

上海市科学技术奖—自然科学奖

公 示

项目名称：抗肿瘤药物敏感群体和克服耐药策略研究

项目简介：抗肿瘤药物有效率低、易产生耐药、毒副作用大是当前制约其临床获益的主要原因。本项目团队面向肿瘤药物治疗的重大需求，十余年来始终聚焦肿瘤治疗的前沿领域，致力于抗肿瘤药物敏感、耐药和毒性机制的研究，取得了一系列原创成果。

1. 揭示表观遗传药物的耐药机制，有望实现实体瘤治疗突破。针对表观遗传领域代表性药物组蛋白去乙酰化酶 HDAC 抑制剂和组蛋白甲基转移酶 EZH2 抑制剂，发现肿瘤细胞组蛋白修饰之间的相互转化是实体瘤广泛耐药的关键原因。据此提出了耐药标志物指导的新个性化联合治疗方案，对胰腺癌、肝癌等难治性肿瘤模型疗效显著，依据该方案研发的 2 个抗肿瘤新药已进入中美两国临床研究。

2. 发现癌基因驱动肿瘤的新生长依赖性，提出药物敏感群体遴选和疗效监控新策略。针对 EGFR、MET 和 FGFR 等多种癌基因，发现其下游通路的关键节点分子和驱动肿瘤的代谢偏好性，提出了针对性联合抑制蛋白激酶和下游代谢通路的个性化治疗方案，发现了能指征 c-Met 等蛋白激酶抑制剂治疗响应、监控耐药发生的新型疗效监控标志物。研究推动了多款蛋白激酶抑制剂的研发，作为主要发明人研发的 c-Met 抑制剂已提交上市申请。

3. 揭示传统化疗药的肠道毒性新机制，提出缓解毒性方案。发现化疗药 CPT-11 直接损伤肠道上皮细胞后，需与肠道固有免疫细胞相互作用放大损伤信号，并反馈到肠上皮才能导致剧烈毒性。根据该机制，证实联用沙利度胺能缓解化疗药的肠道毒性，并将该方案应用于新药临床 II 期研究。

项目组成员作为最后通讯作者，共发表论文 81 篇，其中影响因子大于 10

的 15 篇；5 篇代表性论文发表在国际顶级学术期刊 *Cell*、*Cancer Cell* 等，其中 3 篇获长文评述。项目执行期间，主要完成人耿美玉获光华工程科技奖、吴阶平·保罗杨森医学药学奖、上海市科技精英等；团队 2 次获国家自然科学基金委创新研究群体支持，1 人当选中国工程院院士、2 人获国家优青支持。

代表性论文专著目录：

1. **Xun Huang[#]**, Juan Yan[#], Min Zhang[#], Yafang Wang[#], Chen Yi, Xuhong Fu, Rongrui Wei, Xingling Zheng, Zhiwei Liu, Xiong Zhang, Hong Yang, Binbin Hao, Yanyan Shen, Yi Su, Xiaoji Cong, **Huang Min**, Minjia Tan*, **Jian Ding***, **Meiyu Geng***. Targeting epigenetic crosstalk as a therapeutic strategy for EZH2-aberrant solid tumors. *Cell*, 2018; 175: 186-199.
2. Hanlin Zeng[#], Jia Qu[#], Nan Jin[#], Jun Xu, Chenchu Lin, Xinying Yang, Xiang He, Shuai Tang, Xiaojing Lan, Xiaotong Yang, Ziqi Chen, **Min Huang***, **Jian Ding***, **Meiyu Geng***. Feedback activation of leukemia inhibitory factor receptor limits response to histone deacetylases inhibitors in breast cancer. *Cancer Cell*, 2016; 30: 459-473.
3. Nan Jin[#], Aiwei Bi[#], Xiaojing Lan[#], Jun Xu, Xiaomin Wang, Yingluo Liu, Ting Wang, Shuai Tang, Hanlin Zeng, Ziqi Chen, Minjia Tan, Jing Ai, Hua Xie, Tao Zhang, Dandan Liu, Ruimin Huang, Yue Song, Elaine Lai-Han Leung, Xiaojun Yao, **Jian Ding**, **Meiyu Geng***, Shuhai Lin *, **Min Huang***. Identification of metabolic vulnerabilities of receptor tyrosine kinases-driven cancer. *Nature Communications*, 2019; 10: 2701.
4. **Aijun Shen[#]**, Lu Wang[#], **Min Huang**, Jingya Sun, Yi Chen, Yanyan Shen, Xinying Yang, Xin Wang, **Jian Ding***, **Meiyu Geng***. c-Myc alterations confer therapeutic response and acquired resistance to c-Met inhibitors in MET-addicted cancers. *Cancer Research*, 2015; 75: 4548-4559.
5. Qiaoshi Lian[#], Jun Xu[#], Shanshan Yan[#], **Min Huang****, Honghua Ding, Xiaoyu Sun, Aiwei Bi, **Jian Ding***, Bing Sun*, **Meiyu Geng***. Chemotherapy-induced intestinal inflammatory responses are mediated by exosome secretion of double-strand DNA via AIM2 inflammasome activation. *Cell Research*, 2017; 27: 784-800.

主要完成单位：中国科学院上海药物研究所

主要完成人：耿美玉、黄敏、黄洵、沈爱军、丁健

提名者：中国科学院上海分院

提名等级：上海市自然科学奖一等奖