
孙强王小宁黄红艳团队合作发现细胞套亡通过p53信号对抗上皮细胞基因组不稳定性新机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11678.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

孙强王小宁黄红艳团队合作发现细胞套亡通过p53信号对抗上皮细胞基因组不稳定性新机制。有丝分裂（mitosis）是动物细胞的基本分裂形式，该过程受到严格调控，以保证产生正常子代细胞，进而维持细胞的更新换代和人体的生长发育。当有丝分裂发生异常时，通常会激活细胞纺锤体组装检查点(spindle assemble checkpoint, SAC)【1】，延缓有丝分裂以修复异常。然而，一些细胞会逃过该监视过程分裂产生非整倍体子代细胞（aneuploidy），导致基因组失稳，促进细胞转化和肿瘤进展。及时发现并清除这些异常细胞对于维持细胞基因组稳定和组织稳态至关重要。

2020年10月27日，军事科学院军事医学研究院孙强研究员团队、解放军总医院王小宁教授和首都医科大学黄红艳教授合作在老牌期刊Cell Death Differentiation上发表了题为"p53-dependent Elimination of Aneuploid Mitotic Offspring by Entosis"的文章【2】。

该研究首次报道了一种全新的细胞有丝分裂监测（mitotic surveillance）机制，即，非整倍体子代细胞可以通过钻入相邻细胞，形成cell-in-cell结构，通过激活p53信号通路，诱导了一种非凋亡性细胞死亡，套亡（entosis，细胞在另一个细胞内的溶酶体通路死亡）。被选择清除。

该机制阐述了细胞套亡（Entosis）的生理功能，发现了细胞周期调控之外的异常细胞清除新机制，同时揭示了p53基因在细胞水平维持上皮稳态和抑制肿瘤发生的新通路；一方面丰富了现有的有丝分裂监控机制（mitotic surveillance）的内涵，再次证明细胞钻细胞（cell-in-cell）所具备的生理意义。重要的是，这一发现也为免疫系统的定义提出了新的挑战，传统免疫学概念认为，执行免疫功能的细胞主要是由骨髓发育而来的细胞（淋巴细胞，单核细胞和粒细胞等），这一发现表明上皮细胞同样可以执行类免疫功能，实现自身稳定。

值得一提的是细胞胞内死亡现象（cell-in-cell death）是中国学者王小宁上世纪八十年代初发现和表述的，已获领域认可，曾被The Scientist大幅报道。过去十年间，中国团队还在该领域揭示和命名了两个细胞钻细胞重要现象，Emperitosis（套凋，目前发现的仅有两种不同胞内死亡通路之一）和in-cell infection（病毒的非受体依赖性细胞感染途径），具有明显的引领地位。今年还分别在Front Cell Dev Biol杂志报道了首个负性调控entotic cell-in-cell结构形成粘附蛋白家族分子—PCDH7【3】；在Cell Reports杂志报道了调控entotic cell-in-cell结构形成的第三个核心元件—着力环【4】；在Signal Transduct Target Ther杂志报道迄今为止国际上首个多中心、样本量最大的cell-in-cell分型分析研究，发现肿瘤细胞内免疫细胞形成的异质性cell-in-cell结构是人胰腺导管癌不良预后相关的独立预测因素，尤其是对年轻的女性病人

预测效力最强，远强于传统的组织学分级和TNM分期【5】，本次发现是对该领域的又一次重要贡献。

细胞钻细胞研究近十年才成为一个新热点，中国的工作日益受到国际同行的关注，希望也引起国内同行的进一步关注，保持我国在该领域的领先地位。

该论文第一作者为军事科学院军事医学研究院与华南理工大学联合培养硕士研究生梁剑青（目前为复旦大学在读博士生）、军事科学院军事医学研究院助理研究员牛祖彪、首都医科大学北京世纪坛医院博士研究生张波和军事科学院军事医学研究院硕士研究生于晓晨。军事科学院军事医学研究院孙强研究员、解放军总医院王小宁教授、首都医科大学北京世纪坛医院黄红艳教授为该论文的共同通讯作者。

Cell Death & Differentiation
<https://doi.org/10.1038/s41418-020-00645-3>

Cell Death &
Differentiation

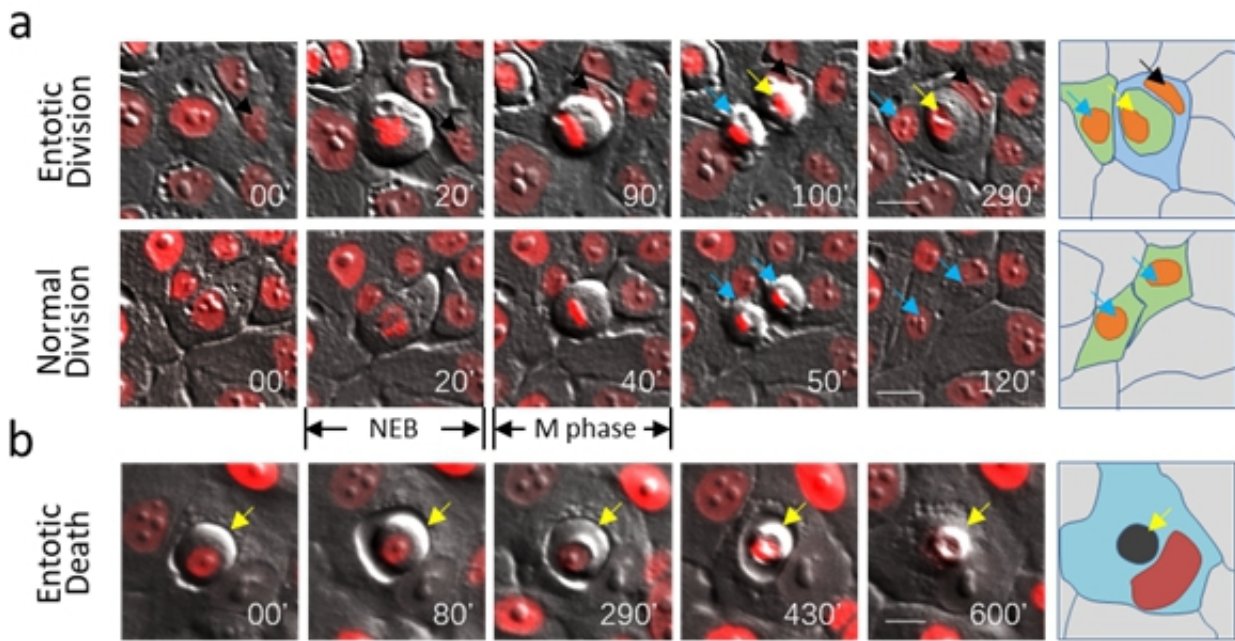
ARTICLE



p53-dependent elimination of aneuploid mitotic offspring by entosis

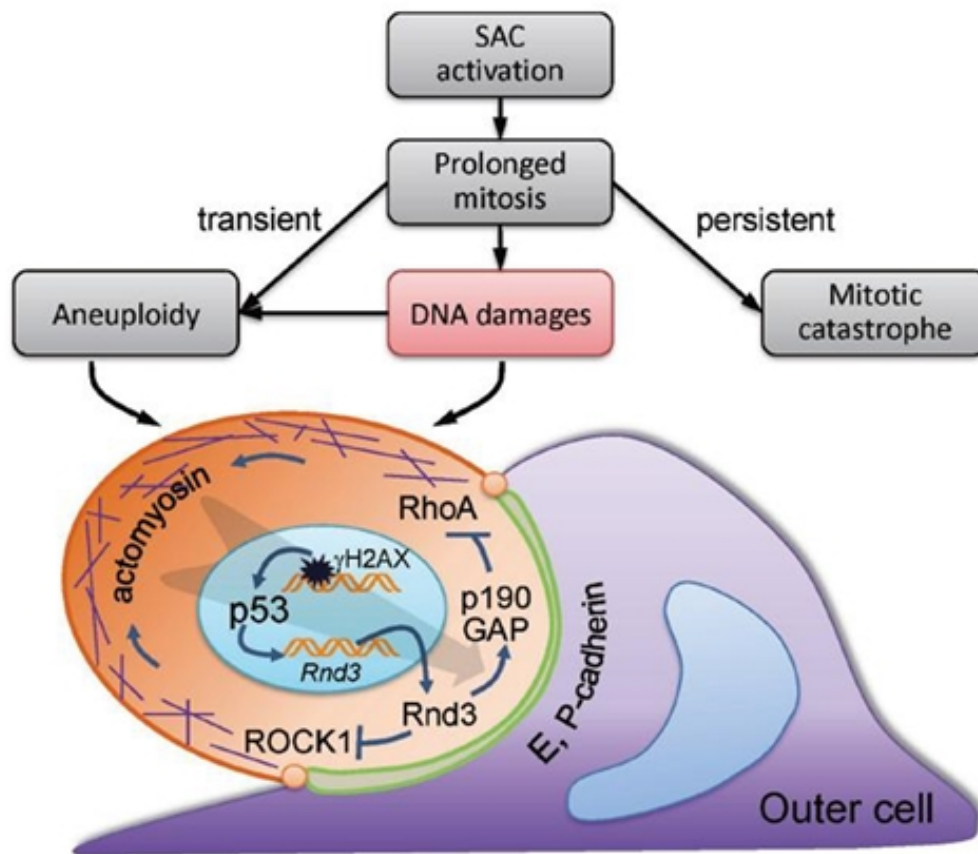
Jianqing Liang^{1,2} · Zubiao Niu¹ · Bo Zhang^{1,3} · Xiaochen Yu¹ · You Zheng¹ · Chenxi Wang¹ · He Ren^{1,3} ·
Manna Wang^{1,4} · Banzhan Ruan¹ · Hongquan Qin^{1,4} · Xin Zhang^{1,5} · Songzhi Gu¹ · Xiaoyong Sai⁶ · Yanhong Tai⁷ ·
Lihua Gao¹ · Li Ma⁴ · Zhaolie Chen¹ · Hongyan Huang³ · Xiaoning Wang⁶ · Qiang Sun¹

研究人员利用细胞动态成像技术在人未转化上皮细胞MCF-10A中观察到，部分细胞有丝分裂过程中会出现短暂的分裂阻滞，随后逃逸阻滞成功分裂，同时其产生的子代细胞会钻入相邻细胞中，形成cell-in-cell结构，进而死亡。



图a展示了细胞分裂后发生entosis (Entotic Division) 和细胞正常分裂(Normal Division)两种过程。黄色箭头指示内化细胞，蓝色箭头指示正常贴壁细胞，黑色箭头指示外部细胞。图b展示了形成CIC结构的内部细胞逐步死亡的过程。黄色箭头指示内部细胞。

进一步研究显示：有丝分裂阻滞导致的M期延长一方面上调细胞内的RhoA活性，另一方面导致DNA损伤的累积，激活下游的p53信号通路，通过上调小G蛋白RND3促进RhoA活性在细胞内的极化分布，推动细胞内化形成cell-in-cell结构。进一步利用动态显微成像 (time lapse microscopy) 结合荧光原位杂交 (FISH) 技术对内化细胞染色体数目分析显示，内化细胞为非整倍体的子代细胞，抑制cell-in-cell结构形成介导的细胞套亡 (Entosis) 导致非整倍体细胞的显著累积。(来源：科学网)



细胞套亡（entosis）介导p53依赖的有丝分裂监视机制工作模型

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41418-020-00645-3>

参考文献

- 【1】 Musacchio, A., The Molecular Biology of Spindle Assembly Checkpoint Signaling Dynamics. *Curr Biol* 25, R1002-18 (2015)
- 【2】 Liang, J., et al., p53-dependent elimination of aneuploid mitotic offspring by entosis. *Cell Death Differ* (2020)
- 【3】 Wang, C., et al., PCDH7 Inhibits the Formation of Homotypic Cell-in-Cell Structure. *Front Cell Dev Biol* 8, 1-12 (2020)
- 【4】 Wang, M., et al., Mechanical Ring Interfaces between Adherens Junction and Contractile Actomyosin to Coordinate Entotic Cell-in-Cell Formation. *Cell Rep* 32, 108071 (2020)

【5】 Huang, H., et al., Identification and validation of heterotypic cell-in-cell structure as an adverse prognostic predictor for young patients of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Signal Transduct Target Ther* 5, 246-248 (2020)

作者：王小宁等 来源：CDD

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发