

前景光明 道路漫漫

——CRISPR 基因疗法让患者热切期盼

本报记者 聂翠蓉 综合外电

本杰明·多普瑞在9岁时上楼梯不扶着栏杆就很费劲,随后到医院被诊断为杜氏肌营养不良(也称假肥大型肌营养不良)。但很幸运,24岁的他已经活得比其他许多同类患者更久。医生当时只告诉他这是一种无法治愈的绝症,但并没有教他该怎么办。那些经过他轮椅的女孩丝毫不会注意到他,也没有朋友给他打电话聊天,只有妈妈和他相依度日。为了度过一年又一年的生日,他会和妈妈讨论哪些事情不能做。多普瑞就这样“苟且”度过了高中生活。考上大学后,虽然读上了他喜欢的生物化学专业,距离他“当一名遗传咨询师”的梦想也越来越近,但疾病的困扰还是让抑郁症缠上他。

多普瑞的患病原因在于,他体内缺乏一种抗肌肉萎缩的蛋白,二头肌、小腿和胸腔间的横膈膜会逐渐退化成脂肪样物质,最后不得不依靠呼吸机维持生命,直到心脏停止跳动。

控制抗萎缩蛋白合成的基因含有79个外显子,每个外显子指令合成该蛋白的一种组成部分,因此是人类和自然界中最大的基因,其变异方式千奇百怪。多普瑞的问题是他的基因内有一个假性外显子,其中的一个碱基“T”被“G”错误取代,这种变异跟其他病人都不一样,目前为止,科学家就在多普瑞一人体内检测出这种基因变异。

改变思维:精准编辑任何基因

多普瑞会时不时幻想,如果这个微小错误不存在了,自己的生活该变得多美好!去年12月,他了解到,一种叫做CRISPR的基因编辑技术能让他的这个梦想成真。

几个月前,德克萨斯大学西南医学中心的生物学家艾瑞克·奥尔森抽取了多普瑞的血样。很快,奥尔森的实验室告诉他:正如科学家预测的那样,CRISPR是最有可能治愈他的方法。

奥尔森团队在实验室对多普瑞的细胞进行了基因编辑,剪掉了致病的外显子,编辑过程一步完成,只花了三天时间。多普瑞同研究团队一起通过显微镜看见了他的细胞被抗肌萎缩蛋白完美包围。多普瑞表示:“我本来不抱很大希望的,但当看见的瞬间,还是忍不住大声‘哇’地叫了出来。”

“CRISPR能够精准容易地编辑任何基因组”——这样的认知正在改变人们的思维方式。科学家们争相在实验室开展相关试验,描述这一技术新用途的相关科学论文每天平均发表8篇,甚至有人开展用该技术来设计某种外貌特征的婴儿,还有人开展编辑蚊虫基因以便让它们灭绝的试验。

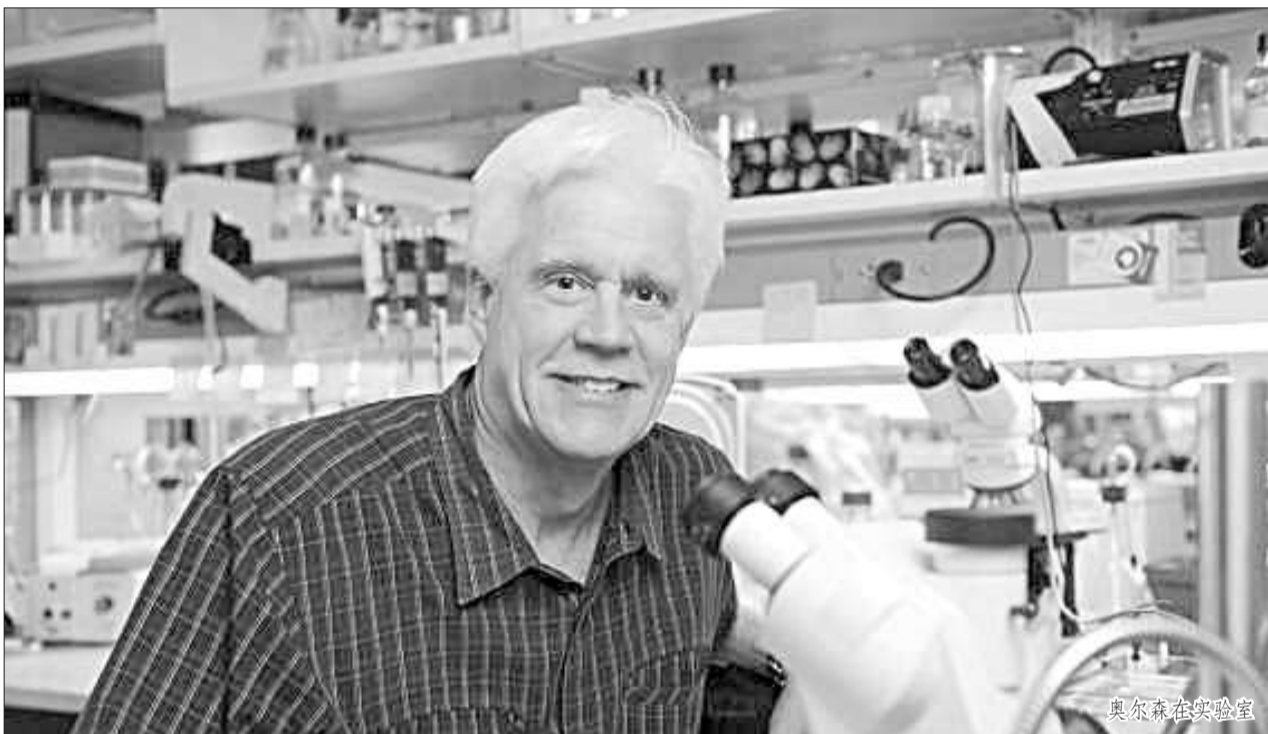
但CRISPR要想真正让人信服,还需发挥它能够治愈多普瑞这



多普瑞和妈妈



身患肌萎缩的男孩们在美国食品和药品监督管理局参加会议,呼吁尽快开展CRISPR疗法临床试验



奥尔森在实验室

类病人的潜力。一些初步研究表明,这一基因编辑技术能提供癌症治疗、阻止HIV和肝炎病毒传染,甚至逆转失明和聋哑症状的新方法。奥尔森表示,CRISPR技术远超我们的想象,必将带领我们走得更远。

超越传统:基因疗法版本升级

科学家现在已经知道有5000多种遗传变异与基因编码错误有关,测序技术每年能帮助发现300多种类似病因,这些疾病甚至有些只有10亿分之一患病几率。杜氏肌营养不良却是一种比较常见的遗传病,大约每4000个男孩中就有一人患病,女孩通常只是隐性携带者。

基因编辑或许是消除这类疾病的唯一方法,只需一次治疗就可长期改变病人的DNA。CRISPR更是超越了30年来利用病毒将基因指令插入活体细胞内的传统基因疗法,对于抗肌萎缩蛋白来说,因其所含外显子太大,根本无法把它装入病毒载体内,传统基因疗法已经无计可施,但CRISPR能精确实施DNA剪切,许多疾病只要把错误基因剪切就行,无需加入新的基因,因此通过删除基因致病,CRISPR将大范围治疗更多疾病,许多医生将其称为“基因疗法2.0”。

经过30年的研究,目前只有两种基因替代疗法在欧洲获得通过,用以治疗遗传疾病。但奥尔森坚信,CRISPR是治愈杜氏肌营养不良的最佳选择。今年初,他通过老鼠实验证明,向老鼠静脉注射含有CRISPR成分的病毒载体,成功修复了其肌肉萎缩的变异,“一旦人体试验有效,这种疾病将可能被完全治愈。”

人体试验:两年之内或能展开

奥尔森表示,他将在两年内开展杜氏疾病的首批人体临床试验,可能是只有几个男孩参与的小规模试验。他还将与美国儿童医院基因疗法研究中心的杰瑞·门德尔合作,在一年内开展针对猴子的试验,为人体临床做好准备。研究人员都在期待他们的试验能带来令人振奋的效果。

一直在跟进实验进展的多普瑞对治愈自己并没有抱很大希望。他道研究还要几年时间,而且因为他的变异独一无二,需要研究人员专门为他设计疗法。“相对于治疗我的疾病,我更加关注这一研究的科学意义。”但他的妈妈加入了跟多普瑞患有相同疾病的家长们组建的社交群,家长们总是在问,什么时候才能加入临床试验。

不只有这些病人和家属在焦急地关注,无数癌症、艾滋病和镰状细胞性贫血等患者也在关注着奥尔森实验室,以及CRISPR技术能否开创一个全新的医疗时代?

治疗局限:只能删除不能加入

CRISPR大大简化了基因编辑过程,但其用于治疗人类疾病却要另当别论。科学家们只能用它来精准删除基因的某个关键部分,并不能加入正常基因完成修复,也就是说,它不能简单地完成两个基因代码的互换。因此这一技术目前只能用来研究那些只需删除错误

基因就能消除症状的病情,杜氏疾病就是其中一个,另一个是镰状细胞性贫血,这种病在非洲裔美国人中比较常见的疾病。以前,医学研究人员对后者关注相对较少,随着认识到仅删除其中的变异部分就能获得治愈效果,关注的人群越来越多。专注于镰状细胞病多年的米切尔·威斯现在每天都会接到基因编辑公司打过来的电话,要求与他合作开展基因疗法试验。

在研究过程中,除了要检测出删除遗传变异能否治愈疾病外,还要找到方法将CRISPR的指令载入体内。目前大多数实验室还是选择病毒作为载体。

CRISPR在某些身体部位删除基因更容易,比如删除血细胞中的基因最简单,只要把这些细胞从体内抽出来,删除基因后再输入回去即可。只要你敢想,或许有一天可以用CRISPR来改写人脑内的基因,以治疗各种神经性病变。

奥尔森表示,利用CRISPR仅删除某个关键变异,就能治愈约80%的肌萎缩病例。他们目前正在开展的是针对外显子-51的试验,删除这一外显子能治愈13%的杜氏肌萎缩患者。

现在最大的未知是,CRISPR能否编辑体内足够数量的肌肉细胞并合成足够数量的抗萎缩蛋白。人体40%的物质由肌肉组成,包括心肌、臀大肌和二头肌等,含有数十亿细胞。到目前为止,奥尔森已经成功在5%到25%的肌肉纤维中生成了抗萎缩蛋白,即使不能治愈,编辑15%的肌肉细胞也足以缓解患病男孩的肌萎缩症状。

龟兔赛跑:“乌龟”终将获得胜利

奥尔森设计的杜氏疾病人体临床试验已经获得一项商业支持,Editas公司将委托他与杜克大学合作,但具体试验日期还不愿公开。这家最知名的CRISPR公司一直都很低调,虽然基因编辑技术具有很大潜力,但证明其是否有效往往要花费十来年时间。公司经常会收到绝望的父母发来邮件询问:“CRISPR能治好我的孩子吗?”理论上答案是肯定的,现实中却只能给出令人失望的回答:“听到你儿子患病我很难过。很不幸,我们还在初期临床阶段,人体试验还无法开展。”

另外,某个CRISPR疗法往往针对某类特殊的基因变异进行剪切,因此可能只会治愈少数人甚至某个人。比如多普瑞,他的基因变异独一无二,因为不在外显子-51附近,他不能参与奥尔森即将开展的第一批CRISPR临床试验,只能等待针对他的错误外显子基因的CRISPR疗法。通过与奥尔森的接触,多普瑞仍然看到了治病的希望之光。“虽然只是针对我一个人的疗法,但因为一次就能治愈,可能费用不会太贵吧。”

但是会有人针对某个人设计药物试验吗?谁为试验买单?这个以前没有遇到的空白领域还需深思熟虑和广泛讨论。或许与终身服药、轮椅生活、不能独立等相比,一次性CRISPR疗法即使花费数百万美元也不为贵。

就像基因疗法1.0经过30年发展还没广泛使用,如果把CRISPR疗法看做龟兔赛跑中的乌龟,而不是兔子,虽然过程很慢,但最终会胜利到达终点。医生本来预计多普瑞不会活过19岁,但他已经24岁,或许10年后他还好好活着。“到时他一定能接受治疗。”多普瑞妈妈的眼神中充满着期待。

虚拟现实(VR)技术不再是电子产品的专宠,它或能带你穿越到下个世纪,虚拟体验未来海洋的真正环境;或让你来一场虚拟“沐浴”,切身感受加热洗澡水的能源消耗……美国斯坦福大学虚拟交互实验室主任杰瑞米·白朗松正在把虚拟技术演变为一种教育工具,让接近真实的虚拟体验更有效地改变人们的思维和行为方式。

“触摸”2100年的海底世界

最近,利用白朗松开发的一种名叫“实地考察”的虚拟现实技术,一群志愿者从高楼大厦“穿越”到美丽的海滩,从现在“穿越”到2100年,体验了气候变化对海洋酸化的影响。

他们本来站在位于华盛顿办公区8层的一间会议室里,戴上白朗松的虚拟头盔戴上双眼和双耳后,瞬间“穿越”到意大利那不勒斯海底深处的岩石暗礁上。四周充满着彩色珊瑚和海螺,还有各种漂亮的海鱼游来游去,海水拍打出舒缓的声音,一切美不胜收。他们完全忘记了这是虚拟世界,感觉自己置身在那那不勒斯,这里的海螺多得不计其数。

但当时间“来”到2100年,情况发生巨变。利用特制船桨作为虚拟“手”,他们“触摸”到大量气泡从火山口喷发而出。珊瑚不再鲜艳夺目;岩石上布满暗淡藻类,变得模糊浑浊;许多海洋动物消失,再也找不到一只海螺。这种令人崩溃的后果,就是因为对气候变化不采取行动导致的2100年的海洋状况。

虚拟体验帮助降低碳排放

这些气泡其实是海底在排放二氧化碳,“联合”大气中的二氧化碳,与海水发生反应生成具有腐蚀性的碳酸,威胁着海洋生物的生命。白朗松表示,大部分人对海洋酸化知之甚少,有些人甚至将它与酸雨混为一谈。“气候变化将给海底世界带来灾难性影响,我们不可能要求每个人阅读气候学相关论文,所以必须找到更简单的方法。”

现有宣传手段主要是幻灯片展示或播放视频,而虚拟现实技术更能触动受众的内心,更能产生一种“立即采取行动”的共鸣。“这些通过虚拟实践获得的认识更能激发参与意识,或游说官方制定政策,或降低自己的碳足迹。”

白朗松实验室还在开展其他类似研究,佐证了虚拟技术作为教育工具立竿见影的效果。

在一个试验中,为了对“给水加热所消耗的能量”有更深入认识,参与人员选了一个虚拟热水澡,并在洗澡过程中感受被加热洗澡水“吃掉”的煤炭资源。白朗松团队在水槽中放入测温量的感应装置,结果发现,与那些通过文字资料接受教育的对照组相比,参与过虚拟实验的人员洗一次澡所用的热水更少。

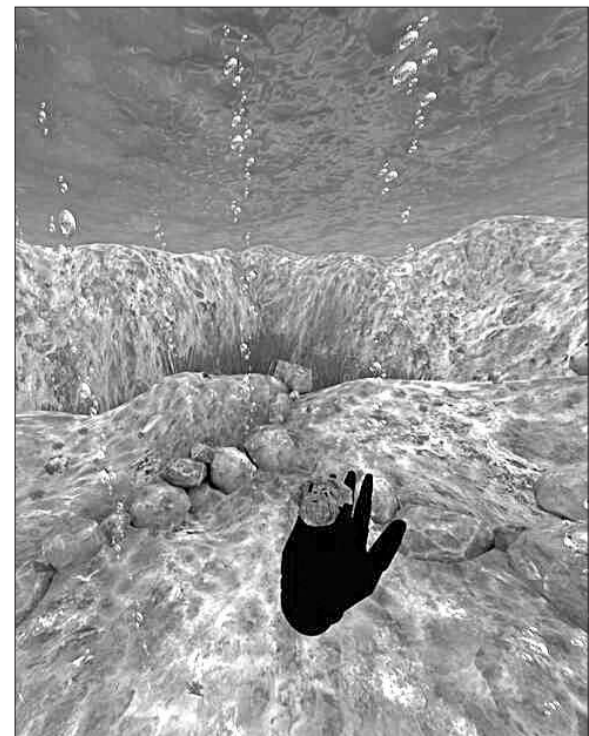
另一组实验中,让参与人员通过虚拟技术砍伐树木,然后跟踪发现,这些参与者与那些通过阅读文字和观看视频接受教育的对照组相比,用纸量节约多达20%。

延伸虚拟技术的教育功能

除了教育人们争当环境友好公民,虚拟现实技术还能在激励人们为退休生活增加储蓄、更好锻炼身体、更关心社会热点问题等方面发挥教育作用。

比如,白朗松团队还在开展一种虚拟技术,让参与人员体验无家可归者的生活,以便更多地帮助社会弱势群体。在这种虚拟技术实验中,参与人员被“赶出”自己的公寓,只能在自驾车里睡觉还被警察传讯,最后跟其他无家可归者乘坐同一辆公交车,体会往返三小时不下车的感受。

白朗松表示,希望这种虚拟技术对参与者的影响,能像那些真实生活中的无家可归者一样深入改变他们的思考和行为方式。他还希望海洋酸化虚拟技术能进入学校和博物馆,甚至上传到电脑,让人人都能免费体验。通过这种普及教育,激励更多人追求低碳生活,“将来掌握在自己手中”。



利用特制船桨作为虚拟“手”体验虚拟海底世界

虚拟的现实 真实的教育

VR技术有助改变思维与行为方式

本报记者 聂翠蓉 综合外电