



中国科学院干细胞与再生医学创新研究院
INSTITUTE FOR STEM CELL AND REGENERATION

干细胞与 再生医学 月报

Monthly Report

2023 | 第1期 总第25期

科研业务办公室

声 明

《干细胞与再生医学月报》（以下简称“本刊”）由中国科学院干细胞与再生医学创新研究院（以下简称“本院”）主办，旨在跟踪干细胞与再生医学领域国内外发展动态，分析干细胞与再生医学领域发展现状与趋势，反映我国干细胞与再生医学领域创新研究发展前景与挑战。通过摘译科研论文主要内容，报道相关国际重要战略、政策、项目部署方面的信息综述，以及领域产业市场发展动态信息等，为干细胞创新院科研规划和院内科研工作者提供参考。

本院对本刊内所有刊载内容均保持中立立场，无倾向性意见，所摘译内容主要用于说明科研论文本身，客观真实反映原文情况，起到供使用者参考的目的。本刊主办方对任一篇科研论文的摘译并不代表对这篇科研论文的认可，即本院不对科研论文中所述内容的有效性或准确性负责。请使用者通过文献、网页来源线索获取具体的原始内容，并自行甄别和使用。此外，本刊所刊载内容不应被视为相关科研论文的全部，不应拿来作为基础研究、临床医学和健康指导，也不应被当做既定事实于新闻媒体上报道。

本刊授权读者为学术研究、学术科普等正当、合理目的的转载行为。对于转载《干细胞与再生医学月报》中的任何内容，转载者需在文章开头标明“本文转载自中国科学院干细胞与再生医学创新研究院院刊《干细胞与再生医学月报》，未经原著作权人许可，不得二次转载。”，并附加当期月报网页链接。

目录

战略与政策

加州再生医学研究所新拨 4800 万美元项目资助	1
深圳出台全国首部细胞和基因产业专项立法	2
商务部发函将支持开展干细胞等临床前沿医疗技术研究和产业链培育	3

研究与开发

德国科学家成功追踪哺乳动物精子发生的快速进化	4
美国科学家揭示单细胞分辨率下小鼠大脑衰老的分子和空间特征	4
美国科学家通过构建细胞图像数据库发现形状相似的细胞具有类似的内部组织	5
加州大学旧金山分校学者就合成生物学工具在类器官培养中的应用发表观点	5
麻省理工张峰团队绘制指导分化的转录因子图谱	6
北大协和团队合作建立全新胰岛移植策略 解决干细胞治疗糖尿病的关键难题	6
意大利研究团队报道神经干细胞移植治疗进展型多发性硬化 I 期临床结果	7
西北大学团队发现人工胞外基质仿生分子能促进 iPSC 来源的神经元成熟	7
法日科学家合作揭示 PRC1/2 复合体参与胚外谱系 X 染色体失活	9
美国科学家发现表观信息的丢失是哺乳动物衰老的原因之一	9
加州大学旧金山分校揭示 DLG1 介导肠道干细胞响应 Wnt 水平升高的机制	10
美国国立卫生研究院团队发现免疫反应促进神经元再生	10
美国学者发现控制人体类器官对称性的破坏揭示信号传导梯度驱动分段时钟波	10
英国科学家发现 PTBP1 介导的共转录剪接调控多能干细胞表观遗传状态	11
罗切斯特大学团队 PGC-1 α 决定启动子近侧暂停 RNAPII 的命运	12
人类前脑类器官与受伤成年大鼠视觉系统的结构和功能整合	12
美国科学家揭示人类轴向延伸背后兴奋系统	13
意大利学者揭示 DNMT3B 介导小鼠胚胎干细胞向中内胚层定向分化机制	13
美国科学家构建单层二维培养系统为解析胃稳态提供重要见解	14
德国学者利用 Flt3-和 Tie2-Cre 谱系识别败血症中造血再生来源是多能祖细胞	14
美国科学家发现分级的中胚层组装控制早期哺乳动物心脏细胞命运和形态发生	14
南加州大学团队发现抑制 SYF2 可在多种肌萎缩侧索硬化模型中减缓神经退化	15

产业与市场

投融资	15
Parallel Bio 获 430 万美元种子轮融资 以通过 AI 类器官免疫平台加速药物发现	15

PBS Biotech 获 2200 万美元融资 以提升细胞生产工艺开发服务能力	16
iPSC 细胞产业平台河络新图完成数千万天使+轮融资	16
产业化	17
Sernova 和 Evotec 有望启动首个 Cell Pouch™ iPSC 衍生胰样簇的临床试验	17
bit.bio 与 Automata 达成合作 推进 iPSC 衍生细胞产品制造关键过程的自动化	17
Kytopen 和 Mirus Bio 宣布合作 解锁下一代活体药物 扩展基因组工程能力	17

战略与政策

加州再生医学研究所新拨 4800 万美元项目资助

2023年1月26日，加州再生医学研究所（CIRM）理事会为其临床计划中的三个项目拨款，共计15,457,858美元，临床计划的目标是加快支持临床阶段的候选干细胞治疗，以证明科学卓越（下表前3项）。此外，CIRM理事会还向该机构的任务奖励计划（Quest Awards Program）中的16个项目拨款32,992,265美元，旨在促进发现有前景的新干细胞和基因治疗技术，这些技术可以转化为广泛使用并最终改善患者的护理（下表后16项）。具体如下：

申请号	项目名称	机构/首席研究员	资助金额 (美元)
CLIN1-14070	开发低温保存的干扰素- γ 引发的同种异体 MSCs，用于治疗类固醇难治性急性移植物抗宿主病	Ossium Health 公司- Brian Johnstone	3,457,858
CLIN1-14300	用于治疗帕金森病的同种异体 iPSC 衍生的多巴胺能药物产品	Ryne Bio 公司-Howard J Federoff	4,000,000
CLIN2-14416	一项 I 期开放标签研究，以评估 1 型粘多糖贮积症患者的安全性和耐受性	Immusoft 公司-Robert Hayes	8,000,000
DISC2-14130	在造血干细胞中使用非病毒 CRISPR 驱动的 Safe Harbor 转基因治疗 Artemis 缺陷型严重联合免疫缺陷	Fyodor Urnov-加州大学 伯克利分校	1,809,372
DISC2-14190	将体细胞重编程为用抗 PSCA CAR 设计的 iPSC，以开发同种异体成细胞疗法来治疗胰腺癌	Jianhua Yu -希望之城贝 克曼研究院	2,263,500
DISC2-14049	微凝胶包裹 iPSC 衍生的脊索细胞治疗椎间盘退变和腰痛	Dmitriy Sheyn-西达赛奈 医疗中心	2,020,166
DISC2-14180	来自人多能干细胞的兴奋性脊髓中间神经元治疗脊髓损伤	Lyandysha Viktorovna Zholudeva-格莱斯顿研究 所	2,942,198
DISC2-14045	用于增强心肌梗死后心脏保护的 eNOS 合成的新型脂质纳米颗粒	Kevin E. Healy-加州大学 伯克利分校	2,060,248
DISC2-14090	SLC6A8 肌酸转运体疾病的基因治疗	Gerald Lipshutz-加州大 学洛杉矶分校	2,296,920
DISC2-14133	使用患者来源的人类 iPSC 发现杜氏肌营养不良症的药物	Nikesh Kotecha- Greenstone Biosciences	675,000
DISC2-14187	通过高效的 RNA 连接技术实现 AAV 视网膜基因治疗的扩展能力	Lukas Bachmann — Vertuis Bio, Inc.	1,446,000

DISC2-14053	用于肌腱组织工程的多能干细胞	Darryl D. D'Lima -斯克里普斯研究所	2,734,163
DISC2-14041	自体干细胞衍生的中间神经元细胞治疗脊髓损伤	Matthew Goodus-BrainXell Therapeutics	2,025,000
DISC2-14169	Vax-T 促进癌症特异性 T 记忆干细胞的形成，用于个性化癌症免疫治疗	Song Li-加州大学洛杉矶分校	2,267,714
DISC2-14083	开发针对实体瘤中癌症干细胞的新型小分子	Frank Pajonk——加州大学洛杉矶分校	2,340,000
DISC2-14096	针对肺祖细胞衰老生态位的特发性肺纤维化的药物再生治疗	Marco Quarta — Rubedo Life Sciences Inc.	1,450,876
DISC2-14166	逆转乳腺癌和癌症干细胞中失调的骨髓细胞生成以促进抗肿瘤免疫治疗	Richard Joseph Pietras——加州大学洛杉矶分校	2,327,680
DISC2-14047	Sanfilippo B 的新疗法	Michelina Iacovino-伦德奎斯特研究所	2,297,884
DISC2-14097	非病毒基因编辑在母体中治疗杜氏肌营养不良症	Aijun Wang-加州大学戴维斯分校	2,035,544

原文链接：<https://www.cirm.ca.gov/about-cirm/newsroom/press-releases/01262023/dr-vito-imbasciani-elected-serve-chair-california-stem>

原文标题：Dr. Vito Imbasciani elected to serve as Chair of California stem cell agency

深圳出台全国首部细胞和基因产业专项立法

《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例》（以下简称《条例》）1月6日在市人大常委会网站公布，拟于今年3月1日正式实施。这是全国首部细胞和基因产业专项立法，针对创新药“上市难”的问题，《条例》要求有关部门建立便捷畅通的咨询通道，全力支持、协助企业申请上市注册。

1、支持医疗机构运用基因诊断技术

《条例》对细胞采集和储存行为进行了规范，明确规定通过损伤性或者侵入性手段获取细胞进行的血液样本和组织样本的采集，应当由具有相应资质和条件的医疗卫生机构进行。企业、科研机构需要通过上述手段采集细胞的，应当委托医疗卫生机构开展。同时，考虑到采取收集毛发、排泄物等非损伤性、非侵入性手段获取细胞对于采集人员、设备的技术要求较低，则无需限定由专业医疗卫生机构完成。

《条例》鼓励企业和科研机构参与制定基因测序、生物信息分析相关的国际标准、国家标准、行业标准和团体标准，支持医疗机构在辅助临床诊断中运用基因诊断技术。

2、细化拓展性临床试验用药制度

《条例》的一大亮点是在不变通国家审批权限，不降低审批标准的前提下进一步细化细胞和基因药物拓展性临床试验用药制度，规定对正在开展临床试验用于治疗严重危及生

命且尚无有效治疗手段疾病的细胞和基因药物，经医学分析认为获益可能大于风险，符合伦理要求，按照国家规定审查，并取得知情同意后可以在开展临床试验的医疗机构内通过拓展性临床试验用于其他病情相同且无法参加药物临床试验的患者。

《条例》同时规定，开展细胞和基因药物拓展性临床试验的，应当已经完成支持新药上市注册的临床试验阶段，药物注册申请人已经向国家药品监督管理部门提交上市许可申请，并按照国家规定申请开展拓展性临床试验且获得批准，以提升药品的可及性和安全性。

为了保障患者权益，《条例》明确在进行拓展性临床试验前，医疗机构、临床试验申办者应当向患者披露药物的可能效果、风险、不良反应、救济措施等信息。患者享有无条件随时退出的权利。

3、为创新药上市注册提供全流程业务指导

《条例》设专章就助力创新药物和医疗器械上市注册作出一系列规定。

一方面，要求市市场监管部门为企业申请细胞和基因创新药物与医疗器械上市注册提供政策咨询、全流程业务指导等前期服务。另一方面，针对符合突破性治疗药物标准、附条件批准上市标准、优先审评审批标准和特别审批程序标准等审评条件的产品，要建立便捷通畅的咨询通道，支持、协助企业与国家药品监督管理部门、广东省药品监督管理部门就注册、审评、许可等问题进行沟通交流，及时跟踪注册进度，指导企业向国家药品监督管理部门申请上市注册。

《条例》还要求市市场监管部门根据生物医药产业创新服务的规定向广东省药品监督管理部门提出重点项目、重点企业、重点地区推荐名单。支持细胞和基因药品、医疗器械注册申请人向广东省药品监督管理部门申报生物医药产业重点项目、重点企业，并给予便利服务。

信息来源：http://www.sz.gov.cn/cn/xxgk/zfxxgj/zwdt/content/post_10373276.html

标题：深圳出台全国首部细胞和基因产业专项立法

原文链接：http://www.szrd.gov.cn/rdlv/chwgg/content/post_930935.html

原文标题：深圳经济特区细胞和基因产业促进条例

商务部发函将支持开展干细胞等临床前沿医疗技术研究和产业链培育

2022年12月底，商务部发布《国家服务业扩大开放综合试点示范最佳实践案例》。商务部表示，在相关部门的大力支持下，试点示范省市围绕方案目标任务服务国家重大战略，开展差异化探索，创新发展取得积极成效，形成的好经验好做法持续向全国复制推广。此次，商务部与有关部门选取部分示范性强、实用性好、市场主体反映积极的创新举措，提炼形成8项最佳实践案例，供各地在工作中借鉴。其中将干细胞等临床前沿医疗技术研究和产业链培育列为最佳实践案例，列举了上海、天津等地推进相关领域发展的主要做法，分析了实践意义和效果。

原文链接：<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022->

原文标题：商务部关于印发国家服务业扩大开放综合试点示范建设最佳实践案例的函

研究与开发

德国科学家成功追踪哺乳动物精子发生的快速进化

在哺乳动物中，睾丸通过精子发生产生配子，不同动物的精子在形态和分子水平上迅速进化。但是目前关于哺乳动物的中精细胞类型在分子进化中的异同还很不清楚。2022年12月21日，德国海德堡大学分子生物学中心Florent Murat、Noe Mbengue和Henrik Kaessmann合作在Nature期刊发文，报道了他们通过对11个物种精细胞的单核转录组分析，揭开了精子发生快速进化的分子特征，这些物种涵盖三个主要哺乳动物谱系（真兽类、有袋类和单孔类）和鸟类（进化外群），并包括七种灵长类动物。研究人员发现睾丸的快速进化是由基因表达变化的加速固定率、氨基酸替代和精子发生后期的新基因出现所共同驱动的，而这背后的原因可能是单倍体选择以及转录可及性的变化。研究人员确定了跨物种的精细胞核心表达程序。主要在精原细胞和支持细胞（体细胞支持）中表达的基因在进化过程中积累在X染色体上，这可能是由于男性有益的选择力。进一步的工作确定了带有X和Y的精子细胞之间的转录组差异，并发现减数分裂性染色体失活（MSCI）也发生在单孔类动物中，因此在哺乳动物性染色体系统中很常见。因此，作为MSCI基础的未突触染色质的减数分裂沉默机制是一种祖先哺乳动物特征。这项研究阐明了精子发生的分子进化和相关的选择力，并为研究哺乳动物睾丸生物学提供了资源

信息来源：<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1756953429560905537&wfr=spider&for=pc>

标题：哺乳动物精子发生的进化

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41586-022-05547-7>

原文标题：The molecular evolution of spermatogenesis across mammals

美国科学家揭示单细胞分辨率下小鼠大脑衰老的分子和空间特征

2022年12月28日，哈佛大学庄小威、Catherine Dulac与William E. Allen共同通讯合作在Cell杂志在线文，报道他们使用空间分辨的单细胞转录组学在额叶皮层和纹状体内生成了高分辨率的大脑衰老细胞图谱，并量化了在小鼠寿命期间这些区域主要细胞类型的基因表达和空间组织的变化。

在这项研究中，研究人员通过结合单细胞转录组成像方法、多重误差稳健荧光原位杂交（MERFISH）和单核RNA测序的实验方法，对大脑衰老过程中细胞分子特征和空间组织的变化进行了系统的描述。这种方法使研究人员能够分析基因表达，并识别小鼠额叶皮层和层中的细胞类型和状态，从而生成不同年龄这些区域的空间分辨率细胞图谱。这一高分辨率细胞图谱揭示了神经元和非神经元细胞中与年龄相关的变化，并揭示了衰老过程中胶质细胞和免疫细胞激活的分子和空间特征。进一步与脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）诱

导的变化进行比较，揭示了由衰老和全身炎症刺激诱导的非神经元细胞激活的未知差异。综上所述，这项研究绘制的衰老大脑细胞图谱可以促进未来的研究，旨在确定这些分子的空间局部上调是否会导致神经回路功能的局部中断。将这些小鼠研究与多种情况下（正常衰老、急性脑损伤以及神经退行性疾病）人类的空间转录组测量相结合，可能揭示非神经元的炎症激活如何导致与老年和神经元和回路水平疾病相关的认知障碍。

信息来源：<https://www.163.com/dy/article/HPRIOAB305329KGN.html>

标题：3篇顶刊！庄小威团队破解大脑衰老的关键变化

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.010>

原文标题：Molecular and spatial signatures of mouse brain aging at single-cell resolution
美国科学家通过构建细胞图像数据库发现形状相似的细胞具有类似的内部组织

2023年1月4日，美国艾伦细胞科学研究所Susanne M. Rafelski团队在Nature期刊发文，报道他们通过处理数十万张高分辨率图像，对人类细胞的内部组织（internal organization）——一种迄今为止被证明非常难以定量确定的生物学概念，进行了统计。他们还捕捉到了关于细胞形状丰富变化的细节，即使是在相同条件下生长的基因完全一致的细胞。

研究者Rafelski博士表示，细胞的组织方式揭示了一些关于它们的行为和身份的信息，当研究者都试图了解细胞在健康和疾病中如何变化时，这个领域一直缺少的是处理这种细胞内部组织的严格方法，这类信息尚未被挖掘出来。这项新的研究为生物学家们提供了一个路线图，以一种可测量的、定量的方式了解不同类型的细胞的内部组织。它还揭示了这些作者研究iPS细胞的一些关键组织原则。

信息来源：

https://www.medpeer.cn/show/news_information/zhDetailPage?information_id=zx717962530640

5

标题：Nature：通过构建含有20多万张细胞图像的数据库，发现形状相似的细胞具有类似的内部组织

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41586-022-05563-7>

原文标题：Integrated intracellular organization and its variations in human iPS cells
加州大学旧金山分校学者就合成生物学工具在类器官培养中的应用发表观点

2023年1月5日，加州大学旧金山分校的Wendell A. Lim 和 Ophir D. Klein合作在Cell Stem Cell期刊发文，回顾了新兴合成生物学工具应用于类器官培养的现状以及前景分析。有机体的发育取决于祖细胞的内在遗传程序及其时空复杂的外在环境。从祖细胞离体生成类器官为概括和探索发育提供了一个平台。目前的方法主要依赖于可溶性形态发生素或工程生物材料来操纵物理环境，但新兴的合成生物学领域知识为类器官培养提供了一个强大的工具箱，可以实现从基因上操纵细胞通讯、粘附甚至细胞命运。将这些模块化工具应用

于类器官应该可以加深对发育原理的理解，改进类器官模型，并提升设计组织再生的能力。

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.12.013>

原文标题：Harnessing synthetic biology to engineer organoids and tissues

麻省理工张峰团队绘制指导分化的转录因子图谱

转录因子（TF）调节基因表达程序，从而控制不同的细胞命运决定。全面建立基因组调控网络将会为细胞命运决定的研究提供新的工具平台。2023年1月5日，美国麻省理工学院张峰研究组在Cell发文，报道他们创建了一个包含所有带注释的人类TF剪接亚型

(>3,500)的条形码库，以单细胞分辨率绘制了每个转录因子在人体胚胎干细胞中过表达的表达谱。他们将TF诱导的表达谱映射到参考细胞类型，并验证候选TF以生成不同的细胞类型，跨越所有三个胚层和滋养细胞。具有文库子集的靶向筛选使我们能够创建定制的细胞疾病模型并整合mRNA表达和染色质可及性数据以识别下游调节者。最后，他们通过开发和验证预测TF组合的策略来表征组合TF过表达的影响，该策略产生与参考细胞类型匹配的目标表达谱，为细胞工程研究以及细胞治疗等提供了全面的数据库资料。

信息来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/WbwFxW4OoeT62zd4gd7kaQ>

标题：Cell | 张峰团队绘制指导分化的转录因子图谱

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.026>

原文标题：A transcription factor atlas of directed differentiation

北大协和团队合作建立全新胰岛移植策略 解决干细胞治疗糖尿病的关键难题

2023年1月9日，北京大学邓宏魁教授、杜媛媛博士、中国医学科学院/北京协和医学院彭小忠教授共同通讯在Nature Metabolism期刊发文，该研究开发了一个全新的胰岛移植策略，有效支持人多能干细胞分化的胰岛细胞在体内存活、功能成熟以及功能长期维持。

研究者将hCiPSC-islets输注到糖尿病模型猴腹直肌前鞘下，所有接受移植的糖尿病猴的血糖控制都得到了显著改善。从移植后第6周开始，空腹血糖、餐前血糖以及餐后2小时血糖下降至10mM以下。移植后12周，糖化血红蛋白（HbA1c）平均下降44%，到达健康猴水平；同时，外源胰岛素输注量下降43%。

研究人员还证实，hCiPSC-islets移植后，内源胰岛素分泌水平大幅提升，且能够响应血糖浓度变化；与肝脏门静脉移植相比，新移植方案胰岛素标志物（C肽）分泌水平提升5倍以上，其中一只糖尿病猴C肽分泌水平达到了健康人的水平。这个结果表明，未来在人多能干细胞分化胰岛细胞临床移植中，接受腹直肌鞘下移植有望使糖尿病患者完全脱离胰岛素注射，实现1型糖尿病的治愈。

相较于传统的胰岛移植策略，该方案创伤小、操作简便、移植物易于长期追踪观察；更重要的是，多能干细胞分化的胰岛细胞使用该方案移植到体内，细胞功能显著优于临床常用的移植方案。

■ 信息来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/eAEt9E2NNH4bMWO4O8gVrA>

- 标题: Nat Metab | 邓宏魁/彭小忠合作建立全新胰岛移植策略, 解决干细胞治疗糖尿病的关键难题

原文链接: <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00713-7>

原文标题: Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem cell-derived islets

意大利研究团队报道神经干细胞移植治疗进展型多发性硬化 I 期临床结果

针对进展型多发性硬化症 (PMS), 结合神经保护和免疫调节的创新促再生治疗策略代表了未满足的治疗需求。移植到多发性硬化症动物模型中的神经前体细胞 (NPC) 通过旁分泌途径以及细胞-细胞相互作用来获得营养支持、免疫调节以及代谢信号传递, 从而通过在神经细胞以及角质细胞之间重建联系, 来促进神经保护和组织修复, 从而显示出临床前疗效。2023 年 1 月 9 日, 意大利米兰圣拉斐尔科学研究医院的 Gianvito Martino 研究组在 Nature Medicine 期刊发文, 报道了神经干细胞移植治疗进展型多发性硬化病人的 I 期临床结果, 并主要评估其安全性。

研究人员展开了非随机、非双盲、单剂量的神经干细胞移植 I 期临床试验, 目的是评估这一治疗方案等可行性和安全性。12 位进展型多发性硬化病人进组, 他们失能指数大于等于 6.5, 年龄在 18 岁到 55 岁之间, 病程持续时间在 2 到 20 年之间, 进组同时没有接受其他治疗。

结果显示, 这一治疗方案基本安全, 在 2 年随访期中, 病人都没有发生严重的副作用。进一步分析显示, 病人移植的神经干细胞剂量越大, 发生脑萎缩 (brain atrophy) 的概率就越低, 脑脊液中抗炎分子以及神经保护分子的水平也就越高。

综合上述结果, 虽然这一 I 期临床试验较为初级, 但是证实了神经干细胞移植治疗进展型多发性硬化是可行的, 也是后期展开更大规模、更高剂量神经干细胞移植临床试验的有力依据。

信息来源: <https://mp.weixin.qq.com/s/aa9EUrKsdj-ddoY4eMC-vA>

标题: Nature Medicine | 神经干细胞移植治疗进展型多发性硬化 I 期临床结果

原文链接: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02097-3>

原文标题: Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study

西北大学团队发现人工胞外基质仿生分子能促进 iPSC 来源的神经元成熟

1月12日, 美国西北大学生物纳米研究所的Samuel I. Stupp和Evangelos Kiskinis合作在 Cell Stem Cell 上发文, 报道他们研究开发了一种史无前例的具有运动能力的人工胞外基质 (ECM) 仿生分子, 它能够促进功能性神经元成熟, 从而实现神经退行性疾病的成功建模。

由于层粘连蛋白 α -1 随着发育上调, 在成年小鼠中活性显著高于新生幼鼠, IKVAV 序列能与小鼠神经细胞互作, 促进其黏附, 生长和成熟, 是很好的促进 iPSC 来源神经元成熟的候选分子。于是作者首先用来源于层粘连蛋白 α -1 链的生物活性五肽序列 IKVAV 功能化

合成的PA纳米纤维，发现IKVAV-PA表现出与成年脊髓ECM类似的拓扑结构，他们基于对体内超分子运动的效应研究，合成了一个包含3种不同突变肽序列的小IKVAV-PA库，分别是PA1, PA2和PA3，用于探究超分子运动对神经元响应的影响。这三种IKVAV-PAs都能自组装成超分子纳米纤维，其中PA1, PA3存在分子的结晶堆积，P2流动性更强更亲水。

接下来，作者评估了PA1、PA2和PA3将层粘连蛋白相关反应转移至hiPSC来源的运动神经元（motor neurons, MNs）中的效率，发现在PA2中培养的MNs表达的跨膜受体 β -1整合蛋白（ITGB1）显著高于PA1和PA3。IKVAV-ITGB1的相互作用特异调控细胞对PA的附着，IKVAV-PAs间也存在特异性，暴露于IKVAV-PA2中的MNs高表达ITGB1，这说明超分子动力学与ITGB1生物活性间存在强正相关性。进一步地，作者发现在3个KVAV-PAs中培养的MNs细胞附着和存活能力类似，TUJ1+神经元增多，IKVAV-PA2中ChAT+和ISL1/2+有丝分裂后MNs更多，迁移的速度更快，距离更远。PAs培养导致增殖的Ki67+/FOXA2+底板祖细胞减少，但不影响FOXA2+细胞的增殖能力也不会导致任何向GABA能中间神经元的偏好分化。以上说明IKVAV-PA2纳米纤维通过调节MN的附着和特化提升了神经元纯度。

将培养时间延长至61天，作者发现在PA2中培养的MNs在45天后还一直维持着ITGB1和ILK的高表达。ITGB1信号级联在人类神经元中的作用一直不清楚，作者利用质谱鉴定到相关蛋白，富集到的最显著的生物学过程都被整合素途径激活，而这些蛋白在IKVAV-PA2中表达都上调，其中最显著的就是PRDX1和PRDX5。系统性的分析发现PA2中MNs有着更大的胞体，神经元分支复杂度更高，提示PA2促进其功能成熟，生化，成像和电生理实验证明了这一点。那么IKVAV-ITGB1信号在其中起到什么作用呢？作者敲低了ITGB1的表达，发现胞内激酶，突触蛋白都显著减少，而过表达现象则相反，说明MNs对IKVAV-PA2的响应依赖ITGB1。

作者利用了一个肌萎缩性脊髓侧索硬化症（ALS）细胞系模型，它在4号外显子上具有杂合错义突变，作者在IKVAV-PA2中培养突变的SOD1 MNs，发现SOD1+4AV在培养两个月后确实在显微镜下可见细胞质的SOD1聚集和泛素蛋白包裹体，这很像遗体ALS-SOD1组织的病理情况。值得注意的是，这种蛋白聚集只在一小部分MNs中发现，且IKVAV-PA2和对照组都有，尽管IKVAV-PA2中MNs的比例更为显著。

综上，文章报道了基于多肽两亲性（peptide amphiphile, PA）超分子纳米纤维的3种人造ECMs，发现内部超分子运动强度更大的纳米纤维能增强iPSC来源的运动和皮层神经元生物活性。蛋白组学，生化及功能试验都显示高流动性的PA支架增强 β 1-整合素途径活性，减少聚集，增加神经元分叉和成熟的电生理活性。文章展示了仿生ECMs对于研究人类神经元发育，功能及失调的重要性。

信息来源：<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1756413771346293523&wfr=spider&for=pc>

标题：人造胞外基质骨架促进 iPSC 来源神经元的成熟

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.12.010>

原文标题: Artificial extracellular matrix scaffolds of mobile molecules enhance maturation of human stem cell-derived neurons

法日科学家合作揭示 PRC1/2 复合体参与胚外谱系 X 染色体失活

在雌性哺乳动物中, 两条X染色体中的一条会失活, 这一过程被称为X染色体失活(XCI)。多梳抑制复合体(PCR)参与到了X染色体基因沉默中, 但是PRC1以及PRC2复合体在发育中的具体作用还不甚清楚。2023年1月12日, 法国PSL大学居里研究所Edith Heard研究组与日本RIKEN研究中心Haruhiko Koseki合作在Nature Cell Biology发文, 报道了他们对缺乏PRC1或PRC2小鼠胚胎的研究成果。在这项研究中, 研究人员证明任一PRC的丢失对胚胎外组织中非活性X染色体(Xi)上基因沉默的维持具有重大影响, 受影响的基因重叠但不同, 表明这两个复合物可能具有独立的作用。重要的是, 缺少PRC1不会影响PRC2/H3K27me3的积累, 缺少PRC2也不会影响PRC1/H2AK119ub1在Xi上的积累, 对于胚外细胞谱系中的XCI维持非常关键。

信息来源:

https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA3MzQyNjY1MQ==&mid=2652648295&idx=3&sn=414ee8ff87297cb68a83b1aef13d97b&chksm=84e7a0d3b39029c55736e0e42b68b0dda594213e3a75bc56385e83292514376148d1809e53ac&scene=126&sessionid=1675668481#rd

标题: NCB | PRC1/2 复合体参与胚外谱系 X 染色体失活

原文链接: <https://doi.org/10.1038/s41556-022-01047-y>

原文标题: Polycomb repressive complexes 1 and 2 are each essential for maintenance of X inactivation in extra-embryonic lineages

美国科学家发现表观信息的丢失是哺乳动物衰老的原因之一

2023年1月12日, 来自美国哈佛医学院的David A. Sinclair研究团队在Cell期刊发文, 报道他们在衰老研究方面的最新进展。所有生物都会经历衰老, 这是一个熵增的过程, 表现为遗传信息和表观遗传信息的丢失。在酵母中, 由于染色质修饰蛋白重新定位到DNA断裂, 表观遗传信息会随着时间的推移而丢失, 从而导致细胞失去其身份, 这是酵母老化的标志。在这项研究中, 研究人员使用称为“ICE”(表观基因组的可诱导变化)的系统, 发现忠实的DNA修复行为会在生理、认知和分子水平上促进衰老, 包括表观遗传景观的侵蚀、细胞外分化、衰老和DNA甲基化钟, 可以通过Yamanaka因子Oct4、Sox2和Klf4(OSK)介导的再生来逆转。这些数据与衰老信息论一致, 后者指出表观遗传信息的丢失是衰老的可逆原因。

信息来源: https://mp.weixin.qq.com/s/vp_nWxFc9OgOAXM_AoSvZg

标题: Cell | 表观信息的丢失是哺乳动物衰老的原因之一

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.027>

原文标题: Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging

加州大学旧金山分校揭示 DLG1 介导肠道干细胞响应 Wnt 水平升高的机制

2023年1月13日, 美国加州大学旧金山分校Ophir D. Klein研究团队在Cell Stem Cell上发文, 报道他们发现DLG1-ARHGAP31-CDC42对于肠道干细胞 (ISC) 响应Wnt水平升高至关重要。维持组织完整性的一个核心因素是干细胞对生态位信号水平变化的反应。在肠道中, ISC依赖于Wnt配体进行自我更新和增殖。Wnt信号的瞬时增加促进损伤后或炎症性肠病的再生, 而该通路的组成型激活会导致结直肠癌。在这项研究中, 研究人员报告Discs large 1(DLG1), 虽然在肠道稳态期间对于极性和细胞更新是可有可无的, 但在Wnt信号传导增加的情况下是ISC存活所必需的。RNA测序和遗传小鼠模型表明, DLG1调节细胞对增加的典型Wnt配体的反应。这是通过Arhgap31的转录调节发生的, Arhgap31是一种GTP酶激活蛋白, 可使CDC42失活, CDC42是非经典Wnt通路的效应子。这些发现揭示了DLG1-ARHGAP31-CDC42对于ISC响应小生境Wnt水平升高的反应至关重要。

信息来源: <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1755693523825428405&wfr=spider&for=pc>

标题: DLG1 介导肠道干细胞响应 Wnt 水平升高的机制

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.12.008>

原文标题: A DLG1-ARHGAP31-CDC42 axis is essential for the intestinal stem cell response to fluctuating niche Wnt signaling

美国国立卫生研究院团队发现免疫反应促进神经元再生

组织免疫和对损伤的反应取决于生理系统之间的协调作用和交流。2023年1月13日, 美国国立卫生研究院的 Yasmine Belkaid 研究团队在 Cell 期刊发文, 报道他们发现在组织受损后, 对微生物群的适应性反应直接促进感觉神经元再生。在内稳态, 组织内驻留的微生物特异性 Th17 细胞与皮肤内的感觉神经纤维共定位, 表达神经元损伤修复相关基因, 并释放 IL-17A, 而受损的神经元中 IL-17A 受体 IL-17RA 表达上调, IL-17A 通过 IL-17RA 传递信号, 促进神经再生。总的来说, 这项工作表明, 在组织损伤的情况下, 对微生物群的先发制人免疫可以通过直接促进神经元修复来快速桥接生物系统, 同时还将 IL-17A 确定为这一基本过程的主要决定因素。

信息来源: <https://mp.weixin.qq.com/s/eAknMFb8LrWSnxaLEfAr5Q>

标题: Cell | 免疫反应促进神经元再生

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.037>

原文标题: Immunity to the microbiota promotes sensory neuron regeneration

美国学者发现控制人体类器官对称性的破坏揭示信号传导梯度驱动分段时钟波

哺乳动物的轴向发育涉及协调的形态发生事件, 包括轴向伸长、体细胞发生和神经管形成。2023年1月18日, 哈佛大学Yusuf Ilker Yaman和Sharad Ramanathan在Cell杂志发文, 报道他们为了深入了解控制人类轴向形态发生动力学的信号, 通过诱导源自人类多能干细胞的空间耦合上皮囊肿的前后对称性破坏来生成轴向伸长的类器官。每个类器官都由一个神经管组成, 神经管的两侧是生前中胚层, 这些中胚层依次被分割成体节。体细胞分化基

因MESP2的周期性激活在空间和时间上与类器官的前体中胚层中的前向行进分段时钟一致，概括了体细胞发生的关键方面。定时扰动表明FGF和WNT信号在轴向伸长和体细胞发生中发挥着不同的作用，并且FGF信号梯度驱动分段时钟波。通过生成和扰动能够有力地概括人类胚胎中多个轴组织结构的类器官，这项工作提供了一种剖析人类胚胎发生机制的方法。

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.042>

原文标题：Controlling human organoid symmetry breaking reveals signaling gradients drive segmentation clock waves

英国科学家发现 PTBP1 介导的共转录剪接调控多能干细胞表观遗传状态

共转录剪接作用切割下来的内含子中，哪些部分依赖于II型RNA聚合酶与剪接小体核心成分之间的相互作用，哪些部分依赖于其他调控因素。有一些内含子并不进行共转录剪接，那么，mRNA是选择转录后剪接，还是留在成熟RNA上，仍旧不得而知。2023年1月19日，英国伦敦国王大学Eugene V. Makeyev研究组在Molecular Cell期刊发文，报道他们确定PTBP1参与共转录剪接。

RNA结合蛋白PTBP1，也被称之为PTB和hnRNP，是选择性剪接的重要调控因素。PTBP1在多种多能干细胞中含量丰富，但是细胞发生分化时表达量下调，从而引发mRNA前体剪接的系统性变化。这一现象在分化的肌肉细胞和神经元中最为明显，因为这些细胞中PTBP1表达水平通过microRNA作用而显著下调。根据与mRNA前体的结合区域不同，PTBP1既有可能起到抑制选择性剪接，也可能起到活化选择性剪接的作用。当然，抑制作用往往更加显著，在表达PTBP1的细胞中，它分布在整个核质（nucleoplasm）之中，并且通常与II型RNA聚合酶偶联的染色质区域相结合。为了进一步研究PTBP1的功能，作者通过精准敲除以及染色质和II型RNA聚合酶相连的转录组分析发现，PTBP1可以活化百余个内含子进行共转录剪接。这一结果颇为意外，因为PTBP1通常起到保护内含子的作用。尤其值得注意的是，在PTBP1缺失的情况下，一部分共转录活化的内含子并不能完成本来的剪接过程。

PTBP1依赖的内含子保护作用可以驱动编码DNA甲基转移酶DNMT3B的mRNA的无义介导的mRNA降解。作者的结果还证实，在正在发育的神经元中，上述调控机制可以促进DNMT3B水平自然下降，从而保护细胞分化相关基因免于异位甲基化（ectopic methylation）。

综合上述结果，作者确定，PTBP1所活化的共转录剪接是细胞内广泛存在的现象。在神经元中，PTBP1下调可以保护DNA甲基转移酶DNMT3B中一组本应进行共转录剪接的内含子，从而降低了DNMT3B水平，保护神经元基因免于异位甲基化。

信息来源：

https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA3MzQyNjY1MQ==&mid=2652648065&idx=4&sn=2d8774d528f72a4809349d4bb662fb36&chksm=84e7a135b390282307ec5078970ee18ea3c5f6df3d515

f2355503fb88713720ca7e2d12cd553&scene=126&sessionid=1675671432#rd

标题: Mol Cell | PTBP1 介导的共转录剪接调控多能干细胞表观遗传状态

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.12.014>

原文标题: PTBP1-activated co-transcriptional splicing controls epigenetic status of pluripotent stem cells

罗切斯特大学团队 PGC-1 α 决定启动子近侧暂停 RNAPII 的命运

PGC-1 α 能够和多个转录因子直接结合, 并调控目的基因的表达, 比如通过其N端结构和组蛋白乙酰转移酶结合, 调控组蛋白表观修饰, 进而调控基因表达。PGC-1 α 也能够和CBP80以及CBP20结合, 参与CBC (cap-binding complex) 复合物的形成。除了上述作用之外, PGC-1 α 也能结合到前体RNA (pre-mRNAs) 的近端和远端内含子区, 并调控转录的发生, 但这一作用的具体分子机制还未阐明。2023年1月19日, 美国罗切斯特大学Lynne E. Maquat团队在Molecular Cell杂志发文, 报道他们发现PGC-1 α 能够与多个转录因子形成一个新的复合物 (P4RC, PGC1 α PPP release complex), 这一复合物能够促进RNAPII从启动子近侧暂停复合物中释放, 并抑制Integrator的结合, 从而使得转录延伸能够继续进行, 促进了基因的表达。

信息来源:

https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA3MzQyNjY1MQ==&mid=2652648944&idx=5&sn=b8525c1dd2df2f09733e69e2f2364c87&chksm=84e7a644b3902f52b17a4fa6a0256f42e401e78d7745a21008d9c56b480c6ac97b411ca37bbf&scene=126&sessionid=1675668481#rd

标题: Mol Cell | PGC-1 α 决定启动子近侧暂停RNAPII的命运

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.12.022>

原文标题: PGC1 α senses the CBC of Pre-mRNA to dictate the fate of promoter-proximally paused RNAPII

人类前脑类器官与受伤成年大鼠视觉系统的结构和功能整合

2023年2月2日, 宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院Han-Chiao Isaac Chen研究组在Cell Stem Cell杂志发文, 报道他们进一步验证了人脑类器官移植入小鼠脑部的整合能力。在这项研究中, 研究人员试图更深入地了解移植到大型皮质损伤后人类皮质类器官与成年大鼠视觉皮质的整合。除了对类器官移植物进行标准组织学分析外, 他们还对移植物传出和传入的数量和分布进行了表征, 后者使用基于病毒的跨突触追踪。使用高密度层状多电极探针分析了类器官移植物中单个单元的自发活动。利用视觉皮层中存在的多层神经活动, 研究人员评估了响应宿主动物不同形式视觉刺激的诱发活动, 以确定移植物与宿主视觉系统整合的程度。类器官移植物在移植后稳健地存活, 有证据表明主要以视觉网络特定的方式与宿主大脑进行传出和传入连接。这些实验结果明确地表明在宿主动物的视网膜和类器官移植物之间存在多突触通路。类器官移植物中的神经元表现出自发活动, 并且这些神经元的子集对视觉刺激有反应并且具有方向选择性。这些结果说明了皮层类器官在插入大

面积损伤腔后可以与宿主大脑网络整合的程度，与在保留皮层结构的情况下分离的神经元和类器官的移植研究获得的结果相当。此外，他们还提出了优化利用干细胞衍生的神经组织进行皮质修复的策略的方法。

信息来源：https://mp.weixin.qq.com/s/p3zym-6WELha1_eAd9OdVQ

标题：Cell 子刊：将人脑类器官移植大鼠脑部，成功融合并对视觉刺激有反应

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.004>

原文标题：Structural and functional integration of human forebrain organoids with the injured adult rat visual system

美国科学家揭示人类轴向延伸背后兴奋系统

2023年1月18日，哈佛大学Giridhar M. Anand和Sharad Ramanathan在Cell杂志发文，报道他们发现，控制类器官的对称性破坏揭示了人类轴向延伸背后的一个兴奋系统。研究人员开发了一个生物工程和机器学习框架，通过调整它们的空间耦合来优化类器官的对称性破坏。利用这个框架，可重复地生成轴向伸长的类器官，每个类器官拥有一个尾芽和神经管。研究人员发现，一个由WNT/FGF信号组成的兴奋系统通过诱导一个类似神经外胚层的信号中心来驱动延伸。兴奋系统的不稳定性被分泌的WNT抑制剂所抑制，缺少这些抑制剂会导致异位的尾芽和分支。这些结果确定了管理人类稳定轴向延伸的机制。研究人员表示，人类胚胎打破对称性，形成身体的前后轴。当胚胎沿着这条轴线延伸时，尾芽中的祖先产生了生成脊髓、骨骼和肌肉的组织。这就提出了一个问题：胚胎是如何实现轴向延伸和模式化的。虽然体外研究有伦理上的优势，但类器官系统的变异性阻碍了机理上的洞察力。

信息来源：https://www.cas.cn/kj/202301/t20230131_4873627.shtml

标题：“小柯”秀《细胞》研究揭示人类轴向延伸背后兴奋系统

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.043>

原文标题：Controlling organoid symmetry breaking uncovers an excitable system underlying human axial elongation

意大利学者揭示 DNMT3B 介导小鼠胚胎干细胞向中内胚层定向分化机制

在小鼠早期发育过程中正确建立DNA甲基化模式对于细胞命运调控至关重要。然而，分子靶标以及决定分化过程中从头甲基化机制特异性的机制尚未完全阐明。2023年1月23日，意大利都灵大学Salvatore Oliviero教授团队在Nature Communications期刊在线发文，报道他们通过体外胚胎干细胞分化和基因功能缺失实验，结合高通量全基因组亚硫酸氢盐测序、普通转录组和单细胞测序，首次剖析了DNMT3B在细胞命运调控中的特异性功能。该项研究揭示了在上胚层干细胞（EpiLCs）阶段DNMT3B介导的甲基化对中胚层-内胚层谱系定向分化的启动至关重要，并在EpiLCs谱系确定过程中提供了从头DNMTs的功能特征。这些发现加深了对干细胞研究领域的理解，或许对疾病模型的建立和干细胞疗法的推动发挥积极作用。

信息来源: https://www.sohu.com/a/636443357_120993003

标题: Nat Commun | DNMT3B介导小鼠胚胎干细胞向中内胚层定向分化的表观遗传学机制

原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-35938-x>

原文标题: DNMT3B supports meso-endoderm differentiation from mouse embryonic stem cells

美国科学家构建单层二维培养系统为解析胃稳态提供重要见解

腺胃由两个再生隔室组成,称为胃体和胃窦,目前我们对维持这些组织转录网络的理解是不完整的。2023年1月30日,哈佛大学干细胞研究所Peter V. Kharchenko和Konrad Hochedlinger等人在Nature Cell Biology期刊发文,表明在胃体和胃窦中具有相同功能作用的细胞类型具有相似的转录状态,包括峡部区域特征较差的干细胞。为了进一步研究峡部,研究人员开发了一种单层二维培养系统,由能够分化为多种胃细胞类型的Wnt反应性峡部样细胞持续维持。重要的是,二维培养物可以转化为传统的三维类器官,模拟体内胃上皮细胞的可塑性。最后,他们利用二维培养系统表明Sox2是产生肠嗜铬细胞的必要条件和充分条件。总体而言,这些数据为解析胃稳态提供了重要见解,建立了一个易于处理的培养系统来捕获峡部细胞,并揭示了Sox2在肠嗜铬细胞中的作用。

原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41556-022-01079-4>

原文标题: Dissection of gastric homeostasis in vivo facilitates permanent capture of isthmus-like stem cells in vitro

德国学者利用 Flt3-和 Tie2-Cre 谱系识别败血症中造血再生来源是多能祖细胞

在正常情况下,为了平衡细胞的更新换代,所有成熟的血细胞和免疫细胞都是以一定速率产生的,而在感染或失血等情况下,人体需要更快速地造血再生,产生血细胞和免疫细胞以重新建立内稳态。但是,这种情况下,大量产生的血细胞到底是来源于造血干细胞还是祖细胞仍不清楚。2023年2月2日,德国癌症研究中心Hans-Reimer Rodewald和Thomas Höfer共同合作在Cell Stem Cell期刊发文,报道他们利用Flt3-和Tie2-Cre谱系追踪,分析了小鼠造血干细胞(HSC)和多能祖细胞(MPP)的分化谱系,在多重感染引发的败血症中,HSC会发生转录变化,其增殖和细胞死亡也会增加,但是分化速率维持不变,HSC分化速率也与敲除其他细胞组成无关;而MPP才是败血症中促进髓系细胞大量产生的主要来源。

信息来源: <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1756591729413055224&wfr=spider&for=pc>

标题: 败血症中造血再生的来源——多能祖细胞

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.12.014>

原文标题: Flt3- and Tie2-Cre tracing identifies regeneration in sepsis from multipotent progenitors but not hematopoietic stem cells

美国科学家发现分级的中胚层组装控制早期哺乳动物心脏细胞命运和形态发生

2023年2月2日,美国加州大学旧金山分校Benoit G. Bruneau等研究人员合作发现,分级

的中胚层组装控制早期哺乳动物心脏的细胞命运和形态发生。使用四维全胚胎光片成像和改进且易于使用的计算工具，研究人员以单细胞分辨率纵向重建早期小鼠心脏发育。新生的中胚层祖细胞形成相反的密度和运动梯度，将原肠胚形成的时间出生顺序转化为空间前外侧到后内侧排列。迁移的心前中胚层并不能严格保留细胞的相邻关系，空间模式只会随着心脏新月体的出现而固化。祖细胞经历间质-上皮细胞转变，第一生心区（FHF）脊与运动心周区（JCF）相对。沿脊固定，FHF上皮细胞向前旋转JCF形成最初的心管，伴随着第二生心区的推-拉形态动力学。在未能形成新月形生心区的Mesp1突变体中，中胚层仍然高度运动但方向不连贯，导致密度梯度反转。这个活胚胎成像方法定义了心脏祖细胞的空间起源和行为，并确定了它们意想不到的形态转变。

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.001>

原文标题：Graded mesoderm assembly governs cell fate and morphogenesis of the early mammalian heart

南加州大学团队发现抑制 SYF2 可在多种肌萎缩侧索硬化模型中减缓神经退化

肌萎缩侧索硬化（ALS）是一种进展迅速的神经退行性疾病，运动神经元的凋亡致使大部分病人只能在发病后存活2-5年。目前该疾病仍然缺乏有效疗法，而针对少数遗传型ALS的新疗法并不能治疗遗传学因素复杂的散发型ALS。因此，治疗ALS的关键在于找到可以适用于多种类型ALS的通路。2023年2月2日，南加州大学Justin K. Ichida团队在Cell Stem Cell上发文，报道他们开发了一个基于多个ALS病人诱导运动神经元（iMN）的体外存活表型筛选平台。相比于需要基因编辑单个病人人工诱导干细胞系的CRISPR筛选策略，该平台更适用于小分子筛选。作者进一步利用connectivity map分析找到与筛选到的小分子产生高度相似转录组的基因靶点，然后用ASO抑制该靶点。这样做可以把被筛选的靶点扩增到整个基因组。利用这个方法，作者发现抑制SYF2基因在多种ALS模型中均可减缓神经退化过程。

信息来源：http://k.sina.com.cn/article_5803416260_159e91ac4019011t7i.html

标题：Cell 子刊：李懿臣等发现缓解肌萎缩侧索硬化模型神经退化的新机制

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.005>

原文标题：SYF2 suppression mitigates neurodegeneration in models of diverse forms of ALS

产业与市场

投融资

Parallel Bio 获 430 万美元种子轮融资 以通过 AI 类器官免疫平台加速药物发现

2022年12月20日，美国马萨诸塞州剑桥的Parallel Bio是一家发掘人体自身治愈疾病能力的生物技术公司，宣布其完成430万美元的种子轮融资，这笔资金将使能够证明其免疫系

统平台的可行性，并加快药物发现和开发的步伐。种子资金由Refactor Capital领投，Y Combinator Jeff Dean、Breakout Ventures跟投。

Parallel Bio的平台将免疫类器官与人工智能和机器人技术相结合，以独特的方式将类器官表示为一个群体。它的平台是同类技术中第一项对整个人群的免疫系统进行建模的技术，也是唯一具有将95%的失败转化为95%的成功所需的复杂性和规模的免疫技术。

原文链接： <https://www.businesswire.com/news/home/20221220005251/en/Parallel-Bio-Secures-4.3-Million-Seed-Round-to-Accelerate-Drug-Discovery-through-Human-Immune-System-in-a-Dish>

原文标题： Parallel Bio Secures \$4.3 Million Seed Round to Accelerate Drug Discovery through Human Immune System in a Dish

PBS Biotech 获 2200 万美元融资 以提升细胞生产工艺开发服务能力

2023年1月12日讯，生物反应器制造商和工艺开发服务提供商PBS Biotech已完成由vego Management、LLC领投和现有投资者BroadOak Capital Partners追投的2200万美元融资。这笔融资将用于改善公司的产品组合，扩大其细胞生产工艺开发服务能力，并增加对全球细胞治疗客户的客户支持。

与传统的“搅拌罐”系统相比，PBS Vertical-Wheel®生物反应器在多项已发表的研究中证明了治疗性细胞生产的卓越性能。虽然垂直轮生物反应器支持的独特且可扩展的流体混合条件非常适合广泛的人类细胞衍生模式，但它们特别适用于诱导多能干细胞（iPSC）、间充质干细胞（MSC），以及基于外泌体的治疗药物制造。该领域的公司正在开发新型再生药物作为糖尿病、癌症和心脏病等危及生命的疾病的潜在治疗方法，并认识到需要可扩展的制造平台来满足商业需求。

原文链接： <https://www.prnewswire.com/news-releases/pbs-biotech-raises-22m-to-expand-single-use-manufacturing-products-and-services-for-cell-therapy-clients-301715955.html>

原文标题： PBS Biotech Raises \$22M to Expand Single-Use Manufacturing Products and Services for Cell Therapy Clients

iPSC 细胞产业平台河络新图完成数千万天使+轮融资

2023年2月2日讯，新图生物科技获得复容投资领投的数千万元天使+轮融资，本轮募集资金将用于公司产品管线研发的进一步推进和新技术平台的搭建。河络新图成立于2021年，是聚焦于iPSC定向分化、基因编辑、规模化细胞产品制备及细胞治疗技术创新的生物企业。该公司打造了两个创新平台：其一，iPSC为种子细胞的血液系统无核细胞制备平台，此平台的管线主要包括血小板和红细胞；其二，通用型细胞治疗平台，该平台结合iPSC定向分化的NK细胞和基因编辑开发iNK细胞治疗技术（iPSC-CAR-iNK），研发管线将覆盖血液和淋巴系统肿瘤、实体肿瘤和神经系统相关疾病。本轮融资将用于产品管线的进一步推进和新技术平台的搭建。

标题：iPSC 细胞产业平台河络新图完成数千万元天使 + 轮融资
来源：<http://www.myzaker.com/article/63db578e8e9f0960bc250940/>

产业化

Sernova 和 Evotec 有望启动首个 Cell Pouch™ iPSC 衍生胰样簇的临床试验

2023年1月10日，处于临床阶段细胞疗法领域的领导者Sernova宣布与新药研发公司Evotec SE的合作取得了重大进展。这一进展包括将Evotec的iPSC衍生胰岛样簇与Sernova的植入式Cell Pouch™设备相结合，推进用于治疗1型糖尿病（T1D）和严重低血糖患者的首次人体1/2期临床试验，计划于2024年提交监管文件，以获得预期的临床试验授权。该合作的目标是为患有T1D的人提供现成的、商业上可行的、符合伦理的细胞疗法。该治疗将包括Sernova的Cell Pouch System™，其中包含Evotec的iPSC衍生胰岛样簇。

原文链接：<https://www.globenewswire.com/news-release/2023/01/10/2585979/0/en/Sernova-and-Evotec-on-Track-to-Initiate-Clinical-Testing-of-the-First-iPSC-Derived-Islets-in-Cell-Pouch-as-a-Potential-Functional-Cure-for-Type-1-Diabetes.html>

原文标题：Sernova and Evotec on Track to Initiate Clinical Testing of the First iPSC-Derived Islets in Cell Pouch as a Potential Functional Cure for Type 1 Diabetes

bit.bio 与 Automata 达成合作 推进 iPSC 衍生细胞产品制造关键过程的自动化

2023年1月26日，生命科学实验室机器人和自动化公司Automata宣布与生物技术公司bit.bio合作，将其诱导多能干细胞（iPSC）衍生的人类细胞产品制造过程的一个关键方面自动化。bit.bio的精密细胞重编程技术opti-ox非常适合自动化，它为从iPSC制造人体细胞提供了前所未有的一致性和可扩展性。该解决方案利用了Automata在大规模实验室自动化方面的领先专业知识。它是为bit.bio生产其精确重新编程的人类细胞的关键步骤定制设计的，并将通过自动化简化这一步骤，将其转变为一致的标准过程。它将节省科学家的时间，减少人为错误并提高批次间的可靠性。它将加快bit.bio将其ioCells产品推向市场的速度，并支持其快速扩展的人类细胞和疾病模型产品组合。一旦通过验证，目标是将自动化扩展到细胞治疗产品的GMP级生产。通过此次合作，bit.bio和Automata正在进一步朝着未来的全自动实验室迈进。

原文链接：<https://www.news-medical.net/news/20230126/bitbio-partners-with-Automata-to-automate-a-key-aspect-of-its-production-of-iPSC-derived-human-cells.aspx>

原文标题：bit.bio partners with Automata to automate a key aspect of its production of iPSC derived human cells

Kytopen 和 Mirus Bio 宣布合作 解锁下一代活体药物 扩展基因组工程能力

2023年1月31日，高通量细胞和基因组工程平台公司Kytopen宣布开创性转染公司Mirus Bio建立合作伙伴关系，将它们的技术结合起来解决将复杂的遗传物质输送到活体细胞过程

中面临的挑战。两家公司正在开始合作，为传统上难以操作的细胞类型提供具有复杂有效载荷的可扩展基因组工程能力，同时提高产量。Mirus Bio将利用自身在核酸递送方面的核心专业知识，并将其与Kytopen的机电连续转染技术相结合，推动活体药物进入一个新时代。

链接： <https://www.prnewswire.com/news-releases/kytopen-and-mirus-bio-announce-partnership-to-unlock-new-and-scalable-genome-engineering-capabilities-for-the-next-generation-of-living-medicines-301734094.html>

原文标题： Kytopen and Mirus Bio Announce Partnership to Unlock New and Scalable Genome Engineering Capabilities for the Next-Generation of Living Medicines