**朱景德团队目前的肿瘤基础和转化医学研究的简介**

**朱景德**

**实验室网站：http://www.bio360.net/z/Cancer/index.html**

**， 2016年3月22日**

**13524407829， jdzhu0105@vip.163.com**

**朱景德**

安徽医科大学，附属省立医院、肿瘤医院，教授， 肿瘤表观遗传学实验室主任（2012年-）

**教育经历**

1.1980/–1984/， Glasgow University， 肿瘤生物学， 博士， 导师：Paul， J.

2.1978/–1980/， 中科院上海细胞生物学研究所， 细胞生物学， ， 导师：姚錱

3.1970/9–1973/3， 安徽省师范大学， 生物学， 学士同等，

**工作经历**

1.2012/8-至今，安徽省肿瘤医院，肿瘤表观遗传学实验室，主任，教授

2.2001/1-2014/6，上海市肿瘤研究所，肿瘤表观遗传学实验室，主任，博导

3.1990/-2001/1，英国三个研究和一个生物技术公司，，高级研究员和PI

4， 1985-1990， 中科院上海细胞生物学研究所，表观遗传学实验室，主任，副研究员，硕导，

**国际学术任职：**

1， 美国AACR肿瘤表观遗传组学路标图计划Taskforce成员（29位之一， 2006-2012）

2， 亚洲表观遗传组学联盟创始人（ 4位之一， 2006-）

**现在主持或参加科研项目（课题）：**

1. 国家自然科学基金面上项目，81472638，miR-193a-3p调控的长非编码RNA在膀胱癌

多药耐受中的作用和机制研究，2015/01-2018/12，80万元，在研，主持

2，实验室在研项目包括国青一项，省自然项目4项

**2007年以来发表的SCI论文33篇，其中 \* 主要作者（第一和通讯作者，包括并列）的文章（23篇）**

1\*. Cancer Lett. 2015 Feb 1;357(1):105-13

2\*. Sci Rep. 2015;5:11464.

3\*. Oncotarget. 2015 Apr 30;6(12):10195-206.

4\*. Biochim Biophys Acta. 2015 Mar;1852(3):520-8.

5. Gastroenterology. 2014 Feb;146(2):562-72.

6\*. Cell death & disease. 2014;5:e1402.

7\*. Molecular cancer. 2014;13:234.

8\*. J Genet Genomics. 2013

9\*. Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3326-35.

10\*.Genome Med. 2012;4(1):4.

11. Carcinogenesis. 2012 Sep 12.

12\*.J Biol Chem. 2012 Feb 17;287(8):5639-49.

13\*.BMC Genomics. 2012 Jul 2;13(1):300.

14\*.Genome Med. 2011;3(1):2.

15. PLoS One. 2011;6(12):e29450.

16. Genome Res. 2011 Oct;21(10):1601-15.

17. Cancer Res. 2011 Mar 1;71(5):1721-9.

18\*.Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):516-20.

19\*.PLoS Biol. 2010;8(11):e1000533.

20. Methods. 2010 Jun 11;53(2):232-6.

21\*.Int J Biochem Cell Biol. 2009 Jan;41(1):147-54.

22\*.Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009;135(12):1717-27.

23. Cell Death Differ. 2009 Apr;16(4):648-50.

24\*.Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009;135(12):1675-84.

25. J Biol Chem. 2008 Sep 26;283(39):26726-36.

26\*. J Genet Genomics. 2008 Jul;35(7):431-9.

27. J Cancer Res Clin Oncol. 2008 Mar 21;134(10):1129-34.

28\*.Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2008 Jun;40(6):466-77.

29. Oncogene. 2008 Jul 3;27(29):4107-14.

30. Nature. 2008 Aug 7;454(7205):711-5.

31\*.Journal of biochemistry and molecular biology. 2007 Mar 31;40(2):135-41.

32\*.Schizophrenia research. 2007 Feb;90(1-3):97-103.

33\*.Clin Cancer Res. 2007 Dec 15;13(24):7296-304.

**Mission statement:**

针对肿瘤诊断治疗乏术的现状，以机制阐明和临床应用并重为目标的，以新的高效诊断和治疗手段为出口，开展系统的转化医学研究。

**Research Content（图一）：**

1， 从DNA甲基化调控基因的视角，在早期诊断，分期/分型，治疗预期的层面开展起始于发现驱动性多重组学分析，系统的机制研究和临床研究到高效诊断和治疗方法的研发为出口的肿瘤基础和转化研究是我们研究团队的主要研究内容。

2，广谱抗肿瘤疗法的研发。 1， 广谱低毒抗肿瘤组合药物的高效筛选； 2， 肿瘤特异性的广谱抗肿瘤融瘤腺病毒的发展和应用。

**Key points：**

1， 现在研究中的目标肿瘤：食管鳞癌，膀胱癌和肾癌， （过去有研究基础的，肝癌，肺癌，卵巢癌，鼻咽癌等）

2， 生物学视角： DNA甲基化，

3， 研究特点： 结合1， “发现驱动型”多重组学研究，2， 机制研究和临床研究， 和3，诊断和治疗新产品研发。

4， 出口： 高效准确的诊断手段 和广谱低毒的抗肿瘤治疗手段（1， 多药组合，2， 人造肿瘤特异性启动子驱动的融瘤腺病毒）

图一，研究思路图

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **针对的问题** | **研究内容** | **预期产出** | **已有工作基础** |
| **诊断乏术，** | **1，发现驱动性多重组学分析，》》DNA甲基化异常的驱动基因，**  **2，系统的机制研究，**  **3， 血浆游离DNA为对象的DNA甲基化分析平台** | **1，从DNA甲基化调控基因的视角阐明膀胱癌，食管鳞癌肾癌的发生，发展和治疗耐受的机制阐；**  **2，高效DNA甲基化酶切/多重定量PCR方法；**  **3分析血浆游离DNA的多位点的DNA甲基化状态》》早期诊断和分期分型；** | **1， 已完成了食管鳞癌，肺癌， 膀胱癌，肾癌细胞系混合）/正常组织的MBD-cap DNA甲基化组学， 分析，发现了一批候选基因；(**[**1-4**](#_ENREF_1)**)和没有发表的工作）**  **2， 完成了数个基因的机制研究；(**[**5-10**](#_ENREF_5)**)**  **3， 发展了高效纯化血浆游离DNA和分析多个基因的DNA甲基化状态新方法（ DNA甲基化诊断方面(**[**11-13**](#_ENREF_11)**)和未发表的工作）** |
| **治疗乏术，** | **1， 化疗耐受性机制研究》》参与化疗耐受的DNA甲基化调控基因》》预期化疗耐受状态和去甲基化治疗**  **2， 快速优化组合化疗耐方案** | **1，分析血浆游离DNA的多位点的DNA甲基化状态》》化疗耐受性预期》》合理化疗方案**  **2， 广谱低毒组合化疗方案，**  **3， 人造肿瘤选择性启动子驱动的广谱低毒融瘤腺病毒** | **1， 使用表型驱动，差分进化算法指导下实验筛选，成功地实验优化了以广谱抗膀胱癌的三药组合(**[**14**](#_ENREF_14)**)，**  **2， 发现了一批，并验证了数个参与化疗耐受的DNA甲基化调控基因(**[**7**](#_ENREF_7)**,** [**10**](#_ENREF_10)**)**  **3，在细胞和裸鼠移植瘤体系中证实广谱低毒的融瘤腺病毒（未发表的工作）** |

**表一，研究思路和现有的研究基础**

**上述多已完成临床前期研究的成果都有很高的转化研究的价值，多已完成临床前期的研究。**

1. Li X, Zhu J, Hu F, Ge S, Ye M, Xiang H, et al. Single-base resolution maps of cultivated and wild rice methylomes and regulatory roles of DNA methylation in plant gene expression. BMC Genomics. 2012 Jul 2;13(1):300. PubMed PMID: 22747568. Epub 2012/07/04. Eng.

2. Xiang H, Zhu J, Chen Q, Dai F, Li X, Li M, et al. Single base-resolution methylome of the silkworm reveals a sparse epigenomic map. Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):516-20. PubMed PMID: 20436463. Epub 2010/05/04. eng.

3. Li Y, Zhu J, Tian G, Li N, Li Q, Ye M, et al. The DNA methylome of human peripheral blood mononuclear cells. PLoS Biol. 2010;8(11):e1000533. PubMed PMID: 21085693. Pubmed Central PMCID: 2976721. Epub 2010/11/19. eng.

4. Brinkman AB, Simmer F, Ma K, Kaan A, Zhu J, Stunnenberg HG. Whole-genome DNA methylation profiling using MethylCap-seq. Methods. 2010 Jun 11;53(2):232-6. PubMed PMID: 20542119. Epub 2010/06/15. Eng.

5. Li Y, Deng H, Lv L, Zhang C, Qian L, Xiao J, et al. The miR-193a-3p-regulated ING5 gene activates the DNA damage response pathway and inhibits multi-chemoresistance in bladder cancer. Oncotarget. 2015 Apr 30;6(12):10195-206. PubMed PMID: 25991669. Pubmed Central PMCID: 4496349. Epub 2015/05/21. eng.

6. Deng H, Lv L, Li Y, Zhang C, Meng F, Pu Y, et al. The miR-193a-3p regulated PSEN1 gene suppresses the multi-chemoresistance of bladder cancer. Biochim Biophys Acta. 2015 Mar;1852(3):520-8. PubMed PMID: 25542424. Epub 2014/12/30. eng.

7. Lv L, Deng H, Li Y, Zhang C, Liu X, Liu Q, et al. The DNA methylation-regulated miR-193a-3p dictates the multi-chemoresistance of bladder cancer via repression of SRSF2/PLAU/HIC2 expression. Cell death & disease. 2014;5:e1402. PubMed PMID: 25188512. Epub 2014/09/05. eng.

8. Deng H, Lv L, Li Y, Zhang C, Meng F, Pu Y, et al. miR-193a-3p regulates the multi-drug resistance of bladder cancer by targeting the LOXL4 gene and the Oxidative Stress pathway. Molecular cancer. 2014;13:234. PubMed PMID: 25311867. Pubmed Central PMCID: 4200202. Epub 2014/10/15. eng.

9. Cao J, Song Y, Bi N, Shen J, Liu W, Fan J, et al. DNA methylation-mediated repression of miR-886-3p predicts poor outcome of human small cell lung cancer. Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3326-35. PubMed PMID: 23592755.

10. Ma K, He Y, Zhang H, Fei Q, Niu D, Wang D, et al. DNA methylation-regulated miR-193a-3p dictates resistance of hepatocellular carcinoma to 5-fluorouracil via repression of SRSF2 expression. J Biol Chem. 2012 Feb 17;287(8):5639-49. PubMed PMID: 22117060. Pubmed Central PMCID: 3285337. Epub 2011/11/26. eng.

11. Lin Q, Geng; J., Ma K, Yu J, Sun; J., Shen; Z., et al. RASSF1A, APC, ESR1, ABCB1, and HOXC9, but not p16INK4A, DAPK1, PTEN, and MT1G genes were frequently methylated in the stage I non-small cell lung cancer in China. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009;135(12):1675-84.

12. Yu J, Zhu T, Wang Z, Zhang H, Qian Z, Xu H, et al. A novel set of DNA methylation markers in urine sediments for sensitive/specific detection of bladder cancer. Clin Cancer Res. 2007 Dec 15;13(24):7296-304. PubMed PMID: 18094410. Epub 2007/12/21. eng.

13. Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, et al. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. Carcinogenesis. 2007 May;28(5):1094-103. PubMed PMID: 17114643. Epub 2006/11/23. eng.

14. Liu Q, Zhang C, Ding X, Deng H, Zhang D, Cui W, et al. Preclinical optimization of a broad-spectrum anti-bladder cancer tri-drug regimen via the Feedback System Control (FSC) platform. Sci Rep. 2015;5:11464. PubMed PMID: 26088171. Epub 2015/06/20. eng.

六、个人学术经历简介（500字）

朱景德，男，教授，博士。1973年毕业安徽师范大学生物系、1978－1980年在中科院上海细胞生物学研究所攻读硕士学位，研究领域：真核基因表达调控。1980－1984年在英国Glasgow大学，Beatson癌症研究中心师从Dr.John Paul（欧洲细胞生物学会主席，研究所所长）攻读博士学位，研究领域：染色质结构与真核生物的基因表达。1985年获得博士学位，在美国华盛顿大学Sally Elgin实验室做博士后(链特异性染色质结构在果蝇热休克蛋白基因转录调控中的作用)，同年回在中科院上海细胞生物学研究所课题组长，副研究员，硕导，中科院细胞生物学开放实验室副主任等职，开展真核细胞染色质结构和基因转录。1990年－2001年以高级科研人员和课题组长的身份在英国伦敦Chester Beatty癌症研究中心，Glasgow Beatson癌症研究中心，英国Cyclacel公司和Glasgow大学生化系开展基因表达调控和抗肿瘤基因治疗方面的研究。至今已发表SCI论文70余篇（包括在Cell，Nature， Nature Biotechnology，Plos Biology, Cell Research, Cancer Research, Clinical Cancer Research， Oncogene，Carcinogenesis， JBC etc）。在肿瘤表观遗传（-组）学和抗肿瘤基因治疗研究方面与国内外一流科学家有着密切的学术合作。正在开展了从DNA甲基化视角开展以肿瘤为主的重大疾病基础和转化医学研究的工作。 已获得美国专利2项，PCT申请中2项。国内专利6项。2010年创立昆山基达生物技术有限公司

2012年7月带领2名中科大生命科学院毕业的博士建立了安徽省肿瘤医院肿瘤表观遗传学研究室。该实验室具备完成所申请项目的实验室研究部分内容的软硬件条件。除了开展从分子到细胞水平的系统的实验条件和知识和技术储备。以外，此实验室有以二代测序技术支持的全基因组DNA甲基化和mRNA表达谱式（RNA-seq）组学分析平台，血浆游离DNA纯化平台和DNA甲基化敏感酶切，欧联4重实时定量PCR的技术平台。这些已有的知识和技术储备为我们按期高质量地完成此研究项目打下了扎实的基础。2010年以来，发表SCI论文21篇，其中主要作者13篇。2013年，发表主要作者的研究性论文7篇（均为5分以上，包括1篇Cancer Res）。

教育经历

1980/08–1984/07 英国Glasgow大学Beatson癌症研究中心，生物学专业，博士学位

1978/09–1980/07 中科院上海细胞生物学研究所，生物学专业，硕士学位

1969/09–1973/07 安徽师范大学，生物学专业，学士学位

研究工作经历

1973-1978 蚌埠医学院医学微生物教研室，教师，教授，医学遗传学，病原微生物和免疫学。

1984-1985 博士后，英国Beatson Cancer Institute, 和美国University of Washington。

1985-1990 副研究员，课题组长，中科院上海细胞研究所。

1990-2001 高级研究人员，课题组长，英国Chester Beatty Cancer Institute, Beaston Cancer Institute, Cyclacel, Biotech 和Glasgow University。

2001/01 - 2014/01 上海市肿瘤研究所肿瘤表观遗传学研究组组长，研究员，复旦大学和上海交大博士生导师。

2012/09- 至今 安徽省肿瘤医院肿瘤表观遗传学实验室主任。

七，朱景德课题组研究重点之一肿瘤的表观基因组学研究([15](#_ENREF_15)),对基因组学研究全局也有很好的把握([16-18](#_ENREF_16))。 该组通过合作完成了人的外周血单核细胞，家蚕丝腺体和水稻幼穗细胞的序列水平的DNA甲基化谱式的绘制([1-4](#_ENREF_1), [19](#_ENREF_19))。 该组多年来致力于肿瘤特异性DNA甲基化生物标志物的研究，建立了从肿瘤特征性DNA甲基化异常的发现（MBD-seq），机制研究/临床研究以及DNA甲基化分析试剂盒研发的系统流程。使用这一组学分析平台([4](#_ENREF_4))，该组完成了多种肿瘤和其他生物学系统的DNA甲基化组学分析（[8, 9]和未发表的工作）。 DNA甲基化异常在肿瘤诊断和预后中的重要地位已得到了充分的重视([11-13](#_ENREF_11), [20](#_ENREF_20), [21](#_ENREF_21))。

Ref.代表性论文的目录 13篇主要作者的文章

1\*. Li X, Zhu J, Hu F, Ge S, Ye M, Xiang H, et al. Single-base resolution maps of cultivated and wild rice methylomes and regulatory roles of DNA methylation in plant gene expression. BMC Genomics. 2012 Jul 2;13(1):300. PubMed PMID: 22747568. Epub 2012/07/04. Eng.

2\*. Xiang H, Zhu J, Chen Q, Dai F, Li X, Li M, et al. Single base-resolution methylome of the silkworm reveals a sparse epigenomic map. Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):516-20. PubMed PMID: 20436463. Epub 2010/05/04. eng.

3\*. Li Y, Zhu J, Tian G, Li N, Li Q, Ye M, et al. The DNA methylome of human peripheral blood mononuclear cells. PLoS Biol. 2010;8(11):e1000533. PubMed PMID: 21085693. Pubmed Central PMCID: 2976721. Epub 2010/11/19. eng.

4. Brinkman AB, Simmer F, Ma K, Kaan A, Zhu J, Stunnenberg HG. Whole-genome DNA methylation profiling using MethylCap-seq. Methods. 2010 Jun 11;53(2):232-6. PubMed PMID: 20542119. Epub 2010/06/15. Eng.

5\*. Li Y, Deng H, Lv L, Zhang C, Qian L, Xiao J, et al. The miR-193a-3p-regulated ING5 gene activates the DNA damage response pathway and inhibits multi-chemoresistance in bladder cancer. Oncotarget. 2015 Apr 30;6(12):10195-206. PubMed PMID: 25991669. Pubmed Central PMCID: 4496349. Epub 2015/05/21. eng.

6\*. Deng H, Lv L, Li Y, Zhang C, Meng F, Pu Y, et al. The miR-193a-3p regulated PSEN1 gene suppresses the multi-chemoresistance of bladder cancer. Biochim Biophys Acta. 2015 Mar;1852(3):520-8. PubMed PMID: 25542424. Epub 2014/12/30. eng.

7\*. Lv L, Deng H, Li Y, Zhang C, Liu X, Liu Q, et al. The DNA methylation-regulated miR-193a-3p dictates the multi-chemoresistance of bladder cancer via repression of SRSF2/PLAU/HIC2 expression. Cell death & disease. 2014;5:e1402. PubMed PMID: 25188512. Epub 2014/09/05. eng.

8\*. Deng H, Lv L, Li Y, Zhang C, Meng F, Pu Y, et al. miR-193a-3p regulates the multi-drug resistance of bladder cancer by targeting the LOXL4 gene and the Oxidative Stress pathway. Molecular cancer. 2014;13:234. PubMed PMID: 25311867. Pubmed Central PMCID: 4200202. Epub 2014/10/15. eng.

9\*. Cao J, Song Y, Bi N, Shen J, Liu W, Fan J, et al. DNA methylation-mediated repression of miR-886-3p predicts poor outcome of human small cell lung cancer. Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3326-35. PubMed PMID: 23592755.

10\*. Ma K, He Y, Zhang H, Fei Q, Niu D, Wang D, et al. DNA methylation-regulated miR-193a-3p dictates resistance of hepatocellular carcinoma to 5-fluorouracil via repression of SRSF2 expression. J Biol Chem. 2012 Feb 17;287(8):5639-49. PubMed PMID: 22117060. Pubmed Central PMCID: 3285337. Epub 2011/11/26. eng.

11. Lin Q, Geng; J., Ma K, Yu J, Sun; J., Shen; Z., et al. RASSF1A, APC, ESR1, ABCB1, and HOXC9, but not p16INK4A, DAPK1, PTEN, and MT1G genes were frequently methylated in the stage I non-small cell lung cancer in China. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009;135(12):1675-84.

12\*. Yu J, Zhu T, Wang Z, Zhang H, Qian Z, Xu H, et al. A novel set of DNA methylation markers in urine sediments for sensitive/specific detection of bladder cancer. Clin Cancer Res. 2007 Dec 15;13(24):7296-304. PubMed PMID: 18094410. Epub 2007/12/21. eng.

13. Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, et al. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. Carcinogenesis. 2007 May;28(5):1094-103. PubMed PMID: 17114643. Epub 2006/11/23. eng.

14\*. Liu Q, Zhang C, Ding X, Deng H, Zhang D, Cui W, et al. Preclinical optimization of a broad-spectrum anti-bladder cancer tri-drug regimen via the Feedback System Control (FSC) platform. Sci Rep. 2015;5:11464. PubMed PMID: 26088171. Epub 2015/06/20. eng.

15. Moving AHEAD with an international human epigenome project. Nature. 2008 Aug 7;454(7205):711-5. PubMed PMID: 18685699. Epub 2008/08/08. eng.

16\*. Zhu J. Epigenetics(-omics) takes center stage. J Genet Genomics. 2013 Jul 20;40(7):323-4. PubMed PMID: 23876771.

17\*. Zhu J. A year of great leaps in genome research. Genome Med. 2012;4(1):4. PubMed PMID: 22293069. Pubmed Central PMCID: 3334552. Epub 2012/02/02. eng.

18\*. Zhu J. The ICG-V: advances in genomic profiling across the spectrum of biology and medicine. Genome Med. 2011;3(1):2. PubMed PMID: 21349139. Pubmed Central PMCID: 3092087. Epub 2011/02/26. eng.

19. Pirola L, Balcerczyk A, Tothill RW, Haviv I, Kaspi A, Lunke S, et al. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. Genome Res. 2011 Oct;21(10):1601-15. PubMed PMID: 21890681. Epub 2011/09/06. eng.

20\*. Zhu J, Yao X. Use of DNA methylation for cancer detection and molecular classification. Journal of biochemistry and molecular biology. 2007 Mar 31;40(2):135-41. PubMed PMID: 17394761. eng.

21\*. Zhu J. DNA methylation and hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(4):265-73. PubMed PMID: 16858536.