项目名称: 基于蛋白激酶表达谱的前列腺癌靶向治疗体系的建立及应用

提名奖项和等级:科技进步三等奖

主要完成单位:天津医科大学第二医院

主要完成人：郄云凯，胡海龙，刘胜来，张洪团，王嘉南，徐勇，吴长利

提名者：天津医科大学

项目简介: 前列腺癌是全球男性最常见恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率分别位居第二位和第五位。绝大多数前列腺癌患者经过雄激素剥夺治疗后都会进展为去势抵抗性前列腺癌，部分甚至会发展为神经内分泌前列腺癌。针对这部分患者目前尚无有效的治疗方式，亟需寻找潜在治疗靶点并开发有效治疗药物。蛋白激酶是最常见的药物靶点之一，目前尚无有效的小分子蛋白激酶药物用于前列腺癌的治疗。因此，本研究基于蛋白激酶表达谱，建立前列腺癌特异性靶向治疗体系，为晚期前列腺癌的治疗提供安全有效的新策略。

本研究的技术价值在于理论与技术创新。本研究首次从蛋白激酶角度探索前列腺癌发生发展的分子机制，并通过人源肿瘤异种移植模型、基因测序、生物信息学分析等方法筛选出驱动前列腺癌进展的多个蛋白激酶靶点（如：PIM1，PKCβ，PDGFRβ，PKMYT1，PTK7等）。其中，我们通过体内外实验证实PIM1激酶可通过介导核糖体应激促进前列腺癌的进展，PKMYT1激酶与前列腺癌的恶性程度密切相关，PKCβ及PDGFRβ激酶可作为神经内分泌前列腺癌的有效治疗靶点，PTK7激酶可用于前列腺癌淋巴结转移的预测。此外，我们还利用纳米生物学技术设计靶向载体，搭载蛋白激酶抑制剂用于前列腺癌的精准靶向治疗。本研究构建的基于蛋白激酶表达谱的前列腺癌靶向治疗体系将为难治性前列腺癌的诊疗提供有效依据。

本研究基于国家自然科学基金面上项目1项，天津市自然科学基金青年项目1项，目前已申请专利4项，其中发明专利2项（1项已授权，1项进入资质审查），实用新型专利2项已授权。项目成果已在天津市多家医学中心得到应用推广，推动了我市乃至全国前列腺癌诊疗技术水平的发展。本研究项目主要发表文章8篇，被SCIE收录8篇，累计影响因子51.43分，被引频次105次，培养硕士研究生10人，博士研究生4名。

主要技术支撑材料：

1. **Yunkai Qie**; Zhaoxia Cheng; Zhouliang Wu; Feilong Qi; Bozhao Li; Suying Wu; Tianjiao Chu; Zefang Lu; Suping Li; Guangjun Nie; Identification of protein kinase C beta as a therapeutic target for neuroendocrine prostate cancer and development of a nanoparticle-based therapeutic strategy, Nano Today, 2023, 48: 101705

2. **Yunkai Qie**, Diansheng Zhou, Zhouliang Wu, **Shenglai Liu**, Chong Shen, **Hailong Hu**, Changwen Zhang, **Yong Xu**. Low-dose hexavalent chromium（VI） exposure promotes prostate cancer cell proliferation by activating MAGEB2-AR signal pathway. Ecotoxicol Environ Saf 2022, 241: 113724.

3. **Yunkai Qie**#, Lin Wang#, E. Du, Shuaiqi Chen, Chao Lu,Na Ding, Kuo Yang\*, **Yong Xu**\*.TACC3 promotes prostate cancer cell proliferation and restrains primary cilium formation[J]. Exp Cell Res, 2020,390(2):111952.

4. Changwen Zhang#, **Yunkai Qie**#, Tong Yang#, Li Wang, E Du, Yan Liu, **Yong Xu**, Baomin Qiao\*, Zhihong Zhang\*. Kinase PIM1 promotes prostate cancer cell growth via c-Myc-RPS7-driven ribosomal stress, Carcinogenesis, 2019, 40(1):52-60.

5. Chao Lu#; **Yunkai Qie**#, **Shenglai Liu**#, **Changli Wu**, Zhihong Zhang, Ranlu Liu, Kuo Yang, **Hailong Hu**\*, **Yong Xu**\*. Selective Actionable and Druggable Protein Kinases Drive the Progression of Neuroendocrine Prostate Cancer, DNA AND CELL BIOLOGY, 2018, 37(9): 1-9.

6. **Yunkai Qie**#, Xuewu nian#, Xuesen liu#, Hailong hu, Changwen Zhang, Linguo Xie, Ruifa han, Changli Wu\*, Yong Xu\*. Polymorphism in IGFBP3 gene is associated with prostate cancer risk: an updated meta-analysis, OncoTargets and Terapy, 2016, 9（4）: 4163-4171.

7. **Jianan Wang**#**,** Lin Wang#, Saipeng Chen, Huahong Peng, Longfei Xiao, E Du, Yan Liu, Dong Lin, Yuzhuo Wang, **Yong Xu**\***,** Kuo Yang\***.**.. PKMYT1 is associated with prostate cancer malignancy and may serve as a therapeutic target. Gene 2020, 744: 144608.

8. **Hongtuan Zhang**, Andi Wang, Shiyong Qi, Shang Cheng, Bing Yao and **Yong Xu**\*. Protein tyrosine kinase 7 (PTK7) as a predictor of lymph node metastases and a novel prognostic biomarker in patients with prostate cancer. Int J Mol Sci 2014, 15(7): 11665-11677.

**专利：**

**王嘉南**；王林；杨阔；马鹏德；杜娥；刘通；丁浩；陈赛鹏；**徐勇**，用于检测去势抵抗性前列腺癌的ELISA试剂盒及使用方法，2018-03-27，中国，CN106198985A

**刘胜来**；周錞；万娟；蒲建军，负压定量前列腺穿刺活检器，2014-06-11，中国，CN203634208U

**刘胜来**; 陈昌盛; **郄云凯**; 胡海龙; 田大伟; 吴长利 ; 一种协助膀胱测压管留置的尿道扩张鞘,2020-1-14, 中国, CN201920435515.2

**郄云凯**; 聂广军; 李素萍 ; 一种靶向生长抑素受体2的聚合物纳米药物的制备方法及其应用, 2022-11-9, 中国, CN202211396389.7