**2024年度****江苏省科学技术奖提名项目公示**

**项目名称：致盲性年龄相关性眼病诊疗体系的建立及关键机制研究**

**所有完成人：管怀进，季敏，康丽华，张国伟，唐波，张鲁中，王俊，金珠，徐绘**

**所有完成单位：南通大学附属医院；南通大学；上海麦索照明设计咨询有限公司**

项目简介：

致盲性年龄相关性眼病，包含白内障、青光眼、糖尿病性视网膜病变等约占我国致盲病例的60%，数以千万计的白内障盲造成家庭和社会的巨大经济负担，是我国急需解决的重大公共卫生问题，也是我国《 防盲与眼健康规划》 重点要防治的眼病。对于以上致盲性年龄相关性眼病，手术治疗是目前公认较为有效的治疗方法，但是术后视力改善不良、干眼等发生率高居不下，精准有效的药物治疗仍然是患者和医生的共同目标。因此研究致盲性年龄相关性眼病确切病因机制，寻找特征性靶点分子，用于指导致盲性年龄相关性眼病治疗的药物开发，对于解决致盲性年龄相关性眼病的药物防治这一瓶颈核心科学问题具有重要意义。
 本研究自2010年1月1日起，在国家自然科学基金（81974129等）、国家卫生计生委医院管理项目（2006141等）、江苏省社会发展重点研发项目（BE2016669）以及多项南通市科技项目等项目资助下，本课题组开展了一系列研究，具体成果如下：
 1、样本资料来源于人群队列研究。在国内率先利用国际标准化流行病学调查方法，在苏南、苏中及苏北地区规范化抽样，通过严格的队列研究对江苏省50岁及以上人群进行了包括白内障、青光眼、糖尿病性视网膜病变在内的致盲性眼病的研究，获得该地区白内障临床流行病学资料，同时我们抽取了35000余例受检人员全血，建立了宝贵的江苏眼病人群生物样本库，这是后续分子流行病学确定白内障、青光眼、糖尿病性视网膜病变相关基因分子及其精准调控研究的坚实基础。

1. 确定了白内障相关致病性氧化损伤基因的突变位点和调控的关键靶分子。运用实时荧光检测氧化损伤基因相关位点的基因型，分析单核苷酸多态性、拷贝数变异等差异，发现了氧化损伤蛋白基因，如OGG1、HIF-1以及WRN的基因多态性在年龄相关性白内障（ARC）发生发展中的作用，并进一步在斑马鱼白内障模型上验证了OGG1和GST在白内障发生中的关键作用。进一步通过分子生物学方法，发现HDAC1、lncRNA以及多种microRNA分子对上述氧化损伤修复基因具有调控作用，并从中筛选出lncRNA H19等对ERCC6、OGG1等基因表达调控起关键作用，可作为白内障相关氧化损伤基因精准调控的关键靶分子，为后续临床转换提供了坚实可靠的基础。
2. 确定了青光眼相关致病基因的突变位点和调控的关键靶分子。通过全基因组关联研究 鉴定的原发性闭角型青光眼易感基因座的8个单核苷酸多态性进行基因分型，发现PLEKHA7、CHAT等在PACG发生中的关键作用；采用Sanger对原发性开角型青光眼家系112名成员进行测序发现，有14名家庭成员的MYOC基因中存在一个杂合突变。通过研究衰老相关蛋白、线粒自噬相关蛋白的表达以及衰老相关的分泌表型，明确ATP-P2X7R通路介导的视网膜小胶质细胞衰老在青光眼RGC损伤中的作用及分子机制，为研究青光眼及衰老的免疫和靶向治疗提供研究基础。

代表性论文论著目录

1. 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶状体学组, 中国糖尿病患者白内障围手术期管理策略专家共识(2020年).中华眼科杂志,2020,56 (5): 337-342.
2. 康丽华;张国伟;朱曦;管怀进;季敏; 一种用于白内障手术的角膜润湿设备，专利类型：发明，专利号：2024111658780
3. 张鲁中;姚珂;杨宇民;李贵才;王钰清;傅泽茜; 载有生物活性物质的聚(β-氨基酯)药物输送体系及其制备方法，专利类型：发明，专利号：201911088098X
4. 金珠; 一种建筑照明装置及使用方法，专利类型：发明，专利号：2022101778039
5. 王俊；一种可旋转水韵灯，专利类型：发明，专利号：2018101971006
6. Fang G; Wang Q; Yang X; Qian Y; Zhang Gi; Tang B; γ-Cyclodextrin-based polypseudorotaxane hydrogels for ophthalmic delivery of flurbiprofen to treat anterior uveitis, Carbohydrate Polymers, 2022, 277: 118889.
7. Zhang L; Yao K; Wang Y; Zhou Y; Fu Z; Li G; Ling J; Yang Y. Brain-Targeted Dual Site-Selective Functionalized Poly(β-Amino Esters) Delivery Platform for Nerve Regeneration. Nano Letters 2021, 21, 3007-3015.
8. Xiang J, Chen Q, Kang L, Zhang G, Wang Y, Qin B, Wu J, Zhou T, Han Y, Guan H. LncRNA PLCD3-OT1 Functions as a CeRNA to Prevent Age-Related Cataract by Sponging miR-224-5p and Regulating PLCD3 Expression. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(14): 4670-4680.
9. Zhang Y, Xu Y, Sun Q, Xue S, Guan H, Ji M. Activation of P2X7R- NLRP3 pathway in Retinal microglia contribute to Retinal Ganglion Cells death in chronic ocular hypertension (COH). Exp Eye Res. 2019;188:107771.
10. Zhang Z, Hou H, Yu S, Zhou C, Zhang X, Li N, Zhang S, Song K, Lu Y, Liu D, Lu H, Xu H. Inflammation-induced mammalian target of rapamycin signaling is essential for retina regeneration. Glia. 2020 Jan;68(1):111-127.