年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肥胖及其并发症的非编码 RNA 机制与早期诊治研究
推荐单位	推荐单位：江苏省医学会 推荐意见： 肥胖尤其是儿童肥胖问题的日益突出，寻找有效、健康的肥胖防治方法已经迫在眉睫。该研究项目自 2011 年起致力于从非编码基因（miRNA、lncRNA）角度揭示肥胖发生的分子机制，以期为肥胖防治提供新的干预靶标。借助基因芯片、高通量测序技术，团队首先在细胞、组织水平建立了肥胖相关的 miRNA、lncRNA 表达谱系，筛选出一系列具有调控功能的活性分子；通过进一步功能实验研究，明确了 miR-26b、miR-1275、miR-1908、miR-148a、lncRNA uc.417、lncRNA GM13133 等在脂肪细胞增殖、分化、胰岛素敏感性、能量代谢等方面的功能，并深入探讨了可能作用机制。此外基于儿童肥胖目前缺乏有效的早期诊断方法，该项目开展了循环 miRNA 在儿童肥胖早期诊断中的应用研究。研究发现 miR-486、miR-146b 和 miR-15b 展现出作为预警儿童肥胖以及远期发生 2 型糖尿病风险标志物的潜质。基于该研究发现，初步构建了基于纳米材料的血清 miRNA 一步法检测手段。目前相关研究成果获批国家/省级课题 12 项；在 Int J Obes、FASEB J 等杂志发表 SCI 论文 15 篇；申报国家发明专利 7 项、已获批 4 项。 经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐申报中华医学科技奖。
项目简介	肥胖不仅是糖尿病、心脑血管病变等严重疾病的重要危险因素和病理生理学基础，因人口基数众多、增长迅猛更是成为严重影响人类健康的重大公共卫生问题。近年来肥胖低龄化趋势显著，使儿童肥胖问题日益突出，儿童超重和肥胖患病率显著增加的现实已不容无视。目前我国超重、肥胖儿童约占世界“肥胖儿”的 7.7%，已成为影响我国国民素质的重要因素之一。肥胖病因复杂，属于遗传因素控制下能量代谢失衡的结果，防治困难，因此对肥胖机制与预防的深入研究已是当务之急。 非编码 RNA 原先被认为是一类不编码蛋白、无功能的 RNA，即转录“噪音”，但后期证明 miRNA、lncRNA 等各类非编码 RNA 不仅调控细胞分化、器官发育等诸多生理过程，还参与肥胖、糖尿病、肿瘤等多种疾病发生发展，是生命医学研究领域中的新兴领域。本项目组自 2011 年起从非编码 RNA 层面探讨肥胖及其并发症的机制，寻找肥胖防治的潜在靶点及风险标志物。 本研究通过基因芯片、高通量测序技术建立了肥胖相关的差异 miRNA、lncRNA 表达谱，并从中发现一群可能参与肥胖发生、发展的非编码 RNA。针对这些功能未知的非编码 RNA，我们开展了系列深入功能研究，如初次证实：①miR-26b 靶向 PTEN/PI3K/AKT 轴改善脂肪细胞胰岛素敏感性；②miR-1275 可抑制人前体脂肪细胞分化成熟；③miR-1908 可抑制人前体脂肪细胞增殖；④miR-148a 可抑制 Wnt 信号通路促进人间充质干细胞成脂分化；⑤LncRNA uc.417 负向调控棕色脂肪产热活性；⑥LncRNA GM13133 促进白色脂肪棕色化。以上研究为从抑制脂肪细胞增殖/分化、改善胰岛素敏感性、促进棕色脂肪能量代谢和白色脂肪棕色化等角度，寻找肥胖治疗手段提供了新的理论支持和潜在靶点。 在从事非编码基因功能研究的同时，我们关注到循环 miRNA 在疾病诊断中的应用价值。鉴于目前儿童肥胖主要通过体质指数等简易测量法诊断，缺乏有效的早期诊断方法，我们开展了肥胖儿童血清 miRNA 在儿童肥胖早期诊断中的应用研究。我们惊喜的发现 3 条 miRNAs（miR-486、miR-146b 和 miR-15b）不仅高表达于儿童肥胖患者血清，可用于预测儿童肥胖发生风险，而且在成人 2 型糖尿病血清中也呈现高表达，展现出作为预警儿童肥胖远期发生 2 型糖尿病风险标志物的潜质。基于该研究发现，我们已经申请发明专利 2 项，并初步构建完成基于纳米材料的一步法检测方法。

	目前该系列研究获 12 项国家/省级课题支持；在 Int J Obes、FASEB J 等杂志发表相关 SCI 论文 15 篇，研究成果多次参加国内外学术交流；相关成果申报国家发明专利 7 项、已获批 4 项。研究为肥胖防治提供了潜在靶标具有良好的应用前景。

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	ZL201310364754.0	2016-03-23	人 miR-148a 在制备改善脂肪细胞胰岛素敏感性药物中的应用	季晨博,郭锡熔，史春梅，张敏，陈玲，杨蕾，庞玲霞，张俊
2	中国发明专利	中国	ZL201310362981.X	2015-08-19	人 miR-26b 在制备改善胰岛素敏感性药物中的应用	郭锡熔,季晨博，赵亚萍，徐广峰,宋桂仙，史春梅，戴咏梅,祝丽珺，顾晓虹
3	中国发明专利	中国	ZL201310361481.4	2015-06-10	人 miR-26b 在制备抑制脂肪细胞增殖药物中的应用	郭锡熔,季晨博，赵亚萍，宋桂仙,徐广峰，史春梅，顾平清,沈亚卉，李慧
4	中国发明专利	中国	ZL201310361927.3	2015-06-10	人 miR-1908 在制备促进脂肪细胞增殖药物中的应用	沈嵘，倪毓辉，郭锡熔，季晨博，杨蕾，史春梅，崔县伟,付子毅，苗苗
5	中国计算机软件著作权	中国	2012SR013730	2011-05-05	肥胖儿临床与样本管理系统[简称CLIS-OC]V1.0	郭锡熔，吴亮，季晨博，童梅玲，池霞，曹新国

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	A transcribed ultraconserved noncoding RNA, uc.417, serves as a negative regulator of brown adipose tissue thermogenesis	FASEB J	2016;30(12):4301-4312	5.498	季晨博，郭锡熔	8		否
2	MiR-26b modulates	Int J Obes	2015;	5.33	赵亚萍、	19		否

	insulin sensitivity in adipocytes by interrupting the PTEN/PI3K/AKT pathway	(Lond)	39(10): 1523-1530	7	郭锡熔			
3	MiR-146b is a regulator of human visceral preadipocyte proliferation and differentiation and its expression is altered in human obesity	Mol Cell Endocrinol	2014; 393(1-2): 65-74	4.405	张春梅，郭锡熔	38		否
4	miR-1275 inhibits adipogenesis via ELK1 and its expression decreases in obese subjects	J Mol Endocrinol	2016; 57(1): 33-43	3.557	陈小慧，郭锡熔	7		否
5	IL-6 and TNF-α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b	J Interferon Cytokine Res	2014; 34(5): 342-348	2.000	季晨博，张春梅	32		否
6	miR-148a is associated with obesity and modulates adipocyte differentiation of mesenchymal stem cells through Wnt signaling	Sci Rep	2015; 5: 9930	5.228	季晨博，郭锡熔	38		否
7	The role of microRNA-26b in human adipocyte differentiation and proliferation	Gene	2014; 533(2): 481-487	2.138	赵亚萍、郭锡熔	42		否
8	Modulation of hsa-miR-26b levels following adipokine stimulation	Mol Biol Rep	2013，40(5): 3577-3582	1.958	赵亚萍、郭锡熔	13		否

9	Transcriptome analysis reveals the potential contribution of long noncoding RNAs to brown adipocyte differentiation	Mol Genet Genomics	2015; 290(5): 1659-1671	2.622	崔县伟，季晨博，郭锡熔	9		否
10	Expression of microRNA-26b, an obesity-related microRNA, is regulated by free fatty acids, glucose, dexamethasone and growth hormone in human adipocytes	Mol Med	Rep2014; 10(1): 223-228	1.554	赵亚萍、郭锡熔	12		否
11	TNF-α, IL-6, and Leptin increase the expression of miR-378, an adipogenesis-related microRNA in human adipocytes	Cell Biochem	Biophys2014; 70(2): 771-776	1.680	徐美玉，季晨博	14		否
12	The biological effects of hsa-miR-1908 in human adipocytes	Mol Biol Rep	2015; 42(5): 927-935	1.698	倪昱辉，季晨博	8		否
13	Obesity-associated microRNA-26b regulates the proliferation of human preadipocytes via arrest of the G1/S transition	Mol Med Rep	2015; 12(3): 3648-3654	1.559	赵亚萍、郭锡熔	9		否
14	Expression of obesity-related miR-1908 in human adipocytes is regulated by adipokines, free fatty acids and hormones	Mol Med Rep	2014; 10(2): 1164-1169	1.554	史春梅，倪昱辉	7		否
15	Expression of miR-199a-3p in human adipocytes is regulated by free	Mol Med Rep	2016; 14(2): 1180-1186	1.692	郑文，郭锡熔	7		否

	fatty acids and adipokines							

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	1. 姓名：季晨博 排名：1 职称：副教授,副主任医师 行政职务：主任 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、本项目负责人，负责课题设计、项目申请、课题实施、研究内容筛选、研究技术指导、实验数据分析； 2、基本阐明肥胖及其并发症相关非编码 RNA 的功能、作用机制及相关调控机制； 3、审阅修改研究报告和论文； 4、以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 40 余篇； 5、负责应用推广工作,获批国家知识产权专利证书 5 项，著作权 1 项。 2. 姓名：郭锡熔 排名：2 职称：教授,主任医师 行政职务：副院长 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、为本项目的共同组织实施者，负责课题协调、指导与监督； 2、第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 100 多篇； 3、审阅修改研究报告和论文； 4、负责应用推广工作。 3. 姓名：崔县伟 排名：3 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、主持该项目申报相关国家自然科学基金一项（81300683）； 2、负责建立和完善多种技术平台，材料的撰写和保存； 3、在 FASEB J、JBC、Metabolism、BBA 系列等杂志发表肥胖研究相关 SCI 30 余篇，其中以通讯作者发表 SCI 论文 6 篇，以第一/共一作者发表 SCI 论文 21 篇。 4. 姓名：尤梁惠 排名：4 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、负责搭建人及小鼠脂肪细胞原代分离、诱导分化以及代谢功能评估平台； 2、负责脂肪组织转录组学的研究及部分非编码 RNA 功能以及机制研究； 3、以第一作者发表 SCI 论文 3 篇，共同第一作者发表 SCI 论文 6 篇，共同通讯作者发表 SCI 论文 3 篇。 5. 姓名：文娟 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：、擅长统计分析和生物信息分析，为肥胖及其并发症相关非编码 RNA 的功能及机制研究作出了重要贡献；

	2、负责肥胖及其并发症早期诊断的模型构建； 3、参与应用推广工作。 6. 姓名：李沄 排名：6 职称：药师 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、参与搭建人及小鼠脂肪细胞原代分离、诱导分化以及代谢功能评估平台； 2、参与肥胖及其并发症相关非编码 RNA 的功能及机制研究。 7. 姓名：马洁桦 排名：7 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、参与技术平台的建立； 2、参与儿童肥胖远期风险预警标志物的鉴定及检测技术的构建； 3、参与推广及应用。 8. 姓名：曹彦 排名：8 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、参与动物模型建立和表型分析，保证了动物水平基因功能研究的顺利开展； 2、参与肥胖及其并发症相关非编码 RNA 的功能及机制研究； 3、参与儿童肥胖远期风险预警标志物的鉴定及检测技术的构建。 9. 姓名：李景云 排名：9 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：1、参与动物模型建立和表型分析，保证了动物水平基因功能研究的顺利开展； 2、参与肥胖及其并发症相关非编码 RNA 的功能及机制研究； 3、 参与儿童肥胖远期风险预警标志物的鉴定及检测技术的构建。 10. 姓名：祝丽珺 排名：10 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：南京市妇幼保健院 对本项目的贡献：无
主要完成单位情况	1. 单位名称：南京市妇幼保健院 排名：1 对本项目的贡献：本项目从课题设计、试验实施、推广应用等均为我单位季晨博主任主持完成。 1. 单位为本项目的组织申报提供了重要的信息资源和科学指导，并做了大量协调工作，对确保项目的顺利实施始终给予高度重视和支持。 2. 单位为本项目研究提供了优良的实验条件和工作环境，在科研力量和研究时间上

	给予重点保证，在科研政策上给予倾斜，实行科学规范的奖励政策和制度。