

国家自然科学基金提名公示内容

(2019 年度)

一、基本情况

项目名称	中文名	白介素-17 家族细胞因子的功能机制
	英文名	Functional mechanisms of interleukin -17 family cytokines
主要完成人	钱友存（中国科学院上海生命科学研究院） 沈 南（中国科学院上海生命科学研究院） 朱 书（中国科学院上海生命科学研究院） 宋昕阳（中国科学院上海生命科学研究院）	
提名者： 中国科学院		
提名意见： <p>白介素-17 家族细胞因子（IL-17）在多种炎症性疾病的发生发展中发挥重要作用，已经成为近些年免疫学的研究前沿。钱友存研究团队及其合作伙伴在 IL-17 领域做出重要发现，在 <i>Nature Medicine</i>、<i>Nature Immunology</i>、<i>Immunity</i> 等知名刊物上发表代表性学术论文 8 篇，他引次数 597 次，是国际 IL-17 研究领域的重要团队。</p> <p>该团队围绕白介素-17 的生理、病理功能做了系统和深入的研究。发现 IL-17A 可以通过下调 MiR-23b 促进自身免疫病的发生，及其与组织微环境之间协同作用促进肠道修复的新机制；阐明 IL-17A 信号通路中的一系列负向调控机制；对该家族长期功能未知的成员 IL-17C，首次鉴定出其功能受体，并阐明其在肠道粘膜免疫中的功能与作用机制。这些科研成果为自身免疫疾病、感染性疾病和肿瘤的药物研发提供了坚实的理论基础和潜在靶点，具有非常重要的应用价值，获得国际同行的高度评价。</p> <p>提名该项目为国家自然科学基金<u>二</u>等奖。</p>		

二、项目简介

白介素 17(Interleukin-17, 以下简称 IL-17)在宿主抵抗病原菌感染、粘膜组织损伤修复中发挥重要作用,而过度激活则会导致风湿性关节炎、多发性硬化等多种自身免疫疾病的发生。IL-17 家族细胞因子包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F 等多个成员。深入理解 IL-17 在生理、病理中的功能与作用机制,对理解免疫系统功能以及相关疾病的病理、开发特异治疗药物都具有重要的意义。以 IL-17A 或其受体为靶点的针对银屑病的药物已经获批上市,效果显著。

钱友存研究员是 IL-17 信号通路的主要建立者。自 2007 年回国以来,组建研究团队,围绕 IL-17 的功能与作用机制开展研究,揭示了 IL-17A、IL-17C 在自身免疫病、肠道感染与修复、肠道肿瘤中的功能及其与病理微环境因子之间的相互作用机制。这些研究开拓了 IL-17 研究领域,得到国际同行的高度认可。

一、发现 IL-17A 发挥生理与病理功能的新机制。研究团队首度报道了 microRNA 参与调节 IL-17A 信号通路,从而影响自身免疫疾病的发生。该项研究发现 miR-23b 可以通过靶向 TAB2、TAB3 和 IKK α 的基因表达来抑制自身免疫炎症性病理,而 IL-17A 可以下调 miR-23b 的表达,从而导致自身免疫疾病的发生。相关结果发表于国际知名刊物 *Nat Med*, 2012。该刊还特邀免疫学权威专家点评,指出 miR-23b 可以成为治疗自身免疫病的新靶点。该文章也被 F1000 推荐。

之前的研究集中于 IL-17A 自身在炎症疾病病理中的作用,很少考虑 IL-17A 与病理微环境因子之间的协同作用。他们首度报道 IL-17A 可以与生长因子 FGF2 协作促进肠道上皮细胞损伤修复从而控制肠炎病理的发生发展,并阐明了 IL-17A 与 FGF2 协同作用的分子机制。相关结果发表于国际知名刊物 *Immunity*, 2015。

二、发现 IL-17A 信号通路中的一系列负向调控机制。IL-17A 的过度激活会导致炎症病理的发生,研究其负向调控机制特别重要,此前尚无 IL-17A 受体负向调控的报道。钱友存研究团队发现 IL-17A 信号通路的三种负向调控机制,为深入理解自身免疫病的致病机理,以及药物发现提供更坚实的理论基础,相关研究成果发表在 *J Exp Med*, 2010; *Sci Signal*, 2011; *Mol Cell Biol*, 2012 等著名学术刊物。其中 TRAF3 负调节研究工作被 *Nat Med* 和 *Nat Immunol* 杂志评为研究亮点。

三、发现 IL-17C 的功能和作用机制。IL-17 家族另一个重要成员 IL-17C 功能及其受体长期未知。他们首度鉴定了 IL-17C 的功能性受体 IL-17RE,并报道了 IL-17C 参与抗肠道病原菌感染的分子机制。进一步研究发现,肠道菌群紊乱促进 IL-17C 表达,从而促进肠癌发生发展。相关研究成果于 2011 年和 2014 年分别发表在 *Nat Immunol* 和 *Immunity* 等著名学术刊物,并得到 *Nat Immunol*、*Immunity* 和 *Nat Rev Immunol* 等杂志的专题报道,多次被 F1000 收录点评,还被 *Immunity* 选为 2014 年年度最佳十篇研究论文。

三、客观评价

1. 发现 IL-17A 发挥生理与病理功能的新机制

他们发现 IL-17A 信号通过下调抑制炎症的 miR-23b 的表达来促进自身免疫疾病的炎症性病理的发生，这项研究为治疗自身免疫疾病提供了新靶点，并已获得授权专利。在本篇论文正式发表之时，国际著名的免疫学杂志 *Nature Medicine* 曾特邀美国犹他大学的免疫学系教授 Ryan M O'Connell 撰写评论：“该工作首次阐述了非免疫细胞来源的 miRNA 参与免疫性疾病的机制，miR-23b 可以成为治疗自身免疫病的一个新靶点，将有可能开发成为有效缓解甚至治愈病症的新药。”

国际顶级综述杂志 *Nature Reviews of Immunology* 的编辑 Yvonne Bordon 也撰文对该研究成果进行研究亮点点评：“该研究采用合理的研究方法和实验设计，来对自身免疫病人（类风湿性关节炎、红斑狼疮）和自身免疫病小鼠模型（CIA、MRL/lpr、EAE）的炎症病理组织进行高通量 microRNA 芯片筛选，从而发现 miR-23b 是其中共同显著下调的 microRNA。此外，在 miR-23b 转基因小鼠上，也进一步验证了 miR-23b 对多种自身免疫疾病模型的发病起到很好的预防及干预作用，提示该 microRNA 有着很好的应用前景。”

来自美国匹兹堡大学医学院的 Sarah Gaffen 和 Abhishek V Garg 研究员也在 F1000 推送了本篇研究，也给予了较高的评价：“尽管之前的研究表明通过调节免疫细胞以抑制 IL-17A 产生或中和 IL-17A 在治疗自身免疫方面是有效的，但鉴定特定的下游分子靶标以避免全面抑制 IL-17A 而带来的有害作用显得更为重要。而该研究不仅将 miR-23b 鉴定为一个这样的目标，并且还清楚地表明它可能最终被用于治疗自身免疫病。”

2. 发现 IL-17A 信号通路中的一系列负向调控机制

本研究发现 TRAF3 通过负调控 IL-17A 信号转导减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎的病理发生。鉴于本研究的重要性，*Nature Medicine* 杂志、*Nature Immunology* 杂志以及 *SCIBX (the Science Business eXchange)* 同时将本文选为研究亮点。此外美国约翰霍普金斯大学公共卫生学院的 Noel Rose 教授在 F1000 Prime 上给予了高度评价：“IL-17 可以促进多种自身免疫病的病理过程，但是关于 IL-17 信号通路的负向调控机制尚不清楚。该研究首次发现 TRAF3 可以负向调节 IL-17 信号通路及其功能从而减轻小鼠实验性脑脊髓炎(多发性硬化对应小鼠疾病模型)的发生，同时这也为 IL-17 相关自身免疫病提供了潜在的治疗靶点”。同时该研究也被 F1000 评为年度前 2% 重要研究。

3. 发现 IL-17C 的特异性受体 IL-17RE，阐明 IL-17C 在肠道中的功能

他们首次发现细胞因子 IL-17C 的功能受体为 IL-17RE，并阐明 IL-17C 在保护肠道抵抗病原菌感染中的功能及其作用机制。*Nature Immunology* 杂志同期新闻与观点栏目专门邀请同行权威专家对本文进行了深度剖析：“该研究不仅拓宽了人们对白介素-17 家族成员的认识，同时鉴定了一种新的组织自主性固有免疫调控机制，借此当宿主肠道遭遇感染时上皮细胞可以分泌 IL-17C 作用于细胞自身表面的受体 IL-17RA/IL-17RE 诱导抗菌肽的产生，从而帮助宿主抵抗病原菌感染。”

该发现被 *Nature Reviews of Immunology* 评为当期研究亮点，评论指出“对 IL-17A 和 IL-17F 的研究引起了研究人员对 IL-17 家族成员的极大兴趣，然而我们对 IL-17C 尚知之甚

少。本研究证明了 IL-17RE 是 IL-17C 的功能性受体，并且在上皮细胞的固有免疫尤其是抵抗外界病原菌感染过程中起着十分重要的作用，这表明 IL-17C 和它另外两个“兄弟”成员 IL-17A 和 IL-17F 类似在保护宿主抵抗肠道病原菌感染方面发挥着重要功能。”

鉴于本研究的重要性，他们的研究被自然出版集团作为专题文章进行报道。值得注意的是本研究两次被评为 F1000 前 2% 重要研究，并且美国杜兰大学著名免疫学教授 Jay Kolls 给予该研究高度评价：“该研究不仅揭示了 IL-17C 在肠道感染免疫中的功能及作用机制，还拓宽了我们对 IL-17 家族在粘膜免疫中发挥功能的理解。IL-17C 相关信号通路分子基因的突变可能会让机体更容易遭受粘膜组织感染，这不仅揭示了 IL-17C 在感染免疫中的重要性，也为将来开发相关抗感染药物提供了一个重要靶点。”

他们进一步研究发现紊乱的肠道菌群能诱导上皮细胞产生 IL-17C，IL-17C 通过自分泌的方式作用于上皮细胞促进上皮细胞的存活，在肿瘤模型中促进肿瘤细胞的生长。该研究被评为 *Immunity* 杂志的专题文章。在本篇论文发表不久，来自美国国家卫生研究所 (NIH) 的 Rachel R Caspi 和 Carlos Zarate Blades 的免疫学教授曾在 F1000 网站上推荐了这篇研究论文并给予了评价：“他们报道发现了之前 IL-17 家族中一个被低估的成员，IL-17C，由肠道上皮细胞产生，并能促进调控上皮的存活。反过来，在特定条件下可以促进肿瘤的产生，他们也意外的发现这一现象竟与肠道共生菌群中的大肠杆菌的变化息息相关。更重要的是，他们也在人的结肠癌样本中观察到相似结果，从而强调凸显了 IL-17C 可以作为一种新的潜在的治疗靶点。此外，他们的发现为肠道共生菌群在肠癌中的作用进行更合理和系统的评估，为进一步开发有用的益生菌，也提供了更多的参考与借鉴。”。鉴于本研究的新颖性和重要性，这篇研究也入选了国际上著名的免疫学杂志 *Immunity* 杂志 2014 年年度最佳十篇研究论文行列。

四、8 篇代表性论文专著目录

序号	论文专著 名称/刊名 /作者	年卷页 码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表 时间 (年 月 日)	通讯 作者 (含 共 同)	第一 作者 (含 共同)	国内作 者	SCI 他引 次数	他引 总次 数	论文署 名单位 是否包 含国外 单位
1	The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK- α / Nat. Med/Zhu S <i>et al</i>	2012 18(7):1077 -1086	2012 0603	Shen N* and Qian Y*	Zhu S, Pan W,	朱书, 潘文, 宋昕阳, 刘艳, 邵昕瑞, 唐元家, 梁栋, 何东仪, 王宏林, 刘文俊, 时玉筋, 沈南, 钱友存	187	203	是
2	IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens/ Nat Immunol/Song X <i>et al</i>	2011 12(12): 1151-1158	2011 1012	Qian Y*	Song X	宋昕阳, 朱书, 施佩清, 刘艳, 时玉筋, 钱友存	118	128	是

3	Alterations in the Microbiota Drive Interleukin-17C Production from Intestinal Epithelial Cells to Promote Tumorigenesis/Immunity./Song X <i>et al</i>	2014 40(1):140-52	2014 0116	Qian Y*	Song X, Gao H	宋昕阳, 高汉超, 林盈盈, 姚依昆, 朱书, 王静静, 刘艳, 姚小敏, 孟广勋, 沈南, 时玉舫, 钱友存	46	49	是
4	Growth Factor FGF2 Cooperates with Interleukin-17 to Repair Intestinal Epithelial Damage/Immunity/Song X <i>et al</i>	2015 43(3): 488-501	2015 0915	Shen N*, and Qian Y*	Song X, Dai D	宋昕阳, 戴黛, 贺晓, 朱书, 姚依昆, 高汉超, 王静静, 瞿芳芳, 李晓霞, 沈南, 钱友	34	35	是
5	Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through TRAF3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling/J Exp Med/Zhu S <i>et al</i>	2010 207(12) : 2647-2662	2010 0703	Qian Y*	Zhu S	朱书, 潘文, 施佩清, 高汉超, 宋昕阳, 刘艳, 李晓霞, 时玉舫, 钱友存	59	63	是
6	Persistent Stimulation with Interleukin-17 Desensitizes Cells through SCF β -TrCP-Mediated Degradation of Act1/Sci. Signal/Shi P <i>et al</i>	2011 4(197): ra73	2011 1101	Qian Y*	Shi P	施佩清, 朱书, 林盈盈, 刘艳, 时玉舫, 钱友存	14	14	是

7	TRAF6 dependent Act1 phosphorylation by the IKK-related kinases suppresses IL-17-induced NF- κ B activation/Mol. Cell. Biol/Qu F, <i>et al</i>	2012 32(19): 3925-39 37	2012 0730	Qian Y*	Qu F, Gao H,	瞿芳芳,高 汉超,朱 书,施佩 清,张一 凡,刘艳, 姚依昆,时 玉舫,钱友 存	22	25	是
8	IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential/Clinical Science /Zhu S and Qian Y	2012 122(11) : 487-511	2012 0601	Qian Y*	Zhu S	朱书,钱友 存	117	132	否
合 计							597	649	

五、主要完成人情况表

姓 名	钱友存	性别	男	排 名	一	国 籍	中国
出生年月	1963 年 9 月		出 生 地	江苏	民 族	汉	
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>作为项目负责人和第一完成人，参与并指导了全部科研项目，选择研究方向，确定研究方案，组建研究团队，具体参与实验过程，整理分析实验数据，发表研究论文。对主要创新点 1、2、3 做出创造性贡献，是代表性论文 2, 3, 5, 6, 7, 8 的通讯作者和代表性论文 1, 4 的共同通讯作者。</p>							
曾获国家科技奖励情况：无							

姓 名	沈南	性别	男	排 名	二	国 籍	中国
出生年月	1965. 7		出 生 地	上海	民 族	汉	
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在研究小 RNA 在自身免疫疾病中的调控作用，我们筛选了类风湿性关节炎病人和系统性红斑狼疮病人样本中的小 RNA，与正常人样本对比，找出目的小 RNA 进行下一步分析。 2. 在转基因小鼠中构建实验性脑脊髓炎模型和类风湿性关节炎模型，分析基因敲除对小鼠表型的影响 3. 通过原位免疫细胞分离和流式细胞分析技术检测在疾病模型中各种免疫细胞的变化，及其对自身免疫疾病病理的贡献。 							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>系统性红斑狼疮的发病机理及临床治疗技术 国家科学技术进步奖 二等奖 2009</p>							

姓 名	朱书	性别	男	排 名	三	国 籍	中国
出生年月	1984.1.17		出生地	湖南	民 族	汉	
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院						
对本项目主要学术贡献：							
<ol style="list-style-type: none"> 1. 发现自身免疫病病理中上调的 IL-17A 通过下调抑制炎症的 miR-23b 的表达来促进自身免疫炎症病理，并阐明 miR-23b 的功能机制； 2. 发现 IL-17A 信号通路中的第一个负调控分子 TRAF3，并阐明其在 IL-17 受体信号转导及相关自身免疫病中的功能机制； 3. 撰写了 IL-17A 和 microRNA 在自身免疫病病理中的功能和作用机制的前沿综述。 							
曾获国家科技奖励情况：无							

姓 名	宋昕阳	性别	男	排 名	四	国 籍	中国
出生年月	1985年1月6日		出生地	中国	民 族	汉	
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院						
对本项目主要学术贡献：							
<ol style="list-style-type: none"> 1) 率先发现了先天样细胞因子白介素 17C 的受体白介素 17 受体 E，并系统阐明了白介素 17C 信号通路在肠道黏膜免疫中的功能和作用机制； 2) 系统研究了白介素 17A 和生长因子 FGF2 介导的信号通路在肠道黏膜免疫和自身免疫性疾病中的协同作用及其分子机制； 3) 撰写了若干白介素 17 家族细胞因子在炎症反应及相关疾病中的功能和作用机制的前沿综述。 							
曾获国家科技奖励情况：无							

六、完成人合作关系说明

主要完成人合作者沈南，在项目进行期间就职于中国科学院上海生命科学研究院，主要从事内科免疫学相关研究，与我们实验室为长期合作关系，为本项目进展提供了相关的类风湿性关节炎病人和系统性红斑狼疮病人的样本，并且参与构建了相关的实验小鼠模型和分析工作。

合作者朱书，项目期间是我们实验室的在读博士，为本项目的完成做出了重要贡献。

合作者宋昕阳，项目期间是我们实验室的在读博士，为本项目的完成做出了重要贡献。