

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	中国人前列腺癌发生发展的分子机制特点及精准防治的关键技术研究
推荐单位	<p>推荐单位：南方医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>前列腺癌是一个普遍且复杂的全球健康问题，众多前列腺癌研究结果的相互矛盾、基因分型的争论以及临床试验的困难等问题的存在，使前列腺癌的治疗形势依然严峻。每个前列腺癌患者的独特性都不能被低估，最终的精准治疗迫在眉睫。该项目自 2005 年起对前列腺癌发病及进展相关靶分子和信号通路进行了一系列基础和临床相关研究，并取得了多个具有原始创新性的成果。主要取得了以下创新性成果：1.RAGE 及其配体相互作用促进前列腺癌进展的机制研究和临床验证；2.发现了中国人群前列腺癌相关癌症易感基因，首次确认 NKAIN2 作为前列腺癌的抑癌基因；3.揭示肥大细胞/前列腺癌雄激素受体/miRNA32 这一新的增强前列腺癌神经内分泌分化的信号轴；4.构建去势抵抗性前列腺癌（CRPC）调控网络及分析验证关键靶点，并发现 RTK/ERK 信号通路遗传多态性与前列腺癌关系；5.前列腺癌相关治疗药物和手术治疗探索；6.芳基哌嗪衍生物作为潜在的抗前列腺癌药物的合成及生物学评价。</p> <p>项目组所有完成人共主持相关课题 33 项，发表与本项目有关的代表性 SCI 论文 19 篇。所有代表性论文的累计影响因子 97.395，累计被引频次达 377 次，其中他引 346 次，单篇他引最高频次为 50 次。该项目申报材料真实有效，填写内容符合要求，根据国家科学技术奖励相关规定，公示无异议。提名该项目为华夏医学科技奖科学技术进步奖。</p> <p>同意推荐该项目报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)是一个普遍且复杂的全球健康问题。深入了解遗传学和发病机制有可能大大改善前列腺癌的治疗和预后。早期前列腺特异抗原 (Prostate Specific Antigen, PSA) 筛查等现代遗传学和分子生物学的发展大大降低了前列腺癌相关的死亡率。但是众多前列腺癌研究结果的相互矛盾、基因分型的争论以及临床试验的困难等问题的存在，使前列腺癌的治疗形势依然严峻。每个前列腺癌患者的独特性都不能被低估，最终的精准治疗迫在眉睫。</p> <p>基于此,我们团队对前列腺癌发病及进展相关靶分子和信号通路进行了一系列基础和临床相关研究并且取得了多个具有原始创新性的成果：</p> <p>1、本研究团队通过一系列的体外实验证实 AGE 与 RAGE 结合介导的前列腺癌增殖效应是通过激活 PI3K/Akt 信号通路，从而增强了 RB 磷酸化，磷酸化的 RB 释放出转录因子 E2F，随后 E2F 与基因结合激活转录。</p> <p>2、我们也发现 RAGE 的另一配体高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在前列腺癌中可能与 RAGE 相互作用形成自分泌回路进而调控前列腺癌细胞的增殖与进展。我们的基础研究有助于为我国为前列腺癌患者中“RAGE 轴致癌型”特定人群的精准医疗提供新的理论和临床依据；</p> <p>3、我们通过对前列腺癌临床样本的基因组芯片分析，发现 NKAIN2 在前列腺癌临床标本中发生染色体断裂、缺失和 DNA 突变导致表达失活，明确了 NKAIN2 作为前列</p>

	<p>腺癌的抑癌基因；</p> <p>4、揭示抗雄激素药物恩杂鲁胺治疗去势抵抗性前列腺癌（CRPC）患者的机制：发现 RTK/ERK 信号通路遗传多态性与前列腺癌关系；</p> <p>5、研究过程中发现了多个中国人群前列腺癌相关癌症易感基因，同时构建雄激素抵抗性前列腺癌（CRPC）调控网络及分析验证关键靶点，且在前列腺癌相关治疗药物和手术治疗进行了深入的探讨和应用研究。</p> <p>6、通过对一系列芳基哌嗪衍生物作为雄激素受体拮抗剂的合成和体外生物学评价，发现了一系列新的抗增殖化合物，他们表现出强劲的抗 AR 活性和强大的 AR 结合能力。</p> <p>综上，本项目针对前列腺癌的发病机制进行了一系列系统的基础和临床应用研究，为前列腺癌临床早期诊断、系统治疗及预后评估提供了新的理论依据和可能的分子标志物并由此获得了良好的科技产出，项目组所有完成人共主持相关课题 33 项，发表与本项目有关的代表性 SCI 论文 19 篇。所有代表性论文的累计影响因子 97.395，累计被引频次达 377 次，其中他引 346 次，单篇他引最高频次为 50 次。</p>
--	---

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	中国计算机软件著作权	中国	2018SR965683	2018-12-03	基于文本挖掘的肠道菌群与多种疾病及基因关系的数据库系统[简称：IMDGase]V1.0	-
2	中国计算机软件著作权	中国	2018SR965696	2018-12-03	基于文本挖掘影响炎癌转化相关因子的数据库系统[简称：FICBase]	-
3	中国计算机软件著作权	中国	2014SR034512	2014-03-27	多性状与基因组多区域多位点关联分析软件[简称：MHLasso] V1.0	-
4	中国计算机软件著作权	中国	2012SR122159	2012-04-05	基于文本挖掘的医学信息数据库查询系统[简称：医学信息数据库查询系统]V1.0	-
5	中国发明专利	中国	ZL 201510561570.2	2017-12-15	醚类芳基哌嗪衍生物及其盐、制备方法和用途	陈洪，马录芳，姚景才，冯爱青，孙涛，罗光远，王豹，陈夏雨，俞佳俊
6	中国发明专利	中国	ZL 2016 1	201	羟嗪衍生物以及制备方	陈洪，孙涛，

			0986650.5	9-01-22	法,用途和制剂	周战,押辉远,冯爱青,许启泰
7	中国发明专利	中国	ZL 2017 10145374.6	2019-02-15	醚类芳基哌嗪衍生物及其盐、制备方法以及用于制备治疗抗肿瘤药物的用途	陈洪,王利亚,汪彩露,孙涛,孙献仲,李自永,许启泰

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	Co-expression of RAGE and HMGB1 is associated with cancer progression and poor patient outcome of prostate cancer	Am J Cancer Res	2014; 4(4):369-377	4.165	通讯作者:郑大勇、赵善超 第一作者:赵楚标、包继明	50	57	否
2	AGE/RAGE/Akt pathway contributes to prostate cancer cell proliferation by promoting Rb phosphorylation and degradation	Am J Cancer Res	2015; 5(5):1741-1750	3.425	通讯作者:赵善超,姜勇 第一作者:何敏毅	44	46	否
3	Phosphoglycerate mutase 1 knockdown inhibits prostate cancer cell growth, migration, and invasion	Asian J Androl	Mar-Apr 2018; 20(2)	3.259	通讯作者:赵善超 第一作者:温耀安,吕道均,王冲	5	5	否
4	Immunotherapy and endothelin receptor antagonists for treatment of castration-resistant	Int J Cancer	2013 Oct 1;133(7):1743-50	5.007	通讯作者:冯宁翰 第一作者:邵宁,	6	8	否

	prostate cancer.				汪洋， 蒋文瑜			
5	Role of the functional MKK4 promoter variant (-1304T > G) in a decreased risk of prostate cancer: case-control study and meta-analysis	J Cancer Res Clin Oncol	2012, 138(9):1531-9	2.558	通讯作者：冯宁翰，华立新 第一作者：邵宁，汪洋	5	6	否
6	miR-1301-3p promotes prostate cancer stem cell expansion by targeting SFRP1 and GSK3 β	Biomedicine & Pharmacotherapy	2018; 99: 369-74	3.743	通讯作者：赵善超 第一作者：宋先璐、黄斌、周柏伟	22	23	否
7	The RTK/ERK pathway is associated with prostate cancer risk on the SNP level: a pooled analysis of 41 sets of data from case-control studies	Gene	2014. 1.25, 534 (2) : 286~297	2.183	通讯作者：莫曾南，胡艳玲 第一作者：陈阳，李天宇，余小祥	12	12	否
8	APC gene hypermethylation and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis	European Journal of Human Genetics	2013. 09.01, 21 (9) : 929~935	4.225	通讯作者：莫曾南，胡艳玲 第一作者：陈阳，李洁，余小祥	28	92	否
9	Label free quantitative proteomics reveals the role of miR-200b in androgen-	Biomedicine & Pharmacotherapy	2018; 99: 369-74	3.743	通讯作者：赵善超、刘亚伟 第一作	3	3	否

	independent prostate cancer cells				者：何敏毅，勾梦壮			
10	The antipsychotic drug pimozide inhibits cell growth in prostate cancer through suppression of STAT3 activation.	Int J Oncol.	2016 Jan;48 (1):32-2-8	3.571	通讯作者：陈家杰 第一作者：周葳，陈明坤	34	37	是
11	Saikosaponin-d: A potential chemotherapeutics in castration resistant prostate cancer by suppressing cancer metastases and cancer stem cell phenotypes	Biochem Biophys Res Commun.	2016 Jun 10;474(4):722-729.	2.466	通讯作者：郑少斌、党强 第一作者：钟帝、张辉见	15	17	否
12	Laparoscopic radical prostatectomy plus extended lymph nodes dissection for cases with non-extra node metastatic prostate cancer: 5-year experience in a single Chinese institution	J Cancer Res Clin Oncol	2013 May;139(5):871-8	3.009	通讯作者：高新 第一作者：陈明坤，罗云	7	12	否
13	miR-618 Inhibits Prostate Cancer Migration and Invasion by Targeting FOXP2	J Cancer	2017; 8(13): 2501-2510	3.249	通讯作者：赵善超、吴自勍 第一作者：宋先璐、汤瑶	19	21	否
14	A functional polymorphism in MSMB gene	Prostate	2010; 70(10):1146-	3.485	通讯作者：华立新，	23	25	否

	promoter is associated with prostate cancer risk and serum MSMB expression.		52		冯宁翰 第一作者：许斌，王金峰，仝娜			
15	Design, synthesis and biological evaluation of novel arylpiperazine derivatives on human prostate cancer cell lines.	Bioorg Med Chem Lett	2015 Jan 15;25(2):285-7	2.923	通讯作者：袁牧 第一作者：陈洪	9	11	否
16	Synthesis and Antitumor Activity of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Saccharin Moiety	Molecules	2017 Oct 29;22(11):1857	3.098	通讯作者：袁牧 第一作者：陈洪	4	4	否
17	Fabrication of a hyaluronic acid conjugated metal organic framework for targeted drug delivery and magnetic resonance imaging	RSC Advances	2018; 8: 6581	3.049	通讯作者：赵善超 第一作者：東方鹏	40	40	否
18	Anti-androgen enzalutamide enhances prostate cancer neuroendocrine (NE) differentiation via altering the infiltrated mast cells → androgen receptor (AR) → miRNA32 signals	Mol Oncol .	2015 Aug;9(7):1241-51	5.367	通讯作者：张传祥 第一作者：党强	23	26	否
19	Red-emitting fluorescent probe	Spectrochimica Acta	2018; 204:	2.931	通讯作者：赵	28	36	否

	for detecting hypochlorite acid in vitro and in vivo	Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	196-202.		善超、周战 第一作者：陈洪			
--	--	---	----------	--	---------------	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：赵善超 排名：1 职称：教授 行政职务：副院长 工作单位：南方医科大学 对本项目的贡献：主要负责项目的整体设计和实施，前列腺癌相关治疗药物和手术治疗探索，以及诊治体系的建立及应用（主要科学技术内容 2.1、2.2）。在相关领域主持国家级课题 4 项，省市级课题 6 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 50 余篇。</p> <p>姓名：冯宁翰 排名：2 职称：教授 行政职务：副院长 工作单位：南京医科大学附属无锡第二医院 对本项目的贡献：发现了多个中国人群前列腺癌相关癌症易感基因，在临床样本中进行了验证和随访，前列腺癌相关治疗药物和手术治疗探索的主要设计者和实施者（主要科学技术内容 2.2）。在相关领域主持国家级课题 2 项，省市级课题 4 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 20 篇。</p> <p>姓名：胡艳玲 排名：3 职称：教授 行政职务：实验室负责人 工作单位：广西医科大学 对本项目的贡献：课题的设计指导，整体研究方案的主要制订者之一。完成了构建雄激素抵抗性前列腺癌（CRPC）调控网络及分析验证关键靶点；发现 RTK/ERK 信号通路遗传多态性与前列腺癌关系（主要科学技术内容 2.4）。在相关领域主持国家级课题 6 项，省市级课题 5 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 12 篇，以第一权利人获得相关发明专利 4 项</p> <p>姓名：陈洪 排名：4 职称：教授 行政职务：副院长</p>
---------	--

	<p>工作单位：洛阳师范学院</p> <p>对本项目的贡献：课题的设计指导，整体研究方案的主要制订者之一。完成了芳基哌嗪衍生物作为潜在的抗前列腺癌药物的合成及生物学评价工作，（主要科学技术内容 2.6）。发表 SCI 文章 30 余篇，授权发明专利 3 项，主持省部级课题 6 项。指导、培养硕士研究生 5 名。</p> <p>姓名：党强</p> <p>排名：5</p> <p>职称：副主任医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：南方医科大学</p> <p>对本项目的贡献：揭示了肥大细胞/前列腺癌雄激素受体/miRNA32 这一新的增强前列腺癌神经内分泌分化的信号轴（主要科学技术内容 2.3）。在相关领域主持国家级课题 1 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 5 篇。</p> <p>姓名：陈明坤</p> <p>排名：6</p> <p>职称：副主任医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：南方医科大学</p> <p>对本项目的贡献：揭示了肥大细胞/前列腺癌雄激素受体/miRNA32 这一新的增强前列腺癌神经内分泌分化的信号轴（主要科学技术内容 2.3）。在相关领域主持国家级课题 1 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 5 篇。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：南方医科大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：对本项目的贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RAGE 及其配体相互作用促进前列腺癌进展的机制研究和临床验证； 2. 发现了中国人群前列腺癌相关癌症易感基因，首次确认 NKAIN2 作为前列腺癌的抑癌基因； 3. 对于甘氨酸脱羧酶（GLDC）介导前列腺癌转移新机制做出了重要贡献，并阐明了药物治疗的分子作用机制； 4. 揭示了肥大细胞/前列腺癌雄激素受体/miRNA32 这一新的增强前列腺癌神经内分泌分化的信号轴。 5. 前列腺癌相关手术治疗策略的探索； 6. 作为牵头单位，负责项目整体的组织和实施。 <p>单位名称：南京医科大学附属无锡第二医院</p> <p>排名：2</p> <p>对本项目的贡献：对本项目的贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 对前列腺癌相关癌症易感基因及前列腺癌相关治疗药物和手术治疗策略进行探索； 2. 对项目实施过程当中出现的新的分子靶点进行验证。 <p>单位名称：广西医科大学</p>

排名：3

对本项目的贡献：对本项目的贡献：

1. 构建雄激素抵抗性前列腺癌（CRPC）调控网络及分析验证关键靶点；
2. RTK/ERK 信号通路遗传多态性与前列腺癌关系研究。

单位名称：洛阳师范学院

排名：4

对本项目的贡献：完成了芳基哌嗪衍生物作为潜在的抗前列腺癌药物的合成及生物学评价工作