
新技术改进帕金森等疾病治疗策略

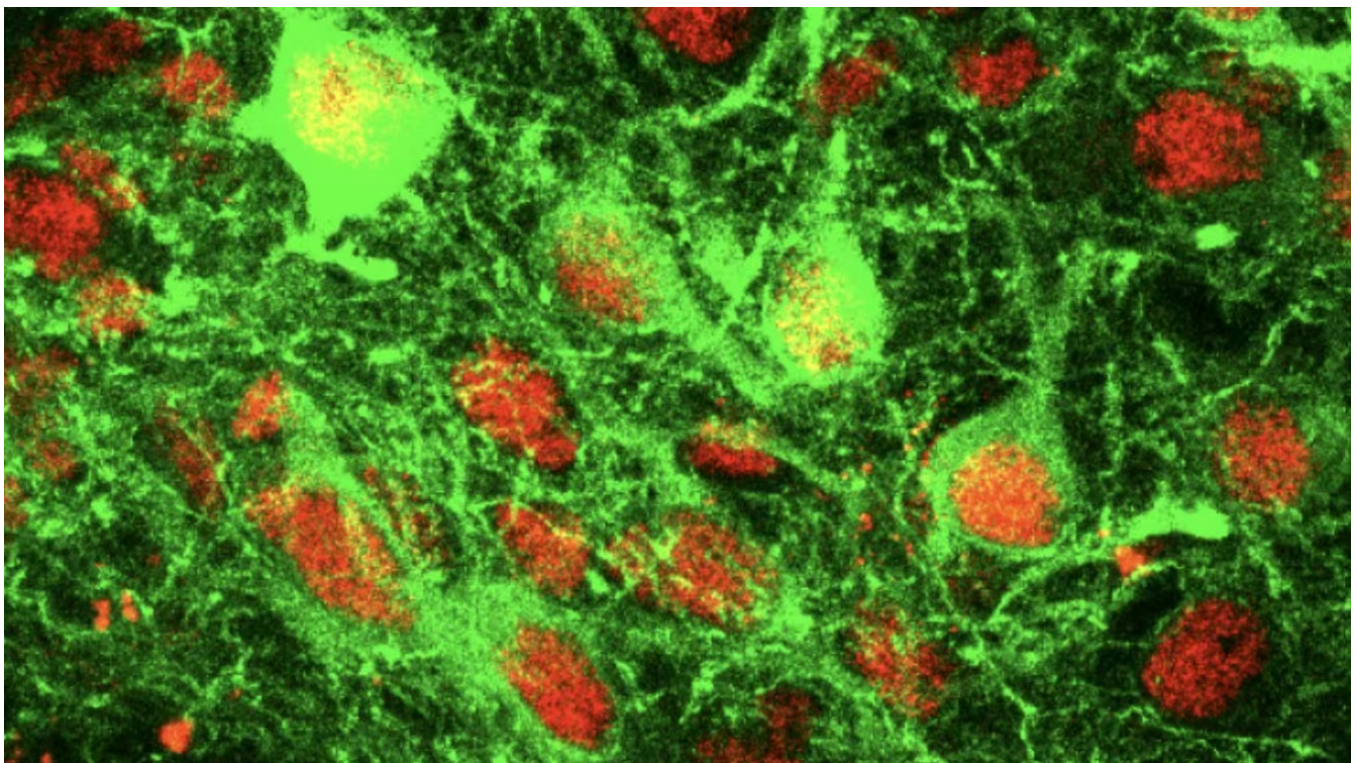
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22426.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新技术改进帕金森等疾病治疗策略。

3月18日，《细胞—干细胞》(Cell Stem Cell)以封面文章形式，在线发表中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)研究员陈跃军团队的论文，研究人员通过建立跨分化阶段高通量谱系示踪新技术-SISBAR，解析了人多能干细胞分化为腹侧中后脑神经细胞的单细胞谱系，发现了许多新的谱系分化路径和分子调控机制，该研究展示了基于SISBAR技术的新发现在改进帕金森症细胞治疗策略中的应用。



小鼠脑内移植的多巴胺能神经元受访者供图

发育与干细胞生物学中，一个基础性问题是如何解析生物体内不同细胞类型之间的发育谱系关系。解析这些谱系能更深入地解析生命体的正常发育过程以及病理状态下的分子机制，为操纵在体细胞分化，优化体外细胞分化方法，及促进基于细胞替代疗法的再生医学发展提供线索。然而，经典方法主要用于解析同一个分化/发育时间点不同细胞类型之间的谱系关系，不能同时提供一

个阶段与它们有亲缘关系的前体细胞身份特征。如何描绘更完整的细胞发育路径，是发育学领域亟待解决的问题。

针对以上问题，我们通过结合病毒介导的细胞条形码标记技术、单细胞测序技术及克隆分离策略，开发了SISBAR技术。陈跃军介绍说，SISBAR技术可以跨分化阶段追踪单个前体细胞衍生的谱系克隆，同时获取该前体细胞的单细胞转录组信息。

研究人员把SISBAR技术应用于人腹侧中后脑的体外分化体系，建立了潜能视角和起源视角的谱系分析方法来解析由转录组定义的，不同细胞类型的分化潜能及分化起源，从而构建了一个多层次谱系树来描绘整个分化过程。

这一多层次谱系树揭示了中后脑细胞分化过程中，许多未报道过的发散型和汇聚型跨阶段谱系分化路径。陈跃军说，该研究还揭示了跨分化阶段的群体水平谱系和克隆水平谱系之间的关系，在发散型谱系关系中，发现同种类型的前体细胞(单细胞转录组定义的细胞簇)中单个前体细胞的命运可以不同;不同前体细胞差异的分化命运的集合代表了该前体细胞类型在群体水平的分化命运。在汇聚型谱系关系中，发现同种类型子代细胞中的单个细胞可以有不同的谱系起源，并且这些不同来源的子代细胞会带有其亲代细胞独特的基因印迹。

研究团队进一步展示了基于SISBAR技术的跨分化阶段谱系关系和相关分子调控机制的解析在神经系统疾病细胞治疗中的应用。利用SISBAR技术，他们发现中脑多巴胺能神经前体细胞具有至少三种命运分化潜能，包括中脑多巴胺能神经元、中脑谷氨酸能神经元、血管软脑膜样细胞。

研究人员鉴定了早期中脑多巴胺能神经前体细胞的特异性表面分子标记物并移植到帕金森病模型小鼠的纹状体后，移植物中目的细胞—中脑多巴胺能神经元的比例得到了显著提高。并且，与通过SISBAR技术发现的中脑多巴胺能神经前体细胞多分化潜能的结果一致，这展示了SISBAR技术在改进细胞治疗策略和预测移植细胞体内分化命运中的应用。

基于人多能干细胞的细胞替代疗法在治疗许多用传统药物难以治愈的疾病(如帕金森症)方面具有广阔的应用前景。然而，人多能干细胞分化得到的供体细胞(细胞药物)存在显著的异质性，这将导致供体细胞和移植物中目的细胞的低比例和细胞组成的不稳定性，阻碍了细胞替代疗法在临床上更广泛地应用。

可以预见，作为一种通用型技术，SISBAR能够广泛地应用于包括神经分化在内的基于人多能干细胞的体外分化系统中，构建整个分化过程的谱系发育树，解析谱系分化的分子调控机制，使我们更好地理解目的细胞和非目的细胞在分化过程中产生的机制，从而改进细胞治疗策略，获得更安全稳定的细胞治疗结果。同时，SISBAR还为解析细胞分化/发育过程中的谱系关系提供了新的方法和视角，是经典谱系追踪方法的重要补充。(来源：中国科学报 张双虎)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.02.007>

作者：陈跃军等 来源：《细胞—干细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发