

导读

患儿的父母是否想过未来改变自己孩子的基因,让患先天性眼疾的孩子看得更加清楚呢?《自然》杂志刊文指出,近来,残疾人应否使用基因编辑技术已引发大讨论。



Ruthie Weiss和父亲(中)、叔叔一起从篮球场走回家。她的视力障碍并未阻止她在运动方面的出色表现。

《自然》:你会因治疗罕见病改变孩子基因吗?

技术不是问题

再过几分钟,Ruthie Weiss的球队眼看就要输掉第四个球。尽管她站在旁边稍作休息,这名9岁的女孩却没有放弃。她请教练再次让她入场,然后从一名队友面前跑过,直接投篮。“嗖”地一声,Ruthie得到了2分。随着比赛进入倒计时,她又一次进球了。她们的球队赢得了这个季度的首场比赛,随之而来的欢呼声仿佛她们赢得了国家赛事的冠军。对方球员的几名父母甚至停下来祝贺Ruthie——球队的

13分都是她赢得的。“哇,她太令人难以置信了!”他们对Ruthie的父母说。

让Ruthie的表现更加难以置信的是她的DNA。由于一个基因的编码错误,她患有白化病,身体产生的黑色素非常少,这意味着她的皮肤和头发颜色都是白色的,而且她几乎失明,视力水平是普通人的1/10。她仍在学习阅读,并且可能永远不能开车,但是她却可以与队友一起打篮球。

今年1月,Ruthie的父亲Ethan问她,是否愿意在出生前让父母改变导致她失明的基因。Ruthie毫不犹豫地说不愿

意。那么,她是否想过未来改变自己孩子的基因,让他们看得更加清楚呢?又一次,她毫不犹豫地回答说不愿意。

这个答案让美国加州大学医学家Ethan Weiss不禁陷入沉思。Weiss对基因编辑技术的迅速发展非常熟悉,从理论上讲,这种技术可以避免儿童出现致命紊乱或是像Ruthie一样的残疾。他认为如果在Ruthie出生前可以选择编辑导致她失明的基因,他和妻子会毫不犹豫地那么做。但现在他却认为那样做可能会犯错误,可能会失去一些让Ruthie显得特别的事情:她本人的决定。

研究动态

怎样确定致病基因

美国斯坦福大学研究团队最近开始使用美国国家标准与技术研究所(NIST)提供的一份金标准的基因组序列。这个基因属于一名欧洲血统的女性,此前通过五种不同的测序技术而被测序。NIST研究团队结合来自所有五种技术的结果,在技术允许的基因组区域中,开发一种可靠的共有序列。他们在这名捐赠者77%的基因组中获得了一种可靠的共有序列。

通过研究捐赠者基因组中这些高可信度的区域,如何与已知引发人类疾病的3300个基因重叠?研究人员发现,对于这些基因当中的593个基因来说,不到一半的关键蛋白编码区,位于可能被可靠测序的区域。

有一组疾病基因(56个,包括BRCA2),被美国医学遗传学和基因组学学院(ACMG)视为“医学上最可行的”。现在,ACMG指南需要临床基因检测实验室,来筛选所有接受外显子组或基因组测序的患者,以在这56个基因中寻找致病突变,这些基因与一些可治疗的疾病相关,从遗传性癌症危及到生命的心律失常。例如,患者最初可能进行了测序以确定他们的自闭症原因,但也被告知在BRCA2中有一个偶然发现,目的都是预测或预防疾病。

斯坦福大学的研究人员发现,对这些医学上的重要基因来说,每个基因的蛋白质编码区通常只有80%能够被可靠地测序。

这项研究还表明,目前确定的大多数致病突变,位于易于测序的区域。具体来说,致病突变被分类到ClinVar数据库中,超过80%的位于NIST基因组的高可信度区域内。此外,这些ClinVar突变绝大多数(超过98%)位于独特DNA序列的延伸部位,而这里很容易测序。

这些结果强调,需要某种测序的方法,更好地渗透到很难测序的基因组区域,从而准确地揭示目前有可能被掩盖的致病突变。

研究人员说:“随着这项技术从实验室转向临床,我们需要能够准确、可靠地测定整个基因组的序列,因为错误的信息会导致不适当的医疗保健。好消息是,在这种情况下,使用当前的方法,我们能够可靠地测定77%的供体基因组被。现在的挑战是,把我们的努力集中在其他23%的基因组,即基因组中难以捉摸的区域。只有这样,我们才能实现精确医学的全部潜力。”

生物通:王英

一个选择

Ethan和Ruthie并非唯一考虑这个问题的人,一种强有力的基因编辑技术CRISPR-Cas9的出现,就是否应该以及如何对人类胚胎进行基因编辑引发了广泛的争论。对胚胎基因的改变可以说一定会传递给下一代,从而打破一直以来认为无法逾越的伦理界限。

这种新技术已经在考验人们认为的可

接受程度。今天的父母对他们可能传递给后代的基因拥有前所未有的控制权,比如他们可以利用产前基因检测确认是否存在唐氏综合征,从而选择是否生下这个胎儿。

胚胎植入前遗传诊断技术可以让夫妻进行体外受精,从而选择不携带任何导致疾病的特定突变基因。即便是改变遗传基因——如果CRISPR可被用于改变胚胎基因,一些人也可以接受。而线粒体置换疗法(通过捐赠替换掉母亲传递给下一代的极少基因)去年已在英国获得批准,用于治

疗存在特定基因紊乱风险的患者。

然而,很多安全、技术和法律障碍依然挡在编辑人类胚胎DNA的路上。

一些科学家和伦理学家表示,在这些现实的障碍被克服之前,从胚胎编辑的影响考虑这个问题至关重要。对于那些存在疾病或下一代存在疾病的人来说,这种疗法会带来一个什么样的世界?“聆听那些生活在这种境遇下的人的心声非常重要。”英国东英吉利亚大学医学社会学家Tom Shakespeare说。

“自然而然地生孩子仍然比通过科学方法生孩子更受欢迎,尽管后者可以让你确保孩子不会患有亨廷顿氏病。”Wild说。

而且,人类生物学还会以其他方式让事情复杂化。有专家提示说,一些易发生遗传疾病的突变,如镰状细胞突变也存在益处,可抵抗疟疾。因此编辑一种疾病的基因可能会导致另一种疾病发生“失火”风险。她认为当前对于其他突变的潜在益处了解甚少,过度轻而易举地利用基因编辑可能导致难以预料的后果。

而且,一旦被采用,这种技术几乎一定会在全球不平衡地发展。美国芝加哥伊利诺伊大学社会学家Aleksa Owen预测,基因编辑将会首先被应用于那些允许和支持辅助生殖技术的国家,如英国和其他一些欧洲国家以及中国、以色列等。但是对于很多发展中国来说,采取这种技术仍然过于昂贵。

此外,一些科学家预测,编辑人类胚胎可能会带来变革性的影响。在去年12月举行的国家科学院基因编辑峰会上,美国哈佛大学遗传学家Dan MacArthur在推特网上说:“假设我的孙辈会进行胚胎检查、基因编辑,那将不会改变‘成为人类的基本概念’,而会像注射疫苗那样。”

CRISPR的投资应该与帮助残疾人士的创新投资相匹配。应该考虑到残疾人士可能成为CRISPR技术的治疗目标,让他们参与相关决策过程。对Ruthie和她的父亲来说,他们已经作了决定。Ruthie在做常规活动时,要比同班同学更加努力。但当她在篮球场打球、练习钢琴或是在山上滑雪时,她的父亲Ethan看到的并不是一名患有残疾的儿童,他看到的却是女儿在尽情地享受人生,尽管其中存在一些挑战。现在,他知道自己不会改变任何事情。

来源:科学网 编译:红枫

观点分歧

编辑人类胚胎基因仍处于起步阶段,但是阻止遗传一些基因的技术已经存在。产前孕检已经可以做到通过分析母亲血样,检测发育中胎儿的DNA,这种技术让父母亲可以选择在诊断出疾病或残疾之时终止妊娠。尽管作用较小,但这种技术已经发挥影响。

例如,在欧洲,妊娠期间唐氏综合征患病率已经从1990年的1万人中20人上升到今天的1万人中23人。但是患有唐氏综合征的婴儿出生人数却一直稳定在1万人中11人的水平,这是因为很多女性在胎儿诊断出疾病后选择终止妊娠。在美国,产前孕检发现唐氏综合征之后,67%~85%的人会选择终止妊娠。

美国肯塔基州路易维尔律师Mark Leach11岁的女儿患有唐氏综合征,他和妻子经常被问及是否在Juliet出生前就知道胎儿患有疾病。Leach说,一些人纯粹是好奇,但还有一些人问题中带着审判的味道。“你应该做一些不仅对你来说是对的事情,而且对社会来说也是对的事情。”问题中的这种审判感经常让他感到困扰,尽

管政府和私人健康保险通常会支付产前费用,但他近日了解到学校已不再继续为Juliet的数学和阅读课提供专家支撑。

美国宾夕法尼亚大学法律和社会学教授Dorothy Roberts表示,这种压力经常让人感到困惑,如果胚胎基因编辑已经变得可以获得,压力甚至会变得更大。“由于缺乏残疾儿童的支撑系统,女性不应该对确保儿童基因健康负责。”她说。

Leach知道,残疾儿童也可以有精彩的生活。Juliet喜欢芭蕾舞和骑马,她还会提示人们如何去关心他人。“如果唐氏综合征患者继续减少,那么这个世界上具有同情心的人也会减少。”Leach说。

即便面临生命受到威胁的状况,很多人也选择不去干涉遗传基因。英国伦敦大学学院亨廷顿氏病神经学家Edward Wild估计,在英国有不足5%的患者利用植入前遗传学筛查技术选择不会导致疾病突变的胚胎,从而避免将病症转移给后代。一些人不知道他们存在这些突变,一些人因为成本或是风险因素决定不进行筛查,一些人对这种技术存在个人或道德上的反抗情绪,一些人则认为这种疾病传递给下一代仅有50%的几率,事情没有那么糟糕。

量“很好”或是“非常好”。

与经济或社会支持等其他因素相比,人们还经常会高估严重健康缺陷对其幸福指数的影响。“很多了不起的科学和技术应该考虑到,很多对残疾人生活的假设来自于对他们的偏见。”伊利诺伊大学残疾人研究专家Lennard Davis说,他本人就由失聪父母养育成人。残疾人认为,科学家、政策制定者和生物伦理学家应该采取步骤保证CRISPR技术,相关讨论反映的是对患者及其家庭最好的意图,并确保这些技术在当前以及对后代实现最人性化的应用。

他们表示,从最低程度来说,发展

换位思考

然而,患有软骨发育不全的Shakespeare则表示,那些存在残疾的人能够和健康人一样享受生命。“尽管身高受限,我一样得到了每个人所希望的生活:儿女、友谊和爱。”他希望通过基因改变让自己变得更高。

那些没有残疾障碍的人经常会低估残疾人的生活满意度。尽管报告称残疾人生活质量与健康人相比略低,但这种差异非常小。一项研究发现,一半以上存在严重残疾障碍的人士认为他们的生活质

相关

怎样提高测序技术精度

新一代测序技术在精准医疗中的地位不可或缺,可谓是精准医疗的“先行者”。最近,在《Genome Medicine》杂志上发表的一项研究报告显示,大多数在医学上具有重要意义的基因,位于人类基因组中比较复杂、难以分析的区域,目前难以获得准确的序列信息。

据生物通报道:2015年1月20日,美国总统奥巴马在国情咨文中提出“精准医学计划”,希望精准医学可以引领一个医学新时代。在奥巴马宣布启动精准医学计划的一年后,中国当前正在确定自己更大型的项目计划。2015年12月9~

12日,由中国药理学学会药物基因组学专业委员会主办,上海交通大学Bio-X研究院与康昱盛承办的国际精准医学与未来健康前沿研讨会暨全国第三届药物基因组学学术大会,在上海隆重召开。尽管目前尚不清楚将会投入多少资金——但目标可以确定的是,会比美国2.15亿美元的计划规模更大,投入资金更多。

通常,这些医学上重要的基因中有1/5用今天的基因测序方法来进行破译是具有挑战性的,这些基因区域中的信息,可能对于患者的诊断或治疗计划至关重要。

为了优化医疗护理,预测疾病风险

并选择适当的药物,就需要科学家准确解释每位患者的遗传密码。因此,美国斯坦福大学研究人员在这项研究中,强调了测序误差会带来的医学影响。

这些误差包括假阳性(识别并不在那里的基因突变)和假阴性(未能检测到合理的致病突变)。两者都可能对病人的治疗产生深远的影响。例如,在BRCA2基因(与遗传性乳腺癌和卵巢癌相关)中的假阳性突变,可能导致手术风险的降低,如双侧乳腺切除术和卵巢切除术。因此,一个错误识别的突变可能导致激进的和不必要的手术。适之

科普贴

关于罕见病

2月29日是四年一度的国际罕见病关爱日。据介绍,目前已知的罕见病已超过7000种,中国的罕见病患者已达2000万人。据统计,罕见病在人群中的综合发病率超过1%。30%的罕见病患儿童家长要承受孩子在5岁之前去世的悲痛,罕见病长达5~8年的确诊过程也让家长备受煎熬。更残酷的是,目前,具有有效治疗方法或药物的罕见病种类不足5%。中国的患者获得药物的机会更少,而且,很多罕见病的治疗药物没有纳入医保。专家提醒,要降低罕见病患儿的出生,孕前筛查、产前筛查和产前诊断、新生儿筛查尤其重要。

专家提示,没有家族史不代表不会患病。遗传与变异是生物界存在的普遍现象。虽然,80%的罕见病与遗传因素有关,这部分疾病可以称为罕见遗传病,但是,这并不排除家族中的某个个体也会罹患罕见遗传病,这是因为他的遗传物质发生了致病性变异,或者是从亲代中遗传了致病性变异。

至于遗传几率问题,专家解释,目前,三类最常见的遗传病分别为常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病和X连锁隐性遗传病。

常染色体显性遗传病,只要父亲或母亲患病,孩子就有50%的可能患病。对于这样的家庭,如果是自然生育而不做任何干预的话,就有可能使疾病代代相传。

常染色体隐性遗传,父亲和母亲的身体是健康的,即便通过体检也查不出任何问题,但是却生了一个遗传病的孩子。这是因为孩子分别从父亲和母亲那里遗传了一个致病突变。如果只携带一个致病突变,通常不会发病,没有症状。如果同时携带两个致病性突变,就会发病。科学研究显示,平均每个人都携带了3~4个隐性遗传的致病突变。“看似健康”的夫妻双方,却“非常巧合地”携带了相同基因的致病突变,就要生育患有遗传病的孩子了。

专家提醒公众,如果发生基因突变,即使父母健康,孩子也会患病。没有家族遗传病史,不代表不会生患遗传病的孩子。除了常染色体隐性遗传和X连锁隐性遗传病可能会导致孩子患遗传病外,孩子新发的致病突变,也可能导致孩子患病。

边德