

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。

Bone Marrow Transplant: 胎儿微嵌合体会对接受半相合移植的患者存活率产生重要影响

德国汉堡儿童癌症中心基金会等机构的研究人员发现,胎儿微嵌合体会对接受半相合移植的患者存活率产生重要影响,具有胎儿微嵌合体的母亲在半相合移植手术中作为供体,移植效果更佳。该研究结果公布在*Bone Marrow Transplant*上。

传统骨髓移植需要供受者HLA抗原完全匹配,这在普通人群中的相合率为几万分之一。而半相合骨髓移植技术只要求供受者一条HLA染色体相同,每一个体几乎都有配型半相合的亲缘供者。患者的父母、兄弟姐妹、子女、甚至患者或患者父母的表亲兄弟姐妹都可能成为供者。胎儿微嵌合体是存在母体中的胎儿细胞,女性在妊娠期间,胎儿细胞穿过胎盘屏障进入母体血液循环,进而分布到母体全身并能长期停留。

研究人员研究了德国46名接受了去除T淋巴细胞的造血干细胞移植的半相合移植患者,年龄为4个月到21岁。其中,38人接受了母亲的造血干细胞移植,这其中又有18名母亲体内存在胎儿微嵌合体。结果显示,体内存在胎儿微嵌合体的母亲、体内无胎儿微嵌合体的母亲以及父亲为孩子移植造血干细胞后,患儿的存活率分别为72%、29%和50%。

研究人员尚不清楚胎儿微嵌合体在半相合移植中为什么能提高患儿的存活率。他们猜测,妊娠期留下了某种免疫上的痕迹,这种痕迹在母亲免疫系统通过半相合移植再次与孩子接触时发挥了一定作用。研究人员将进一步研究其中原因,希望能够筛选最适合的供体提高白血病患儿的接受移植后的存活率。

Kruchen A, Stahl T, Gieseke F, Binder TM, Ozcan Z, Meisel R, *et al.* Donor choice in haploidenti-

cal stem cell transplantation: Fetal microchimerism is associated with better outcome in pediatric leukemia patients. *Bone Marrow Transpl* 2015; doi: 10.1038/bmt.2015.136.

Nat Cell Biol: 癌基因c-Jun阻碍体细胞重编程

广州生物医药与健康研究院的裴端卿和陈捷凯实验组研究发现,癌基因*c-Jun*阻碍体细胞重编程,同时开发了全新的iPS细胞诱导因子组合,通过抑制*c-Jun*表达,成功进行体细胞重编程。该研究结果发表在近期*Nat Cell Biol*上。

由于干细胞具有与癌细胞类似的无限增殖的潜能,加上癌症干细胞的发现,使人们怀疑干细胞与癌细胞有关联。癌基因*c-Jun*只在体细胞表达,在胚胎干细胞不表达。当胚胎干细胞中强制表达*c-Jun*时,会失去多能性并迅速分化为内胚层细胞,完全阻滞iPS细胞的产生。由此,科研人员萌发了通过*c-Jun*抑制因子促进重编程的想法。

该研究从体细胞阶段的因子出发,发现*c-Jun*与干细胞多能性完全不相容,对RNA-seq数据进行GO分析,并对*c-Jun*调节的基因进行heat maps分析,发现*c-Jun*抑制多能基因,但诱导EMT相关基因,且直接调节EMT相关基因。

此外,研究发现,通过shRNA、dominant-negative *c-Jun*和抑制剂Jdp2等手段抑制*c-Jun*可以促进重编程,还可以替代Yamanaka因子中最为核心的Oct4。科研人员以此为基础建立了一套新的iPS细胞诱导因子,包括Jdp2和另外5个非Yamanaka因子(*Id1*、*Jhdm1b*、*Lrh1*、*Sall4*和*Glis1*)。

该研究改写了癌基因与iPS细胞的关系,提示体细胞广泛存在的*c-Jun*是一个体细胞状态的保卫者,也是一个通向多能性的关键关口。

Liu J, Han Q, Peng T, Peng M, Wei B, Li D, *et al.* The oncogene c-Jun impedes somatic cell reprogramming. *Nat Cell Biol* 2015; 17(7): 856-67.

Cell: 成年神经干细胞分化命运出生前已决定

美国加州大学旧金山分校的研究人员发现, 成年神经干细胞在小鼠出生之前就已经发生了基因的预编程, 会形成特定类型的神经元细胞。该研究结果发表在近期的*Cell*上。

侧脑室区域(V-SVZ)的神经干细胞称为B1细胞, 具有星形胶质细胞的特征, 也表达放射胶质细胞(RG)特异的Nestin、BLBP、GLAST和Sox2。B1细胞能够产生神经细胞并迁移到嗅球, 分化为多种抑制性中间神经元。

研究人员利用复杂的DNA标记技术对小鼠B1细胞的发育进行了追踪, 并追溯到它们的胚胎祖细胞。研究人员发现, 大部分B1细胞在小鼠E13.5~15.5产生, 处于胚胎期大脑发育的非常早期阶段, 这些细胞形成后一直处于静默状态, 在之后的生命阶段会重新激活。

这项研究发现小鼠成年神经干细胞在胚胎阶段就已经发生预编程, 且只能形成特定种类的神经元细胞, 这对神经干细胞研究及利用神经干细胞进行神经性疾病治疗具有重要参考价值。

Fuentealba LC, Rompani SB, Parraguez JI, Obernier K, Romero R, Cepko CL, *et al.* Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell* 2015; 161(7): 1644-55.

Cell Rep: CDC20-APC/SOX2信号轴调节胶质母细胞瘤干细胞

美国华盛顿大学的研究人员发现, 癌症干细胞必须一直维持着它们的异常生长能力, 如果能破坏这一维持过程, 就能破坏关键角色癌症干细胞的扩散。相关论文在线发表近期的*Cell Rep*上。

胶质母细胞瘤内含有的癌症干细胞(human glioblastoma stem-like cell, GSC)可以在体外繁殖肿瘤, 对治疗产生抗性, 引起放疗后的肿瘤生长和复发。APC(anaphase-promoting complex)及其辅酶CDC20驱动有丝分裂进程。CDC20-APC是多种肿瘤治疗的潜在靶标。

研究发现, CDC20-APC驱动GSC的侵袭力和

自我更新; CDC20对于体内肿瘤形成非常关键。科研人员在胶质母细胞瘤中鉴定了多能性转录因子SOX2, 是CDC20的作用蛋白; 并证明CDC20-APC通过SOX2调节癌症干细胞的侵袭力和自我更新。

在原位移植动物模型中, 敲除和提高CDC20的表达能分别抑制和提高让癌症干细胞产生脑部肿瘤的能力。研究人员还对临床肿瘤样本进行了分析显示, CDC20水平最高的胶质母细胞瘤患者, 在确诊后的生存期最短。

研究揭示了GSC中关键的CDC20-APC/SOX2信号轴。进一步分析SOX2的转录靶标对厘清SOX2调节癌症干细胞的侵袭力和自我更新的精确机制、开发胶质母细胞瘤的CDC20-APC靶向治疗方案很有意义。

Mao DD, Gujar AD, Mahlokozera T, Chen I, Pan Y, Luo J, *et al.* A CDC20-APC/SOX2 signaling axis regulates human glioblastoma stem-like cells. *Cell Rep* 2015; 11(11): 1809-21.

ACS Appl Mater Interfaces: 利用智能胶原支架材料治疗脊髓损伤研究

中国科学院遗传与发育生物学研究所戴建武研究组利用智能胶原支架材料治疗脊髓损伤获得进展。该研究结果近日于*ACS Appl Mater Interfaces*上在线发表。

脊髓损伤修复是世界医学难题, 很多髓磷脂相关的抑制分子引起RhoA磷酸化, 并最终导致脊髓再生失败。而有研究表明, 部分轴突导向分子如ephrinB3和sema4D也能激活RhoA磷酸化而具有抑制损伤后轴突再生的作用。

戴建武研究组长期从事脊髓再生医学研究, 为了进一步改善脊髓损伤再生的微环境, 他们构建了具有胶原特异结合能力的ephrinB3及Sema4D的拮抗蛋白CBD-EphA4-LBD及CBD-PlexinB1-LBD。体外结合实验表明, CBD-EphA4-LBD及CBD-PlexinB1-LBD能够特异的与胶原材料结合, 并能持续缓慢地从胶原材料上释放下来。通过大鼠脊髓T10全横断模型研究表明, 移植了上述智能生物材料的大鼠较空白对照组和单纯移植胶原支架材料组的大鼠表现出有更多的神经纤维及运动神经元再生进入到损伤区内; 同时, 上述再生的神经纤维也能够更好的被再髓鞘化; 此外, 大鼠在术后3个月的观察期内

还表现出更快速和更有效的行为学改善。

Li X, Han J, Zhao Y, Ding W, Wei J, Han S, *et al.* Functionalized collagen scaffold neutralizing the myelin-inhibitory molecules promoted neurites outgrowth *in vitro* and facilitated spinal cord regeneration *in vivo*. ACS Appl Mater Interfaces 2015; 7(25): 13960-71.

Cell Stem Cell: 干细胞临床试验的进展和挑战

澳大利亚Hudson Institute for Medical Research的Alan Trounson和Courtney McDonald总结了近期的干细胞临床试验的进展和挑战, 相关论文发表在近期的*Cell Stem Cell*上。

使用干细胞产品进行再生医学的临床治疗研究有望治疗多种疾病。作者对NIH和欧洲临床试验数据库、期刊数据库以及相关公司公布的干细胞临床试验资料进行了收集整理。目前, 角膜缘干细胞已经进入成熟阶段, 神经干细胞(neural stem cell)能够进行中枢神经系统修复再生治疗, 多能干细胞(pluripotent stem cell)的应用潜能最为广泛, 而间充质干细胞受研究者青睐, 研究项目最多。胎盘来源的干细胞(placental stem cell)与间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)类似, 内皮干细胞(endothelial stem or progenitor cell)具有血管修复的潜能。

Chabiotech公司在韩国、Ocata Therapeutics公司在美国、Pfizer公司在英国、Cell Cure Neurosciences公司在以色列、ViaCyte在美国、Assistance Publique-Hopitaux de Paris在法国、International Stem Cell公司在澳大利亚和Asterias Biotherapeutics公司在美国进行多能干细胞(包括胚胎干细胞和iPS细胞)的临床试验, 适应症包括眼科疾病、I型糖尿病、心衰、帕金森病和脊髓损伤。

角膜缘干细胞移植技术能够成功修复功能性角膜上皮, 角膜缘干细胞来自患者自体或羊膜。各国研究人员也在尝试用iPS技术制备角膜缘细胞、口腔黏膜上皮细胞体外培养以及遗体捐献的角膜组织进行角膜上皮修复。

神经干细胞在临床试验中主要用于修复受损的中枢神经系统。治疗用的细胞多来自胎儿。City

of Hope公司、Neuralstem公司、Neuralstem公司、Stem Cells公司、TRANSEURO公司和Wroclaw医科大学在美国、欧洲等地进行了神经干细胞临床试验, 适应症包括神经胶质瘤、ALS、慢性脊髓损伤及中风等中枢神经系统损伤和疾病。

NIH登记的的60多项内皮干细胞临床试验中, 有12项公布了研究进展, 均为自体移植, 细胞来源为骨髓或外周血, 适应症包括肺动脉高压、顽固性心绞痛、下肢缺血等。

美国Celgene公司、瑞典Karolinska研究院、澳大利亚Prince Charles Hospital/Mater Medical Research Institute和美国纽约医科大学进行了胎盘干细胞临床试验, 适应症包括中风、多发性硬化、类风湿关节炎、GVHD等。

利用MSC的细胞治疗的临床试验数量众多。NIH临床试验数据库中, 有374项MSC相关的临床试验, 是2011年数据的3倍, 但约九成均在探索阶段的I/II期。III期临床试验中, 仅3项宣布完成。唯一的IV期临床试验是在中国进行的利用脐血MSC治疗再生贫血症。利用其免疫抑制作用, MSC被广泛用于缓解异体移植的免疫排斥的研究。利用MSC进行心脏修复研究也有了很大进展。试验证明, 自体骨髓干细胞移植效果不佳, 异体MSC移植对缺血性心脏病效果各异, 其他适应症还包括肺病、肝病、糖尿病、缺血性中风和ALS等。

目前, 多数干细胞临床研究还处于临床I/II期阶段, 有很多临床研究失败或终止, 有些研究缺乏足够的临床前数据, 也有使用未分化的胚胎干细胞, 有致癌风险。到目前为止, 干细胞自体 and 异体移植引起的安全问题的报道甚少。

随着临床数据的积累, 干细胞临床治疗的前景是光明的。自体角膜缘干细胞扩增培养(Holoclar)细胞治疗已经在欧盟获得批准使用, 加拿大和新西兰批准了间充质干细胞用于儿科GVHD。未来五年会有更多的干细胞产品研发成功投入市场。

Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges. *Cell Stem Cell* 2015; 17(1): 11-22.