

其他神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002755

神经干细胞重编程及其应用的研究进展

曾琳¹, 陆彦邑¹, 严博文¹, 何庆华¹, 冯正权¹, 高丹丹¹, 刘媛²

(1. 陆军军医大学大坪医院军队卫生装备与器材研究室, 重庆 400042; 2. 特殊环境战伤防治研究室, 重庆 400042)

【摘要】神经干细胞重编程技术可将体细胞生成具有疾病相关表型的成熟人类神经元, 为神经障碍疾病的细胞治疗带来前景。笔者就神经干细胞重编程的调控因素、提高重编程效率以及应用于神经障碍疾病建模等方面的研究进展进行综述。

【关键词】神经干细胞; 重编程; 神经障碍

【中图分类号】R320

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-08-10

Progress of neural stem cell reprogramming and its application

Zeng Lin¹, Lu Yanyu¹, Yan Bowen¹, He Qinghua¹, Feng Zhengquan¹, Gao Dandan¹, Liu Yuan²

(1. Laboratory of Military Medical Equipment, Daping Hospital, Army Medical University; 2. Laboratory of Special Environmental War Wound Prevention and Treatment, Daping Hospital, Army Medical University)

【Abstract】Neural stem cells (NSCs) reprogramming technology can generate mature human neurons with disease-related phenotypes from somatic cells, bringing a prospect for cell therapy of neurological disorders. In this paper, the regulatory factors of NSCs reprogramming, the improvement of reprogramming efficiency and the application in the modeling of neurological disorders are reviewed.

【Key words】neural stem cell; reprogramming; neurological disorder

自从人类胚胎干细胞分化为神经元以来, 细胞重编程技术就建立在这个基础上, 从体细胞生成具有疾病相关表型的成熟人类神经元。重编程技术发展至今, 已经可以使用多种方法重编程直接诱导神经干细胞(induced neural stem cells, iNSCs)或前体获得神经元^[1], 为神经障碍疾病的细胞治疗带来前景。笔者就神经干细胞(neural stem cells, NSCs)重编程的调控因素、提高重编程效率以及神经障碍疾病建模的应用等方面的研究进展进行综述。

1 重编程的调控因素

1.1 转录因子

1.1.1 POU POU 蛋白具有双边“二合一”的 DNA 结合域, 由 2 个独立的折叠结构单元组成, 并由一个保守性差、可弯曲的连接体连接。模块化结构使得 POU 蛋白通过采用不同的四元结构适应不同的复合 DNA 序列能力^[2]。此外, 与伴侣蛋白的关联对其 DNA 结合位点的选择有重要影响。丰富的 DNA 结合模式赋予 POU 蛋白在不同细胞环境中调节不同基因的能力。同样, 不同 POU 蛋白与 DNA 的结合方式可能在同一细胞的不同基因组位置上引发不同的调控反应^[2]。POU

中的 Oct4、Brn2、Oct6 和 Brn4 等不仅是发育的必要调控因子, 而且也是体细胞重编程为神经细胞必不可少的因子^[2]。

1.1.2 Ptf1a 转录因子 Ptf1a 是一种重要的螺旋-环-螺旋(bHLH)蛋白, 在视网膜、脊髓、大脑和肠神经系统中选择性表达。优选将 Ptf1a 与 E 蛋白和 Rbpj(或 Rbpjl)组装成转录三聚体复合体 PTF1。在神经组织中, Ptf1a 在有丝分裂后细胞中瞬时表达, 并指定抑制性神经元细胞命运, 主要由下游基因如 *Tfap2a/b* 和 *Prdm13* 介导^[3]。研究表明, 通过慢病毒传递 Ptf1a 的过表达, 将人和小鼠成纤维细胞重新编程成肌间充质干细胞。获得的 iNSCs 系具有较强的自我更新能力, 能够在体内外分化为多种类型的神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[4]。并在移植时改善阿尔茨海默病小鼠模型的认知功能障碍^[5]。Ptf1a 的重编程活性依赖它与 Rbpj 之间的相互作用, 而这种相互作用会导致随后的转录因子基因表达激活以及 NSCs 规范、自我更新和稳态所需的 Notch 信号激活^[5]。研究表明, bHLH 家族的转录因子已经成为决定神经细胞命运的关键因素, 从而确保适当数量的神经元和胶质细胞产生^[6]。

1.1.3 Ascl1 研究表明, 使用 Ascl1、Lmx1a 和 Nurr1 重新编程的神经元功能成熟, 并整合到现有的脑神经回路中, 并且大多数重新编程的神经元具有快速增加、含中间神经元的特性^[7]。当测试不同的神经转换基因组合时, 发现功能神经元可以使用不同的基因组合在不同的大脑区域生成, 大多数重新编程的神经元成为中间神经元, 独立于使用的重新编程因子的组合。Ascl1 和 Neurog2 基因在决定神经元命运方面有不同的贡献, 这取决于表达这些因子的神经前体细胞或星形

作者简介: 曾琳, Email: lzeng118@163.com,

研究方向: 战创伤后组织损伤与再生修复。

通信作者: 刘媛, Email: yliu312@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81772066)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220715.1513.001.html>

(2021-02-24)

胶质细胞群^[8]。

1.1.4 胞嘧啶脱氨酶(cytosine deaminase, CD)基因 在已建立的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)中,去除游离 DNA 需要 70 多天。将来自酵母的 CD 基因插入游离载体中,并利用它们将人成纤维细胞重新编程成 iPSCs。早在 5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine, 5-FC)处理 7 d 后,CD 外泌体载体就从 iPSCs 中被清除^[9]。结果还发现,与 CD 基因整合的细胞在 5-FC 处理后 2 d 内死亡^[9]。此外,使用 CD 游离载体直接重编程并结合 5-FC 处理,在一次传代后产生无外源性诱导的 NSCs^[9]。这些方法可快速、简便地分离无外源重编程细胞,并可应用于疾病建模和临床应用。

1.2 生物材料及化合物

生物材料有可能成为将成纤维细胞重新编程成肌间充质干细胞的重要工具。研究者制备了 3 种明胶生物材料:明胶、羟基磷灰石与明胶和羟基磷灰石与猪脑明胶^[10]。NIH/3T3 成纤维细胞在每种生物材料上培养 7 d、9 d 和 14 d 后,比较组织培养板上成纤维细胞与生物材料上成纤维细胞的基因表达。结果表明,培养 9 d 后,成纤维细胞重编程因子 Klf4 与神经转录因子 NF1a、NF1b 和 Ptbp1 的表达发生改变,并且改变了表观遗传基因 *Kat2a* 和 *HDAC3* 的表达,PI3K/Akt 信号通路的被激活。培养 7 d 的成纤维细胞显示 SOX9 高表达。这些变化提示成纤维细胞分化为星形细胞系^[10]。

3D 生物打印技术是一种能够将带有细胞的生物可降解材料直接打印成 3D 组织的技术。截至目前,还没有使用 3D 生物打印过程在原位进行细胞重编程。研究者开发了一种新型的热响应型聚氨酯生物油墨,将转化因子和神经嵴标记物 FoxD3 质粒通过挤压生物打印的方式传递到人成纤维细胞中。当聚氨酯凝胶通过注射头挤出时,产生的剪切应力可能导致转染时的瞬态膜通透性。通过 3D 打印优化剪切应力,实现原位转染。结果证明,人成纤维细胞可以通过凝胶 3D 生物打印的方式被重新编程为类神经嵴干细胞,并且被重新编程的细胞诱导后在打印的结构中进行神经分化^[11]。人成纤维细胞 3D 生物打印产生的神经样组织结构可用于神经再生或进一步发展为用于基础研究和药物筛选的微型脑。

最近的研究表明,化合物的组合可以使一种体细胞类型直接重编程为另一种类型,而不需要通过调节细胞信号通路和表观遗传修饰来使用转基因^[12]。到目前为止,许多报道的研究工作已经揭示了化合物和细胞类型特异性培养基的组合将体细胞转化为所需的细胞类型,包括神经元细胞、胶质细胞、NSCs、棕色脂肪细胞、心肌细胞、体细胞祖细胞和多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)^[13]。这些从患者来源的自体成纤维细胞迅速转化而来的细胞可用于自身移植治疗以避免免疫排斥^[14]。

2 重编程效率的提高

2.1 直接重编程

细胞重编程的进展允许利用已定义的转化因子将一种体细胞类型直接转化为另一种体细胞类型。这种直接重编程技术代表了一种在实验室中快速生成目标细胞的方法,可用于移植和生物学及疾病的研究^[15]。与 iPSCs 相比,直接重

编程获得的细胞比重新编程一个细胞回到多能状态,然后再转变为另一种细胞类型所需的时间更少。

研究者通过 OSKM 因子的异位表达,将成人成纤维细胞和血细胞直接重编程为诱导的神经板缘干细胞(induced neural plate border stem cells, iNBSCs)^[16]。克隆的 iNBSCs 可以自我更新,在保持多向分化潜能的同时,在固定的培养基中稳定扩增。其产生的功能细胞类型的神经嵴和中枢神经系统谱系,通过基因编辑的 SCN9A iNBSCs 可用于模拟人类疼痛综合征。NBSCs 也可以从人类 PSCs 中获得,并与从胚胎第 8.5 天(E8.5)小鼠神经皱褶中分离出的 NBSCs 具有相同的功能和分子特征。单细胞 RNA 测序鉴定前后脑是小鼠 NBSCs 的起源,而人类 iNBSCs 具有相似的区域识别。这些研究有助于为再生医学的应用提供 NSCs 来源。

通过 Ascl1 和 SOX2 成功地将成人脑外周间质细胞直接重编程为功能神经元,这中间包括 NSCs 样基因表达程序的短暂激活,该基因表达程序先分裂为不同的神经元谱系。在这一短暂的状态中,与神经诱导和 NSCs 维持相关的关键信号受到重新编程和趋向成熟的调节,并在功能上作出贡献^[17]。因此,Ascl1 和 SOX2 介导的重编程涉及通过 NSCs 样中间体对发育至关重要。通过对嗅觉上皮组织损伤后成年神经发生的研究,发现 Ascl1+祖细胞和 Neurog1+特定神经元前体向 PSCs/祖细胞去分化的潜能,进一步发现 SOX2 是启动去分化所必需的,而抑制 Ezh2 可促进多效前体细胞扩增。结果表明,神经元分化的层次不是不可逆转的,在严重的组织损伤后,谱系承诺可以被覆盖^[18]。通过转染编码 SOX2 (SOX2 mRNA)的 IVT mRNA,并在适当优化的条件下,成功地从小人脐血间充质干细胞(umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, UCB-MSCs)中获得可扩增的 iNSCs。结果证实产生的人 UCB-MSCs 来源的 iNSCs (UCB-MSC-derived iNSCs, UM-iNSCs)具有 NSCs 的特点,包括多能性和自我更新能力。另外,采用 SOX2 mRNA 转染人皮肤成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)。与人胚胎干细胞来源的 NSCs 相比,转染 SOX2 mRNA 的 HDFs 表现出相似的形态和 NSCs 富集 mRNA 水平的神经重编程,但增殖能力有限^[19]。研究结果表明,人 UCB-MSCs 可以通过转染编码单个因子的 IVT mRNA 直接重编程成 NSCs。这为今后的治疗应用提供了一种无整合的重编程工具^[19]。

2.2 基因的影响

研究者根据 Waddington-OT 方法验证了 TF Obox6 和细胞因子 GDF9 可以提高重编程效率^[20]。为了分析非成纤维细胞向神经元细胞及 iNSCs 直接重编程的效率,研究者比较了 5 种不同细胞转化的基因表达谱,通过差异表达基因和差异表达转化因子列表,根据转化因子结合位点的数据构建基因调控网络,发现在上皮样细胞向 MSCs 直接转化的过程中,中位性与活性模块或蛋白复合物分析的结合突出了 *POU3F2*、*BACH1*、*AR*、*PBX1*、*SOX2* 和 *NANOG* 基因在这一转化中的作用^[21]。研究者认为对已识别基因的表达调控可能会提高重编程的效率^[21]。

值得注意的是,Oct4 驱动的星形胶质细胞向 iNSCs 的重编程在连续的超声 *Hedgehog* 基因(Shh)刺激下得到增强。重要的是,Sox2/shh 靶向下游信号与磷脂酰肌醇 3-激酶/周

期蛋白依赖性激酶 2/Smad 泛素调节因子 2 (PI3K/Cdk2/Smurf2) 信号通路可能参与其中^[22],从而加速了重编程并提高转换效率。在胚胎和成年组织中,印迹基因控制着几个细胞和代谢过程。有数据显示,Peg3 敲除增加了胚胎干细胞中多能基因的表达,提高了小鼠胚胎成纤维细胞和 NSCs 的重编程效率^[23]。

2.3 小分子的影响

作为小分子之一的丙戊酸,具有更高的神经诱导效率。研究表明,丙戊酸激活雷帕霉素(mTOR)信号传导的哺乳动物靶点可以提高重编程效率和神经元分化,获得安全有效的不受基因操纵的 iNSCs,有望成为未来通过细胞替代治疗获得神经系统疾病 iNSCs 的一种新方法^[24]。

基因表达分析表明,通过使用 cyclic pifithrin-a (p53 抑制剂)的分子复合物^[25],人类尿源细胞可以部分转化为神经元样细胞^[26],并且显著提高重编程效率(170 倍以上),诱导细胞表达了一些神经元特异性基因,部分细胞为 GABAergic 神经元^[25]。这些结果表明从人类尿来源细胞中诱导的神经细胞可能对神经疾病建模、药物筛选和细胞治疗有用^[26]。

有研究表明,人类和小鼠成纤维细胞通过 5 个小分子的鸡尾酒可直接转化为运动神经元,而不需要神经祖细胞阶段的参与,大大提高了重编程效率^[27]。结果提示,化学诱导的运动神经元表现出独特的神经元形态并表达运动神经元标记物,可用于神经退行性疾病建模及细胞替代治疗^[12]。

3 重编程对神经障碍疾病的建模及治疗

神经退行性疾病的特征是新生神经母细胞的终末分化、成熟、整合和存活失败。由于缺乏合适的成人神经细胞实验模型,目前在神经病理条件下对受损的神经再生过程的理解进展有限^[28]。因此,研究者提出一种假设,即通过与 Yamanaka 因子共同诱导潜在的原神经源性标记物基因,将体细胞直接重编程为神经母细胞^[29],为进一步了解许多神经退行性疾病的神经发病机制,以及诊断、药物发现和再生治疗策略提供一个潜在的实验平台^[12]。

脱髓鞘常见于各种中枢神经系统疾病和神经退行性疾病。在啮齿类动物中,成年 NSCs 可产生少突胶质细胞并参与髓磷脂修复。然而,这些细胞主要产生迁移的神经母细胞,在嗅球中分化。研究表明,在脱髓鞘的情况下,这些神经母细胞的一小部分可以自发地转化为髓鞘化少突胶质细胞^[30]。此外,神经母细胞对髓磷脂修复的贡献可以通过在体内强制表达 2 个转录因子 OLIG2 和 SOX10 来改善。这些因素促进内源性室下区神经母细胞向成熟功能少突胶质细胞的定向转归,从而导致铜离子诱导的小鼠脱髓鞘模型的再髓化增强^[30]。这些发现强调了神经母细胞意想不到的可塑性,并提供了概念上的证据,即它们可以作为治疗成人脑脱髓鞘病变的目标。

研究表明,在出生后早期的小鼠内耳中,表达胶质细胞的蛋白脂质蛋白 1 (proteolipid protein 1, Plp1) 在体外可作为神经元的祖细胞^[31]。使用转基因小鼠模型在 Plp1 阳性的胶质细胞中瞬时过表达 NSCs 调节因子 Lin28,发现过表达蛋白脂质蛋白 1 的胶质细胞中瞬时 Lin28 过表达可诱导 NSCs 标

记物的表达并随后转化为神经元^[30]。Lin28 通过干细胞调控基因 *SOX2* 和 *Hmga2*,刺激内耳胶质细胞向神经元增殖和重编程,可替代听觉神经病变中死亡神经元^[31]。结果表明,以内源性细胞治疗为重点的再生策略可能为替代丢失的神经元以恢复听觉回路提供一个未来的治疗选择。

最近的研究发现,mTOR 和 ROCK 激酶抑制剂足以将胶质母细胞瘤细胞重新编程为神经元样细胞和“正常”神经元^[32]。诱导的神经元表达神经元特异性蛋白,产生动作电位和神经递质受体介导的电流。全基因组转录分析显示,诱导的神经元与胶质母细胞瘤细胞形态不同,与常规方法诱导的对照组神经元形态相似。体内外致瘤实验表明,诱导的神经元丧失了增殖能力和致瘤性^[32]。此外,用 ROCK-mTOR 抑制剂重新编程治疗可以防止胶质母细胞瘤在小鼠中的局部复发^[32]。目前,ROCK-mTOR 抑制剂被用作患者的抗肿瘤药物,因此这种重新编程策略具有迅速走向临床试验的巨大潜力。

运动神经元的体外培养是研究肌萎缩性脊髓侧索硬化症等疾病建模的理想方法^[33]。截至目前,iPSCs 的细胞重编程和原代成纤维细胞的直接重编程是获得运动神经元群体的 2 种主要策略^[33]。虽然 iPSCs 的产生必须经过表观遗传过程才能进入多能状态,但直接转化的运动神经元可维持旧供体老化特征,包括广泛的 DNA 损伤、异染色质和核组织的损失,并增加 SA- β -Gal 活动^[33]。因此,直接重编程的运动神经元可能更适用于模拟神经元疾病建模的迟发性发病机制^[16-17,29]。

4 展望

NSCs 重编程可产生新的神经元,为神经障碍疾病的修复和神经再生提供不可替代的治疗策略,带来令人鼓舞的希望,但仍然面临诸多问题。例如,如何控制新产生的神经元或神经胶质细胞的功能,对神经元整合的动态研究以及新神经元对邻近神经元神经环路和行为的影响^[35]等,将是临床应用研究的关键。细胞重编程的未来依赖对细胞识别、可塑性和表观遗传调控机制等的深入了解。这将会使该领域成为一个吸引人的平台,将再生医学的工作从实验室真正走向临床。

参考文献

- [1] McCaughey-Chapman A, Connor B. Human cortical neuron generation using cell reprogramming: a review of recent advances[J]. Stem Cells Dev, 2018, 27(24): 1674-1692.
- [2] Malik V, Zimmer D, Jauch R. Diversity among POU transcription factors in chromatin recognition and cell fate reprogramming[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(9): 1587-1612.
- [3] Jin KX, Xiang MQ. Transcription factor Ptf1a in development, diseases and reprogramming[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(5): 921-940.
- [4] Jin KX, Zou M, Xiao DC, et al. reprogramming fibroblasts to neural stem cells by overexpression of the transcription factor Ptf1a[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2117: 245-263.

- [5] Xiao DC, Liu XN, Zhang M, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into neural stem cells by single non-neural progenitor transcription factor Ptf1a[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2865.
- [6] Dennis DJ, Han SS, Schuurmans C. bHLH transcription factors in neural development, disease, and reprogramming[J]. Brain Res, 2019, 1705:48–65.
- [7] Pereira M, Birtele M, Shrigley S, et al. direct reprogramming of resident NG2 glia into neurons with properties of fast-spiking parvalbumin-containing interneurons[J]. Stem Cell Rep, 2017, 9(3):742–751.
- [8] Chouchane M, Costa MR. Instructing neuronal identity during CNS development and astroglial-lineage reprogramming: roles of NEUROG2 and ASCL1[J]. Brain Res, 2019, 1705:66–74.
- [9] Lee M, Ha J, Son YS, et al. Efficient exogenous DNA-free reprogramming with suicide gene vectors[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(7):1–12.
- [10] Kantawong F, Saksirivisitkul C, Riyapa C, et al. Reprogramming of mouse fibroblasts into neural lineage cells using biomaterials[J]. Bioimpacts, 2018, 8(2):129–138.
- [11] Ho L, Hsu SH. Cell reprogramming by 3D bioprinting of human fibroblasts in polyurethane hydrogel for fabrication of neural-like constructs[J]. Acta Biomater, 2018, 70:57–70.
- [12] Wei CJ, Xiong SM, Cheng LR. Reprogramming of fibroblasts to neural stem cells by a chemical cocktail[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2117:265–270.
- [13] Gong LL, Cao LN, Shen ZM, et al. Materials for neural differentiation, trans-differentiation, and modeling of neurological disease[J]. Adv Mater, 2018, 30(17):e1705684.
- [14] Takeda Y, Harada Y, Yoshikawa T, et al. Chemical compound-based direct reprogramming for future clinical applications[J]. Biosci Rep, 2018, 38(3):BSR20171650.
- [15] Fang LJ, El Wazan L, Tan C, et al. Potentials of cellular reprogramming as a novel strategy for neuroregeneration[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12:460.
- [16] Thier MC, Hommerding O, Panten J, et al. Identification of embryonic neural plate border stem cells and their generation by direct reprogramming from adult human blood cells[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(1):166–182.e13.
- [17] Karow M, Camp JG, Falk S, et al. Direct pericyte-to-neuron reprogramming via unfolding of a neural stem cell-like program[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(7):932–940.
- [18] Lin B, Coleman JH, Peterson JN, et al. Injury induces endogenous reprogramming and dedifferentiation of neuronal progenitors to multipotency[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(6):761–774.e5.
- [19] Kim BE, Choi SW, Shin JH, et al. Single-factor SOX2 mediates direct neural reprogramming of human mesenchymal stem cells via transfection of *in vitro* transcribed mRNA[J]. Cell Transplant, 2018, 27(7):1154–1167.
- [20] Schiebinger G, Shu J, Tabaka M, et al. Optimal-transport analysis of single-cell gene expression identifies developmental trajectories in reprogramming[J]. Cell, 2019, 176(4):928–943.e22.
- [21] Omrani MR, Yaqubi M, Mohammadnia A. Transcription factors in regulatory and protein subnetworks during generation of neural stem cells and neurons from direct reprogramming of non-fibroblastic cell sources[J]. Neuroscience, 2018, 380:63–77.
- [22] Yang H, Liu CC, Fan H, et al. Sonic hedgehog effectively improves Oct4-mediated reprogramming of astrocytes into neural stem cells[J]. Mol Ther, 2019, 27(8):1467–1482.
- [23] Theka I, Sottile F, Aulicino F, et al. Reduced expression of paternally expressed gene-3 enhances somatic cell reprogramming through mitochondrial activity perturbation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):9705.
- [24] Duan QR, Li SY, Wen XR, et al. Valproic acid enhances reprogramming efficiency and neuronal differentiation on small molecules staged-induction neural stem cells: suggested role of mTOR signaling[J]. Front Neurosci, 2019, 13:867.
- [25] Li D, Wang LL, Hou JD, et al. Optimized approaches for generation of integration-free iPSCs from human urine-derived cells with small molecules and autologous feeder[J]. Stem Cell Rep, 2016, 6(5):717–728.
- [26] Liu DH, Rychkov G, Al-Hawwas M, et al. Conversion of human urine-derived cells into neuron-like cells by small molecules[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4):2713–2722.
- [27] Qin H, Zhao AD, Ma K, et al. Chemical conversion of human and mouse fibroblasts into motor neurons[J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(10):1151–1167.
- [28] Madelaine R, Mourrain P. Endogenous retinal neural stem cell reprogramming for neuronal regeneration[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(11):1765–1767.
- [29] Kandasamy M, Yesudhas A, Poornimai Abirami GP, et al. Genetic reprogramming of somatic cells into neuroblasts through a co-induction of the doublecortin gene along the Yamanaka factors: a promising approach to model neuroregenerative disorders[J]. Med Hypotheses, 2019, 127:105–111.
- [30] El Waly B, Cayre M, Durbec P. Promoting myelin repair through *in vivo* neuroblast reprogramming[J]. Stem Cell Rep, 2018, 10(5):1492–1504.
- [31] Kempfle JS, Luu NC, Petrillo M, et al. Lin28 reprograms inner ear glia to a neuronal fate[J]. Stem Cells, 2020, 38(7):890–903.
- [32] Yuan J, Zhang F, Hallahan D, et al. Reprogramming glioblastoma multiforme cells into neurons by protein kinase inhibitors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):181.
- [33] Tang Y, Liu ML, Zang T, et al. Direct reprogramming rather than iPSC-based reprogramming maintains aging hallmarks in human motor neurons[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10:359.
- [34] Tian ZJ, Zhao QG, Biswas S, et al. Methods of reactivation and reprogramming of neural stem cells for neural repair[J]. Methods, 2018, 133:3–20.

(责任编辑:周一青)