

■新技术

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

中国科学家又达成了一项“世界首例”。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。

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,首次利用CRISPR/Cas9基因编辑技术改造人体造血干细胞,结果显示:经过长达19个月的随访,患者白血病处于持续完全缓解状态,以及CCR5基因编辑的T细胞表现出一定程度抵御HIV感染的功能。该成果已于9月11日发表于顶级医学期刊《新英格兰医学》。

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’。”邓宏魁说,研发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。

“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,患者进行了骨髓移植,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,甚至还可能成为“猪队友”,助长病毒攻势。

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。

最后的结果令研发团队欣慰,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。

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”。

该团队尝试了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。”

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。

(综合《科技日报》《中国青年报》、生命科学学院)

■发现

大脑日理万机它怎么“排毒”?

作为人体最忙碌的器官,大脑如何“排毒”?据英国《自然》杂志发表的一项研究,韩国科学家团队报告已明确液体离开大脑的精确途径,有助于人类更好地认识大脑清除废物的方式。研究结果还阐明了在此过程中的年龄相关性改变会如何影响神经退行性疾病的进展。

多余的液体和大分子(如蛋白质),会通过淋巴管从组织里清除,但研究人员长期以来都认为大脑中是没有经典的淋巴引流系统的。大约4年前,科学家重新在外层脑膜找到了一个管道网络,即脑膜淋巴管,并发现这个血管网会通过引流大分子调节液体平衡。不过,此前研究人员尚不清楚脑脊液(CSF)的精确引流途径,部分原因在于头颅底部的结构十分复杂,研究其中血管的难度颇大。

此次,通过对小鼠颅底进行详细检查,韩国科学技术院(KAIST)研发团队对颅底脑膜淋巴管进行了精确的可视化定位,并鉴定出促进脑脊液吸收和引流的特定特征。研究人员还比较了年轻小鼠(3月龄)和年老小鼠(24月至27月龄)脑膜淋巴管的结构和功能,他们发现,淋巴管完整性和脑脊液清除能力存在年龄相关性下降。

在新闻观点文章中,瑞典乌普萨拉大学科学家表示,大脑的蛋白堆积会导致年龄相关性神经退行性疾病,如阿尔茨海默病。而最新研究结果进一步阐释了脑脊液清除能力受损在神经退行性疾病进展中的作用。

张梦然

■好奇心

人到中年为何易发福?

人到中年为何容易发福?一个国际研究团队发现,这可能与脂肪组织中的脂质周转(储存和去除脂质的能力)有关。随着年龄增长,人们即便不多吃、不减少运动量,体重也更容易增加。

瑞典卡罗琳医学院等机构研究人员近日在英国《自然·医学》杂志上发表论文说,他们对54名成年男女的脂肪细胞进行了平均13年的研究,结果发现,在研究期间,所有受试者无论体重增加或减少,其体内的脂肪组织中脂质周转能力都有所下降。

研究还发现,受试者中除了那些通过减少热量摄入来“对冲”的人,其余人体重平均增加了20%。此外,加强运动有助加速脂质周转。

瑞典研究人员认为,脂肪组织中的脂质周转是参与体重调节的重要因素。该成果有可能为肥胖治疗开辟了新途径。

新华

■健康新知

母亲产后忧郁 可致儿童暴力

美国心理学会杂志《发展心理学》刊登英国一项新研究发现,母亲产后抑郁的儿童11岁时比其他同龄孩子更容易出现严重暴力行为。

英国卡迪夫大学心理学家戴尔·海伊博士及其研究小组对伦敦南部132个家庭展开了为期12年的跟踪调查。研究人员通过临床访谈计划评估了参试母亲自我报告的心理健康状况。当孩子长到11岁时,研究人员通过“儿童与青少年精神评估”等一系列的测试,评估了参试儿童的心理状况与问题行为情况。另外,还从孩子、母亲和班主任的角度衡量了孩子的问题行为。

结果发现,与患有产后抑郁症和至少一次产后抑郁症发作的母亲一起的儿童,在与其他



儿童或成人发生对抗时,发生暴力行为的可能性是其他儿童和成人的4倍,使用砖头或球棒之类的暴力行为高出9倍。尽

管许多11岁时表现出临床显著暴力行为的儿童是由患有产后抑郁症的母亲抚养长大,但是在儿童发育后期母亲抑郁与孩子暴力行为并无关联。这一结果表明,过早、过多与患有产后抑郁症的母亲接触可能会增加儿童攻击行为的发生率。

海伊博士分析指出,婴儿可通过与护理者的早期互动来引导注意力和控制情绪。而产后抑郁的母亲缺乏与婴儿的合理互动,造成交流缺陷。抑郁母亲无法让婴儿平静下来,更无法帮助婴儿学会“冷静”,导致孩子以后在生活中更可能会出现暴力行为。新研究表明,针对抑郁高风险产妇和儿童的早期干预至关重要。

金也