

1. 推荐奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖

2. 项目名称：基于髓源性抑制细胞的肺癌免疫微环境调控机制及干预策略研究

3. 推荐单位或推荐科学家：江苏省医学会

4. 推荐意见：

该项目在国家自然科学基金和江苏省科技厅科技计划项目的资助下，经过课题组成员的努力顺利完成。项目对肺癌免疫微环境中髓源性抑制细胞的调控机制进行了系统研究，提出了肿瘤免疫新机制和可能的干预策略，为疾病诊治提供新思路。项目组在J Immunol、Cancer Immunol Res、Mol Cancer 等国际权威期刊发表10 篇代表性论文，研究成果多次在国内外学术会议交流，获得国际研究同行的关注和认可。

我单位认真审核了该项目的全部材料，全部真实有效，且符合填报要求。

推荐该项目申报中华医学科技奖。

5. 项目简介：

肿瘤微环境诱使机体产生多种免疫抑制细胞，髓源性抑制细胞（MDSCs）作为肿瘤微环境中的关键性免疫抑制细胞，不仅功能强大，而且数量居多，是影响肿瘤免疫治疗的主要障碍，通过干预 MDSC 恢复机体抗肿瘤免疫功能是肿瘤免疫治疗领域的重要科学问题。本项目在国家自然科学基金及省科技厅重点项目资助下，以肺癌患者和荷瘤小鼠体内 MDSCs 为研究对象，着重寻找调控其分化发育和功能分子表达的分子机制，一方面为肺癌肿瘤免疫治疗提供新靶点，另一方面，也为患者免疫功能评估提供新指标。项目主要发现点如下：

（1）发现 β -葡聚糖调控 MDSCs 功能的新机制

早期研究发现 β -葡聚糖主要影响免疫效应细胞参与抗肿瘤免疫，我们以免疫抑制性 MDSCs 为研究对象，首先发现 β -葡聚糖可以促进 MDSCs 及其亚群的分化成熟，消除其免疫抑制功能，从而恢复机体正常抗肿瘤免疫应答能力。进一步发现， β -葡聚糖可以降低细胞内 miR-9 的表达，继而靶向 Runx1 来调控 MDSCs 的分化成熟和功能，通过直接抑制 MDSCs 中 miR-9 的表达能够有效延缓肿瘤的生长。阐明了 β -葡聚糖调控肺癌免疫微环境中 MDSCs 功能的新机制，发现了新的调控分子，为肿瘤免疫治疗提供新的靶点。

(2) 阐明长链非编码 RNAs 在调控 MDSCs 分化发育及功能中的作用

发现 LncRNA AK036396 在肺癌荷瘤小鼠肿瘤来源的 G-MDSCs 中特异性高表达, 并呈现阶段特异性, AK036396 能够促进肿瘤中 G-MDSCs 的发育和免疫抑制功能, 其机制主要是抑制转录因子 Fcnc 蛋白的泛素化水平, 促进其稳定表达; 抑制 AK036396 的表达可以有效降低肿瘤组织 G-MDSCs 的比例和免疫抑制功能、增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答, 显著延缓肿瘤的发展。在肺癌患者体内, Fcnc 蛋白的同源分子 M-ficolin 水平与 PMN-MDSCs 的免疫抑制功能呈正相关。此外, 在肿瘤来源 G-MDSCs 中高表达的 LncRNA Pvt1/C-myc 同样能够促进 G-MDSCs 的发育和免疫抑制功能, HIF-1 α 是其主要促进因素; 通过抑制 Pvt1 的表达可以降低肿瘤 G-MDSCs 的浸润和免疫抑制功能, 提高机体抗肿瘤免疫应答从而有效减缓肿瘤的发展。

(3) MDSC 功能相关 LncRNAs 在肿瘤患者免疫功能评估中的应用

肺癌患者体内 MDSCs 的比例和数量明显增加, 肺癌患者外周血中 lncRNA HOTAIRM1 的表达显著降低, 而 lncRNA RUNXOR 表达显著增加。过表达 lncRNA HOTAIRM1 能够促进 HOXA1 表达, 显著降低 MDSCs 免疫抑制功能, 延缓肿瘤的生长。lncRNA RUNXOR 可明显下调 RUNX1 的表达, 在敲减 MDSCs 中 RUNXOR 的表达后, 免疫抑制分子表达显著下调。临床验证 lncRNA HOTAIRM1 和 lncRNA RUNXOR 与肺癌患者体内 MDSCs 引起的免疫抑制功能密切相关, 可以作为判断肺癌患者免疫功能的潜在标志物。

6. 知识产权证明目录: 无

7. 代表性论文目录:

(1). MicroRNA-9 regulates the differentiation and function of myeloid-derived suppressor cells via targeting Runx1. *J Immunol.* 2015; 195(3):1301-1311

(2) . β -Glucan enhances antitumor immune responses by regulating differentiation and function of monocytic myeloid-derived suppressor cells. *Eur J Immunol.* 2013 Apr;43(5):1220-30.

(3) Particulate β -glucan regulates the immunosuppression of granulocytic myeloid-derived suppressor cells by inhibiting NFIA expression. *Oncoimmunology*, 2015, 4 (9), e1038687

(4) Curdlan blocks the immune suppression by myeloid-derived suppressor cells and reduces tumor burden. *Immunol Res.* 2016, 64(4): 931-939

(5) LncRNA AK036396 inhibits maturation and accelerates immunosuppression of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells by enhancing the stability of ficolin B. *Cancer Immunol Res.* 2020 Apr, 8(4):565-77

(6) Long noncoding RNA Pvt1 regulates the immunosuppression activity of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Mol Cancer.* 2019, 18: 61.

(7) Metformin inhibits the function of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Biomed Pharmacother.* 2019, 120: 109458.

(8) Long non-coding RNA HOXA transcript antisense RNA myeloid-specific 1-HOXA1 axis downregulates the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in lung cancer. *Front. Immunol.* 2018, 9:473.

(9) Long non-coding RNA RUNXOR accelerates MDSC-mediated immunosuppression in lung cancer. *BMC Cancer.* 2018 Jun 18;18(1):660.

(10) LncRNA MALAT1 negatively regulates MDSCs in patients with lung cancer. *J Cancer.* 2018 Jun 14;9(14):2436-2442.

8. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献：

(1) 王胜军，排名第一，教授，江苏大学附属人民医院。项目负责人，项目设计及整体实施，对发现点 1-3 有创造性贡献。是代表性论文1-10 的通讯作者（含共同通讯）。

(2) 田洁，排名第二，副教授，江苏大学。项目主要学术骨干，具体负责实验研究工作，对发现点1 和2 有重要贡献。是代表性论文1-4 的第一作者（含共同第一）。

(3) 田新宇，排名第三，主管技师，江苏大学附属人民医院。项目主要学术骨干，对发现点 2、3 有创造性贡献，是代表性论文3、5、7-9 的第一作者。

(4) 马洁，排名第四，教授，江苏大学。项目主要学术骨干，对发现点1 和3 有重要贡献，是代表性论文4 和10 的共同通讯作者，代表性论文9 的共同第一作者。

(5) 芮棵，排名第五，副主任技师，江苏大学附属人民医院。项目主要学术骨干，对发现点 1 有重要贡献，是代表性论文1 和4 的第一作者（含共同第一）。

(6) 郑雨，排名第六，主管技师，江苏大学附属人民医院。项目学术骨干，对发现点 2 有重要贡献，是代表性论文 6 的第一作者。

(7) 张悦，排名第七，副主任技师，江苏大学附属人民医院。项目学术骨干，对发现点 1 有重要贡献，是代表性论文 1-3、8-10 的共同作者。

(8) 周勤峰，排名第八，主管技师，江苏大学附属人民医院。项目学术骨

干，对发现点 3 有重要贡献，是代表性论文 10 的第一作者。

(9) 王运刚，排名第九，主管技师，江苏大学附属人民医院。项目学术骨干，对发现点 1 有重要贡献，是代表性论文 1、3、4、9 的共同作者。

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：

(1) 江苏大学附属人民医院，排名第一。医院提供项目所需的实验场所和学术交流场所，按项目研究经费提供 1:1 配套，提供该项目所需的后勤供应保障，并负责购置仪器设备和实验材料。在单位内实行对科研人员政策倾斜的激励制度，组织，协调和调动课题组科研人员，保证主要研究人员其有较充分的时间和精力从事本课题的研究。在参加学术会议，发表论文，申请课题立项等方面给予方便和一定的优惠政策加以鼓励。为项目的顺利实施提供了强有力的保障。

(2) 江苏大学，排名第二。本单位组织制定研究计划，协调项目的具体实施过程，提供有力的技术平台、经费、人员以及设备等条件，并协助完成后期的成果总结与结题、验收等。