



科研进展

您当前的位置: 首页 > 科研进展

干细胞诱导移植实现在野生型动物体内高嵌合率、长期、多谱系造血

发布时间: 2023-02-17 作者: 耿阳 来源: 广州生物医药与健康研究院

【大】 【中】 【小】 分享到:

骨髓移植/造血干细胞移植 (HSCT) 是治疗多种血液肿瘤、罕见病的有效手段。然而, HSCT的干细胞来源主要是配型成功的健康捐赠者或患者自身动员的CD34⁺血液干细胞, 来源限制条件较多, 加之成本高昂, 限制了HSCT在患者中的广泛应用。长期以来, 诱导多能干细胞 (包括天然的人胚胎干细胞和诱导型多能干细胞等) 分化, 制备再生型的造血干细胞, 是彻底解决骨髓移植种子细胞来源问题的理想手段。然而, 如何诱导出真正的造血干细胞, 即具备移植后能够在宿主体内长期稳定嵌合、与宿主生理和免疫系统兼容、产生功能性的多谱系血液细胞, 一直是实验血液学和再生医学领域的关键技术挑战。事实上, 迄今尚没有一种通用、高效的方法, 能够诱导PSC实现在野生型动物体内长期重建和多谱系造血。

2023年2月16日, 来自中国科学院广州生物医药与健康研究院的王金勇研究团队和广州医科大学的张梦云研究团队合作, 在Stem Cell Reports上发表了题为Prolonged generation of multi-lineage blood cells in wild type animals from pluripotent stem cells的论文, 首次报道了通过干细胞基因编辑手段操纵Runx1、Hoxa9和Hoxa10基因组合表达, 高效诱导多能干细胞 (PSC) 定向分化再生造血种子细胞 (induced hematopoietic progenitor cells, iHPCs)。iHPCs移植后能在野生型 (先天和获得性免疫系统正常) 受体鼠中稳定嵌合长达6个月以上时间, 输出完整的髓系细胞、B细胞和T细胞等细胞谱系, 实现长期、稳定多谱系造血重建, 且未发现致瘤现象。

在该研究中, 作者首先通过同源重组的方法构建了可诱导表达转录因子Runx1、Hoxa9和Hoxa10组合的ESC细胞系 (iR1A9A10-ESC, C57BL/6 background, CD45.2 strain), 并基于“体外再生种子细胞, 体内发育成熟”的两步法策略, 将体外分化产生的iHPCs移植到经过预处理的野生型小鼠 (C57BL/6 background, CD45.1 strain) 体内。结果显示, 移植的iHPCs在受体鼠的外周血、骨髓、脾脏等多个组织器官中输出完整的单核髓系、B细胞谱系和T细胞谱系等细胞类型, 并可维持6个月以上时间。多次移植试验结果表明, iHPCs移植后的动物没有出现肿瘤现象。单细胞测序聚类结果进一步显示移植后受体鼠的外周血中再生的髓系细胞、B细胞和T细胞与天然发育来源的细胞群具有相似的转录谱特征。

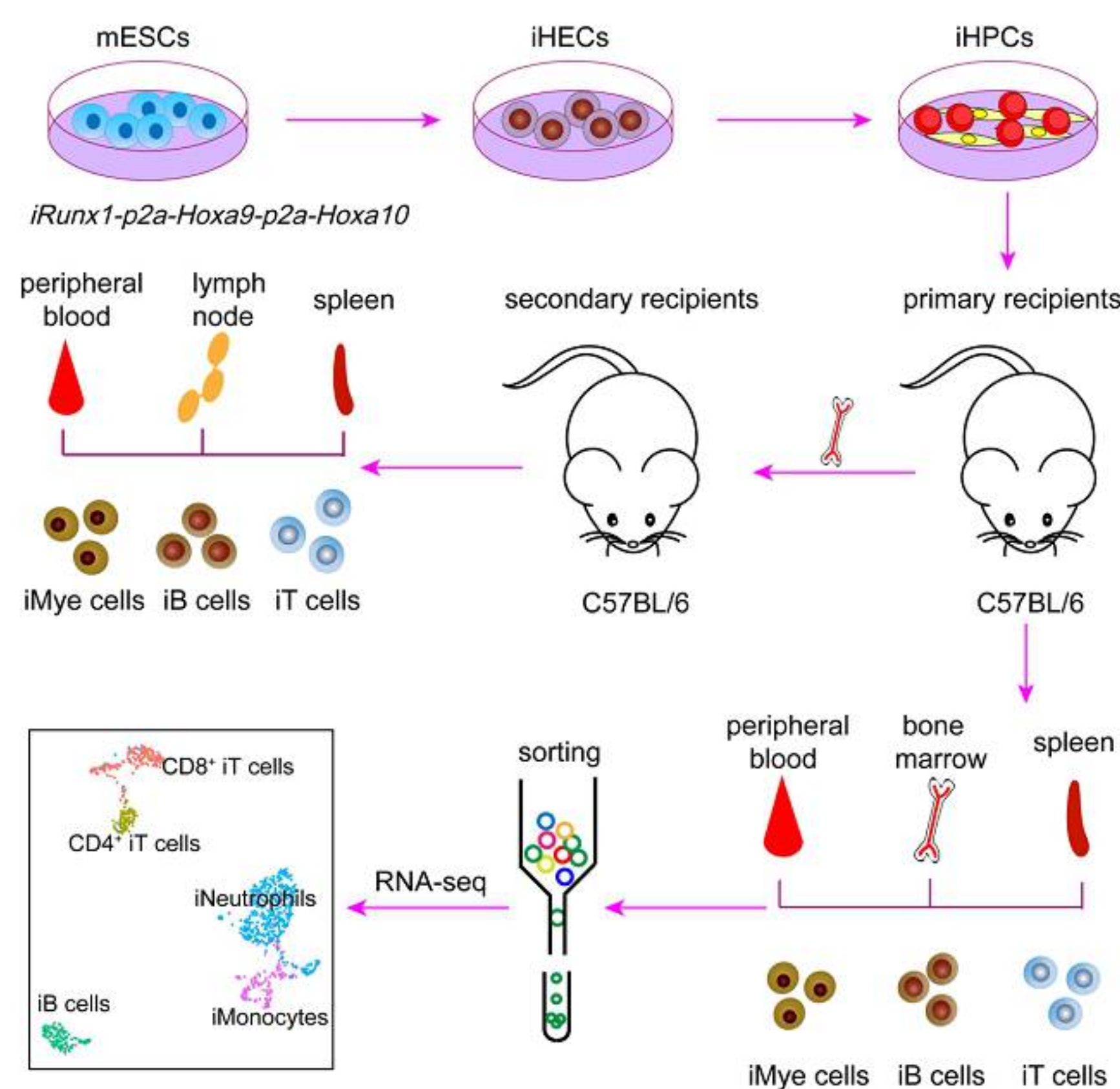
为了解析iHPCs长期植入的细胞学机制, 作者进一步在受体鼠的骨髓中检测到干细胞来源的免疫表型为Lin⁻CD127⁻c-kit⁺Sca1^{low}的髓系祖细胞和Lin⁻Sca1^{low}c-kit^{low}CD127⁺CD135⁻淋系祖细胞。为了评估这些再生的祖细胞能否重构小鼠的造血系统, 作者分离了一次移植受体鼠 (移植后6周) 的骨髓细胞进行了二次移植实验。二次移植12周后, 仍然可以在受体鼠的外周血、骨髓和淋巴结中检测到干细胞分化来源的成熟髓系细胞、B细胞和T细胞。随后, 作者分选了各组织中再生的各类血液谱系细胞, 并提取其基因组进行了PCR实验, 从基因组水平证实了这些细胞是起源于基因编辑的干细胞。

综上所述, 该研究建立了一个利用基因编辑手段通过特定转录因子 (Runx1、Hoxa9和Hoxa10) 组合诱导多能干细胞定向分化再生造血种子的方法。分化再生的种子细胞具有HSC的部分特征, 即具有可移植、显著的多谱系嵌合率、长期稳定的成熟血液细胞输出、二次移植潜能等。该研究利用经过基因编辑的干细胞作为种子, 诱导后移植在野生型动物体内重建多个血液谱系, 并初步在活体动物证明这一策略的安全性。该体系稳定易重复, 便于跨实验室平台测试和从事造血分化基础研究、为造血干细胞再生转化医学提供了重要的理论和技术支持。

该研究是继上述合作团队发现转录因子Hoxb5诱导B细胞转分化再生T淋巴细胞 (Nature Immunology, 2018)、转录因子Runx1和Hoxa9组合诱导多能干细胞定向分化再生T淋巴细胞 (Cell Research, 2020)、转录因子Runx1、Hoxa9和Lhx2组合诱导多能干细胞定向分化再生B淋巴细胞 (Cellular & Molecular Immunology, 2021) 等研究基础上的新的发现。

中国科学院广州生物医药与健康研究院博士生彭欢和中国科学院动物研究所博士生林云轻为该论文的共同第一作者。张梦云教授和王金勇研究员为该论文的共同通讯作者。研究得到科技部、中科院、国家自然科学基金委等项目经费支持。

论文链接



Runx1、Hoxa9和Hoxa10组合诱导多能干细胞定向分化长期再生多谱系血液细胞

下一篇: 广州分院系统研究所广州能源研究所在温和有机预处理生物质方面获进展

