

P2- 医学部四项科技成果荣获浙江省科学技术奖一等奖

P2-A 肝衰竭人工器官替代治疗研究

P2-B 大肠癌诊断和预后相关标志物的鉴定及应用

P2-C 基于干细胞技术的组织工程研究和产品开发

P2-D 进展期胃癌的围手术期分期及其临床意义

P3- 医学部新增重点实验室介绍

P3-A 浙江省重要致盲眼病防治技术研究重点实验室

P3-B 浙江省肾脏疾病防治技术研究重点实验室

P3-C 浙江省组织工程与再生医学技术重点实验室

P4- 附属一院医疗特色

聚焦浙医

Focus on Zhejiang University School of Medicine



●2012年5月16日 星期三 第十八期

●浙江大学医学部 主办

●主编:许正平

责任编辑:任桑桑

鲁林荣教授等在 Nature Immunology 发文 揭示 T 淋巴细胞发育调控新机制

2012年5月6日,医学部免疫学研究所国际免疫学权威期刊 Nature Immunology 《自然-免疫学》在线发表题为“Tesp1 is involved in late thymocyte development through regulation of the TCR-mediated signaling”的研究论文,报道了一个在 T 细胞发育过程中发挥重要功能的新基因 Tesp1,并揭示了其作用机制。该文的通讯作者为免疫学研究所和基础系 PMCB 团队 PI 鲁林荣教授,第一作者为副教授王迪和博士生郑明珠。

人体免疫系统依赖各种高度分化的免疫细胞来抵御外界微生物的感染。T 淋巴细胞在免疫反应中担当重要的角色,其功能包括直接杀伤病毒感染细胞或肿瘤细胞,辅助 B 细胞产生抗体,对特异性抗原产生应答并分泌效应因子等,是机体抵御疾病感染、肿瘤形成的重要细胞亚群。T 细胞的功能异常会导致机体免疫功能的紊乱并诱发多种疾病;如先天性 T 细胞缺陷会导致婴儿细胞免疫功能缺失,易患真菌、病毒、原虫等感染,严重的在 3 至 4 个月就会因感染而死亡;同时 T 细胞免疫缺陷者的肿瘤发病率是正常人 100 至 300 倍;而大家熟知的艾滋

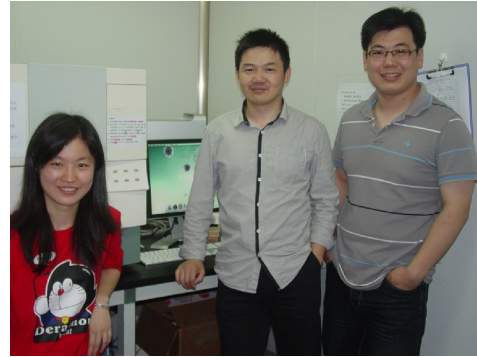
病 HIV 病毒就是通过攻击人体的 CD4 T 细胞使其丧失功能,进而导致获得性免疫缺陷。

T 淋巴细胞在胸腺中发育,该过程受到精细的细胞和分子水平调控。鲁林荣课题组通过生物信息学筛选,发现 Tesp1 基因在胸腺中有特异性表达。随后通过构建 Tesp1 基因敲除小鼠,发现 Tesp1 在 T 细胞的阳性选择(positive selection)过程中起着必不可少的作用,小鼠中 Tesp1 基因的缺失会导致 T 细胞发育停滞在特定的 CD4+CD8+ 双阳性阶段。进一步的细胞水平研究显示,Tesp1 对于指导 T 细胞发育的 T 细胞受体(TCR)信号传导起着精细的调控作用:Tesp1 的缺失导致 T 细胞对 TCR 刺激的反应性显著降低,包括 T 细胞的活化、增殖以及效应因子的分泌等。研究人员最后在分子水平对 Tesp1 的功能进行了阐释,发现 Tesp1 能与 TCR 信号传导过程中形成的 LAT 信号传导体相互作用,并可能通过协助 LAT 信号传导体的组装来发挥其在 T 细胞发育过程中的调控作用。该研究的完成在基础研究领域扩充了我们目前对 T 细胞发育和 T 细胞信号传导的认识,同时也为 T 淋巴细胞

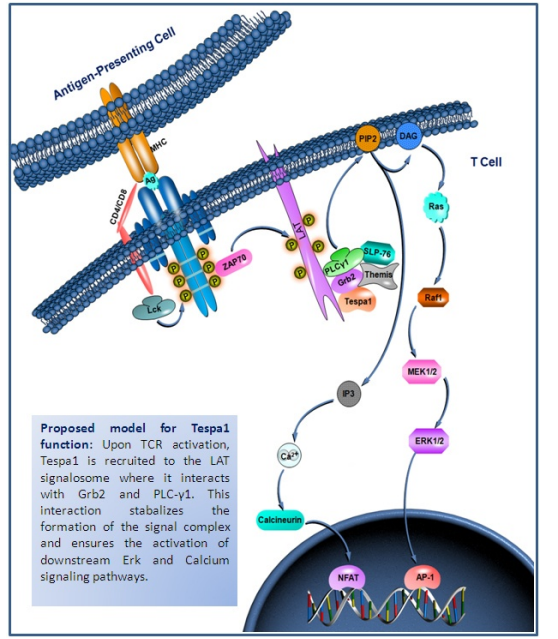
相关疾病的临床诊断和治疗提供了新的研究靶点和思路。

本工作完全由国内研究团队科研人员独立完成。浙江大学医学部免疫学研究所合作教授汪涪、王建莉和曹雪涛院士在论文的项目设计、结果讨论中起到了重要的作用。

该课题受到国家自然科学基金、浙江省自然科学基金和科技部国家重大科学研究计划的资助。



论文作者(从左到右):郑明珠、鲁林荣、王迪



Tesp1 作用机制

郑树教授荣获浙江省科学技术重大贡献奖



郑树教授系浙江大学博士生导师、原浙江医科大学校长,现任浙江大学肿瘤研究所所长和浙江省医学分子生物学重点实验室学术委员会主任。

郑树教授长期从事恶性肿瘤的防治及临床实践,坚持 30 年创新性的大肠癌基础到临床转化的系统性研究,探索建立具有中国特色的大肠癌防治途径,为我国的肿瘤防治事业做出了卓越的贡献:(1)通过流行病学调查研究,发现中国人具有与西方人不同的病因——“饮不洁水”(微囊藻毒素)及我国常见的幽门螺旋杆菌感染,证实诱癌的分子机制;(2)建立以高危因素为基础的大肠癌筛查方案,大幅度提高 I 期大肠癌诊断率(从 <10%到 >25%),使海宁、嘉善现场的大肠癌发病率与死亡率降低 1/3,方案已在全国推广,嘉善、海宁被定为“全国大肠癌早诊早治示范基地”;(3)为提高大肠癌临床诊治水平,引领全国同道对有争议的分期分类、下段直肠癌治疗、遗传性大肠癌诊断等热点难点取得共识,编写入卫生部规划教材《外科学》、《临床诊疗指南肿瘤分册》及《中下段直肠癌的外科治疗指南》;概括三十年研究及实践编写成专著《结直肠癌——基础研究及临床实践》;(4)90 年代初克隆三个大肠癌相关的新基因,ST14 与转移相关,SNC73 为免疫球蛋白基因,ST13 参与蛋白折叠及细胞凋亡,近年发现与帕金森等脑退行性疾病相关,引起国内外学者的高度重视。

郑树教授发表 SCI 论文 130 余篇,他引 1450 次。主/副编著作和教材 14 部,参编 19 部,成果影响深远。在郑树教授的带领下,浙江大学肿瘤学科形成了以大肠癌为特色的肿瘤预警干预防治学术体系,2007 年被批准为国家重点学科,2011 年恶性肿瘤预警与干预实验室通过教育部重点实验室验收,为学科发展做出卓越贡献。

简讯·最新研究论文

谢幸课题组成功构建“HPV 感染相关的 miRNA/靶基因”关系网络图

附属妇产科医院谢幸教授课题组通过宫颈组织 miRNA 芯片筛选和大样本组织验证,明确了 HPV 感染不同阶段宫颈组织的 miRNA 表达特征;利用生物信息学分析,确定相应 miRNA 的生物学功能,并构建了“HPV 感染相关的 miRNA/靶基因”关系网络图,预测 miRNA 及其靶基因在 HPV 感染和致癌过程中

的作用,明确了 miR-29 对 HPV 相关靶基因 YY1/CDK6 的直接调控作用和对细胞生物学行为的影响。这一研究结果为筛选可以用于宫颈癌筛查和早期诊断及评估患者预后的 miRNA 分子标志物奠定了基础。该研究结果已发表在 Journal Of Pathology 杂志上。

张茂研究小组证实超声诊断气胸比胸部 X 片具有更高的敏感性和相似的特异性

美国胸科医师协会的官方杂志 Chest 发表了附属第二医院急诊医学科张茂等的研究成果。该研究通过对以往胸部 X 片与超声诊断气胸的相关英文文献进行荟萃分析,结果显示:超声诊断气胸的敏感性高于胸部正位 X 片,两者特异性相似;与胸部正位 X 片相比,由临床医

师操作超声诊断气胸具有更高的敏感性和相似的特异性,但诊断效能与操作者水平相关。此研究结果进一步证实了超声诊断气胸的价值,为临床医师应用超声快速评估危重症患者的气胸提供了有力的依据,而具有重要的临床意义。

黄荷凤课题组阐明水通道蛋白 2 参与子宫内膜癌细胞迁移和侵袭的机制

在对水通道蛋白参与女性生殖健康的系列研究中,附属妇产科医院黄荷凤教授课题组研究显示水通道蛋白 2 以一种雌激素剂量依赖的方式表达于子宫内膜癌细胞中,其基因启动子区域有雌激素反应元件的存在,雌激素正是通过其启动子调控水通道蛋白 2 的表达。敲除水通道蛋白 2 会显著减少雌激素诱导的 F-actin 和

annexin-2 的表达,影响癌细胞的形态。水通道蛋白 2 正是通过调控 F-actin 和 annexin-2 的表达及 F-actin 在细胞内的重构,参与子宫内膜癌细胞的迁移、侵袭及粘附过程。这一研究结果为抗肿瘤治疗提供了新的治疗途径。该研究结果发表于 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 杂志上。

姚克课题组揭示 Connexin46 G2D 突变引起先天性白内障的机制

附属第二医院姚克教授课题组对一个罕见的先天性核型粉尘伴后囊下混浊白内障家系进行研究,通过基因测序定位了发生于 GJA3 基因的致病突变 G2D。转染 HeLa 细胞后,发现该突变导致所表达的 Connexin46 定位改变,缝隙连接形成减少。进一步研究证实该突变引起缝隙连接

hemichannel 功能受损,进而引起细胞凋亡。这一研究提示 Connexin46 第二位甘氨酸在缝隙连接通道形成及功能维持中承担重要作用,为先天性白内障的基因治疗和年龄相关性白内障的预防提供了理论基础。该研究结果已在美国遗传学杂志 Human Mutation 上发表。

柯越海研究小组运用动态细胞表型分析技术探索中草药现代化新方法

Analytical Chemistry 近期发表了基础医学系柯越海研究小组的一项方法学成果,该研究利用动态时效细胞表型分析技术(Time/dosage dependent cellular profiles, TCRPs)结合遗传数理统计对 250 多种道地药材进行了细胞学功能聚类分析,进而通过与小分子化

合物 TCRP 图谱比对,预测了天然药物的有效成分。该研究在方法学上论证了基于微电子阻抗的 TCRPs 技术在中草药道地性分析、组份分离及靶向性筛选方面的应用前景。该研究获得浙江省中医药管理局重点项目等资助。