



重塑生命

编译/赵瞭 鲍杰

认识CRISPR

CRISPR是clustered regularly interspaced short palindromic repeats (成簇规律间隔短回文重复)的首字母缩写。其实, CRISPR已有数亿年的历史了。它起初是细菌抵御病毒的一种机制。病毒这种不速之客懒得构造自己的复制系统, 喜欢把它们的遗传基因片段插入到细菌的细胞内。当细菌受到病毒的感染时就会进行反击, 用一段DNA片段包围住入侵的病毒DNA片段, 然后将这段病毒DNA片段从自己的基因序列上切出去。

虽然细菌进化出这种聪明反击机制的历史如此悠久, 但只到最近才被人类知晓。一家丹麦酸奶公司的研究人员发现, 他们的酸奶变得特别酸的原因是其中的益生菌正在利用CRISPR机制抗击入侵的病毒。虽然酸奶做砸了, 但这个发现对科学家来说却是异乎寻常的重要。

经过10年的研究, 杜德娜和卡尔庞捷在2012年优化了CRISPR系统, 使它更标准、更方便, 而且证明了不仅仅是细菌, 任何来源的DNA都可以进行CRISPR操作。这是一项真正的颠覆性技术。

自从1953年沃森和克里克发现DNA的结构之后, 科学家们一直试图操纵植物、动物甚至人类的DNA。但是改变基因, 尤其是用一种精巧且有目的性的方式改变基因, 从来都不是一件简单的事。在杜德娜和卡尔庞捷的发现后数月, 张峰证明CRISPR技术可以应用于人类DNA的操作。这些工作使遗传学一夜之内被改写。现在, 至少在理论上, 科学家们可以利用这个新工具对任何基因组进行前所未有的操作: 删除、添加, 甚至插入几组全新的DNA片段。

现在, 理论的可能性已经成为现实。CRISPR制造出了第一种无法变褐的蘑菇, 第一批由DNA增强型细胞产生的有漫画里一样强壮肌肉的狗, 还有一系列正待走向

市场的优质农作物。有人甚至利用CRISPR培育了可以抵抗疟疾和寨卡病毒的蚊子。

未来的疾病克星

美国宾夕法尼亚州立大学卡尔·朱恩博士正在做一项雄心勃勃的研究项目: 用颇具争议的CRISPR基因编辑工具治疗18位晚期癌症患者。

朱恩说: “早期的基因修补尝试就像在黑暗中飞翔。有了CRISPR之后, 我决定在人身体上尝试一下。” 朱恩的实验是CRISPR技术在人体上的首次尝试, 同时也是迄今为止对人体基因组进行的最大规模的基因操作。朱恩的18位实验患者将成为世界上第一批接受CRISPR编辑处理细胞的患者。在治疗中, 他将对患者的细胞进行基因编辑, 使它们具备抵御癌症的能力。像许多癌症患者一样, 这些患者已经尝试了各种治疗方法, 已经没有治愈的希望。在杜德娜、卡尔庞捷和张锋工作的基础上, 朱恩的小组将提取患者的免疫T细胞, 然后用CRISPR技术改变这些细胞的3个基因, 把细胞们转化成抗击癌症的超级战士。然后, 他们把这些基因编辑过的抗癌T细胞重新融合到体内, 看这些细胞是否能够找到并摧毁癌肿瘤。

人们对实验结果寄予了厚望。无论是否成功, 这一尝试都将为如何正确改写人类基因编码提供重要信息。朱恩的研究可能会证实, CRISPR不仅对癌症, 还可以对诸如镰刀型细胞贫血症、囊性纤维化等基因缺陷型疾病, 以及II型糖尿病、阿尔兹默等慢性疾病提供革命性新疗法。听起来还有点遥远, 但这样的研究是迈向这一目标了不起的第一步。

前行的困阻

在人体中应用CRISPR仍有巨大争议, 部分原因在于这一技术非常简单。科学家既然可以高效编辑癌细胞

的基因,就可以改变发色基因、肥胖基因、数学能力基因等。伦理学家担心,如果这一技术被别有用心的人利用,后果将不堪设想。

到目前为止,美国国家卫生研究院(NIH)是世界上最大的研究基金提供者,但尚未决定支持人类胚胎的CRISPR研究。美国国家卫生研究院同时也反对在所谓种细胞(如卵细胞、精子或胚胎细胞)中使用CRISPR技术,因为这样的基因改变是永久的和可遗传的。

朱恩的实验得到了美国国家卫生研究院重组DNA咨询委员会开出的绿灯。这个委员会于20世纪80年代成立,用于评估所有人类基因治疗实验的安全性。任何基因治疗都包含风险,比如基因可能在意想不到的地方发生改变,或者产生意外的副作用等。至少到目前为止,CRISPR技术的动物实验表明该技术可以得到很好的控制,负面效应发生的概率极小。

随着CRISPR技术的应用日益广泛,深层次的伦理道德问题也随之出现。没人反对将CRISPR用于治疗晚期癌症病患,但慢性患者呢?治疗残疾呢?CRISPR可以用来治疗肥胖症吗?毕竟肥胖症也引发了大量危及生命的疾病。谁来决定CRISPR的使用界限?

对于像朱恩、杜德娜、张锋这样的研究人员来说,谨慎小心地推进CRISPR技术是他们的唯一选择。去年,杜德娜邀请了一些遗传学的领军人物参加一个峰会,讨论了应用CRISPR编辑人类基因所引发的忧虑和恐慌。大家达成共识,自愿暂时中止利用CRISPR编辑人类胚胎基因的研究,因为这样的胚胎可以被植入母体并孕育出来,而其后果还未可知。目前所有涉及人类胚胎的CRISPR研究都还是在实验室内进行的。

接下来几个月,美国国家科学院有望颁布一项CRISPR技术应用的指南,以规范这一技术何时、怎样在疾病治疗使用。这份报告还需要在科学界以及公众中进行进一步的探讨。最终是不是增添新的条款,还取决于科学家们能把CRISPR技术应用到何种限度,还有消费

CRISPR的应用成果

蘑菇: 科学家利用CRISPR使蘑菇变成褐色的基因失效。这项实验没有涉及蘑菇以外的DNA,因此美国农业部并未对其进行干预。

蚊子: 由于只有雌蚊叮人,一些科学家改写了蚊子的基因组,让它们更多地产生雄蚊。还有科学家编辑了蚊子的DNA,使它们可以抵御疟疾。

艾滋病(HIV): 一旦艾滋病病毒感染了细胞,这一过程就很难逆转。而CRISPR可以将艾滋病病毒从细胞正常的基因组中清除,让细胞重获健康。

马铃薯: 高温加热时,马铃薯会释放出一种致癌物质。科学家重新编辑了相关基因,使马铃薯在烹饪时不会危及人体健康。

胚胎: 关于人类胚胎如何发育还有很多未知的问题。CRISPR可以删除胚胎的一些基因,来看哪一个基因会影响胚胎的健康发育。

大豆: 大豆是易于种植的作物,但是它会大量产生不健康的反式脂肪。一个生物科技公司编辑了大豆的基因组,使它可以产生像橄榄油一样营养丰富的油脂。

狗: 中国科学家通过编辑狗的肌肉生长抑制素基因,创造出了一种超级狗。这种肌肉强壮的大块头狗会是CRISPR创造运动员的前奏吗?

癌症: 在第一例应用CRISPR治疗人类疾病的实验中,研究人员改造了免疫细胞,使它们可以更好地抗击癌症,而后将免疫细胞重新注射到病患体内发挥作用。



者和相关的利益集团对这项技术的接受程度。📊

(本文作者赵瞭为华东理工大学生物工程学院在读研究生;鲍杰为华东理工大学生物工程学院教授,博士生导师)

CRISPR如何对DNA进行编辑

