

# 【学术前沿】邹卫国组发现导致异位骨化的肌腱干细胞新亚型及相关机制

细胞世界 2020-11-05

以下文章来源于BioArt，作者刘坤



**BioArt**

高屋建瓴，提供专家点评，引导学术争论，展现学术批评；诚心实意，关注科研生态，...



关注我们，获取更多相关资讯

异位骨化 (HO) 是在肌腱、肌肉等组织内发生的病理性骨形成。该病会导致患者的运动系统受损，严重时可丧失行动能力。但是，目前针对异位骨化的细胞来源和发病机制仍不明确。

近日，邹卫国团队在 *The Journal of Clinical Investigation* 杂志上在线发表了文章 "*Tendon-derived cathepsin K-expressing progenitor cells activate Hedgehog signaling to drive heterotopic ossification*"。在本研究中，研究者发现：通过敲除  $Ctsk^+$  细胞中的 Suppressor of fused (Sufu) 基因，会导致自发性以及进行性的韧带、肌腱和关节内骨化；进而，通过细胞谱系追踪研究以及细胞功能分析证实， $Ctsk$  可作为  $Scx^+$  肌腱干细胞 (TDPCs) 的一个亚群标记 -  $Ctsk^+ Scx^+$  TDPCs。 $Ctsk^+ Scx^+$  TDPCs 高表达肌腱干细胞标志物和具有比其它亚群更高的克隆形成能力。该研究还发现，Sufu 基因缺失会通过上调 Hedgehog (Hh) 信号通路促进  $Ctsk^+$  肌腱源性细胞向成骨及成软骨方向分化进而形成异位骨化；最后，研究者证实，通过使用 JQ1 药理学干预 Hh 信号通路可抑制异位骨化的发生发展。

**Tendon-derived cathepsin K-expressing progenitor cells activate Hedgehog signaling to drive heterotopic ossification**

Heng Feng, ... , Qing Bi, Weiguo Zou

*J Clin Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI132518>.

既往研究表明,  $Scx^+$  TDPCs在异位骨化的发生发展过程中可以向成骨细胞以及软骨细胞分化;但是,在该过程中,针对TDPCs的体内作用及调节机制研究仍然十分有限。Hh信号通路在软骨和骨发育中发挥了关键作用,而且该信号通路的失调将会导致许多骨骼疾病,如骨肿瘤、骨关节炎和异位骨化等。作为Hh信号通路的主要负向调节因子, $Sufu$ 的失活将会导致Hh信号通路的异常激活。已有研究说明Hh信号通路参与异位骨化的发生是通过软骨内成骨的方式。但是,目前,还没有研究说明并鉴定出异位骨化发生中参与Hh信号通路失调的细胞亚群。在本研究中,研究者鉴定出了一种以 $Ctsk$ 为标记的新的TDPCs细胞亚群,并且发现其在异位骨化的发生发展中发挥着重要作用。

已有研究表明,在 $Ctsk^+$ 细胞中敲除 $Ptpn11$ 会导致混合性软骨瘤病,其发病机制与Hh信号通路的过度激活有关。本文研究者首先将 $Sufu^{fl/fl}$ 小鼠与 $Ctsk$ 小鼠进行杂交,获得了 $Ctsk-Cre::Sufu^{fl/fl}$ ( $Ctsk-CKO$ )小鼠,发现该小鼠在影像学及组织学上会表现出自发性以及进行性的关节周围、韧带以及肌腱的骨化。

为了进一步寻找异位骨化的细胞来源,研究者进行了细胞谱系追踪研究,发现 $Ctsk$ 可在跟腱、股四头肌腱、髌韧带等的大部分细胞中表达,并且该类细胞的软骨分化标志物COLII和成骨分化标志物OPN的表达都显著增加。由此可见,肌腱和韧带中的 $Ctsk^+$ 细胞具有促进异位骨化发生发展的作用,并且还发现 $Ctsk^+$ 细胞都表达肌腱的 $Scx$ 标志物。

此外,研究者通过流式细胞学分析发现, $Ctsk^+Scx^+$ 细胞高表达TDPCs的标志物CD44、CD105、Nestin和Sca1等;并通过体外克隆实验发现, $Ctsk^+Scx^+$ 细胞比其他亚群具有更高的克隆形成效率,因此认为 $Ctsk^+Scx^+$ 细胞具有祖细胞的特征。此外,体外试验证实 $Ctsk^+Scx^+$ 肌腱来源细胞具有多向分化潜能,可以向成骨、成软骨和成脂进行三系分化。因此,研究者认为 $Ctsk$ 标记了表达 $Scx$ 肌腱标志物的TDPCs的一个独特亚群,并认为该细胞亚群是参与异位骨化的新的细胞来源。

鉴于组织学观察发现Ctsk-CKO老鼠的肌腱中成骨细胞和软骨细胞都显著增多，研究者试图进一步验证Sufu以及Hh信号通路是否对于TDPCs的分化至关重要，并通过体外实验发现Sufu的缺失以及Hh信号通路的激活会导致TDPCs的成骨和成软骨分化能力显著增强。其中，GLI1和GLI2是Hh信号通路中的重要转录因子，并直接激活靶基因的转录。为了证实Hh信号通路在异位骨化发生发展中的关键作用，研究者将GLI1/GLI2敲除小鼠与Ctsk-CKO小鼠杂交，并发现所得小鼠的关节周围、韧带以及肌腱内骨化程度明显减轻，由此表明Hh信号通路在异位骨化中发挥着至关重要的作用。

已有研究报道，JQ1是Hh信号通路的小分子抑制剂，可以抑制GLI1和GLI2的转录，从而治疗与Hh信号通路相关的肿瘤。基于此，研究者发现JQ1可以显著抑制由Ctsk-CKO小鼠提取而来的Ctsk<sup>+</sup>Scx<sup>+</sup>TDPCs的成骨和成软骨分化、以及Hh靶基因的转录；并通过体内JQ1干预实验发现，Ctsk-CKO小鼠的活动度显著改善，异位骨化程度显著减轻。

在该项研究中，**研究者首次鉴定出Ctsk标记的表达肌腱标志物Scx的TDPCs新亚群（Ctsk<sup>+</sup>Scx<sup>+</sup>TDPCs），并进一步证实了该细胞亚群在异位骨化中的重要作用，不仅为TDPCs分型作了重要补充，也为TDPCs分化研究提供了依据。虽然已有研究发现Hh信号通路与异位骨化有关，但是本研究首次证实了Hh信号通路对于肌腱和韧带中TDPCs分化的具体作用和机制，从而为防止异位骨化提供新的靶点。又基于此，研究者发现JQ1可通过调节Hh信号通路抑制TDPCs的成骨和成软骨分化，从而防治异位骨化形成，因此JQ1有望成为防治异位骨化形成的新方法。**

#### 专家点评

**罗剑**（华东师范大学生命医学研究所，教授）

异位骨化是指在骨骼系统之外的肌肉、肌腱等软组织中出现的一种病理性骨形成现象。其常发生在骨折、手术、烧伤等创伤性损伤之后。流调显示，创伤后有约12%-25%的患者会发生异位骨化，近40%的异位骨化患者伴有局部疼痛、运动功能受限等并发症，这也给患者创伤后的功能康复带来严重的影响。异位骨化往往伴随着成骨细胞的过度活化。肌腱作为骨和肌肉连接的组织，其异位骨化发生率最高，尤为影响患者的术后康复及生活质量。骨化后的肌腱组织无法行使正常的功能，而且会影响韧带的收缩功能。目前，临床上对治疗异位骨化的方案非常有限，如放射治疗、非甾体类抗炎药物等，但这些治疗方案均会给患者带来较大副作用，同时存在干扰正常骨形成的风险，治疗后效果欠

佳。异位骨化病灶形成需要有三个必要的条件：1. 具有可诱导的前体细胞；2. 适宜诱导的软组织环境；3. 诱导骨化的信号通路。

在肌腱异位骨化过程中，到底是哪群细胞发生了骨化目前还尚未明确，其骨化的分子机制更加缺乏系统研究。因此，寻找到肌腱骨化的细胞群并阐明其骨化的分子机制，对于临床解决肌腱异位骨化具有巨大的推动作用。2020年10月，邹卫国教授团队在该领域获得突破性进展，在*JCI*上首次报道：表达组织蛋白酶K(CTSK, cathepsin K)肌腱细胞群在肌腱异位骨化发生过程中起着决定性作用。作者发现这群CTSK阳性的肌腱细胞群相比于普通的肌腱前体细胞具备更强的干细胞活性，除了高的增殖能力之外，这群细胞向成骨，脂肪，软骨的分化能力更高。

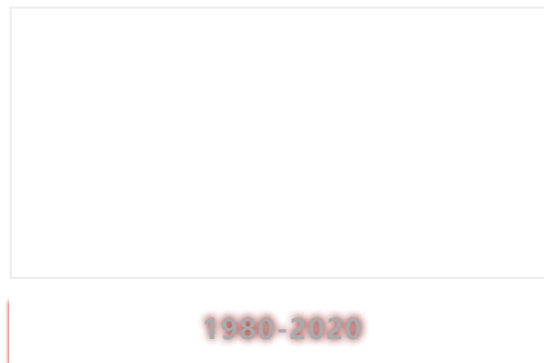
分子层面上，作者发现Hedgehog信号通路在这群CTSK阳性的肌腱细胞异位骨化中起到关键作用，在这群CTSK阳性的肌腱细胞中敲除Sufu之后，会过度活化Hedgehog信号通路，从而使CTSK阳性的肌腱细胞向成骨分化，进而发生异位骨化的过程，这很可能是肌腱异位骨化发生的关键机理。作者还进一步进行了转化医学研究，用Hedgehog通路的抑制剂JQ1能显著抑制Sufu缺失所造成的异位骨化以及骨生成。因此该研究证明了靶向这群CTSK阳性的肌腱细胞中的Hedgehog通路是治疗肌腱异位骨化的关键药物靶标。

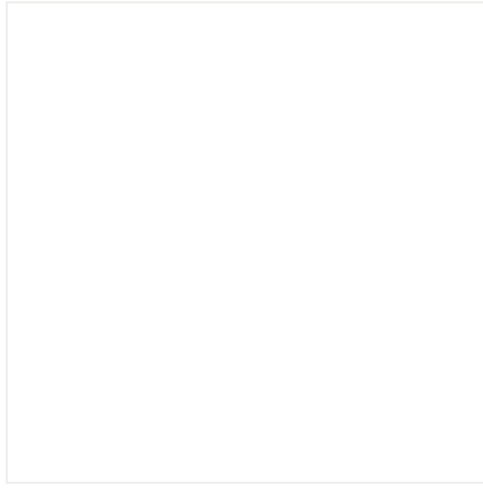
该论文基础和转化研究相结合，研究十分深入，逻辑十分清晰，意义巨大。从发病机制上解决了临床肌腱异位骨化的关键科学问题，并提出了精准的治疗方案，将为临床肌腱异位骨化的研究拉开一个新的大幕。

**原文链接：**

<https://www.jci.org/articles/view/132518>

来源：BioArt





[阅读原文](#)

喜欢此内容的人还喜欢

**【科学普及】让快乐围绕在你身边 ——谈谈抑郁症患者的快感缺失**

细胞世界