**公示内容**

**2024年安徽省科学技术奖提名项目公示**

**（自然科学奖）**

**（一）提名题目：急性肾损伤发病机制与干预策略研究**

**（二）提名者：安徽医科大学**

**（三）提名意见**

急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）发病率高、死亡率高，尚无有效治疗药物，严重威胁我国人民健康。如何减轻AKI损伤，促进肾脏修复并减轻纤维化，是目前亟待解决的重大临床难题。AKI关键靶点的发现，对其有效防治具有重大科学价值和转化意义。申请人在国家自然科学基金、省科技重大专项等项目的资助下，揭示了RNA m6A甲基化酶METTL3在调节肾脏炎症和损伤中的重要作用；深入阐述了RNA修饰酶调控的IGFBP7等下游靶基因在AKI中的关键调控作用,进一步针对该系列新靶点，设计合成、筛选和改造系列具有抗AKI 作用的小分子化合物和天然产物(及其衍生物)，完成AKI新靶标候选药物的临床前研究，并已完成转让，为AKI发病机制的探索和防治药物的开发提供了高价值的理论依据。主要发现和结论被国内外同行广泛关注。为促进肾脏病研究领域新问题的提出、新现象的发现、新规律的认知起到了积极作用，为AKI的治疗提供了新思路、新策略。

该项目提名材料真实有效，填报规范，经公示无异议，同意提名推荐2024年度安徽省自然科学奖。

1. **项目简介：**

急性肾损伤（AKI）是一组以突发和持续的肾功能下降为特征的临床综合征，每年约有1300余万人被确诊为AKI，导致近200万人死亡，部分AKI可进展为慢性肾脏疾病甚至终末期肾病。肾脏病是近30年来全球疾病负担上升速度最快、幅度最大的疾病，慢性肾脏病不仅可进展为尿毒症，需要透析或肾移植治疗，而且是心脑血管疾病、肿瘤和糖尿病的重要促发因素。肾脏病已经成为全球重大公共卫生问题，严重威胁人类健康，造成沉重社会经济负担。2025年5月，世界卫生组织将肾脏疾病列人全球优先关注的重大疾病。因此，探索AKI的发病机制和开发有效防治药物，具有重大的科学价值和转化意义。

研究团队长期聚焦AKI时肾脏炎症和损伤机制探索，在基础研究方面，利用多种基因条件敲除、敲入小鼠以及模拟急性肾损伤特点的各类AKI动物模型，发现关键RNA修饰酶METTL3及下游IGFBP7等在调节肾脏炎症和损伤中的重要功能；在应用研究方面，针对新发现的靶点，设计合成、筛选和改造系列具有抗 AKI 作用的小分子化合物和天然产物（及其衍生物），探讨其靶向治疗AKI作用。在成果转化方面，完成AKI新靶标候选药物的临床前研究并转让，金额累计达1018万元。主要发现和结论被国内外同行广泛关注。5篇代表作论文发表于《Science》主要子刊《Sci Trans Med》、国际肾脏病领域排名第一的原创性期刊《Kidney Int》以及国产卓越期刊《STTT》等，获得《Nat Rev Nephrol》等述评，5篇文章总被引707次，他引598次，其中SCIE检索总被引514次，SCIE他引415次，2篇代表作论文入选ESI高被引论文。该项目有望为AKI 防治药物的开发做出重要贡献。

**（五）代表性论文专著目录**

1. Wang JN\*, Wang F\*, Ke J\*, Li Z\*, Xu CH, Yang Q, Chen X, He XY, He Y, Suo XG, Li C, Yu JT, Jiang L, Ni WJ, Jin J, Liu MM, Shao W, Yang C, Gong Q, Chen HY, Li J, Wu YG#, Meng XM#. Inhibition of METTL3 attenuates renal injury and inflammation by alleviating TAB3 m6A modifications via IGF2BP2-dependent mechanisms. *Sci Transl Med*. 2022 Apr 13;14(640):eabk2709.

2. Yu JT\*, Hu XW\*, Yang Q\*, Shan RR\*, Zhang Y, Dong ZH, Li HD, Wang JN, Li C, Xie SS, Dong YH, Ni WJ, Jiang L, Liu XQ, Wei B, Wen JG, Liu MM, Chen Q, Yang YR, Zhang GY, Zang HM, Jin J, Wu YG, Zhong X, Li J, Wang W#, Meng XM#. Insulin-like growth factor binding protein 7 promotes acute kidney injury by alleviating poly ADP ribose polymerase 1 degradation. Kidney Int. 2022 Jun 23:S0085-2538(22)00463-X.

3. Meng XM\*, Ren GL\*, Gao L, Yang Q, Li HD, Wu WF, Huang C, Zhang L, Lv XW, Li J#. NADPH oxidase 4 promotes cisplatin-induced acute kidney injury via ROS-mediated programmed cell death and inflammation. *Lab Invest.* 2018 Jan;98(1):63-78.

1. Wang JN\*, Yang Q\*, Yang C\*, Cai YT\*, Xing T, Gao L, Wang F, Chen X, Liu XQ, He XY, Wei B, Jiang L, Li C, Jin J, Wen JG, Ma TT, Chen HY, Li J, Meng XM#. Smad3 promotes AKI sensitivity in diabetic mice via interaction with p53 and induction of NOX4-dependent ROS production. *Redox Biology*, 2020 Feb 26;32:101479.

5. Gao L\*, Zhong X\*, Jin J\*, Li J, Meng XM#. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Feb 14, https://doi.org/10.1038/s41392-020-0106-1.

**（六）主要完成人：孟晓明，吴永贵，金娟，汪佳男，庾聚涛**

**（七）主要完成单位：安徽医科大学**

**（八）论证专家：**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 工作单位 | 职称 | 学科专业 |
| 张磊 | 安徽医科大学 | 教授 | 药学 |
| 高杉 | 安徽医科大学 | 教授 | 中药学 |
| 朱华庆 | 安徽医科大学 | 教授 | 生化与分子生物学 |
| 王学富 | 安徽医科大学 | 教授 | 免疫学 |
| 黄芬 | 安徽医科大学 | 教授 | 流行病与卫生统计学 |
| 朱鹏 | 安徽医科大学 | 教授 | 儿少卫生与妇幼保健学 |