

品的均一性。这就需要不断地对生产各步骤进行检查，而单单只检查最终产品是远远不够的。hES细胞种源细胞库的质量和稳定性同样需要进行检测。这些检测工作绝不是一些貌似多余的工作，也不是推迟了细胞疗法的临床应用，而是后续疗效检测和动物实验之前必须完成的前期验证工作。只有通过了检测的种源细胞库才能被用来生产后续的细胞产品。我们对细胞产品均一性和检测方法标准化如此关注，是因为hES细胞产品的致癌风险与细胞产品组成情况和植入位点息息相关。如果可能的话，最好是将细胞产品植入辅以免疫抑制疗法的疾病病理动物模型中进行检测。虽然本文主要是就hES细胞产品展开讨论，但这些问题同样适用于iPS细胞等其他多潜能干细胞。

对于任何一种干细胞产品的安全性检测都必须要考虑该疗法对每一位患者的风险收益比如何。干细胞疗法与其他疗法一样，不可能完全没有风险。我们的目标是保证卫生主管部门、患者和临床医生们都能根据各自的风险收益比做出最佳选择。

原文出处：

Melissa K Carpenter, Joyce Frey-Vasconcells & Mahendra S Rao.(2009) Developing safe therapies from human pluripotent stem cells. *nature biotechnology*,27(7):606-613.



六、 篇外阅读

► 2008，大鼠干细胞研究的一年 ◀

2008年《科学》（*Science*）杂志公开评选出的年度突破是重编程，这是一个始于2006年的干细胞的科学革命。在干细胞和发育生物学领域，伴随着一个真正令人兴奋的大鼠研究的成就，2008年划上了一个圆满的句号。这便是人类首次从大鼠囊胚分离可信的具有生殖潜能的胚胎干细胞（图15）。

这是非常重要的工作，因为大鼠是继小鼠之后第二个能够分离出具有生殖潜能的胚胎干细胞的物种。尽管其它物种，包括人类和猴，也有分离出胚胎干细胞样细胞的报告，但由于缺乏确定的全能性金标准——嵌合体证据，这些胚胎干细胞样细胞的全能性仍然是争论的主题。从伦理道德上说，通过嵌合体检测来证明人类胚胎干细胞的全能性是不可行的。另一方面，从伦理角度考虑，其它物种应该是适合用于嵌合体的制造的。接下来的问题似乎是，其它物种产生真正的多能性胚胎干细胞为什么需要花费如此长的时间？显然，对于大鼠，套用小鼠胚胎干细胞分离的同样技术，并不足以产生出大鼠胚胎干细胞。

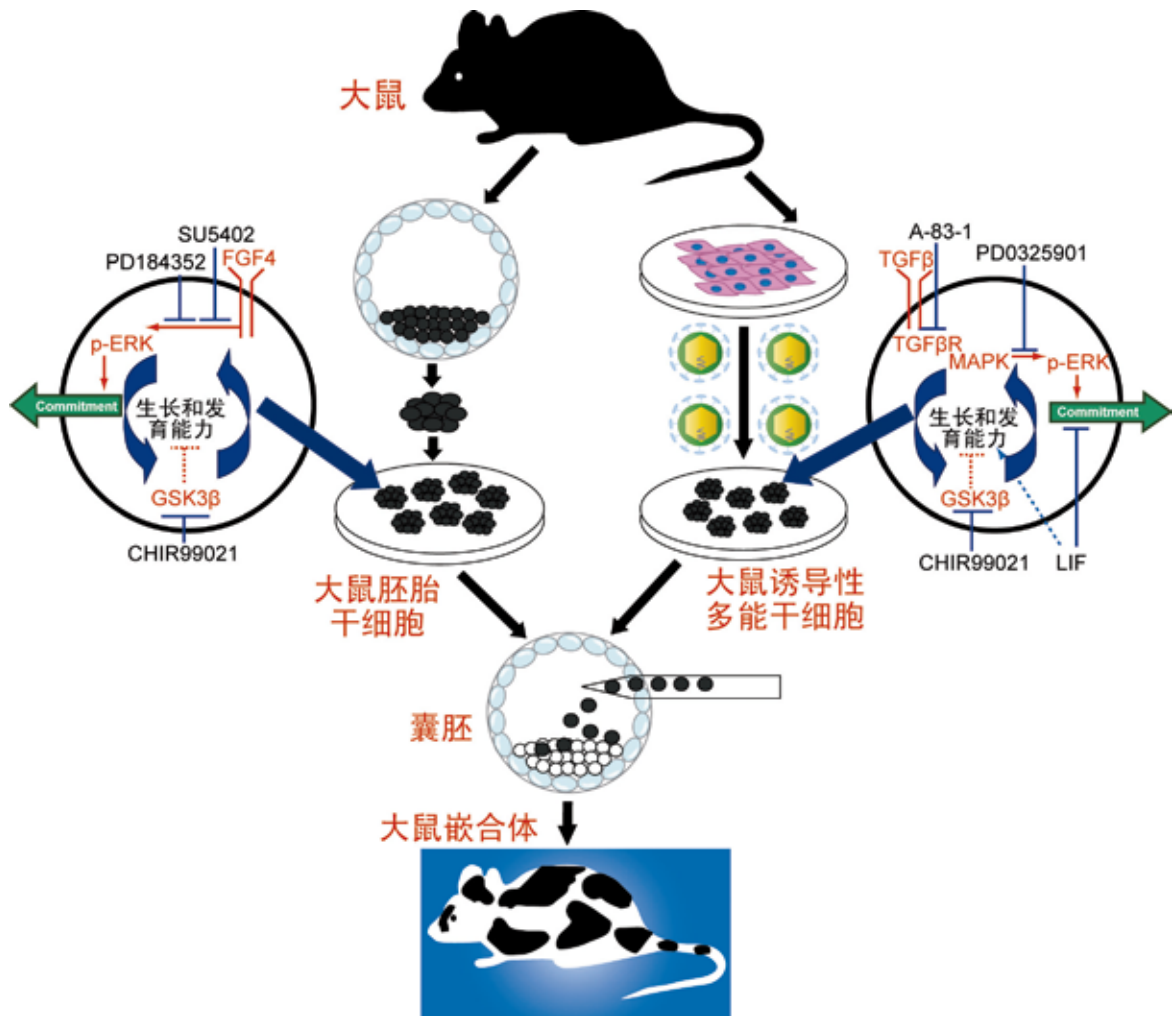


图15 大鼠胚胎干细胞和大鼠诱导性多能干细胞的获得。左边图示囊胚的内细胞团在小分子抑制剂存在的情况下，培养分离出大鼠胚胎干细胞（rES）；右边图示大鼠成体细胞被分离用于感染重编程因子，从而获得诱导性多能干细胞（riPS），相似的药物在培养基中使用以保证多能性细胞的获得。

一篇具有里程碑意义的论文，由Ying和Smith在2008年5月22日发表在*Nature*杂志上，为分离大鼠胚胎干细胞铺平了道路。此前，分离和维持多能性干细胞主要是通过以经验为基础的方法。例如，小鼠胚胎干细胞需要饲养层、细胞因子与生长因子的组合来维持多能性。如果不能适当地维持，这些细胞会进行自发的分化，这是一个困扰研究者多年的技术性挑战。经过多年关于小鼠胚胎干细胞自我更新的研究，Smith实验室确定了包括外在的和内在的维持干细胞全能性的关键调控因子。外在因子，如LIF和其他细胞因子，通过激活内在因素，如ES细胞自我更新所需的STAT3来保持胚胎干细胞全能性。然而，众所周知的是胚胎干细胞具有分化的趋势，而分化是自我更新或者说是维持全能性的头号敌人。通过一系列的实验，Ying和他的同事证明，获得或维持胚胎干细胞不需要外在信号，这克服了巨大的概念障碍。此外，研究表明，ES细胞分化的趋势，主要是有丝分裂原激活蛋白激酶（MAPK）介导的信号。通过阻断MAPK，胚胎干细胞不容易分化，但也不能旺盛增长。这个问题通过阻碍糖原合成酶激酶3（GSK3）已经解决了。最后，采用MAPK和GSK3途径的小型化学抑制剂，Ying和他的同事们能够在化学成份确定的环境下获得和繁殖多能胚胎干细胞，甚至在STAT3^{-/-}背景下。在此文章的基础上，很显然，胚胎干细胞产生和维持已从一个经验性的阶段进入一个理性的阶段。更重要的是，结合抑


制MAPK和GSK3途径应该成为不仅从小鼠囊胚，而且还来自其它物种中获得和维持多能胚胎干细胞的普遍做法。

不出所料，这位在*Nature*上发表文章的作者平行地在大鼠的胚胎干细胞分离上取得了成功。他们成功的关键是利用他们在之前发现的小分子抑制剂，该发现也曾经发表于*Nature*上，这些抑制剂可以阻止小鼠胚胎干细胞的分化，并且证明这些抑制剂对于大鼠胚胎干细胞分离和自我更新也是行之有效的。这两个研究都通过了胚胎干细胞多能性最严格的检验，即活嵌合体的产生和生殖系传递的ES细胞的产生（图15，左边部分）。有了这些具有生殖潜能的ES细胞，大鼠将成为继小鼠后下一个生物医学研究最喜爱的模型系统。有些人可能争论，大鼠胚胎干细胞在这两份报告之前就已经分离出来了。事实上，在2008年，就有另外两份研究报告，介绍了分离大鼠胚胎干细胞，而且是在Ying和Smith实验室的报告之前发表的。这两个成功分离大鼠干细胞样细胞的团队是Jin实验室和Ueda实验室，值得指出的是，这两个实验室认识到大鼠作为实验模型的重要性，同时也证实并没有真正的大鼠胚胎干细胞在之前被分离。虽然很难评估这些方法间的技术差别，但在采用MAPK和GSK3抑制剂之前，所有这些研究并没有完全解决培养条件所带来的分化问题。所以，看看Jin实验室和Ueda实验室分离的大鼠胚胎干细胞是否具有生殖潜能将是极有意思的事情。如果具有生殖潜能，意味着它会带来一个可以使用以上的方式来产生和维持大鼠胚胎干细胞的希望。如果不具有，Ying和Smith实验室使用的理性的方法将被证明是极其独特的。

上述并没有停留在胚胎干细胞系上。*Cell Stem Cell*中报道了两个小组独立地得到了大鼠诱导性多能干细胞，或者说大鼠iPS细胞（图15，右部分）。虽然Xiao和他的同事利用标准的iPS方法来完成他们的大鼠iPS工作，然而Ding（以使用小分子化学药物来维持胚胎干细胞培养而著称）和他的同事，在一种多种化学小分子混合剂的帮助下成功地得到了大鼠iPS细胞。因此，化学方法在干细胞生物学研究领域应该有一个光明的未来。现在，看看这些大鼠iPS细胞能否形成生殖系，并且证明它们具有与胚胎干细胞相对应或与小鼠iPS相对应的多能性性能，将是非常有意思的。由于重编程被认为是细胞重新获取分化过程中失去的多能性，比较大鼠胚胎干细胞和iPS细胞可能有助于了解一些重编程的机理，就像比较小鼠胚胎干细胞和小鼠iPS细胞的那样。

总之，2008年无疑是大鼠的一年，但也是将小分子化合物用于干细胞生物学的研究的一年。

文献来源：Duanqing Pei (2009), 2008: year of the rat for stem cell research, *Cell Research*, 19:149-151

 GIBH干细胞与癌症研究组/编译



生命世界 无奇不有

www.LifeOmics.com