

## 浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：（填自然科学奖、技术发明奖、科学技术进步奖）

成果名称	基于蛋白质稳态的肿瘤调控新机制和新靶点研究
提名等级	一等奖
提名书 相关内容	代表性论文专著及主要知识产权目录见附件
主要完成 人	杨波，排名1，教授，浙江大学药学院 胡荣贵，排名2，研究员，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 何俏军，排名3，教授，浙江大学药学院 应美丹，排名4，教授，浙江大学药学院 朱虹，排名5，教授，浙江大学药学院
主要完成 单位	1.单位名称：浙江大学 2.单位名称：中国科学院分子细胞科学卓越创新中心
提名单位	浙江大学
提名意见	项目围绕国家重大需求和国际学术前沿，深入系统研究了基于蛋白质稳态的肿瘤调控新机制和新靶点，在相关理论上具有重大创新，引起国内外的广泛关注。首次发现CDK2除了调控细胞周期外，还参与调控肿瘤细胞分化的全新生物学功能，丰富了调控肿瘤细胞分化的理论体系，基于此设计合成了首个CDK2的选择性PROTAC降解剂，具有很好的临床应用前景；发现HIF-1 $\alpha$ 等转录因子还存在不依赖于经典泛素蛋白酶体通路的降解调控新模式，提出“通过改变转录因子亚定位诱导其通过非经典降解”以解决转录因子难以直接靶向干预的难题；发现自噬受体蛋白的泛素化修饰是诱导细胞发生选择性自噬-溶酶体降解的起始事件，提出“通过激活泛素化修饰以触发细胞发生选择性自噬抑制肿瘤”的新策略。上述系列创新理论极大开拓了发现药物原创靶点的视野和思路，为原创新药的研发打下了坚实的理论基础。8篇代表性论文被Science等期刊他引510次。第一完成人获国家杰出青年科学基金、国务院政府特殊津贴、百千万人才工程有突出贡献中青年专家、国家万人计划科技创新领军人才、科技部重点领域创新团队等；其他完成人获国家杰出青年科学基金、国家万人计划科技创新领军人才、教育部新世纪优秀人才、教育部青年长江学者等。因此提名该成果为省自然科学奖一等奖。

## 附：代表性论文专著及主要知识产权目录

### ● 代表性论文

1. Ying MD, Shao XJ, Jing H, Liu YJ, Qi XT, Cao J, Chen YQ, Xiang SF, Song H, Hu RG, Wei GQ, Yang B\*, He QJ\*. Ubiquitin-dependent Degradation of CDK2 Drives the Therapeutic Differentiation of AML by Targeting PRDX2. **Blood**, 2018. 131(24):2698-2711.
2. Liu XW, Cai TY, Zhu H, Cao J, Su Y, Hu YZ, He QJ, Yang B\*. Q6, a novel hypoxia-targeted drug, regulates Hypoxia-Inducible Factor 1A signaling via an autophagy-dependent mechanism in hepatocellular carcinoma. **Autophagy**, 2014. 10(1):111-122.
3. Liu ZZ#, Chen P#, Gao H#, Gu Y, Yang J, Peng H, Xu XX, Wang HF, Yang MQ, Liu XY, Fan LB, Chen SY, Zhou J, Sun YH, Ruan KC, Cheng SQ, Komatsu M, White E, Li L, Ji HB, Finley D, and Hu RG\*. Ubiquitylation of Autophagy Receptor Optineurin by HACE1 Activates Selective Autophagy for Tumor Suppression. **Cancer Cell**, 2014. 26(1):106-20.
4. Peng H#, Yang J#, Li GY, You Q, Han W, Li TR, Gao DM, Xie XD, Lee BH, Du J, Hou J, Zhang T, Rao H, Huang Y, Li QR, Zeng R, Hui LJ, Wang HY, Xia Q, Zhang XM, He YN, Komatsu M, Dikic I, Finley D, Hu RG\*. Ubiquitylation of p62/Sequestosome1 Activates Its Autophagy Receptor Function and Controls Selective Autophagy Upon Ubiquitin Stress. **Cell Research**, 2017. 27(5): 657-674.
5. Zhu H, Wang DD, Yuan T, Yan FJ, Zeng CM, Dai XY, Chen ZB, Chen Y, Zhou TY, Fan GH, Ying MD, Cao J, Luo PH, Liu XJ, Hu YD, Peng Y, He QJ\*, Yang B\*. Multi-kinase inhibitor CT-707 targets liver cancer by interrupting the hypoxia-activated IGF-1R-YAP axis. **Cancer Research**, 2018. 78(14): 3995-4006.
6. Ying MD, Zhang L, Zhou Q, Shao XJ, Cao J, Zhang N, Li WX, Zhu H, Yang B\*, He QJ\*. The E3 ubiquitin protein ligase MDM2 dictates all-trans retinoic acid-induced osteoblastic differentiation of osteosarcoma cells by modulating the degradation of RAR $\alpha$ . **Oncogene**, 2016. 35, 4358–4367.
7. Weng QJ, Wang DD, Guo P, Fang L, Hu YZ, He QJ\*, Yang B\*. Q39, a novel synthetic Quinoxaline 1,4-Di-N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia. **European Journal of Pharmacology**, 2008, 581(3):262-269.
8. Lu B, Chen XB, Ying MD, He QJ, Cao J\*, Yang B\*. The Role of Ferroptosis in Cancer Development and Treatment Response. **Frontiers in Pharmacology**, 2018; 8:992.

### ● 主要知识产权

1. 何俏军、杨波、应美丹、邵雪晶、曹戟、罗沛华。CDK2 基因在制备白血病诱导分化治疗药物中的应用。ZL201310305179.7。
2. 杨波、何俏军、曹戟、朱虹、应美丹、林冠宇。一种治疗肿瘤的药物组合物及用途。ZL201410190126.X。
3. 应美丹、邵雪晶、何俏军、杨波、曹戟、朱虹。ZDHHC21 基因在制备白血病诱导分化治疗药物中的应用。ZL201910277098.8。