广东医学科技奖拟推荐项目公示表

推荐奖种	广东医学科学技术奖一等奖
项目名称	难治性复发转移性乳腺癌个性化精准治疗的探索研究
推荐单位	中山大学肿瘤防治中心
推荐意见	<p>史艳侠团队多年来从事乳腺癌内科治疗和个性化精准治疗的探索研究，在难治性复发转移性乳腺癌个体化治疗方面进行了大量的临床及基础转化研究。团队通过使用难治性乳腺癌患者的类器官指导患者临床治疗，大大改善了患者的生存预后，建立一个多中心多药耐药乳腺癌个体化综合诊治平台，并在此过程中也发现了导致乳腺癌患者多药耐药性产生的新机制，在后续研究中也获得了 2022 年国家重点研发计划的资助。团队在生物信息分析及大数据机器学习建模方面进行了大量的工作，曾经使用大数据挖掘技术比较高加索人群与亚裔人群乳腺癌的基因差异 (<i>Cancer Research, 2017</i>)，以及建立了基于治疗前苗勒管素的治疗预测阵线图(<i>Breast Cancer Res Treat, 2019</i>)。在提高乳腺癌患者预后方面，团队发现了淋巴结阴性早期三阴乳腺癌最优辅助化疗方案 (<i>Cancer, 2020</i>)，并结合临床数据及大数据分析建模首次发现乳腺癌铁死亡预后信号集用于指导临床治疗 (<i>Biology, 2021</i>)。</p> <p>团队一直致力于探索难治性复发转移性乳腺癌的最佳治疗策略，建立成熟的患者来源的个体化体内外模型，使用具有自主知识产权的 3D 类器官培养技术，培养多药耐药患者肿瘤组织来源的原代细胞类器官系统，评价药物敏感性以及开发蛋白酶体活性检测体系 (<i>Advanced Science, 2021</i>)。同时，对于难治性复发转移性乳腺癌 HER2 靶向治疗联合内分泌治疗有效性不低于联合化疗，而且副作用较低 (<i>Clinical Cancer Research, 2022</i>)，为提高晚期患者生活质量提供坚实的理论依据。同时，针对多线治疗后 HER2+MBC 患者，申请人牵头开展了一项新型 HER2 靶向药 (LZM005) 临床研究，证实了其在晚期 HER2+MBC 患者的安全性及有效性，为晚期患者提供新的药物选择 (<i>NPI breast cancer, 2022</i>)。</p>
项目简介	<p>2020 年全球乳腺癌新发病病例达 226 万，占所有恶性肿瘤的 11.8%，已经超越肺癌成为全球第一大癌症，乳腺癌的死亡率也高居女性恶性肿瘤死亡率之首位，成为威胁女性健康的最重要死因，而乳腺癌耐药复发是导致其治疗失败最终死亡的主要原因之一。为提高晚期乳腺癌患者生存率，探究难治性乳腺癌耐药的分子机制，针对不同患者制定个性化精准治疗方案是乳腺癌领域研究的重点和难点。史艳侠团队一直致力于探索难治性复发转移性乳腺癌的个性化精准治疗策略，并取得了重大突破：</p> <p>1. 多组学大数据整合研究协助精准治疗：在乳腺癌临床大数据分析下，团队通过基因集、meta 分析等方式筛选不同患者制定个性化精准治疗方案。通过大数据挖掘技术比较高加索人群与亚裔人群乳腺癌的基因差异 (<i>Cancer Research, 2017</i>)，利用大数据分析建模首次发现乳腺癌铁死亡预后信号集用于指导临床治疗 (<i>Biology, 2021</i>)。同时在提高乳腺癌患者预后方面，申请人建立了基于治疗前苗勒管素的治疗预测阵线图(<i>Breast Cancer Res Treat, 2019</i>)，发现了淋巴结阴性早期三阴乳腺癌最优辅助化疗方案 (<i>Cancer, 2020</i>)。团队为进一步探索难治性复发转移性乳腺癌的个性化精准治疗方案，通过前期对线粒体蛋白质运输通路对细胞内蛋白质损伤的应答机制的研究数据 (<i>Cancer Cell, 2010</i>)，利用组织标本库进行大规模测序及前期机制探索，发现了泛素化蛋白酶体系统的激活和线粒体活性的降低可导致乳腺癌细胞</p>

	<p>广谱耐药，抑制蛋白酶体活性可逆转耐药这一重要机制和线索 (<i>Advanced Science, 2020</i>)。</p> <p>2. 建立成熟的患者来源的个体化体内外模型：团队已建立成熟的患者来源的个体化体内外模型。其中体内模型包括 PDX 模型、转基因动物模型等在体验证动物平台进行在体验证，并在此平台中进一步研制出载有蛋白酶体抑制剂以及顺铂的纳米颗粒，该项技术已经应用到前期的动物模型试验当中，并证实了其比常规药物形式更加有效，生物利用度更高 (<i>Advanced Science, 2020</i>)。同时通过转基因动物模型全基因组筛选，不断发掘并验证不同分子分型乳腺癌患者的发病机制及治疗靶点 (<i>Science Advanced, 2023</i>)。团队建立的体外模型包括具有自主知识产权的 3D 类器官培养技术，培养多药耐药患者肿瘤组织来源的原代细胞类器官系统，评价药物敏感性以及开发蛋白酶体活性检测体系 (<i>Advanced Science, 2021</i>)。该系统更加贴近临床患者耐药的病理生理，为乳腺癌个性化精准治疗方案的探索打下坚实的基础。</p> <p>3. 从转化研究指导临床研究：团队根据临床大数据分析转化的基础研究结果，进一步开展了关于针对不同个体的乳腺癌个性化精准治疗方案设计研究。其中发现对于难治性复发转移性乳腺癌 HER2 靶向治疗联合内分泌治疗有效性不亚于联合化疗，而且副作用较低 (<i>Clinical Cancer Research, 2022</i>)，为提高晚期患者生活质量提供坚实的理论依据。同时，针对多线治疗后 HER2+MBC 患者，申请人牵头开展了一项新型 HER2 靶向药 (LZM005) 临床研究，证实了其在晚期 HER2+MBC 患者的安全性及有效性，为晚期患者提供新的药物选择 (<i>NPI breast cancer, 2022</i>)。</p>
<p>客观评价</p>	<p>该团队多年来致力于乳腺癌的内科治疗和肿瘤耐药的研究，在逆转多药耐药乳腺癌以及乳腺癌个体化精准治疗方面进行了大量的临床及基础转化研究。通过使用难治性乳腺癌患者的类器官指导患者临床治疗，大大改善了患者的生存预后，建立一个多中心多药耐药乳腺癌个体化综合诊治平台。团队研究项目获得了较多国内外首创的成果，积极推动了乳腺癌个体化精准治疗在国内和国际的发展。</p>
<p>推广应用情况</p>	<p>团队建立了患者来源的体内外模型 (PDM) 体系，从类器官、PDX 水平对乳腺癌个体化精准治疗方案进行设计及验证，在此过程中研制出载有蛋白酶体抑制剂以及顺铂的纳米颗粒，该项技术已经应用到前期的动物模型试验当中，并证实了其比常规药物形式更加有效，生物利用度更高。</p> <p>通过该研究，本团队就攻克治疗获得性多药耐药乳腺癌方面丰富的合作经验以及基础。在此课题方面：1、发现泛素化蛋白酶体系统的激活和线粒体活性的降低在细胞广谱耐药中具有重要作用。通过抑制蛋白酶体系统可增强顺铂作用，而降低线粒体活性有助于产生耐药，抑制蛋白酶体活性可逆转耐药。本团队发现线粒体活性的降低与泛素化蛋白酶体系统的激活均可通过调节细胞内的蛋白质稳态帮助肿瘤细胞获得广谱耐药性，并且敲低 PDK1 降低 Warburg 效应可提高顺铂敏感性。2、已经初步研制出包裹顺铂以及硼替佐米的纳米颗粒，并在体外验证其具有逆转顺铂耐药</p>

	<p>方面的作用。3、规范的临床转化研究平台：本团队拥有中山大学肿瘤防治中心难治性乳腺癌临床研究平台，已在临床上开展难治性乳腺癌肿瘤突变图谱、转录图谱及单细胞测序图谱等检测，参与制定了多部乳腺癌诊疗共识和指南，建立了多种转基因小鼠模型以及难治性乳腺癌 PDX 模型。团队相关研究结果被 CSCO 等大会多次选为口头汇报及壁报，并在上述研究基础上开展了利用基因模型辅助决策系统选择乳腺癌个性化精准治疗方案的临床研究（注册号：NCT03006614）。</p> <p>本研究是在原有工作基础上的深入和临床转化，本团队在前期研究中共同发现了泛素化蛋白酶体系统的激活和线粒体活性的降低可导致乳腺癌细胞广谱耐药，抑制蛋白酶体活性可逆转耐药。在本项目中，我们将继续针对临床上目前乳腺癌治疗的难点、热点——多药耐药机制进行研究，并进一步筛选不同人群进行个体化精准治疗方案的设计。我们需要在机制方面继续深入探索蛋白酶体参与多药耐药的机制，以及将其作为逆转多药耐药治疗靶点的治疗价值，因此我们需要建立从机制研究到体内外临床前模型研究到临床转化验证一系列体系，同时还需要组建难治性乳腺癌个体化诊疗平台，为最终攻克难治性多药耐药乳腺癌建立转化研究的路径和研究方法。</p>
<p>知识产权证明 目录</p>	<p>1. 代表性论文：</p> <p>(1) Ping Chen, Xu Zhang, Renbo Ding, Linglin Yang, Xueying Lyu, Jianming Zeng, Josh Haipeng Lei, Lijian Wang, Jiong Bi, Nan Shao, Ditian Shu, Bin Wu, Jingbo Wu, Zhihui Yang, Haiyan Wang, Biqiong Wang, Kang Xiong, Yun Lu, Shaozhi Fu, Tak Kan Choi, Ng Wai Lon, Aiping Zhang, Dongyang Tang, Yingyao Quan, Ya Meng, Kai Miao, Heng Sun, Ming Zhao, Jiaolin Bao, Lei Zhang, Xiaoling Xu, Yanxia Shi#, Ying Lin#, and Chuxia Deng#. Patient-Derived Organoids Can Guide Personalized-Therapies for Patients with Advanced Breast Cancer, <i>Adv Sci (Weinh)</i>, 2021-11-01;8(22):e2101176.</p> <p>(2) Si Chen, Fangyuan Shao, Jianming Zeng, Sen Guo, Lijian Wang, Heng Sun, Josh Haipeng Lei, Xueying Lyu, Shuai Gao, Qiang Chen, Kai Miao, Xiaoling Xu, Chu-Xia Deng#. Cullin-5 deficiency orchestrates the tumor microenvironment to promote mammary tumor development through CREB1-CCL2 signaling, <i>Sci Adv</i>, 2023-01-20;9(3):eabq1395.</p> <p>(3) Fangyuan Shao, Xueying Lyu, Kai Miao, Lisi Xie, Haitao Wang, Hao Xiao, Jie Li, Qiang Chen, Renbo Ding, Ping Chen, Fuqiang Xing, Xu Zhang, Guang-Hui Luo, Wenli Zhu, Gregory Cheng, Ng Wai Lon, Scott E. Martin, Guanyu Wang, Guokai Chen, Yunlu Dai, and Chu-Xia Deng#. Enhanced Protein Damage Clearance Induces</p>

Broad Drug Resistance in Multitype of Cancers Revealed by an Evolution Drug-Resistant Model and Genome-Wide siRNA Screening, *Advanced Science*, 2020-10-11;7(23):2001914.

(4) Hyun-Seok Kim, Krish Pate, Kristi Muldoon-Jacobs, Kheem S. Bisht, Nukhet Aykin-Burns, J. Daniel Pennington, Riet van der Meer, 4 Phuongmai Nguyen, Jason Savage, Kjerstin M. Owens, Athanassios Vassilopoulos, Ozkan Ozden, Seong-Hoon Park, Keshav K. Singh, Sarki A. Abdulkadir, Douglas R. Spitz, Chu-Xia Deng#, and David Gius#. SIRT3 Is a Mitochondria-Localized Tumor Suppressor Required for Maintenance of Mitochondrial Integrity and Metabolism during Stress, *Cancer Cell*, 2010-01-19;17(1):41-52;

(5) Yanxia Shi*, Albert Steppi*, Ye Cao, Jianan Wang, Max M He, Liren Li#, and Jinfeng Zhang#. Integrative Comparison of mRNA Expression Patterns in Breast Cancers from Caucasian and Asian Americans with Implications for Precision Medicine, *CANCER RES.* 2017-01-15;77(2):423-433.

(6) Cong Xue, Haifeng Li, Herui Yao, Ying Lin, Xin An, Meiting Chen, Riqing Huang, Lu Li, Anqi Hu, Mengqian Ni, Lulu Zhang, Wei Yang, Zhonghui Xu, Su Li# and Yanxia Shi#. Phase I study of LZM005 in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, *npj Breast Cancer*, 2022, 8(1): 1-2.

(7) An Xin, Lei Xuefen, Huang Riqing, Luo Rongzhen, Li Haife, Yuan Zhongyu Wang Shusen, de Nonneville Alexandre, Gonçalves Anthony, Houvenaeghel Gilles, Li JiBin, Xue Cong#, Shi Yanxia#. Adjuvant chemotherapy for small, lymph node-negative, triple-negative breast cancer: A single-center study and a meta-analysis of the published literature, *CANCER-AM CANCER SOC.* 2020-08-15;126 Suppl 16:3837-3846.

(8) Xin An*, Xi Lin*, Anli Yang, Qiwei Jiang, Bingchuan Geng, Mayan Huang, Jiabin Lu, Zhicheng Xiang, Zhongyu Yuan, Shusen Wang, Yanxia Shi# and Hua Zhu#. Cavin3 Suppresses Breast Cancer Metastasis via Inhibiting AKT Pathway, *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11(undefined):01228.

(9) Haifeng Li*, Lu Li*, Cong Xue*, Riqing Huang, Anqi Hu, Xin An#, and Yanxia Shi#. A Novel Ferroptosis-Related Gene Signature Predicts Overall Survival of Breast Cancer Patients, *Biology(Basel)*, 2021, 10, 151.

(10) Cong Xue, Wenwen Wei, Peng Sun, Wei Zheng, Xiaoju Diao, Fei Xu, Jiajia Huang, Xin An, Wen Xia, Ruoxi Hong, Kuikui Jiang, Riqing Huang, Zhongyu Yuan, Shusen Wang, Anhua Li, Ruhai Zou, Yanxia Shi#. Pretreatment anti-Mullerian

hormone-based nomogram predicts menstruation status after chemotherapy for premenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019, 173(3) :619-628.

(11) Qing Xia, Yuchen Cai, Roujun Peng, Guoshen Wu, Yanxia Shi#, Wenqi Jiang#. The CDK1 inhibitor R03306 improves the response of BRCA-proficient breast cancer cells to PARP inhibition, *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* 44: 735-744, 2014;

(12) Yan-Xia Shi, Qing Xia, Rou-Jun Peng, Zhong-Yu Yuan, Shu-Sen Wang, Xin An, Ye Cao, Yu-Ting Tan, Ying Jin, Xiu-Yu Cai, Yue-Li Sun, Xiao-Yu Teng, Dong-Geng Liu, Wen-Qi Jiang#. Comparison of clinicopathological characteristics and prognoses between bilateral and unilateral breast cancer, *J Cancer Res Clin Oncol* (2012) 138:705 - 714;

(13) Hang Yang, Qing Xia, Yong Zou, Kefeng Wang, Wenqi Jiang#, Yuchen Cai#. M410, a combretastatin A4 analogue, disrupts microtubules and inhibits HIF-1 α in human breast cancer cells, *ONCOLOGY REPORTS* 34: 334-340, 201;

(14) Binghe Xu##, Tao Sun*, Yanxia Shi*, Jiuwei Cui, Yongmei Yin, Quchang Ouyang, Qiang Liu, Qingyuan Zhang, Yiding Chen, Shouman Wang, Xiaojia Wang, Zhongsheng Tong, Yahua Zhong, Jiayu Wang, Min Yan, Xi Yan, Chuan Wang, Jifeng Feng, Xiuli Wang, Gang Hu, Ying Cheng, Ruimin Ge, Zhaoyin Zhu, Wa Zhang, Zhimin Shao. Pamiparib in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer with germline BRCA mutations: a phase II study, *BREAST CANCER RES TR.* 2023-02-01;197(3):489-501.

(15) Yu-Chen Cai*, Hang Yang*, Ke-Feng Wang*, Tan-Huan Chen, Wen-Qi Jiang# and Yan-Xia Shi#. ANGPTL4 overexpression inhibits tumor cell adhesion and migration and predicts favorable prognosis of triple-negative breast cancer, *BMC Cancer*, 2020 ;20(1); 878.

(16) 薛聪, 彭柔君, 安欣, 覃涛#. CD8+淋巴细胞浸润对可手术乳腺癌预后的影响, *临床肿瘤学杂志*, 2014年10月第19卷第10期;896-900.

(17) 邓颖斐, 薛聪, 安欣, 杨帷, 史艳侠#, 曹焯#. 依维莫司和氟维司群在内分泌耐药晚期乳腺癌中的疗效对比, *实用医学杂志*, 2018年第34卷第10期;1581-1584.

完成人情况(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)	排名	姓名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
	1	史艳侠	教授、主任医师	内科副主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	总负责人
	2	邓初夏	教授、研究院	院长	澳门大学健康科学学院	澳门大学健康科学学院	参与者
	3	夏青	副主任医师	无	上海交通大学医学院附属仁济医院	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	4	安欣	副主任医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	5	蔡于琛	副研究员	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	6	薛聪	副主任医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	7	陈美婷	主治医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	8	李海峰	无	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	9	黄日清	无	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	10	舒棣添	无	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	11	扈安琪	无	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	12	杨帏	无	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者
	13	王亚兰	主管护师	区护士长	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与者

完成单位情况 (单位名称、排名,对本项目的贡献)			
	排名	单位名称	对本项目的贡献
	1	中山大学肿瘤防治中心	总体设计并统筹各项研究工作
	2	澳门大学健康科学学院	参与个性化精准治疗方案设计研究