

## 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。

### ACS Nano: 纳米粒子重编程树突细胞的抗癌技术

美国佐治亚大学的科学家使用纳米粒子(NP)来对树突细胞(DC)进行重新编程,使其能识别并攻击肿瘤。该研究发表在*ACS Nano*杂志上。

DC细胞免疫疗法提取患者自身的免疫细胞在体外活化、修饰、增殖后回输患者体内,诱导机体产生特异性或非特异性的免疫应答。临床应用存在的缺陷之一就是产生的肿瘤抗原特异性T细胞应答太弱。

研究小组将一个培养皿中的乳腺癌细胞暴露在专门设计的线粒体靶向纳米粒子下,这些纳米粒子会入侵癌细胞并定向到线粒体内。经光刺激活化的DC产生肿瘤抗原,分泌高浓度的T细胞和NK细胞等免疫细胞的细胞因子 $\gamma$ 干扰素。研究小组认为,这种肿瘤细胞上清明显的体外DC活化能力是白介素IL-12/IL-18自分泌作用的结果。这些发现有助于理解当纳米粒子将光敏剂带到线粒体时,原位光刺激扩大宿主的免疫应答。或许可以由此开发出利用线粒体靶向纳米粒子处理的光刺激肿瘤细胞的新型肿瘤疫苗。

Marrache S, Tundup S, Harn DA, Dhar S. *Ex vivo* programming of dendritic cells by mitochondria-targeted nanoparticles to produce interferon-gamma for cancer immunotherapy. *ACS Nano* 2013; 7(8): 7392-402.

### Immunity: 髓样抑制细胞增加肿瘤干细胞干性

美国密歇根大学研究人员发现,一种髓样抑制细胞(MDSCs)的免疫细胞为肿瘤干细胞(CSCs)生存提供了一种干细胞微环境(niche),促进癌细胞生成,这一研究成果公布在*Immunity*杂志上。

MDSCs和CSCs是肿瘤微环境中重要的细胞组成,影响肿瘤的表型和患者的预后。但其相互作用

一直未明。

科研人员调查卵巢癌患者的MDSCs和CSCs的相互作用,发现这些MDSCs抑制T细胞活化,提高CSCs基因表达、克隆球形成和肿瘤转移。MDSCs触发肿瘤细胞上的miRNA101表达,随后抑制辅抑制物羧基端结合蛋白-2(CtBP2), CtBP2直接靶向干细胞核心基因,导致肿瘤细胞干性增加,转移性和致癌性提高。对患者而言, MDSCs的密度上升和肿瘤microRNA101上升意味着较差的生存率。

研究人员揭示了肿瘤患者MDSCs-microRNA101-CtBP2-干细胞核心基因的相互关系,即MDSCs让癌细胞具有干性而使得它们变得致命性。靶向免疫系统的肿瘤治疗方法受到了广泛的关注,这些发现有助人们开发出更加安全有效的免疫疗法。

Cui TX, Kryczek I, Zhao L, Zhao E, Kuick R, Roh MH, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2. *Immunity* 2013; 39(3): 611-21.

### Science: 慢病毒改造造血干细胞治疗白质营养病变临床实验积极结果公布

意大利San Raffaele科学院的科学家采用慢病毒改造造血干细胞(HSC)治疗白质营养病变(MLD)的I/II期临床试验获得成功。这是干细胞基因治疗领域的一个突破性进展。研究结果发表在近期的*Science*杂志上。

MLD是一种常染色体隐性遗传性疾病,也是一种严重的神经退化性代谢病,该疾病的原因主要是由于芳基硫酸酯酶A(ARSA)缺陷,使溶酶体内脑磷脂水解受阻。

这次实验主要是针对早期患者的有效性和安

全性开展I/II期临床试验。研究针对3名检测出先天MLD尚未发病的患儿,采集患儿的HSC,通过慢病毒转入活性的*ARSA*基因,把基因改造的HSC回输给患儿。结果发现患儿的*ARSA*基因全面稳定地被替换,造血细胞和脑脊液的酶表达升高。载体整合分析没有发现畸变行为。3名患儿疾病无进展期为7~21个月,超过了预计的发病年龄。该研究说明利用慢病

毒对人HSC全面的基因改造是可行的,这种方法对MLD患者有临床疗效。

Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, *et al.* Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 2013; 341(6148): 1233158.

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 Commun:** 利用人iPS细胞分化的心脏前体细胞重建去细胞小鼠心脏

美国匹兹堡大学的科学家取老鼠的心脏并将心脏内的细胞移除,再用从人体皮肤获得的诱导多能干细胞(iPS细胞)对老鼠剩下的心脏支架进行处理,使其再次跳动起来。这项发表在*Nat Commun*杂志上。

全球范围内,心脏疾病致死率居首,药物治疗往往效果不佳,移植供体资源紧张,因此寄希望于心脏组织工程再建个体化的心脏组织用于未来的心脏疾病治疗。科研人员将小鼠心脏剥离,并用含有一系列消化酶的溶液通过灌流而彻底消化其中的细胞,只留下一个保持心脏外部形态的外膜结构(scaffold)。同时,取捐献者皮肤诱导iPS细胞,再分化为多能心血管前体细胞(MCP),放入去细胞的心脏支架中,观察MCP的迁移增殖分化为心肌细胞,平滑肌细胞和内皮细胞,重建心脏结构。

20天灌注后,观察到工程心脏组织开始自发地以每分钟40~50次的频率收缩,表现出了预料中的电生理特征,并对已知刺激心跳的药物有正常反应。此外还发现,心脏细胞外基质促进植入人MCP增殖分化为心肌细胞以及肌原纤维的形成。不过由于细胞量或细胞分化的程度不足,工程心脏的机械力目前还不足以泵输血,而且其导电性也较低,还需对实验条件进一步优化。作者提出,这一发现说明这些

人造心脏组织有潜在临床前应用价值。

这项成果被认为可以用于未来的器官移植和新药研发的实验。在未来,或许可以用病患自身的细胞,再生出一个适合移植的心脏。

Lu TY, Lin B, Kim J, Sullivan M, Tobita K, Salama G, *et al.* Repopulation of decellularized mouse heart with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular progenitor cells. *Nat Commun* 2013; 4: 2307.

### **Cell:** 成年c-kit阳性心脏干细胞的再生和修复能力

英国伦敦国王学院的研究人员发现,成年心脏中c-kit阳性的干细胞存在自然再生能力,能够帮助修复和再生损伤的心肌组织。相关研究论文刊登在近期出版的*Cell*杂志上。

心力衰竭的普遍发生引起了对心脏再生研究的关注。手术治疗有时能够预防或是延缓心力衰竭。但一旦发生心力衰竭,唯一的治疗方法只能是心脏移植,已经证明多种细胞移植可以支持心脏的再生。在这项研究中,研究人员发现,成年心肌中存在内源性的c-kit阳性心脏干细胞(eCSCs),与再生相关。研究人员利用不同的弥散性心肌损伤造成的急性心力衰竭大鼠模型,证明eCSCs再生受损的心肌细胞恢复心脏功能。研究表明,如果除去eCSCs,心脏将无法在损伤后得到修复。而在植入除去eCSCs的子代细胞后,再生过程得以完全恢复。再生后,如