

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	中国弓形虫的优势基因型及其效应分子毒力与致病机制研究
推荐单位	推荐单位：安徽省医学会 推荐意见： 推荐意见: 弓形虫病是一种严重危害人类健康和畜牧业生产的人兽共患传染病，同时弓形虫也作为病原体-宿主细胞之间相互作用研究的重要模式生物。已知弓形虫的毒力和致病机制与虫株的基因型密切相关。但是在本成果之前，我国学者长期以来均采用中国少见的国外实验室虫株开展研究，所获结果对于我国弓形虫病的基础和防治价值有限。本研究确立了中国人-兽间传播的弓形虫优势基因型为 Chinese 1 型，与全球各地的弓形虫结构迥异；动物体内分离的标准虫株 Wh3 强毒株和 Wh6 弱毒株具有独特的毒力及其相关的效应分子和不同的致病机制。以上虫株已在国内外多家实验室应用，为我国弓形虫病基础与防治应用研究提供了正确的材料和研究导向。此外，本成果揭示了弓形虫嗜神经系统的机制、致神经元损伤的机制和诱导宿主免疫应答的特征，发现了一个新的致不良妊娠结局的机制。利用其效应分子靶向诱导的免疫极化具有显著的抗肝脏纤维化和抑制肿瘤增长的作用等。以上基于我国弓形虫病的研究具有显著的中国特色，对本学科具有显著的贡献和引领作用。研究结果中 20 篇代表性论文发表在中外权威期刊上；成果被写入国际新版权威专著和多部国家规划教材，研究者 3 次应邀在国际大会上作报告。查新报告显示，目前未见有对 Chinese 1 基因型弓形虫进行上述领域的系统研究。综上所述本成果达到国际领先水平。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，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	弓形虫 (<i>Toxoplasma gondii</i>) 是一种全球性广泛分布的人兽共患传染病病原体，全球约有三分之一的人被感染。免疫力正常者弓形虫感染可致眼部损害和精神行为异常等；免疫缺陷患者 (HIV/AIDS、器官移植、肿瘤化疗等) 的感染常致严重后果，甚至致死；母体感染可致不良妊娠结局和小儿先天性弓形虫病。家畜弓形虫病则是畜牧业经济损失的主要原因之一，也是人类的重要传染源。世界各地流行的弓形虫具有显著的遗传多样性、毒力和致病性的显著差异。 长期以来，我国各地实验室研究所用的虫株为欧美国家流行和分离的虫株，基因型为 I 型、II 型和 III 型，且长期实验室传代已失去野生虫株的许多生物学特征。本课题组在国家自然科学基金、国家“973”计划等立项资助下，在全国各地采集了流浪猫、散养鸡、市售猪肉以及人体病理标本等，对我国分离虫株进行了基因结构、毒力及其相关效应分子、与宿主细胞的相互作用、致病机制以及免疫逃逸机制等进行了长达 10 年的研究，获得了若干重要发现： 1、发现了中国人兽间流行的弓形虫的独特的基因型、效应分子多态性、毒力和致病机制等与欧美和非洲大陆截然不同。本团队将这一优势基因型命名为“Chinese 1 型”该基因型兼具上述 3 个基因型的 GRA15II 和 ROP16I/III 等毒力效应分子的特征；此后，国际又发现 Chinese 1 基因型也是亚洲流行的优势基因型。因此，深入研究中国优势基因型虫株（强毒 Wh3 株、弱毒 Wh6 株）而非外源的 RH 株，ME49 或

	PRU 等虫株，对于我国人畜弓形虫病的基础和防治研究具有十分重要理论与实际意义。 2、发现弓形虫毒力因子 ROP18 通过 RTN1-HDAC-GRP78 信号通路诱导神经元凋亡，揭示了弓形虫的嗜神经机制，是弓形虫脑炎的主要致病机制之一。 3、发现毒力因子 ROP18 直接促进 p65 的泛素-蛋白酶依赖的降解，抑制 NF-κB 通路介导的宿主固有免疫力；通过宿主 STAT3 转录激活 miR-17~92 家族基因，抑制促凋亡蛋白 Bim 的表达和宿主细胞凋亡。以上弓形虫抑制 NF-κB 通路和 Bim 的表达，有利于虫体在巨噬细胞内增殖，是弓形虫免疫逃逸的关键机制。 4、发现弓形虫效应分子 GRA15II 驱动宿主 M1-Th1 免疫应答偏移，“颠覆”了母胎界面的生理性免疫耐受，导致不良妊娠结局。GRA15II 激活的巨噬细胞转输荷瘤小鼠，可显著抑制肿瘤生长，抑制胶原合成和纤维化发展，提示虫源性多肽具有免疫治疗的潜在价值。 本研究改变了我国医学与兽医学界对中国传播的弓形虫遗传特征、毒力以及致病性的认识，推动了“基于中国病原体特征”的研究进程。成果在 PNAS、JBC、CMI、P & V 和《中国寄生虫学与寄生虫病杂志》等国内外权威期刊发表，其中 20 篇代表性论文总他引次数 675 次，总 SCI 他引次数 370 次；成果被编写入国际权威专著《Toxoplasma gondii》（第二版，2014；第三版，2020）、国家“十二五”、“十三五”规划教材（人民卫生出版社；中国医药科技出版社）；主要完成人主编的专著《弓形虫与弓形虫病学》即将由人民卫生出版社出版发行；标准虫株被国内外 9 家单位采用；三次应邀免费在国际大会担任组委和大会报告。
--	---

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
无						

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	Encephalitis is mediated by ROP18 of Toxoplasma gondii, a severe pathogen in AIDS patients	PNAS	2018 年; 卷: 115 期: 23 页: E5344 - E5352	9.66 1	沈继龙; 伦照荣; Ayala, FJ; 都建	11	17	是
2	Toxoplasma Chinese 1 Strain of WH3 Delta	FRONTIERS IN IMMUNOLO	2018 年; 卷: 9 文	6.42 9	沈继龙; 徐元宏	2	3	否

	rop16(I/III)/gra15(II) Genetic Background Contributes to Abnormal Pregnant Outcomes in Murine Model	GY	献号: 1222					
3	Toxoplasma gondii GRA15(II) effector- induced M1 cells ameliorate liver fibrosis in mice infected with Schistosomiasis japonica	CELLULAR & MOLECULAR IMMUNOLOGY	2018 年; 卷: 15 期: 2 页: 120- 134	5.89 7	沈继龙; 储德勇	2	11	否
4	A mechanistic study of Toxoplasma gondii ROP18 inhibiting differentiation of C17.2 neural stem cells	PARASITES & VECTORS	2017 年; 卷: 10 文献号: 585	3.03 5	余莉	8	12	否
5	Genotyping of polymorphic effectors of Toxoplasma gondii isolates from China	PARASITES & VECTORS	2017 年; 卷: 10 文献号: 580	3.03 5	沈继龙	5	10	否
6	Macrophages Polarized by Expression of Toxoplasma gondii GRA15(II) Inhibit Growth of Hepatic Carcinoma	FRONTIERS IN IMMUNOLOGY	2017 年; 卷: 8 文 献号: 137	5.69 5	蔡亦红; 沈继龙	2	9	否
7	Variation detection based on next- generation sequencing of type Chinese 1 strains of Toxoplasma gondii with different virulence from China	BMC GENOMICS	2015 年; 卷: 16 文献号: 888	3.98 6	徐元宏; 沈继龙	23	34	否

8	Seroprevalence and genetic characterization of <i>Toxoplasma gondii</i> in cancer patients in Anhui Province, Eastern China	PARASITES & VECTORS	2015年；卷：8 文献号：162	3.251	黄开泉；沈继龙	28	48	否
9	Polarization of macrophages induced by <i>Toxoplasma gondii</i> and its impact on abnormal pregnancy in rats	ACTA TROPICA	2015年；卷：143 页：1-7	2.519	张林杰；沈继龙	11	32	否
10	<i>Toxoplasma gondii</i> prevalent in China induce weaker apoptosis of neural stem cells C17.2 via endoplasmic reticulum stress (ERS) signaling pathways	PARASITES & VECTORS	2015年；卷：8 文献号：73	3.251	余莉	5	16	否
11	Activated microglia contribute to neuronal apoptosis in Toxoplasmic encephalitis	PARASITES & VECTORS	2014年；卷：7 文献号：372	3.251	徐元宏；沈继龙	25	32	否
12	<i>Toxoplasma gondii</i> inhibits apoptosis via a novel STAT3-miR-17-92-Bim pathway in macrophages	CELLULAR SIGNALLING	2014年；卷：26 期：6 页：1204-1212	4.304	沈继龙	25	39	否
13	<i>Toxoplasma gondii</i> Virulence Factor ROP18 Inhibits the Host NF- kappa B Pathway by	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	2014年；卷：289 期：18 页：	4.651	都建；沈继龙	31	54	否

	Promoting p65 Degradation	Y	12578 - 12592					
14	Phylogeny and virulence divergency analyses of <i>Toxoplasma gondii</i> isolates from China	PARASITES & VECTORS	2014年；卷：7 文献号：133	3.24 6	沈继龙	21	38	否
15	STAT3-dependent transactivation of miRNA genes following <i>Toxoplasma gondii</i> infection in macrophage	PARASITES & VECTORS	2013年；卷：6 文献号：356	3.24 6	沈继龙	26	35	否
16	Comparative studies of macrophage-biased responses in mice to infection with <i>Toxoplasma gondii</i> ToxoDB #9 strains of different virulence isolated from China	PARASITES & VECTORS	2013年；卷：6 文献号：308	3.24 6	沙泉； 沈继龙	5	12	否
17	Genotypes and Mouse Virulence of <i>Toxoplasma gondii</i> Isolates from Animals and Humans in China	PLOS ONE	2013年；卷：8 期：1 文献号：e53483	4.09 2	沈继龙	52	105	否
18	Prevalence and genotypes of <i>Toxoplasma gondii</i> in pork from retail meat stores in Eastern China	INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD MICROBIOLOGY	2012年；卷：157 期：3 页：393-397	3.14 3	余莉； 沈继龙	39	66	否
19	Interactions between the ROP18	ACTA TROPICA	2012年；卷：	2.26 2	都建	12	32	否

	kinase and host cell proteins that aid in the parasitism of <i>Toxoplasma gondii</i>		122 期: 3 页: 255- 260					
20	Genotyping of <i>Toxoplasma gondii</i> isolates from cats in different geographic regions of China	VETERINARY PARASITOLOGY	2011 年; 卷: 183 期: 1- 2 页: 166- 170	2.33 1	沈继龙	37	70	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：沈继龙 排名：1 职称：教授 行政职务：安徽省病原生物学重点实验室主任 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：项目主持人，总体负责课题设计、人员协调、论文撰写，对所有科学发现均作出重要贡献，是所有 20 篇代表性论文的通讯作者或合作者。 姓名：都建 排名：2 职称：教授 行政职务：感染性疾病研究中心负责人 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：提出项目的主要科学问题，设计、实施主要实验。为发现点 2 和 3 的主要完成者，为代表性论文第 1，2，4，10，11，13，14，16，19 的第一作者、通讯作者或合作者。 姓名：余莉 排名：3 职称：教授 行政职务：教研室副主任 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：提出项目的相关科学问题，实施相关的实验。对发现点 2 和 3 做出重要贡献。为代表性论文第 1，2，3，6，10，13，16，18 和 20 的共同通讯作者或合作者。 姓名：储德勇 排名：4 职称：副教授 行政职务：无
---------	--

	工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：主要参与者，总体负责其中一个分课题的实验操作，对发现点 4 做出重要贡献。是代表作第 3，13 和 16 论文的合作者或通讯作者。 姓名：罗庆礼 排名：5 职称：助理研究员 行政职务：实验室秘书 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：主要参与者和实验室管理者，总体负责其中一分课题的实验操作，是所有代表作中 16 篇代表作的合作者。 姓名：徐元宏 排名：6 职称：主任医师,教授 行政职务：主任 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：与本申报项目的第一完成人之间有着长期的合作关系。是代表作第 2，3，5，6，7，11 和 20 的合作者或通讯作者。 姓名：蔡亦红 排名：7 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：与本申报项目的第一完成人之间有着长期的合作关系。是代表作第 4，6，9，11，12，15 和 16 的第一作者或合作者。 姓名：程维晟 排名：8 职称：医师 行政职务：无 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：与本申报项目的第一完成人之间有着长期的合作关系。是代表作第 2, 5 和 7 的第一作者或合作者。 姓名：安然 排名：9 职称：实验师,副研究员 行政职务：无 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：与本申报项目的第一完成人之间有着长期的合作关系。是代表作第 1，11，13 和 19 的第一作者或合作者。 姓名：程里 排名：10
--	---

	职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：安徽医科大学 对本项目的贡献：与本申报项目的第一完成人之间有着长期的合作关系。是代表作第 19 的第一作者。
主要完成单位情况	单位名称：安徽医科大学 排名：1 对本项目的贡献：本单位对项目科学发现的主要支撑作用：本成果的实施和完成获得了国家“973 计划”、“国家重点研发计划”和“国家自然科学基金”的立项资助，以及安徽省“中央引导地方科技专项资金”平台建设资金支持。依托单位为安徽医科大学和“病原生物学安徽省重点实验室（安徽医科大学）”、“安徽高校人兽共患病重点实验室（安徽医科大学）”和“安徽医科大学人兽共患病研究所”。自本项目成果实施以来，依托单位给与了全力的支持，以保证项目的实施和本成果的完成。学校提供实验室面积 650M²，拥有大型综合实验室 2 个，以及仪器室、灭菌室、细胞培养室、按照生物安全 II 级实验室建设和配置了必要的仪器设备，同时拥有教授办公室、学术会议室等。实验室有教授（博导）3 人，副教授（硕导）2 人和科研助理 1 人。多年来，依托单位在硬件建设、资金支持、人才培养、国家级科研项目申报等过程中给与了政策性倾斜，学校设立了科研中心，直接负责重点实验室的日常管理。目前，成果完成实验室已成为安徽医科大学基础和临床多个学科专业的国家级科研课题的实施和研究生培养基地。实验室连续通过了立项建设部门的周期性考核；研究者连续多年获得学校的年度“科技新星”、“最有影响力科技论文”和基础医学院“特殊贡献”奖励。