
近期细胞重编程领域重磅级研究成果解读

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/588.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！

2018年5月18日讯，近期细胞重编程领域的重要研究进展

【1】Nature：重磅!构建出将皮肤细胞转化为神经元的重编程配方

doi：10.1038/s41586-018-0103-5

大脑是非常复杂的，有数千种不同类型的细胞，而且每种细胞参与不同的疾病。理解和治疗许多大脑疾病的问题在于我们不能可重复性地产生正确类型的脑细胞。

在一项新的研究中，美国斯克里普斯研究所的Kristin Baldwin教授及其团队想要知道简化和扩展让利用皮肤细胞直接制造出神经元的编码工具箱(coding toolbox)是否是可能的。Baldwin实验室成员Rachel Tsunemoto博士在之前的一项研究中已提示着一次仅利用两种转录因子产生特定类型的神经元是可能的(Nature Neuroscience, 2015, doi：10.1038/nn.3887)。因此，她和其他的实验室成员设计和测试了大量的双转录因子编码以便观察它们是否能够将皮肤细胞转化为具有神经元基本核心特征(比如它们的形状和电兴奋性)的细胞。

尽管这些研究人员预计会发现一些新的转录因子，或者可能根本就不会有所发现，但是他们的大规模筛选结果是极其令人吃惊的。在利用传统的电记录方法和新型高灵敏的测序方法测试的将近600种转录因子中，它们中的12%以上最终将皮肤细胞转化为神经元---发现70多个新的配方或编码可用于神经元产生。

【2】Mol Cell：过度沉默的DNA提供细胞重编程的新思路

新闻阅读：Study on super-silenced DNA hints at new ways to reprogram cells

根据最近由来自宾夕法尼亚大学医学院的研究者们发表在《Molecular Cell》杂志上的一项研究成果，一种新型的过度沉默DNA能够介导细胞的重编程过程，这一机制或许能够有助于再生医学的研究以及最终的临床治疗。

过去，大部分实验室都利用基因激活因子启动新的进程，以达到改变细胞类型的目的，该研究的通讯作者Ken Zaret博士说道：我们的这一研究则表明，在某些情况下，我们需要去除细胞内基因的抑制元件以最终达到激活重编程进程的目的。

研究者们试图利用重编程的手段将皮肤细胞转变为肝脏细胞。众所周知，细胞类型的转变效率很

低，而这项研究则表明其中的原因何在。该研究的长期目标是能够将患病的肝脏细胞由源自于其它细胞类型的新生肝脏细胞所替代，例如皮肤细胞等。由于细胞来自于同一个体，因此能够避免移植排斥的现象。

【3】Cell Metab：癌症转移新视角!肝转移癌细胞会重编程，以肝脏的果糖为生!

doi：10.1016/j.cmet.2018.04.003

杜克大学的生物医学工程师已经发现转移性癌细胞可以对自身的代谢进行重编程，以适应它们在新器官中的生存。特别地，研究人员发现来自结直肠癌的细胞可以在肝脏中改变它们的饮食习惯以利用肝脏高水平的果糖。这项研究为对抗转移性癌症提供了新思路，相关研究近日发表在《Cell Metabolism》杂志上。

当癌症转移至身体其他器官时，会变得更加致命，同时治疗也不会考虑它们存在的位置。

通常来讲，结直肠癌就是结直肠癌，无论它转移至哪里。Xiling Shen解释道，他是杜克大学生物医学工程学副教授。但是这并不意味着它们不会对新环境产生响应，我们预感这种响应不是遗传学上的，而是代谢上的。

在这项研究中，Shen及其同事发现和最初的原发灶或者肺部的转移灶相比，肝转移灶中的某些代谢基因会变得更加活跃，而与果糖代谢相关的基因尤为突出。这让研究人员感到惊讶，因为西方饮食(如玉米糖浆、所有加工食物)富含果糖。

当癌细胞到达肝脏后，它们就像一个孩子进入了糖果屋一样。Shen说道。它们会使用这些新的能量来源以增殖出更多的癌细胞。

【4】Cell：结核疫苗开发新突破!重编程造血干细胞抵抗肺结核

doi：10.1016/j.cell.2017.12.031

肺结核(TB，也译作结核病)是一种侵袭肺部的传染病，每20秒就夺去一个人的生命，在全世界每年导致150万人死亡。一个多世纪以来，科学家们仍未找到一种治愈方法，但是如今，在一项新的研究中，来自加拿大蒙特利尔大学等研究机构的研究人员可能已发现一种新的武器来对抗这个全球性的杀手。他们对免疫细胞进行重新编程或者说训练，让它们杀死导致肺结核的结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb，简称肺结核菌)。

Divangahi 说，当前可用的卡介苗(BCG vaccine)并不有效。当前的抗生素治疗是有毒性的，并导致耐药性肺结核菌株产生。抗生素时代正接近尾声;如果我们不研究替代方法，那么针对这种结核菌，我们就有大麻烦了。

通过与Barreiro及其团队合作，Divangahi团队能够分析和鉴定出涉及触发对肺结核菌产生增强的先天性免疫应答的基因组通路。

到目前为止，生产结核疫苗的努力主要集中在T细胞(来自我们的适应性免疫系统的具有记忆能力的免疫细胞)上，但是这些结核疫苗在临床前和临床试验中的结果都是非常令人失望的。如今，Divangahi团队和Barreiro团队首次证明，当卡介苗以能够到达骨髓的方式给予小鼠时，它能够重

编程造血干细胞。这些原始的干细胞负责产生所有的免疫细胞，包括我们的先天性免疫系统中的细胞，这是抵抗肺结核的第一道防线。

【5】Nature子刊**实现体内重编程再生T细胞技术突破**

中国科学院广州生物医药与健康研究院王金勇研究组等在免疫学刊物《自然-免疫学》(Nature Immunology)在线发表了T细胞再生研究领域的创新性成果，首次通过体内重编程将B细胞直接转化为有生理功能的T细胞。该细胞在免疫缺陷鼠和模拟临床骨髓移植预处理后的野生型小鼠上均能快速重建T免疫系统，产生长期获得性免疫记忆。该成果为重新认识血液谱系命运改变决定因子提供了新视角，也为寻找新来源T细胞用于细胞免疫治疗提供了新的理论指导。

自然发育过程中，造血干细胞是包括T细胞在内所有血液及免疫细胞的种子细胞，能够通过分化源源不断地产生T细胞。迄今，体外诱导造血干细胞分化再生T细胞技术存在的技术瓶颈是，体外无法成功模拟出T细胞发育的胸腺微环境。这一困难导致体外衍生的T细胞种类受限，而且产生的T细胞没有经过自体胸腺间质细胞和自体抗原递呈细胞辅助下的阳性、阴性筛选，产生的T细胞难以发挥正常、有效的生理功能。因此，重编程再生有生理功能的T细胞任重道远。

【6】Stem Cell Rep：**科学家利用干扰重编程技术成功将成体细胞转化成为祖细胞样细胞**

doi：10.1016/j.stemcr.2017.10.022

一种名为干扰重编程(interrupted reprogramming)的修饰化ips方法能够进行一种高度可控、更加安全且具有成本效益的策略来通过成体细胞产生祖细胞样的细胞，日前，一项刊登在国际杂志Stem Cell Reports上的研究报告中，来自加拿大的研究人员成功将成年小鼠的呼吸道细胞(Club细胞)转化成为大量纯化的诱导祖细胞样细胞(iPL细胞)，这些细胞能够保留其父母辈细胞谱系的残留记忆，因此就能产生成熟的Club细胞，此外，这些细胞还有望作为细胞替代疗法来治疗囊性纤维化的小鼠。

多伦多大学的研究者Tom Waddell表示，再生医学关键路径上的一个主要障碍就是缺少合适的细胞来恢复机体功能或修复损伤，我们这种方法首先纯化我们想要纯化的细胞类型，随后对其操作给予其祖细胞的特性，这些细胞就能快速生长并且产生一些类型的细胞。尽管带来了重大的进展，但这些操作步骤也存在一定的局限性，比如理想细胞类型产出和纯度较低等，同时未发育的细胞也会存在形成肿瘤的可能性；目前针对所有细胞类型并没有标准的方法，而基于患者自身衍生的多能细胞所开发的个体化疗法依然非常昂贵和耗时；研究者Waddell表示，很多年以来我们一直在寻找有效治疗肺部疾病的细胞疗法，关键的一点就是如何获得合适的细胞类型，为了避免排斥反应我们通常会利用现实中病人的细胞来进行研究。

【7】Nat Biotechnol：**重磅!科学家开发新型体外重编程技术 利用抗体将皮肤样细胞转化成诱导多能干细胞**

doi：10.1038/nbt.3963

日前，一项刊登在国际杂志Nature Biotechnology上的研究报告中，来自斯克利普斯研究所的科学家通过研究发现了一种新方法能够将普通的成年机体细胞重编程为干细胞。研究人员对由1亿个抗体组成的文库进行筛选，发现了多个抗体能够将成熟的皮肤样细胞转化成为诱导多能干细胞(i psCs)。

利用多种类型的成熟细胞来制造iPSCs通常涉及将四种转录因子基因插入到细胞中的DNA中，当将研究人员所鉴别出的抗体应用于成熟细胞中，即将抗体同细胞表面蛋白相结合后，这些抗体就能够作为三种标准转录因子基因插入的替代物。研究者Kristin Baldwin教授说道，基于本文研究，我们最终就能够在并不给细胞核中放入任何物质的前提下制造出ipsCs，也就意味着这些干细胞携带的突变较少，而且整体具有优良的特性。

研究者能够利用患者自身的细胞来制造iPSCs，而iPSCs在个体化细胞疗法和器官再生领域有着重要的用途，然而研究人员所设想的iPSCs的临床应用目前并未实现，部分原因是因为在制造iPSCs过程中存在一定风险。标准的iPSCs诱导过程(OSKM)主要包括将四种转录因子蛋白/基因(Oct4, Sox2, Klf4和c-Myc)引入到成体细胞中，随着基因被引入且开始活化，其所编码的转录因子蛋白就开始对细胞重编程使其成为ipsCs。

【8】Nature：清华大学科学家发现T细胞重编程新方法，有助治疗一系列免疫疾病

doi：10.1038/nature23475

当免疫系统因过度活跃的细胞或抑制它的功能的细胞而失去平衡时，它导致一系列疾病，如牛皮癣和癌症等。通过操纵某些被称作T细胞的免疫细胞的功能，人们可能有助恢复免疫系统的平衡和开发出靶向这些疾病的新疗法。

在一项新的研究中，来自中国清华大学、美国格拉斯通研究所、加州大学旧金山分校和Agiros 制药公司的研究人员首次揭示出一种重编程特定T细胞的方法。更加准确地说，他们发现如何将增强免疫系统的促炎性T细胞转化为抑制免疫系统的抗炎性T细胞，而且反之亦然。相关研究结果于2017年8月2日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Metabolic control of TH17 and induced Treg cell balance by an epigenetic mechanism。论文通信作者为清华大学药学院院长丁胜(Sheng Ding)教授、清华大学医学院的董晨(Chen Dong)教授和Agiros 制药公司的Edward M. Driggers。丁胜同时也是加州大学旧金山分校药物化学教授和格拉斯通研究所高级研究员。

这些研究人员研究了两类细胞：效应T细胞，激活免疫系统让我们的身体抵抗不同的病原体;调节性T细胞，协助控制免疫系统，阻止它攻击周围的健康组织。

【9】Cell Stem cell：北京大学邓宏魁化学诱导重编程领域又一重大发现

作为利用化学小分子诱导体细胞向可诱导多能干细胞重编程领域的著名学者，北京大学邓宏魁教授及其团队近期又建立了一套完整可靠的小分子重编程方法。令人惊奇的是，在体细胞经化学小分子重编程为诱导多能干细胞的过程中，细胞会经历一种胚外内胚层样细胞(Extra-Embryonic Endoderm-like state, XEN-like state)中间状态，通过对这一中间状态细胞的详细研究发现，胚外内胚层样细胞能够像多能干细胞一样分化成部分体细胞，如功能性神经元及肝脏细胞，也有望分化产生更多类型的体细胞，如此一来，在不经历多能态(pluripotent state)下，从单一体细胞向多种体细胞的分化便成了现实。

更难能可贵的是，胚外内胚层样细胞在特定培养条件下能够实现细胞命运的维持，在多次传代后(大于20代)，依然能稳定地保持胚外内胚层样细胞主导基因(Sox17, Gata4, Gata6, Sall4)的表达和基因组稳定性，同时能够像低代次胚外内胚层样细胞一样分化成为功能性神经元及肝脏细胞，因此以胚外内胚层样细胞为平台，能够实现细胞的大规模扩增，为临床及科研供给不同类型的体细胞。

【10】 Nat Biotechnol：将人星形胶质细胞重编程为多巴胺能神经元，有助治疗帕金森病

doi：10.1038/nbt.3835

帕金森病是一种主要影响运动系统的神经退行性疾病。它的特征在于大脑中的多巴胺能神经元(dopaminergic neuron)渐进性丧失。尽管当前的疗法旨在补充多巴胺水平，但是没有一种疗法能够恢复这些丢失的细胞。如今，在一项新的研究中，来自瑞典、奥地利、西班牙和美国的研究人员开发出一种方法：将神经胶质细胞(glial cell)转化为活性的多巴胺能神经元，并且所产生的多巴胺能神经元能够部分恢复帕金森病模式小鼠的运动功能。这项概念验证研究可能为开发出一种治疗这种疾病的新方法铺平道路。

论文通信作者、瑞典卡罗林斯卡研究所分子神经生物学家Ernest Arenas说，在帕金森病中，多巴胺能神经元死亡，但是与此同时，由于炎症，一些神经胶质细胞变得活跃，并且增殖。因此，我们认为一种有趣的技术很可能是将这些神经胶质细胞重编程为这种疾病中丢失的细胞。

Arenas和同事们首先在体外利用含有三种参与神经元身份和生长的转录因子、一种多巴胺能神经元特异性的微RNA(microRNA, miRNA)和几种促进染色质重塑和协助大脑发育的小分子的病毒感染人星形胶质细胞(一种在大脑中大量存在的神经胶质细胞)，测试了这种技术。

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](https://www.iikx.com)转发