



显微镜下一个合成的小鼠胚胎图像

无需精子和卵子 科学家用干细胞合成 全球首个人类胚胎模型



一组来自英国和美国的研发团队宣布,已成功使用干细胞创造出全球首个人工合成的人类胚胎模型,类似于人类发育最早阶段的胚胎,这无疑是一项重磅突破性的进步。

科学家们认为,这一重大突破可以提供重要的见解,并有助于研究罕见的遗传疾病和流产的生物学原因。然而,无需卵子和精子创造出的胚胎也引发了严重的道德和法律问题,因为实验室培育的合成人类胚胎并不在大多数国家的现行法律管辖范围之内。



显微镜下的人类胚胎

史上首个人类胚胎活体完整模型

全球首个 人工“人类胚胎模型”： 相当于自然胚胎 发育14天以上的阶段

当地时间14日,剑桥大学和加州理工学院的马格达雷娜·泽尼克-格茨教授在波士顿举行的国际干细胞研究学会年会上阐述了这项研究成果。

就在不到一年前,2022年8月,泽尼克-格茨团队在《自然》上发布了一项重磅研究突破,宣布成功培育出了有完整大脑结构,还有一颗跳动的心脏的人造小鼠胚胎。如今,她的团队又再进了一步。泽尼克-格茨在会上说:“我们可以通过重新编辑(胚胎干细胞)来创造类似人类胚胎的模型。”

研究团队制造出的胚胎类似于人类发育早期阶段胚胎,没有心脏或大脑,但具备继续形成胎盘、卵黄囊和胚胎本身的细胞。目前,相关的最新研究细节尚未发表在期刊论文上。但在会议上发言时,泽尼克-格茨描述了将胚胎培养到“相当于自然胚胎发育14天以上的阶段”。

她介绍道,每个模型结构都是由单个胚胎干细胞生长而来,达到了被称为“原肠胚形成”的发育里程碑的开始,此时胚胎从连续的细胞片转变为形成不同的细胞系,并形成身体的基本轴。在这个阶段,胚胎还没有心脏、肠道或大脑,但模型显示已存在原始细胞,即卵子和

精子的前体细胞。

“这是第一个明确有羊膜和生殖细胞、卵子和精子的前体细胞的三个主要细胞谱系人类胚胎模型,”泽尼克-格茨在采访时说道。“它很漂亮,完全由胚胎干细胞制成。”

实验领头人强调： 有助揭秘 人类早期发育的“黑匣子”时期

目前,合成胚胎在临床上使用的近期前景并不乐观。根据现有法律,将它们植入患者的子宫是违法行为,也尚不清楚这些结构是否有可能在发育的最初阶段之后继续成熟。泽尼克-格茨团队此前从小鼠干细胞中创造出类似胚胎的模型结构,在经过大约8天的发育后,这些合成胚胎显示出大脑、心脏和肠道的雏形。

泽尼克-格茨强调道,“它们不是人类胚胎,是胚胎模型。但它们令人非常兴奋,因为看起来与人类胚胎非常相似,这是发现为什么如此多人怀孕失败(流产)的重要途径,因为大多数流产都发生在我们构建这些胚胎样结构的发育时期。”

据报道,这项研究的动机是让科学家了解人类早期发育的“黑匣子”时期。因为科学家只被允许在实验室培养胚胎到至多14天的法定期限。然后,他们通过查看妊娠扫描以及捐赠用于研究的胚

胎,进一步了解发育过程。

科学家们认为,这一重大突破可以提供重要的见解,并有助于研究罕见的遗传疾病和流产的生物学原因。伦敦弗朗西斯·克里克研究所干细胞生物学和发育遗传学负责人罗宾·洛弗尔-巴奇说道:“如果你真的用干细胞模拟正常的人类胚胎发育,你就可以获得大量关于人类是如何开始发育、可能出现问题的信息,而不必使用早期胚胎进行研究。”

科研速度快于立法： 势必带来严重伦理和法律问题

由于合成胚胎目前在全球大多数国家都不受法律保护,这意味着在实验室中使用人类胚胎会带来严重的伦理和法律问题。这一突破性进展也再次突显了该领域的科学发展速度已快于法律。据报道,英国及其他国家的科学家已经开始起草自愿指导方针,以管理合成胚胎的科研工作。

“如果整个意图是这些模型与正常胚胎非常相似,那么在某种程度上它们应该受到同样的对待,”洛弗尔-巴奇说。

从理论上讲,这些胚胎结构是否有可能成长为一个有生命的生物,也是一个重要的未解之谜。据报道,此前科学家们从小鼠细胞中培养的合成胚胎与天然胚胎几乎完全相同,但当它们被植入雌性老鼠的子宫后,并没有发育成活的动物。

“早期器官的形成和发育是发育生物学中一个比较重要的阶段,但这是一个‘黑匣子’,大家对它都不了解,研究团队通过体外培养来模拟胚胎在体内的发育,但和体内(胚胎发育)是否完全一样,有待进一步研究。”

人胚胎期14天后的发育事件 无从知晓

据悉,早期胚胎发育异常与出生缺陷直接相关,研究早期胚胎发育过程,探究发育机理,有助于揭示病理性胚胎发生机制,提升相关疾病诊疗效率。有数据显示,目前已知的出生缺陷病种超过8000种,中国出生缺陷发生率约为5.6%,每30秒钟就会有一名缺陷儿出生。

5月13日,同济大学生命科学与技术学院院长、长期从事胚胎发育与体细胞重编程的表观调控机制以及干细胞转化医学研究的高绍荣教授向记者表示,“早期器官的形成和发育是发育生物学中一个比较重要的阶段,但这是一个‘黑匣子’,大家对它都不了解,两个研究团队通过体外培养来模拟胚胎在体内的发育,但和体内(胚胎发育)是否完全一样,有待进一步研究。”

据悉,人早期胚胎发育起始于受精卵(胚胎期第0天)。受精卵经过数次卵裂形成囊胚,囊胚于胚胎期第7天左右种植入母体子宫并进一步发育,于胚胎期第14天启动原肠运动。原肠运动是早期胚胎发育过程中的里程碑事件,在此过程中,胚胎细胞发生大规模分化、迁移和重排,并形成外、中、内三胚层和体轴。

由于人早期胚胎样品极难获取,以上事件在人类胚胎中无法被直接探究和揭示。过去,研究人员已通过体外胚胎培养技术初步揭示了人胚胎期第14天之前的发育事件,但14天后的发育事件则无从知晓,因为人类胚胎体外研究须遵循必须在胚胎期14天前终止的伦理规则。因此,研究人员转而使用与人类进化和发育生物学特征高度相似的灵长类胚胎来替代人类胚胎,搭建非人灵长类胚胎体外培养体系,以理解早期胚胎发育调控机制。

据《自然》报道,英国剑桥大学发育生物学家娜奥米·莫里斯表示,这些研究在开发能比以前更长时间地维持子宫外胚胎的方法方面迈出了重要的一步。但她也提出了警示,“在实验室培养的胚胎看起来和行为像真实的东西之前,还有很长的路要走。它们(体外培养的胚胎)看起来仍然与我们期望的略有不同。肯定还有改进的余地。”

“14天伦理准则” 是否可以改变?

人类胚胎发育研究一直遵循“14天伦理准则”,即在人类胚胎体外研究工作中,自受精之日起,人类胚胎体外培养的时间不得超过14天。

非人灵长类胚胎研究背后 / 14天伦理原则已过时?

1978年,全球首例试管婴儿的诞生引起了社会各界对胚胎体外培养的巨大关注。次年,美国道德咨询委员会向美国卫生教育与福利部提交了一份报告,首次明确了人胚胎体外培养的14天界限。随后,英国政府召集了16位专家(包括医生、科研人员等)组成“沃诺克委员会”,该委员会于1984年提出政策和立法建议:“由体外受精产生的人类胚胎,无论是冷冻状态下或非冷冻状态下,如果没有进行胚胎移植,不能在体外存活至超过受精后第14天。”同时建议将超出期限的人类胚胎研究都定义为刑事犯罪。2004年,中国科技部和原卫生部联合颁布的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》中,也明确了14天准则的限制。

很长一段时间,科学家们只能实现人类胚胎在受精后6-7天的体外培养,但随着研究的不断进步,时间的限制已经在被不断地突破。

2016年,美国科学家阿里·布里凡和英国科学家玛格达莱娜分别在《自然》和《自然细胞生物学》发表研究成果,实现了人胚胎受精后13天的培养,逼近14天的期限。为规避进一步研究的伦理限制,谭韬等人团队、王红梅等人团队研究灵长类胚胎的体外培养体系,并同时于2019年11月在《科学》杂志发文,表明实现了食

蟹猴胚胎体外20天的培养。

2022年,谭韬、季维智在《科学与社会》期刊发文提问:“这些研究表明,人类胚胎体外培养超过14天,完全理解人类原肠运动机制是有可能的。在前沿科学研究和人类健康的需求推动下,‘14天伦理准则’是不是必须继续严格遵守、保持不变?”

高绍荣向记者表示,“全世界很多科学家都在讨论‘14天伦理准则’是否需要改变这件事,但改变并不容易。目前‘14天伦理准则’是否进行修改由各国各自把握,中国还没有修改,各个国家也还没有制定相关的规制,还需要更多讨论。”

2021年,国际干细胞研究学会发布的干细胞研究及其向医学转化应用的最新指南建议:“考虑到人胚胎培养取得的进展,以及这类研究具有创造促进人类生命健康和福祉的有益知识的潜力,14天后胚胎的研究如果在某个国家(或地区)获得广泛的公众支持,并且地方政策和法规允许的话,可以开展相关研究。”

谭韬和季维智认为,相关的伦理规制存在一定的滞后。“这种伦理规制的滞后将会影响我国在此方面的创新发展和生命科学的前沿领域取得新的突破,为解决不孕不育和发育疾病服务。是时候重新评估14天的限制,对14天后人胚胎研究制定新的伦理规制。” 据《成都商报》