

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	靶向红细胞特异蛋白质抑制胃癌和乳腺癌的基础与临床研究
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 研究成果“靶向红细胞特异蛋白质抑制胃癌和乳腺癌的基础与临床研究”由项目团队历时 20 年研究完成，在国内外首次发现人体供氧与细胞增殖交互调控的蛋白质结构基础，这一原创性发现成功阐明了胃癌的独特发生机制以及胃粘膜损伤与乳腺癌发生的相关性。动物及临床跟踪观察都显示适量胃泌素具有显著抑制胃癌和乳腺癌生长的作用。以上成果为胃泌素在胃癌和乳腺癌防治中的临床应用提供了详实的基础和临床数据，具有重要意义。 我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	本成果历经 10 年原创性探索、4000 余临床病例研究、8 年前瞻性临床跟踪观察、12 年靶向药物研发。先后 50 余名研究人员参与，在国家自然科学基金重点项目、科技部 863、上海申康医院临床创新行动计划及上海市“振龙头”临床重点专科建设等 15 项课题支持下完成。包括以下基础与临床研究成果： （1）原创科学发现：在国内外首次发现人体供氧与细胞增殖两个重要生命活动交互调控的蛋白质结构基础，发现红细胞特异膜蛋白质带 3 蛋白（AE1）C 端域与细胞周期调节蛋白 P16 相互作用并交互调控，P16 促进 AE1 转膜、离子转运及细胞酸化，AE1 促进 P16 入核，进而促进细胞凋亡；AE1 mRNA 在人体细胞普遍表达，但在蛋白质水平被 ERK/P65/miR-23a-27a-24 机制沉默，只保留于红细胞膜。这一成果除论文形式发表外，另被以下国际权威网站认定为首次发现：http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/SLC4A1ID42325ch17q21.html。 （2）发现胃癌和乳腺癌独特分子特征、及其对靶向药物耐药的原因及机制在，临床上指导了胃癌的诊断与治疗：①首次发现 AE1/P16 异位表达于胃癌细胞浆是胃癌发生的关键分子事件；② AE1 正常情况下在胃上皮细胞被 ERK/P65/miR-23a-27a-24 沉默，HP 等诱发胃炎时，沉默机制失灵，AE1/P16 翻译异常开启，继而形成 AE1/P16/AE2/PCAF 复合物，干扰后二者生理活性，使细胞碱化、磷酸化和乙酰化水平降低、泛素化和去乙酰化水平升高、DNA 修复酶异常等，最终诱发胃癌，并对现有的临床肿瘤靶向药物（蛋白激酶抑制剂）无效；③对不同肿瘤包括肝癌、结肠癌、乳腺癌及白血病进行分子特征比较研究，发现胃癌与乳腺癌具有相似的分子特征，即蛋白激酶失活，胃癌与肝癌、结肠癌及白血病分子特征差异明显，某些分子如 AE2、ERK 具有相反作用。 （3）发现胃癌有效新靶点和靶向药物，完成了药效学研究：①历时 8 年临床跟踪 100 例胃癌患者，发现胃泌素水平较高的患者预后好。胃泌素通过逆转前述分子事件显著抑制胃癌，胃泌素与曲妥珠单抗发挥协同，对 HER2 阴性胃癌细胞也显示明显抑制作用。胃泌素作为候选胃癌和乳腺癌靶向药物研发历时 12 年，在自然诱发、PDX、荷瘤、转基因动物等模型中均有显著疗效。② siRNA 靶向 AE1/P16,使自然诱

	发的小鼠胃癌检出率从 62%降至 15.8%。 (4) 胃泌素抑制乳腺癌生长，临床研究发现，68.8% ER+/PR+乳腺癌患者伴有低胃泌素血症，胃泌素体外显著抑制乳腺癌生长。 (5) 胃泌素抑制胃癌和乳腺癌已获 2 项授权专利。
--	--

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	ZL200610024909.6	2008-11-19	三氧化二砷在离子交换蛋白中的应用	傅国辉
2	中国发明专利	中国	ZL200910051821.7	2013-05-22	胃泌素在抑制胃肠肿瘤细胞中的应用	傅国辉
3	中国发明专利	中国	ZL201710111184.2	2019-09-10	胃泌素在制备诊断和治疗乳腺癌药物中的应用	傅国辉；孟丽丽；王井龙；沈炜炜；祖立冬

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	Gastrin inhibits gastric cancer progression through activating the ERK-P65-miR23a/27a/24 axis	J Exp Clin Cancer Res	2018 Jun 4;37(1):115	5.646	傅国辉	2	2	否
2	Low serum gastrin associated with ER + breast cancer development via inactivation of CCKBR/ERK/P65 signaling	BMC Cancer	2018 Aug 16;18(1):824	2.933	傅国辉	3	3	否
3	Expression of AE1/p16 promoted	BMC Cancer	2016 Sep	3.288	傅国辉	4	3	否

	degradation of AE2 in gastric cancer cells		5;16(1):716					
4	PCAF acts as a gastric cancer suppressor through a novel PCAF-p16-CDK4 axis	Am J Cancer Res	2016 Dec 1;6(12):2772-2786	3.264	傅国辉	7	7	否
5	Trastuzumab Inhibits Growth of HER2-Negative Gastric Cancer Cells Through Gastrin-Initialized CCKBR Signaling	Dig Dis Sci	2015 Dec;60(12):3631-41	2.516	傅国辉	7	4	否
6	The NF-κB p65/miR-23a-27a-24 cluster is a target for leukemia treatment	Oncotarget	2015 Oct 20;6(32):33554-67	5.008	傅国辉	15	14	否
7	A nonsense mutation in the Xeroderma pigmentosum complementation group F (XPF) gene is associated with gastric carcinogenesis	Gene	2014 Mar 10;537(2):238-44	02.138	傅国辉	6	6	否
8	MiR-142-3p functions as a tumor suppressor by targeting CD133, ABCG2, and Lgr5 in colon cancer cells	J Mol Med (Berl)	2013 Aug;91(8):989-1000	4.739	傅国辉	84	83	否
9	EGR1 is critical for gastrin-dependent upregulation of anion exchanger 2 in gastric cancer	FEBS J	2013 Jan;280(1):174-83	3.986	傅国辉	15	12	否

	cells							
10	Gastrin inhibits a novel, pathological colon cancer signaling pathway involving EGR1, AE2, and P-ERK	J Mol Med (Berl)	2012 Jun;90 (6):707-18	4.768	傅国辉	22	19	否
11	Anti-tumour effects of small interfering RNA targeting anion exchanger 1 in experimental gastric cancer	Br J Pharmacol	2012 Jan;165(1):135-47	5.067	傅国辉	15	12	否
12	Polymorphism in xeroderma pigmentosum complementation group C codon 939 and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma in the Guangxi population. Hepatology	Hepatology	2010 Oct;52(4):1301-9	10.885	傅国辉	47	35	否
13	Induction of anion exchanger-1 translation and its opposite roles in the carcinogenesis of gastric cancer cells and differentiation of K562 cells	Oncogene	2010 Apr 1;29(13):1987-96	7.414	傅国辉	25	20	否
14	Gastrin suppresses the interdependent expression of p16 and anion exchanger 1 favoring growth inhibition of gastric cancer cells	Int J Cancer	2010 Sep 1;127(6):1462-74	4.926	傅国辉	12	5	否
15	Genetic	Mol	2010	3.26	傅国辉	28	24	否

	polymorphisms in DNA repair genes XPC, XPD, and XRCC4, and susceptibility to Helicobacter pylori infection-related gastric antrum adenocarcinoma in Guangxi population, China	Carcinog	Jun;49 (6):611-8	5				
16	Effect of block deletions in the C-terminus on the functional expression of human anion exchanger 1 (AE1)	Mol Membr Biol	Jan-Feb 2007; 24(1): 65-73	3.870	傅国辉	6	3	否
17	Expression of anion exchanger 1 sequesters p16 in the cytoplasm in gastric and colonic adenocarcinoma	Neoplasia	2007 Oct;9(10):812-9	05.674	傅国辉	34	22	否
18	Anion exchanger 2 mediates the action of arsenic trioxide	Br J Haematol	2006 Sep;134(5): 491-9	04.498	傅国辉	7	6	否
19	Direct interaction and cooperative role of tumor suppressor p16 with band 3 (AE1)	FEBS Lett	2005 Apr 11;579(10): 2105-10.	3.415	傅国辉	20	8	否
20	Purification and characterization of the human erythrocyte band 3 protein C-terminal domain	Biochemistry	2004 Feb 17;43(6):1633-8	4.008	傅国辉	8	4	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：傅国辉 排名：1 职称：教授 行政职务：无 工作单位：上海交通大学 对本项目的贡献：学术贡献： 1.是本项成果中“原创性科学发现”的发现人，在国内外首次报道了人体供氧与细胞增殖两个重要生命活动交互调控的蛋白质结构基础，红细胞特异蛋白质在其它组织沉默的机制。 2.指导研究生，发现了发现胃癌和乳腺癌独特分子特征及关键分子事件，胃泌素抑制胃癌和乳腺癌等。 3.担任病理科主任期间将成果转化为临床新诊疗技术，成效显著。牵头上海市“振龙头”临床重点专科建设。 4.担任中国女医师协会病理专委会副主委，中国医师协会智能病理专委会委员，美国 Human pathology 杂志编委。利用在国内国际会议报告机会，积极宣传研究成果，取得显著成效。 姓名：沈炜炜 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：上海交通大学 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.8 及 4.17 姓名：田华 排名：3 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.14 姓名：索文昊 排名：4 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：厦门大学附属第一医院 对本项目的贡献：科学发现（2），支撑材料见附件 4.11 姓名：祖立冬 排名：5 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：上海交通大学
---------	---

	对本项目的贡献：科学发现（1）和（2），支撑材料见附件 4.1 姓名：龙喜带 排名：6 职称：主任医师 行政职务：主任 工作单位：右江民族医学院附属医院 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.12 及 4.15 姓名：孟丽丽 排名：7 职称：医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：科学发现（1）、（3）和（4），支撑材料见附加 4.2 姓名：胡纯婷 排名：8 职称：讲师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.1 及 9.1 姓名：宋玲君 排名：10 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海市第一人民医院 对本项目的贡献：科学发现（1）和（4），支撑材料见附件 4.10 姓名：王婷 排名：11 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.3 及 4.9 姓名：费鸿君 排名：12 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：国际和平妇幼保健院 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.3 及 4.4 姓名：张宁 排名：13 职称：讲师
--	--

	行政职务：副主任 工作单位：南京医科大学 附属宿迁第一人民医院 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.11 及 4.14 姓名：魏中华 排名：14 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：艾德生物 对本项目的贡献：科学发现（1），支撑材料见附件 4.7
主要完成单位情况	单位名称：上海交通大学 排名：1 对本项目的贡献：上海交通大学作为该项目的主要完成单位，在该项目的实施过程中，在人力、设备和场地等方面给予了大量支持，为该项目的顺利完成提供了坚实的保障。医学院具有国内一流的实验条件，配备了成熟的技术团队，建立了相关领域的、稳定常规的实验体系平台。上海交通大学附属上海市第一人民医院为本项目研究提供了部分患者组织样本及相关临床信息，加速了本项目研究的展开和推进。