

拟推荐 2023 年甘肃省医学科技奖候选项目公示

项目名称	重离子放疗引发的肿瘤细胞衰老机理及其清除策略
主要完成单位	中国科学院近代物理研究所，甘肃省人民医院
主要完成人	何进鹏，王菊芳，丁楠，魏丽，华君瑞，危文俊，张亚楠
项目简介（1200 字）	
<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>研究背景</p> <p>随着我国首台拥有完全自主知识产权的医用重离子装置在我省武威重离子中心投入临床治疗，重离子放疗必将成为我国肿瘤治疗的重要组成。虽然重离子放疗取得了良好的临床效果，但国际上对重离子引发的细胞生物学效应尤其是中长期效应仍缺乏充分认识，相关研究不仅是重离子放射生物学基础研究的重要方向，同时也有望为攻克重离子放疗存在的临床问题提供理论依据和解决方案，具有重要的临床价值和意义。衰老是细胞退出细胞周期停止增殖的一种生物学现象，包括细胞增殖能力丧失相关的复制性衰老和压力应激相关的早熟性衰老。放疗引发的肿瘤细胞早熟性衰老是抑制肿瘤生长的重要原因之一，但相关的机理仍未完全阐明。此外，衰老细胞长期积累所引发的中长期效应也存在争议，是目前临床基础研究的热点。</p> <p>研究方法和技术路线</p> <p>通过不同类型、不同品质的射线对多种类型肿瘤细胞进行照射，探索不同射线引发肿瘤细胞衰老的能力、参数及普遍性。通过基因芯片、非编码 RNA 测序、生物系信息学分析及基因功能缺失和恢复等方法，探究调节重离子辐射引发肿瘤细胞衰老的关键调控因子及相关分子机制。利用小分子药物库，筛选具有靶向清除重离子辐射导致的衰老肿瘤细胞的潜在作用药物。</p> <p>发明点、创新点、主要贡献</p> <p>本项目聚焦于重离子放疗相关的中长期细胞效应，深入探索了重离子辐射引发的肿瘤细胞衰老机理及其清除策略，其主要创新点包括：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 在国际上首次报道并命名了重离子辐射引起的细胞周期停顿现象，证明细胞周期停顿细胞通过有丝分裂滑脱跳过 M 期并发生衰老，p21-Aurora A 通路是介导有丝分裂滑脱的重要“分子开关”，推动了重离子辐射效应的基础研究。2. 证实电离辐射引起的早熟性衰老在肿瘤细胞中广泛存在，获得了不同类型射线引发肿瘤细胞衰老的多种参数，明确了重离子较常规放疗用 X 射线引起肿瘤细胞衰老的剂量阈值更低、效应更强，这与其所导致更难以修复的 DNA 损伤尤	

其是端粒损伤密切相关，有助于推动重离子放疗的应用研究。

3. 通过基因组测序和生物信息学研究，获得多种辐射应激响应的 microRNA 分子，首次证实 miR-185、miR-300、miR-454-3p、miR-21、miR-663 等在重离子辐射后肿瘤细胞命运的决定中发挥重要作用，为进一步提高重离子放疗效果提供了潜在作用靶点。

4. 首次证明具有抗氧化功能的人工合成小分子 GANRA-5 和天然小分子槲皮素能够有效促进衰老死亡并降低其引发的不良中长期效应的功能，为开发清除衰老肿瘤细胞的靶向药物研究提供了新思路 and 理论依据。

应用推广情况

项目研究成果在国内外相关领域的重要学术刊物发表论文 18 篇，其中 SCI 收录 15 篇，CSCD 收录 3 篇。团队成员多次受邀在国际国内相关领域学术会议进行报告，研究成果得到同行的广泛认可和引用，并积极筹划与甘肃省人民医院等单位联合推广应用。

社会及经济效益

项目基于细胞衰老效应一定程度阐释了重离子放疗优势更加显著的细胞生物学基础及相关生物学机理，有助于提高人们对重离子放疗的基本认知并加速重离子放疗的基础与应用研究，有望推动我国重离子治癌产业的社会推广和应用，并产生巨大的社会及经济效益。

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	负责项目研究的组织实施，提供项目所需硬件软件平台，保障项目顺利开展。
甘肃省人民医院	2	提供技术和设备支持，协助完成部分实验。

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
何进鹏	1	副研究员	中国科学院近代物理研究所	项目总体设计和实施，论文撰写和修订，项目结题事宜，对创新点 1、2、3、4 做出突出贡献
王菊芳	2	研究员	中国科学院近代物理研究所	项目总体设计和实施，论文撰写和修

				订, 结题结题宜, 对创新点 1、2、3、4 做出突出贡献
丁楠	3	副研究员	中国科学院近代物理研究所	重离子辐射细胞效应和机理及 microRNA 功能研究, 对创新点 1、2、3 做出突出贡献
魏丽	4	副主任技师	甘肃省人民医院	重离子辐射细胞效应和机理研究, 对创新点 1、2 做出突出贡献
华君瑞	5	助理研究员	中国科学院近代物理研究所	microRNA 功能研究及小分子药物筛选, 对创新点 3、4 做出突出贡献
危文俊	6	副研究员	中国科学院近代物理研究所	重离子辐射细胞效应及 microRNA 功能研究, 对创新点 2、3 做出突出贡献
张亚楠	7	助理研究员	中国科学院近代物理研究所	重离子辐射细胞效应及 microRNA 功能研究, 对创新点 1、3 做出突出贡献

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
无	无	无	无	无

代表性论文目录

序号	论文名称	期刊名	年卷页码	作者
1	Repression of ATR pathway by miR-185 enhances	Cell Death & Disease	2013, 4(6): e699	Jufang Wang, Jinpeng He, Fengtao Su, Nan Ding,

	radiation-induced apoptosis and proliferation inhibition			Wentao Hu, Bin Yao, Wei Wang, Guangming Zhou
2	Radiation-induced cellular senescence results from a slippage of long-term G2 arrested cells into G1 phase	Cell Cycle	2013, 12(9): 1424-1432	Caiyong Ye , Xurui Zhang , Jianghua Wan, Lei Chang , Wentao Hu , Zhitong Bing, Sheng Zhang, Junhong Li, Jinpeng He, Jufang Wang and Guangming Zhou
3	Modulation of microRNAs by ionizing radiation in human gastric cancer	Oncology Reports	2014, 32(2): 787-793	Jinpeng He, Junrui Hua, Nan Ding, Shuai Xu, Rui Sun, Guangming Zhou, Xiaodong Xie, Jufang Wang
4	Both Complexity and Location of DNA Damage Contribute to Cellular Senescence Induced by Ionizing Radiation	PLoS One	2016, 11(5): e0155725	Xurui Zhang, Caiyong Ye, Fang Sun, Wenjun Wei, Burong Hu, Jufang Wang

5	miR-185 enhances the inhibition of proliferation and migration induced by ionizing radiation in melanoma	Oncology Letters	2017, 13 (4): 2442-2448	Jinpeng He, Ning Tian, Yanli Yang, Liangliang Jin, Xiu Feng, Junrui Hua, Sulan Lin, Bing Wang, He Li, Jufang Wang
6	p21 is Responsible for Ionizing Radiation-induced Bypass of Mitosis	Biomedical and Environmental Sciences	2016, 29 (7): 484-493	Xurui Zhang, Yongai Liu, Sun Fang, He Li, Suwen Lei, Jufang Wang
7	Simulated studies on the biological effects of space radiation on quiescent human fibroblasts	Advances in Space Research	2013, 52: 1314-1319	Nan Ding, Hailong Pei, Jinpeng He, Yoshiya Furusawa, Ryoichi Hirayama, Cuihua Liu, Yoshitaka Matsumoto, He Li, Wentao Hu, Yinghui Li, Jufang Wang, Tieshan Wang, Guangming Zhou
8	Effects of shielding on the induction	Journal of Radiation Research	2014, 55 (1): 10-16	Wentao Hu, Hailong Pei, He Li, Nan

	of 53BP1 foci and micronuclei after Fe ion exposures			Ding, Jinpeng He, Jufang Wang, Furusawa Y, Hirayama R, Matsumoto Y, Cuihua Liu, Yinghui Li, Kawata T, Guangming Zhou
9	The Role of MiR-5094 as a Proliferation Suppressor during Cellular Radiation Response via Downregulating STAT5b	Journal of Cancer	2020, 11(8): 2222-2233	Nan Ding, Junrui Hua, Jinpeng He, Dong Lu, Wenjun Wei, Yanan Zhang, Heng Zhou, Liying Zhang, Yongqi Liu, Guangming Zhou, Jufang Wang
10	Down-regulation of BTG1 by miR-454-3p enhances cellular radiosensitivity in renal carcinoma cells	Radiation Oncology	2014, 9: 179	Xin Wu, Nan Ding, Wentao Hu, Jinpeng He, Shuai Xu, Hailong Pei, Junrui Hua, Guangming Zhou, Jufang Wang
11	MiR-21 is involved in radiation-induced bystander	RNA Biology	2014, 11(9): 1161-1170	Shuai Xu, Nan Ding, Hailong Pei, Wentao Hu, Wenjun

	effects			Wei, Xurui Zhang, Guangming Zhou, Jufang Wang
12	MiR-663 inhibits radiation-induced bystander effects by targeting TGFBI in a feedback mode	RNA Biology	2014, 11(9): 1189-1198	Wentao Hu, Shuai Xu, Bin Yao, Mei Hong, Xin Wu, Hailong Pei, Lei Chang, Nan Ding, Xiaofei Gao, Caiyong Ye, Jufang Wang, Tom K Hei, Guangming Zhou
13	GANRA-5 protects mice from X-ray irradiation-induced dysfunction of the immune system	Free Radical Research	2014, 48(8): 875-882	Tingting Liu, Hailong Pei, Dan Xu, Yanan Zhang, Jianghua Wan, Xin Wu, Xurui Zhang, Fang Sun, Jinpeng He, Pengfei Li, Jufang Wang, Weiqiang Chen, Guangming Zhou
14	GANRA-5 protects both cultured cells and mice from	Free Radical Research	2014, 48(6): 670-678	Hailong Pei, Weiqiang Chen, Wentao Hu, Mingyue Zhu,

	various radiation types by functioning as a free radical scavenger			Tingting Liu, Jufang Wang, Guangming Zhou
15	Identification and application of radiation-related microRNAs	Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali	2014, 25: S49-S52	Jufang Wang, Xin Wu, Nan Ding, Lei Chang, Jinpeng He, Fengtao Su, Guangming Zhou
16	电离辐射促进神经胶质瘤细胞初级纤毛发生	辐射研究与辐射工艺学报	2021, 39(2): 27-34	马伟, 马青龙, 魏丽, 华君瑞, 何进鹏, 王菊芳
17	槲皮素促进电离辐射引起的衰老细胞发生凋亡	辐射研究与辐射工艺学报	2019, 37(6): 26-33	龙凯琴, 何进鹏, 张通珊, 马伟, 华君瑞, 王菊芳
18	重离子诱导细胞衰老研究	原子核物理评论	2014, 31(2): 201-209	叶才勇, 张亚楠, 王菊芳, 周光明

推荐意见

该项目基于兰州重离子加速器大科学装置深入研究了重离子辐射诱导肿瘤细胞衰老的细胞生物学效应，首次报道并命名了重离子辐射引起的细胞周期停顿，揭示了细胞周期停顿细胞经有丝分裂跳跃发生衰老的现象及机理。此外，通过多组学检测、生物信息学分析及药物筛选获得多个调控肿瘤细胞辐射应激响应和细胞命运的 microRNA 分子，以及能够靶向清除衰老肿瘤细胞的小分子化合物。这些研究成果不仅推动了重离子放疗基础生物学效应和机理研究，而且为进一步提高重离子放疗效果提供了新思路、新靶点和理论依据，有助于重离子放疗的推广和应用。