

## 干细胞专题

## 干细胞研究进展消息

干细胞是人体及其各种组织细胞的最初来源, 具有高度自我复制、高度增殖和多向分化的潜能。干细胞研究正在向现代生命科学和医学的各个领域交叉渗透, 干细胞技术也从一种实验室概念逐渐转变成能够看得见的现实。干细胞研究已成为生命科学中的热点。鉴于此, 本刊就干细胞的最新研究进展情况设立专栏, 为广大读者提供了解干细胞研究的平台。

**Stem Cells: 放疗能将乳腺癌细胞转变为癌干细胞**

美国加州大学旧金山分校强森综合癌症中心放射肿瘤科的研究人员首次报道, 放射疗法虽然能杀死乳腺癌肿瘤细胞, 但是也能够将癌细胞转变为耐受性强的乳腺癌干细胞。研究结果在线发表在 *Stem Cells* 上。

在这项研究中, Pajonk 和他的研究小组首先消灭数量稀少的乳腺癌干细胞, 剩余的乳腺癌细胞经过放射线照射后被移植到小鼠体内后, 观察到诱导性乳腺癌干细胞(induced breast cancer stem cell, iBCSC)的产生, 与乳腺癌干细胞极其相似, 但形成肿瘤的能力增加了30多倍。而且这种新生产的iBCSC可能与已存活下来的癌干细胞一起重新入住肿瘤之中。

放疗是对抗乳腺癌的一种极其强大的工具。如果能够揭示驱动这种转化的机制, 科学家就有办法加以阻止, 使放疗更加有威力。

Lagadec C, Vlashi E, Della Donna L, Dekmezian C, Pajonk F. Radiation-induced reprogramming of breast cancer cells. *Stem Cells* 2012; doi: 10.1002/stem.1058.

**Stem Cells: ES细胞治疗帕金森病**

京都大学再生医学研究所准教授高桥淳等与理化化学研究所的研究小组发现, 将由人类ES细胞制造出的神经细胞移植到罹患帕金森病的猴子身上, 可以让症状获得改善。这项研究结果在线发表在 *Stem Cells* 上。

科研人员将处于不同神经分化阶段的ES来源细胞移植到帕金森病猴子模型中, 比较其生长情况和功能。发现细胞培养中残留表达ES细胞标记的未分化细胞具有致瘤性, 但经BDNF/GDNF处理培养42天的“成熟”细胞则不诱导肿瘤形成, 且能作为原始的多巴胺能神经元存在。此外, 移植的猴子行为改善长达12个月以上。说明充分“成熟”的细胞移植

是安全且有效的。

这是世界首次将从ES细胞制造出的神经细胞移植到灵长类身上, 并确认对治疗帕金森病有效果。研究小组表示, 希望在2015年至2017年, 开始进行临床试验, 将诱导性多功能干细胞(iPS细胞)移植到人类病患身上。

Doi D, Morizane A, Kikuchi T, Onoe H, Hayashi T, Kawasaki T, *et al.* Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 2012; doi: 10.1002/stem.1060.

**Nature Medicine: 干细胞培育出人类卵子**

美国马萨诸塞州总医院的一项研究显示, 从成年女性身上获取的干细胞在实验室中可以自发生成新的卵子; 在小鼠身上进行的实验显示这些卵子可以进一步发育。研究结果发表在 *Nature Medicine* 上。

美国马萨诸塞州总医院的乔纳森·蒂里博士领导的研究团队从成年女性卵巢中搜寻并摘取表面具有独特蛋白DDX4的干细胞, 这种特殊细胞表达特殊的蛋白质DDX4, 为干细胞表面所特有。经过培养成为卵母细胞(oocyte), 其功能和外观都和人体内原有的卵母细胞非常相似。将卵母细胞放进已植入人类卵巢组织的小鼠体内, 能够培养为成熟的卵子。

这项研究证实, 可产生卵母细胞的干细胞存在于女性卵巢, 并可成长为功能完整的卵子, 对于克服女性不孕或延长女性排卵的科技发展提供了更多可能, 但离临床实际应用还有一大段距离。

White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012; 18(3): 413-21.

### **Blood:** 供者淋巴细胞输注异体造血干细胞移植

北京大学人民医院、血液病研究所等地的研究人员通过对800多名移植后急性白血病患者情况进行分析后指出, 供者淋巴细胞输注的风险分级干预有助于减少异体造血干细胞移植后标危组急性白血病患者复发的情况, 这对于白血病造血干细胞移植具有重要的指导意义。相关成果发表在*Blood*杂志上。

急性白血病造血干细胞移植会出现不同程度的排异反应。在这篇文章中, 研究人员总结了814位接受了造血干细胞异体移植的标准危险组急性白血病患者情况, 前瞻性地进行了针对病患微小残留白血病(minimal residual disease, MRD)复发和无病生存(disease free survival, DFS)情况下分级干预的风险因素。其中, 709位患者MRD阴性, 105例阳性, 阳性患者中49位接受了低剂量IL-2治疗, 56位接受了供者淋巴细胞输注(DLI)治疗。这些数据表明, 并发移植抗宿主病(GVHD)的移植后免疫抑制与MRD状态相关, 而复发的累积风险明显降低, 并且不带有IL-2治疗的修改后供者淋巴细胞输注患者的情况也比低剂量IL-2治疗的患者好, 与移植后MRD阴性情况患者持平。

从多因素分析来看, MRD状态与修改后的DLI数据都与复发密切相关, 这些数据说明风险分级干预也许能提高移植的效果。

Yan CH, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Liu YR, Chen H, *et al.* Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012; doi:10.1182/blood-2011-09-380386.

### **Blood:** 树突细胞提高异体造血干细胞移植疗效

美国埃默里大学的研究人员利用小鼠移植模型, 为异体造血干细胞移植中控制供体树突状细胞数量继而优化GVL和移植抗宿主病(GVHD)平衡提供了新的方法, 相关成果公布在*Blood*杂志上。

GVHD是异基因骨髓移植的主要并发症和移植患者死亡的主要原因之一, 在这篇文章中, 研究人员利用小鼠移植模型, 发现注射供体浆细胞样树突状细胞可以显著提高小鼠的GVL效应, 延长受体小鼠生存时间, 同时抑制GVHD效应。进一步的机制研究发现, 供体T细胞分泌的IFN- $\gamma$ 和树突状细胞所产生的indoleamine 2,3-dioxygenase在抑制T细胞的免

疫活性中发挥了关键作用。

这项研究为在异体造血干细胞移植中控制供体树突状细胞含量继而优化GVL和GVHD平衡提供了新的方法, 具有重要的理论和实践意义。

Lu Y, Giver CR, Sharma A, Li JM, Darlak KA, Owens LM, *et al.* IFN- $\gamma$  and indoleamine 2,3-dioxygenase signaling between donor dendritic cells and T cells regulates graft versus host and graft versus leukemia activity. *Blood* 2012; 119(4): 1075-85.

### **Current Biology:** 干细胞微环境的动态调控

中国科学院动物研究所研究人员以果蝇生殖干细胞作为研究对象, 解析了干细胞在微环境中动态调控的新机制, 这对于理解微环境信号控制干细胞不对称分裂及内源BMP响应梯度的物理机制有着重要意义, 相关成果公布在*Current Biology*杂志上。

这项研究由动物研究所陈大华实验室和陶毅实验室合作完成, 利用果蝇生殖干细胞作为研究对象, 先促分化蛋白Fused在分化子细胞(CB)中高表达而在干细胞(GSC)中低表达; 进一步的分析发现, Fused的表达依赖于微环境中BMP信号通路的强度。BMP受体Tk $\nu$ 与Fused的相互拮抗作用产生了一个陡峭的BMP浓度梯度, 从而决定了干细胞及其分化子细胞自我更新和分化的不同命运。

有趣的是, 研究人员发现BMP活性梯度与Fused介导的拮抗BMP活性梯度以双稳形式在分化前体细胞pre-CB中已经形成, 由此动态地控制着分化主基因bam的表达水平在GSC与CB之间转换。分子系统动力学的研究进一步揭示了决定GSC命运的反馈调控机制的双稳态结构。分子生物学的证据清楚地表明, 在干细胞分化过程中双稳态结构的形成主要依赖于外源BMP信号的强度。

这些结果对于理解微环境信号控制干细胞不对称分裂及内源BMP响应梯度的物理机制有着重要意义, 并可以对干细胞的行为进行预测。果蝇生殖干细胞不对称分裂的双稳态模型可能推广到多数的干细胞系统, 对未来相关领域的研究具有指导意义。

Xia L, Zheng X, Zheng W, Zhang G, Wang H, Tao Y, *et al.* The Niche-dependent feedback loop generates a BMP activity gradient to determine the germline stem cell fate. *Curr Biol* 2012; doi: 10.1016/j.cub.2012.01.056.