

# 科学家首次在猪体内培育出人源中期肾脏

**本报讯** 中国科学院广州生物医药与健康研究院科研人员利用胚胎补偿技术在猪体内成功培育出人源中期肾脏。近日,相关成果以封面研究论文的形式发表于《细胞-干细胞》。

“这项成果首次证明了基于干细胞及胚胎补偿技术在异种大动物体内再造人源化实质器官的可行性,使利用器官缺陷大动物模型进行器官异种体内再生迈出了关键一步。”论文共同通讯作者、中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员赖良学表示。

器官移植已成为人类多种终末期疾病的唯一有效治疗手段,但供体器官严重缺乏限制了这一疗法在临床上的广泛应用。据不完全统计,我国每年开展器官移植手术的患者达 2 万多例,因终末期器官功能衰竭等待移植的患者高达 30 万人,供需缺口巨大。

“基于干细胞的器官异种体内再生



图片来源:摄图网

将是解决这一问题的理想途径。”赖良学表示,通过该途径获得的人源化器官不仅具有更全面的细胞类型和更完善的器官结构与功能,而且由于供体细胞来源于患者自体,可有效避免异种器官或同种异体器官移植存在的免疫排斥等问题。

此前,基于胚胎补偿技术实现人源化器官异种体内再生存在诸多障碍,导致从猪体内培育人体器官的设想一直没有实现。

在该研究中,联合攻关团队对人-猪胚胎补偿技术体系进行了全方位优化,最终确定了理想的胚胎补偿技术流程,即在桑葚胚到早期囊胚时期注射 3 至 5 个人源供体细胞,以构建嵌合胚胎,后者在等比例混合的胚胎培养基和干细胞培养基中培养 24 小时后,移植入发情周期同步的代孕猪体内,即可获得嵌合猪胚胎。

“我们的研究严格遵守相关伦理规定以及国际惯例,在 3 至 4 周猪胎龄内

终止了代孕猪的妊娠。”论文共同第一作者、中国科学院广州生物医药与健康研究院博士后王教伟表示,研究共获得 2 只胎龄 25 天、3 只胎龄 28 天的中肾嵌合猪胚胎。中肾指其体内的肾脏已经发育为中期肾脏,即肾脏发育的第二阶段。

据介绍,针对肾脏发育关键功能性基因的免疫荧光染色结果证明,人源供体细胞已分化成为表达这些基因的功能性细胞,说明伴随着胚胎发育,肾脏缺陷猪胚胎体内的人源供体细胞能够支持人源化肾脏生成。

“这是世界范围内首次报道的人源化肾脏器官异种体内再生案例。”论文共同通讯作者、中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员潘光锦表示,该研究对解决供体器官严重短缺难题具有重要意义。

(朱汉斌)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.08.003>

华东理工大学

## 细胞焦亡进化起源研究获新进展

**本报讯** 华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室教授刘琴课题组在细胞焦亡进化起源方面取得重要进展。他们首次在模式动物水螅中解析了动物界中祖先细胞焦亡信号通路并揭示其保守的抗感染功能。相关研究成果近日在线发表于《科学进展》。

细胞焦亡是继细胞凋亡之后新发现的一类细胞程序性死亡类型。细胞焦亡的发生依赖于关键执行分子(GSDM)家族蛋白。在被上游信号分子切割活化后,它释放出活性 N 端结构域。该结构域具有结合膜脂并在细胞膜上打孔的活性,从而导致细胞渗透压变化,引起细胞胀大直至细胞膜破裂,促进细胞内容物释放并引发剧烈的炎症反应。

在前期研究中,课题组成员发现细胞焦亡信号通路能够感知细菌溶血素的异常表达,促进机体对病原体的清除。同时他们还发现,除哺乳动物外,在硬骨鱼中也存在保守的细胞焦亡信号通路,并能响应感染信号,发挥保守的抗感染免疫功能。

这些研究说明细胞焦亡信号通路在脊椎动物中的保守性。然而,在动物界数量更为庞大、种类更为繁多且更古老的无脊椎动物中,是否存在细胞焦亡信号通路尚不清楚。

该研究从进化角度分析了细胞焦亡 GSDM 各成员(GSDMA-F)在动物界的分布与保守性,发现成员 GSDME 是最保守的,最早可追溯至刺胞动物门。利用刺胞动物门的代表物种水螅作为模式动物,研究团队建立了内毒素活体递送的动物模型,在无脊椎动物中鉴定到了内毒素胞质模式识别受体,揭示了其独特的内毒素识别功能域,解析了水螅中古老 GSDME 介导的保守抗感染信号通路。

该研究对认识动物界中先天免疫反应在漫长岁月中的适应和进化机制具有重要意义,也为针对细胞焦亡信号通路的靶向药物理性设计、革兰氏阴性菌感染机制的解析提供了新的模式动物研究模型。(张双虎)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/sciadv.adh4054>

**本报讯** 北京大学肿瘤医院教授朱军与韩国成均馆大学医学院三星医疗中心教授 Kim Won Seog 共同牵头开展了一项国际多中心临床研究,评估了 Golidocitinib(口服强效 JAK1 选择性抑制剂)治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤的安全性和耐受性,并确定了推荐 2 期剂量。该研究成果近日发表于 *Annals of Oncology*。

据悉,北京大学肿瘤医院宋玉琴教授为第一作者,朱军和 Kim Won Seog 为共同通讯作者。

研究人员介绍,该研究共纳入 51 例复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者,既往中位治疗数为 2(范围为 1~8)。Golidocitinib 在 150 mg 和 250 mg 两个剂量组的耐受性良好,但 250mg 剂量组的严重不良事件(TEAE)发生率更高,剂量调整的比例更高。其中,最常见的 ≥3 级 TEAE 包括中性粒细胞减少(27.5%)和血小板减少(11.8%)。

结果显示,Golidocitinib 治疗

总有效率为 39.2%,完全缓解率为 21.6%。中位缓解持续时间为 8.0 个月,中位无进展生存期为 3.3 个月。基于上述数据,每日一次 Golidocitinib 150 mg 被确定为推荐 2 期剂量。

“Golidocitinib 作为口服制剂显示出很好的药代动力学特性。生物标志物分析表明 JAK/STAT 通路异常与 Golidocitinib 的临床活性之间存在潜在相关性。”朱军表示,这项 1 期研究显示 Golidocitinib 在既往复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者的多线治疗中的安全性良好,疗效较理想,支持进一步开展国际多中心关键性研究。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2023.08.013>

外周一细胞淋巴瘤有了新治疗策略