

2017 年国家科技奖推荐公示内容

项目名称：组蛋白修饰酶类参与肿瘤发生发展的机制研究

推荐单位（专家）意见

推荐专家的姓名： 张学敏

工作单位：军事医学科学院

职称：院士

学科专业：细胞生物学

推荐专家的姓名： 孙颖浩

工作单位：第二军医大学

职称：院士

学科专业：泌尿外科

推荐专家的姓名： 徐国良

工作单位：中科院上海生化细胞研究所

职称：院士

学科专业：生化与分子生物学

推荐专家意见

朱卫国课题组致力于组蛋白修饰酶与肿瘤发生发展的研究。获得了一系列原创结果，包括：

1. 发现组蛋白去乙酰化酶（HDAC）参与肿瘤细胞的自噬过程，为 HDAC 抑制剂治疗肿瘤提供了理论基础。2. 提出组蛋白修饰参与 DNA 损伤修复及基因表达调控的新机制，认为组蛋白甲基化酶引起的染色质变化可能是 DNA 损伤修复和基因失活的关键。3. 发现组蛋白修饰酶参与细胞信号转导过程，拓宽了其新的生物学意义。

研究成果在高水平期刊上发表了一系列论文。研究成果解决了一些关键问题，在研究角度上有特色，受到国际相关学术领域的好评，其水平处于国际领先地位，对本学科的发展有重要影响。特此推荐该项目申报国家自然科学基金二等奖。

项目简介

恶性肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病。随着分子医学和分子生物学的发展，抗癌药物的研究已从传统的、非特异的细胞毒药物向作用于多信号传导分子、多环节的选择性靶向抗癌药物发展。组蛋白修饰与肿瘤发生发展的关系非常密切，深入探讨组蛋白修饰改变机制对肿瘤的临床诊断、治疗和预防都具有重要意义。

近年来朱卫国教授课题组一直致力于组蛋白修饰酶类与肿瘤发生发展的研究,取得了如下重要发现:

1. 发现组蛋白去乙酰化酶参与肿瘤细胞的自噬过程，为组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDAC inhibitor) 治疗肿瘤提供了临床理论基础。
2. 提出组蛋白修饰参与到 DNA 损伤修复及基因表达调控的新机制,认为组蛋白甲基化酶引起的染色质变化可能是 DNA 损伤修复和基因失活的关键。
3. 发现组蛋白去乙酰化酶和组蛋白甲基化酶不仅诱导组蛋白修饰改变,还引起非组蛋白修饰变化。如参与到重要抑癌基因 p53 或 FoxO1 的调控,认为组蛋白修饰酶类可能通过 p53 或 FoxO1 影响肿瘤的发生发展过程。

课题组在组蛋白修饰与肿瘤发生发展研究方面取得了原创性研究成果,在国际上独树一帜,其科学意义在于: 1. 有机的将蛋白甲基化修饰与 DNA 损伤修复机制联系起来,对 DNA 损伤修复机制的研究有促进作用。2. 首次报道细胞浆内 FoxO1 与组蛋白去乙酰化酶 SIRT2 脱开后发生乙酰化,诱导自噬并显著抑制肿瘤细胞生长,确立了抑癌蛋白依赖于自噬来抑制肿瘤的新机制。3. 将组蛋白修饰酶类参与治疗肿瘤的机制深化并与非组蛋白(如 p53 和 FoxO1)修饰的效应有机联系起来。

客观评价

本课题组多篇论文受到国际同行的高度关注。在 2010 年发表的 Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumor suppressor activity (Nature Cell Biol, Zhao Y, et al) 被很多国外权威杂志如“NATURE”、“SCIENCE”、“NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY”、“NATURE CELL BIOLOGY”的引用。该文在发表后就被 Nature Cell Biology, Science 子刊 (Science Signaling), Cancer Research, Nature China 等杂志列为研究亮点, 并做专文评论。

1) Nature Cell Biology 在我们的文章发表的 7 月号杂志, 专门做了同期评论。荷兰生物学家 René H. Medema 和丹麦著名的细胞生物学家 Marja Jäätelä 全方位的对我们的研究

成果进行了配图分析，并指出：Zhao 等人的工作是真正的首次报道了 FoxO 蛋白的不依赖于转录功能的细胞浆内功能，并且为自噬的调节加入了新的元素—FoxO1。

2) Science 子刊 Science Signaling 的编委 Elizabeth M. Adler 在 7 月号也将我们的研究列为 EDITORS' CHOICE (编委首选)，详细的向读者介绍了我们的研究思路和实验结果，认为我们的研究拓展了自噬的依赖于 FoxO1 的新机制并将其与肿瘤抑制联系起来。

3) 2010 年 9 月 1 日，Cancer Research 杂志将我们的研究列为 Breaking Advances 突破性进展)。文中说：“他们的发现将细胞自噬与肿瘤抑制通过 FoxO1 的非转录依赖的功能联接起来。”

4) Nature China 编辑 Felix Cheung 博士在 8 月将我们的研究列为 Research Highlights。指出，虽然关于细胞自噬与肿瘤的关系有所报道，但是二者之间具体的联系仍然未知。北京大学的朱卫国课题组建立了新的诱导细胞自噬与肿瘤抑制的蛋白通路—FoxO1 蛋白通路。

在 2006 年发表的 Acetylation of p53 at lysine 373/382 by the histone deacetylase inhibitor depsipeptide induces expression of p21(Waf1/Cip1) (Mol Cell Biol, Zhao Y, et. al) 被 p53 乙酰化领域的著名科学家美国哥伦比亚大学教授 Wei Gu 课题组发表的 Molecular Cell 文章所引用，肯定了 p53 的 C 端乙酰化可以激活其与 DNA 的结合能力，并且 C 端乙酰化与泛素化存在着竞争关系；美国加利福尼亚大学教授 Gottesfeld 课题组发表的 Nature Chemical Biology 文章也同样指出，含有环肽结构的组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以导致除组蛋白以外的蛋白如 p53 的激活；意大利科学家 Giannino Del Sal 组发现 Pin1 可以乙酰化 p53，而之后的效果和我们之前的报道相似，均引起了组蛋白乙酰化酶 p300 在 p21 驱动子区结合的增加(Nature Structural & Molecular Biology)。

在 2013 年发表在 Proc Natl Acad Sci U S A. 上的 “Methylation of SUV39H1 by SET7/9 results in heterochromatin relaxation and genome instability.” 被美国的萨克生物研究学院的 Juan Carlos Izpisua Belmonte 教授、中国北京大学的汤富酬教授和中国科学院刘光慧教授共同研究发表在 2015 的 SCIENCE 杂志上的论文所引用，认为 SUV39H1 引起的 H3K9 三甲基化对于端粒区染色体稳定性同样重要。

在 2008 年发表的 Histone deacetylase inhibitor depsipeptide activates silenced genes through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. (Mol Cell Biol., Wu LP et. al) 刚一发表，就受到该领域的高度重视，两次排在当月被阅读最多文章的前 20 位。同年发表的 An ATM- and Rad3-related (ATR) signaling pathway and a

phosphorylation-acetylation cascade are involved in activation of p53/p21Waf1/Cip1 in response to 5-aza-2'-deoxycytidine treatment. (J Biol Chem., Wang H, et al) 则受到《Nature China》的高度评价。

由于在本领域所作出的贡献，我们的研究成果获得 2009 年度“高等学校科学技术奖自然科学奖”一等奖和 2011 年度“中华医学科技奖”二等奖。第一完成人朱卫国教授在诸多国际大会上受邀发言，如 2008 年举办的国际 p53 大会、2009 年国际生化大会、2008 年，2011 年，2014 年举办的国际自噬大会及 2011 到 2016 年举办的国际 DNA 损伤大会。此外，还担任多个国内外学术期刊的审稿人，如 Cancer Cell、PNAS, Nature Communications, Brain、Journal of Biological Chemistry、Oncogene、Cancer Research、Neoplasia 等。担任 Plos One、Signal Transduction and Targeted Therapy, 中国科学、Chinese journal of cancer 等杂志编委。其作为首席科学家领导的项目“蛋白质修饰与肿瘤发生发展”在 2013 年获得国家自然科学基金委的“基金委创新研究团队”资助并于 2016 年得到延续资助。

代表性论文专著目录 (*责任作者)

1. Zhao Y, Yang J, Liao W, Liu X, Zhang H, Wang S, Wang D, Feng J, Yu L, Zhu WG*. Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumor suppressor activity. Nature Cell Biology, 2010 Jul;12(7):665-75.
2. Liu X, Wang D, Zhao Y, Tu B, Zheng Z, Wang L, Wang H, Gu W, Roeder RG*, Zhu WG*. Methyltransferase Set7/9 regulates p53 activity by interacting with Sirtuin 1 (SIRT1). Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 1;108(5):1925-30.
3. Wang D, Zhou J, Liu X, Lu D, Shen C, Du Y, Wei FZ, Song B, Lu X, Yu Y, Wang L, Zhao Y, Wang H, Yang Y, Akiyama Y, Zhang H, Zhu WG*. Methylation of SUV39H1 by SET7/9 results in heterochromatin relaxation and genome instability. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 2;110(14):5516-21.
4. Zhao Y, Li X, Cai MY, Ma K, Yang J, Zhou J, Fu W, Wei FZ, Wang L, Xie D, Zhu WG*. XBP-1u suppresses autophagy by promoting the degradation of FoxO1 in cancer cells. Cell Res. 2013 Apr;23(4):491-507.
5. Zhao Y, Lu S, Wu L, Chai G, Wang H, Chen Y, Sun J, Yu Y, Zhou W, Zheng Q, Wu M, Otterson GA, Zhu WG*. Acetylation of p53 at lysine 373/382 by the histone deacetylase inhibitor depsipeptide induces expression of p21(Waf1/Cip1). Mol Cell Biol. 2006 Apr;26(7):2782-90.
6. Wu L, Wang X, Li L, Zhao Y, Lu S, Yu Y, Zhou W, Liu X, Yang J, Zheng Z, Zhang H, Feng J, Yang Y, Wang H, and Zhu WG*. HDAC inhibitor depsipeptide activates silenced genes

through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. Mol Cell Biol, 2008, 28:3219-3235.

7. Yang Y, Zhao Y, Liao W, Yang J, Wu L, Zheng Z, Yu Y, Zhou W, Li L, Feng J, Wang H, Zhu WG*. Acetylation of FoxO1 activates Bim expression to induce apoptosis in response to histone deacetylase inhibitor depsipeptide treatment. Neoplasia. 2009, 11:313-24.
8. Wang H, Zhao Y, Li L, Mcnutt MA, Wu L, Lu S, Yu Y, Zhou W, Feng J, Chai G, Yang Y, Zhu WG*. An ATM- and Rad3-related (ATR) Signaling Pathway and a Phosphorylation-Acetylation Cascade Are Involved in Activation of p53/p21Waf1/Cip1 in Response to 5-Aza-2'-deoxycytidine Treatment. J Biol Chem., 2008 Feb 1;283(5):2564-74.

主要完成人情况：

姓名：朱卫国

排名：1

行政职务：无

技术职称：教授

工作单位：北京大学

完成单位：北京大学

对本项目技术创造性贡献：对本项目的第 1、2、3 发现点均做出了主要贡献。

姓名：赵颖

排名：2

行政职务：无

技术职称：副教授

工作单位：北京大学

完成单位：北京大学

对本项目技术创造性贡献：对本项目的第 2、3 发现点均做出了主要贡献。

姓名：刘向宇

排名：3

行政职务：无

技术职称：无

工作单位：美国哥伦比亚大学

完成单位：北京大学

对本项目技术创造性贡献：对本项目的第 3 发现点做出了主要贡献。

姓名：王海英

排名：4

行政职务：无

技术职称：副教授

工作单位：北京大学

完成单位：北京大学

对本项目技术创造性贡献：对本项目的第 3 发现点做出了主要贡献。

姓名：杨洋

排名：5

行政职务：无

技术职称：副教授

工作单位：北京大学

完成单位：北京大学

对本项目技术创造性贡献：对本项目的第 3 发现点做出了主要贡献。

完成人合作关系说明

本项目完成人为同一科研团队成员，共同完成项目，具有共同知识产权，共同获奖。

知情同意证明。

作为下列文章的第一作者，本人同意朱卫国教授课题组用下列文章申请各类奖项。

Wu L, Wang X, Li L, Zhao Y, Lu S, Yu Y, Zhou W, Liu X, Yang J, Zheng Z, Zhang H, Feng J, Yang Y, Wang H, and Zhu WG . HDAC inhibitor depsipeptide activates silenced genes through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. Mol Cell Biol, 2008, 28:3219-3235.

武立鹏

作为下列文章的第一作者，本人同意朱卫国教授课题组用下列文章申请各类奖项。

Wang D, Zhou J, Liu X, Lu D, Shen C, Du Y, Wei FZ, Song B, Lu X, Yu Y, Wang L, Zhao Y, Wang H, Yang Y, Akiyama Y, Zhang H, Zhu WG*. Methylation of SUV39H1 by SET7/9 results in heterochromatin relaxation and genome instability. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 2;110(14):5516-21.

王冬