

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。

PLoS Biol: 芬兰发现与新生血管相关的干细胞

芬兰赫尔辛基大学的研究人员在血管壁中发现了能加速和抑制血管新生起重要作用的干细胞,为治疗心血管病和癌症提供了新途径,论文在线发表在*PLoS Biol*上。

研究人员利用小鼠进行实验后发现,血管壁中存在成人血管内皮干细胞(VESC)。但将干细胞从其他细胞中分离出来的难度还很大,研究人员发现,CD117+(c-kit+)内皮细胞中的一小部分可以进行克隆扩增,而其他内皮细胞增殖能力有限,单个表达c-kit的lin-CD31+CD105+Sca1+CD117+细胞植入体内可产生功能性的血管并连接到宿主循环,而且VESC保持长期的自我更新能力。进一步研究发现,如果能将这类细胞的数目降至正常水平以下,小鼠体内的新生血管发育就会减缓,从而抑制恶性肿瘤生长。相反,如果往小鼠体内移植一定数量的干细胞,则会促进新生血管生长。也就是说,只要很好地控制这类干细胞的数量,就能有效提高肿瘤等疾病的治疗效果。

研究人员还表示,分离和生成这种干细胞的有效方法一旦研究成功,将为治疗心血管病和癌症等严重威胁人类健康的疾病开辟新途径。

Fang S, Wei J, Pentimikko N, Leinonen H, Salven P. Generation of functional blood vessels from a single c-kit+ adult vascular endothelial stem cell. *PLoS Biol* 2012; 10(10): e1001407.

Cell: 创新的细胞重编程技术

美国斯坦福大学医学院的研究人员设计了一种高效安全的新方法,只需利用基因编码的蛋白就可以生成诱导多能干细胞,这一研究成果发表在10月26日的*Cell*杂志上。

利用蛋白质来生成诱导多能干细胞虽然可行,

但效率却远远低于病毒方法。斯坦福大学的Cooke研究小组发现,多能诱导蛋白能够修饰DNA,可将皮肤细胞或其他的特化细胞转变为一种胚胎干细胞样的细胞。由于细胞激活了一种与存在病毒遗传物质时的炎症相似的免疫反应,研究人员将这一过程称为“转炎症”(transflammation)。当研究人员将暴露于细胞渗透性蛋白的细胞的基因表达模式与负载基因的病毒感染的细胞进行比较时获得了突破:它们完全不同。研究人员利用细胞渗透性蛋白质和一种无关病毒重复了这一试验。多能性转化的效率显著提高。进一步的调查揭示这一效应是由于细胞内Toll样受体3(Toll-like receptor 3)信号激活所致,利用小分子模拟这一病毒遗传物质触发信号通路具有相似的效应。

这些蛋白质是非整合性的,病毒诱导不会造成对宿主基因组的损害,而且利用细胞渗透性蛋白能够更好地控制重编程过程,利于iPS细胞的临床应用研究。

Lee J, Sayed N, Hunter A, Au KF, Wong WH, Mocarski ES, *et al.* Activation of innate immunity is required for efficient nuclear reprogramming. *Cell* 2012; 151(3): 547-58.

Cell: 揭示干细胞的秘密

近日,由美国卡耐基研究所的研究人员领导的一个研究小组公布了干细胞维持适当未分化状态的过程机制研究的最新进展,研究结果于10月26日发布在*Cell*杂志上。

卡耐基研究所的研究人员利用小鼠胚胎干细胞,结合遗传、蛋白质定向和生理学方法,揭示了与胚胎干细胞自我更新相关的三个网络的整合机制,其中关键蛋白Utl1发挥了三个重要的作用:(1)对激活和失活引导细胞分化的重要基因起平衡作用;(2)

作用于基因的转录产物mRNA, 在它们激活之时标记其进行降解, 使其无法继续发挥细胞功能; (3) 阻断抑制细胞增殖的遗传反馈回路。

领导这一研究的著名华人女科学家郑诣先教授说: “我们正缓慢而逐步地了解胚胎干细胞的生理学。继续开展基础研究揭示这些细胞的功能机制是至关重要的。”

Jia J, Zheng X, Hu G, Cui K, Zhang J, Zhang A, *et al.* Regulation of pluripotency and self-renewal of ESCs through epigenetic-threshold modulation and mRNA pruning. *Cell* 2012; 151(3): 576-89.

Nat Immunol: 发现造血干细胞的新的支持细胞

以色列魏茨曼科学研究所Tsvee Lapidot领导的研究团队发现一种新的保护性细胞能够阻止干细胞过度分化, 该研究发表在近期的*Nat Immunol*杂志上。

骨髓中造血干细胞的周围环绕着间充质细胞, 负责为干细胞服务并指导其发育。而巨噬细胞是免疫系统的清道夫, 在清除细菌等过程中有重要作用。研究人员发现, 骨髓中有一类罕见的巨噬细胞能够保护干细胞并阻止其分化。

通过更深入的研究发现, 这些细胞分泌出被干细胞吸收的前列腺素。在一系列生化事件中, 这些前列腺素延迟干细胞的分化和保持它们的青春状态。此外, 这些前列腺素作用于周围的间充质细胞, 促进这些细胞分泌一种延迟物质, 同时增加造血干细胞表面上的这种物质的受体产生。

之前的研究显示, 前列腺素治疗能够使少量的脐带血干细胞更好地治疗病人。“揭开免疫细胞和干细胞之间的神秘联系, 将帮助我们为骨髓干细胞提供进一步支持”, Lapidot说, “这其中的机制将有助于提高干细胞移植的成功率, 尤其是脐带血干细胞移植”。

Ludin A, Itkin T, Gur-Cohen S, Mildner A, Shezen E, Golan K, *et al.* Monocytes-macrophages that express α -smooth muscle actin preserve primitive hematopoietic cells in the bone marrow. *Nat Immunol* 2012; 13(11): 1072-82.

Stem Cells: 日本首次成功建立癌症干细胞稳定细胞系

日本中外制药株式会社(Chugai)在世界上首次成功建立了具有结肠癌干细胞性质的稳定细胞系。

研究人员发现, 当给予一种抗癌药后, 癌症干细胞会转变成非增殖性耐药性细胞, 而停止给药后, 这些细胞又恢复了增殖特性。向小鼠体内注射一种能特异结合表达于癌症干细胞上一种蛋白的抗体后, 能抑制癌症干细胞引起的癌症转移。这些研究结果已在线发表于10月18日的*Stem Cells*上。

癌症干细胞的存在被认为是复发及转移原因之一。由于癌症干细胞在癌症组织中的量极少, 极难分离, 阐明癌症干细胞的特性亦变得非常艰难。中外制药株式会社却利用一种被称为LGR5的蛋白作为标志物, 成功地从癌组织中分离出了癌症干细胞。来自结肠癌患者的癌组织被植入免疫缺陷小鼠并传代后, 分离出了癌症干细胞, 同时建立了能够以高纯度形式稳定培养的癌症干细胞系。

LGR5被用于定义来自肿瘤的癌症干细胞。以这种方式获得的细胞系, 是特异表达LGR5的增殖性癌症干细胞。然而, 当抗癌药物存在时, 这些癌症干细胞转变成了非增殖性耐药性细胞。此外, 当抗癌药物从培养基中除去后, 它们又都恢复了原来的增殖性癌症干细胞特性。癌症干细胞增殖状态与非增殖耐药状态的转换也在小鼠模型中被再现。

此外, 研究发现了癌症干细胞上的蛋白, 制备了其相应的抗体。注入接种癌症干细胞的小鼠, 可抑制癌症的转移。

基于这些发现, 中外制药株式会社提出了一个新的概念, 并将利用这一概念开展药物发现、开发靶向于癌症干细胞的治疗性药物。

Kobayashi S, Yamada-Okabe H, Suzuki M, Natori O, Kato A, Matsubara K, *et al.* LGR5-positive colon cancer stem cells interconvert with drug resistant LGR5-negative cells and are capable of tumor reconstitution. *Stem Cells* 2012; doi: 10.1002/stem.1257.

PNAS: iPS技术生成软骨

美国Duke大学医学院的研究人员利用诱导多能干细胞生成了软骨, 有望用于软骨组织修复。提前发表在*PNAS*杂志的网站上。

研究人员将源自小鼠成纤维细胞的iPS细胞过度表达四个转录因子Oct4、SOX3、KLF5和Myc, 诱导分化为软骨细胞, 并对这些细胞进行了改造, 使其只在成功分化为软骨细胞后表达绿色荧光蛋白。大约有10%的iPS细胞分化成软骨细胞, 用流式细胞仪

进行筛选, 去除其他不需要的细胞。这些经改造的细胞产生的软骨成分含有更高水平糖胺聚糖和II型胶原蛋白, 而且具有天然软骨的典型硬度, 具有修复机体软骨损伤的潜力。

目前, 还没有有效的治疗手段能够抑制软骨损失治疗关节炎, iPS技术可以用来构建患者自身的细胞和组织模型, 用于药物筛选和关节炎研究。

Diekman BO, Christoforou N, Willard VP, Sun H, Sanchez-Adams J, Leong KW, *et al.* Cartilage tissue engineering using differentiated and purified induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; doi: 10.1073/pnas.1210422109.

Cell Rep: 日本用iPS细胞高效制作心肌细胞

日本研究人员称, 他们开发出一种新技术, 可以利用诱导多功能干细胞(iPS细胞)高效安全地制作心肌细胞, 转化率最高可达98%。

据介绍, 研究小组首先从约1万种化合物中, 遴选出一种促分化效果较好的化合物, 在此基础上开发出新的名为“KY02111”的化合物。然后他们利用iPS细胞先培育出可发育为心肌细胞的中间细胞, 然后加入这种化合物培养。8至10天后, 中间细胞发育成了心肌细胞。又过了约20天后, 就出现了成熟的接近成人的心肌细胞。

此前, 利用iPS细胞制作心肌细胞时, 转化比例只有10%~60%, 而利用新方法最大可达到98%, 不仅效率高, 纯度也高, 从而提高了安全性。

Minami I, Yamada K, Otsuji TG, Yamamoto T, Shen Y, Otsuka S, *et al.* A Small molecule that promotes cardiac differentiation of human pluripotent stem cells under defined, cytokine- and xeno-free conditions. *Cell Rep* 2012; doi: 10.1016/j.celrep.2012.09.015.

Cell Stem Cell: 发现造血干细胞(HSCs)发生的新位点

解放军307医院肿瘤学研究室主任刘兵课题组和军事医学科学院生物工程研究所杨晓课题组紧密合作, 在哺乳动物造血系统的起源研究中, 发现小鼠胚胎头部是造血干细胞发育的新位点。这一研究成果发表在*Cell Stem Cell*上, 这是国内军队科研人员在该杂志发表的第一篇研究论文。

造血干细胞的胚胎起源是干细胞生物学领域

的研究热点, 一直存在争议。近20年来, 主流学术观点认为: 胚胎尾侧的主动脉-性腺-中肾区(AGM区)是小鼠胚内唯一产生造血干细胞的区域。尽管有证据提示头侧造血活性的存在, 却一直缺乏系统性研究。

为深入分析胚胎头部的造血活动, 课题组成员进行了系统的体内和体外造血活性的检测。令人惊喜的是, 通过长达一年的移植实验, 研究显示小鼠胚胎10.5~11.5天的头部细胞与AGM区细胞相似, 能长期、高效重建致死剂量照射小鼠的整个造血系统, 表明其具有标准的造血干细胞潜能, 早于其在胚胎循环血中的出现。进一步的形态学分析表明, 胚胎脑部的血管腔中存在“出芽”的血细胞簇, 提示脑血管内皮细胞有生血的活动。继而, 通过纯化的内皮细胞功能分析以及可诱导的内皮细胞命运示踪等手段, 确认脑血管内皮细胞具有产生造血细胞的能力。更重要的是, 利用一种独特的脑血管内皮细胞特异性Cre重组酶转基因小鼠, 发现脑血管内皮细胞不仅可以原位产生造血细胞, 并且贡献了成体的造血干细胞及各类成熟造血细胞。其造血干细胞命运的证实无疑是最具说服力的生理证据。评审专家认为: 该研究阐明了一个之前遗漏的非常重要的造血干细胞发生位点。

Li Z, Lan Y, He W, Chen D, Wang J, Zhou F, *et al.* Mouse embryonic head as a site for hematopoietic stem cell development. *Cell Stem Cell* 2012; 11(5): 663-75.

Nature: 利用干细胞技术揭示帕金森病衰老相关机制

中科院生物物理研究所刘光慧研究组与美国、西班牙研究机构合作, 首次结合多能干细胞和基因组靶向修饰技术, 揭示了帕金森病神经干细胞随着衰老过程而发生的退行性病变。这一研究成果为诊断、预防与治疗帕金森病提供了新的潜在靶点。国际著名学术期刊《自然》最近在线发表了这一论文。

帕金森病是一种在老龄群体中高发的中枢神经系统退行性疾病, 目前对于帕金森神经细胞退行性病变的原因和发病机理尚不明确, 但衰老是其重要诱因之一。

刘光慧等研究者的工作首次揭示了核膜异常以及脑内神经干细胞渐进性功能衰退在帕金森病中的作用。这为帕金森病患者认知功能衰退等中枢神

经系统症状提供了一定的解释, 并且提示了将来在临床上利用小分子抑制剂药物或靶向基因修复患者神经前体细胞, 从而治疗帕金森病的可能性。

Liu GH, Qu J, Suzuki K, Nivet E, Li M, Montserrat N, *et al.* Progressive degeneration of human neural stem cells caused by pathogenic LRRK2. *Nature* 2012; doi: 10.1038/nature11557.

细胞治疗

日本或出现世界首例iPS细胞视网膜临床应用

据《朝日新闻》消息, 日本理化学研究所再生科学研究项目带头人高桥政代宣布, 他所带领的研究团队决定使用iPS细胞(诱导多能干细胞)技术, 为6名眼部疾病患者移植新的视网膜细胞。如果治疗申请被批准, 将是世界首例iPS细胞技术的临床应用。

iPS细胞技术的临床应用由《人体干细胞应用临床研究指针》约束, 受日本政府的严格管理。据悉, 这6人均均为视网膜老化导致的“视网膜黄斑病变”患者。研究团队试图使用患者自身细胞制出的iPS细胞, 制作新视网膜细胞薄膜并移植回患者体内。高桥政代表示今后还将陆续向其他医疗机构推广此项应用。

2012-10-29来源: 人民网

Geron干细胞治疗项目即将重新启动

拥有英国克隆技术专利、曾经克隆出多利羊的生物制药巨头Geron宣布: 世界上最大规模干细胞治疗项目即将重新启动。

在美国FDA批准下, Geron公司曾进行了全球首宗人类胚胎干细胞hESC临床试验, 该公司在第一期临床试验中治疗了四人, 但2011年公司宣布中止这一项目。现在, Geron的前首席执行官Thomas Okarma及公司创始人Michael West与加州生物技术公司BioTime合作, 将支持干细胞治疗项目重新启动。

在项目中断期间, 加州再生医学研究院CIRM一直在监控当年接受治疗的四位脊椎损伤患者的健康情况, “我很高兴地告诉大家, 他们情况良好”, CIRM的Kevin McCormack说, “这是未来临床试验的良好

的开端”。

2012-10-30来源: 生物通

日本制定干细胞技术时间表: 十年内再生肺脏和肾脏组织

据日本广播协会(NHK)报道, 日本文部科学省近期公布了为iPS细胞(诱导性多功能干细胞)相关研究制定的时间表: 要在十年内用iPS细胞再生出肺脏和肾脏组织。

iPS细胞是一种类似胚胎干细胞的细胞, 研究者认为通过合适的诱导, 可用其分化再生出各类人体组织, 甚至生成完整的器官, 用于器官移植等临床需求。

据悉, 上述时间表是对此前一份十年计划表的修正, 建立在近三年技术进步的基础上。根据该表, 明年将开展用iPS细胞再生的视网膜组织进行人体移植的临床研究; 三到五年后进行针对心脏肌肉的临床研究; 十年内形成完整再生肺脏和肾脏组织的技术。

2012-11-02来源: 人民网

干细胞治疗心脏衰竭项目将落户天津

中源协和干细胞生物工程股份有限公司与2007年诺贝尔生理或医学奖得主马丁·伊文思爵士代表的英国细胞治疗有限公司签署了合作意向书。双方希望就干细胞治疗心脏衰竭技术方面进行开发和商业化合作。据悉, 该项目将落户天津滨海新区, 项目将投资800万美元建立合资公司。

据了解, 英国细胞治疗公司是一家主要从事干细胞研究及临床应用的生物高科技企业, 在心肌梗塞、心衰、膝盖半月板的修复、糖尿病、皮肤溃疡、肺部纤维化等领域, 具有世界领先水平的核心技术。中源协和干细胞公司是专业从事生物资源保存、干细胞与产品研发、美容及抗衰老产品、干细胞治疗、干细胞药品产业化、生物医学检测等业务的生物高科技公司。公司先后承接了多项国家863计划、973计划、国家自然科学基金等科研项目, 拥有干细胞领域多项发明专利与实用新型专利。

2012-11-4来源: 人民网

朱丽华 整理