

基因检测服务快速发展,但40%的检测结果是错的——

消费级检测基因的“诊断”靠谱吗

本报记者 操秀英

湖南的陈阿姨在拿到一份基因检测报告后惶恐不安了许久。这份报告显示,她患食管癌、宫颈癌的风险高于普通人群,需密切关注,并建议进行该疾病的全位点基因检测。

随着直接面向消费者(DTC)基因检测服务的快速发展,越来越多的人像陈阿姨一样去做癌症基因检测。在很多高端体检中,这甚至是标配项目。

但近期发表在《自然》子刊《医学遗传学》上的一份研究显示,某基因诊断公司研究人员重新分析了49例DTC的原始数据,并与临床试验数据进行对比,结果只有60%的致病突变为真实的,其余40%为假阳性,其中绝大多数都是与癌症相关的基因。该文的第一作者表示,在这项特定研究中,假阳性率如此之高出乎他们意料,这也让他们对现今DTC基因检测的准确性感到担忧。

“40%”或许并不能说明问题

“这里的假阳性‘错误’有两种可能。一

种是检测原始结果的错误,例如检测结果显示出你某个会提高乳腺癌遗传风险的基因突变,但实际上并没有这个突变;另一种是解读的错误,即检测出的某个突变被解读为高风险,但实际上这个突变并不会提高风险。”WeGene联合创始人陈钢说。

但陈钢认为,这一论文并没有披露足够全面完整的数据。“首先,论文里没有说明到底是哪些公司的检测结果被用于评测,所以我们不知道它们到底用的什么检测和分析方法。任何技术都有其局限性,对个别质量较低的位点进行评测,并不能说明问题。”

此外,他还提到,该期刊是美国医学遗传学和基因组学学会的会刊,该组织一直就对无需临床医生参与的DTC基因检测服务持反对态度。此前FDA向23andme发放相关许可时,它就曾发表声明表示反对,所以这之间存在潜在的利益冲突。

“归根结底,基因检测公司和产品良莠不齐,国内在这方面做得并不比美国好,这需要整个行业去建立规范,包括检测技术及数据解读等。”陈钢说,不过,这篇论文将某些DTC基因检测产品在某些位点上有“40%假

阳性错误”的帽子扣到所有相关产品头上是不对的。

更精准的检测有赖于基础研究的突破

北京牛牛基因技术有限公司总经理牛刚则认为“这篇文章的数据基本是合理的”。“消费级基因检测在疾病领域的应用有赖于基础研究的进步,而目前,我们对基因的了解仍然不够。”他说。

“这篇文章至少说明目前消费级基因检测确实存在一些问题。”23魔方创始人、CEO周坤告诉科技日报记者。他认为,目前消费级基因检测确实还没有标准,尤其是在癌症基因检测方面,由于癌症成因复杂,某些点位的基因突变与癌症之间的关系尚未研究清楚,因而基因检测结果也差强人意。

“只有一种情况下的癌症基因检测是有临床意义的。”周坤分析,即有明确的家族史,“例如安吉丽娜·朱莉,她的妈妈死于癌症,基因检测显示她带有一种大幅增加患乳腺癌和卵巢癌的基因,其他情况下,健康人去检测癌症基因检测的意义不大。”

牛刚也认为,应理性看待基因检测。“一些商家为了卖仪器或服务,过分夸大基因检测的作用,这对普及消费级基因检测是不利的,这种检测还远不能作为诊疗依据。”

业界呼唤尽快出台行业规范

“我们现在重点做的事情是让消费者了解自己,比如遗传特征、祖源检测,等等。”周坤说,“随着基因技术的进步,以及我们构建的生命数据库越来越大,未来会切入更多应用领域,希望消费级基因检测领域目前的不足之处不要成为人们拒绝这一技术的理由。”

陈钢坚信,消费级基因检测可以在疾病诊疗及健康管理方面发挥重要作用。“随着生命科学领域的成果越来越多,基因检测技术也会持续改进,WeGene目前可提供祖源分析、营养代谢、健康风险、遗传性疾病等多种基因检测项目,也在利用Sanger等临床金标准技术对部分阳性结果进行验证,希望能建立更完整的中国基因组数据库,与监管部门一起推动行业规范,为消费者提供更精准的检测结果。”(科技日报北京4月12日电)

我国第一个科技云上线

本报记者 李大庆

4月12日。北京春光明媚!又一朵新的“云”诞生了:中国科技云成功上线。

以前听说过腾讯云、阿里云,现在又多了一个科技云。

这是由中科院建设的“云”,是国内第一个基于云计算的服务科研人员的“云”。“云”其实指的就是云计算。云计算的概念太抽象,世界上关于“云计算”的定义就有上百种。通俗点说它就是用网络技术增加相关的服务。让我们通过中国科技云来理解云计算吧。

现在科学家搞研究离不开计算机,主要会用到计算和数据。假如他想要气象数据,就得到有关气象网站去;如果他想要天文数据就要到有关天文网站去;如果他想要使用一种运算工具,就得到提供这种工具的网站去搜索……搞科研的一个基本功是你得知道去哪里找数据和计算工具,然后用工具计算数据。

中国科技云就是把科学家要在各个网站上寻找的数据和计算工具整合在一个网站上,分门别类地提供给科学家,供科学家按需使用。未来你只要在一个网上找就可以了,不必记住那么多的网站。中科院利用全院的优势,建设了一个可供科学家使用的巨大的“资源池”。据中科院计算机网络信息中心副总工程师李俊介绍,目前这个资源池中包括:中国国家网格、人工智能计算与数据应用服务平台、中科院超级计算环境等5个基础设施平台;11类58款科研软件资源;地理空间数据云、国家基础科学数据共享服务平台、中科院数据云等13项信息资源;高能物理领域云、微生物领域云、计算化学云、服务社区、高通量材料集成计算平台等科研社区;以及电子邮件、云盘和在线会议等科研工作日常使用的超融合通讯软件服务。

中国科技云目前只是上线,开始提供服务。它的资源池里的资源还有限。按照中科院的计划,整个“十三五”期间,中国科技云五大资源池会不断地“蓄水”,不断地汇聚全国乃至全球信息化的优质资源。等到水涨池深,科学家想要什么工具,想要什么数据,上中国科技云一找什么都行。

科学家通过中国科技云进行科研时,不必知道自己所用的计算工具是谁提供的,也不必知道某地的气象资料是通过哪个网站发出来的,科学家只管用就可以了。而且,通过中国科技云,科学家们还可以节省科研经费。现在许多大型的软件工具十分昂贵,有的甚至达到几百万元。许多研究机构特别是课题组是买不起的。现在通过科技云,

科学家只要适当地支付一些费用就可以使用了。

不知道资源(如数据或软件)是谁提供的,也不知道资源是从哪里汇集来的,只管使用。这也正是“云计算”的一个显著特征。

中国科技云的诞生可以说是中国科技发展的重要里程碑。我们知道的腾讯云、阿里云都是商业云,主要用于服务商业活动。而中国科技云则是专门为科研工作者服务的。中科院计算机网络信息中心主任廖方宇说,中国科技云是面向中国科技界的专有云,它将有效促进我国科研范式的转变,助力重大科技成果的产出和国家科技创新能力的提升。

(科技日报北京4月12日电)

视听集成展 感受科技魅力

4月11日至13日,北京国际视听集成设备与技术展览会在国家会议中心举行。

右图 参展商展示的新型双曲面OLED招牌显示器。

下图 参展商展示的交互式智能巡检机器人。

本报记者 洪星摄



井冈山:桃李芬芳,老区致富有科技后盾

精准扶贫 科技先行

实习记者 唐芳 通讯员 贺一轮

“食唔穷,着唔穷,么么么算一生穷。”习近平总书记2016年初走访慰问过的井冈山茅坪乡神山村,一栋新楼房上挂着这样一句客家谚语,说的是一人吃不穷,穿不穷,生活中没有规划好就会一辈子穷。

自2016年起,井冈山市人民政府就有了脱贫攻坚计划:把黄桃、猕猴桃等产业作为巩固脱贫成果的主导产业。2017年,中国革命的摇篮井冈山在全国贫困县率先脱贫摘帽后,曾被视为“边远穷”革命老区的井冈山面貌焕然一新,人们欣喜之余都说,科技脱贫功不可没。

4月8日—11日,科技部平台中心组织中国农科院郑州果树所等的专家团队进入果园,对井冈山进行了一次定点精准扶贫。科技部

平台中心副主任王瑞丹告诉科技日报记者:“国家科技资源共享服务平台集聚各领域资源,围绕井冈山对黄桃、猕猴桃、李子三种主要果品栽培技术和规范的迫切需求提供针对性服务,以期在扶贫中发挥效能。”事实上,井冈山作为科技部定点扶贫县至今已近30年。

黄桃是井冈山目前主推的高端桃类品种,市场鲜果价格高达15元一斤。自2015年种植黄桃,目前总种植面积4800多亩,2018年预计产量100万斤。

“黄桃产业发展风险相对较小,是我市脱贫攻坚主发展的产业,目前几乎所有黄桃种植项目均与贫困户建立了利益联系机制,带动1000多户贫困户入股、就业。”井冈山农业局总经济师刘深根说。

尽管发展势头不错,井冈山发展黄桃的问题也不少。“我种植的黄桃去年病死4000余

株,心里很难受,特别希望专家能够提供技术支持。”在11日上午召开的井冈山精准扶贫座谈会上,已经种植1000亩黄桃的拿山乡北岸村黄桃基地负责人说。趁着果树专家齐聚井冈山,当地大型果企业代表几乎全来了,记者看到,其中两家企业还用塑料袋把“不明病因”的果树枝叶带到现场。“技术水平偏低,管理不够精细,仓储技术不够规范。”谈到黄桃产业的发展瓶颈,刘深根略显忧虑。

针对黄桃产业发展中存在的问题,中国农科院郑州果树所副所长、桃专家王力荣还提出了控制规模、调整结构、简约化栽培等一系列建议。针对病虫害严重、品质下降问题,对种植户做技术培训,进行病虫害防治。同时引进一些品种,做几亩地的小试验,为进一步发展做技术储备。

此外,国家农作物种质科技资源共享服务平台负责人、中国农科院郑州果树所所长

曹永生建议,除了突出黄桃,还应该打造“全年有鲜果,天天有鲜果”的种植理念。给消费者更多选择,让更多贫困户受益。

“科技部平台中心能让企业与顶尖专家建立联系,有针对性地进行井冈山果业‘专家门诊’,从科技角度支撑我市果品产业发展。”井冈山市委常委、副市长胡永健说。

记者了解到,本次组织专家来到当地果园为企业提供面对面指导,是科技部平台中心长期摸索出来的专题服务模式,平台将与井冈山建立长期的技术支持与服务,并在井冈山建立新品种试验示范基地,对口提供技术支持。

“井冈山革命老区在初期为中国付出巨大努力和牺牲,科技扶贫要老区发挥更大的技术输入作用,让老区尽早脱贫致富、长期致富。”王瑞丹表示。

(科技日报井冈山4月12日电)



4月12日,在中国科学技术信息研究所,航空动力工程专家刘大响院士作《国之重器跨越发展——大型飞机及航空发动机的新机遇》主题报告。刘院士1960年毕业于北京航空学院,长期从事航空发动机设计和研究工作。

图为会后刘大响院士与听众互动交流。 本报记者 周维海摄

(上接第一版)

“我们把它们称之为天然突变。”邱金龙说。实际上,不仅最终产品与常规育种类似,运用基因编辑技术更精确、简单、直接;而传统的杂交往往导致基因组大片的交换,即使是诱变育种也导致随机的几千个突变,需要大规模的后代筛选,费时费力。

不仅产品,过程亦不涉及转基因

当然,细菌广谱抗白粉病小麦的创制过程也并非“无懈可击”。核酸酶是蛋白,如果该蛋白的编码DNA,或者连同携带这段DNA的质粒导入了植物细胞,随机整合进入植物的染色体中,那也是外源DNA的插入了。

一个解决办法是,在核酸酶表达和植物生成之后,进一步筛选含有重组DNA的植物。能做到这一点缘于起初设计的两个位点并不挨在一起。这两个位点,一个是插入核酸酶的编码DNA的位点,另外一个核酸酶的作用位点。这两个位点离得较远,即使核酸酶的编码DNA整合到了植物的染色体中,之后也可以通过分离、留下仅携带期望的DNA序列改变的植株后代。杂交筛选的过程费时费力,而且核酸酶

的DNA的稳定表达会增加脱靶以及嵌合体发生的概率。脱靶和核酸酶的特异性相关,指的是由于某些DNA片段的相似性,核酸酶“不小心”把类似的位点也切割了。好在基因编辑技术的快速发展已经可以实现所谓的“瞬时表达”,克服了这些缺点。

第一种方式,使用农杆菌、基因枪或原生质体转化将核酸酶的编码DNA或RNA传递至植物细胞。当将核酸酶的编码DNA构建体运送至细胞时,“瞬时表达”常常产生。在表达完核酸酶之后,DNA构建体迅速降解,没有机会整合入植物基因组。

例如2016年8月,高彩霞研究组通过CRISPR/Cas9 DNA或RNA“瞬时表达”,对六倍体小麦及四倍体小麦的7个不同基因进行了定点敲除,直接得到了不含外源基因的小麦纯合敲除突变体,而且没有检测到脱靶效应。“这就是瞬时表达的作用,就相当于挥刀砍人,砍到了敌人,但也伤到了朋友,砍敌人时间越长,伤到朋友的概率就更大。所以,‘瞬时表达’就会降低脱靶,也表明准确性更高。”邱金龙说。

不过,CRISPR/Cas9 DNA进入细胞后,也有可能被降解后的小DNA片段整合到植物的基因组中,如何从根本上杜绝DNA或RNA进入细胞呢?

升级后的方法就是把核酸酶以蛋白质的形态直接运送至植物细胞。目前,通过基因枪直接将体外组装成的核糖核蛋白复合物(由Cas9蛋白和引导RNA组成)运送到玉米的胚乳中,并生成了不含转基因的玉米。高彩霞团队也用了类似方法,生成的小麦不仅从最终产品上无外源DNA,而且在整个过程无外源DNA。

同样强大的还有目前快速发展的碱基编辑技术。“还有一些表观遗传修饰的技术,DNA序列根本没有改变,但也会产生新的性状。”谢震说。当然,表观遗传修饰技术,如RdDM,产生的植物是否可以称为突变体也值得商榷,因为核苷酸序列并没有发生任何的改变。

总之,基因编辑技术的发展已经不仅可以获得无转基因的植物,而且全程都不涉及转基因。

学者:监管应评估最终产品而非过程

另外一种修复途径HR会复杂些。HR通过基因替代或者插入来实现精确的基因编辑,需引入与断裂处原序列类似的DNA修复模板。该模板通过同源重组拷贝到染色体处,达到修复目的。HR潜力巨大。不仅是添加基因,HR也

可以通过改变基因编码区的关键氨基酸残基,或者改变启动子或控制基因表达的其他顺式作用元件获得新的性状。

碱基的插入和替换有可能触发监管。不过,若与传统的杂交育种相比,如果是将自然界中已经存在的可杂交物种中的同源基因定向导入,则没有理由不接受——因为,原则上讲,这样的作物用杂交育种也能做到,只不过更加耗时。更为棘手的是,没有办法可以在这两种方法创制的产品之间做出区分。唯一的不是,传统杂交耗时、准确性低,经常连带将附近的一大段DNA也引入了进去,可能有副作用。

那么,如果通过HR导入的是可杂交的物种的同源基因,不是不可杂交的物种的外源DNA,是否可以豁免豁免呢?另外,到底多大数量的碱基改变才触发监管呢?这些问题悬而未决。

不过,在一些专家看来,考虑技术实现过程中是否涉及转基因,思路本质上就是错误的。2016年,美国竞争性企业研究所的Gregory Conko和另外三位学者强调,监管必须集中在实际的风险,而风险只是由经过修饰的最终产品所带来的,与所使用的方法毫无关系。对最终产品进行评估而不是对创制产品的过程进行监管代表了科学界的主流意见。

生在中国,却长在美国的试验田里

2009年,当邱金龙从欧洲回到中国,准备用新出现的基因编辑技术TALEN来创制对白粉病有广谱抗性的小麦时,他的合作者高彩霞也从欧洲回国。

“在欧洲,我们去介绍的时候,科研人员还不习惯使用这一新技术,欧洲相对比较保守。在中国,我们的植物基因组编辑研究在国际上还是领先的,并且得到了快速广泛的应用。”邱金龙说。欧洲对转基因的保守,已经导致其产品开发产业的落后。

Gregory Conko等人认为,美国对待基因工程技术的态度相对要宽松。美国食药监局集中评价产品。美国环保署集中考虑抗虫特性。美国农业部发明了“植物害虫”(Plant pest)一词,关注在基因工程作物的创制过程中是否利用植物病原体。对于新兴的植物编辑技术,目前,白宫命令农业部、食药局、环保署更新其监管的协调框架来应对,广泛收集民众的意见。

传统育种已经无法满足不断增长的食物需求和气候变化挑战。如果还是通过发现自然变异后杂交育种,甚至加上60年前发展的诱变育种,作物改良也将不可持续。“传统的杂交育种,假设很幸运能找到一个抗病

植株,但一般它产量不高,那就需要和产量高的进行杂交,杂交后还要经过多代的优化分离,一般要至少十年以上。”邱金龙说。

然而,欧洲的科学家Maria Lusser等人曾指出,不利的监管环境导致的高成本(每转基因事件3500万美元)和耗时(需要5.5年才能完成),使得只有一些高利润的作物获得大规模种植,如棉花、大豆和玉米;一些冷门的作物比如蔬菜和园艺品种则无人问津。

“我觉得基因编辑如果法规足够宽松,不需要大公司去做,很利于中国的小公司去创新。我们给科学院写过材料,用了一个很俗的名词,说可以实现中国育种产业的弯道超车;中国有2000多家种子子公司,都是小公司,没法和国外的跨国公司竞争。”邱金龙说。在植物育种领域,我们正站在一个变革的十字路口,也许是一场双重的范式转换:一方面,潜力巨大的植物编辑技术正在革新行业面貌;另一方面,以过程为基础的监管策略已经不合时宜。

中国将如何应对?我们只能从一些学术会议上听到只言片语的“建议”,即使就是这个领域的科学家,也小心谨慎。而诞生于中国实验室的广谱抗白粉病小麦,因未受到转基因的监管,正茁壮地生长在美国的试验田里。

(作者系《知识分子》公众号主笔)