**重庆市自然科学奖公示**

1. **项目名称**：NPM1 突变白血病发病机制及其精准诊疗分子靶标的创新研究

**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 三等奖

**四、主要完成单位：**重庆医科大学

**五、主要完成人：**张伶 、彭美茜 、敬一佩 、任俊 、邹琴

**六、项目简介：**

急性髓系白血病（AML）是成人急性白血病中最常见的类型，AML 伴核仁磷酸蛋 白基因突变（NPM1）是新近独立的白血病亚型，发病机制尚未阐明，临床个体化治疗 也未取得实质性进展。针对这些问题，本团队在国家自然科学基金（4 项）和重庆市科 技局（4 项）的资助下，历时十五年，围绕白血病细胞恶性表型、肿瘤免疫抑制微环境 等核心问题，多维度解析分子致病机制。基于基础研究并结合临床实践，挖掘循环 DNA 和非编码 RNA 等新型分子靶标的临床应用潜能。取得原创性研究成果概述如下：

1. 首次提出肿瘤免疫抑制微环境调控白血病免疫逃逸的分子机制。创新性发现白 血病细胞借助胞外囊泡（sEV）递送 miR- 19a-3p 到微环境 CD8+T 细胞，沉默 SLC6A8 致肌酸能量代谢重塑而损害 T 细胞功能导致免疫逃逸。同时，发现小分子靶向药物联合 内分泌治疗药物诱导白血病细胞焦亡可释放促炎因子增强骨髓微环境 CD8+ T 细胞功 能，为白血病精准免疫治疗提供新策略。

2. 率先从自噬活性、非编码 RNA（lncRNAs）、N6- 甲基腺苷（m6A）修饰等多维 度解析NPM1 突变白血病细胞的恶性表型。首次提出NPM1 突变蛋白介导 PML 和ULK1 稳定性促进自噬性细胞存活、率先揭示 NPM1 突变蛋白通过 WWP1-KLF5 轴上调 HOTAIRM1 进而抑制 EGR1 促进白血病细胞存活、从一个全新的表观遗传学视角解析 FTO 介导的 m6A 去甲基化在 NPM1 突变白血病中的促癌作用。

3. 创新性地挖掘并临床验证新型分子靶标，为白血病精准诊疗提供依据。从循环 DNA（cfDNA）、突变基因 DNA 、外泌体 lncRNAs 多个层面来筛选分子标志物。检测 白血病患者血浆循环cfDNA 完整性；建立血浆 NPM1 突变 DNA 拷贝数的定量检测及 其方法学评价；建立肿瘤患者血浆外泌体 lncRNAs 的检测方法并评估其临床诊断价值。

这一系列创新成果，为 NPM1 突变白血病发病机制带来了新认知，为白血病新型分 子靶标的临床转化奠定坚实基础。项目研究已发表较高影响力的 SCI 论文 30 余篇，符 合成果申报条件的 SCI 论文 20 篇（8 篇 IF>5.0 ，2 篇 IF>10.0 ，最高 IF= 17.34），总 IF 为 110.5 ，JCR 分区 Q1 区 13 篇。研究成果得到了国内外同行的高度认可，他引总次数 521 次，其中 SCI 他引总次数 468 次。Cancer Discovery、Blood、J Hematol Oncol、leukemia、 PNAS 等一流专业期刊给予了高度评价。获授权国家发明专利 2 项。

**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** | Tumour-derived  small extracellular vesicles suppress CD8+ T cell  immune function by inhibiting  SLC6A8-mediated creatine import in NPM1-mutated  acute myeloid  leukaemia/***J***  ***Extracell***  ***Vesicles***/Peng M,  Ren J, JingY, Jiang X, Xiao Q, Huang J, Tao Y, Lei L, Wang X, Yang Z, Yang Z, Zhan Q, Lin C, Jin G, Zhang X, Zhang L\* | 2021  年 10  卷  -e12  168  页 | 2021  -11-  8 | 张伶 | 彭美茜 | 彭美茜、  任俊、敬  一佩、蒋  雪珂、肖  巧玲、黄  军鹏、陶  永红、雷  力、王  欣、杨再  林、杨泽  松、詹  茜、林  灿、金国  祥、张伶 | 24 | Web  of  Scien  ce  核心 合集 | 是 |
| **2** | Increased integrity of circulating  cell-free DNA in plasma of patients with acute  leukemia/***Clin***  ***Chem Lab Med***/Gao YJ, He YJ, Yang  ZL, Shao HY, Zuo Y, Bai Y, Chen H, Chen XC, Qin FX, Tan S, Wang J,  Wang L, Zhang L**\*** | 2010 年 48  卷  - 165  1 页 | 2010  -9- 13 | 张伶 | 高玉洁 | 高玉洁、 何於娟、 杨再林、 邵会媛、 左艳、白 垚、陈 辉、陈先 春、覃凤 娴、谭 诗、王 箭、王 利、张伶 | 68 | Web  of  Scien  ce  核心 合集 | 否 |