

一. **推荐奖种：**中华医学科技奖医学科学技术奖

二. **项目名称：**脑胶质瘤分子靶点筛选及转化的关键技术创新

三. **推荐单位：**江苏省医学会

四. **推荐意见：**

由于如同教授领衔的项目组从事脑胶质瘤分子靶点筛选及转化的关键技术创新研究已 20 余年，在 30 余项国家及省部级课题的支持下，取得了一系列重要的原创性成果：1. 首次成功地从人脑胶质瘤细胞中克隆出人源性 HIF-1 α 基因，基因序列被美国科学院登记收录国际基因库（GenBank 序列号：AF304431），获得 2000 年国家科技部“十大基础研究科技新闻”20 项提名之一。2.首次发现 GOLPH3、YAP、COP1 和 BTK 等为脑胶质瘤的分子治疗靶点。3.创新性的研发了新型可逆 CRM1 抑制剂 S109 靶向 CRM1 调控核质转运，抑制胶质瘤增殖。4.首次利用缺氧放疗增敏剂甲硝唑设计构建具有放疗增敏作用的纳米递送载体，实现放化疗协同抑制脑胶质瘤，提高了脑胶质瘤的治疗效果。

该研究成果依托徐州医科大学附属医院和徐州医科大学神经系统疾病研究所完成，整个项目聚焦脑胶质瘤研究前沿，从靶点挖掘到临床前转化研究进行了一系列工作，研究水平处于学科国际前列，研究成果具有重要的理论意义与潜在临床转化价值。

经认真审阅，该材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全。符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。经公示无异议，同意推荐 2020 年中华医学科技奖医学科学技术奖。

五、项目简介

脑胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤，其恶性程度高、侵袭性强且发病机制不清，是全球难治性肿瘤之一。该项目在国家自然科学基金、江苏省重点研发计划项目、江苏省医学创新团队、江苏省高校优秀科技创新团队等 30 余项课题的资助下，历经 20 余年，筛选了脑胶质瘤分子治疗靶点，设计出小分子靶向抑制剂，构建了纳米载体，实现了从基础研究到临床前转化，取得了系列原创性和突破性成果，对促进脑胶质瘤精准和高效治疗具有重要的价值。其重要科学发现如下：**1.首次揭示 HIF-1 α 、GOLPH3、YAP、COP1 和 BTK 等为脑胶质瘤的分子治疗靶点。**① 首次成功地从人脑胶质瘤细胞中克隆出人源性 HIF-1 α 基因，其基因序列被美国科学院登记收录国际基因库（GenBank 序列号：AF304431），获得 2000

年国家科技部“十大基础研究科技新闻”提名。进行了 HIF-1 α 蛋白纯化和结构分析，发现 HIF-1 α 是脑胶质瘤进展的枢纽分子，发表论文 50 多篇。②在国际上首次揭示 GOLPH3 是伴随 EGFR 高表达的全新基因，通过抑制 EGFR 的内吞降解持续激活 PI3K-AKT 通路而促进脑胶质瘤的增殖，GOLPH3 高表达的肿瘤对 EGFR 选择性抑制剂吉非替尼治疗敏感，为找到适合靶向 EGFR 治疗的病人提供了有益的思路，GOLPH3 是脑胶质瘤的分子治疗靶点。相关工作在 Neuro Oncol、Cancer Lett 等业内优秀期刊发表论文 11 篇。③首阐明 YAP、COP1 和 BTK 在脑胶质瘤的恶性增殖、浸润性生长中的作用与分子机制，为脑胶质瘤的预后与分子治疗提供了新的靶点。在 J Exp Clin Canc Res 等杂志发表论文 38 篇。**2.创新性的研发了针对 CRM1 的可逆靶向抑制剂 S109。**针对现有 CRM1 不可逆抑制剂毒副作用较高的问题，创新性的研发了可逆 CRM1 抑制剂，并发现该可逆抑制剂可同时调控脑胶质瘤发生的 RTK/AKT/Foxos、p53 及 Rb 三条核心信号通路，抑制脑胶质瘤，在 J Hematol Oncol 等发表论文 8 篇。**3.首次制备了具有缺氧放疗增敏作用的纳米载体。**利用缺氧放疗增敏剂甲硝唑本身性质制备了具有缺氧放疗增敏作用的纳米载体，递送放化疗药物，实现了放化疗协同治疗脑胶质瘤。该技术拥有独立和完全的知识产权，获得国家发明专利 4 项。在 Biomaterials、Theranostics (封面发表)等发表论文 13 篇，被两篇 Chem Soc Rev 从放疗增敏药效和安全性方面进行了重点评述。

该项目共发表论文 232 篇，其中 SCI 论文 112 篇，IF>10 分 2 篇，IF>8 分 5 篇，累计 IF336.2 分，中英文累计引用 2260 次。20 篇代表作中，SCI 论文 19 篇，其中一区 13 篇，总 IF 101.60，累计引用 310 次、他引 215 次；中文核心期刊 1 篇；代表性论文多次被国际权威期刊 Chem Soc Rev、Adv Mater、Cancer Cell、Cancer Discov 等予以正面引评。授权中国发明专利 4 项。作为副主编参与国家卫健委组织的《中国脑胶质瘤临床管理指南》的编写，参与脑胶质瘤免疫和靶向治疗三部专家共识的编写。

六、知识产权证明目录

序	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权	发明人
---	----	----	-----	------	------	-----

号					具体名称	
1-1	发明专利	中国	ZL201610026010.1	2018-01-30	一种具放疗增敏功能的脂质分子、其制备方法及其在肿瘤放疗药物中的应用	刘洪梅；于如同；章龙珍；张亚飞；周秀萍；刘颖果
1-2	发明专利	中国	ZL201610026007.X	2018-12-14	一种包载核酸药物的具缺氧响应和放疗增敏功能的脂质体	刘洪梅；于如同；李冠华；张亚飞；蔡一帆；周秀萍；解彦东；李白杨
1-3	发明专利	中国	ZL201610026009.9	2019-03-23	一种包载抗肿瘤药物的具放疗增敏作用脂质体	刘洪梅；于如同；解彦东；周秀萍；张亚飞；蔡一帆；李白杨
1-4	发明专利	中国	ZL201711224581.7	2019-08-23	一种包载疏水性药物的具靶向和放疗增敏双重脂质-聚合物、其制备方法及其应用	刘洪梅；于如同；王臻；华磊；赵亮；鞠海晨；孔素东

七、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) (国内作者须填写中文姓名)
1	Development of a hypoxia-triggered and	Biomaterials	2017, 121, 130-143	10.273	于如同

	hypoxic radiosensitized liposome as a doxorubicin carrier to promote synergetic chemo-/radio-therapy for glioma				
2	Golgi phosphoprotein 3 promotes glioma progression via inhibiting Rab5-mediated endocytosis and degradation of epidermal growth factor receptor	Neuro Oncol	2017, 19 (12), 1628-1639	10.091	于如同, 周秀萍
3	CRM1/XPO1 is associated with clinical outcome in glioma and represents a therapeutic target by perturbing multiple core pathways	J Hematol Oncol	2016, 9 (1), 108-108	8.731	于如同, 牛铭山
4	Protein kinase D2 promotes the proliferation of glioma cells by regulating Golgi phosphoprotein 3	Cancer Lett	2014, 355 (1), 121-9	8.378	于如同, 周秀萍
5	Development of a Hypoxic Radiosensitizer-Prodrug Liposome Delivery DNA Repair Inhibitor Dbait Combination with Radiotherapy for Glioma Therapy	Adv Healthc Mater	2017, 6 (12)	6.27	于如同, 章龙珍
6	β -catenin-mediated YAP signaling promotes human glioma growth	J Exp Clin Res	2017, 36	5.646	周秀萍
7	High expression of	J Exp Clin	2017, 36 (1),	5.646	于如同, 刘雪

	Bruton's tyrosine kinase (BTK) is required for EGFR-induced NF-κB activation and predicts poor prognosis in human glioma	Cancer Res	132-132		娇
8	The Ubiquitin Ligase COP1 Promotes Glioma Cell Proliferation by Preferentially Downregulating Tumor Suppressor p53	Mol Neurobiol	2017, 54 (7), 5008-5016	4.586	于如同, 施恒亮
9	Hypoxia-responsive ionizable liposome delivery siRNA for glioma therapy	Int J Nanomedicine	2017, 12, 1065-1083	4.471	于如同, 刘洪梅
10	Loss of SH3GL2 promotes the migration and invasion behaviours of glioblastoma cells through activating the STAT3/MMP2 signalling	J Cell Mol Med	2017, 21 (11), 2685-2694	4.658	于如同, 施恒亮
11	Overexpression of RASD1 inhibits glioma cell migration/invasion and inactivates the AKT/mTOR signaling pathway	Sci Rep	2017, 7 (1), 3202	4.011	于如同, 周秀萍
12	Smoothed is a poor prognosis factor and a potential therapeutic target in glioma	Sci Rep	2017, 7 (1), 42630.	4.011	于如同, 刘雪娇
13	Reduction-responsive PEtOz-SS-PCL micelle with tailored size to overcome blood-brain	Drug Delivery	2017, 24 (1), 1782-1790	3.829	于如同, 刘洪梅, 梁君

	barrier and enhance doxorubicin antiglioma effect				
14	GOLPH3 promotes glioblastoma cell migration and invasion via the mTOR-YB1 pathway in vitro	Mol Carcinog	2015, 54 (11), 1252-63	3.411	于如同, 周秀萍
15	Ubiquitin-specific protease 22: a novel molecular biomarker in glioma prognosis and therapeutics	Med Oncol	2014, 31 (4), 899	3.252	于如同
16	Mst1 regulates glioma cell proliferation via the AKT/mTOR signaling pathway	J Neurooncol	2015, 121 (2), 279-88	3.129	于如同, 周秀萍
17	FRK suppresses the proliferation of human glioma cells by inhibiting cyclin D1 nuclear accumulation	J Neurooncol	2014, 119(1):49-58	3.129	周秀萍, 于如同
18	Ubiquitin ligase Siah1 promotes the migration and invasion of human glioma cells by regulating HIF-1 α signaling under hypoxia	Oncol. Rep	2014, 33 : 1185-1190	3.041	于如同
19	Plumbagin induces growth inhibition of human glioma cells by downregulating the expression and activity of FOXM1	J Neurooncol	2015, 121: 469-477	3.129	于如同
20	人脑胶质瘤低氧诱导因子- α 的基因表达	中华实验外科杂志	2001年7月第18卷第4期 325-326		无通讯作者

八、完成人情况

姓名	于如同	排名	一
职称	二级教授	行政职务	脑科医院院长
工作单位	徐州医科大学附属医院		
<p>对本项目的贡献:</p> <p>项目总策划，以国家和地区的重大需求为导向，跟踪学科前沿，全面指导脑胶质瘤的基础与临床前研究。(1) 首次成功地从人脑胶质瘤细胞中克隆出人源性 HIF-1α 基因，并进行了蛋白纯化和结构分析及其信号转导通路的研究。(2) 首次发现 GOLPH3 伴随 EGFR 高表达，抑制 EGFR 的内吞降解，持续激活 PI3K-AKT-mTOR 通路和 JAK-STAT3 通路进而促进肿瘤增殖。</p> <p>对科技创新的第 1、2、3 都有突出贡献，为代表作 1、2、3、4、5、7、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 的通讯作者，为代表作 20 的第一作者，发明专利 1，2，3，4 的第二发明人。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 80%</p>			

姓名	周秀萍	排名	二
职称	教授	行政职务	无
工作单位	徐州医科大学		
<p>对本项目的贡献:</p> <p>完成人对 GOLPH3 和 YAP 在脑胶质瘤恶性进展中的作用和机制进行了系统的研究，揭示 GOLPH3 和 YAP 可能是脑胶质瘤的潜在分子治疗靶点。主要发现为：(1) GOLPH3 是伴随 EGFR 高表达的全新基因，GOLPH3 通过抑制 EGFR 的内吞降解持续激活 PI3K-AKT 通路进而促进肿瘤增殖；GOLPH3 高表达的肿瘤对 EGFR 选择性抑制剂吉非替尼治疗敏感，为找到适合靶向 EGFR 治疗的病人提供了有益的思路。(2) 脑胶质瘤因 LATS1/2 表达水平降低促进 YAP 异常激活，YAP 通过抑制 GSK3β 活性激活 β-catenin 促进肿瘤细胞增殖，揭示了 Hippo/YAP 与 Wnt/β-catenin 两个明星通路间新的对话关系。</p> <p>对科技创新点 1 有突出贡献，为代表作 2、4、11、14、16、19 的通讯作者，发明专利 1、2、3 的共同发明人。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 80%。</p>			

姓名	刘洪梅	排名	三
职称	副教授	行政职务	无
工作单位	徐州医科大学附属医院		
<p>对本项目的贡献:</p> <p>完成人设计、合成和制备了胶质瘤微环境响应的可透过血脑屏障的纳米载体和具有放疗增敏作用的纳米载体，递送化疗药物和基因药物，解决临床脑胶质瘤放化疗中的瓶颈问题，脑胶质瘤的乏氧造成的其耐辐射和血脑屏障的存在，提高胶质瘤治疗的疗效。主要成果为：（1）首次将缺氧放疗增敏剂制备成脂质分子，将其制备成脂质体，递送化疗药物阿霉素，有效提高了阿霉素的胶质瘤处的聚积，抑制脑胶质瘤的增殖。（2）依据胶质瘤缺氧微环境和高谷胱甘肽微环境设计纳米载体递送基因药物和放疗药物，治疗脑胶质瘤。对科技创新 3 有重大贡献，为代表作 1 和 5 的第一作者、为代表作 9、10 的通讯作者、发明专利 1、2、3、4 的第一发明人。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 80%。</p>			

姓名	刘雪娇	排名	四
职称	副教授	行政职务	无
工作单位	徐州医科大学附属医院		
<p>对本项目的贡献:</p> <p>完成人发现核质转运重要调控蛋白 CRM1 在胶质瘤增殖，侵袭迁移等生物学功能中的重要作用，阐明了 CRM1 可同时调控与胶质瘤发生发展密切相关的三条信号通路(p53, Rb 和 AKT/Foxo) 促进胶质瘤细胞增殖的作用机制，设计开发 CRM1 新型可逆抑制剂。</p> <p>对科技创新 2 有突出贡献，为代表作 3、19 的第一作者、代表作 7、12 的通讯作者。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 60%。</p>			

姓名	高尚锋	排名	五
职称	副教授	行政职务	无

工作单位	徐州医科大学附属医院		
<p>对本项目的贡献：</p> <p>完成人发现 RAS 家族小 G 蛋白 RASD1 通过抑制 AKT/mTOR 信号，抑制胶质瘤细胞的迁移和侵袭。</p> <p>对科技创新 1 有重大贡献，为代表作 11 的第一作者。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 60%。</p>			

姓名	施恒亮	排名	六
职称	副教授	行政职务	中心实验室主任
工作单位	徐州医科大学		
<p>对本项目的贡献：</p> <p>完成人发现（1）泛素连接酶 COP1 为潜在的胶质瘤标志物，研究结果表明胶质瘤中 COP1 高表达，可下调抑癌因子 p53 和 PCDH9，从而促进胶质瘤增殖；（2）泛素连接酶 Nrdp1 在胶质瘤中显著下调，低表达 Nrdp1 可上调底物 BRUCE 和 ErbB3 的表达而抑制胶质瘤细胞凋亡和激活 PI3K-AKT 信号通路促进胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭；另外发现 Nrdp1 的截断体 Nrdp1S 在胶质瘤中低表达，这可能是 Nrdp1 在胶质瘤中表达下调的原因。</p> <p>对科技创新 1 有重大贡献，为代表作 18 的第一作者，为代表作 8、10 的通讯作者。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 60%。</p>			

姓名	梁君	排名	七
职称	副教授	行政职务	无
工作单位	徐州医科大学附属医院		
<p>对本项目的贡献：</p> <p>完成人在纳米载体构建递送化疗药物治疗脑胶质瘤方面进行研究，在脑胶质瘤机制方面也进行部分研究。</p>			

对科技创新 1、3 条都有贡献，为代表 15 的第一作者、代表作 10 的通讯作者。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 60%。

姓名	朱玉辐	排名	八
职称	副教授	行政职务	无
工作单位	徐州医科大学附属医院		

对本项目的贡献：

完成人在人脑 cDNA 文库中应用酵母双杂交和 Co-IP 实验筛选发现在胶质瘤中表达上调的泛素连接酶 COP1 和 SH3GL2 存在相互作用关系；结合前期研究发现胶质瘤中 SH3GL2 表达显著下调可激活 STAT3 和增强 MMP2 转录从而促进胶质瘤细胞迁移和侵袭；由此推测 COP1 通过底物 SH3GL2 调控胶质瘤浸润性生长的分子机制。

对科技创新 1 有重大贡献，为代表作 8 的第一作者。在本项目中投入的工作量占本人工作量的 60%。

九、完成单位情况

单位名称	徐州医科大学附属医院	排名	一
<p>对本项目的贡献：</p> <p>该成果是依托徐州医科大学附属医院神经外科和徐州医科大学“神经系统疾病研究所”共同完成的，徐州医科大学附属医院神经外科是江苏省重点临床专科，为本研究提供了丰富的临床资源。在项目完成期间，徐州医科大学附属医院给予了各方面的支</p>			

持，具体如下：

1. 我单位在其开展此项目时，首先组织专家对其立项进行论证，以保证该项目的可行性；
2. 为该研究引进优秀临床科研工作者，建立了高精尖的医生团队，保障了本项目的临床资源；
3. 据其获得资助的情况给予相应的配套经费，保证了该研究的顺利进行；
- 4.对本项目的 1、2、3 科技创新都有突出作用。

本单位也在人力、物力、财力等多方面给项目实施大力支持，协调各方面的关系，为该项成果的取得提供了有力支撑和保障。

单位名称	徐州医科大学	排名	二
<p>对本项目的贡献：</p> <p>该成果是依托徐州医科大学“神经系统疾病研究所”和徐州医科大学附属医院神经外科共同完成的。</p> <p>在项目完成期间，徐州医科大学给予了各方面的支持，具体如下：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 为该研究引进优秀科研工作者，建立了高精尖的科研团队，保障了本项目的顺利开展；2.参与项目研究工作，为本项目提供科研平台；3.对本项目的科研创新 1、2 都有突出贡献。			