

## 拟推荐 2024 年甘肃省医学科技奖候选项目公示

<b>项 目 名 称</b>	精准抑制 DNA 损伤修复提高肿瘤放疗效果的新策略
<b>主要完成单位</b>	中国科学院近代物理研究所，甘肃省人民医院
<b>主要完成人</b>	刘雄雄，张红，李萍，孙超，刘岩，中国盛，赵婷，李强
<b>项目简介（1200 字）</b>	
<p>（研究背景，研究方法、技术路线，发明点、创新点、主要贡献，应用推广情况、社会及经济效益）</p> <p><b>研究背景</b></p> <p>肿瘤已成为人民健康的重大危害，75%以上的肿瘤患者需要接受放射治疗。大多肿瘤患者在接受一段时间的放疗之后，往往会表现出一定的辐射抗拒，目前临床采用尽可能增大辐射剂量的方式来最大程度杀伤肿瘤细胞，但这将造成肿瘤周围正常组织的严重损伤，影响治疗效果。因此，辐射抗拒是制约肿瘤放射治疗发展的最大瓶颈问题之一。DNA 双链断裂的完整修复是导致肿瘤细胞辐射抗拒最重要的因素之一。</p> <p><b>研究方法和技术路线</b></p> <p>利用药物联合 X 射线/重离子的方法处理肿瘤细胞或裸鼠肿瘤，以多个特异性分子生物学终点为指标，系统地研究了不同药物对受损 DNA 修复的靶向抑制作用及对肿瘤辐射敏感性的影响。其次，利用生物信息学技术、基因编码和双荧光素酶等方法，探究了 DNA 修复因子的上游调控事件，明确了不同药物提高肿瘤治疗效果的作用机制和抑制其恶性表型的分子靶点。</p> <p><b>发明点、创新点、主要贡献</b></p> <p>本项目紧密结合“面向人民生命健康”国家战略导向，以促进科技转化、应用和提高人类健康为目标，深入探索了靶向抑制 DNA 修复提高放射治疗效果的新方法和新策略，其主要创新点包括：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 在国际上首次报道 DNA-PKcs 是连接 DNA 双链断裂（double strand break, DSB）与肿瘤辐射敏感性之间的重要环节。证实 DNA-PKcs 在 DSB 的两条修复途径中起“枢纽”作用，抑制 DNA-PKcs 可阻断 NHEJ 修复并延迟 HR 修复，达到“一箭双雕”的作用，最终引发细胞凋亡。更深入的研究发现，Sp1 是 DNA-PKcs 的上游调控因子，在转录水平可结合在 DNA-PKcs 启动子区域调控其基因表达，在非转录水平增加 DNA-PKcs 的活性，协同完成 DSB 修复。以上研究增强了对辐射治癌效应的深入了解，为提高放疗敏感性提供了新思路和作用靶点。</li></ol>	

2. 首次证实靶向抑制 DNA-PKcs 可阻断 DNA-PKcs/Akt2/Rac1 信号通路, 从而抑制辐射诱导的肿瘤细胞侵袭和迁移。明确了 DNA-PKcs 不仅是 DSB 修复的核心因子而且是诊断辐射诱导肿瘤侵袭、迁移的分子标志物。

3. 首次发现电离辐射是一种细胞周期相位依赖、靶向肿瘤细胞传递纳米粒子的方法。辐射可延迟肿瘤细胞的分裂, 延长纳米粒子在肿瘤细胞中的时间, 提高了实体瘤的高通透性和滞留效应 (EPR, Enhanced Permeability and Retention Effect), 从而抑制 DNA 损伤修复并增强了不同类型肿瘤细胞的辐射敏感性, 以上研究为纳米粒子的临床应用提供了基础。

### 应用推广情况

在国内外重要学术刊物发表论文 15 篇, 其中 SCI 收录 9 篇, 他引次数 584 次 (Web of Science™), 核心期刊收录 6 篇。甘肃省人民医院和福建莆田兰海核医学中心已将部分成果进行了推广应用。

### 社会及经济效益

本项目为核科学技术与生物医学领域的交叉研究, 明确了靶向抑制 DNA 修复, 提高肿瘤放射治疗疗效的机制。以此为基础, 研究了肿瘤联合治疗的的效果以及对正常组织的辐射保护效应。为精准放疗提供了新的思路 and 重要科学依据, 有望推动临床应用, 为社会创造较大的社会 and 经济效益。

### 主要完成单位对项目主要贡献

单位	排名	主要贡献
中国科学院近代物理研究所	1	负责项目的设计和 implementation, 提供科研平台, 保障项目的顺利完成
甘肃省人民医院	2	协助完成部分实验, 提供技术支持和成果推广工作

### 主要完成人对项目主要贡献

姓名	排名	职称/职务	单位	主要贡献
刘雄雄	1	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 3 做出突出贡献
张红	2	主任医师	甘肃省人民医院	对创新点 1, 2 做出突出贡献
李萍	3	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 做出突出贡献

孙超	4	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出突出贡献
刘岩	5	副教授	滨州医学院	对创新点 3 做出突出贡献
申国盛	6	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1 做出突出贡献
赵婷	7	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 2 做出突出贡献
李强	8	研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 3 做出重要贡献

#### 知识产权证明目录

序号	知识产权(发明专利)名称	授权号	证书编号	发明人
5319506	三维图像引导摆位的方法、系统、处理设备及存储介质	CN113041516B	ZL202110330501.6	申国盛; 李强; 刘新国; 戴中颖; 金晓东; 贺鹏博

#### 代表性论文目录

序号	论文名称	期刊名	年卷页码	作者
1	Genistein sensitizes glioblastoma cells to carbon ions via inhibiting DNA-PKcs phosphorylation and subsequently repressing NHEJ and delaying HR repair pathways	Radiotherapy and Oncology	2018; 129 (1): 84-94.	Liu Xiongxiang, Li Ping, Ryoichi Hirayama, Niu Yuzhen, Liu Xinguo, Chen Weiqiang, Jin Xiaodong, Zhang Pengcheng, Ye Fei, Zhao Ting, Liu Bingtao, Li Qiang

2	Genistein inhibits radiation-induced invasion and migration of glioblastoma cells by blocking the DNA-PKcs/Akt2/Rac1 signaling pathway	Radiotherapy and Oncology	2021 ;155 :93-104.	Liu Xiongxiang, Wang Qiqi, Liu Bingtao, Zheng Xiaogang, Li Ping, Zhao Ting, Jin Xiaodong, Ye Fei, Zhang Pengcheng, Chen Weiqiang, Li Qiang
3	肺癌组织表皮生长因子受体与RAS/MARK 信号通路活化蛋白 ERK1/2 表达的相关性及其临床意义	东南大学学报 (医学版)	2013, 32 (02): 218-221.	李龙, 张红, 唐发兵, 杨兰生
4	Genistein mediates the selective radiosensitizing effect in NSCLC A549 cells via inhibiting methylation of the keap1 gene promoter region	Oncotarget	2016; 7 (19): 27267-27279.	Liu Xiongxiang, Sun Chao, Liu Bingtao, Jin Xiaodong, Ping Li, Zheng Xiaogang, Zhao Ting, Li Feifei, Qiang Li
5	转录因子 Sp1 在 DNA 损伤修复中的作用及其与肿瘤治疗的研究进展	现代肿瘤医学	2022; 30 (07): 1302-1307	曾家豫, 王琦琦, 李强, 刘雄雄
6	High LET radiation enhances nocodazole Induced cell death in HeLa	Journal of Radiation Research	2011; 52 (4): 481-489	Li Ping, Zhou Libin, Dai Zhongying, Jin Xiaodong, Liu

	cells through mitotic catastrophe and apoptosis			Xinguo, Matsumoto Yoshitaka, Furusawa Yoshiya, Li Qiang
7	Caspase-9: structure, mechanisms and clinical application	Oncotarget	2017; 8 (14): 23996-24008.	Li Ping, Zhou Libin, Zhao Ting, Liu Xiongxiang, Zhang Pengcheng, Liu Yan, Zheng Xiaogang, Li Qiang
8	乳腺癌易感基因 BRCA1 在 DNA 损伤修复中的肿瘤抑制作用	肿瘤防治研究	2008; 35 (4): 288-292	李萍, 周利斌, 李强
9	单细胞凝胶电泳技术检测碳离子束和 X 射线照射对 Lewis 肺癌细胞的 DNA 损伤	辐射研究与辐射工艺学报	2008; 26 (2): 74-77	李萍, 周利斌, 何晶, 金晓东, 李强
10	Metal-based NanoEnhancers for Future Radiotherapy: Radiosensitizing and Synergistic Effects on Tumor Cells.	Theranostics	2018; 8 (7): 1824-1849	Liu Yan, Zhang Pengcheng, Li Feifei, Jin Xiaodong, Li Jin, Chen Weiqiang, Li Qiang
11	Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells.	Phytomedicine	2012; 19 (3-4): 355-363.	Sun Chao, Wang Zhenhua, Zheng Qiusheng, Zhang Hong
12	Dynamically-enhanced retention of gold	Radiotherapy and Oncology	2016; 119 (3): 544-551.	Liu Yan, Chen Weiqiang, Zhang Pengcheng, Jin Xiaod

	nanoclusters in HeLa cells following X-rays exposure: A cell cycle phase-dependent targeting approach			ong, Liu Xinguo, Li Ping, Li Feifei, Zhang Hongpeng, Zou Guozhang, Li Qiang
13	金纳米粒子的放射增敏效应研究	原子核物理评论	2015; 32 (2): 2 30-235	刘玺, 刘岩, 陈卫强, 李强
14	The synergistic radiosensitizing effect of tirapazamine-conjugated gold nanoparticles on human hepatoma HepG2 cells under X-ray irradiation	Int J Nanomedicine	2016; 28 (11) : 3517-31	Liu Xi, Liu Yan, Zhang Pengcheng, Jin Xiaodong, Zheng Xiaogang, Ye Fei, Chen Weiqiang, Li Qiang
15	替拉扎明-金纳米粒子复合物对人肝癌 HepG2 细胞的辐射增敏效应研究	原子核物理评论	2015; 32 (4) : 473-478	刘玺, 刘岩, 陈卫强, 李强

### 推荐意见

该项目紧密结合"面向人民生命健康"国家战略导向,以促进科技转化、应用和提高人类健康为目标,深入探索了靶向抑制 DNA 修复提高放射治疗效果的新方法和新策略。首次报道 DNA-PKcs 是连接 DNA 双链断裂与肿瘤辐射敏感性之间的重要环节,明确了 DNA-PKcs 不仅是 DSB 修复的核心因子而且是诊断辐射诱导肿瘤侵袭、迁移的分子标志物,Sp1 是 DNA-PKcs 的上游调控因子,也是肿瘤治疗的潜在靶点。其次,电离辐射是一种细胞周期相位依赖、靶向肿瘤细胞传递纳米粒子的方法,提高了实体瘤的 EPR 效应,纳米粒子具有抑制 DNA 修复的功能,该研究为肿瘤放射治疗开发纳米粒子类增敏剂提供了理论支持,具有极其重要的临床意义。以上研究成果不仅推动了放射治疗生物学效应的基础研究,而且为肿瘤综合治疗提供了新靶点、新方案。

该项目选题新颖,设计科学合理,研究方法和手段先进。该项目组近几年在国内外科科技期刊上发表相关论文 15 篇,其中 SCI 论文 9 篇,共被引用 584 次 (Web of Science™), 核心论文 6 篇。研究成果获得了国内、外同行的关

注和认可。