心脏类器官可模拟胚胎心脏发育

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26119.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！

心脏类器官可模拟胚胎心脏发育。美国科学家开发了一种人类心脏类器官系统，可以模拟妊娠期糖尿病样情况下的胚胎心脏发育。这些类器官涵盖了在小鼠和人类妊娠期糖尿病引起的先天性心脏病的特征。研究表明，内质网应激和脂质失衡是导致这些疾病的关键因素，使用omega-3可以改善这些疾病。相关研究近日发表于《干细胞报告》。

采用基于干细胞的类器官新技术将使人体生理学相关研究成为可能，让我们能够绕过动物模型，获得相关疾病机制的更多信息，加速药物发现和医学转化。论文通讯作者、美国密歇根州立大学的Aitor Aguirre说。

先天性心脏病是人类最常见的先天性缺陷。妊娠期糖尿病——在孕前和怀孕3个月期间影响母亲的糖尿病——是导致先天性心脏病的一个重要因素，并且越来越多的育龄女性受到影响。患有妊娠期糖尿病的母亲所生的新生儿患先天性心脏病的风险增加了12倍。不幸的是，由于发育中的胚胎对葡萄糖振荡的敏感性，妊娠期糖尿病在临床上很难管理，它对母亲和胎儿来说都是一个严重的健康问题。

在早期相关研究中，由于人体组织的有限获取，人们对动物模型过度依赖。但目前尚不清楚啮齿动物模型在多大程度上体现了人类特征，因为啮齿动物在心脏大小、心脏生理学、电生理学和生物能量学等方面与人类存在关键差异。此外，啮齿动物模型和许多体外细胞模型依赖于侵袭性糖尿病，一些特征可能与临床无关。

Aguirre说：生物技术和生物工程的进步使在体外创造人体类器官成为可能。这些微型器官可以用来更好地了解人类疾病，而且没有动物模型的缺点。

在新研究中，Aguirre团队使用了一种源自人类多能干细胞的心脏类器官模型。该模型体现了人类心脏在妊娠早期的发育过程，包括房室、血管、心脏组织形成，以及相关心脏细胞类型等关键步骤。为了专门模拟妊娠糖尿病的影响，研究人员修改了培养条件，以准确反映患者葡萄糖和胰岛素的生理水平。

该妊娠糖尿病心脏类器官（PGDHOs）发展出在先前的小鼠和人类研究中观察到的特征。例如，患有糖尿病的心脏类器官更大，这是心脏肥大的迹象——母亲妊娠糖尿病的第一个标志。研究心肌细胞大小证实了这一观察结果。PGDHOs还表现出心律失常和心跳频率降低，这在糖尿病母亲的新生大鼠中已经观察到。此外，PGDHOs的单细胞转录组学分析显示，心肌细胞数量减少，心脏外表面组织显著扩张，并且在早期发育阶段缺乏发达的血管系统。

PGDHOs还表现出活性氧（ROS）积累增加，揭示了氧化应激和线粒体肿胀的增加——这也是糖尿病胚胎心脏病的标志。研究人员表示，很大一部分ROS定位于内质网，并可能损害其功能，导致内质网应激。

此外，PGDHOs在长链脂肪酸中显示出明显的不平衡，特别是影响omega-3多不饱和脂肪酸，这些脂肪酸主要在内质网中合成。综上所述，这些结果反应了类器官中内质网诱导的脂质失衡。这种不平衡与脂肪酸去饱和酶2（FADS2）的降解有关，FADS2是内质网中的一种关键的脂质生物合成酶，通过肌醇酶1（IRE1）依赖性mRNA衰变（RIDD）降解，这与其他几种心脏病有关。

为了补救内质网应激的影响，研究人员测试了几种可能治疗PGDHOs的化合物。结果发现，omega-3脂肪酸混合物改善了糖尿病的特征，同时靶向IRE1减少了心肌细胞肥大。所有化合物都能恢复FADS2水平。

不过，类器官仍然缺乏一些重要的特征，比如外部血管化和流出道，以及更好的腔室形成，所以我们可能仍然缺少先天性心脏病和糖尿病性心肌病的重要信息。Aguirre 说，一方面，我们希望与临床医生合作，确定我们的研究结果对孕妇的有效性和安全性。另一方面，我们希望将该类器官模型应用于影响先天性心脏病的其他疾病，这样我们就可以在未来改善这些孩子的生活。（来源：中国科学报 冯维维）

相关论文信息：http://doi.org/10.1016/j.stemcr.2024.01.003

作者：Aitor Aguirre 来源：《干细胞报告》

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转发