

简讯·最新研究论文

近期,医学部教师频频在国际专业顶级期刊上发表高质量研究论文,研究成果显著

徐荣臻课题组揭示天然小分子化合物小檗胺的分子靶标 CaMKII γ 及其清除慢性髓系白血病肿瘤干/祖细胞的分子机制

徐荣臻课题组在筛选抗白血病作用的天然中药小分子化合物中发现天然小分子化合物小檗胺能有效清除慢性髓系白血病肿瘤干/祖细胞,以及 T315I 突变 Bcr-Abl 克隆。研究人员在深入探索中,发现了小檗胺抗白血病作用的关键特异性分子靶标 CaMKII γ 是一种调控多重白血病干细胞相关信号通路的分子开关,它在白血病干细胞中高度激活,而

在正常造血干细胞中活性很低。小檗胺是一种双苄基异喹啉生物碱,临床已广泛用于治疗各种原因引起的白细胞减少症。研究结果表明 CaMKII γ 激酶可能是一种新的清除白血病干/祖细胞的治疗性分子靶标,而小檗胺类化合物是该分子靶标的小分子抑制剂,有可能成为一类新型抗白血病分子靶向药物。该研究成果发表于 Blood 上。

厉有名课题组发现血红蛋白对非酒精性脂肪性肝病具有良好的预测价值

厉有名课题组率先在国际上开展了非酒精性脂肪性肝病血清蛋白质组学研究,结果发现,非酒精性脂肪性肝病患者血清存在高丰度的肽段峰,经质谱检测和利用生物信息学分析表明,该峰为血红蛋白的 α 亚单

位,推测血红蛋白可能与非酒精性脂肪性肝病的发生发展有关,研究组进一步通过大样本前瞻性研究证实血红蛋白对非酒精性脂肪性肝病发病具有很好的预测价值。该研究成果发表于 Journal of Hepatology 上。

唐修文课题组和王秀君课题组发现调控 NRF2 信号通路的新机制

唐修文课题组和王秀君课题组研究发现 RXRa 通过与 Nrf2 新的功能域 Neh7 相互作用抑制 NRF2 信号通路。NRF2 是一转录激活因子在氧化和亲电应激下诱导一系列细胞保护基因的表达,它与防治肿瘤、糖尿病等重大疾病密切相关。十多年来,NRF2 一直被认

命了 NRF2 新的功能域 Neh7,率先发现核受体 RXRa 和 NRF2 靶基因启动子结合而抑制 NRF2 转录活性,并阐明了功能域 Neh7 是一潜在的靶点,其在肿瘤及代谢性疾病防治中可能起重要作用。该研究成果发表于 Cancer Research 上。

范伟民课题组发现携带 LIGHT 的间充质干细胞能激起有效的抗肿瘤免疫反应

范伟民课题组发现通过将肿瘤坏死因子家族的 LIGHT 导入到小鼠骨髓间充质干细胞(简称 MSC-LIGHT)后,能有效地激发抗肿瘤的免疫反应。课题组利用间充质干细胞能特异趋向肿瘤的特性,通过靶向携带免疫刺激因子 LIGHT,发现 MSC-LIGHT 可通过激活 LIGHT 信号通路,逆转肿瘤免疫抑制微环境,从而达到

靶向性抗肿瘤免疫治疗效果。进一步的机制研究还发现 CD4T 细胞在 MSC-LIGHT 所起的抗肿瘤免疫的诱导阶段起主要作用,而 CD8T 细胞则在效应阶段发挥更主要的作用。该研究结果提示了 MSC-LIGHT 具有潜在的肿瘤生物治疗作用,为临床肿瘤治疗提供了新的思路。该研究成果发表于 Cancer Research 上。

范伟民课题组揭示新型抗菌肽对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的杀菌作用及其机制

范伟民课题组在对人工合成多肽的系列研究中证实两性亲阳离子螺旋结构多肽 CLLKLLKKC 和 LLKLLKKC 对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌具有快速高效的体内外杀菌作用,特别是 CLLKLLKKC 在 2 倍 MIC 浓度下可以在 10 分钟内快速杀菌,体内实验表明对免疫抑制小鼠的实验性腹膜炎和肺炎均疗效显著。抗菌肽通过作用于细

菌细胞膜,破坏膜的完整性造成细胞内容物如核酸的释放,并且释放随处理浓度增加而增加。近年来临床传统抗生素耐药,特别是碳青霉烯耐药日益严峻,迫切需要开拓新的途径应对该临床困境。新型抗菌肽的高效抗菌活性显示了其在医学上的巨大应用价值,为解决当前抗生素耐药难题提供了新途径。该研究成果发表于 Biomaterials 上。

范伟民课题组成功运用咪唑盐低聚物作为选择性抗菌剂

范伟民课题组创新性地研发运用了高效广谱且选择性优异的咪唑盐低聚物 C₇₂H₇₂N₁₂C₁₆ 作为选择性杀菌剂,对临床常见革兰阳性菌、阴性菌及真菌,如肺炎克雷伯菌、耐万古肠球菌、耐甲氧西林金葡菌、新型隐球菌等均具有高效广谱杀伤作用,最小抑菌浓度为 1.5-31.25 μ g/mL。同时该低聚物选择性好、不破坏正常体细胞、体内毒性低的特

点;其 1% 红细胞溶血浓度为 5000ppm,治疗指数(LD₅₀/ED₅₀)为 37,适用于全身治疗。模拟阳离子两性抗菌肽结构特征研发的咪唑盐低聚物 C72H72N12C16,相比人工抗菌肽更容易合成且生产成本低,有望弥补当前临床抗菌药物的不足,为最终解决临床细菌耐药难题打下坚实的基础。该研究成果发表于 Biomaterials 上。

黄河课题组揭示 T 细胞活化与效应通路基因多态性与异基因造血干细胞移植疗效的关系

供者 T 淋巴细胞在异基因造血干细胞移植后的异体免疫中发挥重要作用,黄河课题组立足中国人群遗传背景,基于已建立的临床样本库,通过对 T 细胞活化与效应通路关键分子及受体基因多态性的差异研究,在众多参与异体免疫反应的分子中发现干细胞供者和/或患者的 CT-LA-4、Fas 基因型和表达改变影响移植后

T 细胞同种异体免疫反应活性,对移植体抗宿主病、感染和复发等移植相关重要并发症的发生风险具有关键作用,并为探讨移植后复发的免疫逃逸机制提供了思路,也为最佳供者选择、移植前风险评估和建立个体化免疫预防与治疗策略提供了理论依据。该研究成果发表于 Haematologica-the Hematology Journal 上。

胡汛课题组研究发现破坏肿瘤中的乳酸环境在肿瘤治疗中起核心作用

实体肿瘤生长依赖葡萄糖,然而由于肿瘤血管结构和功能紊乱,实体肿瘤内常处于葡萄糖剥夺状态。这提出了一个关键的科学问题,即实体肿瘤在葡萄糖剥夺条件下如何生长。课题组在研究中提出肿瘤环境因素可能是主要原因:肿瘤环境因子包括低氧、乳酸堆积等,肿瘤细胞在乳酸环境中,即使葡萄糖被剥夺仍能够长期生存,其机理是乳酸环境能使肿瘤细胞进入

一种类似“休眠”的状态,当供给葡萄糖时,这种“休眠”细胞即进入细胞周期,进行快速分裂。这个发现提示,当葡萄糖缺乏时,乳酸使实体肿瘤中的肿瘤细胞进入休眠状态,当有葡萄糖时,肿瘤细胞分裂。该发现部分解释了实体肿瘤能够持续生长的原因,同时也指出破坏肿瘤中的乳酸环境或许有益于肿瘤治疗。该研究成果发表于 Journal of Pathology 上。

刘伟课题组阐述有丝分裂时高尔基体分解的调控机制

有丝分裂时高尔基体分解的分子调控机制一直未能明确。刘伟课题组研究发现,细胞内作为能量代谢调节的关键分子—AMP 依赖的蛋白激酶 AMPK,在细胞进入有丝分裂前被磷酸化而激活。激活的 AMPK 进而磷酸化定位于高尔基体膜上的小 GTP 酶 Arf1 的鸟嘌呤核苷酸置换因子 GBF1,造成 GBF1 从高尔基体膜上的脱离。研究进一

步证明,GBF1 在第 1337 位点的苏氨酸的磷酸化是高尔基体分解和随后有丝分裂的进入所必需的条件。该机制的发现证明了 AMPK-GBF1-Arf1 信号通路的存在在有丝分裂时高尔基体分解的调控中发挥关键作用。该研究成果发表于 Journal of Cell Science 上。

沈华浩课题组利用 SHP2 蛋白促进小鼠气道上皮细胞合成 TGF- β 1 参与调控哮喘气道重构

沈华浩课题组利用重组腺病毒载体 shp2flo/flox(shp2F/F)在小鼠气道内导入特异性表达 Cre 重组酶,诱导支气管上皮细胞中的 shp2 基因敲除,探讨小鼠支气管上皮细胞中表达的 SHP2 信号蛋白是否参与抗原诱导的支气管哮喘病理特征及气道重构的形成,并结合体外细胞培养进一步探讨其信号调控机制。结果发现 OVA 腹腔注射致敏、长

期雾化吸入激发诱导的过敏性哮喘及气道重构的发生发展与支气管上皮细胞表达的 Shp2 信号蛋白对气道上皮细胞的信号调控相关,支气管上皮细胞的 Shp2 信号对支气管哮喘气道重构的调控主要通过通过对上皮细胞产生 TGF- β 1 的调控而实现。该研究成果发表于 Allergy 上。

包爱民课题组发现帕金森氏病人神经组胺的产生未发生改变

包爱民课题组针对临床前 PD(Parkinson's disease,帕金森氏病人)和对照人群的死后人脑材料,采用定量原位杂交和免疫组化技术,测量了下丘脑结节乳头核中组胺产生的关键酶即组胺脱羧酶 mRNA 水平以及 PD 病理学标志物路易氏体与突起(Lewy bodies/Lewy neuritis, LBs/LNs)量的变化,研究结果发现,尽管临床 PD 患者结节乳头核中

具有大量的 LBs/LNs 积聚,临床 PD 或临床前 PD 患者的组胺脱羧酶 mRNA 水平均无显著改变。该研究结果提示 PD 病人神经性组胺的产生在很大程度上保持不变,同时也提示了 PD 的病理学改变非但不引起结节乳头核退化,反而可能起保护作用。这一研究结果为研究 PD 发病机制提供了新思路。该研究成果发表于 Neurobiology of Aging 上。

黄荷凤课题组证实子宫内膜中钙结合蛋白 S100A11 调控胚胎种植的新机制

黄荷凤课题组首次阐述了 Ca²⁺ 及其相关结合蛋白 S100A11 在着床窗口期的生理学功能和分子机制。课题组的临床调查发现,在管性不孕行 IVF-ET 治疗之后妊娠失败的患者子宫内膜调查结果中,S100A11 表达显著性降低。低表达水平的 S100A11 能够

使子宫内膜容受和免疫耐受相关的重要标记分子发生显著性地改变,从而不利于子宫内膜容受及免疫耐受的形成。这一研究结果为人类认识不孕提供了新思路。该研究成果发表于 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 上。

吴希美课题组揭示维生素 C 调控胎盘激素 hCG 产生的新机制

吴希美课题组利用人类胎盘组织、人细胞滋养层细胞和人绒毛膜癌细胞明确了 VC 转运体 2 主要表达于人胎盘滋养层细胞基础上,并进一步揭示人类胎盘细胞滋养层细胞和绒毛膜癌细胞中,VC 显著地诱导胎盘激素 hCG mRNA 的表达和激素的产生,而 VC 诱导 hCG 的作用是通过 VC 转运体 2 将 VC 转运进入细胞内,并进一步通过激活

Sp1 和 TFAP2A 转录因子的转录活性,来增加 Sp1 和 TFAP2A 转录因子支配的 hCG 基因转录,从而促进细胞分泌和产生 hCG。这一研究结果为 VC 调控胎盘内分泌以及可能的妊娠维持作用提供了新的机制。该研究成果发表于 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 上。

高存记课题组和胡虎课题组阐明凝血酶和受体 PAR-1 在 ADP 刺激导致的小血小板分泌和第二相聚集起关键作用

血小板聚集和血栓的稳定极大依赖于体内特定的血小板刺激剂 ADP 的作用。高存记课题组和胡虎课题组研究发现,在 ADP 刺激下,血小板通过信号转导可调控膜表面整合素与凝血酶前体的结合,使后者受到切割形成凝血酶,凝血酶继而活化其受

体 PAR-1,最终导致血小板的不可逆聚集。该机制的发现促进了对血小板活化、动脉血栓形成过程的认识,并可能为临床抗血小板治疗提供新的依据和靶点。该研究成果在线发表于 Journal of Thrombosis and Haemostasis 上。

高建青课题组在药物/基因共携载体克服肿瘤多药耐药方面取得突破

纳米给药系统以其可实现靶向药物至肿瘤组织,并可通过胞吞入胞从而避开 P-糖蛋白的外排作用,受到广泛关注。高建青课题组构建了透明质酸修饰的新型树状大分子纳米载体,在增加药物入胞的同时,结合

siRNA 技术用以静默耐药肿瘤细胞内穹窿体蛋白表达,显著改变了药物的细胞内分布,从而促进多柔比星进入其作用靶点细胞核,增强了其抗肿瘤作用。该研究作为封面文章发表于 Journal of Controlled Release 上。

柯越海课题组发现肺泡上皮细胞损伤诱导肺纤维化的新机制

柯越海课题组运用可诱导式条件性基因敲除技术,在成体小鼠的肺泡 II 型上皮细胞(AT-II)定向敲除酪氨酸磷酸酶 Shp2 分子。AT-II 细胞是维持肺呼吸功能关键细胞群,动物模型显示 AT-II 细胞酪氨酸磷酸化调控紊乱导致其特征性板层小体结构

异常、表面活性剂分泌减少以及细胞凋亡等病理损伤,进而诱发非炎症性的纤维化增生,博来霉素诱导加速小鼠肺炎反应及严重的肺间质纤维化。新机制提供了重要实验证据。该阶段性研究成果发表于 Faseb Journal 上。

柯越海课题组发现气道粘液高分泌的新的负反馈调控分子

杯状上皮化生与粘液高分泌是包括支气管哮喘、COPD 等常见呼吸系统疾病主要病理特征之一。一般为 IL13 介导 JAK/STAT6/SOCS3 信号是粘液分泌关键的磷酸化调控分子。柯越海课题组研究发现,支架蛋白 Gab2 分子具有多个磷酸激酶与磷酸酶的 SH2 结构域直接结合位点,

是负反馈因子 SOCS3 介导粘液高分泌调控的关键因子。课题组运用 Gab2 敲除小鼠、骨髓置换及卵清蛋白诱导哮喘模型等一系列实验进一步验证 Gab2 分子调控气道粘液高分泌的新作用机制。该研究成果发表于 Faseb Journal 上。

(下转第四版)