

附件 1

2025 年度药学（杰出药学家实验班）“强基筑梦”科研创新基金项目选题指南

（按指导教师姓名笔画排序）

序号	课题名称	课题介绍	创新点	导师	方向	学生要求	联系人 邮箱
1	AKR1C3 依赖型小分子偶联药物的开发与优化	<p>醛酮还原酶 1C3 (Aldo-Keto Reductase Family 1 Member C3, AKR1C3) 是一种在多种实体瘤（如前列腺癌、乳腺癌、肝癌）及血液肿瘤中高表达的 NADPH 依赖型氧化还原酶，广泛参与类固醇激素代谢、介导肿瘤耐药机制并参与微环境重塑，已被证实为潜在的肿瘤治疗靶点。针对其高表达和酶活性特征，开发 AKR1C3 依赖型小分子偶联药物 (Small Molecule-Drug Conjugates, SMDC)，通过“靶向递送-酶催化释放”成为一种新型精准治疗策略。本项目旨在设计并构建以 AKR1C3 高选择性小分子配体为导向基团，通过可被 AKR1C3 催化裂解的连接子偶联强效细胞毒性药物，实现对 AKR1C3 高表达肿瘤细胞的精准杀伤，从而进一步提高抗肿瘤活性并降低系统毒性。本项目开发的基于芳基异噻唑骨架的 SMDC 已初步证实药物递送过程中具有一定的靶向性、可控性与组织选择性。目前动物模型初步数据显示，项目所获的候选分子可有效抑制异种移植瘤生长，具备推进至临床前研究的潜力，为高表达 AKR1C3 肿瘤的治疗提供新思路。</p>	<p>本项目在 AKR1C3 靶向治疗领域提出了具有机制创新与结构新颖性的解决方案，创新点在于首次构建以 AKR1C3 高亲和力配体为导向、基于芳基异噻唑骨架的小分子偶联药物，并利用 AKR1C3 的催化活性实现肿瘤内“催化裂解-有效载荷释放”机制，从而实现精准、高效、低毒的抗肿瘤治疗。区别于传统的非靶向化疗药物及抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC)，本项目设计优化的 SMDC 分子具有分子量小、穿透力强、合成简便等优势，且通过酶特异性裂解连接子设计，显著提升了肿瘤选择性和毒素释放效率。该策略不仅验证了 AKR1C3 在药物靶向递送释放过程中的可能性，也为后续 SMDC 的设计优化提供了可推广的范式，具有较高的临床转化潜力。</p>	孙昊鹏	药物化学	<p>拟指导学生 2 名，需具备扎实的药物化学及肿瘤生物学基础，了解合成、分子对接、细胞培养等基础实验技能。同时需具备良好的英文文献阅读及数据分析能力，对靶向药物开发及肿瘤微环境调控研究有浓厚兴趣。</p>	sunhaopeng@cpu.edu.cn
2	新型 ADAR1	<p>前列腺癌 (PCa) 是全球男性第二大恶性肿瘤，传统治疗（如雄激素剥夺疗法）易引发耐药性，导致转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)</p>	<p>本课题以临床紧迫需求为导向，课题组长期聚焦于“调控细胞周期的抗癌原创新靶标成药性确证与原创新药研发”，创新性</p>	杨鹏	药物	<p>本课题计划招收 1-2 名学生，具体要求如下：</p>	pengyang@cpu.edu.cn

序号	课题名称	课题介绍	创新点	导师	方向	学生要求	联系人邮箱
	抑制剂的发现、优化及抗肿瘤活性研究	<p>患者生存期短且缺乏有效疗法。现有化疗药物（多西他赛等）毒副作用显著，靶向治疗（如 PARP 抑制剂）存在耐药瓶颈。本团队最新研究表明，ADAR1 在 PCa 中特异性高表达，通过 A-to-I RNA 编辑调控肿瘤免疫微环境，抑制 CD8⁺ T 细胞等抗肿瘤免疫细胞浸润，并促进免疫逃逸，为抗前列腺癌药物提供了全新靶标；发现并优化获得了 ADAR1 首个选择性抑制剂，显著抑制前列腺癌增长，文章发表于 <i>Nature Cancer</i> (2025)。</p> <p>本课题将以 ADAR1 为靶点，通过虚拟筛选、原创设计、结构优化研发高选择性小分子抑制剂，评估脱氨酶活性、体内外活性和成药性，同时探索其与免疫治疗的协同机制，为 mCRPC 治疗提供新型策略。</p>	<p>的结合全基因组筛选和临床大样本验证，首次发现了调控细胞周期的潜在抗癌原创靶标：脱氨酶 ADAR1，在前列腺癌中特异性高表达，通过调控人异黏蛋白 MTDH 的 A-to-I 编辑水平促进前列腺癌演进，并完成靶标成药性确证。同时，发现并优化获得了 ADAR1 首个选择性抑制剂，为开发新型抗前列腺癌药物提供了全新的潜在靶标和新颖的先导化合物。</p>		化学	<p>1.学科基础 具备扎实的药物化学、有机化学及药理学基础知识，熟悉药物设计、合成及作用机制相关理论，能够熟练运用有机合成技术开展化合物结构优化。</p> <p>了解药物研发流程及药理活性评价方法，对肿瘤治疗领域有浓厚兴趣，关注药物靶点筛选与机制研究的前沿动态。</p> <p>2.科研能力 能够独立阅读英文文献，快速掌握研究领域的技术路线与关键问题，具备文献综述与实验设计能力。</p> <p>熟悉实验室常规操作（如有机合成、细胞实验、分子生物学技术等），掌握基本数据分析与结果解读技能。</p> <p>3.综合素质 具有较强的逻辑思维与创新能力，善于发现问题并提出解决方案，能主动参与课题讨论并推动实验进展。</p> <p>具备良好的团队协作精神，能与课</p>	du.cn

序号	课题名称	课题介绍	创新点	导师	方向	学生要求	联系人邮箱
						<p>课题组师生高效沟通，遵守实验室安全规范，按时完成研究任务。</p> <p>4.学习态度</p> <p>学习主动性高，具备较强的自我驱动力，能够合理安排实验与理论学习时间，适应高强度科研工作节奏。</p> <p>对科研有热情，愿意投入额外时间探索课题延伸方向。</p>	
3	ZEB1 转录因子翻译后修饰及其促进肿瘤恶性演进的机制与原创新药发现	<p>申请人团队前期研究发现 ZEB1 在多种肿瘤组织中高表达而在匹配癌旁组织中低（或无）表达且起水平与病人不良预后正相关，条件性敲除 ZEB1 遏制多种模型鼠肿瘤生长于转移而对正常组织没有影响，提示该蛋白可发展为潜在的药物靶标。然而，ZEB1 作为转录因子传统上被认为是“不可成药”靶点，设计直接靶向 ZEB1 的小分子抑制剂困难重重。关于调控 ZEB1 蛋白表达的关键 PTMs 形式及其促进肿瘤恶性演进的机制目前仍不明确；全面阐明该机制，对于实现药理学抑制 ZEB1 表达并发展靶向策略的目标至关重要。</p>	<p>申请人团队前期研究结果提示 ZEB1 蛋白可作为潜在的药物靶标。然而，ZEB1 作为转录因子传统上被认为是“不可成药”靶点，设计直接靶向 ZEB1 的小分子抑制剂困难极大。本项目拟全面阐明调控 ZEB1 蛋白表达的关键 PTMs 形式及其促进肿瘤恶性演进的作用与机制，在此基础上发展原创新药并探索联合用药的新组合策略，为恶性肿瘤（尤其是肝癌、胰腺癌及结肠直肠癌等消化系统肿瘤）病人的临床治疗提供有效方案。</p>	吴照球	基础和医学和药理学	<p>拟指导学生人数 1 人，成绩在中等及以上水平，遵纪守法，品学兼优，身心健康，踏实肯干，具有良好的英语水平，富有发展潜力、探索精神及团队合作精神。</p>	zqwu@cpu.edu.cn
4	工程化仿生细菌外膜囊泡诱导	<p>本项目旨在开发基于巨噬细胞靶向的工程化细菌外膜囊泡（TOMP）的创新免疫治疗技术，通过原位生成多种细胞因子激活抗肿瘤免疫反应。TOMP 由减毒沙门氏菌外膜囊泡（OMV）为载体，内部负载免疫刺激剂 Poly(I:C)，表面修饰 DSPE-Tuftsinn 磷脂分子以实现靶向递送。</p>	<p>本项目创新性构建巨噬细胞靶向的工程化细菌外膜囊泡（TOMP），突破传统细胞因子疗法的局限性，联合减毒沙门氏菌 OMV 与 Poly(I:C)，建立原位细胞因子调控网络。IL-12/IL-15/IL-18 细胞因子组合通过三重机制发挥作用：①通</p>	范文培	仿生药物	<p>计划指导 2 名学生，要求学生的课程成绩优良，对生物医药，抗肿瘤药物或免疫治疗方向有探索热情；能自主检索中英文数据库，最好熟</p>	wenpeifan@cpu.edu.cn

序号	课题名称	课题介绍	创新点	导师	方向	学生要求	联系人邮箱
	导原位生成多种细胞因子的抗肿瘤免疫研究	OMV 携带的病原体分子模式可激活巨噬细胞极化, 诱导 IL-18/IL-12 分泌; Poly(I:C)通过 TLR3 通路促进 IL-15 等细胞因子的表达。多重细胞因子的时空释放可有效逆转免疫抑制微环境: 一方面促进细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 活化并诱导 Treg 细胞凋亡, 另一方面通过 IL-12/IL-15/IL-18 联合作用激活 NK 细胞的记忆功能, 促使其转化为长效的细胞因子诱导记忆样 NK 细胞 (CIML NK)。这种多维度调控机制通过原位构建细胞因子网络, 同时增强固有免疫和适应性免疫应答, 为开发高效低毒的淋巴瘤治疗方案提供新策略, 极具临床应用潜力。	过 IL-12/IL-15 信号轴驱动体内 NK 细胞转化为长效记忆表型 (CIML NK); ②逆转免疫抑制微环境, 诱导 Treg 凋亡并激活 CTL; ③协同增强 CTL 与 CIML NK 的肿瘤浸润与持久杀伤, 形成免疫记忆屏障。该技术有望突破全身给药的毒副作用瓶颈, 实现肿瘤局部精准免疫调控。			悉基础实验技术, 能规范记录实验数据; 具备清晰的逻辑表达能力, 在导师指导下能完成模块化研究任务, 并撰写结构完整的科研报告。	
5	多酶偶联超灵敏传感阵列芯片用于临床脓毒症快速诊断	脓毒症 (Sepsis), 亦称败血症, 是指因细菌、真菌等病原微生物感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 是重症监护病房 (ICU) 患者死亡的主要原因之一。降低脓毒症病死率的关键在于早发现、早诊断、早治疗, 其中核心是早诊断, 这也是当前临床亟待解决的重大难题。项目拟通过利用细菌内源差异性表达的 3 种酶, 设计并行串联型识别传感元件, 通过多重偶联反应实现高灵敏信号输出, 突破脓毒症因细菌载量低而无法实现超灵敏广谱检测的关键问题。同时, 将多酶体系设计成具有双功能的“十”字型高共轭荧光分子, 该化合物对临床脓毒症常见 20 种感染细菌具有差异化的识别能力, 以提供多模式荧光信号响应。并且选取临床标准菌进行建模, 实现临床脓毒症血液真实样本快速检测。	(1) 基于多酶偶联信号放大的机制, 提出细菌内源性差异性分布表达的双酶偶联多重信号放大差分传感阵列识别系统设计思路, 拟解决脓毒症血液样本中因致病菌浓度极低而导致“检出率低”的关键问题, 突破细菌超灵敏检测技术瓶颈。 (2) 解决传统特异性设计的快检方法难以实现多目标、高通量、广谱并行检测的难题, 突破脓毒症致病菌“检出范围窄”、“干扰基质多”的技术瓶颈。基于酶底物分子以及非特异性修饰的十字型共轭分子, 构建差分荧光阵列传感器, 实现病人血液样本对脓毒症病原菌的快速、准确、高效检测。	韩进松	生物医学工程	指导本科生 2 人 1 具备化学和生物基础知识, 成绩优异, 了解实验室安全知识。 2 动手能力强, 细心耐心: 实验过程中要能准确记录、注意细节。 3 愿意学习与思考: 对科研有兴趣, 有主动学习和独立思考的能力。 4 良好沟通协作能力: 能在导师指导下高效合作。	jinsong.han@cpu.edu.cn