

·科技纵横·

敬畏与审慎——谈谈人类胚胎基因组编辑技术

2015年生命科学领域里最热门的话题自然是基因组编辑技术,尤其是被科学家称为“基因手术刀”的CRISPR (Clustered regularly interspersed short palindromic repeats)基因组编辑技术。CRISPR的意思是规律成簇的、间隔短回文重复序列,源自于古细菌及细菌中的后天免疫系统,能帮助细菌有效抵抗病毒等入侵者造成的损伤。当重复序列与入侵病毒“遭遇”时,细菌就会产生一段与病毒序列相匹配的RNA,它被称为“向导RNA”,能够同负责切割DNA的Cas酶结合在一起,二者的职责就是发现并“隔离”病毒序列,从而阻断病毒复制。在细菌这套“防御”系统的基础上,科学家发展出一种新技术即CRISPR基因组编辑技术——通过“修饰”Cas酶与“向导RNA”,促使二者的联合体与他们想要在细胞基因组里“剔除”的某一DNA相匹配,从而“诱导”DNA进行修复。该技术是一种能够对基因组进行精确编辑的分子生物学利器,如同我们可以在电脑上对WORD文档中的文字按照我们的需要进行编辑一样。由于CRISPR基因组编辑技术不受物种限制,因此科学家已经成功在许多动植物中实现了基因编辑。从2012年开始,已有科学家将该技术应用于成人体细胞基因组中,



从而为阻断遗传病延续以及治疗基因缺陷疾病打开了通道。至2013年初,有关编辑人类干细胞基因组技术方面的论文开始陆续问世,我国科学家也积极投入到相关研究中。

2015年4月18日,中山大学生命科学学院黄军就研究团队在国内期刊Protein & Cell上发表的研究成果称,他们利用基因编辑技术,通过修改人类胚胎基因中可能导致β型地中海贫血的基因来预防这一疾病的发生。文章一经发表,立刻在国内外学术界引起强烈“地震”:我国许多科学家从抢占生命科学领域制高点的角度出发,对这项“分子手术刀”技术采取鼎力相助的态度;但国外学界的相关人士纷纷呼吁,暂停对人类生殖细胞进行基因编辑。反对的原因很多,其中之一是目前的技术水平可能对后代产生无法预测的后果,甚至会造成人类无法控制的局面。因此,黄军就团队的

研究成果在发表之前会被国际顶级期刊《Nature》和《Science》拒绝。由此可见,学术界对于修剪人类胚胎基因这一顶尖技术的研制,仍存在不同的声音。

中国一些业内人士主张,我们的社会制度、文化背景与西方国家有很大不同,我国研究人员没有必要被西方制定的种种规定所限制。我们应该趁他们还在犹豫不决之际,冲破羁绊,占领生命科学领域的最高峰。况且,黄军就团队没有跨越不能操纵生殖细胞系的伦理底线,他们所选用的胚胎是医院废弃的受精卵,这些受精卵是人工授精过程中,一个卵子意外被两个精子同时受精而产生,它会形成一种具有三倍体染色体的异常胚胎,无法发育成婴儿。还有人以20世纪70年代DNA重组实验曾被阻止为例证,表示支持黄军就团队的研究工作,他们声称今天分子生物学的成就,足以证明科学家坚持进行DNA重组实验研究的正确性,因为它并没有偏离法律法规与伦理道德的既定轨道。

综合分析各方观点,笔者认为,在伦理和科学两大范畴内仍存有争议与歧义的情况下,对人类胚胎基因编辑技术,科学家还是应该采取慎重态度,原因大体如下。

首先,“基因脱靶”问题。科学家早

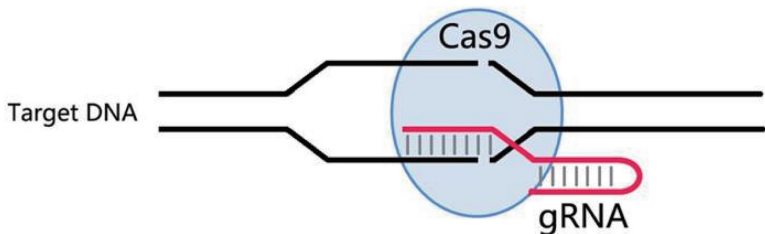


图1 RNA 指导的CRISPR/Cas9基因剪切系统
(图片来源:www.v-solid.com/service/crispr.aspx)



图2 “基因剪刀”的出现可使科学家们对基因进行编辑
(图片来源:新浪科技网)

期是在动物模型和成人体细胞中使用CRISPR基因组编辑技术的,在插入新基因或纠正异常基因时,其精准度能定位到单个碱基对。但此技术应用于人类胚胎细胞时,效果就不那么乐观了。以中山大学黄军就团队的研究为例,他们一共使用了86个胚胎进行基因组编辑研究,两天之后存活的胚胎还有71个。他们检测了其中的54个胚胎,结果只有28个胚胎中的异常基因被剔除,但大多数被剔除的异常基因并没有被正常基因序列所取代,而且研究过程中还出现了意料之外的“基因脱靶”现象——靶标序列以外的基因被“篡改”了。尽管脱靶的几率并不高,但毕竟改变的是遗传物质,能够传给下一代;此外,有些消极的生物学结果很可能是脱靶基因组修饰事件造成的。目前,人类已知的致病突变基因有几百个,如果一个基因可以被修改,就可以有更多的基因被改造。因此,从遗传学角度看,科学家需要对此采取高度谨慎的态度。实际上,由于黄军就团队只检测了一段基因组,所以只是部分非靶向基因脱靶被发现;如果他们做全基因组测序,可能会有更多的非靶向基因被“篡改”。

其次,导入基因与细胞内原有基因之间相互作用的问题。这两种基因之间是否发生作用以及怎样发生作用,目前还不清楚。因此,对于遗传性疾病基因的编辑,黄军就团队表示不能确保获得百分之百的成功。动物实验也证实,胚胎细胞内部的代谢反应有导入基因的参与,且提示医源性疾病将在动物子代身上出现。我们再回顾一下试管婴儿技术。该技术已经开展30多年,但研究发现,较之自然分娩的婴儿,试管婴儿出现高空腹血糖、低出生体重以及高血压的几率比较高。因此,对人类胚胎基因序列进行剪切、编辑,不排除发生预料之外的问题,这种问题可能会引发其他缺陷或疾病并通过子代遗传下去。事实证明,医学技术无论怎样先进,也不能完全摆脱任何风险,何况尚处于发展初期的人类胚胎基因组编辑技术。

第三,病毒基因“植入”问题。CRISPR基因编辑技术在使用的过程中,是利用“修饰”过的带有目的基因的病毒DNA来定位靶向基因的,由于该技术属于新兴技术,还不是很成熟,难以预料病毒基因是否会“植入”到人的胚胎基因组中,因此,在该项技术未成熟之前,人类不应该冒这个风险。

第四,非正常的实验材料影响研究效果。黄军就团队使用的是没有生物学活性的、由“不正常”的三核受精卵发育而成的胚胎,胚胎学家以及黄军就本人都认为,这些不健康的、缺乏抵抗力的原始材料不是最佳的研究材料,会影响实验效果。因为将该技术用于动物胚胎和成人体细胞时,并没有出现如此糟糕的结果。但鉴于没有人对“正常”的人类胚胎细胞进行过这方面的研究,所以谁也预料不到会出现什么结果。

第五,为定制“设计婴儿”开辟了技术通道。通过剪辑人类胚胎内的缺陷基因,让子代脱离致病基因的梦魇,依靠健康基因预防、治疗遗传病,无论是技术范畴还是伦理范畴,都有一定的合理性。但技术范畴的可行性,难免导致有人为了非治疗性质的基因强化而越过伦理界限,在基因层面对生命个体进行性状、能力等方面的改变,从而帮助有此需求的父母在长相、身材、记忆力、推迟衰老和延长寿命等方面对子代进行选择,甚至有目的、有目标地进行人种改良。父母企图修改胚胎基因的行为——该基因被他们认为在子代身上将显现出弱项特质,会导致整个社会对个体产生更加苛刻的生存环境,其后果极有可能是,人们愈发将自己的身体当作可以更换零部件的机器,从而出现“生命商业化”“身体工具化”等道德脱轨现象。其实,人类同自然界中的其他物种一样,是漫长进化的产物,尽管存在不足,但基因结构与自身已经形成微妙而又复杂的平衡系统。若要这个系统保持平衡,就不应随意修改基因结构,否则,人类最终将面临自食其果的厄运。更何况,“设计婴儿”会使子代失去拥有多样化未来的权利,也会使

父母因早已获知的结果而失去享受子代成长变化的过程。因此,人类或许有能力创造优质的生命,却没有能力拥有本性的自我与人性的尊严。还有一种观点认为,对人类群体而言,某些致病基因是一把双刃剑,例如血色素基因突变会使基因突变者患上镰状红细胞病,但此突变基因却能预防疟疾;如此看来,致病基因对于携带者而言是否具有潜在的其他益处,至少目前还不清楚,我们毫无忌惮地对其进行修改,很有可能使携带者增加患上其他疾病的风险。正如美国国家科学院院士艾瑞克·兰德所说,“我们对人类基因组的作用和其他特征的有限认知还不足以用来对自然进行干涉”,进而他强调,“我们要保持对大自然的谦卑和敬畏,在对人类基因库进行永久性改变之前,我们一定要持万分谨慎的态度”。此外,对疾病的预防、诊断与治疗,都应首选那些技术成熟、风险小的手段和方法,遗传病也不例外。因此,有家族史的人不必冒如此高的风险来编辑胚胎基因,他们可以通过遗传咨询、婚前检查、植入前基因诊断等措施预防^[1]。

总之,在基因组编辑技术被热捧与追逐的当下,面对人类很有可能改变自己基因的事实,我们不能忘乎所以。我们要清醒地认识到,科学研究能够验证假设,能够帮助我们分析自然现象,但不能使我们获得道德判断的标准;科学研究能够让我们懂得如何去做,但不能让我们知晓应该做什么和为什么这样做。因此,在科学与伦理范畴内的问题还没有妥当解决之前,我们应该对人类胚胎基因组编辑技术怀有敬畏之情与审慎之态。

参考文献

- [1] 张新庆. 暂缓编辑人类胚胎基因之伦理论证[J]. 科技导报, 2015, 39(9): 12.

文孙英梅

作者简介 沈阳医学院社教部,教授。图片为本文作者。

(责任编辑 王丽娜)