

2021 年广东医学科技奖拟推荐项目公示

附：公示内容

1. **推荐奖种：**广东医学科技奖医学科学技术奖
2. **项目名称：**宫颈癌淋巴结转移的分子生物标志物及其作用机制研究
3. **推荐单位：**中山大学肿瘤防治中心
4. **推荐意见：**

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤，扩散和早期转移是宫颈癌治疗失败的主要原因，一旦出现复发转移，患者的治疗手段有限，总体预后差。因此，对于宫颈癌转移的分子机制深入研究非常重要。本项目通过临床患者资料、分子基础实验、动物实验探索宫颈癌转移的分子生物标志物及其作用机制，为宫颈癌的发生发展和治疗提供了新的科学研究结论，丰富了宫颈癌转移的分子机制，为临床寻找预测宫颈癌转移的生物标志物和治疗靶点提供新的研究理论，有望解决晚期和复发性宫颈癌治疗的瓶颈。本项研究的开展申请了 2 项科研基金，发表了多篇高质量的 SCI 文献，获得了同行的关注和借鉴。因此，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，同意推荐其申报第三届广东医学科技奖。

5. 项目简介：

宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤，扩散和早期转移是导致宫颈癌治疗失败的主要原因，一旦复发转移，宫颈癌患者的治疗手段有限，可用靶向药物仅只于血管生成抑制剂，且进展十分迅速，宫颈癌的诊治依然严峻；因此，寻找有效预测宫颈癌淋巴结转移的分子生物标志物和揭示相关的分子机制非常迫切，有望更早发现晚期宫颈癌患者，为患者治疗提供精准治疗的新策略。

我们课题组前期通过对盆腔淋巴结转移（PLNM）及对照组的宫颈癌组织进行 1440 个肿瘤相关基因芯片检测发现差异表达基因，发现有 11 个基因在 PLNM 阳性中明显高表达并可预测宫颈癌患者预后，建立了有效的宫颈癌转移风险预测模型。我们从中挑选出 Wnt2、SPAG5 和 MYL5 显著差异基因深入探讨它们影响宫颈癌 PLNM 的具体分子机制，希望为宫颈癌患者治疗提供新策略。

临床宫颈癌样本发现 Wnt2 表达水平与肿瘤大小、淋巴管间隙受累、宫旁阳性及 PLNM 显著相关，Wnt2 是宫颈癌患者总生存期和无病生存期的独立预后因素。体外细胞实验发现敲降 Wnt2 能抑制癌细胞的迁移侵袭能力，主要是通过激活 Wnt2/ β -catenin 通路促进上皮间充质转化（EMT），增强肿瘤细胞的转移能力。首次揭示了 Wnt2 在宫颈癌转移中的作用及其分子机制，有望为治疗宫颈癌

提供新的治疗靶点。

分析临床样本资料发现 SPAG5 表达水平是宫颈癌患者的独立预后影响因素，高水平 SPAG5 患者无病生存率较低。细胞实验发现 SPAG5 下调 *tongguo1* 阻滞 G2/M 期和诱导细胞凋亡抑制细胞的增殖和生长，并抑制细胞的迁移侵袭能力，还通过调节 mTOR 信号活性影响肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性。首次阐明了 SPAG5 能增强宫颈癌的恶性潜能，并影响宫颈癌传统化疗药物紫杉醇的敏感性及其分子机制，为提高宫颈癌对化疗药物的敏感性提供新的药物治疗靶点。

临床样本发现 MYL5 在晚期宫颈癌患者中高表达，与 PLNM 呈正相关，提示较差的临床预后。通过体内外实验发现，在缺氧环境下过表达 MYL5 能促进宫颈癌侵袭转移能力，主要是通过 MYL5 和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 之间的双向调节。HIF-1 α 通过与 MYL5 启动子中的缺氧反应元件结合来激活 MYL5，MYL5 可以通过连接到 HIF-1 α 启动子区域的识别序列 AGCTCC 来维持 HIF-1 α 的表达。首次发现 MYL5 促进宫颈癌转移及其分子机制，并发现 MYL5 作为启动子的新功能，可望揭示缺氧微环境与肿瘤细胞相互作用的新机制，为晚期宫颈癌患者治疗提供精准治疗的新策略。

本项目的研究进展可以揭示宫颈癌的发生发展是由多因素导致的，肿瘤细胞通过一系列促癌因子促进盆腔淋巴结转移，为早发现 PLNM 阳性患者提供新的分子生物标志物，制定合适的治疗方案；并深入探讨 PLNM 发生的分子机制，为治疗晚期宫颈癌和防止疾病复发提供新的治疗思路。

6. 客观评价

宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤，近 90% 的患者在发展中国家，作为最大的发展中国家，我国宫颈癌的发病率无论在农村还是城市呈现上升趋势。尽管 HPV 疫苗的发明应用、宫颈防癌筛查的推广及手术和放化疗技术的进步，使宫颈癌成为可预防、可治愈的肿瘤。但在中国，预防性疫苗短期内应用范围有限，仅 1/5 的妇女接受过细胞学筛查，一旦复发转移，宫颈癌患者的治疗手段有限，可用靶向药物仅只于血管生成抑制剂，且进展十分迅速，在这种发病持续走高，复发转移后治疗手段局限的状况下，我国宫颈癌的诊治依然严峻。扩散和早期转移是导致宫颈癌治疗失败的主要原因。围绕着以上临床问题，我们课题组一直致力于寻找能够预测患者治疗效果的生物标记，和开展新型治疗的靶点分子，我们前期已建立了良好的宫颈癌转移风险预测的模型，筛选出一组宫颈癌中肿瘤组织与正常上皮差异表达的分子，利用基因模型预测宫颈癌

PLNM 的发生情况，揭示宫颈癌的转移是有多蛋白分子、多信号途径共同作用引起的，并首次深入探讨了 Wnt2、SPAG5 和 MYL5 在宫颈癌转移的作用及其具体分子机制，为解释宫颈癌盆腔淋巴结转移的生物学机理研究提供新的方向，推动宫颈癌转移分子机制科学研究的发展，为预测宫颈癌转移提供有效的生物标志物和靶向治疗提供新的理论依据。

本项研究的开展共申请了一个国家自然科学基金面上项目（81372275）和一个广东省自然科学基金重点项目（S201202001106），均已结题，达到 SCI 文章发表和人材培养的项目合同要求，顺利完成项目验收；共发表了 7 篇 SCI 文献，分别发表在 Theranostics、Cell Death Disease、Cancer、PloS One 国际期刊，总被同行引用次数为 103 次，累计影响因子为 35.274。

7. 推广应用情况

我们前期已建立了良好的宫颈癌转移风险预测的模型，筛选出一组宫颈癌中肿瘤组织与正常上皮差异表达的分子，利用基因模型预测宫颈癌 PLNM 的发生情况，揭示宫颈癌的转移是有多蛋白分子、多信号途径共同作用引起的，并首次深入探讨了 Wnt2、SPAG5 和 MYL5 在宫颈癌转移的作用及其具体分子机制，为解释宫颈癌盆腔淋巴结转移的生物学机理研究提供新的方向，推动宫颈癌转移分子机制科学研究的发展，为预测宫颈癌转移提供有效的生物标志物和靶向治疗提供新的理论依据。

本项研究的开展共申请了一个国家自然科学基金面上项目（81372275）和一个广东省自然科学基金重点项目（S201202001106），均已结题，达到 SCI 文章发表和人材培养的项目合同要求，顺利完成项目验收；共发表了 7 篇 SCI 文献，分别发表在 Theranostics、Cell Death Disease、Cancer 等国际期刊，总被 SCI 引用次数为 103 次，累计影响因子为 35.274。

8. 知识产权证明目录

无。

9. 代表性论文目录

1. Identification of a gene-expression signature for predicting lymph node metastasis in early stage patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2011 Aug 1. 117(15):3363-3373. IF=5.742, 郑敏, 王辉云, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 29

2. Type II radical hysterectomy and adjuvant therapy for pelvic lymph node metastasis with stage IB-IIB cervical carcinoma: A retrospective study of 288 patients. *Journal of surgical oncology* 2011 Oct;104(5):480-5. IF=2.771, 郑敏, 王辉云, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 0
3. Identification of a 7-Gene Signature that Predicts Relapse and Survival for Early Stage Cervical Carcinoma Patients. *Medical oncology*. 2012 Oct, 29 (4): 2911-2918. IF=2.834, 王辉云, 郑敏, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 16
4. Prognostic significance of low DICER expression regulated by miR-130a in cervical cancer. *Cell Death Dis*, 2014 May 1;5:e1205. IF=6.304, 郑敏, 王辉云, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 21
5. SPAG5 upregulation predicts poor prognosis in cervical cancer patients and alters sensitivity to taxol treatment via the mTOR signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2014 January 1;5:e124. IF=6.304, 郑敏, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 18
6. *WNT2* Promotes Cervical Carcinoma Metastasis and Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0160414. IF=2.74, 郑敏, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 13
7. The Bidirectional Regulation between MYL5 and HIF-1 α Promotes Cervical Carcinoma Metastasis. *Theranostics* 2017, 2017; 7(15): 3768-3780. doi: 10.7150/thno.20796, IF=8.579, 郑敏, 中山大学肿瘤防治中心, SCI 他引次数: 6

10. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓名	郑敏	排名	1	职称	教授		
工作单位	中山大学肿瘤防治中心				行政职务	无	
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 作为项目负责人，全面负责课题的设计、基金的申请、研究工作的指导和协调以及结果总结分析。对本项目的所有科学发现做了首要贡献，所有论文的通讯作者。带领团队近 10 年来，在宫颈癌淋巴结转移的分子生物标志物及其机制研究中开拓新道路。							

姓名	黄龙	排名	2	职称	副主任医师		
工作单位	南昌大学第二附属医院				行政职务	无	
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一，参与本项目的大部研究设计、课题申报及部分研究实施、资料分析、论文撰写等，是论文 1； 2； 3 的主要完成人。							

姓名	周云	排名	3	职称	主治医师		
工作单位	中山大学肿瘤防治中心				行政职务	无	
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的具体研究实施、资料分析、论文撰写等，是论文 6 的主要完成人。							

姓名	袁林静	排名	4	职称	主治医师		
工作单位	中山大学附属第一医院				行政职务	无	
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的部分课题设计、课题申报、具体研究实施、资料分析以及论文撰写等，是论文 5 的主要完成人。							

姓名	张岚	排名	5	职称	主治医师		
工作单位	云南省肿瘤医院					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的部分课题设计、资料收集和审核等，是论文7的主要完成人。							

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	中山大学肿瘤防治中心	序号	1
对本项目的贡献： 完成单位为本项目提供良好的实验平台，该项目成果所有项目均在中山大学肿瘤防治中心完成。			