

P1-A 王英杰教授牵头的联合课题组研究揭示 Oct4 和 Akt 相互作用在胚胎癌细胞自我更新和存活中的关键作用  
P1-B 李兰娟院士先后在肝病领域的 top 期刊 Hepatology 上发表学术论文  
P1-C 最新研究论文

p2-A 段树民院士团队入选国家自然科学基金委创新研究群体  
p2-B 国家基金重点项目介绍

P3- 支撑计划项目介绍

P4-863 计划课题介绍

# 聚焦浙医

Focus on Zhejiang University School of Medicine

●2012年11月17日 星期六 第十九期 ●浙江大学医学部 主办 ●主编:许正平 责任编辑:任桑桑

## 王英杰教授牵头的联合课题组研究揭示 Oct4 和 Akt 相互作用在胚胎癌细胞自我更新和存活中的关键作用



王英杰教授(左)与博士后陈芥(中)、博士生潘毅(右)讨论实验结果

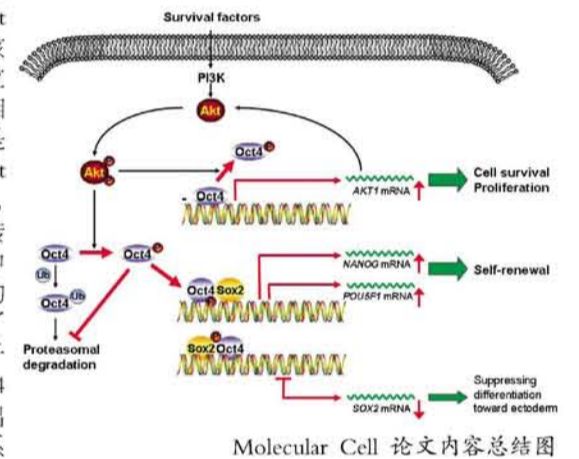
近日,浙江大学医学院附属一院传染病诊治国家重点实验室王英杰教授和生命科学学院沈炳辉教授的联合课题组揭示了干细胞癌变的新机理。2012年10月4日,课题组在生命科学领域国际顶尖杂志 Cell 子刊 Molecular Cell(分子细胞)上发表了题为“Reciprocal regulation of Akt and Oct4 promotes the self-renewal

and survival of embryonal carcinoma cells”的论文。越来越多的研究表明,肿瘤之所以有无限增殖的能力,主要由于肿瘤组织中极少数数量的一小群细胞在肿瘤形成过程中充当着干细胞的角色。由于这些细胞与干细胞相似,所以被称为肿瘤干细胞。目前的抗肿瘤治疗方法可能因为无法触及肿瘤干细胞而治标不治本。因此,如果能找到有效针对肿瘤干细胞的治疗手段,必将为人类根治癌症带来重大突破。然而,目前还不清楚肿瘤干细胞究竟来源于胚胎干细胞还是成体干细胞,它们和正常干细胞之间究竟有哪些相

似性和差异性,是什么机制导致正常干细胞转变成肿瘤干细胞。胚胎癌细胞(embryonal carcinoma cell)是恶性畸胎瘤(teratocarcinoma)的干细胞,因其与胚胎干细胞有相近的组织学起源和生物学特性,既被认为是一种癌变的胚胎干细胞,又是研究处于胚胎阶段的肿瘤干细胞的一个有用模型。已有的研究充分证明,转录因子 Oct4 在维持胚胎干细胞和胚胎癌细胞等多潜能干细胞的自我更新中发挥了至关重要、无可替代的作用。由王英杰教授和沈炳辉教授共同领导的联合课题组在国际上首次证明 Oct4 的 235 位苏氨酸(T235)可直接被蛋白激酶 Akt 磷酸化,并且该磷酸化程度在胚胎癌细胞中大大高于胚胎干细胞。T235 磷酸化抑制了蛋白酶体对 Oct4 的降解,延长了 Oct4 在细胞内的半衰期,增加了其稳定性。同时,该磷酸化会促进 Oct4 在细胞核内的定位、与 Sox2 的相互作用以及受 Oct4-Sox2 双重调控的干性基

因的表达,这些过程共同促进了胚胎癌细胞的多能性及自我更新。此外,他们又发现 Oct4 可结合至 AKT1 基因的启动子区域,抑制其转录;当 Oct4 被 Akt 磷酸化后,就会与 AKT1 基因解离,从而以正反馈方式激活 AKT1 基因的转录,进而促进胚胎癌细胞的抗凋亡和增殖能力,形成“Oct4-Akt 正反馈回路系统”。该团队的研究首次确立了最重要的干细胞相关转录因子 Oct4 是抗凋亡关键蛋白 Akt 的磷酸化作用底物,在 PI3K-Akt 信号转导通路的效应分子中增添了一位重量级的新成员;证明了 AKT1 等抗凋亡因子基因的表达受 Oct4 的直接调控;并提出了“Oct4-Akt 互作系

统”的概念。这一系列发现揭示了干细胞癌变的一种重要机制,为深入了解肿瘤干细胞发生机理提供了全新的重要线索,并且为进一步针对肿瘤干细胞的治疗提供了新靶标和新策略。该论文已被 Nature China 亮点评述。



### 李兰娟院士研究组先后在 Hepatology 上发表学术论文

#### 利用人骨髓间充质干细胞肝内移植成功治疗暴发性肝衰竭猪

研究组率先在国际上开展了经门静脉移植人骨髓间充质干细胞(hBMSC)治疗暴发性肝衰竭的大动物(猪)实验研究,结果发现,门静脉注射移植组 13/15 头猪长期成活,时间超过 6 个月,外周静脉移植组 15 头猪在 96 小时内全部死亡,门静脉注射生理盐水组 15 头猪在 96 小时内全部死亡。免疫组化、qPCR、ELISA 等研究证实 hBMSC 经门静脉移植是治疗暴发性肝衰竭的有效途径。该研究结果为 BMSC 治疗暴发性肝衰竭开辟了新的途径。

#### 发现肝硬化病情相关性肠道细菌

研究组运用基于 16S rDNA 的高通量测序技术和定量 PCR 技术对肝硬化患者的粪便菌群结构进行全面深入研究分析。研究发现:肝硬化患者与健康对照组粪便菌群相比结构差异显著。肝硬化患者肠道菌群中潜在致病菌(如肠杆菌科细菌及链球菌科细菌等)比例明显增加,并与肝硬化病情严重程度(Child-Pugh 评分)呈正相关。同时患者肠道毛螺菌比例明显降低,与肝硬化病情程度呈负相关。该研究成果或可为开发针对肝硬化患者的菌群调节药物提供理论依据。



### 简讯·最新研究论文

近期,医学部教师频频在国际专业顶尖期刊上发表高质量研究论文,在量的积累中实现了质的飞跃,由于版面限制仅以标题形式介绍部分文章如下:

- 邹宏斌研究组发现生物碱关键合成酶 STR1 体外应用及催化机制,该研究结果发表在 Journal of the American Chemistry Society 上。
- 黄荷凤研究组揭示胚胎源性糖尿病发病的表观遗传机制,该研究结果发表在 Diabetes 上。
- 罗建红研究组揭示突触 NMDA 受体活动介导神经保护作用的新机制,该研究结果发表在 The Journal of Neuroscience 上。
- 梁廷波研究组提出 TSC2-mTOR 通路可以调控单核巨噬细胞促肿瘤血管生成,该研究结果发表在 Cancer Research 上。
- 张信美研究组发现抗血管基因治疗可有效治疗子宫内膜异位症,该研究结果发表在 Biomaterials 上。
- 郑良荣、王利宏研究组为糖尿病合并心肌缺血的基因治疗提供新方法,该研究结果发表在 International Journal of Cardiology 上。
- 李晓明研究组揭示大脑皮层抑制性神经环路发育规律,该研究结果发表在 Cerebral Cortex 上。
- 梁廷波研究组发现脂肪间

- 充质干细胞(ADSC)移植能够减轻小体积肝移植术后大鼠的移植损伤,该研究结果发表在 American Journal of Transplantation 上。
- 包爱民研究组阐明帕金森氏病患者黑质和纹状体内组胺系统变化特征,该研究结果发表在 Neurobiology of Aging 上。
- 刘伟研究组发现反面高尔基体和 API-Clathrin 在自噬泡形成中的重要作用,该研究结果发表在 Journal of Cell Science 上。
- 黄荷凤研究组发现 DNA 甲基化维持的缺陷与异常的胚胎着床和发育相关,该研究结果发表在 BMC Medicine 上。
- 李兰娟研究组发现经门静脉移植胎盘来源的间充质干细胞(MSC)可作为肝脏疾病治疗的新手段,该研究结果发表在 BMC Medicine 上,论文第一作者为曹红翠。
- 黄荷凤研究组揭示离子通道在胚胎着床中的关键作用,该研究结果发表在 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 上。

- 王青青研究组发现 microRNA-494 在肿瘤免疫逃逸中的调控作用,该研究结果发表在 The Journal of Immunology 上。
- 王建莉研究组发现肿瘤免疫逃逸新机制,该研究结果发表在 The Journal of Immunology 上。
- 陈江华研究组最新荟萃分析显示帕立骨化三醇能使慢性肾病(CKD 2-5 期)患者获益,该研究结果发表在 The Clinical Journal of the American Society of Nephrology 上,论文第一作者为程军博士。
- 李兰娟研究组采用超高效液相色谱质谱联用技术区分肝细胞癌和肝硬化患者的代谢组学研究,这一研究结果发表在 Journal of Proteome Research 上。
- 何超研究组与上海交大合作首次应用新鲜的肠癌组织/正常组织的培养液进行对比研究,寻找结肠直肠癌早期诊断血清标志物,该研究结果发表在 Journal of Proteome Research 上。
- 包爱民研究组揭示人脑内神经元性组胺的昼夜节律特征及其在神经退行性疾病中的改变,该研究结果发表在 Sleep 上。