

您现在的位置: [首页](#) > [科研进展](#)

刘思金研究组在金属代谢异常与毒性的研究中取得进展

2019-02-22 | [【大小】](#) | [【打印】](#) | [【关闭】](#)

中科院生态环境研究中心环境化学与生态毒理学国家重点实验室刘思金研究员课题组与山东大学闫兵教授及美国加州大学洛杉矶分校Tomas Ganz教授等合作, 最近在金属代谢异常与毒性的研究中取得多项进展, 相关研究成果发表于Haematologica (Liu and Liu, et al. 2019, doi:10.3324/haematol.2018.209874), Advanced Science (Song, et al. 2018;5:1800866), American Journal of Hematology (Guo, et al. 2019;94:184-8) 和Journal of Trace Elements in Medicine and Biology (Li, et al. 2019;52:232-8)。

铁是生命活动必需的微量元素。环境和遗传因素单独或相互作用可以导致铁代谢紊乱, 引发贫血和铁负荷等多种疾病。血色素沉着病和地中海贫血是典型的铁负荷疾病。目前针对这些铁负荷疾病主要采用去铁、输血和脾切除等治疗手段, 但这些治疗手段有诸多局限性, 严重影响了治疗效果, 迫切需要寻找新的药物。铁调素 (Hepcidin) 作为机体内调节铁代谢的最主要激素, 其主要的生物学功能是通过与其受体 (Ferroportin) 结合来实现, 升高Hepcidin表达水平被认为是有效改善铁负荷的潜在治疗靶点。本课题组通过国内外合作寻找Hepcidin的激活剂, 通过筛选210个噻唑烷酮类化合物的文库, 发现了3个有效刺激Hepcidin表达的激活剂。通过Hepcidin缺失小鼠模型, 明确了3个化合物的作用靶点为肝脏的Hepcidin表达。以血色素沉着病 (Hfe^{-/-}) 小鼠为模型, 证实了这些化合物能够显著降低小鼠肝脏的铁负荷。同时, 以地中海贫血 (Hbbth3^{+/+}) 小鼠为模型, 证实这些化合物既能够降低组织的铁负荷, 也能够改善了小鼠的贫血。机制研究证实, 这些化合物主要通过抑制TMPRSS6和P-ERK来刺激Hepcidin表达 (图1)。相关成果在线发表于Haematologica。

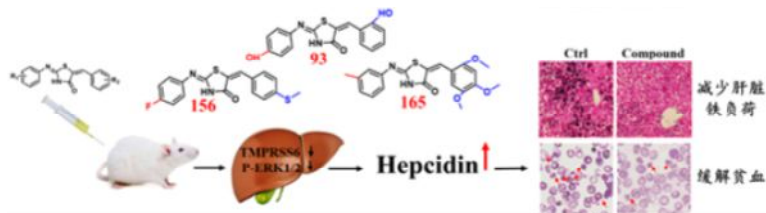


图1. 噻唑烷酮类化合物增加Hepcidin表达来阻止铁负荷与改善贫血

目前对于铁负荷状态下肝脏不同区域铁沉积的特征和程度知之甚少。该课题组发现, 肝脏中铁呈现不均匀分布, 在肝门静脉和肝动脉入口附近区域具有较高的铁含量; 而在靠近肝脏远端的边缘区域铁含量显著降低 (图2)。铁积累较多的区域对体内铁水平的变化更加敏感。机制研究发现, 肝脏各个区域铁分布的差异主要由Hepcidin-Ferroportin轴所决定。研究成果发表于Advanced Science。

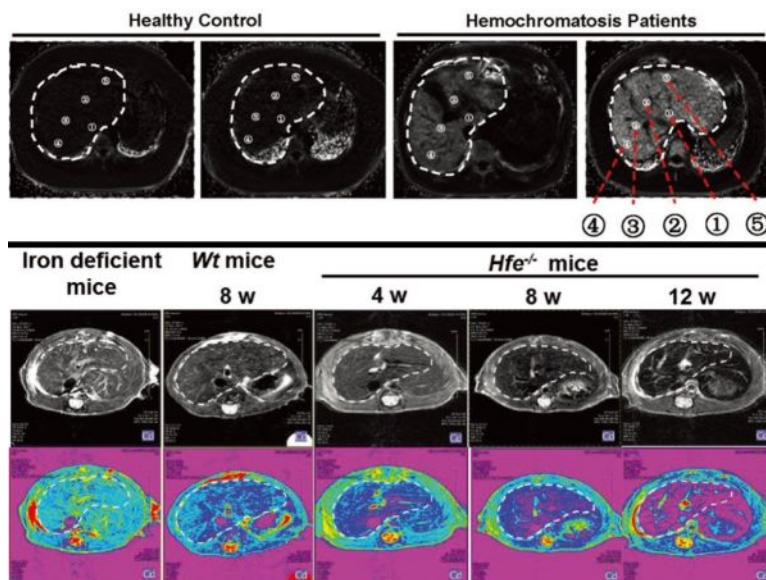


图2. 肝脏中铁的累积分布呈现显著的区域差异

另外, 该课题组发现了正常与异常妊娠条件下lepcidin的变化规律。也证实了一种新的铁螯合剂—去铁胺-咖啡因二聚体 (DFCAF) 具有更高的去铁效果。与单独的去铁胺 (DFO) 相比, DFCAF的细胞渗透性更强, 更高效的螯合胞内铁, 从而抑制肿瘤细胞的生长和运动/侵袭。更重要的是, DFCAF能够显著清除肿瘤干细胞 (CSC), 减少CD44⁺/high/CD24⁻/low和ALDH⁺/high的细胞亚群。这些研究成果对于揭示正常与疾病状态下的铁代谢机制提供了新的认识。研究成果分别发表于American Journal of Hematology和Journal of Trace Elements in Medicine and Biology。

以上研究工作得到了中科院先导专项B和国家基金委项目的支持。

论文链接1: <http://www.haematologica.org/content/early/2019/02/15/haematol.2018.209874>

论文链接2: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adv.201800866>

论文链接3: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25341>

论文链接4: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30732888>

环境化学与生态毒理学国家重点实验室

2019年2月22日



建议您使用IE6.0以上版本浏览器 屏幕设置为1024 * 768 为最佳效果
 版权所有: 中国科学院生态环境研究中心 Copyright © 1997-2016
 地址: 北京市海淀区双清路18号 100085 京ICP备05002858号 京公网安备: 110402500010号

