

# 斯克里普斯研究所分子医学系副教授



## **Makarenkova, Helen (Elena) P.**

Helen Makarenkova 教授分别于 1980 年和 1989 年获得列宁格勒国立大学的学士学位和博士学位，后于 1989 年至 1994 年担任俄罗斯科学院细胞学研究所科学家，随后的四年时间，在 Wellcome Trust 机构担任研究员，获 Wellcome Trust 国际旅行奖学金。2008 年，她进入斯克里普斯研究所进行研究，2016 年之前，一直是该研究所的细胞与分子生物学系助理教授，现在担任斯克里普斯研究所的实习项目导师兼细胞与分子生物学系副教授。Makarenkova 教授主要进行肌肉发育和再生以及泪腺发育和再生的分子机制的研究。

## **I 教育经历**

1980 年，毕业于列宁格勒国立大学（获动物学学士学位，生物学硕士学位）；

1989 年，毕业于列宁格勒国立大学（获博士学位）；

## **II 职位成就**

1989-1994 年，担任俄罗斯科学院细胞学研究所科学家；

1996-1998 年，担任 Wellcome Trust 研究员；

1998-2001 年，担任纽约大学医学中心助理研究科学家；

2001-2012 年，担任拉霍亚神经科学研究所副研究员；

2008 年至今，担任斯克里普斯研究所的实习项目导师；

2008-2016 年，担任斯克里普斯研究所细胞与分子生物学系助理教授；

2011 年至今，担任圣地亚哥骨骼肌研究中心（SDMRC）成员；

2011 年至今，担任南加州干细胞联盟成员；

2016 年至今，担任斯克里普斯研究所分子医学系副教授；

2017 年至今，担任 Skaggs 化学与生物科学研究生院研究员。

### III 荣誉奖项

1986 年，获博士生研究论文竞赛二等奖（俄罗斯科学院动物研究所）；

1992 年，获杰出的俄罗斯科学家索罗斯奖；

1994 年，获索罗斯旅行奖；

1994-1997 年，获 Wellcome Trust 国际旅行奖学金；

### IV 研究领域

#### 1. 肌肉发育和再生

骨骼肌萎缩是一种破坏性疾病，发生在大量慢性疾病中，如癌症，糖尿病，创伤，囊性纤维化，HIV，衰老和遗传性疾病。Makarenkova 教授实验室的研究重点是肌肉再生的机制和卫星细胞（肌肉祖细胞）功能的调节。

卫星细胞是肌肉的驻留干细胞：激活后，它们会产生增殖的成肌细胞群，从而分化成肌纤维。最近在理解复杂退化模型（而不是简单的局灶性损伤模型）中的肌肉再生过程方面的进展表明，微环境中的信号破坏是再生和纤维化失败的驱动因素。Wnt 在肌源性进展中起重要作用；然而，过量的 Wnt 信号传导也与肌肉病理学和肌肉老化有关。显示经典 Wnt 信号在体外和体内诱导成肌细胞的分化，尽管其精确的机制仍不清楚。

Makarenkova 教授的实验室开创了同源盒因子 Barx2 和 Pax7 在 Wnt 介导

的肌细胞生成中的研究，以及用于减弱 Wnt 信号传导的负反馈研究。本研究定义了经典 Wnt 诱导肌细胞生成的机制，Barx2 和 Pax7 在介导 Wnt 信号作用中的作用，以及这些因子在控制 Wnt 反馈中的作用。他们的研究可能有助于确定药物或细胞疗法，以增加再生和减少纤维化。

## 2. 泪腺发育和再生的分子机制

干眼症包括长期缺乏眼表润滑;症状包括炎症，疼痛，严重者还有失明。在人类中，泪腺（LG）是泪膜水层的主要贡献者，并且干眼症通常是由于 LG 故障或损伤。

研究的目的是开发能够恢复泪腺功能的新疗法。这些疗法可以基于决定腺体形态发生和再生调节或分离和移植干细胞或祖细胞的因素和机制。

Makarenkova 教授实验室正在进行的工作旨在确定能够恢复“患病”泪腺功能的细胞祖细胞，这是开发基于干细胞的干眼症患者治疗策略的关键第一步。她们最近的表明，（FGF）家族的成员是泪腺稳态，再生和干细胞功能的重要调节剂。如果研究成功，它将大大改善受干眼症影响的人的生活质量。

## V 参与的研究协会

美国细胞生物学会（ASCB）；

视觉与眼科研究协会（ARVO）；

国际干细胞研究学会（ISSCR）；

### 附一：院校介绍

美国斯克里普斯研究所

斯克里普斯研究所是一所私立的非营利性的生物医学研究机构，成立于 1924 年



。斯克里普斯研究所(简称为 TSRI)是美国同类机构中最大的机构。斯克里普斯研究所基础研究涵盖免疫学，分子和细胞生物学，化学，神经科学，自身免疫性疾病，心血管病学，病毒学和合成疫苗的发展。TSRI 在这些学科领域的研究

均获得国际上的公认，其中以在生物分子的基本机构和设计方式的研究方面表现尤为突出，是少数几个世界领先的中心之一。根据美国新闻与世界报道在 2007 年进行的排名，斯克里普斯研究所在美国最好的生物科学研究院中排名第 7 位，在最好的化学研究院中排名第 6 位。

TSRI 在基础生物科学的研究领域一直处于世界领先水平，其研究的基础生物学是医学研究中至关重要的一部分，它主要是探寻生命中最根本的进程。在过去 30 余年的时间里，TSRI 研究所为人类卫生健康状况的改善作出了重大贡献。2002 年 TSRI 将其研究生学院命名为凯洛格科学技术学校，授予学生博士学位。斯克里普斯研究所设有以下研究项目，包括肿瘤生物学、细胞生物学



、化学生理学、化学、神经成瘾性疾病、遗传学、免疫学与微生物学、病原学、代谢与衰老学、分子生物学、分子和实验医学、分子和综合性神经科学、分子治疗学、神经生物学、神经系统科学等。TSRI 研究所拥有多个研究中心和项目，包括综合性分子生物学中心哈罗德

多里斯(Harold L.Dorris)神经研究所，海伦多里斯(Helen L.Dorris)儿童及青少年精神疾病研究所，儿童期疾病和慢性病研究所，分子隔离中心，国际艾滋病疫苗研究机构(IAVI)设在 TSRI 的中和抗体中心，皮尔森酒精成瘾研究中心，斯克利普斯应用科学研究所，斯卡格化学生物学研究所，医学蠕虫研究所等。根据美国新闻与世界报道在 2007 年进行的排名，斯克里普斯研究学院在美国最好的生物科学研究院中排名第 7 位，在最好的化学研究院中排名第 6 位。

### 优势学科

TSRI 研究所的优势学科包括免疫学、分子和细胞生物学、化学、神经科学、自身免疫性疾病、心血管病学、病毒学和合成疫苗的发展等，TSRI 在这些学科领域的研究均获得国际上的公认，其中以在生物分子的基本机构和设计方式的研究方面表现尤为突出，是少数几个世界领先的中心之一。

## 附二：学术著作摘选

1. Zyrianova T, Basova L, Makarenkova HP. Isolation of cells from Adult Murine Lacrimal and Submandibular Glands. *JoVE*. 2019: Forthcoming;
2. Thotakura S, Basova L, Makarenkova HP. FGF gradient controls boundary position between proliferating and differentiating cells and regulates lacrimal gland growth dynamics. *Frontiers in Genetics*. 2019; In Press.
3. Hawley D, Tang X, Zyrianova T, Shah M, Janga S, Letourneau A, Schicht M, Paulsen F, HammAlvarez S, Makarenkova HP, Zoukhri D. Myoepithelial cell-driven acini contraction in response to oxytocin receptor stimulation is impaired in lacrimal glands of Sjögren's syndrome animal models. *Scientific reports*. 2018; 8(1):9919. PMID:29967327; PMCID:PMC6028591
4. Cui S, Li L, Yu RT, Downes M, Evans RM, Hulin JA, Makarenkova HP, Meech R.  $\beta$ -Catenin is essential for differentiation of primary myoblasts via cooperation with MyoD and  $\alpha$ -catenin. *Development*. 2019 Mar 19;146(6) PMID: 30683662.
5. Bhattacharya S, García-Posadas L, Hodges RR, Makarenkova HP, Masli S, Dartt DA. Alteration in nerves and neurotransmitter stimulation of lacrimal gland secretion in the TSP-1-/- mouse model of aqueous deficiency dry eye. *Mucosal immunology*. 2018; 11(4):1138-1148. PMID:29445135; PMCID:PMC6030454
6. Pilotte J, Kiosses W, Chan SW, Makarenkova HP, Dupont-Versteegden E, Vanderklish PW. Morphoregulatory functions of the RNA-binding motif protein 3 in cell spreading, polarity and migration. *Scientific reports*. 2018; 8(1):7367. PMID:29743635; PMCID:PMC5943363
7. Makarenkova HP, Shah SB, Shestopalov VI. The two faces of pannexins: new roles in inflammation and repair. *J Inflamm Res*. 2018; 11:273-288. PubMed PMID: 29950881; PMCID: PMC6016592.
8. Miles LA, Baik N, Bai H, Makarenkova HP, Kiosses WB, Krajewski S, Castellino FJ, Valenzuela A, Varki NM, Mueller BM, Parmer RJ. The plasminogen receptor, Plg-RKT, is essential for mammary lobuloalveolar development and lactation. *Journal of thrombosis and hemostasis: JTH*. 2018; 16(5):919-932. PMID:29495105; PMCID:PMC5965281
9. Horton SM, Luna Lopez C, Blevins E, Howarth H, Weisberg J, Shestopalov VI, Makarenkova HP, Shah SB. Pannexin 1 Modulates Axonal Growth in Mouse

- Peripheral Nerves. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017; 11:365.  
PMID:29213230; PMCID:PMC5702652
10. Basova LV, Tang X, Umasume T, Gromova A, Zyrianova T, Shmushkovich T, Wolfson A, Hawley D, Zoukhri D, Shestopalov VI, Makarenkova HP. Manipulation of Panx1 Activity Increases the Engraftment of Transplanted Lacrimal Gland Epithelial Progenitor Cells. *Investigative ophthalmology & visual science (IOVS)*. 2017; 58(13):5654-5665. PMID:29098296; PMCID:PMC5678547
  11. Imperadore P, Shah SB, Makarenkova HP, Fiorito G. Nerve degeneration and regeneration in the cephalopod mollusc *Octopus vulgaris*: the case of the pallial nerve. *Scientific reports*. 2017; 7:46564. PMID:28425503 PMCID:PMC5397853
  12. Gromova A, Voronov DA, Yoshida M, Thotakura S, Meech R, Dartt DA, Makarenkova HP. Lacrimal Gland Repair Using Progenitor Cells. *Stem cells translational medicine*. 2017; 6(1):88-98. PMID:28170196 PMCID:PMC5442743
  13. Shatos MA, Hodges RR, Morinaga M, McNay DE, Islam R, Bhattacharya S, Li D, Turpie B, Makarenkova HP, Masli S, Utheim TP, Dartt DA. Alteration in cellular turnover and progenitor cell population in lacrimal glands from thrombospondin 1-/- mice, a model of dry eye. *Experimental eye research*. 2016; 153:27-41. PMID:27697548; PMCID:PMC5121046
  14. Hulin JA, Nguyen TD, Cui S, Marri S, Yu RT, Downes M, Evans RM, Makarenkova H, Meech R. Barx2 and Pax7 Regulate Axin2 Expression in Myoblasts by Interaction with  $\beta$ -Catenin and Chromatin Remodeling. *Stem cells*. 2016; 34(8):2169-82. PMID:27144473; PMCID:PMC5019118
  15. Bykhovskaya Y, Gromova A, Makarenkova HP, Rabinowitz YS. Abnormal regulation of extracellular matrix and adhesion molecules in corneas of patients with keratoconus. *International journal of keratoconus and ectatic corneal diseases*. 2016; 5(2):63-70. PMID:28989906; PMCID:PMC5627975
  16. Umazume T, Thomas WM, Campbell S, Aluri H, Thotakura S, Zoukhri D, Makarenkova HP. Lacrimal Gland Inflammation Deregulates Extracellular Matrix Remodeling and Alters Molecular Signature of Epithelial Stem/Progenitor Cells. *Investigative ophthalmology & visual science (IOVS)*. 2015; 56(13):8392-402. PMID:26747770; PMCID:PMC4699416