附件

1. **项目名称：****乳腺癌侵袭转移的基础与临床转化研究**
2. **提名者：** 南充市人民政府
3. **提名意见**

本项目结合目前医学研究热点与临床工作中亟待解决的关键科学技术问题，从多学科交叉的角度，系统分析乳腺癌侵袭转移的基础与临床转化研究，主要研究内容如下：（1）研究通过差异蛋白质组学、转录组测序、生物信息学方法筛选出了DNAPTP3、DNAJB4、Annexin A2、FAT4等乳腺癌的生物学靶标，并通过细胞学和动物学模型证实了该系列差异基因的生物学功能，为乳腺癌的早期筛选与预后判断提供了有力证据；（2）研究证实了相关靶标通过Hippo信号通路、TGF-β1/Smad/snail信号通路、诱导自噬等生物学效应调节乳腺癌细胞的侵袭转移，为乳腺癌的发病机制与侵袭原因提供了重要依据；（3）通过新辅助化疗对局部晚期乳腺癌的疗效分析，证实了局部晚期乳腺癌改善生存的有效手段，为新辅助化疗方案的选择提供重要理论依据；（4）系列研究证实槐尔多糖通过DNAPTP3-FN1诱导自噬，提高三阴性乳腺癌的远期预后，并在多中心的真实世界研究中证实槐尔多糖改善乳腺癌预后的临床意义；（5）通过临床大数据研究评估了腋窝淋巴结转移N1期患者放疗干预的合理性，提出腋窝淋巴结1枚转移时豁免放疗的可能性；通过真实世界回顾性研究分析了锁骨上淋巴结转移患者手术清扫联合放疗与单纯放疗的预后差异，并分析得出从手术清扫获益的亚组人群，对临床有重要指导意义。

该系列研究成果为乳腺癌的基础研究与临床诊治提供了科学参考，产生了重大的社会效益，具有重大的临床应用价值及推广意义。基于侯令密博士课题组所做出的突出贡献和广泛的社会效益，我单位同意提名该项目申报四川省科技进步奖。

1. **项目简介**

本项目结合目前医学研究热点与临床工作中亟待解决的关键科学技术问题，从多学科交叉的角度，系统分析乳腺癌侵袭转移的机制，并进行系列基础与临床转化研究，研究主要分为三个维度：第一乳腺癌生物学靶标的筛选与验证工作：通过各种科学研究技术筛选出可能影响乳腺癌发生发展的相关基因，并进行细胞、动物、人体组织层面的相关验证；第二相关重要差异基因影响乳腺癌细胞生物学行为的机制探讨：对与前期研究发现的有重要科学意义的差异基因，进行进一步的机制探讨，在理论上明确其影响乳腺癌的深入原因；第三通过基础临床转化，解决重要临床问题：通过药物、手术、放疗等干预，结合目前临床热点难点问题，提出课题组有效的解决办法。

主要研究内容如下：（1）研究通过差异蛋白质组学、转录组测序、生物信息学方法筛选出了DNAPTP3、DNAJB4、Annexin A2、FAT4等乳腺癌的生物学靶标，并通过细胞学和动物学模型证实了该系列差异基因的生物学功能，为乳腺癌的早期筛选与预后判断提供了有力证据；（2）研究进一步证实了前期发现的乳腺癌相关生物学靶标，影响乳腺癌生物学行为的深层次原因，发现了相关靶标通过Hippo信号通路、TGF-β1/Smad/snail信号通路、诱导自噬等多条生物学效应调节乳腺癌细胞的侵袭转移，为乳腺癌的发病机制与侵袭原因提供了重要依据；（3）通过新辅助化疗对局部晚期乳腺癌的疗效分析，证实了局部晚期乳腺癌改善生存的有效手段，在对局部晚期乳腺癌疗效监测、手术时机的把控方面提出新的见解，为新辅助化疗方案的选择提供重要理论依据；（4）系列研究证实槐尔多糖通过DNAPTP3-FN1诱导自噬，提高三阴性乳腺癌的远期预后，并在多中心的真实世界研究中证实槐尔多糖改善乳腺癌预后的临床意义，进一步提高了中药在三阴性乳腺癌领域强化治疗的作用；（5）通过临床大数据研究评估了腋窝淋巴结转移N1期患者放疗干预的合理性，提出腋窝淋巴结1枚转移时豁免放疗的可能性；通过真实世界回顾性研究分析了锁骨上淋巴结转移患者手术清扫联合放疗与单纯放疗的预后差异，并分析得出从手术清扫获益的亚组人群，对临床有重要指导意义。

该研究从细胞、动物、组织水平阐明系列差异基因影响乳腺癌发生发展的具体分子机理，揭示了相关调控方式对乳腺癌细胞侵袭转移的重要性，该研究结果的确立和相关机制的阐明，为探索以该通路为靶标阻断乳腺癌细胞侵袭转移的新措施（乃至防治乳腺癌发生的新策略）提供了重要科学依据。

1. **主要知识产权和标准规范**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家（地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 |
| 国家发明专利 | 乳腺B超检查系统及检查方法 | 中国 | CN108652673A | 2018.10-16 | CN201810289667.6 | 侯令密；谢少利 | 侯令密；谢少利；莫琳龙；弋倩；刘家友；李金穗；王东生；邓世山 | 发明公开 |
| 国家实用新型专利 | 一种乳头内陷矫正器 | 中国 | CN205094730U | 2015.10.26 | CN201520828235.X | 侯令密；赵小波 | 侯令密；赵小波；幸天勇；高砚春；谢少利 | 发明公开 |
| 国家实用新型专利 | 一种带样本盒的乳腺肿瘤取样装置 | 中国 | CN205094730U | 2017.05.15 | CN201720547188.0 | 侯令密；张丽娜 | 侯令密；张丽娜；赵小波；高砚春；熊斌；李金穗 | 发明公开 |
| 国家实用新型专利 | 一种新型普外科乳腺敷袋 | 中国 | CN210170664U | 2020.03.24 | CN201920039398.8 | 赵小波;侯令密 | 赵小波;侯令密;林帅;谢少利;高砚春;幸天勇 |  |
| 国家实用新型专利 | 新型尿杯 | 中国 | CN204556329U | 2015.08 | CN201520265316.3 | 王东生；王强 | 王东生；王强；侯令密；郭晓兰；唐中 | 发明公开 |

1. **代表性论文**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文名称 | 刊名 | 年,卷(期)及页码 | 影响因子 | SCI他引次数 | 他引总次数 | 通讯作者单位是否含国外单位 |
| 1 | Overexpression of annexin A2 is associated with abnormal ubiquitination in breast cancer | Genomics Proteomics Bioinformatics | 2012 Jun;10(3):153-7 | 7.051 | 20 | 28 | 否 |
| 2 | Post-mastectomy Radiotherapy in T1-2 Breast Cancer Patients With One to Three Lymph Node Metastases: A Propensity Score Matching Analysis | Front Oncol | 2020 Feb 14;9:1551 | 4.848 | 0 | 0 | 否 |
| 3 | NAT1 promotes osteolytic metastasis in luminal breast cancer by regulating the bone metastatic niche via NF-κB/IL-1B signaling pathway | Am J Cancer Res | 2020 Aug 1;10(8):2464-2479 | 5.177 | 0 | 1 | 否 |
| 4 | Comparative proteome analysis of breast cancer and adjacent normal breast tissues in human | Genomics Proteomics Bioinformatics | 2006 Aug;4(3):165-72 | 7.051 | 48 | 52 | 否 |
| 5 | Acquisition of epithelial-mesenchymal transition phenotype in the tamoxifen-resistant breast cancer cell: a new role for G protein-coupled estrogen receptor in mediating tamoxifen resistance through cancer-associated fibroblast-derived fibronectin and β1-integrin signaling pathway in tumor cells | Breast Cancer Res | 2015 May 21;17(1):69 | 4.988 | 58  | 58 | 否 |
| 6 | TRAIL-induced miR-146a expression suppresses CXCR4-mediated human breast cancer migration | FEBS J | 2013 Jul;280(14):3340-53 | 4.392 | 34 | 34 | 否 |
| 7 | Neoadjuvant Chemotherapy Creates Surgery Opportunities For Inoperable Locally Advanced Breast Cancer | Sci Rep | 2017 Mar 22;7:44673 | 3.998 | 14 | 14 | 否 |
| 8 | FAT4 functions as a tumor suppressor in triple-negative breast cancer | Tumour Biol | 2016 Nov 28 | 3.650 | 7 | 7 | 否 |
| 9 | Systematic analyses of key genes and pathways in the development of invasive breast cancer | Gene | 2016 Nov 15;593(1):1-12 | 2.984 | 6 | 9 | 否 |
| 10 | IL-6 Triggers the Migration and Invasion of Oestrogen Receptor-Negative Breast Cancer Cells via Regulation of Hippo Pathways | Basic Clin Pharmacol Toxicol | 2018 Nov;123(5):549-557 | 2.651 | 4 | 5 | 否 |
| 11 | A gene expression signature-based nomogram model in prediction of breast cancer bone metastases | Cancer Med | 2019 Jan;8(1):200-208 | 3.491 | 9 | 12 | 否 |
| 12 | Magnetic Resonance Spectroscopy-Detected Change in Marrow Adiposity Is Strongly Correlated to Postmenopausal Breast Cancer Risk | Clin Breast Cancer | 2017 Jun;17(3):239-244 | 2.647 | 9 | 11 | 否 |
| 13 |  *DNAJB4* identified as a potential breast cancer marker: evidence from bioinformatics analysis and basic experiments | Gland Surg | 2020 Dec;9(6):1955-1972 | 2.190 | 0 | 0 | 否 |
| 14 | The PI3K/mTOR dual inhibitor NVP-BEZ235 stimulates mutant p53 degradation to exert anti-tumor effects on triple-negative breast cancer cells | FEBS Open Bio | 2020 Apr;10(4):535-545 | 2.231 | 4 | 4 | 否 |
| 15 | Knockdown of ubiquitin protein ligase E3A affects proliferation and invasion, and induces apoptosis of breast cancer cells through regulation of annexin A2 | Mol Med Rep | 2015 Jul;12(1):1107-13 | 2.100 | 10 | 17 | 否 |
| 16 | A clinical study on the use of Huaier granules in post-surgical treatment of triple-negative breast cancer | Gland Surg | 2019 Dec;8(6):758-765 | 2.190 | 7 | 7 | 否 |
| 17 | MiR-940 Inhibited Cell Growth and Migration in Triple-Negative Breast Cancer | Med Sci Monit | 2016 Oct 12;22:3666-3672 | 1.918 | 28 | 28 | 否 |
| 18 | Tumor derived EDIL3 modulates the expansion and osteoclastogenesis of myeloid derived suppressor cells in murine breast cancer model | J Bone Oncol | 2019 Apr 29;16:100238 | 3.066 | 0 | 2 | 否 |
| 19 | FAT4在三阴性乳腺癌组织中的表达及其临床意义 | 中国普通外科杂志 | 2020,29(5):525-531 | 1.841 | 0 | 0 | 否 |
| 20 | 下调泛素蛋白连接酶E3A表达对三阴性乳腺癌细胞生物学行为的影响 | 中国普通外科杂志 | 2018,27(11):1417-1423 | 1.841 | 0 | 2 | 否 |
| 21 | 泛素蛋白连接酶E3A在乳腺癌细胞中作用的蛋白质组学与生物信息学分析 | 中国普通外科杂志 | 2019,28(5):590-596 | 1.841 | 0 | 1 | 否 |
| 22 | 乳腺癌中泛素蛋白连接酶E3A与泛素特异性蛋白酶25的表达及其临床意义 | 实用医学杂志 | 2020,36(1):27-32 | 1.476 | 0 | 1 | 否 |
| 23 | 放疗治疗初诊Ⅳ期全乳切除乳腺癌的价值:一项基于SEER数据库的研究 | 实用肿瘤杂志 | 2020,35(6):524-529 | 1.070 | 0 | 0 | 否 |
| 24 | E6相关蛋白调节膜联蛋白A2的表达对三阴性乳腺癌裸鼠移植瘤的影响 | 中华妇幼临床医学杂志（电子版） | 2016,12(3):274-279 | 1.044 | 0 | 3 | 否 |
| 25 | E6-AP基因在乳腺癌MDA-MB-231细胞中调节膜联蛋白A2的表达 | 中华乳腺病杂志（电子版） | 2016,10(6):326-332 | 1.012 | 0 | 3 | 否 |
| 26 | 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率与乳腺癌新辅助化疗患者预后的关系 | 中华乳腺病杂志（电子版） | 2018,12(2):93-99 | 1.012 | 0 | 7 | 否 |
| 27 | 基于SEER数据库分析男性乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关因素 | 现代肿瘤医学 | 2020,28(1):66-69 | 0.930 | 0 | 0 | 否 |
| 28 | E6蛋白、UBE3A和p53蛋白在38例乳腺癌中的表达 | 肿瘤学杂志 | 2010,16(3):168-170 | 0.764 | 0 | 8 | 否 |
| 29 | Delta/Notch样表皮生长因子相关受体在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义 | 中华乳腺病杂志（电子版） | 2019,13(6):331-335 | 1.012 | 0 | 0 | 否 |
| 30 | PI3K/AKT/mTOR信号通路介导乳腺癌内分泌治疗耐药的研究进展 | 癌症进展 | 2017,15(10):1127-1130 | 1.049 | 0 | 11 | 否 |

1. **完成人情况**

-包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目贡献

⑴姓名：侯令密，排名：1，职称：副主任医师，行政职务：科技部副部长、乳腺癌生物靶向研究室主任，工作单位：川北医学院附属医院，对项目的贡献：主持及参与与本成果相关的国家级及省部级课题。对本成果的规划、设计和研究及管理起到负责人的作用。对本项目乳腺癌的诊疗相关靶标筛选验证，乳腺癌侵袭转移的分子机制探讨，晚期乳腺癌疗效分析，临床大数据分析处理起负责人的作用。对协作单位起到了协调和指导的作用。最终对本成果的形成起到了第一责任人的作用。

⑵姓名：邓世山，排名：2，职称：教授，行政职务：科技处处长，工作单位：川北医学院，对项目的贡献：参与及主持与本成果相关的国家级及省部级课题，协助课题设计与规划实施。研究发现UBE3A、Annexin A2、USP25等乳腺癌相关生物学靶标，并通过细胞学和动物学模型证实其相关生物学功能，协同“DNAPTP3- MST1” 这一通路的确立和相关机制的阐明，为乳腺癌的发病机制提供了重要依据。

⑶姓名：陈茂山，排名：3，职称：主治医师，行政职务：无，工作单位：遂宁市中心医院，对项目的贡献：协助乳腺癌生物学靶标的筛选和验证，完成乳腺癌疾病的流行病学研究，通过新辅助化疗对局部晚期乳腺癌的疗效分析，证实了局部晚期乳腺癌改善生存的有效手段，为新辅助化疗方案的选择提供重要理论依据；并促进基础临床转化。参与多中心临床试验，进行临床数据研究，通过统计学方法构建数据模型。

⑷姓名：王东生，排名：4，职称：主任技师，行政职务：检验科主任。工作单位：川北医学院附属医院，对项目的贡献：参与及主持与本成果相关的国家级及省部级课题，协助课题总体设计、组织实施和研究指导,研究证实了相关靶标通过相关通路诱导自噬等生物学效应调节乳腺癌细胞的侵袭转移，为乳腺癌的发病机制与侵袭原因提供了重要依据。组织实施和研究指导、主持实验数据分析及临床转归。

⑸姓名：杨宏伟，排名：5，职称：副主任医师，行政职务：副院长。工作单位：遂宁市中心医院，对项目的贡献：利用回顾性临床数据和公共数据库，进行临床大数据研究，为腋窝淋巴结患者的放化疗干预方法提供了新的治疗思路，指导临床实施。完成乳腺癌疾病的流行病学研究，协同主持多中心随机对照，指导基础工作到临床应用的转化，促进成果临床应用的实施。

⑹姓名：谢少利，排名：6，职称：主治医师，行政职务：无。工作单位：川北医学院附属医院，对项目的贡献：分析锁骨上淋巴结转移患者手术清扫联合放疗与单纯放疗的预后差异，并分析得出从手术清扫获益的亚组人群。参与多中心临床试验，进行临床数据研究，通过统计学方法构建数据模型。

⑺姓名：刘家友，排名：7，职称：讲师，行政职务：无。工作单位：川北医学院，对项目的贡献：通过差异蛋白质组学、转录组测序、生物信息学方法筛选靶标基因，并通过细胞学和动物学模型证实了该系列差异基因的生物学功能。参与本项目包括对外交流和组织实施等部分工作。

⑻姓名：蒲卢兰，排名8，职称：无，行政职务：无。工作单位：川北医学院，对项目的贡献：参与本项目的研究及实施的部分工作。协助完成细胞学和动物学模型证实差异基因生物学功能的研究工作。

1. **完成单位情况**

单位名称、排名、对本项目贡献

⑴单位名称：川北医学院附属医院，排名：1，对本项目的贡献：本单位在本项目中完成了对乳腺癌患者癌组织与癌旁组织的差异蛋白质组学筛选和对候选蛋白的功能验证及机制探索。完成了包括FAT4、UBE3A、DNAPTP3、Annexin A2等多个差异蛋白临床价值的分析，并进一步在细胞和动物模型中证实该结果的准确性，为乳腺癌的早期筛选与预后判断提供了有力证据。证实了相关靶标通过Hippo信号通路、TGF-β1/Smad/snail信号通路、诱导自噬等生物学效应调节乳腺癌细胞的侵袭转移，为乳腺癌的发病机制与侵袭原因提供了重要依据；在临床研究中进行新辅助化疗对局部晚期乳腺癌的疗效分析，证实了局部晚期乳腺癌改善生存的有效手段，为新辅助化疗方案的选择提供重要理论依据；系列研究证实槐尔多糖通过DNAPTP3-FN1诱导自噬，提高三阴性乳腺癌的远期预后，并参与多中心的真实世界研究中证实槐尔多糖改善乳腺癌预后的临床意义。通过以上工作，推进乳腺癌基础与临床研究快速转化，促进了本项目在乳腺活检等方面的专利申请以及相关临床与基础论文的发表，极大提高了川东北区域乳腺癌的科研及临床诊疗水平，使川东北区域乳腺癌多中心联合诊疗及科研分析合作跃升了一个新台阶。特别为发现三阴性乳腺癌早期诊断靶标，及多靶点联合诊断早期三阴性乳腺癌奠定良好基础，有重大的经济潜能和社会效益。

⑵单位名称：遂宁市中心医院，排名：2，对本项目的贡献：本单位参加此课题后，积极组织相关科室人员对乳腺癌临床热点问题进行调研和谈论，通过临床大数据研究评估了腋窝淋巴结转移N1期患者放疗干预的合理性，提出腋窝淋巴结1枚转移时豁免放疗的可能性；通过真实世界回顾性研究分析了锁骨上淋巴结转移患者手术清扫联合放疗与单纯放疗的预后差异，并分析得出从手术清扫获益的亚组人群，对临床有重要指导意义。并参与多中心研究槐尔多糖改善三阴性乳腺癌患者的预后研究。对三阴性乳腺癌的精准治疗有着提供了重要的理论依据和证据支持。