**2020年广东医学科技奖拟推荐项目公示**

|  |  |
| --- | --- |
| **推荐奖种** | 广东医学科学技术奖 三等奖 |
| **项目名称** | 靶向诱导肿瘤血管正常化及其机制研究 |
| **推荐单位** | 暨南大学 |
| **推荐意见** | 潘运龙教授团队申报的“靶向诱导肿瘤血管正常化及其机制研究”项目，创新性构建纳米金-恩度复合体，以提高恩度在小鼠肝癌移植瘤组织的聚集，增强恩度的肿瘤靶向性，诱导短暂的肿瘤血管正常化。在肿瘤血管正常化时间窗内，联合5-氟尿嘧啶能进一步提高化疗疗效。其相关机制为纳米金-恩度复合体通过抑制血管内皮生长因子165和前梯度蛋白2信号通路，具体通过调节缺氧诱导因子-1α抑制前梯度蛋白2的表达，减少其介导的血管内皮细胞中基质金属蛋白酶2，钙粘蛋白，cMyc，p38和ERK1/2的磷酸化激活，从而抑制内皮细胞增殖、迁移和微管形成，使肿瘤血管正常化。研究进一步发现纳米金-恩度复合体使肿瘤血管正常化后，能够逆转肿瘤上皮-间充质转化，抑制黑色素瘤肺转移。为寻找实时无创监测肿瘤血管正常化时间窗的标记物，本项目发现血清前梯度蛋白2、血小板反应蛋白1和体素内不相干运动扩散加权磁共振成像可对肿瘤血管正常化时间窗进行微创或无创监测。目前该项目支持下一共发表SCI文章15篇，中文核心期刊7篇。总影响因子42，总引用频次222，培养硕博士20余人。  该研究成果为肿瘤血管正常化理念在临床治疗中的进一步应用提供理论基础，为提高肿瘤综合治疗疗效开辟新的途径。  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，同意推荐其申报第二届广东医学科技奖。 |
| **项目简介** | 1**.项目研究的目的意义、要解决的问题**  与机体正常血管相比，肿瘤血管受压明显、形态扭曲、缺乏完整的周细胞覆盖导致渗透性增高。肿瘤血管异常的受压和渗漏引起大范围肿瘤组织缺乏血供，不利于血液流动和氧气输送，进一步促进肿瘤进展、转移、免疫抑制和治疗抵抗。使肿瘤血管正常化可有效提高放化疗疗效，但其具体的应用方式及作用机制并未明确，使其难以进一步在临床推广应用。  **2.主要技术和理论创新点**  ①纳米金-恩度复合体诱导小鼠肝癌移植瘤血管正常化并增强化疗药物5-氟尿嘧啶疗效：本项目创新性地构建了纳米金-恩度复合体，其可以通过增强肿瘤血管完整性来降低血管通透性，进而增加肿瘤血流灌注，改善肿瘤组织缺氧，诱导短暂的肿瘤血管正常化，并发现在肿瘤血管正常化时间窗内联合化疗能显著提高化疗效果。  ②纳米金-恩度复合体通过抑制前梯度蛋白2(anteriorgradient-2, AGR2)信号通路诱导裸鼠结肠癌移植瘤血管正常化: AGR2在多种恶性肿瘤中过度表达并参与肿瘤血管生成。本项目率先发现，纳米金-恩度复合体可以减少裸鼠结肠癌移植瘤微血管密度和AGR2表达，使肿瘤血管正常化，抑制肿瘤生长。同时，纳米金-恩度复合体可以通过调节缺氧诱导因子-1α抑制AGR2的表达，减少由AGR2诱导的人脐静脉血管内皮细胞增殖、迁移和微管形成，减弱AGR2介导的血管内皮细胞中基质金属蛋白酶2，钙粘蛋白，cMyc，p38和ERK1/2的磷酸化激活。表明纳米金-恩度复合体可以通过抑制AGR2介导的血管生成和血管内皮细胞内蛋白或信号通路的激活使肿瘤血管正常化。  ③利用体素内不相干运动扩散加权磁共振成像(IVIM-DWI MRI)评价恩度诱导的肿瘤血管正常化:本部分通过动物模型，创新性地利用IVIM DW-MRI监测恩度诱导的肿瘤血管正常化时间窗，表明IVIM DW-MRI有望成为临床抗肿瘤血管生成治疗中监测肿瘤血管正常化时间窗的无创技术，为肿瘤临床抗血管生成联合放化疗的最佳切入时间点提供了重要参考。   1. **突破的关键技术**   ①创新性地构建了纳米金-恩度复合体，为利用抗肿瘤血管药物提高肿瘤血管正常化效应提供了思路；  ②发现了AGR2蛋白介导的肿瘤血管正常化的分子机制，为阐明肿瘤血管正常化的机制提供了基础；  ③创新性利用体素内不相干运动扩散加权磁共振成像(IVIM-DWI MRI)监测肿瘤血管正常化时间窗，为肿瘤血管时间窗的无创监测提供了新思路。  **4.成果推广应用情况及产生的经济社会效益**  目前该项目主要为临床前研究，已经明确了肿瘤血管正常化在肿瘤综合治疗中的重要作用和初步机制，找到了监测肿瘤血管正常化时间窗的无创监测手段，为肿瘤血管正常化理念在临床中的进一步应用提供了理论基础。 |
| **推广应用情况** | 目前该项目主要为临床前研究，已经明确了肿瘤血管正常化在肿瘤综合治疗中的重要作用和初步机制，采用找到了监测肿瘤血管正常化时间窗的无创监测手段，并通过利用肿瘤血管正常化的理念，采用恩度诱导肿瘤血管正常化，并联合放疗和化疗，以提高胃肠道肿瘤患者的临床治疗效果。 |
| **知识产权名称** | 专利1：一种新型组合式流量可控引流管固定器,授权号CN201720045190.8 |
| **代表性论文**  **专著目录** | 1.Gold nanoparticles induce nanostructural reorganization of VEGFR2 to repress angiogenesis. *Journal of biomedical nanotechnology.* Oct 2013;9(10):1746-1756. IF：7.578，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：30，他引总次数：30 |
| 2.Gold Nanoparticle-Mediated Targeted Delivery of Recombinant Human Endostatin Normalizes Tumour Vasculature and Improves Cancer Therapy. *Scientific reports.* Jul 29 2016;6:30619. IF：4.259通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：37，他引总次数：37 |
| 3.Gold nanoparticles attenuate metastasis by tumor vasculature normalization and epithelial-mesenchymal transition inhibition. *International journal of nanomedicine.* 2017;12:3509-3520.IF：4.370通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：17，他引总次数：17 |
| 1. Gold nanoparticles enhance cisplatin delivery and potentiate chemotherapy by decompressing colorectal cancer vessels. *International journal of nanomedicine.* 2018;13:6207-6221. IF：4.471，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：5，他引总次数5. |
| 1. Monitoring the Process of Endostar-Induced Tumor Vascular Normalization by Non-contrast Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MRI. *Frontiers in oncology.* 2018;8:524. IF：4.137，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：2，他引总次数,2. |
| 1. Conjugation of gold nanoparticles and recombinant human endostatin modulates vascular normalization via interruption of anterior gradient 2-mediated angiogenesis. *Tumour biology.* Jul 2017;39(7):1010428317708547. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：20，他引总次数：20 |
| 1. Inhibition effects of gold nanoparticles on proliferation and migration in hepatic carcinoma-conditioned HUVECs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* Jan 15 2014;24(2):679-684.IF：2.420，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：24，他引总次数：24 |
| 1. Anterior gradient 2 as a supervisory marker for tumor vessel normalization induced by anti-angiogenic treatment. *Oncology letters.* Sep 2018;16(3):3083-3091.IF：1.871，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：5，他引总次数,5. |
| 1. Long-term oncological outcomes in robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES.* 2017;31(10):4244-4251 IF：3.117，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：11，他引总次数：11 |
| 1. Development of small-molecule therapeutics and strategies for targeting RAF kinase in BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer management and research.* 2018;10:2289-2301. IF：2.243，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：4，他引总次数,4. |
| 1. Role of exosomes and exosomal microRNAs in hepatocellular carcinoma: Potential in diagnosis and antitumour treatments (Review). *International journal of molecular medicine.* Apr 2018;41(4):1809-1816. IF：2.928，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：17，他引总次数,17. |
| 1. Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy.* Oct 2017;31(10):3985-4001..IF：3.117，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：12，他引总次数：12. |
| 1. Gold nanoparticles inhibit VEGF165-induced migration and tube formation of endothelial cells via the Akt pathway. *BioMed research international.* 2014;2014:418624. IF：1.579，通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，SCI他引次数：38他引总次数：38 |
| 1. 三阴性乳腺癌模型裸鼠血管正常化后对紫杉醇的反应[J].中国病理生理杂志,2017,33(10):1819-1824. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，他引总次数：1 |
| 1. 纳米金结合重组人血管内皮抑素对人脐静脉内皮细胞增殖、凋亡及迁移的影响[J].中华实验外科杂志,2018,35(4):645-648. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，他引总次数：1 |
| 1. 纳米金结合恩度抑制小鼠黑色素瘤肺转移[J].中国病理生理杂志,2017,33(8):1393-1398. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，他引总次数：1 |
| 1. 纳米金逆转人肝癌耐药细胞 HepG2／ADM耐药性的实验研究[J].中国病理生理杂志,2015,(6):1014-1018. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院 |
| 1. 纳米金对荷肝癌小鼠电刀手术前后可溶性白细胞介素-2受体、转化生长因子-β的影响[J].中华实验外科杂志,2015,32(5):1026-1028. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，他引总次数：2 |
| 1. 纳米金对奥沙利铂抗耐药结肠癌细胞作用的影响[J].广东医学, 2015, 36(23): 3591-3594.通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院 |
| 20 纳米金对荷结肠癌小鼠电刀手术前后细胞间黏附分子-1、转化生长因子-β的影响[J].中华实验外科杂志,2017,34(1):17-19. 通讯作者：潘运龙, 暨南大学附属第一医院，他引总次数：1. |
| **主要完成人**  **（职称、完成单位、工作单位）** | 1. 潘运龙（职称：教授；完成单位：暨南大学附属第一医院；工作单位：暨南大学附属第一医院；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） |
| 2. 潘京华（职称：助理研究员；完成单位：暨南大学附属第一医院；工作单位：暨南大学附属第一医院；主要贡献：细胞及分子实验） |
| 1. 张灏（职称：教授；完成单位：暨南大学；工作单位：暨南大学；主要贡献：实验设计和方案指导） |
| 1. 胡安斌（职称：教授；完成单位：中山大学附属第一医院；工作单位：中山大学附属第一医院；主要贡献：临床应用推广和样本收集） |
| 5. 赵晓旭（职称：主治医师；完成单位：暨南大学附属第一医院；工作单位：暨南大学附属第一医院；主要贡献：动物实验） |
| 6. 丁晖（职称：主治医师；完成单位：暨南大学附属第一医院；工作单位：暨南大学附属第一医院；主要贡献：纳米材料构建） |
| **主要完成单位** | 1. 暨南大学附属第一医院（负责课题思路提出和统筹工作，完成靶向诱导肿瘤血管正常化及其机制研究，及临床应用推广，是所有纳入论文的完成单位） |
| 1. 暨南大学（负责提供实验场地，实验仪器和设备） |
| 1. 中山大学附属第一医院（负责临床应用合作） |