

一、项目名称

14-3-3 ζ /aPKC- ι 协同调节胆管癌 EMT 的机制研究

二、提名者

海南医学院第一附属医院

三、提名意见

本项目在胆管癌侵袭、转移的机制方面进行了深入的研究，从分子机制、心理认知、学习记忆等角度，发现了 14-3-3 ζ /aPKC- ι 两种蛋白分子间作用的关系，揭示了二者共同通过 EMT 途径导致胆管癌细胞侵袭与转移，阐明了胆管癌细胞早期侵袭与转移机制。项目研究成果对研究肿瘤早期侵袭转移具有重要意义，为胆管癌的检测与治疗提供了新的理论依据和干预途径，具有重大的公共卫生及社会效益。

推荐该项目为海南省自然科学奖三等奖。

四、项目简介

作为一种恶性、转移性较高的肿瘤，胆管癌的核心临床特征是早期即出现侵袭与转移，即使手术治疗生存期仍然很短，而早期发现并阻断侵袭转移是其治疗的关键。因此，项目完成人在国家自然科学基金的资助下，针对胆管癌侵袭与转移途径这一重大科学问题，综合应用临床病理学、医学信息学及分子生物学等方法开展了基础与临床密切结合的系统研究，取得了一系列具有重要影响力的原创性成果，主要包括：1. 结合病人临床资料，分组讨论 14-3-3 ζ /aPKC- ι 的表达和激活与胆管癌的侵袭转移及预后的关系。2. 构建胆管癌细胞的极化运动模型及细胞移动和浸润的经典分析方法。3. 确定 14-3-3 ζ 与 aPKC- ι 结合的分子机制及其对 aPKC- ι 活性和表达的调节作用。采用 aPKC- ι

和 14-3-3 ζ 的小分子 RNA 阻断 CDC42/aPKC- ι /Par6 和 14-3-3 ζ /aPKC- ι 的结合，分析不同的分子干预对胆管癌细胞在 TGF- β 诱导下的极化状态的改变。4. 采用细胞移动和浸润的经典分析方法对各实验组进行体内外检测，明确它们在移动和癌细胞侵袭生长方面的差异。

五、客观评价

项目研究成果发表论文多篇，其中代表性 SCI 论文 1 篇，受到国内外同行广泛关注与认可，在 *Hepatology*, *Oncogene* 以及 *Journal of Hepatology* 等期刊上 SCI 正面他引 12 次。并受到国际同行的高度评价：意大利罗马大学教授 Macro Tripodi 教授认为该研究深入解析了胆管癌(CCA)的侵袭和转移的核心机制，阐明了胆管癌上皮-间质转化(EMT)是肿瘤侵袭转移的关键步骤，阐明了 14-3-3 ζ 与非典型的表达蛋白激酶 C- ι (aPKC- ι)在 EMT 过程中的相互调节作用，并指出上述信号分子通过 GSK-3 β /snail 的信号通路来调节胆管 EMT，这为阐明胆管癌侵袭转移机制提供了重要的科学依据，为胆管癌治疗提出了新的理论；德国海德堡大学外科医院教授 Peter Schemmer 教授认为胆管癌是高度恶性的肿瘤，目前综合治疗手段不佳，其根本原因是胆管癌高度的侵袭转移能力，本研究指出胆管癌上皮-间质转化(EMT)是肿瘤侵袭转移的关键步骤，进一步通过体内体外实验阐明了胆管癌侵袭转移关键环节 EMT 过程的调控机制，指出关键分子 14-3-3 ζ 与 aPKC- ι 或许为治疗胆管癌的关键靶点，具有重要的指导意义。

六、代表性论文专著目录（论文标题、年卷期、作者信息等）

Yang Y, Liu Y, He JC, et al. 14-3-3zeta and aPKC-iota synergistically facilitate epithelial-mesenchymal transition of cholangiocarcinoma via GSK-3beta/snail

signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55191-55210. doi: 10.18632/oncotarget.10483

七、主要完成人情况（注：此处信息摘自提名书“主要完成人情况表”中的部分内容）

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
杨彦	1	海南医学院第一附属医院外科专科规范化培训基地主任	副教授、副主任医师	海南医学院第一附属医院	海南医学院第一附属医院	筛选出极化蛋白 aPKC- ι 的结合蛋白 14-3-3 ζ ，并深入研究了其对胆管癌侵袭转移调控的分子信号通路。对本项目的第 1、2、3、4 发现点均做出了主要贡献。是代表性论文的共同第一作者。
刘颜	2		主治医师	华中科技大学同济医学院附属同济医院	华中科技大学同济医学院附属同济医院	构建胆管癌细胞侵袭转移的体外模型，参与本项目第 2、3、4 发现点，对第 2、3 发现点做出了主要贡献。是代表性论文的共同第一作者。
何俊闯	3		主治医师	华中科技大学同济医学院附属同济医院	华中科技大学同济医学院附属同济医院	运用小分子干扰技术，分析不同分子干预 CCA 细胞在 TGF- β 诱导下的极化状态和转移侵袭功能的影响。对本项目的第 2、4 发现点均做出了主要贡献。
王剑明	4	华中科技大学附属同济医院胆胰外科副主任	教授、主任医师	华中科技大学同济医学院附属同济医院	华中科技大学同济医学院附属同济医院	全面负责本项目理论研究工作，发现了胆管癌细胞极化状态的改变对肿瘤细胞侵袭转移的促进作用，构建胆管癌细胞侵袭转移的体外模型。对本项目的第 1、2、3、4 发现点均做出了主要贡献。是代表性论文的通讯作者。
马超群	5		主治医师	华中科技大学同济医学院附属同济医院	华中科技大学同济医学院附属同济医院	构建胆管癌细胞侵袭转移的体外模型，参与本项目第 1、2、3 发现点，对第 2、3 发现点做出了主要贡献。

八、主要完成单位情况及主要学术贡献

华中科技大学同济医学院附属同济医院近年来在国家 973 计划、国家杰出青年基金、国家自然科学基金重大和多个面上项目支持下，已形成相当规模研究群体、良好的前期工作基础与肿瘤学相关研究技术平台；本项目得到国家癌自然科学基金面上项目以及同济医院人力和技术的大力支持。完成单位具备实施此课题的主要设备，如层流无菌室、细胞培养箱、流式细胞仪、共聚焦显微镜等，对该项自然科学发现的提出起到组织、管理和协调作用。

九、完成人合作关系说明

本项目完成人及排序为：杨彦、刘颜、何俊闯、王剑明、马超群。

本项目 5 名完成人均在华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科实验室工作，其中王剑明教授为杨彦、刘颜、何俊闯和马超群的博士生导师。在王剑明教授的带领下，杨彦和刘颜自 2012 年 9 月开始从事本项目研究工作并取得博士学位；何俊闯自 2013 年 9 月开始从事本项目研究工作并取得博士学位；马超群自 2011 年 9 月开始从事本项目研究工作并取得博士学位。

表 完成人合作关系表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著	杨彦(共一作)、刘颜(共一作)、何俊闯(三作)、王剑明(共通讯作者)、马超群(六作)	2012-09-01~2015-06-30	14-3-3zeta and aPKC-iota synergistically facilitate epithelial-mesenchymal transition of cholangiocarcinoma via GSK-3beta/snail signaling pathway	代表性论文	