

# 2024 年度四川省科学技术奖提名公示内容

1、推荐奖种：四川省自然科学奖

2、项目名称：基于表观遗传调控的肿瘤化疗耐药机制及诊疗策略

3、提名单位：四川省教育厅

4、提名意见：在肿瘤治疗领域所面临的重重挑战之中，化疗耐药性问题显得尤为显著，是癌症不良预后与复发的主要肇因。为应对这一亟待解决的科学难题，项目组在国家自然科学基金及其他多项科研项目的资助下，围绕基于表观遗传学的肿瘤化疗增敏靶标的探索，展开了全面而深入的研究工作，取得了一系列富有原创性和突破性的科研成果。这些成果为攻克肿瘤化疗耐药性问题开辟了新颖的思考路径和研究领域。

5、项目简介：

化疗耐药是恶性肿瘤预后不良和癌症复发的主要原因，90%以上的癌症死亡都与抗癌药物的耐药性相关。因此，阐明肿瘤耐药机制并针对靶标开发逆转耐药方法已成为亟待解决的关键科学问题。表观遗传改变是驱动肿瘤细胞耐药发生的重要原因，然而其具体作用机制及干预策略亟待深入研究。项目组在国家自然科学基金等课题资助下，聚焦于基于表观遗传的肿瘤化疗增敏靶标发现、机制解析及干预，发现了 RNA 甲基化、DNA 甲基化、组蛋白修饰及下游分子等不同层面多个化疗增敏靶标的内在作用机理，并针对表观遗传改变的肿瘤化疗耐药开发检测及干预新技术探索，取得的主要创新和成果如下：

1、发现肿瘤化疗增敏表观遗传靶标并阐明其作用机制：针对肿瘤耐药细胞表观遗传改变，从 RNA 甲基化、DNA 甲基化、组蛋白修饰等三个层面展开探讨，通过体内外实验证实表观遗传重要调控蛋白：① RNA m6A 甲基化转移酶 METTL3、去甲基化酶 ALKBH5 通过调控糖代谢相关基因（如 LDHA、PDK4、GLUT4 等）mRNA 的稳定性、转录及翻译效率以增强糖酵解重编程从而促进结直肠癌、乳腺癌等化疗耐药。② DNA 甲基转移酶 DNMT1 通过增强 FOXO3a/SOX2 以及 GPER 启动子甲基化增强肿瘤细胞干性及线粒体功能从而促进乳腺癌阿霉素耐药。③ 组蛋白乙酰化识别相关的含溴结构域蛋白 4（BRD4）通过调控 Snail 蛋白稳定性增强 EMT 及抗凋亡从而促进肿瘤化疗耐药，受组蛋白修饰调控的下游蛋白 DVL、APE1 等可通过调控 EMT 及肿瘤干细胞表型转化等促进肺癌及结直肠癌化疗耐药。上述研究不仅从表观遗传修饰角度丰富了肿瘤耐药机制的理论体系，更为靶向克服肿瘤耐药提供具有重要潜力的干预靶点，具有重要科学价值。

2、基于表观遗传的肿瘤化疗耐药检测及干预策略开发：针对耐药细胞内表观遗传改变，开

发了 RNA 修饰单碱基检测工具，并研发了 3D 石墨烯纳米颗粒电化学 DNA 生物传感器等相关技术，通过上述技术成功发现外周血 m6A 及 tRNA 片段等可作为肿瘤耐药及恶性进展的分子标记，对肿瘤耐药早期预警具有重要价值；同时针对前期发现的耐药靶点如去甲基化酶 ALKBH5、FTO 等筛选优化得到小分子化合物，验证其逆转耐药的良好作用，开发了单基因特异性去甲基化编辑技术，实现了针对单基因去甲基化的耐药细胞内的代谢靶向调控；基于前期基础开展联合用药逆转耐药探索，发现烟酰胺磷酸核糖转移酶 NAMPT 抑制剂 FK866、四环素类抗生素米诺环素等可与化疗药联用显著逆转结直肠癌耐药。上述成果为肿瘤耐药预警检测及干预提供了重要潜在策略。

基于上述成果，本项目先后获多项国家及省部级课题资助，累计纵向经费 3000 余万元。项目完成人以第一或通讯作者发表 SCI 论文 35 篇，其中多篇发表在 Nat Common、Cancer Res 等高水平论文 (IF>10 分)。相关工作被 Nature Review Clinical Oncology、Nature Genetics 等综述或研究论文做重点介绍及引用。部分成果获四川省医学科技进步奖二等奖 (2018)、中国药理学会施维雅青年药理学奖 (2019) 等。项目组牵头人及核心成员入选天府青城计划天府科技菁英、教育部青年长江学者、中国抗癌学会青年科学家奖等荣誉。

## 6、代表性论文专著目录

序号	论文 (专著) 名称/刊名 /作者	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间 (年月日)	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	他引总次数	检索数据库	论文署名单位是否包含国外单位
• 1	N <sup>6</sup> -methyladenosine-mediated LDHA induction potentiates chemoresistance of colorectal cancer cells through metabolic reprogramming. /	2022 年 10 卷 10 期 4802-4817 页	2022 年 1 月 13 日	Chen Zhuojia, Pan Kejian	Zhang Kun, Zhang Tao	张坤 , 张涛 , 杨雨晗 , 涂文玲 , 黄红兵 , 王玉	42	Web Of Science	否

	Theranostics / Kun Zhang#, Tao Zhang#, Yuhan Yang, Wenling Tu, Hongbin Huang, Yujun Wang, Yuzhuo Chen, Kejian Pan*, Zhuojia Chen*.					君 , 陈宇卓 , 潘克俭 , 陈卓佳			
2	<i>N</i> <sup>6</sup> -methyladenosine regulates glycolysis of cancer cells through PDK4. / <i>Nat Commun</i> / Li ZH, Peng YX, Li JX, Chen ZJ, Chen F, Tu J, Lin SB, Wang HS*.	2020年11卷1期	2020年5月22日	Wang Hongsheng	Li Zihan, Peng Yanxi, Li Jiexin	李子涵、彭彦茜、黎婕昕、陈卓佳、陈奉、涂剑、林水宾、王红胜	199	Web Of Science	否
3	ALKBH5-Mediated m <sup>6</sup> A Demethylation of GLUT4 mRNA Promotes Glycolysis and Resistance to HER2-Targeted Therapy in Breast Cancer. / <i>Cancer Res</i> / Liu H*, Lyu	2022年82卷21期 3974-396页	2022年11月1日	Liu Hao, Zheng Guopei, Liu Bolin	Liu Hao, Lyu Hui, Jiang Guanmin	刘浩, 吕辉, 江冠民, 陈丹扬, 阮三宝, 刘爽,	42	Web Of Science	否

	H#, Jiang G#, Chen D, Ruan S, Liu S, Zhou L, Yang M, Zeng S, He Z, Wang H, Li H, Zheng G*, Liu B*.					周卢琨, 杨明强, 曾珊珊, 贺智敏, 王红胜, 李洪胜, 郑国沛, 柳柏林			
4	CRISPR/Cas9 cleavage triggered ESDR for circulating tumor DNA detection based on a 3D graphene/AuPtPd nanoflower biosensor./Biosens Bioelectron./Mei Chen#, Dongming Wu, Shihua Tu, Chaoyin Yang, DeJie Chen, Ying Xu	2021 年 173 卷 (112821)	2021 年 2 月 1 日	Ying Xu	Mei Chen	陈梅、涂师华、杨朝银、陈德杰、许颖	63	Web Of Scienc	否
5	APE1 shRNA-loaded cancer stem cell-derived extracellular vesicles reverse Erlotinib	2022 年 12(5):e876.	2022 年 5 月	Tao Ren	Chun-Han Tang, Ling Qin, Ying-Chun	唐淳翰, 覃岭, 高迎	9	Web Of Scienc	否

resistance in non-small cell lung cancer via the IL-6/STAT3 signalling./ Clin Transl Med/Chun-Han Tang, Ling Qin, Ying-Chun Gao, Tai-Yu Chen, Ke Xu, Tao Liu, Tao Ren					Gao	春, 陈泰聿, 徐可, 刘滔, 任涛			
---	--	--	--	--	-----	--------------------	--	--	--

### 7、主要完成人

姓名	排名	技术职称	完成单位	工作单位
张坤	1	教授	成都医学院	成都医学院生物科学与技术学院
王红胜	2	教授	中山大学	中山大学药学院
刘浩	3	研究员	广州医科大学附属肿瘤医院（广州市癌症防治中心）	广州医科大学附属肿瘤医院（广州市癌症防治中心）肿瘤研究所
陈梅	4	教授	成都医学院	成都医学院生物科学与技术学院
任涛	5	主任医师	成都医学院第一附属医院	成都医学院第一附属医院肿瘤科
张涛	6	教授	成都医学院	成都医学院生物科学与技术学院
陈卓佳	7	主任药师	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心药学部

### 8、主要完成单位

排名	单位名称
1	成都医学院
2	中山大学
3	广州医科大学附属肿瘤医院（广州市癌症防治中心）
4	成都医学院第一附属医院
5	中山大学肿瘤防治中心

