



ALICE

研究团队用“后羿射日”的典故比拟ALICE系统的作用原理：装载有ALICE基因线路的底盘细胞比作后羿，不同类别的抗病毒功能蛋白比作其武器箭矢。后羿精准操控弓箭，击碎病毒

在细胞里编程的人：“站在全人类的角度看待问题”

“他跟我说，你一定要站在全人类的角度看待问题。他这句话，一直都激励着我。”王义丹提及的这个人，就是著名病毒学家王林发。2018年，他回华东师范大学做讲座，并开始对王义丹关于ALICE系统的研究给予指导。

叶海峰说：“原本我们只想着用Cas9核酸酶把病毒的核酸降解掉，王林发老师就给我们一个建议，说你可以试试中和抗体，快速表达一个蛋白，直接中和也更好。逐渐地，思路就打开了。”

王义丹认为，ALICE系统目前最接近临床应用的，可能是针对HSV-1病毒导致的疱疹性角膜炎。如果把ALICE系统制成滴眼液，滴在眼角膜上，可以实现抗病毒的“潜伏”部署。

叶海峰表示，做出像细胞机器人一样的智能化活体药物，“这是我的目标。”最好是能够口服的，吃下去之后能够自动监测生理状态，当生理状态不好了，根据基因线路算法，细胞机器人能够输出药物。

他提到，除了临床应用，已经接到关于兽药研发方面的咨询，比如关于非洲猪瘟、禽流感等动物疾病。

他总结，核心要义是人工设计，通过设计，人工构建基因线路、基因开关、生物传感器，最终达成目标。

王义丹说：“可以这样理解，我们是在细胞里面做编程，在细胞里面去编辑各种元件，让它们程序化地来执行功能。”“在电脑上设计好，然后再把它们合成出来，在细胞里面进行测试。”

相关链接

改良版CRISPR技术“治愈”白血病女童

一名罹患白血病的13岁女童艾莉莎成为全球首例接受一种新型CRISPR疗法的人。据英国《新科学家》网站报道，英国伦敦大学学院大奥蒙德街儿童医院发布声明称，这名女孩之前对其他疗法已无反应，但在今年5月接受了碱基编辑技术治疗后，现在身上已经检测不到癌细胞。不过医生们也表示，她未来是否不再出现相关症状尚有待观察。

白血病由骨髓中的免疫细胞失控增殖引起，治疗时，医生们通常用化疗杀死所有骨髓细胞，然后移植替代骨髓。如果这一方法失败，医生可尝试嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)。

但艾莉莎的白血病由T细胞引起，传统CAR-T疗法无效。为此，团队使用改良版CRISPR技术——碱基编辑来修饰蛋白，这一方法不切割DNA，而是改变DNA中的碱基。

本报综合

在细胞里编程

中国科学家历时8年人工合成抗病毒系统

加强版、多重抗病毒系统：闭环更智能

为了同一个研究课题，从硕士研究生到博士研究生，再到博士后三年，持续努力了8年，她终于设计出首个人工合成的抗病毒系统，并成功进行了测试。

近日，相关论文在线发表在国际知名期刊《自然·通讯》上。王义丹是该论文的第一作者。上述抗病毒系统的名字ALICE(爱丽丝)与电影《生化危机》中的女主角同名。她说，该系统成功模拟了人体的抗病毒免疫系统。

既然人体本来就有抗病毒免疫系统，为什么还要人工合成一个？

该论文称，在面对病毒性疾病时，免疫系统受损病患的并发症和死亡风险更大。而且，开发广谱抗病毒药物是防范大流行病的重要措施。

上述论文的通讯作者是华东师范大学叶海峰研究员和杜克以及新加坡国立大学医学院教授、美国微生物科学院院士、澳大利亚技术科学与工程院院士王林发。

ALICE系统可以被认为是新型广谱抗病毒的智能活体“药物”，或智能化机器人一样的人造免疫系统。它能够自动监测、感应，病毒来了，它能自动被激活，输出抗病毒蛋白，把病毒清除掉。它是“二合一”甚至“三合一”的加强版免疫系统，综合了人体细胞和细菌中的抗病毒“武器”；更重要的是，它是智能的闭环设计，有病毒时就启动清除，没病毒时就“沉默”。它含有病毒传感器、多重抗病毒输出模块等模块，可以灵活调整，迭代更新。

“病毒那么小，为什么危害那么大？”

上大学时，王义丹就对病毒学研究特别感兴趣。2014年，到华东师范大学攻读硕士研究生时，导师叶海峰得知她的研究兴趣后，开始建议、指导、支持她做人工合成抗病毒系统的课题。

在常规的对抗病毒过程中，人体免疫系统在发现病毒后，会产生干扰素等“武器”，抑制或清除病毒。但这样的过程需要数天甚至一两周才能完成，有时候远水解不了近渴。

此外，在临床治疗中，或防疫过程中，人们常常是先检测到病毒，再针对性地服用药物，或设计疫苗，存在一定的滞后性和局限性。

最新发表的ALICE系统，把发现病毒的“病毒传感器”和对抗病毒的多重“武器”整合在一起，一“检测”到病毒，就启动清除程序，反应时间缩短，在数小时内就开始响应。并且，该系统根据病毒

测试了13种病毒 包括新冠病毒

今年，王义丹在叶海峰研究员课题做博士后的第三年，即将出站。她告诉记者，论文投稿过程可谓一波三折，长达2年时间，直到2022年12月9日论文才正式上线发表在《自然·通讯》期刊上。

叶海峰表示，该论文的核心贡献之一是理念上的突破。传统做病毒学研究，可能没想过用合成生物学的思想，把病毒的传感器与治疗输出模块集成，形成一个闭环的传感器系统，相当于一个人造的免疫传感系统。“这种思想，这种概念，我觉得是最创新的。”

的剂量进行响应，病毒多时，产生的抗病毒蛋白就多；病毒被清除后，系统“静默”。

叶海峰表示，这样的抗病毒系统是闭环的，自反馈和自调控，更加“自动、智能”。

水凝胶包裹的细胞移植实验显示，在小鼠体内，无论在病毒感染发生的前、中、后期，ALICE系统均能自动感知和抑制病毒。尤其值得注意的是，ALICE系统携带的中和抗体输出模块，可在病毒感染后的6小时自动输出，比人体适应性免疫系统产生中和抗体至少提早了一周。

论文显示，ALICE系统含有多重抗病毒的功能模块：人源的抗病毒细胞因子干扰素IFN- α 和IFN- β 的基因、来自细菌的可降解病毒核酸的Cas9蛋白的基因，以及人源的分泌型中和抗体的基因。

该系统的“病毒传感器”是人体细胞中“天然”存在的接头蛋白STING蛋白。该蛋白在细胞中

王义丹介绍，论文中，他们一共测试了5种细胞系，还测试了登革热病毒(DENV-2)、乙肝病毒等13种病毒，其中包括新冠病毒(SARS-CoV-2)。

论文显示，新冠病毒也能激活ALICE系统。HEK-293T细胞实验结果显示，与对照组相比，转染了含中和抗体REGN10989和REGN10987的ALICE系统的细胞中，其新冠病毒的载量低了70.3%($\pm 4.3%$)。未来可以用最新发现的中和抗体来升级ALICE系统。

叶海峰表示，但上述关于新

“遭遇”病毒核酸时，将信号传递到细胞信号网络中。

ALICE系统可以通过两种方式被递送到实验对象体内：一种是基因治疗方式，利用基因治疗载体进行递送；另一种是细胞治疗方式，将上述系统重编程在细胞中，再把细胞移植到实验对象体内。

由腺相关病毒(AAV)载体递送ALICE系统至疱疹性角膜炎(HSK)小鼠模型的眼角膜实验结果显示，实验小鼠角膜、三叉神经节以及大脑中的病毒载量得到抑制；并且面对病毒的迭代感染，也能发挥良好的抗病毒效果。

研究人员介绍，针对疱疹病毒HSV-1导致的疱疹性角膜炎，目前，临床上治疗HSV-1的常用方法是抗病毒药物，如阿昔洛韦(ACV)等核苷类似物，这类药物靶点单一，极易造成耐药毒株的出现。而ALICE系统的出现，提供了一种灵活、创新、模块化的抗病毒治疗新策略。

冠病毒的实验只是细胞实验，尚未进行临床试验。其临床应用，还需要进一步研究。“我们是有数据的，这个系统是能够识别新冠(病毒)，新冠病毒是能够激活ALICE系统。”

他表示，在临床应用的概念设计中，以抗新冠为例，因为新冠病毒主要还是感染呼吸道，通过基因治疗的方法，把ALICE系统喷入鼻腔，从而进入其表皮细胞。当呼吸到新冠病毒时，鼻腔表皮细胞中的ALICE系统被激活，快速输出中和抗体，阻止新冠病毒后续的进一步感染。