**重庆市自然科学奖公示**

1. **项目名称**：关键信号通路调控乳腺癌恶性进程的基础及临床研究

**二、提名单位：**重庆市渝中区人民政府

**三、提名等级：**重庆市自然科学奖 一等奖

**四、主要完成单位：**重庆医科大学、中山大学孙逸仙纪念医院

**五、主要完成人：**任国胜、宋尔卫、陶谦、李洪忠、何卫阳

**六、项目简介：**

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其发病机制尤其是关键信号通路的异常激活在其恶性进程中起着至关重要的作用。但其机制复杂，是乳腺癌研究的难点，对其开展深入有效的研究对乳腺癌防治具有重要意义。申请团队在NSFC重点国际合作及面上项目资助下，经10余年深入研究，取得以下主要原创性成果：（1）从表观遗传学角度深入探讨了关键信号通路对乳腺癌恶性进程的影响。我们首次发现ZBTB28、DRD2及ZNF471等抑癌基因在乳腺癌中存在显著启动子甲基化现象，并可通过调控NF-κB及Akt等信号通路影响乳腺癌发展；首次发现多个非编码RNA如NKILA、miR-7-5等可通过影响NF-κB等通路调控乳腺癌进程及耐药。这些基因及非编码RNA可作为乳腺癌早期诊断及预后判定的潜在标志物。相关研究发表在Cancer Cell及Theranostics等国际权威杂志上。（2）从肿瘤微环境角度阐释了关键信号通路调控乳腺癌进程的机制。我们首次发现微环境中巨噬细胞CCL18通路可通过与癌细胞相互作用促进乳腺癌进程；发现FGFR阻断通过下调肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）的MAPK/ERK通路，抑制CAFs的增殖、迁移和血管细胞粘附分子1 （VCAM-1）的分泌，促进T细胞浸润；发现药物抑制Th2细胞功能通过重塑TME免疫景观来提高免疫治疗疗效。这些研究阐释了肿瘤微环境在乳腺癌进程中的重要作用，为乳腺癌治疗提供了潜在靶点。相关研究发表在Cancer Cell及Theranostics等国际专业期刊上。（3）从靶向关键信号通路角度开展了有效的抗癌药物研发工作。首次发现MAPK8通路参与了TRAIL介导的自噬，抑制该通路将有效扩展TRAIL靶向药物的临床应用；研究还发现去甲斑蝥素、二烯丙基二硫及芒果苷等药物通过靶向信号通路抑制乳腺癌生长及转移，为抗癌药物研发提供了重要实验依据。相关研究发表在Autophagy及JAMA Network Open等国际专业杂志上。

研究团队共发表相关论文121篇，其中 SCI 论文113篇，总影响因子499.726分。主要研究成果被Nature、Nature Reviews Cancer、Cell等在内的SCI杂志正面他引5000多次，参编乳腺癌相关专著14部。此外，我们还建立了国内领先的乳房重建中心和中国西部最大的乳腺癌诊疗中心，牵头成立了“中国西部临床协作组”，并建立了我国最大规模的“西部乳腺癌随访系统”以及乳腺癌随访数据库，这些工作有力推动了乳腺癌基础研究向临床的转化。

**七、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** | Tumor suppressive BTB/POZ zinc-finger protein ZBTB28 inhibits oncogenic BCL6/ZBTB27 signaling to maintain p53 transcription in multiple carcinogenesis. /**Theranostics** /Tingxiu Xiang, Jun Tang, Lili Li, Weiyan Peng, Zhenfang Du, Xiangyu Wang, Ailong Huang, Yong Lin, Guosheng Ren, Qian Tao | 2019;9(26):8182-8195. | 2019年10月18日 | Guosheng Ren, Qian Tao | Tingxiu Xiang | Tingxiu Xiang, Jun Tang, Lili Li, Weiyan Peng, Zhenfang Du, Xiangyu Wang, Ailong Huang, Yong Lin, Guosheng Ren, Qian Tao | 21 | 25 | 否 |
| **2** | A cytoplasmic NF-κB interacting long noncoding RNA blocks IκB phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis/**Cancer Cell**/Bodu Liu, Lijuan Sun, Qiang Liu, Chang Gong, Yandan Yao, Xiaobin Lv, Ling Lin, Herui Yao, Fengxi Su, Dangsheng Li, Musheng Zeng, Erwei Song | 2015;27(3)  :370-81. | 2015 年3月9日 | Erwei Song | Bodu Liu, Lijuan Sun, Qiang Liu, Chang Gong | Bodu Liu, Lijuan Sun, Qiang Liu, Chang Gong, Yandan Yao, Xiaobin Lv, Ling Lin, Herui Yao, Fengxi Su, Dangsheng Li, Musheng Zeng, Erwei Song | 742 | 854 | 否 |
| **3** | A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis/**Cancer Cell**/[Shicheng Su](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Su+S&cauthor_id=24823638), [Qiang Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+Q&cauthor_id=24823638), [Jingqi Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+J&cauthor_id=24823638), [Jianing Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+J&cauthor_id=24823638), [Fei Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+F&cauthor_id=24823638), [Chonghua He](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=He+C&cauthor_id=24823638), [Di Huang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Huang+D&cauthor_id=24823638), [Wei Wu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wu+W&cauthor_id=24823638), [Ling Lin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin+L&cauthor_id=24823638), [Wei Huang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Huang+W&cauthor_id=24823638), [Jin Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+J&cauthor_id=24823638), [Xiuying Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+X&cauthor_id=24823638), [Fang Zheng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zheng+F&cauthor_id=24823638), [Haiyan Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+H&cauthor_id=24823638), [Herui Yao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yao+H&cauthor_id=24823638), [Fengxi Su](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Su+F&cauthor_id=24823638), [Erwei Song](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Song+E&cauthor_id=24823638) | 2014.25(5):  605-20. | 2014 年5月12日 | Erwei Song | [Shicheng Su](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Su+S&cauthor_id=24823638), [Qiang Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+Q&cauthor_id=24823638) | [Shicheng Su](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Su+S&cauthor_id=24823638), [Qiang Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+Q&cauthor_id=24823638), [Jingqi Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+J&cauthor_id=24823638), [Jianing Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+J&cauthor_id=24823638), [Fei Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+F&cauthor_id=24823638), [Chonghua He](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=He+C&cauthor_id=24823638), [Di Huang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Huang+D&cauthor_id=24823638), [Wei Wu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wu+W&cauthor_id=24823638), [Ling Lin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin+L&cauthor_id=24823638), [Wei Huang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Huang+W&cauthor_id=24823638), [Jin Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+J&cauthor_id=24823638), [Xiuying Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+X&cauthor_id=24823638), [Fang Zheng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zheng+F&cauthor_id=24823638), [Haiyan Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+H&cauthor_id=24823638), [Herui Yao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yao+H&cauthor_id=24823638), [Fengxi Su](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Su+F&cauthor_id=24823638), [Erwei Song](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Song+E&cauthor_id=24823638) | 540 | 630 | 否 |
| **4** | FGFR blockade boosts T cell infiltration into triple-negative breast cancer by regulating cancer-associated fibroblasts/**Theranostics**/ Yushen Wu, Ziying Yi, Jie Li, Yuxian Wei, Rui Feng, Jiazhou Liu, Jiefeng Huang, Yuru Chen, Xiaoyu Wang, Jiazheng Sun, Xuedong Yin, Yunhai Li, Jingyuan Wan, Li Zhang, Jing Huang, Huimin Du, Xiaoyi Wang, | 2022;12 (10):4564-4580. | 2022年5月27日 | Guosheng Ren，Hongzhong Li | Yushen Wu | Yushen Wu, Ziying Yi, Jie Li, Yuxian Wei, Rui Feng, Jiazhou Liu, Jiefeng Huang, Yuru Chen, Xiaoyu Wang, Jiazheng Sun, Xuedong Yin, Yunhai Li, Jingyuan Wan, Li Zhang, Jing Huang, Huimin Du, Xiaoyi Wang, | 34 | 39 | 否 |
| **5** | Attenuation of TNFSF10/TRAIL -induced apoptosis by an autophagic survival pathway involving TRAF2- and RIPK1/ RIP1-mediated MAPK8/JNK activation /**Autophagy**/ Weiyang He, Qiong Wang, Jennings Xu, Xiuling Xu, Mabel T Padilla, Guosheng Ren, Xin Gou, Yong Lin | 2012,8(12):1811-1821. | 2012年10月10日 | Guosheng Ren, Xin Gou, Yong Lin | Weiyang He | Weiyang He, Qiong Wang, Jennings Xu, Xiuling Xu, Mabel T Padilla, Guosheng Ren, Xin Gou, Yong Lin | 124 | 137 | 是 |
| **合 计** | | | | | | | 1461 | 1685 |  |