2024年安徽医学科技奖拟推荐项目公示内容

1. **项目名称：**膀胱癌化疗耐药的机制研究

**（二）推荐单位：** 安徽医科大学

**（三）推荐意见：**

膀胱癌是临床常见肿瘤，化疗为其主要的药物治疗方案，但临床上由于药物耐受，导致膀胱癌极易复发。因此深入探索膀胱癌发生发展机理，对于其治疗具有重要意义。该项目以表观遗传学的新角度深入解析膀胱癌耐药机理，首次在体内鉴定并确认SOX2阳性肿瘤细胞为导致膀胱癌耐药的肿瘤干细胞亚群，发现低剂量DNA甲基化抑制剂可以抑制肿瘤干细胞的干性，提高化疗药物的治疗效果，揭示了DNA甲基化修饰通过调控miR-193a-3p增强膀胱癌细胞化疗耐药性；另一方面还发现了RNA甲基化修饰异常在膀胱癌发生及进展中的作用。该项目不仅系统性研究了膀胱癌化疗耐药的表观遗传异常机制，还基于此提出了有效的新型治疗手段，具有重要的理论创新及临床转化意义。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，推荐其申报2024年安徽医学科技奖。

**（四）项目简介**：

膀胱癌是常见的泌尿系统肿瘤。目前膀胱癌的临床治疗手段为手术切除辅以药物化疗，然而过去30年间，膀胱癌的整体生存比例并无明显提高，这要求我们必须进一步明确膀胱癌发生发展机制，并以此为基础建立更为有效的新疗法。项目负责人围绕上述问题，进行了较为深入的基础和临床研究，主要创新性成果包括：

1）发现了导致膀胱癌化疗耐药的肿瘤干细胞亚群及可能的临床治疗手段。我们首次证明了SOX2在膀胱癌肿瘤干细胞中的作用，对于膀胱癌肿瘤干细胞的基础研究及临床处理都具有重要意义。作为核苷酸类似物，高剂量的DNA甲基化抑制剂地西他滨会明确导致DNA损伤和细胞毒性。我们的研究首次在体内水平明确了低剂量地西他滨对于膀胱癌化疗具有很好的协同治疗效应，将有助于改进膀胱癌的临床药物指导。作为已被批准进行临床肿瘤治疗的药物，地西他滨的药物毒性和副反应业已明确，我们的研究极大扩展了其在如膀胱癌等实体瘤治疗中的应用范围，并降低了其使用剂量，有望快速投入临床使用，具有极强的转化意义。相关研究成果由项目负责人率领团队独立完成，以安徽医科大作为第一单位及通讯单位，发表高质量研究论文2篇（Stem Cell Reports（2017）和Oncogene（2019），均为医学类1区杂志）。

2）发现RNA甲基化修饰酶METTL3通过调控一系列下游基因的RNA m⁶A修饰，影响膀胱癌发生与进展的作用与机制。我们的研究发现m⁶A甲基转移酶METTL3通过AFF4/NF-κB/MYC信号轴促进膀胱癌进展。这一研究不仅丰富了调控的表观遗传学基础，还第一次在膀胱癌中明确了m⁶A修饰在肿瘤发生发展中的作用，并鉴定了其下游调控网络，对于膀胱癌临床治疗新的靶点鉴定具有重要意义。这一研究成果由项目负责人率领团队独立完成，以安徽医科大作为第一单位及通讯单位，发表于2019年Oncogene，当年引用超过六十余次，成为ESI高被引论文。本研究基于我们前期的研究成果，首次从m⁶A修饰，肿瘤干细胞，免疫检查点抑制分子调控多方面全面综合探讨膀胱癌的发生和耐药机制。

**（五）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 | 全部作者（国内作者须填写中文姓名） | 通讯作者（含共同，国内作者须填写中文姓名） | 检索数据库 | 他引总次数 | 通讯作者单位是否含国外单位 |
| 1-1 | SOX2是膀胱癌干细胞样肿瘤细胞的标志物SOX2 Is a Marker for Stem-like Tumor Cells in Bladder Cancer | Stem Cell Reports | 2017年，9(2):429-437 | 6.537 | 朱峰宇，钱伟庆，张豪杰，梁瑜,吴明青,张迎寅,张秀红,高倩,李洋 | 李洋 | WOS核心合集数据库、SCIE、JCR | 61 | 否 |
| 1-2 | 低剂量地西他滨靶向膀胱癌基底样干细胞提高化疗疗效Low doses of decitabine improve the chemotherapy efficacy againstbasal-like bladder cancer by targeting cancer stem cells | Oncogene.  | 2019年，38(27):5425-5439 | 7.971 | 吴明青,盛陆,程茂胜,张豪杰,江一舟,林水宾,梁瑜,朱峰宇,刘珍清,张迎寅,张秀红,高倩,陈德猛,李炯,李洋 | 李洋、陈德猛、李炯 | WOS核心合集数据库、SCIE、JCR | 16 | 是 |
| 1-3 | m6A甲基转移酶METTL3通过AFF4/NF-κB/MYC信号轴促进膀胱癌进展The m6A methyltransferase METTL3 promotes bladder cancer progression via AFF4/NF-κB/MYC signaling network | Oncogene.  | 2019年，38(19):3667-3680. | 7.971 | 程茂胜,盛陆,高倩,熊秋婵,张豪杰,吴明青,梁瑜,朱峰宇,张迎寅,张秀红,袁泉,李洋 | 李洋 | WOS核心合集数据库、SCIE、JCR | 262 | 否 |
| 1-4 | m6A 甲基化调节的 AFF4 增强膀胱癌干细胞的自我更新能力The m6A Methylation-Regulated AFF4 Promotes Self-Renewal ofBladder Cancer Stem Cells | Stem Cells Int.  | 2020年，2020:8849218. | 5.443 | 高倩,郑瑾,倪泽桂,孙鹏莉,杨丛丛,程茂胜,吴明青,张秀红,袁琳,张迎寅,李洋 | 李洋、张迎寅 | WOS核心合集数据库、SCIE、JCR | 35 | 否 |
| 1-5 | TGF-β信号的条件敲除抑制小鼠膀胱癌模型中的肿瘤进展和侵袭Conditional ablation of TGF-β signaling inhibits tumor progression and invasion in an induced mouse bladder cancer model | Scientific reports | 2016年,6：29479 | 4.259 | 梁瑜,朱峰宇,张豪杰,陈德猛,张秀红,高倩,李洋 | 李洋、高倩 | WOS核心合集数据库、SCIE、JCR | 36 | 否 |
| 1-6 | MiR-29b-3p在膀胱癌化疗耐受机制中的作用MiR-29b-3p promoting the mitomycin resistance of bladder cancer via repressing DNMT3A expression | 皖南医学院学报J of Wannan Medical College | 2015年，(2):117-121 |  | 李洋,梁瑜 | 李洋 | 知网 | 1 | 否 |

**（六）代表性引文目录**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 被引代表性论文序号 | 引文名称/作者 | 引文刊名 | 引文发表时间（年 月 日） |
| 2-1 | 1-3 | Small molecule targeting of chromatin writers in cancer. /Andrew R Conery | Nat Chem Biol.  | 2022年2月 |
| 2-2 | 1-2 | Phosphorylation of TFCP2L1 by CDK1 is required for stem cell pluripotency and bladder carcinogenesis/Jinbeom Heo | EMBO Mol Med. | 2020年6月9日 |
| 2-3 | 1-3 | Phase I Trial of DNA Methyltransferase Inhibitor Guadecitabine Combined with Cisplatin and Gemcitabine for Solid Malignancies Including Urothelial Carcinoma (SPIRE)/ Simon J Crabb | Clin Cancer Res. | 2021年4月1日 |
| 2-4 | 1-4 | m6A Modification in Coding and Non-coding RNAs: Roles and Therapeutic Implications in Cancer/ Huilin Huang | Cancer Cell. | 2020年3月16日 |
| 2-5 | 1-4 | MYC promotes cancer progression by modulating m6 A modifications to suppress target gene translation/ Gongwei Wu | EMBO Rep. | 2021年3月3日 |
| 2-6 | 1-4 | The role of m6A modification in the biological functions and diseases/ Xiulin Jiang | Signal Transduct Target Ther. | 2021年2月21日 |
| 2-7 | 1-4 | The plasticity of mRNA translation during cancer progression and therapy resistance/ Lucilla Fabbri | Nat Rev Cancer. | 2021年9月 |
| 2-8 | 1-4 | The germinal center reaction depends on RNA methylation and divergent functions of specific methyl readers/ Amalie C Grenov | J Exp Med. | 2021年10月4日 |

**（七）完成人情况**

项目完成人李洋（第1）、高倩（第2）、吴明青（第3）、张迎寅（第4）为安徽医科大学研究团队的成员；朱峰宇（第5）在项目工作期间为安徽医科大学研究团队成员，现已毕业在安徽医科大学第一附属医院工作；程茂胜（第6）在项目工作期间为安徽医科大学研究团队成员，现已毕业在中山大学学习；梁瑜（第7）在项目工作期间为安徽医科大学研究团队成员，现已毕业在肇庆学院工作。

李洋，教授，科技处副处长，作为项目第一完成人，负责课题组织、设计、经费申请及文章撰写；

高倩，副教授，作为研究生指导教师，指导学生实验，参与修改论文；

吴明青，助理实验师，负责动物实验、数据收集整理与分析等；

张迎寅，讲师，负责数据分析，作图，项目申报等；

朱峰宇，助理研究员，负责实验操作、数据分析；

程茂胜，硕士，负责实验操作、数据分析；

梁瑜，硕士，负责实验样本获取和数据分析等工作。

**（八）完成单位情况**

**安徽医科大学，排名1**

贡献：安徽医科大学是安徽省办学历史最早的高等学校之一，是安徽省第一所高等医科院校，是安徽省属重点大学，是教育部、国家卫生健康委和安徽省人民政府共建高校，是安徽省第一批地方特色高水平大学和第一批综合改革试点学校。本项目研究中，共同培养硕士研究生4名，组织学生撰写的论文高被引，累计达400余次。