



我国学者发现治疗炎症性肠道疾病的新型潜在药物靶点

日期 2023-09-07 来源: 医学科学部 作者: 张泉 韩立伟 【大中小】 【打印】 【关闭】

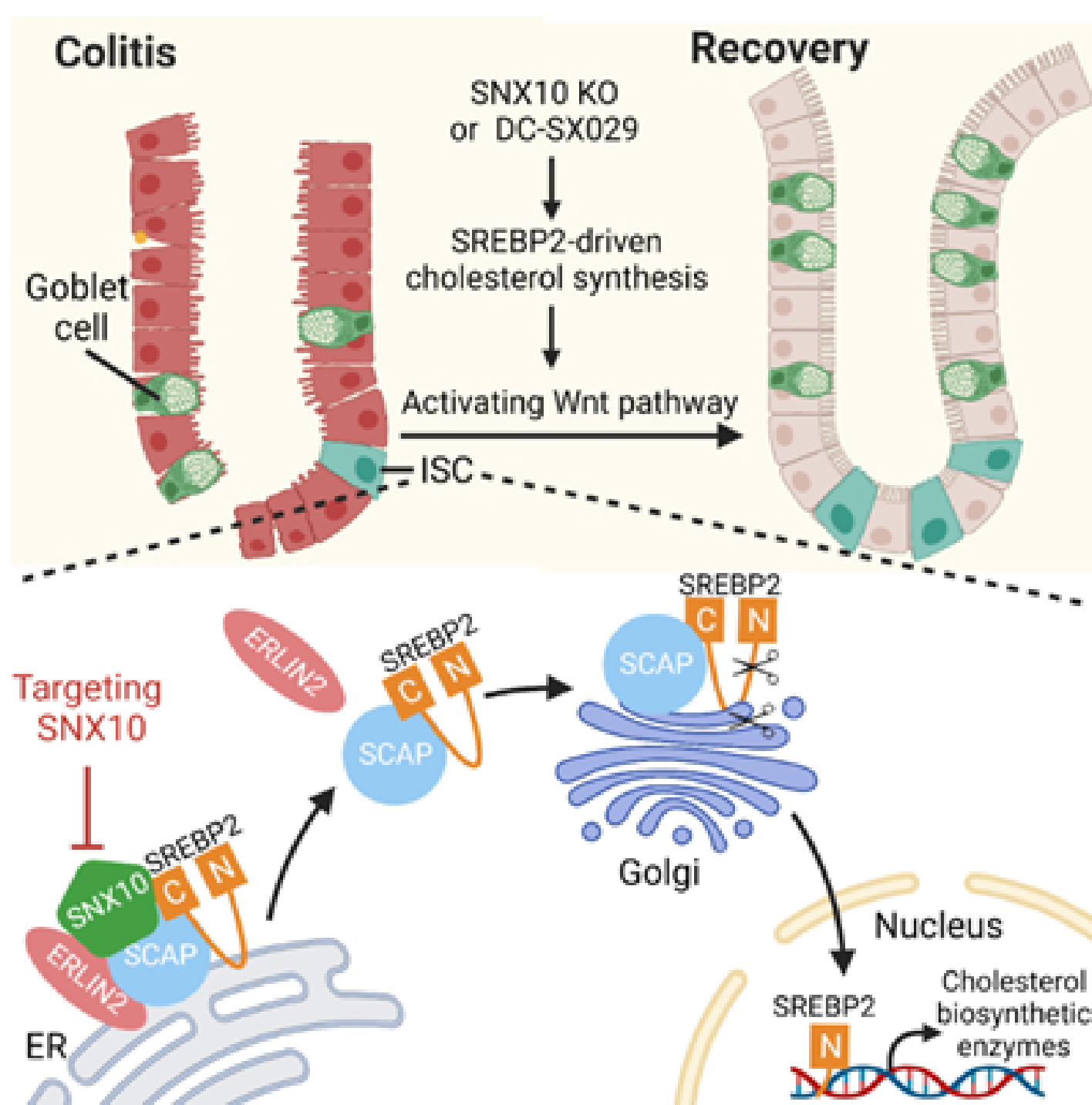


图 靶向SNX10通过SREBP2介导肠干细胞干性恢复促进IBD肠黏膜愈合

在国家自然科学基金项目(批准号: 82130108、82174044、81773744)等资助下,复旦大学药学院沈晓燕团队与陈道峰团队、上海交通大学医学院附属新华医院杜鹃团队以及中国科学院上海药物研究所罗小民团队合作在肠干细胞治疗炎症性肠道疾病(IBD)研究领域取得进展。研究成果以“抑制分选连接蛋白10通过SREBP2介导的肠干细胞干性恢复促进黏膜愈合(Inhibiting sorting nexin 10 promotes mucosal healing through SREBP2-mediated stemness restoration of intestinal stem cells)”为题,于2023年8月30日在线发表于《科学进展》(Science Advances)杂志。论文链接为<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adh5016>。

IBD是一种原因不明的,以慢性、反复发作作为特征的肠道炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),肠黏膜屏障功能受损是其发生及反复发作的重要因素。然而,目前IBD的治疗药物无论是氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂,还是生物制剂等,虽能有效控制免疫炎症,但是对于肠黏膜损伤的修复作用非常有限,目前仍缺乏能促进肠黏膜修复的药物。肠黏膜屏障的修复依赖于肠道干细胞(ISCs),胆固醇的可及性对ISCs的干性至关重要。

本研究确定了分选连接蛋白10(SNX10)在促进胆固醇合成、维持ISCs干性中的重要作用。研究团队通过临床数据分析 and 动物实验研究确定SNX10在肠干细胞中的表达与人类CD和小鼠结肠炎的严重程度呈正相关。在肠上皮细胞或ISCs中特异性敲除SNX10基因可促进硫酸葡聚糖钠盐(DSS)和2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠炎模型的肠黏膜修复,恢复ISCs干性。对分选的上皮细胞进行基因集富集分析(GSEA)提示,这种干性恢复作用与胆固醇早期甲羟戊酸途径的激活有关。基于类器官的体外模型证实了SNX10缺失可以加速胆固醇的生物合成,增强细胞对WNT配体的敏感性,进而增强ISCs干性。荧光活细胞成像结合免疫沉淀实验发现SNX10缺失通过解离内质网脂筏相关蛋白2-胆固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白(ERLIN2-SCAP)结合,增强了胆固醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)从内质网到高尔基体的转运及后续的剪切、活化。利用团队前期发现的SNX10的蛋白-蛋白相互作用(PPI)抑制剂DC-SX029对上述机制进行了验证,结果表明该化合物能增强ISCs干性,促进肠黏膜屏障的恢复,具有良好的抗IBD活性(图)。

该研究成果表明靶向干预SNX10或其他参与调控胆固醇代谢的因子有可能成为实现IBD黏膜愈合的新途径,并为研发治疗IBD的新药提供了新型潜在靶点。

机构概况: 概况 职能 领导介绍 机构设置 规章体系 专家咨询 评审程序 资助格局 监督工作

政策法规: 国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南: 项目指南

申请资助: 申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播: 年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务 优秀成果选编

国际合作: 通知公告 管理办法 协议介绍 进程简表

信息公开: 信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开

相关链接 政府 新闻 科普