

让我们以新方式使用技术的进展(三)

《技术评论》选出2013年10大突破性技术

本报记者 冯卫东 刘霞 综合外电

(六) 产前DNA测序: 成长的烦恼

自香港科学家卢煜明(音译)在1997年发现孕妇血液中存在胎儿DNA这一现象至今,无创产前DNA测序以前所未有的速度从实验室迈向市场。胎儿全基因组测序已经成为基因组革命的下一个前沿领域,随着测序技术的发展,胎儿全基因组测序也不再只是一个技术问题,而成为一个重要的社会问题。

重要性:未来,儿童出生时,医生就能完整地列出他们在遗传方面的优势和劣势。

突破:通过孕妇的血液来对胎儿的DNA进行测序。

主要参与者:美国基因分析仪制造商Illumina公司、美国无创产前诊断公司Verinata(专攻非侵入性测试早期发现胎儿染色体异常)、美国斯坦福大学、美国华盛顿大学基因组科学副教授杰·申杜雷。

今年1月份,全球销量最大的DNA测序仪制造商、美国Illumina公司同意以大约5亿美元的价格收购Verinata Health公司,这是一家位于美国加州的采用非侵入性检测方法进行胎儿染色体异常早期识别的新创公司,几乎没有任何盈利。Verinata公司所拥有的是能在胎儿出生前对其DNA进行测序的无创产前诊断技术。当然,这项技术不可避免地充满了伦理争议。

这一收购行为也是产前DNA测试的扩张势头在美国越演越烈的最佳注脚,其中占据市场份额最大的四家公司使用的都是Illumina公司研发的测序仪,Verinata是其中之一。目前正在进行的测试,都始于过去18个月之内,这些测试能通过追踪孕妇血液中胎儿的DNA来探测婴儿是否罹患唐氏综合征。

因为这种非侵入式的筛查技术更安全、简单,因此,它成为迄今最快被接受的测试之一,也为Illumina制造的DNA测序仪找到了一个新的用武之地,此前,这些机器最常出现的地方就是实验室。

Illumina公司的首席执行官杰伊·弗莱利特说,他希望每年能有200万名美国女性(几乎占孕妇总数的一半)能接受这项测试。目前,已有25万名孕妇正在接受这种非侵入式的测试。美国波士顿塔夫茨大学医学院遗传学系的执行理事、Verinata公司首席临床顾问戴安娜·比安奇表示:“这么快就从实验室研究发展到获得用户认可,这在医学检测史上前所未有。”

但是,唐氏综合征筛查可能只是产前DNA测序技术这出好戏的一支序曲。提供唐氏综合征检测的实验室和公司,比如Verinata公司也表示,他们已经厘清了如何从母亲的血液中获得更多信息,包括其腹中胎儿完整的基因组序列。这是一项技术突破,可能也是一项商业突破。怀孕伴随着希望、焦虑,孕妇会频繁地看医生,这可能也是基因检测技术最终大展拳脚的领域。

美国贝勒医学院分子人类遗传学系主任亚瑟·贝奥德特表示:“我认为,在妊娠早期,我们可以对每个胎儿的基因组,至少是部分基因组进行测序。”现在,一些病患接受遗传测序是为了厘清自己罹患遗传疾病或癌症的缘故,但未来,人们不会等到生病了才进行遗传测序。贝奥德特表示:“未来,人们一出生,就会知道相关数据。”

不过,这种情况并不会触手可及。首先,准确地从母亲的血液中挑选出胎儿的DNA代码需要进行大量重复测序,这对于常规检查来说太贵了。目前,Illumina对每个成人基因组测序收费9500英镑,而对胎儿DNA进行测序则会更贵。另外,还有一个技术问题:胎儿基因组测序结果的精确度还不足以用于诊断。而且,从伦理上来讲,这项技术在美国还是一个雷区:当胎儿还在子宫中,我们就知道了他的遗传命运,那么,我们会做出什么选择呢?

华盛顿大学基因组科学副教授杰·申杜雷表示:“从技术上来讲,在我们想明白是否我们应该这么做之前,什么都可能发生。如果你已经知道了胎儿的所有基因信息,你会怎么处理呢?有很多问题需要解决。”

申杜雷同Verinata的一个竞争对手Ariosa公司有合作。去年夏天,美国有两家实验室展示了如何从孕妇的血液中获得胎儿的DNA,申杜雷的实验室就是其中之一。他说,目前进行的这些针对胎儿的研究,包括他自己的研究,都是可以追溯的,研究样本都在医院保留着。申杜雷表示,他正在斯坦福大学的医生们携手合作,在真实的妊娠过程中实施这一技术。换句话说,最快在今年就会有第一例出生前就进行过全基因组测序的婴儿出生。

对胎儿的全基因组进行测序

1997年,香港科学家卢煜明(音译)发现,怀孕女性的血液中含有数万个胎儿的DNA碎片。这些DNA来自于胎盘中已经死亡和被破坏的细胞。卢煜明估计,在母亲血管内自由漂浮的DNA中,仅有15%的DNA属于胎儿。快速DNA测序技术可以将这些碎片变成丰富的信息。

唐氏综合征会导致智能障碍、体格发育落后和特殊面容,并可伴有多发畸形。为了筛查这种疾病,遗传学家们一般利用显微镜对羊膜腔穿刺术获得的胎儿细胞中染色体的数目进行计数。如果在21号染色体上出现多余的副本,则意味着胎儿已被感染,会发生唐氏综合征,面对这一诊断,65%的美国孕妇会选择流产。

为了从几毫升母亲的血液中获取羊膜腔穿刺术得到的信息,科学家们使用了首先由卢煜明提出的策略。他们对数百万个这样的循环DNA片段(一般包括50到500个碱基)进行随机测序,随后通过计算机程序将这些片段拼接在一起并同人类的染色体图谱进行比



较。剩下的就是计算了:如果得到的信息超过组成21号染色体的数量,则说明存在额外的副本,胎儿已经罹患唐氏综合征。这一方法很巧妙,因为母亲的DNA和胎儿的DNA是否混杂在一起无关紧要,而且,母亲的DNA和胎儿的DNA有些部分可能一模一样。同样的方法也能用于检测18号染色体和13号染色体的三体综合征——都伴随着X染色体的缺失或复制现象,所有这些均会导致胎儿的出生缺陷。

去年7月份,Verinata公司的科学创始人、斯坦福大学生物工程与应用物理学教授、霍华德·休斯医学研究会研究员斯蒂芬·奎克研究证实,除了追踪多余的染色体副本以外,对孕妇血液中的胎儿DNA进行测序可以揭示胎儿所有的遗传代码,所有的字母都包括。申杜雷的实验室和另外两个中国的研究团队也在进行同样的研究。

利用母亲血液中的这些DNA片段来重建包含有60亿个碱基的胎儿基因组并非易事。科学家们需要进行大量的额外测序工作来查看母亲的基因。申杜雷表示,成本可能高达5万美元,而且,因为成本增加,奎克的实验室终止了这一实验。

然而,这项研究表明,全基因组检测可以作为一种通用检测手段,不仅可以用于染色体数目异常筛查,也可以用于常见遗传疾病的筛查。比如囊肿性纤维化或者乙型地中海贫血——当某人分别从双亲那里遗传了某个特定基因的破坏性版本,就可能罹患这一疾病。目前,大约有3000个这样的病例,科学家们对病因已了如指掌。

还有大约200种其他病症,包括某些类型的自闭症,都由某些更大段的DNA复制或缺失所造成。基因组测序可以发现所有这些异常。

奎克表示,证实胎儿全基因组读取的可行性不过是对基础技术的“合乎逻辑的展开”。然而,奎克和其他人不太确定的是,一种通用的DNA检测最终是否能成为一种重要而常规的医学手段,就像专门针对唐氏综合征所进行的测试那样。奎克说:“我们只是将它看成一种学术行为,纯粹是为了好玩。但如果你问我,你打算在孩子出生时就知道其基因组吗?我可能会问你,为何要知道呢?”奎克表示,目前,他正在对这一技术进行改进,以便医生可以用较低成本来发现在医学领域非常重要的基因。

问题在于,现在人们还不知道医生或父母是否真的希望获得这些信息。Illumina公司的个人基因组测序技术就面临过这一挑战,2009年,该公司首次利用这一技术,给病人提供了全基因组测序结果。然而,这一服务现在并没有兴起。Illumina大约一天解码一个基因组,用于医学领域(大多数是罹患癌症的病患,或罹患某些疑难杂症的年轻人)。显然,目前的情况是,收集DNA数据的能力已经超越了对这些数据了解解读的能力,也意味着测序能力超过了医学需求。Illumina公司的首席技术官穆斯塔法·罗纳弗表示:“证明基因组的实用性是这一技术继续向前面临的主要挑战。”

为什么担心?

Illumina公司的首席执行官杰·弗拉特利主导了该公司对Verinata公司的收购事宜。这名现年60岁的CEO通过将其他测序仪制造商远远甩在脑后,让公司的年利润达到了11.5亿美元。而且,去年,Illu-

mina在他的主导下,成功抵制了全球最大的诊断公司罗氏公司提出的67亿美元的恶意收购。弗拉特利成功说服了股东不要接受这一要约,他保证会使基因组学成为人们日常生活中的一部分,从而让公司的利润节节攀升。

多年前,弗拉特利就预测说,基因组测序会变成现实,而且,婴儿在出生伊始就可以获得自己的DNA测序结果。现在他认为,这一切或许会更早实现,在母亲怀孕时就知道。在基因组测序这个以疯狂、诺言无法实现而著称的领域,弗拉特利以冷静且现实而著称,他的预测常常成为现实。他说:“技术本身并不是问题,两年内就可以做到。但是,要想彻底商业化还遥遥无期,很多人本能地会有些负面反应,并且他们的出发点还是好的。”

问题在于,拥有更多与胎儿的特征有关的信息可能会让医生或者父母无所适从,他们无法理解某些信息,或许也不知道如何处理这些信息。而且,如果他们真的有所行动,可能也会产生争议。斯坦福大学生物伦理学的法学教授亨瑞·格利表示:“全基因组测序或许会打开一个潘多拉的魔盒。有了全基因组信息后,你可能会寻找与笔直的鼻梁、卷曲的头发有关的信息,但是,有多少父母会因为孩子将来可能秃头而选择流产呢?我认为寥寥无几,但也并非没有。”格利表示:“在怀孕早期,6周到8周左右,医生就可以在血管中探测出胎儿的DNA,因此,终止妊娠就变得相对简单。”

能引发公众对优生学忧虑的例子不胜枚举。今年,Verinata公司使用染色体计数测试,开始提供针对克萊里非尔特综合征的筛查,罹患这一疾病的男性可能拥有额外的X染色体,从而使患病的睾丸素降低,出现女性特征,患者不育的比例为千分之一。而且,这一疾病的症状可能并不明显,这就使得罹患该疾病的人甚至意识不到它的存在。即便如此,约有一半的女性还是会选择终止妊娠。如果Verinata的测试得到广泛应用,那么,更多女性将不得不决定是否做出这一选择。

卢煜明认为,随着胎儿DNA测序技术的发展和完善,提供这种检测的公司应该限定自己只提供20种左右最常见的严重疾病的报告。卢煜明说:“我们正在面对的挑战是客户在寻找什么样的信息以及怎么给女性提供建议。我认为,我们必须以符合伦理的方式来使用这一技术,而且,应该限制对那些可能威胁生命的信息——比如某人在40岁左右时可能会罹患糖尿病——进行分析。我们甚至不知道40年后的医学会发展到什么程度,因此,做妈妈的有什么好担心的呢?”

美国俄克拉荷马州立大学的人类学家莫瑞斯·福斯特是Illumina公司伦理顾问委员会的负责人,他表示,他和弗拉特利已经对未出生婴儿的全基因组测序进行过讨论。福斯特说:“显然,这是一个新生事物。我对Illumina的建议是只接受来自医生的订单,不向医生提供测序,而我给医生的伦理建议则要复杂和细致得多。”

医疗领域的专家们正试图为如何处理成人基因组数据制定规则。而且,福斯特表示,产前基因组测序使医生面临的法律和伦理义务更加复杂。首先,成人能够决定是否接受基因组测序,但未出生的婴儿不可能做出决定和选择,而且,这些信息可能影响终生。福斯特说:“全基因组测序结果总会告诉你一些你根本束手无策的信息。与其阻止人们了解自己的遗传信息,不

如恰当地去利用这一技术,使其不会让人们感到焦虑,也不会给家庭和医疗资源带来负担。”

如果有什么事值得福斯特担心的话,那就是,他担心人们可能会对基因期望太高。他说:“我认为,最大的风险是对遗传发现进行过度诠释——医生认为某个遗传变异同糖尿病有关,你就认为你可能会罹患糖尿病;没有这个遗传变异,你也不会罹患糖尿病。对于父母来说,这样的可能性看起来像确定性,即使事实并非如此。不过,如果孩子天生就有遗传方面的风险,那么,父母会用不同的态度来对待孩子吗?”

Illumina公司的医学基因组实验室目前仅对成人或患病儿童的DNA数据进行分析。而且,其新收购的Verinata公司仅仅进行医生们熟悉的改进后的胎儿染色体测试。即便如此,因为产前DNA技术在实验室的发展速度非常快,弗拉特利认为,社会需要制定某些新的法律来对其进行管理。他说:“法律规定你不能做什么会有很大帮助。”

但从另一个角度来说,众说纷纭可能会阻碍基因组测序技术前进的步伐。Illumina公司的墙上贴着2009年的一篇报道,弗拉特利在这篇报道中预测,2019年,所有的新生儿都会拥有自己的全基因组测序结果,距离现在只有不足6年的时间。弗拉特利表示:“限制DNA测序技术发展和该公司前景的是社会学,唯一的限制是‘人们认为何时何地可以采用这项技术’。”

(七) 3D打印技术: 我的未来不是梦

过去一年最流行的趋势之一就是3D(三维)打印技术的发展和普及。许多公司现在开始利用3D打印机,通过多层材料的积累来形成完整的产品或者部件。而麻省理工学院、通用电气公司最近正采用3D打印技术来为新型飞机打印燃油喷嘴。

重要性:该技术可以降低复杂零件的制造成本,因此,有望让很多制造领域焕发新机。

突破:全球最大的制造商美国通用电气公司(GE)将使用3D打印技术为新型飞机上的发动机打印一个关键的零部件——燃油喷嘴。

主要参与者:通用电气航空(GE)、欧洲宇航防务集团(EADS)、美国联合技术公司(主要业务:航空航天)、普拉特·惠特尼集团(美国最大的两家航空发动机制造商之一,也是世界主要的航空燃气涡轮发动机制造商之一)。

3D打印技术也被称为叠层制造技术,是一种最新的快速成型制造技术,其与激光成型技术一样,都是采用分层加工、叠加成形,即通过逐层增加材料来生成3D实体。该技术最突出的优点是无需机械加工或制造出任何模具,就能直接从计算机图形数据中生成任何形状的零件,从而极大地缩短产品的研制周期,提高生产率并降低生产成本。

3D打印机出现在上世纪90年代中期,它是一种利用光固化和纸层叠等技术的快速成型装置。它与普通打印机工作原理基本相同:打印机内装有液体或粉末等“打印材料”,与电脑连接后,通过电脑控制把“打印材料”层层叠加起来,最终把计算机上的蓝图变成实物。这一技术如今在多个领域得到应用,人们用它来制造服装、建筑模型、汽车等。

随着技术的进步,3D打印机的应用领域也在不断扩展。美国科学家已经研发出了能打印皮肤、软骨、骨头和身体其他器官的3D“生物打印机”。人们还使用3D打印机来制造雕塑并修复雕塑,制造由塑料和聚合物制成的3D物体并打印出了食品。

尽管人们已经用3D打印技术制造出了诸多产品,工程师和设计师们也利用其制造出了很多塑料模型,但像GE航空公司那样,利用3D打印技术大规模制造燃油喷嘴这种金属合金则是该技术的一个里程碑。因为,尽管对消费者和小企业主来说,3D打印技术并不陌生,但这一技术唯有用于制造业才能发挥最大的商业影响力。GE航空公司表示,这种喷嘴预计在2015年年底或2016年年初完成。每个飞机发动机需要10个到20个喷嘴,因此,在这3年内,该公司每年需要制造出2.5万个喷嘴。

与传统技术相比,GE公司制造喷嘴的新方法用到的原材料更少,因此可以降低公司的生产成本;而且,这一方法制造出的零件更轻便,可以更好地为飞机省油。传统技术需要将大约20个小零件焊接在一起,这不仅耗费大量人力,也会留下很多废料。而新方法则使用钴铬粉末来制造这种零件——一台计算机控制的激光器朝这些粉末精准地发射激光束,将金属合金融化在合适的地方,制造出多个20微米厚的层。因为激光可以不停歇地工作,所以新方法更快。而且,新技术对材料的利用率也更高。

GE公司的其他部门和竞争者都在密切关注这项技术。GE发电设备和水处理公司主要生产大型的气体涡轮机和风力涡轮机,该公司已经确定了一些能用3D打印技术制造的零部件。GE医疗公司也研发了一种方法来打印变频器——一种用在超声波机器内的昂贵的陶瓷探头。而且,新技术处理的是计算机模型,因此,人们能设计出全新的形状而不需要考虑目前制造上可能存在的局限性。GE公司的首席技术官马克·尼特表示:“3D打印技术目前正在改变我们对公司的规划,我们能制造以前无法完成的产品。”

GE公司的工程师们也开始探究如何用3D打印技术制造其他合金,包括有些专门为3D打印机而设计的材料。例如,GE航空公司的研究人员正在尝试钛、铝和镍铬合金。单个零件或许可以由多种合金制成,这让设计师们可以采用铸造无法做到的方式定制材料的属性。比如,发动机或者涡轮机上使用的叶片可以由不同的材料制造而成,因此,一端可以使其强度达到最优;而另一端则可以使其抗热性达到最优。

所有这些仍然只是纸上谈兵。现在,GE公司的发动机喷嘴正在考验3D打印技术是否可以变革我们制造复杂的高性能产品的方式。

不仅如此,甚至已经有人打算让3D打印技术走出地球,进入更广阔的宇宙空间一展雄风了。据报道,今年5月份,美国太空制造公司宣布,他们将与美国国家航空航天局马歇尔航天中心合作,计划在明年8月利用美国太空探索技术公司的货运飞船,将新研发的大空3D打印机送往国际空间站,供宇航员在轨道生产零部件。届时,人类将首次实现在地球外制造物品。

太空制造公司表示,国际空间站现有的30%以上的备用部件都可由这台3D打印机制造。这将是通往未来的重要一步,3D打印技术能增加太空任务的安全性和可靠性,同时,由于不必从地球运输,可降低太空任务的成本。

