

转化医学信息

转化医学作为医学研究的一个分支,从其概念的提出到现在十多年间发展迅速,广泛引起了世界各国学者的关注和重视。转化医学的核心是将医学生物学基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实践中应用的理论、技术、方法和药物,并在实验室与病房之间架起一条快速通道,实现基础研究与临床研究的双向转化,是沟通基础医学与临床医学的桥梁,也是当前医学研究的热门话题。鉴于此,《中国细胞生物学学报》推出“转化医学信息”栏目,对该领域相关报道内容进行介绍,希望对相关科研和医疗工作者有所启发。

Nature: E3泛素连接酶和TAM受体通过NK细胞控制肿瘤转移

奥地利和德国的科学家发现了E3泛素连接酶Cbl-b作为先天“自然杀手”(NK)细胞中一个调控通道构成部分的以前不知道的作用,该通道“授权”这些细胞自发地拒绝癌症转移。研究结果发表在近期的*Nature*上。

肿瘤转移是引起癌症患者死亡的主要原因,也是癌症治疗的最大挑战。新的方法阻断免疫系统的抑制通路,给癌症免疫治疗带来新的希望。

在新的研究中,研究人员发现,小鼠Cbl-b的遗传丢失或其E3连接酶活性的失活,允许NK细胞抑制多种原发肿瘤和远处肿瘤转移的生长。这种效应是通过TAM家族酪氨酸激酶受体的成员介导的,同时,用一种小分子TAM抑制因子对野生型NK细胞进行处理,会产生针对转移性黑色素瘤的治疗性NK细胞活性。这为对人类进行基于NK细胞的抗转移治疗提供了一个可能的方法,同时也解释了广泛使用的抗凝血药warfarin的抗转移特性。

利用崭新的TAM/Cbl-b抑制通路,科学家有可能开发新药唤醒固有免疫系统消灭肿瘤转移。

Paolino M, Choidas A, Wallner S, Pranjic B, Uribealago I, Loeser S, *et al.* The E3 ligase Cbl-b and TAM receptors regulate cancer metastasis via natural killer cells. *Nature* 2014; 507(7493): 508-12.

Cell Rep: Th2免疫细胞生成类固醇来促进免疫稳态

近日,欧洲生物信息学研究所(EMBL-EBI)的研究人员发现, Th2免疫细胞会通过产生类固醇来关闭自己。这项研究结果发表在*Cell Rep*杂志上,对癌症、

自身免疫性疾病和寄生虫感染具有重大研究意义。

Th2细胞通过分泌各种细胞因子,调节寄生虫感染、过敏性疾病、肿瘤免疫和妊娠。很有可能其中有未知的Th2通路分子。尽管类固醇是已知的免疫调节剂,但之前未发现免疫细胞产生类固醇。

在新的研究中,科学家发现, Th2细胞在体外以及蛔虫感染模型中产生一种类固醇——孕烯醇酮(pregnenolone)。单细胞RNA测序和qPCR分析孕烯醇酮与免疫抑制相关,抑制了Th细胞增殖和B细胞免疫球蛋白类别转换。

研究人员将孕烯醇酮命名为淋巴激素(lymphosteroid),并推测Th2细胞分化成类固醇生成细胞,是使免疫系统恢复平衡机制的一部分。下一步研究是要弄清楚进程如何启动、其中会涉及到哪些其他组织等问题。

Mahata B, Zhang X, Kolodziejczyk AA, Proserpio V, Haim-Vilmovsky L, Taylor AE, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals T helper cells synthesizing steroids de novo to contribute to immune homeostasis. *Cell Rep* 2014; doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.011.

Science: lnc-DC控制树突状细胞分化

第二军医大学医学免疫学国家重点实验室主任曹雪涛课题组报道了一种选择性表达于人树突状细胞中的长链非编码核糖核酸(lncRNA),通过一种新的作用机制,调控树突状细胞(DC)的各种生物活性。研究论文发表在新一期*Science*上。

lncRNAs对于多种生物反应起到关键作用,但是对调节免疫细胞分化和功能的报道极少。DC是免疫系统中最有力的抗原递呈细胞,目前对于在DC分化和功能中起作用的非编码RNA,尤其是

lncRNAs知之甚少。

研究人员利用诱导外周血单核细胞分化DC的模型,用基因芯片和深度测序技术,首次发现了一种选择性存在于DC的lncRNA,并将此功能未知的新lncRNA命名为“DC长链非编码RNA”(lnc-DC)。研究证实,抑制lnc-DC可破坏体外人类外周血单核细胞以及体内的小鼠骨髓细胞分化为DC,并减小DC刺激T细胞激活的能力。

进一步的机制研究证实,lnc-DC是通过激活转录因子STAT3来介导这些效应的。lnc-DC直接结合到细胞质中的STAT3上,通过阻止STAT3结合SHP1及去磷酸化,促进了STAT3 tyrosine-705位点磷酸化。新研究确定了一个调控DC分化的lncRNA,并拓宽了已知的lncRNA作用机制。

这一发现将有助于人们深入认识DC分化发育机制,并将促进抗癌、抗感染新型高效疫苗研发。同时,为lncRNA未来基础研究提出了重要方向。

Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, Xu S, *et al.* The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science* 2014; 344(6181): 310-3.

Immunity: IL-22+CD4+ T细胞促进结肠癌干性机制研究

美国密歇根大学、中国上海交通大学等单位的研究人员合作发现,IL-22+CD4+ T细胞而非免疫系统,直接“给予”结肠癌细胞癌症干细胞样的攻击性属性。相关研究论文发表在杂志*Immunity*上。

目前,尚无报道有关免疫系统对人类结肠癌的浸润和干性的影响。研究人员在结肠癌组织中检测到CD4+ T细胞产生的IL-22。在小鼠模型中,这些细胞迁移到结肠癌微环境中涉及到趋化因子受体CCR6和配体CCL20。IL-22激活转录因子STAT3和甲基转移酶DOT1L作用于癌细胞。DOT1L复合物诱导干细胞基因*NANOG*、*SOX2*和*Pou5F1*,增加癌症干性和肿瘤发生风险。此外,患者肿瘤样本高水

平DOT1L与较短的生存期存在联系。

因此,研究人员建议DOT1L作为预测指示结肠癌患者的预后情况的一个指标,并且以此为靶标有可能开发结肠癌新的治疗方法。

Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, *et al.* IL-22+CD4+ T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity* 2014; doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.010.

Nat Commun: 组织工程食管实验性移植大鼠成功

瑞典Karolinska研究所的科学家报告了一种组织工程食管,它能抵抗机械应力,植入到大鼠体内时能发挥功能。研究成果发表在近期*Nat Commun*上。

肿瘤、创伤或先天畸形等原因往往造成患者食管受损。临床治疗中需要利用生物工程组织来取代受损的食管。

科研人员对一段大鼠食管脱细胞进行处理,作为具有生物兼容性的支架,模拟天然器官的机械和生物活性特性。支架上种植大鼠异体骨髓间充质细胞,植入切除部分食管的模型大鼠体内后,可自发分化为上皮和肌肉样细胞。

手术后,该研究小组对大鼠进行了2周监测。没有观察到疼痛或健康受损、器官排斥或有害免疫反应等任何明显的迹象。另外,研究人员还在移植组织中发现了新形成的血管和肌纤维。

虽然这项研究中移植食管长度较小,长期功能也有待证明,但这种方法对较大动物模型上进行评估工作铺平了道路。

Sjöqvist S, Jungebluth P, Ling Lim M, Haag JC, Gustafsson Y, Lemon G, *et al.* Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats. *Nat Commun* 2014; doi:10.1038/ncomms4562.

朱丽华 整理