

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	阻断 JAK-STAT 通路防抑恶性肿瘤转移的临床及机制研究
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 本项目围绕信号转导子与转录活化子（STAT3）细胞信号传导途径在恶性肿瘤转移中的临床及机制开展研究。揭示了肿瘤发生相关信号通路在肿瘤微环境中的作用及机制，以及由此在恶性肿瘤转移中的作用。构建了一种钙磷复合磷脂载溶瘤腺病毒静脉递送系统，为改善溶瘤腺病毒静脉递送提供了一种安全有效的递送策略。主要创新点包括：发现 IL-6 可以刺激 VEGF 与 HIF-1α 的表达从而促进肿瘤的血管生成与转移，STAT3 是 IL-6 上调 VEGF 和 HIF-1α 所必需的；抑制 STAT3 磷酸化可以下调 COX-2 及 NF-κB 转录，并促进肿瘤细胞周期阻滞及凋亡；成功构建了钙磷复合磷脂载溶瘤腺病毒静脉递送系统（PLC-ZD55-IL-24）。本研究共发表相关 SCI 论文 15 篇，部分研究内容被国际知名学术期刊引用，达到国际先进水平。 同意推荐本项目申报 2020 年中华医学科技奖。
项目简介	本项目围绕信号转导子与转录活化子（STAT3）细胞信号传导途径在恶性肿瘤转移中的临床及机制开展研究。STAT3 参与调节肿瘤的增殖、凋亡、转移、血管生成、免疫应答等过程。肿瘤微环境在肿瘤形成、转移进展及治疗反应中发挥重要作用，其中包括肿瘤促血管生成及肿瘤免疫微环境的改变。研究表明,肿瘤相关信号通路不仅参与肿瘤的发生发展,而且也促进肿瘤对各种治疗的抵抗。应用各种阻断剂抑制信号通路一直是抗肿瘤研究的热点。结合上述背景，我们围绕着阻断细胞信号通路在防抑恶性肿瘤转移中开展了大量研究工作。 1. 本项目发现 IL-6 可以刺激 VEGF 与 HIF-1α 的表达从而促进肿瘤的血管生成与转移，STAT3 是 IL-6 上调 VEGF 和 HIF-1α 所必需的。在结肠癌中， IL-22R1 可以与 Shp2 结合，Shp2 结合缺失的 IL-22R1 与 IL-22 结合后促进 STAT3 的活化及结肠癌细胞增殖。 2. 另外发现在抑制 STAT3 磷酸化可以下调 COX-2 及 NF-κB 转录，并促进肿瘤细胞周期阻滞及凋亡。 3. 本项目成功构建了钙磷复合磷脂载溶瘤腺病毒静脉递送系统（PLC-ZD55-IL-24）。钙磷复合磷脂覆盖在溶瘤腺病毒表面可减少病毒的肝内聚集、延长病毒的血液循环时间、保护病毒免于中和抗体中和作用。静脉注射 PLC-ZD55-IL-24 未显示明显肝毒性，未显著诱导内在免疫反应发生，同时可实现有效瘤内靶向，在 Huh-7 肝癌移植瘤模型中发挥显著抗肿瘤效应。 历经二十余年探索研究，本研究获得 NSFC 面上项目 3 项（30872591、81372749、81772905），NSFC 青年项目 2 项（81803090、81702311），上海市基金资助 5 项(市卫生和计划生育委员会基金(201640020)、市综合医院中西医结合专项建设课题（2016LP029），市卫生系统先进适宜技术推广基金（2014046）、市科委重点项目（11411950602）、市浦江人才计划基金（05PJ14008））、上海扬帆计划（19YF1438300）、获得国家发明专利授权 1 项（200910048767.0）。本研究共发表相关 SCI 论文 11 篇，相关研究成果发表在《Oncogene》、《Clinical Cancer Research》、《ACS Nano》、《DNA and Cell

	Biology》、《BMC Cancer》、《Journal of molecular cell 》、《Oncology Reports》等杂志。部分研究内容被《Nature Reviews Immunology》、《Cell》、《Cancer research》、《Cell research》、《Clinical Cancer Research》等学术期刊引用。上述成果表明我们在恶性肿瘤转移防治中取得了较好的社会效益。
--	--

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	20091004876 7.0	2009 -05- 09	一种增效解毒，改善癌症患者恶液质的中药组合物	许青

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	Oncolytic Adenovirus Complexes Coated with Lipids and Calcium Phosphate for Cancer GeneTherapy.	ACS Nano	2016 Dec 27;10(12):11548-11560.	13.709	段友容	23	24	否
2	Suppression of p53 potentiates chemosensitivity in nutrient-deprived cholangiocarcinoma cells via inhibition of autophagy.	Oncology letters	2017 Aug;14(2):1959-1966.	1.664	许青	7	8	否
3	The Traditional Chinese Medicinal Formula BDL301 Suppresses Tumor Growth by Inhibiting STAT3 Pathway and Inducing Apoptosis in Colorectal Cancer Cells.	DNA and cell biology	2015Mar;34(3):178-88.	2.574	许青	5	6	否
4	JAK2 inhibitor blocks the	Oncology reports	2015, 33(1):	2.486	许青	18	22	否

	inflammation and growth of esophageal squamous cell carcinoma in vitro through the JAK/STAT3 pathway		494–502					
5	Increased p38-MAPK is responsible for chemotherapy resistance in human gastric cancer cells	BMC Cancer	2008 Dec 18;8:375	3.265	卫立辛	70	79	否
6	Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: A pooled analysis of 18 randomized controlled trials	International Journal of Cancer	2015 Feb 15;136(4)	4.982	许青	4	4	否
7	Primary malignant lymphoma of the glans penis: a rare case report and review of the literature	Asian Journal of Andrology	2013 Jul;15(4):571–2.	3.259	许青	6	6	否
8	Prognostic role of C? reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta? analysis	Asian Journal of Andrology	2014 May–Jun;16(3)	2.862	许青	16	16	否
9	Primary malignant melanoma of the cervix: A case report	Oncology letters	2014 Dec;8(6)	1.871	许青	3	3	否
10	Prognostic Value of Human Equilibrative NucleosideTransporter	PLOS ONE	2014;9(1)	2.776	许青	8	8	否

	terl in Pancreatic Cancer Receiving Gemcitabin-Based Chemotherapy: A Meta-Analysis							
11	A retrospective analysis of plasma D-dimer dynamic variation in terminal stage cancer patients: implications for disease progression Xi	International Journal Clinical and Experimental Medicine	2014;7(8)	0.181	许青	3	3	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：许青 排名：1 职称：教授,教授 行政职务：科主任 工作单位：上海市第十人民医院 对本项目的贡献：作为项目领导者全面负责课题的设计组织实施指导。发现 BDL 可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤增殖以及血管生成来遏制肿瘤的生长；发现 STAT3 通过调节 NF-κB p65 亚基的磷酸化及作为 COX-2 的上游基因调节 COX-2 从而调控食管鳞癌的肿瘤相关性炎症。发现一种增效解毒，改善癌症患者恶液质的中药组合物。已获得国家发明专利授权。 姓名：陈健华 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：上海市第十人民医院 对本项目的贡献：作为主要参与者成功构建了钙磷复合磷脂载溶瘤腺病毒静脉递送系统（PLC-ZD55-IL-24）。钙磷复合磷脂覆盖在溶瘤腺病毒表面可减少病毒的肝内聚集、延长病毒的血液循环时间、保护病毒免于中和抗体中和作用。且无明显肝毒性，未显著诱导内在免疫反应发生，同时可实现有效瘤内靶向，在移植瘤模型中发挥显著抗肿瘤效应。此外，增加 PLC-ZD55-IL-24 静脉注射剂量可提高抗肿瘤疗效、改善预后，且未引起严重不良反应。 姓名：刘竹青 排名：3 职称：医师 行政职务：无 工作单位：上海市第十人民医院 对本项目的贡献：作为主要参与者发现肿瘤浸润性 Treg 细胞中，PD-1 与 Tim-3 表达之间有显著相关性，Tim-3 在 Treg 细胞中起到免疫抑制作用。外源性
---------	--

	IFN-γ 更倾向于抑制 Tim-3+Treg 的免疫抑制功能, 并且抗 PD-1 抗体能逆转体外 Treg 细胞的免疫抑制功能。抗 PD-1 抗体治疗后获益的小鼠肿瘤组织内, Treg 细胞的 Tim-3 表达明显降低, 捕获性 IFN-γ 抗体部分逆转抗 PD-1 对 Treg 细胞 Tim-3 表达的抑制。 姓名: 郭献灵 排名: 4 职称: 副教授 行政职务: 无 工作单位: 上海市第十人民医院 对本项目的贡献: 作为主要参与者发现 SGC7901/VCR 细胞 p38-MAPK/AP-1 通路的活化明显高于亲本不耐药细胞, 抑制 p38-MAPK 能明显降低多药耐药 (MDR1) 基因的转录及 P-糖蛋白的表达, 提高 SGC7901/VCR 细胞对化疗的敏感性。 姓名: 方珏敏 排名: 5 职称: 主治医师 行政职务: 无 工作单位: 上海市第十人民医院 对本项目的贡献: 作为主要参与者发现 STAT3 通过调节 NF-κB p65 亚基的磷酸化及作为 COX-2 的上游基因调节 COX-2 从而调控食管鳞癌的肿瘤相关性炎症, 阻断 JAK/STAT3 通路可以抑制食管鳞癌的生长与肿瘤相关性炎症, JAK/STAT3 信号通路是连接肿瘤相关性炎症与肿瘤生长的重要信号通路。 姓名: 胡斐 排名: 6 职称: 教授, 主治医师 行政职务: 无 工作单位: 上海市第十人民医院 对本项目的贡献: 发现化疗过程能激活肿瘤细胞自噬, 而抑制自噬能增加肿瘤细胞的化疗敏感性。同时, 激活 STAT3 能抑制多西他赛诱导的自噬, 进而促进肿瘤细胞线粒体损伤及肿瘤细胞活性, 表明 STAT3 通过调控自噬进而调节肿瘤细胞生存及化疗耐药。 姓名: 朱忠政 排名: 7 职称: 教授 行政职务: 无 工作单位: 上海市第十人民医院 对本项目的贡献: 作为参与者发现肝癌肿瘤突变相关基因筛选, 并发现 SLC9A3R1、GRB2、TK1 是与肝癌患者预后相关的基因。 姓名: 储黎 排名: 8 职称: 医师 行政职务: 无 工作单位: 上海市第十人民医院 对本项目的贡献: 作为参与者发现 BDL 不仅能促使肿瘤细胞周期的停滞, 从而抑
--	--

	制肿瘤细胞的增殖；还能促进细胞凋亡。
主要完成单位情况	单位名称：上海市第十人民医院 排名：1 对本项目的贡献：负责课题实施和方法研究，提供课题需要组织标本库，保证课题顺利实施。发现 STAT3 通过调节 NF-κB p65 亚基的磷酸化及作为 COX-2 的上游基因调节 COX-2 从而调控食管鳞癌的肿瘤相关性炎症。发现在肿瘤免疫微环境中大量调节性 T 细胞（Treg）浸润，Tim-3 能介导 Treg 细胞对肿瘤免疫的抑制，抗 PD-1 治疗能抑制 Tim-3 介导的 Treg 功能，而阻断 JAK2/STAT3 信号通路能抑制 Treg 细胞的 PD-1、Tim-3 表达。