

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。

Stem Cells: 提高移植干细胞的有效性

香港中文大学陈小章教授领导的研究小组发现将干细胞重组为更基础的形式可以提高移植的有效性, 该研究结果公布在*Stem Cells*杂志上。

干细胞移植到患者体内后的存活率限制了它们的整体效力, 为了克服这一问题, 陈小章教授的研究团队对去分化进行了研究, 这是一个能够将专门的分化细胞重新转为更原始的细胞的过程。研究小组首先将骨髓多能干细胞分化成神经元细胞系, 然后去掉分化条件, 使细胞重新转化为具有更基础的细胞特征的形式。研究人员发现, 在动物模型中去分化细胞在改进认知功能以及促进中风恢复方面更为有效。

结果证实, 去分化是一种可行的技术, 可用来将细胞重塑为更早期、更原始的状态, 使它们重组后具有更高的细胞存活率, 从而提高它们的临床应用潜力。而在对细胞进行去分化之前, 通过将其预分化为所需的细胞系, 对间叶干细胞进行处理, 使得多能干细胞更容易操作和移植。

Liu Y, Jiang X, Zhang X, Chen R, Sun T, Fok KL, *et al.* Dedifferentiation-reprogrammed mesenchymal stem cells with improved therapeutic potential. *Stem Cells* 2011; 29(12): 2077-89.

Stem Cells Int: iPSC冻存技术研究

美国Sanford-Burnham医学研究所的研究人员开展了一项系统研究, 比较不同的冻存步骤对人诱导多能干细胞(iPSC)的影响。研究结果发表在*Stem Cells Int*杂志上。

目前, 冷冻保存仍然是iPSC相关应用的路障, 包括基础研究、再生医学转化研究或药物开发。因此, 有必要开发并验证一个高效的步骤, 以便建立冻

存细胞库。在这项研究中, 研究人员比较了人iPSC的三种冻存模式: (1)STD模式: 在冻存管中用10%的冷冻保存剂冻存; (2)ACC模式: 在冻存管中用Accutase解离细胞并冷冻; (3)PLT模式: 在可编程的冰箱中对多孔板中的贴壁细胞进行冷冻, 使用一步法或多步法冷却步骤。他们比较了四种冷冻保存剂, 包括DMSO、乙二醇(EG)、丙二醇(PG)和甘油(GLY)。

研究人员发现, 人iPSC的复苏结果主要取决于冷冻保护剂的性质和所使用的冻存步骤。其中, 乙二醇的毒性低于DMSO, 且比丙二醇和甘油更好地维持了多能性。在ROCK抑制剂和乙二醇存在时, 使用Accutase解离iPSC, 并采用可编程的冷冻, 显著改善了多能干细胞的产量, 与标准模式相比提高了最多6倍。此外, 平板中贴壁细胞的冻存也非常高效, 此条件下的复苏与ACC模式相当或更高。

Katkov II, Kan NG, Cimadamore F, Nelson B, Snyder EY, Tersikh AV. DMSO-free programmed cryopreservation of fully dissociated and adherent human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Int* 2011; doi: 10.4061/2011/981606.

Cell Stem Cell: 神经干细胞研究进展

复旦大学脑科学研究院医学神经生物学重点实验室、美国约翰霍普金斯医学院等处的研究人员发表了题为“Postnatal neurogenesis in the human forebrain: from two migratory streams to dribbles”的文章, 点评了近期有关脑室下区神经学的最新进展, 这一评论性文章公布在*Cell Stem Cell*杂志上。

近年来, 复旦大学脑科学研究院的杨振纲研究组在神经干细胞研究方面取得了不少成果, 发现了成年猕猴和人类的大脑中存有神经干细胞和新生的神经元, 并首次详细描述了由神经干细胞生成的新

生神经元的特征及迁移路线,该成果为人类脑损伤后神经再生带来了新的希望。

文中首先较为详细地确认了成年猕猴大脑中的由神经干细胞所生成的新生神经元,并追踪、探索了这些新生神经元在脑内特有的长时程迁移规律。之后这一研究团队又在成年人脑组织研究中发现了神经干细胞,并发现这类神经干细胞在脑内非常活跃,可以不断地生成新的神经元。这项成果为人类脑损伤后神经再生带来了新的希望。

这一研究组还利用条件性敲除基因的方法,对神经干细胞在正常以及受损伤大脑内的调控机制作了深入研究,最终发现一个叫做*Sp8*的基因在神经细胞产生和长距离迁移过程中有重要作用,如果没有*Sp8*基因,神经干细胞就不会发生其应有功能。

Yang Z, Ming GL, Song H. Postnatal neurogenesis in the human forebrain: From two migratory streams to dribbles. *Cell Stem Cell* 2011; 9(5): 385-6.

***PLoS One*: 干细胞基因*PIWIL2*在人体自身抗癌中扮演重要角色**

由上海交通大学医学院附属仁济医院干细胞研究中心高建新教授领衔的研究新近在肿瘤基因领域有了新的突破,生殖干细胞基因*PIWIL2*被认为在肿瘤的早期发生中扮演重要角色。该研究成果于2011年11月16日发表于*PLoS One*。

肿瘤作为目前人类健康的第一大杀手,已被全球各国的科学家和研究人员广泛关注。研究认为肿瘤的发生是始于细胞内DNA受到损伤后发生的基因突变。

高建新教授介绍说,在DNA未受损的情况下,细胞内的*PIWIL2*基因是基本沉默的。当受到急性辐射或化学药物作用等导致DNA受损时,原本沉默的*PIWIL2*基因会被短暂激活,参与调节染色质松弛、解链,促进DNA修复。细胞染色质紧密的双链结构得到松弛是实现其它蛋白质对染色质内部进行准确、有效修复的关键。在修复后,*PIWIL2*基因又恢复到原有水平。而缺陷细胞由于缺少*PIWIL2*基因无法完成对DNA的修复,就可能走向衰老、凋亡或向肿瘤细胞转化,丧失自身对细胞分裂的控制的功能,导致肿瘤形成。

由于这一修复过程处于肿瘤发生的早期,研究者认为,阐明*PIWIL2*基因在DNA修复过程中所扮演

的角色,将为深入研究*PIWIL2*基因的生物学功能以及癌症防治的潜在手段方面提供新视角。此外,研究者还指出,*PIWIL2*基因今后有可能作为一个新的生物标记,来检测、评估人体受到急性辐射所造成的伤害。

Yin DT, Wang Q, Chen L, Liu MY, Han C, Yan Q, *et al.* Germline stem cell gene *PIWIL2* mediates DNA repair through relaxation of chromatin. *PLoS One* 2011; 6(11): e27154.

***PNAS*: 胚胎干细胞——神经疾病细胞移植疗法的新希望**

威斯康辛大学麦迪逊分校的一项研究证明源于人类胚胎干细胞的神经元能够调节宿主神经细胞的网络行为,预示神经疾病细胞移植疗法的新希望。研究论文公布在*PNAS*杂志上。

研究人员将被光活化后的来自人类胚胎干细胞(hES细胞)的神经元移植到患有神经性退化疾病的小鼠大脑中,分析人类细胞在体外及在移植到小鼠大脑中后整合到小鼠神经元的能力。研究人员将这些人类细胞与小鼠神经元细胞共同培养,显示出了同步的神经活动。这些人类细胞逐渐在与小鼠神经元的生长过程中出现了冲动活动。此外,用光刺激这些人类神经元能引发小鼠神经元的冲动行为,这表明了人类神经元与小鼠神经元的互动。光刺激也引发了移植来自人类胚胎干细胞的神经元的小鼠大脑切片的小鼠神经元的响应,这提示移植的神经元可以通过功能整合参与到神经元网络并且控制神经网络的活动。这项研究结果对于帕金森病、阿兹海默病、中风和癫痫的新治疗方法研究具有重要意义。

Weick JP, Liu Y, Zhang SC. Human embryonic stem cell-derived neurons adopt and regulate the activity of an established neural network. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(50): 20189-94.

***Nat Biotechnol*: 揭示人胚胎干细胞体外培养遗传变异**

在国际干细胞研究组织倡导下,多国科学家参与了一项全球性合作研究,分析了来自19个不同国家38个实验室的125种独立的人胚胎干细胞(人ES细胞)系基因组,也鉴定出许多发生同样扩增和删除的DNA序列区域,但是只有一个区域——第20条染色体长臂上的DNA序列扩增——以足够多的频率出

现,同时足够小以便鉴定单个候选基因,他们发现该区域为基因*BCL2L1*。研究成果发表在近期出版的*Nat Biotechnol*杂志上。

基因*BCL2L1*能抑制细胞死亡,所以*BCL2L1*基因区域发生扩增的细胞系,就像通过人工过表达*BCL2L1*的细胞那样,在培养时拥有生长优势,这就提示人ES细胞在培养时遭受选择性压力。

人ES细胞的这种遗传变化可能限制其在临床上的应用,导致将它们用于病人治疗的计划完全泡汤。首先经过长时间培养,人ES细胞容易发生变化,而较年轻的培养细胞遗传变异几率较小。再者,大多数细胞系没有发生变异,核型保持正常。

安德鲁斯说,“从安全和应用角度看,我们培养细胞并希望保持遗传正常,但是监控是必须的,因为如果细胞经过长时间培养就有可能发生遗传变化,而这些变化并不是随机性的。”比如,一旦人胚胎细胞系*BCL2L1*区域发生扩增,这可能就意味着是时候将它们扔掉了。他说,“这种现象确实会发生,但仍然可控。”

Amps K, Andrews PW, Anyfantis G, Armstrong L, Avery S, Baharvand H, *et al.* Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. *Nat Biotechnol* 2011; 29(12): 11132-44.

Cell Res: iPS细胞心肌细胞分化

近日,来自中科院健康科学研究所干细胞生物

学重点实验室的研究人员报道了诱导多能干细胞iPS细胞在临床上转化应用的最新成果——建立了简单经济的高效诱导iPS细胞向心肌细胞分化的体系,并发现细胞外微环境在多能干细胞分化过程中的重要作用。相关成果公布在*Cell Res*杂志上。

研究人员利用中国科学院动物所、上海生命科学研究院生化细胞所、健康所、广州生物医药与健康院建立的11株不同的iPS细胞系统对16种心肌细胞分化诱导物进行筛选,结果发现抗坏血酸(ascorbic acid)表现出一致的和高效的诱导iPS细胞向心肌细胞分化作用,可将小鼠和人iPSCs向心肌细胞的分化效率分别提高了约7倍和30倍,并明显缩小了不同iPSCs系间心肌细胞的分化差异。

机制研究发现,抗坏血酸通过增强胞外胶原的分泌,激活MEK-ERK1/2通路,进而特异性地促进心肌前体细胞增殖,促进心肌细胞的分化作用。此外,抗坏血酸促进了iPS细胞分化的心肌细胞的成熟度。该研究说明细胞外微环境对于iPSCs向心肌细胞分化和心肌前体细胞的增殖具有重要的调控作用,可以此建立高效便捷的体系诱导小鼠和人iPSCs向心肌细胞分化,对iPS细胞在心脏疾病研究、心脏再生医学应用研究有积极意义。

Cao N, Liu Z, Chen Z, Wang J, Chen T, Zhao X, *et al.* Ascorbic acid enhances the cardiac differentiation of induced pluripotent stem cells through promoting the proliferation of cardiac progenitor cells. *Cell Res* 2011; doi: 10.1038/cr.2011.195.

朱丽华 整理