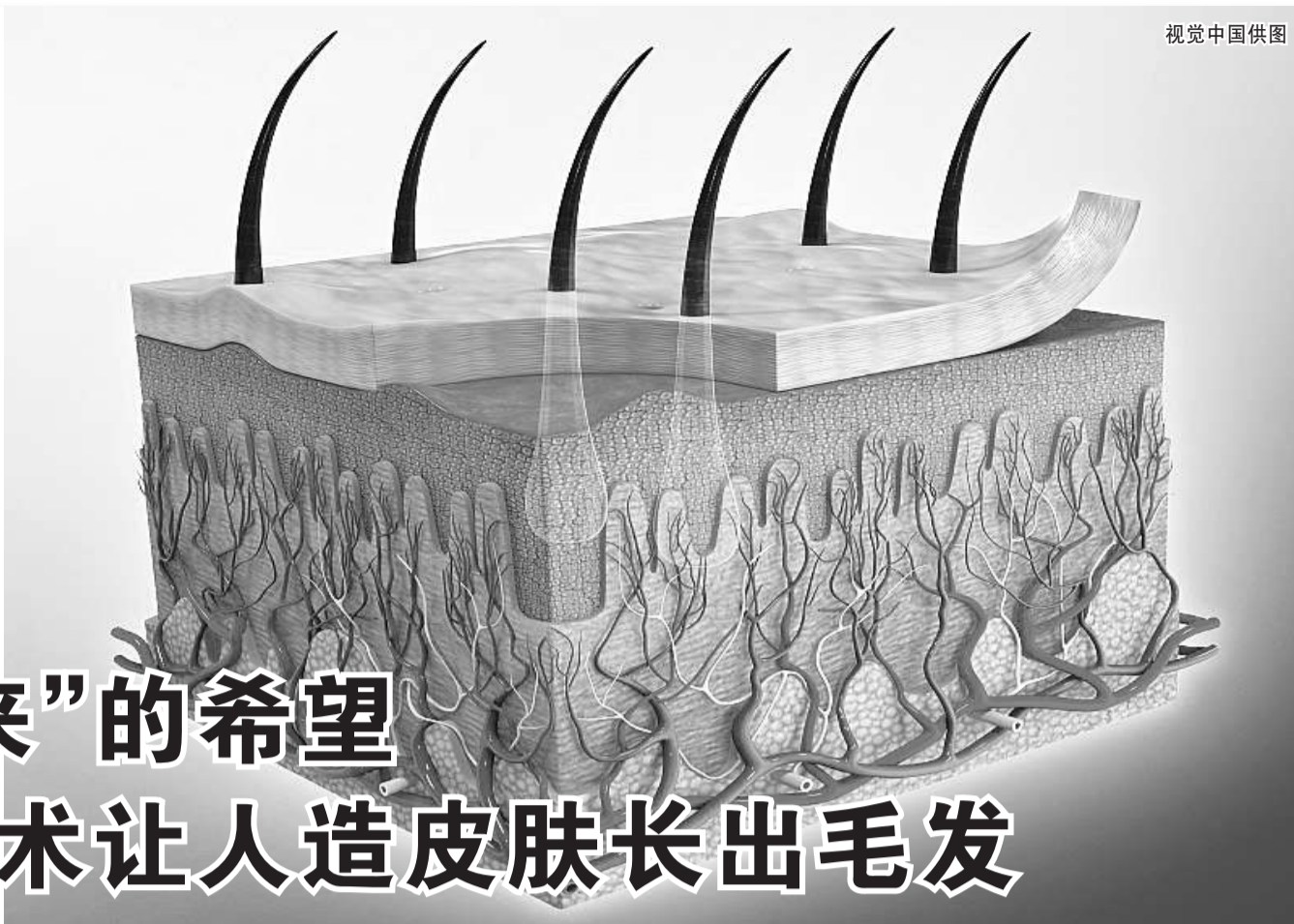


皮肤是一种复杂的多层器官。此前,利用干细胞技术只能获得特定类型的皮肤细胞,无法再生出包含毛囊、汗腺等附属结构的完整皮肤。而《自然》杂志报道的最新研究,首次在体外培育出包含这些附属结构的皮肤类器官,并在移植到小鼠背部后长出了2—5毫米的毛发。



视觉中国供图

“秃如其来”的希望 干细胞技术让人造皮肤长出毛发

本报记者 赵汉斌

人的皮肤结构复杂而且极为重要。目前,人们在临床应用的皮肤替代品,只能实现表皮层和简单真皮层的结构性修复,并不包含毛囊、汗腺、皮脂腺等皮肤附属结构,更难以重建皮肤的体温调节等各项功能。因此,长期以来,重建皮肤及其相关结构是生物医学界的重

大挑战之一。

不久前,学术期刊《自然》发表重磅论文,介绍人造皮肤领域的新突破——美国哈佛医学院耳鼻喉科助理教授卡尔·科勒,以及在研究助理李智运(音译)等人报告,他们在仔细优化类器官培养系统生长条件后,利用人类诱导多能干细胞,培养出能生长毛发的皮肤类器官。

的研发。

最新研究利用来自干细胞生物学和毛囊发育领域的技术,来产生接近功能完整的皮肤类器官,并在实验室中完成模仿皮肤的发育生长发育过程。此前,已有科学家培养出包括肠、肺、肾和脑的各种类器官。而干细胞包括胚胎干细胞和诱导多能干细胞,后者是通过将成年细胞重编程为类胚胎状态而产生的,因此具有形成类器官所需的所有成年细胞类型的潜力。

李栋介绍,李智运等人利用类器官3D培养模式,诱导出多种细胞类型,结合基质胶(matrigel,由多种细胞胶蛋白组成的混合物)三维环境,促进细胞极性排列,让细胞间实现通信互动。他们先诱导神经嵴细胞(CNCC)的形成,后续采用旋转漂浮培养技

术,控制CNCC和表皮细胞间相互影响、诱导和反馈,在类器官中形成具有突出毛囊的胞囊,协作发育并最终形成功能性皮肤组织,模拟了皮肤组织间相互诱导分化的发育过程。

此项研究的另一个重要创新,在于皮肤组织培养的多个关键节点上。他们有序地采用了多种因子和信号通路抑制剂,并精密控制气液界面培养的介入时机,调控组织细胞的再生方向。“这一培养体系也可用于其他组织器官的再生。”李天晴说。

“毛囊和汗腺等皮肤附属结构精细,形态微小,分离纯化过程复杂,制约了人工皮肤领域的研究进展。而这项研究,直接利用诱导多能干细胞分化形成皮肤附属结构中的各种组织细胞,如果能在组织支架材料上得以放大这种培养工艺,将更具产业化价值。”李栋说。

(FGF)信号通路的方法,将聚集成球的多能干细胞诱导生成了颅骨上皮细胞和神经嵴细胞。

在随后的4至5个月内,球体内的细胞产生皮肤类器官,这些类器官由分层的表皮细胞、富含脂肪的真皮和带有皮脂腺的色素毛囊组成。与毛囊相关的神经及其受体、肌肉和脂肪组织也开始生成,最终形成了非常完整的皮肤。“这是第一个将人类诱导多能干细胞分化为完整结构的皮肤类器官,因此,也是诱导多能干细胞再生组织器官的一个重大突破。”李天晴说。

在谈到此项研究的创新点时,山东大学干细胞与再生医学研究中心李栋教授说,李智运等人的创新,首先在于细胞间诱导分化模式。他们在仔细优化生长条件后,利用人类诱导多能干细胞,不但形成了多层皮肤组织,而且还包含毛囊、皮脂腺、脂肪组织和神经等多种附属结构,这是其最主要的突破点。

仍处于初级阶段 朝皮肤重建和毛发移植迈出重要一步

皮肤类器官在用于皮肤烧伤的疤痕体质患者的皮肤重建以及头发移植等方面,具有潜在的重要价值。

《自然》杂志特别邀请美国宾夕法尼亚大学医学院皮肤科主任乔治·科萨雷斯教授等就此一成果撰写了新闻与观点文章。他们认为,这一成果使人们离“产生无限量的毛囊更进了一步”,这些毛囊可以“移植到毛发稀疏或脱落的头皮上”。“此外,如果这一方法应用于临床,那些有伤口、疤痕和遗传性皮肤病的人将有机会获得革命性的治疗。”

“新的研究所形成的细胞诱导顺序、培养试剂体系和方法,如果能够重复,而且解决工艺规模化等问题,不但可以用于临床治疗脱发等难题,还可以用于构建含有附属结构的复合皮肤,直接应用于临床。”李栋认为,因为科勒等人将培养的皮肤类器官移植到免疫缺陷小鼠背部后,55%的移植上都长出了2—5毫米的毛发,所以这种技术可直接用于毛发移植治疗。同样这个体外培养体系也可以用于筛选脱发治疗的药物,或用于加速遗传性皮肤病和皮肤癌症的药物筛选等研究。

论文作者还发现,他们的类器官在基因表

达上具有多个部位皮肤的特征。这样通过改变细胞生长的培养条件,可以定制化地生成具有不同身体部位特征的皮肤,用于治疗重度烧伤以及机械外伤导致的大面积皮肤损伤。

当然,此项研究还处于初期阶段,产生的皮肤类器官缺乏免疫细胞,而且这些结构能否在高等动物以及人体上实现皮肤或毛发的再生仍是未知。“因此,这些移植的皮肤是否具有足够的安全性以及能否像正常体内皮肤一样具有循环生长的能力,都需要去探索。”李天晴说。

另外,类皮肤器官产生、移植需要140天的时间,也可能影响治疗的潜力——例如,烧伤患者不能等那么久才进行植皮手术。未来的研究,应提供策略来加速这个过程,使用分子改变相关的信号通路。但学界仍普遍认为,李智运等的研究是朝着治愈人类脱发迈出的重要一步,并为其他更多类型的治疗提供了可能性。

李智运接受媒体采访时表示:“我们的结果表明,新技术在体外可自我组装成几乎完整的皮肤,并可以在体内重建皮肤。我们预计这种皮肤类器官将为人类皮肤发育、疾病建模和重建手术等研究奠定重要基础。”

虽然目前普遍认为人类诱导多能干细胞尚不能发育成一个完整的个体,但也足以模拟一些组织或器官的发生过程。因此,人类诱导多能干细胞可以直接在定向诱导为某几类细胞之后,用于组织损伤的修复和器官再生,也可以用于模拟形成皮肤、肝脏等复杂的组织器官,进行功能替代、药物筛选或是靶向肿瘤治

最新突破 再生出毛囊和神经等附属结构

皮肤是一种复杂的多层器官,由多种不同细胞类型构成,包括角质细胞、毛囊、黑色素细胞、汗腺、神经、肌肉、脂肪、免疫细胞和表皮细胞等。

其中真皮含有成纤维细胞、肥大细胞、黑色素细胞和朗格汉斯细胞等。成纤维细胞能产生胶原和弹性纤维等基质,而真皮中又密布着血管、神经、毛囊、汗腺和皮脂腺等附属结构。皮肤还参与人的体温调节、液体维持、触觉及疼痛感知等各种过程。因此,构建具有附属结构再生性能的新型皮肤替代物具有重要的意义。

昆明理工大学灵长类转化医学研究院李天晴教授向科技日报记者介绍,此前,利用人类诱导多能干细胞分化为皮肤特定类型的细胞取得了成功,然而再生出非常完整的皮肤结构,仍在探索中。美国这项新研究采用逐步调节转化生长因子β(TGFβ)和成纤维细胞生长因子

3D培养模式 调控组织细胞分化方向

人类诱导多能干细胞是一类具有自我更新、快速增殖和多向分化能力的多潜能细胞。“从某种意义上说,只要给它一定的诱导分化信号,它可以分化成体内所有的细胞类型。”李栋介绍,由于人体就是由细胞和细胞分泌物构成的,所以从理论上讲,人类诱导多能干细胞可以修复任何一种组织细胞损伤。

我科学家分析人体“第二基因组”迁移模式发现—— 感染艾滋病病毒后,肠道菌群或集体“叛逃”

本报记者 赵汉斌

近年来,随着研究不断深入,肠道菌群作为“第二基因组”在维护宿主健康中发挥着重要作用,已越来越被学界认同和普通大众了解。

近日,中科院昆明动物研究所计算生物与医学生态学科组首次通过理论建模分析,揭示由艾滋病病毒(HIV)和猴免疫缺陷病毒(SIV)感染所触发的肠道菌群迁移模式及概率,引起了学界的高度关注。研究成果近日在线发表于微生物学领域重要期刊《欧洲微生物学会微生物生态学》上。

逃离“大本营”后果很严重

“越来越多的人已经认识到肠道菌群对人体机能及健康的重要性,然而,肠道菌群还有鲜为人知的另一方面,那就是从肠道逃逸的菌群可能会有极端危险性。”中科院昆明动物研究所研究员马占山提示说,在健康人体中,肠道菌群会受到肠黏膜屏障的严密控制,同时免疫系统也严阵以待,此时它们各司其职,表现得忠诚友善。但一旦受到宿主内外环境的影响,尤其是免

疫系统出现漏洞,或受到类似遭受HIV/SIV病原体攻击时,肠黏膜屏障极易出现损伤,此时肠道菌群很可能会逃离“大本营”。而且让人吃惊的是,一些菌群还会掉转头,对自己的“老东家”下手。

在马占山带领下,中科院昆明动物研究所计算生物与医学生态学科组博士生李文迪的最新一项研究,试图解答受HIV/SIV病毒感染后,肠道菌群中微生物逃逸是有序、有组织地逃逸,还是近乎无序地随机游离,以及人们是否可以理论上估计出迁移率以及迁移比例。

通过理论建模分析,并依据美国国立卫生研究院(NIH)学者所提供的实验数据进行验证,研究组首次对这些前沿问题做出了回答。

CD4细胞是人体免疫系统的一种重要免疫细胞,它们也是艾滋病病毒的攻击对象;而T淋巴细胞来源于骨髓的淋巴干细胞,在胸腺中分化、发育成熟后,通过淋巴和血液循环而分布到全身的免疫器官和组织中,发挥免疫功能。

“当患者——菌群宿主感染了HIV/SIV后,胃肠道黏膜中两种重要的免疫细胞(CD4细胞和T细胞)会迅速衰减,黏膜免疫被过度激活,持续性的炎症反应诱发上皮细胞凋亡和紧密连接

中断,从而使得黏膜上皮细胞完整性被破坏。”李文迪介绍,与此同时,肠道内环境紊乱,也会让人体内部栖息的菌群失调,一方面益生菌数量骤减,一方面机会性病原菌逐渐占据主导地位。“正是这一系列的免疫病理过程,最终导致胃肠道内微生物发生逃逸。”

“菌群易位”让患者雪上加霜

研究组通过分析感染SIV猴的肠道、肠系膜淋巴结和肝脏组织的菌群数据,发现微生物从胃肠道逃逸到其他组织的过程,与物理学中的“随机游动”相类似。“虽然肠道微生物逃逸很可能是由于SIV感染导致的,但逃逸的过程是随机的,并非有组织的确定性迁移。”李文迪说。

此外,他们还发现,菌群从胃肠道逃逸至肠系膜淋巴结或肝脏的概率显著高于菌群在胃肠道内部的扩散率,并且胃肠道菌群中有接近23%的菌门和55%的菌属可能会从胃肠道逃逸至肠系膜淋巴结和肝脏。

研究发现,受病毒感染后,肠道菌群中微生物逃逸,即“菌群易位”与SIV感染过程中机体出现的慢性炎症密切相关。

此外,易位到其他组织的微生物很可能会触发自身免疫,从而增加了病毒感染者患退行性疾病的风险。

“我们在研究中揭示微生物易位模式的同时,也加深了对组织菌群的认识——直到不久前,人们还认为,人体的许多组织是完全无菌的环境。然而,最近的研究却逐渐改变了对这一观点的认知。”马占山提示,除胃肠道外,肺、乳腺组织、健康的胎盘、肝胆系统、前列腺甚至血液中都发现了微生物菌群的存在,其中一些菌群可能是自身携带的正常菌群,有些则可能是通过微生物易位或外界感染所形成的。顶尖学术期刊《科学》杂志不久前还发表了以色列魏茨曼科学研究所领衔的一项发现,即人类肿瘤中也存在大量细菌。

“对组织菌群的研究虽然起步较晚,但其重要性不言而喻。”李文迪说,特别是在肿瘤的相关研究中,越来越多的证据表明微生物通过代谢和与宿主细胞的相互作用,参与调节了肿瘤发生的微环境。

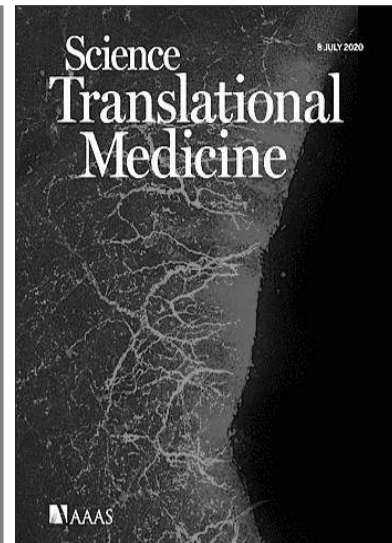
研究组利用理论模型,初步解读了组织微生物菌群的形成和维系的潜在生态学机制,为日后相关领域的研究提供了理论基础。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

治疗发育性脑病 还应关注患者痛觉改变

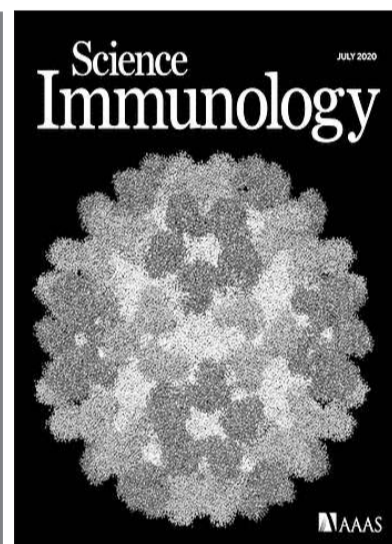
《科学·转化医学》
2020.7.8



CDKL5缺乏症(CDD)是一种由细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶-5(CDKL5)基因突变引起的发育性脑病。英国帝国理工学院的保罗·蒙塔纳拉等研究人员发现,CDKL5缺乏症患者除了已知的症状外,还改变了疼痛敏感性。他们发现细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶-5在感觉神经元中有表达,并能调节钙离子蛋白激酶(CaMK II)依赖的疼痛受体TRPV1的信号通道,从而影响痛觉。啮齿动物模型实验发现,感觉神经元中细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶-5缺失导致疼痛敏感性降低。结果表明,在开发CDKL5缺乏症的治疗方法时,研究人员应同时考虑疼痛感知的恢复。

一种单克隆抗体可预防 幼儿麻痹性病毒感染

《科学·免疫学》
2020.7



肠病毒D68(EV-D68)是一种与急性弛缓性脊髓炎有关的人类呼吸道病毒,是一种主要发生于幼儿的罕见麻痹性疾病。为了开发一种潜在的治疗这种新发疾病的药物,美国范德堡大学的马修·沃格特等研究人员曾经感染过EV-D68患者的B细胞中筛选病毒结合抗体,并分离出一系列人单克隆抗体。冷冻电子显微镜显示,一种单克隆抗体中和了所有EV-D68分支的病毒,结合了病毒衣壳表面的构象表位。以免疫缺陷小鼠为实验对象发现,这种高度交叉反应的单克隆抗体还可以保护小鼠免受EV-D68诱导的呼吸和神经系统疾病的侵袭。

研究细胞膜结构 电子显微镜是理想工具

《细胞生物学趋势》
2020.7



不同细胞膜具有不同的分子结构、形状和动力学。了解膜结构的这些特性与特定膜成分的存在和功能如何相关,是理解膜相关细胞过程的基础。相关的光学和电子显微镜(CLEM)是解决这些问题的理想工具。荧光显微镜可以通过标记的成分来识别细胞膜,并提供时间信息,而电子显微镜可以在高分辨率下观察同一细胞膜的结构。英国剑桥大学的伊娃·加内瓦等研究人员回顾了这些概念上的新方法,通过这些方法,CLEM在细胞膜重塑、成分的亚细胞定位、宿主-病原体相互作用等方面能带来新的认知,有助解答长期存在的力学难题。