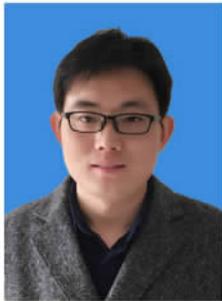


DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.005

肠道菌群在肿瘤进程中的作用及其临床研究进展

马守宝, 刘海燕(苏州大学造血干细胞移植研究所, 江苏 苏州 215006)



马守宝 博士, 苏州大学造血干细胞移植研究所讲师。研究方向为肿瘤免疫治疗和异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的免疫调控机制, 相关研究成果发表多篇 SCI 收录论文。代表性成果已为揭示 IL-17A 在肝癌中的作用及其机制, 提出肿瘤细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、MDFCs 以及 CD8⁺T 细胞通过 IL-17A、IL-1 β 、IL-23 以及 CXCL5 形成一个正反馈回路, 抑制抗肿瘤免疫应答, 促进肿瘤的发生发展, 该成果发表于 *Cancer Res*, 并被评江苏省优秀博士论文。在 GVHD 的免疫调控方面, 揭示了 LPS-TLR4 信号通路激活是引发硼替佐米延迟注射诱导 GVHD 相关性死亡的重要原因, 该成果发表于 *J Immunol*。主持国家自然科学基金、江苏省自然科学基金青年项目、中国博士后科学基金项目等多项课题。E-mail: mashoubao@suda.edu.cn



刘海燕 博士, 苏州大学造血干细胞移植研究所教授、博士生导师。2000 年获美国田纳西大学健康科学中心病理学博士学位, 2000 年至 2002 年在诺贝尔奖获得者 Doherty 教授实验室从事博士后研究, 2002 至 2006 年在美国内华达大学微生物及免疫学系任研究助理, 2007 年受聘为苏州大学特聘教授, 任肿瘤细胞与分子免疫创新团队学术带头人。长期从事移植免疫和肿瘤免疫基础和临床研究, 研究团队致力于炎症因子调控肿瘤微环境、肿瘤免疫治疗与移植免疫干预的机制与新方法的研究。研究发现了多个炎症细胞因子在肿瘤微环境中的调控功能及其机制, 创新性地研制出细胞因子与溶瘤病毒相结合的肿瘤疫苗, 并且阐明了供体 NK 细胞、IL-35 等在异基因造血干细胞移植中的作用和机制, 为其作为移植物抗宿主病的治疗手段提供了证据, 在 *Immunity*、*Nat Med*、*Blood*、*Cancer Res*、*Leukemia* 等国际著名期刊发表多篇论文。所在团队获得国家自然科学基金、教育部科学研究重点项目、教育部博士点基金等资助。E-mail: hliu@suda.edu.cn

[摘要] 肠道菌群在调控宿主的生长、发育、营养代谢以及免疫稳态方面具有重要的作用。近年来研究发现, 肿瘤患者, 特别是结直肠癌患者的肠道菌群多呈现失调的状态, 而肠道菌群失调能够通过影响肠道代谢、肠道稳态以及肠道免疫等方面促进或者抑制肿瘤的发生发展。目前, 通过干预肠道菌群来进行肿瘤治疗的临床实践已经显示出了良好的疗效和巨大的潜能。本文主要论述肠道菌群在肿瘤发生发展进程中的作用及其机制, 以及目前利用肠道菌群治疗肿瘤的相关临床研究进展。

[关键词] 肿瘤; 肠道菌群; 肿瘤治疗

[中图分类号] R730.2; R378; R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)03-0318-08

The role of intestinal microbiota in cancer progression and advances of clinical researches

MA Shoubao, LIU Haiyan (Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

[Abstract] Intestinal microbiota plays a critical role in regulating growth, development, nutrition and energy metabolism of a host, as well as immune homeostasis. Accumulating evidences had recently shown that the dysbiosis of the intes-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81571556, 81273268, 81500145); 江苏省自然科学基金青年项目(No. BK201500352); 中国博士后科学基金资助项目(No. 7131702415)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571556, 81273268, 81500145), the Natural Science Foundation for Young Scholars of Jiangsu Province (No. BK201500352), and the China Postdoctoral Science Foundation (No. 7131702415)

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160527.1042.002.html>

tinal microbiota was frequently found in the patients with various cancers, especially with colorectal cancer. Alteration of the intestinal microbiota could improve or inhibit occurrence and development of intestinal tumor through influencing metabolism, homeostasis and immune function of intestine. Currently, clinical practice of cancer therapy by intervene of the microbiota had shown good curative effects and a great potential. This review aims to discuss role of the intestinal microbiota on occurrence and development of the intestinal tumor, and its mechanism, along with current progresses of clinical researches on treatment of the intestinal cancer with the intestinal microbiota.

[**Key words**] tumor; intestinal microbiota; tumor therapy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(3): 318-325. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.005]

哺乳动物的肠道内存在着大量、种类众多的共生微生物群落,包括细菌、真菌、古生菌以及病毒。一个正常成人肠道内的微生物总质量可达 1~1.5 kg,包含的细菌数量则可达 1×10^{14} 个,是人类个体真核细胞数量的 10 倍以上。肠道内如此庞大的微生物群落,构成了一个极为复杂的集体,即肠道菌群(intestinal microbiota)^[1]。肠道菌群在与宿主的共同进化中,相互影响相互作用,逐渐形成了一个共生的稳态系统,它们对宿主的生长、发育、营养代谢以及免疫稳态都有着极其重要的作用,而当它们的种群数量或生活状态“失调”时,就可能对宿主发生代谢异常、炎症等疾病,如肥胖、糖尿病、过敏、关节炎等^[2]。近年来,越来越多的研究表明,肠道菌群在肿瘤的发生发展中也起到了重要的作用。本文主要论述肠道菌群在肿瘤中的作用及其机制,以及目前临床利用肠道菌群治疗肿瘤的相关研究进展。

1 肠道菌群的组成和功能

人类肠道菌群的种类超过 1 000 种,通过对肠道菌群的 16S rRNA 高通量测序,发现肠道菌群的 90% 主要由厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和变形菌门(*Proteobacteria*)组成,除此之外还包括梭杆菌门(*Fusobacteria*)、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)等^[3]。按照对宿主的作用,肠道菌群可分为 3 类:(1)共生菌,如双歧杆菌、类杆菌和乳杆菌等,为专性厌氧菌,是肠道的优势菌群,占 99% 以上;(2)条件致病菌,如肠球菌、肠杆菌等,以兼性需氧菌为主;(3)病原菌,如变形杆菌、假单胞菌和金黄色葡萄球菌等。肠道菌群保持共生或拮抗关系,在肠道内形成一个动态平衡的生态系统,参与机体的多种生理功能。肠道菌群中的拟杆菌等细菌能分泌一系列消化多糖的酶,来分解植物中的纤维素和半纤维素类多糖;肠道菌群通过发酵食物残渣产生短链脂肪酸和维生素 K 供人体吸收,同时一些金属离子如钙、镁、铁等也可通过肠道菌群被重新吸收^[4]。Gill 等^[5]通过元基因

组测序,发现微生物基因组中富含参与糖类、氨基酸、甲烷产生和维生素、胆固醇代谢的基因,表明肠道菌群是人体代谢的重要参与者。肠道菌群还与肠上皮细胞的翻转、绒毛形态、隐窝深度、肠上皮增殖和局部血管生成等肠道发育和功能的多个过程有关。因此,无菌小鼠(*germ-free mice*)的肠上皮细胞处于发育不完全状态^[6]。

肠道菌群对促进免疫系统的形成和稳定、维持正常免疫耐受也是不可或缺的。无菌小鼠肠道中的 Payer's 节、浆细胞、分泌型 IgA、肠黏膜淋巴细胞以及抗菌肽均有所减少,而这些免疫系统的缺陷可以通过植入正常小鼠的肠道微生物得到恢复^[7]。新生儿出生时胃肠道是无菌的,随着肠道菌群的建立,刺激机体产生大量的淋巴细胞和淋巴组织,促进全身免疫系统和肠道黏膜免疫系统的发育和成熟。肠道菌群作为一种重要的抗原,可刺激肠黏膜相关淋巴组织(*gut-associated lymphoid tissues, GALT*)的发育和成熟^[8]。给无菌小鼠肠道定植大鼠或人的肠道微生物不能恢复小鼠肠道中 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 T 细胞的比例和数量,而定植正常小鼠的肠道微生物可以使无菌小鼠的肠道免疫系统恢复到接近于正常小鼠水平^[8-9],表明宿主特异性微生物在诱导免疫系统成熟过程中具有重要作用。小肠免疫系统的发育取决于宿主特异性的微生物共同进化,体现了宿主-微生物的共生关系。小肠组织富含分泌 IL-17 的 Th17 细胞,无菌小鼠或是用抗生素清除肠道微生物后可导致肠黏膜固有层中 Th17 细胞的显著减少,而分节丝状杆菌(*Segmented filamentous bacteria, SFB*)能够诱导 Th17 细胞的分化发育^[10]。肠黏膜中也富含具有免疫抑制功能的 Treg 细胞,在维持肠道免疫耐受方面起关键作用,无菌小鼠黏膜固有层中的 Treg 细胞比例显著下调;向无菌小鼠体内定植梭状杆菌可以通过分泌短链脂肪酸,特别是丁酸,诱导固有层和全身性的 Treg 细胞上调^[11-12]。

2 肠道菌群失调与肿瘤

早期的研究^[13-14]发现,无菌小鼠、悉生小鼠或

者抗生素处理过的小鼠,其肿瘤发生不受炎症和肿瘤突变的影响,例如给予无菌小鼠氧化偶氮甲烷不能诱导 IL-10^{-/-}小鼠罹患结肠癌。越来越多的研究^[15-16]发现,肠道菌群可通过影响炎症反应、固有免疫应答以及肠上皮细胞的基因组稳定性,进而调控宿主癌基因的表达,影响肿瘤的发生发展。Tjalsma 等^[17]于 2012 年提出了一个肠道菌群致癌的“司机-乘客(Driver-passenger)”模型,认为某些特定的肠道细菌可诱发肠上皮细胞的 DNA 损伤,导致癌变的启动,这些微生物被称为“司机”;在癌变过程中,肠道微环境发生改变,某些条件致病菌增殖占优,“司机”微生物逐渐被这些“乘客”微生物取代,进而促进肿瘤的发展。

肿瘤的发生常常伴随着肠道菌群的失调。对取自结直肠癌患者的粪便、肠腔的样本进行细菌 16S rRNA 测序发现,与健康人相比,结直肠癌患者粪便中梭杆菌、肠球菌、弯曲杆菌、柯林斯菌属和消化链球菌显著增多,而梭状芽孢杆菌属的柔嫩梭菌属和罗氏菌属几乎检测不到^[18]。结直肠癌患者肠黏膜中卟啉单胞菌属、梭杆菌和消化链球菌增多,而柔嫩梭菌属和双歧杆菌明显减少^[19]。另外,对同一患者的癌组织及其癌旁组织进行菌群分析发现,癌组织在细菌多样性上表现出总体下降,而机会致病菌如梭杆菌、芽孢杆菌、柔嫩梭菌明显多于癌旁组织,同时肿瘤局部炎症因子的水平与梭杆菌数量呈正相关^[20]。此外,由于肝-肠道在结构和功能上的密切联系,肝 80% 的血供来自肠道血液回流形成的肝门静脉,肠道菌群的失调与肝脏疾病也密切相关。国内李兰娟院士团队^[21]通过对 98 例肝硬化患者和 83 例健康人的肠道菌群进行微生物群宏基因组分析发现,肝硬化患者的样本中拟杆菌门的数量显著减少,而梭菌门和变形菌门的菌种明显增加;此外,肝硬化患者的肠道菌群中有 10 种菌种数量增加,其中 4 种是链球菌、6 种是韦荣球菌;另外有 19 种菌种数量减少,其中 12 种是拟杆菌、7 种是厚壁菌。国内严虹课题组^[22]早在 20 世纪 90 年代就对原发性肝癌肠道菌群进行了初步分析,发现原发性肝癌患者肠道内的肠杆菌、葡萄球菌、酵母菌、拟杆菌和双歧杆菌明显减少,表明肠道菌群失调。这些研究表明肿瘤微环境中的肠道菌群发生了显著的改变,致病菌和共生菌的比例显著失调,提示肿瘤的发生发展与肠道菌群的失调显著相关。由此提示,肠道菌群失调有可能作为监测宿主健康状态、预测和评价宿主罹患肿瘤的生物学指标。但是,许多因素都可以影响肠道菌群的组成,包括生理因素(年龄、性别、健

康状态)和环境因素(饮食习惯、药物使用)等^[23-24]。老年人肠道内双歧杆菌数量减少。最近有报道^[25]发现,男女肠道菌群之间也存在显著差异。另外高脂饮食会导致共生菌如双歧杆菌、紫单胞菌和产碱杆菌等数量明显减少,而螺杆菌、乳杆菌、肠杆菌、梭杆菌等则大量繁殖^[26]。抗生素、免疫抑制剂、放化疗、激素等的应用均可引起肠道菌群失调。因此,如何规范肠道菌群的监测指标,使其具有较高的敏感性和特异性有待深入研究。

3 肠道菌群在肿瘤进程中的作用及其机制

肠道菌群对维持肠道代谢、肠道稳态以及肠道免疫系统都具有重要的作用,因此肠道菌群也直接或间接地影响肿瘤的发生发展。

肠道菌群会产生多种代谢产物,这些代谢产物在肿瘤的发展中具有不同的作用^[27]。结直肠癌患者肠道中的脆弱拟杆菌能够产生 β -葡萄糖醛酸酶、精胺氧化酶、活性氧、活性氮和亚硝基化合物等多种有毒代谢产物,诱导 DNA 损伤,促进结直肠癌变的发生^[28-29]。胆汁酸是肝脏合成的调节脂肪代谢的重要成分,而肠道中的一些厌氧菌如类杆菌属(*Bacteroides*)能够将胆汁酸代谢成为次级胆酸,包括脱氧胆酸和石胆酸,后者能够引起肠上皮细胞 DNA 损伤,激活 EGFR、Wnt/ β -catenin 信号通路,诱导结直肠癌和肝癌的发生^[30-32]。致病性大肠杆菌(NC101)可以编码聚酮肽基因毒素“Colibactin”,导致宿主肠上皮细胞内 DNA 错配修复蛋白表达下调,直接导致 DNA 损伤,从而引发肿瘤^[33]。然而,来源于肠道共生菌群分泌的短链脂肪酸如乙酸、丁酸盐等却能够诱导多种肿瘤细胞凋亡,上调细胞周期阻滞蛋白 P21 的表达,抑制组蛋白去乙酰化,抑制肿瘤发生^[34-36]。GPR09A 是结肠中丁酸盐的一个受体,丁酸盐通过靶向 gpr109a 信号通路促进结肠巨噬细胞和 DC 的抗炎细胞因子 IL-10 的表达,诱导 Treg 和分泌 IL-10 的 T 细胞的产生,抑制肠癌的发生^[37]。

具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum, Fn*)是定植于人类口腔和肠道的共生菌,*Fn*能够通过多种方式促进肿瘤生长。研究^[38]发现,*Fn*表面的黏附蛋白 FadA 能够与结肠癌细胞表面的 E-cadherin 结合,激活下游的 β -catenin 信号通路,促进肿瘤的生长。*Fn*还能够通过调控肿瘤微环境发挥促肿瘤作用,给 Apc^{min/+}小鼠(自发肠腺瘤模型)饲喂 *Fn* 能够选择性增加肿瘤部位肿瘤相关髓系细胞如肿瘤相关巨噬细胞、DC 和粒细胞的数量,增加 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等促炎因子的水平,促进结直肠癌的生长^[39]。此外,

Chamutal 等^[40]研究发现 *Fn* 表面的 Fap2 蛋白能与 NK 细胞表面的抑制性受体 TIGIT 直接结合,抑制 NK 的杀伤功能,促进结肠癌的生长。同时,临床研究^[41]也表明,在结直肠癌患者肠道内的 *Fn* 数量与患者的预后呈明显负相关。

肠道菌群是肠道稳态的重要组成部分,也是肠道免疫损伤过程的重要激发因素。宿主通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、Nod 样受体(Nod-like receptors, NLRs)等信号通路识别入侵的病原菌,并参与维持宿主-细菌之间的稳态。肠道菌群的失调引发肠道免疫系统处于长期慢性“unchecked”的活化状态,慢性的炎症微环境促进细胞损伤,使发炎的肠黏膜出现不同程度的不典型增生,最终导致结肠癌的发生^[42]。炎症小体(inflammasome)是由胞质内 PRRs 参与组装的多蛋白复合物,是固有免疫系统的重要组成部分^[43]。最近的研究^[44]表明,炎症小体与肠道菌群的相互作用在肠道炎症和肿瘤的发展中具有重要作用。缺失炎症小体 NLRP6 的小鼠表现出血清 IL-18 水平的降低和严重的结肠炎,同时伴随普氏菌(*Prevotellaceae*)和 TM7 细菌数量的增加,普氏菌的增多提高了肠道中趋化因子 CCL5 的水平,从而招募大量的淋巴细胞,后者通过分泌大量的 IL-6 促进肠道炎症和肿瘤的发生^[44]。有趣的是,在炎症性肠病和结肠癌患者的肠道中,普氏菌的数量也明显增多^[45],提示肠道菌群能够通过诱导肠道慢性炎症促进结肠的癌变。AIM2(absent in melanoma 2)是近年来鉴定的胞质 DNA 感受蛋白,AIM2 与双链 DNA 结合后能够诱导炎症小体的组装,引起 Caspase-1 和 IL-1 β 的产生,诱导炎症反应^[46-47]。研究^[48]表明,超过一半的直肠癌患者经常伴有 AIM2 基因的移码突变。最新研究^[49]表明,AIM2 缺失的小鼠小肠干细胞增殖失控,更容易发生结肠癌。AIM2 的抑癌作用与肠道菌群密切相关,AIM2 缺失小鼠肠道 *Akkermansia muciniphila* 菌, *Anaeroplasm*(厌氧支原体属)菌显著增多,而 *Anaerostipes*(毛螺旋菌科)、*Bifidobacterium*(双歧杆菌属)、*Flexispira*、*Prevotella*(普雷沃菌属)和 *Paraprevotella*(帕拉普菌属)等菌群明显减少。通过向 AIM2 敲除的小鼠中移植野生型小鼠的正常肠道微生物,可以有效地降低肠癌的发生^[49]。

肠道菌群不仅影响肠道的固有免疫反应,还能通过调控适应性免疫反应影响肿瘤生长。Th17 细胞是表达 ROR- γ t 基因和 ROR- γ t,特征性分泌 IL-17 的 CD4⁺T 细胞。多项研究^[50]证实,Th17 细胞及其

效应细胞因子 IL-17 在肠道中具有很强的促肿瘤效应。IL-17A 缺失的 Apc^{min/+} 小鼠自发肠道肿瘤的概率显著降低。肠壁固有层的 DC、巨噬细胞等在肠道共生菌如分节丝状菌的刺激下能分泌 IL-1 β 、IL-6、IL-23,而后者能够促进 Th17 细胞的分化和 IL-17、IL-22 的产生^[51-53]。临床研究^[54]也发现,人类结肠癌组织中的 IL-23 显著高于癌旁组织。另外,肠道中还存在一群特殊的固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs),其中 ILC3 亚群在 IL-23 的刺激下也能分泌大量的 IL-17 和 IL-22^[55]。Kirchberger 等^[57]发现,ILC3 能通过 IL-22 促进结肠癌的发展^[56]。产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic B. Fragilis*, ETBF)是存在于哺乳动物肠道内的一种专性厌氧菌,能够产生脆弱拟杆菌毒素(BFT),该毒素与炎症肠病和结肠癌密切相关。Wu 等^[57]报道 ETBF 可通过活化 STAT3 信号通路和 IL-23 依赖的 Th17/ γ δ T17 细胞通路促进结肠癌的发生。尽管大部分肠道细菌具有诱导 Th17 的功能,某些细菌却能够通过抑制 Th17 细胞的反应阻碍肿瘤的生长。例如,乳杆菌属、双歧杆菌属和梭菌属等可以诱导肠道 Foxp3⁺ Treg 细胞和 Tr1 细胞^[58-59],后者通过分泌 IL-10 来抑制 Th17 细胞的增殖和 IL-17 的产生^[60],抑制肠道肿瘤的生长^[61]。

4 利用肠道菌群治疗肿瘤

自 Coley^[62]首次使用细菌治疗肿瘤以来,利用细菌治疗肿瘤越来越受到人们的重视。目前,干预肠道菌群用于肿瘤治疗的策略包括 3 种途径:(1)口服益生菌(probiotics)。目前应用较为广泛的益生菌主要分为 3 类:球菌类,包括乳球菌、粪链球菌、嗜热链球菌等;双歧杆菌类,包括短双歧杆菌、长双歧杆菌、两歧双歧杆菌;以及保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌等在内的乳杆菌类。口服益生菌抗肿瘤的作用已经被大量研究所证实。酪酸梭菌和枯草杆菌能够抑制结肠癌细胞的增殖,促进肿瘤细胞凋亡。动物实验^[63]表明给小鼠灌服这两种细菌可以抑制 DMH(1, 2-Dimethylhydrazine)诱导的小鼠结肠癌。一项大样本临床研究^[64]发现,结肠癌手术后的患者每天坚持口服干酪乳酸杆菌可以显著降低肿瘤复发率。另外一项为期 12 年的前瞻性临床研究结果^[65]表明,长期摄入高剂量酸奶(含有嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌)的人群发生大肠癌的风险显著降低。(2)饮食干预调节肠道菌群组成,如摄入低聚果糖、低聚半乳糖等益生元(prebiotics),可以选择性促进肠道益生菌增

殖^[66]。两项动物实验^[67-68]证实,半乳寡聚糖能够抑制二甲胂或 AOM 诱导的大鼠结肠癌。一项 II 期临床试验^[69]表明,晚期肠癌患者在化疗的同时联合服用富含低聚果糖的菊粉能够增强化疗效果。(3) 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)。FMT 是将健康人粪便中的功能菌群,移植到患者胃肠道内,重建具有正常功能的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗方法。该法使用的移植物可以是新鲜粪便、也可以是粪便冷冻胶囊,或者是从正常粪便菌群中提取加工形成的“菌群悬液”^[70]。迄今为止,全世界已有数千例患者接受 FMT 治疗,疾病种类涵盖艰难梭菌肠道感染、炎症性肠病、肠易激综合征、糖尿病以及慢性疲劳综合征等^[71]。尽管目前还没有 FMT 用于肿瘤治疗的研究报道,但是有理由相信,可以通过改善人体失调的肠道菌群来治疗肿瘤,同时由于 FMT 是一项相对安全、副作用较小的疗法,该疗法也易于被患者接受。

肠道菌群影响肿瘤发生发展的同时,也能够影响肿瘤治疗的效果。最近,两个国际研究小组共同报道了肠道菌群与癌症治疗的关系。Zitvogel 研究团队^[72]发现,荷瘤无菌小鼠对于 CTLA-4 抗体 (ipilimumab) 的免疫治疗没有应答,这一免疫应答的缺失能够通过植入 *B. fragilis* 或者过继输注 *B. fragilis* 特异性 T 细胞得以恢复;随后采集了 25 个晚期黑素瘤患者的粪便样本,并将样本中的细菌转移至无菌小鼠中,并给他们服用 ipilimumab,结果显示,接受细菌移植的小鼠因为含有了相对更多的 *B. fragilis*,从而表现出更好的免疫治疗效果。在另一项研究中,Gajewski 等^[73]注意到黑素瘤的生长速度在同一品系但是来源于不同繁育中心 (Jackson Laboratory 和 Taconic Farms 公司) 的小鼠上有很大的差异,但是通过共居培养或者粪便移植实验可以完全消除肿瘤生长的差异,表明肠道菌群影响了机体的抗肿瘤免疫应答;通过 16S rRNA 测序发现,肠道中的双歧杆菌介导了免疫应答的差异,其通过增强 DC 的抗原提呈功能诱导了更强烈的抗肿瘤免疫反应。进一步研究发现,双歧杆菌能够增强抗 PD-L1 的免疫治疗效果。因此,利用肠道菌群增强机体的抗肿瘤免疫应答,具有重要的临床意义和应用价值。

5 结 语

目前,肠道菌群的研究如火如荼,肠道菌群影响着机体的发育、代谢以及免疫系统等多个方面。越来越多的研究表明,肠道菌群影响着肿瘤的发生发展,同时影响着肿瘤的治疗效果。但是,还有许多问

题有待解决:(1) 肠道菌群在肿瘤进程中的作用非常复杂,依赖于宿主的基因型、微生物的构成、免疫系统的状态,以及细菌代谢产物的存在。目前关于肠道菌群的研究大多是基于动物模型,特别是无菌小鼠的实验模型。缺乏菌群的无菌小鼠本身就是一种疾病状态,所以利用这种动物研究获得的数据能否扩展到临床还需要慎重对待;关于肠道菌群与肿瘤的关系还需要大范围、大样本的临床研究的验证。(2) 目前肠道菌群的分类多数依靠 16S rRNA 测序完成,16S rRNA 是一种古老的基因,在许多不同种类细菌中具有很强保守性,基于 16S rRNA 测序的菌群分类还是一种比较粗糙的分类方法,无法区分细菌门纲目以下的科属种,因此单种细菌比例可能存在的巨大差异可能会被忽略。(3) 虽然肿瘤患者伴有不同程度的肠道菌群失调,但是这种失调是导致肿瘤发生发展的原因还是肿瘤发展的结果尚无法确定。(4) 目前关于肠道菌群与肿瘤之间的关系研究虽已较多,但是其具体作用机制尚未完全阐明。回答以上问题将有助于人们更清晰地认识肠道菌群和肿瘤发生发展的关系,为未来利用肠道菌群预防、诊断和治疗肿瘤提供新的思路和策略。

[参 考 文 献]

- [1] CERF-BENSUSSAN N, GABORIAU-ROUTHIAU V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10): 735-744. DOI: 10.1038/nri2850.
- [2] SEKIROV I, RUSSELL S L, ANTUNES L C, et al. Gut microbiota in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
- [3] WEINSTOCK G M. Genomic approaches to studying the human microbiota [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 250-256. DOI: 10.1038/nature11553.
- [4] DONALDSON G P, LEE S M, MAZMANIAN S K. Gut biogeography of the bacterial microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 14(1): 20-32. DOI: 10.1038/nrmicro3552.
- [5] GILL S R, POP M, DEBOY R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359. DOI: 10.1126/science.1124234.
- [6] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 207-214. DOI: 10.1038/nature11234.
- [7] MAYNARD C L, ELSON C O, HATTON R D, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 231-241. DOI: 10.1038/nature11551.
- [8] MIN Y W, RHEE P L. The role of microbiota on the gut immunology [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(5): 968-975. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.009.
- [9] CHUANG H, PAMP S J, HILL J A, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota [J].

- Cell, 2012, 149(7): 1578-1593. DOI: 10. 1016/j. cell. 2012. 04. 037.
- [10] YANG Y, TORCHINSKY M B, GOBERT M, et al. Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 152-156. DOI: 10. 1038/nature13279.
- [11] ARPAIA N, CAMPNELL C, FAN X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455. DOI: 10. 1038/nature12726.
- [12] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573. DOI: 10. 1126/science. 1241165.
- [13] REDDY B S, NARISAWA T, MARONPOT R, et al. Animal models for the study of dietary factors and cancer of the large bowel [J]. *Cancer Res*, 1975, 35(11 Pt. 2): 3421-3426.
- [14] VANNUCCI L, STEPANKOVA R, KOZAKOVA H, et al. Colorectal carcinogenesis in germ-free and conventionally reared rats: different intestinal environments affect the systemic immunity [J]. *Int J Oncol*, 2008, 32(3): 609-617. DOI: org/10. 3892/ijo. 32. 3. 609.
- [15] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, VIAUD S, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(271): 271ps1. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3010473.
- [16] GAGLIANI N, HU B, HUBER S, et al. The fire within: microbes inflame tumors [J]. *Cell*, 2014, 157(4): 776-783. DOI: 10. 1016/j. cell. 2014. 03. 006.
- [17] TJALSMA H, BOLEIJ A, MARCHESI J R, et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(8): 575-582. DOI: 10. 1038/nrmicro2819.
- [18] CHEN W, LIU F, LING Z, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e39743. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0039743.
- [19] WU N, YANG X, ZHANG R, et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients [J]. *Microb Ecol*, 2013, 66(2): 462-470. DOI: 10. 1007/s00248-013-0245-9.
- [20] CANDELA M, TURRONI S, BIAGI E, et al. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(4): 908-922. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i4. 908.
- [21] QIN N, YANG F, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 59-64. DOI: 10. 1038/nature13568.
- [22] 陈穗, 曹耀军, 严虹. 原发性肝癌肠道菌群的初步分析 [J]. *第一军医大学学报*, 1994(2): 150.
- [23] COTILLARD A, KENNEDY S P, KONG L C, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness [J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 585-588. DOI: 10. 1038/nature12480.
- [24] SUBRAMANIAN S, BLANTON L V, FRESE S A, et al. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota [J]. *Cell*, 2015, 161(1): 36-48. DOI: 10. 1016/j. cell. 2015. 03. 013.
- [25] BOLNICK D I, SNOWBERG L K, HIRSCH P E, et al. Individual diet has sex-dependent effects on vertebrate gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4500. DOI: 10. 1038/ncomms5500.
- [26] SERINO M, LUCHE E, GRES S, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota [J]. *Gut*, 2012, 61(4): 543-553. DOI: 10. 1136/gutjnl-2011-301012.
- [27] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661-672. DOI: 10. 1038/nrmicro3344.
- [28] AZCARATE-PERIL M A, SIKES M, BRUNO-BARCENA J M. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(3): G401-G424. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00110. 2011.
- [29] GOODWIN A C, DESTEFANO SHIELDS C E, WU S, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic bacteroides fragilis-induced colon tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(37): 15354-15359. DOI: 10. 1073/pnas. 1010203108.
- [30] YOSHIMOTO S, LOO T M, ATARASHI K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101. DOI: 10. 1038/nature12347.
- [31] DOSSA A Y, ESCOBAR O, GOLDEN J, et al. Bile acids regulate intestinal cell proliferation by modulating EGFR and FXR signaling [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 310(3): G81-G92. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00065. 2015.
- [32] CAO H, LUO S, XU M, et al. The secondary bile acid, deoxycholate accelerates intestinal adenoma-adenocarcinoma sequence in Apc (min/+) mice through enhancing Wnt signaling [J]. *Fam Cancer*, 2014, 13(4): 563-571. DOI: 10. 1007/s10689-014-9742-3.
- [33] ARTHUR J C, PEREZ-CHANONA E, MUHLBAUER M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota [J]. *Science*, 2012, 338(6103): 120-123. DOI: 10. 1126/science. 1224820.
- [34] HU S, DONG T S, DALAL S R, et al. The microbe-derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(1): e16221. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0016221.
- [35] HUMPHREYS K J, COBIAC L, LE LEU R K, et al. Histone deacetylase inhibition in colorectal cancer cells reveals competing roles for members of the oncogenic miR-17-92 cluster [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(6): 459-474. DOI: 10. 1002/mc. 21879.
- [36] BUTT A J, HAGUE A, PARASKEVA C. Butyrate- but not TGF-beta1-induced apoptosis of colorectal adenoma cells is associated with increased expression of the differentiation markers E-cadherin and alkaline phosphatase [J]. *Cell Death Differ*, 1997, 4(8): 725-732. DOI: 10. 1038/sj. cdd. 4400293.
- [37] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of

- Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007.
- [38] FARFINI Y, WANG X, TEMOIN S, et al. Fusobacterium nucleatum adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity [J]. *Mol Microbiol*, 2011, 82(6): 1468-1480. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2011.07905.x.
- [39] KOSTIC A D, CHUN E, ROBERTSON L, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
- [40] GUR C, IBRAHIM Y, ISAACSON B, et al. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack [J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.010.
- [41] MIMA K, NISHIHARA R, QIAN Z R, et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis [J]. *Gut*, 2015, 10.1136/gutjnl-2015-310101. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101.
- [42] CANDELA M, GUIDOTTI M, FABBRI A, et al. Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2011, 37(1): 1-14. DOI: 10.3109/1040841X.2010.501760.
- [43] HENAO-MEJIA J, ELINAV E, STROWIG T, et al. Inflammasomes: far beyond inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 321-324. DOI: 10.1038/ni.2257.
- [44] ELINAV E, STROWIG T, KAU A L, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis [J]. *Cell*, 2011, 145(5): 745-757. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022.
- [45] SOBHANI I, TAP J, ROUDOT-THORAVAL F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(1): e16393. DOI: 10.1371/journal.pone.0016393.
- [46] FERNANDES-ALNEMRI T, YU J W, DATTA P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 509-513. DOI: 10.1038/nature07710.
- [47] HORNUNG V, ABLASSER A, CHARREL-DENNIS M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518. DOI: 10.1038/nature07725.
- [48] SCHULMANN K, BRASCH F E, KUNSTMANN E, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(3): 590-599.
- [49] MAN S M, ZHU Q, ZHU L, et al. Critical role for the DNA sensor AIM2 in stem cell proliferation and cancer [J]. *Cell*, 2015, 162(1): 45-58. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.001.
- [50] CHAE W J, GIBSON T F, ZELTERMAN D, et al. Ablation of IL-17A abrogates progression of spontaneous intestinal tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(12): 5540-5544. DOI: 10.1073/pnas.0912675107.
- [51] KINNEBREW M A, BUFFIE C G, DIEHL G E, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense [J]. *Immunity*, 2012, 36(2): 276-287. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.011.
- [52] HUBER S, GAGLIANI N, FLAVELL R A. Life, death, and miracles: Th17 cells in the intestine [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(9): 2238-2245. DOI: 10.1002/eji.201242619.
- [53] HUBER S, GAGLIANI N, ZENEWICZ L A, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine [J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 259-263. DOI: 10.1038/nature11535.
- [54] GRIVENNIKOV S I, WANG K, MUCIDA D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth [J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 254-258. DOI: 10.1038/nature11465.
- [55] WALKER J A, BARLOW J L, MCKENZIE A N. Innate lymphoid cells-how did we miss them? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2): 75-87. DOI: 10.1038/nri3349.
- [56] KIRCHBERGER S, ROYSTON D J, BOULARD O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(5): 917-931. DOI: 10.1084/jem.20122308.
- [57] WU S, RHEE K J, ALBESIANO E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses [J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1016-1022. DOI: 10.1038/nm.2015.
- [58] HONDA K, LITTMAN D R. The microbiome in infectious disease and inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 759-795. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937.
- [59] JEON S G, KAYAMA H, UEDA Y, et al. Probiotic Bifidobacterium breve induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5): e1002714. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002714.
- [60] HUBER S, GAGLIANI N, ESPLUGUES E, et al. Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3(-) and Foxp3⁺ regulatory CD4⁺ T cells in an interleukin-10-dependent manner [J]. *Immunity*, 2011, 34(4): 554-565. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.01.020.
- [61] ERDMAN S E, RAO V P, POUTAHIDIS T, et al. CD4(+)CD25(+) regulatory lymphocytes require interleukin 10 to interrupt colon carcinogenesis in mice [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(18): 6042-6050. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-3104.
- [62] COLEY W B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases 1893 [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1991(262): 3-11.
- [63] CHEN Z F, AI L Y, WANG J L, et al. Probiotics Clostridium butyricum and Bacillus subtilis ameliorate intestinal tumorigenesis [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(9): 1433-1445. DOI: 10.2217/fmb.15.66.
- [64] GIANOTTI L, MORELLI L, GALBIATI F, et al. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(2): 167-175. DOI:10.3748/wjg.v16.i2.167.

- [65] PALA V, SIERI S, BERRINO F, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11): 2712-2719. DOI: 10.1002/ijc.26193.
- [66] BRUNO-BACERNA J M, AZCARATE-PERIL M A. Galacto-oligosaccharides and colorectal cancer: feeding our intestinal probiome [J]. *J Funct Foods*, 2015, 12: 92-108. DOI: 10.1016/j.jff.2014.10.029.
- [67] WIJNANDS M V, APPEL M J, HOLLANDERS V M, et al. A comparison of the effects of dietary cellulose and fermentable galacto-oligosaccharide, in a rat model of colorectal carcinogenesis: fermentable fibre confers greater protection than non-fermentable fibre in both high and low fat backgrounds [J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20(4): 651-656. DOI: 10.1093/carcin/20.4.651.
- [68] WIJNANDS M V, SCHOTERMAN H C, BRUIJNTJES J B, et al. Effect of dietary galacto-oligosaccharides on azoxymethane-induced aberrant crypt foci and colorectal cancer in Fischer 344 rats [J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(1): 127-132. DOI: 10.1093/carcin/22.1.127.
- [69] LIMBURG P J, MAHONEY M R, ZIEGLER K L, et al. Randomized phase II trial of sulindac, atorvastatin, and prebiotic dietary fiber for colorectal cancer chemoprevention [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(2): 259-269. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0215.
- [70] SMITS L P, BOUTER K E, DE VOS W M, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 946-953. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058.
- [71] BORODY T J, KHORUTS A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(2): 88-96. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.
- [72] VETIZOU M, PITT J M, DAILLERE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084. DOI: 10.1126/science.aad1329.
- [73] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089. DOI: 10.1126/science.aac4255.
- [收稿日期] 2016 - 03 - 18 [修回日期] 2016 - 04 - 29
[本文编辑] 党瑞山

· 科技动态 ·

真核生物 mRNA 的动态 m¹A 甲基化修饰图谱

高等真核生物的 RNA 上能发生 100 多种化学修饰,以前这些修饰在非编码 RNA(如 tRNA, rRNA)上的功能研究较多,然而绝大部分修饰在 mRNA 上的修饰图谱以及所发挥的功能作用仍然未知。可逆的 m⁶A 修饰主要发生在 mRNA 的 CDS 区, 3'-UTR 区,特别是终止密码子附近区域,其广泛参与了 RNA 代谢的各种生物学过程。据报道 m¹A 修饰能改变 tRNA 和 rRNA 结构从而调控其功能,但该修饰是否存在于 mRNA,其在 mRNA 水平的修饰图谱及其功能仍然不明。

论文作者首先通过质谱分析发现 Hela 细胞 mRNA 上存在 m¹A 甲基化修饰,并且在不同的细胞系和组织中的该修饰水平存在差异。通过 m¹A 抗体特异性结合 mRNA 的高通量测序,发现有 20% 的 mRNA 能发生 m¹A 修饰,其中 80% mRNA 只发生单个 m¹A 修饰。进一步分析发现, m¹A 修饰主要位于起始密码子 AUG 附近,并且绝大部分是位于第一个剪切位点的上游,该修饰位置特性跟 m⁶A 主要位于终止密码子附近不同,推测机体可能是通过不同的修饰方式来共同调控 mRNA 的代谢。Motif 分析发现, m¹A 修饰位点附近富含 GC 碱基但不具有很强的序列特异性,提示 m¹A 选择性的修饰是依赖该位点附近的序列及其 RNA 高级结构。通过对小鼠和酵母的 m¹A 修饰图谱分析发现,该修饰在不同物种中均有很强的保守性并且在高等与低等真核生物之间略有不同。通过葡萄糖饥饿或热激等诱导后,质谱和测序分析均发现 mRNA 上 m¹A 修饰是动态变化的,并且 mRNA 上的 m¹A 修饰能被 ALKBH3 所逆转,提示在外界刺激下该修饰与 m⁶A 类似,是动态变化和可逆的。由于 m¹A 修饰主要发生在 AUG 附近且序列富含 GC 碱基,而且在生理状态下该修饰存在一个正电荷,推测该修饰可能通过调节基因与蛋白质之间相互作用而参与基因的翻译调控,通过与现有基因表达数据库对比发现, m¹A 修饰确实能增强 mRNA 的蛋白表达水平。

综上,作者首次发现了 m¹A 修饰是 mRNA 上一种非常关键的转录后修饰,该修饰主要位于 mRNA 的翻译起始位点 AUG 附近,与 mRNA 的翻译水平正相关,且在外界刺激下是动态变化的。与 m¹A 修饰相关的科学问题绝大部分还未知,如细胞在什么时间以及如何在 mRNA 上发生选择性的 m¹A 修饰? 在细胞核或细胞质中是否存在特异性识别 m¹A 修饰的蛋白? 外界刺激是通过哪种信号转导通路来调控 m¹A 修饰的动态变化? 该修饰具有什么生理学意义? 这些问题将是该领域研究的重点和难点。

[郑青亮 摘译, 侯晋 校阅. DOMINISSINI D, NACHTERGAELE S, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, et al. *Nature*, 2016, 530(7591): 441-446. DOI: 10.1038/nature16998.]