

	2020
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	消化道肿瘤表观遗传学基础与转化研究
推荐单位	<p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>近十几年来，黄朝晖同志带领课题组，在国家自然科学基金、江苏省杰出青年基金等资助下，主要以我国高发的大肠癌等消化道癌为疾病模型，围绕“肿瘤表观遗传学调控机制及其临床应用”展开了系列研究，取得了系列原创性研究成果，不仅从非编码 RNA 角度揭示了消化道肿瘤发生发展的新机制，并筛选了多个非编码 RNA，DNA 甲基化标志物用于消化道肿瘤的早期诊断。这些研究成果在 Clin Cancer Res、Nat Commun、Cell Res 等本领域著名杂志上发表了一批高水平论文，并被广泛引用，在本行中得到较多关注，相关成果也获得江苏省科学技术奖、中国抗癌科技奖、江苏省医学新技术引进奖等多项科技成果奖。</p> <p>这些成果不仅深化了对消化道肿瘤发病机制的理解，具有重要的理论价值，也为消化道肿瘤的防治提供了新的治疗靶点和策略，对于提高消化道肿瘤的早期诊断率具有重要的推动作用。部分成果已经在临床推广应用，体现了良好的社会效益，并对于推动所在领域科技进步具有重要作用。</p> <p>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，同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>针对恶性肿瘤发病机制不清楚、早诊率低、耐药等亟待解决的关键问题，项目组主要以我国高发的大肠癌等消化道癌为疾病模型，围绕“肿瘤表观遗传学调控机制及其临床应用”展开研究，取得了系列原创性研究成果，具体阐述如下：</p> <p>1、阐明了多个 ncRNA 在大肠癌发生发展中的功能和作用机制</p> <p>通过转录组和生信分析，筛选了一批在大肠癌中差异表达的 ncRNA，发现了 8000 多个新的环状 RNA；发现 miR-204-5p、-139-5p、-638 及 lncRNA—UCA1、LINC00152 等在大肠癌中发挥抑癌或癌基因功能，并进一步明确了其临床应用价值，为大肠癌的诊疗提供了新的候选靶点，部分靶点已经进入临床前研究。首次解析了环状 RNA (circRNA) 在肿瘤细胞中的表达规律和产生机制，circHIPK3 为一个新的促生长基因。揭示了 circRNA 能够通过选择性富集于外泌体中，可作为癌症标志物。</p> <p>2、建立新技术解析细胞外囊泡 (EV) 长链 RNA 组分，并提出其可用于癌症诊断</p> <p>解决了血浆中的 EV 长链 RNA 难以高效并稳定检测的技术瓶颈；并应用该技术解析了 EV 长链 RNA 组分，建立了国际上首个人类血液外泌体长链 RNA 数据库——exoRBase，为 EV 长链 RNA 研究和液体活检提供重要的支撑。并以肝癌等消化道癌为主要模型，初步论证了其在癌症诊断中的应用。在国际上首次发现环状 RNA 可选择性富集在 EV 中并分泌到胞外，证实了环状 RNA 是 EV 中的新的信号分子，并可作为潜在的肿瘤标记物。</p> <p>3、大肠癌早期分子诊断新技术的建立和应用</p> <p>在国内率先开展粪便 DNA 的甲基化研究工作，建立了联合检测多个遗传学及表观遗传学 (DNA 甲基化) 分子标志物用于大肠癌早期非侵入性诊断的新技术，为其早期诊断技术提供了新思路。此外，还建立了基于功能化的磁性纳米微球和上转换材料的癌胚抗原检测新方法，具有灵敏度高、操作简单等特点，并可推广用于其</p>

他肿瘤抗原/抗体的检测。

4、基于血浆 DNA 甲基化的肝癌早期分子诊断新技术的建立和应用

DNA 甲基化是一种优异的肿瘤标志物，虽已在临床应用，但其检测方法复杂，推广难度较大。项目组将甲基化敏感性限制内切酶（MSRE）与荧光定量 PCR 技术相结合，建立了可用于微量 DNA 甲基化定量检测的 MSRE-qPCR 方法，为 DNA 甲基化标志物向临床推广奠定了方法学基础；并运用该技术，通过筛选和验证，获得了对肝癌具有重要早期诊断价值的血浆 DNA 甲基化标记物组合。

20 篇代表性论文发表在 Nat Commun、Clin Cancer Res、Cell Res 等国际著名杂志，被他引 2239 次，其中单篇最高他引 721 次；3 篇论文入选 ESI 高被引论文，1 篇入选 2016 年中国百篇最具影响国际学术论文。鉴于在此领域的工作，申请人多次受邀进行了会议报告并入选江苏省杰青、省医学重点人才等人才计划。其中 miR-139-5p 相关论文被著名医药资讯公司 GMD 重点推荐并引用，miR-204-5p 等成果被《健康报》等权威卫生媒体报道。部分成果获得多项省部级科技成果奖，并已经在国内多家三级甲等医院得到推广应用。

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	ZL 2012 1 0062667.5	2014-11-26	基于抗体功能化磁性纳米材料磁分离-上转换荧光纳米材料标记检测癌胚抗原的试剂盒	黄朝晖，王周平，吴世嘉，华东

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	exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes.	Nucleic Acids Res	2018, 46: D106-D112	11.147	黄胜林	60	65	否
2	The Immune-microenvironment confers chemoresistance of colorectal cancer through macrophage-derived IL6	Clin Cancer Res	2017, 23(23): 7375-7387	9.619	黄朝晖	32	33	否
3	Circular RNA profiling reveals an abundant	Nat Commun	2016; 7:11215	11.878	黄胜林, 何祥火	674	721	否

	circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs							
4	Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis	Cell Research	2015;25(8):981-984	17.848	黄胜林, 何祥火	588	647	否
5	MiR-204-5p inhibits proliferation and invasion and enhances chemotherapeutic sensitivity of colorectal cancer cells by down-regulating RAB22A	Clin Cancer Res	2014, 20(23):6187 - 6199	8.911	黄朝晖	105	108	否
6	MicroRNA-638 inhibits cell proliferation by targeting phospholipase D1 in human gastric carcinoma	Protein Cell	2015, 6(9):680-688	7.575	黄朝晖	19	20	否
7	MiR-139-5p inhibits migration and invasion of colorectal cancer by downregulating AMFR and NOTCH1	Protein Cell	2014, 5(11):851-861	7.575	黄朝晖	55	59	否
8	Long non-coding RNA LINC00152 promotes cell proliferation, metastasis and confers 5-FU resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-	Oncogenesis	2017, 6(11):1-12	5.995	黄朝晖	22	24	否

	139-5p							
9	srGAP1 mediates the migration inhibition effect of Slit2-Robol in colorectal cancer	J Exp Clin Canc Res	2016, 35:191	5.646	黄朝晖,, 邹健	10	10	否
10	USP33 mediates Slit-Robo signaling in inhibiting colorectal cancer cell migration	Int J Cancer	2015, 136(8): 1792-1802	4.982	黄朝晖、 Jane Wu	23	24	是
11	LncRNA-UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-204-5p	Sci Rep	2016, 6:23892	4.011	黄朝晖	183	193	否
12	Detection of aberrant methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions	World J Gastroenterol	2007;13(6): 950-954	3.411	黄朝晖	67	73	否
13	MicroRNA-204-5p inhibits gastric cancer proliferation by downregulating USP47 and RAB22A	Med Oncol	2015, 32(1):331	3.252	黄朝晖	36	46	否
14	Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions	Dig Dis & Sci	2007;52(9):2287-2291	2.937	黄朝晖	57	57	否

15	Systematic analysis of key miRNAs and related signaling pathways in colorectal tumorigenesis	Gene	2016, 578(2): 177-184	2.638	黄朝晖	13	20	否
16	Quantitative methylation analysis of multiple genes using methylation-sensitive restriction enzymes-based quantitative PCR for the detection of hepatocellular carcinom	Exp Mol Pathol	2011, 91(1):455-460	2.35	黄朝晖	37	42	否
17	Quantitative analysis of multiple methylated genes in plasma for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma	Exp Mol Pathol	2011, 91(3):702-707	2.35	黄朝晖	52	54	否
18	miR-139-5p sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by targeting NOTCH-1	Pathol Res Pract	2016, 212(7):643-649	1.794	黄朝晖、游庆军	41	43	否
19	PTPN3 在结直肠癌组织中表达下调并受微小 RNA-95 调控	中华实验外科杂志	2016, 33(9):210-2212	0.75	黄朝晖		1	否
20	甲基化敏感限制酶结合定量 PCR 检测 DNA 甲基化方法的建立与应用	中华病理学杂志	2011, 40(4):263-265	1.0	黄朝晖		0	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：黄朝晖 排名：1 职称：研究员,教授 行政职务：常务副所长 工作单位：江南大学附属医院 对本项目的贡献：作为本项目总负责人，负责整体项目的设计、实施及监督，并参与实验操作和指导、资料分析及论文撰写，对本项目所有创新点均有重大贡献，投入本项目工作量占其本人总工作量 80%；是本项目绝大多数代表论文的责任作者或第一作者；是 1 项发明专利的第一发明人。</p> <p>姓名：黄胜林 排名：2 职称：教授,研究员 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：是合作单位的技术负责人，参与部分项目的设计、实施及监督，并参与实验操作和指导；主要负责细胞外囊泡长链 RNA 组分及环状 RNA 的研究，参与肿瘤微小 RNA 的研究，是 3 篇代表性论文的通讯作者，多篇代表性论文的共同作者。</p> <p>姓名：殷媛 排名：3 职称：副教授,副研究员 行政职务：科技处助理 工作单位：江南大学附属医院 对本项目的贡献：主要从事本项目中 miRNA 相关研究工作，是多篇代表性文章的第一作者。</p> <p>姓名：边泽华 排名：4 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：江南大学附属医院 对本项目的贡献：主要从事本项目中 lncRNA 相关研究工作，是多篇代表性文章的第一作者。</p> <p>姓名：王奇峰 排名：5 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：主要参与大肠癌微小 RNA 的基础与临床研究，参与相关项目的设计、实验操作，是多篇代表性论文的共同作者。</p>
主要完成单位情况	<p>单位名称：江南大学附属医院 排名：1 对本项目的贡献：江南大学附属医院（原无锡市第四人民医院，苏州大学附属第四医院）为卫生部三级甲等综合医院，肿瘤学科为江苏省重点学科（省市共建），</p>

承担着无锡地区和周边地区肿瘤相关疾病的诊断和治疗工作。医院始终支持肿瘤学 科 的 建 设 和 发 展 ， 在 本 项 目 研 发 阶 段 负 责 项 目 的 组 织 、 协 调 ， 提 供 该 项 目 开 展 所 需 的 各 种 必 要 资 源 ， 包 括 实 验 室 设 备 、 人 员 、 期 刊 图 书 资 源 、 研 究 病 例 、 配 套 经 费 等 ， 及 时 协 调 项 目 进 行 中 的 各 种 困 难 ， 为 项 目 的 顺 利 实 施 和 完 成 提 供 了 坚 实 的 保 障 。

单位名称： 复旦大学附属肿瘤医院

排名： 2

对本项目的贡献： 在无锡市政府 2005 年提出的“7+1+政府”产学研合作框架模式的支持下，第一完成单位江南大学附属医院与复旦大学附属肿瘤医院结对开展了长期合作关系，在本项目参与指导课题总体设计和项目实施，协助人才培养，并为项目的顺利进行提供部分资源，包括实验室场所、研究人员，承担部分基础研究工作，包括微小 RNA 在大肠癌中的功能机制研究、细胞外囊泡 RNA 的分析与肿瘤诊断研究等。