**2018年度市卫计委拟推荐省科学技术奖的项目**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **项目名称** | **主要完成单位** | **主要****完成人** | **主要知识产权目录** | **代表性论文论著目录** | **项目经济社会效益** | **项目简介** |
| 1 | 胃肠道免疫微环境调控研究与肿瘤精准诊疗策略的建立 | 常州市第一人民医院苏州大学 | 蒋敬庭，邢伟，胡文蔚，郑晓，陈陆俊，王雪峰，吴晨，陈杰，邓海峰，王琦，卢斌峰 | 1.发明专利： 一种判断晚期胃癌治疗疗效的试剂盒及其实用方法2.发明专利：一种AFP-IgM检测试剂盒及检测方法3.发明专利： CIK细胞培养液及培养CIK细胞的方法4.发明专利： 针对RMP基因的siRNA及其应用5.实用新型专利：电子脉冲针灸治疗仪6.实用新型专利：手臂静脉采血台7.实用新型专利：双阀控过滤除菌器8.实用新型专利：埋入式肝动脉药盒9.实用新型专利：防堵塞引流管10.实用新型专利：防回血输液瓶11.实用新型专利：具有防回血功能的医用输液器 | 1.IL-36γ Transforms the Tumor Microenvironment and Promotes Type 1 Lymphocyte-Mediated Antitumor Immune Responses2.Tumor Expression of B7-H4 predicts poor survival of patients suffering from gastric cancer3.Cytokine induced killer T Cells promote antitumor immunity4.Higher numbers of T-bet+ intratumoral lymphoid cells correlate with better survival in gastric cancer5.Proposed modification of nodal staging as an alternative to the seventh edition of the American joint committee on cancer Tumor-Node-Metastasis staging system improves the prognostic prediction in the resected esophageal squamous-cell carcinoma6.Efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells in patients with locally advanced gastric cancer7.Tumoral expression of IL-33 inhibits tumor growth and modifies the tumor microenvironment through CD8+T and NK cells8.B7-H4 expression associates with cancer progression and predicts patient's survival in human esophageal squamous cell carcinoma | 通过研究免疫卡控点及炎性细胞因子的抗肿瘤免疫应答调控作用，结合影像学监测有效构建了基于免疫卡控点的肿瘤免疫治疗优势人群筛选及疗效评价体系，创新性构建联合免疫卡控点靶向干预的肿瘤综合治疗模式，提出精确时间窗内采用精准治疗手段的肿瘤免疫治疗新策略。联合应用免疫诊断和影像诊断，为完善精准免疫治疗疗效评估体系提供了无创可视化诊察手段，为肿瘤精准诊疗拓展了新方向，并进行了卓有成效的临床转化和推广应用。 | 基于胃肠道免疫微环境调控机制的肿瘤精准诊疗策略是目前胃肠道肿瘤治疗领域的趋势和难点。团队长期致力于胃肠道免疫微环境的基础及临床研究，将精准医学理念与肿瘤免疫治疗有机结合并进行转化。项目承担单位为江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员单位，并基于江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心的技术，通过肿瘤特异抗原筛查2311291例、免疫卡控点监测555例、免疫功能分析12681例、肿瘤基因诊断385例和新型功能学影像技术检查502例等工作积累，构建胃肠道肿瘤的精准诊断平台，优化胃肠道肿瘤的早期诊断与预后判断；通过建立肿瘤联合免疫治疗新策略，形成了基础研究和临床转化的系列成果。项目组基于免疫微环境调控研究，阐明了IL-33、IL-36γ等炎性细胞因子在肿瘤组织中的表达及调节抗肿瘤免疫应答重要作用机制。通过构建肿瘤细胞上调表达IL-33的肿瘤模型，与对照组相比可显著抑制肿瘤生长速度，并导致肿瘤组织中浸润NK细胞数量增加9倍，浸润CD8+T细胞IFN-γ分泌水平增加8倍，增强了I型抗肿瘤免疫应答水平。研究还证实IL-36γ可改变肿瘤微环境免疫抑制并发挥显著抗肿瘤效应，通过构建肿瘤细胞上调表达IL-36γ的肿瘤模型，与对照组相比可显著抑制肿瘤生长速度，并导致肿瘤浸润NK数量提高8.8倍、γδT细胞数量增加3倍，经IL-12协同刺激可显著促进CD8+T细胞分泌IFN-γ，经IL-2协同刺激可显著促进NK及γδT细胞分泌IFN-γ。证实IL-33、IL-36γ在抗肿瘤免疫治疗中具有重要临床应用价值。项目组进一步论证免疫卡控点PD-1/PD-L1、B7-H3、B7-H4、B7-H6、TIM-3、LAG-3等在胃肠道肿瘤中的检测及靶向干预在胃肠道肿瘤诊疗中的重要作用。研究还发现射频消融能激活肿瘤抗原特异性T细胞免疫应答，证实了RFA后期可出现肿瘤浸润T细胞活化后失能、肿瘤微环境中Treg与MDSCs扩增、Th1/Th2应答转化及PD-1/PD-L1表达上调，在RFA术后第8天联合PD-1单抗阻断可显著增强肿瘤浸润T细胞的抗肿瘤免疫应答水平。研究也证实PD-L1检测对于筛选结直肠肝转移患者中适宜RFA/PD-1联合治疗的优势人群具有重要作用。研究成果为基于免疫卡控点靶向干预的胃肠道肿瘤精准免疫治疗提供了新手段，具有开创性的临床意义。项目组先后发表论文211篇，其中在Cancer Cell、J Immunol等国际著名SCI收录期刊上发表论著79篇，单篇最高影响因子27.4，获得专利11项，相关技术先后在吉林大学、中山大学、郑州大学、天津医科大学等多家单位进行推广应用。 |
| 2 | NKG2D在免疫细胞抗血液肿瘤中的作用 | 常州市第二人民医院 | 卢绪章，朱志超，马玲娣，周民，贾祝霞，肖溶，韩文敏 | 无 | 1.苦参碱对K562白血病细胞NKG2D配体表达的影响及其机制研究 2.苦参碱诱导自然杀伤细胞对白血病K562细胞杀伤的实验研究 3.KG2D在细胞因子诱导的杀伤性细胞抗血液肿瘤细胞的作用 4.苦参碱对白血病细胞NKG2D配体表达的作用研究 5.Role of NKG2D in cytokine-induced killer cells against multiple myeloma cells 6.NKG2D介导正常人NK细胞对白血病细胞的杀伤作用 7.Hydroxyurea upregulates NKG2D ligand expression in myeloid leukemia cells synergistically with valproic acid and potentially enhances susceptibility of leukemic cells to natural killer cell-mediated cytolysis. 8.CD16+ CD56- NK cells in the peripheral blood of cord blood transplant recipients: a unique subset of NK cells possibly associated with graft-versus-leukemia effect. | 通过选择适当的化疗药物以及联合生物免疫治疗，提高白血病的治疗效果 | 该项目通过细胞免疫学和分子生物学等实验方法，探讨了苦参碱增强对白血病细胞杀伤作用的机制，检测患者治疗前后表面的NKG2D配体的表达、血清中可溶性的NKG2D配体的表达等，并通过选择不同的化疗药物来改变肿瘤细胞表面的NKG2D配体的表达，从而增加免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤，进一步提高化疗以及生物治疗的疗效。该项目发表SCI、中华系列论文以及国家核心期刊近20篇，并把该理论应用于临床的恶性血液肿瘤免疫细胞治疗，取得了良好的社会效益。 |
| 3 | 炎性小体相关基因遗传多态与类风湿关节炎易感性的实验及临床应用研究 | 常州市第二人民医院 | 徐南伟，刘瑞平，张云坤，农鲁民，张辉，周鑫叠，赵公吟 | 无 | 1.The association between caspase-5 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in a Chinese population. Rui H, Yan T, Hu Z, Liu R, Wang L. Gene. 2018 Feb 5;642:307-312. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.032. Epub 2017 Nov 20. PMID: 291581662.Associations of the VEGF level, VEGF rs2010963 G/C gene polymorphism and ankylosing spondylitis risk in a Chinese Han population. Wang M, Zhou X, Zhang H, Liu R, Xu N. Immunol Lett. 2016 Nov;179:56-60. doi: 10.1016/j.imlet.2016.09.003. Epub 2016 Sep 13. PMID: 276377643.TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, Zhou X, Liu RP, Mi YY. Oncotarget. 2016 Dec 13;7(50):82933-82942. doi: 10.18632/oncotarget.12638. Review. PMID: 27779104 4.The associations between MDM4 gene polymorphisms and cancer risk. Wang MJ, Luo YJ, Shi ZY, Xu XL, Yao GL, Liu RP, Zhao H. Oncotarget. 2016 Aug 23;7(34):55611-55623. doi: 10.18632/oncotarget.10877. PMID: 27742919 5.Correlation between IL-3 and IL-13 gene polymorphisms in Chinese patients and rheumatoid arthritis. Wang MJ, Zhou XD, Zhang H, Liu RP. Genet Mol Res. 2016 May 23;15(2). doi: 10.4238/gmr.15027966. PMID: 27323078 6.Association of IL12B Gene Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. Wang MJ, Xu XL, Mi YY, Liu RP. Arch Med Res. 2016 Feb;47(2):126-33. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.04.006. Epub 2016 May 4. PMID: 271553437.Fas/FasL, Bcl2 and Caspase-8 gene polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. Zhu A, Wang M, Zhou G, Zhang H, Liu R, Wang Y. Rheumatol Int. 2016 Jun;36(6):807-18. doi: 10.1007/s00296-016-3443-1. Epub 2016 Feb 23. PMID: 269055158.Association between polymorphisms of interleukin 12 and rheumatoid arthritis associated biomarkers in a Chinese population. Shen L, Zhang H, Zhou X, Liu R. Cytokine. 2015 Dec;76(2):363-367. doi: 10.1016/j.cyto.2015.09.007. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26375522 | 本项目将类风湿关节炎基因多态性检测技术应用于临床，并产生了相应的经济效益。 | 本项目研究内容属于骨外科学，运动系统免疫相关疾病领域。主要内容：类风湿关节炎（RA）是一种常见的慢性炎性疾病，全世界有数百万人患病。RA常见的临床表现包括从轻微的关节肿胀到严重的进行性骨及软骨破坏的多关节炎。RA的遗传因素占50-60%，提示患者的遗传背景在RA发病过程中起重要作用。RA是由不同基因间相互作用或者与其它因素共同作用而导致的疾病。筛检具有遗传易感性的高危个体，从而采取针对性的预防措施，是有效预防RA高发的策略之一。而单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被认为是决定个体遗传易感性的主要因素。通过研究发现与我国人群RA风险相关的易感位点，功能性标志物等，并将其作为特异性标志物用于筛选高危人群或易感个体，对RA的早期诊断、早期治疗、疗效分析和预后判断等均具有重要的现实意义。 为了解炎性小体相关基因的遗传变异对中国人群RA易感性的影响，本项目综合国内外最新研究进展和我们的先期研究结果，采用大样本的分子流行病学研究方法，通过“连锁不平衡图谱法”构建单倍型区段，“精细作图法”对阳性区域标签SNPs进行重新筛选，并对有显著关联的位点进行进一步验证和功能学研究。本研究结果对于阐明中国人群RA发生的分子遗传学机制及可能存在的基因-基因交互作用等具有重要的理论意义，可以发现与我国人群RA风险相关的易感位点，功能性标志物等，并将其作为特异性标志物用于筛选高危人群或易感个体，对今后RA的早期诊断、早期治疗等均具有重要的现实意义。 |
| 4 | 食管癌相关基因表观遗传学分子机制与临床应用 | 常州市肿瘤医院 | 凌扬，张长松，卢绪菁，周希法，朱静，罗居东，刘永萍 | 无 | 1.CpG island methylator phenotype of cell-cycle regulators associated with TNM stage and poor prognosis in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. J Clin Pathol, 2011, 64(3):246-51.2.p300 expression repression by hypermethylation associated with tumour invasion and metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. J Clin Pathol, 2007, 60(11): 1249-53. 3.A pilot study of nimotuzumab combined with cisplatin and 5-FU in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Dis, 2012, 4:58-62. 4.Upregulation of Ying Yang 1 (YY1) suppresses esophageal squamous cell carcinoma development through heme oxygenase-1. Cancer Sci. 2013, 104(11):1544-1551. 5.Management of small cell carcinoma of esophagus in China. J Gastrointest Surg, 2013, 17(7):1181-7. 6.Promoter methylation‑associated silencing of p27kip1 gene with metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. Molecular Medicine Reports, 2014, 9(3): 1075-1079. 7.p14ARF repression induced by promoter methylation associated with metastasis in Esophageal squamous cell carcinoma. Diseases of the Esophagus, 2014, 27(2), 182–187. 8.A Randomized Controlled Trial of Conventional Fraction and Late Course Accelerated Hyperfraction Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Esophageal Cancer. Cell Biochemistry and Biophysics, 2012, 62(1): 107–112.  | 随着环境污染的加重和人口老龄化，肿瘤发病率逐年增加，严重威胁人类的健康，肿瘤成为21 世纪人类面临的重大课题。食管癌是我国高发的恶性肿瘤。癌基因和抑癌基因、细胞周期等异常在肿瘤的发生及发展中发挥重要作用。该研究针对与肿瘤发生、发展密切相关的肿瘤相关基因甲基化表型及遗传学表型进行深入系列研究，共发表论文8 篇，表明该项研究有较好社会效益。 | 肿瘤相关基因的异常调控与恶性肿瘤的发生发展关系密切，因此阐明食管癌相关基因的分子机制在肿瘤的个体化治疗中具有重要的临床意义。本项目属于肿瘤学基础与临床转化研究，应用基因测序、原位荧光杂交技术及自主研发的实时荧光定量甲基化检测方法、甲基化快速检测方法等，对与肿瘤发生发展密切相关的分子如细胞周期相关基因和相关转录因子，进行深入系列研究。1. 证实肿瘤相关基因甲基化表型与食管癌的作用机制：发现细胞周期相关基因甲基化表型在食管癌组织中CIMP+明显高于癌旁组织；且p14, p15, p16, p21, p27, p57和 p73有可能成为CIMP特异性基因。
2. 确定DNA甲基化调控机制对食管癌肿瘤细胞抗凋亡、耐药的分子机制。研究发现Line-1去甲基化是食管癌的重要特征，对耐药基因MDR1高表达起重要作用，因此在食管癌化疗耐药中扮演重要的角色。同时发现食管鳞癌组织中p300, p14ARF，p27基因的表达显着低于癌旁组织，且基因启动子高甲基化与组织中mRNA表达关系密切。异常的p300,p14ARF，p27基因启动子高甲基化修饰可能是导致其mRNA的表达下调的重要机制之一。
3. 确定转录因子YY1在食管癌放疗中的调控分子机制。发现癌组织中YY1的表达显著增高，且放疗过程中，肿瘤细胞YY1过表达，而致耐药细胞产生。因此食管鳞癌组织中YY1在不同的肿瘤细胞生长和治疗时期，发挥不同的作用。

本成果从遗传和表观遗传学水平阐明肿瘤相关基因组DNA甲基化、基因突变导致的表达异常，与食管癌的发生发展、转移复发与密切相关，为肿瘤个体化治疗提供新的靶分子。发表8篇高水平论文，其中SCI收录论文8篇（总影响因子20.26分）；被SCI文献引用96次（单篇最高被SCI他引19次）。 |