

诱导脂肪细胞去分化的方法



健康与保健

生物医学与基因工程/化工产品

机会

肥胖症以脂肪组织的肥大和过度增殖为特征，是一个主要的全球健康问题，也是血脂异常、心血管疾病、2型糖尿病和癌症等多种疾病的重要风险因素。在细胞水平上，肥胖涉及脂肪生成（即前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的过程）的失调。有趣的是，成熟脂肪细胞并非终末静止状态；它们具有可塑性，可以通过一个称为去分化的过程逆转为多能祖细胞样状态。这种现象在哺乳等生理环境以及肿瘤发展等病理条件下均有观察到。利用脂肪细胞去分化在再生医学领域具有巨大前景，因为去分化的脂肪细胞有可能被重编程以形成其他细胞类型用于组织修复。然而，现有的诱导去分化的方法，如“天花板培养法”或应用高渗等物理应激源，对其潜在的分子机制缺乏清晰的认识。具体而言，虽然已知高渗处理能诱导去分化并涉及抗脂肪生成的Wnt/ β -catenin信号通路的激活，但渗透压应激与该通路激活之间的确切联系仍然不明。这一知识缺口限制了开发高效、可控且具有临床可行性的策略，以从丰富的脂肪组织中产生多能细胞。本专利通过阐明连接高渗应激与脂肪细胞重编程的新分子轴，解决了这一关键需求。

技术

本发明通过阐明并利用一种新的信号通路，提供了一种诱导脂肪细胞去分化的方法。其核心创新在于使脂肪细胞（例如3T3-L1或基质血管组分来源的细胞）经受高渗溶液（通常是补充了2% PEG 300的培养基）处理。这种渗透压应激触发特定的细胞反应：它诱导脂肪细胞向细胞外环境释放线粒体细胞外囊泡。这些释放的MEVs并非被动的副产品；它们以自分泌方式发挥作用。本发明发现这些MEVs能增强一系列炎症基因的分泌，最显著的是肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6。这种促炎信号转而又对激活Wnt/ β -catenin信号通路至关重要。该通路的激活（以 β -连环蛋白的稳定化和核内积累为证据）是驱动脂肪细胞去分化的直接原因。该技术进一步发现，使用BML-284等小分子化合物直接药理学激活Wnt/ β -catenin通路，可以有效诱导去分化，同时避免与长时间高渗处理相关的凋亡副作用。因此，本发明定义了一个完整的机制轴：高渗性 \rightarrow 线粒体应激 \rightarrow MEV释放 \rightarrow TNF- α 分泌 \rightarrow Wnt/ β -catenin激活 \rightarrow 脂肪细胞去分化。

优势

- 阐明了通过新颖的线粒体-TNF- α -Wnt/ β -catenin轴将高渗应激与脂肪细胞去分化联系起来的清晰分子机制。
- 提供了一种相对简单且可控的体外方法，从成熟脂肪细胞生成去分化的、多能祖细胞样细胞。
- 确定了线粒体细胞外囊泡作为关键的信号传导介质，为细胞通讯和应激反应研究开辟了新途径。

备注

IDF: 1611

IP状态

专利已授权



技术成熟度等级 (TRL) ?

4

发明人

张亮教授

刘国攀博士

潘一林

王颖博士

查询: kto@cityu.edu.hk

Develop
ConceptProof
Concept

Build Value

- 证明直接激活Wnt/ β -catenin信号通路（例如使用BML-284）可以更有效地诱导去分化，且不会引起长时间高渗处理所诱导的细胞凋亡。
- 利用常见的脂肪细胞系（3T3-L1）和原代细胞建立了稳健的细胞模型，有利于可重复的研究。
- 生成的去分化脂肪细胞保留了向成骨和成软骨再分化的能力，证实了其多能性。

应用

- 再生医学与组织工程：生产多能的去分化脂肪细胞，潜在用于修复骨、软骨或其他间充质组织。
- 药物发现与筛选：利用高渗诱导的MEV释放模型或去分化过程，筛选能够调节脂肪细胞可塑性、Wnt信号或线粒体功能的化合物。
- 疾病建模：研究脂肪细胞去分化在肥胖、代谢综合征和癌症等疾病背景下的作用（例如，理解肿瘤微环境中的脂肪细胞间充质转化）。
- 基础细胞生物学研究：研究细胞可塑性机制、通过EV释放进行的线粒体质量控制，以及炎症信号与Wnt/ β -catenin等发育通路之间的串扰。
- 生物标志物开发：高渗应激下释放的MEVs可作为细胞应激或代谢紊乱的潜在生物标志物进行研究。

