

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: 细胞移植或可治疗“舞蹈病”

近日,复旦大学上海医学院张素春研究小组发现了来源于人胚胎干细胞(hESC)的GABA能神经细胞可以修复运动障碍,对治疗人类亨廷顿病有重要意义,研究结果在线发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

亨廷顿病是先天性神经系统退行性疾病,是由于GABA能神经细胞逐步退化后引起神经“环路”紊乱,导致病人的运动协调性和认知能力逐渐丧失,最终“慢性死亡”,目前医学界对此病束手无策。

张素春研究团队把研究重点放在如何使hESC定向诱导分化为GABA能神经细胞上。GABA能神经细胞分泌的 γ -氨基丁酸是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,对机体的多种功能有重要调节作用。研究小组开发了一种新方法可以从hESC获得大量GABA能神经细胞,并将GABA能神经细胞移植到亨廷顿病模型鼠脑内。之后观察到模型鼠的运动功能障碍有了明显减缓和改善,证明移植的细胞不仅能与内源细胞整合,还能有效修复脑内损伤的神经环路。

此前,脑神经研究领域的神经科学家认为成人脑神经环路很难修复,但张素春研究团队的研究成果证明,移植的GABA能神经细胞不仅能够重新建立神经环路,还能产生正确的神经递质,使细胞移植治疗亨廷顿病成为可能。此项研究还表明,成人脑要比以前认为的更具可塑性。

Ma L, Hu B, Liu Y, Vermilyea SC, Liu H, Gao L, *et al.* Human embryonic stem cell-derived GABA neurons correct locomotion deficits in quinolinic acid-lesioned mice. *Cell Stem Cell* 2012; 10(4): 455-64.

Cell Stem Cell: 干细胞编程的新捷径

德国波恩大学的研究人员成功将小鼠成纤维细胞直接转变为了神经干细胞,并证实这些干细胞

能够再生和转变为各种类型的大脑细胞。相关研究成果发表在3月22日的*Cell Stem Cell*杂志上。

波恩大学再生神经生物学研究所的Frank Edenhofner与他的同事们选择了小鼠的成纤维细胞作为初始材料,目标是生成神经干细胞或大脑干细胞,包括神经元、少突神经胶质细胞和星形胶质细胞。

Oct4是其中一个关键的调控因子。研究人员利用特殊的技术使得该因子只激活必要的数日,就可以直接获得大脑干细胞,即诱导神经干细胞(iNS cells)。不过,这一细胞转化的确切机制还有待研究。

这种重编程细胞的新方法相比于iPS细胞和胚胎干细胞更快速、更安全。相比于过去iPS细胞技术,新方法要快2~3倍,需要的工作量和成本也大大降低,而且还显著降低了成瘤风险。新方法最突出的优点是生成的神经细胞几乎可以无限扩增。

虽然此项技术应用于细胞治疗临床还言之过早,但科学家可以发展此项技术获得患者的大脑干细胞,进行各种神经退行性疾病基础研究。

Thier M, Wörsdörfer P, Lakes YB, Gorris R, Herms S, Opitz T, *et al.* Direct conversion of fibroblasts into stably expandable neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 10(4): 473-9.

JAMA/Circ Res: 干细胞赢得心脏疾病研究者的青睐

美国德克萨斯心脏研究所James Willerson博士根据其在多项研究中的经验证明,来源于患者骨髓的干细胞能够用于治疗严重的心力衰竭,而来源于脂肪的干细胞则效果更好。其研究结果发表在*JAMA*和*Circ Res*上。

心力衰竭是指由于某些原因,使心肌收缩力明显减弱,排血量在短期内急剧降低,引起循环障碍,而产生动脉系统供血不足和静脉系统瘀血。心力衰竭多发生于老年人之中。

在向美国心脏病学会年度科学会议提交其最新的研究结果中, Willerson博士认为最好的干细胞是来源于脂肪的干细胞及位于心脏的一种被称为c-KIT阳性干细胞。此项研究获得政府资助, 招募了92位严重心脏衰竭患者, 这是迄今为止在严重心脏衰竭患者中所开展的规模最大的骨髓干细胞研究。这些患者由于心脏功能太弱, 导致人体血液供应不足, 射血分数仅45%或更少, 远低于正常水平的下限55%。通过将干细胞从髋关节骨髓中取出并加以培养, 随后直接注入心脏, 使射血分数提高了2.7%, 改变虽然很小, 但在统计学上却具有显著改善。如果患者更年轻, 改善的效果将会更加明显。此次研究将对患者进行为期5年的跟踪随访以评价治疗效果。

而去年, Willerson博士所开展的一项研究中, 使用脂肪间充质干细胞(ADSCs)对严重心脏衰竭患者进行了治疗, 研究中患者的心脏功能得到了显著改善, 具体表现就是死亡率和心脏病发作的降低甚至无需再住院。

Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, Henry TD, Ellis SG, Zhao DX, *et al.* Effect of Transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA* 2012; doi: 10.1001/jama.2012.418.

Lombardi R, da Graca Cabreira-Hansen M, Bell A, Fromm RR, Willerson JT, Marian AJ. Nuclear plakoglobin is essential for differentiation of cardiac progenitor cells to adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res* 2011; 109(12): 1342-53.

Cell Stem Cell: 从皮肤细胞中培养出成体干细胞

德国马克斯·普朗克协会的科学家22日表示, 他们首次跳过了多能干细胞阶段, 成功从皮肤细胞中获得了成体干细胞。研究结果发表于*Cell Stem Cell*上。

在实验中, 该研究团队首先提取出老鼠的皮肤细胞, 接着使用不同生长因子的组合配方, 在合适的培养环境下, 诱导老鼠的皮肤细胞分化成成体神经干细胞。

该研究团队的领导者Schöler表示, 对体细胞进行重新编程并不需要经过多能干细胞状态。众所周知, 多能干细胞可能会在体内形成肿瘤, 而这种新方法得到的成体干细胞是一种存在于已分化组织中的未分化细胞, 可自我更新并形成特定组织而非任何细胞类型。新方法有望让组织再生过程变得更加高

效且安全。

在实验中, 研究人员将实验鼠皮肤细胞放在特定的培养环境中, 诱导皮肤细胞高效率转化为成体神经干细胞。得到的成体神经干细胞具有巨大的医用潜力, 目前的实验使用的是鼠科动物, 下一步, 他们将使用人体细胞进行同样的实验。

Han DW, Tapia N, Hermann A, Hemmer K, Höing S, Araúzo-Bravo MJ, *et al.* Direct reprogramming of fibroblasts into neural stem cells by defined factors. *Cell Stem Cell* 2012; 10(4): 465-72.

Sci Transl Med: 干细胞注射对抗器官排异

美国路易斯维尔大学和芝加哥西北纪念医院合作的新研究称, 给肾移植病人注射干细胞, 可以使病人不必终身服用或注射抗排异反应药物。研究结果刊登在*Sci Transl Med*上。

器官移植的一大主要风险因素是排异反应。接受器官移植的病人需要终生使用抗排异反应药, 对免疫系统造成一定损伤, 增加高血压、糖尿病及严重感染的危险。

此项研究中使用一种富含造血干细胞(HSCs)和致耐受性移植辅助细胞(FCs)的新型生物工程细胞产品配合非清髓调节手段, 8名患者接受HLA不匹配肾脏和FC/HSC移植, 随后接受放疗、化疗和免疫抑制治疗, 患者年龄29~56岁。移植后一周完全嗜中性细胞计数达到最低点, 两周后恢复。一个月后的多系嵌合性为6%~100%。2例出现短暂嵌合, 持续低剂量tacrolimus单一治疗; 1例在移植手术并罹患肾动脉血栓2月后出现病毒性脓毒症; 5例呈现持久嵌合, 体外增殖实验中也表现了免疫活性和供体特异性耐受性, 移植1年后均摆脱了所有抑制免疫反应。没有患者产生抗供体抗体或出现移植综合征或GVHD。

该项实验在美国多家医院进行, 早期多项测试已经获得成功。科学家表示, 这项新突破对于器官移植科学具有重大影响。

Leventhal J, Abecassis M, Miller J, Gallon L, Ravindra K, Tollerud DJ, *et al.* Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med* 2012; 4(124): 124ra28.

PNAS: 日本研究发现癌干细胞难以彻底杀死的原因

日本东京大学医学研究所的一项新研究发现, 对于癌症发病和复发起到重要作用的癌干细胞, 能

够自己分泌其生存必需的各种蛋白质。如果能够破坏这个机制,就有望防止癌症的复发。研究结果发表在*PNAS*上。

癌干细胞是指具有干细胞性质的癌细胞,有“自我复制”以及“多细胞分化”等能力。这类细胞被认为有形成肿瘤乃至发展成癌症的潜力。现在的癌症治疗主要是通过药物和放疗等杀死癌细胞。但是,如果有癌干细胞残留,癌细胞就会再次增殖,而彻底杀死癌干细胞的技术一直没有重大进展。

研究人员从乳腺癌患者的癌组织中成功提取出癌干细胞,研究发现,癌干细胞能够自己分泌其生存所必需的各种物质,包括细胞分裂和自我复制时需要的蛋白质等。研究小组还发现,癌干细胞分泌的物质还会进入血液中。研究人员说,这一发现意味着可以通过血液检查发现癌干细胞是否在增加,从而有望对癌症的发病和复发等进行早期诊断。

Hinohara K, Kobayashi S, Kanauchi H, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E-I, *et al.* ErbB receptor tyrosine kinase/NF- κ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; doi: 10.1073/pnas.1113271109.

Cell Stem Cell: 人胚胎干细胞发育调控机制

Nanog、*Oct4*和*Sox2*是维持胚胎干细胞多能性的必需基因。因为人胚胎干细胞(hESC)的使用受到限制,对这些基因的很多研究一直是在小鼠中开展,这些基因在hESC的机制一直未能阐明。美国耶鲁大学干细胞研究中心的一项研究表明,hESC在人类中发挥作用的方式与mESC存在显著的差别。相关研究结果发表在*Cell Stem Cell*上。

研究发现在hESC中,*Oct4*调控并与*BMP4*相互作用指定4条发育路线。高浓度*Oct4*,缺乏*BMP4*激活自我更新,有*BMP4*则向中胚层细胞分化;低浓度*Oct4*,缺乏*BMP4*诱导胚胎外胚层分化,有*BMP4*则向胚胎外系细胞分化。*Nanog*抑制胚胎外胚层细胞定向分化但几乎不影响其他细胞。*Sox2*和*Sox3*则抑制中内胚层分化。每种因子控制不同的细胞分化命运。

研究还发现,干细胞的自我更新也参与几种癌症类型的形成。此研究结果改变了科学家对hESC自我更新机制的理解。

Wang Z, Oron E, Nelson B, Razis S, Ivanova N. Dis-

tinct lineage specification roles for *Nanog*, *Oct4*, and *Sox2* in human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 10(4): 440-54.

Cell Stem Cell: 自我更新的内皮层祖细胞

美国费城儿童医院细胞与分子治疗中心的干细胞生物学家Paul J. Gadue博士和同事们利用特殊的细胞因子操纵ESCs和iPSCs,将其转变为内胚层祖细胞(endodermal progenitor cells, EPCs)。这些内胚层祖细胞在实验室增殖情况良好并能发展为内胚层细胞,研究结果发表在*Cell Stem Cell*期刊上。

EPCs能够分化为多种细胞类型,如肝脏、胰腺和肠道细胞,且在移植实验中并不形成畸胎瘤。在研究中,将EPCs分化为表达胰岛素的 β 细胞,当接受葡萄糖刺激时,这些工程 β 细胞能够释放胰岛素,这些细胞只能恢复正常功能的20%,而直接从ESCs或iPSCs获得的类似细胞对葡萄糖反应差或无反应。此外,EPCs也能发育成肝细胞和肠道细胞。

尽管应用到实际的临床治疗还需很多年,但是EPCs很可能被人们用来开发出一种组织替换疗法,为糖尿病病人提供 β 细胞或为肝病病人提供肝细胞。

Cheng X, Ying L, Lu L, Galvão AM, Mills JA, Lin HC, *et al.* Self-renewing endodermal progenitor lines generated from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 10(4): 371-84.

Nat Methods: 规模生产干细胞新技术

加拿大多伦多大学生物材料与生物医学工程研究所的博士后研究员David Fluri和Peter Zandstra教授利用生物反应器提供稳定的环境条件,结合重编程技术,将小鼠细胞重编程为多能性干细胞,然后诱导分化为心肌细胞。该研究结果发表在*Nat Methods*上。

现在通用的干细胞培养方法不能产生足够多数量的干细胞,所需成本也很高。研究人员将干细胞在特定的生物反应器中悬浮培养,消除表面培养时存在的问题。这非常适合大规模培养干细胞,有助于解决干细胞生产培养的难题,从而有助于干细胞的研究和开发。

Fluri DA, Tonge PD, Song H, Baptista RP, Shakiba N, Shukla S, *et al.* Derivation, expansion and differentiation of induced pluripotent stem cells in continuous suspension cultures. *Nat Methods* 2012; doi: 10.1038/nmeth.1939.

朱丽华 整理