

1.推荐奖种：江苏省瑞华慈善基金会临床研究创新奖二等奖

2.项目名称：卵巢癌诊疗新分子的发现及临床应用

3.推荐院士或自由申报：自由申报

4.推荐意见：

卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤。据 2022 年发表在 *Cancer Statistic* 上的数据，近几年来卵巢癌的发病率居高不下，且有年轻化的趋势，严重影响女性的生命健康。因此对卵巢癌发病机制及诊疗靶点的深入研究仍是当务之急。该研究选题紧密结合我国社会现实，具有重要意义。

该项目是在国家自然科学基金、南京市科技发展基金等资助下，通过系列研究获得了 5 个具有抑癌作用的非编码 RNA 和 2 个抑癌肽，为卵巢癌的治疗提供了新的治疗靶点和研究思路。该项目构建了基于干细胞分子标记 OCT4 和 NANOG 的高灵敏度、高特异性的卵巢癌标志物电化学传感器，并通过临床组织样本的免疫组化检测及病人临床病理特点与预后等的关联分析获得了卵巢癌独立预后分子标记—ROR1，用于卵巢癌的诊断及预后分析。该项目基于干细胞分子标记 OCT4 和 NANOG 的高灵敏度、高特异性的卵巢癌标志物电化学传感器及卵巢癌预后分子标记 ROR1 的研究成果已经在临床样本中得到了广泛验证，并推广至江苏省内多家医院，应用良好。

该项目整体研究内容具有系统性，多方面步步深入，创新性强，解决的问题具有重大的社会意义和科学意义，对卵巢癌的临床诊疗产生了积极影响。因此我们认为该项目立项起点高，设计严谨创新，总体成果已达国内领先、国际先进。

5.项目简介：

卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤。由于卵巢癌发病隐匿，早期多无明显症状且缺乏有效的早期诊断策略，75%的卵巢癌患者诊断时已经是 III-IV 期，发生广泛转移。肿瘤细胞减灭术加铂类为基础的

化疗是卵巢癌首选治疗方案，尽管大部分患者化疗初期反应良好，但随着化疗周期的延长，最终发展为耐药。因此晚期患者的五年生存率只有 30%左右，广泛转移及复发耐药是卵巢癌死亡最主要的原因。值得注意的是，I 期卵巢癌患者的五年生存率高达 92.6%。因此，深入研究卵巢癌的转移及耐药机制，探索提高卵巢癌早期诊断及预后分析效率的方法是提高卵巢癌生存率的关键。

2003 年 ENCODE 项目启动之后，80%的“垃圾”序列被认为是具有功能的，其中包括大量的微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 等，他们可能主导了极其复杂的调控，包括肿瘤的发生、发展及耐药的调控等。前期我们通过深度测序技术鉴定了卵巢癌及正常对照卵巢组织中差异表达的 lncRNA、circRNA 及耐药卵巢癌细胞及敏感细胞中差异表达的 lncRNA，从中发现 5 个抑癌非编码 RNA：①KB-1471A8.2，②ZEB1-AS1，③RFPL1S-201，④circHIPK3，⑤has_circ_0007444，为卵巢癌的防治提供了潜在的治疗靶点。

此外，一直被称为蛋白质降解产物的多肽由于具有分子量小、靶向性好、免疫源性低等特点兼具小分子药物和大分子药物的优势，被医药行业称为 21 世纪最有前景的方向之一。随着质谱技术的发展，为我们鉴别内源性的功能多肽提供了高效的研究策略。于是我们课题组进一步筛选了高级别浆液性卵巢癌组织及对照卵巢组织中差异富集的多肽及卵巢癌患者血清及对照患者血清中差异富集的多肽等，并从中鉴定到了 2 个抑癌功能肽：ZYX₃₆₋₅₈ 和 P1DS，此外我们还发现卵巢癌组织中丰度较高的多肽 P1DA 可以促进卵巢癌细胞的侵袭和迁移，进一步丰富了卵巢癌的发病机制及治疗策略研究思路。

肿瘤的早期诊断和预后判断对于临床上肿瘤的及早发现及后续治疗方法的选择具有重要的意义。在临床诊疗方面，我们①引入基于 DNA 结构的高灵敏电化学检测技术——特异性的电化学生物传感器，并在

临床上应用于卵巢癌的早期诊断及预后分析，且已推广应用至江苏盛泽医院和泰兴市妇幼保健院等；②证明 ROR1 表达和卵巢癌的分期、分级及淋巴结转移显著相关，可以作为患者无病生存率及总生存率的独立分子标记，进一步建立了其高效抗体，并证明了抗体的抑癌效果，且 ROR1 作为预后分析指标已应用于江苏盛泽医院、南京江宁医院及高港中医院；③验证了 5 个 miRNA 组合（miR-200c-3p, miR-346, miR-127-3p, miR-143-3p 和 miR-205-5p）及基于纳米材料的 CA125 检测方法在卵巢癌中的诊断价值等。

目前该系列研究共申报国家发明专利 9 项（目前 8 项已获批），在国内外杂志发表相关论文 20 余篇。其中 2017-2021 年发表的 10 篇代表作已被他引 110 次，引文包括发表在“Trends in Cancer、BBA-Reviews in Cancer、Pharmacol Res、Cancer Let、Protein Sci、Clin Chim Acta”等高水平杂志上，已经得到国际上各同行专家的高度认可，产生了重要的社会效益。

6.代表性知识产权证明目录：

- 1、LncRNA ZEB1-AS1 在制备改善卵巢上皮癌耐药药物中的应用，贾雪梅，许鹏飞，徐娟，戴晨诚，徐苏娟，付子毅，刘丝雨，ZL201811047933.0，2020.10.16，中华人民共和国国家知识产权局。
- 2、RFPL1S-201 在制备抑制卵巢癌增殖、侵袭和/或转移的药物中的应用，ZL201910984948.8，2021.7.9，贾雪梅，徐娟，刘丝雨，许鹏飞，葛莉莉，黄可，中华人民共和国国家知识产权局。
- 3、一种用于治疗或辅助治疗卵巢癌的多肽 ZYX₃₆₋₅₈，徐娟，贾雪梅，王煦苏，刘光泉，许鹏飞，潘新星，贡震，ZL201911024001.9，2021.1.1，中华人民共和国国家知识产权局。
- 4、hsa_circ_0007444 在制备卵巢癌的药物中的应用，贾雪梅，沈嵘，徐娟，滕芳，张敏，李大可，从雨，ZL201911197870.1，2022.2.15，中华人民共和国国家知识产权局。

5、一种基于 Cu-MOF 的 CA125 检测试剂盒及其应用（实审），徐娟，马洁桦，贾雪梅，沈嵘，季晨博，钱冰，201911214559.3，2019.12.2，中华人民共和国国家知识产权局。

6、一种与卵巢癌辅助诊断相关的循环 miRNA 标志物及其应用，朱伟，陈彦，贾雪梅，殷茵，周鑫，王魏魏，ZL201810147644.1，2021.8.10，中华人民共和国国家知识产权局。

7、一种与子宫内膜癌辅助诊断相关的循环 miRNA 标志物及其应用，朱伟，陈彦，贾雪梅，殷茵，周鑫，张荻，单霞，夏添松，邹璇，ZL201811580611.2，2022.2.11，中华人民共和国国家知识产权局。

8、嵌合抗 ROR1 抗体 Fab 分子及其制备方法和应用，张慧林，殷郑娜，童华，朱进，ZL201710820990.7，2018.3.23，中华人民共和国国家知识产权局。

9、基于血浆 circRNA 的卵巢癌预测软件。贾雪梅，葛莉莉，刘光泉，徐娟，孙钰，史雅倩，陈曦仪，滕芳，2022SR053383，2022.1.20，中华人民共和国国家版权局。

7.10 篇代表性论文目录：

1.Xu J[#], Wu J[#], Fu C, Teng F, Liu S, Dai C, Shen R, Jia X^{*}. Multidrug resistant lncRNA profile in chemotherapeutic sensitive and resistant ovarian cancer cells. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6):5034-5043.

2.Xu J[#], Wang X[#], Xu P[#], Liu S, Teng F, Liu X, Zhu Q, Hua X, Gong Z, Jia X^{*}. Mass spectrometry based peptidome profiling of human serous ovarian cancer tissues. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 107:53-61.

3.Zhang M[#], Liu S[#], Fu C, Wang X, Zhang M, Liu G, Dai C, Gong Z, Xu H, Fu Z, Xu P, Xu J^{*}, Jia X^{*}. LncRNA KB-1471A8.2 Overexpression Suppresses Cell Proliferation and Migration and Antagonizes the Paclitaxel Resistance of Ovarian Cancer Cells. *Cancer Biother Radiopharm*. 2019; 34(5):316-324.

4. Teng F[#], Xu J[#], Zhang M, Liu S, Gu Y, Zhang M, Wang X, Ni J, Qian B, Shen R*, Jia X*. Comprehensive circular RNA expression profiles and the tumor-suppressive function of circHIPK3 in ovarian cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;112:8-17.
5. Wang W[#], Wu LR, Li C, Zhou X, Liu P, Jia X*, Chen Y*, Zhu W*. Five serum microRNAs for detection and predicting of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol R B.* 2019, 3:100017.
6. Xu S[#], Jia G[#], Zhang H, Wang L, Cong Y, Lv M, Xu J, Ruan H, Jia X, Xu P*, Wang Y*. LncRNA HOXB-AS3 promotes growth, invasion and migration of epithelial ovarian cancer by altering glycolysis. *Life Sci* 2021, 264:118636.
7. Yin Z[#], Mao Y[#], Zhang N, Su Y, Zhu J, Tong H, Zhang H*. A fully chimeric IgG antibody for ROR1 suppresses ovarian cancer growth in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother* 119:109420. 2019.
8. Liu J[#], Yang D[#], Yin Z, Gao M, Tong H, Su Y, Zhu J, Ye C*, Zhang H*. A novel human monoclonal Trop2-IgG antibody inhibits ovarian cancer growth in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun,* 512(2):276-282. 2019.
9. Wang X[#], Liu G[#], Sheng N, Zhang M, Pan X, Liu S, Cong Y, Huang K, Jia X*, Xu J*. Peptidome characterization of ovarian cancer serum and the identification of tumor suppressive peptide ZYX₃₆₋₅₈. *Ann Transl Med* 2020, 8(15):925.
10. Dai C[#], Xu P[#], Liu S, Xu S, Xu J, Fu Z, Cao J, Lv M, Zhou J, Liu G, Zhang H, Jia X*. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 affects paclitaxel and cisplatin resistance by regulating MMP19 in epithelial ovarian cancer cells. *Arch Gynecol Obstet.* 2021. 303(5):1271-1281.

8.完成人情况

徐娟：排名第一；副研究员；无；南京医科大学附属妇产医院

贾雪梅：排名第二；主任医师、教授、博士生导师；南京医科大学附属妇产医院副院长兼妇科主任；南京医科大学附属妇产医院

葛莉莉：排名第三；主任医师；无；南京医科大学附属妇产医院

许鹏飞：排名第四；副研究员；无；南京医科大学附属妇产医院

张慧林：排名第五；副主任医师；无；南京医科大学附属妇产医院

张咪：排名第六；主治医师；无；南京医科大学附属妇产医院

刘光泉：排名第七；医师；无；南京医科大学附属妇产医院

9. 完成单位情况

南京医科大学附属妇产医院（唯一完成单位）