

## Nature 毒蘑菇不“毒”帮助抗癌

有时候癌症研究者们会考虑将来自“死亡之帽”毒蘑菇衍生的毒性  $\alpha$ -鹅膏蕈碱作为一种潜在的癌症疗法药物,然而由于  $\alpha$ -鹅膏蕈碱会存在引发肝脏毒性的可能,因此其作为有效的疗法往往被认为存在很多限制。

近日,一篇刊登在国际杂志 Nature 上的研究论文中,来自得克萨斯大学 MD 癌症研究中心的研究人员着眼于开发一种以  $\alpha$ -鹅膏蕈碱为基础的抗体共轭药物(ADCs),他们发现 ADCs 能够以 POLR2A 基因为靶点来有效治疗患结直肠癌的小鼠模型,这种药物会有效促进肿瘤消退以及大幅降低自身的毒性,同时 ADCs 还会改善对癌细胞的靶向作用,尽可能地减少对健康细胞的影响。

Xiongbín Lu 教授表示,当传统的肿瘤抑制基因 TP53 被剔除后就会引发癌症发展,而其附近的基因 POLR2A 同时也会被剔除;正常细胞中拥有两个拷贝的 POLR2A 和 TP53 基因,而本文研究中研究者对含有单一拷贝两个基因的癌细胞进行研究,单一拷贝的两个基因在 53% 的结直肠癌、62% 的乳腺癌以及 75% 的卵巢癌中存在。

POLR2A 是一种包括癌细胞在内的细胞生存的必须基因,由于其仅存在单一拷贝,因此癌细胞对于该基因的抑制会异常敏感。随着 POLR2A 和 TP53 基因同时被剔除就意味着靶向作用这两个基因遗传过程的疗法变得不再那么有效,从而使得癌细胞继续旺盛成长;而揭示单一拷贝的 POLR2A 基因或许就可以促进癌症发展,帮助科学家们寻找新型靶点来进行癌症治疗;文章中研究者检测了 ADCs 的作用,发现其可以有效抑制 POLR2A 基因的表达,进而抑制癌症的发展。

在癌症疗法中研究者们花费了很大努力来试图恢复 TP53 的活性,然而由于 TP53 信号的复杂性,目前并没有基于 TP53 的疗法成功转化进入临床的癌症疗法阶段。POLR2A 基因可以编码一种酶类,该酶类会被  $\alpha$ -鹅膏蕈碱所以只,研究者发现,低剂量  $\alpha$ -鹅膏蕈碱引发的基因 POLR2A 的抑制会阻断癌细胞的生长,并且降低毒性。

最后研究者 Lu 说道,我们预测,抑制基因 POLR2A 的表达或许可以作为一种新型的治疗手段来治疗携带常见基因突变的人类癌症。

Nature. 2015 Apr 22. doi: 10.1038/nature14418.

## Stroke 权威研究——PM2.5 的确损伤大脑

空气污染,甚至是适度水平的污染都被认为是增加中风风险的因子,近日,一篇发表于国际杂志 Stroke 上的研究论文中,来自波士顿大学医学院等地的研究人员通过研究发现,长期暴露于空气污染中会促进大脑结构的损伤,并且损伤中老年个体的认知功能。

文章中研究者对 900 多名弗兰明汉心脏研究中心的参与者进行研究发现了个体大脑结构变小及隐秘脑梗塞的发病原因,隐秘脑梗塞是一种“沉默”的缺血性中风发作,主要是因为供给大脑的血管发生阻塞所引发;研究者评估了参与者生活距离主要道路干道的距离,并且利用卫星成像分析了个体长时间暴露于环境细颗粒物情况,即 PM2.5,这些颗粒物有多种来源,比如工厂、发电厂等,其可以被人体进入肺部,有研究表明 PM2.5 和心血管事件的发病风险直接相关,比如心脏病发作和中风。

Elissa Wilker 教授指出,这项研究首次揭示了空气污染和个体大脑结构的关联,研究表明空气污染和老化大脑的潜在损伤效应直接相关,尤其对无痴呆症或中风个体影响更大。本文中的参与者均为 60 岁及以上未患痴呆症和中风的老年个体,研究者发现,空气中的 PM2.5 仅增加  $2\mu\text{g}/\text{立方米}$  就很有可能使得个体患隐秘脑梗塞以及大脑容量减少,这种效应相当于大约一年的大脑衰老情况。

相关研究结果对于帮助研究者了解大脑的改变进程以及揭示空气污染影响大脑老化的机体提供了新的研究思路和线索,空气中 PM2.5 增加  $2\mu\text{g}/\text{立方米}$  就会使得个体患中风的风险增加 46%。

后期研究者计划去研究长期的空气污染对个体大脑衰老的影响,研究者希望通过更多深入的研究来有效揭示空气污染和个体大脑衰老及疾病发生之间的关系,为后期开发预防性或治疗性的措施提供一定的基础和思路。

Stroke. 2015 Apr 23. pii: STROKEAHA.114.008348.

## Science 肺移植术后感染为哪般？

芝加哥市的西北纪念医院有一位 44 岁的男性病人,他因为肺部严重肉瘤炎症而不得不做双肺移植的手术,术后看上去恢复状态不错。然而,在手术过去一星期以后这位病人变得神志不清然后过度兴奋。尽管脑部扫描显示并无异常,检查结果显示病人血液中的氨严重混乱,之后不得不通过透析来去除毒素,最终 40 天后死去。

如今,一项新的研究发现寄生在尿道中的一类细菌可能是这位病人术后得病而且死亡的原因。这项研究提出了一个可以治疗癌症与器官移植手术之后致死并发症的方法。

尽管我们的机体在降解蛋白质,肝脏的酶并且转变为安全的物质的过程中会产生少量的氨,然而这种程度的氨并不会积累。而高血氨症则是另外一种情况。“一旦发生,将会是极大的危害,折磨的终点则是病人的死亡”。

高血氨症难以治疗并且通常是致命的,更严重的是它的病因一直不清楚。2013 年,Wylam 与同事在一个病例中发现了病因。一个 64 岁的女性患者在双肺移植的过程中死于高血氨症。他们发现她血液中与组织中存在一类叫做人型支原体的微生物。这种微生物经常导致女性生殖道的慢性感染。

然而死于西北纪念医院的这位男性并没有检查出任何的人型支原体。然而,他们检测到了另外一种微生物,解脲支原体。这一类微生物存在于膀胱,脾脏,肝脏,肺部等器官。之后他们将这一病人与另外一个死于高血氨症的肺移植病人进行对比,两类病例中均发现了解脲支原体的感染。而对照组病人没有这一感染。他们的结果发表于《Science Translational Medicine》杂志上。

之后,作者分析了另外在肺移植过程中患高血氨症,但是存活下来的患者,这些患者也携带有解脲支原体,但是在抗生素处理后均得到了恢

发。

大约有三分之二的人群在尿道中有解脲支原体的定植,它们在那里通过分解尿素获取能量,并且释放氨作为副产物。它们造成感染的原因至今不清楚,有的说法是接受手术的病人当时免疫力低下,从而有利于其造成感染。另外的证据表明患者的高血氨症有可能是供体的肺存在解脲支原体的感染。

解脲支原体之所以不易治疗是因为它无法进行体外培养,因为无法为医院诊断提供便利。这也是当今医学界亟待解决的难题。

Science,DOI: 10.1126/science.aab2531

## PNAS 肺结核免疫调控新发现

肺结核是目前世界上最严重的传染病之一,每年造成 9 百万以上的感染以及 1 百万的死亡。该病的致病菌—结核杆菌具有很强的药物耐受性,长期的药物治疗很容易使得结核病成为不治之症。因此,发现新的抗结核杆菌免疫应答是治疗结核病的绝佳思路。IL-32 是 2005 年被鉴定出来的一类细胞因子,它对于炎症因子(比如 TNF- $\alpha$ , IL-1b)的释放具有重要的促进作用。之前的研究发现 IL-32 对于多种病原体具有抵抗的效果,而这—效果很可能是由于 IL-32 的促炎性效应。

之前的研究发现:当用结核杆菌(MTB)刺激人源巨噬细胞以及外周血单核细胞时,会引起 IL-32 的释放,人为抑制 IL-32 的表达则导致 MTB 的过度增长。这一结果暗示了 IL-32 抵抗 MTB 感染的作用。然而,体内的具体情况目前还不清楚。

最近,来自科罗拉多州立大学微生物系的 Edward D. Chan 课题组在《PNAS》杂志在线发表了他们对 IL-32 在 MTB 感染小鼠肺部过程中的作用机制的研究。

首先,作者培育了一类转基因小鼠,该小鼠在肺泡上皮细胞中特异性表达 IL-32gamma。之后他们比较了野生型小鼠与转基因小鼠在 MTB 感染数天后的细菌定植情况。结果显示,相比于野生型小鼠,转基因小鼠肺部 MTB 的细菌数量明显下降,脾脏中也出现了类似的结果。之后,作者发现在长期的感染之后,转基因小鼠的存活率明显高于野生型。

由于 IL-32 能够通过分泌到胞外从而影响到其它的细胞,作者比较了野生型与转基因小鼠肺泡巨噬细胞受 MTB 的影响。体外感染结果显示,相对于野生型肺泡巨噬细胞,转基因的肺泡巨噬细胞中 MTB 的感染水平明显下降。由于被吞噬进入胞内小体中的 MTB 依赖于与溶酶体融合来进行消化。作者比较了 MTB 进入不同类型的巨噬细胞内部后与溶酶体的共定位情况。结果显示,转基因的巨噬细胞内部出现了更高的共定位比例。这说明转基因小鼠的肺泡巨噬细胞杀伤 MTB 的能力大大提高了。

进一步的检测发现,在感染 30 天后,转基因小鼠的肺泡组织中富集了大量的 TNF- $\alpha$  阳性的先天免疫细胞(肺泡巨噬细胞,树突状细胞等),这一比例远远高于野生型小鼠。此外,作者在转基因小鼠的肺泡组织以及外周淋巴结中发现了更多的 IFN- $\gamma$ + CD4+ 与 CD8+ T 细胞以及调节性 T 细胞。

由于 IL-32 具有多个 mRNA 剪接体,其中 IL-32b 具有最强的免疫抑制活性。作者向小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 中转入了野生的 IL-32gamma 或者一个突变体,这一突变的 IL-32gamma 丧失了剪接形成 IL-32b 的能力。之后,作者分别将两种转染株进行 MTB 感染,结果显示:在较长时间的感染后,突变体相对于野生株其 MTB 感染能力更为低下。

最后,作者利用免疫组化的手段验证了在 MTB 感染过程中,患者肺泡组织会有大量 IL-32 的分泌,也验证了上述在小鼠模型上得出的结论。

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 21;112(16):5111-6. doi: 10.1073/pnas.1424302112.

## Immunity 肠道微生物关键毒素促进炎症反应

众所周知,我们的肠道内部寄生着大量的微生物群,这些微生物中有相当一部分对人体是有益的。比如细菌分泌的维生素以及短链脂肪酸能够促进肠道免疫系统的发育。同时,宿主也进化出一些手段来避免不正常的肠道炎症反应。比如肠道上皮覆盖的粘膜层以及抗菌肽能够有效阻止微生物与宿主细胞的过分接触。

目前的一些研究发现化学物质诱导的小鼠肠炎症状在肠道微生物缺失的情况下会得到缓解。进一步的研究发现特定的微生物种群能够促进肠道的炎症反应,例如肠杆菌科的一些菌种。然而,确切的信号通路目前还不清楚。

炎症反应的第一步是信号的感应。常见的如病原体侵袭或细胞损伤引起的信号能够被宿主的信号识别受体所识别。其中炎症小体是重要的一员(具体关于炎症小体的知识不再赘述)。迄今为止,有一系列炎症小体被鉴定得到,而作为其中最著名的一类炎症小体:NLRP3,能够被不同的配体激活,比如细菌穿孔素,细菌 RNA,ATP,晶体物质等。NLRP3 在肠道炎症反应中的作用近年来进行了许多深入的研究,然而结果却十分不一。有的研究发现缺失了 NLRP3 后小鼠对肠炎更加敏感,然而另外一些研究却得出了相反的结论。关于 IL-1b 的作用的研究也是十分混乱。

最近,来自美国密歇根大学 Gabriel Núñez 研究组发现了一类特定的肠道微生物 *P. mirabilis* 能够促进肠道 NLRP3 的激活以及 IL-1b 的分泌,而这—效应是由 CCR2+ 的单核细胞介导的。相关研究结果发表在最近一期的《immunity》杂志上。

首先,作者分别利用 SPF 小鼠与 GF 小鼠的粪便对骨髓巨噬细胞进行体外刺激,结果显示:SPF 小鼠的粪便能够引起明显的 IL-1b 的分泌,而 GF 小鼠的粪便则没有这一效应。之后,作者分别对 SPF 小鼠以及 GF 小鼠(或经过抗生素处理的小鼠)进行 DSS 诱导肠炎的实验。结果显示:DSS 诱导之后 SPF 小鼠肠道固有层细胞会有明显的 IL-1b,IL-6 以及 TNF- $\alpha$  的释放,而微生物缺失后的小鼠体内固有层细胞则以上因子的分泌明显减少。这一结果说明肠道的微生物促进了小鼠肠道附近的炎症反应。

之后,作者利用 DSS 诱导的肠炎模型比较了野生型小鼠与 IL-1b-/- 小鼠的症状。结果显示:突变体小鼠的肠炎严重程度明显低于野生型。这一实验说明 IL-1b 是炎症反应的关键分子。接下来,作者利用 SPF 小鼠的粪便体外刺激野生型,caspase1 以及 caspase1 $\Delta$ 11 突变体小鼠的骨髓巨噬细胞,通过检测炎症因子的分泌,作者发现 IL-1b 的释放依赖于 caspase1 而非 caspase11,而 TNF- $\alpha$  的释放与两类 caspase 都没有关系。进一步,作者通过对一系列的突变小鼠骨髓巨噬细胞的检测,发现 IL-1b 的释放依赖于 NLRP3 蛋白,同样,体内的实验也证明了这一结论。

肠道存在大量的不同类型的免疫细胞,为了寻找哪一类免疫细胞介导了这一炎症反应,作者首先分离 DSS 刺激后的小鼠肠道固有层(LP)的免疫细胞进行分析,结果显示 LP 细胞在经过 DSS 刺激后发生了明显的 IL-1b 的上升,而 IL-6 的表达没有差异。之后,作者通过时序性分析发现