

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	重症肌无力风险 miRNA 多态位点识别及 miRNA 调控通路研究
推荐单位	<p>推荐单位：哈尔滨医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>本课题结合高通量全基因组预测方法和生物学实验证实，首先整合已知全基因组关联分析研究中已获得证实的重症肌无力(MG)风险 SNP，开发生物信息学算法在全基因组范围内识别这些 MG 的风险 SNP 影响的 miRNA 调控关系，找出 MG 的候选 miRNA 多态，关联并整合 miRNA 及其靶基因之间的表达关系，利用生物学实验方法确认 MG 风险 miRNA 多态位点，并研究 MG 风险 miRNA 多态在代谢通路上的调控作用，从全局角度解释重症肌无力发病机制，为 miRNA 的调控机制研究、MG 致病机制研究以及疾病的分子诊断和个体化给药提供理论和应用基础。研究整体设计严谨，逻辑性强，结构层次清晰，研究数据量大，难度高，计算量大，统计分析严谨，计算过程中应用逻辑性强，层次结构科学合理，通过大数据计算并结合当前的研究热点，选题新颖，论据充分，观点具有独创性，具有很强的应用价值，为 MG 的分子诊断和治疗奠定了坚实的理论基础。</p> <p>同意推荐。</p>
项目简介	<p>1.主要研究内容</p> <p>(1) 整合已知 MG 全基因组关联分析研究中的风险单核苷酸多态性(SNP)，建立 MG 风险 SNP 数据集；</p> <p>(2) 开发高通量生物信息学方法识别 miRNA 调控的 MG 的失调通路及通路互作分析(crosstalk)，识别 MG 相关 miRNA 调控的关键基因，候选 MG miRNA 多态；</p> <p>(3) 识别 MG 的失调代谢通路，挖掘 MG 功能关联的风险 miRSNPs；</p> <p>(4) 利用生物学实验证实 MG 风险 miRNA 多态，分析 MG miRNA 多态基因表达的影响；</p> <p>(5) 从通路水平阐明 MG 的致病机制，解释 miRNA 多态在 MG 发生、发展中的作用。</p> <p>2.发现点</p> <p>(1)首次建立 MG 风险基因集及风险 SNP 数据集；</p> <p>(2)识别 2 个下调 miRNA 调控 4 条上调通路，12 个上调 miRNA 调控 4 条下调通路，调控相同通路的 miRNA 基因聚集成簇，miRNA 簇间存在协同调控作用。</p> <p>(3)MG 的失调通路存在显著互作(crosstalk)，通路 hsa04720 通过 5 个重要免疫基因与其他通路互作：BRAF,MAP2K1,MAP2K2,MAPK1,MAPK3.这 5 个基因的信号连级反应是 MAPK 信号通路的一部分。</p> <p>(4)本研究发现了 93 个 key miRNA 可调控 9 条 MG 代谢通路，以 miRNA-pathway 网络图为基础刻画 miRSNPs 发挥“开关”作用的通路网络。</p> <p>(5) 根据网络分析，我们发现三个 miRSNP-pathway 机制：</p> <p>1)rs28457673(miR-15/16/195/424/497family)-IGF1R-hsa05200/hsa05215 pathways；</p> <p>2)rs4987856(miR-195)-BCL2-hsa05200/hsa04722 pathways；</p> <p>3)rs9266 (miR-181a/181c)-KRAS-hsa04722 pathways, 从通路水平阐明 MG 的致病机制。</p> <p>3.发现点的科学价值</p> <p>本课题首次在全基因组范围内高通量识别 MG 的候选 miRNA 多态，然后通过生物学实验鉴定 MG 相关的风险 miRNA 多态，并分析这些 miRNA 多态对 MG 相关基因表达的影响，最后在通路水平上阐明这些 miRNA 多态的分子作用途径，进而探寻 miRNA 多态引起 miRNA 功能失调从而导致 MG 的分子机制。本课题揭示了 miRNA 和单核苷酸多态调控 (SNP) 共同作用下的 MG 发病机制及作用通路，研究共发现 93 个关键 miRNA 调控 9 条 MG 代谢通路、发现三个 miRSNP-pathway 与重症肌无力的发生发展密切相关。</p> <p>本研究为 MG 的 miRNA 药物基因组学的研究提供了新的思路，从 MG 风险基因入手，深入探讨 MG 的风险 miRNA 多态，识别其与调控通路的作用机制，为病人选择最优的治疗方案具有重要的临床意义和社会价值。</p>

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权 时间	知识产权具体名称	发明人
无						

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年, 卷 (期) 及页 码	影响 因子	通讯作 者(含共 同)	SCI 他引 次数	他引 总次 数	通讯作 者单位 是否含 国外单 位
1	Detecting Key Genes Regulated by miRNAs in Dysfunctional Crosstalk Pathway of Myasthenia Gravis	Biomed Res Int	2015; 2015: 72471 5	1.57 9	王丽华	3	3	否
2	The mRNA related ceRNA-ceRNA landscape and significance across 20 major cancer types	Nucleic Acids Research	2015, 43(17 ) :816 9-82	10.1 6	王丽华, 李霞	20	20	否
3	SNP@lincTFBS: an integrated database of polymorphisms in human LincRAN transcription factor binding sites	Plos One	2014, 9(7): e1038 51	3.53 4	王丽华, 李霞	7	7	否
4	Identifying	Neuro-Onc	2013,	6.18	王丽华,	14	14	否

	dysfunctional miRNA-mRNA regulatory modules by inverse activation, co-function, and high interconnection of target genes: A case study of glioblastoma	ology	15(7):818-828		李霞			
5	Constructing and characterizing a bioactive small molecule and microRNA association network for Alzheimer's disease	Journal of the Royal Society	2013, 11(92):20131057	3.856	王丽华, 蒋伟	8	8	否
6	Prioritizing candidate disease miRNAs by topological features in the microRNA-target dysregulated network: case study of prostate	Molecular Cancer Therapeutics	2011, 10(10):1857-66	5.225	王丽华, 李霞	54	54	否

	cancer							
7	A polysaccharide from Polygonatum sibiricum attenuates amyloid- $\beta$ -induced neurotoxicity in PC12 cells	Carbohydrate Polymers	2015, Mar 6;117:879-886	4.074	王丽华	10	10	否
8	Effects of Zusanli electroacupuncture on somatostatin expression in the rat brainstem	J Mol Neurosci	2012, 49(1):28-37	2.92	王丽华	1	1	否
9	Harmine mediated neuroprotection via evaluation of glutamate transporter 1 in a rat model of global cerebral ischemia	Neuroscience Letters	2014, 583:32-36	2.055	王丽华	12	12	否
10	Acute ethanol induces apoptosis by stimulating TRPC6 via elevation of superoxide in	Biochim Biophys Acta	2015, 17;1853(5):965-974	5.297	王丽华, 马和平	10	10	否

	oxygenated podocytes							
11	Lnc2Cancer: a manually curated database of experimentally supported lncRNAs associated with various human cancers	Nucleic Acids Res	2016, 44, D9 80-98 5	10.16	丽华, 李霞	63	63	否
12	Identifying a Polymorphic 'Switch' That Influences miRNAs' Regulation of a Myasthenia Gravis Risk Pathway	Plos One	2014, 9(8): e1048 27	3.534	王丽华	7	7	否
13	Rituximab Inhibits Kv1.3 Channels in Human B Lymphoma Cells via Activation of Fc<math>\gamma</math>RIIB Receptors	Biochimica et Biophysica Acta	2012, 1823):505-513	5.538	王丽华	4	4	否
14	Tumor necrosis factor alpha 308 G/A polymorphism	Molecular Biology	2011, 39(2):1537	2.929	王丽华	4	4	否

	and Guillain-Barre syndrome risk	Reports	-40					
--	--	---------	-----	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：王丽华 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：科主任 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：关键技术指导、课题实施、miRAN 基因识别、调控通路验证。</p> <p>姓名：张荟雪 排名：2 职称：副主任医师,副教授 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：重症肌无力患者样本收集及数据库建立。</p> <p>姓名：王健健 排名：3 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：识别差异表达的 MG 相关 miRNA 和 mRNA 、构建 MG 相关的 miRNA-pathway 调控网络。</p> <p>姓名：卢晓宇 排名：4 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：生物学实验验证</p> <p>姓名：曹宇泽 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：数据统计、分析</p> <p>姓名：李杰 排名：6 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：数据统计、分析</p> <p>姓名：田阔 排名：7 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学 对本项目的贡献：患者筛选入组，随访</p>
---------	--

	<p>姓名：孙雪松  排名：8  职称：主治医师  行政职务：无  工作单位：哈尔滨医科大学  对本项目的贡献： MG 差异表达 miRNA 分析及 pathway 识别</p> <p>姓名：王娜  排名：9  职称：主治医师  行政职务：无  工作单位：哈尔滨医科大学  对本项目的贡献： 随访</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：哈尔滨医科大学  排名：1  对本项目的贡献： 哈尔滨医科大学拥有先进的仪器设备，良好的生物医学实验环境和丰富的分子生物学实验平台，完善的计算机硬件设备，具备进行实验的设备与条件。为本项技术的实施提供了极其便利的条件及技术保障。</p>



