

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	乳腺癌基因诊断指导精准治疗创新研究与应用
推荐单位	推荐单位：武汉大学 推荐意见： 1 项目背景：乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，根据 2020 年全球癌症数据显示我国乳腺癌新发病例数约 42 万人，发病率约 39.1/10 万，位于女性恶性肿瘤的第一位，新发死亡病例数约 12 万人。目前乳腺癌的临床治疗是依据病理分期和分子分型来进行，但是仍然有 30-40% 的患者在治疗后会出现复发和转移。晚期乳腺癌患者的 5 年生存率仅为 20%。因此，乳腺癌的治疗亟需更精准的综合治疗，进一步提高治疗效果。 2 项目成果：本项目聚焦现有临床难题，经过多年基础研究以及临床应用推广，取得阶段性成果，主要如下：①使用特异性雌激素受体（ER）荧光探针定量（数值化）检测乳腺癌组织中 ER 受体表达水平及激活状态，有助于实现组织病理图像人工智能定量分析。②通过乳腺癌循环肿瘤细胞（CTCs）的高效捕获与分离，以及动态监测 CTCs 的 ER 激活状态，实现乳腺癌的精准内分泌治疗。③以 VASP、PAK7、IL-17、KDM3A、SETD2、MutSa 等核心基因及其蛋白分子表达水平建立的分子病理诊疗评价体系，确定乳腺癌分子生物学特征，指导临床治疗实践，发挥精准化、个体化、差异化治疗的指导意义，降低患者复发和转移风险，提高乳腺癌的临床治愈率，改善患者的预后。 3 项目意义：该项目聚焦目前现有的临床难题，从分子、表观遗传调控等重要方向为患者的治疗方案制定提供可靠生物学依据，将这些乳腺癌增殖和转移机制研究成果和基因检测结果进行匹配，并探索有效应用到临床精准治疗的方法，在降低乳腺癌患者复发和转移以及改善乳腺癌患者预后方面取得阶段性成果，同时还在中国大学 MOOC 网络平台上推出了国家一流精品在线课程，建立肿瘤病理学人才梯队，推动我国分子病理的基础教育和临床诊治沿着严谨规范的道路发展。具有重大的社会效益和学术价值。 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	本项目属于肿瘤学领域，为基金资助课题，项目一共受到国家级和省级的项目资助 4 项，属于基础研究与临床应用相结合的科技创新性项目。 根据 2020 年全球癌症数据显示我国乳腺癌新发病例数约 42 万人，发病率约 39.1/10 万，位于女性恶性肿瘤的第一位，新发死亡病例数约 12 万人。现临床存在主要问题：治疗后仍有部分患者出现复发和转移，缺乏分子分型指导下的精准治疗，相同分期或分型的患者，治疗效果和预后均有差异。本项目围绕上述临床问题，开展系列研究通过检测乳腺癌患者基因及其相关蛋白分子表达水平为乳腺癌患者提供了更精准的临床综合治疗方案，提高临床治愈率，社会效益显著。 1、建立了雌激素受体选择性荧光探针成像技术 使用特异性雌激素受体 β（ERβ）选择性荧光探针和环境敏感性 ER 荧光探针，定

	量（数值化）检测乳腺癌组织中 ER 表达水平及激活状态，有助于实现组织病理图像人工智能定量分析。 2、实现了乳腺癌的精准内分泌治疗 针对原发灶组织标本 ER 状态检测为阴性的乳腺癌患者，通过特异性 ER 荧光探针检测乳腺癌循环肿瘤细胞（CTCs）的 ER 激活状态，筛选出潜在的可以从内分泌治疗中获益的 ER 阳性患者。通过 CTCs 的高效捕获与分离，以及动态监测循环肿瘤细胞的 ER 状态，实现了乳腺癌的精准内分泌治疗。 3、构建了基于分子病理的精准治疗综合评价体系 发现多种分子如 VASP、PAK7、IL-17、KDM3A、SETD2、MutSa 及环状 RNA 与乳腺癌侵袭转移等生物学行为密切相关。并以此为切入点，对乳腺癌组织标本进行基因及其相关蛋白分子表达水平检测，以确定乳腺癌分子生物学特征，从而指导临床治疗实践，发挥精准化、个体化、差异化治疗的指导意义，降低患者复发和转移风险，提高乳腺癌的临床治愈率，改善患者的预后。 项目的成功实施，从基础研究、临床转化研究、医学教育、人才培养等多方面推动了乳腺癌的临床精准综合治疗。期间在国际权威的 SCI 期刊上发表具有代表性论文 20 篇，其中 JCR 分区 1 区 8 篇，2 区 6 篇，3 区 3 篇，4 区 3 篇，累计影响因子约 122.443 分，单篇最高影响因子 38.637，总被引次数 747 次，单篇最高他引 293 次，产生了较大的学术影响。本项目共获得 2 项国家发明专利，举办国家级继续教育项目 12 次。项目成果先后在湖北省内外 15 家单位推广应用，为多角度实现乳腺癌基因诊断指导精准治疗提供了客观依据、创新思路和新方法。此外，在中国大学 MOOC 网络平台上推出国家一流精品在线课程，建立肿瘤病理学人才梯队，推动我国分子病理的基础教育和临床诊治沿着严谨规范的道路发展，取得良好的社会效益。
--	--

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	ZL200710053587.2	2010-04-21	具有抗肿瘤活性的蜈蚣多糖蛋白复合物的制备方法及其用途	杨静；陈刚；周倩；刘洋；朱玲新；李颖；乐江；敖英
2	中国发明专利	中国	CN107854489B	2020-04-10	氯膦酸二钠脂质体在肿瘤阿霉素化疗辅助治疗方面的用途	周晓阳；黄可晴；杨静

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	Estrogen receptor sensing in living cells by a high affinity turn-on fluorescent probe	Sensors and Actuators B: Chemical	2018; 272, 589–597	7.1	周海兵	2	2	否
2	A high-affinity subtype-selective fluorescent probe for estrogen receptor β imaging in living cells	Chemical Communications	2018; 54 (31), 3887-3890	6.164	周海兵	4	4	否
3	Efficient Capture and High Activity Release of Circulating Tumor Cells by Using TiO ₂ Nanorod Arrays Coated with Soluble MnO ₂ Nanoparticles	ACS Applied Materials & Interfaces	2018; 10(19):16327-16334	8.758	孙志军 ; 国世上	17	17	否
4	P21-activated kinase 7 (PAK7) interacts with and activates Wnt/ β -catenin signaling pathway in breast cancer	Journal of Cancer	2018, 22;9(10):1821-1835	3.565	张京伟	8	8	否
5	Positive regulation of migration and invasion by vasodilator-stimulated phosphoprotein via Rac1 pathway in human breast cancer cells	Oncology Reports	2008; 20(4): 929-39	3.417	魏蕾 ; 张京伟	23	23	否
6	HIF-1 α Acts Downstream of TNF- α to Inhibit Vasodilator-Stimulated	DNA and Cell Biology	2012; 31(6): 1078-87	3.314	魏蕾 ; 张京伟	9	9	否

	Phosphoprotein Expression and Modulates the Adhesion and Proliferation of Breast Cancer Cells							
7	The Histone Mark H3K36me3 Regulates Human DNA Mismatch Repair through Its Interaction with MutSa	Cell	2013 ; 153, 590–600	38.637	李国民 ; 顾莉雅	293	293	是
8	CSCD: A database for cancer-specific circular RNAs	Nucleic Acids Research	2018; 46(D1):D925-D929	11.502	何春江 ; 韩冷	141	141	是
9	CircView: a visualization and exploration tool for circular RNAs	Briefings in Bioinformatics	2018; 19(6): 1310-1316	8.99	何春江 ; 韩冷	1	1	是
10	Global histone modification profiling reveals the epigenomic dynamics during malignant transformation in a four-stage breast cancer model	Clinical Epigenetics	2016; 8:34	5.028	魏刚 ; 吴旻	32	32	否
11	Epigenomic analysis in a cell-based model reveals the roles of H3K9me3 in breast cancer transformation	Epigenomics	2017; 9:1077-1092	4.112	魏刚 ; 吴旻	3	3	否
12	Antitumor and immunostimulatory activity of a	Food and Chemical Toxicology	2012; 50 (8) :	4.679	杨静	42	42	否

	polysaccharide-protein complex from <i>Scolopendra subspinipes mutilans</i> L. Koch in tumor-bearing mice		2648-2655					
13	Upregulated IQUB promotes cell proliferation and migration via activating Akt/GSK3 β / β -catenin signaling pathway in breast cancer	Cancer Medicine	2018; 7(8):3875-3888	3.491	魏蕾	11	11	否
14	Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate down-regulates VASP expression and inhibits breast cancer cell migration and invasion by attenuating Rac1 activity	European Journal of Pharmacology	2009; 606(1-3):172-9	3.263	张京伟 ; 魏蕾	29	29	否
15	Matrix metalloproteinase 7 is a useful marker for 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in stage II and stage III colorectal cancer patients	Medical Oncology	2014; 31:824	2.834	钟亚华	13	13	否
16	Knockdown of RAC1 and VASP gene expression inhibits breast cancer cell migration	Oncology Letters	2018 ; 2151-2160	2.311	魏蕾	14	14	否
17	Interleukin-17	Oncology	2017;	2.31	魏蕾	7	7	否

	augments tumor necrosis factor α -mediated increase of hypoxia-inducible factor-1 α and inhibits vasodilator-stimulated phosphoprotein expression to reduce the adhesion of breast cancer cells	Letters	13(5): 3253-3260	1				
18	Betulinic acid induces apoptosis and ultrastructural changes in MDA-MB-231 breast cancer cells	Ultrastructural Pathology	2018; 42(1): 49-54	0.989	张京伟	2	2	否
19	The effects of celecoxib on the proliferation and ultrastructural changes of MDA-MB-231 breast cancer cells	Ultrastructural Pathology	2018; 42(3): 289-294	0.989	张京伟	0	0	否
20	The Ultrastructure of MCF-7 Breast Cancer Cells after Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Knockdown	Ultrastructural Pathology	2015; 39(5): 318-23	0.989	魏蕾	0	0	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：魏蕾 排名：1 职称：教授 行政职务：副主任、支部书记 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：作为该项目的负责人，负责项目的整体设计、规划和实施。完成人多年以来一直致力于乳腺癌侵袭转移的分子病理机制研究，在研究过程中发现了
---------	---

	多个分子与乳腺癌的侵袭以及转移相关，如 VASP、TNF-α、HIF-α、PAK7、IL-17 等，并且深入探讨了这些分子在乳腺癌侵袭转移中的分子机制，并且创新性建立了一种基于这些分子病理为基础的精准治疗综合评价体系。对应创新点二、三。证明材料见附件 4-4、4-5、4-6、4-13、4-14、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 80%。 姓名：张京伟 排名：2 职称：主任医师,教授 行政职务：副主任 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：作为该项目的第二负责人，协助项目的整体设计、规划和实施。完成人多年以来一直从事于乳腺癌分子机制的研究以及临床治疗，通过基于分子病理的精准治疗综合评价体系，完成人对早期乳腺癌患者复发转移潜能进行评估以及对乳腺癌患者充分进行术前评估，从而确定最佳临床综合治疗方案，降低了患者复发和转移风险，提高了乳腺癌的临床治愈率，改善了患者的预后。对应创新点二、三。证明材料见附件 4-4、4-5、4-6、4-14、4-18、4-19、4-20。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 70%。 姓名：周海兵 排名：3 职称：教授 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人近年来，致力于靶向乳腺癌的诊疗药物研究，围绕药物化学、结构生物学和应用基础课题，针对药-靶相互作用特性与药物成药性优势匹配属性开展了深入系统的研究工作，开展了结构和机制新颖、活性更强的雌激素受体降解剂及分子探针研究，获得了多个结构新颖、活性好、成药性高的抗乳腺癌药物候选化合物，进而阐明这些化合物的药效结构生物学基础。对应创新点一。证明材料见附件 4-1、4-2。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 65%。 姓名：李枫 排名：4 职称：教授 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人发现了人类细胞中组蛋白三甲基转移酶 SETD2 促进 H3K36me3 的转化，进而与 hMSH6 PWWP 域直接相互作用，将错配识别蛋白 hMutSα 募集到染色质上，以调节细胞中的 DNA 错配修复（mismatch repair, MMR）。揭示了新的 DNA 损伤修复机制，为癌症靶向治疗提供了依据。对应创新点二。证明材料见附件 4-7。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 50%。 姓名：吴旻
--	---

	排名：5 职称：教授 行政职务：系主任 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：建立针对肿瘤组织的表观遗传组学、转录组学和基因组学的多组学研究平台，完成乳腺癌小鼠模型的多组学分析，阐明组蛋白 H3K9 甲基化修饰和去甲基化酶 KDM3A 在乳腺癌发生发展中的作用及其分子调控机制，发现转录增强子活性调控在乳腺癌以及多种癌症中的作用，筛选并鉴定了多个参与肿瘤发生发展过程的增强子和转录因子。对应创新点二。证明材料见附件 4-10、4-11。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 50%。
	姓名：何春江 排名：6 职称：教授,教授 行政职务：无 工作单位：华中农业大学 对本项目的贡献：候选人长期从事 RNA 调控与疾病和发育相关的研究。在 RNA 的选择性剪接、修饰和作为肿瘤预后的标志物，以及非编码 RNA 的生成和对肿瘤和组织发育的调控等领域作出了一系列贡献。以白血病、实体瘤和泛癌以及组织发育为研究对象，分别从基因组、转录组和具体的 RNA 分子层面，结合生物信息学和实验手段，探讨了 RNA 剪切、RNA 的 m6A 修饰、microRNA、lncRNA 和 circRNA 等非编码 RNA 的生成、剪切和调控机制。对应创新点二。证明材料见附件 4-8、4-9。
	姓名：杨静 排名：7 职称：教授 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人发现了蜈蚣多糖蛋白复合物(SPPC)不仅显著抑制了免疫抑制因子(IL-10 和 TGF-β) mRNA 的表达和产生，而且还减少了肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)中花生四烯酸(AA)代谢酶(COX-2 和 CYP4A)及其产物(PGE2 和 20-HETE)，从而提高肿瘤免疫反应抑制肿瘤生长，并可能作为一种具有免疫调节活性的抗肿瘤药物。对应创新点三。证明材料见附件 1-1、1-2、4-12。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 45%。
	姓名：陈芳芳 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人主要发现了以 TiO₂ 纳米棒 3D 阵列结构作为捕获载体，EpCAM 作为捕获 CTCs 的靶向分子标记物能够使乳腺癌 CTCs 的捕获率达 90%以上。同时采用滤过膜分离的无标记分选技术实现了对乳腺癌患者实时、动态地监测外周

	血循环肿瘤细胞。对应创新点一。证明材料见附件 4-3、9-2。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 40%。 姓名：钟亚华 排名：9 职称：主任医师 行政职务：放化疗头颈乳腺科科长 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人长期从事肿瘤放化疗的临床研究及基础研究，找到了多个可用于预测肿瘤放化疗患者预后的实验室检测指标及分子靶标。对应创新点三。证明材料见附件 4-15。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 40%。 姓名：田毅浩 排名：10 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人主要负责实验材料以及器械的采集，并且从实验技术包括细胞生物学和分子生物学技术上给与支持。对应创新点二。证明材料见附件 4-4、4-6、4-13、4-16。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 40%。 姓名：高阳 排名：11 职称：其他 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：完成人主要负责实验材料以及器械的采集，并且从实验技术包括细胞生物学和分子生物学技术上给与支持。对应创新点二。证明材料见附件 4-4、4-6、4-13、4-16、4-19。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 30%。 姓名：宋文静 排名：12 职称：其他 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：主要负责工作包括收集乳腺癌组织及血液标本，对乳腺癌组织标本进行分子检测，以确定乳腺癌分子生物学特征，参与了多篇代表性论文的实验，写作及投稿。对应创新点二。证明材料见附件 4-13。在该项目研究工作之中投入的工作量占工作总量的 30%。 姓名：贺鑫 排名：13 职称：其他 行政职务：无
--	---

	工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：主要负责工作包括收集乳腺癌组织及血液标本，对乳腺癌组织标本进行分子检测，以确定乳腺癌分子生物学特征，参与了多篇代表性论文的实验，写作及投稿。对应创新点二。证明材料见附件 4-13、4-19。在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。 姓名：张尊 排名：14 职称：其他 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：主要负责工作包括收集乳腺癌组织及血液标本，对乳腺癌组织标本进行分子检测，以确定乳腺癌分子生物学特征，参与了多篇代表性论文的实验，写作及投稿。对应创新点二。证明材料见附件 4-13、4-19。在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。 姓名：高婧博 排名：15 职称：其他 行政职务：无 工作单位：武汉大学 对本项目的贡献：主要负责工作包括收集乳腺癌组织及血液标本，对乳腺癌组织标本进行分子检测，以确定乳腺癌分子生物学特征，参与了多篇代表性论文的实验，写作及投稿。对应创新点二。证明材料见附件 4-4。在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。
主要完成单位情况	单位名称：武汉大学 排名：1 对本项目的贡献：自立项以来，武汉大学对该项目提供了长期的、持续的、全方位的支持，是项目顺利实施的保障。 1.武汉大学策划项目立项，指导项目思路，引领科技创新，协调项目开展、统筹经费支出。 2.武汉大学对该项目提供了所需的仪器设备和学术交流平台。 3.武汉大学领导和相关专家对该项目定期进行督导，适时提出指导性意见，协助项目攻克难关。 4.对该项目成果的论文发表和宣传推广也提供了鼎力支持。 5.在项目的每一部分中，武汉大学都做出了推广创新贡献。