

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 Rep: 干细胞3D培育出小脑组织

日本理化学研究所的科研人员成功诱导了hESC自组织,培养得到一个类似于小脑的3D结构,有着与自然发育的小脑相同的背-腹式花纹和多层结构。研究成果在线发表在*Cell Rep*上。

小脑发育过程中,小脑板(cerebellar plate)神经上皮产生浦肯野细胞和中间神经元,菱脑唇(rhombic lip)的背边缘产生颗粒细胞和小脑核神经元。研究小组先前曾开发SFEBq(serum-free floating culture of embryoid body-like aggregate with quick reaggregation)发法,将小鼠ESC分化为小脑内重要的细胞浦肯野细胞。

此项研究中,科研人员优化培养条件,对hESC进行悬浮培养,初期加入ROCK阻断剂和TGF- β 阻断剂,48~72 h后加入FGF2(fibroblast growth factor 2),在3周内使其定向分化为中脑/后脑区;在5周内表现出小脑板神经上皮细胞的特征,这是小脑特有的发育神经系统。这些细胞还显出了定向发育成小脑中所有类型神经元的早期特征,包括浦肯野细胞、颗粒细胞或小脑深核投射神经元。培养35 d,科研人员检测到浦肯野细胞特异的KIRREL2、PTF1A和SKOR2蛋白质表达。经KIRREL2抗体纯化分离得到的细胞长期培养后,可得到高纯度的浦肯野细胞。研究人员还发现,添加FGF19和SDF1,可以促进极化的神经管样结构的自组织,生成连续的背-腹式神经上皮结构。

科研人员希望用此方法将取自小脑变性患者的iPSC分化为浦肯野细胞,构建小脑疾病模型,帮助发病原因、治疗方法和新药开发等研究。

Muguruma K, Nishiyama A, Kawakami H, Hashimoto K, Sasai Y. Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. *Cell Rep* 2015; doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.051.

J Biol Chem: 抑制TGF- β 信号通路能够替代Oct4在重编程和干性维持过程中的功能

中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所景乃禾研究组研究发现,抑制TGF- β 信号通路能够在重编程过程中替代Oct4的功能,同时发现,在多能干细胞的干性维持中TGF- β 信号也发挥了重要的作用。研究结果在线发表在*J Biol Chem*上。

研究表明, LIF/STAT3、Wnt/ β -catenin、FGF/MEK/ERK等信号通路在多能干细胞的干性获得和维持中发挥了重要作用,但是对于TGF- β 信号在其中的作用所知甚少。

在这项研究中,研究人员发现在小鼠胚胎成纤维细胞的重编程过程中, TGF- β 信号通路特异性小分子抑制剂SB431542能够替代重编程的关键因子Oct4。机制研究发现, SB431542能够促进重编程细胞的间充质-上皮转化,同时上调了已报道能够替代Oct4基因的表达。而在多能干细胞的干性维持中, SB431542通过抑制FGF/MEK/ERK信号,起到维持多能性的作用。这些结果揭示了TGF- β 信号通路在多能干细胞产生和维持中的新功能。

Tan F, Qian C, Tang K, Abd-Allah SM, Jing N. Inhibition of TGF- β signaling can substitute for oct4 in reprogramming and maintain pluripotency. *J Biol Chem* 2014; doi: 10.1074/jbc.M114.609016.

Stem Cells: 辐射诱导的造血干细胞缺陷产生的机制研究

美国科罗拉多大学的研究人员发现受到电离辐射(ionizing radiation, IR)损伤后,造血干细胞自我更新能力降低,细胞发生分化的几率提高,产生不合

格细胞。研究结果在线发表在*Stem Cells*上。

IR 损害造血功能, 增加罹患恶性血液病的风险, 而其中的机制一直不清楚, 均将其归因于直接诱导 DNA 突变, 但没有相关的支持证据。

此项研究证明, IR 造成造血干细胞(HSC)和造血祖细胞(HPC)的C/EBP α 调节的弱化。小鼠辐射9周后自然恢复, 但检查其基因谱发现变异, HSC 特异性基因减少, 髓系细胞基因表达增加, 如C/EBP α 。科研人员尝试激活Notch逆转了这种基因表达变化, 遏制住了危险的C/EBP α 细胞群, 恢复了HPC的自我更新。

研究人员猜测, 环境伤害促使HSC开启限制自我更新的方式, 减少干细胞池中受损HSC的数量。在健康血液系统中, 健康干细胞会在竞争中胜过突变干细胞。但当辐射降低干细胞群的健康和适应性时, 残存的突变细胞就会占据优势, 突变干细胞重建的血液系统会增加罹患癌症的风险。

Fleener CJ, Rozhok AI, Zaberezhnyy V, Mathew D, Kim J, Tan AC, *et al.* Contrasting roles for C/EBP α and Notch in irradiation-induced multipotent hematopoietic progenitor cell defects. *Stem Cells* 2014; doi: 10.1002/stem.1936.

Nature: PGE-2诱导肿瘤干细胞再增殖产生对化疗的抵抗

美国Baylor医学院的科研人员研究发现, 肿瘤干细胞(CSC)能响应化疗诱导的损伤, 积极再增殖(repopulation), 其方式与组织修复过程中在伤口处发生的干细胞动员(stem cell mobilization)方式相似。研究结果发表在*Nature*上。

先前的研究表明, 患者体内CSC针对化疗有存活优势。CK14是膀胱癌重要的细胞标志, 而且CK14表达丰富的患者预后差。因此, 研究人员研究了化疗前后的CK14⁺细胞增殖情况变化。

研究人员发现, 化疗虽然减少肿瘤体积, 但在化疗周期之间, 残留的CK14⁺CSC再增殖。机理研究发现, 当化疗有效诱导肿瘤细胞凋亡的同时, 死亡细胞释放prostaglandin E2 (PGE2)驱动CK14⁺CSC恢复增殖, 其方式与由PGE2诱导的伤口修复相似。这种CSC增殖可以通过PGE2中和抗体和celecoxib阻断PGE2通路中止。

这项研究发现了临床化疗耐药产生的一种新

机制, 揭示阻断早期的肿瘤细胞再增殖是提高膀胱癌化疗效果的手段之一。

Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, Pazhanisamy S, Krasnow R, Lerner SP, *et al.* Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature* 2015; 517(7533): 209-13.

Cell Stem Cell: 干细胞治疗修复放疗后髓鞘损伤大鼠大脑

近日, 美国Memorial Sloan Kettering肿瘤研究中心的研究人员开发了一种新方法, 可以将干细胞转变少突胶质细胞, 修复大脑损伤。研究结果发表在*Cell Stem Cell*上。

放疗可以治疗脑部癌症病人, 但经常会对大脑引起较大甚至是永久性的损伤。其中, 少突胶质细胞(oligodendrocyte)能够产生髓鞘保护神经元, 但其祖细胞在放疗后大量消失, 目前尚无有效的治疗方法。

研究人员希望通过诱导人多能干细胞分化来替换损失的少突胶质细胞祖细胞。研究小组成功将hESC高效分化为少突胶质细胞并分离纯化, 移植到到大鼠模型中, 观察到其迁移分布在大脑白质区域, 可以有效地使辐射的大脑再髓鞘化。行为测试发现, 小鼠的认知功能完全恢复; 如果同时将细胞移植到小脑, 可以恢复运动缺陷。

此项技术可以修复放疗损伤的大脑, 改善患者的生活质量, 潜在地扩大放疗的治疗途径, 有益于改善脑癌患者的治疗。

Piao J, Major T, Auyeung G, Policarpio E, Menon J, Droms L, *et al.* Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors remyelinate the brain and rescue behavioral deficits following radiation. *Cell Stem Cell* 2015; 16(2): 198-210.

Cell Death Differ: miR-294/302调控EMT和凋亡通路影响ESC的自我更新

北京大学和美国加州大学的科研人员报道微小RNA(miRNA)调控ESC自我更新的新机制。研究结果发表在近期*Cell Death Differ*上。

干细胞的自我更新及分化的调控是干细胞研究的热点。此前发现, miR-294/302能够促进ESC的自我更新和诱导多能干细胞的生成, 而miRNA let-7

等则能够促进ESC的分化并抑制诱导多能干细胞的生成,其相互拮抗的信号转导机制尚未明确。

在本研究中,研究小组发现miRNA移植ESC中的上皮-间充质细胞转化(EMT)通路;其中,miR-294/302和let-7家族负调控EMT通路,同时负调控细胞凋亡通路;利用遗传学方法和化学小分子激活这两者之一就能抑制ESC自我更新的能力。进一步研究发现,miR-294/302抑制EMT过程中的多个基因,如*Tgfr2*和*Gsk3-beta*,阻断TGF-beta和GSK3通路。联合抑制EMT和凋亡通路可以促进ESC的自我更新。

本项研究为干细胞调控提供了潜在的靶标,同时也预示生物体中可能广泛存在微小RNA调控的通路间的协同作用。

Guo WT, Wang XW, Yan YL, Li YP, Yin X, Zhang Q, *et al.* Suppression of epithelial-mesenchymal transition and apoptotic pathways by miR-294/302 family synergistically blocks let-7-induced silencing of self-renewal in embryonic stem cells. *Cell Death Differ* 2014; doi: 10.1038/cdd.2014.205.

朱丽华 整理