

附件3

2019 年度广东省科学技术奖公示表
(科技进步奖格式)

项目名称	胶质瘤的 microRNA 通路机制研究及靶向干预
拟申报奖项及等级	拟申报 2019 年度广东省科技进步奖_一_等奖
主要完成单位	中山大学孙逸仙纪念医院

主要完成人

项目简介	<p>胶质瘤是最常见的颅内脑原发肿瘤，临床预后极差，平均生存期仅为15-18月，五年生存率小于10%。目前困扰临床医生的难题是对胶质瘤的发生发展的生物学机制仍不清楚，其诊断和预后缺乏特异性的生物标记物；此外，由于该肿瘤的高侵袭性，手术往往难以将肿瘤细胞完全切除，近年来学者们致力于在化疗和分子靶向治疗方面寻求突破，但血脑屏障的存在限制了抗肿瘤药物进入脑实质，是导致胶质瘤治疗失败的重要原因。因此深入研究胶质瘤的发生发展机制，寻找有效透过血脑屏障并靶向胶质瘤细胞的载体和药物，对于胶质瘤的诊治具有深远意义。</p> <p>自2005年以来，中山大学孙逸仙纪念医院彭英教授团队在多项国家级基金项目的支持下，开展针对胶质瘤microRNA相关通路的发病机制研究以及靶向药物的临床前研发。取得如下成绩：1、建立了斑马鱼异源胶质瘤模型，利用斑马鱼透明的特点，用以直接观察胶质瘤在体内生长转移的过程。同时，还建立了大鼠颅内原位胶质瘤静脉给药治疗模型，避免了颅骨钻孔给药的损伤，大大提高了临床应用的可能性。2、在胶质瘤microRNA相关信号通路机制研究方面，发现了miR-138、miR340、miR34a及其靶向基因对胶质瘤增殖和生长的抑制作用；miRNA-138的下游靶基因EZH2参与胶质瘤的免疫抑制；M2型肿瘤相关巨噬细胞不但参与胶质瘤的免疫抑制，还能促进胶质瘤血管生成拟态形成。3、针对抗肿瘤药物不容易透过血脑屏障的临床难题，成功构建了几种新型胶质瘤靶向给药系统：包括乳铁蛋白（Lf）和透明质酸（HA）双重修饰的大分子前药，OX26/CTX-PL/pC27脂质体复合物，以及叶酸聚乙二醇接枝支化聚乙烯亚胺(FA-PEG-PEI)靶向纳米材料，均显示出良好的跨血脑屏障作用及肿瘤靶向效应。</p> <p>相关研究成果先后在国内外杂志上发表了系列文章30余篇，获得发明专利两项（授权号ZL201310335451.6, ZL201610087173.0），举办了《神经病学前沿研究进展》等国家级继续教育学习班共5期，培养了博士研究生7名及数名有发展前景的中青年科学研究人才。本项目先后在上海瑞金医院、南京军区南京总医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院等省内外十多家三甲医院进行推广应用。相关成果有助于我们加深对胶质瘤microRNA相关发病机制的认识，为胶质瘤的新型靶向药物研发提供了临床前证，收到了良好的社会效益和间接经济效益。</p>
代表性论文 专著目录	<p>论文 1: Suppression of tumorigenicity by MicroRNA-138 through inhibition of EZH2-CDK4/6-pRb-E2F1 signal loop in glioblastoma multiforme. <i>BBA-MOL BASIS DISA</i>. 2013</p> <p>论文 2: Interactions of miR-323/miR-326/miR-329 and miR-130a/miR-155/miR-210 as prognostic indicators for clinical outcome of glioblastoma patients. <i>J Transl Med</i>. 2013</p> <p>论文 3: Statin treatment may lower the risk of postradiation epilepsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. <i>Epilepsia</i>. 2017</p> <p>论文 4: VEGF induces angiogenesis in a zebrafish embryo glioma model established by transplantation of human glioma cells. <i>Oncol Rep</i>. 2012</p> <p>论文 5: A pH-sensitive hyaluronic acid prodrug modified with lactoferrin for glioma dual-targeted treatment. <i>Mater Sci Eng C Mater Biol Appl</i>. 2016</p> <p>论文 6: OX26/CTX-conjugated PEGylated liposome as a dual-targeting gene delivery system for brain glioma. <i>Mol Cancer</i>. 2014</p> <p>论文 7: Synthesis and characterization of folate-PEG-grafted-hyperbranched-PEI for tumor-targeted gene delivery. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>. 2008</p> <p>论文 8: EZH2 suppression in glioblastoma shifts microglia toward M1 phenotype in tumor microenvironment. <i>J Neuroinflammation</i>. 2017</p>

	论文 9: The use of folate-PEG-grafted-hybranched-PEI nonviral vector for the inhibition of glioma growth in the rat. <i>Biomaterials</i> 2009
	论文 10: Long-term toxicity study of rAd5-hTERTC27 in SD rats and Cynomolgus monkeys by intravenous injection. <i>Regul Toxicol Pharmacol.</i> 2015
知识产权名称	专利1: 0X26/CTX-PL/pC27复合物及其在治疗神经胶质瘤中的应用(中国专利号: ZL201310335451.6)
	专利2:Lf-HA-DOX 大分子前药复合物及其构建方法和在治疗神经胶质瘤中的应用(专利号: ZL201610087173.0)
推广应用情况	该研究成果先后在国内外杂志上发表了系列文章, 获得发明专利两项, 举办了《神经病学前沿研究进展》等国家级继续教育学习班, 并培养了博士研究生数名及有发展前景的中青年科学研究人才。该成果在省内外 10 多家三甲医院进行推广应用, 有助于我们加深对胶质瘤发病机制的认识, 为治疗胶质瘤患者提供了借鉴, 收到了良好的社会效益和间接经济效益。