# 世界首例基因编辑人体造血干细胞成功移植

一例与“柏林病人”（全世界唯一被治愈的艾滋病患者）相似的案例出现在北京。患者与“柏林病人”同患血液肿瘤兼艾滋病，治疗方案同是造血干细胞移植；不同的是，前者通过基因编辑的方法获得CCR5基因突变的造血干细胞，而后者的突变天然拥有。

　　9月12日，《新英格兰医学杂志》在线发表了我国学者这项“以基因编辑技术之长，补‘柏林病人’之短”的探索——北京大学生命科学学院邓宏魁教授、解放军总医院第五医学中心陈虎教授、首都医科大学附属佑安医院吴昊教授等团队合作，利用基因编辑手段在人体造血干细胞中失活CCR5基因，并将编辑后的干细胞移植到HIV（艾滋病病毒）感染合并急性淋巴细胞白血病患者体内产生效果，这在世界上尚属首次。

　　基因编辑的造血干细胞能够在患者体内存活并从“少数外来者”繁衍为“绝对多数的原住民”，是治愈艾滋病的关键。

　　“这项研究成果是第一步，它证明了基因编辑后的造血干细胞在人体中是安全的，并且能够存活下来，甚至有可能‘逆境繁衍’。”北京大学生命科学学院教授邓宏魁对科技日报记者说，研究团队后续将继续提高基因编辑效率，调整治疗方案，以达到治愈的目标。

**“经过基因编辑的T细胞体现了更强的抗敌能力”**

　　“研究之初，我们最担心它们能不能活下来。”邓宏魁说的它们，指的是进行了基因编辑的干细胞。邓宏魁解释，干细胞进入新环境其实很脆弱，患者进行了清髓，如果基因编辑后的干细胞难以在体内存活，那么患者的生命会有危险。

　　因此，保险的方法是“兼有”，同时输入编辑的细胞和未经编辑的细胞。

　　但保险的方法往往不是最有效的方法。陪伴进入的未编辑细胞可能阻碍编辑细胞发挥最大效能，例如产生竞争，“由于干细胞竞争性定植的原因，体内检查到的基因编辑效率会相应下降。”邓宏魁说。

　　未编辑细胞还有可能成为“猪队友”，助长病毒攻势。清华大学艾滋病综合研究中心主任张林琦在接受媒体采访时点评道：抗艾滋病用药暂停期间病毒反弹，有可能是因为未经基因的CD4+T细胞（干细胞分化而来）为病毒的复制和反弹提供了场所。

　　这是一个艰难的选择。最终，为了最大程度上保证患者利益、临床安全，团队选择了最保险的方案，确保白血病治疗。

　　最终的结果令研究团队欣慰，在一同面临劲敌HIV时，经过基因编辑的T细胞体现了更强的抗敌能力，在T细胞总数量占比上从2.96%增加到4.39%，相当于提高了1.5倍。

**使用8种“剪刀”,提效率、防脱靶**

　　CRISPR基因编辑技术的编辑效率和脱靶效应，一直羁绊它迈向临床。为了使其满足临床要求，邓宏魁和团队打出一套“组合拳”。

　　“造血干细胞多处于‘静息态’，本身是很难处理的，对于其他干细胞适用的基因编辑手段，对它可能不管用。”邓宏魁说，“例如基因枪‘打靶’的方法，即便将编辑的‘剪刀’放进去了，可整个细胞不活跃，也不会带动‘剪刀’编辑。”

　　在先期建立经试验动物验证的技术体系基础上，邓宏魁团队摸索多种条件，建立能进行基因编辑的造血干细胞的预处理培养方法，不仅让它“动起来”，还不破坏它的干性、稳态、生存能力等。

　　团队尝试了8种导入“剪刀”的转染方法，采用缩短编辑时间、引入配对的向导RNA策略等，探索提高编辑效率、降低脱靶效率的方法。

　　在真正的患者体内，这些技术方案经受住了考验。邓宏魁表示，研究结果给出了答案：基因编辑在持续性、脱靶性、有效性方面可以接受临床检验。

　　外媒评价道：“这一研究暗示基因编辑技术似乎有能力进行安全、有效、精确的DNA改变。”

**未来一次治疗有望获得持久性疗效**

　　“在停药4周后，患者体内的HIV量出现了反弹。”邓宏魁说，尽管基因编辑效率是17.8%，但由于与未编辑细胞同时输注，体内的编辑细胞占比徘徊在5%—8%。

　　与“柏林病人”使用的天然CCR5突变100%的干细胞相比，5%—8%显得有些势单力薄，无论是输入策略还是基因编辑效率，都是未来需要调整和努力的方向。

　　“未来可以考虑单纯移植经过编辑的干细胞，从而提高编辑后的干细胞的植入。”邓宏魁说，此次研究验证了安全性、可行性，但仍需大幅提高基因编辑的效率，以提高有效性。

　　邓宏魁对编辑效率提高的工作表示乐观：近几年基因编辑技术不断发展，相信很快就会有安全且更高效率的基因编辑技术体系被开发出来。现有方法的优化也会多方面提高效率。未来，当基因编辑后的造血干细胞能够产生足够多的带有突变的T细胞抵御HIV时，通过一次治疗便可获得持久性疗效。

　　值得一提的是，虽然和基因编辑婴儿事件基于相同的治疗原理，即基于CCR5这一靶点，用来预防HIV同T细胞结合，进而阻止HIV对人体免疫系统的破坏，但此次研究是治疗性临床试验，同时该研究在成人身上的体细胞中进行，避免了胚胎基因编辑的伦理争议。（张佳星）