转录效应 |