

拟推荐 2020 年中华医学科技奖候选项目公示

1.推荐奖种：医学科学技术奖

2.项目名称：妇科恶性肿瘤的精准治疗新策略研究

3.推荐单位：华中科技大学

4.推荐意见：

妇科恶性肿瘤是严重危害我国妇女健康的重大疾病，目前常规临床诊疗手段已陷入瓶颈阶段，确定行之有效的靶向治疗的关键靶点和应用途径是实现根治肿瘤的希望所在。项目组针对妇科恶性肿瘤最常见的宫颈癌和最难治的卵巢癌自身肿瘤特点，从应用角度出发，开展了针对宫颈癌和卵巢癌的精准治疗新策略研究，取得如下成果：

1.多层面多角度筛选并确定行之有效的妇科肿瘤关键靶点，包括：①筛选出宫颈癌遗传易感位点和 HPV 高频整合位点；②开发联合靶向治疗扩大卵巢癌 PARP 抑制剂 (PARPi) 临床精准获益人群；③从微生物菌种库、表观遗传调控、细胞“生与死”的功能基因、肿瘤微环境等多角度筛选肿瘤关键分子靶点。

2.多环节多途径开辟分子靶向精准治疗的创新应用新策略，包括：①在国际上率先设计针对 HPV 致癌基因的系列分子剪辑技术，开辟无创分子治疗新概念；②发明卵巢癌分子靶向治疗的创新应用途径--全新的溶瘤腺病毒载体构建体系。

该项目发表包括 *Nat Genet*、*Sci Transl Med*、*JCI* 和 *JNCI* 等国际权威期刊学术论文 20 篇，总影响因子 198.32 分，并被 *Nature*、*Nature Reviews Cancer* 等国际顶级期刊引用 818 次。尤为可贵的是，高水平的研究结果部分落地临床转化并推广应用。

我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。

5.项目简介

占据妇女“半边天”的妇科恶性肿瘤是严重危害我国妇女健康的重大疾病，

目前常规临床诊疗手段已长期陷入困境，确定行之有效的关键靶点和应用途径进行精准靶向治疗是突破常规治疗瓶颈的根本所在。课题组在国家“973”项目、国家重点研发计划和国家自然科学基金的长期持续资助下，历时 10 余年持续攻关典型的妇科恶性肿瘤（宫颈癌和卵巢癌）新靶点筛选和新途径应用，研制出一套妇科恶性肿瘤精准治疗新策略，开辟了宫颈癌和卵巢癌的精准预警、精准筛查和精准治疗新领域，并取得了以下创新性成果：

1、以临床需求为导向，从微生物菌种库、表观遗传调控、筛选功能基因、肿瘤微环境及开发联合靶向治疗等多层面多角度筛选和鉴定了一系列实用的卵巢癌靶向治疗的关键靶点；

2、通过对宫颈癌发病内因和外因的深度剖析，确定了一系列遗传易感和 HPV 整合的关键靶点，绘制了宫颈癌中 HPV 整合热点图谱，首次提出微同源介导的 HPV DNA 整合机制，创建了宫颈癌精准分子筛查和分层管理的新策略，提出了精准标记高危人群进行疫苗接种的预警模式和 HPV 整合检测的宫颈癌精准筛查策略，为国家节省巨额开支；

3、设计了一系列针对 HPV E6/E7 致癌基因的分子剪辑“基因刀”，开创了宫颈癌前病变的无创分子治疗新理念，并进行了临床初步探索，以取代现行的有创性宫颈锥切术；

4、发明了溶瘤腺病毒分子治疗应用途径，兼具肿瘤细胞选择性、靶向性、分子靶点特异性及旁观者效应等多重优点，获得 M1-M10 共 10 个基因治疗产品，为研发具有中国自主知识产权的药物作出了实质性贡献，目前已成功临床转化。

本项目培养国家“万人计划”创新领军人才、青年拔尖人才和青年千人各 1 名，发表的 20 篇 SCI 论文影响因子共计 198.32 分，平均 9.92 分，包括 *Nat Genet* (IF>20 分 2 篇)、*Sci Trans Med*、*JCI*、*JNCI*、*Autophagy*、*Cancer Res*、*Clin Cancer Res* (2 篇) 和 *Mol Cancer* (2 篇) 等国际权威期刊学术论文 11 篇；主要发现多次在 *Nat Rev Cancer* 和 *Nat Rev Clin Oncol* 等综述性论文中被重点介绍，并被 *Nature*、*Nat Biotechnol*、*Nat Med* 和 *Nat Genet* 等国际顶级期刊他引 697 次，单篇最高引用 150 次，获国家发明专利 5 项，获湖北省科技进步一等奖、成果推广一等奖及全国妇幼健康自然科学一等奖各 1 项。

尤为重要的是，本项目从临床实际需求出发，建立了基于分子分型的临床决策和分子靶向干预技术，为制定中国妇科肿瘤精准防控策略提供依据，部分研究结果写入美国 M.D. Anderson 癌症中心指南、《妇产科学》（八年制和五年制）全国统编教科书和多部国际肿瘤治疗专著中。主要完成人在国际大会作专题报告 10 次，组织专题会议和学习班 24 次，学员达 8000 人，这些新技术和概念革新了妇科肿瘤医生和患者的理念和认识，部分成果落地临床转化并被推广应用到日常临床实践中。

6. 知识产权证明目录

①与宫颈癌发生相关联的 SNP 及其用于检测宫颈癌易感人群的方法，马丁、王世宣、周剑峰、李双、邓东锐

②一种分泌型 Sema4C 蛋白及其应用，马丁、高庆蕾、魏军成、杨洁、乔龙

③利用 TALEN 敲除人乳头瘤病毒 E6E7 癌基因的方法，马丁、汪辉、胡争、丁文成、于兰

④利用锌指核酸酶敲除人乳头瘤病毒 E6E7 基因的方法，马丁、汪辉、胡争、丁文成、于兰

⑤人乳头状瘤病毒 16 型三肽疫苗的筛选和验证及持续表达 HPV16 E5, E6, E7 的肿瘤动物模型的构建，马丁、王世宣、卢运萍、廖书杰、韩志强、蒋学锋

7. 代表性论文目录

- (1) Shi Y[#], Li L[#], Hu Z[#], Li S[#], Wang S[#], Liu J[#], Wu C[#], He L, Zhou J, Li Z, Hu T, Chen Y, Jia Y, Wang S, Wu L, Cheng X, Yang Z, Yang R, Li X, Huang K, Zhang Q, Zhou H, Tang F, Chen Z, Shen J, Jiang J, Ding H, Xing H, Zhang S, Qu P, Song X, Lin Z, Deng D, Xi L, Lv W, Han X, Tao G, Yan L, Han Z, Li Z, Miao X, Pan S, Shen Y, Wang H, Liu D, Gong E, Li Z, Zhou L, Luan X, Wang C, Song Q, Wu S, Xu H, Shen J, Qiang F, Ma G, Liu L, Chen X, Liu J, Wu J, Shen Y, Wen Y, Chu M, Yu J, Hu X, Fan Y, He H, Jiang Y, Lei Z, Liu C, Chen J, Zhang Y, Yi C, Chen S, Li W, Wang D, Wang Z, Di W, Shen K, Lin D, Shen H, Feng Y, Xie X^{*}, Ma D^{*}. A genome-wide association study identifies two new cervical cancer susceptibility loci at 4q12 and 17q12. *Nat Genet*, 2013 Aug;45(8):918-22
- (2) Hu Z[#], Zhu D[#], Wang W[#], Li W[#], Jia W[#], Zeng X[#], Ding W, Yu L, Wang X, Wang L, Shen H, Zhang C, Liu H, Liu X, Zhao Y, Fang X, Li S, Chen W, Tang T, Fu A, Wang Z, Chen G, Gao Q, Li S, Xi L, Wang C, Liao S, Ma X, Wu P, Li K, Wang

- S, Zhou J, Wang J, Xu X*, Wang H*, Ma D*. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. **Nature Genetics**, 2015; 47(2):158-163
- (3) Sun C[#], Li N, Yang Z, Zhou B, He Y, Weng D, Fang Y, Wu P, Chen P, Yang X, Ma D*, Zhou J*, Chen G*. miR-9 regulation of BRCA1 and ovarian cancer sensitivity to cisplatin and PARP inhibition. **J Natl Cancer Inst**. 2013 Nov 20;105(22):1750-8.
- (4) Sun C^{#*}, Fang Y, Yin J, Chen J, Ju Z, Zhang D, Chen X, Vellano CP, Jeong KJ, Ng PK, Eterovic AKB, Bhola NH, Lu Y, Westin SN, Grandis JR, Lin SY, Scott KL, Peng G, Brugge J, Mills GB. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers. **Sci Transl Med**. 2017 May 31;9(392).
- (5) Zhao X[#], Fang Y[#], Yang Y, Yu Q, Wu P, Wang T, Lai H, Meng L, Wang D, Zheng Z, Lu X, Zhang H, Gao QL*, Zhou J*, Ma D*. Elaiophylin, a novel autophagy inhibitor, exerts antitumor activity as a single agent in ovarian cancer cells. **Autophagy**, 2015 Oct 3; 11(10):1849-63
- (6) Zhang X[#], Liu D[#], Li M, Cao C, Wan D, Xi B, Li W, Tan J, Wang J, Wu Z, Ma D, Gao Q*. Prognostic and therapeutic value of disruptor of telomeric silencing-1-like (DOT1L) expression in patients with ovarian cancer. **J Hematol Oncol**, 2017; 10(1):293r
- (7) Wu P[#], Tian Y[#], Chen G, Wang B, Gui L, Xi L, Ma X, Fang Y, Zhu T, Wang D, Meng L, Xu G, Wang S, Ma D*, Zhou J*. Ubiquitin B: an essential mediator of trichostatin A-induced tumor-selective killing in human cancer cells. **Cell Death Differ**. 2010 Jan;17(1):109-18
- (8) Sun SJ[#], Liu J[#], Zhao MS, Han YY, Chen PB, Mo QQ, Wang BB, Chen G, Fang Y, Tian Y, Zhou JF, Ma D*, Gao QL*, and Wu P*. Loss of the novel mitochondrial protein FAM210B promotes metastasis via PDK4-dependent metabolic reprogramming. **Cell Death Dis**, 2017; 8(6):e2870
- (9) Wei JC[#], Yang J[#], Liu D[#], Wu MF, Qiao L, Wang JN, Ma QF, Zeng Z, Ye SM, Guo ES, Jiang XF, You LY, Chen Y, Zhou L, Huang XY, Zhu T, Meng L, Zhou JF, Feng ZH, Ma D* and Gao QL*. Tumor-associated Lymphatic Endothelial Cells Promote Lymphatic Metastasis By Highly Expressing and Secreting SEMA4C. **Clin Cancer Res**, 2017; 23(1):214-224
- (10) Liu D[#], Li L[#], Zhang XX, Wan DY, Xi BX, Hu Z, Ding WC, Zhu D, Wang XL, Wang W, Feng ZH, Wang H*, Ma D*, Gao QL*. SIX1 Promotes Tumor Lymphangiogenesis by Coordinating TGFβ Signals That Increase Expression of VEGF-C. **Cancer Res**, 2014 Oct 1; 74(19):5597-607
- (11) Yang Z[#], Yang X[#], Xu S, Jin P, Li X, Wei X, Liu D, Huang K, Long S, Wang Y, Sun C, Chen G, Hu J, Meng L, Ma D, Gao Q*. Reprogramming of stromal fibroblasts by SNAI2 contributes to tumor desmoplasia and ovarian cancer progression. **Mol Cancer**, 2017 Oct 17; 16(1):163
- (12) Yang Z[#], Xu S[#], Jin P, Yang X, Li X, Wan D, Zhang T, Long S, Wei X, Chen G,

- Meng L, Liu D, Fang Y, Chen P, Ma D*, Gao Q*. MARCKS contributes to stromal cancer-associated fibroblast activation and facilitates ovarian cancer metastasis. **Oncotarget**, 2016; 7(25):37649-37663
- (13) Hu Z#, Ding WC#, Zhu D, Yu L, Jiang XH, Wang XL, Zhang CL, Wang LM, Ji T, Liu D, He D, Xia X, Zhu T, Wei JC, Wu P, Wang CY, Xi L, Gao QL, Chen G, Liu R, Li KZ, Li S, Wang SX, Zhou JF, Ma D*, Wang H*. TALEN-mediated targeting of HPV oncogenes ameliorates HPV-related cervical malignancy. **Journal of Clinical Investigation**, 2015; 125(1):425-436
- (14) Ding W#, Hu Z#, Zhu D#, Jiang X, Yu L, Wang X, Zhang C, Wang L, Ji T, Li K, He D, Xia X, Liu D, Zhou J, Ma D*, Wang H*. Zinc finger nucleases targeting the human papillomavirus E7 oncogene induce E7 disruption and a transformed phenotype in HPV16/18-positive cervical cancer cells. **Clin Cancer Res**, 2017, 20(24): 6495-503
- (15) Hu Z#, Yu L, Zhu D, Ding W, Wang X, Zhang C, Wang L, Jiang X, Shen H, He D, Li K, Xi L, Ma D*, Wang H*. Disruption of HPV16-E7 by CRISPR/Cas system induces apoptosis and growth inhibition in HPV16 positive human cervical cancer cells. **Biomed Res Int**, 2014, 612823.
- (16) Chen C#, Fang H#, Han Z, Ye F, Ji T, Gong D, Li F, Zhou J, Ma D, Gao Q*. Novel permissive murine immunocompetent orthotopic colon carcinoma model for comparison of the antitumoral and safety profiles of three Adv-TKs. **Gene Ther**, 2014; 21(11):975-83
- (17) Li J#, Zhou J#, Chen G, Wang H, Wang S, Xing H, Gao Q, Lu Y, He Y, Ma D*. Inhibition of ovarian cancer metastasis by adeno-associated virus-mediated gene transfer of nm23H1 in an orthotopic implantation model. **Cancer Gene Ther**, 2006;13(3):266-72
- (18) Liu Y#, Gong W, Yang ZY, Zhou XS, Gong C, Zhang TR, Wei X, Ma D, Ye F*, Gao QL*. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer. **Apoptosis**, 2017, Apr; 22(4):544-557
- (19) Ji T#, Gong D#, Han Z, Wei X, Yan Y, Ye F, Ding W, Wang J, Xia X, Li F, Hu W, Lu Y, Wang S, Zhou K, Ma D, Gao Q*. Abrogation of Constitutive Stat3 Activity Circumvents Cisplatin Resistant Ovarian Cancer. **Cancer Lett**, 2013, Dec 1; 341(2):231-9
- (20) Xia X#, Ji T#, Chen P, Li X, Fang Y, Gao Q, Liao S, You L, Xu H, Ma Q, Wu P, Hu W, Wu M, Cao L, Li K, Weng Y, Han Z, Wei J, Liu R, Wang S, Xu G, Wang D, Zhou J*, Ma D*. Mesenchymal stem cells as carriers and amplifiers in CRAd delivery to tumors. **Mol Cancer**, 2011;10:134-44

8.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

(1) 高庆蕾

职称：教授

行政职务：妇科肿瘤副主任

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：负责本项目规划实施，对所有成果均有贡献。参与开展宫颈癌流行病学调查，为明确中国宫颈癌发病特征提供珍贵的临床资料；参与确定 HPV 特定整合位点，创新设计分子剪辑促使宫颈癌前病变逆转，为宫颈癌传统诊疗方式的革新创造契机；从微生物菌种库、表观遗传调控、细胞“生与死”的功能基因、肿瘤微环境等多角度筛选肿瘤关键分子靶点，并发明卵巢癌分子靶向治疗的创新应用途径--全新的溶瘤腺病毒载体构建体系。积极临床转化，将科学研究与临床需求密切结合，让患者成为科研成果最终的受益者。作为第一完成人，参与大部分研究工作（附件 4-2, 4-5, 4-6, 4-8~13, 4-16~20）。从事本研究的工作量占全部工作量的 60%。

(2) 马丁

职称：教授

行政职务：妇产科主任

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：作为骨干研究人员参与建立临床资料标本库，参与宫颈癌遗传易感、HPV 整合和分子剪切技术对宫颈癌逆转效应的相关研究工作；作为骨干成员参与发明溶瘤腺病毒分子治疗应用途径，积极开展研究成果的推广应用。参与完成大部分论文成果(附件 4-1~2, 4-5, 4-7, 4-10, 4-13~15, 4-20)。从事本研究的工作量占全部工作量的 50%。

(3) 陈刚

职称：教授

行政职务：妇科肿瘤副主任

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：作为骨干研究人员参与筛选和鉴定了一系列卵巢癌关键治疗靶点的相关研究，参与建立临床资料标本库和宫颈癌疾病特征分析研究；参与成果推广应用及总结工作，包含推进溶瘤腺病毒临床转化工作并为其可行性、安全性提供研究支持。完成部分研究成果的论文发表(附件 4-2~3, 4-7~8, 4-11~12, 4-17)。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

(4) 胡争

职称：教授

行政职务：无

工作单位：中山大学附属第一医院

对本项目的贡献：作为骨干研究人员参与精准治疗新策略研究工作，参与确定宫颈癌遗传易感位点，绘制宫颈癌 HPV 整合热点图谱；参与创建设计了一系列针对 HPV E6/E7 致癌基因的分子剪辑“基因刀”，包含转录激活效应因子核酸酶（TALEN）、锌指核酶（ZFN）和 CRISPR/Cas9 系统等；参与制定宫颈癌精准防治策略并积极进行临床初步探索。部分研究成果以科学论文形式发表于国际顶级期刊（附件 4-1, 4-2, 4-10, 4-13~15）。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

(5) 孙朝阳

职称：教授

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：作为骨干研究人员参与卵巢癌精准治疗新策略研究工作，参与开发制定联合靶向治疗策略以扩大卵巢癌中 PARP 抑制剂（PARPi）临床精准获益人群研究（附件 4-3, 4-4），并负责相应研究结果的推广工作。参与从肿瘤微环境角度筛选卵巢癌治疗关键分子靶点（附件 4-11）。参与从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

（6）刘眈

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：作为骨干研究人员主要参与卵巢癌精准治疗新策略研究工作，从表观遗传调控角度筛选卵巢癌耐药关键分子靶点，参与相应研究方案设计并为研究的顺利推进提供技术指导。参与从肿瘤微环境角度筛选卵巢癌治疗关键分子靶点，并提供相应生物信息学支持。完成部分研究成果发表工作（附件 4-6, 4-9, 4-11~14）。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

（7）王亚

职称：住院医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与从肿瘤微环境的角度筛选出肿瘤关键分子靶点（附件 4-11），积极参与建立临床资料标本库和流行病学调查研究工作，参与相应大样本数据的收集整理及结果分析，参与卵巢癌临床标本收集及精准治疗策略临床转化工作，参与项目申请相关工作。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

（8）吴鹏

职称：副教授

行政职务：妇科肿瘤副主任

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与绘制宫颈癌 HPV 整合热点图谱，参与卵巢癌凋亡及转移相关分子机制研究并筛选卵巢癌精准治疗关键分子靶点工作，参与转录激活效应因子核酸酶（TALEN）无创分子治疗技术研究和推广工作。发表部分项目相关科学论文（附件 4-2, 4-3, 4-5, 4-7, 4-8, 4-13, 4-20）。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

（9）魏军成

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与制定宫颈癌淋巴转移相关研究方案，参与宫颈癌临床标本收集及信息采集，参与从肿瘤微环境角度筛选关键分子靶点 SEMA4C，参与

转录激活效应因子核酸酶（TALEN）分子剪辑技术和溶瘤腺病毒载体的研究和推广工作。完成部分研究成果的整理及总结（附件 4-9, 4-13, 4-20）。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

（10）李晓婷

职称：其他

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与从卵巢癌肿瘤微环境的角度筛选出肿瘤关键分子靶点，积极参与建立临床资料标本库和流行病学调查研究工作，参与卵巢癌临床标本收集及信息采集工作，参与完成相应实验操作并提供必要文献支持，参与项目申请工作。完成相应研究成果发表工作（附件 4-11, 4-12）。从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

（11）赵雪娇

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与卵巢癌自噬凋亡研究工作，从微生物菌种库中筛选卵巢癌新型分子药靶，参与制定相应研究方案并为研究的顺利进行提供文献和实验技术支持，参与制定可行的临床转化方案。参与相应科研论文的撰写和发表（附件 4-5）。从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。

（12）余志英

职称：主任医师

行政职务：妇科主任

工作单位：深圳市第二人民医院

对本项目的贡献：参与该项目在深圳市第二人民医院的相应研究工作，参与部分临床样本采集，积极配合建立临床资料标本库和流行病学调查研究工作，参与部分分子靶向精准治疗的创新应用策略应用研究和推广工作，并参与 HPV 检测试剂盒等项目的临床转化工作。从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。

（13）杨宗元

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与卵巢癌转移耐药等相关研究工作，包括从肿瘤微环境的角度出发筛选出 Snai2、MARCKS 作为卵巢癌治疗关键分子靶点，参与设计相应研究方案并为研究的可行性提供文献支持，参与相应实验结果的整理发表及临床转化工作，另外也参与了全基因组关联分析发现宫颈癌遗传易感位点的工作。完成相应研究成果发表（附件 4-1, 4-3, 4-11, 4-12, 4-18）。从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。

（14）纪腾

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与转录激活效应因子核酸酶（TALEN）、锌指核酶（ZFN）和 CRISPR/Cas9 系统等分子剪辑技术的研究工作，参与宫颈癌临床标本的收集及信息采集，参与溶瘤腺病毒临床转化方案的制定并为方案可行性提供必要实验技术支持。完成相应研究成果发表工作（附件 4-13, 4-14, 4-16, 4-19, 4-20）。从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。

（15）丁文成

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：参与宫颈癌发病机制相关研究工作，参与应用全基因组关联分析技术发现我国宫颈癌遗传易感性分子特征，参与制定应用转录激活效应因子核酸酶（TALEN）、锌指核酶（ZFN）和 CRISPR/Cas9 系统等分子剪辑技术精准治疗宫颈癌的策略。完成相应成果科学论文的写作及发表（附件 4-2, 4-10, 4-13~15, 4-19）。从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。

9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称：华中科技大学同济医学院附属同济医院

排名：1

对本项目的贡献：

女性生殖系统恶性肿瘤最常见的宫颈癌和最难治的卵巢癌是威胁女性生命健康的重大疾病，目前临床治疗仍以手术，放疗，化疗，靶向治疗，免疫疗法等综合治疗为主，但是大多数病人经过治疗后最终还是死于肿瘤复发和转移。分子靶向治疗是 21 世纪抗肿瘤治疗领域最重要也是最突出的进展，新型分子靶点的挖掘、药物耐药机制探讨、靶向药物联合应用以及其临床实践依然是目前肿瘤治疗研究领域的热点问题。高庆蕾教授领导的团队从多层面多角度筛选并确定了行之有效的妇科肿瘤关键靶点，从多环节多途径开辟了分子靶向精准治疗的创新应用新策略。该项目发明的溶瘤腺病毒分子治疗应用途径，兼具肿瘤细胞选择性、靶向性、分子靶点特异性及旁观者效应等多重优点，获得 M1-M10 共 10 个基因治疗产品，为研发具有中国自主知识产权的药物作出了实质性贡献，目前已成功临床转化，为妇科恶性肿瘤病人，改善预后提供了新的治疗途径。鉴于该项目的重大基础理论和临床应用意义，华中科技大学同济医学院附属同济医院对该项工作积极给予支持和指导，对项目实施予以技术、经费及设备条件的大力支持，协调项目成员进行有关科学研究合作，协助项目团队开办学术交流会议；并每隔半年组织相关专家对该研究进度进行一次全面的检查评估，适时提出指导性意见。研究过程中，学校党政领导、专家教授多次莅临指导，中青年骨干认真努力研究，项目组成员团结协作，积极进取，善于创新，取得了较好的研究成果，达到了预期目的。

单位名称：中山大学附属第一医院

排名：2

对本项目的贡献：

妇科恶性肿瘤严重危害女性的生殖健康和生命，临床以手术结合化疗，放疗等综合治疗手段为主，但对于晚期病人疗效收益仍然很低。宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤，其发生发展与高危型 HPV 持续感染密切相关，胡争教授领导的课题组通过确定宫颈癌中 HPV 倾向整合于人类基因组特定位点绘制了整合热点图谱，并对 HPV 整合入人类基因组的具体机制及导致宫颈癌变的病理生理过程做了系统深入的研究。通过设计针对 HPV 致癌基因的分子剪辑技术，逆转宫颈癌变，阻止 CIN 发展为宫颈癌，明显改善了宫颈病变患者的预后，特别是早期年轻宫颈癌病人的生育能力。中山大学附属第一医院对该项工作给与大力支持和鼓励，积极协调人员精诚合作，共享技术，设备，标本和临床资料，并每隔半年组织专家对项目进度进行全面评估，提出指导性意见。在研究过程中，各级领导高度重视，项目组成员团结协作，勇于创新，取得了较好的研究成果，达到了预期目标。

单位名称：深圳市第二人民医院

排名：3

对本项目的贡献：

卵巢癌是病死率最高的女性生殖系统恶性肿瘤，是威胁女性健康和生命的重大疾病。目前临床治疗以手术，铂基化疗，PARPi，贝伐单抗等综合治疗为主，但是卵巢癌患者频繁的耐药和复发仍然是妇科肿瘤临床和科研工作者面临的难题。高庆蕾教授团队对卵巢癌的靶向药物应用新策略以及耐药机制进行了系统深入的研究。该项目开发的联合靶向治疗扩大了卵巢癌 PARPi 临床精准获益人群，为难治性卵巢癌患者带来了福音，具有重大的临床意义。余志英教授课题组与高庆蕾教授团队进行了积极的学术交流，开展了通力合作，指导其科研团队进行了系列研究工作，发表了多篇 SCI 论文，为卵巢癌精准治疗新策略的推进奠定了重要的理论基础。深圳市第二人民医院对该项目予以了极大的重视与支持，对项目的实施提供了科研技术平台及经费支持。并于 2018 年引进了“三名工程”团队——华中科技大学同济医学院附属同济医院马丁院士妇科恶性肿瘤精准诊断与治疗团队（高庆蕾教授为该团队成员），积极协调项目成员进行学术交流与多方合作。督促团队定期汇报项目进展，并适时提出指导意见。项目骨干和相关研究人员团结协作，刻苦创新，取得了较好的研究成果，达到了预期目的。