

上海市生物化学与分子生物学学会 2019 年青年学术论坛

优秀青年报告 推荐表

姓 名	陈迟琪	性 别	男
E-mail	Chenchiqi@sjtu.edu.cn	手 机	15216615192
单位/院校	上海交通大学医学院	职 称	
报告题目	急性髓系白血病起始细胞代谢规律及其调控细胞命运基础		
报告摘要	<p>急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) 是成人中最常见的急性白血病, 白血病起始细胞 (Leukemia-Initiating Cells, LICs) 被认为是白血病发生发展、复发和耐药的重要根源。LICs 恶性转化过程中的代谢重塑可能在其自我更新、归巢、分化和凋亡等细胞命运决定中具有重要作用。然而, 目前关于 LICs 的代谢特性还没有明确的定论, 尤其是 LICs 代谢与其细胞命运决定 (如归巢和对称分裂) 之间的关系仍知之甚少, 并且 LICs 在骨髓微环境中的定位也不清楚, 明确以上问题对临床治疗 AML 具有重要的指导意义。本研究利用高灵敏、遗传编码的 NADH/NAD⁺ 代谢感受器 (SoNar) 构建了表达 SoNar 的 AML 小鼠模型。通过代谢成像技术, 我们发现 AML 细胞群体存在很大的代谢异质性。进一步分选 SoNar-high 和 low 的 AML 细胞进行代谢成像和骨髓移植表明, SoNar-high AML 细胞比 SoNar-low AML 细胞有着更强的糖酵解代谢水平, 并展现出了明显更强的致病能力。并且, 有限稀释实验表明功能性 LICs 高度富集在 SoNar-high AML 细胞群体中。更重要的是, SoNar-high 的病人原代 AML 细胞在体外展现出了更强的克隆形成能力, 并且在小鼠体内也具有更强的促白血病发生发展能力。Ex vivo 和 In vivo 成像结果显示, SoNar-high AML 细胞倾向归巢并定位于骨内膜微环境, 并以高效的对称分裂方式维持自身活力。通过筛选一系列糖代谢相关基因的 mRNA 表达, 我们发现 SoNar-high AML 细胞特异性高表达丙酮酸脱氢酶激酶 2 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase Isoform 2, PDK2)。利用 shRNA 干扰技术靶向敲低 PDK2 后, LICs 糖酵解活性和致白血病能力显著减弱, 同时也削弱了其对称分裂和归巢定位能力。综上所述, 本研究利用精确反映细胞代谢状态的代谢感受器 SoNar, 揭示了 LICs 偏好以糖酵解作为主要能量来源的代谢特性, 从而维持其归巢定位和对称分裂能力, PDK2 同时调控着 LICs 的糖酵解代谢和细胞命运决定。以上这些发现为研究干细胞的代谢特性提供了独特的视角和新的切入点, 有助于促进开发新的癌症治疗策略。</p>		
论文发表情况 (近三年)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metabolic imaging reveals a unique Preference of symmetric cell division and homing of leukemia-Initiating cells in an endosteal niche. <i>Cell Metabolism</i>, 2018. (IF=20.56, 共同一作排名第3) 2. PPM1K regulates hematopoiesis and leukemogenesis through CDC20-mediated ubiquitination of MEIS1 and p21. <i>Cell Reports</i>, 2018, 23(5): 1461-1475. (IF=8.032, 共同一作排名第5) 3. VPS33B regulates exosomal autocrine signaling to mediate hematopoiesis and leukemogenesis. <i>J Clin Invest.</i>, 2016, 126(12):4537-4553. (IF=13.251, 排名第2) 4. CD274 promotes cell cycle entry of leukemia-initiating cells through JNK/Cyclin D2 signaling. <i>J Hematol Oncol.</i>, 2016, 9(1):124. (IF=7.333, 排名第2) 5. CD244 maintains the proliferation ability of leukemia initiating cells through SHP-2/p27^{kip1} signaling. <i>Haematologica</i>, 2017, pii: haematol. 2016.151555. (IF=9.090, 排名第2) 6. JAM3 is critical for maintaining the self-renewal of leukemia-initiating cells through LRP5 AKT/β-catenin/CCND1 signaling. <i>J Clin Invest.</i>, 2017. (IF=13.251, 排名第4) 7. B7-H4 promotes the differentiation of leukemia-initiating cells through the PTEN/AKT/RCOR2/RUNX1 pathways. <i>Leukemia</i>, 2017. (IF=11.702, 排名第3) 		

请在 **2019 年 8 月 29 日** 之前提交推荐表至学会办公室 ssbmb@sibs.ac.cn。
邮件主题注明：2019 年青年论坛