**重庆市自然科学奖公示**

1. **项目名称**：肠神经系统异常在先天性巨结肠发病中的分子机制

**二、提名单位：**重庆市渝中区人民政府

**三、提名等级：**重庆市自然科学奖 三等奖

**四、主要完成单位：**重庆医科大学、成都医学院、华南理工大学

**五、主要完成人：**郭振华、黄四洲、王佚、王强、刘伟、冯伟

**六、项目简介：**

先天性巨结肠（HSCR）是常见的先天性消化道结构畸形，主要表现为远端结肠神经节细胞的缺失，导致肠道蠕动功能障碍。肠神经系统（ENS）发育异常是HSCR的核心病理机制。本项目围绕HSCR的发病机制，以ENS发育异常为切入点，从结构缺陷、差异基因筛选及基因功能调控揭示miRNA-RET、BMP信号通路在ENS发育中的调控作用。

团队通过微阵列技术筛选HSCR病变肠管差异基因，STRING分析差异基因PPI网络，使用MCC拓扑分析算法预测和探索 PPI 网络中关键基因，最终确认BMP、RET、SHH等12种核心基因，表明其可能参与HSCR的发生（Luo Y,2015; Wang X, et al.2016; Li HB,et al. 2018)。随后Li et al. (2016)通过患者病变结肠miRNA芯片分析，筛选出168个差异表达miRNA，靶基因富集分析显示差异miRNA显著影响RET和相关信号通路（MAPK和PI3K/AKT），提示miRNA通过调控RET通路参与HSCR发病。在重庆市自然科学基金（cstc2020jcyj-msxmX0249、cstc2015jcyjA10080）支持下，团队进行细胞及动物实验证实miR-146b-5p、miR-142等靶向RET信号通路影响肠神经嵴干细胞（NCCs）分化、增殖及迁移，进而导致结肠神经系统发育不良。该研究首次建立HSCR的miRNA-RET信号通路互作网络，揭示表观调控在HSCR发病中的重要性。

在国家自然科学基金委重大研究计划集成项目（91519329）、面上项目（31470080）、青年项目（31201092和81200258）和科技部国家重点研发专项（2020YFA0804000）等项目的支持下，团队发现PRKX和BMP信号等在肠道形态建成过程中对肠道的旋转弯曲起着重要的调控作用（Huang et al. 2014，Huang el al. 2016），并在后期发现BMP下游靶标G蛋白偶联受体aplnra/b通过Nodal/spaw信号通路调控肠道等形态建成（Zhu et al. 2019），揭示BMP信号通路对调控肠道神经网络建成赖以形成的结构基础正常发生中的作用。在研究BMP信号通路特异性调控肠道神经发育的过程中，胚胎发育早期BMP信号通路相关因子Bptf通过TGF-β/Smad2介导核小体重塑调节wnt8a表达，从而调控神经发育过程中的后部化（Neural posteriorization）（Ma et al.，2015）。在斑马鱼胚胎发育第2天后，BMP2b调节斑马鱼迷走神经细胞的增殖、迁移和分化，且BMP2b是肠平滑肌发育所必需的 （Huang et al. 2019)。深入发现BMP2b调节肠内胶质细胞系源性GDNF的表达，GDNF介导BMP2b调控的调节动物模型ENS的发育 （Huang et al. 2019）。此外，还发现Mynn与细胞核中的Smad蛋白相互作用，从而破坏Smad蛋白与磷酸酶Ppm1a的联系，最终这种相互作用阻止Smad去磷酸化，从而影响BMP信号的平衡来调控神经脊来源组织鳃弓和肠道神经的发育（Yang et al. 2022）。总之，团队系统研究BMP信号在肠道结构发生和NCCs分化、增殖及迁移中的作用，揭示BMP信号通路紊乱导致的ENS发育异常是HSCR的重要发病基础。

本项目揭示miRNA-RET、BMP信号通路在ENS发育和HSCR发病中的关键作用，丰富ENS发育调控的理论体系，为HSCR的病因学研究提供新的理论依据。此外，研究成果为HSCR的早期诊断和治疗提供潜在的治疗靶点，具有重要的临床应用前景。

团队相关成果已在权威期刊上发表，包括《Front Cell Neurosci》、《Int J Biol Sci》、《J Neurosci》等，累计被引用次数超100次，显示出较高的学术影响力。此外，国际同行对项目研究成果给予高度评价，认为本研究“为肠神经系统发育的分子机制提供了新的见解”（引自《Frontiers in Cell and Developmental Biology》评述），“揭示了miRNA在HSCR中的重要作用”（引自《PLoS One》评述）。

**七、代表性论文专著目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文（专著）**  **名称/刊名**  **/作者** | **年卷页码**  **（xx年xx卷**  **xx页）** | **发表时间（年月日）** | **通讯作者（含共同）** | **第一作者（含共同）** | **国内作者** | **他引总次数** | **检索数据库** | **论文署名单位是否包含国外单位** |
| 1 | BMP2 Is Related toHirschsprung's Disease and Required for Enteric NervousSystem Development.Front CellNeurosci Huang s, Wang Y, Luo L, Li X, Jin X, Li s, Yu X, Yang M, Guo Z. . | 2019;13:523. | 2019年12月3日 | Guo, Zhenhua | Huang,Sizhou | Huang, Sizhou;Wang, Yi;Luo, Lingfei;Li, Xiaoqing;Jin, Xianqing;Li, Shuangshuang;Yu, Xiaoping;Yang, Min;Guo, Zhenhua | 14 | Web of Science | 否 |
| 2 | miRNA Profiling Reveals  Dysregulation of RET and RET-Regulating Pathways in Hirschsprung's Disease. PLoS One. Li S, Wang S, Guo Z, Wu H, jin X, Wang Y, Li X, Liang S. | 2016;11(3):e0150222. | 2016年3月2日 | Guo, Zhenhua | Li, Shuangshuang | Li, Shuangshuang;Wang, Shiqi;Guo, Zhenhua;Wu, Huan;Jin, Xianqing;Wang, Yi;Li, Xiaoqing;Liang, Shaoyan | 15 | Web of Science | 否 |
| 3 | Myoneurin regulates BMP signaling by competing with Ppm1a for Smad binding. iScience. Yang, S., Ning, G., Hou, Y., Cao, Y., Xu, J., Wu, J., Zhang, T., & Wang, Q. (2022). | 2022;25(6):104495. | 2021年12月23日 | Wang, Qiang | Yan, Yifang | Yang, Shuyan;Ning, Guozhu;Hou, Yiming;Cao, Yu;Xu, Jin;Wu, Jianxin;Zhang, Ting;Wang, Qiang | 10 | Web of Science | 否 |
| 4 | Aplnra/b Sequentially Regulate Organ Left-Right Patterning via Distinct Mechanisms, Int JBiol Sci.Zhu C，Guo ZZhang Y, Liu M, chen B, Cao K, wu Y, Yang M, Yin w, Zhao H, Tai H, Ou Y, Yu x, Liu C, Li s, Su B, Feng Y.Huang s\* | 2019 11:15(6):1225-1239. | 2019年5月11日 | Huang, Si zhou | Guo, Zhenhua | Zhu, Chengke;Guo, Zhenghua;Zhang, Yu;Liu, Min;Chen, Bingyu;Cao, Kang;Wu, Yongmei;Yang, Min;Yin, Wenqing;Zhao, Haixia;Tai, Haoran;Ou, Yu;Yu, Xiaoping;Liu, Chi;Li, Shurong;Su, Bingyin;Feng, Yi;Huang, Sizhou | 4 | Web of Science | 是 |
| 5 | PRKX, a Novel cAMP-Dependent Protein Kinase Member, Plays an Important Role in Development. J Cell Biochem.Huang S, Li Q, Alberts I, Li X. | 2016;117(3):566-573. | 2016年3月 | Li, Xiaohong | Huang,Sizhou | Huang, Sizhou;Li, Qian;Alberts, Ian;Li, Xiaohong | 22 | Web of Science | 是 |
| **合 计** | | | | | | | **65** |  |  |