



2017年度浙江大学学术进展

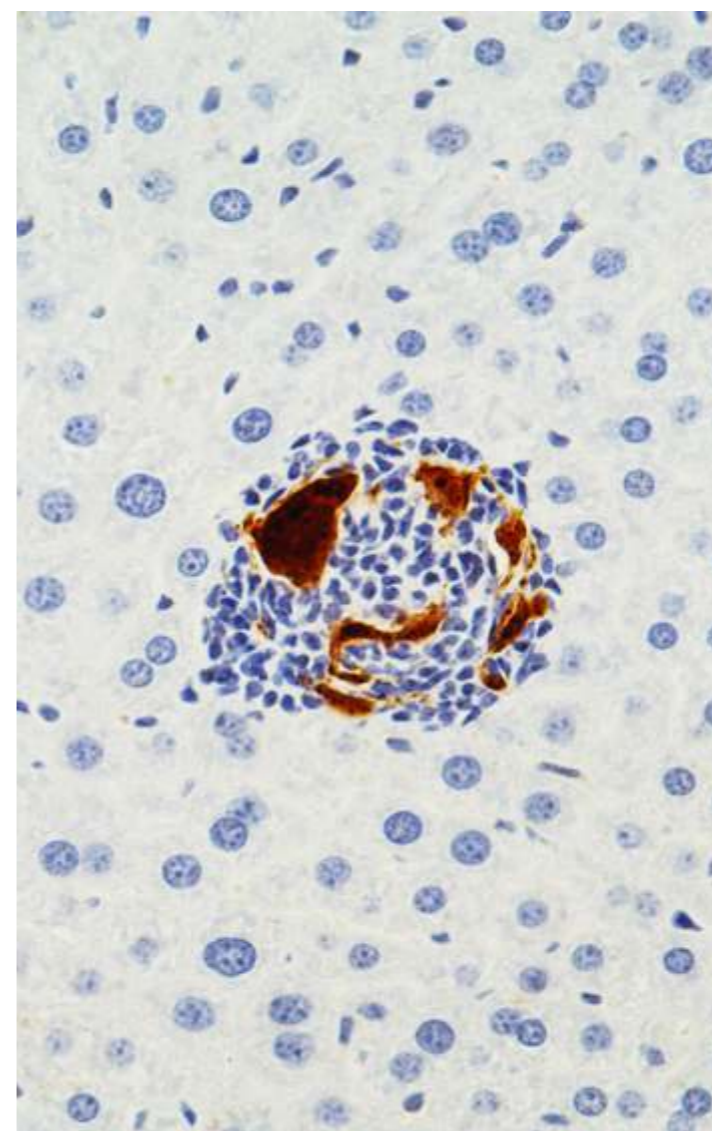
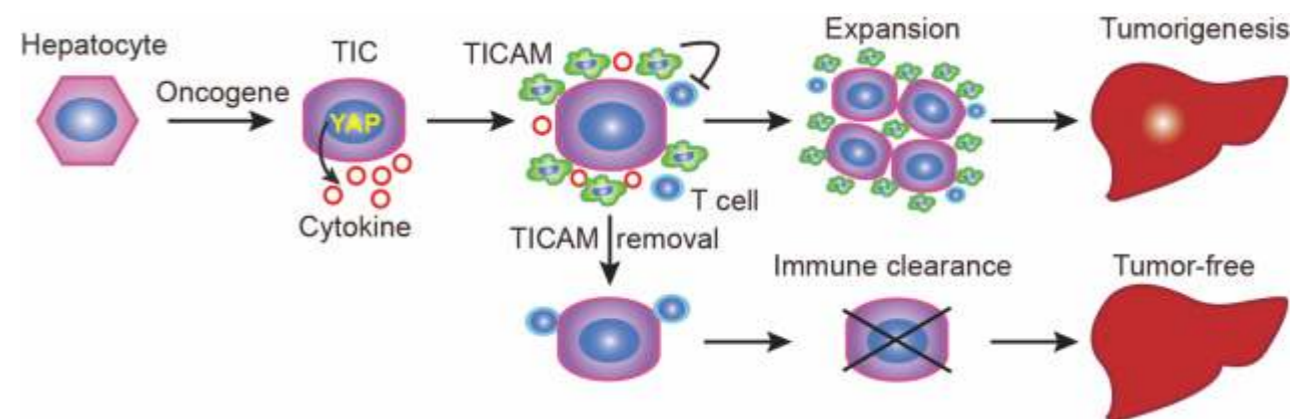
巨噬细胞在肝癌起始中的关键作用及其机制

★★★★★

通过自主研发的转座子液态高压注射基因编辑系统在小鼠体内诱导肝脏肿瘤起始细胞，首次发现了在肝癌起始阶段巨噬细胞的特异性招募并阐明了这一过程在肝癌发生中的关键作用和分子机制。

项目负责人：赵斌

肝癌发病率在世界范围内位于癌症中第五位，在我国位于前三位，其发病率呈现逐渐升高的趋势。更为严重的是肝癌造成的死亡率在癌症中高居第二位。这主要是因为大量病人在确诊时已经处于肿瘤晚期，发现后的治疗方案也非常有限。因此，深入了解肝癌的发病机理，找到新的早期诊断标志物，以及新的治疗靶点是肝癌研究的重点。肝癌治疗的困境有多个原因，其中的重要一点是肝癌的基因突变在不同病人之间有很大异质性，导致对病人进行基因型分型并有针对性的开展临床试验相当困难。所以，在动物模型上进行相关研究，然后应用于临床转化是更为可行的方案。然而，现有的肝癌小鼠模型却很难满足这一需求。本实验室通过三年多的摸索和优化建立了基于PB转座子液态高压注射的小鼠肝癌模型，并利用该体系首先研究了巨噬细胞在肝癌起始阶段的关键作用。巨噬细胞是免疫细胞的重要成分，在肿瘤



免疫中发挥重要作用。但由于技术的限制，肝肿瘤起始细胞是否特异性招募巨噬细胞，以及这些巨噬细胞在肿瘤起始过程中扮演何种角色尚不清楚。本项目通过新技术的建立解决了这一难题。

使用转座子液态高压注射基因编辑系统，我们实现了在体内对小鼠肝细胞基因组进行编辑，成功诱导出肝癌起始细胞并对其进行示踪。观察发现最早从单个细胞时期开始，肝肿瘤起始细胞即可特异性的招募巨噬细胞。并证明了Hippo信号通路是这一现象的关键分子机制。肿瘤起始细胞中Hippo通路下游效应分子YAP的激活强烈诱导趋化因子CCL2和CSF1的表达。敲减YAP诱导的趋化因子不但抑制了巨噬细胞招募，还完全阻止了YAP诱导的肿瘤发生。进一步研究发现在缺失成熟T细胞和B细胞的Rag1敲除小鼠中，巨噬细胞的缺失不再抑制肿瘤的发生。因此，YAP激活招募的巨噬细胞通过抵抗免疫监视帮助肿瘤起始细胞逃避清除进而扩增成瘤。这一研究提示特异性抑制YAP或YAP招募的巨噬细胞可能是清除肝脏肿瘤起始细胞，预防和治疗肝癌的有效手段；并证明了转座子液态高压注射模型灵活有效、经济快捷等特点，为这一系统在肝病基础研究和转化研究中的广泛应用奠定了坚实的基础。