

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

Nature: 人皮肤细胞直接转化为神经元

根据美国斯坦福大学医学院的一项研究,在人类皮肤细胞中添加4种蛋白质,4~5周就可直接变成功能性神经元。科学家在实验室就可方便地制备患者和疾病特异性神经元,不需要诱导多功能干细胞。

斯坦福大学医学院马里厄斯·韦尼领导的研发团队,去年曾成功地将实验室老鼠身上的皮肤细胞直接变成神经元。在这项研究中,在胎儿和新生儿的皮肤细胞中注入一个能表达Brn2、Ascl1、Myt1l三种转录因子集合而成的蛋白质组合的病毒,得到的细胞外形类似于神经元,再加入第四个转录因子NeuroD,最终得到的细胞产生相互交流的电信号。韦尼和同事正在对这项技术和培养环境进行优化,以增加直接转化的效率和速度。

Pang ZP, Yang N, Vierbuchen T, Ostermeier A, Fuentes DR, Yang TQ, *et al.* Induction of human neuronal cells by defined transcription factors. *Nature* 2011; doi: 10.1038/nature10202.

Nature: 日本研究小组发现iPS细胞新诱导因子

日本京都大学iPS细胞研究与应用中心研究人员发现一个转录因子Glisl,能替代*c-Myc*生成iPS细胞,解决其致癌性问题,研究成果公布在*Nature*杂志上。

现阶段,iPS细胞临床应用遭遇瓶颈,一是诱导iPS细胞的效率过低,二是*c-Myc*和*KLF4*两基因具有致癌性。已经报导一些研究成果可以提高细胞培养的效率、降低细胞癌变的风险。

在这项研究中,研究人员新发现一种重要的诱导转录因子:Gli样转录因子Glisl(Glis family zinc finger 1),可以显著提高小鼠和人类成纤维细胞诱导转化成iPS细胞的效率。Glisl富集于未受精卵母细胞和胚胎的单细胞阶段,能促进多个重新编程早期

步骤。结果表明Glisl能有效提升体细胞直接重新编程过程。

Maekawa M, Yamaguchi K, Nakamura T, Shibukawa R, Kodanaka I, Ichisaka T, *et al.* Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glisl. *Nature* 2011; 474(7350): 225-9.

Neuron: 干细胞研究向临床治疗的转化

*Neuron*杂志5月刊出了一篇深入、全面介绍神经干细胞研究的现状和干细胞治疗前景的文章。

来自纽约Neural Stem Cell Institute的Dr. Sally Temple和他的同事在文中描述了干细胞为基础的中枢神经系统治疗的现状,分析目前批准的临床试验并讨论与转化成果有关的重要问题。作者报告说,许多从事基础研究科学家面临的重重困难,研究资金匮乏,资金大幅度削减阻碍了新研究方向。作者认为,成功地从实验室过渡到临床,要求研究者、临床医生、监管机构、病人权益团体、伦理机构和行业各方面合作协力;强调开拓新的合作模式是必不可少的顺利转化的路径,提高患者受益于科学研究的机会。

Temple博士认为,干细胞研究和应用给中枢神经系统的再生疗法带来巨大的机会,虽然当前仍处于初级阶段,但必须鼓励从事基础研究人员和他们的机构,以确保他们从中受益获得回报,并进一步有所创新发现。在转化方面投入更加协调一致的努力,将会促使这一过程更加容易、高效,建立新的公有/私有伙伴关系,分散过程中的风险和利益。神经系统疾病所带来的挑战日益加剧,需要立即采取步骤。

Aboody K, Capela A, Niazi N, Stern JH, Temple S. Translating stem cell studies to the clinic for CNS repair: Current state of the art and the need for a rosetta stone. *Neuron* 2011; 70(4): 597-613.

Nature: 新技术促进干细胞疾病研究

斯坦福大学医学院的科研人员通过未分化的诱导多能干细胞来模拟一种罕见的遗传疾病——先天性角化不良, 该病是由端粒迅速缩短造成的, 可促进干细胞故障引起的疾病, 包括一些骨髓衰竭综合征、肺纤维化等, 研究结果发表在*Nature*杂志上。

该研究用病人的自体细胞制造iPS细胞, 以此为研究平台用来研究并解释各种类型及不同程度的症状, 如异常的皮肤色素沉淀、指甲生长到肺部瘢痕、骨髓衰竭及癌症, 其关键都是一种对老化和细胞自我更新起关键作用的酶——端粒酶的活性。

Batista LF, Pech MF, Zhong FL, Nguyen HN, Xie KT, Zaug AJ, *et al.* Telomere shortening and loss of self-renewal in dyskeratosis congenita induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 474(7351): 399-402.

Cell Stem Cell: 干细胞系命名系统需具可持续性

近日, iPS细胞创建人之一山中伸弥(Shinya Yamanaka)、哈佛大学干细胞研究中心的George Q Daley、德国波恩大学等处的研究人员探讨了干细胞系命名系统的问题, 指出命名系统不仅需要具有可持续性, 而且还要有可操作性。文章发表在近期出版的《细胞-干细胞》(*Cell Stem Cell*)杂志上。

之前, 麻省大学医学院Mai X Luong教授等曾经撰文(A call for standardized naming and reporting of human ESC and iPSC lines)建议建立统一的人类胚胎干细胞系, 以及iPS诱导多能干细胞系命名方法。山中伸弥等认可其中的一些观点, 并呼吁更多有关这一方面的探讨, 尤其是人类胚胎干细胞方面。文中认为建立人类胚胎干细胞系以及iPS诱导多能干细胞系命名体系需要注意两点, 第一是新系统要能代表原来的IDs, 尤其是那些在全球干细胞研究机构中被广泛应用的细胞系; 其次新命名体系应该能容纳下未来可能出现的大量iPSC系。

Higashi H, Brüstle O, Daley GQ, Yamanaka S. The nomenclature system should be sustainable, but also practical. *Cell Stem Cell* 2011; 8(6): 606-7.

Stem Cells: iPS疗法治疗眼病

美国印第安纳大学的研究人员报告用人类诱导多能干细胞(iPSc)疗法, 成功治愈了一名回旋状脉络膜视网膜萎缩症患者。研究成果发表在*Stem Cells*杂志网络版上。

回旋状脉络膜视网膜萎缩症是一种少见的遗传性眼病, 视网膜色素上皮(RPE)细胞受损并最终导致视网膜萎缩以致失明。研究人员称, 他们将取自患者自体的iPS细胞培育成了视网膜色素上皮细胞。未来该疗法有望用干细胞生成视网膜感光细胞, 直接替换掉那些缺失或病变的细胞, 从而治疗视网膜黄斑变性和色素性视网膜炎等常见眼病所引起的失明, 届时将有数百万患者因此受益。

Meyer JS, Howden SE, Wallace KA, Verhoeven AD, Wright LS, Capowski EE, *et al.* Optic vesicle-like structures derived from human pluripotent stem cells facilitate a customized approach to retinal disease treatment. *Stem Cells* 2011; doi: 10.1002/stem.674.

近期国内干细胞研究进展

Stem Cells: 锶促进间充质干细胞成骨分化

近日, 中科院深圳先进技术研究院和华中科技大学的研究人员在*Stem Cells*杂志上撰文报告锶促进间充质干细胞成骨分化及含锶材料修复骨缺损的效果和机制研究中取得的新成果。

研究小组发现在锶作用下, 细胞碱性磷酸酶染色增强, 细胞外胶原成分表达升高, Wnt通路中的信号分子 β -catenin和受体Frizzled 8基因转录水平升高。在体动物研究中, 研究人员构建了胶原和掺锶羟基磷灰石复合支架, 提高了材料的可塑性, 胶原体内降解的同时可以形成有效孔径, 促使间充质干细胞和锶的有效接触。把掺锶复合材料植入大鼠颅骨缺损模型后, 同单纯的胶原羟基磷灰石材料相比, 影像学显示锶材料促使新生骨密度增加, 组织学发现新生骨的质量和数量都有较为明显的提高。免疫组织化学显示, 新生骨修复部位的胶原成分明显增多, β -catenin分子的表达增强。体外和体内的研究表明, 锶可以通过影响Wnt通路来促进间充质细胞的成骨进程。

新研究深入揭示了锶促进间充质细胞成骨分化的分子机制。所构建的复合生物材料结合了锶的诱导成骨能力和胶原的自身的可降解性, 有较好的成骨促进作用, 为临床修复骨缺损的生物材料支架研究提供了新的可能性。

Yang F, Yang D, Tu J, Zheng Q, Cai L, Wang L. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and *in vivo* bone formation by activating wnt/catenin signaling. *Stem Cells* 2011; 29(6): 981-91.

朱丽华 整理