项目名称：肾脏纤维化的关键机制及靶向干预

推荐单位：南京医科大学

主要完成单位：南京医科大学第二附属医院

主要完成人：戴春笋、周阳、顾梦茹、江蕾、曹红娣、何伟春、叶红、熊明霞、闻萍、孙晓莉、薛娴、徐卓、徐玲玲、刘鑫、丁昊

项目简介：我国成人慢性肾脏病的患病人数逾八千多万，由于病因复杂、起病隐匿、缺乏针对性治疗措施等，每年近20万患者进展至终末期肾病，不得不依赖昂贵的肾脏替代治疗维持生命，给病患家庭和全社会带来沉重经济负担。肾脏纤维化是慢性肾脏病最主要的病变特征，肾小管上皮细胞死亡、成纤维细胞活化、巨噬细胞M2型极化等均参与了肾脏纤维化的发生和进展。近年来，在国家重点基础研究发展计划、国家自然科学基金等资助下，**研究团队在“肾脏纤维化的关键机制及靶向干预”方面取得原创性成果。1. 阐明肾小管上皮细胞的代谢异常和细胞死亡促进肾脏纤维化的调控机制**：PP2Acα调控ACC和Glut1的去磷酸化，抑制肾小管上皮细胞的脂肪酸氧化，促进有氧糖酵解。Tsc1/mTORC1激活HIF-1α促进肾小管上皮细胞有氧糖酵解。DHHC9和APT1调控β-catenin的棕榈酰化修饰和泛素化降解，减轻细胞外基质的形成。Rictor/mTORC2调控Akt和PKCα的磷酸化，诱导肾小管上皮细胞自噬，减轻细胞凋亡。**2. 揭示肾脏纤维化过程中调控成纤维细胞活化的关键因子**：Tsc1/Rheb/mTORC1和Rictor/mTORC2均促进成纤维细胞活化；诱导成纤维细胞表达PPARγ和HGF，减轻肾小管上皮细胞凋亡。**3. 解析巨噬细胞M2型极化的调控因子及其促进肾小管上皮细胞死亡和成纤维细胞活化的机制**：Wnt/β-catenin调控巨噬细胞M2型极化，引起STAT3的磷酸化及核转移。PP2Acα分别调节Rap1和Stat6促进巨噬细胞迁移和分泌TNFα，诱导肾小管上皮细胞凋亡。Rictor/mTORC2促进巨噬细胞迁移，M2型极化，并分泌PDGF、VEGF和CTFG激活成纤维细胞。**4. 研发靶向关键调控因子和通路的干预措施用于防治肾脏纤维化**：发现PP2Acα抑制剂phendione、DHHC9诱导剂iproniazid、APT1抑制剂ML348减轻肾脏纤维化的作用，创新SCD1抑制剂A939572、PDK1变构激活剂PS48、脂滴结合蛋白perilipin 1在治疗缺血、药物和糖尿病引起的肾小管损伤中的应用。研究成果在J Am Soc Nephrol、Kidney Int及Nature子刊等发表高质量期刊论文，**10篇代表性论文均被SCI-E收录，JCR Q1区，累计他引368次**，被Nature Reviews Nephrol等权威期刊引用并正面评价。探索靶向肾脏纤维化的新分子和新药物，应用于慢性肾脏病的精准诊疗，**授权专利5项，在国内多家医疗机构推广。**本项目有助于深入解析肾脏纤维化的核心机制和关键因子，创新研发特异性的临床防治措施，为延缓慢性肾脏病的进展、减轻社会医疗负担发挥积极推动作用。

代表性论文目录：

1. Protein phosphatase 2Aca modulates fatty acid oxidation and glycolysis to determine tubular cell fate and kidney injury. *Kidney Int.* 2022 Aug; 102(2): 321-336.
2. Tuberous sclerosis 1 (Tsc1) mediated mTORC1 activation promotes glycolysis in tubular epithelial cells in kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2020 Sep; 98(3): 686-698.
3. Palmitoyltransferase DHHC9 and acyl protein thioesterase APT1 modulate renal fibrosis through regulating β-catenin palmitoylation. *Nat Commun.* 2023 Oct 21; 14(1): 6682.
4. Rictor/mTORC2 protects against cisplatin-induced tubular cell death and acute kidney injury. *Kidney Int.* 2014 Jul; 86(1): 86-102.
5. Rheb/mTORC1 signaling promotes kidney fibroblast activation and fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jun; 24(7): 1114-26.
6. Rictor/mTORC2 signaling mediates TGFβ1-induced fibroblast activation and kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2015 Sep; 88(3): 515-27.
7. Fibroblast mTOR/PPARγ/HGF axis protects against tubular cell death and acute kidney injury. *Cell Death Differ.* 2019 Dec; 26(12): 2774-2789.
8. Wnt/β-catenin–promoted macrophage alternative activation contributes to kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan; 29(1): 182-193.
9. PP2Acα promotes macrophage accumulation and activation to exacerbate tubular cell death and kidney fibrosis through activating Rap1 and TNFα production. *Cell Death Differ.* 2021 Sep; 28(9): 2728-2744.
10. Rictor/mammalian target of rapamycin complex 2 promotes macrophage activation and kidney fibrosis. *J Pathol.* 2017 Aug; 242(4): 488-499.

主要知识产权和标准规范等目录：

1. 发明专利：PS48在制备用于减轻缺血再灌注和顺铂诱导的急性肾损伤相关病症的药物中的用途，ZL201610825494.6，2020.2.4.
2. 发明专利：A939572在制备用于减轻急性肾损伤的药物中的应用，ZL201910433406.1，2022.3.18.
3. 发明专利：Perilipin 1在制备糖尿病肾病产品中的应用，ZL202210456301.X，2023.10.27.
4. 发明专利：一种糖尿病肾脏并发症评估装置，ZL202110384799.9，2023.9.1.
5. 实用新型专利：慢性肾脏病患者随访提醒装置，ZL202021818149.8，2021.3.9.