

论文编号 S5-0831

流体剪切力通过 NKG2D 促进自然杀伤细胞对循环肿瘤细胞的胞毒性

胡兵^{1,2}, 胡关朔^{1,2}, 万双双^{1,2}, 吴成虎^{1,2}, 谭又华^{1,2*}

(1. 香港理工大学 生物医学工程系, 香港 999077; 2. 香港理工大学深圳研究院, 深圳 518057)

* E-mail: youhua.tan@polyu.edu.hk

目的 肿瘤细胞主要通过血液循环系统进行转移。在血管中, 自然杀伤细胞(NK 细胞)是负责杀伤循环肿瘤细胞的主要免疫细胞, 而血流剪切力这一循环系统特有的力学因素对 NK 细胞杀伤循环肿瘤细胞的影响尚不清楚。**方法** 本研究利用体外循环系统模拟血流剪切微环境, 在 NK 细胞和乳腺癌肿瘤细胞进行共培养时探究流体剪切力对 NK 细胞胞毒性的影响以及 NK 细胞感知流体剪切力的方式。**结果** 研究发现, 流体剪切力通过促进颗粒酶的释放增强 NK 细胞的胞毒性。NK 细胞通过膜受体 NKG2D 感知流体剪切力, 进而促进 NK 细胞的活化和脱颗粒。进一步的研究发现, 逃逸 NK 细胞杀伤的肿瘤细胞表现出独特的器官转移偏好性。这种偏好性依赖于膜张力改变引起的下游信号通路的启动, 从而促进了相关转移基因的表达。**结论** 流体剪切力通过作用于 NK 细胞表面膜受体 NKG2D 促进其活化和对肿瘤细胞胞毒性, 抑制肿瘤细胞通过循环系统进行转移。(深圳市科创委基金项目, JCYJ20220531091002006; SGDX2020110309520303; 香港研究资助局基金项目, PolyU15214320, C5016-23G; 医疗卫生研究基金, K-ZC3H; 香港理工大学项目, 1-ZVY1, 1-CD75)

论文编号 S5-0903

旋转培养通过 YAP 核转位调节 HepaRG 来源肝脏类器官的形成

钟绍宇^{1,3}, 郑璐^{1,2}, 吕东媛^{1,2*}, 龙勉^{1,2*}

(1. 中国科学院 力学研究所, 微重力重点实验室, 北京 100190; 2. 中国科学院大学 工程科学学院, 北京 100049;
3. 重庆大学 生物工程学院, 重庆 400044)

* E-mail: lvdongy@imech.ac.cn; mlong@imech.ac.cn

目的 肝脏是人体碳水化合物和脂质代谢、解毒和蛋白质合成的主要枢纽, 太空微重力环境可以造成肝脏生理力学环境变化, 影响肝脏组织形态、细胞的增殖分化, 甚至导致肝脏功能异常, 但其影响机制尚不完全清楚。肝脏类器官是肝脏生理、病理研究的有效体外模型, 结合地面旋转培养装置可研究微重力条件对肝脏类器官构建的影响。**方法** 使用自行研制的扁平腔室旋转培养系统(RFC)研究地面旋转条件对肝祖细胞(HepaRG 细胞系)来源肝脏类器官构建的影响。将 HepaRG 与基质胶混匀后接种到 RFC 培养腔室中, 以 10 r/min 的速度培养 7 天, 同时以静止腔室培养的肝脏类器官作为对照。使用免疫荧光、qPCR、组学分析等方法阐明地面旋转条件对肝脏类器官构建的力学-生物耦合规律和机理。**结果** 旋转组中肝脏类器官较对照组生长速度更快, 形成的类器官投影面积更大。RNA-seq 结果表明旋转组中肝脏类器官干性标志物(如 SOX9 和 CD44)表达增加, 该结果与 qPCR 和 Simple western 检测结果一致。旋转组中细胞表面整合素 $\alpha_6\beta_4$ 表达上升, 由此介导 YAP 表达与核转位增强。使用维替泊芬(VP)抑制 YAP 核转位不利于肝类器官的干性维持。**结论** 旋转培养可促进肝脏类器官的生长; 通过促进细胞表面整合素 $\alpha_6\beta_4$ 表达增强 YAP 表达和核转位进而增强 HepaRG 细胞来源肝脏类器官的多潜能性。(国家重点研发计划项目, 2021YFA0719302; 国家自然科学基金项目, 32130061, 32371376)