

年份	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	基于胶质瘤相关分子靶标的胶质瘤早期诊断与新型精准靶向给药系统的基础与临床研究
推荐单位	江苏省医学会
推荐意见	<p>该研究针对当前脑肿瘤中临床治疗疗效差、进展不明显的胶质瘤，首次提出通过所筛选的胶质瘤特异性靶点来修饰纳米载药材料，从而构建一系列可特异性靶向胶质瘤、具有特定条件响应的智能化肿瘤药物递送系统，首次实现了一种载药系统同时具备有效跨越血脑屏障(BBB)、特异性识别胶质瘤细胞、pH 响应药物缓释/NIR 响应产热、在肿瘤中可缓释并实现高浓度聚集、以及可对胶质瘤精准成像等诸多优良性能；此外，研究开发的系列载药系统还实现了对胶质瘤肿瘤细胞化疗和光热协同治疗效应，研究结果证实对于临床胶质瘤的精准靶向具有多重联合治疗效能。因此，该研究构建的新型胶质瘤特异性靶标修饰纳米材料具有临床转化应用前景。</p> <p>该研究同时围绕胶质瘤早期诊断、肿瘤复发与放射性坏死鉴别及预后评判这些十分重要而又难以解决的问题，首次提出通过寻找、检测患者血清中游离分子靶标这一无创、高效的方法，研究发现在血清中通过液相芯片技术检测游离 DNA 基因组总体甲基化水平可以简便而快捷地辅助胶质瘤的早期诊断及预后判断，从而为胶质瘤的早期诊断、鉴别诊断及预后判断提供一项新的可供临床选择、且准确、高效、无创的辅助检测方法。</p> <p>此外，该研究首次明确了 PAX3 能够抑制胶质瘤干细胞向胶质瘤细胞分化，其表达与胶质瘤诊断、病理分级、预后判断密切相关，可为患者病理分级及判断复发提供有益的检查依据。同时，该研究还进一步拓展了 IDH1 基因突变检测的临床价值，研究不仅证实了胶质瘤中 IDH1 突变具有化疗增敏作用，并首次明确了 IDH1 突变型胶质瘤的化疗敏感药物为顺铂、替莫唑胺等，从而在临床应用中不仅将 IDH1 突变作为胶质瘤基因分型和判断预后的分子标志，更创新性地作为筛选胶质瘤化疗药物的分子依据。</p> <p>经审核，该项目材料齐全完整，真实可靠，完成单位对研究内容无疑义。同意推荐中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>1. 项目的目的意义</p> <p>脑胶质瘤作为中枢神经系统最常见、最具恶性的肿瘤之一，当前的临床治疗仍未取得突破。正如现代肿瘤精准治疗的要求，改变当前胶质瘤的疗效，关键在于对胶质瘤的早期诊断及精准综合治疗。鉴于此，本系列研究筛选胶质瘤特异性靶标，并以相关靶标多肽修饰的新型纳米材料构建了一系列智能化响应的脑胶质瘤靶向递药系统，实现了易于跨越血脑屏障(BBB)、精准靶向肿瘤、具有 pH/NIR 响应的药物缓释效能以及化疗、光热、生物治疗多重疗效协同作用等诸多独特的胶质瘤药物治疗优势。此外，本系列研究完善了胶质</p>

	<p>瘤诊断相关分子靶点谱,拓展了胶质瘤分子检测相关肿瘤分子 Panel 组合,为综合研判“胶质瘤诊断、分级、预后及个性化制定综合化疗方案”提供了新思路。</p> <p>2. 技术创新点</p> <p>2.1 利用经胶质瘤特异性分子靶标修饰的新型生物材料实现对胶质瘤的精准靶向多重联合治疗及精准成像。</p> <p>根据不同新型纳米材料的特征,通过特异性配体-受体靶向策略进行药物载体修饰,或通过磁性物理靶向和 pH 敏感化学靶向等策略进行双靶向设计,首次构建出具有“智能化”、特异性识别胶质瘤的靶向递药系统:(1)具有 pH 响应药物缓释和近红外(NIR)响应产热性能,通过抑制 IL-6 和 IL-6R 之间的结合而抑制肿瘤生长,发挥生物治疗作用,同时结合化疗和光热疗法,实现化学、物理和生物协同的胶质瘤联合治疗;(2)实现一种多肽克服多重膜障碍,介导跨 BBB 后靶向脑胶质瘤细胞,达到级联靶向目的,提高肿瘤靶向效果;(3)携带可特异识别胶质瘤靶点的配体,同时结合磁靶向、pH 敏感靶向等策略,实现药物在肿瘤内最大程度的有效聚集;(4)利用特异性靶向胶质瘤的纳米材料自身的成像特性(荧光成像、磁成像等),实现对肿瘤的精准成像。</p> <p>2.2 具有胶质瘤早期诊断及预后判断价值的分子靶标的筛选及临床应用。</p> <p>首次利用液相芯片检测技术,发现游离 DNA 基因组甲基化水平与胶质瘤诊断/鉴别诊断及肿瘤病理分级等之间密切相关;首次筛选出胶质瘤干细胞相关基因 Pax3,证明了 Pax3 表达与胶质瘤诊断、病理分级、预后判断密切相关,该靶点可为胶质瘤早期诊断、病理分级及预测复发提供有益的临床辅助作用;首次明确了 IDH1 突变的化疗增敏作用,因此分子靶标 IDH1 突变检测,不仅可作为胶质瘤诊断指标,同时对于判断胶质瘤预后及指导治疗方案具有临床意义。</p> <p>3. 推广应用及社会效益</p> <p>本研究获得国家发明专利授权 3 项,具有良好的临床应用前景。发表论文 20 篇,其中 SCI 收录论文 16 篇,总 IF: 82.817,最高 IF: 11.444,平均单篇 IF: 5.176,中华级论文 4 篇,在 Nat. Rev. Mater. (IF: 74.449)、Chem. Soc. Rev. (IF: 40.443)等材料、化学、生物类重要 SCI 期刊得到大篇幅正面引用报道,并被 Scholarly edition 出版的关于“脑胶质瘤治疗的新见解”的书收录,在境外举办的国际性学术活动中交流发言 5 次,在国内精尖会议上发言 16 次,获得江苏省教育教学与研究成果奖、江苏省医学新技术引进奖等多个奖项,并在包括苏州大学第一附属医院在内的苏州、扬州、盐城的四家三甲医院进行了推广应用。</p>
--	--

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
----	----	----	-----	------	----------	-----

1-1	发明专利	中国	ZL 2014 1 0676539.9	2016-06-29	基于液相芯片定量检测Alu基因甲基化水平的方法	戚菁、鞠少卿、施炜、李晓红、郭益冰、申娴娟、陆晶晶、施维、朱慧、吴信华
1-2	发明专利	中国	ZL 2015 1 0035859.0	2018-10-26	一种聚合物包裹的氮掺杂荧光碳纳米点的合成方法	黄容琴、王义
1-3	发明专利	中国	ZL 2015 1 0493455.6	2018-07-24	一种荧光介孔硅球的制备方法	黄容琴、王义

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	SCI他引次数	通讯作者(含共同)	第一作者(含共同)	他引总次数	通讯单位是否国外
1	Multifunctional mesoporous silica-coated graphene nanosheet used for chemo-photothermal synergistic targeted therapy of glioma	Journal of The American Chemical Society	2013, 135(12):479-804	11.444	345	黄容琴	王义	345	否
2	Tumor cell targeted delivery by specific peptide-modified mesoporous silica nanoparticles	Journal of Materials Chemistry	2012, 22(29), 14608-14616	6.626	24	黄容琴、陈建	王义、施炜	24	否
3	Augmented glioma-targeted theranostics using multifunctional polymer-coated carbon nanodots	Biomaterials	2017, 141:29-39	8.806	12	王义、黄容琴	王珊珊	12	否
4	Enhanced blood-brain barrier penetration and glioma therapy mediated by a new peptide modified gene delivery system	Biomaterials	2015, 37:345-52	8.387	48	黄容琴	姚辉、王凯苑、王义	48	否
5	An MSN-PEG-IP drug delivery	Nanoscale	2017,6;9(26)	7.23	10	陈建、黄	施金	10	否

	system and IL13Ra2 as targeted therapy for glioma):8970-8981	3		荣琴、施炜	龙、侯士强		
6	Antitumoral cascade-targeting ligand for IL-6 receptor-mediated gene delivery to glioma	Mol Ther	2017, 25(7):1556-66	7.008	8	黄容琴、Ernst Wagner	王珊珊	8	是
7	Facile incorporation of dispersed fluorescent carbon nanodots into mesoporous silica nanosphere for pH-triggered drug delivery and imaging	Carbon	2016,108:2016146-153	6.337	14	陈建、黄容琴	王义、施炜	14	否
8	Alu methylation serves as a biomarker for non-invasive diagnosis of glioma	Oncotarget	2016, 3;7(18):26099-106	5.168	8	戚菁、施炜	陈建、宦玮	8	否
9	Decreasing GSH and increasing ROS in chemosensitivity gliomas with IDH1 mutation	Tumor Biology	2015; 36(2):655-662	2.926	54	陈建、倪兰春	施金龙、孙宝兰	54	否
10	Overcoming the blood-brain barrier for glioma targeted therapy based on an interleukin-6 receptor-mediated micelle system	RSC Advances	2017,7, 27162-27169	2.936	4	王义	施炜	4	否
11	PAX3 is overexpressed in human glioblastomas and critically regulates the tumorigenicity of glioma cells	Brain Res	2013, 12;1521:68-78	2.828	10	陈建、施炜	夏亮、黄庆锋	10	否
12	GFAP expression is regulated by Pax3 in brain glioma stem cells	Oncol Rep	2016;36(3):1277-84	2.662	6	黄庆锋、兰青	苏星、刘小江	6	否
13	An IDH1 mutation inhibits growth of glioma cells via GSH depletion and ROS generation	Neurol Sci	2014,35(6):839-45.	1.783	31	陈建	施金龙、左浩	31	否
14	Clinical significance and prognostic value of PAX3 expression in human glioma	J Mol Neurosci	2012,47(1):52-8	2.891	40	施炜、朱慧	陈建、夏亮	40	否
15	Detection of Serum Alu Element Hypomethylation for the Diagnosis and Prognosis of Glioma	J Mol Neurosci	2013,50(2):368-75	2.891	7	施炜、戚菁	陈建、龚铭杰	7	否
16	Prognostic value of free DNA quantification in serum and cerebrospinal fluid in glioma patients	J Mol Neurosci	2012,46(3):470-5	2.891	10	陈建、鞠少卿	施炜、吕成林	10	否
17	星形细胞胶质瘤中 IDH1 基因突变及 DNA 甲基化分析	中华神经外科杂志	2013,29(3):255-258		7	施金龙	施金龙	7	否

18	胶质瘤细胞中异柠檬酸脱氢酶 1 基因突变对肿瘤细胞的生长抑制及作用机制	中华实验外科杂志	2014,31(9): 1857-1859		3	施金龙	左浩	3	否
19	血清游离 DNA 甲基化检测对胶质瘤的意义	中华实验外科杂志	2013,30(9): 1816-1818		0	施炜	龚铭杰	0	否
20	脑胶质瘤患者血清及脑脊液中游离 DNA 的检测	中华实验外科杂志	2012,29(7): 1391-1393		2	陈建	陈建	2	否

完成人情况

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	对本项目的贡献
施炜	1	教授/主任医师	院长	南通大学附属医院	本项目主要学术思路和创新点的设计者，课题的总体设计、组织协调、实验指导、进度评估和论文撰写，项目标志成果的应用推广，胶质瘤临床标本的收集等。
黄容琴	2	研究员	无	复旦大学	本项目主要学术思路和创新点的设计者之一，负责项目的实施和开展（包括寻找和建立相关实验的软硬件条件），参与实验数据的分析与讨论，修改论文与专利，寻找合作等。
施金龙	3	教授/主任医师	神经外科副主任	南通大学附属医院	本项目主要学术思路和创新点的设计者之一，主要负责项目中新型分子靶标 IDH1 突变在胶质瘤诊断、放化疗的影响部分，参与实验数据的分析与讨论，参与指导学生进行实验数据的分析，修改论文等。
王义	4	青年研究员	无	东华大学	本项目主要学术思路和创新点的设计者之一，主要负责项目中新型生物材料的设计合成和表征相关部分，参与实验数据的分析与讨论，参与指导学生进行实验数据的整理，修改论文与专利等。
刘倩倩	5	助理研究员	无	南通大学附属医院	项目研究的分子生物学实验、细胞生物学实验部分，参与实验数据的分析与讨论，参与指导学生进行实验，胶质瘤患者的预后随访、信息整理。
陈建	6	教授/主任医师	神经外科主任	南通大学附属医院	项目的组织协调、项目成果技术应用推广、实验数据的分析整理、胶质瘤相关标本的收集。
沈剑虹	7	教授/主任医师	神经外科副主任	南通大学附属医院	项目的组织协调，参与指导学生分子生物学实验、细胞生物学实验，参与实验数据的分析整理。
黄庆锋	8	副教授/副主任医师	无	南通大学附属医院	主要负责项目中胶质瘤相关新型分子靶标 Pax 的表达与胶质瘤早期诊断与预后判断的研究部分。
戚菁	9	主管技师	无	南通大学附属	主要负责项目中游离 DNA 的检测及与胶质瘤相

			医院	关性的研究部分，参与实验数据的分析与讨论，参与指导学生进行实验，修改论文与专利等。
--	--	--	----	---

完成单位情况

单位名称	排名	本项目的贡献
南通大学附属医院	1	一、组织保证 组织专门机构负责科研组织、监督检查：1、单位成立专门机构制定科研规划，使得该项目顺利成为国家自然科学基金青年项目立项课题。2、对课题研究过程提供实施条件。 二、提供技术支持 定期邀请院外专家进行学术讲座和课题指导。 三、配置硬件设施 配置科研所需相关仪器设备，为课题研究提供硬件条。购买相应文献数据库，便于进行最新文献检索。 四、资金保证 提供本课题申报、调研、成果发表经费，为课题研究提供资金条件。
复旦大学	2	为新型纳米递药系统的动物体内实验提供相关检测软硬件条件及实验场所。
东华大学	3	为项目中新型递药系统纳米材料的设计、合成和表征相关部分提供实验场所及相关的仪器设施硬件条件。