

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

Geron抗癌药GRN163L选择性瞄准癌症干细胞

据美国BusinessWire 1月10日报道称,杰隆(Geron)发表临床前研究数据显示,其端粒酶抑制剂药物imetelstat (GRN163L)在小儿科神经肿瘤当中可选择性瞄准癌症干细胞,这一发现为儿童肿瘤的临床试验提供了支持。该研究发表于2011年1月1日的*Clinical Cancer Research*杂志上。

近年来有关端粒酶抑制的研究日益增多,成为癌症治疗的一个热点方向,GRN163L是此类药物开发中最前沿的一个候选药物。2002年3月,Geron从Lynx Therapeutics获得了用GRN163和GRN163L两种化合物的核心专利。早期研究显示,GRN163对十四种不同癌症细胞均表现出有意义的端粒酶活性抑制作用,它可以抑制黑色素瘤等细胞的生长。因脂质修饰物GRN163L更易进入细胞发挥端粒酶抑制作用,后续临床前及临床试验均为GRN163L。2005年,FDA同意GRN163L在患慢性淋巴细胞白血病患者的临床实验。2007年,Geron公司开始GRN163L单独治疗多发性骨髓瘤的I期临床试验。2008年开始了GRN163L治疗乳腺癌的I期临床试验。同年12月,Geron发布了有关GRN163L治疗再发的和难治的多发性骨髓瘤的暂时性临床试验数据。2009年,Geron发布了Geron163L对抗癌症干细胞的实验活动,包括非小型细胞肺癌、乳癌、胰腺炎、前列腺癌、小儿科神经肿瘤。公司发表Geron163L治疗乳癌的假定癌症干细胞与胰腺炎症系数据。数据显示,在以Geron163L治疗后,人类乳癌细胞MCF7的假定干细胞数量与自我再生的能力大幅减弱。目前Geron163L正处于临床II期试验中。(来源:生物谷 2011-01-11)

Cell Stem Cell: iPS细胞具更高基因畸变频率

加州大学圣地亚哥分校医学院及斯克里普斯研究所的干细胞科学家领导的跨国研究团队,记录了在人类胚胎干细胞(hESC)和诱导功能干细胞(iPSC)系中特殊的基因畸变,研究结果在1月7日的*Cell Stem Cell*上发表。该公布的发现强调了需要对多能干细胞进行频繁的基因检测以保证其稳定性和临床安全性。

该研究的第一作者,加州大学圣地亚哥分校再生医学系的路易斯·劳伦特博士认为,人类多能干细胞(hESC和iPSC)比其他类型细胞有更高的基因畸变频率。最令人吃惊的是,与其他非多能干细胞样本相比较,观察到hESC的基因扩增和iPSC的缺失方面出现的频率更高。

人类多能干细胞在人体内具有发展成其他类型细胞的能力,可成为细胞替换治疗的潜在来源。斯克里普斯研究员再生医学中心主任珍妮·罗伦教授谈到,由于基因畸变常常与癌症相关联,免受癌症相关的基因突变对于临床使用的细胞系来说至关重要。

研究团队确认了在多能干细胞系中可能发生突变的基因区域。对于hESC而言,可观察到的畸变大多是靠近多潜能相关基因区域的基因扩增;对于iPSC而言,扩增主要涉及细胞增殖基因及与肿瘤抑制基因相关的缺失。传统的显微技术,如染色体组型分析可能无法检测到这些变化。研究组使用一种高分辨率的分子技术,称为“单核苷酸多态性(SNP)”,能观察到人类基因组里一百多万个个点里的基因变化。

劳伦特说,我们惊喜地发现在较短时间培养中的基因变化,例如在体细胞重编程为多能干细胞的

过程以及在培养中细胞的分化过程。我们不知道这会有怎样的影响, 如果有的话, 这些基因畸变都会对基础研究或者临床应用的结果产生影响, 对此应当深究。

劳伦特总结到, 该研究结果解释了有必要对多能干细胞培养进行经常性的基因监控, SNP分析仍不失为人类胚胎干细胞和多能干细胞日常监控的一部分, 但是这一结果提醒我们应当予以重视。(来源: 中国干细胞网 2011-01-12)

美用胚胎干细胞制造出血小板

美国先进细胞技术公司的实验证明, 使用人类胚胎干细胞研制出的血小板可修复实验鼠的受损组织, 人类未来有望源源不断地制造出起作用的血小板, 捐血有可能成为历史。

医生一般从捐赠的血液中提取血小板, 然而, 血小板不能被冷冻且只能存放7天到10天, 如果用血量, 医院常会出现血小板不足的情况, 因此, 科学家一直在寻找能源源不断制造出血小板的方法, 让人们不再需要输血。

美国先进细胞技术公司的科学家使用从多余的试管婴儿胚胎中提取出的干细胞制造出了血小板。科学家先将这些干细胞转变成特殊的巨核细胞, 接着在实验室中对其进行培养, 最终得到了完全成熟的小血小板。研究证明, 在将其注入实验鼠体内时, 这些血小板能修复老鼠受损的身体组织, 就像它们在人体内所做的一样。

该公司首席科学家、人类胚胎干细胞克隆先驱罗伯特·兰扎表示, 他们研制出的血小板在外观和工作方式上与捐赠血液中提取出来的血小板一样, 也能被血液中天然存在的凝血剂凝血酶所激活。兰扎说: “令人惊奇的是, 这些血小板甚至是双凹面的圆盘形, 而且, 在活的实验鼠中, 这些血小板可吸收凝血酶, 就像真的血小板一样。科学家可采用这种方法制造出能无限供应、起作用的血小板。”

此外, 研究人员还认为, 用这种方式制造出的血小板并不包含任何遗传物质, 这消除了癌症肿瘤可能进入受体体内的风险, 因而不会给病人的健康带来危害, 可以在临床治疗中大展拳脚。(来源: 科技日报 2011-01-13)

日本用iPS细胞首次育出色素细胞促皮肤病研究

日本庆应义塾大学教授河上裕率领的研究小组近日在美国在线杂志《科学公共图书馆综合卷》

上发表论文说, 他们利用人体诱导多功能干细胞(iPS细胞), 首次成功培养出色素细胞。

研究小组向人体皮肤细胞植入3个基因, 培养生成诱导多功能干细胞, 并培育出名为“胚状体(EB)”的细胞团块。接着, 研究人员向胚状体植入人体制造色素细胞时所必需的成分, 培育两个月左右, 结果获得的细胞中有60%至70%是人体色素细胞。

色素细胞存在于人体皮肤等处, 能够制造黑色素, 防止人体遭受紫外线伤害。色素细胞如果出现癌变, 就会患上恶性黑色素瘤等, 而出现皮肤变白症状的白癜风和白化病以及白发等均被认为是色素细胞减少造成的。研究小组认为, 新成果将有助于弄清上述疾病的致病原因, 并且在制药和制作人造皮肤等再生医疗中得到应用。(来源: 新华社 2011-01-16)

日本研究人员开发出高效培育肝脏细胞技术

日本科学家开发出一种用胚胎干细胞高效培育肝脏细胞的技术, 能够使90%的小鼠胚胎干细胞发育成肝脏细胞, 效率相当于原有方法的约9倍。

这项技术是日本东京工业大学教授赤池敏宏率领的研究小组开发的, 研究成果发表在最新一期《生物材料》杂志上。新技术的关键是利用特殊的培养基, 使胚胎干细胞在互相分离、不黏结的状态下发育。

研究人员利用能把细胞黏结在一起的“E钙粘蛋白”, 将它与特殊的抗体组合, 制作出培养基。细胞很容易附着在这种培养基上, 但细胞之间难以结合在一起。

随后, 研究人员将小鼠的胚胎干细胞均匀分布在培养基上, 并添加促进其分化成肝脏细胞的生理活性物质, 培养约20天后, 有93%的胚胎干细胞发育成了肝脏细胞。

研究小组认为, 新技术使胚胎干细胞均匀附着在培养基上, 同时细胞之间保持分离, 生理活性物质可以均匀地接触到每个胚胎干细胞, 从而大幅提高了效率。(来源: 新华网 2011-01-18)

近期国内干细胞研究进展

香港大学研究人员成功制造崭新干细胞

香港大学13日公布, 该校研究人员利用人类皮肤细胞, 成功制造出可转化为多种人类器官细胞和组织的干细胞。这将有助于研究心血管病和早衰症等疾病的发展。

据介绍,港大李嘉诚医学院研究人员通过利用一种酵素抑制剂刺激干细胞重组,把人类皮肤细胞转化成类似胚胎干细胞的状态,从而制造出“人工诱导万能干细胞”。由于这种崭新的干细胞跟捐赠者拥有相同的基因成分,因此不存在排斥问题,且避免了利用人类胚胎干细胞所带来的道德争议。此外,制作过程不涉及动物活细胞及血清素等成分,有利于人体临床应用。

另外,研究人员利用由“人工诱导万能干细胞”衍生出的“间叶系干细胞”,移植至因血管受到破坏而导致肢体功能受损的老鼠身上,结果发现“间叶系干细胞”可形成新的血管,改善老鼠的血液循环,这可望为各种心血管疾病提供更有效的治疗。

据了解,上述研究结果已分别刊载于3份有关干细胞和心脏病学研究的国际权威学术期刊。(来源:新华网 2011-01-13)

中科院部署突破干细胞与再生医学研究关键核心问题

从25日举行的中科院2011年度工作会议上获悉,中科院已启动实施“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项,将着力突破干细胞研究瓶颈,解决人类面临的重大医学难题。

当前,世界大部分发达国家已经将干细胞和再生医学的研究列为国家重大科技发展方向。我国干细胞与再生医学的研究与国际先进水平相比,无论是规模还是整体水平均有差距,目前主要瓶颈问题是:干细胞重大基础科学理论尚未阐明、干细胞治疗的核心机制尚待研究、干细胞规范化应用体系尚待完善、集成研究系统尚未形成。

为此,中科院“干细胞与再生医学研究”战略性先导专项将针对主要瓶颈问题进行重大战略部署,集中研究干细胞调控、干细胞治疗核心机制、干细胞应用体系等重大科学问题和关键核心技术,对我国干细胞研究与发展形成示范及带动作用。

据介绍,该专项将重点阐明肝脏、神经系统等重要组织器官的正常发育和病理过程中干细胞来源、维持、分化、功能等重要生物学基本问题,发现干细胞调控的重要机制,发展功能性细胞获得的关键技术,研发干细胞因子药物及干细胞功能调控药物等。

据了解,该专项的实施将以中科院北京、上海、广州、昆明四大研究中心组成的干细胞与再生医学

研究网络为核心,形成包括生命科学、材料、化学、生物力学等17个研究所在内的核心研究力量的交叉整合。通过专项的运行,中科院将打造国际先进的干细胞与再生医学研究平台和基地,为我国未来生物医药高新技术产业的跨越发展奠定基础。(来源:新华社 2011-01-26)

Stem Cells: 转录因子Oct4可将滋养层干细胞重编程为多潜能干细胞

2011年2月8日,北京生命科学研究所高绍荣实验室在*Stem Cells*杂志在线发表文章,首次报道了一个转录因子Oct4可以将滋养外胚层来源的滋养层干细胞重编程为具有分化为三胚层能力的多潜能干细胞。

滋养层干细胞(TS)和胚胎干细胞(ES)是从哺乳动物早期囊胚建立的两类干细胞,滋养层干细胞是否可以重编程(或转分化)为具有分化为三胚层能力的类胚胎干细胞还不清楚。

高绍荣实验室博士生吴彤首先从不同品系小鼠建立了数株滋养层干细胞,并且经过体内体外分化实验鉴定了所建滋养层干细胞的分化潜能,即只能分化为胎盘细胞。经过基因表达分析发现滋养层干细胞本身表达诸如*Sox2*, *c-Myc*基因,但是不表达*Oct4*、*Klf4*基因;进一步分析发现滋养层干细胞表达*Esrrb*基因,因为近期一篇研究论文证明*Esrrb*基因可以取代*Klf4*基因重编程成纤维细胞为iPS细胞,所以他们想是否可以利用少数因子甚至一个转录因子将滋养层干细胞转变为多潜能干细胞。他们利用Tet-on可诱导系统将不同的基因组合转入滋养层干细胞,最终证明一个转录因子Oct4就可以将滋养层干细胞重编程为类似于胚胎干细胞的多潜能干细胞,其间许多重要的表观遗传重编程事件诸如X染色体重新激活(X-chromosome reactivation)、多能性基因启动子区DNA去甲基化等都在细胞命运转变过程中发生,诱导形成的多潜能干细胞可以在体内外分化为三胚层结构的细胞类型,并且可以高效地产生具有生殖系传递能力的嵌合体小鼠。

滋养层干细胞是继神经干细胞之后第二类可以由一个转录因子Oct4(在不添加其它小分子抑制剂情况下)转变为多潜能干细胞的干细胞,同时该研究也为进一步深入研究早期胚胎分化和细胞命运决定提供了重要的理论依据和研究思路。(来源:北京生命科学研究所 2011-02-12)

朱丽华 整理