Nature Genetics | 南模生物助力高栋和陈洛南组合作发现前列腺成体干细胞

8月17日深夜，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）高栋研究组、陈洛南研究组以及纪念斯隆-凯特琳癌症中心陈俞研究组合作在国际学术期刊Nature Genetics在线发表题为“Single-cell transcriptomics identifies a distinct luminal progenitor cell type in distal prostate invagination tips” 的研究成果。南模生物为该研究构建了Psca CreERT2小鼠模型。

8月17日深夜，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）高栋研究组、陈洛南研究组以及纪念斯隆-凯特琳癌症中心陈俞研究组合作在国际学术期刊***Nature Genetics***在线发表题为“***Single-cell transcriptomics identifies a distinct luminal progenitor cell type in distal prostate invagination tips***” 的研究成果。

该研究利用单细胞测序技术和谱系示踪系统发现并鉴定了一类定位于前列腺管腔内陷末端的前列腺成体干细胞（Luminal-C细胞），进一步利用条件性基因敲除系统，证明Luminal-C细胞具有肿瘤起始细胞的潜能，并阐明在人类前列腺组织中也存在此类Luminal-C细胞，为研究前列腺组织的稳态、损伤修复和肿瘤起始提供了重要基础。

南模生物为该研究构建了Psca CreERT2小鼠模型。



Single-cell transcriptomics identifies a distinct luminal progenitor cell type in distal prostate invagination tips

Wangxin Guo[1,2,12], Lin Li[1,2,12], Juan He[1,2], Zhuang Liu[1,2], Ming Han[1,2], Fei Li[1,2], Xinyi Xia[1,2], Xiaoyu Zhang[1,2], Yao Zhu[3,4], Yu Wei[3,4], Yunguang Li[1,2], Rebiguli Aji[1,2], Hao Dai[1,2], Hui Wei[1], Chunfeng Li[1], Yu Chen[5,6,7,8] ✉, Luonan Chen[1,9,10] ✉ and Dong Gao[1,2,11] ✉

前列腺癌是欧美国家发病率第一的男性恶性肿瘤，在我国男性中前列腺癌的发病率也呈逐年上升趋势。随着我国进一步的现代化进程，国民饮食结构和生活习惯的西化，以及人口老龄化程度的加深，前列腺癌将成为影响我国男性生命健康和生活质量的主要恶性肿瘤之一。

目前，前列腺癌的治疗仍然以雄激素去势治疗为主，但是大多数病人最终会发展成去势抵抗性前列腺癌。寻找去势抵抗性前列腺干细胞的研究一直是前列腺研究领域悬而未决的重要科学问题。

近年来，前列腺干细胞的研究集中在前列腺的基底细胞、去势条件下的前列腺干细胞，以及近侧端的前列腺细胞。但很多研究结果存在巨大的争议，发现生理状态条件下的前列腺成体干细胞成为前列腺研究领域的巨

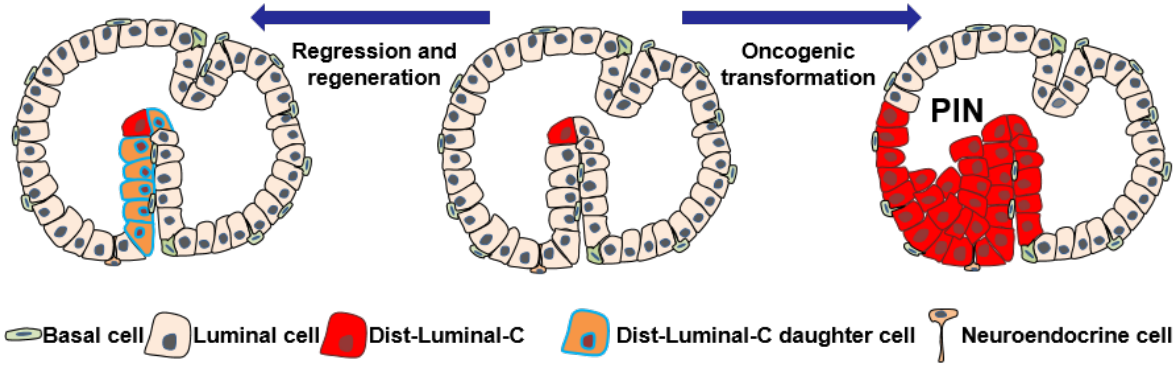
大挑战。高栋研究员之前构建了前列腺类器官培养体系(Cell，2014)，并系统性阐明了前列腺细胞命运决定的分子机制(J Clin Invest ，2019；J Clin Invest ，2020)，为进一步解决这一问题提供了平台。

通量单细胞转录组测序，发现了三群新的前列腺管腔细胞（Luminal-A、Luminal-B和Luminal-C），分析发现Luminal-C细胞具有前列腺干细胞的潜能，并特异表达Tacstd2、Ck4和Psca。研究人员发现Luminal-C细胞主要分布在前列腺管腔内陷末端(Dist-Luminal-C)和近侧端的前列腺(Prox-Luminal-C)，证实此类细胞可以高效地在体外形成前列腺类器官。为了在体内观察这群细胞的分布及特性，研究人员构建了两种Luminal-C细胞特异的谱系示踪小鼠(Ck4$^{CreERT2/+}$;Rosa26$^{tdTomato/+}$和**Psca$^{CreERT2/+}$**;Rosa26$^{EYFP/+}$)，进一步确认了Luminal-C细胞的定位和分布。

通过雄激素去势损伤和雄激素介导前列腺组织再生的体内谱系示踪实验，发现Luminal-C细胞是一群去势抵抗性前列腺细胞，并且在前列腺组织损伤修复过程中Luminal-C细胞通过自我更新和分化成Luminal-A和Luminal-B细胞的机制促进前列腺组织的损伤修复。为了研究Dist-Luminal-C 细胞和Prox-Luminal-C细胞在前列腺损伤修复过程中的功能，研究人员通过谱系示踪系统发现Prox-Luminal-C细胞只参与前列腺近侧端的损伤修复，而Dist-Luminal-C 细胞则负责远侧端前列腺的损伤修复。这些实验证明了这群Luminal-C细胞是前列腺的成体干细胞。

为了研究Luminal-C细胞在前列腺肿瘤起始过程中的潜能，研究人员进一步构建了两种小鼠自发前列腺癌模型(Ck4$^{CreERT2/+}$; Rosa26$^{tdTomato/+}$; Pten$^{flox/flox}$和Tmprss2$^{CreERT2/+}$; Pten$^{flox/flox}$)，发现与Luminal-A和Luminal-B细胞相比Luminal-C细胞可以高效地形成前列腺癌样增生，而且癌变的Luminal-C子代细胞维持了Luminal-C的干细胞特征。这些体内自发前列腺癌模型证明了Luminal-C细胞具有前列腺肿瘤祖细胞潜能。

研究人员进一步利用单细胞测序技术印证了人类前列腺组织中也存在一群定位于前列腺管腔内陷末端的Luminal-C细胞，并通过分析之前发表的人类前列腺单细胞测序数据验证了人类前列腺Luminal-C细胞的存在。



Dist-Luminal-C细胞位于前列腺管腔内陷的顶端，通过自我更新和分化维持前列腺组织的自稳态平衡，并可作为祖细胞起始前列腺肿瘤。

该研究发现了一种生理状态条件下的前列腺成体干细胞Luminal-C，证实了Luminal-C细胞是去势抵抗性前列腺干细胞，阐明了Luminal-C细胞作为前列腺肿瘤祖细胞潜能。前列腺成体干细胞的相关研究是热点研究领域，国内外有多个课题组试图解决相关关键问题。值得一提的是，近期美国纪念斯隆-凯特琳癌症中

心Charles Sawyers实验室在Science发表文章，报道了与高栋研究组类似的单细胞测序结果。高栋研究组的Nature Genetics 文章更进一步地利用了谱系示踪系统直接验证定位于前列腺管腔内陷末端的前列腺干细胞，研究了Luminal-C细胞作为前列腺肿瘤祖细胞的潜能。

该项工作在高栋研究员和陈洛南研究员共同指导下，由高栋组博士生郭旺昕和陈洛南组博士生李琳等共同完成，并得到复旦大学朱耀教授的大力支持。该工作得到中国科学院、基金委、科技部、上海市科委等经费支持。该工作的数据收集得到分子细胞卓越中心公共技术服务中心动物实验技术平台、细胞分析技术平台和分子生物学技术平台的支持。