

2024 年中华医学科技奖候选项目公示信息

1. 推荐奖种

医学科学技术奖（基础医学类项目奖）

2. 项目名称

消化系统肿瘤精准分子诊疗策略的创新研究

3. 推荐单位

江苏省医学会

4. 推荐理由

消化系统肿瘤是全球范围内发病率和病死率排名第一的恶性肿瘤，我国每年新发病例数和死亡病例数占有肿瘤人数约 50%，给我国社会发展和居民健康带来了巨大负担。江苏大学附属医院肿瘤科王旭团队联合上海市肿瘤研究所张志刚团队前期对“消化系统肿瘤精准分子诊疗策略的创新研究”这一课题进行了深入的探索，系统阐述了消化系统肿瘤发生发展的分子机制，筛选了消化系统肿瘤精准诊疗的新靶点。共发表 SCI 论文 8 篇，代表性论文发表在 PNAS、Nature Communications、Gastroenterology、Gut 等杂志。该研究系统性地揭示了消化系统肿瘤发生发展的分子机制，为消化系统肿瘤精准诊疗提供了新的分子靶标，为提高消化系统肿瘤患者的预后提供了新的治疗策略。

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，推荐其申报 2024 年中华医学科技奖。

5. 项目简介

1、科学问题及研究意义

消化系统肿瘤是全球范围内发病率和病死率排名第一的恶性肿瘤，我国每年新发病例数和死亡病例数占有肿瘤人数约 50%，给我国社会发展和居民健康带来了巨大负担。消化系统肿瘤异质性高、耐药性强，目前的治疗靶标难以满足所有肿瘤患者的治疗需求，因此，进一步探索消化系统肿瘤发生发展的机制并探寻可能的分子诊疗靶点有望为患者的治疗提供新的策略。

2、主要技术创新点

2.1、消化系统肿瘤免疫微环境失稳态机制及靶向干预策略。

免疫杀伤细胞减少而免疫抑制细胞增多是肿瘤免疫微环境失稳态的特征，本课题组通过一系列深入的研究创新性地揭示了 P2RX1 受体是调节肿瘤相关中性粒细胞免疫活性的“分子开关”，P2RX1 缺失的中性粒细胞高表达 PD-L1 等免疫检查点分子，可抑制抗肿瘤免疫反应并且促进胰腺癌肝转移，靶向 P2RX1 缺失的中性粒细胞可改善胰腺癌肿瘤免疫微环境，为胰腺癌肝转移患者的诊疗

提供了新的理论依据。

2.2、靶向神经递质受体在消化系统肿瘤治疗中的应用潜能

消化系统肿瘤内含有丰富的神经纤维，但由于既往对肿瘤与神经之间关系缺乏认识，该现象常被临床科研工作者所忽视。本研究发现相较于癌旁组织，肝癌、胰腺癌等肿瘤组织中去甲肾上腺素、 γ 氨基丁酸和 ATP 等神经递质受体表达显著升高，这些神经递质受体通过介导下游一系列信号转导通路的活化促进了消化系统肿瘤的发生和发展，靶向神经递质受体可抑制肿瘤生长，该发现有望从神经的角度为消化系统肿瘤的诊治提供新的思路。

2.3、消化系统肿瘤生长和转移的关键信号转导机制及靶向治疗策略

消化系统肿瘤生长和转移相关信号转导通路异常复杂，多条信号通路之间亦存在着相互作用关系，因此寻找驱动信号转导的关键分子至关重要。在肝癌中，我们发现了驱动 HIPPO-YAP 信号的关键信号分子 RACGAP2。此外，我们揭示了 LOX4 等分子在消化系统肿瘤发生发展过程中的作用，为消化系统肿瘤诊疗提供潜在靶点。

综上所述，本研究成果系统揭示了消化系统肿瘤精准诊疗的潜在分子，共发表 SCI 论文 8 篇，代表性论文发表在 PNAS、Nature Communications、Gastroenterology、Gut 等杂志，提高了消化系统肿瘤的精准诊疗水平。

6. 代表性论文目录

- a) Endotoxin-induced autocrine ATP signaling inhibits neutrophil chemotaxis through enhancing myosin light chain phosphorylation. PNAS. 2017 Apr 25;114(17):4483-4488.
- b) Identification of a subset of immunosuppressive P2RX1-negative neutrophils in pancreatic cancer liver metastasis. Nature Communications. 2021 Jan 8;12(1):174.
- c) Overexpression of Rac GTPase activating Protein 1 Contributes to Proliferation of Cancer Cells by Reducing Hippo Signaling to Promote Cytokinesis. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1233-1249.e22.
- d) GABRP regulates chemokine signaling, macrophage recruitment, and tumor progression in pancreatic cancer through tuning KCNN4-mediated Ca^{2+} signaling in a GABA-independent manner. Gut. 2019 Nov;68(11):1994-2006.
- e) Monoamine oxidase A suppresses Hepatocellular Carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling. J Hepatol. 2014 Jun;60(6):1225-34.
- f) Targeting Purinergic Receptor P2Y2 Prevents the Growth of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Inhibiting Cancer Cell Glycolysis. Clin Cancer Res. 2019 Feb 15;25(4):1318-1330.

- g) Exosome-mediated secretion of LOXL4 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis. Mol Cancer. 2019 Jan 31;18(1):18.
- h) P2RX1-Involved Glycolytic Metabolism Supports Neutrophil Activation in Acute Pancreatitis. Front Immunol. 2021 Feb 2;11:549179.

7. 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

排名	姓名	职称	行政职务	工作单位	对本项目的贡献
1	王旭	主治医师	人事处处长	江苏大学附属医院	项目的总体设计和实施
2	张志刚	研究员	课题组长	上海市肿瘤研究所	对整个研究体系中具体研究的技术方法提出指导意见
3	蒋书恒	副研究员	无	上海市肿瘤研究所	参与课题实验的推进与实施，论文撰写和投稿
4	胡立鹏	副研究员	无	上海市肿瘤研究所	参与临床数据的分析与整合，论文撰写和投稿
5	张雪莉	副研究员	无	上海市肿瘤研究所	参与结果分析与整合，论文撰写和投稿
6	李荣坤	副主任医师	科副主任	江苏大学附属医院	参与动物实验的实施与分析，论文撰写和投稿
7	戴春华	主任医师	科主任	江苏大学附属医院	临床研究结果的整理审核

8. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

排名	单位名称	对本项目的贡献
1	江苏大学附属医院	1. 协助科研的调研工作，协助课题的申报与实施。 2. 在项目的实施、应用和推广过程中提供了设备、技术和人员等条件。
2	上海市肿瘤研究所	1. 参与科研工作，协助相关科研项目的申报与监督实施。 2. 在项目的实施、应用和推广过程中提供了设备、技术和人员等条件。