

胞内激酶调控肿瘤代谢及免疫的分子机制研究 公示内容

1. 项目名称：胞内激酶调控肿瘤代谢及免疫的分子机制研究
2. 推荐单位：中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）
3. 推荐意见：

我国癌症发病率持续上升，预后不佳，严重威胁了人民健康。重要原因是目前我国肿瘤基础研究水平相对于发达国家还存在不小的差距，对肿瘤发病机制尚缺乏系统且深入的理解，不能够为自主创新药物和新的治疗策略的研发提供理论支持。肿瘤细胞内信号如 kRAS 突变通过苏氨酸/丝氨酸激酶信号以不依赖于膜表面受体的方式促进肿瘤的快速增殖，但目前调控机制没有解析，且有效的干预策略很少。该项目从促癌的胞内激酶入手，深入了解析了 Aurora A/B 和 PI3K 激酶在肿瘤能量、物质代谢和肿瘤免疫微环境中的调控机制，揭示了 Aurora A/B 激酶促进染色体稳定性和能量代谢，以及调控免疫微环境的新的机制，为联合干预激酶和肿瘤代谢以及免疫微环境重塑的新肿瘤治疗策略提供了理论基础和新思路。成果发表后受到了广泛的关注，得到了编辑和国际专家的推荐和评述，被权威的综述和研究期刊 *Nature Reviews Clinical Oncology*, *Nature Reviews Cancer*, *Cancer cell* 等杂志引用了 150 多次，申请人多次在重要会议上进行学术报告。

4. 项目简介：

肿瘤是威胁我国人民健康的重大疾病，发病率高且治疗预后差。目前我国基础研究的水平相对于发达国家还存在不小的差距，对肿瘤发病机制尚缺乏系统且深入的理解，缺少创新靶点和有效治疗方案，不能够为自主创新药物和新的治疗策略的研发提供理论支持。我们在肿瘤恶性进展机制和有效治疗策略等诸多方面还面临着巨大的挑战。细胞表面的多个受体酪氨酸激酶 RTK 促进细胞的增殖，也是成功的药物靶点，但耐药很难避免。下游胞内信号可以通过苏氨

酸/丝氨酸激酶信号以不依赖于 RTK 的方式促进肿瘤的快速增值，且缺少靶向药物。同时调控机制没有解析，且有效的干预策略很少。需要我们从临床问题出发，在基础研究方面深入探索，从分子、细胞、个体和临床患者多个层面上阐明胞内激酶在肿瘤发病和治疗机理。

本项目从促癌的胞内激酶入手，深入了解析了 Aurora A/B 和 PI3K 激酶在肿瘤能量、物质代谢和肿瘤免疫微环境中的调控机制，揭示了 Aurora A/B 激酶促进染色体稳定性和能量代谢的新的机制。申请人创新利用了新探针、多通道、高通量活细胞成像技术，结合临床相关动物模型和多组学技术，重点研究了肿瘤细胞内部异常激活的代谢和 Aurora A/B 和 PI3K 激酶通路，发现了多个肿瘤特有的细胞分裂过程中应激调控通路和命运决定机理，同时阐明了一系列肿瘤细胞周期中环境压力引发的代谢重编程机制，分析了胞内激酶在有丝分裂过程中通过调控能量代谢和有丝分裂检查点快速建立中的新功能。同时发现 Aurora-A 激酶抑制剂和免疫检查点 PD-L1 抗体的联合治疗可以取得显著联合增效的作用。论文 2019 年在 Cancer Research 上发表，当月正逢美国 FDA 批准了 PD-L1 抗体用于晚期乳腺癌的治疗，因此我们的论文引起了广泛关注，杂志特邀了领域专家对论文进行了推荐，评述该工作为免疫治疗和靶向治疗的联合应用带来了曙光，为联合干预胞内激酶和肿瘤代谢以及免疫微环境重塑的治疗新策略提供了理论基础和新思路。

以上成果在 Nat. Commun.、Cancer Res.、Cell Discovery、Cell Cycle 和 J Gastric. Cancer. 等期刊发表了 5 篇代表性论文，并得到了杂志的重点推荐。成果发表后受到了广泛的关注，得到了编辑和国际专家的推荐和评述，被权威的综述和研究期刊 Nature Reviews Clinical Oncology, Nature Reviews Cancer, Cancer cell 等杂志引用了 150 多次，申请人多次在重要会议上进行学术报告。主持了科技部 973 研发计划子课题、中科院战略先导计划子课题、基金委重大研究计划和面上项目等基金，获批准发明专利 2 项，申请 1 项。并获得了合肥市创新领军人才和中国科学技术大学兴业证券教育奖等奖项。申请人

担任了中国抗癌协会肿瘤代谢专委会委员和细胞生物学肿瘤细胞生物学及医学细胞生物学分会委员。

5. 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	Aurora-A Mediated Phosphorylation of Lactate Dehydrogenase B promotes glycolysis and tumor growth by relieving the substrate inhibition effect	<i>Nat. Commun.</i>	2019, 10(1):5566	16.6	程傲星, 张鹏, 王波, 杨冬冬, 段小涛, 江永亮, 徐添, 江雅, 时佳惠, 丁程涛, 吴高, 桑志红, 吴强, 王华, 吴缅, 张志勇, 潘欣, 潘跃银, 高平, 张华凤, 周丛照, 国静, 杨振业	杨振业, 国静	Web of Science (SCIE)	55	否
2	Aurora-A inhibition eliminates myeloid cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in breast cancer.	<i>Cancer Res.</i>	79(13):3431-3444.	11.2	尹亭亭, 赵志斌, 国静, 王天琛, 杨静波, 王超, 龙杰, 马世嵩, 黄强, 张开光, 马小鹏, 刘臣海, 柳素玲, 廉哲雄, 杨振业	杨振业, 廉哲雄	Web of Science (SCIE)	58	否
3	Aurora-A promotes the establishment of spindle assembly checkpoint by priming the Haspin-Aurora-B Feedback Loop in late G2 phase.	<i>Cell Discovery</i>	3:16049	33.5	余发智, 江雅, Lucy Lu, 曹咪咪, 乔玉龙, 刘行, 刘丹, Terry Van Dyke, 汪方炜, 姚雪彪, 国静, 杨振业	杨振业, 国静	Web of Science (SCIE)	18	否

4	Energy restriction causes metaphase delay and chromosome mis-segregation in cancer cells. <i>Cell Cycle</i> .	<i>Cell Cycle</i>	20(12): 1195-1208.	4.3	程傲星, 江雅, 王婷, 余发智, Iqra Ishrat, 张东明, 季晓阳, 陈敏华, 肖卫华, 李庆, 张开光, 牛钢, 史珏, 潘跃银, 杨振业, 国静	国静, 杨振业, 潘跃银	Web of Science (SCIE)	2	否
5	LETM1 Promotes Gastric Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion via the PI3K/Akt Signaling Pathway.	<i>J Gastric Cancer</i>	20(2):139-151	2.5	张云峰, 陈乐乐, 曹一凡, 陈思, 徐超, 邢琚, 张开光	张开光	Web of Science (SCIE)	10	否

6. 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)
1	1-1	The multiple roles of LDH in cancer. Giuseppina Claps, Sara Faouzi, Virginie Quidville, Feras Chehade, Shensi Shen, St é phan Vagner & Caroline Robert	<i>Nature Reviews Clinical Oncology</i>	2022
2	1-2	STAT proteins in cancer: orchestration of metabolism. Yi-Jia Li, Chunyan Zhang, Antons Martincuks, Andreas Herrmann & Hua Yu.	<i>Nature Reviews Cancer</i>	2023
3	1-2	Immunomodulation by targeted anticancer agents. Giulia Petroni, Aitziber Buqu é , Laurence Zitvogel, Guido Kroemer, Lorenzo Galluzzi	<i>Cancer cell</i>	2021
4	1-1	R-2-hydroxyglutarate attenuates aerobic glycolysis in leukemia by targeting the FTO/m6A/PFKP/LDHB axis. Ying Qing, Lei Dong, Lei Gao, Chenying Li, Yangchan Li, Li Han, Emily Prince, Brandon Tan, Xiaolan Deng, Collin Wetzel, Chao Shen, Min Gao, Zhenhua Chen, Wei Li, Bin Zhang, Daniel Braas, Johanna Ten Hoeve,	<i>Molecular Cell</i>	2021

		Gerardo Javier Sanchez, Huiying Chen, Lai N Chan, Chun-Wei Chen, David Ann, Lei Jiang, Markus Müschen, Guido Marcucci, David R Plas, Zejuan Li, Rui Su, Jianjun Chen		
5	1-1	Targeting AURKA in Cancer: molecular mechanisms and opportunities for Cancer therapy. Ruijuan Du, Chuntian Huang, Kangdong Liu, Xiang Li & Zigang Dong.	<i>Molecular Cancer</i>	2021
6	1-2	Lysyl Oxidase - Like 4 Fosters an Immunosuppressive Microenvironment During Hepatocarcinogenesis. Tan, Hor - Yuel; Wang, Ning1; Zhang, Cheng1; Chan, Yau - Tuen1; Yuen, Man - Fung2; Feng, Yibin.	<i>Hepatology</i>	2021
7	1-3	HIM-17 regulates the position of recombination events and GSP-1/2 localization to establish short arm identity on bivalents in meiosis. Saravanapriah Nadarajan, Elisabeth Altendorfer, Takamune T Saito, Marina Martinez-Garcia, Monica P Colai á covo.	<i>PNAS</i>	2021
8	1-3	Integrative oncogene-dependency mapping identifies RIT1 vulnerabilities and synergies in lung cancer. Athea Vichas, Amanda K Riley, Naomi T Nkinsi, Shriya Kamlapurkar, Phoebe C R Parrish, April Lo, Fujiko Duke, Jennifer Chen, Iris Fung, Jacqueline Watson, Matthew Rees, Austin M Gabel, James D Thomas, Robert K Bradley, John K Lee, Emily M Hatch, Marina K Baine, Natasha Rekhman, Marc Ladanyi, Federica Piccioni, Alice H Berger	<i>Nat. Commun.</i>	2021

7. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	对本项目的贡献
杨振业	1	教授	基础医学院副院长	中国科学技术大学 生命科学与医学部 /附属第一医院 (安徽省立医院)	本项目研究相关经费的主持人，作为导师全程参与了研究工作，负责项目的选题，提出学术思想，指导实验的开展，分析数据，推理归纳总结，撰写论文。4 篇代表作的通

					讯作者。
张开光	2	主任医师	消化内科主任	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）	本项目研究相关经费的主持人，作为通讯作者和参与作者完成了三项研究工作，负责具体选题、提出学术思想、提供临床指导，总结归纳。
潘跃银	3	主任医师	肿瘤医院副院长	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）	本项目研究相关经费的主持人，作为参与作者完成了两项研究工作，负责指导肿瘤临床相关诊治学术思想、实验方案设计，结果总结归纳。
马小鹏	4	主任医师	甲乳外科主任	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）	作为参与作者完成了一项乳腺肿瘤治疗新策略研究工作（代表论文1），负责指导并提出恶性乳腺肿瘤临床相关诊治学术思想、实验方案设计，总结归纳。
国静	5	副研究员	无	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）	本项目研究相关经费的主持人，作为共同导师全程参与了研究工作，负责讨论学术思想，指导实验的开展，分析数据，总结，撰写论文。4篇代表作的通讯作者。
程傲星	6	副研究员	无	中国科学技术大学生命科学与医学部	本项目研究相关国家级项目经费的主持人，作为第一作者和共通讯作者参与了三项研究工作（代表论文1, 3, 4），负责重要实验的开展，分析数据，总结归纳。
余发智	7	副研究员	无	中国科学技术大学生命科学与医学部	本项目研究相关经费的主持人，作为第一作者和参与作者完成了两项研究工作（代表论文3, 4），负责具体关键实验的开展，分析数据，总结归纳。

8. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	排名	对本项目的贡献
中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）	1	第一完成人双聘于中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），第二、三、四、五完成人都来自安徽省立医院，本单位完成了项目设计、经费支持、学术思想的提出和凝练、临床样本相关研究实验，总结和发表论文等工作。
中国科学技术大学	2	第一、六、七完成人来自中国科学技术大学，本单位完成细胞、分子生物学实验；临床前动物模型实验，数据的分析和总结，论文撰写和经费支持等工作。