**申报华夏医学科技奖项目公示**

|  |  |
| --- | --- |
| **项目名称** | 水通道蛋白在前列腺癌中的作用机制 |
| **申报奖项类别** | 华夏医学科学技术进步奖 |
| **主要完成单位（含排序）** | 大连医科大学附属第一医院、大连医科大学 |
| **主要完成人（含排序）** | 王建伯, 陈奇伟, 朱亮, 杨德勇, 王雪剑, 王丽娜 |
| **项目简介：**  前列腺癌是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤，近年由于我国人口老龄化，其发病率随年龄而增长。研究表明约54%前列腺癌患者在初诊时已经发生转移，且其5年生存率降至30%，失去手术机会。目前手术、放疗、化疗和内分泌治疗是前列腺癌的主要治疗手段，但对于晚期转移及去势抵抗性前列腺癌治疗效果较差。因此探索前列腺癌新的治疗技术具有重要意义，是临床亟需解决的重大课题。  关于前列腺癌基因水平的研究目前已有很大进展，有研究证实前列腺癌中广泛表达水通道蛋白。水通道蛋白（Aquaporin, AQP）是一组孔形内在蛋白家族，从功能上可以把AQP分为两大类，一类是水专一性通道蛋白，包括AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6、AQP8；一类是水甘油通道蛋白，包括AQP3、AQP7、AQP9、AQP10。人类多种肿瘤广泛表达水通道蛋白，包括胃肠道肿瘤、睾丸肿瘤、皮肤癌、前列腺癌等，且多种水通道蛋白在肿瘤及癌旁组织中表达存在明显差异，下游可以激活PI3K/Akt,ERK,HIF-1α/VEGF等信号通路，影响肿瘤细胞的恶性行为，影响肿瘤患者的预后。  申请人前期通过免疫组化证实在前列腺组织中AQP3主要表达在细胞膜，而前列腺癌中AQP3主要表达在细胞质。并进一步通过慢病毒转染敲除、过表达等技术，结合通路激动剂，证实在前列腺癌中通过cAMP/PKA/RalA通路调控AQP3亚细胞位置；同时通过平板克隆、MTT、TUNEL、DNA Ladder、细胞周期、划痕、迁移及侵袭等功能实验证实AQP3亚细胞位置的改变对前列腺癌增殖、凋亡、迁移、侵袭等产生明显影响，揭示了AQP3在正常与癌变组织中亚细胞位置变化的分子机制，为新的治疗方法提供了理论依据。  基于临床治疗实际需求，我们进一步利用去势抵抗型前列腺癌细胞系进行后续实验，发现该类型前列腺癌细胞中AQP9高表达。申请人首先采用AQP9-siRNA敲低AQP9，然后进一步通过增殖、凋亡、迁移、侵袭等功能学实验证实AQP9促进去势抵抗型前列腺癌恶性生物学行为，并且由ERK通路调控，为晚期前列腺癌的治疗提供新的思路。  目前该项目技术已完成理论探究，申请人在取得患者同意后术后取小块活体癌组织进行了相关的免疫组化、免疫荧光、Western blot、 qRT-PCR等研究。验证水通道蛋白的表达模式与前列腺癌患者PSA，TNM，Gleason评分的关系，并通过随访患者，统计OS，DFS，RFS，验证水通道蛋白的表达与前列腺癌预后的关系，为水通道蛋白作为前列腺癌治疗靶点及预后指标提供依据。      综上，AQP3和AQP9在前列腺癌与正常前列腺组织之间存在分布及表达差异。本项目中申请人首次发现了AQP3的亚细胞定位变化及AQP9在前列腺癌中的作用机制，并且在临床上也进行了相关应用，但目前前列腺癌治疗方法和效果上仍存在明显不足，因此针对于水通道蛋白在前列腺癌中发生发展的机制仍需进一步进行研究，为晚期前列腺癌的治疗带来新的希望。 | |
| **代表性论文（专著）列表：**  1. Chen, Q.; Zhu, L.; Zheng, B.; Wang, J.; Song, X.; Zheng, W.; Wang, L.;Yang, D.; Wang, J. Effect of AQP9 Expression in Androgen-Independent Prostate Cancer Cell PC3. *Int J Mol Sci* **2016**, *17*.  2. Chen, Q.; Zhu, L.; Zong, H.; Song, X.; Wang, L.; Wang, X.; Yang, D.; Wang, J. Subcellular localization of aquaporin 3 in prostate cancer is regulated by RalA. *Oncol Rep* **2018**, *39*, 2171-2177. | |