**一、项目名称：**癌症风险非编码 RNA 识别的关键技术及应用

**二、推荐单位：**哈尔滨医科大学

**三、项目简介：**

恶性肿瘤已经成为严重危害人类生命健康、制约社会经济发展的一类重大疾病。中国的恶性肿瘤发病率和死亡率一直居高不下，从2010年开始已经成为主要的致死原因。非编码RNA（主要为miRNA和lncRNA）在恶性肿瘤中发挥着重要的生物学作用，阐明非编码RNA在恶性肿瘤中的功能和调控机制一直是生物医学界研究的热点和重大挑战。课题组以识别恶性肿瘤风险非编码RNA，并解析其在肿瘤进程中的功能和调控机制为研究目标，在多项国家级和省部级课题的支持下，发表代表性SCI论文8篇，其中影响因子＞10分的SCI文章3篇，累计影响因子53.969，他引次数305次，单篇最高引用102次，包括2篇ESI高被引论文，获软件著作权1项，主编国家级规划教材两部，在以下三个研究方向获得突破：

1、开发了一套系统的方法全面识别癌症中具有调控活性的lncRNA-miRNA-mRNA竞争三元组。课题组在国际上首次：①定义并构建了12种癌症的全局竞争活性谱，发现lncRNA的竞争活性具有高度癌症特异性；②构建了9种癌症的特异性竞争子网及风险通路；③发现一个由五个调控子组成的功能性模块（H19、miR-17、miR-20、THBS1、MAP3K12），可以作为乳腺癌诊断风险分子标记物。

2、揭示了lncRNA在恶性肿瘤中的DNA甲基化调控模式。课题组在国际上首次：①开发了一种重注释策略将Infinium DNA甲基化芯片的探针重新注释到lncRNA功能位点；②构建了20种癌症、4629个肿瘤样本和705个正常样本的DNA甲基化谱；③识别出癌症状态特异、癌症亚型特异及预后相关甲基化模式的lncRNA，可以作为潜在的癌症治疗靶点。

3、系统研究了人类lncRNA上的SNP分布特征。课题组在国际上率先：①发现人类lncRNA具有较低的SNP密度，揭示风险SNP的致病机制与lncRNA功能有关；②发现lncRNA的进化保守区域上存在疾病风险SNP；③发现lncRNA上的SNP对RNA二级结构具有显著的影响，疾病风险SNP可以通过改变lncRNA 的二级结构导致疾病。

此外，课题组开发了多个非编码RNA研究的大数据平台：LincSNP数据库是国际上第一个查询lncRNA疾病风险SNP的数据库；Lnc2Cancer是国际上最大的癌症风险lncRNA数据库；Co-LncRNA 是国际上最全面的研究lncRNA功能的数据库；LncACTdb和miRSponge是研究ceRNA的重要数据库。这些大数据平台得到了超过60个国家的10万次访问。

综上，课题组在恶性肿瘤的非编码RNA领域做出了一系列高水平的原创性研究工作，研究成果被Nature Reviews Genetics引用5次，来自美国哈佛医学院、梅奥医学中心、怀特黑德生物医学研究所、宾夕法尼亚大学等国际机构的知名科学家及临床医生高度评价了我们的工作。

**四、发表代表性论文（8篇）：**

1. Identification of lncRNA-associated competing triplets reveals global patterns and prognostic markers for cancer. **Nucleic Acids Research**, 2015.
2. Lnc2Cancer: a manually curated database of experimentally supported lncRNAs associated with various human cancers. **Nucleic Acids Research**, 2016.
3. A novel reannotation strategy for dissecting DNA methylation patterns of human long intergenic non-coding RNAs in cancers. **Nucleic Acids Research**, 2014.
4. Topologically inferring risk-active pathways toward precise cancer classification by directed random walk. **Bioinformatics**, 2013.
5. miRSponge: a manually curated database for experimentally supported miRNA sponges and ceRNAs. **Database-The Journal of Biological Databases and Curation**, 2015.
6. A global map for dissecting phenotypic variants in human lincRNAs. **European Journal of Human Genetics**, 2013.
7. Co-LncRNA: investigating the lncRNA combinatorial effects in GO annotations and KEGG pathways based on human RNA-Seq data. **Database-The Journal of Biological Databases and Curation**, 2015.
8. LincSNP: a database of linking disease-associated SNPs to human large intergenic non-coding RNAs. **BMC Bioinformatics**, 2013.

**五、主要完成人情况：**

———————————————————————————————————————

姓名：李霞

排名：1

技术职称：教授

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

李霞，院长，博士生导师，龙江学者特聘教授，负责项目整体设计和实施。李霞教授课题组长期从事癌症非编码RNA 相关的生物信息学和系统生物学研究，主持多项863 项目、973 项目和国家自然科学基金项目，本项目中发表代表性SCI 文8 篇。主要学术贡献包括：1）建立了癌症ceRNA 研究体系；2）建立了癌症非编码RNA 的DNA 甲基化和遗传图谱；3）开发了癌症lncRNA 风险标记物识别方法；4）识别了癌症lncRNA 参与的风险通路。

曾获科技奖励情况：

1）中华医学科技奖三等奖，癌风险生物标志物及风险通路识别的生物信息融合系列方法研究， 2011 年

2）中华医学科技奖三等奖，癌风险miRNA 及协同调控风险通路(pathway)识别， 2015 年

3）黑龙江省高校科学技术奖二等奖，癌症风险非编码（lncRNA/miRNA）标志物识别及其协同调控功能研究，2019年

———————————————————————————————————————

姓名：宁尚伟

排名：2

技术职称：副教授

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

宁尚伟，副教授，博士、临床医学博士后，硕士生导师，担任课题组组长（PI），在本项目中负责具体实施工作，共发表代表性SCI 论文6 篇（论文1, 2, 3, 5, 6, 8）。主要学术贡献包括：1）建立了癌症lncRNA 的分子图谱数据库；2）开发了检测癌症患者风险lncSNPs 数据库；3）开发了基于多组学数据的癌症风险标记物识别算法。

曾获科技奖励情况：

1）黑龙江省高校科学技术奖二等奖，癌症风险非编码（lncRNA/miRNA）标志物识别及其协同调控功能研究，2019年

———————————————————————————————————————

姓名：张云鹏

排名：3

技术职称：副教授

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

张云鹏，副教授，担任课题组组长（PI），作为项目主要参加人，进行项目具体实施，发表代表性SCI 论文1和5，对本项目主要学术贡献：1）建立了癌症风险lncRNA 大数据平台和遗传分子图谱数据库；2）开发了检测癌症风险ceRNA 的系列方法；3）挖掘和探索可作为癌症治疗靶点的非编码RNA 调控风险通路。

曾获科技奖励情况：

1）中华医学科技奖三等奖，癌风险miRNA 及协同调控风险通路(pathway)识别， 2015 年

2）黑龙江省高校科学技术奖二等奖，癌症风险非编码（lncRNA/miRNA）标志物识别及其协同调控功能研究，2019年

———————————————————————————————————————

姓名：王鹏

排名：4

技术职称：副教授

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

王鹏，副教授，作为项目参与人，负责项目的方法实施，发表代表性论文1和5。主要学术贡献：1）建立了癌症非编码RNA 注释数据库；2）开发了检测癌症ceRNA 的生物信息学方法；3）开发了基于芯片重注释的癌症风险lncRNA 识别方法。

曾获科技奖励情况：

1）黑龙江省高校科学技术奖二等奖，癌症风险非编码（lncRNA/miRNA）标志物识别及其协同调控功能研究，2019年

———————————————————————————————————————

姓名：白静

排名：5

技术职称：讲师

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

白静，讲师，作为项目参与人，负责项目的方法实施，发表代表性论文7。主要学术贡献：1）开发了基于多组学数据的癌症biomarker识别算法；2）挖掘癌症治疗靶点的风险通路。

曾获科技奖励情况：

1）黑龙江省高校科学技术奖二等奖，癌症风险非编码（lncRNA/miRNA）标志物识别及其协同调控功能研究，2019年

———————————————————————————————————————

姓名：许艳军

排名：6

技术职称：讲师

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

许艳军，讲师，作为项目参与人，负责项目的方法实施，发表代表性论文4。主要学术贡献：1）开发了基于甲基化数据的癌症诊断标记物识别算法；2）挖掘癌症非编码RNA 调控风险通路。

曾获科技奖励情况：无

———————————————————————————————————————

姓名：李峰

排名：7

技术职称：助理研究员

工作单位：哈尔滨医科大学

完成单位：哈尔滨医科大学

对本项目创造性贡献：

李峰，助理研究员，作为项目参与人员，负责项目中数据收集和算法实现，发表代表性论文6。主要学术贡献：1）建立了癌症大数据组学和资源库；2）开发了癌症患者风险lncSNPs 的诊断平台。

曾获科技奖励情况：无

———————————————————————————————————————