

探索与发现

去年11月,英国药品与保健品管理局(MHRA)官网宣布,批准美国药企福泰制药(Vertex Pharmaceuticals)与瑞士基因编辑公司(CRISPR Therapeutics)合作研发的CRISPR基因编辑治疗药物 Casgevy 进入临床。英国也因此成为世界上首个批准并监管 CRISPR 基因疗法的国家。随后,美国食品药品监督管理局(FDA)于12月也批准了这一疗法。

备受瞩目的 CRISPR 基因编辑技术进入临床应用,将为人攻克难疾带来什么?今天我们就来介绍一下这种受诺贝尔化学奖启发的基因编辑疗法。



图片来源:IC photo

# CRISPR 基因疗法进入临床会带来什么

## 新基因疗法受诺贝尔化学奖启发

在自然界中,某些细菌在遭到病毒入侵后,能够把病毒基因的一小段存储到自身DNA里一个名为CRISPR的存储空间,当再次遭遇病毒入侵时,细菌便能够根据存写的片段识别病毒,将病毒的DNA切断而使之失效。因此,利用CRISPR开展的基因编辑技术,被比作“基因剪刀”。

此次,英美两国先后批准基于CRISPR基因剪刀的基因编辑疗法 Casgevy,被认为是基因疗法领域一个具有里程碑意义的突破。

Casgevy 的成功研发是基于诺贝尔化学奖得主的发现。2020年,法国女科学家埃玛纽埃勒·沙尔庞捷和美国女科学家珍妮弗·道纳由于发现了基因技术中最犀利的工具之一 CRISPR/Cas9 基因编辑技术,获得了诺贝尔化学奖。CRISPR 的全名是“成簇规律间隔短回文重复序列”,Cas9 是一种酶,两者可组合为一种新的基因剪刀。利用这项技术,研究人员能高精度改变动物、植物和微生物的DNA(基因),并有望更改某些生物的生命周期。因此,这种技术若应用于医学将有助于研发治疗癌症、罕见病和遗传性疾病的药物或技术。

按照英美两国批准的适用范围,Casgevy 可治疗12岁及以上患者的镰状细胞病和输血依赖性β地中海贫血。这两种疾病都是遗传性疾病,均与血红蛋白基因缺陷有关。

成人血红蛋白含有4个蛋白质亚基,两个β-珠蛋白和两个α-珠蛋白,其中β-珠蛋白基因突变会直接导致镰状细胞病和β地中海贫血。人体内还有一种γ-珠蛋白,它与α-珠蛋白结合可形成胎儿血红蛋白,人在出生前后,γ-珠蛋白的表达会被关闭,而β-珠蛋白会被打开,于是使得胎儿血红蛋白能够切换到成人血红蛋白。

在γ-珠蛋白的表达关闭和β-珠蛋白的表达开启过程中,转录子 BCL11A 至关重要,它可以调控γ-珠蛋白和胎儿血红蛋白表达。也就是说,如果靶向抑制 BCL11A 就可以重新激活γ-珠蛋白表达,从而增加胎儿血红蛋白的产生,有效替代有缺陷的成人血红蛋白产生,治疗镰状细胞病和β地中海贫血。

胎儿血红蛋白是胎儿在子宫内制造的一种血红蛋白,但儿童和成人不会制造。目前尚不清楚为什么人出生后体内的血红蛋白会从一种形式转换到另一种形式,但胎儿血红蛋白的确可以替代红细胞中有缺陷的成人血红蛋白。英美批准的基因编辑技术就是通过重启γ-珠蛋白,来增加胎儿血红蛋白的产生,根据病情需要替代有缺陷的成人血红蛋白。

其实,早在2019年7月,美国药企福泰制药与瑞士基因编辑公司就和美国田纳西州纳什维尔医疗中心合作,试验用 CRISPR 基因剪刀(Casgevy)治疗镰状细胞病和β地中海贫血。研究团队对一名镰状细胞病患者和一名β地中海贫血患者开展治疗,从他们体内提取数量达数十亿之多的造血干细胞和祖细胞,并用 CRISPR 基因剪刀对这些细胞进行编辑,然后回输到患者体内。检测结果显示,患者拥有了接近正常的血红蛋白水平,其中,镰状细胞病患者至少有30%的血红蛋白是胎儿血红蛋白,β地中海贫血患者至少有40%的血红蛋白是胎儿血红蛋白,这表明编辑后的细胞已成功在患者的骨髓中定居。这一研究成果发表于2021年1月21日的《新英格兰医学杂志》,维多利亚·格雷也因此成为了世界上第一位接受 CRISPR 基因剪刀治疗的镰状细胞病患者。至今,她仍然保持着健康的身体状态,疼痛不再发作,也不再需要输血和住院。

不过,真正让英国药品与保健品管理局批准 Casgevy 进入临床治疗的是两项有患者参与的试验性治疗。第一项是45名镰状细胞病患者接受 Casgevy 治疗后,有28人在至少一年内缓解了疼痛发作;第二项是54名患严重地中海贫血的患者接受 Casgevy 治疗后,有39人在至少一年内不再需要输血,还有3人对输血的需求减少了70%以上。

## 因样本不够尚无法评估脱靶风险

从试验性治疗结果来看,Casgevy 显示出了不错的初步疗效,但是,这种新基因疗法安全吗?显而易见,当前无论是制药公司还是临床医生都无法明确回答这个问题。为保险起见,生产 Casgevy 的美国药企福泰制药和瑞士基因编辑公司提出,在治疗后应对患者进行15年的随访,以评估这一疗法的长期结果和影响。

目前,这一疗法只是发现伴有恶心、疲劳、发烧和感染风险增加等副作用,没有发现明显的安全问题。英美两国的监管部门和制药公司也在密切监测该技术的安全性,并将适时发布进一步的监测结果。

其实,人们最应该担心的是,这种新基因疗法是否会脱靶?“脱靶效应”是对基因编辑工具最大风险的称谓,因为基因疗法可能会偏离“航道”,进行意想不到的基因修饰,并产生未知的副作用,所以监管部门尤其关注脱靶导致的后果。

美国食品药品监督管理局曾指出,美国药企福泰制药和瑞士基因编辑公司提供的 Casgevy 疗法的脱靶风险评估令人担心。在一项测试中,研究人员搜索了一个基因组数据库以便发现与 CRISPR/Cas9 目标位点相似并因此可能被 Cas9 误切的区域,他们评估了在这

些基因位点发生变化的风险。但镰状细胞病的主要发病者是非裔人,审查员担心这些人群中的遗传(基因)多样性没有被完全发现,这意味着可能存在被 Cas9 靶向的“无辜”基因序列。

另一方面,尽管 Casgevy 对一些患者进行了试验性治疗,但对于一种药物或疫苗来说,参与试验的人群样本还不够。因为任何获批上市的新药或疫苗都会经过数千人次以上的临床1-3期试验,在较少人身上进行的 Casgevy 试验性治疗是无法有效评估脱靶风险的。

基因疗法一旦脱靶,不仅会造成疗效差或没有疗效,还可能诱发癌症和死亡,这是极为严重的后果。以往有研究表明,患有镰状细胞病的人更容易患上恶性血液癌症,采用 Casgevy 基因疗法或其他基因疗法,务必要注意这一主要的长期难题。曾有一家美国生物公司针对镰状细胞病进行过另一种基因疗法(慢病毒基因疗法)的临床试验,有两名参与者后来患上了白血病。虽然经过深入调查表明,这两名患者的白血病并非由病毒引起,但这种意外还是引发了人们对于基因疗法脱靶风险的担心。

## 基因剪刀可产生多种基因疗法

利用 CRISPR/Cas9 基因剪刀治疗疾病,只是基因疗法的一种。基因疗法起源于20世纪50年代,在今天可以简单分为第一代和第二代基因疗法。

第一代基因疗法是利用无害的病毒(一般是腺相关病毒)作为载体,把正常基因运送到异常基因部位,去取代或纠正异常基因。第二代基因疗法是以特定的基因剪刀来直接剪掉异常基因,代之以正常的基因,治疗疾病。无论是第一代还是第二代基因疗法,都有安全性的问题。采用第一代基因疗法时,被病毒携带的治病基因有时不能到达患者体内的目标基因,而是跑到其他正常基因的部位,并产生基因调控或复制作用,这样会导致新的疾病产生或患者死亡。第二代基因疗法采用基因剪刀治疗,特点是定位性较强,只能说相比第一代基因疗法较安全。

目前,基因剪刀主要有3种,锌指蛋白核酸酶(ZFN)、转录激活样效应因子核酸酶(TALEN)、成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)。酶的不同,使得基因剪刀的复杂程度和应用范围也不相同,CRISPR 能与多种酶结合,如前文提到的 CRISPR/Cas9,它能够完成 RNA 导向的 DNA 识别及编辑。与其他基因

## “优生”“伦理”是必须遵守的原则

综上所述,基因疗法的安全性仍需时间检验,因此目前对它的定位是一种试验性疗法。而且,基因疗法有一些原则,尤其是“优生”和“伦理”原则需要遵守。

基因疗法须严格区分对人类胚胎、生殖细胞的基因编辑与对成体细胞的基因编辑。前者的结果不仅会通过遗传传递给下一代,进入全人类的基因库,还会影响个体身上的全部细胞,这对单纯的疾病治疗而言没有必要,还会极大增加预期外不良基因变异的风险。因此,目前所有国家都禁止开展人类胚胎和生殖细胞的基因编辑研究和治疗,但可以尝试进行成体细胞的基因编辑研究和治疗。

严谨地说,目前所有基因编辑技术都不算成熟,且需要严格遵守伦理原则进行试验性应用,即便未来技术成熟,在使用时也要遵守人类社会的伦理原则。

(据《北京日报》)

## 你知道吗

### 用“毫牛”之力助推航天器

传统火箭推进器一顿猛烧,靠的是大力出奇效,但是做功并不持久,一般只有三四百秒,只够带我们逃离地球,而霍尔推进器可以持续工作上千小时,这就能使航天器一直加速,让星际旅行不再是梦想。用“毫牛”之力助推航天器

如果我说一口气能把天宫一号吹走,很多人肯定会说这不是在吹牛?我这口气,只能吹走一张A4纸,但到了太空就能稳稳妥妥地吹走航天器。

根据牛顿第三定律,如果想推动物体运动,就必须给它一个作用力。我们向前走,靠的是脚掌与地面的摩擦力,如果被举在半空便无处发力寸步难行。那么航天器被发射到茫茫太空后又如何获得作用力呢?

原本静止的火箭靠着气体的推力成功升空,航天器的动力来源也是如此。而它喷射气流的方式主要有三种:第一种是物理方式,主要利用压缩气体喷气来推动,结构简单但效率偏低。第二种是化学方式,通过喷射化学燃料燃烧迅速膨胀的气体来获得推力。它力气很大,但身形笨重。第三种是电推进,霍尔推进就是最常见的一种。它通过高速喷出离子流获得反作用力来推动航天器。那么问题来了,离子是带电的原子,微观世界的离子,能推动宏观世界的航天器吗,这离子流能给力吗?

霍尔推进的缺点就是推力小,小到什么程度呢?天宫空间站安装的霍尔推进器,每台输出推力仅80毫牛。毫不夸张地说,这只能推动一张纸!但别忘了,太空中基本没有阻力,80毫牛虽是微薄之力,却足以推动数百吨的空间站,也就是说,推力小虽是瑕疵,但瑕不掩瑜。这是因为霍尔推进器具备“三高”优势:高比冲、高速度、高能效。

比冲代表单位质量的推进剂所产生的推力,就像一匹马,吃的草越少,跑得越远,比冲就越高。同样重量的推进器,霍尔推进器可以产生传统火箭发动机的10倍推力。

排气速度关系到航天器飞行的最终速度。传统火箭推进器最高排气速度是每秒三四千米,而霍尔推进器则能达到每秒10千米至80千米。

传统火箭推进器一顿猛烧,靠的是大力出奇效,但是做功并不持久,一般只有三四百秒,只够带我们逃离地球,而霍尔推进器可以持续工作上千小时,能使航天器一直加速,让星际旅行不再是梦想。

2022年1月,我国最新的霍尔推进器试车成功,最大推力4.6牛,比冲和能效打破了美国创造的最高纪录,达到了世界一流水平。现在你相信了吧,霍尔推进器这“一口气”的力量,不仅吹动了航天器,更吹响了我们在星辰大海的嘹亮号角。(据《科普时报》郭寿梅)

## 木星磁层存在磁鞘射流



木星

图片来源:NASA

1月9日,哈尔滨工业大学(深圳)校区理学院教授沈超团队与合作者在太阳系行星磁鞘射流领域取得重要合作研究成果。他们发现木星磁层存在磁鞘射流,这使木星成为像地球、火星一样拥有此类射流的行星之一。相关成果发表于《自然-通讯》。

磁鞘是行星磁层与太阳风相互作用产生的外边界层,磁鞘射流是其中动能远大于周边等离子体动能的等离子体流。地球磁鞘射流能够驱动磁层顶边界层的磁场重联过程,促进太阳风物质和能量向磁层内部输运,影响地磁暴的发生和演化,对航天器运行以及空间通讯会产生空间天气效应。

近年来,学术界在火星磁鞘发现了射流存在的证据,在水星磁鞘中也发现了射流存在的一些证据。然而,在其他行星磁鞘中是否存在射流仍是具有争议的问题。

沈超团队利用新近提出的空间多点探测方法——法向量场分析,对Cluster探测器数据进行了分析,发现了一种新的磁鞘射流产生机制,即磁鞘射流能够产生于弓激波与太阳风间断面相互作用。这种新机制不受激波准平行与准垂直的限制,能在所有行星弓激波上导致磁鞘射流的产生,意味着射流在太阳系行星磁鞘中是普遍存在的。

为进一步验证新的机制及其推论,沈超团队与美国约翰斯·霍普金斯大学、北京大学的学者合作,对1979年旅行者2号在木星磁鞘的观测数据进行了分析,发现了3个射流。其中一个射流向太阳方向运动,另外两个射流向木星方向运动,后两个射流符合新机制的预期。团队将这些新发现的射流与过去在地球和火星发现的射流对比,发现其空间尺度随弓激波空间尺度变化。

与此同时,团队还分析了卡西尼计划数据,初步发现了土星磁鞘射流证据。他们将可能的土星射流与水星射流纳入对比,发现所有射流都符合随弓激波尺度变化的规律,进一步证实了行星磁鞘射流在太阳系中的普遍性。

该研究增进了人类对磁鞘射流对于行星磁场的潜在影响、太阳系空间等离子体激波特性、等离子体能量传输和转化过程等领域的认知,对空间天气事件预报具有重要应用价值。

(据《中国科学报》)