

华夏医学科技奖申报单位公示内容

项目完成人（候选人）所在工作单位公示内容

科学技术奖：基础研究类

项目名称：食管鳞癌基因组进化规律和表观遗传调控机制

推荐单位：中国医学科学院

主要完成单位：中国医学科学院肿瘤医院

主要完成人：刘芝华，王明荣，郝佳洁，陈洪岩，魏文强，骆爱萍，罗擎宇，赵丫卉，张钰，周宣彤，蒋焱熠，史志周，黄福荣

项目简介：

食管癌是极具中国特色的癌种，中国以食管鳞癌为主（以下简称“食管癌”），侵袭性强、预后差。缺乏特异标志物和有效靶点、早期诊断困难、且治疗手段有限是我国食管癌诊疗领域的瓶颈。围绕国家战略需求，在“国家重点研发计划”等项目支持下，项目团队从现有临床问题出发，经过连续十余年的积累和攻关，在食管癌基因组和表观遗传学领域寻求突破点，系统揭示食管癌发生发展分子机制，阐释食管癌个体化精准诊疗的分子基础。重要科学发现如下：

- 1. 系统揭示食管癌发生发展的基因组驱动分子事件，阐释基因组畸变的克隆进化规律：**本团队绘制全球最大规模的食管癌全基因组和全外显子组图谱，全方位解码食管癌基因组畸变，发现 11q13 扩增、*FAT1/2/3* 缺失/突变、*NFE2L2/ZNF750* 突变是驱动食管癌发生发展的重要分子事件。系统绘制了食管癌基因突变、拷贝数改变和甲基化改变的瘤内异质性图谱，阐释了克隆进化规律，破译了食管癌基因组和表观基因组的多样性；甄别“早期”和“晚期”驱动突变，发现 *ERBB4*、*FGFR2*、*BRCA2* 等改变通常为瘤内异质性较低的早期事件，被视为优选治疗靶点。本系列研究成果深化了对食管癌发生发展和进化过程的认识和理解。在 *Nat Genet* (2 篇), *Cell Res* 发表 IF>30 论文 3 篇。
- 2. 揭示食管癌发生发展的表观遗传驱动事件，解析表观遗传调控机制：**聚焦食管癌中表观遗传和基因表达改变开展创新性研究。发现 *GATA3* 是介导 AR 功能的“先锋因子”，证实 *GATA3/AR/SMRT/HDAC3* 转录抑制调控轴是食管癌表观遗传驱动事件，提出靶向此调控轴的内分泌治疗策略。发现多种肿瘤中高频突变的 *ARID1A* 在食管癌中独特的非突变失活机制，证实 DNA 高甲基化及 *TRIM32/USP11* 稳态失衡导致 *ARID1A* 失活驱动食管癌发生发展。表明 *ARID1A*

耗竭通过影响染色质重塑和组蛋白修饰激活致癌转录程序,提出基于 ARID1A 功能失活的靶向治疗策略。本系列研究成果深入阐释了食管癌发生发展和治疗耐受的表观遗传调控机制。在 Cell Res, Cell Rep, Cell Death Differ 等发表论文 3 篇。

3. 鉴定食管癌早期发现和分子分型标志物, 提出食管癌精准诊疗新策略: 基于组学数据系统识别食管癌遗传和表观遗传标志, 发掘早期发现标志物, 获得新的食管癌潜在治疗靶点, 提出新型治疗策略。揭示了 ANO1 扩增/高表达作为食管癌早期发现生物标志物的潜在价值; 构建了食管癌分子全景信息指导下的精准分子分型体系。鉴定出食管癌中多个重要的异常改变信号通路, 基于 AR、ARID1A、OTUD1、miR181a、MAP4 等分子为核心的调控网络, 获得一组潜在新靶点, 提出食管癌靶向和联合治疗新策略, 为设计食管癌个体化精准诊疗策略提供理论和转化基础。在 Adv Mater, Adv Sci, Clin Cancer Res, Oncogene 等发表论文 4 篇。

项目团队 10 篇代表性论文发表于 Nat Genet (2 篇), Cell Res (2 篇) 等杂志, 总影响因子 235, 其中 8 篇 IF>10, 4 篇 IF>30。项目团队发表成果被 Cell, Science, Nature Reviews Cancer, Cancer Cell 等国际权威杂志引用近千次, 单篇最高他引 425 次。受邀国际胃肠道权威杂志 Gastroenterology 发表综述一篇。第一完成人刘芝华教授连续四年被 ELSEVIER 评为“中国高被引学者”。

代表性论文目录:

序号	论文名称 /作者	刊名	年卷页 码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	通讯作 者(含共 同)	第一作者 (含共同)	他 引 次 数	检索数 据库	通讯作 者单位 是否含 国外单 位
1	Genomic and molecular characterizati on of esophageal squamous cell carcinoma	Nature Genetics	2014;46(5): 467-73	王明荣, 林德晨	林德晨, 郝佳洁, Yasunobu Nagata, Liang Xu	425	ISI Web of Science (SCI 网络版)	是
2	Whole-genome sequencing of 508 patients identifies key molecular features associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma	Cell Research	2020;30(10):902-913	刘芝华, 李彦宏, 詹启敏	崔永萍, 陈洪岩, 席瑞斌, 崔鹤洋, 赵丫卉, 徐恩伟	106	ISI Web of Science (SCI 网络版)	否
3	Spatial intratumoral heterogeneity and temporal clonal evolution in esophageal squamous cell carcinoma	Nature Genetics	2016;48(12):1500-1507	王明荣, Benjamin P. Berma n, 林德晨, 魏文强	郝佳洁, 林德晨, Huy Q. Dinh, Anand Mayak onda, 蒋焱 熠	159	ISI Web of Science (SCI 网络版)	是
4	The oncogenomic function of androgen receptor in esophageal	Cell Research	2021;31(3): 362-365	刘芝华, 王前奔,	黄福荣, 陈洪岩	8	ISI Web of Science	是

	squamous cell carcinoma is directed by GATA3			陈钟			(SCI网络版)	
5	ARID1A prevents squamous cell carcinoma initiation and chemoresistance by antagonizing pRb/E2F1/c-Myc-mediated cancer stemness	Cell Death & Differentiation	2020;27(6): 1981-1997	刘芝华	罗擎宇, 吴晓巍	18	ISI Web of Science (SCI网络版)	否
6	TRIM32/USP11 Balances ARID1A Stability and the Oncogenic/Tumor-Suppressive Status of Squamous Cell Carcinoma	Cell Reports	2020;30(1): 98-111	刘芝华	罗擎宇, 吴晓巍	30	ISI Web of Science (SCI网络版)	否
7	OTUD1 Activates Caspase-Independent and Caspase-Dependent Apoptosis by Promoting AIF Nuclear Translocation and MCL1 Degradation	Advanced Science	2021; 8(8): 2002874	刘芝华	罗擎宇, 吴晓巍, 赵鹏飞	28	ISI Web of Science (SCI网络版)	否
8	Consistent and differential genetic aberrations between esophageal dysplasia and squamous cell carcinoma detected by array comparative genomic hybridization	Clinical Cancer Research	2013;19(21):5867-78	王明荣	史志周	61	ISI Web of Science (SCI网络版)	否
9	Microtubule-associated protein 4 is an important regulator of cell invasion/migration and a potential therapeutic target in esophageal squamous cell carcinoma	Oncogene	2016;35(37):4846-56	王明荣	蒋焱熠	29	ISI Web of Science (SCI网络版)	否
10	Multifunctional Graphdiyne-Cerium Oxide Nanozymes Facilitate MicroRNA Delivery and Attenuate Tumor Hypoxia for Highly Efficient Radiotherapy of Esophageal Cancer	Advanced Materials	2021;33(24):e2100556	陈春英, 刘芝华, 刘辉彪, 骆爱萍	周宣彤, 游敏	36	ISI Web of Science (SCI网络版)	否