

研究揭示非小细胞肺癌潜在治疗新靶点

● 本报记者 张思玮

近日,北京协和医院胸外科主任李单青团队与中山大学孙逸仙纪念医院陈长昊团队在国际期刊 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 上以原创性论著形式发表了关于非小细胞肺癌淋巴转移机制的研究进展。该研究揭示了类泛素化修饰介导细胞外囊泡包装环状RNA——circTLC4-RWDD3 在非小细胞肺癌淋巴转移的分子机制,提示 circTLC4-RWDD3 可能是非小细胞肺癌的潜在治疗靶点。

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因,也是全球第二大最常见的恶性肿瘤,约85%的肺癌类型是非小细胞肺癌。淋巴转移是非小细胞肺癌的主要转移途径之一,也是导致患者预后不佳的主要原因。

目前研究普遍认为,淋巴管新生是介导肿瘤淋巴转移的关键步骤。肿瘤细胞与淋巴管之间需要通过多种信号分子传递信息,才能刺激淋巴管生成。细胞外囊泡是一种内源性纳米级膜颗粒,可运输分子货物,介导细胞间通信,促进肿瘤淋巴管生成。

然而,非小细胞肺癌的淋巴转移和淋巴管新生的具体调控机制尚不明晰。鉴于此,研究团队通过高通量测序锚定

了与非小细胞肺癌淋巴转移显著正相关的环状RNA——circTLC4-RWDD3,证实 circTLC4-RWDD3 在淋巴转移性非小细胞肺癌来源的细胞外囊泡中显著富集。多中心队列结果验证了研究团队的预设, circTLC4-RWDD3 与非小细胞肺癌患者的淋巴转移和不良预后显著相关。通过体内外功能实验,研究团队证实了 circTLC4-RWDD3 可诱导非小细胞肺癌的淋巴管新生,进而促进癌症细胞的淋巴转移。

研究团队从分子机制层面阐明了 circTLC4-RWDD3 促进非小细胞肺癌淋巴管新生及淋巴转移的机理。 circTLC4-RWDD3 能与 hnRNPA2B1 直接结合,并通过上调 UBC9 表达介导 hnRNPA2B1 的 K108 残基发生类泛素化修饰。类泛素化修饰的 hnRNPA2B1 被 ALIX 的 SUMO 相互作用基序识别,激活 ALIX 进而募集 ESCRT-III,从而促进 circTLC4-RWDD3 在非小细胞肺癌来源的细胞外囊泡中的包装富集。细胞

外囊泡包装的 circTLC4-RWDD3 被淋巴管内皮细胞摄取,并激活淋巴管新生的始动因子 PROX1 的转录而促进其表达,从而导致非小细胞肺癌的淋巴管新生和淋巴转移。

在小鼠足垫-膈窝淋巴转移模型中,研究团队通过突变 hnRNPA2B1 的 K108 残基或 ALIX 中的 SUMO 相互作用基序,阻断了细胞外囊泡介导的 circTLC4-RWDD3 递送,进而抑制非小细胞肺癌的淋巴管新生和淋巴转移。这一结果提示,该靶点有望成为非小细胞肺癌的潜在治疗靶点。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01685-0>



图片来源:摄图网

果蝇复眼调节生物节律的神经机制破解

本报讯 近日,北京大学生命科学学院、清华大学-北京大学生命科学联合中心研究员罗冬根团队在《自然》发表论文,报道了果蝇“一细胞,两递质,两视觉功能”的神经机制。

神经细胞经突触连接所组成的神经环路是神经系统的基本功能单元,其细胞间信号的传递通过某种化学物质(神经递质)的释放实现,不同的神经细胞释放不同的递质,从而行使不同的功能。视觉最重要的功能是分辨图像,即图像视觉,而非图像视觉的另一些功能虽与图像生成并无直接关联,但起着重要的辅助作用,比如,对昼夜节律的调节等。

研究者很早就认识到,视觉系统的这两种功能分别通过两类感光细胞来实现,一类解析局部反差,另一类解析整体

光亮度。同时,近年的研究表明,产生局部反差的感光细胞也能传递整体光亮度,但其神经机制尚不清楚。

罗冬根团队则报道了同一感光细胞同时释放两种递质以分离两种不同视觉功能的神经机制。

“我们应用国际领先的果蝇大脑神经元的单电极和多电极膜片钳电生理记录技术,揭秘了果蝇复眼调节生物节律的神经机制。”论文通讯作者罗冬根告诉记者。

研究团队发现,果蝇复眼的一种感光细胞同时释放组胺和乙酰胆碱作为神经递质,其中组胺介导精细的运动视觉,而乙酰胆碱则通过作用于该团队新发现的“巨无霸”伞形神经元来调节昼夜节律。该神经元的树突像巨伞一样覆盖了整个视

觉脑区,且不同神经元间通过突触连接在一起,从而整合大视野光亮度信息。

这些是实现非图像视觉功能所需的理想特性。同时,组胺和乙酰胆碱相互调控。这些重要的发现提示,果蝇视觉信号的分离,源于视觉信号发生的最初阶段,感光细胞以一个细胞释放两种递质,是一种新的视觉信号传递模式。

在哺乳动物中,有些视觉信号的分离采用“一递质,两受体”方式,即利用一种递质和有相反电信号的两种受体。该工作揭示了在某递质(如果蝇的组胺)无相反电信号受体的条件下,感光细胞高效分离视觉信号的策略,促进了对视觉形成和生物节律的理解。(崔雪芹)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06681-6>

本报讯 近日,香港大学教授黄适、海南大学教授张家超、江南大学教授翟齐啸等合作,确定了益生菌长双歧杆菌中负责改善肠道动力的基因,并发现拥有 abfA 基因簇的长双歧杆菌菌株可以通过增强肠道中阿拉伯糖的利用能力来改善便秘。相关研究发表于《细胞宿主与微生物》。

合作团队识别并系统验证外源性益生菌或肠道微生物群影响胃肠道运动的关键遗传因素。他们从354名年龄在0~108岁的中国人体内分离出185株长双歧杆菌。借助野生长双歧杆菌菌株综合库,发现有效缓解小鼠便秘是通过 abfA 簇调节实现的。这一关键遗传因素优先提高了对阿拉伯糖的利用能力。阿拉伯糖是植物多糖的常见成分,是人类难以消化的纤维,也是正常肠道微生物难以获取的营养来源。

研究人员结合宏基因组学和代谢组学进行了临床试验和人-小鼠粪便微生物群移植实验。在这项双盲、随机、安慰剂对照的临床试验中,补充携带 abfA 基因簇的长双歧杆菌而不是缺乏 abfA 基因簇的菌株的参与者,阿拉伯糖消化加强,并增加了有益的代谢物,改善了便秘症状。

在人类队列中,粪便微生物组中 abfA 基因簇的丰度能预测便秘,并且将富含 abfA 基因簇的人类肠道微生物群移植到便秘小鼠体内,可改善小鼠肠道蠕动。值得注意的是,除了长双歧杆菌, abfA 基因簇在肠道中普遍存在,能调节小鼠和人类的便秘症状。

研究人员表示, abfA 基因簇是治疗人类便秘的肠道微生物治疗靶点。在筛选益生菌或推断其治疗胃肠道疾病的疗效时,应首先考虑控制益生菌独特代谢能力的遗传因素。

相关论文信息: <http://doi.org/10.1016/j.chom.2023.10.016>

肠道微生物缓解便秘机制获突破

(冯丽妃)