



人类免疫系统的小鼠模型不适合干细胞研究

发布时间: 2019-07-09 09:56:12 分享到:

斯坦福大学医学院的一项研究表明，一种广泛用于评估人体免疫系统如何对移植干细胞作出反应的小鼠并不能反映患者可能发生的情况。研究人员在决定是否以及何时开始人类大规模干细胞移植之前，敦促进一步优化这种动物模型。

被称为“人源化”的小鼠，已经将动物设计成具有人免疫系统，而不是免疫系统。几十年来，研究人员依靠这些动物来研究胰腺胰岛细胞移植对烧伤患者的免疫反应和皮肤移植物的免疫反应。

然而，斯坦福大学的研究人员发现，与人类患者不同，人源化小鼠无法强力拒绝遗传错配的人类干细胞的移植。因此，它们不能用于研究患者移植后可能需要的免疫抑制药物。研究人员得出结论，人源化小鼠模型不适合研究人类对移植干细胞或其衍生细胞的免疫反应。

斯坦福大学心血管研究所所长，心血管医学和放射学教授约瑟夫吴博士说：“在理想的情况下，这些人性化小鼠会像人类患者那样拒绝外来干细胞。”
“然后，我们可以测试各种免疫抑制药物，以了解哪种药物可能对患者有效，或筛选可能抑制这种排斥反应的新药物。我们不能用这些动物做到这一点。”

吴分享该研究的高级作者，该研究于8月22日在Cell Reports上发表，与马萨诸塞大学医学院分子医学项目教授Dale Greiner博士和杰克逊实验室教授Leonard Shultz博士共同发表。前博士后学者Nigel Kooreman，医学博士和Patricia de Almeida博士和研究生Jonathan Stack, DVM，共同担任该研究的主要作者。

“尽管这些小鼠在对HIV感染或其他组织移植后的免疫反应中具有完全的功能，但它们无法完全排斥干细胞，”Kooreman说。“理解为什么会这样，以及我们能否克服这种缺陷，是推动人类干细胞治疗的关键一步。”

“人体化小鼠是许多生物医学领域中关键的临床前模型，有助于将基础科学带入诊所，但正如这项工作所表明的，正确构建问题至关重要，”格瑞纳说。“多个实验室仍然致力于促进我们对人体免疫系统的理解和增强功能。”

Greiner和Shultz在20世纪90年代帮助开创了人源化小鼠模型，用于模拟人类疾病，他们提供了研究中使用的小鼠。

了解干细胞移植

研究人员正在研究多能干细胞，它可以成为体内的任何组织。他们测试了动物对天然多能的人胚胎干细胞和诱导多能干细胞的免疫反应。虽然iPS细胞可以由患者自己的组织制成，但未来的临床应用可能依赖于预先筛选的，FDA批准的针对特定临床情况开发的干细胞衍生产品库，例如心肌细胞来修复受损的组织。心脏病发作或内皮细胞刺激新血管生长。与患者特异性iPS细胞不同，这些细胞是可靠的并且可立即用于临床。但是因为他们不会在遗传上匹配每个患者，所以很可能会在没有给予接受者免疫抑制药物的情况下拒绝他们。

人源化小鼠最初是在20世纪80年代开发的。研究人员对小鼠进行基因改造，使其无法发展自己的免疫系统。然后，他们使用人体免疫和骨髓前体细胞来重建动物的免疫系统。多年来，随后的研究表明，当人胸腺和肝脏的碎片也被植入动物体内时，人体免疫细胞的存活效果更好。

Kooreman和他的同事们发现，两种人源化小鼠不能完全排斥无关的人类胚胎干细胞或iPS细胞，尽管有些人类免疫细胞在移植的干细胞移植中归巢并且活跃。在某些情况下，细胞不仅繁殖，而且迅速生长，形成称为畸胎瘤的癌症。相比之下，具有未改变的免疫系统的小鼠迅速发送两种形式的人多能干细胞。

来源：生物帮

