

基因编辑“猪 1.0”升级为“猪 3.0”

异种器官移植技术再获突破



资料图

2017年,当世界首批消除内源性逆转录病毒的基因编辑“猪 1.0”诞生时,领衔该研究的美国 eGenesis 公司联合创始人杨璐菡告诉记者,希望将来“在中国建立中国人自主研发的机构,致力于为中国病人研发异种器官移植的治疗手段”。

时隔三年,杨璐菡归国后组建的杭州启函生物公司领衔团队在英国《自然·生物医学工程》杂志上宣布做出有望用于临床的异种器官移植雏形——“猪 3.0”,成功解决了去除猪内源性逆转录病毒和增强异种器官免疫相容性两大异种移植安全性难题,这让她和团队距离实现“人人用得上”的异种器官移植梦想更进一步。

无惧疫情 基因编辑“猪 3.0”顺利诞生

持续至今的新冠疫情让全球科研受到干扰。对杨璐菡来说,疫情虽导致原有的一些国际学术活动被迫取消,却给团队更多时间专注于科研,并通过比此前更加密集的线上会议与国际同行交流。

“生物行业不像别的行业,大家的‘敌人’不是彼此,而是新冠病毒、是癌症、是器官缺失。这是一个全球性课题,我们绝不会闭门造车,而是希望和国际优秀科学家、医生和监管机构保持紧密沟通,这样才能做出全世界都认可的领先产品。”杨璐菡日前接受记者采访时说。就在刚刚过去的一周,为参与国际会议,团队成员已连续熬了几个通宵。

不负夜以继日的努力,基因编辑“猪 1.0”的升级版——“猪 3.0”顺利诞生。参与研究的还有云南农业大学、美国哈佛大学、马萨诸塞综合医院、eGenesis 公司等。研究人员利用 CRISPR/Cas9 基因敲除技术和转座子基因插入技术修改了猪的一批基因位点,培育出的猪体内不含内源性逆转录病毒,与人之间免疫和凝血方面相容性更强,并具有正常生理特征、生育能力以及向下一代传递编辑基因的能力。

2017年,哈佛大学医学院遗传学教授乔治·丘奇和杨璐菡团队在美国《科学》杂志上宣布培育出世界首批不携带内源性逆转录病毒的“猪 1.0”,从根本上解决了猪器官移植到人体内可能导致病毒传染的风险。2018年,“猪 2.0”诞生,进一步

解决了异种器官移植免疫排斥问题。新诞生的“猪 3.0”结合了前两代优势,更具临床应用潜力。

21日发表于《自然·生物医学工程》的最新研究显示,在体外免疫测试中已区别不出“猪 3.0”细胞和人细胞,显示出很好的免疫相容性。论文通讯作者杨璐菡介绍,团队正在灵长类动物身上测试“猪 3.0”器官的有效性和安全性,已取得一些“让人激动的阶段性成果”。

“全球每年器官移植缺口巨大,再加上程序、价格以及质量的不均一性,只有少数人排得上。我们的梦想是用知识和努力,让未来的器官治疗产品不论贫富贵贱,人人都能用得上。”杨璐菡说。

据介绍,目前团队主要利用“猪 3.0”进行肾脏、肝脏和胰岛的异种器官移植实验,希望将来能满足尿毒症、急性肝炎和糖尿病患者的器官移植需求。马萨诸塞综合医院移植科主任詹姆斯·马尔克曼表示,相关研究为数以百万计等待器官移植的病人带来了希望。

三大难点 异种器官移植之路还有多远

据不完全统计,每年全球约 200 万人需要器官移植,而器官捐献数量远低于需求。异种器官移植研究成为解决“移植器官荒”的重要途径,但同时面临异种病毒传播、免疫相容性和功能相容性三大技术难点。

猪的器官组织结构、生理功能和大小与人体器官相近,被视为异种器官移植供体最佳动物之一。但是将猪器官移植到人

体面临两大医疗风险:猪的基因组携带内源性逆转录病毒,移植到人体后可能有“毒性”;猪器官可能在患者体内引发免疫排斥反应。

内源性逆转录病毒异种传播风险已随着“猪 1.0”的诞生而被“攻破”,针对免疫相容性的研究也不断取得进展。2019年,巴西圣保罗大学生物科学研究所利用基因编辑技术试图关闭猪体内 3 个能引起人体排异反应的基因,旨在消除人体免疫系统对猪器官的排异。

功能相容性问题是尚待解决的技术挑战,被移植的猪器官能否完全发挥原有人体器官维持荷尔蒙分泌、代谢平衡等功能仍有待检验。

杨璐菡说,解决“供体猪”的异种病毒传播风险和免疫相容性只是“万里长征第一步”,目前团队正在不停摸索和改进功能上的相容性,例如观察被移植猪肾的灵长类动物是否能通过肾素的分泌保持水电平衡稳定等。

即使技术难题得以攻破,未来在商业化道路上,异种器官移植仍面临伦理、监管等诸多挑战。比如,如何权衡用于器官供应的动物伦理?如何适当监管以引导有关机构负责而又积极地发展技术?

“技术进步往往超前于监管、伦理规范及民众认知。作为科研工作者和技术推动者,我们有责任很好地思考这些问题,并跟大家分享我们思考的逻辑。所有技术进步,能否应用到某些场景和在什么情况下可以应用到这些场景,必须通过持续探讨才能形成有益框架,真正推动技术改变社会。”杨璐菡说。

据新华社

发病致死率近 100%的 狂犬病有克星了?

科学家找到抑制狂犬病毒的关键“开关”

狂犬病的治疗是世界性难题,发病后的死亡率接近 100%,我国每年因狂犬病死亡的人数在所有传染病中排第四位。

最近,华中农业大学狂犬病研究团队在国际学术期刊《基因组生物学》在线发表论文称,他们在揭示狂犬病致病新机制的研究方面取得新突破。9月12日,论文通讯作者赵凌教授告诉记者,他们终于找到了抑制狂犬病毒的关键“开关”。

通过大数据筛选找到“靶点”

赵凌告诉记者,狂犬病的致病机制目前尚不清楚,给治疗带来很大的难度。此外,被犬咬伤后接种疫苗需要打 4 到 5 针,有的患者会中途放弃,导致免疫失败。赵凌曾在 2004 年去美国佐治亚大学攻读博士,期间开始研究狂犬病毒;2012 年回到母校华中农业大学建立了自己的研究课题组,8 年来一直在从事这一领域的研究。

赵凌有两个最大的愿望:一是弄清狂犬病毒的致病机制,在临床治疗上取得突破;二是开发新型疫苗,把疫苗免疫的针数降下来。这次发表的最新论文中,他们不仅在狂犬病毒的致病机制研究上取得突破,还发现了一个比较好的药物靶点。

“这项研究,我们持续进行了 5 年。通过高通量筛选和大数据分析,我们率先找到了这个靶点。”赵凌说,它是一个表观遗传学的关键蛋白(EZH2),也是控制下游基因表达的一个开关。关掉它,下游基因表达增加,从而对狂犬病毒起到抑制作用。

“EZH2 是个明星分子,之前人们发现它可以控制肿瘤的生长,以它作为靶点设计的药物,可以抑制肿瘤相关基因表达。”赵凌说,这是首次在神经元中发现能通过降解 EZH2 来抑制病毒的长链非编码 RNA(lncRNA),它被命名为 EDAL。

狂犬病毒主要破坏的是中枢神经系统,而这类病毒的基础研究目前仍然滞后,致病机理不甚明晰,因此这类病毒性疾病的有效防控和临床治疗面临极大的困难。

“狂犬病毒在中枢神经系统里面的致病机制一直是一个比较大的空白。”赵凌表示,这次新研究发现,中枢神经系统中有一些对抗狂犬病毒的特异性基因。之前的研究认为,狂犬病毒进入大脑以后就可以大肆增殖并对神经元进行破坏,神经元中没有对抗病毒的宿主基因。

赵凌说,这项研究为进一步研究嗜神经病毒与宿主相互作用的机制提供了新思路。在这个机制的基础上,科学家有望找到有效抑制病毒的新靶点,从而开发出特异性的抗病毒药物。

为抗病毒药物研发提供新方向

“以狂犬病为模型,我们可以解析更多嗜神经病毒的致病机制。”赵凌介绍,中枢神经系统是人体免疫反应较弱、最容易被病毒侵占的地方。比如我们熟知的疱疹病毒、艾滋病毒、寨卡病毒等,其实都可以对中枢神经系统造成损伤。

赵凌说,这次研究还有一个更大的发现,之前国际上的研究表明“开关”点(EZH2)结合 lncRNA 是非特异性的,而他们则找到了一个特异性的位点,颠覆了之前的传统观点。

“特异和非特异具有较大区别,比如说你可以针对靶点特异性的结合,缩小非特异性反应,对以后的药物研究有很大的帮助。”赵凌告诉记者,这为未来的药物研究提供了一个新方向。这次研究找到了一个抑制病毒的关键开关,并找到了控制这个开关的关键位点,未来可以研发出既能对抗病毒又能抗肿瘤的药物。

据新华网

我国成功研制“校正场线圈”

为国际热核聚变实验堆重要部件

记者从中科院合肥物质科学研究院获悉,近期该院等离子体物理研究所成功为国际热核聚变实验堆(ITER)计划研制出重要部件“校正场线圈”,并于 9 月 22 日正式竣工交付,即将运往法国 ITER 建设现场。

ITER 计划是当今世界规模大、影响深远的国际大科学工程,我国于 2006 年正式签约加入该计划。中科院合肥物质科学研究院等离子体物理研究所承担

了多项 ITER 采购包研发任务。

据了解,9 月 22 日竣工交付的“校正场线圈”是 ITER 主机的重要部件,共有 3 组 18 个线圈,主要用来补偿线圈制造、接头、引线及装配误差造成的纵场和极向场线圈绕组位形偏离所带来的磁场误差。

“校正场线圈”的制造工艺复杂,涉及到超导、低温、绝缘、材料、焊接、电测试等多个学科,由中科院合肥物质科学研究院

等离子体物理研究所承担全部设计工艺开发和研制。

中科院合肥物质科学研究院副院长、等离子体物理研究所所长宋云涛介绍,他们研制的磁体具有尺寸大、截面小、精度高等特点,线圈整体轮廓精度误差控制在 1 毫米内,超导接头最大电阻值小于 5 纳欧,多项性能指标达到国际先进水平。

据新华社