

脊髓损伤后只能坐轮椅？iPS 细胞疗法要让患者站起来

实习记者 代小佩

由于脊髓受到损伤,中国数百万人不得不一辈子坐在轮椅上。遗憾的是,脊髓损伤的治疗依然是医学难题中的一个堡垒,成为难以逾越的“世界屋脊”。

而近日一则传遍各大媒体的消息似乎

为跨越这座高峰带来一线希望——日本政府批准了庆应大学研究团队用 iPS 细胞治疗脊髓损伤患者的临床试验计划。预计今年夏天启动的这项计划,这将是全球首例相关临床研究。

iPS 细胞疗法的原理是什么?它能让万千脊髓损伤患者自由行走吗?

给再生医学带来福音 可规避伦理争议和免疫排斥风险

iPS 细胞概念的提出距今已有十多年。

2006 年,来自日本京都大学的山中伸弥教授和学生高桥一俊利用逆转录病毒将 4 种关键基因 Oct-3/4、Sox2、c-Myc 和 Klf4 转入鼠成纤维细胞,从而使其成为人为诱导的多能干细胞,即诱导多能干细胞(iPS)。2007 年,山中伸弥用人类细胞重复了这一实验。

“iPS 细胞的神奇之处在于它可以分化为神经细胞或其他任何需要再生的细胞。”同济大学医学院教授左为接受科技日报记者采访时表示。

iPS 细胞技术可将皮肤或纤维、外周血或者尿液细胞等体细胞诱导为多能干细胞,且具有无限增殖特性。如果用于医疗,从理论上讲,iPS 细胞可以治愈绝大多数疾病。凡是好的组织都可先去除,注入 iPS 细胞来促进正常组织再生。

2009 年,中国科学家首次利用 iPS 细胞通过四倍体囊胚注射技术获得存活并具有繁殖能力的小鼠,在世界上首次证明了完全重编程的 iPS 细胞具有与胚胎干细胞同等的发育能力。

那么,既然早就有胚胎干细胞疗法,为何还要 iPS 细胞疗法呢?

“因为胚胎干细胞存在较大伦理争议。”一位不愿具名的 iPS 细胞研究人员告诉记者,胚

胎干细胞研究的反对者认为,胚胎是人尚未成形时在子宫的生命形式,进行胚胎干细胞研究就必须破坏胚胎,因此有悖伦理。

iPS 细胞技术巧妙地避开了这一伦理问题,它是从患者的皮肤或血液中提取成熟的体细胞,将这些体细胞“初始化”,变成具有胚胎干细胞功能的“原始细胞”。

此外,iPS 细胞还可以规避免疫排斥的风险。同种异体胚胎干细胞及其分化组织细胞用于临床可能会引起免疫排斥,因此基于胚胎干细胞的治疗方案往往需要对患者进行长期免疫抑制剂的治疗。“与胚胎干细胞相比,iPS 细胞的一个有利之处是它采用患者自己的干细胞进行培养,再重新输回患者体内,从而规避免疫排斥风险。”左为解释。

与 iPS 细胞疗法和胚胎干细胞疗法一样,成体干细胞疗法也属于再生医学的范畴。但是成体干细胞通常只能向某几种细胞类型分化,分化方向由其来源组织决定。

“成体干细胞分化的方向稳定,不易‘跑偏’。”左为表示,成体干细胞疗法,iPS 细胞疗法和胚胎干细胞疗法各有优劣,在临床应用中选择哪种疗法都需要根据适应症进行权衡。

专家表示,iPS 细胞技术的出现可以解决疾病研究过程中存在的各种障碍,如样本数量不足或样本难获取等问题。“iPS 细胞分化后得到的细胞

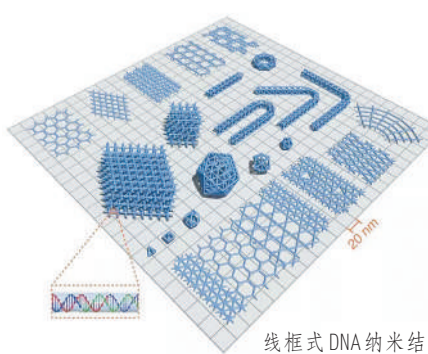
DNA 折纸术,“折”出生命所需神奇图案

第二看台

本报记者 李禾

DNA(脱氧核糖核酸)是一种传递生命密码的神奇物质,它为人所熟知的是双螺旋结构,时至今日,这种生命的分子竟然会变得如此富有创意。

清华大学生命科学学院魏迪明分子设计课题组和清华大学医学院向焯课题组在《自然·通讯》杂志上发表论文称,他们以 DNA 简单分支作为结构单元,构建了管状结构、多面体和多层三维阵列结构等复杂结构,这使得核酸分子设计的最初蓝图得以实现。



线框式 DNA 纳米结构

把 DNA 自组装成所需二维图案

作为一种天然生物大分子,DNA 不仅是生命的密码,还可作为制造纳米级构件和机器的通用元件。由于 DNA 的尺寸为纳米级别,具有刚性结构、编码性强的特点,于是,DNA 纳米技术的研究者利用 DNA 分子的自组装特性,根据核酸碱基互补配对的作用,设计并在试管中构造出精确而复杂的、纳米级精度的有序结构。这种 DNA 纳米结构还可以在特定的位置对 DNA 链进行修饰,使之作为支架引导其他分子或纳米材料进行可控的自组装。

这一新兴的领域被称为 DNA 折纸技术。折纸是指人们能用一张纸,就可折叠出飞机、青蛙和花朵。同样的,发明 DNA 折纸技术的科学家使用比头发还细一千倍的 DNA 和 RNA 等核酸分子,折叠、自组装成复杂的结构。而当 DNA 中互补的核苷酸碱基接触并结合时,就会产生这样的结果。

2006 年,加州理工学院的科研团队通过 DNA 折纸术,选用噬菌体 M13 的基因组 DNA 作为长链,然后用两百多条短的单链 DNA 通过碱基互补配对原则,“钉”在长链构成的支架上,将长链折叠成想要的矩形、三角形、五角星和笑脸等多种二维平面图案。

传统的 DNA 自组装方式是要先用酶将

DNA 分子“切”开,然后在模具中重新构建其双螺旋结构。与之相比,DNA 折纸术不仅在纳米尺度上进行更为精确的组装与排列,得到更复杂精细的可编程图案与结构,而且实验操作更为简便、组装效率更高。

一条长单链 DNA 代替许多短链 DNA

不过,使用长短链配对组合的 DNA 折纸技术时,由于具有如此多的短链 DNA,科学家不能利用生物系统,将它们进行复制,因此,解决这个问题的一种方法是,设计一条能够自我折叠成任何结构的长链 DNA。2017 年,美国亚利桑那州立大学和哈佛大学的研究人员开发出一单链折纸术,使用长而细的面条状单链 DNA 或 RNA(核糖核酸),先后经过加热和冷却处理,使其折叠成所设计的结构。

科学家通过破解 RNA 的结构形成机制,通过克隆其序列,在大肠杆菌等活细胞中,或利用酶在试管中制造出所需要的特定结构单链 DNA 和 RNA。

纳米机器人实现精准医疗

我国科学家在 DNA 折纸技术方面也取得了较多突破,2017 年清华大学魏迪明分子设计实验室就提出了一种新的构建 DNA 折纸结构方

眼睛、心脏、脑神经、血小板后,用 iPS 细胞移植的再生医疗研究的扩大计划。“日本在 iPS 细胞研究方面有非常雄厚的基础,在这一领域加强推进是有道理的。”左为表示。

因为脊髓损伤是世界性难题,庆应大学的计划被医学界和脊髓患者寄予厚望。“脊髓就像一个电缆,大脑的信号通过它传到四肢,进而控制运动,四肢的感觉又通过它再回到大脑。但如果脊髓损伤了,那损伤以下的部位就什么感觉都没有了,所有的运动功能都会丧失。”中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员戴建武曾提到,一个脊髓损伤病人带来的负担绝对不是一个家庭的问题,而是几个家庭乃至一个社区、整个社会的问题。

壁虎切掉尾巴后,能长出一模一样的来,那人呢? iPS 细胞疗法等再生医学技术,给战胜顽疾带来了更多美好想象。

临床研究存在安全风险 可能“长”出不想要的细胞

不过,美好想象的背后或许隐藏着不可估量的安全风险。

iPS 细胞拥有可以分化成任何细胞的能力。“这种神奇之处对于治疗而言,是一把双刃剑。”左为说,iPS 也可能变成我们不想要的细胞。

对此,左为解释道:“当我们想要 iPS 细胞变成一个神经细胞,它却变成了牙齿和头发的细胞,这会非常糟糕。更可怕的是,如果控制得不好,iPS 细胞可能会变成一个肿瘤细胞。也就是说,iPS 细胞的诱导率需要做到 100% 准确。如果能做到这一点,它将是十分美好的,但现实是掌控这一点相当困难。”

就好比,壁虎切掉尾巴后,iPS 细胞分化的随机性导致该长尾巴的地方意外长出了一条腿。

根据计划,庆应大学研究团队将用京都大学 iPS 细胞研究所提供的 iPS 细胞,制成神经细胞,再将制成的两百万个细胞注入患者的脊髓损伤部位,制造传达脑部信号的组织。

“这意味着,研究人员必须对这 200 万个细胞进行鉴定。只要其中有一个是肿瘤细胞,就会给患者带来很大的健康风险。”左为表示。

为了调查利用老鼠各种体细胞制造出的 iPS

细胞发育成癌细胞的风险,日本庆应义塾大学和京都大学研究人员将这些细胞移植到经过特殊培养的老鼠脑部。结果发现,利用老鼠胎儿皮肤细胞制造的 iPS 细胞在移植半年后也没有发育成癌细胞,从而判断这种 iPS 细胞是最安全的。

本次 iPS 细胞用于脊髓损伤的临床研究将由庆应大学的冈野菜之教授和中村雅也教授等人的团队实施。此前他们在对猴子进行的移植试验中,成功让猴子恢复了行走能力。

据悉,进行临床研究的 4 名患者在进行 iPS 细胞移植后,还将接受复健,改善手脚运动功能。同时要服用免疫抑制剂,以抑制排斥反应。研究团队将持续追踪一年时间,确认安全性与效果。

除了安全隐忧,iPS 细胞进入临床研究前要接受充分的伦理审查,各国的审查标准存在差异。不过,通常需要确保三个大的方面,一是细胞的生产工艺、质量符合规范;二是临床前的数据安全可靠;三是拿出可靠的临床研究方案,比如精细设计的对照和剂量标准。

“总而言之,临床研究的安全性和有效性是核心考量。我们希望这次的临床研究能够成功。”左为表示。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

都怪这个单基因突变 夏天蚊虫防不胜防

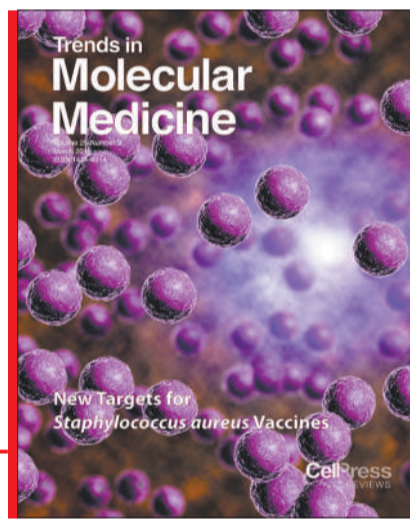
《科学·转化医学》
2019.3.20



蚊帐是一种阻止蚊虫在夜间叮咬人类的装置,它们常被涂上诸如拟除虫菊酯这样的杀虫剂,旨在增强其防蚊效果。然而,蚊虫对某些最常用杀虫剂的抵抗力已经变得日益增强,这一发展对目前的疟疾防控措施构成了重大威胁。在一项新的研究中,英国利物浦热带医学院媒介生物学系的加雷思·威代尔等研究人员,在一种会传播疟疾的蚊体内发现了某个单基因突变,它能赋予蚊虫抵抗某种广泛使用的杀虫剂。在喀麦隆所进行的一个实地研究表明,带有该抵抗力等位基因的蚊子能叮咬睡在棚屋内涂着拟除虫菊酯蚊帐中的人类志愿者。研究人员进一步指出,他们的发现或能更好地理解传染病在非洲大陆扩散提供信息。

下一代疫苗有了新策略 抗金黄色葡萄球菌

《分子医学》
2019.3



金黄色葡萄球菌是皮肤、软组织和血液感染的主要原因,它是一种机会性病原体,容易产生耐药性,导致严重疾病。为了对抗抗生素耐药性,研究人员正在制定新的治疗策略,其中研发疫苗是首要选择。单独针对体液免疫的金黄色葡萄球菌疫苗不能为与该病原体相关的所有疾病表型提供足够的保护。爱尔兰都柏林三一学院生物医学研究所的雷切尔·麦克劳林等研究人员,在发表的综述文章中讨论了开发金黄色葡萄球菌疫苗所面临的挑战。最近的研究已经确定了一个强大免疫应答,驱动 T 细胞反应成为研究热点,“替代性”T 细胞或提供一种全新策略,提高治疗效果并助力下一代金黄色葡萄球菌疫苗设计。

可帮助宿主吞噬藻类 浮游共生普遍存在

《当代生物学》
2019.3.18



单细胞宿主与微藻之间的光共生现象在海洋浮游生物中很常见,尤其是在营养贫乏的地表水中。然而,这种生态上重要的细胞-细胞相互作用的功能,以及允许宿主适应和受益于其微藻的亚细胞机制,仍然是一个谜。德国亥姆霍兹环境研究中心的约翰·德塞勒等研究人员,使用定量单细胞结构和化学成像技术,发现了微藻与宿主融合后前所未有的形态和代谢转变,并表明这种广泛的共生是一种农业策略,可帮助宿主吞噬并利用微藻。

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫
欢迎关注
生物圈 1 号
微信公众号

