

2020 年度云南省科学技术奖拟提名项目公示

一、项目名称：基因序列变异及干细胞干预对复杂疾病的作用影响研究

二、提名者及提名意见：

提名者：云南大学

提名意见：

该项目在国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划子课题、云南省科技计划基础研究重点项目、云南省人才培养计划等项目的支持下，围绕基因和干细胞对复杂疾病的作用影响和干预治疗的科学问题开展研究，率先揭示了 TLR4 基因调控区非错义突变通过对基因转录、表达和炎性反应通路的调控，对类风湿关节炎等疾病的发生、发展起到不容忽视的影响作用；首次报道了玻璃化冻存的猕猴 MSCs 的全基因表达谱，揭示玻璃化冷冻可规避冻存过程形成的晶体对 MSCs 生物膜的穿孔副作用，前瞻性地提出在临床使用冻存的 MSCs 时，需要特别重视对细胞基因表达的检测；揭示了猴源 MSCs 异种移植可能通过旁分泌作用改善小鼠肝纤维化的作用机制；从生物信息学角度，揭示了人脐带间充质干细胞神经向、去分化过程中起重要作用的基因、生物反应、信号通路及相关蛋白。项目成果对进一步开展针对人类复杂疾病的基因改造及干细胞干预具有重要的科学意义。

项目发表论文 12 篇，被 Clinical Reviews in Allergy & Immunology 等著名刊物正面引评 35 次；实质性审查国家发明专利 4 项；项目负责人和成员入选云南省“万人计划”教学名师、云南省中青年学术与技术带头人；培养博士、硕士生 30 余名。

我单位认真审阅该项目提名材料，审查了完成人的资格，确认提名材料属实。同意提名 2020 年度云南省自然科学奖。

三、项目简介：

基因和细胞对复杂疾病的作用影响和干预治疗是人类健康领域的重要科学问题。基因突变引起的基因转录和表达变化可影响疾病的发生、发展和易感，将有益的基因突变引入细胞，特别是引入到在医学领域具有良好应用前景的干细胞，实现 DNA 和细胞的向好改造对疾病的干预，很有意义。

本研究在国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划子课题、云南省科技计划基础研究重点项目、云南省人才培养计划等项目的支持下，开展了以 TLR4 基因为重点目标分子的基因遗传变异对疾病的作用影响及以间充质干细胞（MSCs）为核心对象的干细胞医学干预研究。取得以下两方面主要创新研究结果：

1. 率先发现 TLR4 基因 3' UTR 区非错义突变对类风湿关节炎等自身免疫性疾病影响的重要性。揭示了在复杂疾病的遗传研究中，位于该区域的非错义突变的疾病风险作用不容忽视，它们可通过对基因转录和功能表达的调控，影响炎症反应通路，进而作用于疾病的发生发展（Rheumatology International, 2013）；而该基因的重要错义突变则因其在东亚人群中的广泛缺失，导致了其对疾病影响的显著人群差异（Rheumatology International, 2010）。此外，在 EXO1 及 DAOA、G72 等基因上揭示了一些与胃癌、精神分裂症等复杂疾病相关的风险突变位点（云南大学学报，2014；中华精神科杂志，2011；临床精神医学杂志，2011）。
2. 首次报道了玻璃化冻存猕猴 MSCs 的全基因表达谱，揭示了玻璃化冷冻可规避常规慢速冻存对干细胞细胞膜和线粒体功能产生的副作用，并前瞻性地提出在临床使用冻存的 MSCs 时，需要特别重视对细胞基因表达的检测（Stem cell international, 2017）。进一步地，揭示了猕猴骨髓来源的 MSCs 异种移植可改善小鼠肝纤维化，且推测是通过 MSCs 的旁分泌机制起作用（Peer J, 2018）。对人脐带间充质干细胞的神经向、去分化的生物信息分析发现，促进血管生成、细胞黏附及细胞繁殖相关的基因、生物反应、信号通路及相关蛋白在该过程中起着更为重要的作用（中华细胞与干细胞杂志，2017）。

项目成果丰富了 TLR4 的基因组遗传结构信息，揭示了 TLR4 等基因遗传变异对复杂疾病的作用影响，解析了冷冻保存对 MSCs 基因表达的影响，优选了 MSCs 冷冻剂，尝试了肝脏疾病的 MSCs 异种移植治疗。为建立 MSCs 安全、有效的冻存技术，明确 MSCs 异种移植的有效性、安全性及可能机制，筛选干细胞上基因改造的有效位点等方面提供了有益参考。

项目发表论文 12 篇，被 Clinical Reviews in Allergy & Immunology 等著名刊物他引 35 次；进入实质性审查的国家发明专利 4 项；项目负责人和成员入选云南省“万人计划”教学名师、云南省中青年学术与技术带头人；培养博士、硕士生 30 余名。

四、主要完成人（完成单位）：

郑冰蓉（云南大学），司 维（昆明理工大学）， 付旭锋（云南大学）

五、代表性论著目录：

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	论文署 名单位 是否包 含国外 单位
1	Association of TLR4 gene non-missense single nucleotide polymorphisms with rheumatoid arthritis in Chinese Han population / Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations) / Hongju Yang , Chuanyu Wei , Qin Li, Tao Shou, Yan Yang , Chunjie Xiao, Min Yu, Ming Li, Zhili Yang, Jieying Zhang, Bingrong Zheng	2013 年 33 卷 1283-1288 页	2013 年 5 月 6 日	郑冰蓉	杨红菊 魏传钰 李芹	杨红菊 魏传钰 李芹 寿涛 杨燕 肖春杰 余敏 李明 杨智丽 张洁莹 郑冰蓉	15	否
2	Lack of association of TLR4 gene Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with rheumatoid arthritis in Chinese Han population of Yunnan Province / Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations) / Bingrong Zheng , Qin Li , Chuanyu Wei , Jiao Qin , Tao Shou , Ruoyu Zhou , Jingru Shao , Yan Yang and Chunjie Xiao	2010 年 30 卷 1249-1252 页	2010 年 5 月 20 日	郑冰蓉 肖春杰	郑冰蓉 李芹	郑冰蓉 李芹 魏传钰 秦姣 寿涛 周若宇 邵静茹 杨燕 肖春杰	12	否

3	Vitrification of Rhesus Macaque mesenchymal stem cells and the effects on global gene expression / Stem cell international / Xufeng Fu, Yaping Yan, Shanshan Li, Junfeng Wang, Bin Jiang, Hong Wang, Yanchao Duan, Tao Tan, Fei Gao, Desheng Gong, Yuyu Niu, Weizhi Ji, Bingrong Zheng and Wei Si.	2017 年 2017 卷 Article ID 3893691, 总 14 页	2017 年 10 月 24 日	司维 郑冰蓉 季维智	付旭锋 严亚萍	付旭锋 严亚萍 李珊珊 王峻峰 蒋斌 王宏 段艳超 谭韬 高飞 龚德胜 牛昱宇 季维智 郑冰蓉 司维	0	否
4	Heterogenic transplantation of bone marrow-derived rhesus macaque mesenchymal stem cells ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mouse / Peer J / Xufeng Fu*, Bin Jiang*, Bingrong Zheng* , Yaping Yan, Junfeng Wang, Yanchao Duan, Shanshan Li, Li Yan, Hong Wang, Bingbing Chen, Xiongbo Sang, Weizhi Ji, Ren-He Xu, Wei Si	2018 年 2 卷 6:e 4336 总 23 页	2018 年 2 月 12 日	司维 徐仁和	付旭锋 蒋斌 郑冰蓉	付旭锋 蒋斌 郑冰蓉 严亚萍 王峻峰 段艳超 李珊珊 燕丽 王宏 陈冰冰 桑雄波 季维智 徐仁和 司维	5	否
5	人脐带间充质干细胞神经向分化与去分化基因表达谱分析 / 中华细胞与干细胞杂志 / 焦扬, 赵洪波, 刘平, 付旭锋, 陈国栋, 罗晓曦, 桑雄波, 郑冰蓉	2017 年 17 卷 29-34 页	2017 年 2 月 1 日	郑冰蓉	焦扬	焦扬 赵洪波 刘平 付旭锋 陈国栋 罗晓曦 桑雄波 郑冰蓉	0	否
6	动物模型在间充质干细胞治疗慢性肝病临床前研究的应用 / 中国实验动物学报 / 付旭锋, 陈冰冰, 严亚萍, 王宏, 王峻峰, 郑冰蓉 , 司维	2017 年 25 卷 102-106 页	2017 年 2 月 7 日	司维 郑冰蓉	付旭锋	付旭锋 陈冰冰 严亚萍 王宏 王峻峰 郑冰蓉 司维	1	否

7	EXO1 基因单核苷酸多态性与云南汉族人群胃癌的相关性研究 / 云南大学学报 / 张洁莹, 寿涛, 杨红菊, 罗丽琳, 杨文娟, 李琴, 李苏华, 李雪萍, 卢春燕, 郑冰蓉	2014 年 36 卷 120-127 页	2014 年 2 月 15 日	郑冰蓉	张洁莹 寿涛 杨红菊 罗丽琳 杨文娟 李琴 李苏华 李雪萍 卢春燕 郑冰蓉	1	否
8	TLR4 在炎症癌症中的研究现状 / 中国免疫学杂志 / 罗晓曦, 陈国栋, 焦扬, 桑雄波, 郑冰蓉	2017 年 33 卷 1735-1740 页	2017 年 5 月 15 日	郑冰蓉	罗晓曦 陈国栋 焦扬 桑雄波 郑冰蓉	1	否
合 计						35	

