

## 附：公示内容

1. 申报奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖

2. 项目名称：肥胖及其并发症的非编码 RNA 机制与早期诊治研究

3. 推荐单位或推荐科学家：江苏省医学会

4. 推荐意见：肥胖尤其是儿童肥胖问题的日益突出，寻找有效、健康的肥胖防治方法已经迫在眉睫。该研究项目自 2011 年起致力于从非编码基因（miRNA、lncRNA）角度揭示肥胖发生的分子机制，以期为肥胖防治提供新的干预靶标。借助基因芯片、高通量测序技术，团队首先在细胞、组织水平建立了肥胖相关的 miRNA、lncRNA 表达谱系，筛选出一系列具有调控功能的活性分子；通过进一步功能实验研究，明确了 miR-26b、miR-1275、miR-1908、miR-148a、lncRNA uc.417、lncRNA GM13133 等在脂肪细胞增殖、分化、胰岛素敏感性、能量代谢等方面的功能，并深入探讨了可能作用机制。此外基于儿童肥胖目前缺乏有效的早期诊断方法，该项目开展了循环 miRNA 在儿童肥胖早期诊断中的应用研究。研究发现 miR-486、miR-146b 和 miR-15b 展现出作为预警儿童肥胖以及远期发生 2 型糖尿病风险标志物的潜质。基于该研究发现，初步构建了基于纳米材料的血清 miRNA 一步法检测手段。目前相关研究成果获批国家/省级课题 12 项；在 Int J Obes、FASEB J 等杂志发表 SCI 论文 15 篇；申报国家发明专利 7 项、已获批 4 项。经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，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。同意推荐申报中华医学科技奖。

## 5. 项目简介

肥胖不仅是糖尿病、心脑血管病变等严重疾病的重要危险因素和病理生理学基础，因人口基数众多、增长迅猛更是成为严重影响人类健康的重大公共卫生问题。近年来肥胖低龄化趋势显著，使儿童肥胖问题日益突出，儿童超重和肥胖患病率显著增加的现实已不容忽视。目前我国超重、肥胖儿童约占世界“肥胖儿”的 7.7%，已成为影响我国国民素质的重要因素之一。肥胖病因复杂，属于遗传因素控制下能量代谢失衡的结果，防治困难，因此对肥胖机制与预防的深入研究已是当务之急。

非编码 RNA 原先被认为是一类不编码蛋白、无功能的 RNA，即转录“噪音”，但后期证明 miRNA、lncRNA 等各类非编码 RNA 不仅调控细胞分化、器官发育等诸多生理过程，还参与肥胖、糖尿病、肿瘤等多种疾病发生发展，是生命医学研究领域中的新兴领域。本项目组自 2011 年起从非编码 RNA 层面探讨肥胖及其并发症的机制，寻找肥胖防治的潜在靶点及风险标志物。

本研究通过基因芯片、高通量测序技术建立了肥胖相关的差异 miRNA、lncRNA 表达谱，并从中发现一群可能参与肥胖发生、发展的非编码 RNA。针对这些功能未知的非编码 RNA，我们开展了系列深入功能研究，如初次证实：①miR-26b 靶向 PTEN/PI3K/AKT 轴改善脂肪细胞胰岛素敏感性；②miR-1275 可抑制人前体脂肪细胞分化成熟；③miR-1908 可抑制人前体脂肪细胞增殖；④miR-148a 可抑制 Wnt 信号通路促进人间充质干细胞成脂分化；⑤LncRNA uc.417 负向调控棕色脂肪产热活性；⑥LncRNA GM13133 促进白色脂肪棕色化。以上研究为从抑制脂肪细胞增殖/分化、改善胰岛素敏感性、促进棕色脂肪能量代谢和白色脂肪棕色化等角度，寻找肥胖治疗手段提供了新的理论支持和潜在靶点。

在从事非编码基因功能研究的同时，我们关注到循环 miRNA 在疾病诊断中的应用价值。鉴于目前儿童肥胖主要通过体质指数等简易测量法诊断，缺乏有效的早期诊断方法，我们开展了肥胖儿童血清 miRNA 在儿童肥胖早期诊断中的应用研究。我们惊喜的发现 3 条 miRNAs(miR-486、miR-146b 和 miR-15b) 不仅高表达于儿童肥胖患者血清，可用于预测儿童肥胖发生风险，而且在成人 2 型糖尿病血清中也呈现高表达，展现出作为预警儿童肥胖远期发生 2 型糖尿病风险标志物的潜质。基于该研究发现，我们已经申请发明专利 2 项，并初步构建完成基于纳米材料的一步法检测方法。

目前该系列研究获 12 项国家/省级课题支持；在 Int J Obes、FASEB J 等杂志发表相关 SCI 论文 15 篇，研究成果多次参加国内外学术交流；相关成果申报国家发明专利 7 项、已获批 4 项。研究为肥胖防治提供了潜在靶标具有良好的应用前景。

## 6. 知识产权证明目录

- (1) 人 miR-148a 在制备改善脂肪细胞胰岛素敏感性药物中的应用；季晨博，郭锡熔，史春梅，张敏，陈玲，杨蕾，庞玲霞，张俊；发明专利，授权号：ZL201310364754.0.
- (2) 人 miR-26b 在制备改善胰岛素敏感性药物中的应用；郭锡熔，季晨博，赵亚萍，徐广峰，宋桂仙，史春梅，戴咏梅，祝丽珺，顾晓虹；发明专利，授权号：ZL201310362981.X.
- (3) 人 miR-26b 在制备抑制脂肪细胞增殖药物中的应用；郭锡熔，季晨博，赵亚萍，宋桂仙，徐广峰，史春梅，顾平清，沈亚卉，李慧；发明专利，授权号：ZL201310361481.4.
- (4) 人 miR-1908 在制备促进脂肪细胞增殖药物中的应用；沈嵘，倪毓辉，郭锡熔，季晨博，杨蕾，史春梅，崔县伟，付子毅，苗苗；发明专利，授权号：ZL201310361927.3.
- (5) 肥胖儿临床与样本管理系统[简称 CLIS-OC]V1.0；郭锡熔，吴亮，季晨博，童梅玲，池霞，曹新国；计算机软件著作权，2012SR013730.

## 7. 代表性论文目录

序号	篇名	来源	影响因子
1	Expression of miR-199a-3p in human adipocytes is regulated by free fatty acids and adipokines	MOLECULAR MEDICINE REPORTS, 2016,14(2);1180-1186;	1.692 (2016)
2	miR-1275 inhibits adipogenesis via ELK1 and its expression decreases in obese subjects	JOURNAL OF MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, 2016,57(1);33-43;	3.577 (2016)
3	A transcribed ultraconserved noncoding RNA, uc.417, serves as a negative regulator of brown adipose tissue thermogenesis	FASEB JOURNAL, 2016,30(12);4301-4312;	5.498 (2016)
4	miR-148a is Associated with Obesity and Modulates Adipocyte Differentiation of Mesenchymal Stem Cells through Wnt Signaling	SCIENTIFIC REPORTS, 2015,5;9930;	5.228 (2015)
5	The biological effects of hsa-miR-1908 in human adipocytes	MOLECULAR BIOLOGY REPORTS, 2015,42(5);927-935;	1.698 (2015)

6	Transcriptome analysis reveals the potential contribution of long noncoding RNAs to brown adipocyte differentiation	MOLECULAR GENETICS AND GENOMICS, 2015,290(5);1659-1671;	2.622 (2015)
7	Obesity-associated microRNA-26b regulates the proliferation of human preadipocytes via arrest of the G1/S transition	MOLECULAR MEDICINE REPORTS, 2015,12(3);3648-3654;	1.559 (2015)
8	MiR-26b modulates insulin sensitivity in adipocytes by interrupting the PTEN/PI3K/AKT pathway	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, 2015,39(10);1523-1530;	5.337 (2015)
9	MiR-146b is a regulator of human visceral preadipocyte proliferation and differentiation and its expression is altered in human obesity	MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY, 2014,393(1-2);65-74;	4.405 (2014)
10	Expression of obesity-related miR-1908 in human adipocytes is regulated by adipokines, free fatty acids and hormones	MOLECULAR MEDICINE REPORTS, 2014,10(2);1164-1169;	1.554 (2014)
11	Expression of microRNA-26b, an obesity-related microRNA, is regulated by free fatty acids, glucose, dexamethasone and growth hormone in human adipocytes	MOLECULAR MEDICINE REPORTS, 2014,10(1);223-228;	1.554 (2014)
12	The role of microRNA-26b in human adipocyte differentiation and proliferation	GENE, 2014,533(2);481-487;	2.138 (2014)
13	TNF-alpha, IL-6, and Leptin Increase the Expression of miR-378, an Adipogenesis-Related microRNA in Human Adipocytes	CELL BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 2014,70(2);771-776;	1.680 (2014)
14	Modulation of hsa-miR-26b levels following adipokine stimulation	MOLECULAR BIOLOGY REPORTS, 2013,40(5);3577-3582;	1.958 (2013)
15	IL-6 and TNF-alpha Induced Obesity-Related Inflammatory Response Through Transcriptional Regulation of miR-146b	JOURNAL OF INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH, 2014,34(5);342-348;	2.000 (2014)

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

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位/完成单位	对本项目的贡献
季晨博	1	副教授	医学研究中心主任	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	项目负责人
郭锡熔	2	教授	副院长	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	主要参与者
崔县伟	3	助理研究员	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	主要参与者
尤梁惠	4	助理研究员	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	主要参与者
文娟	5	主治医师	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	主要参与者
李运	6	药师	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	主要参与者
马洁桦	7	助理研究员	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	参与者
曹彦	8	助理研究员	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	参与者
李景云	9	助理研究员	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	参与者
祝丽珺	10	副主任医师	无	南京市妇幼保健院/ 南京市妇幼保健院	参与者

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	排名	对本项目的贡献
南京市妇幼保健院	第一	本项目从课题设计、试验实施、推广应用等均为我单位季晨博主任主持完成。  1. 单位为本项目的组织申报提供了重要的信息资源和科学指导，并

	<p>做了大量协调工作，对确保项目的顺利实施始终给予高度重视和支持。</p> <p>2. 单位为本项目研究提供了优良的实验条件和工作环境，在科研力量和研究时间上给予重点保证，在科研政策上给予倾斜，实行科学规范的奖励政策和制度。。</p>
--	--