

## 2025 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

<b>推荐奖种</b>	医学科学技术奖（基础医学类）								
<b>项目名称</b>	p53 抗肿瘤功能激活研究								
<b>推荐单位/科学家</b>	上海交通大学								
<b>项目简介</b>	<p>研究背景：驱动癌症发生的突变主要分两类。第一类发生于癌蛋白（oncoprotein），突变频率不高，这类突变使癌蛋白功能增强，临床上已获批约 85 个靶向癌蛋白的抑制剂。另一类突变发生于抑癌蛋白（tumor suppressor），突变频率极高，这类突变使抑癌蛋白丧失功能，但临床上迄今研发不出任何抑癌蛋白激活剂，其科学瓶颈在于：用药物激活已经丧失功能的蛋白这一过程缺乏逻辑支撑，迄今无成功先例。</p> <p>抑癌蛋白 p53 在一半癌症患者中因为发生突变而丧失功能；在另一半癌症患者虽然未发生突变，但这些野生型 p53 因为其抑制蛋白的活化也丧失功能。因此，如果获得 p53 激活剂，将使癌症中最广泛发生突变但迄今 undruggable 的“抑癌蛋白”变成 druggable。申请人 2003 年至今聚焦 p53 激活这一个关键科学问题，主要科学发现包括：</p> <p>1) 创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂。癌症靶向治疗领域迄今缺乏有效的蛋白功能激活策略，导致国际上 71 支团队未能获得 p53 突变体激活剂。申请人基于 p53 突变体熔点低而不能折叠这一线索，创立提高蛋白熔点以恢复蛋白折叠的功能激活策略，据此首获 p53 激活剂三氧化二砷 AT0 及其类似物 PAT。该成果以最后通讯作者发表于 Cancer Cell、STTT、Cell Rep 等期刊，被 Nature Reviews Cancer、Cancer Cell、Science 等期刊长文评述。以第一发明人获授权 p53 激活剂 PCT 专利 2 项，并进入美国、欧盟、日本、中国等 12 个国家，完成高金额企业许可且首付款 500 万到位。AT0 改造产物 AcGlcAs 已完成临床前研究，并在工业界被国际药企大规模合成销售。</p> <p>2) 揭示野生型 p53 功能丧失机制，实现野生型 p53 间接激活。野生型 p53 在近半数癌症患者中丧失功能，但迄今缺乏靶向药物。申请人提出基于 p53 调节蛋白的间接激活策略，并在细胞和小鼠水平实现了野生型 p53 的间接激活，成果发表于 JBC 等期刊。</p> <p>3) 初步实现 p53 激活剂临床转化。提出地西他滨增效 AT0 杀死 p53 突变细胞的联用方案，启动临床试验；揭示 AT0 临床试验中潜在的结合靶点 DNMT3A。该成果以最后通讯作者发表于 EMBO Rep 等期刊。AT0 单用或联用靶向 p53 治疗方案进入 1 项 I 期、4 项 II 期临床试验，并在首位完成受试的患者体内减少肿瘤负荷。该治疗方案形成中国抗癌协会儿童肿瘤专业委员会专家共识，被 TP53 TRUST、AntiCancer Fund 等国际抗癌组织推荐，已成为国际上开展临床研究最多的 p53 靶向治疗方案。</p> <p>p53 激活剂研究成果在国内被列为“中国十大药学事件”，在国际上被 Nature Reviews Drug Discovery、Nature Reviews Clinical Oncology、Nature Reviews Cancer 连续大篇幅综述，标志着该研究在 p53 靶向治疗领域的国际引领地位。</p>								
<b>代表性论文目录</b>									
序	论文名称	刊名	年,卷(期)	影响	全部作者(国)	通讯作者(含)	检索	他引	通讯作者

号			及页码	因子	内作者须填写中文姓名)	共同, 国内作者须填写中文姓名)	数据库	总次数	单位是否含国外单位
1	Arsenic Trioxide Rescues Structural p53 Mutations through a Cryptic Allosteric Site	Cancer Cell	2021,39(2):225-239	38.585	陈硕, 吴佳乐, 梁颖, 唐亿钢, 宋花歆, 吴丽丽, 邢扬菲, 鄢妮, 李蕴彤, 王征远, 肖淑君, 卢欣, 陈赛娟, 卢敏	卢欣, 卢敏	Web of science	147	是
2	Repurposing antiparasitic antimonials to noncovalently rescue temperature-sensitive p53 mutations	Cell Reports	2022,39(2):110622	8.8	唐亿钢, 宋花歆, 王征远, 肖淑君, 向昕蓉, 展会恩, 邢扬菲, 谭云, 梁颖, 鄢妮, 李蕴彤, 李佳冰, 吴嘉祺, 郑德润, 贾云川, 陈志明, 李云齐, 张倩倩, 张建明, 曾辉, 陶巍, 刘峰, 吴侯, 卢敏	刘峰, 吴侯, 卢敏	Web of science	19	否
3	Identification of proteasome and caspase inhibitors targeting SARS-CoV-2 M(pro)	Signal Transduction and Targeted Therapy	2021,6(1):214	38.104	王征远, 赵耀, 王清星, 邢扬菲, 冯璐, 孔娟, 彭超, 张磊珂, 杨海涛, 卢敏	张磊珂, 杨海涛, 卢敏	Web of science	18	否
4	Decitabine activates type I interferon signaling to inhibit p53-deficient myeloid malignant cells	Clinical and Translational Medicine	2021,11(11):e593	8.554	吴佳乐, 李蕴彤, 吴嘉祺, 宋花歆, 唐亿钢, 鄢妮, 吴莉莉, 张苏江, 常春康, 卢敏	张苏江, 常春康, 卢敏	Web of science	1	否
5	Developmental arsenic exposure impairs cognition, directly targets DNMT3A, and reduces DNA methylation	EMBO reports	2022,23(6):e54147	7.7	鄢妮, 李蕴彤, 邢扬菲, 吴佳乐, 李佳冰, 梁颖, 唐亿钢, 王征远, 宋花歆, 王豪雨, 肖淑君, 卢敏	卢敏	Web of science	9	否
6	Molecular cloning and	The Journal	2006,281(19):136	5.808	卢敏, 龚兴国, 鲁宇文, 郭建	潘远江	Web of	23	否

	functional characterization of a cell-permeable superoxide dismutase targeted to lung adenocarcinoma cells. Inhibition cell proliferation through the Akt/p27kip1 pathway	of Biological Chemistry	20-13627		军, 汪辰卉, 潘远江		science		
7	Fe-SOD cooperates with Nutlin3 to selectively inhibit cancer cells in vitro and in vivo	Biochemical and biophysical research communications	2013,431(2):169-75	2.281	秦勇, 戴唯, 王彧, 龚兴国, 卢敏	龚兴国, 卢敏	Web of science	5	否
8	CDK9 inhibitors reactivate p53 by downregulating iASPP	Cellular Signaling	2020,67:109508	4.351	吴佳乐, 梁颖, 谭云, 唐亿钢, 宋花歆, 王征远, 李蕴彤, 卢敏	卢敏	Web of science	22	否

### 代表性引文目录

序号	被引代表性论文序号	引文名称/作者	引文刊名	引文发表时间 (年 月 日)
1	1-6	Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression	Cancer Cell	2024年06月10日
2	1-6	Characterization of the generic mutant p53-rescue compounds in a broad range of assays	Cancer Cell	2024年03月11日
3	1-6	Deep CRISPR mutagenesis characterizes the functional diversity of TP53 mutations	Nature Genetics	2024年11月20日
4	1-6	Translating p53-based therapies for cancer into the clinic	Nature Reviews Cancer	2024年01月29日
5	1-6	Pharmacological reactivation of p53 in the era of precision anticancer medicine	Nature Reviews Clinical Oncology	2024年02月21日
6	1-6	Targeting p53 pathways:	Signal Transduction	2023年03月01日

		mechanisms, structures and advances in therapy	and Targeted Therapy	
7	1-6	Small-molecule correctors and stabilizers to target p53	Trends in Pharmacological Sciences	2023年03月25日
8	1-6	Drugging p53 in cancer: one protein, many targets	Nature Reviews Drug Discovery	2022年10月10日

### 完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
卢敏	1	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学医学院附属瑞金医院	研究员,研究员	无
<b>对本项目的贡献</b>	聚焦研究 p53 功能激活这一个关键科学问题，发现突变型 p53 直接的激活剂 1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；揭示野生型 p53 功能丧失机制，实现野生型 p53 间接激活；初步实现 p53 激活剂临床转化及初步实现 p53 激活剂临床转化。 2. 证明材料编号：附件 1-1，附件 1-2，附件 1-3，附件 1-4，附件 1-5，附件 1-6，附件 1-7，附件 1-8。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
宋花歆	2	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学医学院附属瑞金医院	助理研究员	无
<b>对本项目的贡献</b>	研究突变型 p53 功能丧失机制 1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；揭示野生型 p53 功能丧失机制，实现野生型 p53 间接激活及初步实现 p53 激活剂临床转化。 2. 证明材料编号：附件 1-1，附件 1-2，附件 1-4，附件 1-5，附件 1-8。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
肖淑君	3	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学医学院附属瑞金医院	助理研究员	无
<b>对本项目的贡献</b>	参与突变型 p53 功能激活策略研究 1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；初步实现 p53 激活剂临床转化。 2. 证明材料编号：附件 1-1，附件 1-2，附件 1-4，附件 1-5。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
吴嘉祺	4	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学医学院附属瑞金医院	其他	无
<b>对本项目的贡献</b>	参与突变型 P53 激活剂研究 1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；初步实现 p53 激活剂临床转化。 2. 证明材料编号：附件 1-2，附件 1-4。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
郑德润	5	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学	其他	无
<b>对本项目的贡献</b>	参与突变型 P53 功能激活研究 1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂 2. 证明材料编号：附件 1-2。				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
吴佳乐	6	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学医学院附属瑞金医院	其他	无
<b>对本项目的贡献</b>	<p>研究野生型 p53 间接激活剂</p> <p>1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；揭示野生型 p53 功能丧失机制，实现野生型 p53 间接激活；初步实现 p53 激活剂临床转化。</p> <p>2. 证明材料编号：附件 1-1，附件 1-4，附件 1-8。</p>				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
梁颖	7	上海交通大学医学院附属瑞金医院	中国科学院分子细胞生物学卓越创新中心	助理研究员	无
<b>对本项目的贡献</b>	<p>研究野生型 p53 功能丧失机制</p> <p>1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；揭示野生型 p53 功能丧失机制，实现野生型 p53 间接激活；初步实现 p53 激活剂临床转化。</p> <p>2. 证明材料编号：附件 1-1，附件 1-2，附件 1-5，附件 1-8。</p>				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
唐亿钢	8	上海交通大学医学院附属瑞金医院	上海交通大学医学院附属瑞金医院	其他	无
<b>对本项目的贡献</b>	<p>研究 P53 激活剂临床试验</p> <p>1. 参与创新点：创立突变型 p53 功能激活策略，首获突变型 p53 激活剂；揭示野生型 p53 功能丧失机制，实现野生型 p53 间接激活；初步实现 p53 激活剂临床转化。</p> <p>2. 证明材料编号：附件 1-1，附件 1-2，附件 1-4，附件 1-5，附件 1-8。</p>				
完成单位情况表					
单位名称	上海交通大学医学院附属瑞金医院			排名	1
<b>对本项目的贡献</b>	<p>本项目系本单位长期致力于突破癌蛋白 p53 激活剂研究的科学瓶颈，以创立系统性抑癌蛋白功能激活策略为核心目标的基础研究成果。从理论构建、技术路线设计到实验临床验证各环节，均以本单位为唯一完成主体，形成了具有自主知识产权的创新体系。经严格审核，确认推荐书及全部附件材料真实准确，研究内容不涉及国防及国家安全机密，所提交材料与归档原始记录完全一致。本单位郑重承诺对推荐材料的真实性承担法律责任，申报书严格遵循科研诚信规范，所填内容、数据及引证资料均经过反复核验，真实可靠。本研究不存在任何知识产权争议，全体完成人已就成果归属达成一致。</p>				