

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。

PNAS: iPS重新编程新技术

英国科学家表示, 通过在这一过程中多添加两个调控因子, 他们将获得人体干细胞的效率提高了100倍, 同时该方法也能以更快的速度得到质量更好的干细胞。相关研究发表在美国*PNAS*杂志上。

剑桥大学韦尔科姆基金会桑格学院研究所的科学家们将两个调控因子维生素A酸受体伽马(RAR- γ)和肝受体同系物(Lrh-1)以及4个常用的调控因子引入人体的皮肤细胞中。4天后, 研究团队得到了经过重组后的细胞, 而使用4个调控蛋白通常需要7天。

维甲酸受体 γ 是维甲酸RAs受体的一种亚型——其它两种亚型分别是 α 和 β , RA信号通路在胚胎的发育过程中起着很重要的作用, 研究人员发现通过增强RA信号, 比如RA受体的表达量, 或者RA激动剂, 能提高重编程的效率, 相反, 如果抑制这一通路, 将会导致重编程效率下降。

在这一基础上, 研究人员发现了RAR- γ 和Lrh-1这两种因子在提高重编程效率以及提高细胞生长速度方面的重要作用。研究人员表示, 这项研究也证明了获得的iPS细胞与小鼠干细胞功能相同, 这一方法将有助于科学家们更简单便捷地对人体细胞进行编程和重组, 制造出用于人体细胞替代疗法的各种细胞类型。

Wang W, Yang J, Liu H, Lu D, Chen X, Zenonos Z, *et al.* Rapid and efficient reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells by retinoic acid receptor gamma and liver receptor homolog 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(45): 18283-8.

Cell Stem Cell: 肝细胞转化为神经元

来自斯坦福大学的Marius Wernig是干细胞转分化(transdifferentiation)研究领域的大师, 近期他的研

究小组又接连在*Nature*、*Cell Stem Cell*杂志上发表文章, 实现了将皮肤细胞转换成神经元, 将肝细胞转分化成功能性神经元。

今年5月, Wernig研究组在*Nature*上发表的文章宣告了人类皮肤细胞的成功转换。将人类胚胎及新生儿的皮肤纤维细胞, 通过在原有的三个转录因子基础上加上新的转录因子NeuroD1, 诱导为功能性神经细胞。但转分化效率相当低, 只有约2%~4%的皮肤细胞成功转换为有功能的神经元, 并且几乎所有转换的细胞好像只对活跃于人体的约100个神经传导物质中的一个有反应。

而9月末出版的*Cell Stem Cell*上Wernig研究小组报告将终末分化肝细胞转分化成功能性神经元的转分化, 而且更重要的是, 他们通过单细胞和全基因组表达分析, 证明了这些细胞不仅诱导产生了神经细胞转录组, 而且沉默了原有转录组。

这些转分化研究的最新进展都有助于未来干细胞的进一步深入分析以及相关临床医学的应用。

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; 476(7359): 220-3.

Marro S, Pang ZP, Yang N, Tsai M-C, Qu K, Chang HY, *et al.* Direct lineage conversion of terminally differentiated hepatocytes to functional neurons. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 374-82.

Cell Stem Cell: 成体干细胞重要标记物

近日, 来自哈佛大学及哈佛医学院、麻省总医院癌症及再生医学院中心、哈佛干细胞研究所等机构的研究人员在新研究中证实一种在维持干细胞多能性及细胞重编程中发挥关键性作用的转录因子Sox2可作为成体干细胞的一个重要分子标记物。这

一研究成果在线发表在*Cell Stem Cell*杂志上。领导这一研究的哈佛大学医学院再生医学研究中心的著名干细胞专家Konrad Hochedlinger教授,近年来在iPS这一新兴领域做出了一系列重要的贡献。

通过一系列小鼠实验,研究人员证实Sox2可在胃、食管、睾丸、子宫、肛门和眼睛晶状体等组织特异性成体细胞群中广泛表达。由于这些表达Sox2的细胞能够更新它们的群体,还能在特定组织中产生完全分化的细胞,从而表明这些组织中表达Sox2的细胞是成体干细胞。此外,研究人员还证实表达Sox2的胎儿组织可发育形成含有表达Sox2的成体干细胞组织。由于未在同样的成体干细胞中检测到另外三种转录因子Oct4、Nanog和Lin28,表明Sox2有可能是唯一一个在所有发育阶段——胚胎、胎儿和成体干细胞中表达的转录因子。

新研究证实了Sox2是一种在成体干细胞中广泛分布的重要分子标记,这一研究发现对于科学家们开发出有效的成体干细胞分离新技术,推动这些细胞在再生医学中研究和应用具有极其重要的意义。

Arnold K, Sarkar A, Yram MA, Polo JM, Bronson R, Sengupta S, *et al.* Sox2+ adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 317-29.

Nature: iPS技术协助干细胞中基因变异修正

英国剑桥大学Sanger研究院的研究人员完成了一个肝病患者的干细胞中基因变异的首次精确修正,这项研究不仅可以帮助科学家们深入了解该变异基因,而且这一新系统也许在未来能用于个性化医疗。

这一突变基因是 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶基因,它是在肝脏内非常活跃的一个基因,负责制造一种能抵抗过多炎症的蛋白。如果 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶发生变异,会让人罹患肝硬化和肺气肿,这是肝脏和肺最常见的遗传紊乱疾病。

研究人员分别用人体诱导多能干细胞(能转化为多种身体组织的细胞)和直接提取的人体干细胞进行了实验,修正了对肝硬化和肺气肿负责的 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶变异基因。他们相信,对有遗传缺陷患者的干细胞进行修正后,当将其重新引入该病人体内时,它们能治疗导致该疾病的遗传变异。他们还直

接从一个具有 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶蛋白缺陷的病人体内提取出其干细胞进行上述实验,结果也精确地修正了该变异,而且,经过修正的干细胞产生了正常的 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶蛋白。

研究人员表示,这套新系统能有效地修正病人细胞中的基因缺陷。尽管这项研究还处于初期阶段,但如果将其用于临床试验,会让病人大大受益。

Yusa K, Rashid ST, Strick-Marchand H, Varela I, Liu P-Q, Paschon DE, *et al.* Targeted gene correction of [agr]1-antitrypsin deficiency in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 478(7369): 391-4.

Aging: 细胞重编程与衰老

上海同济大学的裴钢教授与赵健(Zhao Jian, 音译)发表了题为“Why Cell Reprogramming is Functionally Linked to Aging?”的社论文章,概括解析了细胞重编程与衰老的相关性。

生物体的衰老(aging)是一个非常复杂的过程。目前干细胞研究也开始了一些衰老研究,表明细胞重编程与衰老具有相同的调控机制,比如表观遗传学相关酶的调控,TGF- β 、MEK、GSK3b级联信号的阻断,抑制氧化都能提高iPS细胞的生成效率。而这些途径都被认为是衰老的成因。裴钢教授研究组近期的研究也提供了新证明:与长寿有关的IGF/PI-3K/mTOR途径抑制、自噬诱导等都能促进体细胞重编程。

这些研究成果并非巧合,生物机体衰老会出现自我更新功能和成体干细胞复制的下降减少,这些也许是由于外部或者内部干细胞微环境的影响。另外,衰老细胞中的端粒失效以及DNA损伤也伴随着重编程效率的降低。调控细胞增殖的信号途径如果失调,也会引发细胞重编程效率的降低。

另一方面,细胞重编程诱导成多能干细胞的起始阶段,也包含着会影响全基因组染色质结构和基因活性的表观遗传改变,这些变化对于细胞周期转变也至关重要。因此细胞重编程与衰老无论是在细胞功能上,还是细胞信号方面都存在密切关联。

因此对体内细胞重编程的研究不仅是个基础性理论问题,而且对于抗衰老和再生医学也具有积极的意义。

Zhao J, Pei G. Why cell reprogramming is functionally linked to aging? *Aging (Albany NY)* 2011; 3(8): 700.

朱丽华 整理