

转化医学信息

转化医学作为医学研究的一个分支,从其概念的提出到现在十多年间发展迅速,广泛引起了世界各国学者的关注和重视。转化医学的核心是将医学生物学基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实践中应用的理论、技术、方法和药物,并在实验室与病房之间架起一条快速通道,实现基础研究与临床研究的双向转化,是沟通基础医学与临床医学的桥梁,也是当前医学研究的热门话题。鉴于此,《中国细胞生物学学报》推出“转化医学信息”栏目,对该领域相关报道内容进行介绍,希望对相关科研和医疗工作者有所启发。

Sci Transl Med: 美成功利用基因技术治疗白血病

美国斯隆-凯特林癌症研究中心等机构的研究人员利用基因技术改造免疫细胞T细胞,使其可以识别白血病细胞中名为CD19的蛋白质,并以此为突破点杀灭白血病细胞。研究结果发表在新一期*Sci Transl Med*上。

白血病俗称血癌,急性淋巴细胞白血病是其中死亡率较高的一种。对5名患有急性淋巴细胞白血病的成年患者进行的试验显示,这种方法非常有效,其中1人体内的癌症迹象在接受8天治疗后即消除,所有患者病情得到显著缓解最长仅费时59天。这些患者此前曾接受过标准化疗,均没有彻底治愈而又复发。

研究人员表示,这种新方法的疗效惊人,可能会给白血病等癌症治疗带来深远影响。研究人员认为,这种方法对其他一些类型的癌症可能同样有效,正计划开展相关试验。

Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013; 5(177): 177ra38.

JCI: 最新发现肝脏NK细胞有记忆力

中国科技大学生命科学学院和医学中心田志刚教授课题组与美国华盛顿大学医学院Wayne Yokoyama院士合作,发现一群肝脏特有的自然杀伤(NK)细胞具有记忆力,其特性为肝脏相关疾病治疗提供了新思路。该项成果发表于近期出版的*The Journal of Clinical Investigation*上。

NK细胞发现于1976年,是继T细胞、B细胞后

发现的第三大类淋巴细胞,被誉为天然免疫核心细胞。为了解析肝脏高含量NK细胞的奥秘,课题组历时6年探索,终于发现了具备独特表型、占肝脏总NK细胞约50%的肝脏特有的NK细胞。这些NK细胞由肝脏自有的造血干/祖细胞在肝内独立发育分化而来,为重新认识成年肝脏的造血免疫特性及其肝脏相关疾病机理提供了新思路。

免疫记忆一向被认为是适应性免疫系统(T细胞和B细胞)的特有功能,NK细胞等天然免疫细胞不具备免疫记忆功能。但田志刚课题组发现的该肝脏特有NK细胞具备其它传统NK细胞不具备的免疫记忆功能。此外,经典NK细胞来源于骨髓并参与全身血液循环,而该肝脏特有的NK细胞由肝脏特有造血前体细胞发育而来,选择性居留于肝窦,在肝脏局部获得记忆功能。这一结论对于传统免疫记忆理论是一个新概念。

Peng H, Jiang X, Chen Y, Sojka DK, Wei H, Gao X, *et al.* Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation. *J Clin Invest* 2013;123(4): 1444-56.

GUT: 羊水干细胞可修复肠道损害

英国的一项新研究显示,取自羊水的干细胞(AFS细胞)可被用于修复大鼠肠道损害后的肠道结构及功能。上述结果为开发婴儿肠道损害修复的细胞治疗奠定了基础。研究结果发表*Gut*杂志上。

坏死性小肠结肠炎(NEC)是新生儿最常见的胃肠外科急症,在英国的死亡率约为15%~30%。目前除了手术疗法没有其他药物能够治疗该病。其中一些婴儿最终需要持续肠外营养或小肠移植。研究发现,羊水干细胞具有发育为包括肝脏、肌肉和神经

系统在内的很多组织、器官的能力。

研究中,大鼠腹腔注射AFS细胞,对照组大鼠注射自体骨髓干细胞,观察其行为,分析各种临床数据。治疗1周后,注射AFS细胞的NEC大鼠存活率显著高于其他两组。微磁共振成像(MRI)检查肠道发现,注射AFS细胞的大鼠炎症显著减轻,且坏死细胞减少,肠道组织自我更新程度较大,且肠道整体功能较好。

研究发现AFS细胞被注射入肠道后,移动至肠绒毛,释放特殊的生长因子作用于肠道的祖细胞,减轻炎症并促进新绒毛及其他组织的形成。

希望羊水干细胞能被更广泛地用于治疗和研究,特别是用于治疗先天性畸形。了解AFS细胞促进修复和重建肠道功能的机制,有助于新生儿NEC细胞的药物治疗。

Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, Lauriti G, Smith VV, Bollini S, *et al.* Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotising enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut* 2013; doi:10.1136/gutjnl-2012-303735.

JCI: 胚胎干细胞来源的视网膜前体细胞(ESC-RPCs)的治疗作用和肿瘤形成的机理

近日,同济大学徐国彤教授与上海交通大学医学院/中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所金颖研究员合作研究,首次阐明胚胎干细胞来源的视网膜前体细胞(ESC-RPCs)的治疗作用和肿瘤形成的机理,为研发干细胞治疗视网膜变性方法提供了理论和实验依据。研究结果在*The Journal of Clinical Investigation*在线发表。

视网膜变性疾病是全球性重要的致盲眼病,目

前尚缺乏有效治疗手段。ES细胞具有分化为包括视网膜细胞在内的各种类型细胞的潜能,但其发育全能性和持续的自我更新能力也使其在移植治疗中存在形成肿瘤的危险。这是应用于干细胞治疗疾病需要解决的关键问题,也是本研究努力要回答的重要科学问题。

研究小组利用视网膜变性小鼠模型开展细胞移植实验,结合全转录本芯片检测,发现经典Wnt通路在ESC-RPCs中异常激活,并在调控治疗效果和肿瘤形成中起关键作用。结果证明,在细胞移植前,应用Wnt抑制剂处理ESC-RPCs能显著提高移植细胞对动物视力的保护作用并减少移植细胞引起的肿瘤形成。深入研究发现,经典Wnt信号通路的下游因子Tcf7通过直接调控Sox2和Nestin的表达而参与调控干细胞的神经分化和肿瘤形成过程。不论是沉默ESC-RPCs中的Tcf7还是Sox2或是Nestin,都能有效降低肿瘤的发生率,同时提高供体细胞在受体视网膜中的整合并促进受体小鼠视功能的恢复。

该研究首次证明Wnt-Tcf7-Sox2-Nestin信号通路在调控ESC-RPCs移植后的整合和肿瘤形成中的重要作用,即经典Wnt信号通路通过调控Tcf7从而影响Sox2和Nestin的表达水平来决定供体细胞最终是发挥治疗作用还是形成肿瘤。这一研究为临床上移植ESC来源的供体细胞治疗视网膜变性和其他神经退行性疾病奠定了重要基石,是干细胞转化研究的重要进步。该研究被JCI选为当期封面论文。

Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, *et al.* WNT signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4): 1647-61.

朱丽华 整理