
促炎型巨噬细胞可以通过特定通路诱导胰岛 β 细胞焦亡

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29369.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！

促炎型巨噬细胞可以通过特定通路诱导胰岛 β 细胞焦亡。多能干细胞（Pluripotent Stem Cells, PSCs）具备自我更新及向三个胚层多谱系分化的能力。这些由多能干细胞分化得到的细胞和类器官，在基础研究和临床应用领域具有广泛的应用前景，如疾病模型构建、药物筛选和细胞治疗等。巨噬细胞在受到不同环境因子刺激时，会极化为不同的表型。例如，在LPS和INF- γ 的刺激下，巨噬细胞表现为促炎表型，参与炎症和组织损伤过程；而在IL-4和IL-13的刺激下，则表现为抗炎表型，对伤口愈合、组织损伤修复及血管生成具有重要作用。此外，巨噬细胞的极化还存在多种中间表型。

胰腺组织中包含众多胰岛小单元，胰岛内主要有 β 细胞、 α 细胞和 δ 细胞等内分泌细胞构成，它们分别负责分泌胰岛素（INS）、胰高血糖素（GCG）和生长抑素（SST），以维持血糖稳定。胰岛内分泌 β 细胞的损伤与1型糖尿病（T1D）和2型糖尿病（T2D）的发生密切相关。

近日，美国康奈尔大学威尔医学院的陈水冰、Robert E. Schwartz以及杨柳柳（现为中国医学科学院血液病医院/血液学研究所的研究员）等的研究团队在Cell Stem Cell杂志发表了一篇题为Human Vascularized Macrophage-Islet Organoids to Model Immune-Mediated Pancreatic β cell Pyroptosis upon Viral Infection的研究论文。该研究通过分析对照组和新冠患者（COVID-19）的胰腺组织样品并进行空间转录组和蛋白组学分析，发现促炎性巨噬细胞在新冠患者的胰岛中富集。通过构建人多能干细胞来源的血管化巨噬细胞-胰岛类器官（VMI organoids）模型，研究发现促炎型巨噬细胞可以通过TNFSF12-TNFRSF12A通路诱导胰岛 β 细胞的焦亡。

新型冠状病毒病（COVID-19）与糖尿病之间存在密切联系。自新冠疫情爆发以来，1型糖尿病（T1D）和2型糖尿病（T2D）的发病率显著上升。除了新冠病毒（SARS-CoV-2）外，多项研究还发现病毒感染与T1D之间存在关联，包括肠道病毒，轮状病毒、腮腺炎病毒和巨细胞病毒等。柯萨奇病毒B4（CVB4）作为一种正单链RNA病毒，已被从新诊断的1型糖尿病（T1D）患者中分离出来，可以在体外感染并导致 β 细胞损伤。本研究团队在前期工作中构建了人多能干细胞向三胚层多种组织细胞及类器官分化的平台（Cell Stem Cell, 2020），对这些分化得到的细胞和类器官上进行SARS-CoV-2感染，团队首次鉴定并报道了胰腺内分泌细胞可被SARS-CoV-2感染。除了病毒直接感染导致的组织细胞损伤外，炎症引起的组织细胞损伤在新冠患者的疾病进程中同样起着关键作用。然而，目前尚缺乏合适的人类疾病模型来研究免疫细胞在病毒感染过程中对组织损伤的影响。

为探讨免疫细胞是否参与胰腺胰岛 β 细胞的损伤，研究团队收集了对照组和新冠患者的胰腺组织

样品并进行了空间多组学分析。结果显示，与对照组相比，新冠患者胰岛中表达胰岛素（INS）的β细胞的比例显著降低，并且胰岛内有促炎型巨噬细胞的活化和富集。之后，团队分离了人的胰岛并进行了SARS-CoV-2和CVB4的感染以及单细胞转录组分析，发现两者均可导致胰岛内促炎型巨噬细胞的活化和β细胞的焦亡。

为明确新冠患者及病毒感染的胰岛内β细胞的焦亡是由病毒直接感染引起的还是促炎型巨噬细胞活化诱导的，团队构建了人多能干细胞来源的血管化巨噬细胞-胰岛类器官模型。团队首先将胚胎干细胞系（hESCs）分别经过多种因子诱导分化为胰腺内分泌细胞（包含β细胞、α细胞和δ细胞等），巨噬细胞和内皮细胞，之后将分化得到的细胞在优化的类器官培养条件下组装成类器官（VMI organoids）。团队进一步对该类器官模型中的关键细胞成分进行了分析和功能评价，发现巨噬细胞和内皮细胞的存在对β细胞响应高浓度葡萄糖和KCL的功能有促进作用。同时，内皮细胞和巨噬细胞在该类器官模型中也保留了其特有的功能。通过进一步在体外诱导并构建包含促炎型巨噬细胞的VMI organoids，证实了促炎型巨噬细胞确实能引起胰岛β细胞的焦亡。

在分子机制方面，研究团队通过对巨噬细胞和胰岛β细胞之间的细胞通讯（cell chat）进行分析和验证，发现促炎型巨噬细胞通过TNFSF12-TNFRSF12A信号通路诱导胰岛β细胞的焦亡。使用TNFSF12的中和抗体可缓解病毒（SARS-CoV-2或CVB4）诱导的胰岛内β细胞的焦亡和促炎型巨噬细胞诱导的类器官模型中β细胞的焦亡。

免疫细胞在维持组织稳态和疾病的发生发展中扮演着关键角色，尤其在感染性疾病中。然而，目前用于研究免疫细胞介导宿主组织细胞损伤的人类模型相对稀缺。本研究成功构建了基于人多能干细胞（hPSCs）的血管化巨噬细胞-胰岛类器官（VMI organoids），为深入探索免疫细胞介导的宿主组织细胞损伤提供了有价值的工具。同时，该研究也揭示了在病毒暴露期间，胰岛β细胞的潜在的损伤机制，为未来的研究奠定了基础。

杨柳柳博士（现为中国医学科学院血液病医院研究员），韩玉岭博士（现为中国科学院动物研究所研究员）与张拓博士（康奈尔大学威尔医学院）为本文的共同第一作者。来自康奈尔大学威尔医学院的陈水冰博士，Robert E. Schwartz博士和杨柳柳博士（现为中国医学科学院血液病医院研究员）为本文的共同通讯作者。（来源：科学网）

相关论文信息：DOI: 10.1016/j.stem.2024.08.007

作者：陈水冰等 来源：《细胞—干细胞》

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