

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肺癌精准防治分子靶标筛选和临床转化研究
推荐单位	推荐单位：江苏省医学会 推荐意见： 该项目在国家级和省部级研究项目支持下，推动了以肺癌精准防治分子靶标为基础的早筛、早诊、早治的肺癌全程治疗模式，在关键技术方面取得了一系列创新和突破，具有先进性和实用性。该项目组首次揭示了中国人人群中肺癌风险相关的 CHRNA3/5 等位基因型，为中国人人群中肺癌的预防提供了科学依据。依托肺癌临床标本库，建立了非编码 RNA 介导的分子调控网络，首次鉴定了一批具有肺癌潜在诊断价值的特异性标志物，为肺癌的精准治疗提供了新的分子靶标。针对肺癌一代 EGFR-TKI 和化疗耐药，发现了一系列逆转耐药的关键分子靶点，构建了逆转耐药的分子信号网络，为逆转肺癌耐药探索新的诊疗策略。首次采用创新的药理学原理和计算方法，建立了适合中国人人群的实时药理学参数指导下的个体化精准给药模式。 围绕本项目已发表 SCI 及国内核心期刊代表性论文 20 余篇，培养了大量学科骨干，获得国内外同行高度认可，取得了良好的社会和经济效益，有效推动了肺癌精准防治的发展。 综上，同意推荐该项目申报中华医学科技奖。
项目简介	肺癌长期以来占据我国恶性肿瘤发病率和死亡率的首位。在过去的十年中，以肺癌靶向治疗为代表的精准医学的迅速发展彻底改变了传统以铂类药物为基础的联合治疗模式。但在肺癌迈向精准治疗的年代，仍面临诸多问题和挑战，比如如何寻找肺癌个体筛查参考指标用于肺癌预防；如何筛选特异性强、敏感性高的肺癌标志物用于指导早期诊断和评估疗效；如何选择靶向治疗和传统化疗耐药后的治疗策略；如何优化个体化精准给药，在避免和减少不良反应的同时获得最佳药物疗效。 本项目在国家自然科学基金、江苏省科技厅社会发展项目等多项课题资助下，以江苏省肿瘤精准医学临床研究中心为依托，围绕肺癌的预防、诊断及综合治疗的关键问题，筛选了一系列重要分子靶标用于肺癌精准防治，为推动肺癌精准治疗的发展，优化肺癌的全程管理，降低肺癌的发病率，提高肺癌患者的生存率和生存质量提供了科学依据。本项目的主要技术创新点包括：1) 早于 2012 年国内首次揭示了中国人人群中肺癌风险相关的 CHRNA3/5 等位基因型，并明确了其与吸烟在肺癌发生风险中的关系，为中国人人群中肺癌的预防提供了科学依据。2) 本项目目前已建成 500 例以上肺癌临床标本库，涵盖血液及组织标本，依托标本库获得的非编码 RNA 图谱体量庞大，在国内仍属少见。根据差异表达图谱建立了非编码 RNA 介导的分子调控网络，首次筛选了包括 LncRNA 00152、LncRNA SNHG20 等一批肺癌特异性标志物，弥补了传统肿瘤标志物在敏感性和特异性上的不足，为肺癌的早期诊断和精准治疗提供了潜在靶标。3) 针对一代 EGFR-TKIs 耐药，一方面首次报道了除 T790M 突变以外的多个克服耐药潜在分子靶标；另一方面于 2015 年率先进行 EGFR-TKIs 再挑战的 II 期临床研究，与 2019 年 CTONG1304 的 II 期临床数据不谋而合，为一代 EGFR-TKIs 耐药后肺癌治疗策略选择提供重要临床参考。4) 针对肺癌化

	疗耐药，首次提出 miRNA 化学敏感指数公式作为铂类化疗敏感性的独立预测因子，并借助自建的肺癌耐药细胞系，结合临床标本数据，首次建立了包括 LncRNA HOXA11-AS、miR-100-5p 等多个分子在内的调控肺癌化疗耐药的信号网络，为逆转肺癌化疗耐药探索新的治疗策略。5) 打破基于患者体表面积的传统化疗药物给药方式，首次采用国内首创的纳米增强比浊法快速准确方便地检测人体血浆中的化疗药物浓度，建立适合中国人群的实时药理学参数指导下的个体化精准给药模式，全面提高临床药物使用的安全性和有效性。 本项目获得了国家自然科学基金、市厅级研究项目 4 项，共发表 SCI 及国内核心期刊代表性论文 20 余篇，获批国家专利 3 项，省部级及市厅级科技奖励 5 项，多人获得省内有突出贡献的中青年专家称号，培养了一批学科优秀骨干，获得国内外同行高度认可。项目研究成果在省内多家医院推广及应用，有效改善了肺癌患者的疗效和生存质量，取得了良好的社会和经济效益，并有望进一步扩大合作规模走向全国，协同推动以肺癌精准防治分子靶标为基础的早筛、早诊、早治，建立肺癌的全程管理体系。
--	---

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 2015 1 0673519.0	2018-03-09	一种长非编码 RNA 及其应用	王朝霞；魏晨晨；陈沁楠；姜黎黎
2	中国实用新型专利	中国	ZL 2012 2 0164678.X	2012-11-07	一种对新鲜及冷冻组织样本 EGFR 外显子突变检测试剂盒	冯继锋，吴建中；马蓉；曹海霞；井昶雯
3	中国实用新型专利	中国	ZL 2017 2 0452903.2	2018-07-03	一种肿瘤科介入穿刺针	沈波；许潇月；冯继锋；张琰；武渊

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	Long intergenic non-coding RNA 00152 promotes lung adenocarcinoma proliferation via interacting with	Molecular Cancer	2017, 16:13	7.776	王朝霞	69	69	否

	EZH2 and repressing IL24 expression							
2	Notch-1 Confers Chemoresistance in Lung Adenocarcinoma to Taxanes through AP-1/microRNA-451 Mediated Regulation of MDR-1	Molecular Therapy—Nucleic Acids	2016, 5:13	6.392	冯继锋，王锐，陈龙邦	16	16	否
3	Long non-coding RNA PVT1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation through epigenetically regulating LATS2 expression	Molecular Cancer Therapeutics	2016, 15 (5) : 1082-1094	5.764	王朝霞	148	148	否
4	Long non-coding RNA SNHG20 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and migration by epigenetically silencing of P21 expression	Cell Death and Disease	2017, 8:10	5.638	王伟，王朝霞	56	56	否
5	A Novel Long Non-Coding RNA, SOX21-AS1, Indicates a Poor Prognosis and Promotes Lung Adenocarcinoma Proliferation	Cellular Physiology and Biochemistry	2017, 42 (5) ;1857-1869	5.500	郭人花，王伟，张二宝	29	29	否
6	LncRNA HOXA11-AS drives cisplatin resistance of human LUAD cells via modulating miR-454-	Cancer Science	2018, 109 (10) : 3068-	4.751	冯继锋，陈平	21	21	否

	3p/Stat3		3079					
7	Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner	International Journal of Nanomedicine	2017, 12:3721-3733	4.370	冯继锋	77	77	否
8	HMGB1-mediated autophagy promotes docetaxel resistance in human lung adenocarcinoma	Molecular Cancer	2014, 13:18	4.257	宋海珠 , 陈龙邦	72	72	否
9	MiRNA signature predicts the response of patients with advanced lung adenocarcinoma to platinum-based treatment	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	2018, 144 (3) :431-438	3.332	冯继锋	7	7	否
10	miR-186 regulates chemo-sensitivity to paclitaxel via targeting MAPT in non-small cell lung cancer (NSCLC)	Molecular Biosystems	2016, 12 (11) :3417-3424	2.781	周国仁	24	24	否
11	Genome-wide profiling of long non-coding RNA expression patterns in the EGFR-TKI resistance of lung adenocarcinoma by microarray	ONCOLOGY REPORTS	2016, 35 (6) :3371-3386	2.662	冯继锋	16	16	否
12	Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor predict a poor	OncoTargets and Therapy	2017, 10 :409-	2.656	冯继锋	11	11	否

	prognosis of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer		415					
13	MicroRNA-106b-5p regulates cisplatin chemosensitivity by targeting polycystic kidney disease-2 in non-small-cell lung cancer	Anti-Cancer Drugs	2017, 28 (8) : 852-860	1.869	冯继锋	20	20	否
14	Correlation between polymorphisms of nicotine acetylcholine acceptor subunit CHRNA3 and lung cancer susceptibility	MOLECULAR MEDICINE REPORTS	2012, 6 (6) : 1389-1392	1.170	冯继锋	4	4	否
15	CHRNA5 polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population	Brazilian Journal of Medical and Biological Research	2013, 46 (1) : 79-84	1.034	冯继锋	5	5	否
16	紫杉醇药代动力学参数 $T_c > 0.05$ 与化疗药物毒性相关性	中华实用诊断与治疗杂志	2016, 30 (6) : 614-616	0	沈波	0	9	否
17	miR-200c 启动子区甲基化与肺癌细胞对 EGFR-TKI 耐药相关	南京医科大学学报 (自然科学版)	2013, 33 (01) :1-5	0	冯继锋	0	5	否
18	药理学参数在晚期非小细胞肺癌紫杉醇化疗指导方案中的运用	东南大学学报 (医学版)	2017, 36 (5) : 681-685	0	沈波	0	4	否
19	microRNA-224 通过	南京医科大	2016,	0	王朝霞	0	2	否

	调节 Bim 影响人非小细胞肺癌的增殖与凋亡	学学报(自然科学版)	36 (8) : 942-946					
20	脂多糖对核转录因子- κ B 的激活在人肺非小细胞肺癌 获得性耐药细胞中的作用	国际免疫学杂志	2017, 40 (3) : 238-242	0	冯继锋	0	1	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：冯继锋 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：党委书记 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.主要负责本项目整体规划，相关技术的设计、实施、数据分析及论文指导； 2.负责本项目相关新技术的应用推广等； 3.在本申请项目中的投入量占本人工作总量的 70%，对该技术的应用、推广有主要贡献。以第一作者或通讯作者发表多篇专业论文、专著，并获得多项国家级课题及奖励。 姓名：沈波 排名：2 职称：主任医师,副教授 行政职务：内科副主任 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.在课题负责人指导下，负责相关技术的设计、实施、数据分析及论文指导； 2.对本项目的创新作出创造性贡献，在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 60%。3. 以第一作者或通讯作者发表多篇专业论文、专著，获得江苏省医学新技术引进奖、南京市科技进步奖以及江苏省有突出贡献的中青年专家荣誉称号。 姓名：王朝霞 排名：3 职称：主任医师,教授 行政职务：肿瘤医学中心副主任 工作单位：南京医科大学第二附属医院 对本项目的贡献：1.主要负责相关技术的实施、相关分子靶标筛选、研究数据分析及论文指导和撰写； 2.在本申请项目中的投入量占本人工作总量的 60%，对该技术的应用、推广有主要贡献； 3. 以第一作者或通讯作者发表多篇专业论文、专著，获得江苏省教育教学与研究成果奖、江苏省医学新技术引进奖以及江苏省有突出贡献的中青年专家荣誉称号。 姓名：郭人花
---------	---

	排名：4 职称：主任医师 行政职务：内科副主任 工作单位：江苏省人民医院 对本项目的贡献：1.在本项目负责人指导下，负责临床病例的应用、收集，化疗疗效、毒副反应的评估，数据统计和分析；2.在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 40%，对该技术的应用、推广有一定贡献。 姓名：武渊 排名：5 职称：副主任医师 行政职务：- 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.在课题负责人指导下，负责相关技术的设计、实施、数据分析及论文指导；2.对本项目的创新作出创造性贡献，在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 30%。 姓名：潘半舟 排名：6 职称：主治医师 行政职务：- 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.在课题负责人指导下，进行临床病例的资料收集以及数据统计和分析；2.在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 30%。 姓名：周国仁 排名：7 职称：主任医师 行政职务：副院长 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.在课题负责人指导下，进行数据统计和分析；2.在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 20%。 姓名：石林 排名：8 职称：副主任医师 行政职务：- 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.在课题负责人指导下，进行数据统计和分析；2.在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 20%。 姓名：张晓梅 排名：9 职称：研究员 行政职务：-
--	--

	工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：1.在课题负责人指导下，进行数据统计和分析； 2.在该申请项目中的投入量占本人工作总量的 10%。
主要完成单位情况	单位名称：江苏省肿瘤医院 排名：1 对本项目的贡献：江苏省肿瘤医院在该项研究申请、立项及后期成果的总结、管理等多个环节提供了重要的信息和科学的指导，为该项目研究配备了合适的科研队伍，提供了相应的仪器设备及优良的实验条件和工作环境，为该课题的圆满完成提供了有力的保障。 单位名称：南京医科大学第二附属医院 排名：2 对本项目的贡献：南京医科大学第二附属医院具备先进的分子生物实验室及专业的科研队伍，为本项目的顺利实施提供优质科研平台，给予重要技术支持。尤其在非编码 RNA 分子调控网络的建立以及非编码 RNA 临床应用转化方面贡献突出，为本项目临床推广提供有力支撑。 单位名称：江苏省人民医院 排名：3 对本项目的贡献：江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）拥有大型的生物样本库，优秀的科研平台和科研技术力量，为本项目的实施提供有力的保障。尤其在肺癌的 EGFR-TKI 耐药机制及如何逆转方面深耕多年，取得了显著的成绩，为临床推广应用提供坚实基础。