

浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：自然科学奖

成果名称	基于转录调控的肿瘤治疗策略和药物研究
提名等级	一等奖
提名书 相关内容	转录因子因其存在的广泛性和调控靶基因的多样性，与恶性肿瘤的发展和转移密切相关，已成为肿瘤治疗的有效靶点。研究表明调控转录因子活性的上游基因或转录因子下游的关键应答基因对肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和耐药等有着重要调控作用。因此，<u>加强转录因子调控网络的分子机制研究对于肿瘤治疗新靶点发现和新药研发都具有重要意义</u>。微小 RNA (miRNA) 在肿瘤发生、发展和转移过程中发挥至关重要的作用，可调控转录因子的表达。天然产物是现代抗肿瘤药物的主要来源之一，对特定的转录因子有显著抑制作用。研究发现<u>部分中药及其活性成分可以通过调控转录因子活性发挥抗肿瘤作用，但其作用机制和靶点尚不清楚。</u> 本项目历时 10 余年，以肿瘤治疗为目标导向，以转录因子和天然产物为研究对象，1) 发现多个 miRNA 通过调控转录因子，以及转录因子和内质网应激相关蛋白等相互作用促进肿瘤发展和转移的新机制，2) 基于天然产物，设计研发了靶向转录因子的活性衍生物，并深入研究了它们本身及其与临床药物协同抗肿瘤的作用机制，取得了系列研究成果，为靶向转录因子调控网络治疗肿瘤提供了新策略、新靶点和候选新药。本项目研究成果于 <i>PNAS</i> (IF=9.4, 2 篇)、<i>Nat Commun</i> (IF=14.7)、<i>Cancer Res</i> (IF=12.5)、<i>Oncogene</i> (IF=6.9)、<i>J Exp Clin Cancer Res</i> (IF= 11.4, 6 篇)、<i>Cancer Lett</i> (IF= 9.1, 2 篇)、<i>Br J Pharmacol</i> (6.8) 和 <i>Cell Death Dis</i> (IF=8.1) 等国际权威杂志<u>合计发表 SCI 论文共计 47 篇，合计影响因子为 338.6</u>，被 <i>Nat Rev Clin Oncol.</i>、<i>Chemical Reviews</i>、<i>Acc Chem Res</i>、<i>Cancer Cell</i>、<i>Nature Commun</i> 等国际顶级期刊他引超过 <u>2000 次</u>。其中，<u>8 篇代表性论文合计影响因子 74.2，平均影响因子为 9.275，他引 289 次，单篇最高他引 92 次。</u>另外，本成果还获国家发明专利授权 5 项，研发出 1 个抗肿瘤化学 1 类候选新药。 8 篇代表性论文： 论文 1: Guang Liang#, Wei Meng#, Xiangjie Huang#, Wangyu Zhu, Changtian Yin, Canwei Wang, Matteo Fassan, Yun Yu, Masahisa Kudo, Sisi Xiao, Chengguang Zhao, Peng Zou, Yumin Wang, Xiaokun Li, Carlo M. Croce*, Ri Cui*. miR-196b-5p-

	mediated downregulation of TSPAN12 and GATA6 promotes tumor progression in non-small cell lung cancer. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>. 2020 Feb 25;117(8):4347-4357. 论文 2: Chengguang Zhao#, Lehe Yang#, Feng Zhou#, Yun Yu, Xiaojing Du, Youqun Xiang, Chenglong Li, Xiaoying Huang, Congying Xie, Zhiguo Liu, Jiayuh Lin, Liangxing Wang*, Guang Liang* and Ri Cui*. Feedback activation of EGFR is the main cause for STAT3 inhibition-irresponsiveness in pancreatic cancer cells. <i>Oncogene</i>. 2020 May;39(20):3997-4013. 论文 3: Xiangjie Huang#, Sisi Xiao#, Xinping Zhu#, Yun Yu, Meng Cao, Xiaodong Zhang, Shaotang Li, Wangyu Zhu, Fengjiao Wu, Xiaohui Zheng, Libo Jin, Congying Xie, Xiaoying Huang*, Peng Zou, Xiaokun Li, Ri Cui*. miR-196b-5p-mediated downregulation of FAS promotes NSCLC progression by activating IL6-STAT3 signaling. <i>Cell Death Dis</i>. 2020 Sep 22;11(9):785. 论文 4: Shichong Lin#, Lehe Yang#, Yulei Yao#, Lingyuan Xu, Youqun Xiang, Haiyang Zhao, Liangxing Wang, Zhigui Zuo*, Xiaoying Huang*, Chengguang Zhao*. Flubendazole demonstrates valid antitumor effects by inhibiting STAT3 and activating autophagy. <i>J Exp Clin Cancer Res</i>. 2019 Jul 8;38(1):293. 论文 5: Lehe Yang#, Shichong Lin#, Yanting Kang#, Youqun Xiang, Lingyuan Xu, Jifa Li, Xuanxuan Dai, Guang Liang, Xiaoying Huang*, Chengguang Zhao*. Rhein sensitizes human pancreatic cancer cells to EGFR inhibitors by inhibiting STAT3 pathway. <i>J Exp Clin Cancer Res</i>. 2019 Jan 23;38(1):31. 论文 6: Lehe Yang, Feng Zhou, Yan Zhuang, Yanan Liu, Lingyuan Xu, Haiyang Zhao, Youqun Xiang, Xuanxuan Dai, Zhiguo Liu, Xiaoying Huang*, Liangxing Wang*, Chengguang Zhao*. Acetyl-bufalin shows potent efficacy against non-small-cell lung cancer by targeting the CDK9/STAT3 signalling pathway. <i>Br J Cancer</i>. 2021 Feb;124(3):645-657. 论文 7: Yiqun Xia#, Jundixia Chen#, Yun Yu#, Fengjiao Wu#, Xin Shen, Chenyu Qiu, Tingting Zhang, Lin Hong, Peisen Zheng, Rongrong Shao, Chenxin Xu, Fang Wu, Wei Chen, Congying Xie, Ri Cui*, Peng Zou*. Compensatory combination of mTOR and TrxR inhibitors to cause oxidative stress and regression of tumors. <i>Theranostics</i>. 2021 Feb 25;11(9):4335-4350. 论文 8: Peihai Cao#, Yiqun Xia#, Wei He#, Tingting Zhang#, Lin Hong, Peisen Zheng, Xin Shen, Guang Liang, Ri Cui*, Peng Zou*. Enhancement of oxaliplatin-induced colon cancer cell apoptosis by alantolactone, a natural product inducer of ROS. <i>Int J Biol Sci</i>. 2019 Jun 4;15(8):1676-1684. 5 项授权发明专利:
--	--

	专利 1: 赵承光, 林士崇, 杨乐和, 左志贵, 赵海洋, 周斌, 胡万乐, 朱建东, 李继法, 崔日, 一种药物组合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用, 专利号: ZL201910405975.5, 专利申请日: 2019 年 05 月 16 日, 专利权人: 温州医科大学, 授权公告日: 2021 年 12 月 03 日。 专利 2: 赵承光, 刘志国, 黄晓颖, 周峰, 杨乐和, 戴璇璇, 项友群, 胡万乐, 周斌, 朱宇, 赵海洋, 一种化合物 C18、其制备方法及其在制备抗肿瘤药物中的应用, 专利号: ZL201911302253.3, 专利申请日: 2019 年 12 月 17 日, 专利权人: 温州医科大学, 授权公告日: 2021 年 09 月 17 日。 专利 3: 刘志国, 赵承光, 黄晓颖, 王良兴, 杨乐和, 赵海洋, 庄严, 胡万乐, 戴璇璇, 周斌, 李继法, 一种小分子化合物 cyy-260 及其在制备抗肿瘤药物中的应用, 专利号: ZL202010054258.5, 专利申请日: 2020 年 01 月 17 日, 专利权人: 温州医科大学, 授权公告日: 2021 年 12 月 17。 专利 4: 杨乐和, 赵承光, 石灵西, 陈丝雨, 林梦莎, 朱宇, 李继法, 朱健东, 黄晓颖, 王良兴, 一种溴己新在制备抗癌药物中的应用, 专利号: ZL201910457821.0, 专利申请日: 2019 年 05 月 29 日, 专利权人: 温州医科大学, 授权公告日: 2022 年 06 月 21 日。 专利 5: 赵承光, 郑素清, 赵承伟, 梁广, 蔡跃飘, 周尔全, 张露露, 蔡雄, 张远洁, 郑海伦, 曹伟兰, 一种载药的肉桂醛-葡聚糖聚合物自组装纳米粒的制备及其抗肿瘤应用, 专利号: ZL201710874111.9, 专利申请日: 2017 年, 09 月 25 日, 专利权人: 温州医科大学; 温州广成生物科技有限公司, 授权公告日: 2020 年 03 月 10 日。
主要完成人	崔日, 排名 1, 研究员, 温州医科大学; 赵承光, 排名 2, 副研究员, 温州医科大学; 黄晓颖, 排名 3, 教授, 温州医科大学附属第一医院; 杨乐和, 排名 4, 副教授, 温州医科大学附属第一医院; 邹鹏, 排名 5, 副研究员, 温州医科大学
主要完成单位	1.单位名称: 温州医科大学 2.单位名称: 温州医科大学附属第一医院
提名单位	温州市人民政府

提名意见	本项目历时 10 余年，以肺癌和消化系统肿瘤诊断和治疗为目标导向，以转录因子和天然产物为研究对象，发现多个 miRNA 通过调控转录因子以及转录因子和内质网应激相互作用促进肿瘤进展的新机制；基于天然产物，设计研发了靶向转录因子的活性衍生物，并深入研究了它们本身及其与临床药物协同抗肿瘤的作用机制，取得了系列研究成果，为靶向转录因子调控网络治疗肿瘤提供了新策略、新靶点和候选新药。同意提名该项目为 2023 年度浙江省自然科学奖一等奖。
------	---