

WebMD 主编对话华裔生物学家张锋

文 / 时占祥（全球医生组织北京代表处）



Medscape **Feng Zhang, PhD**



Medscape **Eric J. Topol, MD**

一、前序：从中国内地来到美国内地 **一对一对话**

Topol 教授 我是 Eric Topol, WebMD（美国医疗健康服务网站）主编。

今天邀请的主讲者，他在平凡工作中研发出了划时代颠覆性技术，被盛赞为我们时代最重要的生物学家。他是 Broad 研究院麦戈文脑研究所张锋教授。欢迎锋做客“一对一访谈”。

张锋教授 谢谢 Topol 教授，很高兴见到您。

Topol 教授 我知道“锋”的含义是矛尖，对吗？

张锋教授 是的，锋利的意思。

Topol 教授 盛赞你为我们时代最重要的生物学家，对一位年轻英俊潇洒、只有 30 多岁的人来讲，的确是不可思议的事情，值得骄傲。

张锋教授 我只是做了点儿有意义的事情，我希望让所有人生活得更美好。

Topol 教授 你在如此短暂时间内完成了许多科研。你和你母亲来美国时只有 11 岁，对吗？

I INTERVIEW | 访谈

张博士 是的，我出生和成长在中国，11岁来美国。我和我母亲居住在爱荷华州的得梅因（Des Moines），那里的人非常热情，那是一段非常愉快的成长经历。得梅因公立学校非常棒。老师们关心学生的教育，寻找各种机会，培养学生的兴趣。我想象不出还有哪个地方比得梅因学校的教育更好了。

Topol 教授 那里是美国内地，是欠发达地区。你怎么会去了得梅因呢？

张博士 这是一个很有趣的经历。我母亲在迪比克大学做访问学者。她有机会参观 Dubuque 的一所学校。感觉那里的教育方式与中国非常不同。中国学校多是死记硬背学习，学生很少用自己的双手做东西，也没有机会。我母亲想让我来这里读书，她也决定留在美国继续工作，后来我就来到了爱荷华州的得梅因。

二、成长篇：对基因治疗早就兴趣有加，或命中注定 **天赋 + 机遇**

Topol 教授 明白了。那时候，你母亲会把你送到实验室楼下，然后她自己在车里等着你，你在实验室里做你的实验，是吗？

张博士 是的。在得梅因卫理公会医院有家基因治疗实验室为中学生提供见习项目，可以报名作为志愿者参加。在那里，我见到了我的第一位导师 John Levy 博士。他是一位分子生物学家，非常聪明。他也是一位好老师，每天下午，他和我坐下来，拿出一张打印纸，讲解各种有趣的生物学知识。我每天下午 2:00 放学后，一直在他的实验室里做实验直到晚上 7、8 点钟。有时候，做实验时间长短是没准儿，可能很久。我可怜的母亲只好在坐在车里等我。

Topol 教授 你读高中时就获得了英特尔奖，第三名。那时候，你就对研究艾滋病毒着迷，是吗？

张博士 这是我所实习的基因治疗实验室的研究课题。他们正在用病毒载体研究基因治疗癌症。他们采用一种载体叫逆转录病毒。我曾和 Levy 博士用逆转录病毒作为模型，找出了 HIV 病毒如何将不同组件组合在一起。的确，那是一个非常有乐趣和难得的学习机会。

Topol 教授 后来你去哈佛读书了，完成了你的化学和物理学的双学士学位。然后你又去了斯坦福大学攻读并获得化学博士学位。也许有人并不清楚你在斯坦福大学读书时，你还在 Karl Deisseroth 领导的实验室里研究光遗传学。讲讲那段故事。

张博士 我从爱荷华来到哈佛大学读本科。在那里，我继续对病毒研究感兴趣。我在 Don Wiley 的实验室里边学习边做研究，Wiley 教授是一位结构生物学家。另外，我还师从哈佛大学的庄小威教授（Xiaowei Zhuang，她曾是哈佛最年轻华裔教授）研究病毒感染领域。在那段时间里，我的一位好朋友患上精神病。在此之前，我对精神病没有任何概念和了解。和许多其他人的理解一样，我认为精神疾病就是一个人的内心不够强大。你必须有更强的意志力，才能战胜疾病。

在目睹好朋友患病过程后，我意识到精神疾病也是一种机体疾病，像癌症和糖尿病一样。只不过是脑功能不正常了。由此，我开始对大脑研究感兴趣了。当我去了斯坦福大学，我有机会师从 Karl Deisseroth 教授（参见注释），他是一位生物工程神经学家和精神疾病临床医生。我们有一次对我一生影响极大的深度交流，他告诉我他所研发的新技术，能更容易地研究大脑功能。我真的很受启发，也开阔了眼界。后来，我加入了 Deisseroth 教授的团队，那时，他刚组建实验室并且开始研究光遗传学。

Topol 教授 现在，在生物医学界还有很多人并没有意识到 CRISPR 技术潜在作用或也没有关注过光遗传学领域。你能告诉我们关于这些领域意味着什么吗？

张博士 光遗传学技术是一种利用光刺激脑细胞的技术。脑细胞有许多不同种类，不同的脑细胞形成不同的脑电回路，控制我们的运动和思维功能等。如果了解大脑疾病（比如精神病），我们就需要在大脑中找出不同电路的调控机制。光遗传学技术能让我们利用光刺激特定细胞群体，然后系统地绘制出大脑细胞彼此之间的连接和工作状态。

Topol 教授 这是一种特殊的研究工具，应用它，可以了解和认知大脑功能，甚至人脑未来进化趋势。



三、奋斗篇——发明 CRISPR 技术 **灵感 + 执着**

Topol 教授 让我们来看看 CRISPR 技术。后来，你又回到波士顿的麻省理工学院，并在那里有了你自己的天地。这就是你开始探究 CRISPR 的故事，对吗？

张博士 对的。最初，光遗传学的挑战是如何将特定基因嵌入到所研究基因的特定位置上，如此，我们就可以控制并研究脑细胞的特定位置和功能了。正是这个研究思路，我把自己的研究领域关注在如何开发基因编辑技术。

最初，我尝试应用锌指核酸酶，即用锌指核酸酶来编辑和剪切基因，但结果并不理想而且有相当的挑战性。正是因为这些挑战，我必须考虑其他替代方法。我开始实验另外一个系统称为 TALEs（转录激活效应因子），随着研究越来越深入，我更多关注 TALEs 如何结合 DNA 基因片段的前沿进展，期望从中获得一些启发。

2011 年初，我建立了我自己的实验室。在继续开发 TALEs 系统过程中，当我给学生讲解和教授如何应用 TALEs 系统时，我意识到掌握并应用该基因编辑技术仍然是非常艰难和复杂的事情。我一直在想着如何改进基因编辑技术。

后来，我去参加一个小型研讨会。Michael Gilmore 教授交流了他所做“肠球菌”系列细菌的研究课题。他从一个侧面，提出了肠球菌具有基因结构化的编辑剪辑功能，他们认为这一个很有意义研究领域和方向。当时人们才刚刚开始了解该领域。我几乎不清楚该领域，但我非常有兴趣他们提及到的核酸酶。

Topol 教授 这是引领你走下去的方向？

张博士 是的。我非常感兴趣核酸酶功能。那时，我还不知道什么是 CRISPR，我后来检索和阅读了该领域前沿进展。当时，一位加拿大学者 Sylvain Moineau 发表了一篇论文描述如何应用 RNA 引导核酸内切酶，让我兴奋不已，我开始集中精力研发这个新领域和 CRISPR 系统。

四、未来篇——目标根治危及生命的遗传病 **明确转化应用领域**

Topol 教授 你在如此短时间内完成了非凡的工作，我们暂且不赘述你在开发 CRISPR 基因剪辑技术系统的细节和突破性创新，以及后来你拓展的各项研究。后来，你决定创建 Editas 医疗公司。给我们讲讲这些吧。

张博士 Editas 医疗是一家以基因编辑技术为核心的生物公司，是我和 Jennifer Doudna、Keith Joung、David Liu 共同创办的。公司的主旨就是将 CRISPR 基因编辑技术系统转化应用于临床疾病治疗。

我们知道有超过 5000 多种遗传基因病是由特定基因突变引起机体细胞改变的。如果我们能建立一个 CRISPR 基因编辑技术平台，系统地开发在基因水平上的治疗方法，治疗各种基因疾病，而这些疾病目前还没有其他办法治疗。这就是建立 Editas 医疗公司的最初设想。

I INTERVIEW | 访谈

Topol 教授 Editas 开发的治疗方法是否已经进入临床试验了？

张博士 我们计划是开发 CRISPR-Cpf1 和 CRISPR-Cas9 两个系统。然后，在临床上验证治疗那些危及生命的遗传性疾病，当然，主要是那些基因病，目前还没有任何有效治疗方法。

Topol 教授 你认为应当首选哪些遗传疾病开展临床试验？

张博士 公司已经公布了下一步设想和计划，主要是选择一种眼睛退化症，又称“Leber 先天性黑蒙症”。公司正在积极作准备工作，他们也在探讨和研究其他基因疾病的治疗性试验。

Topol 教授 据说可能会在明年左右开始进入临床试验，对吗？

张博士 事实上，所有人都在努力着。

Topol 教授 总之，这是非常令人兴奋的好事情。在医学界，许多人都听说过 CRISPR 基因编辑技术多么神奇和功能强大。你当之无愧是该领域的先驱。有可能治疗那些罕见疾病，特别是目前还没有任何治疗方法的疾病，这就是造福于人类，拯救患者于水火之中。

另外，关于应用 CRISPR 技术最大的争议还包括胚胎细胞的基因组编辑，包括卵子和精子的基因编辑，试图创造出最完美的人种。上个月，由美国国家科学院召开了一个医学伦理研讨会，也非常关注这一领域的争议和观点。似乎已经成为了全球的关注，但仍没有达成共识。你是否关注了，你怎么看这些问题？你的建议是什么？

张博士 的确，围绕着胚胎是否能做遗传基因编辑，有道德伦理的争论。我们称胚胎是“人类种系”。如果你希望修饰编辑基因，自然会传递和繁殖不同的后代。我们的共识是，目前的基因剪辑技术仍不够成熟和完善，还无法在胚胎阶段探讨治疗疾病，这一责任相当重大和严肃。

另外，在伦理问题上，我们还无法确定底线在哪里。因此，我们从探索治疗那些非常严重的遗传疾病开始。但是，即便如此，你如何定义疾病的严重性？就是这样的界限（线）也是模糊不清的。庆幸的是，有很多非常聪明的伦理和科学家们，他们在一起共同思考和规范这个问题。

Topol 教授 的确，此事让我回想起以前的经历，我算是一个怪癖另类的医生。当年，我们开始应用重组生物工程时，我参与了有关组织型纤溶酶原激活物和相关研究项目。我们现在所谈论的内容就好像戏剧一样，孕育着难以想象和置信潜在治疗方法和发展机遇。

我们为你在基因剪辑技术领域做出的卓越贡献而骄傲。全球那么多患者也都在期待之中。

你真的是位名副其实的先驱。我们期待着你们研究成果能够转化成为临床治疗疾病的最佳方案，尤其是对那些经常被忽略的、罕见的孟德尔遗传基因疾病患者。再次衷心地祝贺你所取得的成就。

张博士 非常感谢你。

Topol 教授 很高兴和你交谈，谢谢。科技

【注】

庄小威教授：华裔生物物理学家，美国国家科学院院士，哈佛大学化学与化学生物、物理学双聘教授，同时也是霍华德·休斯医学研究所的研究员，2015 年当选中国科学院外籍院士。

Karl Deisseroth：可谓是科学界大牛之一。有许多重大技术发明都与 Deisseroth 有关，其中最突出的新技术名为 CLARITY。科学家可以用此技术研究大脑中复杂的神经通路。他之所以开发该技术是因为想要认识和了解精神疾病的发病机制。