

江苏诞生首批“天价”转基因克隆猪

可以给糖尿病人移植胰岛,今后还有望给人类定制器官

今天是世界糖尿病日,巧合的是,南京医科大学昨天宣布,该校位于江宁的实验基地诞生了首批(4只)转基因克隆猪,这是江苏省异种移植重点实验室今年8月份成立以来的首批研究成果。目前,这批小猪健康状况良好。

这四个小家伙是江苏首批转基因克隆猪,而这种猪身上的胰岛系统,将很有可能帮助人们终生解决糖尿病。昨天,现代快报记者专访了南京医科大学代谢疾病研究中心副主任戴一凡,他也是转基因克隆猪项目的负责人之一。戴一凡冷静地表示:“我们科研的最终目标是在猪的身上培育出人类可用的器官来,而现在仅仅是第一步。”

□现代快报记者 金凤 刘峻



四只转基因克隆猪目前很健康 南医大供图



■转基因克隆猪诞生记

先要有“基因敲除猪”的细胞
 ↓
 再剔除细胞内容易产生器官移植排斥的 α -GAL基因
 ↓
 再“种”入特殊基因hCD46
 ↓
 最后通过体细胞克隆和母体代孕培育出转基因克隆猪

■神奇的转基因猪

剔除一个基因,再“种”个基因

严格说来,转基因克隆猪既没有“爸爸”也没有“妈妈”,那它们从何而来?

2011年初,戴一凡教授将几十管“基因敲除猪”的细胞从美国带到南京。这些都是基因改造猪的细胞,每一管都可以克隆出成千上万头猪。从今年6月起,实验室工作人员就开始着手迎接小猪的诞生。拿回来的只是细胞的“雏形”,还需要做进一步基因改造。先将细胞的某些基因(α -GAL)剔除,再“种”一个特殊基因(hCD46),通过体细胞的克隆培育出猪。实验室阶段完成后,工作人员选取了江宁的一户

养殖场,张罗着为细胞选一个“代孕妈妈”。研究人员李荣凤透露:“母猪怀孕114天后,今年10月13日开始生产。小猪生下来后,目前主要靠母猪的母乳喂养。”四只小母猪看起来很可爱,但体重相差很大,最小的只有370克,最大的1100多克,“体重轻的,就比较虚弱,我们需要额外照顾。”而去年上半年,戴一凡等专家已经在广州培育出第一批小公猪,专家透露:“目前,第一批小公猪已经发育成熟了,平均两三百斤重,将来会带回江苏。为了将来的交配和繁育,这一批小猪全是母的。”

貌不惊人,却是百万美元宝贝

基因改造猪在样貌特征、饲养和繁殖等方面与普通猪差不多。等到第二代的时候,这些猪就可以和普通猪一样,自然生产、自然喂养了,这就意味着,很快,这一批小猪可以当“爸爸”或“妈妈”了。“其实我以前在美国做研究时,已经克隆过相类似的猪了,十几年下来,生长繁殖都很好。”戴一凡透露:“现在南医大的这批猪很受欢迎,国内外都有过来谈合作的。”

在美国,基因改造猪被称为“百万美元猪”,是不是真有这么贵?戴一凡笑着说:这是说我们花了这么多钱培育出了第一只基因改造猪,需要使用克隆技术在细胞中添加基因或敲除基因。第一代猪诞生后,成本就会降低,因为可以通过自然繁殖的方式来培育大量基因改造猪。“所以我们要把这个第一代猪都照顾好,否则一旦有人拿走了自己培养繁殖,那损失可就大了。”

■这只猪有啥用

可以给人类移植胰岛

专家透露,转基因克隆猪的胰岛移植到猴子身上,有很奇妙的效果。“我们在国外做过实验,移植后,猴子在没有接受任何胰岛素注射的情况下糖尿病好转了,因为猪的胰岛在猴子体内发生了作用,并且接受胰岛移植的猴子还存活了400多天。众所周知,糖尿病患者要么是吃药控制血糖,要么是终生打胰岛素,病人是很痛苦的。而如果一整套胰岛系统可以移植到人体内,那就彻底解决了糖尿病的问题。”

如果将猪的器官移到人的身体里,必须要求提供供体的猪绝对干净,所以必须要有个超级干净的“养猪场”,猪舍内要保证完全无细菌和病毒,猪食用的饲料和水也要经过无菌无毒处理。“有了超级养猪场,我们甚至可

以让猪的器官,比人的器官还要干净,因为可以杜绝一切病毒。”戴一凡教授将在江宁横溪建一个这样的“超洁净养猪场”,养殖5000-10000头这种猪。“二代猪”经过剖腹产,生下来以后马上跟妈妈分开,在无菌的环境下进行人工饲养,饲养过程中还要通过一系列检疫标准,这样的猪,它的器官才能用于临床。用于临床要求更高,为了让猪更洁净,对人体的不利影响降到最低。“必须是猪的第三代才可以给人提供器官。”

据悉,位于江宁的超洁净养猪场预计2014-2015年建成,最快大约2017年可以上临床研究,用到人身上,“当然,这里指的是科学研究,真正临床大规模推广,还需要很长时间。”

■两个有趣的问题

为啥改造基因? 为了器官移植不排斥

在戴一凡眼里,这个猪,可能就是未来的人体器官移植所需要的“万能猪”。“好比O型血的人可以给所有人输血一样,排斥基因被敲除掉的猪,它的器官也变成了‘O’型器官,可以移植给任何人,而且几乎不会发生超急性排斥。”戴一凡如此解释转基因克隆猪。

数据显示,我国每年有150万病患亟需移植器官,但最终能获得供体并接受移植的病人不到1万。如果猪身上的器官可以移植到人身上,那无疑将是许多绝症患者的希望。

戴一凡说,以前有科学家直接将猪器官“嫁接”到人身体上,

结果失败了。为什么?这是因为猪的体内存在一种灵长类动物所没有的基因 α -GT(半乳糖基转移酶基因),它的产物 α -GAL糖分子与人的血型分子很相似,是猪的器官在猴子或人体内引起强烈排斥反应的主要根源。戴一凡带领的研究团队,正是利用分子生物学技术和克隆猪技术去除了猪身上的 α -GAL基因,培育出了基因改造猪,克服了猴和人对猪器官的超急性排斥反应问题,从而迈出了猪器官与人体相容的关键一步。“后来发现,用hCD46基因改造后的克隆猪,其胰岛有很好的效果,所以先培育出了这样的猪。”

为什么选择猪? 成本低且不易感染

众所周知,人亲缘关系最近的是灵长类动物,比如猴子、猩猩、狒狒等,那么,为人类病患寻找供体,为什么会选择猪?

戴一凡笑着说,猴子等动物生长周期慢(一般要5-10年,甚至超过10年),而且繁殖率低,一胎一仔,饲养成本较高,很难满足人类器官移植的需求。另外,这类动物,比如猴子,本身个子小,体重轻,其器官对于很多人来说都不适用。“像我这样体重的人,如果做肝移植,恐怕一个猴子不够用。”还有一个重要原因是,灵长类动物和人比较接

近,很多病毒会和人交叉感染,比如艾滋病HIV病毒;有些病毒还有可能和人的病毒杂交,产生新的病毒,存在严重安全隐患。

而猪正好相反。首先,猪的生长周期很短,且一胎多产,饲养成本较低,器官获取相对容易。其次,在形状大小方面,其器官基本能适用于人类。第三,猪是杂食动物,它的器官代谢和人很接近,因此其器官可广泛用作人体角膜、皮肤、胰岛、关节、肌腱、韧带、肾脏、心脏、肝脏等器官的移植。最后,猪组织内的病毒不太会感染人类。

■终极目标

在猪身上定制人的器官

前不久,英国人约翰·B·格登和日本人山中伸弥因细胞研究获得2012年度诺贝尔医学奖。两名获奖者发现,生物体成熟的特化细胞可以借助“再编程”回到初始状态,继而改性和发育成为任何一种细胞,这是有望应用于再生医疗和制药的划时代成果。戴一凡透露说,其实“敲除基因猪”与这个科研成果将来很有可能结合到一起。

他透露说:“我有个想法,就是研究出‘人源化’甚至‘个体化’的基因改造猪,即把个人的

干细胞放在猪的胚胎里,使其定向分化成某一器官,“定制”可专供大部分人群或特定给某人移植的器官。严格来说,这种‘人源化’的器官不是猪的器官,而是人的器官。”

根据目前的情况,要用干细胞在人体外培养需要的器官几乎不可能。但国际上已有实验证明,小鼠身上也能长出大鼠的胰腺,所以从理论上讲,这一概念完全可行,猪身上也可能长出人的器官。但要真正实现这一想法,还需要做大量实验来验证。

■对话



戴一凡

现代快报:很多人都关心,猪器官什么时候能治病?

戴一凡:我接到大量的电话,很多人询问是不是猪器官马上就能给人治病了,实际上还没到那样的程度。目前,应用于各种器官移植的基因改造猪,其研发和培育还在进行中,因为各种器官的要求不一样,对基因改造的程度也不同。对于一些没有血管的器官,比如胰岛、角膜等器官,可能先期开展临床研究,这些器官移植排斥反应较小,但即使这样,也仅仅是研究。真正的肝、肾器官的移植,还没有到临床阶段,也更谈不上给人治病了。国外已经做过相关研究,将“敲除基因猪”的肾脏移植到猴子身上,前两个星期都很好,但之后出现了血小板减少等现象,很快还是不行了。这就说明度过了超级排斥后,大器官的移植还有一些急性排斥,这可能需要我们继续对猪进行基因改造和修饰,直到最后改造完美。科学研究就是如此,发现了第一步后,后面还有许多未知的科学秘密等待我们去破解。

现代快报:猪器官移植到人体上,会被大家接受吗?

戴一凡:世界上第一例双手移植是在澳洲,有个病人没有手,医生就将两只手的供体移植给他,但是病人每天看到这双手,就会想到供体,产生了严重的心理障碍,后来这个病人就拒绝吃抗排斥反应的药,再次失去双手。但双手移植只是为了改善病人的生活,而非用来救命。对于真正需要供体救命的人,肯定是能够接受的。举个很好的例子,人和人之间进行肾脏、肝脏、心脏、肺移植没有问题,原因就在于,首先这些供体是用来救命的,其次是这些供体是移植到体内的,看不见的。所以,能否接受猪的器官作为供体,完全都是根据病人的实际情况。而且,到达临床阶段,相关专家对很多问题都会进行研究和验证。对目前存在的诸多争议考虑过多,似乎没有必要。