

2024 年度华夏医学科技奖公示表

项目名称	肿瘤耐药新机制和克服耐药的新策略
申报奖项类别	华夏医学科学技术奖一等奖（基础研究类）
主要完成单位 （含排序）	中山大学肿瘤防治中心
主要完成人 （含排序）	符立梧，王芳，罗敏，王晓坤，张弘
项目简介	药物治疗（化疗、靶向治疗和免疫治疗）是肿瘤患者重要的治疗手段之一。但是目前几乎所有的药物在临床应用中均存在原发或获得性耐药，从而导致治疗失败，疾病进展、复发或转移。因此，解决肿瘤的耐药性是提高肿瘤治疗效果的关键。项目组依托华南恶性肿瘤防治全国重点实验室在肿瘤多药耐药性的介导和逆转、靶向治疗和免疫治疗耐药新机制及针对不同肿瘤耐药机制，选择性使用不同的药物组合策略进行联合精准治疗等方面取得了一系列重要创新性的研究成果。 1、发现靶向消除肿瘤干细胞的新策略，由于肿瘤干细胞高表达 ABC 转运蛋白、通常处于静止期并具有高度的 DNA 修复能力及抗凋亡能力因而对传统的放化疗耐药，是肿瘤复发、转移和耐药的主要原因。项目组首次报道 Afatinib 可通过提高 DNMTs 酶活性引起 ABCG2 的启动子甲基化程度升高，导致 ABCG2 表达水平降低，靶向杀灭肿瘤干细胞，发现了一种酪氨酸激酶抑制剂与 ABC 转运蛋白之间新的作用机制，为酪氨酸激酶抑制剂的开发和临床应用提供了新的思路（Cancer Res, 2014）。首次报道 Apatinib 具有强的逆转 ABC 转运泵介导的多药耐药的作用，且能增强传统抗癌药物对肿瘤干细胞的杀灭作用，为肿瘤化疗的联合用药提供了新思路（Cancer Res, 2010）。发现 RNA 聚合酶 II 转录调节物 12（MED12）在肿瘤干性维持和稳态中起重要作用，为靶向肿瘤干细胞治疗提供新思路（Cancer Res, 2018; Mol Cancer, 2019）。 2、发现肿瘤耐药性产生的新机制，为解释肿瘤细胞“瞬时”获得性耐药表型逃避化疗或靶向治疗杀伤提出新理论。围绕“化疗药物如何促进多药耐药蛋白 ABCB1 细胞间转移，保护肿瘤细胞逃避化疗杀伤”这一关键科学问题，深入研究化疗药物促进 ABCB1 胞间转移的作用及其机制。首次报道化疗药物可通过上调耐药细胞中 Rab8B 表达引起膜微粒释放增加并促进敏感细胞中 Rab5 调控的膜微粒再循环促进 ABCB1 的细胞间转移，使敏感细胞获得功能性“暂时”耐药表型以逃避化疗杀伤。从外泌体的分泌调控、内吞及再循环等方面研究化疗药物促进 ABCB1 细胞间转移的分子机制，

	为解释肿瘤细胞“瞬时”获得“暂时”耐药性，逃避化疗杀伤提出一种新理论，为预防与克服其介导的多药耐药提供新思路和新策略（Mol Cancer,2019）。首次报道高浓度 Osimertinib 可通过上调 RAB17 蛋白表达从而促进外泌体的形成和分泌。这些外泌体可通过网格蛋白（Clathrin）被整合到 EGFR 突变细胞膜表面从而介导敏感细胞对 Osimertinib 耐药，阐明了一种新的由外泌体介导的野生型 EGFR 的胞间转移从而导致奥西替尼耐药机制，提供了一种从靶向外泌体的角度从而预防和逆转奥西替尼耐药的新的角度和方法（Mol Cancer, 2021）。 3、发现 GM-SCF、酒精、ALDH 突变等介导免疫逃避新机制，探索以免疫检测点抑制剂（ICI）为基础的联合治疗新方案，为提高 ICI 疗效提供新策略。基于部分结外 NK/T 细胞淋巴瘤（ENKTL）患者接受 GM-CSF 治疗后出现疾病进展的临床问题，项目组研究发现 GM-CSF 可通过 JAK2/STAT3 通路促进 PD-L1 过表达，介导 ENKTL 细胞免疫逃逸，促进疾病进展。为 GM-CSF 临床应用提供了理论基础，为 ENKTL 的治疗提供了新策略（Mol Cancer，2021）。发现酒精可通过诱导 ALDH2 促进肠癌 PD-L1 高表达，介导免疫逃逸，而抑制 ALDH2 会降低肠癌细胞 PD-L1 表达，增强抗 PD-L1 抗体的疗效，为饮酒肠癌患者的免疫治疗提供了新策略（Adv Sci，2021）。揭示了多种药物在肿瘤免疫治疗中的作用规律，发现了 MMC、ERK 抑制剂等与 ICIs 的协同抗肿瘤作用（STTT,2020; APSB,2021），丰富了免疫逃逸新机制，探索了与 ICI 新联合方案及可能适合的病人。 该项系列研究共发表相关论文 281 篇，其中第一及通讯作者论文 213 篇，SCI 收录论文 128 篇。多次受邀在国际及国内学术会议上做主旨演讲，相关论文在国内获奖，取得了显著的学术及社会影响。
代表性论文（专著）列表（至少包含论文名称、刊名、年卷页码和作者）	论文 1：Afatinib enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic agents by eradicating cancer stem-like cells，期刊：Cancer Res，年卷页：2014;74(16):4431-45，第一作者：王晓坤，通讯作者：符立梧 论文2：Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters，期刊：Cancer Res，年卷页：2010 15;70(20):7981-91，第一作者：米彦军；通讯作者：符立梧 论文3：Loss of MED12 induces tumor dormancy in human epithelial ovarian cancer via downregulation of EGFR，期刊：Cancer Res，年卷页：2018;78(13):3532-3543，第一作者：罗晓琳；通讯作者：刘继红，符立梧 论文 4：MED12 exerts an emerging role in actin-mediated cytokinesis via LIMK2/cofilin pathway in NSCLC，期刊：Mol Cancer，年卷页：2019; 18(1):93，第一作者：徐萌，通讯作者：符立梧

	论文 5： Chemotherapeutic drugs stimulate the release and recycling of extracellular vesicles to assist cancer cells in developing an urgent chemoresistance, 期刊: Mol Cancer, 年卷页: 2019; 18(1):182, 第一作者: 王晓坤; 通讯作者: 符立梧
	论文 6: Inter cellular transfer of exosomal wild type EGFR triggers osimertinib resistance in non-small cell lung cancer, 期刊: Mol Cancer, 年卷页: 2021; 20(1):17, 第一作者: 吴绍聪; 通讯作者: 符立梧
	论文 7： GM-CSF mediates immune evasion via upregulation of PD-L1 expression in extranodal natural killer/T cell lymphoma, 期刊: Mol Cancer, 年卷页: 2021; 20(1):80, 第一作者: 容启翔, 王芳; 通讯作者: 黄慧强, 符立梧
	论文8: Aldehyde Dehydrogenase 2 Mediates Alcohol-Induced Colorectal Cancer Immune Escape through Stabilizing PD-L1 Expression, 期刊: Adv Sci (Weinh), 第一作者: 张弘, 夏裕慧, 王芳; 通讯作者: 符立梧
	论文 9： Mitomycin C enhanced the efficacy of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer, 期刊: Signal Transduct Target Ther, 年卷页: 2020; 5(1):141. 第一作者: 罗敏; 通讯作者: 符立梧
	论文 10： PD0325901, an ERK inhibitor, enhances the efficacy of PD-1 inhibitor in non-small cell lung carcinoma, 期刊: Acta Pharm Sin B, 2021; 11(10):3120-3133. 第一作者: 罗敏, 夏裕慧; 通讯作者: 符立梧
主要知识产权 证明目录	专利: p38γ在制备胰腺癌预后诊断试剂中的应用 (专利授权号: ZL2020100849841, 发明人: 王芳、符立梧, 权利人: 中山大学肿瘤防治中心) 专利 2、肿瘤活组织体外培养系统及培养方法 (专利授权号: ZL2014102121744, 发明人: 符立梧、梁永钜、王仁友, 权利人: 广州恒迪生物科技有限公司), 专利 3、; 一种用于组织细胞活性检测仪的装置 (专利授权号: ZL2016201146946, 发明人: 符立梧、梁永钜, 权利人: 广州恒迪生物科技有限公司), 专利 4、肿瘤药物敏感性试验图像分析仪摄像装置 (专利授权号: ZL2005200533799, 发明人: 梁永钜、符立梧, 权利人: 中山大学),