1. 项目名称

恶性肿瘤微环境及生长调控关键靶点在精准诊疗中的应用

1. 提名意见及提名等级

我单位认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合要求。本成果面向健康中国、健康强省重大战略需求。聚焦恶性肿瘤重大疾病防治，针对恶性肿瘤微环境及生长调控关键靶点，利用蛋白质组学技术发现恶性肿瘤诊断与治疗新靶点和生物标志物；利用现代生物技术和纳米技术发展新型诊疗策略，开发高通量分子分型检测技术以及纳米分子诊疗试剂研发，指导恶性肿瘤个性化精准诊疗。基于活性纳米酶，首次研发出LSCaFPCe6、LFCCD、TVIO/SFD、Tpc-CuGd、TRF-CuGd、Tf-PGINP-Pt、生物氧化锰等靶向高活性抗肿瘤生物材料，显著抑制肿瘤生长和转移，并逆转肿瘤耐药，为癌症的精准干预提供技术保障。在国内外首次阐明PDLIM5、VDCA1、PTMA、ALDH1L2、胰高血糖素等生物标志物与相关恶性肿瘤发生发展的关系及在精准诊疗方面的应用；在国际上率先建立生物标志物高通量定量蛋白质靶点检测新方法-量化斑点免疫印迹分析技术，实现分子分型与精准治疗。本项目是在国家自然科学基金、中央引导地方科技发展资金项目、山东省重点研发计划、山东省自然科学基金资助下完成，共发表文章50余篇，申请专利13项，已获批6项（已转化2项）；代表作发表于《Small》《Mater. Horiz.》《Chemical Engineering Journal》等杂志。成果相关内容获山东省高校成果奖，山东省专业学位研究生优秀成果奖。项目负责人获山东省优秀科技工作者、山东省自然科学学术创新奖等奖项。

**提名等级：**提名该项目为2023年度山东省科学技术进步奖二等奖。

1. 项目简介

该项目属于医学分子检测与治疗领域。肿瘤作为一类高度异质性的疾病，其个体化治疗已成为精准医学的一个关键领域。肿瘤精准医学依赖于对肿瘤特征的深入认识。肿瘤高度异质性、肿瘤微环境等这些新的肿瘤分子特征的发现正改变着肿瘤诊疗的思路与策略，也为肿瘤精准诊疗带来了新的机遇和挑战。本成果创新性的应用系统生物学、蛋白质组学结合生物信息学知识挖掘等技术，在复杂的大数据中找到恶性肿瘤重要的调控节点和途径；并采用纳米探针技术验证和开发基于生长调控新靶点和肿瘤微环境的肿瘤精准诊疗策略。取得以下突破：

一、基于肿瘤微环境响应特性，研发抗肿瘤生物诊疗试剂，建立肿瘤精准诊疗的新策略。 采用“距离相关的MRI调谐”与“聚集诱导磁性颗粒饱和磁化强度增强”原理，设计开发了肿瘤微环境pH和GSH双响应高灵敏磁共振成像探针，实现对原位前列腺癌T1和T2加权信号双增强的双模态功能磁共振成像，实现前列腺癌的早期精准诊断。首次揭示了主要涉及机理为氧空位缺陷、表面性质和形貌等理化性质改性增强T2加权的磁共振造影机制，为高效开发高性能T2磁共振成像探针提供了理论基础。基于活性纳米酶，首次研发出LSCaFPCe6、LFCCD、TVIO/SFD、Tpc-CuGd、TRF-CuGd、Tf-PGINP-Pt、生物氧化锰等靶向高活性抗肿瘤生物材料，显著抑制肿瘤生长和转移，并逆转肿瘤耐药，为癌症的精准干预提供技术保障。。

二、基于肿瘤高度异质性，利用蛋白质组学发现多种新型生物标志物，建立生物标志物高通量定量靶点检测新方法。在国内外首次阐明PDLIM5、VDCA1、PTMA、ALDH1L2、胰高血糖素等生物标志物与相关恶性肿瘤发生发展的关系及在精准诊疗方面的应用；在国际上率先建立生物标志物高通量定量蛋白质靶点检测新方法-量化斑点免疫印迹分析（QDB）技术，可以用于Her2、Ki67、ER、PR、EGFR多种肿瘤生物标志物的高通量绝对定量的分子诊断，实现分子分型与精准治疗。在基础研究与临床研究中的具备广泛的应用前景。

三、聚焦恶性肿瘤生长调控关键靶点PDGFB信号通路，研发靶向干预新策略。在国内外首次阐明PDGF-B 信号通路与前列腺癌和胃癌发生发展的关系，并发现该通路上下游多种相关治疗靶点ATP5A1和PRDX5。国内外首次设计并研发出pLFePt-GOx，PDGFB-CGO，PDGFB-IO/GdO，PDGFB-FMS等多种肿瘤高特异性生物纳米试剂用于肿瘤精准诊断和靶向干预，为肿瘤治疗提供了全新的靶向递送策略，有助于实现不同类型前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌患者的早期诊断、靶向干预、精准诊疗。

1. 主要知识产权和标准规范等目录

1.论文：PDGF-B conjugating mesoporous IO/GdO nanocomposites for accurate diagnosis of orthotopic prostatic cancer through T1-T2dual-modal MRI contrast enhancement、中国、Materials Today Advances、2022-11、李庆东、吴正岩、田梗、魏鹏飞 张桂龙等.

2.专利：ALDH1L2 在肥胖受试者的结直肠癌的筛查和诊治中的应用、中国、ZL202110113311.9、2022-8-9、滨州医学院、田梗，姜文国，周怡孜，米佳，杨春华，张桂龙

3.论文：CuO Dots Decorated Cu@Gd2O3 Core-Shell Hierarchical Structure for Cu(I) Self-supplying Chemodynamic Therapy in Combination with MRI-guided Photothermal Synergistic Therapy、中国、Mater. Horiz.、2020-10、张桂龙,许兆伟, 吴正岩,田梗等

4.专利：一种靶向抑制ATP5A1基因表达的siRNA及其应用、中国、ZL201610387006.8、2019-4-23、滨州医学院、姜文国,田梗,米佳,李贺,杨春华,位晓丹,刘芳

5.专利：一种靶向抑制PRDX5基因表达的shRNA、中国、授权号、2019-4-23、滨州医学院、米佳,姜文国,田梗,位晓丹,李贺,刘芳

6.专利：5-FU和胰高血糖素联合用于制备治疗结直肠癌的药物的用途和药物组合物、中国、ZL201910989573.4、2021-10-15、滨州医学院、田梗,徐玉雪,姜文国,米佳,杨春华,朱艳萍,迟小栋,刘星劼,李莎莎,周怡孜

7.论文：System biology analysis reveals the role of voltage-dependent anion channel in mitochondrial dysfunction during non-alcoholic fatty liver disease progression into hepatocellular carcinoma、中国、Cancer Sci、2020-11、朱艳萍,杨春华,姜文国,陆璐,米佳,田梗等

8.专利：一种纳米氧化锰的制备方法及应用、中国、ZL201811338663.9、2021-8-13、中国科学院合肥物质科学研究院、张桂龙，吴正岩，蔡冬清，黄胜威，吴丽芳

9.论文：Oxygen-enriched Fe3O4/Gd2O3 nanopeanuts for tumor -targeting MRI and ROS-triggered dual-modal cancer therapy through platinum (IV) prodrugs delivery、中国、Chemical Engineering Journal、2020-5、张桂龙, 李庆东,肖建敏, 吴正岩、田梗等

10.论文：NIR-II Fluorescence Imaging-guided Oxygen Self-sufficient Nano-platform for Precise Enhanced Photodynamic Therapy、中国、Small、2022-9、李文玲，田梗，张桂龙，刘璐等

1. 主要完成人

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 工作单位 | 完成单位 | 项目贡献 |
| 1 | 田梗 | 1 | 副校长 | 教授 | 滨州医学院 | 滨州医学院 | 为创新点一、二和三的贡献者，作为该项目的负责人，负责为本项目选定整体的研究内容和方向，规划技术路线和实验方案。参与并总结了本项目所有科技创新。 |
| 2 | 张桂龙 | 2 | 无 | 教授 | 滨州医学院 | 滨州医学院 | 为创新点一和三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责生物纳米诊疗试剂的研发，是代表性成果1、3、8、9、10主要完成人。 |
| 3 | 米佳 | 3 | 无 | 教授 | 滨州医学院 | 滨州医学院 | 为创新点二和三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责新型生物标志物发现和高通量定量靶点检测新方法的建立，是代表性成果4、5、6、7的主要参与者。 |
| 4 | 吴正岩 | 4 | 无 | 研究员 | 中国科学院合肥物质科学研究院 | 中国科学院合肥物质科学研究院 | 为创新点一的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责抗肿瘤生物诊疗试剂的研发，是代表性成果1、3、8、9的主要参与者。 |
| 5 | 姜文国 | 5 | 无 | 教授 | 滨州医学院 | 滨州医学院 | 为创新点二和三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责新型生物标志物发现研究，是代表性成果2、4、5、6的主要参与者。 |
| 6 | 杨春华 | 6 | 无 | 教授 | 滨州医学院 | 滨州医学院 | 为创新点二的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责新型生物标志物发现和鉴定，是代表性成果4、6、7的主要参与者。 |
| 7 | 魏鹏飞 | 7 | 无 | 教授 | 滨州医学院 | 滨州医学院 | 为创新点一的贡献者，作为该项目的成员负责抗肿瘤磁共振成像试剂的研发，是代表性成果1的主要参与者。 |

1. 主要完成单位情况

完成单位：滨州医学院

排名：1

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

滨州医学院对本项目科技创新和应用推广做出了积极的贡献。

本研究的基础研究成果均在滨州医学院山东省分子靶向智能诊疗技术创新中心实验室开展完成，目前承担多项国家自然科学基金和省级重大科研项目。实验室拥有涵盖医学生物研究主要领域的技术平台和仪器设备，实验中心拥有7.0T小动物核磁共振成像系统、双光子激光共聚焦显微镜、透射电子显微镜、实时荧光定量PCR仪、流式细胞仪、SPF动物实验室等，为该项目的基础研究提供了可靠的保障。

滨州医学院附属医院、烟台附属医院、附属烟台山医院等为项目的临床转化研究提供了重要的支持，为推动肿瘤精准诊疗事业的发展起到了重要作用。

完成单位：中国科学院合肥物质科学研究院

排名：2

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

中国科学院合肥物质科学研究院为本项目的科技创新提供了重要的支持。

中国科学院合肥物质科学研究院是中国科学院所属最大的综合性科研机构之一，也是国家创新人才培养示范基地、国家示范型国际科技合作基地、国家双创示范基地等。本成果在新型药物载体材料或成像材料的研发方面与研究院吴正岩团队合作取得了重要进展，克服了铁基和铜基纳米酶缺陷，为铁基和铜基生物纳米酶在癌症的精准治疗中提供了重要的思路，显著提高了成果的水平，促进了成果的推广应用。