

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。

Sci Transl Med: 实时追踪移植干细胞的可视化新技术

美国斯坦福大学医学院的研究人员开发出一种高度敏感性的可视化技术用于追踪干细胞,相关研究论文刊登在近期出版的*Science Translational Medicine*杂志上。

这项可视化技术利用一种纳米颗粒形式的特殊显像剂标记干细胞,研究人员利用标准的超声波就能够实时地观察追踪干细胞,并允许更加准确地引导它们到达想要到达的位点。

在这项研究中,研究人员证实间充质干细胞(MSCs)能够摄入和储存这些纳米颗粒,同时也不会丧失存活、增殖和分化活的心脏细胞的能力。这些纳米颗粒与一种荧光材料孵育在一起,之后将负载显像剂的小鼠、猪或人MSCs灌注到健康小鼠的心脏之中,通过超声波观察能够更好地定位到特定区域。两周之后,还能观察到信号,最终随着细胞分裂信号被稀释到无法检测。与对照小鼠相比,接受含这种显像剂的干细胞灌注的小鼠没有表现出中毒的迹象或行为差异。

研究人员会进一步在心脏损伤模型小鼠或猪体内测试这种干细胞追踪方法的安全性和有效性。

Jokerst JV, Khademi C, Gambhir SS. Intracellular aggregation of multimodal silica nanoparticles for ultrasound-guided stem cell implantation. *Sci Transl Med* 2013; 5(177): 177ra35.

PNAS: 神经胶质细胞可直接编程为脑神经细胞

瑞典隆德大学的研究人员进行的实验表明,其他细胞可以在大脑中通过重新编程直接转化为神经细胞,相关研究成果已刊登在*PNAS*上。

两年前,隆德大学的研究人员就将人类皮肤细胞进行重编程为可产生多巴胺的神经细胞。现在,

该小组又证实,皮肤细胞和支持细胞都有可能直接在大脑中重编程为神经细胞。

研究人员使用一种被设计过的基因,可通过药物激活或使其失活。这种基因被插入两种类型的人类细胞中:成纤维细胞和神经胶质细胞,后者是自然存在于大脑中的支持细胞。随后,研究人员将细胞移植进大鼠的大脑,并在大鼠的饮用水中加入药物将基因激活。结果发现,这些细胞开始向神经细胞转化。在另一项实验中,研究人员向小鼠大脑内注入同样的基因后,也成功将小鼠自身的神经胶质细胞重新编程为神经细胞。

在大脑中直接对细胞重编程的新技术为更有效地替换帕金森氏症等患者已经死亡的脑细胞创造了条件。

对这项技术继续开发,用它来创建新的神经细胞,取代受损细胞的功能。未来可以直接在人类大脑中形成新的细胞,而无需绕行细胞培养和移植这条弯路。

Torper O, Pfisterer U, Wolf DA, Pereira M, Lau S, Jakobsson J, *et al.* Generation of induced neurons via direct conversion *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; doi: 10.1073/pnas.1303829110.

Cancer Res: 肺腺癌干细胞新的信号机制

近日来自第三军医大学、中山大学等处的研究人员在新研究中,揭示了一条对于肺腺癌干细胞样细胞自我更新和致瘤潜能维持至关重要的信号机制。相关论文发表在*Cancer Research*杂志上。

肺腺癌是肺癌的各种亚类中最常见的类型,在每年全球确诊的新增肺癌病患中约占40%。自2005年,研究人员从小鼠非小细胞肺癌模型最初阶段分离到支气管肺泡干细胞(BASCs)后,陆续有文献报道从肺腺癌、小细胞肺癌细胞株中发现了肿瘤干细

胞样细胞(cancer stem-like cells, CSLCs)。

研究人员通过对切取自肺腺癌患者的新鲜样本进行免疫组化分析, 证实在肺腺癌细胞中, 胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)高表达与癌干细胞标记物CD133和ALDH1A1的表达呈正相关。IGF-1R激活通过PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin级联反应, 促进了人类肺腺癌干细胞样细胞上的POU5F1表达。POU5F1随后与 β -catenin和SOX2形成一种新复合物, 结合到Nanog启动子上调控转录, 从而维持了肺腺癌干细胞样细胞的自我更新。

研究人员证实, 遗传和药物抑制IGF-1R可破坏肺腺癌干细胞样细胞的体内自我更新和致瘤能力。在一个体内异种移植肿瘤模型中, 他们证实抑制IGF-1R或POU5F1, 可以抑制人类肺腺癌干细胞样细胞的致瘤潜力。通过分析切取自200名肺腺癌患者的病理学样本, 研究人员发现高表达的IGF-1R与 β -catenin、POU5F1共定位, 这预示着不良的预后。

新研究证实IGF-1R介导POU5F1表达, 与 β -catenin和SOX2形成一种复合物, 对于肺腺癌干细胞样细胞自我更新和致瘤潜能至关重要。临床综合检测IGF-1R、 β -catenin和POU5F1的表达, 对于预测肺腺癌患者的预后具有重要参考价值。

Xu C, Xie D, Yu SC, Yang XJ, He LR, Yang J, *et al.* β -catenin/POU5F1/SOX2 transcription factor complex mediates IGF-1 receptor signaling and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4403.

PLoS One: 利用荧光活化细胞分选方法改良细胞重编程

美国纽约干细胞基金会研究所的研究人员开发出一种将来自健康供者和患病供者的人成纤维细胞重编程为诱导性多能干细胞(iPS细胞)的新方法, 能够选择出最高质量的标准化iPS细胞。相关研究结果发表在*PLoS One*期刊上。

重编程是一种动态过程, 它会产生由完全重编程iPS细胞、部分重编程iPS细胞和残余成体细胞组成的混合物。之前选择潜在的完全重编程iPS细胞的方法主要依赖于在显微镜下利用肉眼对干细胞群体进行判断。由此得到的iPS细胞可能包含部分重编程iPS细胞, 这些部分重编程iPS细胞在移植到病人体内分化情况不确定。此外, 利用iPS细胞进行药物疗效检测和毒性研究时, 不完全重编程细胞也会

影响实验结果。

在这项研究中, 研究人员经过不断优化开发出定量方法收集早期重编程细胞, 利用荧光活化细胞分选方法(FACS), 两种特异性多能性标记物鉴定出完全重编程iPS细胞。他们随后研究了在部分重编程iPS细胞或成体细胞中表达的第三种标记物, 然后利用这种标记物进行负选择, 从而只获得完全重编程iPS细胞。

迄今为止, 利用这种方法获得228个iPS细胞系, 并且定义了其特征。这种标准化方法意味着这些iPS细胞能够与利用其他方法获得的iPS细胞相提并论。它也是将这些iPS细胞用于药物筛选和细胞疗法开发中迈出的重要一步。

Kahler DJ, Ahmad FS, Ritz A, Hua H, Moroziewicz DN, Sproul AA, *et al.* Improved methods for reprogramming human dermal fibroblasts using fluorescence activated cell sorting. *PLoS One* 2013; 8(3): e59867.

PLoS One: 基因修饰的间充质干细胞躲避免疫系统攻击

美国维克森林浸礼会医学中心再生医学研究所科学家通过基因工程修改了一种干细胞, 使其表达一种常见疱疹病毒的蛋白质, 从而能躲避免疫系统攻击, 大大提高了存活率。受伤或病变组织因此能争取更多时间发挥自身愈合能力, 得以治愈。相关论文发表在最近出版的《公共科学图书馆·综合》上。

间充质干细胞(MSCs)在免疫调节、营养等方面具有特殊性, 能优先迁移到受伤的身体组织, 促进创伤愈合。但MSCs也像其他细胞一样, 容易被身体的免疫系统攻击杀死。人类巨细胞病毒(HCMV)是疱疹病毒家族的成员之一, 能在人体长期潜伏却不使人发病。

研究人员从人类胎儿肝脏组织中提取了MSCs, 通过基因工程让它们也能产生HCMV病毒表达的特殊蛋白质, 提高躲避免疫系统的能力。在此过程中, 他们识别出了能最有效地增加细胞存活率的蛋白质——US2蛋白并首次证明, US2蛋白过度表达会降低免疫系统对细胞的识别能力, 使其存活率提高大约59%。

研究显示, 基因修改后的细胞, 其存活率大大提高。研究小组下一步将会研究治疗肠道疾病、外伤性脑损伤和人类器官移植愈合方面的潜力。

Soland MA, Bego M, Colletti E, Zanjani ED, St Jeor

S, Porada CD, *et al.* Mesenchymal stem cells engineered to inhibit complement-mediated damage. *PLoS One* 2013; 8(3): e60461.

PNAS: 发现阻碍iPS干细胞培育的基因

日本京都大学iPS细胞研究所发现数个会阻碍“诱导多功能干细胞(iPS细胞)”培育成功的基因。这一发现有望更高效地培育iPS细胞。相关研究成果已刊登在*PNAS*网络版上。

在培育iPS细胞的过程中,需向成熟体细胞植入4种基因,使成熟细胞“返老还童”。通常iPS细胞的成功培育几率只有约1%。

京都大学iPS细胞研究所讲师升井伸治等为实验鼠的神经细胞植入“山中四因子”后,研究了神经细胞中特有的158个基因的功能,结果发现*Pax6*等6种基因妨碍了iPS细胞的培育形成。如果增强这些基因的作用,iPS细胞的育成几率可降至通常水平的五分之一。

研究人员认为,上述“负面”基因的发现有助于科学家更高效地培育iPS细胞。

Hikichi T, Matoba R, Ikeda T, Watanabe A, Yamamoto T, Yoshitake S, *et al.* Transcription factors interfering with dedifferentiation induce cell type-specific transcriptional profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; doi: 10.1073/pnas.1220200110.

Nature: 造血干细胞具有应急能力

法国科学家Michael Sieweke领导的研究团队发现,造血干细胞不仅保证血细胞的持续更新,在紧急情况下还能根据需要产生白细胞,帮助机体抵抗炎症或感染。这一研究或可解决骨髓移植后的感染难题,结果发表在*Nature*杂志上。

造血干细胞位于骨髓中,生成特化的白细胞、红细胞或血小板等。此前,人们普遍认为造血干细胞只会随机分化。

而Michael Sieweke的研究团队向人们展示事实并非如此,在应激条件(如炎症,感染)下,机体会大量产生一类生物分子,造血干细胞能够感知并做出反应。这就是巨噬细胞集落刺激因子M-CSF,它会使*PU.1*基因激活。*PU.1*基因是髓系细胞分化的开关,该基因的活化能促使造血干细胞快速分化。

用一个荧光标记来指示*PU.1*的状态,动物实验和显微镜观察显示,造血干细胞应答M-CSF会立刻

发亮,随后研究证实,所有发亮细胞中的*PU.1*基因都被激活。说明细胞接到M-CSF信号后,就立刻改变了自己的身份。

研究表明,特定的细胞因子可以在体外和体内直接作用于HSC指导定向分化,从根本上改变了HSC应对环境压力的现有观点,该研究或许可帮助骨髓移植患者帮助免疫系统抵御感染。

Mossadegh-Keller N, Sarrazin S, Kandalla PK, Espinosa L, Stanley ER, Nutt SL, *et al.* M-CSF instructs myeloid lineage fate in single haematopoietic stem cells. *Nature* 2013; doi: 10.1038/nature12026.

Stem Cells: 首次分离出人肠道干细胞

美国北卡罗来纳大学教堂山分校的研究人员首次从人肠道组织中分离出成体干细胞。相关研究结果在线发表在*Stem Cells*期刊上。

在此之前,科学家一直没有技术来分离人肠道干细胞,不得不用小鼠的干细胞进行实验。但是小鼠与人类之间的干细胞生物学特征上存在的差别使得不能深入进行作用机制的研究。Magness实验室首次从小鼠体内分离出并培养单个肠道干细胞,积累了丰富的经验,研究人员用来进行实验的人小肠组织是在胃分流术中被切除下来的废弃组织。

研究人员首先分析了之前他们在小鼠干细胞表面发现的分子是否也同样出现在人干细胞中,结果表明这两种特殊的分子(被称为CD24和CD44)在这两种物种中是相同的,之后研究人员就在这些分子上加上了荧光标记,并利用FACS技术从小肠样品中鉴定和分离干细胞。

他们发现不仅能够从人体肠道组织中分离出人类干细胞,而且还能区分出不同类型的肠干细胞。其中两种干细胞(活性干细胞和储备干细胞)是干细胞研究人员的关注热点之一,他们希望能弄清楚储备干细胞周期如何补充活性干细胞在损伤、化疗或放疗中发生的损失。研究人员下一步将研究这些干细胞的特征以评估其细胞治疗应用的潜力。

Gracz AD, Fuller MK, Wang F, Li L, Stelzner M, Dunn JC, *et al.* CD24 and CD44 mark human intestinal epithelial cell populations with characteristics of active and facultative stem cells. *Stem Cells* 2013; doi: 10.1002/stem.1391.

朱丽华 整理