

·科技事件·

# “CRISPR致非目标突变”引争议， 基因编辑安全再被提及

2017年5月30日,《Nature Methods》在线发表了一篇来自美国哥伦比亚大学等研究机构的通信(correspondence)文章,研究人员通过全基因组测序结果对比发现,2只经过CRISPR基因编辑修饰的盲鼠身上发生了上千个单核苷酸突变,并同时有100多个基因片段的插入或缺失。研究人员认为这是CRISPR基因编辑脱靶现象引发的,并对“基因魔剪”CRISPR的安全性提出了质疑。

文章一经发出,引发了各大媒体报道与热议,CRISPR的脱靶性一直是其发展的短板,科学家们也想尽办法提高CRISPR编辑系统的特异性,减少其脱靶现象。不过对于此次刊出的通信论文,科学家们却纷纷发声,指出实验设计的种种不足,质疑文章的可信度。Nature方面也收到了不少科学家的来信,要求将这篇文章撤稿。且不论撤稿与否,这一新一轮争议仍旧在不断发酵中,却是不争的事实。

## CRISPR对2只盲鼠做了啥?

这篇题为《体内CRISPR-Cas9编辑引发的不可预测基因突变》的文章是利用CRISPR基因编辑技术修复2只盲鼠的致盲基因。

实验中,研究人员利用CRISPR系统分别对2只盲鼠的单个基因进行修饰,再通过全基因组测序与未经过基因编辑的小鼠进行对比,结果发现,虽然2只盲鼠的致盲基因得到了修复,但1只基因修复后的盲鼠身上出现了1736个单核苷酸突变和164个位点的大片段插入或缺失,而另外1只基因被修复的盲鼠身上则出现了1696个单核苷酸突变和128个位点的大片段插入或缺失。在这其中,有1397个单核苷酸突变和117个位点的大片段插入或缺失为2只被测试的盲鼠共有。

鉴于这一实验结果,研究人员表示,这些非编码的RNA与其他调控基因内部的基因突变可能会损害关键的细胞,指出了CRISPR技术潜在的危害。因此,他们认为为了今后在临床上安全使用CRISPR技术,仍有许多阻止CRISPR基

因编辑脱靶的工作要做,他们建议在今后采用全基因组测序的方法来进行体内CRISPR编辑后是否有脱靶现象的存在。

## 争议何在?

CRISPR技术是目前最热门的研究领域之一,这一文章中直指CRISPR技术在基因编辑中潜在的危害,被众多专家质疑。实验设计的严谨性以及是否应该经过同行评议是争议的焦点。

在众多反对者的“呼声”中,实验设计的严谨性首先被认为是引发这次争议的本质所在。中国科学院生物物理研究所研究员刘光慧在接受澎湃新闻采访时表示,该论文提供的实验证据有限,且实验样本太小(2只盲鼠和1只对照鼠),所以目前还无法得出CRISPR/Cas9具有更大安全隐患的结论。中国科学院上海神经科学研究所研究员杨辉及其博士研究生唐骋持相同观点,他们在6月2日发表于微信公众号《知识分子》的点评文章中称,“文章本身的实验和数据也只是展现一种可能性,但并不足以支撑起一个科学结论所需的完整逻辑结构。”

鉴于对实验方法质疑,所以对利用该法得到的实验结果,部分科学家也认为不可信。中国科学院动物研究所干细胞与生殖生物学国家重点实验室研究员李伟在接受澎湃新闻采访时表示,这篇文章的方法和结果并不令人信服,仍需同行验证。

不过对于这样一篇通信文章,是否是一篇严格意义上的学术论文,在众多科学家质疑其结果可信度的声音之下,Nature方面是否考虑撤稿?

杨辉与唐骋的点评文章中首先就强调了这一问题,即这篇文章不是架构严谨的学术论文,而只是一篇千字的通信文章(correspondence),correspondence是Nature众多栏目中的一种,栏目以发表前沿性的观点为主,在文章中有时也会适当引入部分实验数据。在杨辉等看来,该文章的实验设计和数据还不足以支撑起一个科学结论。不过他们也表示,在更多证据出来之前,不能轻率地说CRIS-

PR/Cas9有严重缺陷或是《Nature Methods》登错了文章。

而面对部分科学家以及2家基因编辑公司Editas药物和Intellia制药的科学家们纷纷写信给Nature编辑部要求撤稿的问题,Nature科研新闻发言人在接受《科技日报》采访时也表示,该文章仅是一篇读者来信,而读者来信栏目设置宗旨就是及时分享一些最新的科研讯息,一般都是选题比较新颖,同时时效性较强的短文。Nature方表示,这篇文章在发表之前已经经过同行评审,至于撤稿,“眼下尚无法做进一步的评论”。

## 基因编辑安全性仍是研究重点

基因编辑是一项革命性的生物技术,其基因编辑技术的安全性一直是临床试验不能回避的问题。

《MIT Technology Review》对此次争议的报道中提到,被誉为“革命性的基因工程手段”的CRISPR技术,的确可以剪切特定的DNA序列,进而达到修正或改变基因的目的。不过当基因组中其他位置有相同或相似的DNA序列,则可能导致更多DNA的随机改变。所以,就目前发展情况而言,很多人都表示过对该技术潜在副作用的担心,这其中甚至包括该技术的发明者们。

“任何生物技术,包括基因编辑技术在内,在临床的应用都需要经过严格的安全性和有效性评估,过度的乐观和轻易的悲观都是不利于其发展的,需要足够的耐心和毅力来制定严格的安全性和有效性评估标准并完成它。”李伟说。

各方发声专家其实并未否认基因技术拥有重要的临床应用,但这次争议,确实也让科学家更加重视基因编辑的安全性问题。杨辉和唐骋表示,CRISPR/Cas9作为一种对人类未来命运休戚相关的重要生物技术,一些谨慎的声音是有意义的。刘光慧也认为:“从积极的方面看,该论文再一次敲响了警钟,提醒人们要严格评估任何一种临床治疗方案的安全性。其实,这对于从事基因编辑研究的科研人员来说更多的是一种激励。”

文/祝叶华