

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。

Cell: 导管胰腺癌的类型器官模型建立

美国冷泉港实验室(CSHL)和Lustgarten基金会共同宣布,在实验室中成功开发出了一个培育正常和癌性胰腺细胞的新型模型系统——胰腺类器官。他们的研究工作有可能会改变胰腺癌的研究方式,该研究已发表于*Cell*杂志上。

胰腺癌确诊后患者的5年生存率只有6%。而目前,人类胰腺细胞的实验室培养技术还不成熟,大多数胰腺癌研究都依赖于胰腺癌遗传工程小鼠模型。

此项研究中,胰腺类器官(organoid)来自患者切除的肿瘤或内窥镜活检样本,完全是由胰腺导管细胞构成,除去了引起样本污染的周围细胞。细胞在一个充满生长诱导因子和连接纤维的复合凝胶物质中生长为空心球体。一旦它们长至足够大,就可以将这些类器官原位移植到小鼠体内,完全重演出胰腺癌。科研人员可以借此研究胰腺癌的发生、发展及转移过程,对影响病程的基因和通路进行全面的转录调节和蛋白质组分析。此技术平台的开发为对抗胰腺癌提供了一个非常强大的工具。

Boj SF, Hwang CI, Baker LA, Chio IIC, Engle DD, Corbo V, *et al.* Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell* 2015; 160(1/2): 324-38.

Nat Immunol: 脂肪iNKT细胞调节组织内免疫平衡

美国哈佛医学院的科研人员发现,瘦子的脂肪组织内有一种称为iNKT(invariant natural killer T)细胞的免疫细胞,具有抗炎症的功能。研究论文发表在近期的*Nat Immunol*上。

iNKT细胞表达抗原递呈分子CD1d和转录因子PLZF(poxvirus zinc finger transcription factor, 由Zbtb16

编码),在脂肪组织中大量存在,可以识别特定脂肪分子,并可抵御由肥胖引起的炎症和葡萄糖不耐受的产生,但其中的抗炎因子和靶标尚未清楚。

研究人员发现,脂肪组织中的一种iNKT细胞表达特殊的基因谱,产生IL-2和IL-10,缺少PLZF,表达E4BP4,可以控制IL-10的产生。脂肪iNKT细胞,通过产生IL-2,控制脂肪组织内调节T(Treg)细胞的数量、增殖和抑制功能,诱导抗炎症作用的巨噬细胞。

因此,脂肪iNKT细胞是组织内免疫平衡的调节者,或可作为治疗肥胖和代谢紊乱的一个靶。

Lynch L, Michelet X, Zhang S, Brennan PJ, Moseman A, Lester C, *et al.* Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of Treg cells and macrophages in adipose tissue. *Nat Immunol* 2015; 16(1): 85-95.

Nat Biotechnol: 新型3D生物支架调节体内免疫细胞增强免疫活性

美国哈佛大学的研究人员开发了新型的生物材料制成的3D疫苗,可以激活免疫系统,预防并治疗癌症。研究结果发表在*Nat Biotechnol*杂志上。

科学家们一直在设法尝试植入材料替代植入免疫细胞,激活免疫系统,建立起对癌细胞的长期免疫抵抗。

在这项研究中,科研人员利用二氧化硅制成可生物降解的微小杆状结构(mesoporous silica rod, MSR)。MSR可以装载一些生物和化学药物成分,通过皮下注射移植到体内,并自发形成3D支架,招募和吸引免疫细胞。同时,MSR中包含的药物就会被释放出来,松开它们的“监督”触发器,启动免疫反应。激活的树突状细胞会离开支架,移行到淋巴结,

在那里它们发出警报, 指挥机体免疫系统攻击如癌细胞等特异细胞。

小鼠移植实验表明, 这些可注射3D支架在宿主小鼠体内招募和吸引了数百万计的树突状细胞, 然后这些细胞分散到淋巴结, 触发了强有力的免疫反应。此外, MSR疫苗还可增强全身的辅助T细胞TH1和TH2血清抗体的细胞毒性T细胞水平。而且移植MSR在数月后会自然地发生生物降解及分解, 十分安全。

这些研究表明, 植入MSR可以作为多功能疫苗平台, 调节宿主免疫细胞功能, 激活适应性免疫应答, 预防疾病。

Kim J, Li WA, Choi Y, Lewin SA, Verbeke CS, Dranoff G, et al. Injectable, spontaneously assembling, inorganic scaffolds modulate immune cells *in vivo* and increase vaccine efficacy. *Nat Biotechnol* 2015; 33(1): 64-72.

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。

Cell: SOX17是人类原始生殖细胞分化的关键调节基因

英国剑桥大学和以色列魏茨曼科学研究所的科学家合作研究, 利用人类胚胎干细胞, 首次制造出了人类原始生殖细胞, 在完全体外条件下培养出成熟精子和卵子细胞。研究发表在近日的*Cell*杂志上。

原始生殖细胞(primordial germ cell, PGC)生成于胚胎发育的最初几个星期, 具有分化成为生殖细胞(精子和卵子)的潜力。之前, 日本科学家曾把小鼠iPSC成功分化成原始生殖细胞。科研人员发现, hESC自发分化为hPGC类似细胞(hPGCLC), 但是概率很小, 而且其中的关键调节因子尚未发现。

研究小组将hESC和hiPSC加入bFGF、TGF β 、1% KSR培养基培养2 d; 收集2 000~4 000个细胞, 在低吸附培养皿中加入BMP(bone morphogenetic protein)、LIF、SCF(stem cell factor)、EGF(epidermal growth factor)和ROCK(Rho-kinase)抑制剂, 诱导获得hPGCLC, 称之为“4i”培养。这些细胞聚集成为胚状体(embryoid), 对4 d的胚状体检测发现, 其表达NANOS3-mCherry、NANOG和OCT4, 前者是PGC特异标记, 后两者为多能细胞特异标记。

生物学家此次成功的关键是找到了合适的关

键基因——SOX17基因。SOX17是内胚层细胞重要的转录因子, 是hPGCLC最早的标志和关键调节因子。BLIMP1是其下游因子, 抑制内胚层和其他体细胞基因。对hPGCLC、胚胎hPGC和生殖细胞进行比较发现, 这些细胞都表达CD38表面标记, 是生殖细胞的共有特征。研究还发现, hPGCLC和PGC一样显示DNA甲基化的早期征兆。

“4i”培养可以高效地将hESC转化为原始生殖细胞, 转化效率约40%。科研人员希望此hPGCLC体外模型可以用于人类生殖细胞生物学的研究。

Irie N, Weinberger L, Tang WC, Kobayashi T, Viukov S, Manor YS, et al. SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell* 2015; 160(1/2): 253-68.

Nat Commun: 成纤维细胞转变为功能性的黑色素细胞

美国宾夕法尼亚大学等单位的科学家成功将成纤维细胞转变为功能性黑色素细胞, 该项研究工作发表在*Nat Commun*杂志上。

研究小组选择了10个黑色素细胞形成相关的转录因子进行筛选, 结果发现, SOX10、MITF和