

公示格式及内容要求：

广东医学科技奖拟推荐项目公示

1.推荐奖种	医学科学技术奖 二等奖
2.项目名称	金属药物的功能设计与肿瘤精准诊疗应用
3.推荐单位	暨南大学
4.推荐意见	<p>陈填烽教授团队申报的“金属药物的功能设计与肿瘤诊疗应用”项目属于药学与生物、医学工程学科，是该领域研究的国际前沿课题。该项目基于分子影像学引导、肿瘤及其微环境的化学特性进行金属配合物的功能设计，有望解决肿瘤精准诊断与治疗的瓶颈问题。</p> <p>该项目设计合成近两百个金属配合物，系统地开展了化学结构、生物功能及作用机制研究，提出了靶向性金属配合物构建的新策略和新方法，深化了对结构-机理-靶点关联性规律的认识，为开发新型金属配合物及其功能化应用提供重要的科学依据及新的思路。主要成果包括：(1) 构建了含硒金属配合物功能设计新思路；(2) 发展了肿瘤靶向性金属配合物前药设计的新方法；(3) 基于纳米技术解决金属配合物的生物相容性及靶向性问题，构建了基于分子影像疗效评估新方法：基于该项目的开展，研究成果发表在 <i>Chemical Science</i>、<i>J.Med.Chem.</i>、<i>ACS Nano</i>、<i>Adv Funct Mater</i>、<i>Biomaterials</i>、<i>Chem. Comm</i> 等主流刊物。其中，SCI 收录研究论文 20 篇，SCI 总他引 1204 次；4 篇论文被重要杂志当做封面文章发表；授予发明专利 5 项；在国内外学术会议做邀请报告 100 余次。培养了一批优秀人才，通过产学研合作极大的推动了金属配合物在生物医药领域的应用。</p> <p>同意推荐该项目申报广东医学科学技奖。</p>
5.项目简介	<p>基于分子影像学引导、肿瘤及其微环境的化学特性进行金属配合物的功能设计，有望解决肿瘤精准诊断与治疗的瓶颈问题。本项目设计合成了近两百个金属配合物，系统地开展了化学结构、生物功能、影像学及作用机制研究，提出了靶向性金属配合物构建的新策略和新方法，深化了对结构-机理靶点关联性规律的认识，为开发新型金属配合物及其功能化应用提供重要的科学依据及新的思路。主要成果包括：</p> <p>(1) 构建了含硒金属配合物功能设计新思路：本项目设计合成了以苯并咪唑及卟啉等为配体，以铁、钆、钷、铜、锌等不同离子作为金属中心的多个系列的配合物，并基于硒的类金属特性，设计合成了近十种生物活性良好的有机硒配体，并合成了近 50 个新型含硒金属配合物。在此基础上，对其抗肿瘤活性进行构效关系分析，深入研究了含硒配合物对肿瘤细胞线粒体的功能、内源性 & 外源性凋亡信号通路的调控作用，阐明其对肿瘤靶点 TrxR 及 P53 等的化学调控与干预作用，阐明其相互作用的化学本质。通过研究金属配合物的构象关系，优化其磷光发光特性，并应用于细胞、动物及病理切片的高分辨生物成像与示踪。全面阐明了硒的引入对金属配合物的增效、解毒作用，为金属配合物的功能设计提供了新的思路与策略；</p> <p>(2) 发展了肿瘤靶向性金属配合物前药设计的新方法：基于分子影像学、肿瘤及其微环境的化学特性，引入具有肿瘤靶向性的多肽、抗体、核酸适配体，设计合成 8 个肿瘤靶向配合物药物前体，提高了对肿瘤的选择性与靶向性。基于该类配合物的生物</p>

	<p>响应特性，并结合磁共振成像技术，实现对肿瘤的同时化诊断与治疗。基于硒及金属中心的康普顿效应及光电效应，研究了该类配合物对 X 射线放疗的增敏作用，为设计和开发靶向性功能金属配合物药物提供了重要的理论指导；</p> <p>(3) 基于纳米技术解决金属配合物的生物相容性及靶向性问题，构建了基于分子影像的疗效评估新方法：构建了不同系列的纳米载药体系，基于配位作用、氢键作用、电荷作用等实现了纳米载体对金属配合物的高效负载。针对肿瘤细胞膜高表达的靶标进行靶向修饰，解决了金属配合物难溶于水、生物相容性低、肿瘤选择性差及进细胞慢等问题，同时有效逆转肿瘤耐药，实现真正的高效低毒。通过磁共振体素内不相干运动弥散成像技术(IVIM DWI) - 构建了定量评估所合成金属药物对实验性非小细胞肺癌疗效的新方法，该技术可望代替传统的 DCE MRI - 技术用于早期准确评估肿瘤血流灌注变化和预测肿瘤抗血管疗效，对于药物的早期疗效评估具有重大的临床意义。</p> <p>本项目十年来围绕无机金属药物的结构、生物功能及构效关系研究，得到了一系列国家和广东省基金项目的资助，系统发表了 SCI 论文 20 篇，SCI 总他引 1204 次。授权发明专利 5 件，培养了一批优秀人才。通过跟医院、企业合作，进行初步的临床病理检测应用及临床前评估，为开发新型金属配合物及其功能化应用提供重要的科学依据，极大的推动了金属配合物在生物医药领域的应用。</p>
6.客观评价	<p>巢晖教授在 <i>Chemical Society Reviews</i> 的高被引综述上列举了我们课题组设计合成的一系列线粒体靶向的钆多吡啶配合物，评价我们的工作能够通过激活外源途径激活 Caspase-9 途径引起细胞凋亡(<i>Chem. Soc. Rev.</i>, 2017, 46, 5771-5804); Gianni Sava 教授对我们所设计的多吡啶配合物具有细胞侵袭抑制活性进行肯定，并在其抗癌金属配合物在肿瘤转移治疗中的应用前景综述中进行引用(<i>Chem. Soc. Rev.</i>, 2015, 44, 8818-8835); Gilles Gasser 教授认为我们将线粒体硫氧还蛋白还原酶可以作为钆多吡啶配合物的靶点，这是一种全新的抗肿瘤作用机制，并且首次作为线粒体的抑制剂。更进一步研究作用机制可能是钆多吡啶配合物与硒半胱氨酸的硒醇形成共价加合物，从而影响 TrxR 活性，进一步证明 TrxR 的抑制作用是促进 ROS 的产生和积累，导致细胞线粒体通路激活诱导细胞凋亡(<i>Chem. Soc. Rev.</i>, 2017, 46, 7317-7337); Thorfinnur Gunnlaugsson 教授认同我们调节芳香族表面积影响钆配合物的形状和亲油性，配体表面积增加可以增强钆多吡啶配合物的亲脂性进而增强它们的生物活性。其原因在于抑制硫氧还蛋白还原酶导致细胞内 ROS 水平升高并随后诱导细胞凋亡(<i>Chem. Soc. Rev.</i>, 2017, 46, 7706-7756)。</p> <p>此外，利用磁共振体素内不相干运动弥散成像技术(IVIM-DWI)定量评估肿瘤抗血管治疗对实验性非小细胞肺癌疗效的可行性得到国内外同行的高度认可和积极评价，文章被 <i>Academic Radiology</i>, <i>Translational Oncology</i> 等杂志多次引用与正面评述。孙教授在认为 IVIM-DWI 血流灌注参数分析可以准确的反应治疗后肿瘤的血流动力学变化，并且与磁共振动态增强扫描(DCE-MRI)灌注参数有良好相关性(<i>Academic Radiology</i>. 2018, 26, e134)。Anette Hauge 教授赞成我们的观点，即基于 IVIM-DWI 作为一种无创的磁共振弥散成像方法，可以定量评估体素内微循环灌注和真性水分子扩散，对我们的研究给予了积极评价(<i>Translational Oncology</i>. 2018, 11, 1128)。</p>
7.推广应用情况	<p>本团队通过学科交叉融合，借助产学研的力量，协同创新，与多家医院、企业协同攻关，共同推动了化学药物在生物医药领域的应用、促进相关医学技术的进步及企业的发展，起到良好的社会及经济效益。</p> <p>(1) 与暨南大学第一附属医院开展合作，开展含硒金属配合物作为放疗增敏剂增敏肿瘤放射治疗相关研究。利用设计合成的含硒金属配合物对恶性乳腺癌、肝癌、结肠癌等进行放疗化学联合治疗，并深入研究其作用机制。通过筛选优化，系统分析所合成的药物构效关系，得到多个具有良好抗肿瘤活性且有效增敏 X 射线对肿瘤细胞的损伤的</p>

	<p>药物和药物前体,为新型药物的开发提供理论基础和带来了重要的社会效益。在影像诊断上,通过 PLGA 转载金属铁及硒纳米颗粒,连接特异多肽作为肿瘤靶向配体,构建肿瘤靶向诊疗体系的多功能纳米体系,具有良好的活体显像功能,通过特异性高效识别和介导进入肿瘤组织内。用于肿瘤的实时监测,具有良好的应用前景。</p> <p>(2) 与中山大学附属第三医院开展合作,利用有机金属化合物和功能性纳米硒的合成技术,开展了肿瘤靶向诊断与治疗的相关研究。合成的含硒化学药物增强免疫细胞(如 CIK、NK 及 MSC 细胞等)的肿瘤杀伤效果,并可利用核磁共振成像及荧光成像等技术进行精确定位。目前已开展约 20 位病人的免疫治疗临床前研究,表明含硒化学药物实现良好的免疫治疗协同增敏效果。该项目的完成将具有重大的科学价值和社会效益。</p> <p>(3) 与温州医科大学附属第二医院开展合作,利用所合成的有机硒与纳米硒的荧光特性,对超过 300 例恶性宫颈组织进行检测,效果理想,准确度高达 95%。同时,在细胞和动物模型中,发现该类药物对恶性宫颈癌具有良好的治疗效果,且高效低毒。本项目的研究结果将为开发含硒新型药物或先导物提供科学依据,为宫颈癌预防及新辅助化疗开发提供新思路。该类药物的成功开发可望为宫颈癌的治疗取得重大突破。</p> <p>(4) 所合成的金属药物和功能性纳米体系已经实现了技术转化,与广东金美济集团等协同攻关,共同推进纳米技术在抗心脑血管药物、抗肿瘤药物等方面的应用,成效显著。孵化出了广东暨创源纳米研究院有限公司,开发出纳米硒胶囊以及富含硒代胱氨酸的虫草片,推动了化学在生物医药领域的应用、促进相关医学技术的进步及企业的发展,起到良好的社会及经济效益。</p> <p>(5) 关于肿瘤靶向金属配合物的研发及诊断试剂的研发,具有无可估量的经济效益及社会价值。在肿瘤的研究和临床实践中,早期发现、早期诊断、早期治疗是关键。基于硒作为营养元素的优势,与暨南大学附属第一医院、广东医科大学附属第一医院、广东嘉应制药股份有限公司、中山大学附属第三医院、温州医科大学附属第二医院等单位协同攻关,共同推进纳米硒在肿瘤治疗中的应用。目前,开展了转移性前列腺癌治疗、肺癌联合 PD-1 治疗、X-射线放疗增敏等多项初步临床试验。特别是在前列腺癌的治疗项目中,入组的患者均观察到极为理想的免疫增强与抗肿瘤效果。在前期临床使用唑来膦酸抗骨转移基础治疗的基础上,增加纳米硒口服治疗(90 μg/d),利用纳米硒的免疫调节活性,提高转移性前列腺癌病例的治疗效果,疗效显著优于基础治疗组。该项工作促进了纳米硒相关技术研究迅速地转化应用于临床治疗,推动了产业升级与技术创新,满足国家重大战略需求。</p>
8.知识产权证明目录	<p>专利 1: <肿瘤靶向性金属配合物及合成方法与应用> (CN106866743 B)</p> <p>专利 2: <一种抗肿瘤药物载体及其使用方法> (CN104667289 B)</p> <p>专利 3: <一种铱联吡啶配合物及合成方法以及在 DNA 纳米载药系统中的应用> (CN107573384 B)</p> <p>专利 4: <一种磁共振成像纳米载体、纳米载药系统及其制备方法> (CN108404142 A)</p> <p>专利 5: <双光子吸收钨配合物及制备方法和作为肿瘤探针的应用> (CN 108373487 A)</p>
9.代表性论文目录	<p>论文 1: Zhiqin Deng, Pan Gao, Lianling Yu, Bin Ma, Yuanyuan You, Leung Chan, Chaoming Mei, Tianfeng Chen*. Ruthenium complexes with phenylterpyridine derivatives target cell membrane and trigger death receptors-mediated apoptosis in cancer cells. Biomaterials, 2017, 129, 111-126.</p> <p>论文 2: A highly X-ray sensitive iridium prodrug for visualized tumor radiochemotherapy. CHEMICAL SCIENCE, 2020,11, 3780-3789.</p> <p>论文 3: Selenium-containing Ruthenium Complex synergizes with Natural Killer Cells to Enhance Immunotherapy Against Prostate Cancer via Activating TRAIL/FasL Signaling. BIOMATERIALS. 2019, 219,119377.</p>

<p>论文 4: Lina Xie, Zuandi Luo, Zhennan Zhao and Tianfeng Chen*. Anticancer and Antiangiogenic Iron(II) Complexes That Target Thioredoxin Reductase to Trigger Cancer Cell Apoptosis. <i>J. Med. Chem.</i>, 2017, 60 (1), 202–214.</p>
<p>论文 5: Zhiqin Deng#, Lianling Yu#, Wenqiang Cao, Wenjie Zheng,* and Tianfeng Chen*. Selenium-containing ruthenium complex as cancer radiosensitizer, rational design and important role of ROS-mediated signaling. <i>Chemical Communications</i>, 2015, 51, 2637–2640.</p>
<p>论文 6: Yanzhou Chang, Lizhen He, Zhibin Li, Lilan Zeng, Zhenhuan Song, Penghui Li, Leung Chan, Yuanyuan You, Xue-Feng Yu*, Paul K Chu, and Tianfeng Chen*. Designing Core-Shell Gold and Selenium Nanocomposites for Cancer Radiochemotherapy. <i>ACS Nano</i>, 2017, 11(5):4848-4858.</p>
<p>论文 7: Wei Huang, Yanyu Huang, Yuanyuan You, Tianqi Nie, Tianfeng Chen*. High-yield synthesis of multifunctional tellurium nanorods to achieve simultaneous chemophotothermal combination cancer therapy. <i>Advanced Functional Materials</i>. 2017, 27, 1701388.</p>
<p>论文 8: Yuanyuan You, Lizhen He, Bin Ma, Tianfeng Chen*. High-drug loading mesoporous silica nanorods with reduced toxicity for precise cancer therapy against nasopharyngeal carcinoma. <i>Advanced Functional Materials</i>. 2017, 27, 1703313.</p>
<p>论文 9: Yanyu Huang, Lizhen He, Wen Liu, Cundong Fan, Wenjie Zheng*, Yum-Shing Wong, Tianfeng Chen*. Selective Cellular Uptake and Induction of Apoptosis of Cancer-targeted Selenium Nanoparticles. <i>Biomaterials</i>, 2013, 34, 7106-7116.</p>
<p>论文 10: Li Y, Li X, Wong YS, Chen Tianfeng*, Zhang H, Liu C, Zheng W*. The reversal of cisplatin-induced nephrotoxicity by selenium nanoparticles functionalized with 11-mercapto-1-undecanol by inhibition of ROS-mediated apoptosis. <i>Biomaterials</i>, 2011, 32, 9068-9076.</p>
<p>论文 11: Shenggui Liu, Wenqiang Cao, Lianling Yu, Wenjie Zheng,* Linlin Li, Cundong Fan and Tianfeng Chen*. Zinc (II) Complexes Containing Bis-benzimidazole Derivatives as a New Class of Apoptosis Inducers That Trigger DNA damage-mediated P53 Phosphorylation in Cancer Cells. <i>Dalton Transactions</i>. 2013, 42 (16), 5932 - 5940.</p>
<p>论文 12: Yahui Yang, Shulin Deng, Qinsong Zeng*, Weilie Hu, Tianfeng Chen*. Highly stable selenadiazole derivatives induce bladder cancer cell apoptosis and inhibit cell migration and invasion through activation of ROS-mediated signaling pathways. <i>Dalton Transactions</i>, 2016, 45, 18465-18475.</p>
<p>论文 13: Zhennan Zhao, Zuandi Luo, Qiong Wu, Wenjie Zheng*, Yanxian Feng and Tianfeng Chen*. Mixed-ligand ruthenium polypyridyl complexes as apoptosis inducers in cancer cells, the cellular translocation and the important role of ROS-mediated signaling. <i>Dalton Trans.</i>, 2014,43, 17017-17028.</p>
<p>论文 14: Linlin Li, Yum-Shing Wong, Tianfeng Chen,* Cundong Fana and Wenjie Zheng*. Ruthenium Complexes Containing Bis-benzimidazole Derivatives as a New Class of Apoptosis Inducers. <i>Dalton Transactions</i>. 2012, 41 (4), 1138 – 1141.</p>
<p>论文 15: Bo Yu, Ting Liu, Yanxin Du, Zuandi Luo, Wenjie Zheng and Tianfeng Chen*. X-ray-responsive Selenium Nanoparticles for Enhanced Cancer Chemo-radiotherapy. <i>Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</i>. 2016, 139, 180–189.</p>
<p>论文 16: Zuandi Luo, Lianling Yu, Fang Yang, Zhennan Zhao, Bo Yu, Haoqiang Lai, Ka-Hing Wong, Sai-Ming Ngai, Wen-Jie Zheng* and Tianfeng Chen*, Ruthenium polypyridyl complexes as inducer of ROS-mediated apoptosis in cancer cells by targeting thioredoxin reductase. <i>Metallomics</i>, 2014, 6 (8), 1480-1490.</p>
<p>论文 17: Haoqiang Lai, Zhennan Zhao, Linlin Li, Wenjie Zheng, Tianfeng Chen*. Antiangiogenic ruthenium(II) benzimidazole complexes, structure-based activation of distinct signaling pathways. <i>Metallomics</i>, 2015,7, 439-447.</p>
<p>论文 18: Lijuan Ma,# Xiaoling Li,# Yi Wang, Wenjie Zheng and Tianfeng Chen*. Cu(II) inhibits hIAPP fibrillation and promotes hIAPP-induced beta cell apoptosis through induction of ROS-mediated mitochondrial dysfunction. <i>Journal of Inorganic Biochemistry</i>, 2014, 140, 143–152.</p>
<p>论文 19: Lijuan Ma, Yuanting Fu, Lianling Yu, Xiaoling Li*, Wenjie Zheng, Tianfeng Chen*. Ruthenium complexes as inhibitors of human islet amyloid polypeptide aggregation, an effect</p>

	that prevents beta cell apoptosis. RSC Advances. 2015, 5, 17405-17412.
	论文 20: Shulin Deng, Delong Zeng, Yi Luo, Jianfu Zhao, Xiaoling Li*, Zhennan Zhao, Tianfeng Chen*. Enhancement of Cell Uptake and Antitumor Activity of Selenadiazole Derivatives through Interaction and Delivery by Serum Albumin. RSC Advances. 2017, 7, 16721 – 16729.
10. 完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献	1. 陈填烽 (职称: 教授; 行政职务: 暨南大学化学与材料学院副院长/暨南大学附属第一医院纳米诊疗研究所所长; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学附属第一医院纳米诊疗研究所/暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 为本项目的主要负责人, 负责课题设计、项目的具体实施等金属配合物的靶向设计与生物医药应用评价, 对第 1~5 点科学发现做出了重要贡献, 是第 4-1~4-20 共 20 篇代表性论文的主要作者, 发明专利 1-1~1-5 的第一完成人)
	2. 贺利贞 (职称: 研究员; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 基于肿瘤化学特性的靶向配合物设计及生物活性评价, 对第 2 点科学发现做出了重要贡献, 是第 4-6, 4-8 和 4-9 代表性论文的主要作者)
	3. 林颢 (职称: 主任医师; 行政职务: 广东医科大学附属第一医院党委委员/广东医科大学附属第一医院遂溪医院党委书记; 完成单位: 广东医科大学附属第一医院; 工作单位: 广东医科大学附属第一医院; 主要贡献: 金属药物肿瘤精准诊疗临床应用推广, 对第 3-5 点技术发明或科技创新做出了重要贡献)
	4. 马丽 (职称: 教授; 行政职务: 无; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 对本项目的贡献: 金属配合物的靶向设计与生物医药应用评价, 对第 1 点科学发现做出了重要贡献, 是代表性论文 4-2 的主要作者)
	5. 许利耕 (职称: 教授; 行政职务: 无; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 对本项目的贡献: 含硒金属配合物的磁共振成像药效评估, 对第 2 点科学发现做出了重要贡献)
	6. 常兗州 (职称: 助理研究员; 行政职务: 无; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 金属药物靶向纳米递送体系的设计与合成, 对第 3 点科学发现做出了重要贡献, 是代表性论文 4-6 的主要作者。)
	7. 赖浩强 (职称: 副研究员; 行政职务: 无; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 基于肿瘤化学特性的靶向配合物设计及生物活性评价, 对第 2 点科学发现做出了重要贡献, 是代表性论文 4-3, 4-16 和 4-17 主要作者)
	8. 陈樑 (职称: 副研究员; 行政职务: 无; 完成单位: 暨南大学; 工作单位: 暨南大学化学与材料学院; 主要贡献: 金属配合物的药代动力学分析和毒理学研究, 对第 1 点科学发现做出了重要贡献, 发明专利 1-4 的主要完成人)
	9. 李海伟 (职称: 工程师; 行政职务: 广东暨创硒源纳米研究院有限公司总经理; 完成单位: 广东暨创硒源纳米研究院有限公司; 工作单位: 广东暨创硒源纳米研究院有限公司; 主要贡献: 含硒药物产业化制备, 对第 3-5 点技术发明或科技创新做出了重要贡献)
	10. 陈义康 (职称: 无; 行政职务: 广东暨创硒源纳米研究院有限公司董事长; 完成单位: 广东暨创硒源纳米研究院有限公司; 工作单位: 广东暨创硒源纳米研究院有限公司; 主要贡献: 含硒药物产业化应用推广, 对第 3-5 点技术发明或科技创新做出了重要贡献)
11. 完成单位情况, 包括单位名称、排名, 对本项目的贡献	暨南大学, 第一完成单位, 暨南大学对本项目的实施提供重要帮助: 1) 提供实验条件和部分经费, 实施项目管理, 规范项目研究程序, 营造良好的科学研究氛围; 2) 组织研究项目的课题申请, 中期检查及结题等工作; 3) 指导完成相关成果登记工作, 为项目的运行提供了重要的保障。 广东医科大学附属第一医院, 第二完成单位, 主要负责金属药物临床应用推广。 广东暨创硒源纳米研究院有限公司, 第三完成单位, 含硒金属药物产业化制备以及应用推广。

