

科技前沿信息

第22期 (总第118期)

上海科技成果转化促进会
上海科学技术情报研究所 主办

2018年11月 下旬刊

【专题报道】

基因编辑技术的发展现状

[导读] 相比以往的传统技术，CRISPR使得科学家们能够更加高效地对基因进行编辑，这不仅仅能够帮助解释很多生物学问题，而且具有治疗多种疾病的潜力，特别是在癌症研究领域取得了显著的成绩。CRISPR技术目前仍存在不完善的地方。

基因编辑技术的发展现状

编撰按：自11月26日人民网对“世界首例艾滋病免疫基因编辑婴儿”的报道发出后，不到24小时，此事已经在全网发酵，包括Nature及Science在内的国际顶级学术网站，都对此事进行了报道，并登上网站首页。人类对于基因的研究与操作，不仅仅是探讨“能不能实现”的技术手段，更是对于“去不去触碰”的道德选择。在此，本刊简单梳理了目前基因编辑技术的发展现状和相关的机构和政策等，供读者参考。

一、基因编辑技术发展现状

基因编辑技术的探索始于上世纪八十年代人类基因组计划，但真正引发学界高度关注并广泛应用是源于2010年后更为廉价、高效的CRISPR技术平台出现。

自上世纪人类基因组计划以来，基因编辑就受到广泛关注，并衍生发展出了众多基因编辑技术，按照编辑原理可分为如下三类，①基于DNA内切酶实现基因组特定位点改造的基因编辑技术，是当前发展最为迅速，关注度和应用范围最为广泛的一类基因编辑技术，主要包

括锌指核酸酶（ZFN）、转录激活因子样效应子（TALEN）和规律成簇的间隔短回文重复（CRISPR）等技术；②基于碱基互补配对能力和生物信息传递中心法则的信息组修饰技术实现基因组多点修饰的基因编辑技术，如CAGE和YOGE技术；③基于人工基因组设计合成的特定人工序列（LoxP位点等）实现基因组多位点的删除、倒置与重复等编辑技术。时至今日，基因编辑技术的探索与改进仍是学界广为关注的研究热点。较为公认的是，相对一些小众的基因编辑技术，当前可以在哺乳动物细胞中近乎任意位点切割，并引发编辑的大众型基因编辑技术主要有三类，分别为ZFN、TALEN以及CRISPR。基因编辑的过程机制较为复杂、多样，但基于DNA内切酶实现基因组特定位点改造的基因编辑技术（ZFN、TALEN和CRISPR）总体的技术路径相似，效率和便利性也逐渐优化，因而被称为第一代、第二代、第三代基因编辑技术。不同技术的区别在于如何引入断裂，以及新序列靶定的难易程度。

CRISPR技术以其编辑效率更高、操作更为简便、成本更低等相对优势，迅速成为当前基因组编辑技术的主流，该技术已三度入围美国《科学》杂志年度十大突破。CRISPR技术本身是过去几年来基因编辑技术的进步，而最近其“升级版”也加快了到来的脚步。相比以往的传统技术，CRISPR使得科学家们能够更加高效地对基因进行编辑，这不仅仅能够帮助解释很多生物学问题，而且具有治疗多种疾病的潜力，特别是在癌症研究领域取得了显著的成绩。CRISPR技术目前仍存在不完善的地方，譬如，有时候会有脱靶的现象，因此需要进一步提高其准确度。此外，由于CRISPR分子量太大，不太适应通过病毒转染的手段进行基因治疗，因此需要开发出更加小的分子机器。通过对目前已有的CRISPR技术进行校正，科学家们能够使CRISPR发挥更大的功能。

二、基因编辑技术政策框架和主要的研发机构

自本世纪以来，世界主要国家围绕人类基因编辑发布了一系列报告，制定了相关监管政策，初步构建了基因编辑政策框架。2016年1月22日，《科学》（Science）以《Editing policy to fit the genome?》概述了关于人类基因编辑的政策框架问题，初步汇总了美国、德国、中国、日本等国家关于基因组技术纲要和立法文件。我国《“十三五”国家科技创新规划》、《“十三五”生物技术创新专项规划》、《“十三五”生物产业发展规划》、《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》等一系列规划中明确重点布局了基因编辑技术的研发与应用。

有学者开展了基于文献计量分析的基因编辑技术发展研究，结果显示，基因编辑技术的研究地区主要集中在美国、欧洲以及东亚地区，其中发文量最多的国家是美国，排名第二的是中国，第三的是德国。日本和英国分列第四位和第五位。对发文机构统计分析显示，发表文献数量最多的机构是美国哈佛大学，排名第二的是中国科学院，排名第三的是霍华德休斯医学研究所。

基于CRISPR技术的治疗方法研发前沿的科学家和企业已经从相对温和的目标入手，瞄准了罕见的单基因疾病，主要目标是移植经过修饰的细胞，而不是在体内设置一个基因编辑递送系统。基因编辑技术的快速发展催生了一系列技术的产品化，除了传统的基因和生物技术公司，如Sangamo生物科学公司、Sigma-Aldrich和Cellectis Bioresearch公司等，近些年出现了一批专注基因编辑的新的初创型科技企业，也受到了资本方的密切关注。与此同时，基于基因编辑技术的疾病治疗方案的开发引起了众多知名企业的兴趣，诺华、辉瑞、朱诺（Juno）等药企通过各种投资方式与基因治疗公司开展合作，从而推动基因编辑技术在疾病治疗中的快速应用发展。

三、未来产业化应用的前景和安全伦理问题

当前，作为生命科学核心基础性技术的基因编辑技术已经初步成熟，并快速得到政府、学界和产业界广泛关注。其中，CRISPR-Cas技术提供了一种修改、调控以及观察基因组的便捷的工具，这让它可以在广大领域中得到生物研究和生物技术方面的应用。CRISPR-Cas工具极大地加快了科学研究的脚步，而基于Cas的生物技术的研发同样进步迅速，多项基于Cas9的临床试验正在或即将进行。这些临床试验的结果将指引未来体细胞基因编辑在体外和患者中的应用。而CRISPR-Cas9在农业方面的应用也已经产业化。

通过找到突变位点，通过CRISPR-Cas9基因编辑技术，将致病基因切除根治疾病是科学家的初衷。但是和很多新技术一样，它也是一把双刃剑，存在诸多的隐患。在美国华盛顿召开的全球基因编辑峰会达成了一项共识，即鼓励基因编辑的基础研究和在体细胞层面上的临床应用，但是对于生殖细胞的基因编辑，需考虑技术、社会以及伦理问题，属于限制级研究。2017年，美国科学院公布了一份报告：《人类基因编辑：科学、伦理以及监管》（Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance），以促进该技术能更好地应用于人类疾病的治疗，同时加强基因编辑的伦理规范。

虽然基因编辑技术有较多的技术不可控和安全及伦理风险问题，但由于其本身的拓展性极为广泛，学术界和产业界正积极推动，而各国在技术监管和风险防控上也保持高度的谨慎态度。美国国立卫生院（NIH）在2018年1月发布报告，拟通过共同基金来支持基因编辑技术的研究及其基因治疗中的应用。未来，基因编辑技术所开启的生命体基因水平的操纵和研究的时代将快速来临，或许将从根本上为遗传性疾病、肿瘤等一系列重大疾病的治疗提供新的工具和路径。