

近日,一个国际委员会发布报告强调称,因安全性和有效性还未达标,基因编辑技术不能用来编辑人类胚胎,至少不能将编辑过的胚胎植入子宫用于生育目的——

# 基因编辑再设限 基因疗法会受影响吗

本报记者 陈曦

“基因编辑对人类而言是一项革命性的技术,未来人类通过这项技术,可以攻克很多现在难以治愈的疾病,甚至这种基因编辑技术将改变我们的星球。”南开大学药物化学生物学国家重点实验室特聘研究员、博士生导师帅领感慨地说。

不过近日,一个国际委员会发布报告称,可遗传人类基因组编辑(HHGE)当前还达不到安全、有效地应用于人类的相关标准,各国在决定是否批准这类技术进入临床应用前,应展开广泛的讨论并进行严格监督。据《科学》杂志报道,该报告强调的是,基因编辑不能用来编辑人类胚胎,至少不能将编辑过的胚胎用于生育目的。

此报告发布后,引起了广泛关注,目前全世界很多生物技术公司都在进行基因疗法的研发,有些甚至已经进入临床,这个报告是否会影响基因疗法的发展?

“基因编辑听起来或许比较‘高冷’,但其实平时我们从医生那里听到的基因疗法就是应用了基因编辑技术。”帅领说,目前,基因编辑技术被广泛地应用于医疗领域,其中最先应用的领域就是治疗血液病。

“不过基因编辑并不等于基因疗法。基因疗法是一种通过修饰人类基因来治疗或治愈疾病的技术,需要很多生物技术共同完成,比如细胞培养、免疫疗法、基因载体等,但是基因编辑是基因疗法中的一个不可或缺的关键一环。”帅领解释道。

“基因编辑技术已经有半个多世纪的历史,但真正发展起来,是伴随着被称为‘基因魔剪’的CRISPR基因编辑技术的出现。”帅领介绍,以前的基因编辑是需要DNA双链的同源重组,需要物理化学的办法让DNA双链断裂,这种断裂的概率很低,同源重组的概率也就很低。

## 基因编辑是基因疗法关键一环

CRISPR是原核生物基因组内的一段重复序列,是生命进化历史上细菌和病毒进行斗争产生的免疫武器。帅领解释说,病毒能把自己的基因整合到细菌,利用细菌的细胞工具,为自己的基因复制服务。但细菌为了防止病毒的侵入,清除入侵病毒的外来基因,自身会进化出DNA的切割机制,也就是CRISPR-Cas9系统,利用这个系统,细菌可以不动声色地把外源病毒基因从自己的基因组上切除。

“利用Cas9蛋白,人类改良了基因编辑技术,能把一段作为引导工具的小RNA切入DNA,从而能对基因进行定点切断或改变。这就大大提高了基因编辑的准确度和效率。”帅领说,之前的基因编辑都是通过基因诱变,最终的产物无法把握,而应用CRISPR就可以做精准的基因修饰。

“利用Cas9蛋白,人类改良了基因编辑技术,能把一段作为引导工具的小RNA切入DNA,从而能对基因进行定点切断或改变。这就大大提高了基因编辑的准确度和效率。”帅领说,之前的基因编辑都是通过基因诱变,最终的产物无法把握,而应用CRISPR就可以做精准的基因修饰。

## 编辑体细胞不涉及伦理争议



“脱靶效应只是基因编辑目前无法解决的难题,基因疗法涉及到更多的技术,各个环节都有一些困难需要解决。”帅领介绍。比如,基因疗法往往需要载体的帮助才能将治疗性基因输送到特定的组织和器官中,因此理想的载体也是基因疗法的关键。“常用的基因治疗载体分为病毒载体和非病毒载体两大类。”帅领介绍,其中,病毒载体运用得比较广泛,主要包括逆转录病毒(RV)、慢病毒(LV)、腺病毒(ADV)以及腺相关病毒(AAV)等。据统计,已经上市的基因疗法产品中,有13款是基于病毒载体的,只有3款是基于非病毒载体的。

病毒载体还存在着诸如插入诱变、致癌、免疫反应和炎症加剧等风险。此外,病毒载体的大规模生产存在较高的技术壁垒。而非病毒载体虽然具有低免疫原性、低成本、易规模化等优点,有更好的临床应用前景,但还存在较多未解决的问题,如转染效率低、细胞毒性大、靶向性不高等。

“之所以目前不能编辑人类胚胎的基因组,主要是伦理问题。”帅领说,人的胚胎受精后,14天就会发育出神经细胞,理论上就是一个人了,原则上就不能进行改造处理。在临床上曾经有针对异常胚胎进行基因编辑的实验研究,严格说也是打了个擦边球。

“还有就是脱靶效应,比如我们想删除A基因,但是最终删除的是B基因,这个问题目前还无法很好地解决。”帅领介绍。



“此外,所有生命现象都是多基因、多网络的复杂调控过程,以目前人类对基因的研究,还不能完全准确地了解每个基因的用途。”目前对人类胚胎的基因编辑主要用于研究目的,比如2017年,美国俄勒冈健康与科学大学(OHSU)研究人员利用CRISPR技术,对大批单细胞胚胎的DNA进行了基因编辑,编辑后的胚胎没有植入子宫,只是通过实验证明,在

纠正导致遗传性疾病的缺陷基因过程中,CRISPR技术既安全又高效。

“任何技术应用于临床,都应先进行很好的安全性评估。”帅领说,目前的基因疗法针对人的体细胞进行基因编辑,比如人体组织、脏器,不是用来产生一个人,就不会涉及到伦理问题。

“其实基因编辑并不可怕,可怕的是拿人类胚胎进行基因编辑。”帅领认为。

## 基因载体和免疫排斥仍是未解难题

“在完全实现基因编辑临床治疗之前,需要解决包括如何实现高递送效率,如何实现高容量载体并且实现高效递送,以及如何提供瞬时高表达的载体等一系列问题。”帅领说。

此外,免疫反应也是基因疗法的一大难题。任何时候进入人体的异物,都会遭到免疫系统的攻击,被基因疗法修正的细胞也不例外,这使得疗效降低。寻找一个适当的病毒注射量,既能躲过免疫系统攻击,又能产生治疗效果,也成为科学家们努力的方向。

尽管目前难度还很大,但是基因疗法前景广阔。帅领举例表示,比如有些先天性耳聋是基因导致的,可以通过基因修饰治疗这种疾病,目前在小鼠身上已经取得成功。此外由于肿瘤存在特异性,很难通过某种药物治疗。目前主要是以外科手术为主,但是很难切除干净,容易复发。如果通过基因疗法,从根本上清除导致癌变的基因,就能实现治愈的目的。

“如果说20世纪是药物治疗的时代,那21世纪是细胞和基因疗法共存的时代。”帅领表示,虽然编辑人类胚胎存在各种限制,但对于基因疗法的发展,我们应充满信心。

## 最新报告强调基因编辑应用必须被限定在狭窄范围内,专家认为——

# 攻克遗传性疾病,“定制婴儿”非必需手段

新华社记者 黄莹

多国科学家组成的一个国际委员会近日发布报告说,人类基因组编辑相关技术还没有达到能安全、有效应用的标准,将来可能的应用也必须被限定在非常狭窄的范围。这引发了全球生命科学界热议。那么,支持方和反对方各有什么看法?

## 报告 有治病潜力也可能被滥用

由美国国家科学院、英国皇家学会、中国科学院等多国机构研究人员组成的“人类生殖系基因组编辑临床应用国际委员会”9月3日在相关网站发布题为《可遗传人类基因组编辑》的报告,详细阐述了可遗传基因组编辑技术带来的潜在风险以及监管方面的要求。

随着基因编辑技术在近一二十年飞速发展,有人开始探讨对人类基因组进行可遗传的修改,即对人类精子、卵子等生殖细胞进行基因编辑,由此得到的胚胎会具有相应性状,这些性状还可以遗传给下一代。这具有治疗疾病的潜力,但也可能被滥用于“定制婴儿”,引发了安全和伦理层面的担忧,目前科学界普遍认为这是不应轻易跨越的“红线”。

报告就此提出11项建议,核心内容是:要对人类生殖细胞进行可遗传的基因编辑,当前

技术还达不到安全、有效的应用标准,可能导致编辑脱靶等不可知风险,因此当前不能应用于临床。如果将来有国家允许可遗传基因组编辑技术的应用,初期应被限定在预防严重的单基因遗传病中,例如囊性纤维化、地中海贫血、镰状细胞性贫血、泰萨二氏病等,并且只能在没有其他选择时才考虑使用。

就未来可能用于预防严重单基因遗传病的情况,报告还定义了临床转化途径,确立了对于临床前研究证据的一系列要求,这些证据应确保经编辑的胚胎用于妊娠前,必须如预期那样进行了适当编辑。应通过活体组织检查证明,所有接受活检的细胞中都在预期编辑,而没有非预期编辑的证据。

该国际委员会联席主席、美国洛克菲勒大学校长理查德·利夫顿说:“对可遗传人类基因组编辑的任何初始应用,都应循序渐进地、谨慎地推进,要在可能的益处和危害之间做最有利的平衡。”

## 热议 必要限制还是标准太高

这份报告一经公布,就引起了全球生命科学界热议。对于报告中设定的限制,美国《科学》杂志网站和英国《自然》杂志网站相关报道中都使用了“狭窄”一词来描述。

此前国际科学界有不少人希望推动可遗传

传人类基因组编辑技术的临床应用。英国阿伯泰大学的凯文·史密斯2019年在国际期刊《生物伦理学》发表题为《到干预人类生殖细胞的时间了吗?一种实用主义的视角》的文章说,基因编辑是解决某些疾病的实用方式。

俄罗斯研究人员丹尼斯·列布利科夫曾在2019年表示,计划将经过基因编辑的胚胎植入人类子宫中,目的是修改会导致先天性耳聋的基因。对于新报告,列布利科夫表示,其中允许的可用场景太稀少,以至于没什么意义,实际上就是“原则上禁止了对胚胎基因组的编辑”。

重点关注辅助受孕等领域的英国“进步教育信托基金会”主任萨拉·诺克斯认为,“这份报告超出了它的科学范畴,对人类胚胎基因组编辑来说,‘这份报告设置的条件太过于狭窄’。”

但另一些研究人员认为这种严格限制是必要的。英国伦敦国王学院妇产科教授彼得·布劳德说:“这是一份详细的报告,关于基因组编辑科学的第一章非常出色,报告就能够(或不能)使用可遗传基因组编辑提出了合适的高标准。”

美国威斯康星大学麦迪逊分校生物伦理学家、世界卫生组织一个相关领域委员会的成员阿尔塔·查罗说:“我欢迎这份报告,它继续为正在进行的全球有关生殖细胞基因编辑的科学讨论增加了深度。”

## 共识 编辑人类胚胎的需求尚属小众

总的来说,这份报告确认了国际科学界的一个共识,那就是目前对人类胚胎进行基因组编辑的需求尚属小众。对某些遗传性疾病,目前可以通过其他生殖技术手段解决,比如人工授精多个卵子后,对受精卵进行筛查,找出健康的受精卵植入子宫。

美国加利福尼亚大学伯克利分校的基因编辑专家费奥多尔·乌尔诺夫说,报告仔细梳理了相关问题,结果显示必须要用可遗传人类基因组编辑来解决的问题其实很少。“在基因编辑领域一个公开的秘密是,关于人类生殖(细胞)的编辑实际上是拿着解决方案去寻找问题。”

据介绍,世卫组织此前计划在2020年底前发布一份关于人类生殖细胞基因编辑的报告,本次发布的报告为世卫组织如何在相关领域加强监管提出了建议和参考。

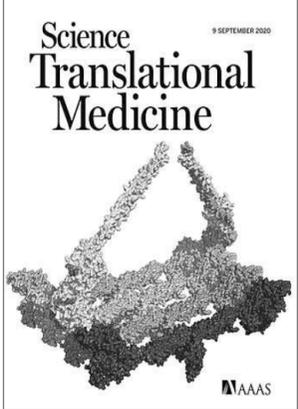
本次发布的报告呼吁,应就相关问题成立一个独立的“国际科学咨询小组”,定期提供相关技术的更新情况,评估可遗传人类基因组编辑的使用建议,并审查未来所有受监管应用的临床结果数据。

英国伯明翰大学研究新兴技术的专家卡伦·杨说,就目前而言,刚刚发布的这份报告至少填补了相关讨论中的一个空白。

## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

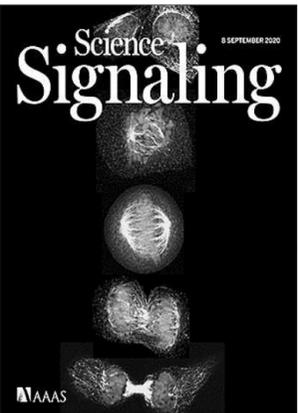
## 人类原发性淋巴瘤水肿 与血管生成素突变有关



《科学·转化医学》  
2020.9.9

当组织液不能进入或从淋巴系统渗透到周围组织时,就会发生淋巴瘤水肿。某些原发性淋巴瘤水肿是遗传变异导致的,但科学家们目前只针对其中少数病例找到了相关的遗传解释。既往研究表明,参与淋巴管形成和成熟的血管生成素2(ANGPT2)的显性阴性突变促进了小鼠淋巴管生成。来自芬兰等国的研究人员现在证明,血管生成素2失活突变与人类原发性淋巴瘤水肿有关。

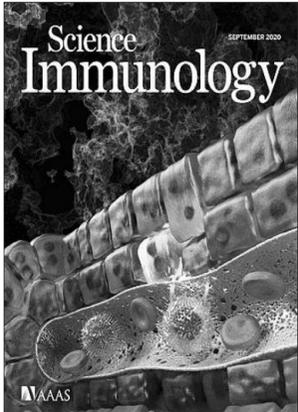
## 新方法有助了解 有丝分裂调控机理



《科学·信号》  
2020.9.8

有丝分裂通常涉及磷酸化和去磷酸化。在这一动态过程中,人们对激酶的作用比磷酸酶的作用了解得更多。美国达特茅斯学院的伊莎·纳莎等研究人员开发了一种综合方法,利用该方法可研究有丝分裂细胞中激酶-磷酸体的相互作用动力学。该方法揭示了PP2Ac-B55磷酸酶的形成对有丝分裂的结束和分裂间期的维持至关重要。它还揭示,CDK1激酶介导的磷酸化可直接和间接地分离磷酸酶的亚基,从而使有丝分裂开始。这些发现完善了我们对有丝分裂过程中磷酸化调控的理解,并提供了一种方法,有助于进一步研究在其他背景下的激酶-磷酸酶关系。

## 肝脏免疫功能 竟受常规T细胞监视



《科学·免疫学》  
2020.9

有些传染病、炎症和肿瘤性疾病,一旦患上后会继发肝脏疾病,这些疾病影响着全世界数亿人,每年约造成200多万人死亡。T细胞反应的失调与这些疾病的发病机制有关。因此,了解肝脏中T细胞的功能和命运至关重要。意大利圣拉斐尔生命健康大学的齐妮亚·菲希特等研究人员,概述了常规T细胞在肝脏免疫监测方面的最新进展,并探讨了决定肝脏免疫和耐受之间平衡的免疫细胞亚群之间的复杂交叉。