

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

美国首次将hESC转变为一种重要的神经元

美国西北大学医学院的研究者首次将人类胚胎干细胞转变为一种重要的神经元。该研究发表在3月4日的《干细胞》杂志上。这些重要的神经元,被称为基底前脑胆碱能神经元,帮助大脑海马检索记忆。在老年痴呆症早期,主要是检索记忆的能力而非记忆本身丢失了。大脑中的这部分神经元数量相对较少,它们的丢失对于记忆能力会产生迅速和破坏性的影响。

西北大学Feinberg医学院Jack Kessler博士谈到,既然我们学会了如何生成这些细胞,便可以对其进行研究,并且弄清我们应该如何防止其在大脑中死亡。该篇研究的首席作者是Christopher Bissonette,该项技术可以在实验室里产生大量的神经元,并供其他科学家进行研究。研究者可以迅速测试数以千计的药物,这种快速的测试技术被称为高通量筛选技术(high-throughput screening)。

Kessler和Bissonette将新的神经元移植到小鼠的海马部位,试验表明其运作正常。神经元产生轴突,或将纤维与海马链接,释放乙酰胆碱-大脑海马需要的化学物质,从而在大脑其他部分检索记忆。

在最新尚未发表的研究中,西北大学医学院的科学家已经发现了制造神经元的一种新途径。他们从人类皮肤细胞中获取人类胚胎干细胞,之后将其转化成神经元。

科学家从三类人的皮肤细胞中提取干细胞和神经元:老年痴呆症病人、健康的病人没有老年痴呆症家族史和健康的病人但有患老年痴呆症的可能(由于家族的老年痴呆症病史)。这对于研究患病的人类老年痴呆症细胞提供了新方法。(来源:再生泉中国干细胞网 2011-03-10)

Stem Cells: 干细胞治疗老年性黄斑变性取得新突破

通过移植成体干细胞治疗甚至治愈老年性黄斑变性,近期获得重要的临床进展。该研究已于3月25日发表在*Stem Cells*上,乔治敦大学医学中心的研究人员已经首次证实具有将人类诱导多能干细胞培育成视网膜细胞的能力。

老年性黄斑变性又称年龄相关性黄斑变性(AMD),主要表现为视网膜色素上皮细胞对视细胞外节盘膜吞噬消化能力下降,结果使未被完全消化的盘膜残余小体滞留于基底部细胞原浆中,并向细胞外排出,沉积于Bruch膜,形成玻璃膜疣。由于黄斑部结构与功能上的特殊性,此种改变更为明显。玻璃膜疣也见于正常视力的老年人,但由此继发的种种病理改变后,则导致黄斑部变性发生。本病大多发生于45岁以上,其患病率随年龄增长而增高,是当前老年人致盲的重要疾病。目前的一些治疗手段只能延缓病情的进展,无法最终治愈。人类诱导多能干细胞(hiPS)的发现开辟了治疗退化性疾病的新的治疗途径,如治疗AMD,通过移植人自身的干细胞以产生新的组织和细胞。

对于AMD疾病的移植可行性,研究人员首次弄清楚了如何发挥hiPS的作用,并使其拥有原视网膜色素上皮细胞(RPE)的特性。视网膜色素上皮细胞的死亡,会导致AMD。乔治敦大学科学家主持的该研究使得AMD再生医学方面获得重要的突破。GUMC生物化学与分子细胞生物系助理教授,该项研究的首席作者Nady Golestaneh博士说,首次培育的hiPS-RPE细胞,已具备了RPE细胞的功能和特性,可以成为治疗AMD视网膜再生治疗的重要选择。

Golestaneh及其同事采用已建立的实验室干细胞系,发现在特定环境下由hiPS培育的RPE,在离子转运、膜电位、血管内皮生长因子分泌以及基因表

达模式方面与正常眼睛的RPE相类似。然而,他们也发现了一些问题。她解释道,来自于hiPS的RPE细胞呈现快速端粒缩短, DNA的染色体损伤, 以及p21表达的提高引起细胞生长停滞。这可能是由于iPS细胞重组过程中, 皮肤成纤维细胞的基因中病毒的随机整合。因此, 无病毒iPS细胞的产生及其分化至RPE细胞成为这些细胞在临床应用上的必要步骤。这项研究中将开始着重培育安全且可行的hiPS演化体细胞。总而言之, 这对于再生医学的发展而言是重要的一步。(来源: 再生泉中国干细胞网 2011-03-31)

美国用miRNAs制造出诱导多功能干细胞

美国科学家首次用实验鼠的微小RNA(MicroRNAs)对很容易从皮肤活检中得到的纤维原细胞进行重新编程, 制造出了诱导多功能干细胞(iPSCs)。科学家可据此制造出特定病人的iPS细胞, 以用于药物筛选和身体组织再生。相关研究发表在《细胞·干细胞》杂志上。

负责该研究的美国宾夕法尼亚大学医学院医学、细胞和发育生物学教授兼再生医学研究所科学主管爱德华·莫里西表示, 这是科学家首次未使用4个转录因子制造出iPS细胞, 并将效率提高了100倍。新实验中, 科学家使用微小RNA来让成人细胞重新编程, 结果, 每使用10万个成人细胞得到的iPS细胞高达1万多个。

莫里西表示, 这种方法能制造出iPS细胞让人们很吃惊, 而且, 其效率比山中伸弥首次提出的转录因子方法高很多。至于为何在制造iPS细胞的过程中, 微小RNA和4个转录因子的作用原理如此不同还需进一步的研究。莫里西实验室研发的微小RNA方法产生的iPS细胞能制造出老鼠体内几乎全部的组织, 包括生殖细胞、精子和卵子等。该科研团队目前正同其他科学团队合作, 试图将这些诱导多功能干细胞分化成心肌细胞、造血细胞和肝脏细胞。

莫里西表示, 在用病人的样本制造iPS细胞的过程中, 这种方法不仅效率高, 而且可以得到更多产品。他们希望制造出人工合成的微小RNA, 来将成人细胞转变为iPS细胞, 最终得到包括肝脏、心肌或神经细胞等在内的各种细胞。美国心肺和血液研究所的肺病研究室主管詹姆斯·基莱认为, 有效制造出诱导多功能干细胞对其治疗用途至关重要, 新方法朝科学家的最终目标前进了一大步, 也将促进其他干细胞研究的发展。(来源: 科技日报 2011-04-09)

专家呼吁建立iPS、ES细胞系统一标准

4月8日出版的*Cell Stem Cell*杂志刊登了来自美国麻省大学医学院、澳大利亚墨尔本大学、上海交通大学等处的研究人员提出的“A call for standardized naming and reporting of human ESC and iPSC lines”这个建议。文章中提出目前人类胚胎干细胞系以及iPS诱导多能干细胞系发展扩增的速度很快, 因此建议建立统一的命名方法, 从而完善标准化的细胞系数据库。这项倡导由麻省大学医学院Mai X. Luong教授等人发起, 其中也包括了来自上海交通大学的曾凡一教授。

随着胚胎干细胞和iPS细胞相关研究越来越多, 各处建立的人类胚胎干细胞系和iPS细胞系也飞速增长, 目前已经积累了上千个细胞系, 但是目前这些人类胚胎干细胞系仍未有一个统一的鉴定胚胎干细胞特征的标准, 包括iPS细胞系在内的细胞系并没有统一的命名方法, 这不利于胚胎干细胞和iPS细胞相关领域的发展。

因此, 在这篇文章中, 研究人员建议建立统一的命名方法, 这样能帮助完善标准化的细胞系数据库, 也有利于新成果的报道。另外, 近期*Cell*杂志上的一篇新文章中, 来自哈佛大学的干细胞研究人员利用现有的干细胞系, 利用统一的方法绘制了20个ES和12个iPS细胞系DNA甲基化和基因表达的基因图谱, 并比较了这些干细胞系之间的变异性及其在体外分化的特性。在上述工作的基础上, 研究者可以分析和评估不同ES和iPS细胞之间基因外和转录水平的相似性, 预测特定细胞系的分化效能。(来源: 生物通 2011-04-12)

国内研究进展

国内科学家iPS研究新成果

近日, 由中国科学院上海生命科学研究院、广州生物医药与健康研究所以及遗传与发育生物学研究所的研究人员组成的一个研究小组在体细胞重编程研究中再度取得突破性进展, 相关研究论文“Reprogramming of mouse and human somatic cells by high-performance engineered factors”发表在3月12日的*EMBO Reports*杂志上。

领导这一研究的是科学院上海生命科学研究院的徐国良教授和广州生物医药与健康研究所的裴端卿教授。在这篇文章中, 研究人员将VP16转录激

活域分别融合到*OCT4*、*NANOG*和*SOX2*基因上构建出一系列合成转录因子,并将这些合成因子转入到小鼠和人类成纤维细胞中。研究结果表明这些合成因子能够高效诱导小鼠和人类成纤维细胞重编程。此外,研究人员还证实仅用Oct4-VP16即可有效将小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)重编程为具有种系嵌合能力的诱导多能干细胞(iPSCs)。在进一步的研究中,研究人员还利用附加体非整合表达系统介导合成因子高效诱导MEFs重复生成了非整合性的iPSCs细胞。

新研究验证了新型合成因子策略在诱导体细胞重编程中的可行性,为提高iPS生成效率开拓了一种简便、安全的新方法,促使研究人员对重编程机制有了更进一步的认识,开启了干细胞研究的新方向。(来源:生物通 2011-03-17)

健康所最新JCB文章

中科院健康研究所的研究人员首次发现了Tbx3在调控ES细胞命运上具有双重功能,即不仅维持了ES细胞的自我更新,而且维持了ES细胞向原始内胚层方向分化的能力。这一研究成果公布在国际学术期刊*The Journal of Biological Chemistry*上。领导这一研究的是中国科学院干细胞生物学重点实验室金颖研究员。

胚胎干细胞(embryonic stem, ES)来源于着床前胚胎囊胚时期的内细胞团,在体外可以无限扩增,并具有分化为各种成熟的体细胞的能力,这些特性使胚胎干细胞无论在基础研究还是在临床应用上,都具有非常重要的价值。近年来,由体细胞重编程所得的诱导性多能干(induced pluripotent stem, iPSC)细胞的建立进一步拉近了ES细胞和临床疾病治疗的距离。同时,深入了解ES细胞的自我更新调控和分化潜能维持的分子机制,也成为科学家们共同关注的焦点之一。

近年来的研究发现,Tbx3是一个维持ES细胞自我更新的重要转录因子,同时Tbx3也可以提高iPS细胞的质量。在金颖研究员的指导下,干细胞研究组博士研究生卢锐等对Tbx3的功能进行了进一步的探索。研究发现,下调小鼠ES细胞中Tbx3的表达水平,不仅使ES细胞的自我更新能力下降,同时也导致原始内胚层标志基因的表达水平下降。通过类胚体分化以及体外定向分化的方法,发现下调Tbx3的表达阻碍了原始内胚层的分化过程。与之相对应

的是,在ES细胞中过表达Tbx3则引起原始内胚层样的分化。进一步的研究和分析表明:Tbx3直接结合在原始内胚层分化的关键调控蛋白*Gata6*基因的启动子上,并激活该基因的表达,这一过程也伴随着*Gata6*启动子上转录抑制复合物2(PRC2)的减少和H3K27me3修饰水平的降低。

该项研究首次发现了Tbx3在调控ES细胞命运上具有双重功能,即不仅维持了ES细胞的自我更新,而且维持了ES细胞向原始内胚层方向分化的能力。这一研究成果为全面认识胚胎干细胞全能性转录因子的功能提供了新的视角。这一项工作得到了国家自然科学基金、国家高技术研究发展计划、上海市科技启明星计划和上海市重点学科建设项目的资助。(来源:生物通 2011-03-23)

Rcor2-LSD1蛋白复合物在诱导体细胞重编程为iPS细胞中的重要作用

2011年3月23日北京生命科学研究所高绍荣和朱冰实验室合作在*Stem Cells*杂志在线发表文章。该文首次提出了Rcor2-LSD1蛋白复合物在维持胚胎干细胞特性和诱导体细胞重编程为iPS细胞中的重要作用。

核小体是染色质的基本组成形式,其组蛋白以八聚体结构形式将真核细胞DNA包装形成染色质。在染色质研究中,人们发现组蛋白不仅仅起到包装DNA的作用,更起着真核转录表达调控的重要作用。核小体不但能够抑制转录,更能够通过改变染色质的状态来影响转录。胚胎干细胞的多能性与其染色体的特殊结构,尤其是组蛋白的修饰密切相关。LSD1作为最早发现的组蛋白去甲基化酶,其在胚胎干细胞中的作用机理尚不清楚。该文报道了胚胎干细胞特异表达的Rcor2与LSD1形成致密的蛋白复合物,专一性地抹去组蛋白H3第四位赖氨酸的甲基化,沉默基因表达。进一步的研究发现,Rcor2是干细胞维持多能性所必需的,通过改变启动子表观遗传修饰抑制早期中胚层分化基因*Brachyury*的表达。另外,在胚胎干细胞自我更新和体细胞重编程中,Rcor2参与了维持多能基因*Sox2*的正常表达,并在小鼠和人的体细胞重编程过程可取代*Sox2*诱导形成诱导多能干细胞(iPS细胞)。此项研究由科技部及北京市资助,在北京生命科学研究所完成。(来源:北京生命科学研究所 2011-03-26)

朱丽华 整理