

# 2021 年度云南省科学技术奖拟提名项目公示

## 一、项目名称：乳腺癌异质性的分子机制研究

## 二、提名者及提名意见

**提名者：**中国科学院昆明分院

### **提名意见：**

乳腺癌是女性中发病率最高的恶性肿瘤。目前肿瘤诊疗正进入一个精准医学时代，然而肿瘤高异质性是乳腺癌精准医疗中面临的最大挑战之一。申请者团队长期开展揭示乳腺癌分子异质性的相关研究，获得多项原创性成果，并筛选到具有临床转化潜力的抗肿瘤药物。其创新点为：1) 首次揭示三阴性乳腺癌 (TNBC) 的独特剪接模式，鉴定出关键调控因子，为临床上相当棘手的三阴性乳腺治疗提供了新靶点。2) 针对乳腺癌复发转移的关键因素——乳腺肿瘤干细胞，该项目大规模地筛选到小分子化合物异三尖杉酯碱，其能特异、高效地靶向乳腺肿瘤干细胞，具有良好的临床应用前景。3) 发现长链非编码 RNA (lncRNA) 在乳腺癌进程调控中的全新机制——lncRNA-DNA-DNA 三重结构 (triplex)，为临床上设计合理的治疗药物及判断预后提供崭新的思路。

成果完成人以通讯作者在 PNAS、Cell Death & Disease、Mol Genet Genomics、Biomed Pharmacother 等国内外主流期刊发表论文 7 篇，其中单篇文章他引次数最高达 81 次，累计被引用次数达 178 次，他引 172 次，申请国家专利一项。研究成果被包括 Nature、Nucleic Acids Res、Nat Commun、Cancer Res 等国际权威杂志正面引用，产生积极与广泛的国际影响。研究成果不仅在乳腺癌基础研究上，而且在药物研发和临床应用上有应用潜力。

该项目成果达到国内领先水平，报奖材料真实有效，符合“云南省科学技术奖”申报条件。同意提名申报 2021 年度云南省自然科学奖三等奖。

## 三、项目简介：

乳腺癌已成为全球第一大癌症，云南省乳腺癌的发病率近年呈现明显的上升趋势。肿瘤的治疗已进入精准医疗时代，然而乳腺癌的精准医疗最大的挑战在于其分子高度异质性。申请团队取得多项原创性成果：

1) 首次揭示三阴性乳腺癌 (TNBC) 的独特剪接模式, 为临床上相当棘手的 TNBC 治疗提供新思路。尽管人们在基因组、转录、翻译后修饰等水平对 TNBC 进行了大量深入的研究, TNBC 在临床上特异性药物靶点较少。该项目独辟蹊径在“转录后”水平——选择性剪接水平发现 TNBC 存在独特且不同于其它乳腺癌分型的模式: 相比于其他乳腺癌分型, TNBC 存在独特的选择性剪接谱, 即发现了异质性高的 TNBC 存在均一化的特征。同时, 该成果 RNA 结合蛋白 TDP43 为其中关键调控因子, 与另一个剪接因子 SRSF3 形成剪接复合物, 协同调控 TNBC 选择性剪接事件, 促进乳腺癌的增殖与转移能力。该项目从选择性剪接角度入手为 TNBC 靶点的探索提供了新的角度。

2) 筛选出高效、特异靶向乳腺肿瘤干细胞药物。针对乳腺癌复发转移的关键因素——乳腺肿瘤干细胞, 该项目通过大规模的药物筛选, 发现小分子化合物异三尖杉酯碱能调控 STAT3 信号通路, 抑制乳腺肿瘤干细胞的干性, 从而抑制乳腺癌细胞进程。该项成果具有较大的临床转化潜力。

3) 阐明长链非编码 RNA (lncRNA) 在乳腺癌进程调控中的全新机制——lncRNA-DNA-DNA 三重结构 (triplex)。考虑到 lncRNA 在肿瘤发生发展中可能扮演的强大功能, 该项目首次鉴定出三阴性乳腺癌特异性高表达的 MIR100HG, 并揭示 MIR100HG 通过形成 lncRNA-DNA-DNA 三重结构 (triplex) 促进肿瘤进程。同时, 这种 lncRNA-DNA-DNA 三重结构可以作为核酸骨架, 招募 RNA 结合蛋白 (RBP), 进而调控乳腺癌进程。该项研究提供了 lncRNA 作用的崭新机制, 进而为设计合理的治疗药物及判断预后提供新的思路。

成果完成人以通讯作者在 PNAS、Cell Death & Disease、Mol Genet Genomics、Biomed Pharmacother 等, 单篇文章他引次数最高达 81 次。研究成果被多家媒体与网站报道。项目组成员多次应邀参与国内外会议, 并进行广泛学术交流, 产生积极与广泛的国际影响。奖项完成人在项目期间入选云南省海外高层次人才、云南省高端科技人才引进计划、云南省产业技术领军人才。

#### 四、代表性论文专著目录:

(1) Ke, Hao(#); Zhao, Limin(#); Zhang, Honglei(#); Feng, Xu; Xu, Haibo; Hao, Junjun; Wang, Shaowei; Yang, Qin; Zou, Li; Su, Xiaosan; Wang, Liqiong; Wu, Chunlian; Wang, Yang; Nie, Jianyun; Jiao, Baowei(\*). Loss of TDP43 inhibits progression of triple-negative breast cancer

in coordination with SRSF3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018; 115(15): E3426-E3435.

(2) Wang, Shaowei(#); Ke, Hao(#); Zhang, Honglei; Ma, Yujie; Ao, Lei; Zou, Li; Yang, Qin; Zhu, Hao; Nie, Jianyun(\*); Wu, Chunlian(\*); Jiao, Baowei(\*). LncRNA MIR100HG promotes cell proliferation in triple-negative breast cancer through triplex formation with p27 loci. *Cell Death & Disease*. 2018; 9: 805.

(3) Ke, Hao(#); Zhao, Limin(#); Feng, Xu; Xu, Haibo; Zou, Li; Yang, Qin; Su, Xiaosan; Peng, Lingtao(\*); Jiao, Baowei(\*). NEAT1 is required for survival of breast cancer cells through FUS and miR-548. *Gene Regulation and Systems Biology*. 2016; 10(Suppl 1): 11-17.

(4) Zhang, Honglei(#); Yang, Xing(#); Feng, Xu; Xu, Haibo; Yang, Qin; Zou, Li; Yan, Mei; Liu, Dequan; Su, Xiaosan; Jiao, Baowei(\*). Chromosome-wide gene dosage rebalance may benefit tumor progression. *Molecular Genetics and Genomics*. 2018; 293(4): 895-906.

(5) Chen, Wei(#); Wang, Hui(#); Cheng, Mei(#); Ni, Ling; Zou, Li; Yang, Qin; Cai, Xianghai(\*); Jiao, Baowei(\*). Isoharringtonine inhibits breast cancer stem-like properties and STAT3 signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 103: 435-442.

(6) Yang, Xing; Wang, Hui(\*); Jiao, Baowei(\*). Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(6): 10675-10691.

(7) 冯旭; 赵丽敏; 柯浩; 张洪磊(\*). 基于TCGA数据库的乳腺癌进程关键基因系统筛选和鉴定. *郑州大学学报(理学版)* 2017, 49(4): 93-99.

## 五、主要完成人基本情况:

1. 焦保卫, 职称: 研究员, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 中国科学院昆明动物研究所。

2. 柯浩, 职称: 助理研究员, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 南昌大学。

3. 赵丽敏, 职称: 教授, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 南昌大学。