

男性研究测试, 获得了显著的疗效。据悉, 脱发困扰着2%的男性人群。

接受测试的脱发患者对头部一半进行了治疗, 一些人接受了富血小板血浆注射; 一些人接受传统激素霜; 一些人采用安慰剂。这三组测试者每个月进行治疗, 测量分析秃斑新生毛发的生长状况。结果显示, 富血小板血浆注射可导致秃斑明显的毛发生长, 其效果比激素霜和安慰剂更有效。

科学家希望能够研制一种乳霜, 从而避免使用针头注射。这种最新治疗方法能够帮助那些遭受斑

秃困扰的男性, 这是除手术之外最好的治疗方案。此外研究发现, 从血液中提取的富血小板血浆还可抵御面部和手部的皮肤老化, 或许也有助于抗衰老的临床研究。

Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, *et al.* A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013; doi: 10.1111/bjd.12397.

朱丽华 整理

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。

***J Biol Chem*: 减缓体细胞的增殖有利于iPS细胞的诱导**

同济大学、中科院上海药物所/国家新药筛选中心的研究人员发现, 减缓体细胞的增殖有利于iPS细胞的诱导。这一研究成果公布在*J Biol Chem*杂志上。

iPSC具有和胚胎干细胞类似的功能, 然而iPSC的诱导机制有待探明, 诱导效率也无法满足应用。之前认为c-Myc可以增加体细胞的增殖, 减少老化, 有利于重编程。

研究人员发现, 在优化病毒因子组合的过程中, 去除了c-Myc以后的三因子(Oct4、Sox2、Klf4)诱导iPSC效率更高, 且获得的iPSC质量也更高。新研究中, 仔细分析了体细胞增殖和iPSC产生时间进程, 在排除了起始细胞密度等干扰因素后, 发现体细胞增殖速度和iPSC产生效率呈反比关系, 即体细胞增殖减缓有利于iPSC产生。利用小分子化合物在重编程早期短暂地抑制体细胞增殖也有利于iPSC的诱导。

研究人员推测, 表观遗传改变要积累到一定程度才能顺利推动重编程, 如果体细胞一直维持高速

增殖, 这些必需的变化有可能被稀释。因此, 在重编程早期抑制体细胞增殖可能有利于这些必要变化的积累, 从而推进了iPSC的生成。

Xu Y, Wei X, Wang M, Zhang R, Fu Y, Xing M, *et al.* Proliferation rate of somatic cells affects reprogramming efficiency. *J Biol Chem* 2013; 288(14): 9767-78.

***Cell Stem Cell*: lncRNAs在脑发育中起重要作用**

最近, 美国加利福尼亚大学旧金山分校的科学家利用小鼠模型研究发现, 过去认为是垃圾的长非编码RNA(lncRNAs)在大脑发育中扮演重要角色。lncRNAs和神经细胞类型、发展过程及人类疾病状态有关联。相关论文在线发表于近日出版的*Cell Stem Cell*杂志上。

lncRNAs能从DNA转录为RNA但不翻译合成蛋白质的序列。过去, 人们一直以为它们不能影响细胞的命运或活动。有证据表明, lncRNAs可以把结构蛋白和含有DNA的染色体结合在一起, 直接影响基因活动和细胞生理功能无需改变基因编码。也

就是说在细胞内, lncRNAs分子的作用是“外在”的, 超越基因, 不会因DNA的变化而改变。

研究小组结合了几种互补的先进测序技术, 分析了成熟小鼠脑部室下区(在亨廷顿舞蹈病中这里的神经元被破坏)神经干细胞系lncRNAs的表达, 识别出约2 000个这种分子, 其中有一组含有88个非编码RNA的片段和亨廷顿舞蹈病之间有关联, 另一组特殊的长非编码RNA与老年痴呆症、痉挛性癫痫、大部分抑郁障碍和多种癌症之间都有弱关联。研究人员认为, 哺乳动物体内(包括小鼠和人类)约有9 000个lncRNAs分子。

“这些神秘的RNA分子在大脑中有什么功能, 人们还只是刚开始研究”, 论文高级作者、该校伊莱和伊迪特·布罗德中心再生医学与干细胞研究中心神经外科副教授丹尼尔·里姆说。实验中生成的大量数据需要进一步探索, 他们建了一个网站让其他科学家也能共享这些数据, 共同研究lncRNAs在发育与疾病中的作用。

Ramos AD, Diaz A, Nellore A, Delgado RN, Park KY, Gonzales-Roybal G, *et al.* Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny *in vivo*. *Cell Stem Cell* 2013; 12(5): 616-28.

Nat Biotechnol: 美将老鼠皮肤细胞转化为功能性脑细胞

美国凯斯西储大学医学院的科学家宣布直接将老鼠的皮肤细胞变为功能性的脑细胞, 或许将来可以成为治疗多发性硬化病患、脑瘫病患和其他髓磷脂失调病患的有效手段。该研究发表在*Nat Biotechnol*杂志上。

髓鞘细胞能保护神经元并使大脑脉冲传递到全身。在多发性硬化病患、脑瘫病患和罕见的脑白质营养不良症病患体内, 髓鞘细胞受到了破坏而且无法被取代。治疗需要通过取代少突胶质细胞来产生髓磷脂包层。然而直到现在, 少突胶质前体细胞和少突胶质细胞只能从胚胎组织或多能干细胞中获得。研究人员尝试将纤维细胞转化为少突胶质细胞, 产生髓磷脂, 令神经元形成髓鞘细胞。

新研究中, 研究人员控制了三个天然蛋白的层次, 诱导纤维细胞变成了少突胶质细胞的前体细胞——少突胶质前体细胞(OPCs)。并且这些细胞移植进入老鼠体内后, 观察到在神经周围产生新的髓

磷脂包层。

科学家计划使用人体细胞进行试验, 并测试其可行性和安全性。如果取得成功, 最新技术将有望让髓磷脂失调病患大大受益。

Najm FJ, Lager AM, Zaremba A, Wyatt K, Caprariello AV, Factor DC, *et al.* Transcription factor-mediated reprogramming of fibroblasts to expandable, myelinogenic oligodendrocyte progenitor cells. *Nat Biotechnol* 2013; 31(5): 426-33.

Sci Rep: 阻断膜蛋白CD47培育iPS诱导技术

美国匹兹堡大学医学院和美国国立卫生研究院(NIH)的科学家们证实, 只需要阻断一个膜蛋白CD47就可以用成熟的哺乳动物细胞大量培育出干细胞和组织特异性细胞。这一研究成果发表在*Sci Rep*上。

干细胞的培养相当具有挑战, 需要饲养细胞或是导入病毒载体。之前的研究发现, 利用CD47阻断剂处理的细胞能够保持长期健康状态, 并维持了生长和功能。同时, 来自CD47缺陷小鼠的内皮细胞可在培养皿中很容易地增殖并旺盛生长。

研究人员发现, 当缺失CD47的细胞放置到一种成分确定的培养基中时, 这些细胞自发地形成了具有iPS细胞特征的细胞团。随后通过将各种生长因子导入到培养基中, 这些细胞定向变成了其他组织类型细胞, 而且注入到小鼠体内时不会形成肿瘤。

这些实验表明, 我们能够选用人类原代细胞或其他哺乳动物细胞, 甚至是一种成熟的成体细胞, 通过靶向CD47来开启它的多能性。我们可以获得脑细胞、干细胞、肌细胞和更多其他的细胞。在未来, 阻断CD47有可能使得生成大量的健康细胞满足治疗用途变为可能, 从而取代传统的骨髓移植和复杂的组织和器官生物工程。

Kaur S, Soto-Pantoja DR, Stein EV, Elkahloun AG, Pendrak ML, Nicolae A, *et al.* Thrombospondin-1 signaling through CD47 inhibits self-renewal by regulating c-Myc and other stem cell transcription factors. *Sci Rep* 2013; 3: 1673.

PNAS: 发现抗体可将骨髓干细胞直接转化为神经祖细胞

美国斯克里普斯研究所(TSRI)的科学家发现了一个能够将骨髓干细胞直接转化为神经前体细胞的

抗体。此项研究结果展现了抗体作为细胞功能的通用操作器的潜力。该项研究成果发表在美国*PNAS*网络版上。

研究人员在抗体文库中进行筛选,找到了能激活骨髓干细胞上特定受体的抗体,发现该抗体不仅激活了相应受体,还会诱导骨髓干细胞转化为神经前体细胞。而骨髓干细胞通常分化为白细胞。

在这项新研究中,研究人员对上述技术进行了改进,使细胞所产生的抗体蛋白锚定在细胞膜外,邻近其目标受体。在此基础上,他们对更大型的抗体文库进行了更快速的筛选。

GCSF受体是骨髓干细胞上的生长因子受体,通过新筛选技术,找到了能够激活GCSF受体,并刺激细胞生长的抗体。随后,研究人员用体外培养的人骨髓干细胞,对这一抗体进行测试。

研究人员表示,细胞开始增殖,但也同时变得瘦长,附着在培养皿底部。经过进一步验证,发现这些细胞实际上转化成为了神经前体细胞。

仅用抗体激活一个受体,就能够将骨髓干细胞直接转化为神经细胞,这一点令人兴奋。研究人员指出,可以将这种抗体直接注入患者血液。抗体进入骨髓后,就能使骨髓干细胞转化为神经前体细胞。而这些神经前体细胞可以渗入大脑,找到受损区域,并帮助进行修复。

Xie J, Zhang H, Yea K, Lerner RA. Autocrine signaling based selection of combinatorial antibodies that transdifferentiate human stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(20): 8099-104.

***J Cell Biol*: 成体干细胞调控及再生机制研究进展**

中科院上海生命科学研究院健康科学研究所荆清课题组的最新研究成果揭示了染色质相关蛋白在涡虫成体干细胞调控及再生过程中的重要作用及机制。该论文发表在近期的*J Cell Biol*上。

淡水涡虫(*Planarian*)具有强大的再生能力,主要是由于体内丰富的成体干细胞,是研究高等生物的干细胞调控及再生医学的理想模型。近年来,涡虫基因组测序基本完成, RNAi筛选为基因功能研究提供了工具,但其再生中的表观遗传学调控机理并不清楚。

研究小组系统地开展了成体干细胞介导再生过程中染色质调节机制的研究,克隆并筛选205个染色质相关蛋白,发现至少有12个染色质相关

基因参与调节涡虫再生过程。有趣的是,涡虫的HP1(heterochromatin protein 1)同源基因*HP1-1*特异性地表达在涡虫成体干细胞中,对再生过程中新生芽基(blastema)的长成是必需的。当*HP1-1*被敲低后,干细胞自我更新受到抑制并导致其过早分化。

进一步研究发现,在涡虫受到损伤时,HP1-1与介导基因转录延伸(transcription elongation)的FACT复合体互作,上调增殖相关基因*Mcm5*的表达,从而促进损伤后涡虫成体干细胞的增殖反应,并起始再生过程中芽基形成。

通过研究小组建立的涡虫特异性抗体、芯片及染色质免疫沉淀(ChIP)等实验手段,揭示了表观遗传学调控涡虫再生的机理,并阐明了HP1-1调控干细胞行为的细胞及分子生物学基础,为深入研究表观遗传机制调控成体干细胞及再生提供了新的切入点。

Zeng A, Li YQ, Wang C, Han XS, Li G, Wang JY, *et al*. Heterochromatin protein 1 promotes self-renewal and triggers regenerative proliferation in adult stem cells. *J Cell Biol* 2013; 201(3): 409-25.

***Biomaterials*: 三维组织培养体外自主跳动的人心脏组织片**

美国杜克大学的研究人员利用hES细胞来源的心肌细胞在体外构建三维组织薄片,得到可以自主跳动的人心脏组织薄片。这项工作于近日发表于*Biomaterials*上。

传统分化方法获得的心肌细胞,只能检测细胞对电信号的传导情况而无法检测心肌细胞的另一个重要功能指标——收缩力,因而在功能性上一直不能满足临床要求。

研究人员将体外分化得到的心肌细胞在三维水凝胶中自组装成心肌束,得到纤维细胞在外、内皮细胞穿插其中的三维结构。这种8 mm×8 mm的心肌组织片最大程度模拟了体内心肌细胞的生长状况,帮助分化得到的心肌进一步成熟,可以达到和体内细胞相类似的功能指标。

这是迄今为止和人体组织最接近的人造心肌薄片,结构和功能都远超过了先前的报道。将来,获取病人特异性iPS细胞分化的心肌细胞,经过体外三维培养,得到和病灶区心脏纤维走向一致的心肌薄片,从而修补心肌。

Zhang D, Shadrin IY, Lam J, Xian HQ, Snodgrass

HR, Bursac N. Tissue-engineered cardiac patch for advanced functional maturation of human ESC-derived cardiomyocytes. *Biomaterials* 2013; 34(23): 5813-20.

Cancer Cell: 肝细胞癌干细胞研究方面取得重要进展

北京大学肿瘤医院与该校分子医学研究所、基础医学院的研究人员报告了我国在肝细胞癌干细胞标志物和治疗方面的最新研究成果, 论文发表在近期的*Cancer Cell*上。

我国是肝癌高发的地区, 约占世界新发病例的55%, 其中80%~90%为肝细胞癌。CD13、CD133、CD90、CD24、EpCAM、OV6等阳性的肝细胞癌细胞都曾被鉴定为具有肿瘤干细胞特性。

北京大学肿瘤医院的研究小组利用全细胞免疫的方法, 获得了一个针对复发肝癌来源细胞系的单克隆抗体1B50-1。他们通过大量的实验证明, 该抗体反应阳性的肝细胞癌细胞具有肿瘤干细胞特性, 且这种细胞在手术切缘组织的存在是肝癌复发和总生存期短的独立危险因素。

他们还进一步发现, 目前文献中已报导的标志物CD13、CD133、EpCAM为阳性的肿瘤干细胞主要是归因于1B50-1反应阳性细胞的存在。1B50-1识别的抗原被鉴定为是电压依赖性钙通道组成亚基21(亚型5), 过表达和敲减编码该亚基的基因实验证明, 肝癌干细胞的自我更新、耐药、成瘤等特性可能通过调控钙离子内流而发挥作用。1B50-1作为亚基21(亚型5)的中和抗体可以减少肝细胞癌中肿瘤干细胞的含量, 在动物实验中和多柔比星(Doxorubicin)联用, 对肝细胞癌有很好的治疗作用。

该研究发现21是肝细胞癌肿瘤干细胞一个新的功能性标志物和治疗靶点, 提示手术切缘组织中21阳性细胞可能是肝癌复发的起源细胞, 1B50-1抗体有可能成为靶向肿瘤干细胞而治疗肝癌的抗体药物。该研究有助于从细胞和分子水平揭示肝癌复发的机制, 研发预后判断和治疗的新方法。

Zhao W, Wang L, Han H, Jin K, Lin N, Guo T, *et al.* 1B50-1, a mAb raised against recurrent tumor cells, targets liver tumor-initiating cells by binding to the calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit. *Cancer Cell* 2013; 23(4): 541-56.

Nature: 干细胞分裂机制研究新成果

美国密歇根大学的研究人员发现, 细胞能够在干细胞分裂过程中区分看似相同的染色体拷贝的首个直接证据, 指出染色体拷贝上的不同信息有可能是导致细胞类型多样化的根源。他们的研究在线发表在*Nature*杂志上。

在细胞分裂周期中, 母细胞复制并生成两套相同的染色体。在不对称分裂(asymmetric division)过程中, 由一个细胞分裂生成的两个子细胞并不相同, 例如, 一个皮肤干细胞会分裂生成另一个皮肤干细胞和一个普通皮肤细胞。在这种情况下, 染色体拷贝中的遗传信息仍然相同, 但细胞命运却不同。

研究小组利用来自果蝇睾丸的干细胞来研究了细胞分裂的过程, 在果蝇干细胞分裂之时标记了每条染色体拷贝。利用这种方法追踪X和Y染色体拷贝移动到子生殖干细胞或成精原母细胞的趋向。证实, 细胞可以将X和Y染色体拷贝区分开来, 并差异性地将其传递到子细胞中。首次证明, 细胞确实有能力区分相同的染色体拷贝, 以一种受调控的方式将之分离。研究人员推测或许有特异的表观遗传信息传递到了生殖干细胞和成精原母细胞中。

研究人员接下来打算进一步探究果蝇中见到的非随机染色体分离, 是否是包括人类在内的哺乳动物所共有的一种普遍现象。

Yadlapalli S, Yamashita YM. Chromosome-specific nonrandom sister chromatid segregation during stem-cell division. *Nature* 2013; doi: 10.1038/nature12106.

Cell: 人ES细胞多谱系分化的表观遗传学分析研究

由Ludwig癌症研究所、Salk生物研究所、Morggridge研究所等组成的一个大型研究团队开展全面分析, 揭示了引导早期人类胚胎发育的基因开启和关闭的机制, 该成果发表在最新一期*Cell*杂志上。

人体内的每一个细胞通过选择性地表达基因, 发育胚胎中的每一代具有独特功能的细胞将自身与祖细胞区分开来。细胞调控基因的其中一种机制就是DNA甲基化, 在这一过程中将一个甲基基团添加到碱基胞嘧啶上。而另一种机制则是对组蛋白进行独特的化学修饰。一种称作H3K27me3的沉默性修饰, 就是将三个甲基基团高度特异性地添加到称作H3的组蛋白上。

研究人员通过采用大规模基因组学技术, 探讨了在胚胎细胞和它们的后代谱系选择自身命运, 决

定它们生成机体哪一组成部分的过程中, 整个基因组的基因开启和关闭的机制。研究发现, 支配早期胚胎发育调控的主导基因, 往往很大程度上是通过H3K27me3组蛋白甲基化而被关闭。同时, 那些协调细胞分化后期阶段的基因则主要是通过DNA甲基化沉默。

研究人员还发现在发育过程中, 人类基因组超过1 200个区域始终没有DNA甲基化。研究结果证实, 许多被视作是发育主调控子的基因就定位在这些区域, 研究人员将它们称之为DNA甲基化山谷(DMVs)。此外, 研究小组还发现在结肠癌细胞中这些DMVs被异常甲基化。这些研究结果表明, 细胞的DNA甲基化异常有可能引起肿瘤发展。

此外, 研究人员还编写了称作增强子的DNA序列的调控目录。他们发现了103 000多个可能的增强子, 并在6种细胞类型中绘制了它们的激活和沉默图谱。研究人员将极有可能通过筛查多年来这项研究所生成的数据, 将这一表观遗传现象置于生物学背景下, 研究各种细胞的功能和疾病。

Xie W, Schultz MD, Lister R, Hou Z, Rajagopal N, Ray P, *et al.* Epigenomic analysis of multilineage differentiation of human embryonic stem cells. *Cell* 2013; doi: 10.1016/j.cell.2013.04.022

Cell Stem Cell: Oct4蛋白可助胚胎干细胞自我更新

英国科学家最新研究发现, 维持胚胎干细胞多功能性的关键蛋白Oct4在其水平下降时会诱发胚胎干细胞进行自我更新, 从而使干细胞数量保持在一个均衡状态。相关研究成果发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

作为维持胚胎干细胞多能性的关键蛋白, Oct4控制着胚胎形成早期的基因表达, 在保证多功能干细胞数量方面扮演着至关重要的角色。过去科学家一直认为, 一旦这种蛋白水平降低, 就会使得新生干细胞的数量随之下降。

在最新研究中, 英国爱丁堡大学研究人员发现, 当Oct4水平下降之后, 其会与干细胞中的基因绑定得更加紧密, 使可导致多功能干细胞再生的关键基因得到更有效的表达, 进而促使干细胞自我更新。

这一最新发现不仅增进了科学家对细胞分裂、增殖过程的理解, 也有助于改进实验室干细胞的培

养方式, 对干细胞研究具有重要意义。

Karwacki-Neisius V, Göke J, Osorno R, Halbritter F, Ng JH, Weiße AY, *et al.* Reduced oct4 expression directs a robust pluripotent state with distinct signaling activity and increased enhancer occupancy by oct4 and nanog. *Cell Stem Cell* 2013; 12(5): 531-45.

PNAS: 用人体皮肤细胞制造出三维骨头

美国纽约干细胞基金会(NYSCF)的研究人员报告称, 他们用人体皮肤细胞制造出了性能稳定的骨头替代品, 这使得为骨损伤患者按需制造出个性化且不会发生排斥反应的三维骨移植物成为可能。研究结果发表在近期的*PNAS*上。

目前, 医生们都采用骨移植来治疗骨缺损, 骨移植物要么源于患者身体的其他部位, 要么源于捐赠者或使用人工合成物。这些骨移植物都不能进行复杂的重建, 也有可能引发免疫排斥反应及无法同周围的连接组织整合。

研究团队使用人体皮肤细胞, 并借用iPS技术, 让患者自身的成人细胞重新回到类似胚胎的状态, 并将其诱导为成骨前体细胞, 种在一个支架上以形成三维骨头。接着, 他们将整个架构放在生物反应器内。生物反应器可为细胞提供营养物质、移除废物并刺激细胞的生长发育。

将新制造出的骨头代替物移植到免疫系统受损老鼠的皮肤下, 12周后, 没有恶性肿瘤出现, 骨组织也完全发育成熟, 与此同时, 血管细胞开始与移植物整合。结果表明, 这些骨替代物的性能非常稳定。

研究人员表示, 他们接下来将监测血管在骨头内的生长情况, 从而为人体临床研究做更详细地准备。这些骨替代物除了在治疗领域具有重要的应用潜力, 还可用来做骨发育实验和其他病理学实验的模型, 分析结果有望丰富我们对骨损伤的理解并找到更有潜力的药物。

de Peppo GM, Marcos-Campos I, Kahler DJ, Alsalman D, Shang L, Vunjak-Novakovic G, *et al.* Engineering bone tissue substitutes from human induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(21): 8680-5.