中国科学: 生命科学 2025 年 第 55 卷 第 5 期: 885 ~ 897
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 北京大学生命科学100周年专辑

化学重编程诱导人多能干细胞研究进展

成林[1,2], 邓宏魁[1,2,3,4*]

1. 北京大学生命科学学院, 细胞增殖与分化教育部重点实验室, 北京 100871
2. 北京大学基础医学院, 干细胞再生医学中心, 北京 100191
3. 北大-清华生命科学联合中心, 北京 100871
4. 昌平实验室, 北京 102206
* 联系人, E-mail: hongkui_deng@pku.edu.cn

收稿日期: 2024-10-17; 接受日期: 2025-03-14; 网络版发表日期: 2025-04-09
国家自然科学基金(批准号: 32288102)和国家资助博士后研究人员计划(批准号: GZC20230161)资助

摘要 多能干细胞具有无限增殖和分化形成各种类型细胞的能力, 在再生医学领域具有广阔的应用前景. 化学重编程通过小分子化合物来精确调控细胞信号通路活性和表观遗传学特征, 使体细胞获得细胞命运转变的可塑性, 为人多能干细胞的制备提供了全新途径. 人体细胞化学重编程技术在2022年成功建立后得到了不同研究团队的重复和进一步优化. 机制研究阐明了化学重编程不同于传统转录因子介导重编程的独特分子路径和关键分子事件. 化学重编程技术在临床应用研究中实现了治愈重大疾病的突破, 体现了再生医学应用的巨大潜力. 本文总结了近期人体细胞化学重编程体系的技术发展、机制分析以及临床应用研究进展, 并展望了未来研究方向.

关键词 多能干细胞, 体细胞重编程, 化学小分子, 细胞可塑性, 细胞治疗

细胞是生命个体的基本构成单元, 决定了个体的发育、损伤修复、衰老和疾病等一系列过程. 在哺乳动物中, 随着受精过程的发生, 单细胞的合子开始胚胎发育的过程, 以高度有序的方式分化形成不同的细胞类型, 最终形成包含200多种不同组织细胞类型的复杂多细胞有机体[1]. 细胞内的选择性基因表达及信号通路、表观遗传学等方面的调控网络编程了细胞命运的决定和细胞身份的获得. 体细胞重编程(somatic cell reprogramming)技术可以使终末分化的细胞重新回到多能性状态, 获得的多能干细胞(pluripotent stem cell)具有在体外近乎无限的增殖能力, 在特定诱导条件下可以分化形成各种不同类型细胞, 在药物发现、疾病模型研究和细胞治疗等方面具有广阔的应用前景[2].

1952年, Robert Briggs和Thomas King[3]实现了两栖动物的细胞核移植, 将豹蛙(*Rana pipiens*)囊胚阶段细胞的细胞核移植入去核的卵细胞中, 有约1/3的移植细胞可以继续向后发育形成正常蝌蚪. 1962年John Gurdon[4]发现, 将非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)蝌蚪小肠上皮细胞的细胞核移植到去核的卵细胞中, 也可以发育得到存活的蝌蚪. 这种通过体细胞核移植技术(somatic cell nuclear transfer, SCNT)得到相同动物个体的方法被称为“克隆”. John Gurdon的发现首次证明了终末分化的细胞依然具有个体发育所需的全套完整遗传物质, 保留了发育成为一个完整个体的能力, 同时也

引用格式: 成林, 邓宏魁. 化学重编程诱导人多能干细胞研究进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 885–897
Cheng L, Deng H K. Research progress on chemical reprogramming for inducing human pluripotent stem cells (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 885–897, doi: 10.1360/SSV-2024-0301

© 2025《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

提示卵细胞的细胞质中可能存在着某种“重编程因子”, 可以恢复终末分化细胞的发育潜能. 2006年日本Shinya Yamanaka研究组[5]发现, Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc(即OSKM, 被称为Yamanaka因子)四个转录因子的过表达即可将小鼠(*Mus musculus*)成纤维细胞重编程为类似于胚胎干细胞的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS细胞). iPS技术可以将人(*Homo sapiens*)成体细胞诱导为多能干细胞, 使其具备形成所有成体细胞类型的能力和无限增殖的特性[6~8]. iPS细胞的出现解决了多能干细胞来源的瓶颈问题, 打破了基于胚胎建系的伦理限制, 也为利用自体细胞治疗重大疾病提供了新的方法, 是再生医学领域的里程碑式工作, 大大加速了干细胞临床应用的进程[9,10]. 通过SCNT和iPS技术等方式实现体细胞重编程, 证明了细胞分化可以被逆转, 为操纵细胞命运以产生各种所需细胞类型的尝试提供了理论依据, 对再生医学领域产生了革命性的影响. John Gurdon与Shinya Yamanaka因此共享了2012年诺贝尔生理学或医学奖.

目前, 通过iPS技术制备的功能细胞开展细胞治疗的临床研究逐年增加, 但尚未在临床上实现治愈重大疾病的突破. 此外, 通过转基因过表达途径制备的iPS细胞存在潜在的安全性风险, 在精准控制转基因重编程的程度和效果方面也面临挑战[11~13]. 相比之下, 如小分子化合物之类的外部刺激可以通过调节细胞信号通路和表观遗传修饰实现对细胞命运精确、可控的调节. 这种方法在作用方式上类似于细胞在自然发育过程中对发育信号或环境刺激的响应, 为细胞重编程提供了更理想的策略. 先前的工作发现了多种小分子可以促进转录因子过表达介导的细胞重编程[2,14,15], 提示了化学小分子在细胞命运调控方面的重要作用, 但如何用小分子处理实现对转录因子过表达的完全替代是最大的挑战. 2013年, 本团队成功建立了体细胞化学重编程技术, 用特定的化学小分子组合处理即可将小鼠成纤维细胞诱导成为具有与胚胎干细胞类似特征的化学诱导多能干细胞(chemically-induced pluripotent stem cell, CiPS细胞), 而无需任何外源基因的过表达[16]; 人体细胞化学重编程也在2022年成功实现[17]. 化学小分子具有高度的时空和剂量可控性, 易于标准化和规模化制备, 且不整合到基因组, 这些优势使人体细胞化学重编程突破了传统iPS技术所面临的限制, 具有广阔的临床应用前景[2,18]. 利用化学重编程技术制备的功能细胞已经在1型糖尿病的临床治疗上取得了初步成功[19]. 化学重编程诱导人CiPS细胞的实现开辟了人多能干细胞制备的全新途径, 为细胞治疗、疾病模型研究、新药研发等提供新的平台和理想的“种子细胞”, 为利用再生医学手段解决重大疾病提供了新的可能. 本文综述了近期人体细胞化学重编程的技术发展、机制研究和临床应用进展, 帮助未来探索细胞功能改造和转化应用的新路径, 解决重大疾病治疗的瓶颈问题.

1 人体细胞重编程的建立和发展

化学重编程完全利用化学小分子处理来诱导体细胞重编程为多能干细胞(CiPS细胞), 摆脱了传统重编程技术对外源转基因的依赖. 在过表达单个外源基因*Oct4*结合小分子处理诱导小鼠iPS细胞的基础上[20], 本团队以内源*Oct4*激活作为判读开展小分子筛选, 最终在2013年实现了仅使用四个小分子的组合逆转体细胞的“发育时钟”, 成功建立了利用化学小分子诱导体细胞重编程制备多能干细胞(小鼠CiPS细胞)的化学重编程技术[16]. 通过对小鼠化学重编程分子路径和调控机制的解析, 优化的化学重编程体系促进了中间状态细胞的产生, 从而实现了重编程效率的大幅提升[21]、诱导时间大幅缩短[22], 并适用于不同发育起源的多种细胞类型[23]. 小鼠化学重编程也得到了领域内不同研究团队的重复验证和研究, 逐步揭示了化学重编程不同于转基因重编程的独特分子机理, 并实现了进一步体系优化[24~31]. 小鼠体细胞化学重编程第一次实现了在不依赖生物大分子(卵母细胞或转录因子)的情况下对哺乳动物体细胞进行重编程, 为细胞命运调控提供了全新的途径.

由于人类体细胞具有更强的表观遗传稳定性[32,33], 实现人体细胞的化学重编程一直面临巨大的挑战. 2022年, 本团队[17]成功建立了将人类体细胞(包括胚胎和成体成纤维细胞、脂肪来源基质细胞等)完全通过化学小分子诱导得到人CiPS细胞的人体细胞化学重编程方法(图1). 研究团队以诱导小鼠CiPS细胞的几个关键小分子为基础开展小分子筛选, 发现了由6个小分子组成的化合物组合(称为第一阶段诱导条件)处理人成纤维细胞后可以诱导产生上皮样形变细胞并激活多能性基因*LIN28A*. 在此基础上测试了调节表观

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

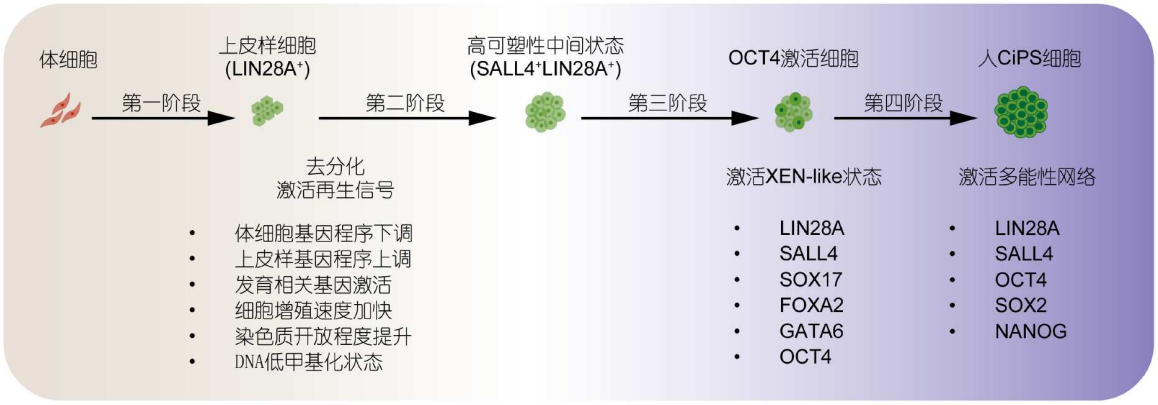


图 1　人体细胞化学重编程四阶段诱导流程示意图
Figure 1　The schematic diagram of the four-stage induction process in chemical reprogramming of human somatic cells to human CiPSCs

遗传修饰的小分子组合，实现了细胞内DNA甲基化水平的明显降低和细胞增殖速度加快，并诱导产生了表达多能性基因*SALL4*的细胞集落(称为第二阶段). 后续的第三阶段诱导条件可以在第二阶段末诱导的基础上激活核心干性基因*OCT4*, 并最终确定了以多能干细胞培养条件为基础改进的第四阶段诱导条件，诱导产生细胞紧密排列且共表达核心干性基因*OCT4*，*SOX2*和*NANOG*的原代人CiPS细胞集落. 人CiPS细胞在形态学特征、自我更新能力、基因表达、表观遗传状态和分化潜能等方面都符合多能干细胞的关键特征. 以第四阶段末的原代人CiPS细胞集落(克隆)数量除以诱导起始的体细胞数量计算化学重编程的效率，不同供体来源体细胞诱导人CiPS细胞的效率在0.21 %± 0.07%至2.56% ± 0.63%之间[17]. 人体细胞化学重编程的建立开辟了人多能干细胞制备的全新途径，为利用再生医学手段解决重大疾病提供了新的可能.

在成功建立后的短时间内，人体细胞化学重编程技术很快得到了本团队和其他课题组的优化提升和进一步应用. 通过化学小分子筛选和对诱导条件的系统优化, Liuyang等人[34]建立了快速高效的化学重编程体系，将重编程所需的时间从原来的约50天大幅缩短至最少16天，所有17名受试者的体细胞都可以稳定诱导制备人CiPS细胞，不同来源体细胞的平均重编程效率约为9.5%，最高可达约31%(即从6000颗体细胞起始，最终可诱导得到1867个人CiPS细胞集落). 优化的重编程体系将原来所需的四阶段诱导缩减至三个阶段，实现了更快速直接的重编程，且摆脱了重编程对胎牛血清、饲养层细胞等动物来源、成分不明确及批次不稳定成分的依赖，实现了对人CiPS细胞全程成分明确(chemically-defined，xeno-free)的诱导及建系，使其更有利于临床应用. 在我们最新的研究中，Wang等人[35]通过不同重编程效率体细胞的对比分析，发现了限制体细胞命运转变的关键表观遗传学障碍KAT3A/B和KAT6A，通过抑制这些障碍成功建立了新的快速化学重编程体系，最短仅需10天即可完成人CiPS细胞诱导. 特别是对于此前重编程效率低的供者细胞，利用该快速化学重编程体系可以将16天内的重编程效率提高20倍以上，大幅提高了化学重编程技术应用于不同个体的普适性[35,36]. 在其他课题组的研究方面，Nansubuga等人[37]以最初的四阶段化学重编程体系[17]为基础，成功从冷冻的人脐带间充质干细胞(mesenchymal stem cell)诱导制备人CiPS细胞. 脐带间充质干细胞具有来源充足、获取简单且对供体无损伤、细胞增殖能力强等优势，该研究中虽未充分研究从脐带间充质干细胞诱导获得人CiPS细胞的效率，但扩展了化学重编程技术对不同人体细胞类型的适用性. Zhang等人[38]利用基于三阶段快速重编程体系[34]制备的商售化学重编程试剂盒，在32天时间内高效诱导和建立了40株人CiPS细胞系. 研究人员对其中随机选取的12株人CiPS细胞的多能性进行了充分的鉴定，并实现了向视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)的高效分化(RPE前体细胞的分化效率超过90%，并获得了在基因表达和功能上成熟的RPE细胞)，体现了化学重编程简单易用的特点[38]. 这些不同研究团队的进展体现了化

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

学重编程技术的使用便利性和稳定性，突显了它在再生医学中的潜力.

2 人体细胞化学重编程的分子机制研究

对人体细胞化学重编程分子机制的分析将帮助揭示细胞命运调控的普遍规律，加深人们对于细胞命运决定和转变的理解. 最初实现的人体细胞化学重编程体系通过四个阶段的连续诱导实现，单细胞RNA测序(single cell RNA sequencing, scRNA-seq)和染色质可及性测序(assay for transposase-accessible chromatin using sequencing, ATAC-seq)等手段揭示了化学重编程的分子路径[17]: (ⅰ) 第一阶段下调体细胞基因并达到上皮细胞样状态; (ⅱ) 第二阶段诱导产生具有类再生特性的高可塑性中间状态细胞; (ⅲ) 第三阶段产生类胚外内胚层(extraembryonic endoderm-like, XEN-like)状态细胞; (ⅳ) 最终在第四阶段建立多能性的人CiPS细胞. 优化的快速高效化学重编程体系实现了多能性基因的更早激活，使得第三阶段的XEN-like状态不再必需，将整体四个阶段的诱导简化为三个阶段[34]. 整体而言，化学重编程包含以下3个关键分子事件: 体细胞性质的擦除、高可塑性中间状态的产生、多能性网络的建立(图2).

2.1 体细胞性质的擦除

打破人类体细胞的稳定性质从而启动重编程，是实现人体细胞化学重编程的最大挑战. 化学重编程第一阶段的小分子组合可以将人成纤维细胞转化为上皮样细胞，除形态学上的改变外还包括上皮细胞相关基因的上调以及一系列成纤维细胞标记基因的下调，体现了重编程早期对体细胞性质的擦除[17]. 在转录因子过表达介导的重编程中，Yamanaka因子在重编程初期直接结合并抑制体细胞基因的增强子[39,40]. 而化学重编程中通过小分子组合来改变表观遗传学景观，Yamanaka因子直到重编程晚期阶段才被激活，说明化学重编程的启动并非依赖OSK等基因的先锋因子(pioneer factor)功能.

一系列调节表观遗传学状态的小分子可以促进体细胞性质的擦除并增强早期转变的效率，从而促进人CiPS细胞的生成[17,34]. 值得注意的是，在这个早期阶段使用的调节表观遗传修饰水平的小分子大多靶向激活性的表观遗传标记(如H3K4/K36/K79甲基化等). 这些小分子可能在关闭体细胞中活跃表达的基因方面发挥了重要作用, 从而促进体细胞性质的擦除. 负责催化H3K79甲基化的组蛋白甲基转移酶DOT1L被认为是转录因子介导重编程的障碍之一，抑制其活性可以显著提高iPS细胞的诱导效率[41,42] . 通过分析H3K79me2在全基因组的分布情况，研究人员发现，DOT1L的抑制促进了在OSKM重编程的初期阶段成纤维细胞特异基因的沉默[41]. 在OSKM介导的重编程中, 全基因组范围的H3K36甲基化水平降低可以抑制细胞对TGFβ信号的响应，通过抑制成纤维基因的表达来诱导细胞进

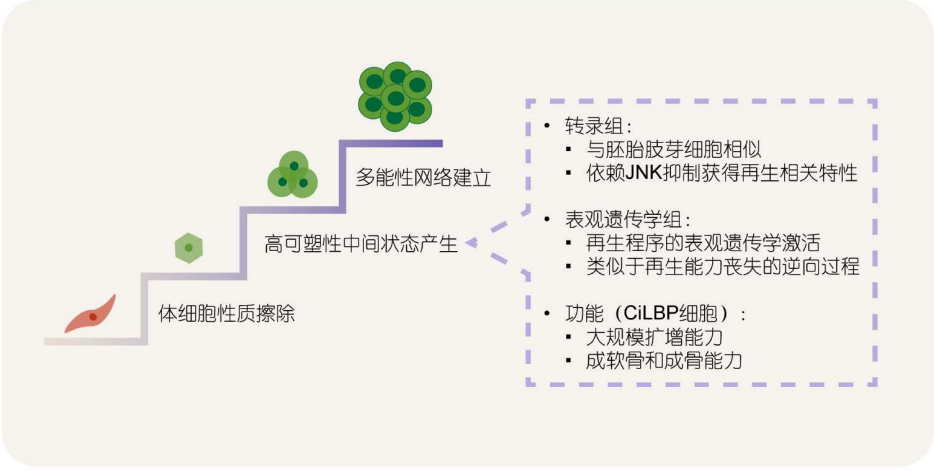


图 2 人体细胞化学重编程的关键分子事件
Figure 2 Key molecular events of human chemical reprogramming

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

入可塑性状态[43]，从而显著加快重编程速度和提高效率．这些发现与化学重编程中利用化学小分子降低H3K79和H3K36甲基化从而促进早期体细胞性质的擦除一致[34]，显示了不同重编程体系在基本原理上具有一定的共性，通过不同的方式实现对原有体细胞性质的擦除是实现细胞命运重编程的关键之一．然而，在OSKM介导的重编程中, H3K4甲基化水平的降低被发现会严重抑制iPS细胞的产生[43]，但Menin-MLL(催化H3K4甲基化)抑制剂在化学重编程早期加入可以大幅提高CiPS细胞的诱导效率[34]．组蛋白乙酰基转移酶KAT3A/B和KAT6A在最新的研究中被发现是限制化学重编程的重要表观遗传学障碍，抑制该靶点可以显著加快化学重编程诱导人CiPS细胞的速度，提高原先较难重编程体细胞的重编程效率[35]．机制分析发现，KAT3A/B抑制剂A-485和KAT6A抑制剂WM-8014的加入在化学重编程早期加速体细胞相关基因的关闭，并使下一个阶段需要激活的基因处于更加待激活(priming)的表观遗传学状态, 从而缩短了诱导时间. 有趣的是，这两个小分子在OSKM介导的重编程中并没有表现出类似的明显促进作用[35]．这些结果反映了化学重编程早期细胞命运调控的独特性．化学重编程为研究人体细胞命运决定和维持提供了全新的平台，帮助揭示细胞命运调控的关键障碍和普遍规律.

2.2　化学重编程的中间状态

除擦除体细胞性质外，在人CiPS细胞诱导过程中观察到的另一个重要且独特的特征是高可塑性中间状态细胞的出现．该中间状态细胞在重编程过程中短暂出现，主要有以下几点特征：(ⅰ) 体细胞基因网络的下调; (ⅱ) 一系列和胚胎发育相关基因的上调; (ⅲ) 细胞增殖能力提升；(ⅳ) 发生广泛的DNA去甲基化[17,34,44]．以上特征都提示了该中间状态细胞的去分化和高可塑性状态[45,46]．高可塑性中间状态细胞中激活的胚胎发育相关基因尤其与附肢或肢体的发育和再生高度相关，在转录谱上与人胚胎肢芽(limb bud)细胞[47]或蝾螈(*Ambystoma mexicanum*)断肢再生期间产生的前体细胞[48]具有高度的相似性．该高可塑性状态的基因调控程序对于化学重编程诱导人CiPS细胞是必需的, 抑制该程序的建立会阻碍重编程的发生, 加强该程序的建立可以促进人体细胞化学重编程．这一人体细胞化学重编程所特有的现象在小鼠化学重编程体系或OSKM重编程体系中并未观察到，显示了人类细胞可塑性与再生基因程序的独特调控机制．对OSKM重编程和化学重编程中细胞转录组的整合分析显示，两种重编程方法经历了不同的分子途径，在OSKM重编程的中间状态细胞中未检测到与再生相关基因的富集[44]．*LIN28A*在OSKM重编程的最后阶段被激活，标志着多能性网络的成熟[49,50]；而在化学重编程中，*LIN28A*在重编程的起始阶段就开始表达，远早于其他多能性基因的激活[17,34]，表明*LIN28A*主要在化学重编程的初始阶段促进去分化并增强细胞可塑性，类似于其在再生过程中的功能[51,52]. 综上所述, 这些结果阐明了人体细胞化学重编程中独特的中间状态细胞及其基因调控网络. 对该高可塑性中间状态的深入研究, 不仅将加深对人体细胞化学重编程的理解，还将揭示人体细胞再生潜能和细胞可塑性调控的基本规律.

化学重编程为人类细胞可塑性和再生潜力的调控研究提供了全新的手段．研究发现，JNK通路的抑制(添加小分子抑制剂JNK-IN-8)是诱导高可塑性中间状态和后续的人CiPS细胞所必需的[17]．对化学重编程不同时间点细胞表观遗传状态的序列分析结果显示，JNK抑制对重编程中表观遗传重塑的发生至关重要，其中包括再生基因程序的表观遗传激活和促炎基因程序的增强子沉默[44]．在化学重编程早期阶段添加白细胞介素1或肿瘤坏死因子等促炎因子会严重抑制高可塑性中间状态及人CiPS细胞的产生[17]．最近的研究发现，促炎因子对小鼠化学重编程中的细胞可塑性诱导同样有明显的抑制作用[28,29]．虽然JNK通路的激活被认为可以促进OSKM-iPS细胞的高效诱导[53]，但单细胞RNA测序分析也确认了IFN-γ等促炎因子同样是OSKM重编程的主要障碍[54]．这些结果都提示了炎症反应可能是细胞命运调控的重要阻碍之一.

化学重编程可以诱导成熟细胞发生去分化，激活胚胎样基因程序，有望成为实现组织器官再生和逆转衰老进程的有效途径．通过表观组学的系统解析，本团队[44]发现，化学重编程诱导可塑性中间状态的过程非常类似于生物体发育成熟过程中再生能力丧失的逆向过程. 最新的研究结果发现, 在人体细胞化学重编程早期阶段，化学小分子可诱导体细胞去分化形成人胚胎肢芽前体样细胞(human chemically induced limb bud-like progenitor cells, 人CiLBP细胞), 并在此基础上建立了人CiLBP细胞长期稳定扩增的条件[55]．通过

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

单细胞转录组整合分析，我们发现人CiLBP细胞与人类胚胎发育30天左右的肢芽细胞群状态非常类似. 相较于重编程前的体细胞，人CiLBP细胞的成软骨和成骨能力显著提升，并具有大规模扩增的潜能，可以为后续应用提供充足的细胞来源. 通过模拟自然再生过程，化学重编程以分阶段、精准调控的方式诱导成熟细胞发生可控的去分化，有望应用于直接激发体内组织器官的再生潜能，为未来实现人体组织器官再生和逆转衰老提供了理想途径.

2.3 多能性网络的建立

化学重编程过程中产生的类再生中间状态细胞表现出高度的细胞可塑性，为建立完整的多能性网络奠定了基础. 与小鼠化学重编程中的发现一致，人CiPS细胞诱导的后期阶段产生了一种类似胚胎发育过程中胚外内胚层(extraembryonic endoderm, XEN)状态的细胞(即XEN-like细胞), 连接了类再生中间状态和后期多能性网络的建立[17,21,56]. XEN-like细胞的产生依赖于前述中间状态中再生基因如*MSX1*/*2*和*HOXB9*的激活, 抑制XEN-like细胞的产生会严重影响人CiPS细胞的诱导. 这些XEN-like细胞不仅表达*SOX17*等胚外内胚层标记基因，还表达包括*SALL4*和*LIN28A*在内的多能干细胞相关基因, 可能有助于后续核心干性基因*OCT4*的激活. 在Yamanaka因子诱导的重编程体系中也发现了XEN-like细胞的存在，但这群细胞可能代表了OSKM重编程中的错误转变路径, 并非产生iPS细胞的正确前体细胞[54,57,58]，体现了化学重编程与转录因子介导重编程在分子路径上的差异. 有趣的是，近期的研究揭示了体内原始内胚层(primitive endoderm, PrE)及相应的体外XEN细胞的发育可塑性[59]. 该类型细胞同时具有胚内和胚外方向的发育潜能，可以形成具有正常谱系分化的完整胚状体(blastoid)，这种发育可塑性由*OCT4*表达和特定的表观遗传学状态维持. 这一发现表明, 化学重编程过程中通过XEN-like状态激活*OCT4*等多能性基因可能代表了一种自然的提高细胞可塑性的方式，也提示了表观遗传状态在调控多能性基因表达中的关键作用. 通过结合调节表观遗传修饰的小分子, 优化的人体细胞化学重编程体系实现了*OCT4*等多能性基因的提前激活和人CiPS细胞的快速诱导[34]. 这些结果揭示了多能性基因表达的关键调控途径，显示了化学重编程中多能性网络激活的独特分子机制.

在小鼠体细胞化学重编程的后期从XEN-like细胞建立多能性网络的过程中，存在一群表现出与全能性(totipotent)的二细胞期(2-cell stage, 2C)胚胎相似特征的特殊细胞群，被称为化学诱导的二细胞期胚胎样细胞(2C-like细胞)[22]. 化学小分子诱导的2C-like细胞表达与二细胞期胚胎相关的标志基因，并诱导了大范围DNA去甲基化，促进了多能性相关基因的激活. 通过化学小分子的优化提高2C-like基因网络的激活可以显著加快小鼠CiPS细胞的产生. 由于所用小分子等处理方式的不同，一些小鼠体细胞化学重编程体系中没有观察到明显的2C相关基因激活[54]. 值得注意的是，在化学重编程中诱导2C-like细胞产生的许多关键小分子，包括VPA，CHIR99021，EPZ004777，SGC0946和TTNPB等，也在近期研究结果中被应用于将小鼠多能干细胞转变为全能干细胞样状态或从2C胚胎建立全能样干细胞系[60~63]，提示了全能性状态建立和调控的保守分子机制. 与全能性的小鼠2C胚胎对应的是人8细胞阶段(8-cell stage, 8C)胚胎. 人体细胞化学重编程是否也经历了全能样8C-like状态仍需要进一步研究. 目前有化学小分子组合可以将人多能干细胞重编程为类似8细胞期胚胎的人全能样细胞[64~66], 然而尚缺乏能够长期维持人全能样细胞的稳定培养条件. 诱导人8C-like细胞所使用的化学小分子是否能够促进多能性网络的建立和人CiPS细胞的产生值得后续深入研究.

关于人体细胞化学重编程的分子机理还有待进一步探索. 本文总结了代表性的小鼠体细胞化学重编程与人体细胞化学重编程在诱导方法和分子机制方面的异同，以便更好地反映人体细胞化学重编程的特点及其发展，帮助揭示不同物种细胞命运调控的独特性和保守性(表1).

3 人体细胞化学重编程的临床应用研究

人CiPS细胞可以分化制备胰岛β细胞[19,67~69]、肝脏细胞[17,70,71]、神经干细胞[17]、血液细胞[17,72~74]等各种类型的功能细胞，并在技术原理上具有独特的安全性优势，具有再生医学应用的巨大潜力. 相比于传统iPS技术, 化学重编程制备人CiPS细胞不依赖任何外源基因的转入，不改变细胞基因组，避免了传统iPS细胞制备中外源基因残留或整合引发的基因组不稳定甚至致瘤风险. 化学重编程可以通过调整小分子浓度和作

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

表 1　小鼠与人体细胞化学重编程的异同

Table 1　Similarities and differences in chemical reprogramming of mouse and human somatic cells into CiPSCs

	小鼠体细胞化学重编程(代表性)				人体细胞化学重编程(代表性)		
	Hou等人[16]	Zhao等人[21]	Cao等人[24,54]	Zhao等人[22]	Guan等人[17]	Liuyang等人[34]	Wang等人[35]
诱导时长(天)	40~60	26~44	35~40	16~24	32~48	16~28	10~16
诱导效率	最高0.2%	2%~18%	2%~4%	50%(重铺后)	0.21%~2.56%	1%~31%	3%~38%
成分明确	否	否	是	否	否	是	是
诱导过程中需传代	是	可选	否	可选	否	否	否
高可塑性中间状态	否	否	否	否	是	是	是
经历XEN-like状态	是	是	是	是	是	否	否
经历2C/8C-like状态	未知	未知	否	是	未知	未知	未知

用时间实现对细胞命运的分步、精准调控，化学小分子的制备、质量检定和质量控制体系也相对成熟，易于实现标准化、规模化制备. 在受到DNA损伤诱导后，小鼠CiPS细胞中的基因组突变数量显著少于传统iPS细胞[75]，且由CiPS细胞产生的嵌合体小鼠在经过6个多月的观察后均不产生肿瘤，存活率比传统iPS细胞产生的小鼠高30%以上[16]. 全基因组DNA甲基化分析结果显示，相比于OSKM诱导的传统iPS细胞，CiPS细胞在表观遗传学特征上更类似于自然的胚胎干细胞[76]. 因此，人CiPS细胞有望成为再生医学和细胞治疗应用的高质量“种子细胞”，为细胞治疗及组织器官重建提供新的理想细胞来源.

糖尿病是全球范围内威胁人类健康的重大疾病，我国已成为全球糖尿病患病人数最多的国家. 本团队[77]率先采用模拟体内胰腺发育过程的分步定向诱导分化策略，在体外诱导小鼠多能干细胞分化成为胰岛β细胞. 该方法随后被广泛地用于诱导多能干细胞向胰岛β细胞定向分化的研究中[78]. 人ES细胞(胚胎干细胞, embryonic stem cell)和iPS细胞定向分化为胰岛细胞的技术方案随后建立，为利用人多能干细胞治疗糖尿病奠定了早期的研究基础[79~84]. 本团队[67,68]以化学重编程诱导的人CiPS细胞为基础，大幅改进了人多能干细胞向胰岛细胞分化的方案，实现了不同遗传背景的CiPS细胞系均可高效分化为成熟胰岛细胞并能产生胰岛素，长期系统的追踪观察验证了其在非人灵长类动物中的安全性和治疗有效性，体现了人CiPS细胞的临床应用价值和安全性优势. 在解决了多能干细胞来源和定向分化两个难题后，关键瓶颈是如何高效地将多能干细胞分化的胰岛细胞移植回体内并长期发挥功能. 研究团队建立了全新的腹直肌前鞘下移植策略，具有创伤小、操作简便、移植物易于长期追踪观察、必要时便于移除等优势，实现了移植后胰岛的长期存活和功能维持，提高了干细胞临床治疗研究的安全性和可控性[68]. 这些临床前研究为后续开展的临床研究奠定了坚实基础. 最新的论文报道了首例利用人CiPS细胞制备的胰岛细胞移植治疗1型糖尿病的临床研究[19]. 首位患者是一位病史长达11年的1型糖尿病病人，通过强化胰岛素治疗仍不能有效控制血糖，目标血糖范围内的时间比例仅为43.18%，且经历异体胰岛移植失败. 在2023年接受人CiPS细胞分化胰岛的移植后，该患者空腹血糖水平逐步恢复正常，恢复了内源自主性、生理性的血糖调控，移植75天后完全脱离胰岛素注射治疗，移植5个月后血糖达标率稳定维持在98%以上，实现了1型糖尿病的功能性治愈，目前疗效已稳定持续超过1年. 该研究初步证明了基于化学重编程技术的细胞疗法的安全性和有效性，化学重编程有望成为高效制备各种功能细胞的通用底层技术，为细胞治疗的广泛应用开辟了一条新的理想途径.

由于移植所需的细胞数量少且能方便地开展对移植物的非侵入性监测，老年黄斑变性等眼科疾病是细胞治疗应用的理想场景之一. 2013年，日本理化研究所(RIKEN)开展了iPS细胞来源的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞移植的临床研究[85]. 这是基于人iPS细胞的首次临床试验，但后续由于在iPS分化的细胞中发现了多处位于基因编码区的遗传变异而被紧急叫停[86]. 近期，Zhang等人[38]利用优化的三阶段化学重编程方法诱导获得多株人CiPS细胞系，并将这些细胞系高效分化为RPE细胞，有助于未来治

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

疗老年黄斑变性等眼科疾病的应用. 人CiPS细胞来源的RPE细胞是否具有比OSKM-iPS细胞来源RPE更好的基因组稳定性安全性还需要未来的深入比较研究, 但该研究进展显示, 化学重编程提供了一种操作简单、成本低廉的人多能干细胞制备方式, 突出了化学重编程在未来临床应用的巨大潜力和重要价值.

4 化学重编程的拓展应用

近十年来, 通过化学小分子组合实现细胞命运调控的化学重编程方法已经进一步扩展到干细胞潜能提升、谱系重编程、功能细胞体外维持等方面, 成为细胞命运调控研究的新范式. 通过化学重编程可以建立具备全能性特征的新型干细胞[87~89], 已经被应用于胚胎发育、嵌合动物等研究中[90,91]. 谱系重编程指将成熟体细胞转分化为其他类型的功能细胞或祖细胞[92], 化学小分子可以诱导体细胞直接转分化产生神经细胞、感光细胞、心肌细胞、胰腺β细胞、肝脏细胞等不同的细胞类型[93~100], 并实现了利用化学小分子在成年小鼠大脑中将体细胞原位转变为神经元和诱导视神经轴突再生的体内化学重编程[101,102], 体现了化学重编程方法应用于体内重编程的可行性. 如何诱导获得功能成熟的细胞并在体外保持其功能性是再生医学领域长期以来的关键难题, 化学小分子组合(5C)可以实现人肝细胞功能在体外的长期维持[103], 保持与体内肝脏相似水平的药物代谢能力, 同时可以支持乙肝病毒完整的复制周期, 在药物研发方面具有重要的应用价值. 通过一组调控表观遗传学状态的小分子, 本团队[104]建立了具有损伤再生特征的新型类器官, 能够在小鼠体内促进组织的损伤修复, 揭示了基于化学小分子的表观遗传调控在器官再生中的重要作用. 如何基于这些发现, 系统性地建立化学重编程促进人体内不同组织器官再生的方法, 是未来化学重编程体内应用的关键突破方向.

5 总结与展望

人体细胞化学重编程技术开辟了人多能干细胞制备的新途径, 为细胞命运和可塑性调控提供了新的视角, 在近两年内取得了显著的进展. 通过特定的化学小分子组合, 人类体细胞通过分步、可控的方式重编程为多能干细胞, 化学重编程的效率、速度和适用性都在近期的研究进展中获得了显著提升. 化学重编程通过改变表观遗传学景观, 擦除体细胞性质, 并诱导产生高可塑性中间状态细胞, 最终建立多能性网络. 这些独特的分子机制揭示了细胞命运调控的新规律, 为深入理解细胞可塑性和再生潜力提供了新的平台. 化学重编程技术制备的人CiPS细胞已经在临床应用上实现了治愈重大疾病的初步成功, 有望成为高效制备各种功能细胞的通用底层技术, 为细胞治疗的广泛应用开辟一条新的理想途径.

展望未来, 人体细胞化学重编程仍然存在待解决的关键问题. 如何进一步优化重编程条件, 提高化学重编程的效率和适用性, 是实现其在临床上广泛应用的基础. 深入研究化学重编程的分子机制, 寻找更多调控细胞命运的小分子及作用靶点, 解析小分子的作用机理, 将为精准调控细胞命运、实现组织器官再生和逆转衰老进程提供新的策略. 如何将化学重编程技术与临床实践更好地结合, 探索其在更多疾病治疗中的应用, 实现个性化、精准化的细胞治疗, 也是未来的重要研究方向.

化学重编程的临床转化应用仍需要重点解决以下关键问题: (ⅰ) 在安全性方面, 如前文所述, 人CiPS细胞来源的功能细胞在临床前动物实验和初步临床结果中都表现出了良好的安全性[19,67,68], 但CiPS细胞及其分化细胞的安全性还需要未来的系统性分析研究, 在移植后的安全性需要长时间的监测评估. (ⅱ) 在免疫兼容性和个体化治疗方面, 目前的化学重编程体系可以实现不同供体来源体细胞的稳定诱导[17,34,37,38], 从自体细胞建立的多能干细胞解决了异体移植的免疫兼容性问题; 但使用自体来源多能干细胞进行疾病治疗的费用高, 未来可结合基因编辑技术建立免疫兼容的通用型人CiPS细胞系. (ⅲ) 在生产和规范化方面, 相比于质粒、病毒载体等生物大分子, 化学小分子具有易于合成、易于标准化和规模化制备的优势, 目前的化学重编程体系已经实现了在全程成分明确条件下的人CiPS细胞诱导[34], 但未来应用仍然需要在细胞的大规模生产、质量和批次稳定性控制、标准化储存和运输、成本控制等方面进行优化. 化学重编程技术摆脱了多能干细胞制备对生殖细胞或胚胎的依赖, 规避了体细胞核移植和胚胎干细胞建系的伦理问题; 可利用手术废弃组织作为起始细胞用于多能干细胞诱导, 不

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

涉及外源基因转入及质粒或病毒载体的使用，伦理风险较小. 获得的CiPS细胞具有与传统多能干细胞相当的性质和功能，必须按照相应的伦理和法规的要求开展临床试验和研究. 随着研究的不断深入，人体细胞化学重编程技术将在再生医学领域发挥更大的作用，为人类健康事业作出更大的贡献.

参考文献

1 Wu G, Lei L, Schöler H R. Totipotency in the mouse. J Mol Med, 2017, 95: 687–694
2 Wang J, Sun S, Deng H. Chemical reprogramming for cell fate manipulation: methods, applications, and perspectives. Cell Stem Cell, 2023, 30: 1130–1147
3 Briggs R, King T J. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. Proc Natl Acad Sci USA, 1952, 38: 455–463
4 Gurdon J B. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. J Embryol Exp Morphol, 1962, 10: 622–640
5 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell, 2006, 126: 663–676
6 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007, 131: 861–872
7 Park I H, Zhao R, West J A, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature, 2008, 451: 141–146
8 Yu J, Vodyanik M A, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science, 2007, 318: 1917–1920
9 Takahashi K, Yamanaka S. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17: 183–193
10 Yagi M, Horng J E, Hochedlinger K. Manipulating cell fate through reprogramming: approaches and applications. Development, 2024, 151: dev203090
11 Halliwell J, Barbaric I, Andrews P W. Acquired genetic changes in human pluripotent stem cells: origins and consequences. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21: 715–728
12 Rouhani F J, Zou X, Danecek P, et al. Substantial somatic genomic variation and selection for BCOR mutations in human induced pluripotent stem cells. Nat Genet, 2022, 54: 1406–1416
13 Poss K D, Tanaka E M. Hallmarks of regeneration. Cell Stem Cell, 2024, 31: 1244–1261
14 Li W, Li K, Wei W, et al. Chemical approaches to stem cell biology and therapeutics. Cell Stem Cell, 2013, 13: 270–283
15 Theunissen T W, Jaenisch R. Molecular control of induced pluripotency. Cell Stem Cell, 2014, 14: 720–734
16 Hou P, Li Y, Zhang X, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. Science, 2013, 341: 651–654
17 Guan J, Wang G, Wang J, et al. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. Nature, 2022, 605: 325–331
18 Li X, Xu J, Deng H. Small molecule-induced cellular fate reprogramming: promising road leading to Rome. Curr Opin Genet Dev, 2018, 52: 29–35
19 Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. Cell, 2024, 187: 6152–6164.e18
20 Li Y, Zhang Q, Yin X, et al. Generation of iPSCs from mouse fibroblasts with a single gene, *Oct4*, and small molecules. Cell Res, 2011, 21: 196–204
21 Zhao Y, Zhao T, Guan J, et al. A XEN-like state bridges somatic cells to pluripotency during chemical reprogramming. Cell, 2015, 163: 1678–1691
22 Zhao T, Fu Y, Zhu J, et al. Single-cell RNA-seq reveals dynamic early embryonic-like programs during chemical reprogramming. Cell Stem Cell, 2018, 23: 31–45.e7
23 Ye J, Ge J, Zhang X, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse neural stem cells and small intestinal epithelial cells by small molecule compounds. Cell Res, 2016, 26: 34–45
24 Cao S, Yu S, Li D, et al. Chromatin accessibility dynamics during chemical induction of pluripotency. Cell Stem Cell, 2018, 22: 529–542.e5

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

25 Yuhan C, Lu J, Xu Y, et al. The chemical reprogramming of unipotent adult germ cells towards authentic pluripotency and *de novo* establishment of imprinting. Protein Cell, 2023, 14: 477–496

26 Long Y, Wang M, Gu H, et al. Bromodeoxyuridine promotes full-chemical induction of mouse pluripotent stem cells. Cell Res, 2015, 25: 1171–1174

27 Wang W, Ren S, Lu Y, et al. Inhibition of Syk promotes chemical reprogramming of fibroblasts via metabolic rewiring and H_2S production. EMBO J, 2021, 40: e106771

28 Jin Y, Lu Y, Lin L, et al. Harnessing endogenous transcription factors directly by small molecules for chemically induced pluripotency inception. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120: e2215155120

29 Li J, Bai Y, Liu Y, et al. Transcriptome-based chemical screens identify CDK8 as a common barrier in multiple cell reprogramming systems. Cell Rep, 2023, 42: 112566

30 Fu H, Tian C, Ye X, et al. Dynamics of telomere rejuvenation during chemical induction to pluripotent stem cells. Stem Cell Rep, 2018, 11: 70–87

31 Chen X, Lu Y, Wang L, et al. A fast chemical reprogramming system promotes cell identity transition through a diapause-like state. Nat Cell Biol, 2023, 25: 1146–1156

32 Barrero M J, Boué S, Izpisúa Belmonte J C. Epigenetic mechanisms that regulate cell identity. Cell Stem Cell, 2010, 7: 565–570

33 Hawkins R D, Hon G C, Lee L K, et al. Distinct epigenomic landscapes of pluripotent and lineage-committed human cells. Cell Stem Cell, 2010, 6: 479–491

34 Liuyang S, Wang G, Wang Y, et al. Highly efficient and rapid generation of human pluripotent stem cells by chemical reprogramming. Cell Stem Cell, 2023, 30: 450–459.e9

35 Wang Y, Peng F, Yang Z, et al. A rapid chemical reprogramming system to generate human pluripotent stem cells. Nat Chem Biol, 2025, doi: 10.1038/s41589-024-01799-8

36 Wang Y, Cheng L. Improving chemical reprogramming strategies. Nat Rev Mol Cell Biol, 2025, doi: 10.1038/s41580-025-00836-1

37 Nansubuga C, Mahnke D K, Li S, et al. Efficient generation of human pluripotent stem cells from frozen cord tissue via chemical reprogramming. bioRxiv, 2024, 2024.04.10.588154

38 Zhang K, Wang Y, An Q, et al. A chemical reprogramming approach efficiently producing human retinal pigment epithelium cells for retinal disease therapies. Cell Prolif, 2024, 57: e13785

39 Chronis C, Fiziev P, Papp B, et al. Cooperative binding of transcription factors orchestrates reprogramming. Cell, 2017, 168: 442–459.e20

40 Soufi A, Garcia M F, Jaroszewicz A, et al. Pioneer transcription factors target partial DNA motifs on nucleosomes to initiate reprogramming. Cell, 2015, 161: 555–568

41 Onder T T, Kara N, Cherry A, et al. Chromatin-modifying enzymes as modulators of reprogramming. Nature, 2012, 483: 598–602

42 Kim K P, Choi J, Yoon J, et al. Permissive epigenomes endow reprogramming competence to transcriptional regulators. Nat Chem Biol, 2021, 17: 47–56

43 Hoetker M S, Yagi M, Di Stefano B, et al. H3K36 methylation maintains cell identity by regulating opposing lineage programmes. Nat Cell Biol, 2023, 25: 1121–1134

44 Wang G, Wang Y, Lyu Y, et al. Chemical-induced epigenome resetting for regeneration program activation in human cells. Cell Rep, 2023, 42: 112547

45 Jopling C, Boue S, Belmonte J C I. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12: 79–89

46 Goldman J A, Poss K D. Gene regulatory programmes of tissue regeneration. Nat Rev Genet, 2020, 21: 511–525

47 He J, Yan J, Wang J, et al. Dissecting human embryonic skeletal stem cell ontogeny by single-cell transcriptomic and functional analyses. Cell Res, 2021, 31: 742–757

48 Gerber T, Murawala P, Knapp D, et al. Single-cell analysis uncovers convergence of cell identities during axolotl limb regeneration. Science, 2018, 362: eaaq0681

49 Zhang J, Ratanasirintrawoot S, Chandrasekaran S, et al. LIN28 regulates stem cell metabolism and conversion to primed pluripotency. Cell Stem Cell, 2016, 19: 66–80

50 Polo J M, Anderssen E, Walsh R M, et al. A molecular roadmap of reprogramming somatic cells into iPS cells. Cell, 2012, 151: 1617–1632

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

51 Shyh-Chang N, Zhu H, Yvanka de Soysa T, et al. Lin28 enhances tissue repair by reprogramming cellular metabolism. Cell, 2013, 155: 778–792

52 Pieknell K, Sulistio Y A, Wulansari N, et al. LIN28A enhances regenerative capacity of human somatic tissue stem cells via metabolic and mitochondrial reprogramming. Cell Death Differ, 2022, 29: 540–555

53 Neganova I, Shmeleva E, Munkley J, et al. JNK/SAPK signaling is essential for efficient reprogramming of human fibroblasts to induced pluripotent stem cells. Stem Cells, 2016, 34: 1198–1212

54 Guo L, Lin L, Wang X, et al. Resolving cell fate decisions during somatic cell reprogramming by single-cell RNA-seq. Mol Cell, 2019, 73: 815–829.e7

55 Zhu J, Zhong X, He H, et al. Generation of human expandable limb-bud-like progenitors via chemically induced dedifferentiation. Cell Stem Cell, 2024, 31: 1732–1740.e6

56 Jeong D, Lee Y, Lee S W, et al. Homogeneity of XEN cells is critical for generation of chemically induced pluripotent stem cells. Mol Cells, 2023, 46: 209–218

57 Parenti A, Halbisen M A, Wang K, et al. OSKM induce extraembryonic endoderm stem cells in parallel to induced pluripotent stem cells. Stem Cell Rep, 2016, 6: 447–455

58 Schiebinger G, Shu J, Tabaka M, et al. Optimal-transport analysis of single-cell gene expression identifies developmental trajectories in reprogramming. Cell, 2019, 176: 928–943.e22

59 Linneberg-Agerholm M, Sell A C, Redó-Riveiro A, et al. The primitive endoderm supports lineage plasticity to enable regulative development. Cell, 2024, 187: 4010–4029.e16

60 Shen H, Yang M, Li S, et al. Mouse totipotent stem cells captured and maintained through spliceosomal repression. Cell, 2021, 184: 2843–2859.e20

61 Xu Y, Zhao J, Ren Y, et al. Derivation of totipotent-like stem cells with blastocyst-like structure forming potential. Cell Res, 2022, 32: 513–529

62 Yang M, Yu H, Yu X, et al. Chemical-induced chromatin remodeling reprograms mouse ESCs to totipotent-like stem cells. Cell Stem Cell, 2022, 29: 400–418.e13

63 Hu Y, Yang Y, Tan P, et al. Induction of mouse totipotent stem cells by a defined chemical cocktail. Nature, 2023, 617: 792–797

64 Mazid M A, Ward C, Luo Z, et al. Rolling back human pluripotent stem cells to an eight-cell embryo-like stage. Nature, 2022, 605: 315–324

65 Yu X, Liang S, Chen M, et al. Recapitulating early human development with 8C-like cells. Cell Rep, 2022, 39: 110994

66 Li S, Yang M, Shen H, et al. Capturing totipotency in human cells through spliceosomal repression. Cell, 2024, 187: 3284–3302.e23

67 Du Y, Liang Z, Wang S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates. Nat Med, 2022, 28: 272–282

68 Liang Z, Sun D, Lu S, et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets. Nat Metab, 2023, 5: 29–40

69 Hua H, Wang Y, Wang X, et al. Remodeling ceramide homeostasis promotes functional maturation of human pluripotent stem cell-derived β cells. Cell Stem Cell, 2024, 31: 850–865.e10

70 Lv Y, Rao Z, Liu L, et al. The efficient generation of functional human hepatocytes from chemically induced pluripotent stem cells. Cell Prolif, 2024, 57: e13540

71 Li G, He J, Shi J, et al. Bioprinting functional hepatocyte organoids derived from human chemically induced pluripotent stem cells to treat liver failure. Gut, 2025, doi: 10.1136/gutjnl-2024-333885

72 Zhang Y, He Y, Dai C, et al. Generation of dual-attribute iTNK cells from hPSCs for cancer immunotherapy. Cell Rep Methods, 2024, 4: 100843

73 Lai W, Xie H, Liu Y, et al. Human pluripotent stem cell-derived eosinophils reveal potent cytotoxicity against solid tumors. Stem Cell Rep, 2021, 16: 1697–1704

74 Zhu S, Zhou Z, Gu R, et al. TLR7/8 signaling activation enhances the potency of human pluripotent stem cell-derived eosinophils in cancer immunotherapy for solid tumors. Exp Hematol Oncol, 2025, 14: 26

75 Zhang M, Wang L, An K, et al. Lower genomic stability of induced pluripotent stem cells reflects increased non-homologous end joining. Cancer Commun, 2018, 38: 1–22

76 Ping W, Hu J, Hu G, et al. Genome-wide DNA methylation analysis reveals that mouse chemical iPSCs have closer epigenetic features to mESCs than OSKM-integrated iPSCs. Cell Death Dis, 2018, 9: 187

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

77 Shi Y, Hou L, Tang F, et al. Inducing embryonic stem cells to differentiate into pancreatic β cells by a novel three-step approach with activin a and all-*trans* retinoic acid. Stem Cells, 2005, 23: 656–662
78 Rolletschek A, Kania G, Wobus A M. Generation of pancreatic insulin-producing cells from embryonic stem cells—'Proof of principle', but questions still unanswered. Diabetologia, 2006, 49: 2541–2545
79 Jiang W, Shi Y, Zhao D, et al. *In vitro* derivation of functional insulin-producing cells from human embryonic stem cells. Cell Res, 2007, 17: 333–344
80 Zhang D, Jiang W, Liu M, et al. Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. Cell Res, 2009, 19: 429–438
81 Tateishi K, He J, Taranova O, et al. Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts. J Biol Chem, 2008, 283: 31601–31607
82 Maehr R, Chen S, Snitow M, et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 15768–15773
83 Millman J R, Xie C, Van Dervort A, et al. Generation of stem cell-derived β-cells from patients with type 1 diabetes. Nat Commun, 2016, 7: 11463
84 Pagliuca F W, Millman J R, Gürtler M, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. Cell, 2014, 159: 428–439
85 Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application. Stem Cell Rep, 2014, 2: 205–218
86 Chakradhar S. An eye to the future: researchers debate best path for stem cell-derived therapies. Nat Med, 2016, 22: 116–119
87 Yang Y, Liu B, Xu J, et al. Derivation of pluripotent stem cells with *in vivo* embryonic and extraembryonic potency. Cell, 2017, 169: 243–257.e25
88 Yang J, Ryan D J, Wang W, et al. Establishment of mouse expanded potential stem cells. Nature, 2017, 550: 393–397
89 Gao X, Nowak-Imialek M, Chen X, et al. Establishment of porcine and human expanded potential stem cells. Nat Cell Biol, 2019, 21: 687–699
90 Tan T, Wu J, Si C, et al. Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos *ex vivo*. Cell, 2021, 184: 2020–2032.e14
91 Li R, Zhong C, Yu Y, et al. Generation of blastocyst-like structures from mouse embryonic and adult cell cultures. Cell, 2019, 179: 687–702.e18
92 Xu J, Du Y, Deng H. Direct lineage reprogramming: strategies, mechanisms, and applications. Cell Stem Cell, 2015, 16: 119–134
93 Li X, Zuo X, Jing J, et al. Small-molecule-driven direct reprogramming of mouse fibroblasts into functional neurons. Cell Stem Cell, 2015, 17: 195–203
94 Cheng L, Hu W, Qiu B, et al. Generation of neural progenitor cells by chemical cocktails and hypoxia. Cell Res, 2015, 25: 645–646
95 Lee C, Robinson M, Willerth S M. Direct reprogramming of glioblastoma cells into neurons using small molecules. ACS Chem Neurosci, 2018, 9: 3175–3185
96 Mahato B, Kaya K D, Fan Y, et al. Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision. Nature, 2020, 581: 83–88
97 Cao N, Huang Y, Zheng J, et al. Conversion of human fibroblasts into functional cardiomyocytes by small molecules. Science, 2016, 352: 1216–1220
98 Fu Y, Huang C, Xu X, et al. Direct reprogramming of mouse fibroblasts into cardiomyocytes with chemical cocktails. Cell Res, 2015, 25: 1013–1024
99 Fomina-Yadlin D, Kubicek S, Walpita D, et al. Small-molecule inducers of insulin expression in pancreatic α-cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 15099–15104
100 Bai Y, Yang Z, Xu X, et al. Direct chemical induction of hepatocyte-like cells with capacity for liver repopulation. Hepatology, 2023, 77: 1550–1565
101 Ma Y, Xie H, Du X, et al. *In vivo* chemical reprogramming of astrocytes into neurons. Cell Discov, 2021, 7: 12
102 Wang L, Zhang S, Han Y, et al. An effective pharmacological hydrogel induces optic nerve repair and improves visual function. Sci China Life Sci, 2024, 67: 529–542
103 Xiang C, Du Y, Meng G, et al. Long-term functional maintenance of primary human hepatocytes *in vitro*. Science, 2019, 364: 399–402
104 Qu M, Xiong L, Lyu Y, et al. Establishment of intestinal organoid cultures modeling injury-associated epithelial regeneration. Cell Res, 2021, 31: 259–271

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301

Research progress on chemical reprogramming for inducing human pluripotent stem cells

CHENG Lin[1,2] & DENG HongKui[1,2,3,4*]

[1] *The Key Laboratory of Cell Proliferation and Differentiation, Ministry of Education, School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China*
[2] *Stem Cell and Regenerative Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China*
[3] *Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China*
[4] *Changping Laboratory, Beijing 102206, China*
* *Corresponding author, E-mail: hongkui_deng@pku.edu.cn*

Pluripotent stem cells have enormous potential in regenerative medicine because of their ability to self-renew and differentiate into various cell types. Through the utilization of small molecules, chemical reprogramming entails precise regulation of cell signaling pathways and epigenetic landscapes, which allows somatic cells to acquire plasticity and undergo cell fate transitions. Chemical reprogramming of human somatic cells toward pluripotency has lately been established and further optimized, presenting a novel approach for generating human pluripotent stem cells. Recent mechanistic studies have elucidated the molecular trajectories of chemical reprogramming and the key molecular events involved. Moreover, chemical reprogramming has achieved breakthroughs in disease treatment, highlighting its significant potential for regenerative medicine. This review summarizes the recent advances in technology, mechanistic studies, and clinical applications of human chemical reprogramming, and provides an outlook on future research directions.

pluripotent stem cell, somatic cell reprogramming, small-molecular compound, cellular plasticity, cell therapy

doi: 10.1360/SSV-2024-0301

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0301