

## 科技动态

[本篇访问: 10667]

## 最近更新

### 医学院王婷婷教授课题组在《Immunity》发文揭示肠道真菌调控髓系抑制性细胞参与结肠肿瘤发病的新机制

发布时间: [2018-09-20] 作者: [医学院] 来源: [科学技术处] 字体大小: [小 中 大]

2018年9月18日, 南京大学医学院王婷婷教授课题组和清华大学医学院免疫学研究所林欣教授课题组在Cell子刊《Immunity》杂志在线发表题为《The adaptor protein CARD9 protects against colitis-associated colon cancer by restricting mycobiota-mediated expansion of myeloid-derived suppressor cells》的研究论文。

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是大肠上皮黏膜在环境及遗传等多致病因素作用下发生的恶性转化。高度完整和调节完善的肠道免疫系统是维持肠道上皮黏膜功能正常及抑制肠道肿瘤发生发展的有效武器。而肠组织特异性免疫形成的关键因素是肠道免疫识别分子对肠道不同菌群及其代谢产物的反应。因此, 探讨肠道微生物及其介导的免疫应答对于开拓免疫治疗在结直肠癌中的应用至关重要。

肠道菌群是指在人体肠道中存在的种类繁多、数目惊人的微生物群体。普遍认为, 肠道菌群参与炎症性肠病以及肥胖等代谢性疾病的发生, 但关于肠道共生真菌介导的免疫应答是否影响结肠肿瘤的发生尚无报道。胱天蛋白酶募集域蛋白(CARD9)是一种表达于髓系细胞的接头蛋白, 是C型凝集素样受体的下游分子。CARD9不仅能够识别细菌、真菌、病毒和内源性危险信号, 还能形成CARD9-BCL10-MALT1(CBM)信号复合体, 是NF-κB和MAPK等炎症信号通路的上游分子, 可促进巨噬细胞等产生和释放炎症因子, 在真菌感染性疾病中发挥重要的作用。2013年, 王婷婷入选“南京大学中青年教师境外研修项目”, 在MD Anderson Cancer Center林欣教授实验室做博士后期间发现Card9<sup>-/-</sup>鼠比野生鼠易患炎症相关结肠肿瘤。值得关注的是Card9<sup>-/-</sup>鼠肠道中真菌的数量, 尤其是条件致病真菌热带念珠菌(C. tropicalis)的数量显著高于正常鼠; Card9<sup>-/-</sup>鼠在肠道肿瘤诱导过程中予C. tropicalis灌胃可显著加重炎症病变及肿瘤负荷, 而给予氟康唑抗真菌治疗后, Card9<sup>-/-</sup>鼠结肠肿瘤负荷显著减轻, 提示在Card9<sup>-/-</sup>鼠中增多的肠道真菌促进了结肠肿瘤的进程。

2016年, 王婷婷教授回国后继续同林欣实验室合作, 进一步研究肠道真菌调控结肠肿瘤进展的分子机制, 研究发现上述现象与髓系抑制性细胞(MDSCs)密切相关。MDSCs是一类具有免疫抑制性的未成熟骨髓细胞, 它们可通过抑制T细胞的活性促进肿瘤的生长。MDSCs增多导致的免疫抑制已成为肿瘤患者预后差、治疗效果不理想的重要原因。该研究发现在Card9<sup>-/-</sup>结肠肿瘤鼠中MDSCs的比例, 尤其是粒样的髓系抑制细胞(G-MDSCs)显著增多, 且MDSCs对CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的抑制能力显著增强。进一步的实验首次证实肠道真菌的刺激可以促进髓系细胞向MDSCs的分化, 并激活MDSCs的免疫抑制活性。

综上所述, 本研究证实: 在正常状态下, 肠道共生真菌C.tropicalis可易位至肠道固有层, 通过CARD9分子被宿主的天然免疫细胞——巨噬细胞识别清除。而在CARD9分子缺失时, 增多的

- 我校主办新时代现实主义文学研究国际研讨会
- 中国科学院学部学科发展战略研究项目启动会在昆...
- [建城学院]与青山镇政府签署战略合作协议
- [金陵学院]第五届美食文化节举行
- [建城学院]西班牙塞维利亚大学建筑学院代表团来...
- 2018·首届亚太艺术展在南京大学开幕
- 南京大学格姆思动商发展研究中心成立
- 第三届江苏传媒产业发展论坛在南京大学举办
- 首届亚太艺术展在南京大学开幕
- 徐小跃: 说君子(7)

## 一周十大

- 中共中央任命胡金波为南京大学党委... [访问: 10654]
- 中共中央任命胡金波为南京大学党委... [访问: 5277]
- 校领导会见新加坡管理大学校长 签署... [访问: 2942]
- 牛津大学埃克塞特学院院长访问我校... [访问: 2922]
- 胡金波任南京大学党委书记(副部长级)... [访问: 2669]
- 江苏省政协副主席胡金波任南京大学... [访问: 2344]
- 南京大学2018年化学化工行业专场招... [访问: 2205]
- 娄勤俭会见第三届“紫金文化奖章”... [访问: 1822]
- 詹福瑞教授南大畅谈“经典离我们有多... [访问: 1820]
- 中科院院士、南京大学教授陈洪渊: ... [访问: 1756]

*C.tropicalis* 可促进髓系细胞向MDSCs细胞分化, 并激活MDSCs的免疫抑制活性, 从而促进结肠肿瘤的发生发展(图1)。该研究证实了CARD9介导的抗真菌免疫应答在维持肠道稳态和诱导肠道肿瘤中的重要作用, 阐述了肠道共生真菌在结肠肿瘤发病中机制, 对于临床结肠肿瘤的诊治具有重要的指导意义。

南京大学王婷婷教授与清华大学林欣教授为本文共同通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金委、江苏省自然科学基金和中央高校基本科研业务费的支持, 课题前期实验由NIH基金支持。

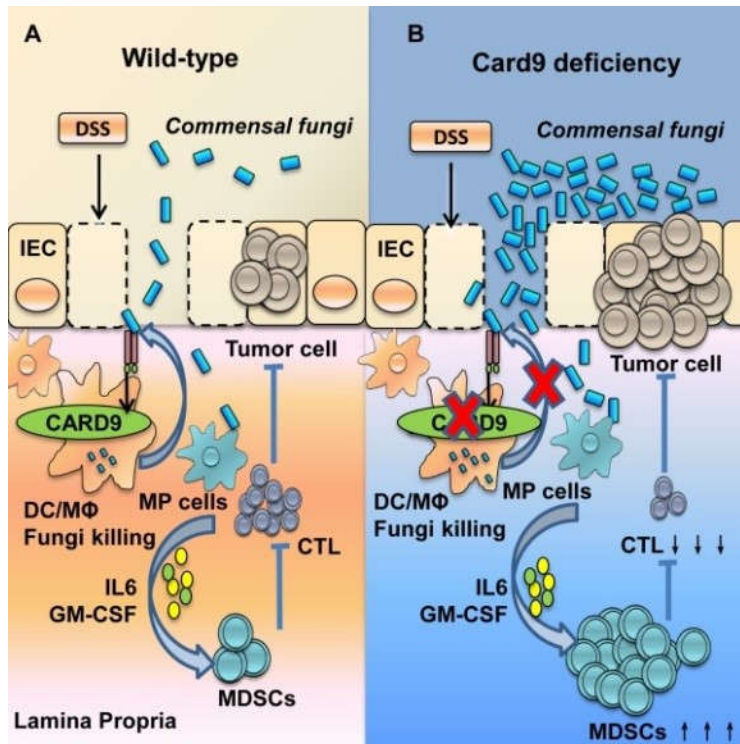


图1: 肠道真菌调控MDSCs参与结肠肿瘤发病的机制示意图

(医学院 科学技术处)



分享到

0