

2021 年度天津市科学技术奖提名成果公示材料

一、项目名称：脑胶质瘤精准诊疗关键技术的建立与临床应用

Establishment of perceive theranostics system for glioma and its clinical application

二、提名奖项和等级：

科学技术进步奖，公益类一等

三、主要完成单位：

天津医科大学总医院、河北大学附属医院、谱天(天津)生物科技有限公司、北京市神经外科研究所

四、主要完成人：

康春生、方川、李捷、王琦雪、檀艳丽、王广秀、刘幸、周俊虎、崔晓腾、黄凯、李岩声、魏建伟

五、提名单位：

天津医科大学

六、项目简介：

1. 技术领域：胶质瘤、深度测序、小分子药物研发、基因编辑

2. 主要内容与特点：

①基于 CRISPR-Cas9 基因编辑技术的基因筛选系统联合临床组学大数据、分析与胶质瘤术后无进展生存相关的分子预警系统与可能存在的治疗靶点；

②利用深度测序手段针对 430 个与 DNA 损伤修复相关的基因进行大样本的测序分析，结合临床蛋白组学数据明确了深度测序基础上的多组学检测可以成为胶质瘤精准诊断新一代标准；

③以结构模拟和分子对接为基础建立了 CRISPR/Cas13a 基因编辑体系高效 crRNA 序列筛选的方法，在人胶质瘤细胞评估了该系统基因编辑旁效应对肿瘤的杀伤效应；

④利用分子模拟空间建模的方法系统研究了 HOTAIR/PRC2 作用模式、与胶质瘤化疗的相互关系，并据此设计出具有抗肿瘤活性的小分子药物，提出了新型小分子化合物联合治疗胶质的新策略。

3. 应用情况：

(1) 发表文章 43 篇，其中 SCI 文章 21 篇，影响因子大于 10 分文章 7 篇，累计影响因子 174.518 分，总引用次数 632 次。

(2) 学术交流 60 余次，15 次参加美国神经肿瘤年会 (SNO)，美国癌症研究会年会 (AACR) 和日本癌症研究会 (JCR) 进行学术交流。

(3) 研究成果被近四十家三甲医院、知名公立大学和研究院所推广应用，取得了良好的社会效应。

七、发现点/发明点/创新点：

1、创新点一：首次利用 CRISPR/Cas9 基因编辑文库技术结合肿瘤临床数据库明确胶质瘤术后复发相关标志物群，研究成果获得专利授权并成功实现科技转化；明确了 NF- κ B-E2F6 信号通路在胶质瘤术后无进展生存状态的重要作用。

2、创新点二：设计出基于深度测序的胶质瘤 DNA 损伤相关基因测序联合高通量蛋白学检测方法，完成本方法的产品设计育市场化，成功应用到 800 余例患者的临床诊治工作；通过深度测序确认了 ARID1A 突变是胶质母细胞瘤的特有分子事件，改进了临床诊治效能、提升了术后化疗策略的决策。

3、创新点三：首次确认在胶质瘤等恶性肿瘤内存在 CRISPR/Cas13a 基因编辑旁效应，建立了针对 EGFRvIII 和 FGFR3-TACC3 等特异性基因突变的在体基因编辑体系；上述研究成果在世界范围内引领了以基因编辑旁效应为目标的肿瘤 CRISPR/Cas13a 基因编辑体系的应用研究工作。上述技术还成功应用到以新冠病毒棘突蛋白为目标特异性基因编辑疗法的研究中

4、创新点四：针对 HOTAIR/PRC2 复合物设计了原创的小分子药物，成功地进行了第一代药物到第二代药物的研发过程。在第二代的基础进行了联合替莫唑胺治疗胶质策略的研究

八、主要技术支撑材料：

1、代表性论文

1.Huang K#, Liu X#, Li YS#, Wang QX, Zhou JH, Wang YF, Dong F, Yang C, Sun ZY, Fang C, Liu CY, Tan YL, Wu XD*, Jiang T*, Kang CS*. Genome-wide CRISPR-Cas9 screening identifies NF- κ B/E2F6 responsible for EGFRvIII-associated Temozolomide resistance in GBM. *Adv Sci (Weinh)*. 2019 Jul 24;6(17):1900782. doi: 10.1002/advs.201900782. eCollection 2019 Sep 4.

2. Li YS#, Liu X#, Cui XT#, Tan YL, Wang QX, Wang Y, Xu C, Fang C*, Kang C*.

LncRNA PRADX-mediated recruitment of PRC2/DDX5 complex suppresses UBXN1 expression and activates NF- κ B activity, promoting tumorigenesis. *Theranostics* .2021;11(9):4516-4530

3. Chen Q#, Cai J#, Wang Q, Wang Y, Liu M, Yang J, Zhou J, Kang C*, Li M*, Jiang C*. Long Noncoding RNA NEAT1, Regulated by the EGFR Pathway, Contributes to Glioblastoma Progression Through the WNT/ β -Catenin Pathway by Scaffolding EZH2. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 1;24(3):684-695

4. Wang QX#, Liu X#, Zhou JH#, Yang C, Wang G, Tan TL, Wu Y, Zhang SJ, Yi KK, Kang CS*. The CRISPR - Cas13a Gene - Editing System Induces Collateral Cleavage of RNA in Glioma Cells. *Advanced Science*. 2019 Aug 24. DOI: 10.1002/advs.201901299

5. Wang L#, Zhou J#, Wang Q, Wang YF, Kang C*. Rapid design and development of CRISPR-Cas13a targeting SARS-CoV-2 spike protein. *Theranostics* 2021; 11(2): 649-664.

6. Wang Q, Zhang J, Liu Y, Zhang W, Zhou J, Duan R, Pu P, Kang C, Han L. A novel cell cycle-associated lncRNA, HOXA11-AS, is transcribed from the 5-prime end of the HOXA transcript and is a biomarker of progression in glioma. *Cancer Lett*. 2016 Apr 10;373(2):251-9.

7. Li YS#, Ren Y#, Wang YF, Tan YL, Wang QX, Cai JQ, Zhou JH, Yang C, Zhao K, Yi KK, Jin WL, Wang L, Liu MY, Yang JX, Li M*, Kang CS*. A compound AC1Q3QWB selectively disrupts HOTAIR-mediated recruitment of PRC2 and enhances cancer therapy of DZNep. *Theranostics*. 2019 Jun 24;9(16):4608-4623. doi: 10.7150/thno.35188. eCollection 2019.

8. Ren Y#, Wang YF#, Zhang J, Wang QX, Han L, Mei M*, Kang CS*. Targeted design and identification of AC1NOD4Q to block activity of HOTAIR by abrogating the scaffold interaction with EZH2. *Clin Epigenetics*. 2019 Feb 14;11(1):29. doi: 10.1186/s13148-019-0624-2.

1、主要知识产权证明目录

1. 中国发明专利，发明人：康春生。权利人：天津医科大学总医院。名称：

一种复合制剂及其在制备肿瘤治疗药物中的用途。专利号: ZL201811017985.3。有效专利。

2. 中国发明专利, 发明人: 康春生、江涛。权利人: 天津医科大学总医院, 北京市神经外科研究所。名称: E2F6 抑制剂的功能和用途。专利号: ZL201811473833.4。有效专利。

3. 中国发明专利, 发明人: 康春生、王琦雪、周俊虎。权利人: 康春生。名称: crRNA 介导的 CRISPR-Cas13a 基因编辑系统在肿瘤细胞中的应用。专利号: ZL20181046591.3。有效专利。

4. 中国发明专利, 发明人: 李捷。权利人: 谱天(天津)生物科技有限公司。名称: 一种个体化药物的筛选方法及其应用。专利号: ZL2016108400073。有效专利。

5. 中国发明专利, 发明人: 李捷。权利人: 谱天(天津)生物科技有限公司。名称: 一种细胞早期不可逆损伤程度的检测方法及检测试剂盒。专利号: ZL201310582783.4。有效专利。

6. 软件著作权, 权利人: 谱天(天津)生物科技有限公司。名称: 基因突变展示软件 [简称: GMG(Gene Mutation Graph)] V1.0。授权号: 2019SR0726315。有效状态。

7. 软件著作权, 权利人: 谱天(天津)生物科技有限公司。名称: 驱动基因判定软件 [简称: DGJ(Driver Gene Judge)] V1.0。授权号: 2019SR0726013。有效状态。

8. 软件著作权, 权利人: 谱天(天津)生物科技有限公司。名称: COX 回归自动化分析软件 V1.0。授权号: 2021SR0994225。有效状态。