



中外科学家首次构建人猴嵌合胚胎 成为更好的研究模型的同时也引发更大争议

魔幻剧情的开端？

人类细胞与猕猴细胞的嵌合体

科学界对种间嵌合体的研究早已开始。20世纪70年代,哺乳动物的种间嵌合体开始出现,当时首先在啮齿类动物身上产生,用于研究早期发育过程。

近年来,大动物中的异种嵌合也取得了一系列的突破性进展。例如, Juan Carlos Izpisua Belmonte 和吴军等人在2017年1月发表于《细胞》上的一项研究显示,他们实现了人干细胞在猪早期胚胎中的嵌合。2019年12月,中国科学院动物研究所和中国科学院干细胞与再生医学创新研究院周琪院士、李伟和海棠研究团队发表在Protein & Cell杂志上的一项研究显示,他们首次拿到了食蟹猴-猪嵌合体,创造出世界上第一个“猪猴混合体”生物,在出生一周内死亡。2020年12月,吴军等人在《细胞-干细胞》杂志上发表的研究还显示,他们生成世界首例马鼠嵌合胚胎。

这些研究为下一步嵌合体的研究带来了新的方向,比如异种之间进化差异在嵌合体中如何互相影响等。

2019年10月31日,谭韬、牛昱宇和季维智团队与美国索尔克生物研究所、深圳华大生命科学研究院等单位合作在《科学》杂志(Science)在线发表研究成果。研究团队实现了食蟹猴胚胎体外20天的培养,培养胚胎呈现出了与体内发育胚胎高度一致的形态学与基因表达特征。

在这项最新的研究中,研究人员先从猴子体内分离出了受精卵,在培养皿里生长6天后,向132个猴子胚胎

注射了人类的扩展多能干细胞(hEPS,能在胚胎内外生长成不同的细胞类型)。

通过免疫荧光研究,即抗体与荧光标记的干细胞结合,研究团队观察到,人类干细胞存活了下来,并且与之前在猪组织中的实验相比,整合的相对效率更高。总的来说,这项研究评估了人扩展多能性干细胞(hEPS)在食蟹猴中的嵌合能力。Juan Carlos Izpisua Belmonte 说,“人类和非人灵长类动物的嵌合体在进化时间轴上,比所有其他物种更接近人类,它让我们更好地了解进化是否强加给嵌合体世代障碍,以及我们是否有办法克服这些障碍。”

科学研究需求和伦理挑战

为什么要进行此类研究?吴军此前在接受记者采访时曾表示,人类器官移植、探索发育生物学中未知奥秘等都迫切需要这类研究。

从器官移植角度来说,世界卫生组织(WHO)估计,现在每年进行的13万例器官移植手术仅占实际需求的10%,而可用器官极为短缺。研究人员希望在与人类器官大小、生理和解剖结构相似的猪组织中培养人类细胞能够缓解这一问题。

吴军表示,人类器官移植是现代医学的一个很重要的发展,通过将生病坏死的器官移除,用健康有活力的器官替代,可以使有生命危险的病人再次获得生机。

吴军提到,“我的理想之一是希望通过干细胞技术,获取有功能性的独立的人体器官,从而为需要器官移植

的患者提供合法有效的器官来源。当然,这个只是终极目标,这条路目前看起来还任重道远,我们的研究只是为这些未来打开了一扇门,更多的研究需要世界各国的科学家们共同努力。”

吴军等人此前将人类细胞整合到早期猪组织中,标志着在使用大动物生产可移植人体器官方面迈出了第一步。但人类细胞的比例相当低,这可能是由于两个物种之间的巨大进化距离(9000万年)所以研究团队开始研究一种更接近的物种——猕猴的嵌合体形成。Juan Carlos Izpisua Belmonte 如此形象地表示,“人类细胞在猪组织类似于细胞试图找到中文和法语之间的共同点,而人类细胞在猕猴操作更像是两个紧密相关的语言,如西班牙语和法语。”

虽然这些与猕猴的嵌合体不会被用于人体器官移植,但它们揭示了关于人类细胞如何发育和整合,以及不同物种的细胞如何通讯的宝贵信息。

从长远来看,研究人员不仅希望利用嵌合体研究早期人类发育、设计疾病模型,而且希望找到筛选新药以及产生可移植细胞、组织或器官的新方法。

这些研究为研究特定疾病如何发生提供了一个新的平台。例如,一个可能与某种癌症有关的特定基因可以在人类细胞中被改造。然后,在嵌合模型中使用这些工程细胞观察疾病进展的过程,可能会比典型的动物模型显示出更适用的结果,在动物模型中疾病可能形成不同的进程。

嵌合疾病模型也可用于测试药物化合物的功效,并

获得同样能更好地反映人类反应的结果。嵌合体还可以为衰老研究提供独特见解。

Juan Carlos Izpisua Belmonte 表示,研究人员尚不清楚是器官衰老的速度相同,还是某个器官驱动其他所有器官衰老,并充当衰老过程的总开关。例如,利用嵌合作用,在寿命较长的物种(如裸鼹鼠)体内生长普通小鼠的器官,科学家们可以开始探索哪些器官可能是衰老的关键,哪些信号参与了它们的生存。当然,不可忽视的一点是,《细胞》同期发表的评论文章以及《自然》网站的新闻稿件等都关注了构建人类/非人灵长类嵌合体的潜在伦理考虑。

“在这个领域,还有更多更合理的实验,把银身兽作为器官和组织的来源。”西班牙庞培法布拉大学发育生物学家Alfonso Martinez Arias对《自然》杂志表示,用猪和牛等家畜做实验“更有希望,而且不会挑战伦理界限”。他说道,“还有一个完整的类器官领域,有希望摆脱动物研究。”

将人类细胞与密切相关的灵长类胚胎结合在一起,这也引发了有关嵌合体地位和身份的问题。美国凯斯西储大学的生物伦理学家Insoo Hyun说,“有些人可能会认为,你在那里创造了道德上模糊不清的实体。”他同时表示,这项最新研究的研究团队完全遵循了现有的指导方针。《自然》杂志也指出,倘若这些人-猴混合胚胎被植入动物体内,最后发育成某种生物,甚至最终被生下,那么面临的伦理问题显然要复杂得多。

相关链接

针对嵌合胚胎 各国规定各不相同

制造“半人半动物”的胚胎,看起来是极大的伦理挑战。为了规范这类实验,不少国家制定了相应的规范,但目前各国的规范各不相同。

按照美国国立卫生研究院(NIH)的规定,有关人-灵长类动物嵌合体胚胎的实验无法得到他们的资金支持;2015年,他们又宣布暂停资助人-非灵长类动物嵌合体胚胎的研究。

日本则相反,他们在2019年放开了管制。原本,含有人细胞的动物胚胎不能培养超过14天。但随着新规出台,在科学合理且必要的条件下,嵌合体胚胎不仅可以允许在14天后继续培育,而且允许被移植到代孕动物体内,但不能与人的生殖细胞进行任何结合。

此次人猴嵌合体胚胎研究的通讯作者、昆明理工大学灵长类转化医学研究院谭韬教授表示,他们的这项研究是按照国家法规要求来进行的。在我国,嵌合体胚胎的实验没有被禁止,但需要得到伦理审批。本研究是和美国的索尔克生物研究所合作的,在研究的前期、中期和结束后,中国和美国方面都对研究的科学性和伦理进行了数轮咨询和审查。

当嵌合体胚胎遇到灵长类动物时,问题则变得更复杂——由于亲缘关系更近,人猴胚胎的嵌合更有可能成功;但也由于亲缘关系更近,灵长类动物可能具有更高级的智慧和情绪,涉及它们的实验伦理总是要顾及更多。

现在,人猴嵌合体胚胎真的出现了。之前,伦理要求或许只为嵌合体胚胎划了一条模糊的边线;如今,被研究推动着,伦理的这条线必须要更清晰了。

本版文/图据新华社、《成都商报》