



基因编辑应用前景好 但自行改变DNA不现实

本报记者 马爱平

到2025年,全球基因编辑市场将达到81亿美元。近期,美国加利福尼亚州出台了一项针对CRISPR基因编辑技术的法案,该法案禁止在加利福尼亚州销售基因编辑工具包,除非卖家在显著位置警告消费者不要将工具包用

生物黑客自行使用带来安全隐患

“个人的使用,无论是研究还是应用,都会由于缺乏专家提醒、规范和监督,容易受制于个人自制力、社会责任心、操作水平和认识上的限制,而难免误入歧途,出现无法预期的后果。”中科院遗传与发育研究所生物医学中心高级工程师姜韬告诉科技日报记者。2017年,美国食品药品监督管理局(FDA)表示,以自我使用为目的而销售基因治疗产品是违法的,因为它们尚未获得批准。CRISPR技术的使用也受到了欧盟的监管。加利福尼亚州的CRISPR法案就主要针对业余爱好者将CRISPR技术使用在自己身上的行为。法案提到,当前市面上有一些在售的材料可供试验CRISPR技术,且以“自我使用”为

必备环节的操作要求个人无法做到

“基因编辑工具盒主要有两个成分,第一个是可以切断双链DNA,也就是基因的载体的蛋白质酶分子Cas9,第二个是用来引导Cas9在DNA上准确切割位点的一段sgRNA序列。”姜韬说。我国数个生物技术公司已在出售其仿制品。“这个试剂盒相对便宜,一次基因改造操作消耗这个试剂盒的成本在100元上下,具有大学本科生生物学或医学背景训练的人基本可以操作。”姜韬表示。但扎伊纳直接往自己身上注射基因组编辑试剂盒成分的DIY做法缺乏基本的科学规范性。姜韬认为,这是乱来,当然也基本不可能带来什么有效的基因编辑结果,倒是有创口发炎的风险,完全不是科学的做法。

急性白血病尚无靶向药 新研究指明研发方向

生物前沿

陈曦 通讯员 吴军辉

日前,由南开大学药学院、药物化学生物学国家重点实验室杨娜课题组与中科院生物物理研究所许瑞明、范祖森课题组展开联合研究,揭示了致癌融合蛋白MLL1-AF10招募组蛋白甲基化酶DOT1L并形成寡聚体的分子机制,这也是引发急性白血病的重要分子机制之一。这一发现为相关药物研发提供了重要依据,也为急性白血病的治疗提供了新思路。相关研究论文在线发表于《美国科学院院刊》(PNAS)上。白血病已连续多年成为我国儿童恶性肿瘤发病率、致死率最高的疾病。儿童及青少年患者中约90%是急性白血病,主要分为急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性髓细胞白血病(AML)。

发现造成急性白血病干预的新策略和新靶点

白血病根据发病周期可分为慢性和急性两类,电影《我不是药神》中的“格列宁”就是针对慢性白血病并靶向酪氨酸激酶的特效药。急性白血病在我国发病率大概是慢性白血病的5倍,

目前我国还没有针对急性白血病的靶向特效药上市。

之前的研究发现,MLL1(混合谱系白血病1)基因的染色体异位与急性白血病的发生密切相关,约5%—10%的成人急性白血病和60%—80%的儿童急性白血病是由MLL1易位造成。“为什么发生染色体易位的MLL1与其他蛋白形成的融合蛋白,和以前不一样了就会致癌呢?它致癌的分子机制又是什么?”杨娜表示,发现这个分子机制是什么,并且进行干预干扰,就可能起到治疗急性白血病的作用。

杨娜团队通过研究发现,这些融合蛋白虽然丢失了组蛋白H3K4甲基化酶催化结构域,但保留了MLL1的DNA定位区域,因此可将融合蛋白的功能带到MLL1调节的基因区域。例如MLL1-AF10融合蛋白,可通过AF10(10号染色体急性淋巴细胞白血病相关基因)蛋白招募组蛋白H3K79位甲基转移酶DOT1L,上调MLL1定位区域组蛋白H3K79位的甲基化水平,造成下游MLL1调控的与白血病相关基因MEIS1、HOXA等的异常高表达,从而引发白血病的发生。

杨娜解释说,我们的遗传物质是由DNA缠绕在组蛋白上折叠压缩而成的。表观遗传

基因编辑监管并不是一片空白

基因编辑技术最初的目的,是对付其他手段难以治疗的疾病,比如地中海贫血基因变异导致的地中海贫血。其初心是治病,不是改造人,所以必须遵守科研规则,守住伦理底线。

从学术角度看,目前基因编辑的干预方向主要有两种。“一种是针对人类目前无法使用正常医疗手段治疗的先天基因缺陷导致的疾病,通过基因编辑手段,更改调整人类基因,达到治疗目的,在这一研究方向上目前不存在明显争议。另一种就是预防性基因编辑,通过对胚胎进行基因编辑,消除未来患病的可能。这种研究方向目前存在比较大的争议,主要争议在于这种医疗方法的论证不充分,在与药物手段对比、必要性论证以及可遗传性改变合理性论证等方面,还有待于不断补充和完善论证证据。”姜韬介绍。

“其实,基因编辑并没有监管空白,科学共同体对基因编辑的研究行为受到同行间的相

延伸阅读

基因编辑技术已进入实用阶段

“目前,人类基因组中有超过6000个突变单基因,这些突变基因会导致某些先天缺陷,而这些遗传缺陷无法通过现有医疗手段预防治疗,这就需要基因编辑技术的干预。”姜韬表示。

CRISPR就是一种多功能的基因编辑技术,在很大程度上推进了基因疗法。此次的法案提到,CRISPR技术在易用性、有效性和成本方面相较于其他基因编辑技术有很大改进;它在疾病调查、预防和治理方面,有促成革命性进展的潜力。

目前已有使用CRISPR技术治疗糖尿病、疟疾和镰状细胞病等疾病的重要研究。“基因编辑技术早就进入实用阶段了。其中成本最低、最简便的第三代基因编辑技术CRISPR发

展最快。”姜韬说。

美国加利福尼亚州在基因编辑研究领域走在世界前沿,被广泛使用的CRISPR技术的共同发明人杜德纳就来自加州大学伯克利分校。

基因编辑产业创造的市值主要来自细胞系的改造,以及基因工程、基因诊断和治疗、基因编辑动植物等应用。

“目前基因编辑技术的效率还需要进一步稳定和提高,需要相关数据能够进行合理的医学论证,未来还有很长的医学论证之路要走。美国在基因编辑核心技术升级研发方面处于领先,我国则在植物,特别是农作物还有医学应用方面走在世界前沿。”姜韬强调。

“简单地说,我们进行了白血病细胞形成的实验模拟,克隆了白血病相关细胞,通过实验解析了MLL1-AF10致癌融合蛋白招募DOT1L的结构基础和分子机制,发现除了AF10-DOT1L之间的相互作用外,二者形成复合体的寡聚形式同样对MLL1-AF10融合蛋白的致病性起到关键作用。这一发现为基于AF10-DOT1L相互作用和寡聚体的干扰剂的设计和开发提供了重要依据,也为急性白血病的预防提供了新思路。”杨娜说,如果还拿连衣裙举例,寡聚形式就是花边的数量变多了。这次实验证实,除了花边位置发生变化,也就是“粘”到袖子上会破坏连衣裙的样式外,花边数量变多、花边种类改变同样会破坏连衣裙的样式。

未来课题组将主要围绕打破这种寡聚形式来设计小分子干扰剂,因为DOT1L与AF10的相互作用很强,很难通过小分子打开它们之间的作用,而只破坏它们的寡聚形式要相对容易,这就是他们提供的急性白血病治疗新思路。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

大规模全基因组测序 突破精准医学种群差异

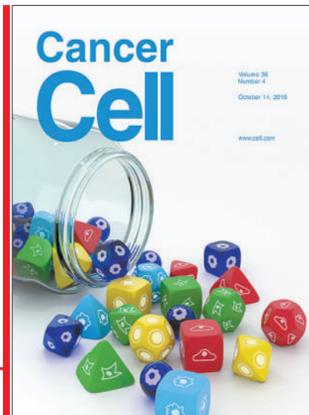
《细胞》 2019.10.17



亚洲人基因组的代表性不足,阻碍了对亚洲人的种群和医学遗传学研究,导致精确医学方面的种群差异。通过对4810名新加坡华人、马来人和印度人的全基因组测序,新加坡基因组研究所的吴德刚(音译)等研究人员发现了9830万个SNP(单核苷酸多态性)和小片段插入或缺失,其中超过一半是新的。人口结构分析显示,亚洲遗传多样性在新加坡的三个种族中有很强的代表性,并揭示了一个与马来西亚相关的新的祖先成分。研究还确定了20个自然选择的候选位点,其中14个与复杂性状和疾病有密切联系。这些研究数据可以极大地改善亚洲和大洋洲不同种群的基因组归集。

肿瘤细胞多样性 驱动肝癌微环境极化

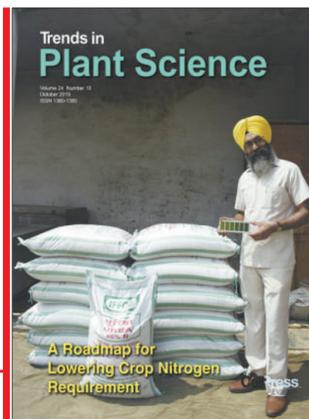
《癌细胞》 2019.10.14



肿瘤细胞多样性是实体恶性肿瘤治疗失败和致死的关键因素。美国国家癌症研究所的林立春(音译)等研究人员测定了19例肝癌患者的单细胞转录组学特征,并发现肿瘤内部和肿瘤之间的恶性细胞存在不同程度的异质性,导致肿瘤微环境有所不同。值得注意的是,具有较高转录组多样性的肿瘤与患者较差的总体生存率相关,低氧依赖性血管内皮生长因子在肿瘤多样性中的表达与肿瘤微环境极化有关。该研究结果有助于了解肝癌的不同生态系统及其对患者预后的影响。

全新作物育种路线图 以降低氮肥使用为目标

《植物科学趋势》 2019.10



上个世纪,氮肥使用的增加维持了世界人口的增长。然而,为了避免进一步的环境恶化,必须开发新的可持续性农业措施和量化工具。迄今为止,氮素利用效率(NUE)的概念在氮吸收和利用的量化过程中是有用的,但英国剑桥大学植物科学系的斯蒂芬妮·斯沃贝格等研究人员建议,将氮素响应性作为选择氮素需求较低品种的更合适特征,并提出将氮素吸收和同化调节纳入品种选择与作物育种计划。总体目标是减少氮肥投入的同时保持现有产量以及减少温室气体排放。

(本版图片除标注外来源于网络)