

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 Death Differ: 骨髓间充质干细胞免疫抑制分子iNOS和IDO功能的物种差异

近日,中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所时玉舫研究组对不同物种来源的骨髓间充质干细胞(MSCs)发挥免疫调节作用的关键因子进行了系统研究。研究论文发表在*Cell Death Differ*上。

MSCs免疫原性低,并且具有免疫抑制作用。时玉舫课题组之前的研究已经证明,小鼠和人MSCs分别通过一氧化氮合成酶(iNOS)和吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)发挥免疫抑制作用。

在新的研究中,从实验室常用的小鼠、大鼠、地鼠、兔、猪、猕猴,分离纯化骨髓MSCs,按照细胞形态特点、表面标志表达情况、分化潜能予以鉴定,比较不同物种来源的MSCs免疫抑制作用的特点,并研究不同物种MSCs介导免疫抑制作用的核心分子。

研究发现,人、猕猴、猪的MSCs主要通过IDO途径来实现其免疫抑制功能,而小鼠、大鼠、地鼠、兔的MSCs则是通过iNOS途径来实现其免疫抑制功能。有趣的是,以实验室常用动物模型的MSCs免疫抑制分子的iNOS氨基酸序列为基础,建立实验室常用哺乳动物进化演绎图,结果显示利用iNOS途径实现MSCs免疫抑制功能的小鼠、大鼠、地鼠及兔位于iNOS进化图的同一支上,这一现象符合小鼠、大鼠、地鼠及兔隶属于啮齿目总目的进化学分类;而猕猴及猪则相对集中的分布在与人更为接近的其他分支上。

综上所述, MSCs免疫抑制作用核心分子的物种差异性为能更好地选取用以研究MSCs临床应用机制的实验动物模型提供了依据,并为探寻更有效的治疗策略提供了理论基础。

Su J, Chen X, Huang Y, Li W, Li J, Cao K, *et al.*

Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ* 2013; doi: 10.1038/cdd.2013.149.

Cell Stem Cell: Sox2调控细胞自噬参与细胞重编程

中国科学院生物物理研究所范祖森课题组的新研究揭示了转录因子Sox2调控细胞自噬参与细胞重编程的分子机制。研究论文发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

细胞自噬是通过双层膜结构包裹并降解一些长时效蛋白质和冗余的细胞器,对于维持细胞稳态、抑制肿瘤发生、抗原递呈和胚胎发育具有关键作用。

范祖森课题组研究发现,在iPSC诱导过程中,自噬缺陷的Atg5^{-/-}MEF无法启动干性基因的表达,不能产生iPSC细胞,也不能形成畸胎瘤。

研究发现Sox2能够在重编程的早期下调mTOR的表达,并且启动自噬。当Sox2缺失时,mTOR的mRNA和蛋白水平均保持不变,并且不能引起自噬的发生。该课题组进一步研究了Sox2调控mTOR表达的机制,鉴定了Sox2在mTOR启动子上的结合区段。通过TALEN技术将这一结合区段剔除后,能够抑制Sox2对于mTOR的转录水平的调控,从而抑制自噬的发生和iPSC的产生。重要的是,还通过Sox2结合mTOR启动子的特异性序列,分离得到了与Sox2相互作用的染色质重塑NuRD复合物。NuRD复合物是介导组蛋白去甲基化和去乙酰化的抑制性复合物。将NuRD复合物的各个组分敲低以后,均能影响自噬的发生和iPSC的形成。该课题组通过对受精卵发育过程的研究,发现在4-8细胞期也存在着Sox2对于mTOR表达的抑制和自噬的发生,在Sox2

缺失的受精卵中,无法通过下调mTOR启动自噬。综上所述, Sox2通过招募NuRD复合物参与自噬调节,在细胞重编程过程中发挥着至关重要的作用。

Wang S, Xia P, Ye B, Huang G, Liu J, Fan Z. Transient Activation of Autophagy via Sox2-Mediated Suppression of mTOR Is an Important Early Step in Reprogramming to Pluripotency. *Cell Stem Cell* 2013; 13(5): 617-25.

Proc Natl Acad Sci USA: 人类iPS细胞大型分析揭示分化缺陷表型

日本京都大学山中伸弥率领的研究小组报告说,他们在利用人类iPS(hiPS)细胞培育神经细胞时,发现多数hiPS细胞能够发育成为神经细胞,但也有一部分hiPS细胞没有发育为神经细胞,移植也会导致肿瘤。研究结果发表在新一期的*Proc Natl Acad Sci USA*上。

研究小组对49株hiPS细胞和10株hES细胞进行了基因表达和DNA甲基化分析,发现两者之间有重叠的差异。其中40株hiPS细胞和10株hES细胞能够在体外分化为神经细胞,证明其余7株hiPS细胞即使经过分化培养依然保留一定量的未分化细胞,一旦移植到小鼠脑补就会形成畸胎瘤。这些分化缺陷的hiPS细胞高度表达一些基因,包括特异性的外源逆转录病毒 LTR7s(long terminal repeats),科研人员挑选了其中的3个HHLA1, ABHD12B, 和 C4orf51进行验证。

这些数据表明,一部分hiPS细胞的基因缺失,具有潜在的神经分化缺陷,应用之前需要对其鉴别和剔除。而这3个基因HHLA1, ABHD12B和C4orf51可以用作判断hiPS细胞质量的指标。

早期鉴别出细胞质量,就可以使用质量好的hiPS细胞培育组织和器官,不仅能提高移植安全性,也增加移植成功率。

Koyanagi-Aoi M, Ohnuki M, Takahashi K, Okita K, Noma H, Sawamura Y, et al. Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(5): 20569-74.

Nat Cell Biol: 人多能干细胞直接分化为三维输尿管芽前体细胞

美国Salk生物科学研究所和西班牙科学家合

作,利用人类多能干细胞(PSCs)制造出了三维肾结构,开发出了一个研究肾病的新型平台。这些研究结果发表在*Nat Cell Biol*杂志上。

肾脏一旦受损就很难恢复功能。研究人员试图将人类干细胞分化为肾细胞,但一直没有进展。

之前已经有科研人员报告利用干细胞构建出了肾细胞的前体细胞,但此次研究小组首次利用PSCs包括人ES细胞和iPS细胞,形成了与我们肾脏中的相似的三维细胞结构。

试验第一步,是在PSCs培养系统中添加肾脏自然发育过程中已知必需的生长因子,仅4天的时间里就足以让这些细胞朝着输尿管芽中细胞相似的细胞定向分化。随后研究人员通过将这些细胞与小鼠肾细胞共培养,引导它们进一步向输尿管芽中相似的器官结构分化。输尿管芽细胞可以形成发育过程早期的人类泌尿和生殖器官,随后形成排尿管。

此外,研究小组还采集了多囊肾病(PKD)患者的iPSCs,将其分化为肾结构,建立了崭新的病理平台,为新药研发和疾病治疗提供一个可靠的平台。

Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, Galleqos T, Suzuki K, Okamura D, et al. Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells. *Nat Cell Biol* 2013; 15(12): 1507-15.

Nat Biotechnol: 多能干细胞转化成了功能性的肺细胞和呼吸道细胞

美国哥伦比亚大学的科学家成功地将人体多能干细胞转化成了功能性的肺细胞和呼吸道细胞。发表在*Nat Biotechnol*杂志上。

早在2011年, Snoeck博士领导的科研小组就发现利用一组化学因子将人ES细胞或iPS细胞转化为前肠内胚层(肺细胞和呼吸道细胞的前体)。

在最新研究中,研究小组发现了新的化学因子,其能成功地将人的胚胎细胞或iPS细胞完全变成功能性的肺上皮细胞(覆盖肺部表面的细胞)。他们得到的细胞表达了至少6种肺上皮细胞和呼吸道上皮细胞的标志物,其中包括二型肺泡上皮细胞。这种细胞非常重要,因为其会产生对维持肺泡(气体交换发生的场所)至关重要的表面活性物质;另外,当肺部受伤时,二型肺泡上皮细胞还会参与修复工作。

最新研究成果将有助于科学家们研究多种肺

部疾病。未来, 科研人员希望利用这一技术进行肺部的自体移植。利用患者自身细胞再造功能性的肺, 避免排异问题。

Huang SX, Islam MN, O'Neill J, Hu Z, Yang YG, Chen YW, *et al.* Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2013; 32(1): 84-91.

Nat Med: 自我更新可作为结肠癌治疗靶标

加拿大多伦多玛嘉烈医院癌症中心的科学家发现, 消除在干细胞中驱动自我更新的基因可以治疗结肠癌, 研究结果发表在*Nat Med*上。

结肠癌是西方国家中第三大与癌症相关的致死疾病。肿瘤复发是临床中的难题之一。动物实验和临床研究发现一些肿瘤起始细胞(CICs)对各种治疗耐受, 其他报告也证明CIC基因标记影响患者生存率。这些研究都预示着, CICs特有的关键的“干性”属性——自我更新可以作为肿瘤治疗的靶标。

此项研究中, 科研人员证实了*BMI-1*基因是人结肠癌CIC的关键调节器, 及自我更新、增殖和细胞存活周期的驱动器。接下来, 他们利用现有的小分子抑制剂成功阻断了*BMI-1*, 从而证明了这种方法的临床相关性。

大约65%的结肠癌患者都有*BMI-1*生物标志, 阻断*BMI-1*通路, 干细胞就无法自我更新, 从而对肿瘤生长造成长期的、不可逆的损伤。该成果的临床应用前景令人兴奋。

Kreso A, van Galen P, Pedley NM, Lima-Fernandes E,

Frelin C, Davis T, *et al.* Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer. *Nat Med* 2014; 20(1): 29-36.

Stem Cell Reports: 利用多能干细胞大规模制造永生化的红细胞

日本京都大学的江藤浩之科研小组成功利用干细胞培育出能够携带氧的红细胞, 可大量培育红细胞用于输血, 缓解用血紧张状况。研究成果发表在*Stem Cell Reports*上。

成熟的红细胞不能自我复制, 但红系祖细胞具有复制能力。科研人员发现有两个基因*c-MYC*和*BCL-XL*对红系祖细胞的复制和成熟发挥重要作用。

此项研究中, 科研人员将这两个基因导入*iPS*细胞和*ES*细胞中, 成功培育出永生化的红系祖细胞。可以在实验室中连续复制增殖, 并成功分化为成熟的红细胞, 长达6个月以上。

分化出的红细胞中大部分都是胚胎血红蛋白, 与成人血红蛋白不同。将分化的红细胞输入辐射造成的贫血小鼠体内, 数日后, 在小鼠体内循环, 且证实为无核的成熟的人红细胞, 具有携氧能力。

下一步, 科研人员计划研究如何让红系祖细胞分化出含成人血红蛋白的红细胞, 能够用于临床, 改善供血紧张状况。

Hirose S, Takayama N, Nakamura S, Nagasawa K, Ochi K, Hirata S, *et al.* Immortalization of erythroblasts by *c-MYC* and *BCL-XL* enables large-scale erythrocyte production from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2013; 1(6): 499-508.

朱丽华 整理