上海市自然科学奖提名公示内容

**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、沈南、朱书、宋昕阳 | | |
| **提名者** | | 中科院上海分院 | 提名等级 | 二等 |
| **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IKKα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。 | | | | |

二、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 | 发表时间 | 通讯作者 | 第一作者 | 国内作者 | SCI  他引次数 | 他引总次数 |
| 1 | The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK-α/ Nat. Med/Zhu S*et al* | 2012  18(7):1077-1086 | 20120603 | 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，时玉舫，沈南，钱友存 | 187 | 203 |
| 2 | IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens/ Nat Immunol/Song X*et al* | 2011 12(12): 1151-1158 | 20111012 | Qian Y\* | Song X | 宋昕阳，朱书，施佩清，刘艳，时玉舫，钱友存 | 118 | 128 |
| 3 | Alterations in the Microbiota Drive Interleukin-17C Production from Intestinal Epithelial Cells to Promote Tumorigenesis/Immunity./[Song X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Song%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24412611)*et al* | 2014  40(1):140-52 | 20140116 | [Qian Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Qian%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24412611)\* | Song X， [Gao H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24412611) | 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 |
| 4 | Growth Factor FGF2 Cooperates with Interleukin-17 to Repair Intestinal Epithelial Damage/ Immunity/Song X*et al* | 2015  43 (3)：488–501 | 20150915 | 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，钱友存 | 34 | 35 |
| 5 | Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through TRAF3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling/J Exp Med/[Zhu S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Zhu%20S%22%5BAuthor%5D) *et al* | 2010  207(12)：2647-2662 | 20100703 | [Qian Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Qian%20Y%22%5BAuthor%5D)\* | 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 |
| 6 | Persistent Stimulation with Interleukin-17 Desensitizes Cells through SCFβ-TrCP–Mediated Degradation of Act1/Sci. Signal/Shi P*et al* | 2011  4(197)：ra73 | 20111101 | Qian Y\* | Shi P | 施佩清，朱书，林盈盈，刘艳，时玉舫，钱友存 | 14 | 14 |
| 7 | TRAF6 dependent Act1 phosphorylation by the IKK-related kinases suppresses IL-17-induced NF-κB activation/Mol. Cell. Biol/Qu F,*et al* | 2012  32(19)：3925-3937 | 20120730 | [Qian Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Qian%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24412611)\* | 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 |
| 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 | 20120601 | Qian Y\* | Zhu S | 朱书，钱友存 | 117 | 132 |
| 合 计 | | | | | | | 597 | 649 |