

# 拟推荐 2025 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	青年科技奖（基础医学类）								
项目名称	免疫出生错误的机制和靶向药物研究								
推荐单位/科学家	华中科技大学								
项目简介	<p>项目围绕传统 PID，如 XLA 和 WAS 患儿，及新发 PID，如 STING 等突变导致 I 型干扰素病，探讨各 PID 淋巴细胞亚群功能紊乱的细胞免疫学和分子生物学机制，发现多个有效分子靶点和小分子药物。在国家自然科学基金杰出青年基金、优秀青年基金和国际合作项目支持下，取得以下主要成果。1)发现和揭示 WAS 患者记忆性 B 细胞早期激活和滤泡辅助性 T 细胞功能存在缺陷及分子机制，并揭示 MST1 等骨架蛋白相关分子缺陷导致的免疫缺陷的机制，为细胞免疫治疗提供方向。项目发现 WASP 能通过调控 CD19 转录进而影响记忆性 B 细胞早期激活，为临床治疗 WAS 患儿提供新的分子靶点 CD19。鉴定了一种激酶，MST1 (STK4) 和 WASP 协同调控 B 细胞分化发育和 BCR 信号，发现 MST1 抑制下游转录因子 TEAD2 而阻碍 TEAD2 结合到 Cd19 的 3'UTR 来调控 CD19 转录。在 Mst1 KO 小鼠骨髓中过表达 CD19 拯救 BCR 信号和外周 B 细胞分化缺陷，为 STK4 突变患儿基因治疗奠定理论基础。2)发现天然免疫蛋白 STING 和下游 STAT3 突变所导致的适应性免疫缺陷的分子机制。发现 STING 突变患儿和 Sting 敲除小鼠 B 细胞受抗原刺激 BCR 信号增强，MZB 和自发 GCB 细胞增加，揭示 STING 以 PI3K 作为调控元件调控 B 细胞早期激活，STING 能下调 WASP 激活调控肌动蛋白重组。使用 PI3K 抑制剂处理恢复 STING 缺失 B 细胞早期激活，为 STING 突变患儿治疗提供靶分子。发现 STAT3 缺失和 STAT3 突变患儿 B 细胞均有 IgE 产生关键蛋白 14-3-3<math>\sigma</math> 增加，14-3-3<math>\sigma</math> 抑制剂干预恢复 B 细胞缺陷和 IgE 产生。3)阐明 DOCK 家族蛋白包括 DOCK2 和 DOCK8 B 细胞免疫缺陷共有机制：CD19 和 WASP 表达或活化降低，解析 DOCK2 通过 LEF-1 调控 CD21 和 CD19 表达，为临床治疗提供靶向蛋白。揭示 DOCK2 缺失使 WASP 降低激活和加速降解导致肌动蛋白积累和 B 细胞早期激活降低，DOCK2 缺失上调 LEF-1 表达而降低 CD21 表达致 CD19 介导 BCR 信号转导、MZB 细胞分化下调，为 DOCK2 突变患儿治疗提供靶分子 LEF1。发现 Dock8 KO B 细胞 pCD19 等减少，WASP 总蛋白和磷酸化降低，DOCK8 突变患者与 Dock8 缺陷小鼠相似，阐明 DOCK8 突变患者记忆性 B 细胞功能缺陷潜在机制。</p> <p>项目 8 篇代表作分别发表在 Blood、Science Advances、Journal of Allergy and Clinical Immunology 和 Blood Advances。国内外原发性免疫缺陷领域权威专家 Adrian Thrasher、澳大利亚健康与医学科学院院士 Stuart Tangye 和赵晓东教授多次引用 WAS 研究成果。STING 领域多位权威专家包括美国科学院院士 Jenny Ting 引用 STING 研究成果。</p>								
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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	The early activation of memory B cells from Wiskott-Aldrich	Blood	2016 年第 128 卷 1723-1734 页 2016.6.21	21.1	白晓明, 张勇杰, 黄璐, 王劲智, 李文言, 牛琳琳, 蒋红岩, 戴荣欣, 周丽娜, 张志	Wenxia Song, 赵晓东, 刘超红	SCI	8	是

	syndrome patients is suppressed by CD19 downregulation				勇, Heather Miller, Wenxia Song, 赵晓东, 刘超红				
2	Abnormalities of follicular helper T-cell number and function in Wiskott-Aldrich syndrome	Blood	2016年第127卷 3180-3191页 2016.5.11	21.1	张璇, 戴荣欣, 李文言, 赵宏意, 张勇杰, 周丽娜, 杜鸿强, 罗光金, 吴俊峰, 牛琳琳, 安云飞, 张志勇, 丁媛, Wenxia Song, 刘超红, 赵晓东	刘超红, 赵晓东	SCI	20	否
3	Dedicator of cytokinesis protein 2 couples with lymphoid enhancer-binding factor 1 to regulate expression of CD21 and B-cell differentiation	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2019年第144卷 1377-1390页 2019.8.9	11.4	景玉凯, 康丹青, 刘璐瑶, 黄煌, 陈安徽, 杨璐, 江盼盼, 李娜, Heather Miller, 刘争, 朱小飞, 杨军, 王晓川, 孙金娇, 刘志平, 刘万里, 周新元, 刘超红	孙金娇, 刘志平, 刘万里, 周新元, 刘超红	SCI	14	否
4	STAT3 couples with 14-3-3 $\sigma$ to regulate BCR signaling, B-cell differentiation, and IgE production	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2021年第147卷 1907-1923页 2020.10.9	11.4	杜作晨, 陈安徽, 黄璐, 代鑫, 陈秋月, 杨迪, 李丽玲, Heather Miller, Lisa Westerberg, 丁媛, 唐雪梅, Masato Kubo, 蒋利萍, 赵晓东, 王华, 刘超红	赵晓东, 王华, 刘超红	SCI	3	否
5	WASP and Mst1 coregulate B-cell development and B-cell receptor signaling	Blood Advances	2020年第4卷573-585页 2020.2.11	7.4	黄璐, 孙晓宇, 杨迪, 江盼盼, 白晓明, 张勇杰, 王劲智, 李文言, Heather Miller, Wenxia Song, Bebhinn Treanor, 赵晓东, 刘超红	赵晓东, 刘超红	SCI	7	否

6	Mst1 positively regulates B-cell receptor signaling via CD19 transcriptional levels	Blood Advances	2016年第1卷219-230页 2016.12.27	7.4	白晓明, 黄璐, 牛琳琳, 张勇杰, 孙晓宇, 蒋红岩, 张志勇, Heather Miller, 陶无凡, 周新元, 赵晓东, 刘超红	周新元, 赵晓东, 刘超红	SCI	21	否
7	STING couples with PI3K to regulate actin reorganization during BCR activation	Science Advances	2020年第6卷2375-2548页 2020.4.22	11.7	景玉凯, 代鑫, 杨璐, 康丹青, 江盼盼, 李娜, 程佳丽, 李婧雯, Heather Miller, 任伯绪, 龚权, 尹薇, 刘争, PietaK.Mattila, 宁琴, 孙金娇, 余冰, 刘超红	余冰, 刘超红	SCI	18	否
8	Dock8 regulates BCR signaling and activation of memory B cells via WASP and CD19	Blood Advances	2018年第2卷401-413页 2018.2.27	7.4	孙晓宇, 王劲智, 秦涛, 张勇杰, 黄璐, 牛琳琳, 白晓明, 景玉凯, 轩兴田, Heather Miller, 赵耀, Wenxia Song, 唐雪梅, 张志勇, 赵晓东, 刘超红	张志勇, 赵晓东, 刘超红	SCI	13	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	1-1	R-loops cause genomic instability in T helper lymphocytes from patients with Wiskott-Aldrich syndrome/ Koustav Sarkar, Seong-Su Han, Kuo-Kuang Wen, Hans D. Ochs, Loic Dupre, Michael M. Seidman, and Yatin M. Vyas	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2017年12月15日
2	1-2	RHO GTPases: from new partners to complex immune syndromes/ Rana El Masri and Jérôme Delon	Nature Reviews Immunology	2021年02月05日
3	1-3	DOCK2 regulates MRGPR2/B2-mediated mast cell degranulation and drug-induced anaphylaxis/ Kazufumi Kunimura, Sayaka	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2023年02月17日

		Akiyoshi, Takehito Uruno, Keisuke Matsubara, Daiji Sakata, Kenji Morino, Kenichiro Hirotsu and Yoshinori Fukui		
4	1-6	Role of Hippo signaling in regulating immunity/ Lixin Hong, Xun Li, Dawang Zhou, Jing Geng and Lanfen Chen	Cellular & Molecular Immunology	2018年03月22日
5	1-7	Unexpected Breg-NK crosstalk in STING agonist therapy/Yunke Wang, Anne E. Geller and Jun Yan	Cellular & Molecular Immunology	2022年11月10日
6	1-7	STING controls T cell memory fitness during infection through T cell-intrinsic and IDO-dependent mechanisms/ Michael J. Quane, Curtis J. Pritzl, Dezzarae Luera, Rebecca J. Newth, Karin M. Knudson, Vikas Saxena, Caitlyn Guldenpfennig, Diana Gil, Chris S. Rae, Peter Lauer, Mark A. Daniels, and Emma Teixeira	PNAS	2023年01月12日
7	1-8	IL-10-Dependent Crosstalk between Murine Marginal Zone B Cells, Macrophages, and CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> Dendritic Cells Promotes <i>Listeria monocytogenes</i> Infection/ Dong Liu, Xiangyun Yin, Sam J. Olyha, Manuela Sales L. Nascimento, Pei Chen, Theresa White, Uthaman Gowthaman, Tingting Zhang, Jake A. Gertie, Biyan Zhang, Lan Xu, Marina Yurieva, Lesley Devine, Adam Williams and Stephanie C. Eisenbarth	Immunity	2019年07月16日
8	1-8	MYD88L265P augments proximal B-cell receptor signaling in large B-cell lymphomas via an interaction with DOCK8/ Elisa Mandato, Qingsheng Yan, Jing Ouyang, Julia Paczkowska, Yan Qin, Yansheng Hao, Kamil Bojarczuk, Julia Hansen, Björn Chapuy, Scott J. Rodig, Sumbul Jawed Khan, Robert A. Redd, Margaret A. Shipp	Blood	2023年10月05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
刘超红	1	华中科技大学	华中科技大学	教授,教授	系副主任
<b>对本项目的贡献</b>	1.发现和揭示 WAS 患者记忆性 B 细胞早期激活和滤泡辅助性 T 细胞功能存在缺陷及分子机制, 为细胞免疫治疗提供方向。揭示 MST1 等骨架蛋白相关分子缺陷导致的免疫缺陷的机制(代表性论文 1、2、5、6)。2.发现天然免疫蛋白 STING 和下游 STAT3 突变所导致的适应性免疫缺陷的分子机制(代表性论文 4、7), 与第三完成人合作发表代表性论文 7。3.阐明 DOCK 家族蛋白包括 DOCK2 和 DOCK8 B 细胞免疫缺陷的共有机制 CD19 和 WASP 表达或活化降低(代表性论文 3、8), 与第二完成人和第三完成人合作发表代表性论文 3。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘万里	2	清华大学	清华大学	教授,教授	无
<b>对本项目的贡献</b>	参与科学发现 3.阐明 DOCK 家族蛋白包括 DOCK2 和 DOCK8 B 细胞免疫缺陷的共有机制 CD19 和 WASP 表达或活化降低(代表性论文 3、8)。与第一完成人合作发表代表性论文 3, 本完成人发现 DOCK2 的缺失导致包括 CD19 在内的近端和远端 BCR 信号分子的下调, 但负向信号分子 SHIP 上调。DOCK2 缺失降低了 Cd19 和 Cd21 在 mRNA 或蛋白水平的表达, 导致边缘区(MZ)B 细胞数量减少。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
杨璐	3	华中科技大学	华中科技大学	讲师,讲师	无
<b>对本项目的贡献</b>	本完成人作为代表性论文 7 的共同第一作者, 参与了本研究的主体实验设计、实验过程、数据整理和分析以及文章撰稿。本完成人参与代表性论文 3 的实验过程。				
完成单位情况表					
单位名称	华中科技大学		排名	1	
<b>对本项目的贡献</b>	本单位为主要完成单位, 承担完成国家自然科学基金, 国际合作与交流项目等多项, 提供流式分选设备, 荧光共聚焦显微镜等设备。结合第一完成人在华中科技大学研究取得的成果如下: 1.发现和揭示 WAS 患者记忆性 B 细胞早期激活和滤泡辅助性 T 细胞功能存在缺陷及分子机制, 为细胞免疫治疗提供方向。揭示 MST1 等骨架蛋白相关分子缺陷导致的免疫缺陷的机制。 2.发现天然免疫蛋白 STING 和下游 STAT3 突变所导致的适应性免疫缺陷的分子机制。 3.阐明 DOCK 家族蛋白包括 DOCK2 和 DOCK8 B 细胞免疫缺陷的共有机制: CD19 和 WASP 表达或活化降低, 另外深入解析 DOCK2 通过 LEF-1 调控 CD21 和 CD19 表达, 为临床治疗提供靶向蛋白。				
单位名称	清华大学		排名	2	
<b>对本项目的贡献</b>	本单位作为主要完成单位, 与华中科技大学合作, 取得以下成果: 发现 DOCK2 的缺失导致包括 CD19 在内的近端和远端 BCR 信号分子的下调, 但负向信号分子 SHIP 上调。DOCK2 缺失降低了 Cd19 和 Cd21 在 mRNA 或蛋白水平的表达, 导致边缘区 (MZ) B 细胞数量减少。				