

基因编辑助“八戒”跨界出道 异种器官移植离现实还有多远

陶玉祥 本报记者 盛利

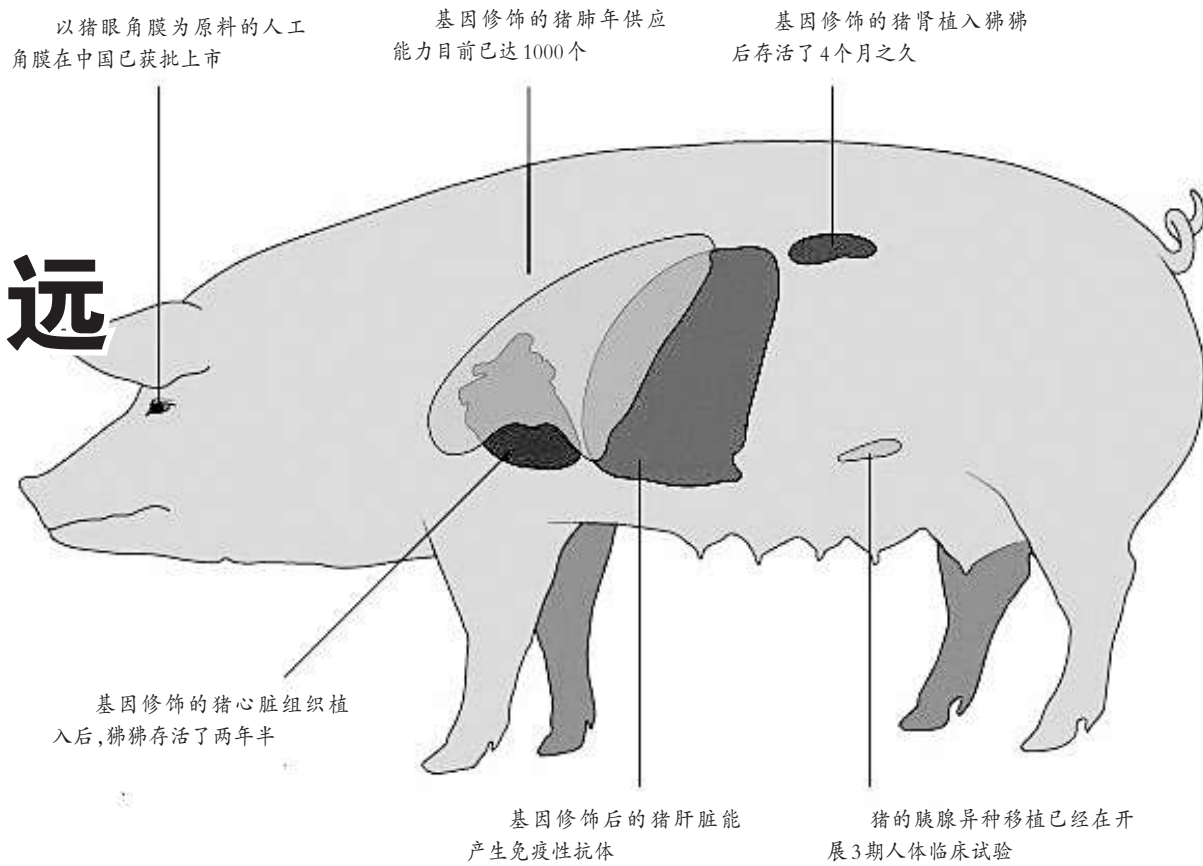
说到猪的价值,我们多会想到它是肉食的来源,但实际上,猪的价值远不止如此。在科学家手中,猪就变成了可以进行人体器官移植、挽救脏器衰竭病人生命的科学工具。

为促进猪在医学上更多的转化应用,今年6月,国内首个医用小型猪产学研基地在

四川内江国家农业科技园内落户,该基地总占地面积约100亩,一期工程约10亩已建成,包含小型猪繁育的各功能区及手术室、实验室等,是高标准、高规格的医用猪试验基地、器官供体工厂等。“经过基因编辑后,‘八戒’也将拥有如同大师兄孙悟空般的七十二变本领,将自己多个组织或器官‘变身’,为人类所用。”基地牵头单位成都中科奥格生物科技有限公司首席科学

家潘登科说,该基地将致力于国内医用猪和器官移植供体基因编辑小型猪繁育、研究和应用转化的新产业领域,建立医用猪体系与标准,为器官移植和生物医学作出贡献。

猪为什么能成为异种器官移植的首选供体?异种器官移植进入临床应用又要突破怎样的瓶颈?猪的医学化应用未来还会有怎样的发展?科技日报记者就此进行了相关采访。



截至2015年,猪器官异种移植已在多领域取得研究突破

图片来源:《自然》官网

供体短缺严重 猪被科学界公认为最理想异种供体

治疗终末期癌症病人的脏器功能衰竭,器官移植是首选方案,但在我国,等待器官移植和获得器官移植的比例能达到30:1,每年有几十万病人因得不到器官移植而死亡。“器官移植的瓶颈在于供体严重短缺,而目前这一问题最可行、最有效和最快速的解决途径是异种器官移植。”潘登科说,异种器官移植的优势在于器官供体来源充足,且可以批量化、工厂化生产,而同种移植的器官不仅数量紧缺,而且可能来自疾病终末期的病人,器官质量无法保证。

那为什么选择猪作为异种器官移植的供体呢?

“人类属灵长类动物,虽然与其它灵长类动物如猴子、猩猩等在生理解剖、新陈代谢等方面相似,但灵长类动物世代间隔长,繁殖率低,饲养成本较高,很难满足人的器官移植需求;而且多数灵长类动物在国际上属保护动物,不利于临床推广。”潘登科说,猪不仅器官大小、解剖特征、生理生化与人类非常相似,而且生长周期较短,繁殖率高,被科学界公认为异种器官移植的理想供体。

但在民间有句俗语,叫“羊肉贴不到狗身上”,异种器官移植的难点也正是如此。“猪虽然是最理想的异种器官移植供体,但猪器官移植到人体后,会发生多种免疫排斥反应,特别是超急性排斥反应让移植器官在短时间内便丧失功能。”潘登科说,这是物种保持种系延续最天然的一种防御,即使是人类亲属之间的器官,配型都可能不成功,更何况是猪跟人。

要让猪的器官移植到人体内,让人体愿意接受这个“外来客”,首先必须解决异种器官移植排斥反应的问题,这成为技术上的一大挑战。

体体介的免疫排斥反应显著降低,我国猪异种器官移植向临床试验迈进一大步。

猪的器官移植到人体内如何保证安全?医学产品在进入人体临床试验前,都需在与人很接近的猴子身上进行临床前试验。“我们把器官先移植给猴子,观察记录猴子的存活时间、反应

状况等,若能达到器官移植的安全性和有效性标准,才能申报临床试验。”潘登科说。

2019年,潘登科团队把培育的无 α -gal且高表达人的补体激活抑制因子CD55的猪肾脏移植到非人灵长类恒河猴体内,完全采用人体临床免疫抑制剂,恒河猴移植术后

存活时间达到32天,达到了同等免疫方案(即使用同等的人体临床免疫抑制剂)世界上异种肾脏移植的最长存活记录。潘登科说,此次猪-猴肾移植的成功,标志着中国异种器官移植的基因改造供体猪达到国际同类研究水平。

敲除关键基因 猪肾脏移植具备临床试验基础

猪的器官与人的器官相比有什么不同?通过找到这些不同,然后剔除这些不同,是否就可以让猪的器官在人体里正常工作了呢?带着这样的思路,科学家研究发现,引起排斥反应的主要原因是人体内的天然抗体能识别出猪细胞表面的 α -半乳糖苷酶(α -gal)、 β -半乳糖苷酶(β -gal)和N-乙酰神经氨酸羟化酶(Neu5Gc蛋白),这3种蛋白分别由GGTA1、B4GalNT2和CMAH基因催化合成。“这是猪体内最容易引发人体免疫排斥反

应的3个基因,如果把这些基因敲除,问题不就解决了吗?”潘登科说,目前研究发现,只有将上述3个基因全部敲除,猪器官移植到人体后才不会有大的排斥反应,才具有进入人体临床试验的基础。

近些年来,潘登科团队已经培育出无 α -gal、 β -gal的基因敲除猪,并繁育6代以上;培育了无 α -gal、 β -gal的基因敲除猪;无 α -gal、Neu5Gc的基因敲除猪。今年6月,研发团队通过一次性基因编辑,针对猪B4GalNT2和

CMAH基因构建敲除载体,并在团队前期制备的GGTA1基因敲除猪体细胞上完成另外两个基因的敲除,然后把敲除了这些基因的细胞放入卵子中,通过电融合的方式把卵子激活,再将激活后正常发育的胚胎移植到母猪体内,让母猪受孕,直至生出敲除掉3个基因的克隆猪。

目前,这只经过基因修饰的猪已经75日龄,研究人员将它的细胞和人的血清融合后检测发现,该细胞异种抗原-抗体的结合和

国际上从1995年开始研究猪的异种器官移植,至今已积累了二十余年的经验。目前,猪的眼角膜、心脏瓣膜等组织工程产品已广泛应用于人体临床,猪胰岛细胞和皮肤异种移植已进入人体临床试验阶段,而猪的肾脏这种大器官的异种移植也已完成临床前试验,具备开展人体临床试验的基础。据《科学》杂志今年报道,猪的肾脏异种移植年内将进入人体临床试验。

随着猪异种器官移植临床前试验和临床前试验的逐步实现,猪在医学上的转化应用受到更多关注。内江基因编辑猪产学研协

同创新基地目前拥有10余种共200多头基因修饰猪。

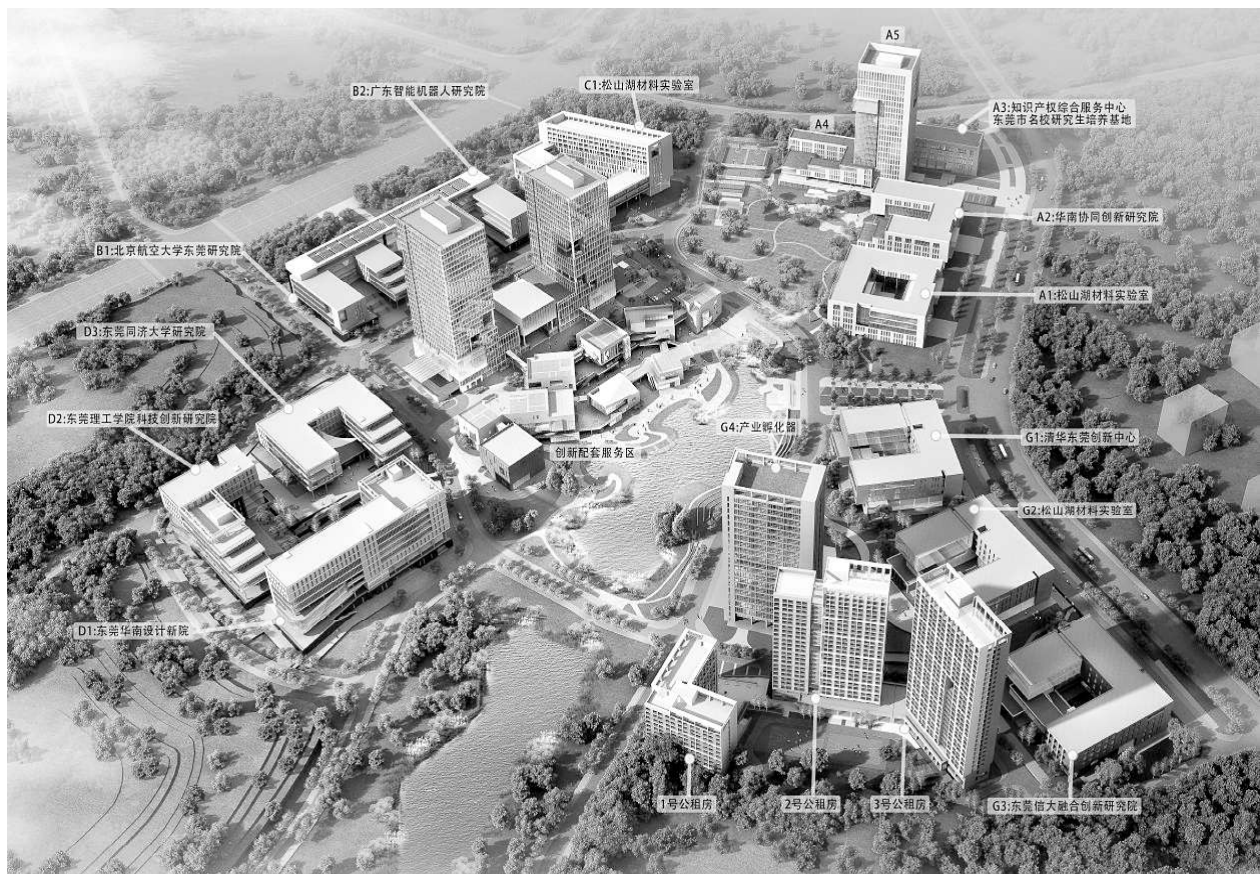
“医用猪试验基地是转化医学应用非常重要的支撑环节,但之前我国在相关基地建设方面的缺失,成为制约猪转化医学应用的一个瓶颈。”潘登科说,建立医用基因编辑小型猪试验基地,就是为了利用良好的硬件和软件优势,进行基因编辑小型猪繁育及研究和应用转化,打造生物材料和器官供体的批量化生产工厂,造福更多的患者。

“猪的农用价值众所周知,在生物医学领域,猪更浑身是宝,除了是异种器官移植

的理想供体,还可以提供生物材料及制品,模拟研究人类疾病等。”潘登科介绍,随着猪的医学化应用越来越多,未来,国内还将陆续建立“医用生物材料专用猪”基地,实现可溯源猪源生物材料的国内采购;建立“超洁净级猪”基地,为各实验单位、院校提供实验用猪,为医院批量提供安全干净的器官移植供体猪;还将作为模拟人类疾病的研究模型,开展医疗器械的小型猪评价,建立药物的临床前动物试验平台。“将猪的医用价值最大化呈现,这是一件造福全人类的事。”潘登科说。

■ 广告

湾区再燃创新创业之火 东莞松山湖国际创新创业社区将打造先行先试的创新创业孵化摇篮



随着松山湖国际创新创业社区在东莞松山湖高新区的揭牌,东莞国际创新创业有了新的堡垒和阵地。

东莞市政府部门、松山湖国家高新区与东实集团多方联手、合力攻坚,全力打造国际创新创业标杆地,与国际人才精英创新创业首选地,全链条服务推动国际化创新资源及成果落地……无论是组织架构之创新,还是参与建设各方力量之强大,抑或建设目标之高远,无不凸显出这座国际制造业名城的创新担当。

东莞将以此作为松山湖创新创业的起点,延伸松山湖科学城的科学功能,承接粤港澳大湾区建设、深圳建设中国特色社会主义先行示范区和东莞市建设广东省制造业供给侧结构性改革创新试验区“三区”叠加的政策试验,在新一轮国际科技竞争和合作中抢抓机遇,推动东莞经济高质量发展。

►► 新起点 高标准打造“创新创业不夜城”

近年来,东莞市委、市政府始终把实施创新驱动发展战略作为核心战略,积极参与粤港澳大湾区国际科技创新中心、综合性国家科学中心的建设,以打造具有国际影响力的松山湖科学城为依托,构建从基础研究到产业培育的完整创新生态,在松山湖科学城集聚了散裂中子源、南方先进光源等世界性的大科学装置,建设了松山湖材料实验室、新型研发机构等科技创新平台,吸纳了华为、生益科技等龙头企业,为推进国际化的创新创业打下了良好基础。

松山湖国际创新创业社区的目标是打造“创新创

业不夜城”,要建成先行先试政策的创新创业孵化摇篮,吸引更多青年创新创业团队集聚。在松山湖国际创新创业社区打造国际创新创业的窗口和标杆地,需要各方力量和资源的参与和支持。

东莞市各部门各司其职,形成合力,加大支持力度,提升政务服务,勇于创新改革,为创新创业提供更为便捷的环境;已入驻创新创业社区的新型研发机构将发挥创新创业孵化器的作用,在创新空间、创新平台、创新实验室、创新工场等方面,给予创新创业团队共享支持;东实集团将持续提供优质服务,配套建设创新咖啡馆、影剧院、图书馆等,为创新创业提供全方位、全时段支持。

未来,松山湖国际创新创业社区将从4个方面打造国际创新创业标杆地:高起点做好谋划,全面贯彻新的发展理念,做好社区建设发展的方案规划,从项目招引、运作机制、软硬件配置、政策设计等方面明确重点任务。

高质量推进环境升级改造,在社区里注入国际化、智能化、年轻化的元素,为科学家和创新创业者工作、生活、学习提供多元化的配套。

高标准打造精品工程,创新观念,强化措施,主动出击,加强与国际性创新创业人才项目的对接,引进一批具有成长性、优质项目,促进社区超常规跨越式发展。

高效率提供创新创业服务,强化服务意识,切实加强内部管理,建立和完善各项规章制度,提高质量和效率,加强要素保障和问题解决,确保项目如期建成见效。

►► 新梦想 全方位打造国际人才精英创新创业首选地

作为东莞集聚创新资源、推动创新创业的重要载

体,松山湖国际创新创业社区(原大学创新城范围)自2016年起投入使用以来,东莞市相继与中科院物理所、华中科技大学、广东工业大学等国内知名高校院所合作,投入超过15亿元财政资金,在社区共建了松山湖材料实验室、广东省智能机器人研究院、华南设计研究院等9家新型研发机构,以及东莞名校研究生培育发展中心等一批服务平台。在地方政府与东实集团、各新型研发机构等的共同服务下,社区孵化了飞思凌、启迪医药等400多家科技企业,招引了近2000名企业家和科学家,为进一步升级发展奠定了良好的基础。

当前,东莞正抢抓粤港澳大湾区国际科技创新中心和综合性国家科学中心先行启动区建设机遇,全力打造松山湖科学城,推动松山湖从“园”向“城”跃升。松山湖国际创新创业社区是松山湖科学城总体规划中的重点项目,加快品质提升和环境营造,在这里打造科学城国际创新创业的示范窗口,正当其时,大有可为。接下来,东莞市科技局将全力以赴推动国际创新创业社区的建设。

具体来讲,在项目招引上,将推动东莞香港城市大学研究院、院联谷等具有国际化元素的企业机构和平台,对接大科学装置、各重大创新平台和国内外知名高校院所的创新创业项目落户社区。

在政策导向上,将把先行先试政策放在社区实施,将社区打造为科技体制机制改革的试验田,并研究出台专项扶持政策,对场地补贴、科技金融、项目配套等予以支持。

在活动组织上,将把院士峰会、技术经理人培训班、创新创业大赛等活动放在社区举办,活跃社区创新氛围。在平台搭建上,将推进仪器设备、实验室、大型会议室、展厅等设施共享,建设科学家俱乐部、企业家私董会等社会组织,打造高层次的创新创业“朋友圈”。

东莞市科技局将紧密联动各有关部门、园区以及各有关机构,以最大的诚意、最优的服务、最好的资源在这里打造国际人才精英创新创业的首选地,帮助有志者成就创新、创业、创富的梦想。

►► 新引擎 全链条服务推动国际化创新资源及成果落地

从区位来看,松山湖国际创新创业社区地处松山湖科学城核心区,东至东莞理工学院,南至华为大学,西至东莞职业技术学院,北至玉兰路,松山湖大学创新城为社区的核心区域。该区域拥有东莞为数不多

集高校院所、新型研发机构、孵化器、商住配套、科技服务、国际交流等于一体的优越创新创业环境。

东实集团党委书记、董事长刘波表示,东实集团将以高度的政治站位,强烈的使命责任感和强有力的工作举措,全力投入到松山湖国际创新创业社区的建设中,特别是做好社区硬件设施升级、创新创业服务链条完善、国际性创新创业人才引进等工作,为打造一流的国际创新创业标杆作出不懈努力。

与此同时,东实集团还将以此为契机,实现松山湖国际创新创业社区与东实集团其他业务领域的协同发展,进一步做大做强国有企业,夯实市属国企在经济社会发展关键领域的引领示范带动作用。

按照计划,社区揭牌后,将充分利用“成本洼地、服务高地、政策特区”的优势,打造园区、校区、社区三区融合的示范点和解决科技成果转化“最后一公里”的试验田,把更多的国际化科研资源和重大创新成果引入进来,将社区打造为推动东莞高质量发展的新引擎。

社区在运营机制上也将坚持用好改革关键一招,以最大限度为创新松绑,支持创新发展。为加强统筹协调,东莞将成立松山湖国际创新创业社区现场指挥部,赋予指挥部统筹协调社区日常事务的职能,在满足各方发展诉求的前提下,提升社区科学管理水平。现场指挥部是一个议事协调机构,下设4个工作组负责执行指挥部决策及其他事务性工作,东莞市科技部门、松山湖和东实集团根据工作任务下放相应的职权,各部门通力合作,不分彼此,分工明确。

借鉴深圳西丽、上海杨浦、香港科大等在三区融合上的做法,东莞市将加强社区与东莞理工学院、东莞职业技术学院等高校资源和松山湖高新区、松山湖科学城等园区资源的联动,打造服务创新创业全链条的国际社区。

社区同时是东莞科技体制机制改革创新的重要试验区,将通过制定专项政策,重点解决新型研发机构和高校科技成果转化的制度问题,为成果的中试熟化和产业化提供全链条服务和全方位支持。

社区揭牌后,东莞将全面完善社区科技要素,优化社区环境配套,吸引松山湖乃至全市的优质项目、创新资源和科技活动优先放在社区,推动高端创新资源集聚,孵化更多龙头科技企业。

预计到2025年底,社区将大量承接松山湖科学城、华为公司、国际知名高校院所科学家集聚创新创业;社区与校区、园区深度融合,资源高效互通;科技成果转化机制灵活,形成科技体制机制改革创新新经验;成为科创上市企业的新摇篮。

(数据来源:东莞松山湖融媒体中心)