

## 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,本刊将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。

## 近期国外干细胞研究进展消息

## 新方法可将人类皮肤细胞重编程为干细胞

近日由斯克里普斯研究所丁盛博士领导的科研小组发现了一种新方法,利用一种新型的小分子连同*Oct4*基因可将人类皮肤细胞重编程为干细胞,这些干细胞进而可以转化为其他的细胞类型,例如神经细胞、心肌细胞和肝细胞。研究论文发表在12月3日的《细胞·干细胞》(*Cell Stem Cell*)杂志上。

2008年,丁盛实验室报道发现了一些小分子可以替换细胞重编程中的两个基因。两年后的今天,通过非凡的努力和独特的筛选策略,丁盛课题组再度取得重大飞跃,找到了一种新的途径可以替代其中的三个基因。新研究还证实这种新型化合物是通过一种新机制推动细胞重编程:即将代谢途径从线粒体呼吸转化为糖酵解,糖酵解是组织再生过程中一个非常重要的机制。这使得研究人员对细胞重编程有了一个全新的认识。

丁盛课题组的下一个目标就是用化合物取代多能性的主要调控因子*Oct4*。“这是我们获得成功的最后一步,我们的新发现将我们朝这一梦想又推进了一步”,丁盛博士说。(来源:生物谷 2010-12-05)

**Nature: 利用干细胞生成功能性肠组织**

近日来自美国辛辛那提儿童医院医学中心的科学家们利用干细胞诱导生成了功能性的人类肠组织,研究论文在线发表在12月12日的《自然》(*Nature*)杂志上。论文作者、辛辛那提儿童医院发育生物学部门研究人员 James Wells 说道:“我们希望能够将干细胞转变为肠组织,并能最终在临床上使那些患有坏死性小肠结肠炎、炎性肠病、短肠综合征等疾病的患者获益。”

在新研究中,科学家们利用了两种多能干细胞:

人类胚胎干细胞(hESCs)和诱导多能干细胞(iPSCs)。iPSCs 细胞是通过重编程人类皮肤细胞而获得的。

为了将多能干细胞转化为肠组织,科学家们在实验室利用化合物和生长因子进行了一系列同步的细胞操作以模拟胚胎肠发育过程。研究人员首先将多能干细胞转化为一种称为定型内胚层的胚胎细胞类型,这种细胞能够生成食管、胃肠及肺、胰腺和肝脏等器官内壁组织。然后研究人员将其诱导生成了称为“原始后肠(hindgut progenitors)”的特异性胚胎肠细胞。接着,研究人员将这些细胞放置到他们称之为“原肠(pro-intestinal)”细胞培养系统中培育以促进肠生长。

在28天的时间内,研究人员通过这些操作生成了与胎儿肠组织相似的三维组织,其中包含了所有主要的肠细胞类型包括肠上皮细胞、杯状细胞、潘氏细胞和肠内分泌细胞。这一组织继续发育成熟获得正常人类肠组织的吸收和分泌功能,并形成了肠特异性的干细胞。

在接下来的工作中研究人员将进一步确定这一肠组织是否能有效应用到肠疾患例如短肠综合征的移植治疗中。这将是第一次在动物体内开展此项检测。研究人员期待在不久的将来能将这些方法运用到人类疾病的治疗中。(来源:生物通 2010-12-15)

**p53 失活使癌细胞获得干细胞特性**

近日来自萨克生物研究学院和普林斯顿大学高级研究所的研究人员在共同合作的一项研究中发现 p53 可抑制癌细胞向更富于侵袭性的干细胞样状态转化。研究人员根据 p53 的这个新功能将其称之为“防止基因组重编程的卫士(guardian against genome reprogramming)”。研究论文发表在 *PNAS* 杂志上。

癌干细胞理论认为肿瘤中存在一类重要的细胞

即癌干细胞。这些癌干细胞有可能起源于正常干细胞或早期祖细胞,与其他肿瘤细胞不同它们具有自我更新的能力并可像正常干细胞一样生成非干细胞。

“我们的研究结果表明与干细胞相似的癌细胞并不是早期肿瘤的组成部分,而是在肿瘤发生的后期随着 p53 功能的丧失才出现的”,论文的共同作者、博士后研究人员 Benjamin T. Spike 说:“肿瘤异质性有可能是由于不断增长的基因组不稳定性与干细胞样表型相关的表观遗传不稳定性共同作用所致。”

为了确定 p53 失活对于干细胞样癌细胞出现的影响, Spike 和 Mizuno 对乳腺癌和肺癌中的几百个基因表达图谱进行了严密地筛查,寻找干细胞样的标记,检测它们与 p53 状态的联系。“我们发现 p53 突变或失活的肿瘤与干细胞在基因表达模式上有着密切的联系”, Spike 说,“p53 丧失使得细胞克服了死亡和增殖障碍从而产生了致癌性。”研究人员希望在接下来的研究中能够更深入地了解肿瘤细胞向干细胞样状态转化的过程。(来源:生物谷 2010-12-16)

#### 英国发现逆转某种常见白血病病程方法

英国伦敦国王学院研究人员在新一期美国《癌细胞》杂志上报告说,他们找到了逆转由基因 *MLL* 引起的白血病的方法。这种白血病约占儿童白血病的 70% 和成人急性白血病的 10%。在其发病过程中,白血病干细胞前体会先变成白血病干细胞,白血病干细胞又变为白血病细胞,最终引发白血病。

研究人员发现,白血病干细胞前体并不是总会变成白血病干细胞,而是在一种名为贝塔联蛋白的蛋白质的作用下才发生这种转变。如果抑制这种蛋白质的作用,则白血病干细胞还可以反过来变成白血病干细胞前体,相当于逆转了发病进程。动物实验显示,如果能完全抑制贝塔联蛋白,实验鼠即使携带致病基因 *MLL*,也不会发生白血病。

研究人员还利用试管中培养的人类白血病细胞进行了实验。结果显示,抑制贝塔联蛋白的作用后,白血病细胞的增殖能力减弱,而且对一些已产生抗药性的药物又重新变得敏感起来。

领导研究的埃里克·索教授说,实验显示贝塔联蛋白对正常细胞没有影响,因此如能研发成功针对这种蛋白质的药物,将可以高效无副作用地治疗这种白血病。接下来,研究小组还将进一步研究贝塔联蛋白的作用机理,以探索是否能将这种方法推广到治疗其他种类的白血病。(来源:新华网 2010-12-20)

#### 临床数据首次证实癌症干细胞概念

斯坦福大学研究人员通过对白血病干细胞的基因表达方式研究发现,癌症干细胞基因表达水平更高的病人比表达水平低的病人预后效果要差很多,该发现首次通过临床数据证明了癌症干细胞概念。医疗人员可据此预测群体病人的治疗结果,并帮助开发新的临床疗法。研究发表在 12 月 22 日的《美国医学会》杂志上。

斯坦福的科研人员用两种能识别白血病干细胞的表面标记,从 7 个白血病患者的肿瘤样本中分离出这些白血病干细胞,将肿瘤干细胞和其他肿瘤细胞的基因表达方式进行了对比,结果有 52% 的基因表达不同。

癌症干细胞基因表达方式和正常的血液干细胞很相似,不仅能自我更新,还能像正常干细胞在需要时候才分裂。为了逃避那些针对迅速分裂细胞的传统治疗方法,它会选择少量分裂,潜伏着,等待机会“东山再起”。

研究人员还对来自 1 000 多位急性骨髓白血病人的 4 组肿瘤样本进行了对比研究,发现在“癌症干细胞基因高表达”和“治疗结果差”之间存在很强的相关性。在一组德国样本中,高表达病人 3 年内死亡的绝对风险高达 78%,而低表达病人仅为 57%。同样,无病生存率、某个时期再度恶化可能性、对抗初次治疗顽固性等指标也如此。

论文第一作者、斯坦福大学癌症系统生物学中心安德鲁·简托斯表示,白血病干细胞的信号越强,病人寿命越短,病情恶化得越快,治疗效果就更差。目前,研究小组正在继续研究数据,以最终从各种结合抗体疗法中确定哪些疗法对癌症干细胞高表达基因信号的病人最有效。(来源:科技日报 2010-12-23)

#### 美公司获准利用胚胎干细胞治疗老年黄斑变性

美国先进细胞技术公司 1 月 3 日宣布,美国食品和药物管理局已批准该公司开展利用胚胎干细胞治疗老年黄斑变性的临床试验。

公司首席执行官加里·拉宾当天在一份声明中说,该公司目前已成为首个两获药管局批准开展胚胎干细胞临床试验的公司(2010 年 11 月获准开展利用胚胎干细胞疗法治疗斯特格氏症的临床试验)。获准开展上述试验不仅是干细胞研究领域而且可能是现代卫生保健领域向前迈出的重要一步。声明称,临床试验将在数月内开展,公司将力争在欧洲获准开展类似研究。

老年黄斑变性是 60 岁以上人群中常见的不可逆

失明原因之一,目前尚无有效疗法。据悉,目前美国及欧洲约有3 000万人患可能导致黄斑变性的黄斑退化,先进细胞技术公司估计,这一疾病蕴藏着总额在250~300亿美元之间的市场。(来源:新华网 2011-01-04)

## 近期国内干细胞研究进展消息

### 广州国际干细胞与再生医学论坛开讲探讨生命奥秘

第三届广州国际干细胞与再生医学论坛12月18日在广州白云国际会议中心开讲,近300位国内外干细胞领域的专家学者、科技人员参加论坛,共同探讨生命科学的发展与相关研究发现。

本届论坛邀请了国际一流干细胞与再生医学专家、国家“发育与生殖研究”重大科学研究计划专家组成员、973首席科学家等国内外本领域知名专家30多人参会演讲,200余位国内干细胞领域的科技人员参加论坛。

论坛以评述报告、专题发言和深入讨论为基本方式,围绕干细胞调控、干细胞及胚胎发育、细胞命运转化、干细胞的直接分化、小分子化合物与干细胞调控、成体干细胞和癌症干细胞、干细胞应用及干细胞产业化等议题展开交流与讨论。(来源:中国新闻网 2010-12-19)

### 穗科学家发现癌变相似机理

中科院广州生物医药与健康研究院院长裴端卿的研究团队在干细胞研究上又有新突破:他们发现了体细胞逆转多能干细胞的启动机制,而这一过程跟癌变的过程刚刚相反。根据这一原理,可对肿瘤的发生和治疗进行进一步的研究,并推动新的肿瘤药物的开发。

国际权威学术期刊《细胞·干细胞》在发表这一研究成果的同时,还发表了哈佛大学侯克林格博士的评论,认为这项工作揭示了间充质——表皮细胞转换过程在诱导多能干细胞形成中的关键作用,同时也显示了细胞重编程、发育的过程跟癌变过程惊人相似。研究揭示了体细胞逆转为多能干细胞的启动机制,对诱导多能干细胞技术的完善与疾病治疗具有指导意义。(来源:广州日报 2010-12-24)

### 中华医学会儿科学分会声明:干细胞治疗糖尿病尚不宜常规应用

针对有些医疗单位称可用干细胞治疗糖尿病和糖尿病的血管并发症,并对患者收费治疗等现象,中华医学会儿科学分会发表声明说:干细胞治疗糖尿病尚处于临床应用前的研究阶段,不建议将其作为常

规的临床实践。

中华医学会儿科学分会在《中华糖尿病杂志》上发表了关于干细胞治疗糖尿病的立场声明。声明认为,干细胞治疗研究为更好地治疗糖尿病提供了美好的前景。希望国家加强对干细胞治疗糖尿病基础研究和临床研究的支持力度,促进干细胞治疗糖尿病研究成果向临床实践的转化。但声明提出,干细胞治疗糖尿病尚处于临床应用前的研究阶段,不建议将干细胞移植治疗糖尿病的技术作为常规的临床实践。

据中华医学会儿科学分会主任委员、北京大学人民医院内分泌科主任纪立农介绍,此声明经过了糖尿病学会全体委员审阅通过。(来源:新华网 2010-12-28)

### 世界首例骨髓干细胞移植诱导心脏移植免疫耐受的临床研究获得成功

世界首例骨髓干细胞移植诱导心脏移植免疫耐受的临床研究日前在北京安贞医院获得成功。截至目前,接受手术治疗的患者生活状态良好,心肌活检等各项检查均显示患者心脏移植无免疫排斥反应,且免疫抑制剂用量仅为常规用量的1/3,这标志着我国大器官移植工作实现重大突破。

据介绍,该患者为37岁男性,患有终末期扩张性心脏病,如不及时接受心脏移植治疗,1年内生存率仅为30%。后经北京安贞医院心脏外科、伦理委员会及相关科室充分论证,并征得患者同意,北京安贞医院于今年6月22日为患者施行了心脏移植手术;8月8日,北京安贞医院与广东省中山市人民医院合作,为患者进行了HLA(人类白细胞抗原)不相合的骨髓腔内骨髓干细胞移植诱导心脏移植免疫耐受的临床研究。

“我们在心脏移植成功后再进行一次骨髓干细胞移植,目的是降低患者抗排斥药物的使用量。”此次主刀医师之一、北京安贞医院心脏外科教授孟旭表示,多少年来医学、免疫学、生物学家为控制移植脏器免疫排斥反应进行了不懈探索。北京安贞医院心脏外科开展的此次临床研究是在充分基础研究和动物试验基础上进行的,之所以进行骨髓干细胞移植,是希望将供者的生物信息“导入”受者体内,从而使受者的免疫系统能够更快、更好地“认可”供体移植体,即实现医学上的“免疫耐受”。(来源:科学时报 2010-12-31)

整理:朱丽华