

脑科学转化研究院、华山医院和市精卫中心团队合作研究取得新成果

为验证内源性神经再生疗法定原则“去伪存真”

近日,复旦大学脑科学转化研究院彭勃、复旦大学附属华山医院毛颖和上海市精神卫生中心袁述飞三个课题组合作,利用活细胞成像、严谨谱系追踪和药理学等多个手段对 NeuroD1 介导的小胶质细胞-神经重编程现象进行了系统性探索。该研究成果以“NeuroD1 引起小胶质细胞凋亡,且不会诱导小胶质细胞-神经跨谱系的重编程”为题,前不久刊于神经科学顶级期刊《神经元》。

我们的大脑主要由神经元和胶质细胞组成,两者数量约为 1:1。神经元执行神经信号的传递和整合功能,胶质细胞起重要的支撑和营养作用。与外周组织器官不同,成年后哺乳动物大脑的神经元几乎不能再生。在阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿病和脑中风等神经退行性病变中,死亡神经元无法再生,造成不可逆的严重脑功能损伤。而胶质细胞则具有一定的再生能力。研究人员由此提出通过操控单个基因,诱导胶质细胞发生重编程,使其分化成神经元,由此实现内源性神经再生,从而治疗神经退行性病变。

小胶质细胞是大脑中再生能力最强的胶质细胞。复旦大学彭勃课题组前期的研究发现,小胶质细胞可以以平均每天 20% 的速度迅速再生。若能诱导小胶质细胞重编程,等于发现了一个无穷无尽的补给源,可用来大量补充受损的神经元。日本一个研究团队 2019 年曾报道 NeuroD1 可诱导小胶质细胞重编程为神经元,但受研究技术局限,领域内对该现象是否真实充满争议。此外,对其他类型的胶质细胞-神经重编程,学界也存在重大争议。

彭勃、毛颖、袁述飞联合课题组为此提出了严谨验证内源性神经再生疗法的三个基本原则:严谨的谱系追踪证明其起源;明确的活体/活细胞成像观察到胶质细胞-神经元的转变过程;清除该类型胶质细胞进行反面验证。在此基础上,研究团队利用活细胞成像、严谨谱系追踪和药理学等多种手段对 NeuroD1 介导的小胶质细胞-神经重编程现象进行了系统性探索。他们发现日本团队报道的 NeuroD1 介导小胶质细胞-神经的重编程并非真实现象,而是由于实验设计不严谨引起的假象,从而实现对

内源性神经再生现象的去伪存真。

与此同时,复旦大学彭勃课题组利用小胶质细胞的再生能力,开发三种方案(Mr BMT, Mr PB 和 Mr MT),首次在全脑尺度上实现小胶质细胞的高效外源性移植/替换。该方案可用于治疗由小胶质细胞突变引起的疾病。

细胞移植所面临的挑战之一是如何防止外源性细胞失控。基于 NeuroD1 可以诱导小胶质细胞凋亡,研究团队又提出通过体外改造的方式,在移植/替换的小胶质细胞中放入诱导表达 NeuroD1 的元件。一旦移植/替换的小胶质细胞失控,可以通过该分子开关诱导小胶质细胞凋亡,从而提升小胶质细胞替换/移植的安全性。

上海市精神卫生中心饶艳霞博士为该论文第一作者和共同通讯作者。复旦大学脑科学转化研究院彭勃教授、复旦大学附属华山医院毛颖教授和上海市精神卫生中心袁述飞教授为本文共同通讯作者。该团队多人为此研究作出贡献。

文 / 姜泓冰

复旦等沪上科学家和医生呼吁 抓机遇突破重大疾病早筛技术

当前,精准医疗正逐渐成为医学领域发展重要方向。分子诊断、分型、分期是近年来发展的一种全新的将肿瘤检测从传统的形态学转为以分子特征为基础的方法。借助近年来快速发展的蛋白质组学、代谢组学、脂质组学等多组学研究的深化,以及高通量分析手段的介入,对肿瘤等重大疾病进行早期诊断、精细化病理分型及分期,实现疾病的精准诊治的技术正趋向成熟,疾病早期筛查和诊断研究迎来了前所未有的发展机遇,已激发起全球科学家的关注和越来越浓厚的兴趣。与此同时,由于病患个体差异及病情发展的复杂性,系统性、规模化的疾病早筛研究要大踏步推向临床仍面临着诸多必须回应的挑战。

12月22日,首届“面向重大疾病早筛的多组学高通量分析技术”学术研讨会在上海科学会堂举行。该会议由长期关注并深耕于这一领域的复旦大学化学系教授邓春晖倡导发起,近20位来自复旦大学、上海交通大学、同济大学、华东师范大学、上海大学、上海理工大学等高校及其附属医院以及药企的专家学者参加,上海市科委生物医药处有关负责人到会听取了各位专家的报告建言。

恶性肿瘤(癌症)是严重威胁我国人群健康的主要公共卫生问题之一,我国每年仅恶性肿瘤所致的医疗开支就超过2200亿元。癌症等重大疾病的早期诊断是降低死亡率的关键。当前,临床上癌症早期筛查主要依赖于影像学手段(CT、PET-CT、MRI等),最终确诊依赖于组织样本的病理学检测。这些影像学手段通常只是在疾病发展到一定的程度能检测到病灶(毫米级),更大的病灶(厘米级)方能有条件进行活体取样,

且创伤极大,给病人造成严重负担。此外,临床医生的个人观点与经验等因素极大地影响了每例肿瘤的最终分类归属。传统的血清蛋白标志物敏感度和特异性都不高,尚无法用于癌症早筛。因此,发展无创或微创、简单、精准的液体活检方法,用于筛查人体液中的高特异性疾病分子标志物,进而进行肿瘤的准确归属具有重大的基础研究价值和社会现实意义。鉴于以上背景和现实需求,挑战,与会专家通过主题报告和圆桌讨论作了深入研讨。

邓春晖、复旦大学附属中山医院副研究员孙念荣、上海交通大学副教授王彦以及上海市生物医药技术研究院副研究员吴谦四位专家带来主题报告,分别作了“基于蛋白质组学和肽组学的疾病筛查方法与技术”“基于多元基质辅助MALDI筛查代谢小分子的疾病检测新方法”“基于LC-MS的代谢组学研究”“生物大数据整合在临床诊断标志物发现中的应用”的学术报告。在会议下半场的圆桌讨论环节,与会专家就疾病早筛面临的挑战和机遇以及未来发展趋势进行了热烈讨论,并达成了多项共识。上海市科委生物医药处有关负责人在总结发言中肯定了本次会议的重要性、及时性,认为通过本次研讨会以及相关领域专家的密切合作,将有望助力疾病早筛研究技术得到快速发展。

本次研讨会旨在为各位生物分子筛查多组学领域专家以及相关应用领域的专家提供相互交流的平台,探讨未来研究趋势,汇集专家的智慧 and 力量,形成学科多维度交叉,促进疾病早筛研究朝着精准、灵敏、快速、高通量等方向发展,为促进人类健康和社会经济发展作出贡献。

相关链接

邓春晖教授团队近年来联合复旦大学附属中山医院等合作单位在疾病筛查技术方面取得一系列重要研究进展,发展多种高通量、高灵敏的疾病筛查技术。建立基于功能化磁性纳米材料筛选肝癌诊断标志物新技术,用于大规模样本的高效筛查,提高肝癌诊断的准确率,相关成果荣获上海市科学技术进步二等奖;搭建多种蛋白质组学和肽组学的疾病筛查技术平台,并发展多种基于多元基质辅助MALDI筛查代谢小分子的疾病检测新方法。近期,基于金修饰共价有机框架材料(COF)辅助MALDI技

术,利用微量血清样品实现克罗恩病的快速诊断和精确分型;基于Ti-MOF衍生的石墨化碳掺杂金属氧化物辅助MALDI技术成功筛查出肾细胞癌相关的特异性尿液代谢小分子,实现肾细胞癌的精准诊断、分型、分期,准确检测到肿瘤尺寸。此外,团队与复旦大学附属耳鼻喉医院合作,围绕年龄相关白内障、高度近视相关白内障等不同病因白内障,实现糖尿病相关白内障的精确鉴定。相关研究取得了一系列持续性成果,并得到了国内外同行的关注,推动疾病早筛科学与技术的发展。来源 / 化学系

上海医学院第二届课程思政培训班举行



本报讯 为深入学习习近平总书记关于教育的重要论述、推进落实《中共中央国务院关于全面深化新时代教师队伍建设改革的意见》,领悟贯彻习近平总书记给全国高校黄大年式教师团队代表重要回信精神,推动课程思政育人意识和育人能力再提升,在全国高校思想政治工作会议召开五周年之际,复旦大学上海医学院依托上海市委党校,日前举办第二届课程思政专题培训班暨正谊导师学校。来自7家院所平台和12家附属医院的近80位教师和教学管理人员踊跃报名参加培训。本次培训也是今年复旦上医党委党史学习教育“我为群众办实事”的重要内容。

开班仪式上,复旦大学党委副书记、上海医学院党委书记袁正宏作动员报告。他指出,党中央从党和国家事业发展、实现中华民族伟大复兴的高度,提出了课程思政的新课题,是期许、是指引、更是挑战,复旦上医要把课程思政作为大事、要事来做,形成教书育人的“合作共同体”,从理念、能力等方面铸造队伍,从贯彻、保障方面建立制度,从课程、课堂方面全面落实,从而更好地实现立德树人的根本目标。

此次培训精心安排了《十九届六中全会精神解读》《习近平总书记关于教育的重要论述》《习近平新时代中国特色社会主义思想上海实践》等重要理论课程,以及《思想政治工作与青年

学生的心理健康建设》等实务课程,学员们表示,本次培训内容质量高、信息量大、形式生动。

在为期三天的培训中,学员们翻转身份、清零回炉,在一场场专题报告和现场提问、一次次热烈讨论和思想碰撞中,全情投入,沉浸学习。在连续两晚的小组讨论中,近80位学员分为四个小组,就“开展医学专业课程思政建设”“加强新时代师德师风建设”等主题进行了热烈讨论。

结业式上,上海医学院党委副书记张艳萍为全体学员颁发结业证书。中山医院虹虹、公共卫生学院邓伟、华山医院红英、公共卫生学院梁霖、药学院茅以诚代表各小组进行了汇报。

文 / 张晓磊