

2023 年度科研创新计划项目年度管理报告项目年度进展情况公示

上海交通大学医学院 2021、2023 年年度共立项 7 个教委科研创新计划项目，项目具体信息见下：

项目编号	项目名称	项目负责人	立项年度	项目总经费
2021-01-07-00-02-E00091	费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病酪氨酸激酶抑制剂耐药机制及对策研究	沈树红	2021	300
2021-01-07-00-02-E00090	胰腺癌干细胞动态高分辨率分子图谱的构建及其独特分子机制的研究	Christopher Heeschen	2021	300
2021-01-07-00-02-E00139	针对 mtDNA 编码基因进行编辑的可行性探索	黄国瑞	2021	100
2023ZKZD21	蛋白质药物脑内多级靶向递送	高小玲	2023	300
2023ZKZD22	"脑肠轴"对话调控肠道油脂吸收机制及其在肥胖发生中的作用研究	王计秋	2023	300
2023ZKZD23	前列腺癌神经内分泌分化的分子调控网络及其靶向治疗的研究	薛蔚	2023	300
2023ZKZD24	孕期营养代谢物失调致子代先天性心脏病的分子机制	赵健元	2023	300

根据《上海市教育委员会科研创新计划管理办法》《上海市教育委员会科研创新计划项目过程跟踪管理操作规程》等要求，交医现对 7 个项目的项目负责人及研究团队基本情况、研究工作实际进展情况、经费执行情况及其他事项进行公示。

1. 项目名称：费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病酪氨酸激酶抑制剂耐药机制及对策研究
项目负责人：沈树红
立项年度：2021

项目类别：重大项目

项目负责人及研究团队基本情况：沈树红教授，以第一作者或通讯作者发表文章在 Nature Communication, Lancet Oncol., Blood, Nature Genetics 等杂志。目前项目组共 19 人，包括正高 4 名，副高 3 名，中级及以下 6 名，研究生 6 名。

研究工作实际进展情况：本项目发现复方黄黛片的主要成分雄黄 (As₄S₄)、靛玉红、丹参酮 II A 均对转入融合基因 BCR::ABL-WT 及 T315I 突变的细胞株有抑制作用，且达沙替尼和雄黄、靛玉红、丹参酮 IIA 之期间存在协同或相加作用。在达沙替尼联合复方黄黛片的情况下，细胞凋亡比例增加。雄黄和靛玉红能够下调 Ph-ALL 细胞株中的 BCR::ABL 融合蛋白，同时也抑制 γ -catenin 及下游 MYC、survivin 蛋白表达。另一方面，通过三例临床样本衰老细胞的检测，证实在临床 ph+ALL 病人中确实存在衰老细胞，且可能与疾病的复发相关，并表现出在柔红霉素应用比例增加的趋势。同时，项目组已经完善本中心 CCCG2015 方案诊断治疗的 Ph+急性淋巴细胞白血病病人的临床信息及样本整理，同时继续收集本中心 CCCG2020 方案中应用复方黄黛片联合 TKI 治疗的 ALL 病人信息资料，以便后续探索复方黄黛片在其中的作用。后续我们将进一步探索，为复方黄黛片联合达沙替尼的临床应用提供更为坚实的理论基础及实践指导，同时将着眼衰老细胞的生物学特性及内在机制研究，为进一步清除化疗相关衰老细胞提供理论依据。

经费执行情况：截至 2023 年 12 月，本项目共获拨付经费 131.625

万元，共执行经费 91.014336 万元，到位经费执行率 69.15%。

其他事项：未涉及。

2. 项目名称：胰腺癌干细胞动态高分辨率分子图谱的构建及其独特分子机制的研究

项目负责人：Christopher Heeschen

立项年度：2021

项目类别：重大项目

项目负责人及研究团队基本情况：Christopher Heeschen 教授长期专注于胰腺癌干细胞的研究，通过 20 多年的努力，在该领域取得了令人瞩目的成绩。他带领的团队在 Engl J Med, Nat Med, Nat Methods, Cancer Cell, Cell Stem Cell, Cell Metabolism, J Exp Med, J Clin Invest, Lancet, PNAS 等顶级期刊上发表了 150 余篇论文。Christopher Heeschen 教授于 2019 年 10 月全职加入上海交通大学医学院工作，组建了一支包括 1 名副研究员，2 名助理研究员，2 名博士后，3 名博士研究生，2 名联合培养博士和 3 名硕士生的高素质科研队伍。

研究工作实际进展情况：我们使用癌细胞特异性识别蛋白 rVAR2-ofCS-Carprin 建立了胰腺癌临床样本单个 CTC 的高效捕获及鉴定挑选技术，并建立了与之匹配的单细胞建库及测序完整方案，收集了胰腺癌临床样本分测序分析，获得了单细胞测序数据，实现了真正意义上的循环肿瘤细胞单细胞测序分析，有利于后续具有临床应用价值靶标的发现和精准医疗策略的开发。目前我们正在分析

建立高分辨率的 *in silico* 模型，筛选对胰腺癌 CSCs 功能和活性至关重要的通用药物靶标。该项目已经培养两名硕士研究生，一名于 2023 年 6 月顺利毕业，另一名于 2022 年转成博士研究生。在本项目研究基础上我们进一步获得了一项国家自然科学基金重点项目，一项上海浦江人才项目和一项国自然外国学者研究基金项目，将为我们后续研究提供资金保障。发表文章 3 篇，分别发表在 JECRC, BBA 和 EJC 上。

经费执行情况：本项目预算经费 300 万，目前已收到拨付款项 176.4 万元，实际使用 95.69 万元，其中 2023 年拨付 44.1 万元，实际使用 53.54 万元。

其他事项：未涉及。

3. 项目名称：针对 mtDNA 编码基因进行编辑的可行性探索

项目负责人：黄国瑞

立项年度：2021

项目类别：非共识项目

项目负责人及研究团队基本情况：项目负责人黄国瑞教授 2017 年起入职上海交通大学医学院附属瑞金医院国家转化医学研究中心及上海市内分泌研究所，获聘为研究员、博士生导师。获得上海“东方学者”特聘教授及上海“千人计划”等荣誉。目前课题组人员包括助理研究员 1 名，博士后 4 名，博士生 4 人，技术员 3 人，课题组成员结构合理，基本都具有自己的技术专长和特点，有力保证课题的顺利进行。

研究工作实际进展情况: 对于 mtDNA 的编辑的探索研究也取得了阶段性的成果, 其中一种方案已经获得线粒体基因编辑细胞, 编辑效率大于 50%, 远高于目前报道的不到 1%的效率目前正在构建基因编辑小鼠。此外, 构建人源线粒体小鼠细胞和动物模型也取得阶段性成果, 已经获得获得含有人源线粒体 DNA 的从小鼠胚胎分离的胚胎成纤维细胞, 目前正在筛选, 以获得更高比例的人源线粒体 DNA 细胞和动物模型。其它几种方案包括体外全人工合成 mtDNA 及将 mtDNA 编码的全部 13 个基因整合入细胞核基因组中表达并导入线粒体内发挥功能也在有序进行中, 很快将获得重要进展。目前, 针对该项目已经申报 2 项专利, 正在撰写另外 2 项。准备撰写文章 2 篇, 期待后面 1-2 年能获得最终的成果以实现针对 mtDNA 编辑的目标。

经费执行情况: 项目的经费使用情况合理, 目前已经使用项目总体经费的约 40%左右。

其他事项: 未涉及。

4. 项目名称: 蛋白质药物脑内多级靶向递送

项目负责人: 高小玲

立项年度: 2023

项目类别: 重大项目

项目负责人及研究团队基本情况: 项目负责人高小玲教授, 上海交通大学医学院药理学与化学生物学系课题组长、副主任。入选教育部长江学者、优青、万人计划青年拔尖人才等。本年度团队成员入

选上海市东方英才青年，获评上海交通大学基础医学院杰出员工，青年骨干新获国家自然科学基金面上项目支持。

研究工作实际进展情况：以精准、有效、安全为目标，聚焦大分子药物递释技术平台建设及脑靶向药物递送、脑疾病干预研究。构建靶向性可调的仿生纳米递释系统，实现脑内病灶精准递药；发展多模式载药技术，实现大分子药物的脑内递送，提升对阿尔茨海默病等重大脑疾病的有效干预；阐明递释系统脑清除途径与机制，揭示脑内递药的安全性。团队在国际上率先开展的纳米递药系统的脑内命运和清除机制研究，通过阐明不同纳米递药系统脑清除差异的原因，揭示小胶质细胞 EVs 对于脑内纳米粒的清除至关重要；发现通过激活 ERK1/2 通路，可促进小胶质细胞 EVs 的释放，有效减轻纳米粒特别是具有神经毒性的无机纳米粒的脑内蓄积。以上发现为纳米递药系统的脑内安全应用提供了重要的理论和实验基础。目前，已构建适用于蛋白质药物递送的仿生药物载体，并完成表征和优化，申请相关中国发明专利 2 项。

经费执行情况：年底经费执行 18.3%。

其他事项：未涉及。

5. 项目名称：“脑肠轴”对话调控肠道油脂吸收机制及其在肥胖发生中的作用研究

项目负责人：王计秋

立项年度：2023

项目类别：重大项目

项目负责人及研究团队基本情况：王计秋，研究员，博导。2023 年度获得首届恒杰专项技术扶植计划（二等奖）。薛文志，助理研究员。获得“交大 2030 计划”资助：小肠油脂吸收的“脑-肠”调控新途径及临床应用（WH510363002/006，30 万元）。

研究工作实际进展情况：项目组本年度顺利完成动物模型的建立与表型分析工作，初步解析了“脑肠轴”对话的调控途径；并通过点击化学、CryoEM、动物研究明确了化合物 RJ0575 治疗肥胖的分子机制。研究进程有序开展，顺利完成阶段性目标。本年度培养博士 2 人，研究生 2 人；研究团队建立脑肠轴的逆行操控系统和脑片电生理平台，为后续研究工作的开展奠定良好基础。

经费执行情况：市教委 2023 年拨付金额：58.5 万。2023 年实际执行金额（截至 2023 年底）：29.18 万。执行率 49.88%。

其他事项：未涉及。

6. 项目名称：前列腺癌神经内分泌分化的分子调控网络及其靶向治疗的研究

项目负责人：薛蔚

立项年度：2023

项目类别：重大项目

项目负责人及研究团队基本情况：薛蔚教授，担任上海交通大学医学院附属仁济医院副院长及泌尿科科主任，专注于泌尿生殖系统肿瘤的临床与基础研究，特别是前列腺肿瘤，已成功发表超过 150 篇具有重大影响力的学术论文。课题组汇聚了一批深耕于泌尿外

科及肿瘤学领域、具有前沿研究视角的专家，如擅长分子机制研究的研究员王琦及擅长前列腺肿瘤临床诊治的主任医师潘家骅、董柏君等，共同研究前列腺癌分子调控网络，并致力于新型靶向治疗的开发。

研究工作实际进展情况：自2023年项目启动以来，研究进展顺利，已经完成了神经内分泌型前列腺癌病人的单细胞高通量测序及生物信息学分析，成功识别了促进前列腺癌神经内分泌转分化的两个关键因子 ELAVL3 和 DDC。通过对临床组织样本及多种前临床研究模型的验证，确认了这两个基因在前列腺癌神经内分泌分化中的核心作用，并阐明了它们如何通过 MYCN 和 SOX2 的调控，以及如何通过介导 PI3K/Akt/mTOR 信号通路和 5-羟色胺代谢，发挥其功能的分子机制。这一阶段的研究成果已发表在国际知名学术期刊《Nature Communications》上。课题组正在积极进行进一步的机制研究和新型化合物的开发，目标是为神经内分泌型前列腺癌治疗提出新的靶点和治疗策略。

经费执行情况：项目的经费划拨和执行进展顺利，为研究的持续推进提供了坚实的财务支持。

其他事项：未涉及。

7. 项目名称：孕期营养代谢物失调致子代先天性心脏病的分子机制

项目负责人：赵健元

立项年度：2023

项目类别：重大项目

项目负责人及研究团队基本情况：项目负责人赵健元主要研究方向为营养代谢失调的致病机制，项目组 6 名高级研究人员，分别负责项目中的临床样本收集、模式动物、分子细胞部分的指导工作；10 名博士研究生，负责具体研究工作。

研究工作实际进展情况：目前研究工作进展顺利，阶段性成果总结包括：1) 发现母体高棕榈酸诱发子代先天性心脏病的分子机制：我们在先心病孕期队列和孕鼠模型中，发现孕早期高棕榈酸增大胎儿先心病风险。棕榈酸可特异通过 NF- κ B 通路，导致心脏发育关键转录因子 GATA4 的 DNA 结合功能域发生赖氨酸同型半胱氨酸修饰，从而丧失结合基因启动子的能力，导致 GATA4 信号阻断和心脏发育异常。给孕鼠饲喂棕榈酸和同型半胱氨酸均可引起赖氨酸同型半胱氨酸和子代先心病发生率升高，但补服叶酸只对后者引发的先心病表型有干预作用，提示棕榈酸导致的赖氨酸同型半胱氨酸修饰可能是叶酸不应答的诱发因素之一（Cell Reports Medicine 2023, 最后通讯）。2) 发现糖脂氨基酸代谢异常与先心病发生相关：我们招募了 207 名孕妇开展病例-对照研究，其中包括 104 名产下先心病患儿的母亲作为病例组，以及 103 名产下健康婴儿的母亲作为健康对照组。通过对两组人群孕早期（10-12 周孕龄）血浆样本的蛋白质组学分析，发现病例组及对照组在葡萄糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、细胞周期调控等通路蛋白均存在显著差异。对叶酸代谢之外的可能影响胎儿心脏发育的母体代谢因素发现，使得我们的研究拓展至糖脂氨基酸这三大基本物

质代谢 (EMBO Molecular Medicine 2023, 最后通讯)。3) 除了上述已发表的工作, 我们还发现孕早期甘氨酸、5 甲基四氢叶酸水平的异常与子代先心病风险相关, 目前正在开展模式动物及分子细胞生物学水平的研究工作, 以期阐明其机理。

经费执行情况: 项目经费严格按预算支出, 2023 年度经费 60 万元整已全部执行完毕。

其他事项: 未涉及。

公示时间: 2024 年 2 月 18 日-2024 年 2 月 22 日, 如有异议, 请联系医学院科技处, 联系人: 李老师, 电话: 15802135763/63846590-776351。

医学院科技处

2024 年 2 月 17 日