全新检测基因编辑工具脱靶技术问世——

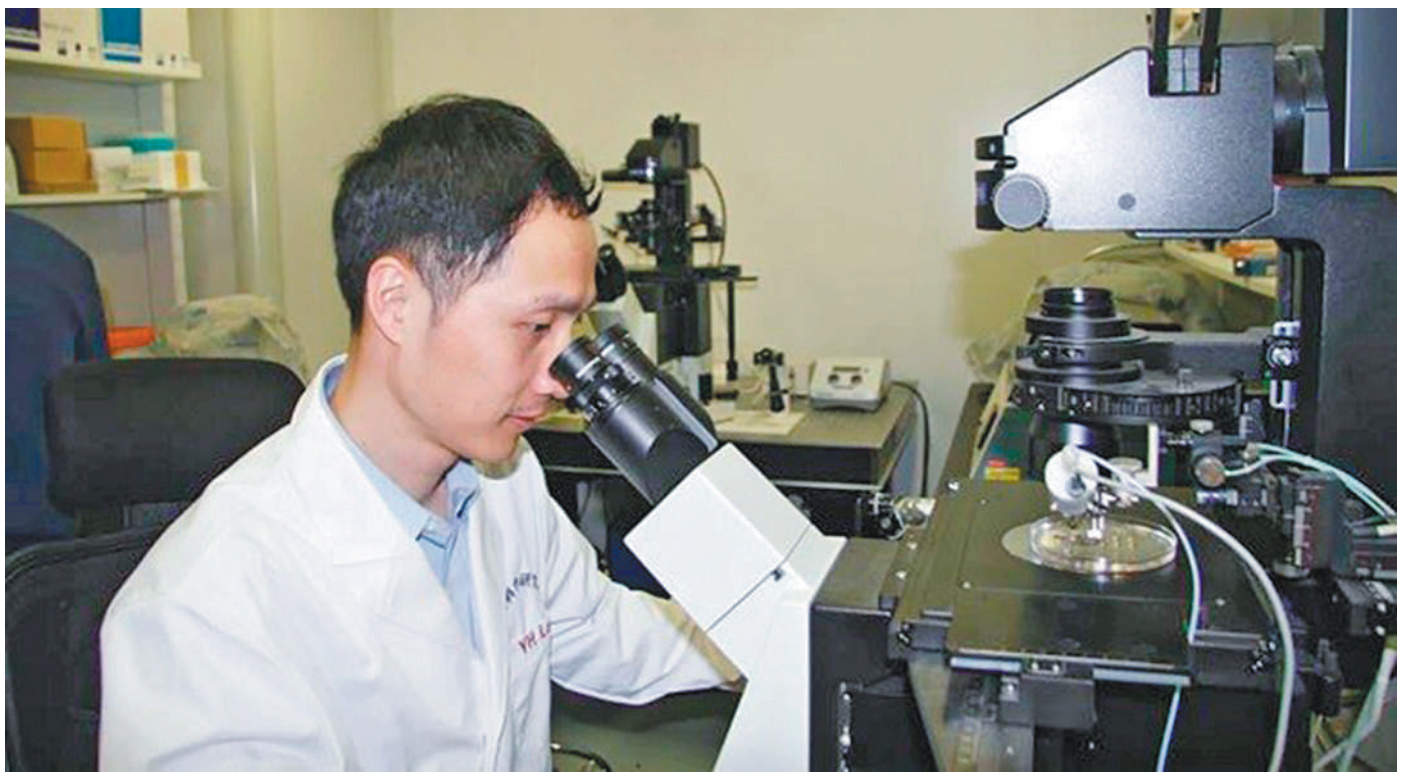
让基因编辑脱靶无处躲藏

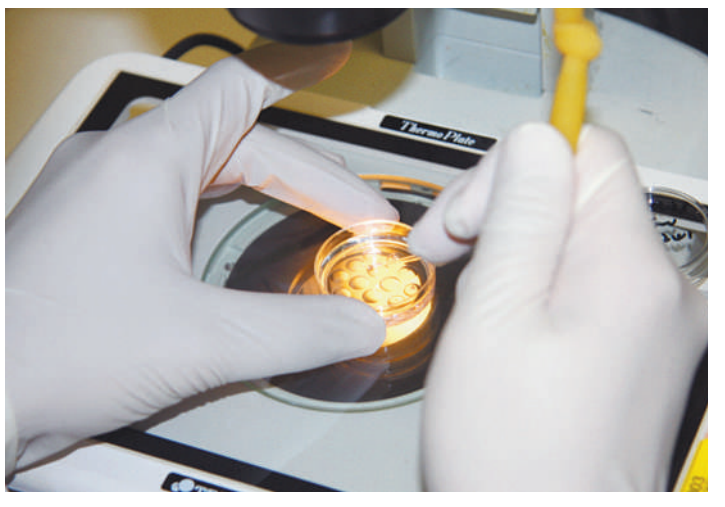
经济日报·中国经济网记者　沈　慧

热点追踪

提起基因编辑，除了科技伦理外，让科学家们心存疑虑的还有潜在技术风险——基因编辑脱靶。这会导致在基因靶点以外的地方产生错误切割，危害健康。

不过，近日有好消息传来：中国科学院神经所杨辉实验室团队与合作者开发了一套新型脱靶检测技术，能够准确、灵敏地检测到基因编辑方法是否会产生脱靶效应，有望开发出精度更高、安全性更大的新一代基因编辑工具，建立行业新标准





上图　杨辉研究员在显微镜下开展研究工作。

左图　科研人员在进行胚胎培养操作。

沈　慧摄

何谓脱靶？通俗点说，科学家们本来要对目标基因A进行“手术”，结果阴错阳差地敲掉了基因B，从而酿成不可预知的安全风险。然而悬在头顶的这把“达摩克利斯之剑”，看不见、摸不着，一直让生物学家们战战兢兢，却又无可奈何。

对此，杨辉实验室团队与合作者开发出的全新检测基因编辑工具脱靶技术，在精度、广度和准确性上远超之前的同类技术，有望开发出精度更高、安全性更大的新一代基因编辑工具，相关研究成果已在线发表在顶级期刊《科学》上。

基因脱靶：悬在头顶的“达摩克利斯之剑”

作为新一代基因编辑工具，“上帝的手术刀”CRISPR/Cas9自2012年被发明以来，一直以其高效性和特异性备受世人期待。在学术界看来，基于CRISPR/Cas9及其衍生工具的临床技术将为人类健康作出巨大贡献。

但一个尴尬的现实是，CRISPR/Cas9问世以来，其脱靶风险一直存在。“如果将CRISPR/Cas9及其衍生工具用于临床的话，脱靶效应可能会引起包括癌症在内的多种副作用。”中国科学院神经科学研究所研究员杨辉告诉经济日报记者。

在此之前，人们推出过多种检测脱靶的方案。不过，以前的方法或者依赖于计算机软件预测，可靠性无人得知；或者依赖于高通量测序检测DSB产生；还有体外检测的方法，会引入大量噪音，导致检测精确度大打折扣。例如：无法高灵敏性检测到脱靶突变，尤其是单核苷酸突变。因此，关于CRISPR/Cas9及其衍生工具的真实脱靶率，学术界一直存在争议。

能否找到一种能够突破之前限制的脱靶检测技术？这成为CRISPR/Cas9及其衍生工具能否最终走向临床的关键。

而科学技术归根结底要服务人类，对于基因编辑这样的技术，大家都很期待它能够投入到临床，为那些曾经无法得到有效治疗的患者带来曙光。然而，任何一种用到临床的疗法都必须要足够安全。“脱靶效应是基因编辑技术最大的风险来源，过去从来没有人能非常精确地测定脱靶效应，人们迫切希望可以找到一种既能够不依赖于脱靶位点预测，又能有足够信噪比的精密脱靶检测手段。反过来，只有拥有更精确、更灵敏的检测技术，我们才可能以此开发出更安全的基因编辑工具。”杨辉表示。

意外发现：单碱基突变技术存在严重脱靶风险

理想很美好，现实很残酷。如何提升检测脱靶效应的精度？答案是：彻底颠覆原有的脱靶检测手段。

为实现这一目标，杨辉研究组与合作者建立了一种名叫“GOTI”的脱靶检测技术。研究者们在小鼠受精卵分裂到二细胞期的时候，编辑一个卵裂球，并使用红色荧光蛋白将其标记。当小鼠胚胎发育到14.5天时，将整个小鼠胚胎消化成为单细胞，再利用细胞分选技术，基于红色荧光蛋白分选出基因编辑细胞和没有基因编辑的细胞，并进行全基因组测序，比较两组差异。这样就避免了单细胞体外扩增带来的噪音问题。

“由于实验组和对照组来自同一枚受精卵，理论上基因背景完全一致。因此，直接比对两组细胞的基因组，其中的差异基本就可以认定是由基因编辑工具造成的。这样便能发现此前脱靶检测手段无法发现的完全随机的脱靶位点。”该课题合作开发者、中国农业科学院深圳农业基因组研究所研究员左二伟解释。

那么，千辛万苦开发的新型脱靶检测技术效果如何？实践是检验真理的唯一标准。

第一个接受挑战的对象是最经典的基因编辑工具——CRISPR/Cas9。结果发现，设计良好的CRISPR/Cas9并没有明显的脱靶效应，这个结果结束了之前对于CRISPR/Cas9脱靶率的争议。

随后，科研团队检测了另一个同样被寄予厚望的CRISPR/Cas9衍生技术——BE3（单碱基编辑工具）。结果让人有些意外：这个系统由于可以精确引入点突变，在之前的研究中从未发现过具有明显的脱靶问题。然而，在GOTI的检测下研究团队发现，BE3存在非常严重的脱靶。而且，这些脱靶大多出现在传统脱靶预测认为不太可能出现脱靶的位点。换句话说，单碱基编辑技术有可能导致大量无法预测的脱靶，因而存在严重的安全风险。

进一步分析这些脱靶位点，研究团队发现，有部分位点出现在抑癌基因上。这意味着什么？“经典版本的BE3有着很大的隐患，目前不适合作为临床技术。要知道，在此之前，以BE3为代表的单碱基突变技术一直被认为是一种特别安全，几乎不会存在脱靶问题的新技术。”杨辉说，尽管从基础生物学理论上可以推断出这些技术很可能存有脱靶问题，但当时大家理所当然地认为它们很安全。

“我们的发现证实了以BE3为代表的部分基因编辑技术存在无法预测的脱靶风险，这在一定程度上可以让业界更冷静一点，以便更谨慎地重新审视这些新技术的安全性。”杨辉称。

未来方向：开发精准安全的基因编辑工具

在科学界看来，这一研究显著提高了基因编辑技术脱靶检测的敏感性，并且可以在不借助任何脱靶位点预测技术的情况下，发现之前的脱靶检测手段无法发现的完全随机的脱靶位点，为基因编辑工具的安全性评估带来了突破性的新工具。

不过，意义不止于此。“我们的工作建立了一种在精度、广度和准确性上远超之前的基因编辑脱靶检测技术，有望由此开发精度更高、安全性更高的新一代基因编辑工具，建立行业的新标准。”杨辉说。

针对现有BE3等单碱基突变技术存在脱靶的问题，中国科学院院士、中国科学院神经科学研究所所长蒲慕明表示，很多遗传疾病是单碱基突变导致的，因此，单碱基突变这个技术本身仍具有巨大价值。“正是因为已经建立新的检测技术，我们才知道如何去修正、改善BE3，从而开发安全性更高的新一代基因编辑工具。”

杨辉告诉记者，团队接下来将主要开展两项工作：一是进一步检测BE3除导致异常基因突变外，是否存在其他问题；二是在此基础上设法改进这一单碱基编辑工具，建立一种不会脱靶，也没有其他风险的单碱基突变技术，造福患者。

科谱

走近核医疗

石安琪　骆　毅

国家癌症中心最新报告指出，恶性肿瘤已经成为严重威胁中国人群健康的主要公共卫生问题之一。最新数据显示，全国新发恶性肿瘤约为392.9万例，相当于每天有1万多人被确诊为恶性肿瘤。而在多种癌症治疗手段中，核技术表现出不容忽视的治疗功效。

事实上，核技术在医学领域的应用已有100多年的历史。早在上世纪初，著名科学家居里夫人和贝克勒尔在放射学领域的研究成果就已奠定了核医学的基础。国际原子能机构自创立以来，就把核医学列入原子能和平利用的重大领域之一。可以说，在多年发展中，核技术拯救了亿万人的生命，也极大促进了医学的发展。当代最尖端且先进有效的癌症治疗手段——质子、重离子治疗技术，就是核技术在治愈癌症方面的应用。它可以精准打击癌细胞，将成为人类征服癌症的有效手段。

我们总是惧怕放射性对身体带来的伤害，但只要发挥好放射性的“特长”，它们就能成为守卫我们健康的勇士。所谓放射治疗，就是将放射源或者放射性核素引入体内，利用其放射性特点作用于病变组织或者改变组织的局部代谢，达到破坏、杀伤甚至摧毁恶性肿瘤的目的。质子、重离子治疗就是放疗手段中的佼佼者。质子、重离子产生的粒子射线拥有一项特殊技能——能够形成独特的能量“布拉格峰”，即在穿透人类健康组织时保持克制，而面对病灶时集中爆破。并且，它的束流能与病灶的形状精确契合，这样就能实现精准击打病灶，还将对健康组织的伤害降低到最小。

目前，全球已有近百个以质子、重离子技术为主的粒子治疗中心，80%以上集中在美国、日本和欧洲。其中，美国和日本的粒子治疗产业最为发达，技术也最为领先。而我国仅有不足10个在建和在运的粒子治疗项目，投入临床应用的更是屈指可数。放射治疗技术需要依托专用的大型放疗装备，我国放射治疗装备的百万人口配置仅为1.5台，且集中在东部沿海地区，仅为世界卫生组织推荐平均水平的一半。而在美国，这一配置水平已达到12台，日本为7至8台。该资源的稀缺性，是我国放疗费用昂贵的原因之一。

核技术若要造福更多癌症患者，只有加紧国产化设备研制与应用。我国放疗装备稀缺原因：一是设备昂贵，质子治疗设备价格高达数千万元，少有医院能够负担得起；二是依赖进口，设备核心技术受国外制约。目前，国内市场投放的放疗装备被外国品牌占据了80%的份额。而国内企业中，中核集团已于2018年初宣布完成质子治疗核心部件的研制，标志着我国已全面掌握该设计和制造技术。根据国家卫健委的规划，2020年，我国放疗装备配置水平将达到世界平均水平，我们期待着能够有更多国产化放疗装备投入市场，造福癌症患者。

除了治疗癌症之外，核技术还通过与电子技术、计算机技术、影像技术、大数据技术等交叉融合，应用在诊断和治疗的各类场景中。

例如：我们常见的影像学检查技术——CT已广泛应用于我国二级以上医院，配置水平达到每百万人口约9.4台。磁共振成像技术（MRI）作为最先进的技术代表之一，除呼吸系统外，可应用在全身各系统疑难病变的诊断中，全国的配置水平达到每百万人口4.9台。正电子发射计算机断层显像（PET）则让许多病变得以在早期被发现，是目前所有显像技术中最有前途的显像技术之一。而CT、MRI、PET三者互相融合而形成的多模式核医学影像设备，将是未来的发展趋势。

此外，放射性核素和核素药物目前已多达几十种，大致可以分为显像药物、诊断药物和治疗药物。例如，锝-99可以诊断出人体脏器和组织（大脑、心肌、肾、骨骼等）的疾病；氟-18-FDG可以用于显示脑的代谢情况，探知人类视听和思维过程；碘-131标记的碘化钠可以用于治疗甲亢和甲状腺癌。

目前，各类新型核素药物的研发与临床试验仍在不断开展中。而美国科幻片《黑豹》中苏睿公主为垂危的病人使用的全能医疗舱，大抵就是各类核素与其他“黑科技”的综合体，相信在不远的未来能够走进现实。

（作者单位：中国核科技信息与经济研究院）

《中—英合作气候变化风险评估——气候风险指标研究》报告发布——

如果2100年升温5℃，地球会怎样

本报记者　郭静原

由于过度的人类活动，死海水位不断下降，拯救死海的行动在紧锣密鼓筹划中。图为以色列死海沿岸的天坑。（新华社发）

如果2100年气温升温5℃，地球会是怎样？日前，中国国家气候变化专家委员会和英国气候变化委员会联合编写的《中—英合作气候变化风险评估——气候风险指标研究》报告（中文版）发布。报告聚焦未来全球温室气体减排路径及其风险、气候变化带来的直接风险和气候变化背景下的系统性风险3个重点领域，形成了兼具全球视野和区域特色的气候风险评估报告，旨在为应对气候变化的决策者提供进一步科学依据。

在全球变暖、各类自然灾害频发的大背景下，人类的命运将会如何？报告提出的关键研究成果显示，尽管全球能源系统正在转型，但如不采取紧急行动加快减排，人们恐面临无法实现《巴黎协定》制定的到21世纪末将全球升温限制在远低于2℃目标的显著风险。

研究组成员、清华大学能源环境经济研究所副教授滕飞告诉经济日报记者，在12个被选定研究的行业指标中，仅有成熟的可再生能源（风能、太阳能等）这1个指标是在符合2℃排放路径上发展。

“如果继续推行现行政策不做出任何改变，将使世界处于高排放路径，会导致2100年全球升温的中心估值为5℃，最坏情况将有10%的概率升温7℃。”国家气候变化专家委员会名誉主任、中国工程院院士杜祥琬说。

报告指出，这种升温速度将会给人类和自然系统带来严重风险：从全球尺度而言，到2100年，目前每年发生概率不足5%的热浪将几乎每年都会发生；洪水风险显著增加，河水泛滥的发生率将增加10倍；农业干旱频率将以近10倍的速度增长，令作物减产的高温会对农业产生深远影响，80%的年份（目前约5%）会出现威胁玉米生长的极端高温天气。

在中国，到21世纪末，热浪的数量可能增加至目前的2倍。水稻生长有80%的年份（目前约20%）可能会受到高温损害。冰川退缩将近70%，中国西部缺水地区的水荒会加剧。到2050年，暴露于海岸洪水风险的最大人口和GDP将分别超过1亿人和32万多亿元。

“在全球范围内，即使在符合2℃排放路径上，风险也将显著增加。”杜祥琬表示，日益频繁和严重的气候变化，正威胁着人类系统的稳定性。

像2008年全球粮食价格危机以及2011年小麦价格飙升，均表明全球粮食系统在应对极端天气时的脆弱性，也证明了气候风险是如何跨边界传播的，并有可能扰动社会稳定。此外，涵盖国际、区域和国家尺度的其他“面临风险”的复杂系统还包括金融、健康和关键基础设施等领域。

“在中国，冰川融化对洪水和水资源短缺的影响可能会加剧西部地区以及邻国的贫困和迁移风险，与之伴随的疾病传播会引发连锁风险进入教育系统和旅游业。”研究组成员、清华大学公共管理学院教授齐晔说。

与会专家纷纷表示，气候变暖毋庸置疑，显而易见，人为温室气体排放是首要驱动因素。气候变化会给社会所依赖的自然系统、社会系统和经济系统带来风险。而了解这些风险的性质和严重程度对目前紧迫的减缓和适应工作至关重要。

报告建议世界各国高度重视应对气候变化风险，若要实现低排放路径并避免高排放路径必须加快减排步伐，采取更大的决心和政治勇气来发展低碳经济。决策者应立足未来气候风险的长远情景，考虑“最坏”结果，将气候风险和韧性的分析纳入决策，确保其决策最终能够抵御气候变化风险。

“未来风险的规模取决于今天我们采取的减排行动和增强抗御能力的力度，我们不能简单地假设人类可以适应气候变化。”杜祥琬说，近年来，全球温室气体排放还在持续上升，但人类仍有时间采取措施避免气候变化的最严重影响，并为不可避免的变化做好准备。当前，各国已经逐步认识到，在减排和气候韧性方面开展投资不是负担，而是机遇。

高膳食纤维摄入有助降低慢性病风险

新华社发（边纪红制图）

本版编辑　郎　冰
联系邮箱　jjrbxzh@163.com