

# 全球首例活体人类移植猪肾脏手术完成

本报讯 全球首例活体人类移植猪肾脏手术的初步成功,让研究人员燃起了对猪器官进行更大规模临床试验的希望。这样的试验可能会将“异种移植”带入临床。

手术在美国马萨诸塞州总医院进行。接受猪肾移植的是一位名叫 Richard Slayman 的 62 岁终末期肾衰竭患者。据他的移植医生说,近日手术后,患者恢复得很好。移植的肾脏取自一只进行了 69 次基因组编辑的小型猪,这些编辑的基因组旨在防止捐赠器官的排斥反应,并降低器官中的病毒感染接受者的风险。

美国所有将动物器官移植到活体的手术——包括 Slayman 的移植手术,都获得了 FDA 的“同情使用”许可,即允许在病人生命处于危险之中且没有其他治疗方法的情况下使用。

这项手术还使临床医生更可能通过使用动物器官缓解人体器官短缺。仅在美国,就有近 9 万人在等待肾脏移植,每年有 3000 多人在等待期间死亡。澳大利亚悉尼大学的移植外科医生 Wayne Hawthorne 说:“尽管器官捐赠率大幅增加,但我们仍然需要数百万个器官移植给患者。”

“这对该领域来说是个好消息。”美国马里兰大学巴尔的摩分校医学院外科医生和研究员、国际异种移植协会主席 Muhammad Mohiuddin 说,临床试验将产生急需的关于异种移植安全性和有效性的严格数据。

参与手术移植的外科医生 Tatsuo Kawai 说,为 Slayman 移植猪肾的手术花了 4 个小时。Slayman 的右肾是一个捐赠的人类肾脏,Kawai 在 2018 年为其做



图片来源:摄图网

了肾移植手术,但这个肾脏已经衰竭。因此,Slayman 恢复了定期透析。但他出现了并发症,需要经常去医院,这使他成为异种移植的候选人。

Slayman 最新的肾脏来自一只猪,这只猪经过了 eGenesis 公司科学家进行的 CRISPR-Cas9 基因组编辑,修改了 69 个动物基因。一些食蟹猴在移植了该公司经过相同基因编辑的猪器官后,存活了数月至数年。

这些编辑包括去除 3 个有助于在猪细胞表面产生 3 种糖的基因。人类免疫系统会攻击携带这 3 种糖的细胞,并将其视为外来入侵者的标志。此外,编辑时增加了 7 个基因,后者产生的人类蛋白质有助于防止器官排斥。

另外 59 个基因变化是为了灭活嵌入猪基因组的病毒。这些变化解决了病毒一旦进入人体就会变得活跃的问题。中国杭州启函生物科技有限公司首席执行官杨璐茵说,到目前为止,研究人员还没有在活体、临床死亡的人或非人灵长类动物的移植中发现这种情况。但一些实验室实验表明,这些病毒可以从

猪的组织传播至人类细胞和免疫系统受损的老鼠身上。

第一个成功移植到活体内的转基因猪心脏被发现感染了一种潜在病毒,这可能导致了器官的最终衰竭。Kawai 说,在批准手术之前,FDA 主要担心猪病原体感染接受者的风险。据了解,eGenesis 公司会定期对猪进行病原体检测,包括猪巨细胞病毒。

在手术前,研究人员收集并冷冻了 Slayman、他的家人和外科医生的血液样本。Kawai 说,如果 Slayman 感染了病毒,研究人员可以测试这些血液样本,以确定它们是否是病原体的来源。

Slayman 将继续定期接受病原体检测,如果出现症状,他的家人和护理人员也将接受检测。

杨璐茵说,这些预防措施很重要,因为一头健康的猪与免疫功能受损的人非常不同。她说,尽管在移植前没有在猪体内检测到病毒、细菌或真菌,但它们仍然可能在免疫功能低下的人体内存在并生长。

肾脏过滤体内的有毒物质,产生尿液并帮助控制血压。Kawai 说,当外科医生恢复了移植猪器官的血流,它立即变成粉红色并开始产生尿液,这是移植成功的标志。

肾脏健康的另一个指标是血液中一种名为肌酐的化学物质水平——高水平表明肾脏没有很好发挥废物过滤作用。Kawai 说,在移植前,Slayman 的肌酐水平为每分升 10 毫克,但到第四天已降至每分升 2.4 毫克。他希望该指标能降到 1.5 毫克,这大约是正常范围。

Mohiuddin 说:“到目前为止,这个肾脏的功能似乎是正常的。” (文乐乐)

本报讯 科学家发表了发育中人类心脏的全面空间细胞图谱,揭示了不同心脏细胞类型如何相互作用并组合成对心脏功能至关重要的复杂结构。相关研究近日发表于《自然》。

心脏是哺乳动物最先发育的器官,由高度有序的结构组成,这些结构需要协调才能正常工作,其缺陷会造成先天性心脏病和成人的心脏疾病。随着过去几年间单细胞技术的进展,科学家编制出成人心脏细胞及其祖细胞类型的详细列表。

美国加利福尼亚大学圣迭戈分校的 Elie Farah、Quan Zhu、Neil Chi 和同事结合单细胞分析与空间基因表达数据,成功绘制单细胞分辨率的发育中人类心脏空间图谱,并揭示了广泛的心脏细胞亚群区域分布,以及这些细胞在心脏发育中如何相互作用。单细胞分析识别出 75 个细胞亚群,后者展现出与其解剖位置和发育阶段对应的特征,包括心脏瓣膜里的新细胞亚型。

研究者使用一种名为 MERFISH 的空间成像方法,通过对单细胞中数百至数千个特定基因同时成像,初步实现了对单个细胞的空间识别。与单细胞转录组学相结合,这些数据让研究者可以将全转录组映射到初步空间图谱上,提供了前所未有的分辨率和深度,用来理解单个细胞及其位置。

他们发现了细胞群特定组合之间的相互作用,揭示了驱动不同心脏结构发育的信号模式。例如,观察到心室心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞之间的相互作用,可能在心室壁的形成中发挥作用。 (冯维维)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07171-z>

## 发育中的人类心脏空间图谱问世

# I 型干扰素反应性小胶质细胞塑造大脑皮层发育和行为

本报讯 美国加州大学旧金山分校 Anna V. Molofsky 研究团队发现,I 型干扰素(IFN-I)反应性小胶质细胞塑造了大脑皮层的发育和行为。相关研究成果近日在线发表于《细胞》。

研究人员在发育中的躯体感觉皮层(出生后第 5 天)中发现了一种 IFN-I 反应性小胶质细胞,这种小胶质细胞会

主动吞噬整个神经元。在部分剥夺胡须诱导的皮层重塑过程中,这一群体会扩大。IFN-I 受体的全面缺失或小胶质细胞特异性缺失会导致小胶质细胞吞噬溶酶体功能障碍和核 DNA 损伤的神经元聚集。

在小鼠和斑马鱼中,IFN-I 的功能增益增加了小胶质细胞对神经元的吞

噬,并限制了 DNA 受损神经元的积累。最后,IFN-I 缺乏会导致皮层兴奋性神经元过多和触觉超敏。这些数据确定了神经元吞噬小胶质细胞在大脑发育关键窗口期的作用,并揭示了大脑中典型抗病毒信号通路的平衡功能。 (柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.020>