

## 一、推荐中华医学科技奖医学科学技术奖、青年科学技术奖候选项目：

1.推荐奖种：青年科技奖

2.项目名称：肺癌时空异质性解析及分子诊疗技术创新转化

3.推荐单位：江苏省医学会

4.项目简介：

肺癌是发病率死亡率均居首位的恶性肿瘤，我国年均医疗支出超万亿元。时间和空间维度的高度异质性是造成肺癌早诊难、预后差的根源，其形成机制并确定关键标志物仍是一个重要科学技术挑战，已成为国际性难题。项目组围绕这一重大临床难题，历时多年在 10 项国家自然科学基金及 2 项江苏省社发重点项目资助下，在构建高质量肺癌专病队列基础上，聚焦肺癌早诊与复发监测标志物、免疫治疗新靶点及临床应用，开展系列研究，取得了以下成果：

**1.发现了肺癌早期克隆演化规律，构建了基于循环 DNA 的早诊和复发预警技术体系：**项目组首次发现远距离重排等结构变异是肺癌早期克隆演化的重要过程特征，通过循环 DNA 片段组学手段获取结构变异信息，再结合人工智能技术，构建了成本低廉、I 期诊断敏感性达 85% 的无创早诊新技术体系；基于克隆性变异（CV）维持的肿瘤侵袭强、外周血 CV 持续阳性患者预后更差等重要特征性指标，构建了肺癌复发监测技术新体系，比影像学常规诊断整整提前了 145 天，其预测准确率达国内最高的 78.3%。

**2.阐明了调控肺癌恶性进展的表观遗传新机制，提供核酸治疗新靶点：**系统鉴定并解析了 circPRKCI、MIR99AHG、FAM83H-AS1 等多条基因组拷贝数扩增或缺失相关的非编码 RNA 调控肺癌恶性表型的新机制，首次揭示了 CAFs 分泌的 lncRNA LINC01614 通过激活 NF- $\kappa$ B 信号介导谷氨酸代谢重编程，为肺癌

核酸治疗提供了全新靶点；研发了基于肺癌微环境长链非编码 RNA 的预后评估试剂盒，为肺癌的早筛、预后等个体化诊断提供了重要科学依据及新技术。

**3.提出肺癌新型免疫联合疗法，显著提升治疗响应率：**系统阐明 KRAS 突变肺癌通过 CD47 逃避 M $\Phi$ 先天免疫监视新机制，为这一类靶向治疗手段匮乏的肺癌提供了抗 CD47 +AMG150 免疫联合新疗法，较 AMG150 单药治疗响应率提高 50%；以癌-睾基因为切入点，筛选并建立了靶向 MAGE-A1 抗原的肺腺癌 CAR-T 细胞免疫治疗新方法。

本项目研究从系统生物学角度，解析了符合中国人群特征的肺癌时空异质性形成机制，构建了早诊和复发监测技术新体系，创新了免疫及核酸治疗方法并积极推动临床转化应用，推动了我国肺癌精准医学事业的发展。相关成果在国内外共发表相关论文 60 余篇，本次申报中华医学青年科学技术奖的 10 篇代表性论文发表在 *Am J Respir Crit Care Med*、*J Clin Invest*、*Nat Commun*、*Cancer Res*、*J Hematol Oncol* 等国际权威期刊（中科院一区 9 篇），累计影响因子 183.4，共被引用 559 次；3 篇论文入选 ESI 高被引论文；获得国家发明专利授权 2 项、国家标准 1 项；多次在美国 ASCO、欧洲 ESMO 等国际顶级肿瘤学术会议交流并获最佳壁报奖；培养了国务院政府特殊津贴专家、江苏省杰出青年基金获得者、省医学重点人才、333 工程二层次等一批中青年科技人才。相关研究成果为肺癌诊疗提供了科学指导，在多家三甲医院进行推广应用，显示具有良好的社会效益和应用推广前景。该成果总体处于国内领先、国际先进水平。

## 5.代表性论文目录

1. Wang S, Meng F, Li M, Bao H, Chen X, Zhu M, Liu R, Xu X, Yang S, Wu X, Shao Y, Xu L, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. Multi-Dimensional Cell-free DNA Fragmentomic Assay for Detection of Early-Stage Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(9):1203-1213. Epub online: 2022 Nov 8

2. Hu H, Cheng R, Wang Y, Wang X, Wu J, Kong Y, Zhan S, Zhou Z, Zhu H, Yu R, Liang G, Wang Q, Zhu X, Zhang CY, Yin R\*[尹荣, 通讯作者], Yan C\*, Chen X\*. Oncogenic KRAS signaling drives evasion of innate immune surveillance in lung adenocarcinoma by activating CD47. *J Clin Invest.* 2023;133(2):e153470. Epub online: 2022 Nov 22

3. Wang S, Li M, Zhang J, Xing P, Wu M, Meng F, Jiang F, Wang J, Bao H, Huang J, Ren B, Yu M, Qiu N, Li H, Yuan F, Zhang Z, Jia H, Lu X, Zhang S, Wang X, Xu Y, Xia W, Liu T, Xu W, Xu X, Sun M, Wu X, Shao Y, Wang Q, Dai J, Qiu M, Wang J, Zhang Q, Xu L, Shen H, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. Circulating tumor DNA integrating tissue clonality detects minimal residual disease in resectable non-small-cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):137.

4. Liu T, Han C, Fang P, Ma Z, Wang X, Chen H, Wang S, Meng F, Wang C, Zhang E, Dong G, Zhu H, Yin W, Wang J, Zuo X, Qiu M, Wang J, Qian X, Shen H, Xu L, Hu Z\*, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. Cancer-associated fibroblast-specific lncRNA LINC01614 enhances glutamine uptake in lung adenocarcinoma. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):141.

5.Fang P, Chen H, Ma Z, Han C, Yin W, Wang S, Zhu H, Xia W, Wang J, Xu L, Liu T\*, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. LncRNA LINC00525 suppresses p21 expression via mRNA decay and triplex-mediated changes in chromatin structure in lung adenocarcinoma. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(7):596-614.

6.Wang S, Han C, Liu T, Ma Z, Qiu M, Wang J, You Q, Zheng X, Xu W, Xia W, Xu Y, Hu J, Xu L\*, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. FAM83H-AS1 is a noncoding oncogenic driver and therapeutic target of lung adenocarcinoma. *Clin Transl Med*. 2021;11(2):e316.

7.Wang S, Du M, Zhang J, Xu W, Yuan Q, Li M, Wang J, Zhu H, Wang Y, Wang C, Gong Y, Wang X, Hu Z, Christiani DC, Xu L, Shen H, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. Tumor evolutionary trajectories during the acquisition of invasiveness in early stage lung adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2020;11(1):6083.

8.Zheng X, Zhang J, Fang T, Wang X, Wang S, Ma Z, Xu Y, Han C, Sun M, Xu L\*, Wang J\*, Yin R\*[尹荣, 通讯作者]. The long non-coding RNA PIK3CD-AS2 promotes lung adenocarcinoma progression via YBX1-mediated suppression of p53 pathway. *Oncogenesis*. 2020;9(3):34.

9.Mao Y, Fan W, Hu H, Zhang L, Michel J, Wu Y, Wang J, Jia L, Tang X, Xu L, Chen Y, Zhu J, Feng Z, Xu L\*, Yin R\*[尹荣, 通讯作者], Tang Q\*. MAGE-A1 in lung adenocarcinoma as a promising target of chimeric antigen receptor T cells. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):106.

10.Qiu M, Xia W, Chen R, Wang S, Xu Y, Ma Z, Xu W, Zhang E, Wang J, Fang T, Hu J, Dong G, Yin R\*[尹荣, 通讯作者], Wang J\*, Xu L\*. The circular RNA, circPRKCI, promotes tumor growth in lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2018;78(11):2839-2851.

## 6.知识产权证明目录（或代表性引文目录）

（1）发明专利，中国，ZL202010349871.X，2020-08-14，肿瘤相关成纤维细胞特异性长非编码 RNA 在肺腺癌预后评估中的应用。尹荣，刘桐言，王洁，王思炜，许有涛，王玉琢，韩忱成，马志飞，方攀奇

（2）发明专利，中国，ZL2016103654872.2，2019-02-15，长链非编码 RNA FAM83H-AS1 在制备治疗非小细胞肺癌药物中的应用。尹荣，许林，邱满堂，许有涛，王洁，董高超，夏文佳，陈瑞，王思炜，丁香香

## 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

（1）尹荣，排名第一，主任医师，副院长，江苏省肿瘤医院，作为总负责人，在本项目中重点负责整体项目的设计、实施及监督，主持 4 项国家自然科学基金项目，1 项江苏省杰出青年基金；首次阐明中国人群早期肺癌的演化模式和分子分型特征，基于循环 DNA 检测技术建立肺癌早筛复发预警诊断模型，鉴定多个与肺癌紧密关联的非编码 RNA 个体化分子标志物，建立了靶向 MAGE-A1 抗原的肺腺癌 CAR-T 细胞免疫治疗新方法，为肺癌临床免疫治疗拓宽了新思路。对本项目所有创新点均作出重大贡献，投入本项目工作量占其本人总工作量 80%，是本项目主要代表论著 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的主

要完成人，其中 3 篇为 ESI 高被引论文；是 2 项国家发明专利的主要完成人。

(2) 王洁，排名第二，副研究员，生物样本库/药物临床试验机构办公室主任，江苏省肿瘤医院，全程参与本项目的设计、实施、监管等相关工作；在肺癌专病队列的建立，样本资源的收集与数据整合、实验方案指导、后期研究论文的撰写等方面做出重大贡献，为本项目科学发现二作出重要贡献，是代表性论文 8 的主要完成人，是 1 项生物样本库国家标准的主要完成人。

(3) 刘桐言，排名第三，副研究员，江苏省肿瘤医院，负责项目的具体实验设计，相关数据的分析和文章的撰写；为本项目科学发现一作出重要贡献，是代表性论文 4 的主要完成人。

(4) 邱满堂，排名第四，研究员，胸部肿瘤研究所副所长，北京大学人民医院，项目的主要完成人之一，主要负责肺癌新型标志物研究，对项目创新点 三作出重要贡献，是本项目代表性论文 10 的主要完成人。

(5) 王思炜，排名第五，主治医师，江苏省肿瘤医院，项目的参与者之一，负责整合样本大数据，生物信息学分析和预后模型的建立；为本项目的科学发现一作出重要贡献。

8.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：江苏省肿瘤医院，排名第一，对本项目的贡献：**

江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所，南京医科大学附属肿瘤医院）作为本项目的第一完成单位，由我院尹荣、王洁、刘桐言、王思炜同志为代表与北京大学人民医院合作完成。负责项目的总体方案设计、肺癌专病队列的建立、临床样本的收集、病人的临床随访、大数据的整合分析、研究成果的整理等相关工作。本单位还提供该项目开展所需的各种必要资源，包括实验设备、人员配置、

期刊图书资源、研究病例、配套经费等，并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，积极支持和鼓励项目组成员将研究成果多次在国内外学术会议发表。该项目在构建高质量肺癌专病队列基础上，聚焦肺癌早诊与复发监测标志物、免疫治疗新靶点及临床应用等前沿问题进行了全面、系统、深入的研究，取得一些具有源头突破性的研究成果，实现了肺癌部分原创性诊疗技术的转化，为肺癌的临床个体化精准诊疗提供了较高参考价值的新策略。本单位是本项目所列第一、第二、第三和第五完成人所在单位。

**单位名称：北京大学人民医院，排名第二，对本项目的贡献：**

北京大学人民医院作为本项目完成单位之一，由邱满堂同志为代表与江苏省肿瘤医院合作完成。在本项目中主要负责部分实验设计，如一些 lncRNA, circ\_RNA 在肺癌中的功能与机制探索，研发核酸诊断试剂盒用于肺癌的预后诊断等工作。在项目实施过程中，认真配合项目合作单位及课题组成员，鼓励和支持项目组成员多次在重要学术会议和期刊上发表科研成果，积极推进科研成果转化应用，取得了较好的社会效益。