
中华预防医学会科学技术奖项目公示内容

一、项目名称：IER5 基因生物学功能及其调控肿瘤细胞放射敏感性机理研究

二、推荐单位（专家）及推荐意见：

推荐单位：中国疾病预防控制中心

该项目组在国内外率先研究IER5基因辐射生物效应及其辐射介导的生物学功能，发现IER5在肿瘤细胞和组织放射损伤早期反应中高表达，具有调节细胞周期和促进细胞凋亡的功能；揭示该基因受GCF负调控、NFI正调控，照射后IER5表达量升高，与NY-YB转录因子竞争性结合细胞周期调控因子Cdc25B启动子区，对其进行转录抑制调控；IER5参与辐射后的DNA损伤修复，且其与非同源末端链接途径相关基因PARP1、Ku70存在相互作用；IER5沉默导致辐射诱导的肿瘤细胞凋亡率降低，IER5过表达可促进辐射诱导肿瘤细胞凋亡；发现中药苦参类生物碱/氯化两面针碱联合放疗可以进一步促进放射对IER5的诱导表达，由此可提升肿瘤放射敏感性。此外，该项目组先后获得4项国家发明专利授权，构建的一种抗IER5蛋白的单抗杂交瘤细胞株，已被中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心保存；揭示IER5蛋白具有327氨基酸，而不是原来国外测定的308个氨基酸；发表论文35篇，其中SCI文章14篇；培养硕士研究生25人、博士研究生3人。同意该项目组申报2025年中华预防医学

会科学技术奖。

三、项目简介：（项目简要介绍，技术路线，创新点及项目产出。）

1、项目简介

目前肿瘤放疗所面临的主要问题就是放疗敏感性不高，此严重制约放疗效果的提升，导致肿瘤五年生存率不高，增大了相应的医疗负担，因此，如何提升肿瘤的辐射敏感性仍是肿瘤放疗的一大关键问题。在我国实施“健康中国”和“以人民为中心”的理念的今天，突破这一难题和开展肿瘤辐射增敏研究可谓是意义重大。

该项目团队从2006年始研究Immediate-early response（IER5）辐射生物效应，重点从肝癌、宫颈鳞癌和宫颈腺癌等方面研究IER5基因的辐射敏感性及其机理，截至2022年底，对该基因辐射生物效应和生物学功能等的研究已有16年之久，取得了如下5个方面的创新性成果：

（1）发现IER5在肿瘤细胞和组织放射损伤早期反应中呈现高表达，具有调节细胞周期和促进细胞凋亡的功能，为临床上肿瘤的放疗方案优化与放疗效果的提升提供实验依据。

（2）揭示IER5受GCF负调控、NFI正调控，与NY-YB转录因子竞争性结合细胞周期调控因子Cdc25B启动子区，对其转录起到抑制调控作用，为肿瘤放疗增敏药物的研发提供技术靶点。

（3）IER5参与辐射后的DNA损伤修复，且其与非同源末端链接途径相关基因PARP1、Ku70存在相互作用；IER5沉默导致辐射诱导的SiHa 细胞凋亡率降低，IER5过表达可促进辐射诱导SiHa细胞凋

亡。

(4) 发现中药苦参类生物碱/氯化两面针碱联合放疗可促进放射对IER5的诱导表达,可提高肿瘤放射敏感性,为中药的放疗增敏应用及推广提供技术支撑。

(5)研发出具有中国知识产权的IER5蛋白单抗杂交瘤细胞株(在国家菌种保藏中心保存);揭示了IER5的三维蛋白结构,为其放射免疫药物研发等工作提供新的研究手段。

尽管全世界对IER5基因的研究相对较少。截至目前,在NCBI上可检索的IER5文章只有48篇,与该基因和辐射有关的SCI文章仅有17篇,但本项目所发表的同类SCI文章就有14篇;在国内先后获得国家自然科学基金、北京市自然科学基金、辽宁省自然科学基金等资助;培养博士后1名、博士研究生2名、硕士研究生25名;发表中文文章19篇,英文SCI文章14篇;同时获得国家授权的发明专利4项、软件著作权1项。此外,该项目研究也得到匈牙利学者G é z a S á f r á n y的关注;IER5新的研究成果也被编录在新书《放射生态学》(2024年科学出版社出版)之中。

2、技术路线

在多个国家和省级自然科学基金资助项目的支持下,开展IER5基因生物学功能及其肿瘤细胞辐射增敏机理研究长达16年,取得了较为显著的研究成果,为肝癌和宫颈癌的放疗增敏及其增敏药物的开发提供强有力的实验依据,目前在对IER5基因辐射效应研究上本项目研究处于国际领先水平,技术路线如图1所示。

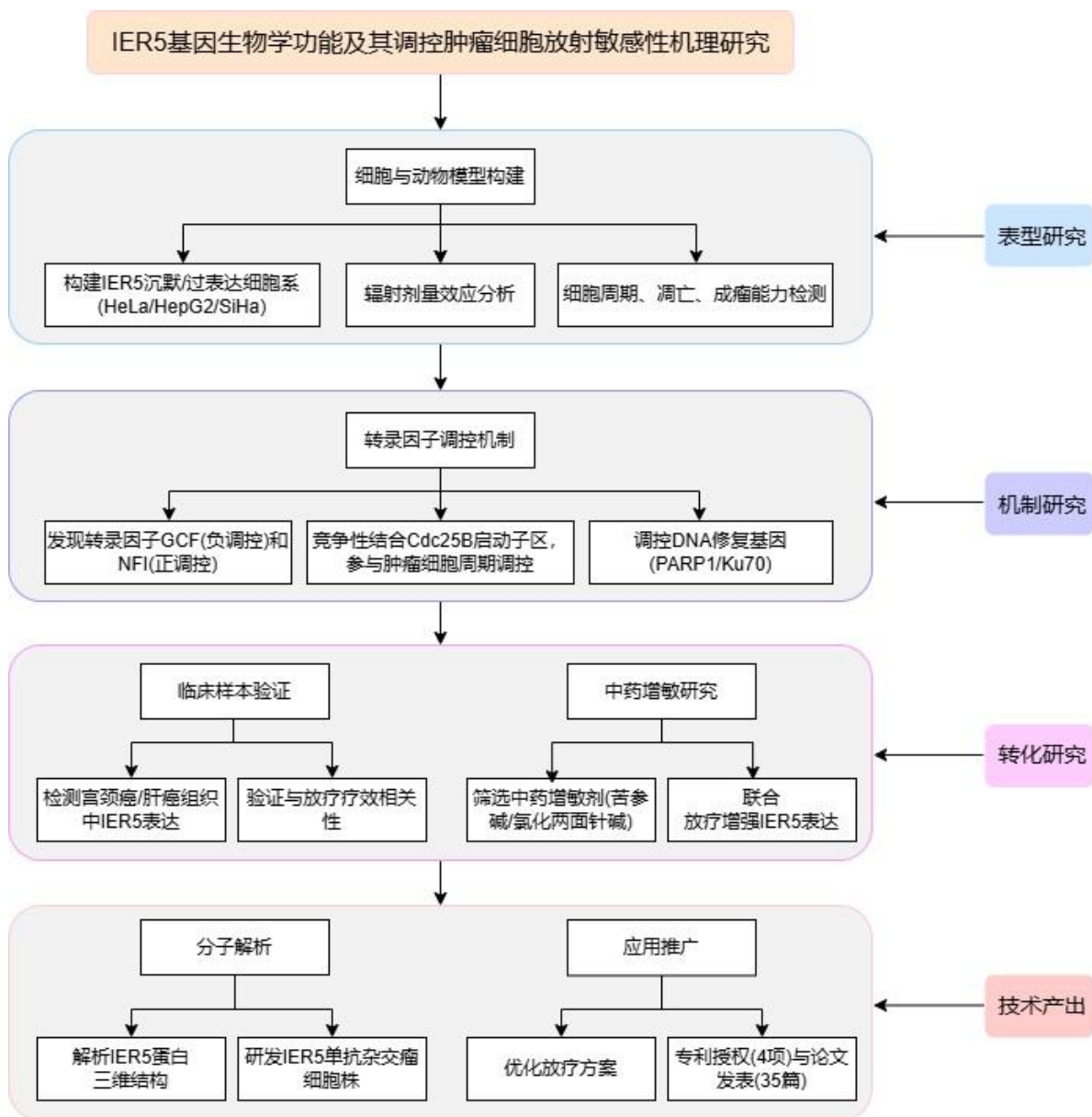


图1 本项目研究的技术路线图

3、创新点

(1)发现IER5在肿瘤细胞和组织放射损伤早期反应中呈现高表达，具有调节细胞周期和促进细胞凋亡的功能，为临床上肿瘤的放疗方案优化与放疗效果的提升提供实验依据。

(2) 揭示IER5受GCF负调控、NFI正调控，与NY-YB转录因子竞争性结合细胞周期调控因子Cdc25B启动子区，对其转录起到抑制调控作用，为肿瘤放疗增敏药物的研发提供技术靶点。

(3) IER5参与辐射后的DNA损伤修复，且其与非同源末端链接途径相关基因PARP1、Ku70存在相互作用；IER5沉默导致辐射诱导的SiHa 细胞凋亡率降低，IER5过表达可促进辐射诱导SiHa细胞凋亡。

(4) 发现中药苦参类生物碱/氯化两面针碱联合放疗可促进放射对IER5的诱导表达，可提高肿瘤放射敏感性，为中药的放疗增敏应用及推广提供技术支撑。

(5)研发出具有中国知识产权的IER5蛋白单抗杂交瘤细胞株(在国家菌种保藏中心保存)；揭示了IER5的三维蛋白结构，为其放射免疫药物研发等工作提供新的研究手段。

4、项目产出

(1) 4项国家授权的发明专利。

(2) 研发IER5单抗细胞株（国家微生物保菌中心收藏）。

(3) 发表与IER5基因有关的SCI文章共计14篇，发表中英文的IER5文章35篇，引用次数累计上百次，在全世界对该基因的47篇英文文章中，我们的英文文章占29.8%，在该基因辐射类英文文章中，我们的英文文章占比82.4%。

(4) 本项目的研究部分成果在2024年出版新书《放射生态学》（科学出版社出版）中收录。

(5) 培养博士后1名、博士研究生2名、硕士研究生25名。

5、主要发现

(1) 研究IER5基因的辐射效应，发现辐射诱导IER5基因表达上调，促进肿瘤细胞凋亡，改变细胞分裂的G2-M期比例。

(2) 发现IER5基因的GCF和NFI两转录因子；GCF和NFI以正反相调控辐射诱导IER5基因的表达及其生物学功能。

(3) 发现细胞照射后IER5表达量升高，与NY-YB转录因子竞争性结合细胞周期调控因子Cdc25B启动子区，对其进行转录抑制调控。

(4) 发现IER5与非同源末端链接途径相关基因PARP1、Ku70存在相互作用，IER5沉默导致辐射诱导的SiHa细胞凋亡率降低，IER5过表达可促进辐射诱导的SiHa细胞凋亡，其凋亡在照射后48小时最为显著，并在宫颈癌组织样本中进行了进一步的验证。

(5) 开展肝癌、宫颈癌鳞癌、宫颈癌腺癌和肝癌临床样本、及其离体培养的细胞中揭示IER5基因和蛋白表达情况。

(6) 研究发现氯化两面针碱对宫颈癌IER5基因表达影响，而部分中药如茛蒿、三氧化二砷、苦参、银杏多糖中药组分对宫颈癌细胞放射具有增敏作用。

(7) 研发IER5单抗杂交瘤细胞株，已在中国微生物菌种保藏中心保存

(8) 揭示IER5蛋白的三维结构

四、主要支撑材料目录（被引用论文题目及作者）

- 1、Yang Liu（刘洋），Ming Tian，Hui Zhao，Yue He, Fengshuang Li, Xiunan Li，Xinping Yu, Kuke Ding（丁库克），Pingkun Zhou，Yumei Wu（吴玉梅），IER5 as a promising predictive marker promotes irradiation-induced apoptosis in cervical cancer tissues from patients undergoing chemoradiotherapy. ncotarget. 2017 May 30;8(22):36438-36448.
- 2、Lixin Ding（丁立新），Xianzhe Zhao，Qiang Xiong（熊强），Xiaoyan Jiang, Xiaodan Liu，Kuke Ding（丁库克），Pingkun Zhou. Cdc25B is transcriptionally inhibited

by IER5 through the NF-YB transcription factor in irradiation-treated HeLa cells. *Toxicol Res (Camb)*. 2021 Jul 29;10(4):875-884.

- 3、C Yang (杨川杰), L Yin (尹玲玲), P Zhou, X Liu, M Yang, F Yang 1 2, H Jiang, K Ding (丁库克). Transcriptional regulation of IER5 in response to radiation in HepG2. *Cancer Gene Ther*. 2016 Feb-Mar;23(2-3):61-65.
- 4、Xin-Ping Yu, Yu-Mei Wu(吴玉梅), Yang Liu(刘洋), Ming Tian, Jian-Dong Wang, Ku-Ke Ding (丁库克), Teng Ma, Ping-Kun Zhou. IER5 is involved in DNA Double-Strand Breaks Repair in Association with PAPR1 in Hela Cells. *Int J Med Sci*. 2017 Sep 30;14(12):1292-1300
- 5、Qiang Xiong (熊强), Xiaoyan Jiang, Xiaodan Liu, Pingkun Zhou, Kuke Ding (丁库克). Prediction of IER5 structure and function using a bioinformatics approach. *Mol Med Rep*. 2019 Jun;19(6):4631-4636
- 6、KuKe Ding (丁库克), Fen Yang (杨芬), HuiQing Jiang, ZengQiang Yuan, LingLing Yin (尹玲玲), LingYue Dong, Wei Cui, Qiao Gou, XiaoDan Liu, YuMei Wu (吴玉梅), XiaoYan Jiang, Xin Zhang (张新), PingKun Zhou, ChuanJie Yang (杨川杰). Overexpression of the immediate early response 5 gene increases the radiosensitivity of HeLa cells. *Oncol Lett*. 2019 Sep;18(3):2704-2711.
- 7、Hai-Min Shi (史海敏), Ku-Ke Ding (丁库克), Ping-Kun Zhou, Dong-Mei Guo, Dan Chen, Yan-Sha Li, Chun-Li Zhao, Chen-Chen Zhao, Xin Zhang(张新). Radiation-induced expression of IER5 is dose-dependent and not associated with the clinical outcomes of radiotherapy in cervical cancer. *Oncol Lett*. 2016 Feb;11(2):1309-1314.
- 8、Chuanjie Yang (杨川杰), Yanling Wang(王艳玲), Chun Hao, Zengqiang Yuan, Xiaodan Liu, Fen Yang(杨芬), Huiqing Jiang, Xiaoyu Jiang, Pingkun Zhou, Kuke Ding (丁库克). IER5 promotes irradiation- and cisplatin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Am J Transl Res*. 2016 Apr 15;8(4):1789-1798

五、主要完成人及完成单位情况

排名	姓名	单位
1	丁库克	中国疾病预防控制中心
2	杨川杰	河北医科大学第二医院
3	吴玉梅	首都医科大学附属北京妇产医院
4	张新	辽宁省肿瘤医院

5	刘洋	首都医科大学附属北京妇产医院
6	丁立新	中国疾病预防控制中心
7	熊强	中国疾病预防控制中心
8	史海敏	辽宁省肿瘤医院
9	尹玲玲	河北医科大学第二医院
10	王艳玲	河北医科大学第二医院
11	杨芬	河北医科大学第二医院
12	陈丹	辽宁省肿瘤医院

六、主要完成单位及排名情况

排名	单位名称
1	中国疾病预防控制中心
2	河北医科大学第二医院
3	首都医科大学附属北京妇产医院
4	辽宁省肿瘤医院