

## 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。

**Cell Stem Cell: 造血干细胞调控压力诱导的血细胞生成机制研究**

美国加州理工学院生物学教授David Baltimore带领的科研团队开发了一种新型微流体技术,证实造血干细胞(HSPC)可以直接在应激条件下快速生成新免疫细胞加入战斗。这项研究发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

机体受到感染时,骨髓负责产生大量成熟的免疫细胞,抵抗致病原。已经证实HSPCs能直接检测到致病原,但其对免疫细胞产生的影响机制尚未明确。

在这项研究中,研究人员设计出了一种微流体芯片(single-cell proteomics platform)来进行单细胞分析。试验中需要分离出非常少的细胞,随后检测每个细胞生成的十几种分泌蛋白的水平。

研究发现,未分化的HSPC在受到刺激时,能够产生大量细胞因子,由TLR/NF- $\kappa$ B axis进行调控。HSPC产生细胞因子的能力显著优于成熟免疫细胞。而且HSPC产生的细胞因子在体内体外都能有效促进髓细胞生成。其中IL-6是调控髓细胞分化和HSPC增殖的重要因子。

该研究证实了HSPCs拥有检测入侵以及启动炎症反应所需的所有组件。能够将危险信号转化为多种细胞因子信号,调节应激状态下的血细胞生成,参与炎症反应。

Zhao JL, Ma C, O'Connell RM, Mehta A, DiLoreto R, Heath JR, *et al.* Conversion of danger signals into cytokine signals by hematopoietic stem and progenitor cells for regulation of stress-induced hematopoiesis. *Cell Stem Cell* 2014; doi: 10.1016/j.stem.2014.01.007.

**Cell Stem Cell: 免疫细胞CTL调节造血干细胞机制研究**

目前,瑞士伯尔尼大学Adrian Ochsenbein教

授带领的研究人员发现,在病毒感染期间,杀伤性CD8+ T细胞(CTL)可以促进骨髓基质细胞(MSC)的细胞因子释放,刺激造血干细胞(HPC),从而调控人体的自身防御机制。这项研究结果发表在2014年2月20日的*Cell Stem Cell*上。

CTL是机体抵抗病毒的重要武器,通过抗原递呈细胞活化,幼稚的CTL增殖,向感染部位迁移,分泌穿孔素、粒酶和粒溶素,杀死病毒。其清除病毒和回复体内平衡需要先天免疫和获得性免疫系统的相互调节。

在这项研究中,科研人员分析了急性病毒感染期间,CTL对血细胞生成的调节作用。CTL分泌IFN $\gamma$ ,通过促进骨髓MSC的IL-6产生,增加骨髓中早期HPC和髓细胞前体的数量,并促进周围髓细胞的分化集聚。这些作用同时伴随着HPC的Runx-1和Cebp的瞬时下调。

该研究证实,急性病毒感染期间,CTL通过骨髓MSC,间接调节早期HPC,刺激应激状态下髓细胞生成的暂时活化,帮助清除病毒感染。这项研究能够帮助我们更好地理解和对抗传染病和一些血液疾病。

Schürch CM, Riether C, Ochsenbein AF. Cytotoxic CD8+ T cells stimulate hematopoietic progenitors by promoting cytokine release from bone marrow mesenchymal stromal cells. *Cell Stem Cell* 2014; doi: 10.1016/j.stem.2014.01.002.

**J Biol Chem: 转分化获得人定向神经元前体细胞**

日前,中国科学院广州生物医药与健康研究院的研究团队成功将人类成纤维细胞直接转分化成为定向神经元前体细胞(NRP),能在体外培养条件下大量增殖,并且特异分化为神经元,不会产生胶质细

胞。相关研究成果近日在线发表于*J Biol Chem*杂志上。

研究显示,移植后的神经干细胞更有可能分化为胶质细胞。而NRP移植后能迁移并整合到大脑的不同区域,形成各种神经元,具有很强的神经修复能力。但NRP的培养纯化一直困扰着研究人员。

在新的研究中,科研人员通过转入Sox2、c-Myc和Brn2(或Brn4)三种因子,直接将人类胚胎成纤维细胞(HEF)转化形成hiNRP,全过程仅需要11天时间。

经检测,hiNRP在细胞形态、多重神经元标记物表达、自我更新能力和全基因组转录谱等方面显示出独特的神经元特征。并且,这些hiNRP能够分化为各种终末神经元,而非胶质细胞。

研究人员希望能够利用体细胞直接生成hiNRP,进行细胞替换疗法,用于人类神经退行性疾病的治疗。

Zou Q, Yan Q, Zhong J, Wang K, Sun H, Yi X, *et al.* Direct conversion of human fibroblasts into neuronal restricted progenitors. *J Biol Chem* 2014; 289(8): 5250-60.

## **Nature: 造血干细胞的蛋白质合成速率受到高度调控**

美国德克萨斯大学西南医学中心的研究人员,首次在成体干细胞中研究了蛋白质合成这一重要的生物学过程,并且证实造血干细胞生成的精确蛋白质数量对于它们的功能至关重要。研究结果发表在*Nature*杂志上。

目前,对成体干细胞了解其实并不多,例如成体干细胞内的蛋白质合成就没有任何研究数据。之前已经发现不同的细胞种类能够以不同的速度和不同的方式合成蛋白质,并且这些差异对于细胞生存极为重要。

研究人员选择了造血干细胞(HSC)和定向造血前体细胞(restricted haematopoietic progenitors)进行研究比较,发现HSC每小时合成的蛋白质少于大多数造血细胞。表明HSC的蛋白质合成速率比较低。

这项研究中,研究者还利用Rpl24Bst/+遗传修饰小鼠来进行研究。这种小鼠核糖体功能低下,实验发现进一步降低了HSC的蛋白质合成速度,HSC功能也受损。同时,HSC删除基因Pten可以增加蛋白质合成,但还是损伤HSC功能。而且实验证实,Rpl24Bst/+小鼠后代可以自行修复因为HSC Pten基

因删除造成的影响阻断蛋白质合成增加,恢复HSC功能,防止白血病形成。

这些观察结果共同证实了,造血干细胞的蛋白质合成速率需要受到高度调控,蛋白质合成速率增高或降低都会损害干细胞功能。很多疾病的发生都与机体细胞蛋白质合成功能失调有关,因此研究细胞蛋白质合成的机制对于疾病研究、治疗都十分有益。

Signer RA, Magee JA, Salic A, Morrison SJ. Haematopoietic stem cells require a highly regulated protein synthesis rate. *Nature* 2014; doi: 10.1038/nature13035.

## **Cell Stem Cell: 人体皮肤细胞转变为可扩增的功能性肝细胞**

中国科学院上海生化与细胞研究所的惠利健团队在实验中成功将人体皮肤细胞转变为肝细胞。这项获得肝细胞的新方法或对肝病治疗具有深远影响。研究论文率先在线发表在*Cell Stem Cell*上。

终末期肝病患者需要进行肝脏移植,但供体缺乏严重阻碍了肝移植治疗应用。3年前,中国科学院上海生化与细胞研究所惠利健研究组已成功将小鼠皮肤细胞变成肝细胞,但该方案无法将人体皮肤细胞变为肝细胞。

在新的研究中,科研人员重新筛选并优化条件,成功建立了诱导人的成纤维细胞重编程为肝细胞(hiHep细胞)的方法,利用慢病毒转染3个肝脏转录因子(FOXA3、HNF1A、HNF4A),将皮肤细胞转化为肝细胞。如此产生的hiHep细胞可以体外扩增,表达肝脏基因,并具有肝细胞的许多功能,包括分泌血清白蛋白、胆汁分泌、积累糖原、代谢药物、药物转运等。将细胞移植到急性肝衰竭和Fah缺陷引起的重症代谢肝病的小鼠体内,hiHep均能恢复肝功能,延长寿命。

据悉,在中国科学院“干细胞先导专项”支持下,惠利健团队正与南京鼓楼医院、华东理工大学等科研机构一起,全力攻关将hiHep细胞用于生物人工肝,从而实现对人类重症肝病的临床治疗。

Huang P, Zhang L, Gao Y, He Z, Yao D, Wu Z, *et al.* Direct reprogramming of human fibroblasts to functional and expandable hepatocytes. *Cell Stem Cell* 2014; 14(3): 370-84.