

2. 在 DSP 空间数据结果基础上联合单细胞数据，可以对每类细胞进行空间定位，同时单独利用 DSP 空间转录组结果可以通过分析定义其对应细胞类型，可达到单细胞分辨率程度。

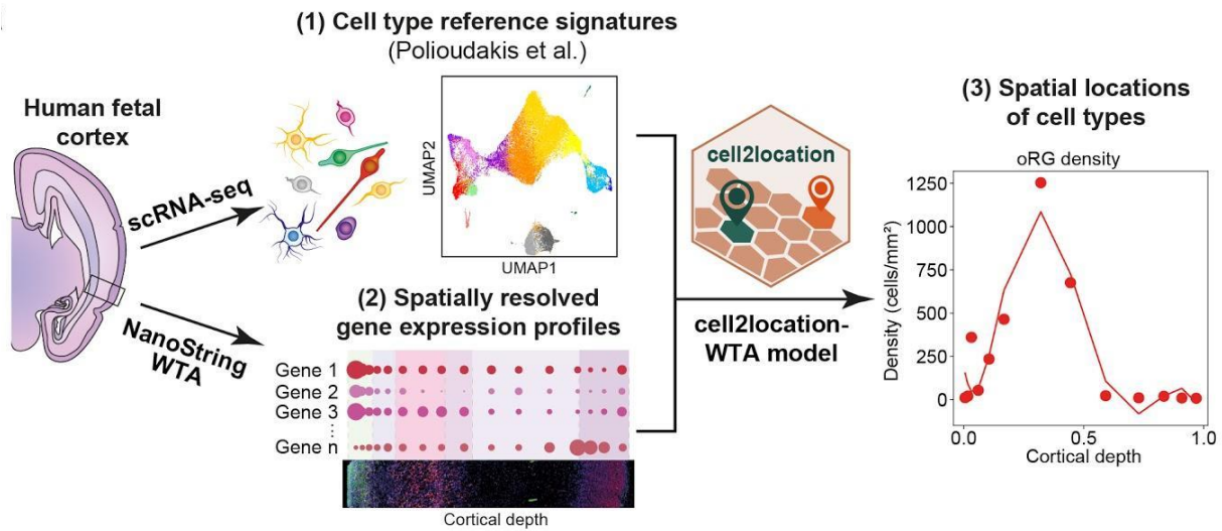


图 42 单细胞空间联合分析

## 参考文献

1. Ji A L , Rubin A J , Thrane K , et al. Multimodal Analysis of Composition and Spatial Architecture in Human Squamous Cell Carcinoma. *Cell*, 2020; 182(2):497-514.e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.039.
2. Gao S, Shi Q, Zhang Y, et al. Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics. *Cell Res*, 2021; doi: 10.1038/s41422-021-00540-7.
3. Chen W T , Lu A , Craessaerts K , et al. Spatial Transcriptomics and In Situ Sequencing to Study Alzheimer's Disease. *Cell*, 2020; 182(4):976-991.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.038.
4. Wu Y, Yang S, Ma J, et al. Spatiotemporal Immune Landscape of Colorectal Cancer Liver Metastasis at Single-Cell Level. *Cancer Discov*, 2021; doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0316.
5. Jerby-Arnon, L., Neftel, C., Shore, M.E. et al. Opposing immune and genetic mechanisms shape oncogenic programs in synovial sarcoma. *Nat Med* , 2021;27, 289–300. doi: 10.1038/s41591-020-01212-6.
6. Delorey, T.M., Ziegler, C.G.K., Heimberg, G. et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*, 2021; 595, 107–113. doi: 10.1038/s41586-021-03570-8.
7. Roberts K , Aivazidis A , Kleshchevnikov V , et al. Transcriptome-wide spatial RNA profiling maps the cellular architecture of the developing human neocortex. *bioRxiv*, 2021.

博奥晶典控股成员

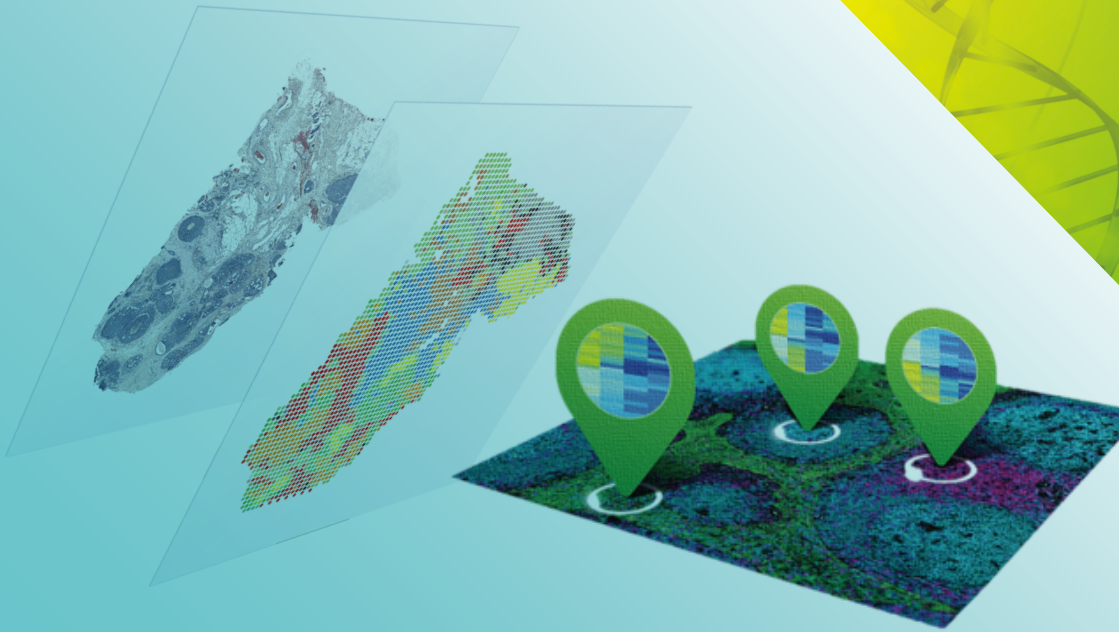


北京博奥晶典生物技术有限公司

地址：北京市经济技术开发区科创六街生物医药园 C 座 邮编：101111 电话：010-69002900 传真：010-69002988 客服：400-9968-999  
http://www.capitalbiotech.com



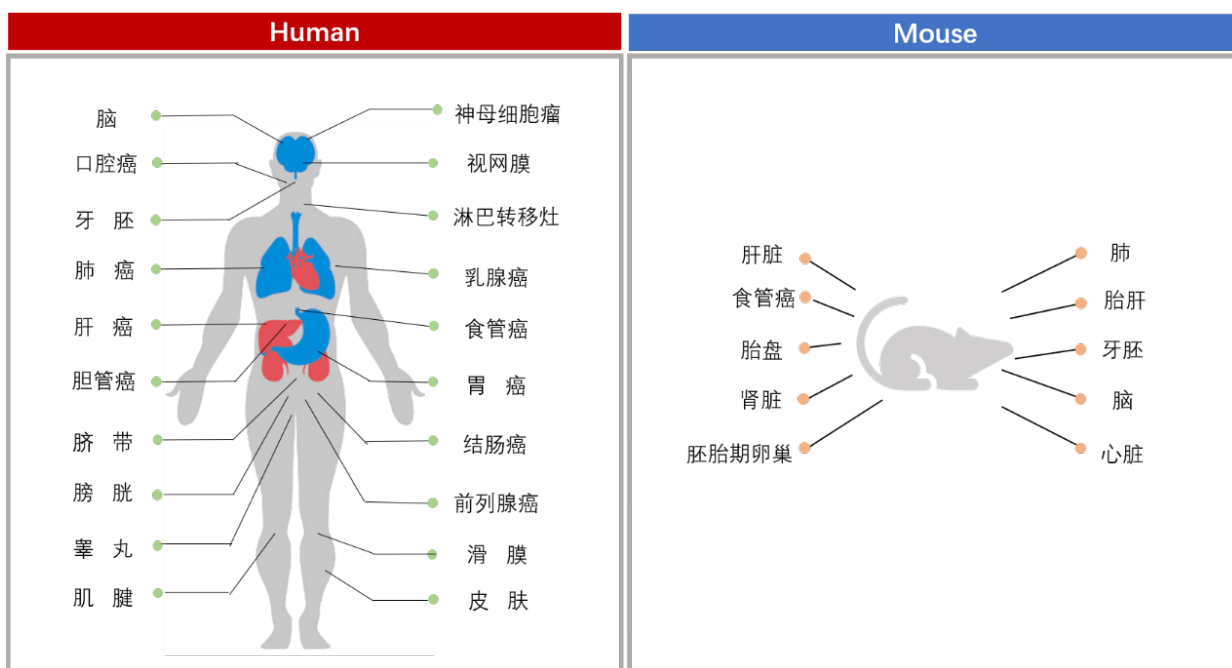
# 博奥晶典空间多组学解决方案



# 博奥晶典空间多组学检测平台



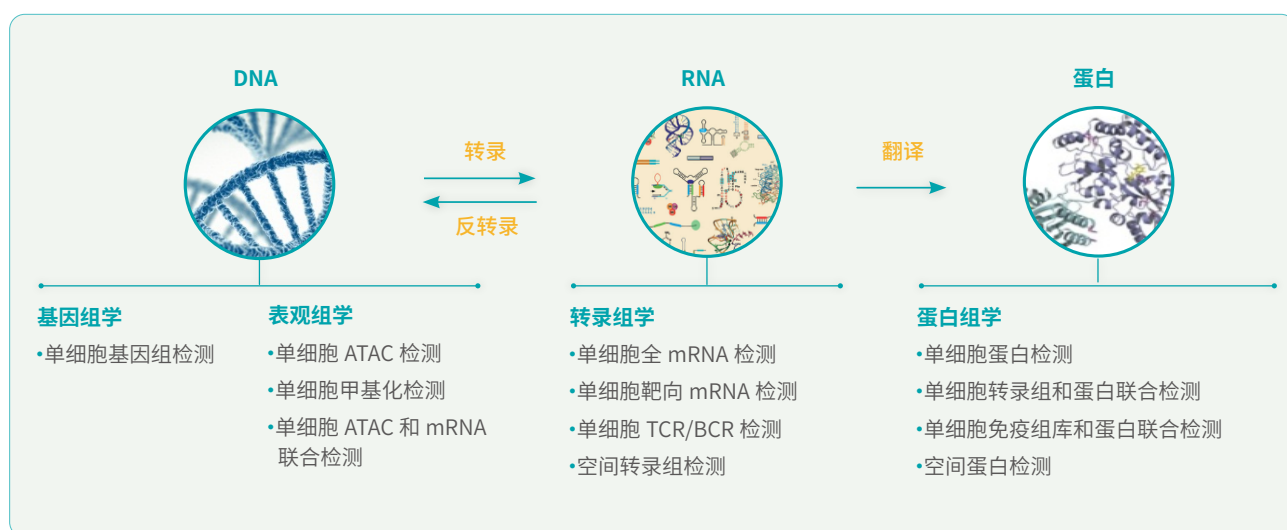
博奥晶典作为国内第一批开展空间组学的服务商，拥有 10x Genomics Visium 和 Nanostring GeoMx Digital Spatial Profiler 两个空间组学平台，能够实现对新鲜冷冻样品及 FFPE 样品的空间多组学检测，目前已经完成了 500 多个样品、50 多种不同样品类型的服务，覆盖的物种和样品类型包括人和小鼠的脑、眼球、口腔、心脏、肝脏、肺脏、肾脏、肠、胃、卵巢、前列腺、膀胱、皮肤等，具有丰富的项目经验。



博奥晶典已获得 10x Genomics 公司空间转录组、单细胞转录组、单细胞 ATAC、单细胞免疫组库 4 个服务产品的官方 CSP 认证，成为目前国内唯一一家同时获得 4 项 10x Genomics 平台服务官方认证的公司。



博奥晶典支持单细胞空间测序文章分别发表在 *Nature*、*Cell*、*Cancer Discovery*、*Circulation*、*Nature Cell Biology*、*Cell Research*、*Cell Stem Cell*、*Nature Immunology*、*Journal of Hepatology*、*Gut*、*Signal Transduction and Targeted Therapy*、*National Science Review*、*Advanced Science* 等期刊，应用领域涉及细胞图谱绘制、类器官、生殖发育、心血管疾病、干细胞、衰老、肿瘤异质性、肿瘤免疫治疗、疾病机制研究等。至此，博奥晶典已累计支持客户发表单细胞高分文章 69 篇，影响因子超 974 分，空间组学文章 3 篇，影响因子 49 分，是目前国内利用 10x Genomics 单细胞空间平台支持发文最多、累计影响因子最高的公司。



# 目录 CONTENTS

## 01 Visium 空间转录组

1. 产品介绍	04
2. 核心原理	04
3. 分析展示	06
4. 应用方向	06
5. 平台优势	07
6. 文献案例	07

## 02 GeoMx Digital Spatial Profiler

1. 产品介绍	16
2. 核心原理	16
3. 分析展示	17
4. 应用方向	18
5. 平台优势	18
6. 文献案例	18

# Visium 空间转录组

## 产品介绍

博奥晶典 Visium 空间转录组测序利用 10x Genomics Visium 平台，结合显微成像、靶向探针捕获、芯片、测序技术，从一片完整的冰冻组织切片或石蜡组织切片中获取切片不同位置细胞中转录组数据，并将组织学和基因表达分析相结合，通过特有数据分析方法进行基因表达和形态学数据的可视化。

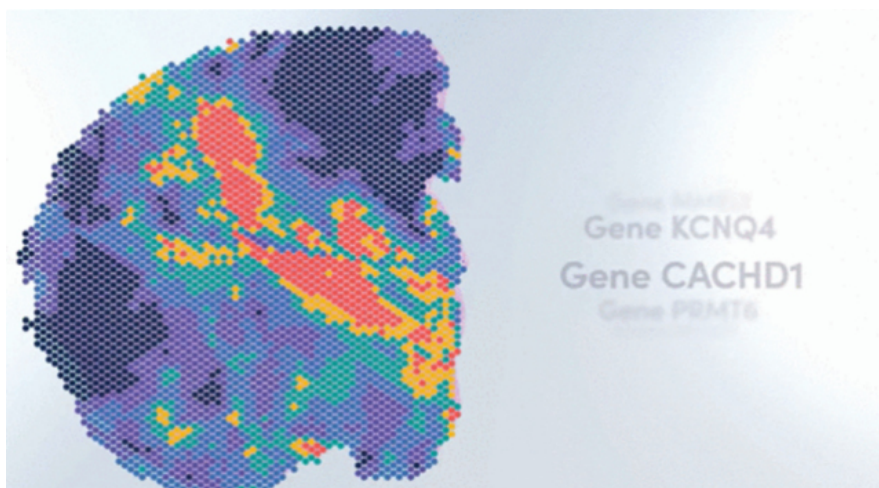


图 1 Visium 空间基因表达解决方案

## 核心原理

10x Genomics Visium 的核心部分是利用空间基因表达芯片捕获分子并标记空间位置和分子标签，基因表达芯片包含 4 个点阵区域 (6.5 mm x 6.5 mm)，每个点阵均含有 4,992 个 barcoded spot (直径为 55  $\mu\text{m}$ )，每个 spot 有一种空间定位条形码。基因表达芯片上的组织切片，透化后释放出的 mRNA (新鲜冰冻组织) 或与 mRNA 结合的特异性探针 (FFPE 组织) 被 spot 上对应的条形码引物原位捕获，进而进行文库构建及测序，测序数据中空间条形码序列将转录信息映射回组织切片中的起始位置，从而还原转录本在组织中的位置分布，实现基因表达的空间可视化。

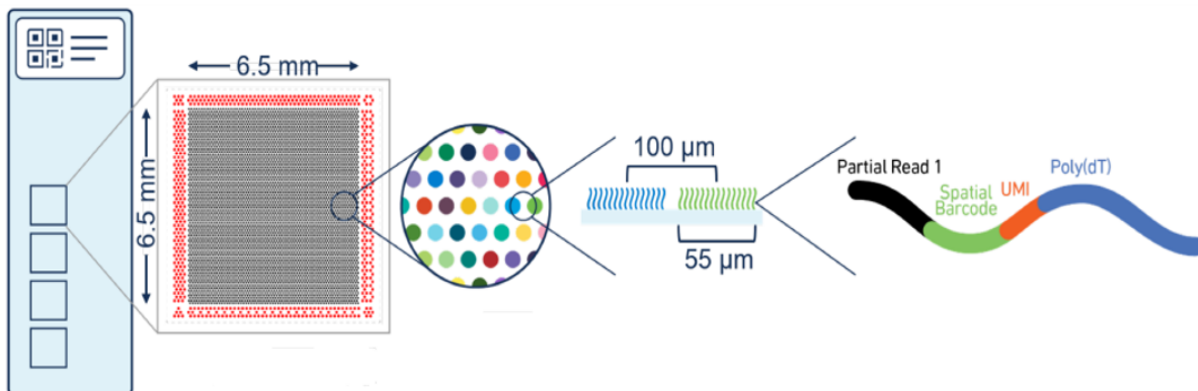


图 2 Visium 空间基因表达芯片

## • 1) 新鲜冷冻组织技术原理

由于不同物种、组织来源的样本所需的最佳透化条件不同，空间转录组测序实验前，需要对每种样本进行组织透化条件摸索。将冷冻切片贴在组织透化芯片的捕获区域上，经 HE 染色后在透化酶的作用下细胞释放的 mRNA 被固定在芯片上的探针捕获，反转录形成带有荧光的 cDNA，通过荧光成像结果判断最佳透化时间。确定最佳透化时间后，再利用基因表达芯片进行组织切片的 RNA 捕获建库，测序。

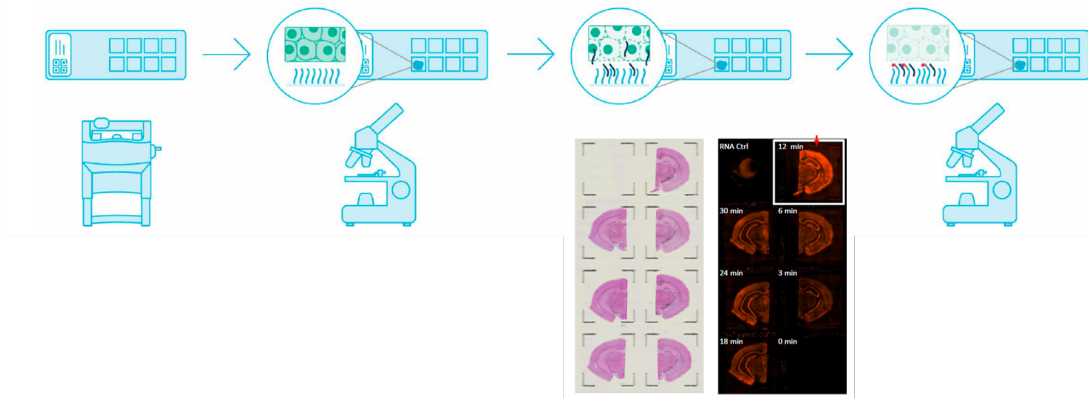


图 3 Visium 组织透化优化工作流程

## • 2) FFPE 组织技术原理

FFPE (Formalin Fixation and Paraffin Embedding) 是指经福尔马林固定，石蜡包埋的组织样本。广泛存在于医院及组织样本库中，与冷冻组织样品相比，这类样品更易长期保存。常伴有长期的临床随访数据，是医学研究珍贵的材料。但是，FFPE 样本存在不同程度的核酸降解片段化问题，10x Visium FFPE 空间转录组能够利用 FFPE 组织实现基因表达的空间层面研究，Visium FFPE 空间转录组针对人 (18000+ Gene) 和小鼠 (20000+ Gene) 的靶 mRNA 设计了特异性探针，其中右侧探针 (RHS) 的一端带有人工合成的 poly A 尾。探针捕获靶 mRNA 后，靶 mRNA 的两段连续探针同时被杂交，探针即被连接酶连接。然后，利用 RNase 将 mRNA 模板彻底降解，此时将探针序列从组织原位中透化出来，并被基因表达芯片 spot 中的 oligo 所捕获，随即进行延伸建库、测序分析。

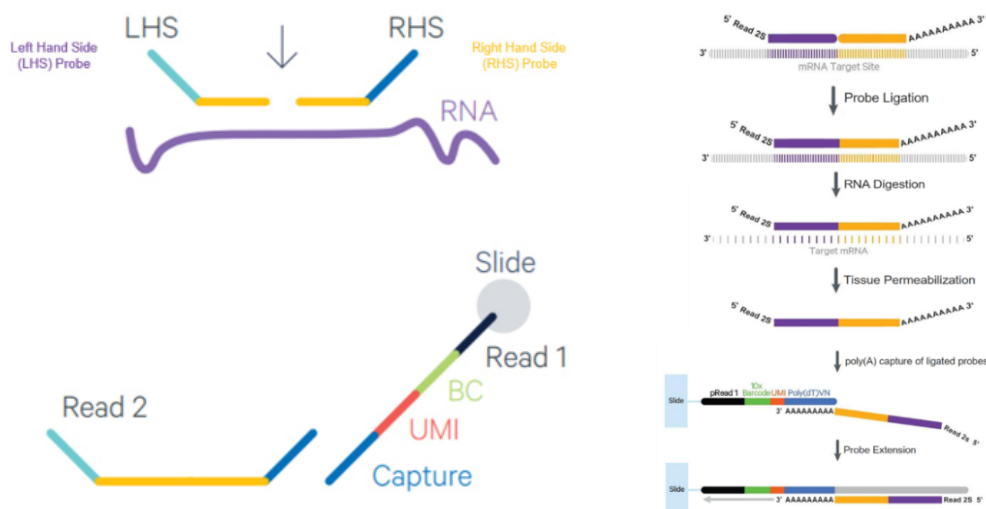


图 4 Visium FFPE 空间转录组测序捕获原理

## 分析展示

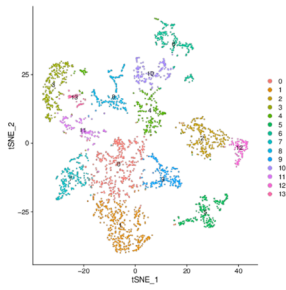


图 5 spots 分群结果

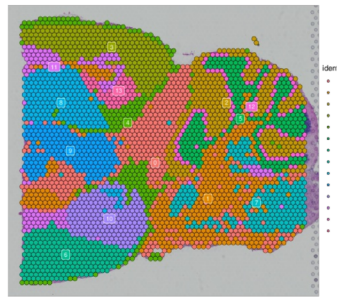


图 6 spots 分群可视化结果

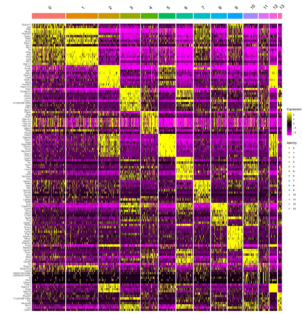


图 7 亚群聚类热图

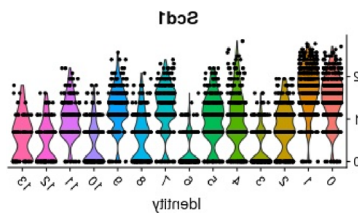


图 8 特征基因小提琴图

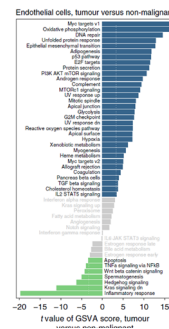


图 9 GSEA 富集分析

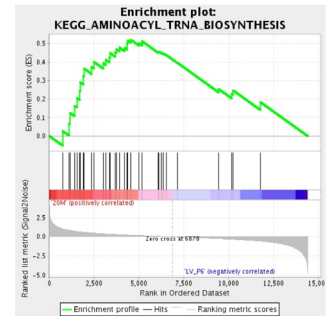


图 10 GSEA 富集分析

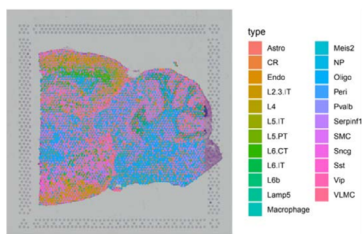


图 11 单细胞空间联合分析

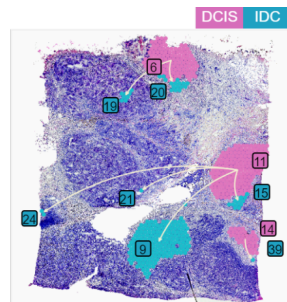


图 12 空间轨迹分析

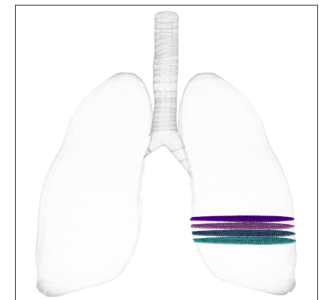


图 13 空间 3D 模型

## 应用方向

肿瘤研究

肿瘤微环境，肿瘤异质性，肿瘤免疫，肿瘤潜在生物标志物发现

发育生物学

器官发育时空图谱绘制

神经科学

关键脑区时空变化图谱，神经类疾病

疾病免疫

疾病空间分子病理学研究，免疫微环境

## 平台优势

经验  
丰富

已完成五十余种组织类型，五百多例样本实验，研发了多种特殊组织透化方法

Leica 石蜡 / 冰冻组织切片机，Leica/Nikon 显微成像系统、Illumina 高通量测序仪

平台  
先进

专业  
团队

多年科研服务从业经验名校博士技术团队全流程跟踪服务

10x Genomics 空间转录组 CSP 官方认证服务商

官方  
认证

文献  
发表

国内支持发表 10x 空间组学文章最多，影响因子最高的服务商

组织切片空间原位全转录谱全局分析

全谱  
分析

## 文献案例

### 肿瘤研究应用方向

Multimodal Analysis of Composition and Spatial Architecture in Human Squamous Cell Carcinoma

人鳞状细胞癌组成和空间结构的多模态分析

期刊: *Cell* 发表时间: 2020 年 7 月 影响因子: 41.582

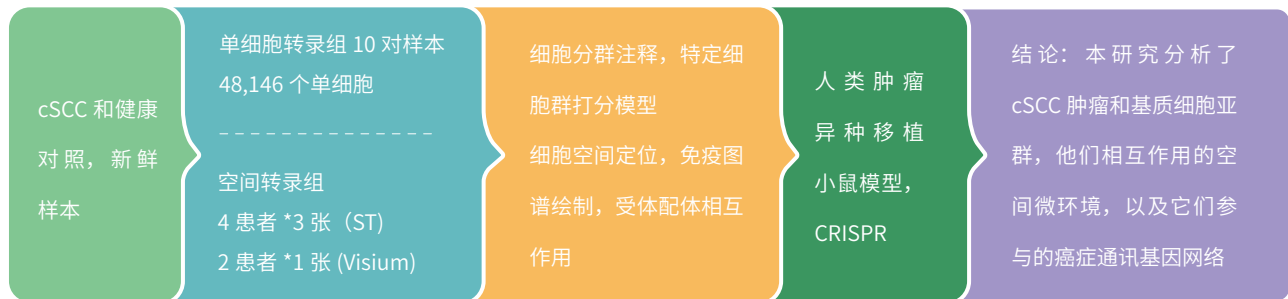


## • 研究背景

上皮癌约占人类恶性肿瘤的 90%。其中，皮肤鳞状细胞癌（cSCC）由于其主要特征（例如组织极性破坏和基底膜浸润），可以作为上皮癌的原型。

已经批准西米普利单抗（cemiplimab）治疗晚期和转移性 SCC，但仍存在耐药性的问题，并且缺乏预测治疗效果的生物学标记物。因此，仍需要深入的研究肿瘤微环境（TME）中的免疫抑制。本研究从单细胞和空间角度分析了 cSCC 肿瘤和基质细胞亚群，它们相互作用的空间微环境，以及它们参与的癌症通讯基因网络。

## • 研究方法



## • 研究结论

1. 单细胞转录组测序构建 cSCC 和正常对照皮肤的细胞图谱，并对髓系细胞、NK 细胞及 T 细胞簇进一步分群。这些结果与此前的实体瘤 scRNA-seq 得到的亚群结果相似，本研究构建了代表性的 cSCC 的细胞图谱。

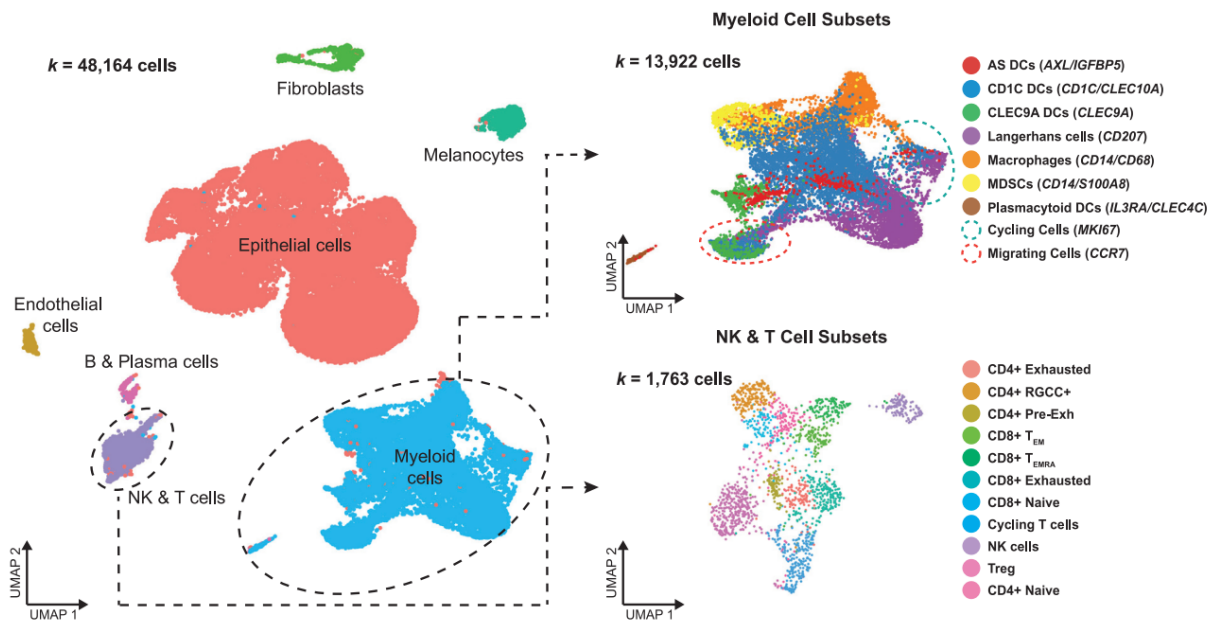


图 14 cSCC 与正常细胞的单细胞图谱

2. 上皮细胞分析发现肿瘤特异性的角质细胞（Tumor-specific keratinocytes, TSKs），肿瘤包含的与正常皮肤相同的细胞亚群包括：基底细胞，周期中细胞和分化细胞。其中肿瘤基质细胞呈现快速增殖状态，对 TSK 亚群差异表达基因进行富集分析表明该细胞亚群可能与肿瘤侵袭转移相关，同时 TSK 表达了经典的上皮间质转化（EMT）marker 基因。

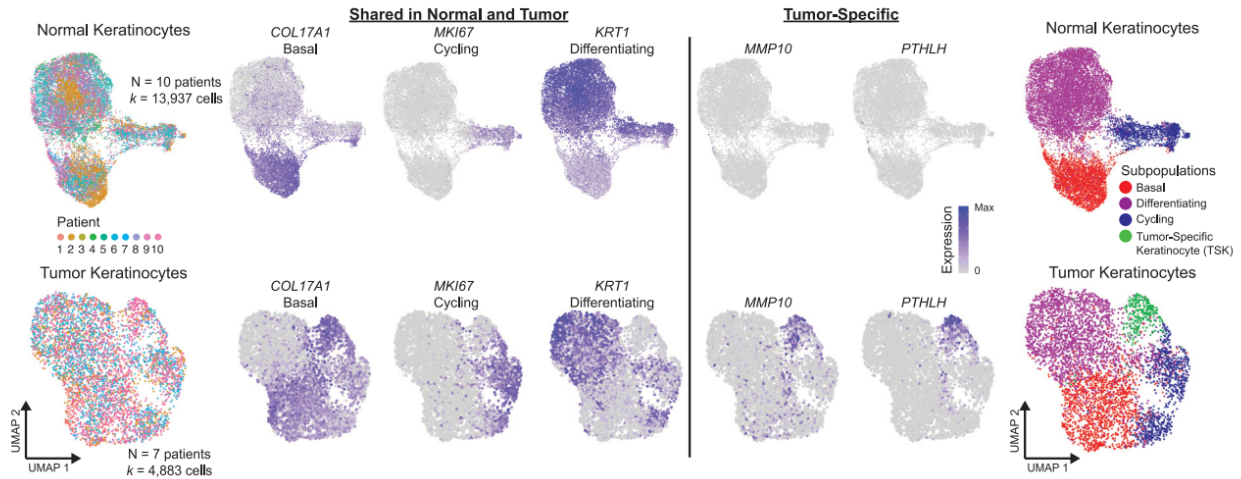


图 15 正常皮肤与 cSCC 皮肤细胞亚群比较分析及 Marker 基因表达分析

3. 作者利用单细胞数据得到的 TSK signature 对空间转录组结果进行了分析，发现超过 80% 的高得分 TSK 亚群 spot 都位于肿瘤边缘，其余边缘的 spot 则富集了肿瘤基底细胞。

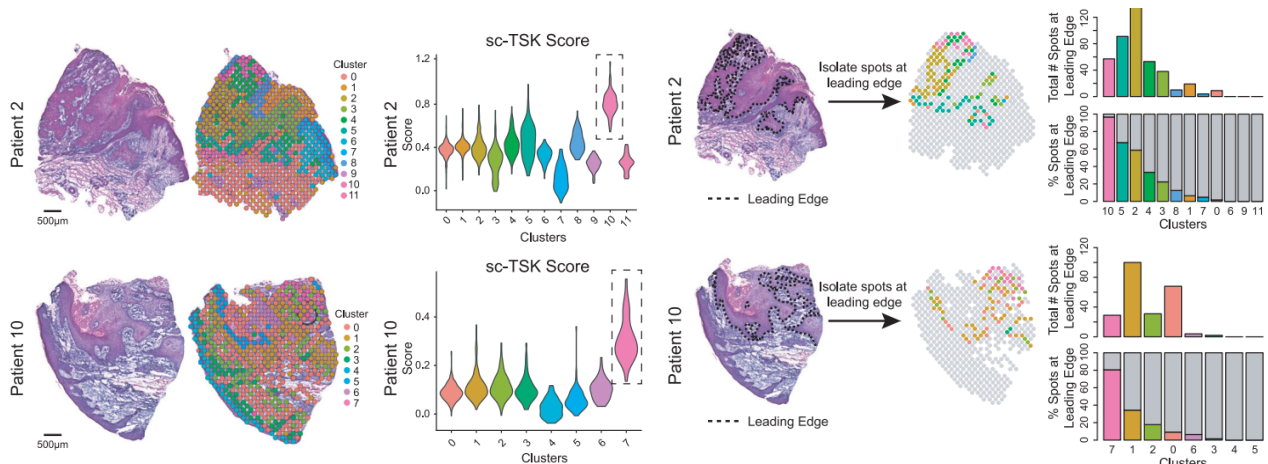


图 16 空间转录组结果分群，肿瘤边缘 spot 亚群分析

4. 为探究不同细胞类型如何促进 cSCC 免疫活性，研究人员对多个免疫抑制基因进行了单细胞及空间位置表达分析，多种细胞涉及免疫抑制机制。免疫抑制基因表现出空间簇特异性模式。

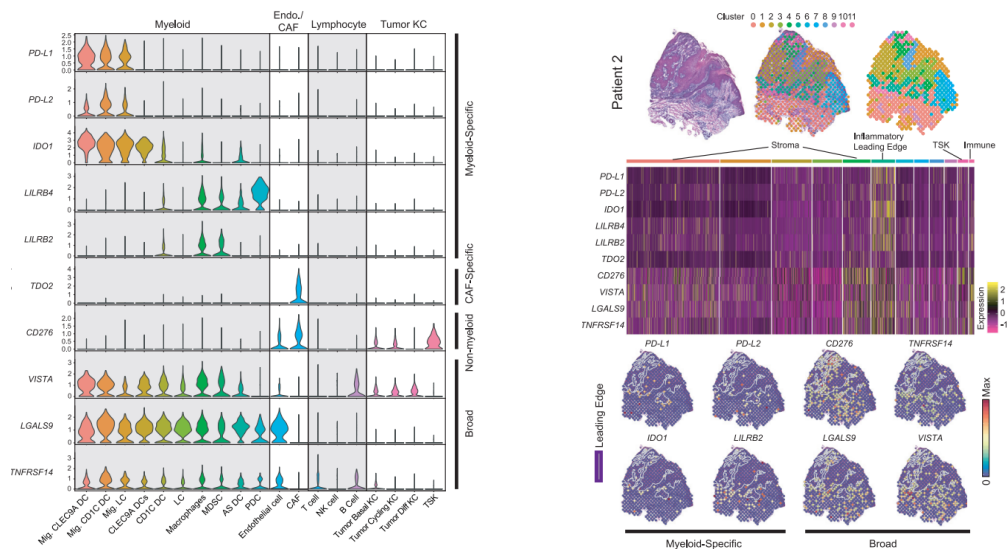


图 17 免疫相关基因在不同细胞及空间位置中的表达

## 发育分化研究方向（博奥晶典支持发表）

Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics

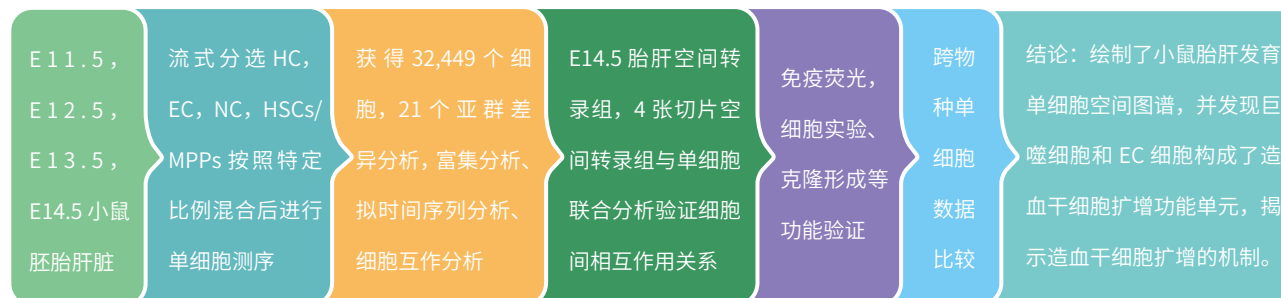
单细胞和空间转录组揭示小鼠胎肝造血肝细胞扩增功能单元

期刊: *Cell Research* 发表时间: 2021 年 8 月 影响因子: 25.617

### • 研究背景

造血干细胞是血液的源头，具有强大的自我更新和多向分化能力，是恶性血液疾病移植治疗的重要细胞来源，但是，造血干细胞来源不足却是限制其推广的瓶颈。在哺乳动物的发育过程中，胎儿肝脏是各种来源的造血细胞（HCs）进行成熟、扩增和分化的场所，因此利用单细胞和空间转录组联合的方法全面系统地解析这一扩增性造血器官，将为体外扩增造血干细胞提供理论指导。

### • 研究方法



## • 研究结论

1. 研究人员首先对 E11.5 到 E14.5 间隔 1 天的小鼠胚胎肝脏进行单细胞转录组测序，绘制了胎肝血细胞和微环境细胞发育的单细胞转录图谱。

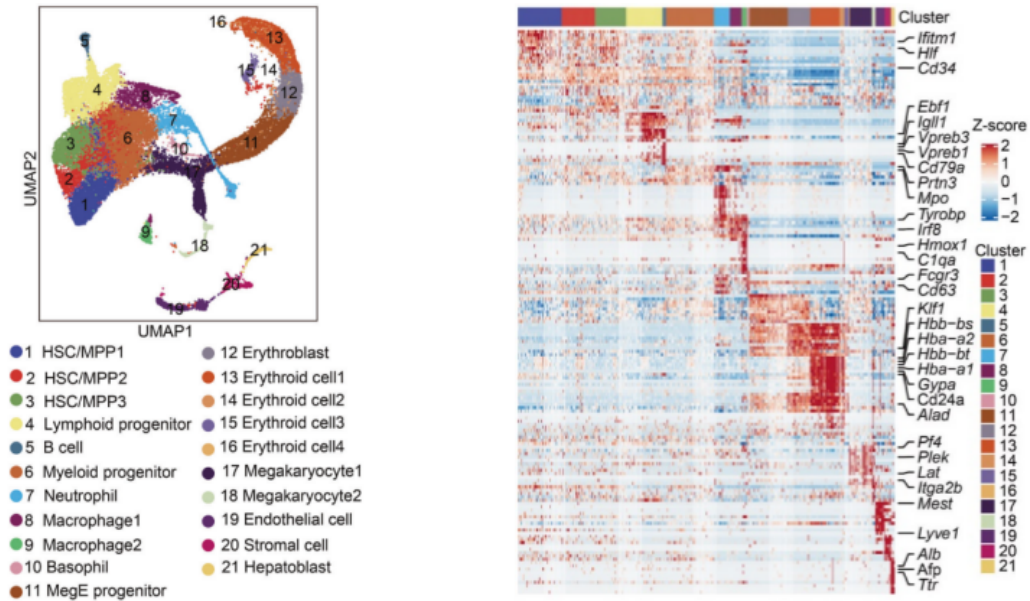


图 18 小鼠胎肝发育单细胞图谱

2. 研究人员发现三个 HSCs / MPPs 亚群分别具有不同的功能特征，HSC / MPP1 位于拟时间序列的最顶端，表现出最强大的干细胞转录组特征。根据差异基因筛选得到可以富集 HSC / MPP1 的细胞表面标记基因 *Cd93*，进一步通过细胞生物学功能试验发现 CD93 阳性细胞拥有更强的克隆形成能力、重组和自我更新能力，表明 CD93 可以用于富集干性较强的 HSCs / MPPs。

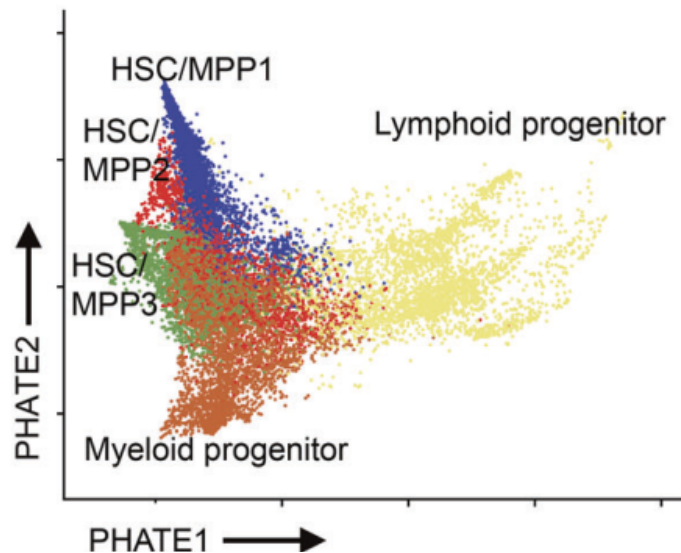


图 19 拟时间分析

3. 为了探究造血干细胞与其微环境的动态相互作用，使用 CellPhoneDB 方法构建细胞间相互作用网络，鉴定了多个新的受体配体对。为了验证预测的细胞互作在空间结构中是否真实存在，研究人员绘制了 E14.5 胎肝的空间转录组图谱。将微环境细胞与 HSCs/MPPs 的空间关系分为三类，发现巨噬细胞在 intra 关系中高度富集，其次是 ECs，并且空间位置相邻的两种细胞也分别表达互作分子对的配体和受体，进一步验证了微环境细胞与 HSCs/MPPs 的相互作用关系，确定了干细胞扩增功能单元。

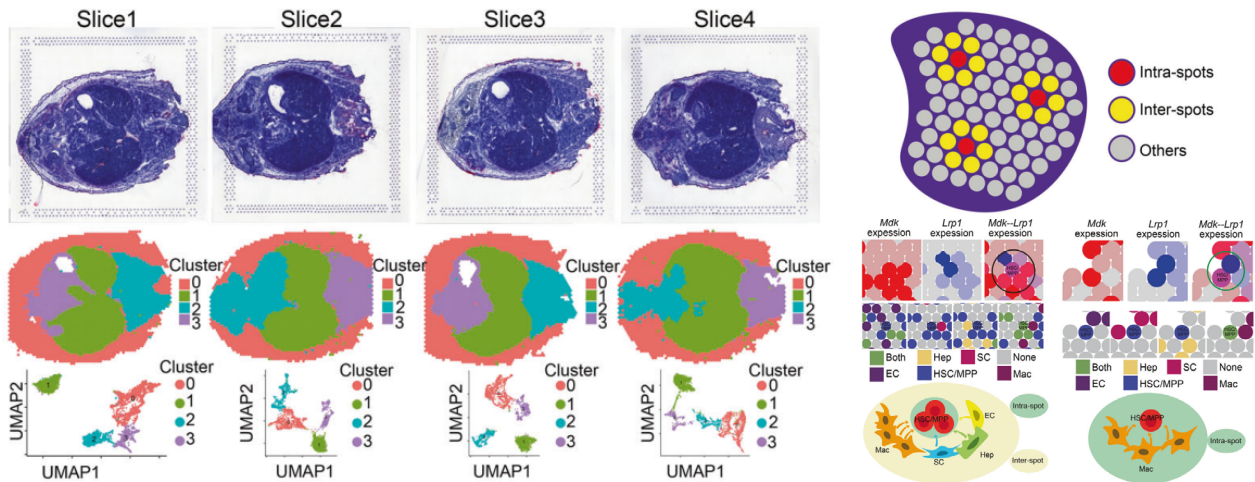


图 20 单细胞及空间转录组联合分析探究细胞间相互作用，鉴定扩增功能单元

## 神经科学研究应用方向

Spatial Transcriptomics and In Situ Sequencing to Study Alzheimer's Disease

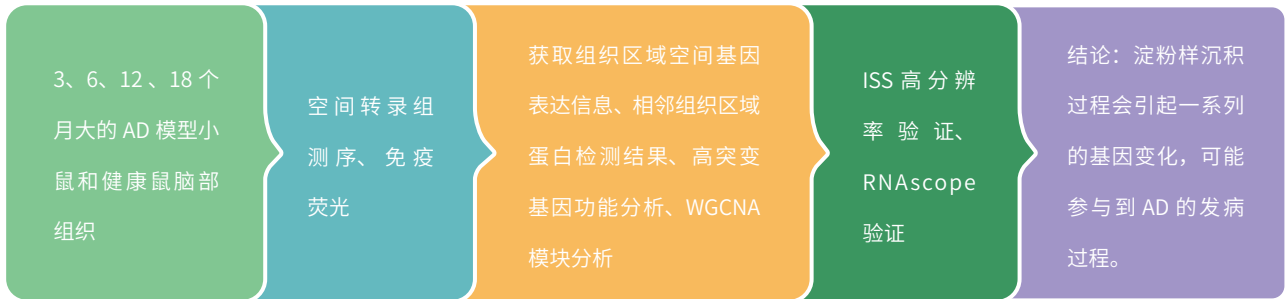
空间转录组研究阿尔茨海默症

期刊: *Cell* 发表时间: 2020 年 7 月 影响因子: 41.582

### • 研究背景

AD 患者的大脑中充满了斑块，它们主要是由  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 组成的聚集物。尽管经过了几十年的研究，这些斑块对疾病进程的作用人们已有一些了解，但关于淀粉样蛋白斑块附近细胞中发生的分子变化知之甚少，本研究利用空间转录组针对  $A\beta$  的沉积在阿尔兹海默症疾病过程中的作用进行了研究，揭示其对附近细胞产生的基因表达层面的影响。

## 研究方法



## 研究结论

1. 研究人员对不同年龄模型鼠和对照鼠的中间切片进行空间转录组，两侧切片进行免疫荧光染色，包括 A $\beta$ 、反应性星形胶质细胞、神经元。免疫荧光结果显示淀粉样沉积斑块从三个月开始逐渐积累。

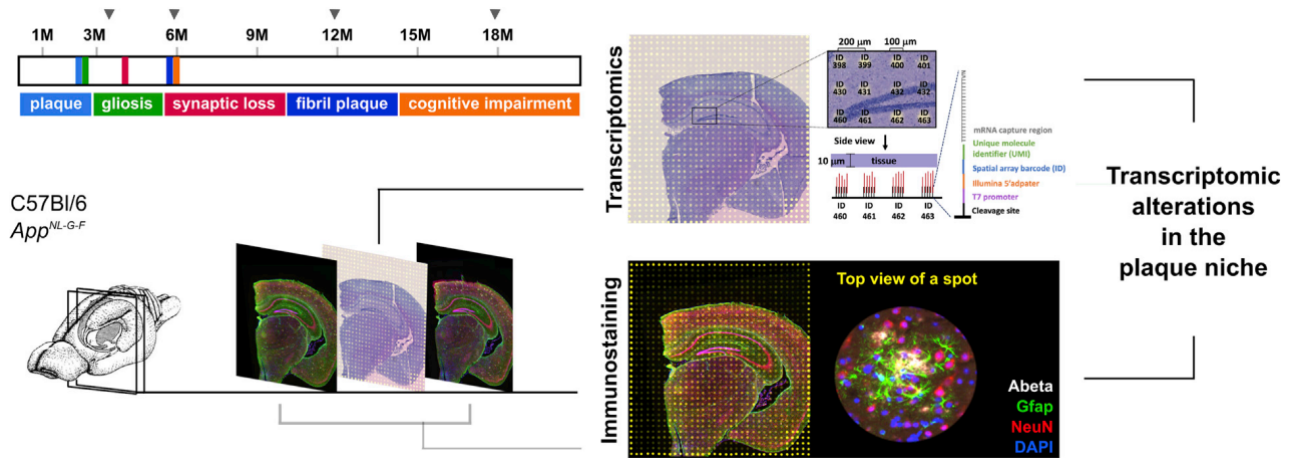


图 21 空间转录组及免疫荧光实验设计

依据空间基因表达结果进行分群，分群得到的亚群与解剖区域相对应；依据不同基因型及不同年龄进行分群，发现 AD 的细胞亚群在不同年龄段存在明显差异。

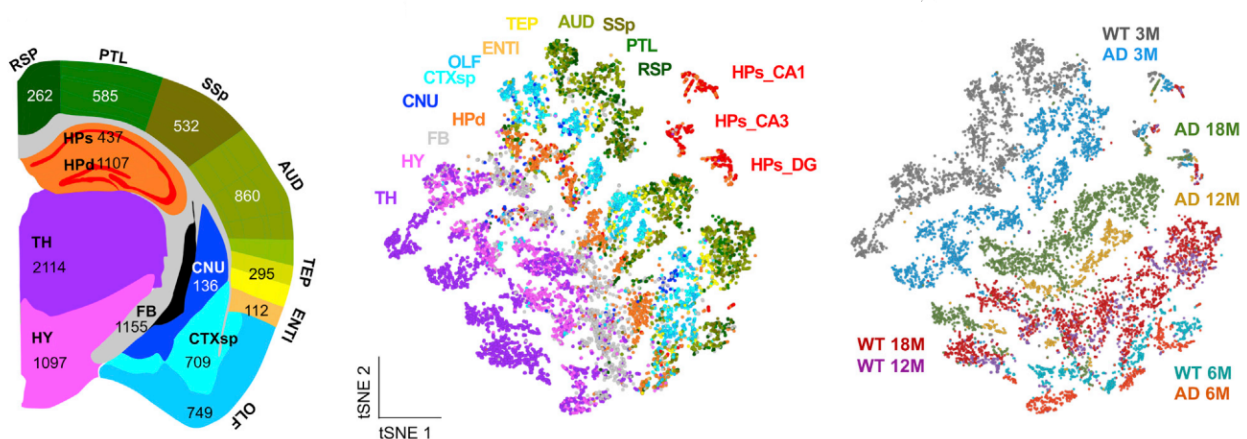


图 22 模型及健康对照小鼠脑空间图谱构建

2. 为了了解基因表达的变化，研究人员比较了 AD 模型鼠与野生型小鼠差异表达基因，评估了 A $\beta$  积累对基因表达的影响。AD 鼠在 18 个月时对应的 *Cs7*、*Cd68*、*C1qa*、*Slc1a3*、*Clu* 和 *Mbp* 等基因显著失调。通过 WGCNA 模块分析鉴定出 13 个显著变化的功能超类和 12 个模块，发现  $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 高度敏感的两个模块：PIGs (斑块诱导基因) 和 OLIGs (少突细胞基因)。

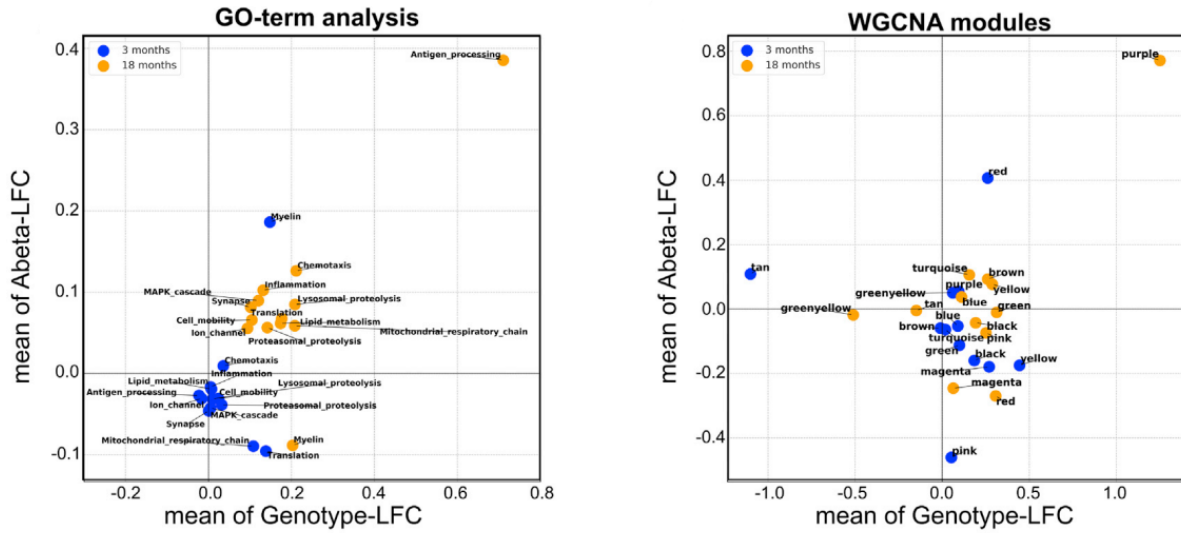


图 23 差异表达基因功能富集及 WGCNA 分析

### 3. 斑块诱导基因 (Plaque-induced gene,PIGs) 共表达分析;

对于 PIG 模块的细胞特征分析发现，它们与激活的小胶质细胞、炎症星形胶质细胞有很强的联系。PIG 对于 A $\beta$  的应答主要是由小胶质细胞引起，也受到星形胶质细胞、神经元等其它细胞影响，共表达分析表明，随着整个脑区中的 A $\beta$  的积累，PIG 共表达程度增加。

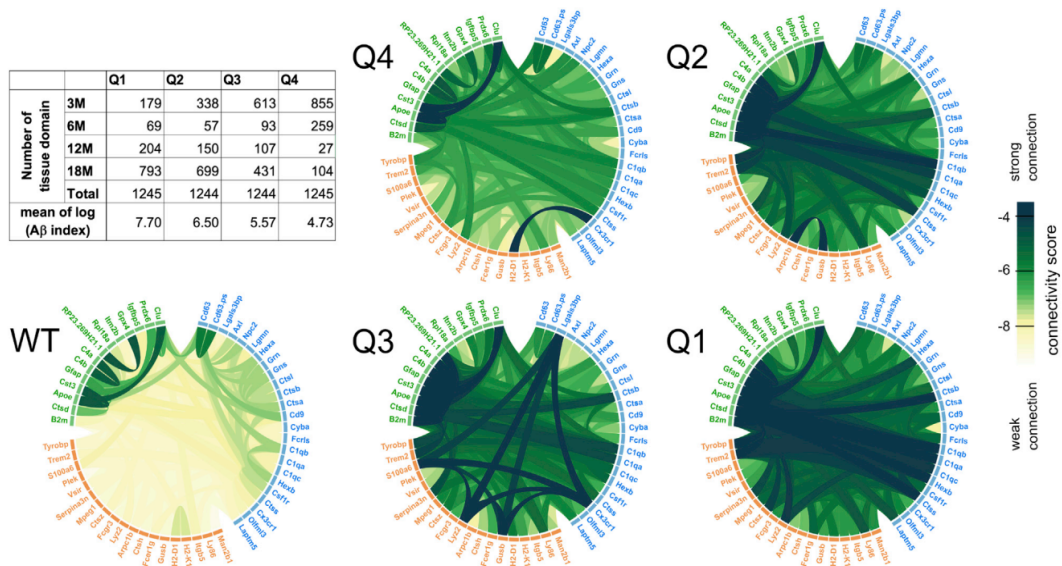


图 24 不同斑块积累程度的 PIGs 共表达分析

# 疾病免疫研究应用方向

## Spatiotemporal Immune Landscape of Colorectal Cancer Liver Metastasis at Single-Cell Level

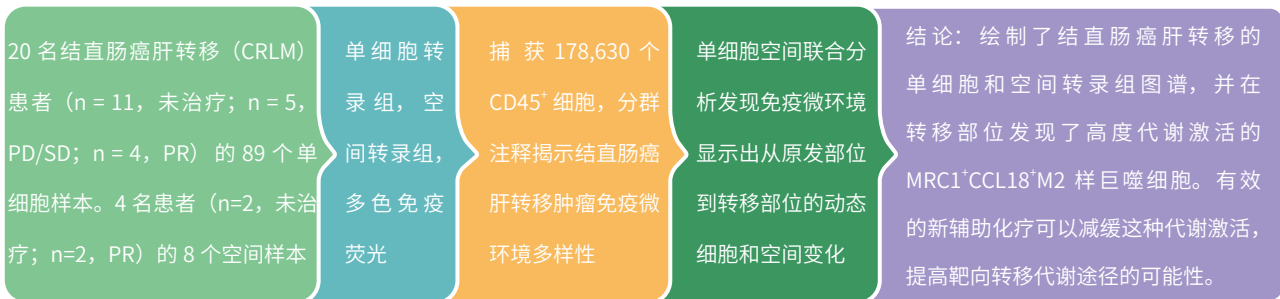
### 结直肠癌肝转移的时空免疫动态变化研究

期刊: *Cancer Discovery* 发表时间: 2021 年 8 月 影响因子: 39.397

#### • 研究背景

肝转移 (LM) 是结直肠癌 (CRC) 死亡的主要原因, 表现出高度的免疫微环境异质性和抑制性。本研究使用 10x Genomics scRNA-seq 和 Visium 空间转录组对 97 个匹配的样本进行了测序。发现转移性微环境经历了显著的免疫抑制细胞空间重编程。

#### • 研究方法



#### • 研究结论

1. 经过细胞聚类分析, 本研究定义了主要的细胞类型。研究人员从 CRLM 样本中鉴定了髓细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞和 B 细胞。不同组织类型的 T 细胞比例明显不同, 这表明了免疫微环境的组织异质性。在 CRC 和配对的 LM 中, Treg 细胞约占所有 CD45<sup>+</sup> 细胞比例的 10%, 而这些细胞在相邻的正常组织中则很少。表明肿瘤内免疫受到抑制。

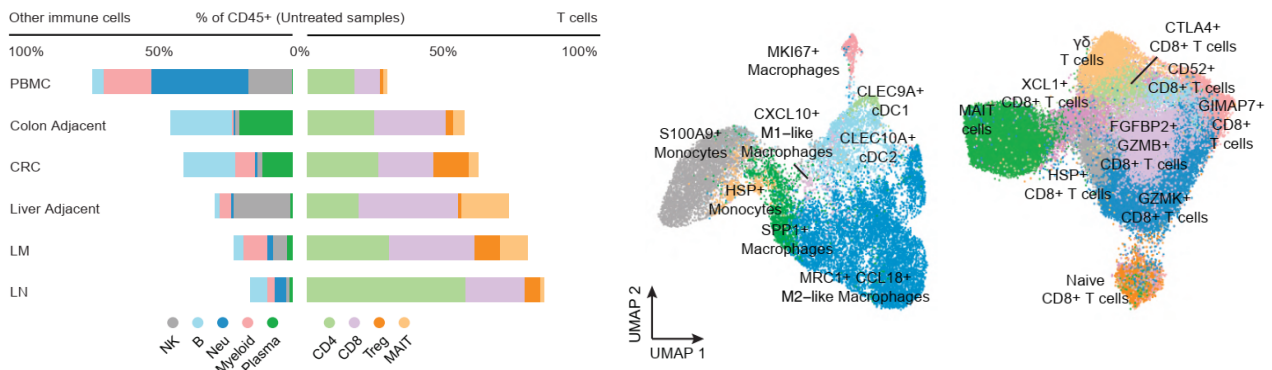


图 25 结直肠癌肝转移免疫细胞分群及细胞占比分析



2. 通过 Visium 空间转录组研究，聚类分析将样品分为不同的区域。随后将单细胞和空间转录组数据利用 Seurat 软件进行整合，量化主要免疫亚群。免疫微环境显示出从原发部位到转移部位的动态细胞和空间变化。

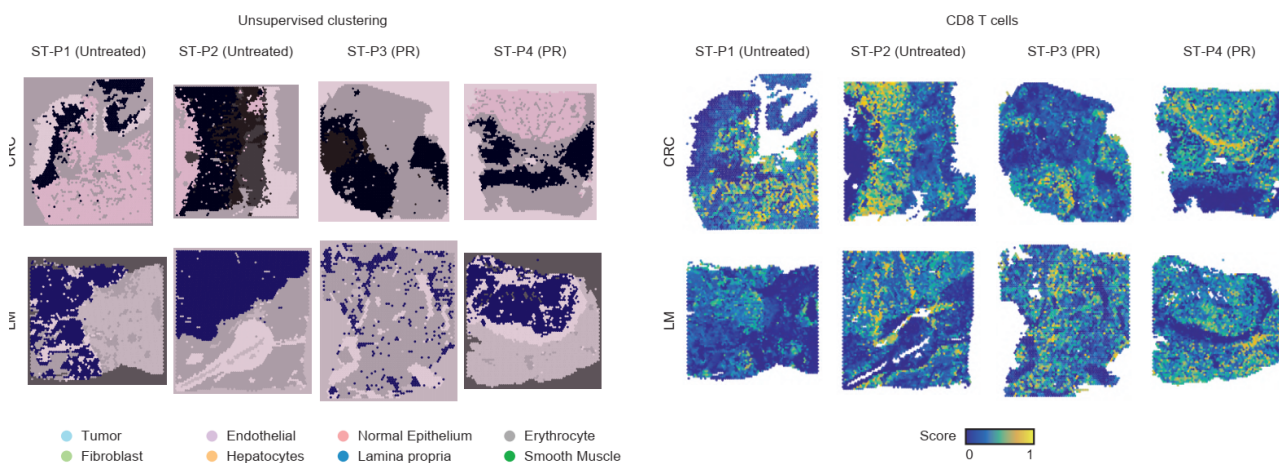


图 26 CRC 样本和 LM 样本空间转录组的无监督聚类分析和 CD8 T 细胞评分

## GeoMx Digital Spatial Profiler

### 产品介绍

博奥晶典 DSP 空间多组学技术是基于 NanoString 开发的数字空间分析技术 (GeoMx Digital Spatial Profiler) 平台，通过将组织病理学、免疫学与分子技术相结合获得多个特定目标区域中多组学靶标信息，实现对冰冻组织或石蜡组织切片上蛋白和基因信息的原位检测，可以称为生物 GPS 定位系统。

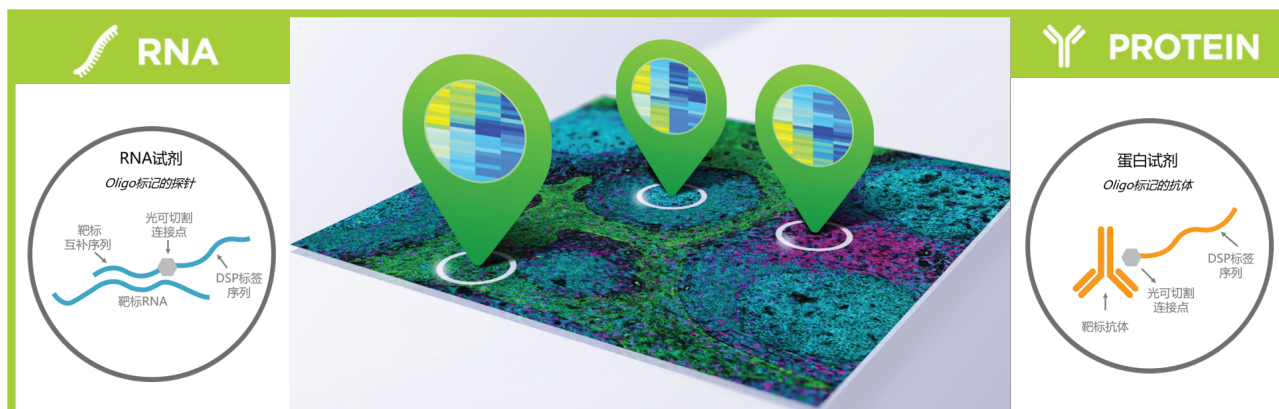


图 27 DSP 空间多组学检测解决方案

### 核心原理

针对 FFPE 组织中的蛋白或不同程度降解片段化的 RNA，DSP 利用靶向探针对特定 RNA 进行捕获或利用抗体与靶标蛋白结合，靶向探针或抗体上通过 UV 光可切割的连接点连接着一段 barcode 序列，依据免疫荧光染色成像在组织上选择若干个感兴趣的区域 (ROI, Region Of Interest)，DSP 系统自动对 ROI 进行照射，UV 光可切割的连接点被打断，仪器中的毛细管自动吸取回收被打断的 barcode，最后通过高通量测序对 barcode 序列进行测序，从而实现 RNA 或蛋白表达的精确定量。

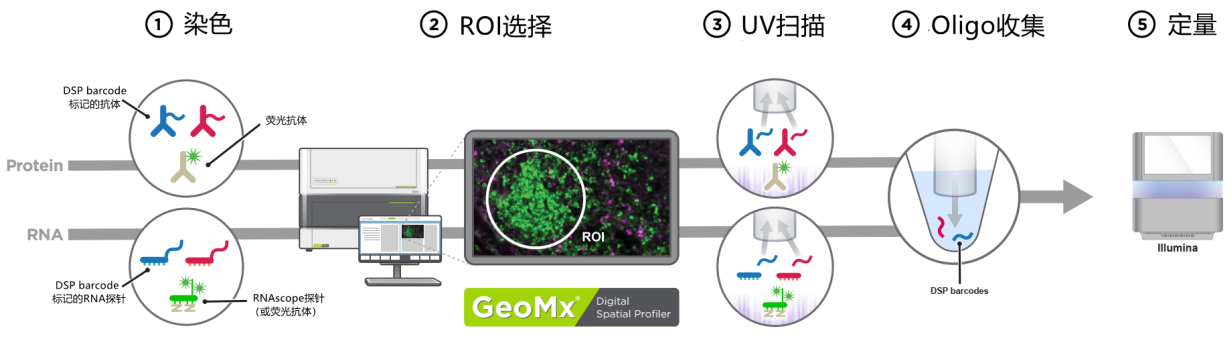


图 28 DSP 空间多组学实验流程

## 分析展示

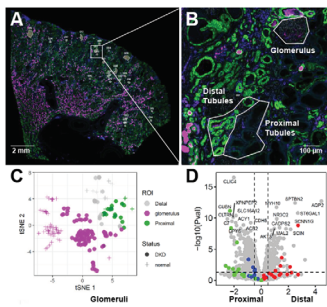


图 29 ROI 选择及 PCA 聚类，差异比较火山图

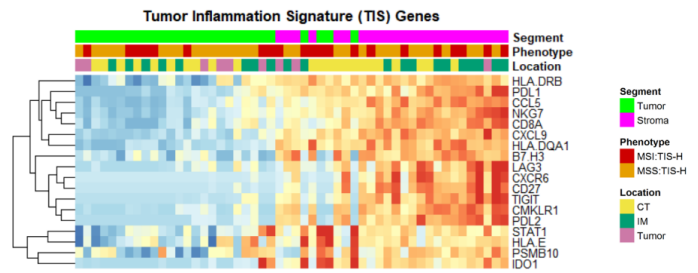


图 30 基因表达聚类热图

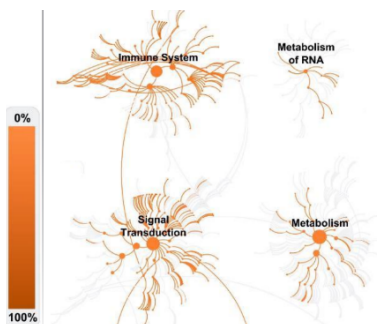


图 31 通路富集分析

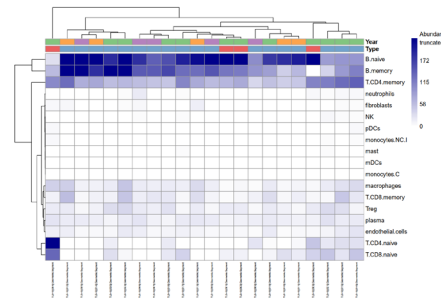


图 32 DSP 与单细胞联合分析—ROI 内细胞类型分析

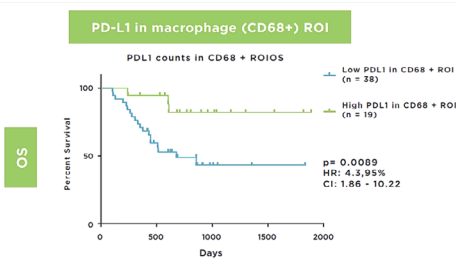


图 33 生存分析

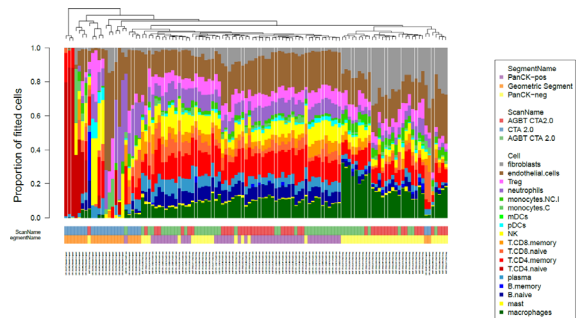


图 34 DSP 与单细胞联合分析—ROI 内细胞占比分析

## 应用方向

肿瘤研究

肿瘤微环境，肿瘤免疫，肿瘤异质性，肿瘤潜在生物标志物发现

感染免疫

疾病感染免疫应答，免疫微环境

发育生物学

描述解剖特征区域发育形成，研究驱动生长和发育的复杂基因调控

脑神经学

神经退行性疾病，神经免疫

## 平台优势

样本兼容性  
性强

可针对新鲜冷冻样本及石蜡包埋（FFPE）等多种形式样本进行检测

可在空间指定区域定量分析 RNA 及蛋白质

多组学  
研究

多靶标  
检测

可在一张组织切片上原位定量分析人和小鼠全基因转录谱或多达 100 多种蛋白。

可将 1-4 个荧光抗体染色获取的组织形态信息与基因表达或蛋白定量相结合，  
获取细胞类型特异性分子表达信息

形态学  
图像结合

## 文献案例

### 肿瘤研究应用方向

Opposing immune and genetic mechanisms shape oncogenic programs in synovial sarcoma

DSP 空间组学揭示滑膜肉瘤肿瘤驱动基因与免疫细胞在肿瘤微环境中的相互作用

期刊: *Nature Medicine* 发表时间: 2021 年 2 月 影响因子: 53.440

## 研究背景

滑膜肉瘤 (SyS) 是一种由 SS18-SSX 融合驱动的侵袭性肿瘤，其特征是低 T 细胞浸润。目前关于滑膜肉瘤的基因组学和分子致病机理依然来源于少部分样本的大块组织分析 (Bulk RNA-seq)，医学界对于其肿瘤异质性和免疫微环境的了解少之又少。本研究结合了单细胞 RNA 测序、DSP 空间组学分析以及遗传和药理学扰动的综合方法研究了 SyS 中的肿瘤 - 免疫相互作用，对于该疾病的新治疗策略有深远的意义。

## 研究方法



## 研究结论

1. 为了全面研究 SyS 生态系统，研究者使用全长和基于液滴的 scRNA-seq，并利用 4 种方法对细胞类型进行综合鉴定，包括基于 cluster 的 marker 基因、SS18-SSX 的融合、拷贝数变化 CNAs、Bulk RNA-seq 的拟合，最终将所有细胞分为 9 个细胞类型。

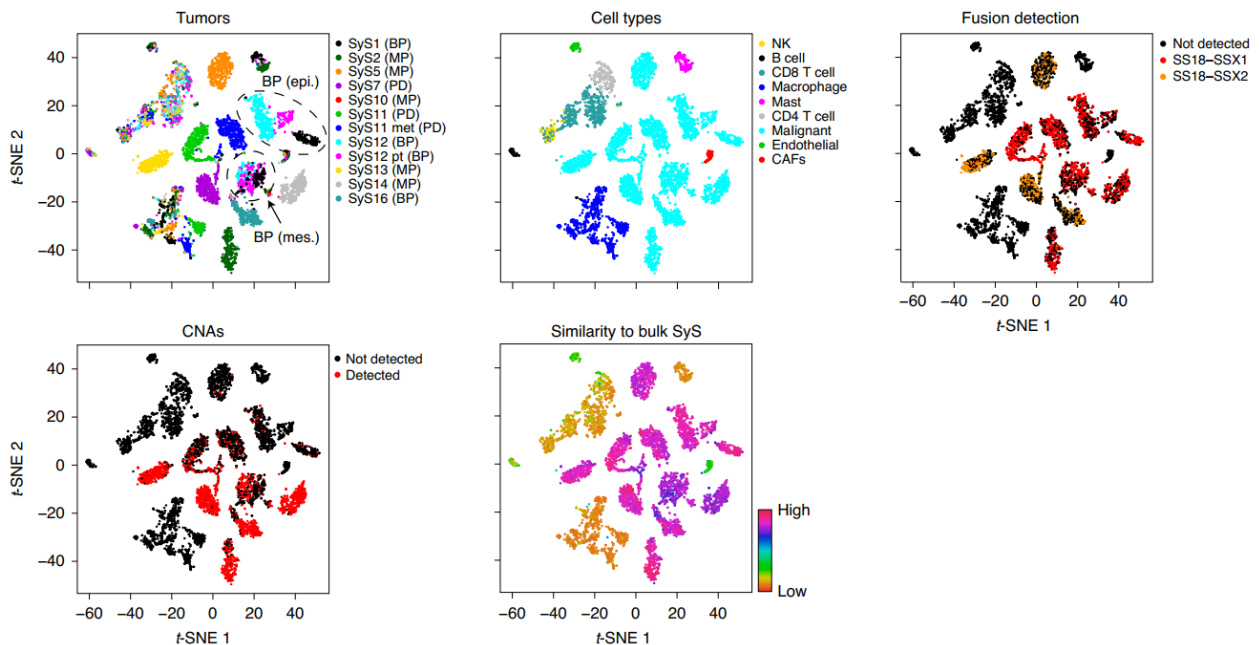


图 35 细胞分群与鉴定

2. 通过 NMF 方法对恶性细胞的表达特征进行分析，确定了三个跨多样本的共同调控基因模块。其中两个基因模块反映了间充质和上皮细胞状态，包含标准的间质细胞、上皮细胞的基因标志物。随后通过多个公共数据集，对该核心致癌程序基因进行生存分析，发现该程序基因主要集中于分化更差，远端转移以及出现复发的病人当中。

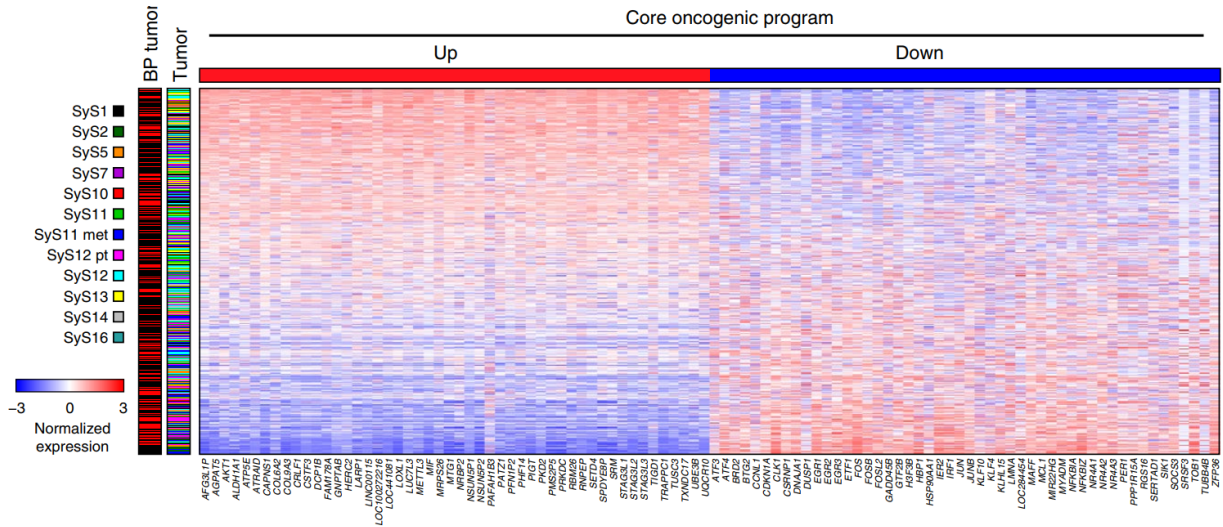


图 36 核心致癌驱动基因

3. 研究者探讨了癌细胞免疫逃避的潜在机制，特别是恶性细胞状态与肿瘤微环境之间的联系。首先，研究者从公共数据队列中推断 SyS 肿瘤的组成，发现免疫浸润水平与较低的核心致癌程序基因和细胞周期程序评分以及较高的分化评分相关。随后研究者利用 DSP 技术，荧光标记免疫细胞（CD45）、肿瘤细胞（PanCK），总共找了 306 个不同 T 细胞浸润的区域（ROIs），比较互相之间的核心致癌程序基因差异，发现核心致癌程序基因在组织空间中的分布与免疫细胞的浸润呈现出反相关的关系，肿瘤细胞中的核心致癌程序基因越是富集，周围的免疫细胞浸润越低，说明核心致癌程序基因直接抑制了 T 细胞的浸润，令本来具有抗肿瘤活性的 CD8 T 细胞无法消灭这些肿瘤细胞。

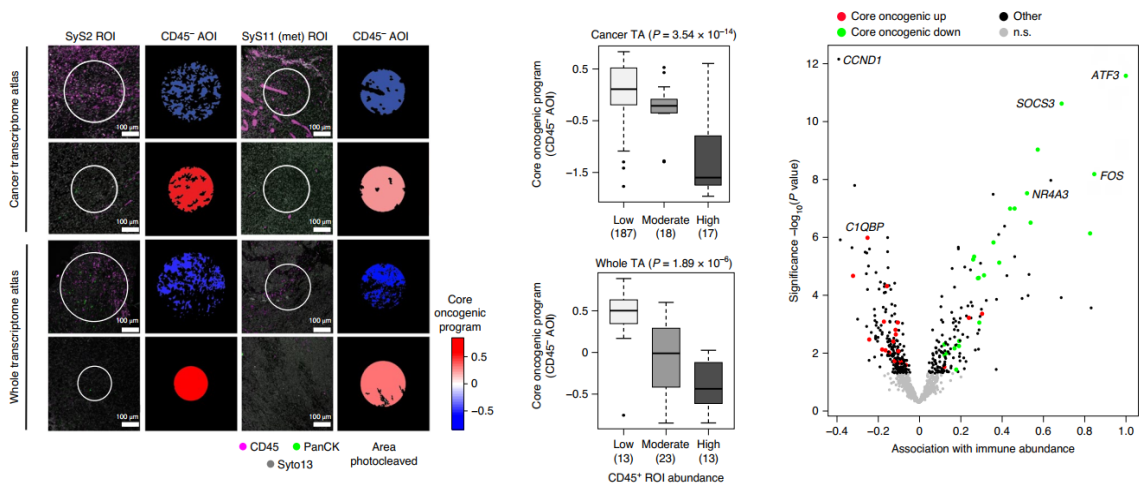


图 37 GeoMx 癌症转录组图谱和全转录组图谱原位分析表明，核心致癌程序 (COP) 与免疫浸润减少有关。

# 感染免疫研究方向

COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets

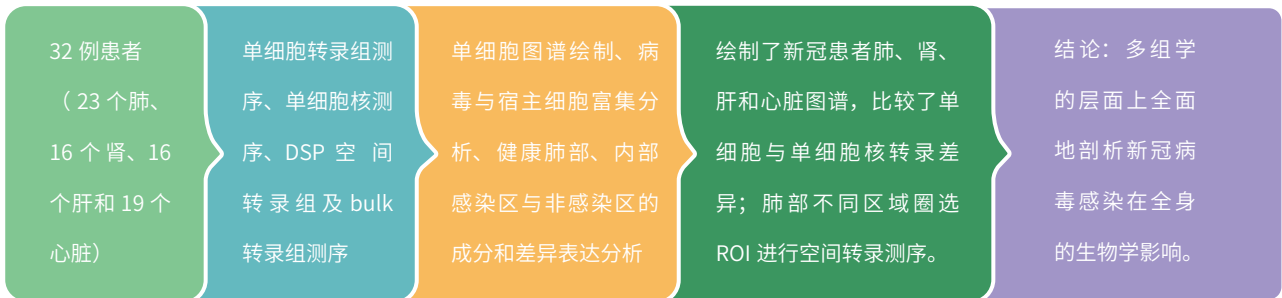
DSP 空间转录组结合单细胞绘制 COVID-19 组织图谱并揭示 SARS-CoV-2 病理与细胞靶点

期刊: *Nature* 发表时间: 2021 年 4 月 影响因子: 49.962

## 研究背景

宿主感染 SARS-CoV-2 病毒后，部分病例可以发展为重症甚至发生死亡。死亡的主要原因是急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)，或多器官衰竭的直接并发症。COVID-19 病理生理学相关的分子和细胞的变化目前仍未被解决，包括细胞组成和基因程序如何转移，哪些细胞被感染了，以及相关的基因位点是如何驱动疾病的。

## 研究方法



## 研究结论

1. 单细胞图谱构建发现肺部组织中，巨噬细胞、细胞毒性 T 细胞和树突状细胞均大量富集于病患肺部组织中，肺泡 II 型细胞数量大量减少，体现了在新冠病毒侵袭下细胞凋亡的情况。

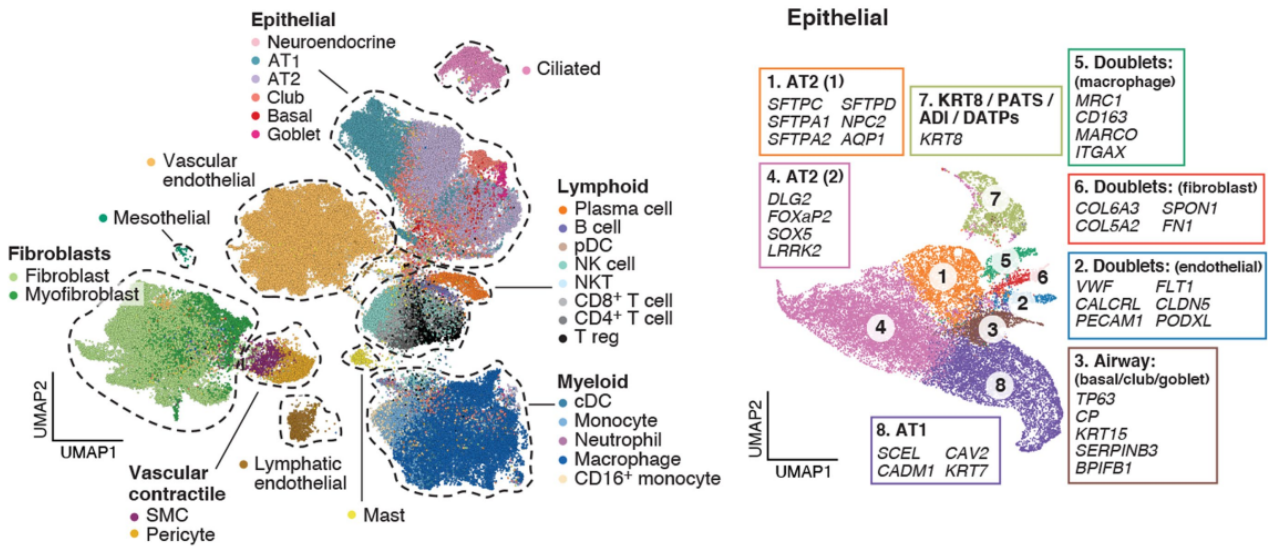


图 38 COVID-19 感染肺部单细胞图谱构建

2. 为了确定病毒载量和相关的宿主反应，研究人员分析了 SARS-CoV-2 病毒转录本的供体和细胞类型特异性分布，多种细胞类型中有病毒 RNA，髓系细胞是 SARS-CoV-2 病毒 RNA 最富集的细胞类别。

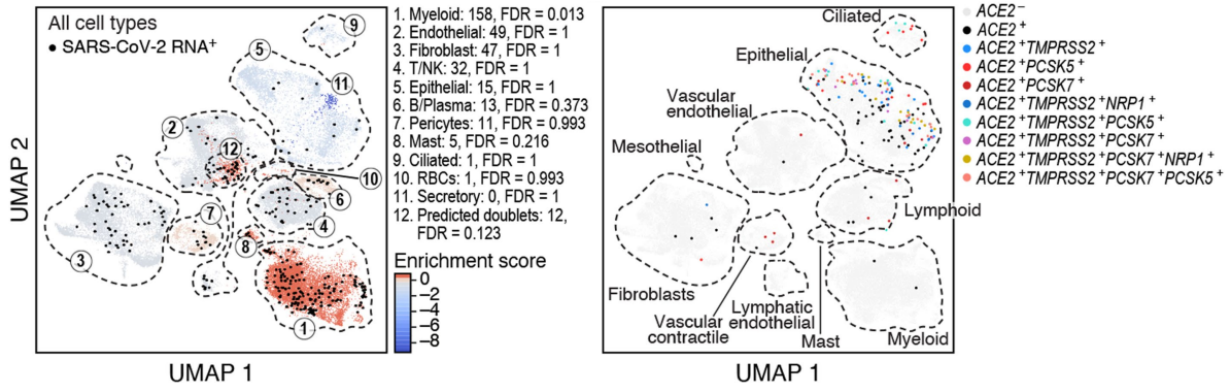


图 39 病毒转录本表达 UMAP 图分析

3. 为了提供组织背景，研究人员使用 DSP 技术对 14 名供体的感兴趣区域进行全转录组分析，比较了感染与健康肺部，以及 SARS-CoV-2 感染病例肺部不同病毒载量区域的空间转录图谱，COVID-19 肺泡 AOI 与已故健康供体的对照肺进行比较，发现 IFN $\alpha$  和 IFN $\gamma$  反应基因和氧化磷酸化途径相关基因表达上调，SARS-CoV-2 病毒载量高和低 ROI 的比较，揭示了高病毒载量区域 *ORF1ab* 和 *S* 基因的诱导以及趋化因子基因 (*CXCL2* 和 *CXCL3*) 的高表达。

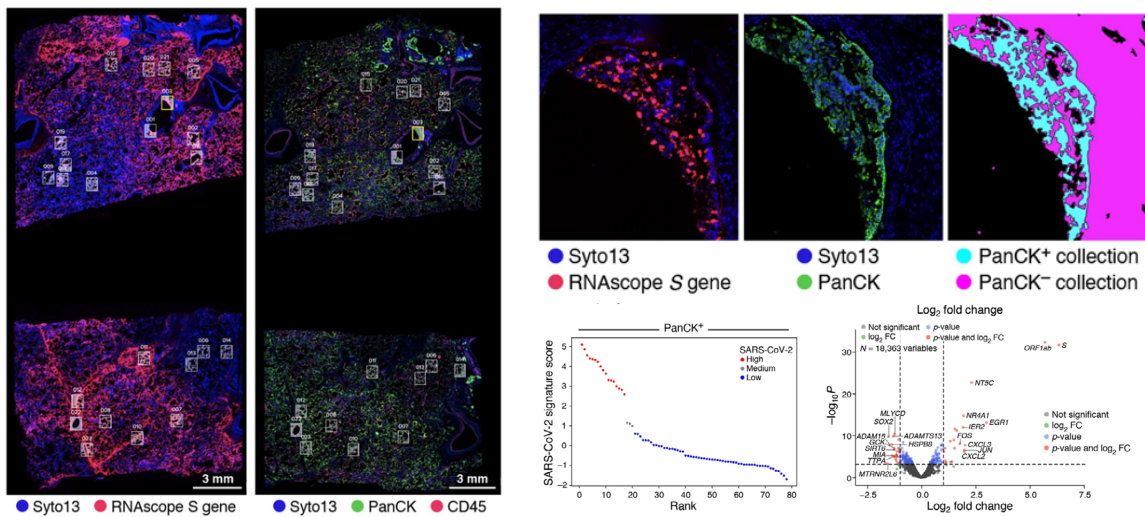


图 40 COVID-19 肺组织 DSP 空间转录分析

## 神经发育研究方向

Transcriptome-wide spatial RNA profiling maps the cellular architecture of the developing human neocortex

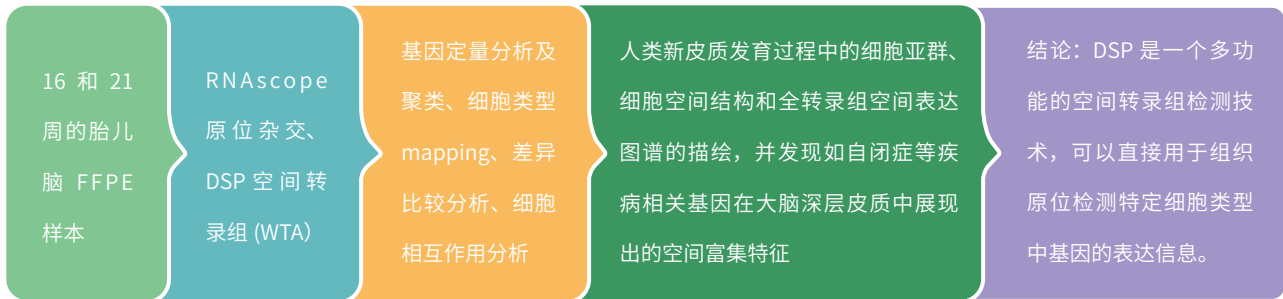
DSP 空间转录组分析绘制发育中人类新皮层的细胞结构

期刊: *bioRxiv* 发表时间: 2021 年 4 月

## • 研究背景

目前针对胎儿皮质细胞类型有广泛的组织学和单细胞转录组结果，但缺乏对新皮质细胞结构的全面的空间解析分析，GeoMX DSP 全转录组图谱 (WTA)，是一种具有细胞分辨率的组织全转录谱检测范围的空间分析新技术，本研究应用 WTA 生成了人类胎儿新皮质的第一个空间转录组图谱。

## • 研究方法



## • 研究结论

1. 根据标记来区分 FFPE 组织切片上的细胞间隔，分别区分了 SOX2 标记的神经祖细胞，HOPX 标记的外径向神经胶质细胞 (oRGs)，EOMES 标记的中间祖细胞 (IPs)。沿着从生发区到皮质板分别选择 ROI 区域取样进行检测。构建了胎儿大脑新皮质的 WTA 空间图谱。

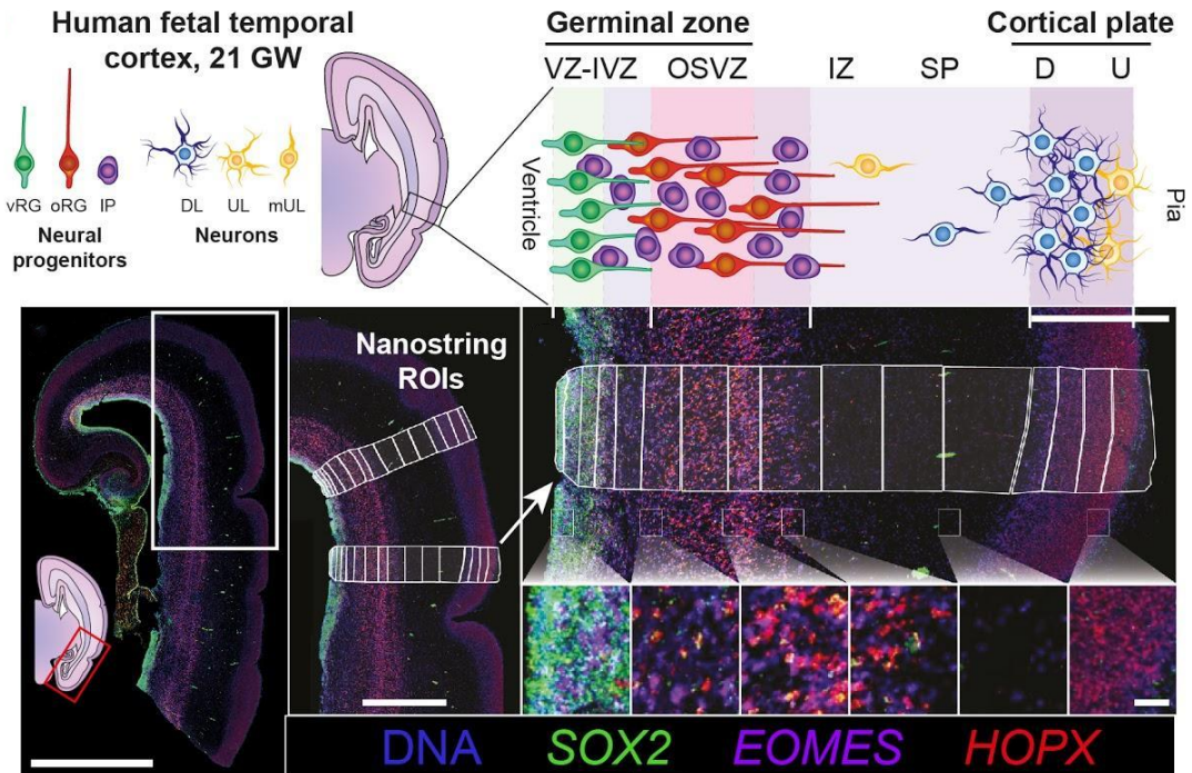


图 41 新皮质结构 DSP 空间图谱