

高等学校科学技术进步奖推荐书

(2016 年度)

一、项目基本情况

学科评审组： 医药卫生（基础）

奖励类别： 技术开发

项目名称	中文名	靶向 CXCR4 受体抗乳腺癌药物 vMIP-II N 端肽的研制		
	英文名	The anti-breast cancer drug research of N-peptide of vMIP-II targeting CXCR4 receptor		
主要完成人		杨清玲,丁勇兴,陈昌杰,王震寰,吴穷,王志伟,王文锐,陈素莲		
主要完成单位		蚌埠医学院, 蚌埠市第三人民医院		
推荐单位（盖章）	蚌埠医学院	项目名称可否公布	是	
		项目密级	非密	
		定密日期		
		保密期限(年)		
		定密审查机构		
主题词		CXCR4; 病毒巨噬细胞炎性蛋白 II (vMIP-II); N 端肽; 乳腺癌; 转移; 紫杉醇		
学科分类名称	1	肿瘤分子靶向治疗	代码	1902945
	2	肿瘤诊断	代码	1902915
所属国民经济行业		卫生、社会保障和社会福利业		
所属科学技术领域				
任务来源		D1-国家自然科学基金;D2-其它基金;		
具体计划、基金的名称和编号：（限 300 字） 国家自然科学基金面上项目（81071848）：病毒趋化因子 vMIP-II N 端重组肽抗乳腺癌及在前哨淋巴结诊断中的作用和机制研究；安徽省教育厅自然科学研究重点项目（KJ2010A240）：病毒趋化因子 vMIP-II N 端重组肽的制备及其抗乳腺癌活性和靶向诊断的作用研究；安徽省自然科学基金项目（070413119）：CXCR4 抑制性多肽对乳腺癌转移基因靶向诊断和治疗的研究。				
发明专利（项）	授权： 1	申请：	其他知识产权/标准（项）	
项目起止时间	起始： 2007-01-01		完成：	2013-12-31

教育部科技发展中心制

二、项目简介

《靶向 CXCR4 受体抗乳腺癌药物 vMIP-II N 端肽的研制》项目主要产品是小分子靶向抗癌药，具有高活性和高选择性，属于肿瘤靶向诊断和分子靶向治疗领域，特别是针对转移性、侵袭性乳腺癌临床辅助化疗方案制定，完善乳腺癌个体化治疗新策略，逆转耐药发挥重要的角色。

项目研发的解决方案。本成果首先以临床标本证实了趋化因子受体 CXCR4 表达与乳腺癌淋巴结转移正相关；以 CXCR4 为靶点，通过对 vMIP-II 序列以及分子结构分析，制备来源于 vMIP-II，具有特异结合 CXCR4 受体的 N 端 21 个氨基酸活性多肽（命名为 NT21MP）；通过体内外实验证实 NT21MP 抗乳腺癌生物学活性；以 ^{99m}Tc 标记 NT21MP，检测其肿瘤分子显像价值，明确其可通过靶向 CXCR4 诊断前哨淋巴结转移状况；利用基因工程技术，获得纯度达 99.9% 的重组蛋白 GST-NT21MP，并证实了其高效的抗乳腺癌生物学活性；通过信号机制分析，获取 NT21MP 逆转紫杉醇耐药的关键基因。

项目所研发的是开发基于生物因素和个体化治疗的产品，包括得到了适于新药报批的防治乳腺癌转移的重组肽 NT21MP；并发现一批新的乳腺癌诊断和预后监测的分子标志和药物靶标，为 NT21MP 辅助临床化疗提供靶点和生物标志物，成功研制了新型联合靶向疗法。

项目经过多年的研究，解决了乳腺癌淋巴结转移预测技术和侵袭性乳腺癌辅助化疗，逆转耐药联合疗法方案制定的依据。本项目所做工作为国内外首创，已获得国家发明专利（专利号：200810016864.7）。主要科技创新点有两点：

(1) 本项目是国内最早报道 vMIP-II N 端重组肽的表达纯化。

(2) 国内外尚未见有 vMIP-II N 端重组肽对 CXCR4 的结合、拮抗作用和抗癌转移活性研究、vMIP-II N 端肽 ^{99m}Tc 标记在乳腺癌体内生物分布和靶向诊断的应用研究，以及 vMIP-II N 端肽拮抗 CXCR4 作用分子机制的研究。

推荐单位意见

推荐意见：（限 600 字）

该项成果的研究以趋化因子受体CXCR4为靶点，设计、制备了来源于病毒巨噬细胞炎症蛋白-II（vMIP-II）N端肽（命名为NT21MP），并采用体内、体外实验检测并确定了这一靶向药物抗乳腺癌生长和转移的生物学活性。主要创新点是：国内最早报道vMIP-II N端重组肽的表达纯化；国内外尚未见有vMIP-II N端重组肽对CXCR4的结合、拮抗作用和抗癌转移活性研究、vMIP-II N端肽^{99m}Tc标记在乳腺癌体内生物分布和靶向诊断的应用研究，以及vMIP-II N端肽拮抗CXCR4作用分子机制的研究。

该项成果针对临床乳腺癌诊治疑难问题，采用肿瘤分子生物学技术探索靶向诊断、靶向治疗的新位点和新方法，已在国内外发表论文近 20 篇，获得国家专利 1 项；成果创新点明确，对乳腺癌的靶向诊断和靶向治疗具有较大的临床应用价值和较强的实用性；可提高术前、术中淋巴结转移的检出率，指导手术方式及辅助放射性靶向治疗方案的拟定，具有科学性、创新性和先进性，具有广泛的应用前景。

我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，并按照要求，我单位已对该项目的基本情况进行了公示，目前无异议。同意推荐申报高等学校科技进步奖。

第三方评价和应用情况

1. 第三方评价

1. 科技成果鉴定证书 ((蚌科(2011)第1号); 成果登记号: 11347)

(1) 成果名称: CXCR4抑制性多肽对乳腺癌转移基因靶向诊断和治疗的研究。

(2) 鉴定结论: 该项目目的明确、设计合理、资料完整结果可信, 符合成果鉴定要求; 该项目研究以CXCR4为靶点, 设计、制备了来源于病毒巨噬细胞炎症蛋白II(vMIP-II)N端特异结合趋化因子受体CXCR4的多肽(命名为NT21MP), 并采用体内、外实验检测并确定了靶向药物抗乳腺癌生长和转移的生物学活性; 本研究提出CXCR4作为乳腺癌基因诊断和预后评估的分子指标; 针对CXCR4为靶点, 设计并制备具有自主知识产权的CXCR4抑制性多肽(NT21MP), 证实了在乳腺癌的原发瘤生长及肺转移中有明显的抑制作用; 并以同位素标记的活性肽进行术前、术中淋巴结转移状况检测, 具有一定的创新性; 经检索该研究国内外未见相同研究的文献报道; 建议该项目尽快开展临床验证研究。

2. 科技成果鉴定证书 (蚌科(2013)第28号)

(1) 成果名称: 同位素标记的CXCR4抑制性多肽在乳腺癌前哨淋巴结诊断中的作用研究。

(2) 鉴定结论: 该项目立意新颖、设计合理, 技术路径清晰, 方法科学、可行, 结果客观、可信, 提供的鉴定材料完整, 符合鉴定要求; 该项目以趋化因子受体CXCR4为靶点, 以自主研发的NT21MP为载体结合同位素定位、追踪转移的乳腺癌前哨淋巴结, 为临床进行靶向治疗提供了一定的技术可行性; 专家组一致认为本课题研究符合转化医学理念, 研究成果达到国内先进、省内领先水平; 建议进一步完成生物安全性实验, 开展临床验证性实验。

2. 推广、应用情况

针对CXCR4已在多所三级甲等医院病理科协助下针对乳腺癌免疫组化的诊断价值评估。

本项目成果曾获科技奖励情况

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	授奖部门(单位)
CXCR4抑制性多肽(NT21MP)对乳腺癌转移影响的实验研究	2009-05-10	蚌埠市科技进步奖	二等奖	蚌埠市科技局
靶向CXCR4分子的vMIP-II N端肽制备及其抗乳腺癌活性和靶向诊断的作用和机制研究	2015-03-09	蚌埠市科技进步奖	二等奖	蚌埠市科技局

主要完成人情况表

排名	姓名	性别	技术职称	工作单位	对本项目技术创造性贡献
1	杨清玲	女	教授	蚌埠医学院	主要负责项目的整体策划、设计论证、项目实施等，包括 CXCR4 抑制性多肽的设计、结构分析、制备、体内外生物学活性的测定及重组肽表达载体的构建和纯化；作为负责人获得国家发明专利一项（专利号：200810016864.7）；作为第一或通讯作者发表论文二十余篇；省级成果 2 项。
2	丁勇兴	男	副主任医师	蚌埠市第三人民医院	负责乳腺癌临床标本的采集、整理和保存、病例随访、乳腺癌小鼠动物模型的建立和解剖、重组肽的放射性标记和临床应用研究；获得蚌埠市科技进步奖二等奖 2 项；蚌埠市青年科技创新活动金奖。
3	陈昌杰	男	教授	蚌埠医学院	负责项目的设计、实施和具体操作的指导；所带的研究生均支撑该项目的完成，其中一篇硕士论文获得省优秀硕士论文、两篇获得校级优秀硕士论文；主要致力于在病理检测、多肽活性检测和重组肽的设计、制备，以及多肽对乳腺癌耐药逆转的研究；作为第一作者和通讯作者发表相关论文十余篇。
4	王震寰	男	教授	蚌埠医学院	主要指导研究生对多肽的同位素标记和检测，提供影像学诊断的临床技术支持；指导肿瘤分子靶向诊断和治疗的方案。
5	吴 穷	男	主任医师	蚌埠医学院第一附属医院	主要负责乳腺癌临床诊治标准指导、临床乳腺癌化疗辅助治疗方案的优化和选择原则、临床化疗耐药现状分析和研究前沿、以及数据分析等。
6	王志伟	男	教授	蚌埠医学院	蚌埠医学院特聘教授，主要指导研究生关键实验技术、数据分析和论文写作。
7	王文锐	女	讲师	蚌埠医学院	主要指导研究生文献阅读、多肽作用的分子机制研究方案制定；目前主要致力于对 NT21MP 结构改造；NT21MP 抗乳腺癌药效、药理和毒理研究；以及对 NT21MP 纳米包裹材料选择研究和生物学活性检测；指导研究生实验技术及论文撰写。
8	陈素莲	女	高级实验师	蚌埠医学院	主要负责 NT21MP 的体内外抗乳腺癌生物学活性测定；荧光定量 PCR 和 Western-bolt 的操作；完成重组肽（GST-NT21MP）的构建、表达和纯化；耐药细胞株的构建；研究生的技术指导。

完成单位情况表

单位名称	蚌埠医学院			所在地	安徽
排 名	1	单位性质	大专院校	传 真	
联 系 人	彭勇	联系电话	0552-3175066	移动电话	13063322407
通讯地址	安徽省蚌埠市东海大道 2600 号			邮政编码	233030
电子信箱	bykyc@ahedu.gov.com				

对本项目的贡献：

蚌埠医学院作为该成果的主要完成单位，从项目的推荐立项、实施组织、专业人员的培训调配，以及相关硬件条件的保障等方面，做了大量工作，并成立肿瘤转化医学中心，打造肿瘤分子诊断和药物研制平台；本院第一附属医院为第一批抗肿瘤药物的国家药物临床试验机构，每年接受 10 余项抗肿瘤药物的 1-3 期临床试验； 2005 年获批国家新药 I 期临床研究机构，2009 年被批准成为安徽省生化药物工程技术研究中心，建立了新药筛选平台，抗肿瘤药效学试验平台等，提供了新药非临床试验的硬件；以蚌埠医学院为联盟机构的常设依托单位，利用安徽省生化药物工程技术研究中心及“院士工作站”平台联合九家企业建立的“安徽省生化药物产业技术创新战略联盟”是一个以新药基础研究、中试放大、检验检测、成果转化、临床研究及应用等多环节的技术创新联盟，提供了新药非临床试验的平台；第一完成人所在科室为院重点学科，所在实验中心为省级实验教学示范中心，在本单位受到重点扶持，具有较好的实验条件；本单位相关科室由学院组织参与，并得到省感染与免疫重点实验室（蚌埠医学院）的支持配合；本院附属医院病理科在病理检测中提供大量的协助，使本成果得以在较广范围内推广，产生了显著的社会效益；本院肿瘤内科在乳腺癌临床诊治标准中给予指导。

完成单位（公章）

年 月 日

完成单位情况表

单位名称	蚌埠市第三人民医院			所在地	安徽
排 名	2	单位性质	医疗机构	传 真	0552-2070700
联 系 人	陈文实	联系电话	0552-2055120	移动电话	13955252002
通讯地址	安徽省蚌埠市体育路 38 号			邮政编码	233000
电子信箱	ch_wenshi@126.com				

对本项目的贡献：

本单位作为项目的合作单位，在课题的申请和实施过程中，一直协助项目的完成，主要提供以下技术资助：乳腺癌临床标本及临床资料，分析 CXCR4 表达水平与乳腺癌临床分期的相关性；乳腺癌石蜡切片、病理检测分析及临床回顾型资料，分析 CXCR4 表达水平与乳腺癌预后相关性；荷乳腺癌小鼠肺转移动物模型的建立，合成肽 NT21MP 单独及联合 Heceptin 和多西他赛治疗方案的设计及治疗前后检测指标的选择；并完成动物实验所有临床生化指标和免疫组化的检测；前哨淋巴结检测中，^{99m}Tc-NT21MP 注射方式、注射剂量及其检测方法和阳性判断标准的设定；CXCR4 受体表达水平在临床病理检测中应用价值评估，NT21MP 在临床抗乳腺癌生长和转移及 ^{99m}Tc-NT21MP 在前哨淋巴结靶向诊断和局部靶向放射性治疗应用前景的评估。

完成单位（公章）

年 月 日

完成人合作关系证明

第二完成人丁勇兴为合作单位主要成员，从2007年项目启动时加入该科研团队，主要完成CXCR4在乳腺癌临床诊断中作用研究，包括病例的收集、临床资料的整理分析、荷乳腺癌小鼠模型的建立及多肽NT21MP在小鼠体内分布和对淋巴结转移诊断价值研究；与项目研究内容密切相关的文章发表共9篇；两项与本项目研制多肽密切相关的合作项目成果获得蚌埠市科技进步奖2项（排名第一2009-1-17-R1和排名第二）；蚌埠市青年科技活动金奖。

第六完成人王志伟为美国哈佛医学院病理系助理教授，2011年为蚌埠医学院特聘教授，加入本科研团队，主要致力于SCI论文的修改和润色、指导研究生论文的撰写、国际科研前沿的交流；发表与本项目密切相关的SCI论文3篇。

佐证材料：论文作者情况在附件论文首页均提供。

以上表述正确，材料真实！

第一完成人：

2016/5/19

