

移植转基因猪肾的猴子活了两年

创异种器官移植存活时间纪录

本报讯 从一只转基因小型猪身上移植的肾脏使一只猴子存活了两年多，这是异种器官移植中存活时间最长的一次。美国生物技术公司 eGenesis 的这项研究工作使用了大量基因编辑技术，这些编辑可以防止受体的免疫系统攻击新的器官，还可以中和潜伏在供体器官中的古老病毒——这是利用猪器官供人类使用的关键步骤。相关研究结果近日发表于《自然》。

研究人员表示，这项研究将为美国食品药品监督管理局等监管机构提供更多数据。该机构正在考虑是否批准首次非人体器官移植的人体试验，但科学家表示，重要的是要深入研究为什么异种移植的成功存在相当大的差异，以及对猪进行大规模的基因编辑的可行性如何。

仅在美国，就有超过 10 万人在等待器官移植，其中每天约有 17 人死亡。过去几年，研究人员已经将猪心脏成功移植到两个活人身上，并证明猪心脏和肾脏可以在被宣告死亡的人身上发挥作用。

异种器官移植研究主要集中在猪身上，部分原因是猪的器官大小和解剖结构与人类相似。但是人类和其他灵长类动物的免疫系统会与猪细胞表

面的 3 种分子产生反应，导致对猪器官产生排斥。因此，研究人员开始使用基因编辑技术 CRISPR-Cas9 来编码产生这些分子的基因。

论文通讯作者之一、美国生物技术公司 eGenesis 分子生物学家 Wenning Qin 团队编辑了 69 个基因，这是为异种移植在猪身上进行的最广泛的编辑。其中 3 个编辑目标是与排斥反应相关的分子，59 个编辑目标是很久以前嵌入猪基因组的逆转录病毒基因组。先前研究表明，在实验室环境下，这些嵌入的基因组可以产生感染人类细胞的病毒颗粒，但对人类异种移植受体及其移植器官的感染风险尚不清楚。

最后的 7 个编辑是为了增加人类基因，这有助于保持移植器官的健康。例如，有两个基因编码能避免产生不必要的血液凝固蛋白质。

研究人员将基因编辑后的猪肾脏移植到 20 多只食蟹猕猴体内，这些猕猴也接受了免疫抑制药物的“鸡尾酒”治疗。6 只接受没有人类基因肾脏移植的猴子存活时间均未超过 50 天，相比之下，9 只接受了人类基因肾脏移植的猴子中，5 只猴子活了 1 年多，1 只活了两年多。对肾脏生物标志物的分析表明，移植器官的表现与天然肾脏一



图片来源: Shelby Lum/AP via Alamy

样好。

从普通猪身上移植的器官会在受者体内迅速生长，这有可能危及移植物。美国马里兰大学医学院异种移植外科医生 Muhammad Mohiuddin 称赞该研究通过使用小型猪的肾脏解决了这个问题，因为小型猪的器官生长速度较慢。

“长达两年的生存时间是罕见的，因为研究人员在设计猪基因组时考虑到了人类基因，所以修饰后的基因在人类身上的表现可能会更好。” Mohiuddin 说。

尽管如此，美国阿拉巴马大学伯明

翰分校移植外科医生 Jayme Locke 认为，该移植对人类的负面影响不会很小。人类比猴子重得多，血压也高得多，并且猪的器官能否适应这种环境还不得而知。

并不是所有的研究人员都相信这种广泛的基因编辑是必要的。美国哥伦比亚大学医学中心移植免疫学家 Megan Sykes 认为，利用该方法的生存率并没有比基因修改少的情况好多少。她担心，额外的基因修饰可能使扩大移植规模更加困难。 (辛雨)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06594-4>

(上接第 7 版)

樊嘉：临床与科研都是为了人类健康

3 形成“临床 - 科研 - 临床”闭环

记者：我们经常听到 physician scientists(临床医学科学家)的说法，您认为如何同时做好科学研究和临床治疗工作？

樊嘉：我们一直在提 physician scientists 这个事情，为什么？作为临床医生，我可以说，90%以上的疾病无法治愈，这其中存在许多科学难题，而临床医生在一线，能及时发现问题，如果一味搞科研，可能就会存在发现问题不深入、认识不彻底的情况。只有把临床问题和科学研究结合起来，才能真

正解决问题，完成科研，反哺临床，形成一个良性循环。

记者：您对外科医生有什么建议？

樊嘉：第一，外科医生一定要有扎实的理论基础并明晰现代科学的研究进展，并且要投入到工作中去。第二，作为临床医生，要“靠脑子看病”，用脑子思考、尽可能多地发现问题，发现问题后尽快着手研究、推进、实践。发现问题后将其束之高阁或每天发现问题但不解决问题，等同于没有发现问题。

记者：像《柳叶刀》这样的期刊能在中国医生的科研中起到什么作用？

樊嘉：《柳叶刀》致力于发布临床研究、转化研究等方面的最新进展或有潜力的科研成果，这是它的独特之处。有很多临床医生关注《柳叶刀》，这样会让更多人知道怎样做临床研究、转化研究，能为我们的年轻医生提供思路、拓宽视野。

记者：我们本次主题是 Research for Health，在您看来，Research for Health 的意义是什么？

樊嘉：我们做的所有工作，无论是进行流行病学研究、基础研究、临床研究还是转化研究，其目的都是为了人类健康，让人们能活得更好、更长。

记者：今年是《柳叶刀》创刊 200 年，您想对《柳叶刀》说些什么？

樊嘉：我从读大学开始就一直关注《柳叶刀》。《柳叶刀》代表了世界医学的前沿，并且《柳叶刀》能和科研工作者、临床医生紧密联系，深入交流。未来，我希望《柳叶刀》能在医学、人类健康事业中发挥更大的作用，为广大的临床医生、科技工作者搭建更好的平台，发表更尖端的科技成果。