推荐单位：福建医科大学

**研无止境 止于至善**

**——**吴丽贤事迹介绍

吴丽贤，女，福建仙游人，1975年4月出生，2007年毕业于福建医科大学获得药理学博士学位，现为福建医科大学药学院药理系副主任，副教授，博士生导师。现担任中国抗癌协会抗癌药物专业委员会委员，中国药理学会肿瘤药理专业委员会委员，福建省药理学会副秘书长、 常务理事、委员，中华医学会福建省血液学分会委员。

她从1998年攻读硕士研究生期间开始，接触抗肿瘤药物药理研究，恩师许建华教授兢兢业业、刻苦勤奋的奉献精神感染了作为刚跨入医学研究之门的她，没有节假日地在实验室做各种试验是常态，新年爆竹声响起时还惦记着实验室里的肿瘤细胞是否正常生长。做医学实验常常会出现各种意想不到的情况，失败了她就去学校图书馆翻遍所有相关技术知识的书籍寻找原因，这些扎实试验技术的积累在后来的美国博士后研究时，使她成功超越课题组的德国和印度博士后，让他们钦佩我们中国博士后的精湛实验技术。经过努力，2001年她获得第七届全国肿瘤药理与化疗学术会议优秀论文奖。这是肿瘤药理专业的全国最高奖项，由院士亲自颁奖。颁奖时院士鼓励的话语深深激励着她，她决心向尊敬的前辈们学习，勇敢地向陡峭的科学高峰出发。2004年，当孩子年仅6个月时，她左手拿奶瓶，右手拿着博士复习资料，成功考入药理学的博士研究生。从事医学研究不仅需要广博的医学基础知识、扎实的试验技术功底，还需要不断更新的前沿信息，并且在这些基础上融入创新思维。为了紧跟国际前沿，她每天查阅大量的外文文献，并且学习专业英语的翻译，在课题进展的紧要时期，一天仅睡4个小时。在阅读这些国际一流期刊杂志时，她感觉美国的研究水平远在我们之上，因此暗下决心要争取机会去美国学习先进的理念和方法。2007年，她以优异的成绩获得博士毕业证书，她的博士论文在血液病学专家陈元仲教授和导师许建华教授的悉心指导下，成功地发表在白血病的权威杂志Leukemia上，因此获得全国优秀博士学位论文提名以及福建省优秀博士学位论文一等奖。年轻的她没有满足于这些荣誉，而是满怀着深入探索医学奥秘的梦想，申请到美国南卡莱罗那医科大学(MUSC) 从事博士后研究。美国导师崇敬科学、科学至上的严谨科学态度让她体会到什么是医学科学家。美国的课题组运用会发绿色荧光的小鼠研究造血干细胞放射保护的分子机制，她第一次亲眼看见并且观察了神秘的干细胞，而且亲自培养了干细胞，看见干细胞分化成其它细胞和自我更新的过程，这让她仿佛进入一个神奇的领地，见到许多奇异的景象。如果说这之前的优秀是出于勤奋好学的天性，那么从此刻开始，她的科研兴趣完全被激活了。由于美国课题组的突出成绩，被美国阿肯色州作为特邀研究小组到阿肯色州医科大学(UAMS)药学院，参加美国洛克菲勒基金的白血病干细胞研究。由于在IKKβ如何调控DNA损伤修复方面的出色研究，她获得美国放射协会授予的博士后奖。

回国后，她把美国学习到的干细胞知识结合原来的靶点研究，她的课题“HSP90N端和C端的综合调控对慢粒白血病成熟细胞和白血病干细胞的清除作用” 于2011年获得福建省自然科学基金杰出青年项目和福建省高等学校新世纪优秀人才支持计划。同时也获得两项国家自然科学基金项目的支持，主要研究DNA损伤修复通路和Hsp90抑制剂清除白血病细胞及其干细胞。并且作为项目主要研究者参与“十二五国家重大新药创制科技重大专项候选新药项目，以Hsp90为靶点的1.1类抗肿瘤候选药物的研究”和四项国家自然科学基金项目，主要包括姜黄素及其新衍生物抑制Hsp90的机理与抗T15I点突变对伊马替尼耐药的研究。

随着干细胞研究技术日益成熟，越来越多的证据表明虽然白血病干细胞（leukemia stem cells，LSC）数量很少，但却是白血病患者耐药和复发的根源。LSC的来源不是单方面的，而可能是有3方面：正常造血干细胞在各种理化因素刺激下发生基因突变恶性转化为LSC；不具有自我更新能力的定向祖细胞，通过癌基因途径活化获得自我更新能，转化为LSC；分化下游末端的成熟白血病细胞能够去分化，重新获得LSC的能力。因此她致力于寻找不同策略同时杀伤LSC、白血病祖细胞和成熟白血病细胞，试图彻底清除白血病干细胞，最终治愈白血病。由于研究的疾病模型是白血病，她经常虚心地向省血液病研究所的临床专家们请教，而临床医生们也总是热情地把工作中来自治疗一线的信息传递给她，让她有机会更深层次地思考如何把药物的个体化研究和个体化治疗联系起来。在团队的共同努力下，她于2015年2月在肿瘤权威杂志Clinical Cancer Research上报道了具有自主知识产权的姜黄素衍生物C086具有同时阻断ABL激酶和HSP90双靶点的作用，有效抑制白血病干细胞。DNA损伤对一般白血病细胞是致命的，但是LSC具有较强的DNA修复能力，可以逃逸DNA损伤药物对其杀伤作用，因此有效抑制DNA修复，对清除这类“顽固分子”具有重要意义。 肿瘤的产生常常源于基因突变，有的是单基因突变，如著名的bcr-abl融合基因是慢性粒细胞白血病发病的主要因素；有的是多基因突变，如急性粒细胞白血病（AML）可检测到AML1-ETO、PML-RARα、PLZF-RARα等融合基因。肿瘤细胞基因组的不稳定与其DNA损伤修复能力异常有密切的关系。由于肿瘤细胞DNA损伤不能得到精确的修复，产生异常的子代DNA，导致肿瘤细胞产生。然而，有趣的是损伤DNA又是当前临床治疗肿瘤常用的离子辐射及绝大多数抗癌药物共同的基本分子机制，DNA损伤修复也是肿瘤细胞产生耐药或者化疗抵抗的重要原因之一。损伤DNA的分子机制不尽相同，常见的DNA损伤类型有单链断裂（SSD），双链断裂（DSB），碱基损伤（Base damage），群集病变（Clustered lesions）。不同因素导致的DNA损伤可以通过六条修复通路予以修复，包括核苷酸切除修复、错配修复、碱基切除修复(BER)、同源重组(HR)和非同源末端连接（NHEJ）。在DNA的损伤中，DSB是最严重的，主要通过HR和NHEJ进行修复。这六条通路之间存在相互补偿的功能，因此她以精准医学为理念，基于肿瘤细胞DNA损伤修复功能存在缺陷的特点，针对不同病人的DNA修复缺失情况，选择性地阻断不同的DNA修复通路，即给肿瘤细胞“伤口上撒盐”，导致“合成致死”，同时对DNA修复功能正常的健康细胞没有影响，以期起到毒性很小的个体化治疗效果。

天道酬勤，经过长期努力地研究肿瘤细胞清除策略，包括阻断DNA损伤修复和抑制Hsp90伴侣功能，她在国际权威杂志和国内核心期刊上以第一作者和通讯作者发表论文三十余篇，获得专利两项，获得福建省医学科技奖一等奖及福建省自然科学奖三等奖，两次获得全国肿瘤药理与化疗学术会议优秀论文奖，两次获得省自然科学优秀论文二等奖。虽然在医学科研的道路上取得一些小小的成果，但她深知前面的道路仍然是漫长而充满荆棘的，研无止境，不仅需要个人的全身心投入，还要有效带领团队攻坚克难。

人类科学的发展需要人才前仆后继、持续努力。她作为一名大学教师，除了自身投入医学研究外，深知人才培养对医学发展的重要性。她承担着本科临床医学、药学、预防医学、护理、影像麻醉等专业的药理学教学，同时也是硕士生和博士生导师。她注意对不同层次不同专业的学生进行不同的教学和指导，用换位思考的办法，理解学生的知识需求和困惑，尽量做到因材施教，培养学生对医学的崇敬之情和对科学研究的热情。她主讲的《药理学》被评为福建省省级精品教学课程，还参与省级教学质量工程课题的研究，并注意结合教学改革成果和实际教学，参编十一五规划教材《临床药物治疗学》。福建医科大学从2013年开始招收海外留学生开设临床医学课程，由于具有海外留学背景和流利的英文表达能力，她被推荐承担并且负责《药理学》的全英文教学，这支全新的英文教学团队于2012年和2014年分别取得全校全英教学讲课一等奖和三等奖的佳绩，并且获得福建医科大学高等教育教学改革工程校级立项项目“海外学生药理创新技能训练探索”。她注意针对海外学生的学习特点，施予不同的教学内容，努力促进中国医学教育对世界的影响。

吴丽贤博士除了有较好的药物研究经历、海外留学经历和医学教育背景外，学术思想端正，2010-2012年创优争先活动中获得校优秀共产党员称号，2012年在岗位建功活动中因成绩显著被评为“福建医科大学巾帼建功先进个人”。然而她深知“研无止境，止于至善”的道理，个人的一点点成绩与生命的奥秘相比是微不足道的，个人只能尽自己的最大力量来探索未知领域，要谦虚向各个领域学习交流，融汇贯通，不断创新，用自己微薄的力量为医学的发展做出贡献。