**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）项目名称：**钙通透性离子通道在关节炎中的作用机制及治疗靶点开发

**（二）提名者：**安徽医科大学

**（三）提名意见**

随着全球老龄化进程的加速，关节炎已然成为导致人群劳动力丧失的主要原因之一。本项目围绕类风湿关节炎（RA）与骨关节炎（OA）这两种发病率居首的关节炎亚型，聚焦两类关键的钙通透性离子通道——酸敏感离子通道ASIC1a和通道酶TRPM7，研究其在RA和OA发生发展中的关键机制，对RA和OA的有效预防治疗具有重大科学价值和临床意义。历经多年，在国家自然科学基金与省自然科学基金的持续资助下，该项目取得了如下重要发现：（1）明确关节酸性微环境激活ASIC1a介导的Ca²⁺信号转导异常是RA关节滑膜增殖、迁移与侵袭的重要病理机制；（2）发现ASIC1a异常活化介导的软骨细胞焦亡和衰老是关节炎关节软骨破坏的关键病理机制，且明确靶向抑制ASIC1a对关节炎具有保护作用；（3）首次揭示关节软骨细胞铁死亡是导致RA关节软骨损伤的病理新机制，同时阐明TRPM7对软骨细胞铁死亡的调控在RA关节软骨破坏中所起的关键作用。该成果为以关节滑膜炎症和软骨破坏为主要病理特征的RA与OA等关节疾病，在发病机制、防治新靶点以及新策略等方面提供了坚实的理论基础。项目成果获得国内外同行的高度认可，共计发表41篇SCI论文，获批1项国家发明专利授权。代表性论文被Arthritis & Rheumatology、Redox Biology、Theranostics等本领域权威期刊收录，并多次被Nature Reviews Rheumatology、Nature Aging、Nature Communications等顶级期刊引用。其中5篇代表作总被引频次414次，论文总被引1243次，他引次数为1054次。

1. **项目简介**

关节炎是一类以关节滑膜炎症和软骨破坏为主要病理特征的慢性疾病，是造成人群劳动力丧失和致残的主要原因之一。流行病学研究显示，类风湿关节炎（RA）和骨关节炎（OA）是最常见的两种亚型，随着全球人口老龄化加速，发病率持续上升，已成为严重的公共卫生问题。然而，目前针对RA和OA仍缺乏切实有效的防治策略，亟需深入解析其发病机制并探索新的干预靶点。针对这一临床难题，本项目聚焦于两类关键钙通透性离子通道——酸敏感离子通道1a（ASIC1a）和瞬时感受电位通道7（TRPM7），系统阐明其在滑膜炎症和软骨破坏中的分子调控机制。深入探索了靶向ASIC1a和TRPM7的候选药物在RA和OA干预中的应用前景与临床转化价值，为揭示RA和OA的发病新机制、靶向治疗新策略以及创新药物研发提供了坚实的科学依据。本项目主要科学发现如下：

1. 发现ASIC1a在介导RA关节滑膜异常活化中的关键作用。RA关节局部酸化微环境诱导ASIC1a异常激活，促进Ca²⁺信号转导，激活NFATc3/ RANTES等下游炎症及促增殖通路，推动滑膜成纤维细胞的增殖、侵袭、迁移和血管新生。特异性阻断ASIC1a能显著抑制RA滑膜的异常活化，有效改善关节病理状态，为RA的防治提供了新的靶点。

2. 发现ASIC1a异常活化是导致RA和OA关节软骨破坏的重要病理机制。ASIC1a在RA和OA关节软骨中表达显著升高，且与软骨破坏程度呈正相关。在RA中，ASIC1a通过调控胞内Ca²⁺信号，促进NLRP3炎症小体的组装与激活，诱导软骨细胞焦亡。在OA中，ASIC1a介导软骨破坏的机制具有双重性：一方面直接调控自噬介导的 Lamin B1 蛋白降解促进软骨细胞衰老；另一方面通过诱导滑膜巨噬细胞M1型极化分泌IL-18，间接加速软骨细胞衰老。进一步研究表明，特异性阻断ASIC1a可显著抑制RA软骨细胞焦亡和OA软骨细胞衰老，缓解关节软骨损伤，为靶向ASIC1a治疗关节炎软骨损伤提供了新的策略和思路。

3. 首次揭示关节软骨细胞铁死亡是导致RA关节软骨损伤的病理新机制，阐明通道酶TRPM7调控软骨细胞铁死亡在RA关节软骨破坏中的关键作用。研究发现，铁死亡是导致RA软骨破坏的重要机制，TRPM7通过激活PKC/NOX4信号通路，引发铁离子过载和脂质过氧化，从而诱导软骨细胞铁死亡，加速关节软骨损伤。在此基础上，我们建立了基于小分子化合物2-APB靶向TRPM7的治疗策略，并获得国家发明专利授权（专利号：ZL202010326755.6）。该分子可有效抑制软骨细胞死亡，显著缓解RA及OA关节软骨损伤，展现出良好的治疗前景，为关节炎靶向治疗提供了具有自主知识产权的转化路径。

主要发现和结论被国内外同行高度认可。本项目先后获得3项国家自然科学基金和1项省自然科学基金资助。成果在本学科领域国际公认的权威专业期刊如Arthritis Rheum、Redox Biology、Theranostics等上发表论文42篇，其中 SCI收录41篇，授权发明专利1项。5篇代表作总被引频次414次，单篇最高被引126次；论文总被引1243次，他引次数为1054次。多篇论文被Nature Reviews Rheumatology、Nature Aging、Nature Communications、Bone research、Redox Biology等权威期刊引用。这一系列研究揭示了钙通透性离子通道介导滑膜炎症及软骨破坏的分子机制，丰富了细胞跨膜信号传递的新型离子通道的理论，为寻找关节炎疾病治疗新靶点提供重要科学依据。

1. **代表性论文专著目录**
2. Zhou, Renpeng, Yong Chen, Shufang Li, Xin Wei, Weirong Hu, Su'an Tang, Jie Ding et al. "TRPM7 channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKCα-NOX4 axis." Redox Biology 55 (2022): 102411.
3. Zhou, Ren-Peng, Yong Chen, Xin Wei, Bin Yu, Zhi-Gang Xiong, Chao Lu, and Wei Hu. "Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases." Theranostics 10, no. 26 (2020): 11976.
4. Zhang Y, Qian X, Yang X, Niu R, Song S, Zhu F, Zhu C, Peng X, Chen F. ASIC1a induces synovial inflammation via the Ca2+/NFATc3/ RANTES pathway. Theranostics. 2020 Jan 1;10(1):247-264. doi: 10.7150/thno.37200. PMID: 31903118; PMCID: PMC6929608.
5. Wu X, Ren G, Zhou R, Ge J, Chen FH. The role of Ca2+ in acid-sensing ion channel 1a-mediated chondrocyte pyroptosis in rat adjuvant arthritis. Lab Invest. 2019 Apr;99(4):499-513. doi: 8.1038/s41374-018-0135-3. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30487596.
6. 代贝贝,祖胜芹,周仁鹏,陈飞虎. ASIC1基因敲除对佐剂性关节炎小鼠关节软骨损伤的影响[J]. 安徽医科大学学报,2023,58(04):567-572.DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.04.008.
7. **主要完成人** 周仁鹏，胡位荣，赵英杰，王珂，张医浩
8. **主要完成单位** 安徽医科大学
9. **论证专家**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **工作单位** | **职称** | **学科专业** |
| 赵 卉 | 安医大二附院 | 主任医师教授 | 呼吸与危重症医学科 |
| 胡 伟 | 安医大二附院 | 主任医师教授 | 药物临床试验中心 |
| 王德光 | 安医大二附院 | 主任医师  教授 | 肾脏内科 |
| 张振华 | 安医大二附院 | 主任医师  教授 | 感染肝病科 |
| 杨 旻 | 安医大二附院 | 主任医师  教授 | 重症医学科 |