

对标艾滋病治愈唯一案例—— 世界首例基因编辑人体造血干细胞成功移植

一例与“柏林病人”(全世界唯一被治愈的艾滋病患者)相似的案例出现在北京。患者与“柏林病人”同患血液肿瘤兼艾滋病,治疗方案同是造血干细胞移植;不同的是,前者通过基因编辑的方法获得 CCR5 基因突变的造血干细胞,而后的突变天然拥有。

近日,《新英格兰医学杂志》在线发表了我国学者这项“以基因编辑技术之长,补‘柏林病人’之短”的探索——北京大学生命科学学院邓宏魁教授、解放军总医院第五医学中心陈虎教授、首都医科大学附属佑安医院吴昊教授等团队合作,利用基因编辑手段在人体造血干细胞中失活

“经过基因编辑的 T 细胞体现了更强的抗敌能力”

“研究之初,我们最担心它们能不能活下来。”邓宏魁说的它们,指的是进行了基因编辑的干细胞。邓宏魁解释,干细胞进入新环境其实很脆弱,患者进行了清髓,如果基因编辑后的干细胞难以在体内存活,那么患者的生命会有危险。

因此,保险的方法是“兼有”,同时输入编辑的细胞和未经编辑的细胞。但保险的方法往往不是最有效的方法。陪伴进入的未编辑细胞可能阻碍编辑细胞发挥最大效能,例如产生竞争,“由于干细胞竞争性定植的原因,体内检查到的基因编辑效率会相应下降。”邓宏魁说。

未编辑细胞还有可能成为“猪队

使用 8 种“剪刀”,提效率、防脱靶

CRISPR 基因编辑技术的编辑效率和脱靶效应,一直羁绊它迈向临床。为了使其满足临床要求,邓宏魁和团队打出一套“组合拳”。

“造血干细胞多处于‘静息态’,本身是很难处理的,对于其他干细胞适用的基因编辑手段,对它可能不管用。”邓宏魁说,“例如基因枪‘打靶’的方法,即便将编辑的‘剪刀’放进去了,可整个细胞不活跃,也不会带动‘剪刀’编辑。”

在先期建立经试验动物验证的技术体系基础上,邓宏魁团队摸索多种条件,建立能进行基因编辑的造血干

未来一次治疗有望获得持久性疗效

“在停药 4 周后,患者体内的 HIV 量出现了反弹。”邓宏魁说,尽管基因编辑效率是 17.8%,但由于与未编辑细胞同时输注,体内的编辑细胞占比徘徊在 5%-8%。

与“柏林病人”使用的天然 CCR5 突变 100%的干细胞相比,5%-8%显得有些势单力薄,无论是输入策略还是基因编辑效率,都是未来需要调整和努力的方向。

“未来可以考虑单纯移植经过编辑的干细胞,从而提高编辑后的干细胞的植入。”邓宏魁说,此次研究验证了安全性、可行性,但仍需大幅提高基因编辑的效率,以提高有效性。

邓宏魁对编辑效率提高的工作表

CCR5 基因,并将编辑后的干细胞移植到 HIV(艾滋病病毒)感染合并急性淋巴细胞白血病患者体内产生效果,这在世界上尚属首次。

基因编辑的造血干细胞能够在患者体内存活并从“少数外来者”繁衍为“绝对多数的原住民”,是治愈艾滋病的关键。

“这项研究成果是第一步,它证明了基因编辑后的造血干细胞在人体中是安全的,并且能够存活下来,甚至有可能‘逆境繁衍’。”北京大学生命科学学院教授邓宏魁对科技日报记者说,研究团队后续将继续提高基因编辑效率,调整治疗方案,以达到治愈的目标。

友”,助长病毒攻势。清华大学艾滋病综合研究中心主任张林琦在接受媒体采访时点评道:抗艾滋病用药暂停期间病毒反弹,有可能是因为未经基因的 CD4+T 细胞(干细胞分化而来)为病毒的复制和反弹提供了场所。

这是一个艰难的选择。最终,为了最大程度上保证患者利益、临床安全,团队选择了最保险的方案,确保白血病治疗。

最终的结果令研究团队欣慰,在一同面临劲敌 HIV 时,经过基因编辑的 T 细胞体现了更强的抗敌能力,在 T 细胞总数量占比上从 2.96%增加到 4.39%,相当于提高了 1.5 倍。

细胞的预处理培养方法,不仅让它“动起来”,还不破坏它的干性、稳态、生存能力等。

团队尝试了 8 种导入“剪刀”的转染方法,采用缩短编辑时间、引入配对的向导 RNA 策略等,探索提高编辑效率、降低脱靶效率的方法。

在真正的患者体内,这些技术方案经受住了考验。邓宏魁表示,研究结果给出了答案:基因编辑在持续性、脱靶性、有效性方面可以接受临床检验。

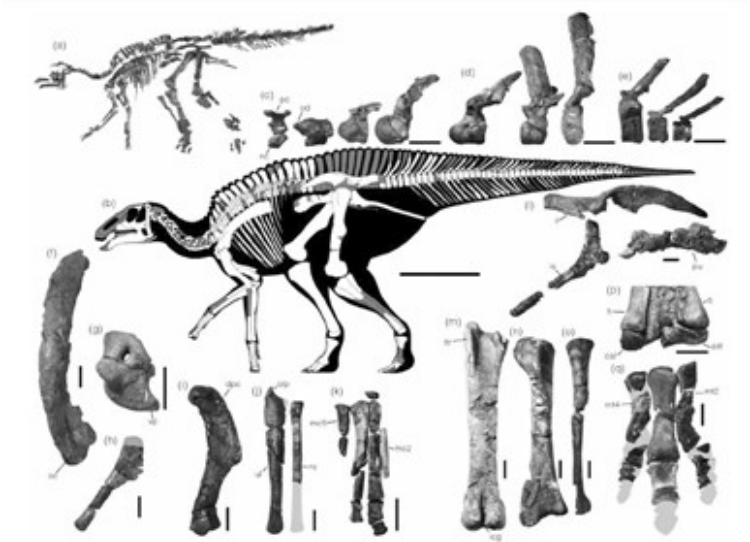
外媒评价道:“这一研究暗示基因编辑技术似乎有能力进行安全、有效、精确的 DNA 改变。”

示乐观:近几年基因编辑技术不断发展,相信很快就会有安全且更高效率的基因编辑技术体系被开发出来。现有方法的优化也会多方面提高效率。未来,当基因编辑后的造血干细胞能够产生足够多的带有突变的 T 细胞抵御 HIV 时,通过一次治疗便可获得持久性疗效。

值得一提的是,虽然和基因编辑婴儿事件基于相同的治疗原理,即基于 CCR5 这一靶点,用来预防 HIV 同 T 细胞结合,进而阻止 HIV 对人体免疫系统的破坏,但此次研究是治疗性临床试验,同时该研究在成人身上的体细胞中进行,避免了胚胎基因编辑的伦理争议。

(科技日报)

日发现其境内最大恐龙化石 被命名为“日本龙神”



发掘于日本的恐龙新属种。

英国自然科研旗下《科学报告》近日发表一项研究,考古学家报告了一个此前未知的晚白垩世鸭嘴龙的新属种。新化石发掘于日本,骨骼完整,被命名为“日本龙神”。这是日本发现的境内最大的恐龙骸骨,同时,这一新发现再次向人们揭示了恐龙多样性。

鸭嘴龙是晚白垩世非常成功的一类恐龙,它们的化石曾出现在北美、南美、亚洲、欧洲和南极洲。

此次,日本北海道大学研究人员小林快次和同事,在日本北海道一处地层的海相沉积中发现了这一最新的鸭嘴龙,并将其命名为 *Kamuysaurus japonicus*,意为“日本龙神”。研究人员指出,在受海洋影响的环境中发现鸭嘴龙实

属罕见,新发现将帮助研究人员更好地认识鸭嘴龙科恐龙在这类环境中的多样性。

该样本有 7200 万年的历史,长约 8 米,来自于一个中等体型、完全发育的鸭嘴龙。研究团队报告了该恐龙一系列独特的特征,包括头骨上的小嵴和一排较短的、朝前生长的神经棘。

对该样本的分析显示,它与远东其它鸭嘴龙具有亲缘关系,如中国的莱阳龙和俄罗斯的克贝洛斯龙。研究人员表示,这一发现有助于进一步认识远东地区的鸭嘴龙多样性以及鸭嘴龙科在晚白垩世的演化,同时也可以论证在早期演化阶段,沿海环境是促进恐龙物种多样性的重要因素。

(科技日报)

银河系中心观测到 巨型“孪生”气泡结构

一个国际天文学家团队在新一期英国《自然》杂志上报告说,他们在银河系中心观测到巨型“孪生”气泡形状结构,是迄今在银河系观测到的最巨大结构之一。

来自美国、英国、南非等国 15 个研究机构的天文学家参与研究,团队利用南非 MeerKAT 射电望远镜阵列捕捉到这对巨型“孪生”气泡状结构发出的射电波。这一巨大的沙漏形结构从银河系中心向上下两个方向各延伸数百光年。

通过分析这对巨型气泡的尺度和形态,天文学家认为,这很可能是数百万年前发生在银河系超大质量黑洞附近一次短时间猛烈能量爆发的结果。

论文第一作者、英国牛津大学研究人员伊恩·海伍德说,与其他存在活跃黑洞的星系相比,银

河系中心相对较平静。尽管如此,银河系中心的黑洞仍会周期性变得异常活跃,吞噬大量灰尘和气体。这种“疯狂的吞食”可能引发强烈能量爆发,催生了新发现的这种巨型气泡状结构。

早在上世纪 80 年代,天文学家在银河系中心距地球 2.5 万光年处发现了一组高度有序的神秘磁性细丝状结构。这些细丝长达数十光年,宽约 1 光年,具有辐射性,长期以来它们的起源一直是未解之谜。

论文主要作者、美国西北大学教授优素福·扎德认为,新发现的巨型气泡状结构为研究这些磁性细丝的起源提供了重要线索,这组细丝几乎全部处于巨型气泡结构之中。科学家认为,猛烈的能量爆发不仅催生了具有辐射性的气泡状结构,同时产生了使磁性细丝发出射电波的高速电子。(新华社)