

附件

项目名称：脑胶质瘤发病机制及诊疗技术的创新与转化

提名意见：

脑胶质瘤具有高侵袭性、高致残率和高复发率特性，即使是较低级别的脑胶质瘤也具有极强的侵袭性，常累及肿瘤周围正常的生命调控中枢，患者生活质量差、预后差、死亡率高。该项目历时 10 年，精准对接国民健康重大需求，立足创新与转化应用，聚焦脑胶质瘤表观遗传学发病机制，在构建全基因组 DNA 甲基化修饰谱的基础上，重点阐述了甲基化修饰相关基因作为诊疗新靶点的作用机制，构建了脑胶质瘤诊断预后和治疗指导的多分子判别模式，创新了诊疗技术和策略。获主要知识产权 10 项，其中，授权国家发明专利 5 项，5 篇代表性论文发表在 *Mol Cancer* 和 *J Hematol Oncol* 等国际高水平期刊，被 *Mol Cancer* 和 *Nat Commun* 等肿瘤领域国际权威期刊广泛引用并高度评价。所获科技创新成果主要在湖南省工程研究中心的神经肿瘤精准诊疗平台上进行转化，所鉴定的诊疗新靶点及智能综合分析系统等诊疗新技术在 400 多家医院应用，培养了大批高水平的神经外科和肿瘤学科人才，受益于广大脑胶质瘤患者，在国内外神经外科和神经肿瘤大会上主旨报告近 20 次，为提高脑胶质瘤的诊疗能力和规范化水平提供了重要指导。

项目简介

主要科技创新点

脑胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤，具有高侵袭性、高致残率和高复发率等特性，预后差且发病机制不明。本项目在国家“十二五”科技支撑计划和国家自然科学基金资助下，聚焦脑胶质瘤表观遗传学发病机制，在构建全基因组 DNA 甲基化修饰谱的基础上，重点阐述了甲基化修饰相关基因作为诊疗新靶点的作用机制，构建了脑胶质瘤诊断预后和治疗指导的多分子判别模式，创新了诊疗技术和策略，有助于提高脑胶质瘤患者的诊疗水平。主要创新点如下：

1.首次建立脑胶质瘤全基因组 DNA 甲基化修饰谱，鉴定了 14 个新的甲基化修饰基因。miR-185 可重塑全基因组甲基化修饰水平逆转 *SIX3*、*ANKDD1A* 等 8 个高甲基化修饰基因在脑胶质瘤中的沉默表达，为脑胶质瘤的治疗提供了重要候选靶点；确定了 *F10*、*POTEH*、*CPEB1*、*LMO3* 和 *ELFN2* 等低甲基化修饰基因是脑胶质瘤重要早期诊断或预后标记。

2.证实高甲基化修饰基因 *SIX3* 是新的抑瘤基因，是 Aurora 激酶抑制性转录因子，可作为反映脑胶质瘤对 Aurora 激酶抑制剂敏感性的生物标志分子；高甲基化修饰基因 *ANKDD1A* 可发挥缺氧诱导因子的抑制因子作用，在缺氧条件下与 HIF1 α 亚基抑制子 *FIH1* 结合，抑制脑胶质瘤细胞自噬和对葡萄糖的摄取而发挥抑瘤功能，可作为反映脑胶质瘤能量代谢活性的重要生物标志分子。

3.证实长链非编码 RNA *LINC00470* 是一个 AKT 活化因子。*LINC00470* 介导的表观遗传学调控是 *ELFN2* 在脑胶质瘤中高表达的重要原因之一，可发挥主导基因的作用抑制癌基因 *ELFN2* 诱导的细胞自噬。这是国际上首次报道 *LINC00470* 的生物学功能，且血清外泌体 *LINC00470* 可作为脑胶质瘤早期诊断的标志分子之一。

4.建立了基于脑胶质瘤多模态磁共振成像的智能综合分析系统。首次通过多模态磁共振影像和基因组学数据的综合智能分析,实现了脑胶质瘤患者诊疗监测的全面评估,可同步提示患者的肿瘤类型、病理分级、IDH1 和 BRAF 等基因突变以及 MGMT、ELFN2、SIX3、ANKDD1A 和 LINC00470 等基因的甲基化修饰状态的基因分型,同步监测肿瘤的侵袭性、对周围组织的损伤性以及复发耐药性,为脑胶质瘤患者的诊断、预后监测和治疗方案评估提供决策参考。

获主要知识产权 10 项,其中,授权国家发明专利 5 项,5 篇代表性论文发表在 *Mol Cancer* 和 *J Hematol Oncol* 等国际高水平期刊,被 *Mol Cancer* 和 *Nat Commun* 等肿瘤领域国际权威期刊广泛引用并高度评价。所获科技创新成果主要在湖南省工程研究中心的神经肿瘤精准诊疗平台上进行转化,所鉴定的诊疗新靶点及智能综合分析系统等诊疗新技术在 400 多家医院应用,培养了大批高水平的神经外科和肿瘤学科人才,受益于广大脑胶质瘤患者,在国内外神经外科和神经肿瘤大会上主旨报告近 20 次,为提高脑胶质瘤的诊疗能力和规范化水平提供了重要指导。

客观评价:

本项目从甲基化修饰角度丰富了脑胶质瘤发生发展的分子机制,所鉴定的诊疗新靶点实现了对现有脑胶质瘤诊疗标志物的有效补充;与现有基于单一特征的多模态磁共振成像人工智能预测模型相比,所开发的 GMIAS 智能综合分析系统开创了脑胶质瘤多维度多角度多分子判别的人工智能预测新模式。在 *Mol Cancer* 和 *J Hematol Oncol* 等国际高水平期刊发表 SCI 论文,被 *Semin Cancer Biol* 和 *Nat Commun* 等权威期刊广泛引用并高度评价,获国家授权发明专利 5 项,科技创新成果主要在湖南省工程研究中心的神经肿瘤精准诊疗平台上进行转化应用,受益于广大脑胶质瘤患者。本项目从甲基化修饰的角度丰富了脑胶质瘤发生发展的分子机制,所鉴定的诊疗新靶点及智能综合分析系统的应用既是对现有脑胶质瘤组织学诊断的重要支撑,更是对脑胶质瘤无创诊断和预后监测的重要补充,为提高脑胶质瘤的诊疗能力和规范化水平提供了重要指导。培养了一批高水平的肿瘤学科骨干人才,促进了本学科快速发展。

主要知识产权目录:

1. Zhang Z, Tang H, Wang Z, Zhang B, Liu W, Lu H, Xiao L, Liu X, Wang R, Li X, Wu M, Li G. MiR-185 targets the DNA methyltransferases 1 and regulates global DNA methylation in human glioma. *Mol Cancer*. 2011 Sep 30;10:124. doi: 10.1186/1476-4598-10-124.
2. Yu Z, Sun Y, She X, Wang Z, Chen S, Deng Z, Zhang Y, Liu Q, Liu Q, Zhao C, Li P, Liu C, Feng J, Fu H, Li G, Wu M. SIX3, a tumor suppressor, inhibits astrocytoma tumorigenesis by transcriptional repression of AURKA/B. *J Hematol Oncol*. 2017 Jun 8;10(1):115. doi: 10.1186/s13045-017-0483-2.
3. Liu C, Zhang Y, She X, Fan L, Li P, Feng J, Fu H, Liu Q, Liu Q, Zhao C, Sun Y, Wu M. A cytoplasmic long noncoding RNA LINC00470 as a new AKT activator to mediate glioblastoma cell autophagy. *J Hematol Oncol*. 2018 Jun 4;11(1):77. doi: 10.1186/s13045-018-0619-z.

4. Liu C, Fu H, Liu X, Lei Q, Zhang Y, She X, Liu Q, Liu Q, Sun Y, Li G, Wu M. LINC00470 Coordinates the Epigenetic Regulation of ELFN2 to Distract GBM Cell Autophagy. *Mol Ther.* 2018 Sep 5;26(9):2267-2281. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.06.019.
5. Feng J, Zhang Y, She X, Sun Y, Fan L, Ren X, Fu H, Liu C, Li P, Zhao C, Liu Q, Liu Q, Li G, Wu M. Hypermethylated gene ANKDD1A is a candidate tumor suppressor that interacts with FIH1 and decreases HIF1 α stability to inhibit cell autophagy in the glioblastoma multiforme hypoxia microenvironment. *Oncogene.* 2019 Jan;38(1):103-119. doi: 10.1038/s41388-018-0423-9.
6. 武明花, 刘长红, 余志斌, 徐刚, 李桂源。血清 Exosomes 来源的长链非编码 RNA LINC00470 的应用方法。2015.08, 中国, ZL 2014 1 0225278.9
7. 武明花, 刘晓萍, 李桂源, 王泽友, 唐海林, 余志斌, 卞艳慧。低甲基化基因 ELFN2 的应用方法, 2013.06, 中国, ZL201110299282.6
8. 武明花, 刘晓萍, 李桂源, 王泽友, 唐海林, 余志斌, 卞艳慧。低甲基化基因 F10 的应用方法, 2013.06, 中国, ZL 2011120600609110
9. 武明花, 刘晓萍, 李桂源, 王泽友, 唐海林, 余志斌, 卞艳慧。低甲基化基因 LMO3 的应用方法, 2013.02, 中国, ZL201110293237.X
10. 武明花, 刘晓萍, 李桂源, 王泽友, 唐海林, 余志斌, 卞艳慧。低甲基化基因 PRDM16 的应用方法, 2013.02, 中国, ZL 201110296236.0

主要完成人及合作关系说明

本项目主要由武明花、刘庆、刘长红、刘晓萍、张祖萍、唐海林、余志斌、冯剑波和付海娟共同完成。

1、合作完成人刘庆, 系中南大学湘雅医院神经外科主任医师, 主要从事颅底外科与神经肿瘤的临床研究, 与第一完成人武明花有着长期稳定的基础和临床相结合的合作研究, 2012年获批湖南省颅底外科与神经肿瘤临床医学技术研究中心, 共同被聘任为中心副主任。2015年共同承担国家“十二五”科技支撑计划课题“基于分子病理学的胶质瘤个性化及综合治疗研究”的子课题“不同分化级别脑胶质瘤早期诊断和预后判断的多分子判别模式研究”(2014BAI04B002), 已于2018年12月底顺利结题。在本项目中合作完成科技创新的全部内容研究, 是主要知识产权2—5的实际贡献者, 并参与指导1和6-10的主要研究内容。

2、第一完成人武明花与合作完成人张祖萍、唐海林和刘晓萍均为同一导师的博士研究生, 且同为脑胶质瘤发病机制研究的同一课题组成员, 主要知识产权1的脑胶质瘤DNA甲基化修饰谱的建立以及8个高甲基化修饰基因的鉴定主要由武明花、张祖萍和唐海林共同完成; 6个低甲基化修饰基因的鉴定(主要知识产权7-10)及功能机制与调控机制研究主要由刘晓萍、武明花共同完成。

3、合作完成人刘长红、余志斌、冯剑波和付海娟分别系中南大学基础研究院肿瘤研究所2011-2019年期间的在读硕、博士研究生, 他们在攻读硕、博期间, 主要在导师武明花的指导下完成了主要知识产权的2、3、4、5和6的研究内容, 这些部分内容分别为他们的硕、博士学位论文的重要组成部分

主要完成单位: 中南大学