	2020
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	人工基因线路识别与干预膀胱癌的基础研究与临床应用
推荐单位	推荐单位：深圳市医学会 推荐意见： 深圳市第二人民医院（深圳大学第一附属医院）黄卫人等人完成的“人工基因线路识别与干预膀胱癌的基础研究与临床应用”项目，该项目在多项国家基金资助下，取得了一系列技术创新成果，在国际著名学术期刊发表一批高水平学术论文，获得多项国家发明专利授权。其创新有：以原癌-抑癌蛋白信号网络互动为主要切入点，鉴定出一批包含蛋白质、长链非编码 RNA 和 microRNA 在内的膀胱癌关键节点分子及信号通路调控新生物标志物，有望作为膀胱癌诊治的新靶点。利用新发现的靶点构建人工基因线路，精准识别和干预癌细胞；利用从患者肿瘤组织或外周血筛选到的有效靶点，设计有多种功能的“工程化”免疫细胞，开展 CAR-T 和 TCR-T 技术治疗膀胱癌临床试验；建立膀胱癌研究平台，承担国际、国内多中心基础和临床研究任务。这些创新打通了从基础医学研究和临床应用实践之间的壁垒，相关临床实验也取得良好的效果，为难治性、复发性晚期膀胱癌患者带来了新的希望，也促进了我国医疗科研水平的提高。 我单位同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。
项目简介	本项目属肿瘤精准医学与生物学工程化研究领域，利用肿瘤多组学信息分析技术，以及定量可控工程策略，挖掘肿瘤有效靶点，构建“工程化”基因线路，实现肿瘤细胞特异识别和干预。 （一）发现一系列与膀胱癌细胞恶性行为密切相关的靶点 利用多组学筛选出一批包含蛋白质、lncRNA 和 miRNA 在内的膀胱癌关键节点分子，并鉴定出一批可影响膀胱癌细胞增殖、凋亡与迁移能力的有效靶点（论文 4-8，4-11，4-13，4-15，4-16）。 （二）构建、优化与功能表征人工基因元件 项目设计并合成可敲减膀胱癌基因靶点的人工 miRNA/shRNA 元件，合成天然 TERT 启动子，实现对膀胱癌作用靶点及恶性表型的精准调控。（论文 4-9，4-10，4-14，4-17）。 开发合成 miRNA 簇表达质粒组装系统，利用合成 miRNA 簇抑制靶基因表达，建立 miRNA 调控的数学模型，构建靶 RNA 和 miRNA 浓度调控 ceRNA 的函数，为解析复杂基因调控系统提供方法（论文 4-4，4-6）。 构建 TALE 基因开关，感应肿瘤细胞中过量表达的 miRNA，利用基因开关可以特异区分肿瘤细胞。通过拆分 Cas9/dCas9 蛋白，感知不同分子信号，为精确控制 CRISPR/Cas9 基因编辑工具提供新的策略。开发基于 dCas9 和光敏 CRY2-CIB1 蛋白相互作用的光诱导基因转录系统，为 CAR-T，TCR-T 等提供了安全可控的技术系统，提高肿瘤基因免疫治疗的安全性（论文 4-3，4-5，4-12）。 （三）构建人工基因线路实现对膀胱癌细胞的特异识别和干预 项目基于 CRISPR-Cas9 技术，利用膀胱细胞特异性启动子 UPIIp 和肿瘤细胞特异性启动子 TERTp，构建逻辑“与”门遗传线路，精准识别或干预膀胱癌细胞，为癌细胞特异调控提供新策略（论文 4-1）。 项目利用 CRISPR-Cas9 系统构建具有逻辑判断能力的智能化“基因调控网络”，

	有效鉴定膀胱癌细胞，特异识别癌细胞同时别精确杀伤，该工作首次实现了对细胞多种内源蛋白信号和复杂分子网络的定向整合，改变细胞信息流向，成为搭建人工基因线路的重要使能工具（论文 4-2）。 （四）人工基因线路重编程免疫细胞并临床应用 项目基于合成生物学“工程化”理念和策略，将人工基因线路和网络导入免疫细胞，开展人工改造免疫细胞治疗膀胱癌研究。启动人工基因线路“工程化”CAR-T 治疗膀胱癌的多中心临床研究（NCT02456350）以及 TCR-T 治疗膀胱癌多中心临床研究（NCT02457650），并取得满意效果。项目已向国家药品审评中心递交基于人工基因线路的研究性新药（IND)申请，为 CFDA 对合成生物学技术在医学领域应用的法规和规范的制定奠定基础。 本项目 17 篇代表论文，包括 Nat Methods（IF:28.4）1 篇、Nat Commun（IF:11.8）2 篇、Nat Chem Biol（IF:12.1）1 篇、PNAS（IF: 9.5）1 篇、J Exp Clin Cancer Res（IF:5.6）4 篇；代表论文总影响因子 129.2 分，被引 538 次，其中他引次数 462 次；授权发明专利 2 项。

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	ZL 2014 1 0441470.1	2017-01-04	特异探测膀胱癌细胞的分子遗传装置的构建方法	黄卫人、刘宇辰、蔡志明
2	中国发明专利	中国	ZL 2014 1 0841057.4	2017-08-08	鼠 Bpifb5 突变体、蛋白及其应用	黄卫人、吴汉伟、牟丽莎、林穆奇、刘宇辰、刘璐、桂耀庭、蔡志明

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	Directing cellular information flow via CRISPR signal conductors	NATURE METHODS	2016,13(11):938-+	28.467	黄卫人，蔡志明	47	53	否
2	Synthesizing AND gate genetic circuits based on CRISPR-Cas9 for identification of bladder cancer cells	NATURE COMMUNICATIONS	2014.5:5393	11.878	黄卫人，蔡志明	78	98	否
3	Integration and	NATURE	2016,	11.87	谢震	17	18	否

	exchange of split dCas9 domains for transcriptional controls in mammalian cells	COMMUNICATIONS	7:13056	8				
4	Construction and characterization of synthetic microRNA cluster for multiplex RNA interference in mammalian cells	ACS SYNTHETIC BIOLOGY	2016, 5 (11), pp 1193—1200	5.571	谢震	6	6	否
5	Modular construction of mammalian gene circuits using TALE transcriptional repressors	NATURE CHEMICAL BIOLOGY	2015, 11(3): 207-213	12.154	Ron Weiss, 谢震	29	36	是
6	Model-guided quantitative analysis of microRNA-mediated regulation on competing endogenous RNAs using a synthetic gene circuit	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	2015, 10: 3158-3163	9.58	谢震, 汪小我	48	51	否
7	Synthetic Bax-Anti Bcl(2) combination module actuated by super artificial hTERT promoter selectively inhibits malignant phenotypes of bladder cancer	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2016,35: 3	5.646	张卫星, 黄卫人	6	9	否
8	Up-regulation of long non-coding RNA PANDAR is associated with	JOURNAL OF EXPERIMENTAL &	2016, 35(1): 83	5.646	黄卫人	43	50	否

	poor prognosis and promotes tumorigenesis in bladder cancer	CLINICAL CANCER RESEARCH						
9	Tetracycline-inducible shRNA targeting antisense long non-coding RNA HIF1A-AS2 represses the malignant phenotypes of bladder cancer	CANCER LETTERS	2016;376(1):155-64	6.508	黄卫人，蔡志明	33	36	否
10	Synthetic tetracycline-controllable shRNA targeting long non-coding RNA HOXD-AS1 inhibits the progression of bladder cancer	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2016；35(1):99	5.646	蔡志明，黄卫人	27	28	否
11	Over-expression of long noncoding RNA BANCR inhibits malignant phenotypes of human bladder cancer	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2016;35(1):125	5.646	黄卫人，梅红兵	34	37	否
12	An Efficient Light-Inducible P53 Expression System for Inhibiting Proliferation of Bladder Cancer Cell	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL SCIENCES	2016;12(10):1273-1278	4.067	黄卫人，蔡志明	8	11	否
13	Transcriptional cofactor Mask2 is required for YAP-induced cell growth and migration in	JOURNAL OF CANCER	2016,7(14):2132-2138	3.182	黄卫人，蔡志明	13	14	否

	bladder cancer cell							
14	Synthetic artificial microRNAs targeting UCA1-MALAT1 or c-Myc inhibit malignant phenotypes of bladder cancer cells T24 and 5637	MOLECULAR BIOSYSTEMS	2015,11(5):1285-1289	2.855	蔡志明，黄卫人	18	19	否
15	Decreased expression of LncRNA MIR31HG in human bladder cancer	CANCER BIOMARKERS	2016;17(2):231-6	2.859	梅红兵，刘宇辰	20	20	否
16	TBK1 Promote Bladder Cancer Cell Proliferation and Migration via Akt Signaling	JOURNAL OF CANCER	2017，8(10):1892-1899	3.182	黄卫人，蔡志明	6	8	否
17	EGCG inhibited bladder cancer SW780 cell proliferation and migration both in vitro and in vivo via down-regulation of NF-kappa B and MMP-9	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	2017，41:56-64	4.49	蔡志明、黄卫人	29	32	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：黄卫人 排名：1 职称：副研究员 行政职务：主任 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：全面负责本项目的设计与实施，为 4-1、4-2、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12 等论文的通讯作者或共同通讯作者；为专利 1-1、1-2 第一发明人；为奖励 9-1 第三完成人，奖励 9-2 第一完成人。 姓名：刘宇辰 排名：2 职称：副研究员 行政职务：医生、科研工作者

	工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，为一篇代表性论文（论文 4-13）的通讯作者或共同通讯作者，为 4-1、4-2、4-7 等论文的第一作者或共同第一作者，4-8、4-9、4-10 等论文的共同作者；为专利 1-1 第二完成人，专利 1-2 第五完成人；奖励 9-1 第二完成人，奖励 9-2 第二完成人。 姓名：谢震 排名：3 职称：副教授 行政职务：副教授 工作单位：清华大学 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，为 4 篇代表性论文（论文 4-3、4-4、4-5、4-6）的通讯作者或共同通讯作者。 姓名：陈巍 排名：4 职称：副研究员 行政职务：科研工作者 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，为 2 篇代表性论文 4-16、4-17 论文的第一作者或共同第一作者。 姓名：王明军 排名：5 职称：研究员 行政职务：执行院长 工作单位：深圳市因诺转化医学研究院 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，世界首例“工程化”CAR-T 治疗膀胱癌和特异性抗原 NY-ESO-1 “工程化” TCR-T 治疗膀胱癌的临床试验。奖励 9-1 第七完成人。 姓名：唐爱发 排名：6 职称：研究员 行政职务：科长 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，对于在膀胱癌及其它尿路上皮癌中发现迄今为止突变频率最高的 TERT 基因，首次发现高频突变的姐妹染色单体分离关键基因 STAG2 和 ESPL1 做出了重要贡献 姓名：梅红兵 排名：7 职称：主任医师 行政职务：主任 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，为代表性论文 4-15 的共同通讯作者。 姓名：蔡志明 排名：8

	职称：主任医师 行政职务：教授 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与本项目的设计与实施，为 4-1、4-2、4-9、4-10、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16 等论文的通讯作者或共同通讯作者；专利 1-1 第三完成人，专利 1-2 第八完成人。奖励 9-1 第一完成人，奖励 9-2 第三完成人。
主要完成单位情况	单位名称：深圳市第二人民医院 排名：1 对本项目的贡献：全面负责项目经费筹集，项目设计，样本收集与管理，数据分析，论文撰写，技术开发及应用。 单位名称：清华大学 排名：2 对本项目的贡献：参与项目经费筹集，项目设计，样本收集与管理，数据分析，论文撰写，技术开发及应用。 单位名称：深圳市因诺转化医学研究院 排名：3 对本项目的贡献：参与项目经费筹集，项目设计，样本收集与管理，数据分析，论文撰写，技术开发及应用。