

推荐国家自然科学奖项目公示

项目名称	基于放射性示踪小分子核酸的肿瘤靶向显像研究
推荐单位	教育部
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。</p> <p>探索和寻求具有我国自主知识产权的肿瘤早期、特异诊断方法，不仅可对肿瘤患者的治疗决策、疗效监测和预后评价等产生重要的临床应用价值，且在抗肿瘤新药研发领域也具有重要意义。</p> <p>王荣福教授项目组以肿瘤早期诊断为出发点，充分结合核医学放射性核素示踪技术与现代分子生物学手段，设计并研制对肿瘤组织具有高特异性、高亲和力的小分子核酸放射性分子探针，开展肿瘤靶向显像研究。</p> <p>在包括“973”计划、国家重大科学仪器设备开发专项、国家自然科学基金等基金支持下，取得了如下成果：（1）确立以放射性示踪小分子核酸（ASON、siRNA）为主要手段的肿瘤基因显像新思路、新方法、新技术，有望建立一种新的、无创性肿瘤早期分子功能成像方法；（2）成功制备新型分子探针（Tc-99m-hTERT ASON、Tc-99m-hTERT siRNA、I-131-FR-ASON、I-131-RRL 与 Tc-99m-RRL），为肿瘤靶向显像研究提供重要科学数据，并完善小分子核酸分子探针的临床前研究工作；（3）发表相关研究论著 58 篇，其中 SCI 收录论著 11 篇，最高影响因子 6.16，单篇最高他引次数 17；获得三项国家发明专利（ZL200710063183.1，ZL200810114762.9 与 ZL200910091270.7）；（4）获得包括“《美国核医学》杂志年度最佳基础科学研究论文奖”在内的多项国内外学术奖励；I-131-RRL 分子探针入选美国分子探针数据库；（5）通过会议、学习班讲座、撰写教科书、专著等形式进行广泛推广应用，具有潜在的社会效益。</p> <p>对照国家自然科学奖授奖条件，特推荐申报 2017 年度国家自然科学奖二等奖。</p>	

项目简介:

基于放射性示踪小分子核酸的肿瘤靶向显像可在基因水平上实现对肿瘤组织的精准诊断。它不仅对肿瘤患者的治疗决策、疗效监测和预后评价等产生重要的临床应用价值，而且在抗肿瘤新药研发领域也具有重要意义。本项目瞄准精准医学中分子影像学的关键科学问题，结合核医学放射性核素示踪技术与现代核酸分子技术，设计并研制对肿瘤组织具有高特异性、高亲和力的小分子核酸分子探针，开展肿瘤靶向基因显像与治疗研究，服务肿瘤患者，为下一步推进其临床转化应用打下坚实基础。

1. 针对人端粒酶催化亚单位 (hTERT) 的小分子核酸肿瘤显像研究: 选择 hTERT mRNA 作为靶点，设计反义寡核苷酸 (ASON) 与小干扰 RNA (siRNA) 序列；利用放射性核素锝 [^{99m}Tc] 制备反义分子探针 (^{99m}Tc -hTERT ASON) 与 siRNA 分子探针 (^{99m}Tc -hTERT siRNA)；研究结果证实分子探针具有良好的标记率 (75%~80%)、放射化学纯度 (>98%) 与放射稳定性，在体外能特异性沉默靶基因的表达，在体内能实现特异性显像的目的。

2. 针对淋巴瘤独特型抗原 (FR) 的小分子核酸肿瘤显像研究: 将淋巴瘤 FR mRNA 作为靶点，利用放射性核素碘 [^{131}I] 制备反义分子探针 (^{131}I -FR-ASON)，放射性化学纯度达 98% 以上；通过体外细胞摄取实验以及体内显像实验，证实该分子探针能特异性识别淋巴瘤组织。

3. 基于特异性多肽载体的小分子核酸肿瘤显像研究: 选择精氨酸-精氨酸-亮氨酸 (RRL) 三肽序列，利用放射性核素锝 [^{99m}Tc] 及放射性核素碘 [^{131}I] 制备多肽载体 (^{99m}Tc -RRL、 ^{131}I -RRL)，研究证实其在荷瘤动物模型上有很好的显像效果，能作为小分子核酸分子探针的特异性靶向载体。

本项目在国家自然科学基金、国家“973”计划、国家重大科学仪器设备开发专项等支持下，确立以放射性示踪小分子核酸为主要手段的肿瘤基因显像新思路、新方法、新技术。本项目组成功制备新型分子探针 (^{99m}Tc -hTERT ASON、 ^{99m}Tc -hTERT siRNA、 ^{131}I -FR-ASON、 ^{99m}Tc -RRL 与 ^{131}I -RRL)，为肿瘤靶向显像研究提供重要科学数据，并完善小分子核酸分子探针的临床前研究。发表论著 50 余篇 (SCI 收录 11 篇)；获三项国家发明专利 (ZL200710063183.1, 200810114762.9 与 200910091270.7)；获教育部高等学校优秀成果奖自然科学奖二等奖、《美国核医学》杂志年度最佳基础科学研究论文奖等国内外重要奖项； ^{131}I -RRL 分子探针入选美国分子探针数据库。

客观评价：

本项目长期致力于“基于放射性示踪小分子核酸的肿瘤靶向显像研究”工作，获得系列研究成果，得到国内外同行专家的高度评价与肯定。项目组成员多次应邀参加国内外核医学和分子影像专业学术交流，包括美国核医学年会、欧洲核医学年会、亚太核医学与生物学大会、中华核医学年会、全国分子影像学专题会议等高水平学术大会，并数次以大会专题发言、报告或壁报形式展示研究工作。

本项目发表相关 SCI 论文在 SCI EXPANDED、CPCI-S 及 JCR 等外文数据库中已被引用 62 次，其中他引 40 次。

人端粒酶催化亚单位 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 靶向的肿瘤基因显像相关工作连续发表在核医学与分子影像学领域最顶尖杂志—《美国核医学杂志》(J Nucl Med. 2007, 12(48): 2028-2036.2010, 51(6): 978-986.) 上。99mTc-hTERT ASON 的构建及其相关研究工作获得《美国核医学杂志》评选的 2007 年度“最佳基础研究论文奖”；在 2008 年美国核医学年会上，大会主席将此项研究作为年度重要的核医学进展之一予以高度评价，认为这是一项杰出的实现肿瘤标志物成功显像的研究工作。

国际药理学权威杂志《Pharmacological Reviews》(SCI 影响因子：17.099) 于 2013 年发表一篇关于分子影像与肿瘤的述评，对本项目组针对 hTERT 进行的反义分子探针及 siRNA 分子探针实验研究给予了高度评价。本项目组成功构建的这两种分子探针均能实现在体内的靶向转运，显示出肿瘤部位的高度浓聚。这种非侵入性的显像方法，有望实现恶性肿瘤的早期、动态、定性与定量的诊断。

在另一篇 2014 年发表的关于中国放射性药物现状和前景的述评中，本项目的三项相关研究被作为独立的一个部分列出，充分肯定了本项目组在 hTERT 基因显像领域所作出的重要贡献。

此外，本项目的另一个重要分子探针—¹³¹I-RRL 入选美国分子探针数据库，这标志本项目组在分子影像领域具有国际先进水平。

代表性论文专著目录:

1. Liu M, Wang RF, Zhang CL, Yan P, Yu MM, Di LJ, Liu HJ, Guo FQ. Noninvasive imaging of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) Messenger RNA with ^{99m}Tc-radiolabeled antisense probes in malignant tumors. *J Nucl Med.* 2007, 12(48): 2028-2036.
2. Kang L, Wang RF, Yan P, Liu M, Zhang CL, Yu MM, Cui YG, Xu XJ. Noninvasive Visualization of RNA Delivery with Tc-99m-Radiolabeled Small-Interference RNA in Tumor Xenografts. *J Nucl Med.* 2010, 51(6):978-986.
3. Yu MM, Wang RF, Yan P, Zhang CL, Liu M, Cui YG. Design, synthesis and iodination of an Arg-Arg-Leu peptide for potential use as an imaging agent of human prostate carcinoma[J]. *J Label Compd. Radiopharm,* 2008, 51(10):374-378.
4. Wang RF, Shen J, Qiu F, Zhang CL. Study on biodistribution and imaging of radioiodinated antisense oligonucleotides in nude mice bearing human lymphoma [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry,* 2007, 273(1): 19-23.
5. Zhang CL, Zhao YL, Feng SJ, Qi CM, Fu ZL, Guo FG, Wang RF. Biodistribution and imaging of Tc-99m-MAVGG-adenine in tumor bearing mice. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry,* 2007, 273(1): 25-29.
6. Lu Xia, Yan Ping, Wang Rongfu, Liu Meng, Yu Mingming, Zhang Chunli, Guo Fengqin. The further study on radioiodinated peptide Arg-Arg-Leu targeted to neovascularization as well as tumor cells in molecular tumor imaging. *J Radioanalytical & Nucl Chem.* 2011, 290(3): 623-630.
7. Lu, X; Yan, P; Wang, RF; Liu, M; Yu, MM; Zhang, CL. Use of radioiodinated peptide Arg-Arg-Leu targeted to neovascularization as well as tumor cells in molecular tumor imaging. *Chinese Journal of Cancer Research.* 2012, 24(1): 52-59.
8. Zhang L, Zhang CL, Yan P, Kang L, Wei HL, Guo FQ, Li L, Wang RF. Design, Preparation and Characterization of Cyclic RGD Dimer for Targeting Integrin $\alpha V\beta 3$. *Journal of Convergence Information Technology.* 2011, 6(12):442-450.
9. Lu Xia, Wang Rong Fu. A Concise Review of Current Radiopharmaceuticals in Tumor Angiogenesis Imaging. *Current Pharmaceutical Design (Curr Pharm Des),* 2012, 18(8): 1032-1040.

10. Wang RF. Progress in imaging agents of cell apoptosis. *Anti-Cancer Agents in Medical Chemistry*, 2009, 9(9): 996-1002.
11. Zhao Qian, Yan Ping, Yin Lei, et al. Validation study of ¹³¹I RRL Assessment of biodistribution, SPECT imaging and radiation dosimetry[J]. *Mol Med Report*, 2013, 7 (4):1355-1360.
12. Zhao Q, Yan P, Wang RF, et al. A Novel ^{99m}Tc-Labeled Molecular Probe for Tumor Angiogenesis Imaging in Hepatoma Xenografts Model: A Pilot Study[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(4): e61043. doi:10.1371/journal.pone.0061043.
13. 邱峰, 王荣福, 张春丽, 朱平. ¹²⁵I 标记反义寡核苷酸及其识别淋巴瘤细胞的实验研究. *中华核医学杂志*, 2003, 23 (2): 69-71.
14. 沈晶, 王荣福, 张春丽, 刘萌, 郭凤琴. 放射性碘标记反义寡核苷酸在荷人淋巴瘤裸鼠中的分布及显像研究. *北京大学学报(医学版)*. 2004, 36 (6): 655-659.
15. 王荣福, 刘萌, 张春丽, 闫平, 郭凤琴, 于明明. ^{99m}Tc-hTERT mRNA 反义分子探针荷 MCF-7 乳腺癌裸鼠显像. *中华核医学杂志*. 2009, 29(5): 316-319.
16. 王荣福, 刘萌, 张春丽, 闫平, 于明明. 人端粒酶催化亚单位(hTERT)反义分子探针细胞摄取动力学与生物学性质. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41(4): 437-441.
17. 王荣福, 刘萌, 张春丽, 闫平, 于明明, 崔永刚. 人端粒酶催化亚单位反义分子探针的药代动力学与急性毒性研究. *中国临床药理学杂志*. 2009, 25(5): 422-425.
18. 王荣福; 刘萌; 张春丽; 闫平. 人端粒酶催化亚单位(hTERT)反义分子探针的制备与理化性质初步研究. *核化学与放射化学*. 2010, 32(1):35-40.
19. 张春丽, 王荣福, 张丽, 郭凤琴, 李玲, 康磊, 闫平, 杨铭. 靶向整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体的新型 RGD 肽二聚体的 ¹³¹I 标记与生物活性的初步评价. *北京大学学报(医学版)*. 2011, 43(2): 295-300.
20. 康磊, 王荣福, 闫平, 张春丽, 刘萌, 徐小洁. ^{99m}Tc 标记小干扰 RNA 探针的干扰活性及其在荷瘤鼠体内的生物分布. *同位素*. 2011, 34(2): 65-71.

主要完成人情况:

1. 王荣福, 排名 1, 主任, 教授, 工作单位: 北京大学, 完成单位: 北京大学, 是该项目主要负责人, 对发现点 1、2、3 均有重要贡献, 该完成人是整个项目的总体设计者, 对项目所有发现点均有创造性贡献。在该完成人的带领下, 本项目组率先选择具有高特异性的肿瘤标志物(人端粒酶催化亚单位、淋巴瘤独特型抗原)作为靶点, 开展小分子核酸肿瘤靶向显像研究; 设计研制新型核酸分子靶向递送载体(精氨酸-精氨酸-亮氨酸), 充分发挥放射性核素示踪技术的高度灵敏性及多肽分子技术的高度特异性。在 10 篇 SCI 收录代表性论著中, 是 9 篇论著的责任作者或第一作者。是 3 项国家发明专利(ZL200710063183.1, ZL200810114762.9 与 ZL200910091270.7)的第一完
2. 刘萌, 排名 2, 副主任医师, 工作单位: 北京大学, 完成单位: 北京大学, 本完成人是整个项目的主要完成者, 对发现点 1 有创造性贡献, 对发现点 2 有主要贡献。该完成人主要以人端粒酶催化亚单位为靶点, 设计并制备放射性核素锝[Tc-99m]标记的反义分子探针(Tc-99m-hTERT ASON), 应用反义技术进行基因表达显像的实验研究, 探索一种新的、有效的肿瘤基因表达显像和早期诊断肿瘤的方法。在 8 篇 SCI 收录代表性论著中, 有 1 篇论著是第一作者。是 2 项国家发明专利(ZL200710063183.1 与 ZL200910091270.7)的主要完成人。
3. 康磊, 排名 3, 助理研究员, 工作单位: 北京大学, 完成单位: 北京大学, 是整个项目的主要完成者, 对发现点 1 有主要贡献。该完成人主要以人端粒酶催化亚单位为靶点, 设计并制备放射性核素锝[Tc-99m]标记的 siRNA 分子探针(Tc-99m-hTERT siRNA), 基于靶向基因结合的高度特异性, 探索一种在转录后水平对恶性肿瘤的早期、动态、定性/定量的诊断方法。在 8 篇 SCI 收录代表性论著中, 有 1 篇论著是第一作者。是 1 项发明专利(ZL200910091270.7)的主要完成人。
4. 张春丽, 排名 4, 研究员, 工作单位: 北京大学, 完成单位: 北京大学, 是整个项目的主要完成者, 是发现点 1 和 2 的主要参与者。该完成人在本完成人在 8 篇 SCI 收录代表性论著中, 是 1 篇论著的第一作者。是 3 项国家发明专利(ZL200710063183.1, ZL200810114762.9 与 ZL200910091270.7)的完成人之一。
5. 闫平, 排名 5, 副研究员, 工作单位: 北京大学, 完成单位: 北京大学, 是整个项目的主要完成者, 对发现点 2 有主要贡献。该完成人参与设计研制新型核酸分子靶向递送载体(RRL), 研究放射性核素标记 RRL 作为肿瘤新生血管显像剂及靶向生物载体的可行性。在 8 篇 SCI 收录代表性论著中, 是 1 篇论著的共同第一作者。是 3 项国家发明专利(ZL200710063183.1, ZL200810114762.9 与 ZL200910091270.7)的完成人之一。

完成人合作关系说明：

本项目完成单位为北京大学，所有完成人均为首都医科大学第一附属医院核医学科研究人员。在项目实施过程中，王荣福是整个项目的总体设计者，对项目所有发现点均有创造性贡献。在王荣福教授的领导下，刘萌、康磊、张春丽与闫平作为整个项目的主要完成者，实施各项实验研究，包括选择具有高特异性的肿瘤标志物（人端粒酶催化亚单位、淋巴瘤独特型抗原）作为靶点，开展小分子核酸肿瘤靶向显像研究；设计研制新型核酸分子靶向递送载体（精氨酸-精氨酸-亮氨酸），充分发挥放射性核素示踪技术的高度灵敏性及多肽分子技术的高度特异性。

知情同意证明:

知情同意

本人同意将以通讯作者发表的文章“靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的新型 RGD 肽二聚体的 ^{131}I 标记与生物活性的初步评价. 北京大学学报(医学版). 2011, 43(2): 295-300.”用于北京大学第一医院申报 2017 年国家自然科学奖。

签名: 杨统
日期: 2016.12.30

知情同意

本人同意将以通讯作者发表的文章“Biodistribution and imaging of Tc-99m-MAVGG-adenine in tumor bearing mice. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2007, 273(1): 25-29.”用于北京大学第一医院申报 2017 年国家自然科学奖。

签名: 赵宇红 (Yunhong Zhao)
日期: 2016年12月30日