

## 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。

### Science: 药物组合帮巨噬细胞“吃掉”肿瘤

美国加州帕洛阿尔托斯坦福大学的干细胞生物学家Irving Weissman一直在研究CD47蛋白质,它可以保护白血病细胞和其他癌细胞免受巨噬细胞的吞噬。在肿瘤细胞中阻断CD47的抗体可以刺激小鼠的巨噬细胞摧毁肿瘤。但这种反CD47抗体尺寸限制了它们穿透肿瘤的能力,而且存在毒副作用,因此Weissman的团队与结构生物学家Christopher Garcia在斯坦福大学的实验室合作测试了另外一种阻断CD47的方式。Garcia的团队和Weissman近日在*Science*杂志网络版上描述了他们的研究。

研究人员合作的开始是研究一种被称为SIRP $\alpha$ 的蛋白,这种蛋白从巨噬细胞的表面伸出并与CD47连接以接受肿瘤细胞发出的“别吃我”信号。他们的想法就是利用自由浮动、合成形式的SIRP $\alpha$ 锁定CD47,这样的设计是为了让巨噬细胞上真正的SIRP $\alpha$ 搭不上癌细胞,从而不会让巨噬细胞被蒙蔽而放过癌细胞。Garcia的实验室合成了许多版本的SIRP $\alpha$ 蛋白,确定了它们的结构,最终发现了两种形式的蛋白,它们比天然SIRP $\alpha$ 受体绑定CD47的程度要高出5万倍。

将这两种蛋白添加到同时具备癌症细胞和巨噬细胞的一个培养皿中后,研究人员发现合成SIRP $\alpha$ 蛋白并没有起什么作用——巨噬细胞仍然无视癌细胞的存在。然而,当研究人员把肿瘤特异性抗体药物投入到培养皿中时——他们发现投入抗体性药物可以让巨噬细胞注意到癌细胞,这样的组合给了培

养皿中的癌细胞以及植入到小鼠体内的癌细胞一记重拳。例如,在单一地给予药物利妥昔单抗或SIRP $\alpha$ 蛋白时,小鼠体内的淋巴瘤只会放慢发展的速度,相比之下,在治疗中将药物和SIRP $\alpha$ 蛋白结合起来,则使得大多数小鼠体内的肿瘤在最少7个月的时间里便几乎全部消失了。将SIRP $\alpha$ 添加到治疗乳腺癌的药物曲妥珠单抗中,可以加快乳腺癌小鼠肿瘤的萎缩速度。Garcia解释说:“SIRP $\alpha$ 削弱了癌症细胞保护其自身免受破坏的能力。”

荷兰阿姆斯特丹大学的细胞生物学家Timo van den Berg补充道:“这些数据是相当令人信服的,也令人非常兴奋。”因为人体大多数的细胞都会表达CD47,这些细胞会吸收SIRP $\alpha$ 蛋白质,而使肿瘤细胞接触到足够的SIRP $\alpha$ 蛋白质变得困难。他的研究小组正致力于研究一种能够阻断主要出现在巨噬细胞中的SIRP $\alpha$ 受体的抗体,这种方法是防止免疫细胞接收到癌细胞欺骗性消息的一条途径。

Garcia回应道,虽然他认为他的团队所研究的方法将在病人身上取得很好的疗效,但“从另一个方向对这种信息进行阻断也是一个可行的策略,而且值得人们去研究”。

Weiskopf K, Ring AM, Ho CC, Volkmer JP, Levin AM, Volkmer AK, *et al.* Engineered SIRP $\alpha$  variants as immunotherapeutic adjuvants to anticancer antibodies. *Science* 2013; 341(6141): 88-91.

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。

### **Nat Med: 研究发现黑素干细胞迁移信号通路**

美国纽约大学的研究小组发现,与黑素细胞迁移有关的应激激素受体在小鼠伤口愈合期间,对头发毛囊中黑素干细胞(色素细胞前体)的一种应激激素受体进行刺激,将使皮肤外层中的成熟黑素细胞获得补充。这项研究结论证明了黑素干细胞及通路激活方式以及治疗皮肤色素异常比如白癜风和斑驳病的机理。相关论文发表在*Nat Med*上。

皮肤和头发除了通过提供物质屏障来防止来自紫外光的伤害外,也利用黑素细胞产生色素来吸收这类辐射。但是,如果受伤,皮肤中的黑素细胞就需要获得补充,因为这些细胞中新产生的色素能帮助正在愈合的伤口抵挡来自太阳光的损害。

Mayumi Ito等通过皮肤切除让小鼠产生伤口,从而导致头发毛囊中的干细胞迁移至皮肤外层并在伤口愈合期间分化成黑素细胞。他们发现,在小鼠和人体皮肤组织中,这类干细胞也会发生迁移以应对B型紫外线的照射,而这也与一种应激激素受体Mc1r有关。研究人员推测,由于黑素干细胞为应对应激激素对Mc1r的过量刺激而发生迁移,从而导致头发毛囊中黑素干细胞的消耗,也许可以解释这种矛盾。

Chou WC, Takeo M, Rabbani P, Hu H, Lee W, Chung YR, *et al.* Direct migration of follicular melanocyte stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling. *Nat Med* 2013; doi: 10.1038/nm.3194.

### **Cell Stem Cell: 小鼠成纤维细胞转化为血液细胞的新方法**

美国西奈山医院伊坎医学院的研究人员将4个遗传因子转入实验老鼠的成纤维细胞,并由此制造出的细胞类似于人体造血干细胞,这些造血干细胞每天会在人体内制造出数百万个新鲜的血液细胞。相关研究发表在*Cell Stem Cell*上。

研究小组对18个诱导血液形成活动的遗传因子进行了筛查,找出了其中的4个转录因子Gata2、Gfi1b、cFos、Etv6,并进行了正确的组合,培育出了血管前体细胞以及随后的成纤维细胞。这些前体

细胞表达了人类CD34分子、Sca1以及Prominin1,与在老鼠的胚胎中发现的细胞在基因表达方面一模一样,最终,有望借此制造出成熟的血液细胞。

在血液干细胞移植手术中,获得合适的捐赠一直是个大问题。如果能在一个培养皿中培育出如此多的成血细胞真是一件令人兴奋的事情。希望新方法应用于人体细胞可以取得同样的成功。

Pereira CF, Chang B, Qiu J, Niu X, Papatsenko D, Hendry CE, *et al.* Induction of a hemogenic program in mouse fibroblasts. *Cell Stem Cell* 2013; doi:10.1016/j.stem.2013.05.024.

### **Nature: 科学家研究发现指尖再生的秘密**

纽约大学的一个研究团队对小鼠进行研究后发现,在指甲的根部下方有一类干细胞具有协调部分断指再生的能力。不过这类细胞发挥功能的前提条件是有足够的指甲上皮组织的存在。这项最新的研究成果在线发表在*Nature*上。

研究人员对指甲细胞进行标记,使其子代细胞呈蓝色,发现指甲的根部存在一些具有自我更新能力的干细胞,维持指甲的持续生长。携带这种持续生长信号的是一种叫做Wnt的蛋白质家族,如果该信号途径中断,小鼠就无法生成指甲。

该研究团队发现,相同的信号途径也参与了小鼠趾尖的再生。当小鼠趾尖被截去后,剩余趾甲下的上皮组织中的Wnt途径被激活,并将神经吸引至此。通过一个叫做FGF2蛋白,神经驱动间充质细胞的生长(间充质细胞可恢复骨头、肌腱及肌肉组织)。数周后,小鼠的趾尖恢复如初。

不过,如果趾尖被截断过多,趾甲上皮组织丢失过多的话则无法再生。在这种情况下,Wnt信号途径无法被激活,神经因而无法延伸,其他的组织也不能再生。因此,对于人类肢体再生的问题,科学家们仍需要开展更多、更加深入的研究。

Takeo M, Chou WC, Sun Q, Lee W, Rabbani P, Loomis C, *et al.* Wnt activation in nail epithelium couples nail growth to digit regeneration. *Nature* 2013; doi: 10.1038/nature12214.

朱丽华 整理