

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	细胞程序性死亡中创新药物靶点发现及其手性药物先导物制备关键技术研究
推荐单位	推荐单位：四川大学 推荐意见： 何谷研究员团队依托四川大学华西医院、生物治疗国家重点实验室，近年来一直致力于细胞程序性死亡途径中潜在的新治疗靶点发现和转化医学研究，以解决临床实际问题为出发点，以创新药物研发为导向，开展多个创新治疗靶点的发现、小分子药物先导化合物的设计、合成、药效学和临床前评估等。 研究团队通过一系列的实验证实溴结构域蛋白 BRD4 可以通过与 AMPK 相互作用调控多种肿瘤细胞自噬性死亡，并基于蛋白晶体结构发现多个具有良好体内外活性和成药潜力的先导化合物。围绕自噬相关蛋白 ULK1 和 EEF2K 等设计和制备了多个原创小分子候选药物，并系统研究了其调控细胞程序性死亡的分子机制，以及在肿瘤和神经退行性疾病治疗中的潜在应用价值。针对细胞凋亡途径中关键的蛋白-蛋白相互作用设计和筛选了多个小分子候选药物并系统研究其构效关系和分子机制。在小分子候选药物的研发过程中，系统发展了一系列高效构建多个连续手性中心的小分子手性药物制备关键技术，并对其在创新手性药物研发中的应用进行了深入的探讨。 项目组取得了多项原创性科学发现，形成了有特色的研究方向和良好的学术积累，代表性研究成果已在相关领域权威期刊发表代表性 SCI 论文 20 篇；获得国内外同行的高度评价，被包括 Chem Rev 等顶尖期刊在内的 SCI 期刊他引 1100 余次，单篇最高他引 766 次。培养了一批优秀青年人才，包括万人计划青年拔尖人才、国家 863 计划青年科学家等。综上，项目整体研究成果丰硕，具有很好的科学研究价值及实用前景，我单位同意推荐该项目申报 2021 年度中华医学科技奖。
项目简介	细胞程序性死亡（Programmed Cell Death）在生物体的发育、进化和内环境的稳定中发挥重要的作用。细胞程序性死亡途径的异常调控与肿瘤、自身免疫疾病和神经退行性疾病等多种人类重大疾病密切相关。项目团队对凋亡、自噬等多种细胞程序性死亡途径中潜在的新治疗靶点和信号通路进行了一系列基础和转化研究，取得了多个具有原始创新性的成果。 （1）发展基于整合多组学大数据的自噬新靶标识别预测的新方法，并建立细胞程序性死亡调控数据库：细胞自噬和凋亡是细胞程序性死亡中最热门的研究领域之一，日本的大隅良典教授等也因为细胞自噬领域的开创性工作获得了 2016 年度诺贝尔生理与医学奖。自噬和凋亡在机体的多个重要的生理和病理过程中都发挥了关键作用，与许多人类慢性疾病（如肿瘤、神经退行性疾病等）密切相关，与其相对应的创新性靶标识别和药物发现已成为当前药学研究领域的热点问题。申请人综合运用多种统计模型，并结合富集分析，非监督聚类等手段，发展了细胞自噬的原创性靶标识别新方法，构建了以自噬和凋亡为代表的潜在治疗靶标数据库，并基于项目组多年从事药物化学研究整理收集的小分子调控化合物信息，建立了活性化合物数据库。

	(2) 围绕细胞程序性死亡调控中重要蛋白相互作用为基础，设计合成了多个抗肿瘤原创靶标小分子候选药物：项目团队通过一系列的实验证实溴结构域蛋白 BRD4 可以通过与 AMPK 相互作用调控多种肿瘤细胞自噬性死亡，并基于蛋白晶体结构发现多个具有良好体内外活性和成药潜力的先导化合物。同时我们还围绕自噬相关蛋白 ULK1 和 EEF2K 等设计和制备了多个原创小分子候选药物并系统研究了其调控细胞程序性死亡的分子机制，以及在肿瘤和神经退行性疾病治疗中的潜在应用价值。本研究团队还针对 MDM2-p53 相互作用、RaiA 等细胞凋亡途径中关键的蛋白-蛋白相互作用设计和筛选了多个小分子候选药物并系统研究其构效关系和分子机制。 (3) 在以上小分子候选药物的研发中，我们系统的发展了一系列高效构建多个连续手性中心的小分子手性药物制备关键技术，构建了包括手性氢化吡喃[3,2-b]吡啶并环，具有 MDM2-p53 抑制作用的手性吡啶四氢异喹啉螺环、手性吡啶色满螺环，具有 RaiA 抑制活性的手性吡唑酮四氢吡喃等在内的多个类药骨架，并对其在创新手性药物研发中的应用进行了深入的探讨。经过项目的开展，系统发表了代表性 SCI 收录论文 20 篇，他引总频次 1000 余次，多篇文章被本领域主流刊物作为封面文章发表；申请中国发明专利 12 项、获授权中国发明专利 9 件；在国内外学术会议做邀请报告 10 余次；培养了一批优秀人才，包括万人计划青年拔尖人才、国家 863 计划青年科学家等。培养了博士研究生 8 名、硕士研究生 25 名。项目组主要成员获得了四川省科技进步一等奖，四川省青年科技奖，中国药学会-赛诺菲青年生物药物奖和中国药学会-施维雅青年药物化学奖等多个荣誉称号，推动了细胞程序性死亡调控相关靶标的识别和创新药物研发，为开发具有自主知识产权的原创小分子候选药物打下了基础。
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201210414975.X	2015-07-29	2-芳基-苯并[d]噁唑、2-芳基-苯并[d]噁唑衍生物及其制备方法和用途	何谷 宋相容 魏于全
2	中国发明专利	中国	ZL202010140982.X	2021-04-27	噻吩并[2,3-d]嘧啶基异羟肟酸衍生物及其用途	何谷 李响 蒋庆琳
3	中国发明专利	中国	ZL201810189328.0	2020-03-31	2,3-二氮杂萘酮或 2,3-二氮杂萘酚衍生物及其用途	陈玉娟 吴逢波 何谷
4	中国发明专利	中国	ZL201610882662.5	2018-11-06	一种 ULK1 小分子激动剂及其在抗肿瘤药物中的应用	刘博 欧阳亮 张岚 符雷蕾 魏于全

5	中国发明专利	中国	ZL201710253407.9	2019-04-16	BRD4 抑制剂及其在肿瘤治疗药物中的应用	刘博 欧阳亮 张岚 符雷蕾 姚大红
6	中国发明专利	中国	ZL201711092105.4	2020-05-26	新型 eEF2K 抑制剂的制备及应用	刘博 欧阳亮 张岚 姚大红 王贯
7	中国发明专利	中国	ZL201410415353.8	2017-12-15	一种化合物的拆分方法	韩波 彭成 谢欣 黄维 李想 杨磊 冷海军 王彪 赵倩
8	中国发明专利	中国	ZL201410415790.X	2017-11-07	一种四氢吡喃醇系列化合物及其合成方法和用途	彭成 韩波 谢欣 黄维 李想 杨磊 冷海军 王彪 赵倩
9	中国发明专利	中国	ZL201510037231.4	2016-08-17	茚满二酮手性环己烷螺环化合物及其制备方法与用途	彭成 韩波 黄维 杨磊 冷海军 李想 王彪 赵倩 谢欣

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者 (含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Targeting Programmed Cell Death Using Small-Molecule Compounds to Improve Potential Cancer Therapy	Medicinal Research Reviews	2016, 36 (6), 983-1035	9.30	刘博 何谷	42	42	否
2	Asymmetric Synthesis of Cyclohexane-Fused Drug-Like Spirocyclic Scaffolds Containing	Advanced Synthesis & Catalysis	2015, 357(2-3), 561-568	5.851	何谷 王金辉 彭成	77	77	否

	Six Contiguous Stereogenic Centers via Organocatalytic Cascade Reactions							
3	CTLPScanner: a web server for chromothripsis-like pattern detection	Nucleic Acids Research	2016, 44, W252-W258	11.502	刘博 蔡浩洋	17	17	否
4	A small-molecule activator induces ULK1-modulating autophagy-associated cell death in triple negative breast cancer	Autophagy	2017, 13(4), 777-778	9.77	刘博	13	13	否
5	Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis	Cell Proliferation	2012, 45(6), 487-498	5.753	刘博	766	766	否
6	Organocatalytic cascade reaction for the asymmetric synthesis of novel chroman-fused spirooxindoles that potentially inhibit cancer cell proliferation	Chemical Communications	2015, 51(66), 13113-13116	5.996	何谷 韩波	31	31	否
7	Discovery of a Small-Molecule Bromodomain-Containing Protein 4 (BRD4) Inhibitor That Induces AMP-Activated Protein Kinase-Modulated	Journal of Medicinal Chemistry	2017, 60(24), 9990-10012	6.205	何谷 刘博	33	33	否

	Autophagy-Associated Cell Death in Breast Cancer							
8	Design, synthesis and structure-activity relationship of a focused library of beta-phenylalanine derivatives as novel eEF2K inhibitors with apoptosis-inducing mechanisms in breast cancer	European Journal of Medicinal Chemistry	2018, 143, 402-418	5.573	欧阳亮 刘博	8	8	否
9	Small-Molecule Activator of UNC-51-Like Kinase 1 (ULK1) That Induces Cytoprotective Autophagy for Parkinson's Disease Treatment	Journal of Medicinal Chemistry	2018, 61(7), 2776-2792	6.205	刘博	12	12	否
10	UNC-51-like Kinase 1: From an Autophagic Initiator to Multifunctional Drug Target	Journal of Medicinal Chemistry	2018, 61(15), 6491-6500	6.205	刘博	11	11	否
11	Discovery of a small molecule targeting ULK1-modulated cell death of triple negative breast cancer in vitro and in vivo	Chemical Science	2017, 8(4), 2687-2701	9.346	欧阳亮 刘博	39	39	否
12	Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Spiro-oxindole Piperidine	Organic Letters	2017, 19(24), 6752-	6.091	彭成 何谷 韩波	18	18	否

	Derivatives That Reduce Cancer Cell Proliferation by Inhibiting MDM2-p53 Interaction		6755.					
13	Asymmetric Construction of Spiropyrrolone Skeletons via Amine-Catalyzed [3+3] Annulation	Advanced Synthesis & Catalysis	2018, 360(2), 229-234	5.851	韩波 李俊龙	24	24	否
14	Asymmetric synthesis of tetrahydroisoquinoline-fused spirooxindoles as Ras- GTP inhibitors that inhibit colon adenocarcinoma cell proliferation and invasion	Chemical Communications	2018, 54(60), 8359-8362	5.996	彭成 何谷 韩波	12	12	否
15	One-Pot Asymmetric Synthesis of Substituted Tetrahydrofurans via a Multicatalytic Benzoin/Michael/Acetalization Cascade	Advanced Synthesis & Catalysis	2014, 356(10), 2311-2319	5.851	黄维 韩波	9	9	否
16	Application of organocatalysis in bioorganometallic chemistry: asymmetric synthesis of multifunctionalized spirocyclic pyrazolone-ferrocene hybrids as novel RalA inhibitors	Organic Chemistry Frontiers	2018, 5(14), 2229-2233.	5.155	韩波 何谷	10	10	否
17	Discovery of a self-	Biomaterial	2018,	6.18	蒋献 杨	8	8	否

	assembling and self-adjuvant lipopeptide as a saccharide-free peptide vaccine targeting EGFRvIII positive cutaneous melanoma	s Science	6(5), 1120-1128	3	莉 何谷			
18	Lipid-modified cell-penetrating peptide-based self-assembly micelles for co-delivery of narciclasine and siULK1 in hepatocellular carcinoma therapy	Acta Biomaterialia	2018, 74, 414-429.	7.242	李国友 韩波 何谷	11	11	否
19	Design, synthesis, and biological evaluation of polo-like kinase 1/eukaryotic elongation factor 2 kinase (PLK1/EEF2K) dual inhibitors for regulating breast cancer cells apoptosis and autophagy	European Journal of Medicinal Chemistry	2018, 144, 517-528	5.573	蒋庆琳 郭丽 何谷	12	12	否
20	Integrated bioinformatics, computational and experimental methods to discover novel Raf/extracellular-signal regulated kinase (ERK) dual inhibitors against	European Journal of Medicinal Chemistry	2017, 127, 997-1011	5.573	符雷蕾 何谷	6	6	否

	breast cancer cells, European Journal of Medicinal Chemistry							
--	--	--	--	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完 成人情 况	姓名：何谷 排名：1 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：四川大学 对本项目的贡献：作为本项目学术带头人和负责人，负责项目整体设计和实施工作。作为主要负责人总结科学问题，重点探索了自噬相关蛋白 ULK1 和 EEF2K 等设计和制备多个原创小分子候选药物，并系统研究了其调控细胞程序性死亡的分子机制，以及在人类重大疾病治疗中的潜在应用价值。此外，还负责安排、指导和成果的推广作用，并对整个项目中涉及的相关应用技术进行理论和操作上的指导。 姓名：刘博 排名：2 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：四川大学 对本项目的贡献：作为主要负责人之一指导发展基于整合多组学大数据的自噬新靶标识别预测的新方法，并建立细胞程序性死亡调控数据库，并基于蛋白晶体结构发现多个具有良好体内外活性和成药潜力的先导化合物。此外，刘博研究员还安排、指导本项目的研究进行，并参与成果的进行学术交流与推广。 姓名：韩波 排名：3 职称：教授 行政职务：副院长 工作单位：成都中医药大学 对本项目的贡献：作为主要负责人之一指导系统研究了一系列高效构建多个连续手性中心的小分子手性药物制备关键技术，并对其在创新手性药物研发中的应用进行了深入的探讨，并参与成果的进行学术交流与推广。 姓名：蒋献 排名：4 职称：教授 行政职务：科主任 工作单位：四川大学 对本项目的贡献：作为主要研究人员参与了项目中的细胞自噬的原创性靶标识别，小分子候选药物调控细胞自噬的分子机制，在小分子候选药物的体内外抗肿瘤作用与机理等工作做出重要贡献。 姓名：李俊龙
-----------------	---

	排名：5 职称：教授 行政职务：无 工作单位：成都大学 对本项目的贡献：作为主要研究人员参与了项目中一系列高效构建多个连续手性中心的小分子手性药物制备关键技术研发，构建了多种手性类药骨架，并对其在创新手性药物研发中的应用进行了深入探讨。 姓名：彭芙 排名：6 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：四川大学 对本项目的贡献：作为主要研究人员参与了项目中多个原创小分子候选药物的筛选评价，并系统研究了其构效关系和调控细胞程序性死亡的分子机制。参与了调控细胞程序性死亡的靶标识别、小分子先导化合物的设计和筛选工作。 姓名：符雷蕾 排名：7 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：西南交通大学 对本项目的贡献：作为主要研究人员参与了项目中的细胞自噬的原创性靶标识别，小分子候选药物调控细胞自噬的分子机制，在小分子候选药物的体内外抗肿瘤作用与机理等工作做出重要贡献。 姓名：陈亿 排名：8 职称：教授 行政职务：无 工作单位：四川大学 对本项目的贡献：作为主要研究人员参与了发展基于整合多组学大数据的自噬新靶标识别预测的新方法，并建立细胞程序性死亡调控数据库。
主要完成单位情况	单位名称：四川大学 排名：1 对本项目的贡献：作为本项目牵头单位和主要完成单位，负责保障项目整体设计和实施工作的顺利进行，为本项目组织研究团队和资源配置，协调多部门合作引导、推进科研工作，组织研究项目的课题申请，中期检查及结题等工作。四川大学完备的学科组成也为该项目提供必要的技术和设备支持，满足项目所开展的全部实验条件，保证项目的顺利进行。 单位名称：成都中医药大学 排名：2 对本项目的贡献：作为本项目主要完成单位之一，完成了多个重要手性药物先导物

	的设计与高效不对称合成及活性评估等多个方面的研究，对本项目的实施提供重要帮助，为本项目组织提供研究平台，指导研究方案的制定，规范项目研究程序，营造良好的科学研究氛围，指导完成相关成果登记工作，为项目的运行提供了重要的保障。 单位名称：成都大学 排名：3 对本项目的贡献：作为本项目主要完成单位之一，全力保障项目整体设计和实施工作的顺利进行，为本项目组织提供实验条件和部分经费，规范项目研究程序，营造良好的科学研究氛围，为项目的运行提供了重要的保障。 单位名称：西南交通大学 排名：4 对本项目的贡献：作为本项目主要完成单位之一，全力保障项目整体设计和实施工作的顺利进行，为本项目组织提供研究平台，指导研究方案的制定，实验数据的整理分析，组织文章撰写和发表等。
--	--