

上海交通大学医学院
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

基础医学院 月刊

2018年第4期 | 总第4期

2018年6月



**COLLEGE OF
BASIC MEDICAL SCIENCES
MONTHLY NEWSLETTER**



目录

CONTENT

学院新闻	1
教学动态	3
科研动态	5
学术交流	10

基础医学院与附属医院共建基础-临床协同研究中心

文、图/俞晓轩

基础医学和临床医学是医学研究的重要组成部分，如何推进基础与临床的深度合作，从临床问题凝练出科学问题进行基础研究，是目前医学研究开展的最大挑战。作为医学院的“人才特区”，近十年来，基础医学院通过引进与招聘，已构建了一支以课题组长（PI）为核心的研究队伍。为深入学习贯彻落实党的十九大精神，聚焦“健康中国”和上海“科创中心”建设，实现“双一流”学科建设目标，基础医学院鼓励PI团队通过双聘方式在附属医院积极主动开展以临床为导向的科学研究，支持附属医院相关科室建立科学研究体系及提升附属医院开展临床问题研究能力，充分发挥基础医学院作为临床医院科研队伍孵化器的作用，打造一批具有标志性的基础研究和临床诊疗成果，实现 Bedside-bench-bedside 的转化研究模式。

3月19日，基础医学院与仁济医院协商成立上海交通大学医学院附属仁济医院基础临床协同研究中心（以下简称研究中心），迈出第一步。研究中心是基础医学院和仁济医院共建的交叉融合开放性研究平台，以推动临床学科建设为目的，以基础研究与临床相结合为特色，围绕解决重大临床问题开展研究工作。研究中心依据临床需求设立若干个研究方向，两院基于学科方向共同招聘基础医学院PI团队进行双聘并开展中期与聘期考核工作。6月25日，在仁济医院进行了课题组长公开遴选，基础医学院10位PI参加答辩，仁济医院副院长戴慧莉及部分科室主任担任评委。在答辩过程中，PI们围绕重大疾病发生、发展和治疗，主要包括肿瘤（肝胆、泌尿系统、妇科等）、血液病以及转化医学等方向阐述各自领域的研究成果及合作展望，就基础与临床合作热点问题发表观点，对目前临床遇到的疑难杂症提出解决方案。戴慧莉副院长代表评委对PI们的报告表示感谢，并对他们的学术背景及科研成果予以高度评价。她希望研究中心的入选课题



临床遇到的疑难杂症提出解决方案。戴慧莉副院长代表评委对PI们的报告表示感谢，并对他们的学术背景及科研成果予以高度评价。她希望研究中心的入选课题

组长尽快与相应的临床科室讨论确定研究课题，合作开展相关科研工作，帮助临床科室制定长期的科研规划，构建相应的研究体系，推动基础-临床研究向前发展。基础医学院院长、研究中心主任程金科研究员对基础医学与临床医学的合作表示全力支持，他认为基础与临床的融合是实现“双一流”学科建设目标的重要举措，是基础医学院未来发展的重点工作之一，两院的合作不仅可以解决重大临床问题，还为基础医学研究提供宝贵资源，属“双赢”之举。

仁济医院基础临床协同研究中心的成功建设带动了基础医学院与各附属医院的相继合作。6月21日，基础医学院PI代表与儿童医院相关科室负责人举行了一场热烈而富有实效的学术交流会。此次交流会分为三个主题：感染与免疫、肿瘤和发育缺陷。儿童医院重症医学科、神经科、代谢科、消化科、呼吸科、普外科等重要科室的负责人分别汇报了科室情况、工作进展、发展目标，提出了需要获得的支持与亟待解决的问题，以及未来合作研究方向。基础医学院的PI代表分别对各自的研究方向及课题进行介绍，阐述了其研究成果对临床研究的意义。两



院代表就基础与临床合作热点问题展开热烈讨论，认为基础医学研究的快速发展可为临床医学研究提供新理论、新技术和新方法，帮助临床医学揭示各种疑难杂症的机理和本质，从而提高诊断和治疗的水平；而临床医学可向基础医学研究不断提供新课题、新材料和新经验，带动基础医学向前发展。

基础医学院党委书记陈洪对基础医学院与儿童医院的合作表示支持与欢迎，并感谢各位医生与老师能够站在两院发展的角度为基础-临床问题建言献策。她强调，医学院范先群书记在中国共产党上海交通大学医学院第十一次代表大会报告指出基础-临床合作是医学院未来五年的重要建设任务之一，基础医学院也将其作为了今年的重点工作内容。她认为，在医学院的大力支持下，双方应充分挖掘自身优势，通力合作，共谋发展，为加快建设世界一流医学院而努力奋斗！

随着现代医学的飞速发展及交叉学科的不断涌现，基础医学与临床医学的结合为必然趋势。两者的合作有利于资源共享、知识互补、设备互通，有利于人才培养和技术进步，有利于突破重大医学难题。基础医学院与附属医院共建基础-临床协同研究中心项目将成为一条纽带，把学校基础研究与临床医院的科研紧密连在一起，推动基础与临床的有机结合，促进学科间的交叉与融合。

教学动态

医念初心，毕业季，听强叔讲人生这节课

文/杨洁 图/叶佳琪、缪青

毕业之际，由基础医学院与学指委共同主办的“医念初心”第二课堂师生交流活动特邀基础医学院教授、中国科学院院士、上海交通大学医学院院长陈国强，与应届毕业生开展了亲切的互动交流。百余位同学纷纷向敬爱的“强叔”提出自己在学业、理想、生活等方面的困惑，并聆听了“强叔”恳切真挚、推心置腹的一番话。



国强院长的讲话涵盖学习、科研、理想、事业、生活的方方面面，用生动质朴的语言和情真意切、彰显大爱的情怀提出了对所有毕业生的希冀：胸怀天下，心系苍生，始终牢记自己学医、为医、从医的责任和使命，永远不要被喧嚣、浮躁所迷惑，为了实现医学梦而不懈努力、奋斗不息。

在活动尾声，“强叔”将5本亲笔写下祝福的《医源大家》赠送给了现场的5位“幸运儿”，同学们也纷纷拿出活动入场券（书签）等请“强叔”签名留念。

我院又一名教师获得上海高校青年教师教学竞赛特等奖

来源：教学办公室

近日，由市总工会、市教卫工作党委、市教委主办的第三届上海高校青年教师教学竞赛（以下简称“上海青教赛”）获奖名单揭晓，上海交通大学基础医学院贺明研究员获得自然科学基础学科特等奖。这是我院教师连续两届在上海青教赛中获得最高奖。

上海高校青年教师教学竞赛决赛共有238名优秀青年教师参加了角逐，设有人文科学、社会科学、思想政治理论课、自然科学基础学科、自然科学应用学科、非语言类外语教学学科和高职高专综合学科等七个组别。上海交通大学医学

院教师参加了自然科学基础学科、自然科学应用学科、非语言类外语教学学科三个组别的竞赛。6月3日，各组别优胜选手参加了全国高校青年教师教学竞赛选拔赛。贺明成功入围全国高校青年教师教学竞赛，成为参加全国赛的四位选手之一。



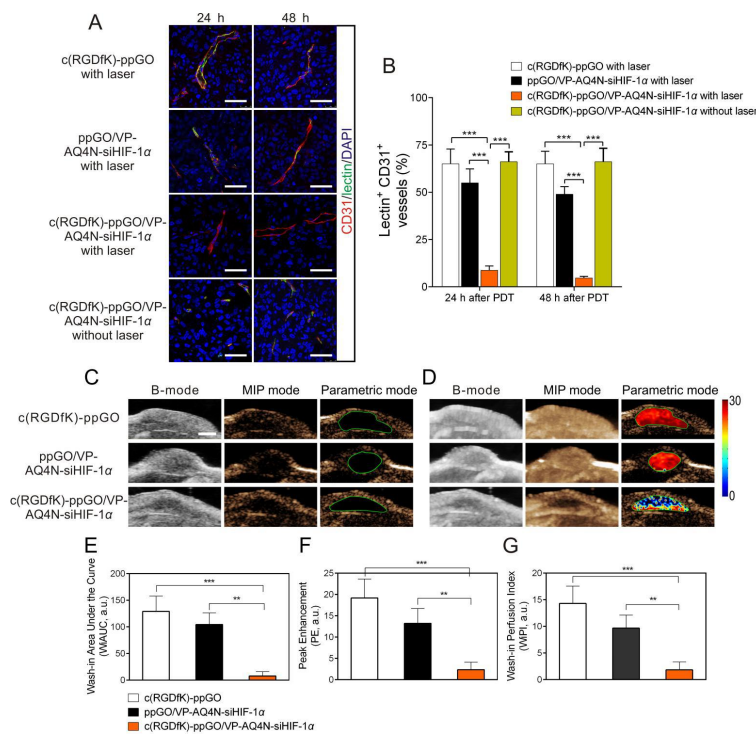
比赛的成功源自贺明老师的精心准备、沉着应战，也源自团队的支持和保障。来自医学院工会、教务处、基础医学院、病理生理学系、教学团队、附属医院的领导和老师们组织和参与了多次赛前预试讲，给予选手精心的指导、讨论；作为贺明的指导教师，医学院院长、病理生理学系教授陈国强院士亲自给予各阶段讲授知识点的专业指导；上届青教赛特等奖获得者也为今年的参赛选手无私地分享和传授参赛经验。强大的团队支持给了贺明强有力的保障和信心。



方超课题组在 *Advanced Science* 发表靶向纳米药物肿瘤多模式治疗最新研究成果

近日，我院药理学与化学生物学系方超课题组在国际著名杂志 *Advanced Science* (影响因子 12.4) 在线发表了题为 *A Tumor Vascular-Targeted Interlocking Trimodal Nanosystems that Induces and Exploits Hypoxia* 的论文。该研究构建了基于氧化石墨烯载体的共递送光敏剂、缺氧活化的前药 (hypoxia-activated prodrug) 和核酸药物 (siRNA) 的靶向共递送系统，通过诱导和利用肿瘤缺氧，实现了肿瘤血管靶向联锁三模式联合治疗。

肿瘤血管靶向光动力治疗 (vascular-targeted photodynamic therapy, VTP) 作为新近批准的实体瘤治疗方法，因其具有的微创性、独特的选择性和安全性而备受瞩目。然而，这一方法诱导的加重的肿瘤缺氧应激使得该单一模式治疗手段临床获益受限。在这一研究中，课题组开发了一种基于 VTP 的多模式治疗策略，利用 VTP 诱导的缺氧环境激活仅在缺氧条件下活化的化疗药物 (AQ4N)，选择性杀伤缺氧应激的肿瘤细胞。进一步通过研究和文献调研发现，低氧条件下 AQ4N 的主要活化酶 CYP450 的表达量却受到明显抑制。肿瘤细胞高表达的 HIF-1 α 通过竞争性结合 HIF-1 β 显著下调 CYP450 1A1 和 2B6 两种亚型的表达量，HIF-1 α 作为



“隐形的刹车 (hidden brake)”，严重阻碍了 AQ4N 在低氧环境下的高效活化。据此，课题组构建了基于氧化石墨烯载体的共递送光敏剂 (Verteporfin, 维替泊芬)、缺氧活化的前药 (AQ4N) 和 HIF-1 α siRNA 的三模式治疗靶向纳米系统，通过 VTP 诱导的低氧环境活化 AQ4N，通过 HIF-1 α siRNA 增加低氧环境下 CYP450 活化酶的表达量，显著增强 AQ4N 在低氧环境下的活化效率，实现了肿瘤血管靶向光动力治疗，缺氧活化的前药化疗和 HIF-1 α siRNA 三模式锁联协同治疗。

上海交通大学基础医学院博士研究生栾鑫（现上海中医药大学交叉科学研究院副研究员）和硕士研究生管滢芸（现附属瑞金医院药学部药师）为该论文共同第一作者，方超教授和陈红专教授共同完成指导工作。University of Michigan 的 Duxin Sun 教授和 University at Buffalo (State University of New York) 的 Jonathan F. Lovell 教授给予了重要支持，加拿大多伦多大学 Gang Zheng 教授对项目研究进行了非常有价值的学术讨论。该研究获得国家自然科学基金委、上海市科委和教委项目的资助。

文章链接：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/advs.201800034>

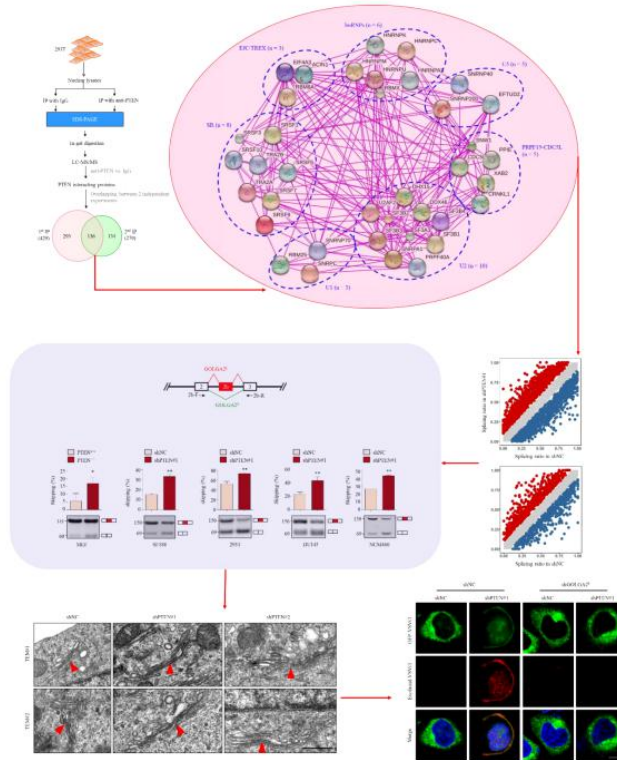
我院科学家揭示核 PTEN 发挥肿瘤抑制作用新机制： 调控 RNA 剪接影响高尔基体

近日，我院细胞分化和凋亡教育部重点实验室在《Nature Communication》（影响因子 12.4）报告存在于细胞核内的 PTEN 蛋白通过与 mRNA 剪接体相互作用，调控前体 mRNA (pre-mRNA) 的可变剪接，进而干预高尔基体的伸展和分泌，发挥其肿瘤抑制作用。

PTEN 是最重要的肿瘤抑制基因之一。广为人知的是，它通过脂质磷酸酶功能抑制磷脂酰肌醇 3-激酶的酶活。然而，新近研究表明，缺失磷酸酶活性的 PTEN 突变体仍然具有较强的肿瘤抑制功能，而定位于细胞核内的 PTEN 蛋白主要行使磷酸酶非依赖的功能，提示核 PTEN 蛋白在肿瘤抑制功能中的重要性。但是，目前关于核 PTEN 的抗肿瘤作用的分子机制尚知之甚少。陈国强课题组利用蛋白质相互作用组学技术，鉴定到 136 个与核 PTEN 相互作用的蛋白质。其中，38 个属于剪接体的组成成分。进一步的研究发现，PTEN 与剪接体蛋白紧密结合并且调控剪接体组装。在此基础上，他们利用蛋白质芯片技术，发现并证实 PTEN 能够和剪接体蛋白 U2AF2 直接相互作用，影响其被剪接体招募的过程。

真核生物的基因表达在 RNA 水平受到多个层面的精细调控。其中之一就是 mRNA 剪接，即移除前体 mRNA 中的内含子并拼接外显子成为成熟 mRNA。可

变或选择性剪接过程在不同组织和发育过程中都受到严密调控，其失调与包括肿瘤在内的许多疾病都密切相关。课题组借助高通量测序方法和生物信息学手段，发现核 PTEN 可以从整体层面调控前体 mRNA 的可变剪接，并鉴定了一批受到 PTEN 调控的可变剪接事件。通过分析肿瘤样本中这些可变剪接事件的发生频率、与 PTEN 的相关性以及与病人生存期的关系，发现相当一部分 PTEN 调控的可变剪接事件与肿瘤的发生发展密切相关。



课题组发现，高尔基体相关功能基因 *GOLGA2* 的可变剪接是核 PTEN 所调控的可变剪接事件之一。PTEN 缺失使得其在新定义的外显子 2b 处发生剪接跳跃，产生了更多不含有外显子 2b 的变体。这一可变剪接事件的发生使得高尔基体变得更为伸展，分泌功能大幅增强，进而介导了 PTEN 缺失肿瘤的生长优势。在此基础上，利用 PTEN 缺失细胞依赖于较强分泌功能的这一特点，课题组发现分泌抑制剂 BFA 和 GCA 能够选择性地杀死 PTEN 缺失的肿瘤细胞。这项研究不仅揭示了细胞核内 PTEN 蛋白发挥抑癌作用的全新机制，同时也为 PTEN 缺失肿瘤的靶向治疗提供了新的思路。

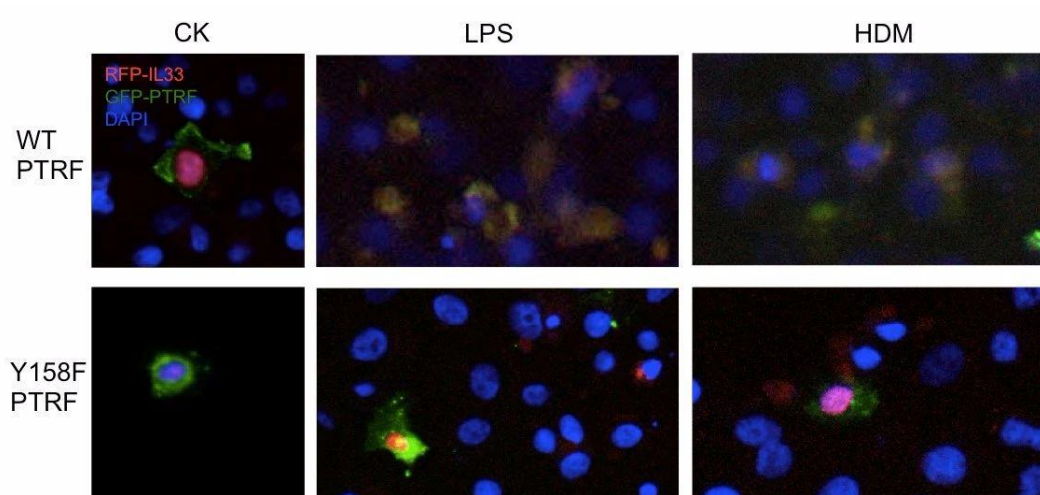
该论文由细胞分化和凋亡教育部重点实验室沈少明博士（同时为共同通讯作者）和上海生命科学研究院健康科学研究所冀颜博士为论文第一作者，陈国强教授为通讯作者。相关工作得到国家自然科学基金重点项目和创新研究群体、科技部重大研究计划等的支持。

文章链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-018-04760-1>

李斌课题组在 *Frontiers in Immunology* 发表最新合作研究成果

6月21日，国际免疫学会联盟主办、免疫学领域国际学术期刊 *Frontiers in Immunology* 在线发表了李斌课题组及其合作者题为“Dephosphorylated Polymerase I and Transcript Release Factor Prevents Allergic Asthma Exacerbations by Limiting IL-33 Release”，揭示了聚合酶 I 和转录释放因子（Polymerase I and Transcript Release Factor, PTRF）通过调控 IL-33 释放调控过敏性哮喘发生发展的新机制。

支气管哮喘是严重危害人类健康的最常见的慢性呼吸道疾病之一，由于发病机制仍不清楚，目前的药物治疗难以根治哮喘，给家庭和社会造成沉重的负担。上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科博士研究生倪颖梦、侯小霞，硕士研究生郝济敏，上海交通大学医学院上海市免疫学研究所分子免疫学课题组博士后李扬扬等在李斌教授、时国朝教授联合指导下，通过对 IL-33(在哮喘发作中发挥重要作用)蛋白分子复合体纯化及质谱分析发现，PTRF 与 IL-33 存在相互作用。在小鼠体内研究发现 PTRF 杂合子小鼠在 OVA 致敏的哮喘模型中出现气道反应性更高、气道嗜酸性炎症更严重的表型。这一表型的出现与小鼠肺泡支气管灌洗液中 IL-33 水平升高以及下游的 2 型免疫应答过度相关。体外研究发现，敲低 PTRF 可导致 LPS 或 HDM 刺激后 IL-33 释放增加；免疫荧光检测发现 PTRF 亚细胞定位决定了 IL-33 亚细胞定位，当 PTRF 不能出核时 IL-33 也不能出核，同时伴随有 IL-33 释放的减少。进一步的机制研究发现，第 158 位酪氨酸是 PTRF 磷酸化的主要位点且影响其与 IL-33 的相互作用；PTRF 第 158 位酪氨酸去磷酸化突变可导致 PTRF 入核的增加以及 IL-33 释放的减少。



图示：第 158 位去磷酸化突变的 PTRF 抑制 IL-33 在 LPS 或 HDM 刺激下的细胞核-细胞质转位

该文为上海交通大学医学院基础医学院李斌课题组与上海交通大学医学院附属瑞金医院时国朝课题组合作研究成果。该项研究得到国家自然科学基金委面上及国家杰出青年基金等经费支持，特别感谢中科院生化细胞所廖凯研究员、上海中医药大学药学院吕玥博士对本课题的热忱帮助和密切科研合作。

文章链接：<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01422>



学术交流

精彩回顾

21 创新论坛



6月1日

分子影像学在肿瘤生物学中的应用

中国科学院上海药物研究所
黄锐敏研究员



6月5日

突触发育与儿童自闭症

东南大学生命科学研究院
谢维教授



6月7日

Wnt to Regulate Immunity

Yale University
Professor Alfred Bothwell



6月8日

Fate Reprogramming to Understand Neural Degeneration and Regen

UT Southwestern Medical Center
Professor Chunli Zhang



6月15日

Interest of human autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes to understand synaptic functions

Université Claude Bernard Lyon 1
Professor Jerome Honnort



6月15日

Autophagy in the regulation of breast cancer and neural stem cells

University of Cincinnati
Professor Junlin Guan



6月29日

Post-translation modifications modulate the DNA damage

John Hopkins University
Professor Fan Pan

各系学术报告

病理生理学系



6月14日

恶性淋巴瘤的机制与靶向药物研发

中科院上海生命科学研究院营养所-海军
军医大学附属长海医院联合转化医学中心
杨成华研究员



6月15日

Cilia, Ciliary Signaling, and Human Diseases

University of Texas Southwestern
Medical Center
Muqing Cao, Ph.D.



6月15日

Cellular Necrotic Response to Oxidative Stress

University of Texas Southwestern Medical
Center
Jing Zhang, Ph.D.

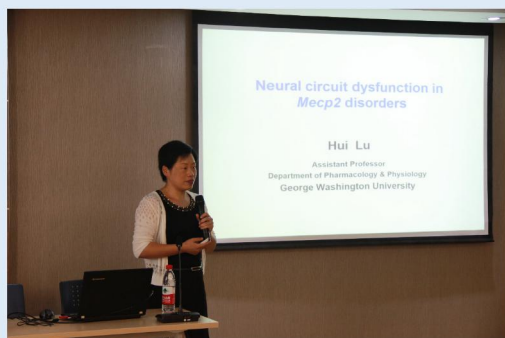


6月21日

A Dose-dependent Effect of PRC2 on Hematopoietic Malignancy

Children's Research Institute, UTSW
Zhimin Gu, Ph.D.

解剖学与生理学系



6月14日

Curcuit dysfunction in MeCP2 disorders

Department of Pharmacology and Physiology
George Washington University
Hui Lu, Ph.D.



6月14日

Neural circuit that evokes hedonic binge eating

Psychology Department, College of Arts
and Sciences, Florida State University
Xiaobing Zhang, Ph.D.

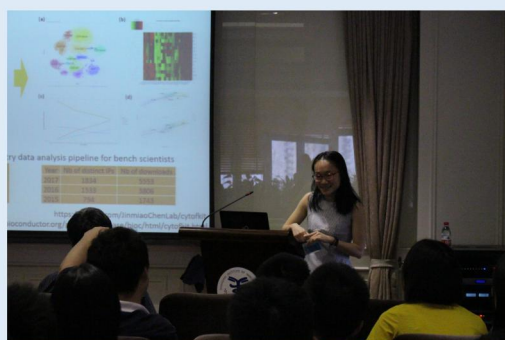
免疫学与微生物学系



6月5日

NK 细胞亚群及功能

中国科学技术大学生命科学学院
魏海明教授



6月6日

Single-cell analysis of immune cell heterogeneity and lineages

Singapore Immunology Network
Investigator Jinmiao Chen



6月12日

TRAF3 泛素化对抗病毒固有免疫反应的调节作用

第二军医大学转化医学中心
安华章教授



6月19日

遗传示踪及操作新技术的建立和应用

中国科学院上海生命科学研究院
生物化学与细胞生物学研究所
周斌研究员



6月22日

Non-coding RNA as a therapeutic strategy for diabetic nephropathy

香港中文大学李嘉诚健康医学研究所
蓝辉耀教授

生物化学与分子细胞生物学系



6月8日

PIRT-感觉调节的一种新蛋白

南京中医药大学医学与生命科学学院
唐宗湘教授

药理学与化学生物学系



6月7日

Antagonist Mechanism on Memory

University of Minnesota

Professor Yee Law

最新预告

7月13日

报告题目: Neuroimmune Interaction in Health and Disease

报告人: Professor Long-Jun Wu, Mayo College of Medicine

主持人: 童小萍研究员 神经胶质细胞的突触可塑性及相关疾病研究组

上海交通大学基础医学院
Shanghai Jiao Tong University
College of Basic Medical Sciences

主编

程金科 陈洪

执行主编

郁松

编辑

徐立钧 刘晔彤

联系地址

上海市黄浦区重庆南路 227 号 1 栋 3 楼

E-mail

jynews@shsmu.edu.cn

联系电话

(+86) 021-63846590-776169