浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：自然科学奖

|  |  |
| --- | --- |
| 成果名称 | 泛素-拟素化调控肿瘤生长和免疫应答及靶向药物研发 |
| 提名等级 | 一等奖 |
| 提名书  相关内容 | 见附件 |
| 主要完成人 | 孙毅，排名1，教授，浙江大学医学院附属第二医院；  赵永超，排名2，研究员，浙江大学；  熊秀芳，排名3，副教授，浙江大学；  章时珍，排名4，主治医师，浙江大学医学院附属第二医院；  吴迪，排名5，特聘研究员，浙江大学医学院附属第二医院。 |
| 主要完成单位 | 1. 浙江大学医学院附属第二医院  2. 浙江大学 |
| 提名单位 | 浙江大学 |
| 提名意见 | 蛋白质稳态对细胞功能的正常发挥至关重要。申请人发现CRLs泛素连接酶通过调控关键蛋白稳态，影响肿瘤发生发展和放化疗抵抗。具体包括：CRL1/FBXW7与促癌蛋白LSD1结合而发生自身泛素化降解，促进肿瘤生长；CRL1/β-TrCP家族成员间存在交叉调控，影响肿瘤细胞自噬和生长；CRL活性中心蛋白SAG和APC/C 泛素连接酶之间负向交叉调节，调控细胞周期进程及抗癌药物抵抗。这些研究在基础理论层面实现了CRLs在肿瘤机制研究中的重大突破，并鉴定出多个抗肿瘤新靶点。申请人还系统研究了拟素化修饰调控CRLs活性影响免疫功能和纤毛形成的作用和机制，拓展了拟素化小分子抑制剂MLN4924在自身免疫病和纤毛相关疾病中的临床应用潜力。在转化研究方面，成功开发出两类靶向拟素化-CRLs原创靶点的抗肿瘤小分子化合物。申请人受Springer出版社邀请主编英文专著《Cullin-RING ligases and Protein Neddylation: Biology and Therapeutics》，并受邀在Signal Transduct Target Ther、Cell Research等多个权威期刊发表综述，系统阐述拟素化-CRLs在疾病中的作用及靶向药物研发进展。此外，申请人硕士期间以浙江医科大学为第一单位发表的研究论文已被他引3680次；近年来连续8年入选爱思唯尔中国高被引学者，连续5年入选美国斯坦福大学发布的“全球前2%顶尖科学家榜单”，同时入选“终身”及“年度”科学影响力排行榜，凸显了其在蛋白泛素化-拟素化领域的国际领军地位。因此，提名该成果为省自然科学奖一等奖。 |

六、代表性论文专著目录（不超过8篇）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著名称/刊名 | 年卷页码（xx年xx卷xx页） | 发表  时间  （年、月） | 通讯  作者 | 第一  作者 | 所有作者（按排序） | 他引  总次数 | 检索数据库 |
| 1 | LSD1 destabilizes FBXW7 and abrogates FBXW7 functions independent of its demethylase activity / Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America | 2019,116(25):12311-12320. | 2019-06 | 孙毅 | 蓝辉银 | 蓝辉银、Tan, Mingjia、Zhang, Qiang、杨非、王思源、Li, Hua、熊秀芳、孙毅 | 65 | Web of Science |
| 2 | The cross talk of two family members of β-TrCP in the regulation of cell autophagy and growth / Cell Death and Differentiation | 2020,27(3):1119-1133. | 2020-03 | 赵永超 | 崔丹蕊 | 崔丹蕊、代晓晴、舒健峰、马莹、韦栋平、熊秀芳、赵永超 | 29 | Web of Science |
| 3 | The Negative Cross-Talk between SAG/RBX2/ ROC2 and APC/C E3 Ligases in Regulation of Cell Cycle Progression and Drug Resistance / Cell Reports | 2020,32(10):108102. | 2020-09 | 孙毅 | 章时珍 | 章时珍、 沈妍雯、 Li, Hua、 毕超、Sun, Yilun、熊秀芳、Wei, Wenyi、孙毅 | 8 | Web of Science |
| 4 | The Ube2m-Rbx1 neddylation-Cullin-RING-Ligase proteins are essential for the maintenance of Regulatory T cell fitness /Nature Communications | 2022, 13:3021 | 2022-05 | 孙毅 | 吴迪 | 吴迪、李昊旻、刘明伟、秦钧、孙毅 | 17 | Web of Science |
| 5 | Neddylation inhibitor MLN4924 suppresses cilia formation by modulating AKT1 / Protein Cell | 2019,10(10):726- 744. | 2019-10 | 孙毅 | 毛红美 | 毛红美、汤在明、Li, Hua、孙博、Tan, Mingjia、樊少华、Zhu, Yuan、孙毅 | 19 | Web of Science |
| 6 | Discovery of a small molecule inhibitor of cullin neddylation that triggers ER stress to induce autophagy / Acta Pharmaceutica Sinica B | 2021,11(11):3567- 3584. | 2021-11 | 孙毅，崔孙良 | 栗亚男 | 栗亚男、王朝荣、徐甜甜、潘培辰、俞卿、许磊、熊秀芳、侯廷军、崔孙良、孙毅 | 20 | Web of Science |
| 7 | A small molecule inhibitor of the UBE2F-CRL5 axis induces apoptosis and radiosensitization in lung cancer / Signal Transduction and Targeted Therapy | 2022, 7(1):354. | 2022-10 | 孙毅 | 徐甜甜 | 徐甜甜、马启胜、栗亚男、俞卿、潘培辰、郑雅文、李之键、熊秀芳、侯廷军、余斌、刘宏民、孙毅 | 27 | Web of Science |
| 8 | A simple method for clinical assay of superoxide dismutase / Clinical Chemistry | 1988, 34(3):497-500 | 1988-03 | 李英 | 孙毅 | 孙毅、Oberley, Larry W、李英 | 3680 | Web of Science |
|  | 合计 | | | | | | 3865 |  |

八、主要知识产权和标准规范目录（不超过5件）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权  （标准规范）类别 | 知识产权（标准规范）具体名称 | 国家  （地区） | 授权号  （标准规范编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准规范批准发布部门） | 权利人（标准规范起草单位） | 发明人（标准规范起草人） | 发明专利（标准规范）有效状态 |
| 发明专利 | 一种二苯基脲类抗肿瘤小分子抑制剂及其制备方法 | 中国 | CN110128299B | 2020-11-10 | ZL201910391706.8 | 浙江大学 | 孙毅、崔孙良、栗亚男、徐甜甜、王朝荣、徐束恒、侯廷军、潘培辰、熊秀芳 | 有效 |
| 发明专利 | 一种苯基哌嗪类UBE2F小分子抑制剂及其合成方法 | 中国 | CN110156729B | 2022-12-06 | ZL201910404046.2 | 浙江大学、郑州大学 | 孙毅、刘宏民、徐甜甜、栗亚男、余斌、马启胜、侯廷军、潘培辰、熊秀芳 | 有效 |