

| | |
|------|---|
| | 2021 |
| 推荐奖种 | 医学科学技术奖 |
| 项目名称 | 基于分子标志的胃癌治疗新技术及其转化研究 |
| 推荐单位 | <p>推荐单位：南京医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>该项目针对我国高发且预后较差的胃癌常规治疗方面的无奈，从现阶段胃癌临床治疗中的三大手段：化疗、靶向药物治疗、免疫治疗的困境和难点出发，研究工作集中在：（1）针对目前胃癌化疗有效率低现状，筛选常用化疗药物疗效相关基因，在临床回顾样本中加以验证其临床用药指导意义，并在此基础上开展基于分子标志的个体化治疗前瞻性临床试验；（2）针对晚期胃癌高侵袭转移特点，构建了明胶酶响应性靶向纳米粒子，从协同机理和个体化靶标出发，建立了多种药物共同投递系统，与放疗等局部治疗手段有机结合，并开展纳米药物的临床试验；（3）将CRISPR-Cas9技术应用于原代T细胞PD-1敲除，同时构建多种T细胞修饰技术，改善肿瘤微环境，增加T细胞对实体肿瘤趋化性及穿透性，增强免疫细胞杀伤肿瘤作用。</p> <p>项目组先后在国际著名杂志发表论文，如Cancer Letters、British Journal of Cancer、Gastric Cancer、ACS Applied Materials and Interface及Drug Delivery等。IF大于5分的8篇。并被多个著名杂志引用，均为肿瘤学、细胞生物学、生物技术以及药物投递领域的经典杂志，其中，影响因子>10分的有：Nat Rev Cancer, Nat Med, Cell Metab, J Natl Cancer Inst, Nucleic Acids Res, Cell Research, Blood, Adv Drug Deliv Rev, Adv Mater等。个体化多途径化疗模式显著提高了晚期胃癌的治疗疗效：试验组的客观缓解率为49.4%，而对照组为35.5%。胃癌个体化治疗理念及技术已用于临床并在国内多家著名医院推广，获得了良好的经济及社会效益。该项目符合提名条件，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议</p> |
| 项目简介 | <p>“集中优势力量开展疑难高发癌症治疗专项重点攻关”是落实“健康中国”的重要举措。我国胃癌患者数占全球胃癌的47%，平均2-3分钟就有1名中国人死于胃癌。我国胃癌早检率低，超过90%的住院患者就诊时已属进展期。胃癌患者个体差异大，5年生存率仅7%。因此，发现疗效相关分子标志，个体化选择精准治疗是提高疗效、改善预后的必经之路。</p> <p>项目团队作为江苏省三甲综合医院唯一的国家肿瘤临床重点专科秉承使命，从胃癌治疗中困境和难点出发，进行了基于分子标志的胃癌精准治疗系列研究，有以下科学创新及应用：</p> <p>（1）原创提出分子标志指导选药、全身兼顾腹部加强新理念指导给药方式的个体化胃癌精准治疗新模式，疗效显著提高：</p> <p>传统上晚期胃癌被当成全身性疾病，而申请团队发现88%的胃癌复发/死亡原因在腹部，提出胃癌应被当成区域性疾病的新理念。我们率先开展高通量筛选系列研究，首次发现BRCA1/MMSET等高表达者采用紫杉化疗生存期由11个月提高到36.6个月；证实腹灌液CEA阳性者接受腹灌化疗可使一年无复发率由49%提高到68%；设计并完成国际首个基于分子标志的个体化多途径化疗多中心临床研究，证</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>实我们提出的分子标志指导选药多途径给药新模式，将晚期胃癌的有效率由 35%提高到 49%，生存时间显著延长。</p> <p>(2) 原创构建纳米靶向药物投递新系统，实现靶向逆转胃癌细胞干性特征的治疗新策略：</p> <p>在发现胃癌干细胞性特征和潜在耐药分子标志的基础上，原创性构建明胶酶智能响应性药物投递系统，首次将能逆转肿瘤干性的药物靶向投递至胃癌病灶，与化疗、放疗等治疗策略有机结合，实现将抗肿瘤治疗敏感性提高 2.5 倍。</p> <p>(3) 原创建立新抗原鉴定等三项核心技术：突破精准免疫治疗技术瓶颈：</p> <p>自主建立胃癌新抗原肽库，实现 10 天内个体化新抗原快速高效功能鉴定（国际标准 103 天），用于胃癌精准免疫治疗临床实践；在国内外首次将 CRISPR-Cas9 技术用于原代 T 细胞 PD-1 敲除，原创性地对 T 细胞进行膜修饰，提高 T 淋巴细胞的活性，改善其对实体肿瘤的穿透性（增加 10 倍），增强其抗肿瘤效果。</p> <p>该项目获得科技部国家重点研发计划、科技部重大专项、国家自然科学基金等资助，总经费达 3000 万元。第一完成人魏嘉教授是南京大学医学院附属鼓楼医院主任医师，博士生导师，南京大学临床肿瘤研究所副所长，科技部科技重大专项首席科学家，哈佛大学医学院/麻省总医院/Dana-Farber 癌症中心 fellow，教育部青年长江学者，中国青年五四奖章、肿瘤肿瘤青年科学家、江苏省杰出青年基金获得者，江苏省医学重点人才。项目成果授权发明专利 2 项，发表 SCI 论文 68 篇（总 IF 273.89），并多次被华尔街日报及 Science 杂志进行专题报道。代表作被 Nat Rev Cancer, Nat Med 等顶级杂志多次引用。NIH 著名肿瘤学家 Restifo 教授认为：“这是国际最早报道的先进免疫治疗新技术，使基因编辑 T 细胞在临床应用具备了可行性”。</p> <p>该项目参加国内外学术交流逾 30 次，传播胃癌分子标志个体化精准治疗新理念；成果与国内多家医院著名肿瘤中心交流，获得好评，并指导临床应用。</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 | 中国发明专利 | 中国 | ZL201310478736.5 | 2015-07-29 | 一种生物功能化尼龙及其制备方法与应用 | 刘宝瑞、张弢、王惠宇、董超群 |

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 | Carboxybetaine Methacrylate-Modified Nylon Surface for | ACS APPLIED MATERIALS & | 2014; 6(6):4550-4559 | 6.723 | 刘宝瑞/张弢 | 23 | | 否 |

| | | | | | | | | |
|---|---|----------------|------------------------|-------|-------------|----|--|---|
| | Circulating Tumor Cell Capture | INTERFACES | | | | | | |
| 2 | The application of nanoparticles in diagnosis and theranostics of gastric cancer | CANCER LETTERS | 2017; (386): 123-130 | 6.491 | 刘宝瑞 | 27 | | 否 |
| 3 | MHC class II restricted neoantigen: A promising target in tumor immunotherapy | CANCER LETTERS | 2017; 392:17-25 | 6.491 | 刘宝瑞 | 25 | | 否 |
| 4 | Antitumor and antimetastatic effects of pemetrexed-loaded targeted nanoparticles in B-16 bearing mice | DRUG DELIVERY | 2016; 23(7): 2566-2574 | 6.402 | 刘宝瑞 | 5 | | 否 |
| 5 | Gelatinases-stimuli nanoparticles encapsulating 5-fluorouridine and 5-aza-2'-deoxycytidine enhance the sensitivity of gastric cancer cells to chemical therapeutics | CANCER LETTERS | 2015; 363(1):7-16 | 5.992 | 刘宝瑞 | 11 | | 否 |
| 6 | Enhancement of radiotherapy efficacy by docetaxel-loaded gelatinase-stimuli PEG-Pep-PCL nanoparticles in gastric cancer | CANCER LETTERS | 2014; 346(1):53-62 | 5.621 | 刘宝瑞 | 25 | | 否 |
| 7 | CRISPR-Cas9-mediated disruption of PD-1 on human T | ONCOIMMUNOLOGY | 2017; 6(1);15 | 5.503 | 刘宝瑞/ 黄行许 | 28 | | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|--|---------------------------------------|-------------------------|-------|-----------------------|----|--|---|
| | cells for adoptive cellular therapies of EBV positive gastric cancer | | | | | | | |
| 8 | MET overexpression and amplification define a distinct molecular subgroup for targeted therapies in gastric cancer | GASTRIC CANCER | 2016; 19(3): 778-88 | 5.454 | 魏嘉 | 16 | | 否 |
| 9 | Differential effect of MMSET mRNA levels on survival to first-line FOLFOX and second-line docetaxel in gastric cancer | BRITISH JOURNAL OF CANCER | 2014; 110(11):2662-2668 | 4.836 | 刘宝瑞/ Rafael Rosell | 0 | | 是 |
| 10 | Bispecific tumor-penetrating protein anti-EGFR-iRGD efficiently enhances the infiltration of lymphocytes in gastric cancer | AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH | 2018; 8(1):91-105 | 4.737 | 刘宝瑞 | 5 | | 否 |
| 11 | Enhancement of radiotherapy efficacy by miR-200c-loaded gelatinase-stimuli PEG-Pep-PCL nanoparticles in gastric cancer cells | International Journal of Nanomedicine | 2014; 9:2345-2358 | 4.383 | 刘宝瑞 | 24 | | 否 |
| 12 | Human cytotoxic T-lymphocyte membrane-camouflaged nanoparticles combined with low-dose irradiation: a new approach to | INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE | 2017; 12:2129-2142 | 4.37 | 刘宝瑞 | 32 | | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|--|-----------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|----|--|---|
| | enhance drug targeting in gastric cancer | | | | | | | |
| 13 | sTRAIL-iRGD is a promising therapeutic agent for gastric cancer treatment | SCIENTIFIC REPORTS | 2017; 7(1):579 | 4.122 | 刘宝瑞 | 8 | | 否 |
| 14 | Plasma mRNA expression levels of BRCA1 and TS as potential predictive biomarkers for chemotherapy in gastric | JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE | 2014; 12:355 | 3.93 | 刘宝瑞/ Rafael Rosell | 7 | | 是 |
| 15 | Regional but fatal: Intraperitoneal metastasis in gastric cancer | WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY | 2016; 22(33):7478-85 | 3.365 | 刘宝瑞 | 17 | | 否 |
| 16 | Plasma mRNA as liquid biopsy predicts chemosensitivity in advanced gastric cancer patients | JOURNAL OF CANCER | 2017; 8(3):434-442 | 3.249 | 刘宝瑞/ 管文贤 | 5 | | 否 |
| 17 | Strategies for Bispecific Single Chain Antibody in Cancer Immunotherapy | JOURNAL OF CANCER | 2017; 8(18):3689-3696 | 3.249 | 刘宝瑞/ 仇毓东 | 4 | | 否 |
| 18 | Enhancement of radiotherapy efficacy by pleiotropic liposomes encapsulated paclitaxel and perfluorotributylamine | DRUG DELIVERY | 2017; 24(1):1419-1428 | 3.095 | 刘宝瑞/ 胡一桥/ 吴锦慧 | 9 | | 否 |
| 19 | Engineered cells for | CELLULAR | 2017; | 2.99 | 刘宝瑞 | 3 | | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|--|--------------------------------------|----------------------|---|-----|---|--|---|
| | costimulatory enhancement combined with IL-21 enhance the generation of PD-1-disrupted CTLs for adoptive immunotherapy | IMMUNOLOGY | 320:38-45 | 5 | | | | |
| 20 | Facile Optimization and Evaluation of PEG-PCL Block Copolymeric Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery Using Copolymer Hybrids and Histoculture Drug Response Assays | Journal of Biomedical Nanotechnology | 2018; 14(2); 321-330 | 0 | 刘宝瑞 | 2 | | 否 |

主要完成人和主要完成单位情况

| | |
|---------|---|
| 主要完成人情况 | <p>姓名：魏嘉</p> <p>排名：1</p> <p>职称：主任医师</p> <p>行政职务：内科党委书记，研究所副所长</p> <p>工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院</p> <p>对本项目的贡献：在本项目负责全面研究设计，主持并协调项目的具体开展。促进了相关研究成果不断进行临床医学转化，并主要推动了研究成果的推广。本人自2004年开始从事胃癌"个体化治疗"的研究，参与了本项目中胃癌个体化三途径化疗、胃癌治疗靶点筛选等研究工作。是代表性论文 4-8，4-9，4-15 的第一/通讯作者，是 4-14，4-16 的共同作者。对创新点中一，二，三均作出了贡献，也是本项目所有相关专利的主要发明人。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的60%。</p> <p>姓名：刘宝瑞</p> <p>排名：2</p> <p>职称：主任医师</p> <p>行政职务：副院长，科主任，研究所所长</p> <p>工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院</p> <p>对本项目的贡献：本人自2004年开始从事胃癌"个体化治疗"的研究，参与了本项目中胃癌个体化三途径化疗、胃癌治疗靶点筛选等研究工作。是除 4-8 外所有代表性论文的第一/通讯作者，对创新点中一，二，三均作出了贡献，也是本项目所有</p> |
|---------|---|

相关专利的主要发明人。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的60%。

姓名：杨阳

排名：3

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：作为主要研究者负责胃癌个体化多途径化疗的前瞻性多中心临床研究。申请人同时是代表4-8的第一作者。对创新点一做出了主要贡献。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的60%。

姓名：李茹恬

排名：4

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：参与了本项目中胃癌个体化纳米药物投递、新抗原筛选投递与个体化免疫治疗等研究工作。是代表作4-2，4-20的第一作者，4-4，4-5，4-6的共一作者，对创新点二作出了主要贡献。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的50%。

姓名：刘芹

排名：5

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：参与胃癌个体化精准靶向与免疫治疗研究，建立了普适性的胃个体化靶向药物治疗体系，是个体化精准免疫治疗的主要研究人员，是代表性论文4-4，4-6，4-11的主要作者，对创新点二作出了主要贡献。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的50%。

姓名：沈洁

排名：6

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院

对本项目的贡献：参与建立了成熟稳定的肿瘤组织和外周血恶性胸腹水游离核酸定量检测技术，并完成相应药物敏感性和对应基因之间的关系，同时自主设计了全新模式的循环肿瘤细胞分离技术。是代表作4-14，4-16的第一作者，对创新点一、二作出了主要贡献。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的50%。

姓名：邵洁

排名：7

职称：副主任技师

| | |
|----------|---|
| | <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院</p> <p>对本项目的贡献：参与了本项目中新抗原筛选与个体化免疫治疗等研究工作。参与了代表作 4-7，4-12，4-19 的研究工作，对创新点三作出了一定的贡献。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作量的 30%。</p> |
| 主要完成单位情况 | <p>单位名称：南京大学医学院附属鼓楼医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：1.医院科研部拥有 GMP 水平的细胞治疗室、研究专用细胞室、流式细胞检查室、分子生物学研究室等齐全的功能单位，为我们的研究项目的完成提供了重要的保障。</p> <p>2. 我院肿瘤中心为国家临床重点专科、江苏省重点学科，拥有 2 个病区，放疗部、南京大学肿瘤研究所等多种功能单元，为南京大学、南京医科大学、南京中医药大学博士培养单位，为本项目所开展的基础及临床部分研究的提供了前提条件。</p> <p>3. 对于课题的实施给予了人力、物力等保障。</p> |