Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng

News & Highlights

种系基因编辑创造超强型家畜——技术和伦理问题对人类使用该技术提出了挑战

Jennifer Welsh

Senior Technology Writer

科学家们使用基于规则间隔成簇短回文重复序列（CRISPR）的分子工具[1]创造出具有先天优势性状（如高抗病性等特点）的动物。此类实验的原理和用于提高植物[2]（如粮食）产量[3]的情况非常相似。这些新技术有朝一日可能会应用于人类，但技术屏障和伦理问题也许会无限期地延长这种可能性。

这种“优化”依赖于种系生殖基因编辑，它以一种遗传变化的方式改变了基因，并将其传递给后代。种系生殖基因编辑不同于体细胞基因编辑，后者最近被批准用于治疗人类镰状细胞贫血，是一种极具市场前景的新型疗法[4]。治疗过程中体细胞中产生的基因变化不会像生殖基因编辑那样遗传给下一代。

美国俄勒冈州波特兰市俄勒冈健康与科学大学胚胎细胞和基因治疗中心主任 Shoukhrat Mitalipov 说：“当你对生殖细胞（卵子、精子或植入前胚胎）进行编辑时，就会得到它们的‘后代’。现在你有了一个完整的生物体，包括该生物体未来的卵子、精子和后代。”

在动物（尤其是牲畜）身上进行的几乎所有基因编辑都是种系生殖基因编辑。“作为一名培育者，我关心的是遗传给下一代的性状。”美国加利福尼亚大学戴维斯分校动物基因组学和生物技术合作推广专家 Alison Van Eenennaam 说，“如果我没有实现种系编辑，那么我所做的工作就没有成功。”

研究人员正在利用种系生殖基因编辑培育更具抗病能力以及产肉量和产奶量更多的农场动物[5]。他们还改良了动物，用作人类疾病的改进模型，创造出不容易引发人类排异反应的器官用于异种移植[6]。种系生殖基因编辑还被用于避免一些令牲畜痛苦的操作，如牛去角；还可以选择性地繁育出理想的后代，如在母鸡产卵的时候大规模地降低孵化出雄性小鸡的概率[7]。

大多数的牛都会长角，养牛人在牛小的时候会给牛去角，以防止它们伤害养牛人、牛本身和牛群中的其他牛。去牛角对于牛来说往往伴随着极大的痛苦。而某些品种的牛在自然性状上存在天然差异，这为基因编辑提供了机会。Van Eenennaam 说：“安格斯牛不长角，但奶牛的身体中存在着有角等位基因。我想给奶牛引入安格斯牛的等位基因，但我不希望得到的牛一半是安格斯、一半是荷斯坦，因为这对乳制品生产来说并不是最佳组合。我希望能引入天然存在的无角等位基因，以获得具有优秀乳制品遗传学的无角动物。现在，通过基因编辑就可以实现这一目标。”

2016 年发表在 *Nature Biotechnology* 期刊上的一篇报道称，早期实验通过基因编辑培育出了五头无角小牛[8]。Van Eenennaam 与 Recombinetics 公司（美国明尼苏达州伊根市）合作，用其中一头经过基因编辑的公牛繁育出六头无角小牛（图 1）[9]。然而，Recombinetics 公司在美国搁置了这个项目，部分原因是获得美国食品药品监督管理局（FDA）的商业批准所需条件和后续监管成本极其高昂[10]。

增强抗病能力是对牲畜进行基因编辑的另一个应用案

2095-8099/© 2023 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
英文原文：Engineering 2024, 33(2): 3–5
引用本文：Jennifer Welsh. Germline Gene-Editing Creates Enhanced Livestock—Technical and Especially Ethical Issues Challenge Its Use in Humans. *Engineering*, https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.01.004

图1. 研究人员利用基因编辑过的公牛精子培育出无角奶牛后代。传统做法中，农户会使用一种侵入性且痛苦的方式给多数品种的牛去角，以防止它们成年后对其他动物、农户或牛群中的其他牛造成伤害。将无角性状的种系基因编辑到不同牛的品种中，培育出了这些无角小牛。图中，它们分别位于一头有角公牛的两侧。图片来源：Alison Van Eenennaam，经许可。

例，已获得大量的研究关注。在现代养殖系统中，当发现有动物感染传染性疾病时，可能需要扑杀整个畜群。对动物进行抗病性基因编辑可以降低疾病暴发的概率，从而避免出现灾难性的损失[7]。例如，猪繁殖与呼吸综合征病毒（PRRSV）的暴发每年给美国和欧洲的养猪业造成超过25亿美元的损失[11]。为了解决这个问题，Genus plc公司（英国贝辛斯托克）的科学家对猪进行了种系生殖基因编辑，修饰了巨噬细胞表面蛋白CD163，这种蛋白可以介导PRRSV进入宿主细胞，让猪崽对北美和欧洲的病毒株具有完全的免疫能力[7]。该公司希望能在2025年前获得美国FDA的批准，将他们的基因编辑猪商业化[11]。

与此同时，在鸡的身上也进行了类似的研究。在2023年10月发表于*Nature Communications*上的一项研究中，英国爱丁堡大学罗斯林研究所的研究团队通过对病毒复制所需的细胞内蛋白ANP32A的基因进行编辑，培育出了对禽流感具有免疫力的鸡[12]。基因编辑改变了ANP32A上病毒结合位点的形状，降低了病毒在禽类细胞中复制的能力。当受到1000个传染性禽流感病毒粒子攻击时，十只经过基因编辑的鸡中仅有一只被感染，而另外十只没有经过编辑的鸡则全都生病了。没有经过基因编辑的鸡在感染病毒后还传染了和它们饲养在一起的、没有经过基因编辑的十只鸡中的七只；而在经过基因编辑的十只鸡中，病毒没有被进一步传染[13]。

然而，病毒可以迅速适应并躲避基因编辑带来的各种变化。例如，在对鸡的基因进行禽流感抗病性编辑的过程中，研究人员发现病毒很快适应并使用编辑基因中的蛋白质进行复制，甚至发展出一项新的能力，能够不通过编辑基因中的蛋白质实现新的复制[14]。对此，研究人员得出结论，必须对多个基因同时进行编辑才能彻底阻止禽流感的发生。

种系生殖基因编辑还可以用来提高畜禽的生产力，增加它们的经济价值。提高生产力的一个共同靶点是肌肉生长抑制素基因。通过编辑该基因可以帮助增加肌肉的质量，让动物身上产出更多的肉[7]。Van Eenennaam说“肌肉生长抑制素基因的突变会导致肌肉肥大——这在比利时蓝牛中被称为‘双重肌肉表型’，会使牛的瘦肌肉增加约30%。”通过将这个基因编辑为突变形式，研究人员创造出包括牛[15]、猪[16]、绵羊[17]、兔子[18]和山羊[18]在内的许多肌肉质量倍增的动物。

在日本，科学家通过编辑肌肉生长抑制素和其他蛋白质基因，培育出超高产的鱼类品种并将其商业化[19]。日本京都的Regional Fish Institute公司已于2021年获销售许可，成功将含有基因编辑肌肉生长抑制素的红鲷鱼推向市场[20–21]。在投喂同样食物的情况下，这些鱼的肌肉比未经基因编辑的鱼增加了17%。日本市场在售一种体型是同类正常大小两倍左右的虎河豚，它们是通过编辑四个负责食欲和生长的基因繁育出来的[21]。

尽管种系生殖基因编辑可以让饲养的过程更加人性化，同时提升商业价值，但这项研究依旧颇受争议。现代农业系统的工业化伦理已经受到了许多人的谴责，一些批评者指责基因编辑可能会使生活条件本就恶劣的动物的生存环境愈发拥挤，使动物福利进一步恶化。“基因编辑可能会鼓励更为工业化的农业发展方式。”美国威斯康星大学麦迪逊分校法学院法律和生物伦理学专业名誉教授R. Alta Charo说，“大家之所以提出反对意见，不是基因编辑伤害了动物，而是它使一些原本就遭到反对的做法变得更糟。”

种系生殖基因编辑在人类身上的潜在应用引发了一场更加令人担忧的伦理讨论。Charo说，一个显然比较恰当的应用是疾病预防，而不是帮助人们去选择性地获得蓝眼睛、金发或其他的运动能力。但即便如此，同样存在很多棘手的问题。根据Charo共同主持的人类基因编辑委员会（Committee on Human Gene Editing）于2017年发布的一份美国国家科学院报告[22]，种系生殖基因编辑用于治疗人类疾病必须满足非常严格的条件[23]。Charo指出：“这份报告并没有说种系生殖基因编辑在道德上是站不住脚的。我们认为在某些非常特殊的情况下是站得住脚的。但报告也提出了一些条件，这些条件使得种系生殖基因编辑极难推进。”

能够使用种系生殖基因编辑进行治疗的疾病必须具有让人无法拒绝的理由和原因，比如已经危及生命或严重损害了生活质量并且该疾病没有较好的替代疗法，如无法通

过体外受精选择捐赠的配子或胚胎。Charo进一步解释说："我们只能想到唯一一个例子，即一对夫妇都是亨廷顿病的纯合子。"

Mitalipov说，即便有极为充分的理由，种系生殖基因编辑技术也不能马上用于人类疾病的治疗。根据2023年3月发表在*Nature Communications*的一份报告，Mitalipov实验室在研究人类胚胎种系基因编辑的工作（图2）中强调了一个非常重要的问题，即在胚胎植入之前判断基因编辑是否成功是具有挑战性的（图3）[24]。这个问题同样困扰着目前已经被广泛接受和采纳的一种做法，即通过体外受精孕育的胚胎在植入前进行的基因检测。Mitalipov说："我们不想在人类身上诱导和产生不必要的变化。我们不想犯错误。我们想要精确地编辑基因以纠正基因突变。但就目前的情况来看，我们需要等待更好的工具来完成这些纠正。"

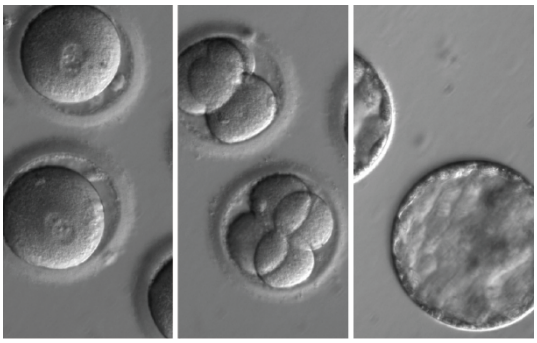

图2. 研究人员在这项实验中成功地使用CRISPR编辑了人类胚胎，用以修复一个导致肥厚型心肌病的基因突变。图像展示了注射了CRISPR酶和来自突变供体的精子后胚胎的发育过程。实验从受精那一刻起就修复了致病突变，阻止它继续遗传给后代。来源：俄勒冈健康与科学大学，经许可。

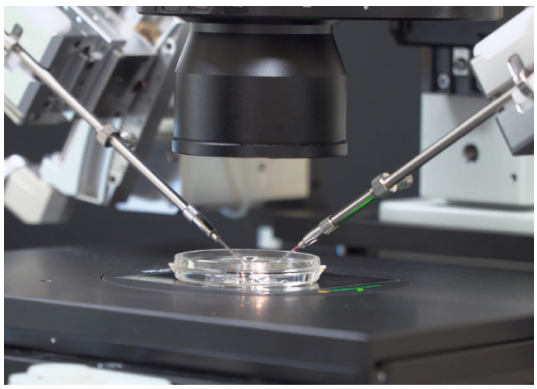

图3. 使用CRISPR对人类进行生殖系基因编辑以防止遗传性疾病遗传给后代是一项十分具有挑战性的工作。这张图片展示了一种特殊的显微镜，它被用于从胚胎中分离细胞进行基因测试。研究表明，用于检测早期人类胚胎基因变化的全基因组测序无法准确反映基因编辑。在尝试植入基因编辑胚胎进行妊娠之前，必须克服这些限制。资料来源：俄勒冈健康与科学大学/Sara Hottman，经许可。

尽管如此，已经有人将经过基因编辑的人类胚胎植入人体并繁育出表面健康的婴儿。2018年，一位科学家对一对双胞胎女性胚胎进行了基因编辑，一年后又对第三个胚胎进行了基因编辑，以抵抗人类免疫缺陷病毒（HIV）感染[25]。Charo说，这项研究违反了所有的国际准则，这位科学家因此被判处了三年监禁[26]。

2020年9月，美国国家科学院、美国国家医学院和英国皇家学会联合召集18人专家小组撰写了一份名为《遗传性人类基因组编辑》（*Heritable Human Genome Editing*）的报告[27]。时任美国国立卫生研究院院长Francis Collins的一篇博客文章称，该报告"得出结论，可遗传的人类基因组编辑在技术上仍然十分的不可靠和不安全，目前还不能冒险在人类身上进行任何临床应用测试"[28]。至少就目前而言，种系生殖基因编辑将仅限于动物。

References

[1] Weiss P. CRISPR use in humans shows promise while experts weigh ethical concerns. Engineering 2020;6(7):719–22.

[2] Williams SCP. CRISPR narrows gap between genetically altered foods and consumers. Engineering 2023;20:6–8.

[3] Torrella K. Gene editing could upend the future of factory farming—for better or worse [Internet]. New York City: Vox Media, LLC; 2022 Mar 25 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www. vox. com/22994946/gene-editing-farm-animals-livestock-crispr-genetic-engineering.

[4] Welsh J. First CRISPR-based therapy poised to reach patients. Engineering 2023;30:3–6.

[5] Van Eenennaam AL. New genomic techniques (NGT) in animals and their agri/food/feed products. EFSA Support Publ 2023;20(9):8311E.

[6] Williams SCP. First pig-to-live human xenotransplant produces mixed results. Engineering 2022;16:6–8.

[7] Menchaca A, dos Santos-Neto PC, Mulet AP, Crispo M. CRISPR in livestock: from editing to printing. Theriogenology 2020;150:247–54.

[8] Carlson DF, Lancto CA, Zang B, Kim ES, Walton M, Oldeschulte D, et al. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. Nat Biotechnol 2016;34(5):479–81.

[9] Young A, Mansour TA, McNabb BR, Owen JR, Trott JF, Brown CT, et al. Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. Nat Biotechnol 2020;38(2):225–32.

[10] Krieger LM. They were designed to be safer: how de-horned cows created at UC Davis were doomed [Internet]. Denver: MediaNews Group; 2023 May 29 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www. mercurynews. com/2023/05/29/they-were-designed-to-be-safer-how-de-horned-cows-were-doomed/. Subscription required.

[11] Regalado A. Gene editing has made pigs immune to a deadly epidemic [Internet]. Cambridge: MIT Technology Review; 2020 Dec 11 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www. technologyreview. com/2020/12/11/1013176/crispr-pigs-prrs-cd163-genus/.

[12] Idoko-Akoh A, Goldhill DH, Sheppard CM, Bialy D, Quantrill JL, Sukhova K, et al. Creating resistance to avian influenza infection through genome editing of the ANP32 gene family. Nat Commun 2023;14(1):6136.

[13] De Jesús EG. Gene editing can make chickens resistant to bird flu [Internet]. Washington, DC: Society for Science & the Public; 2023 Oct 10 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www.sciencenews.org/article/gene-editing-chicken-resistant-bird-flu.

[14] Anthes E. Scientists use CRISPR to make chickens more resistant to bird flu [Internet]. New York City: The New York Times Company; 2023 Oct 10 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www. nytimes. com/2023/10/10/science/bird-flu-chickens-crispr.html.

[15] Gim GM, Kwon DH, Eom KH, Moon JH, Park JH, Lee WW, et al. Production

of MSTN-mutated cattle without exogenous gene integration using CRISPR-Cas9. Biotechnol J 2022;17(7):2100198.
[16] Wang K, Ouyang H, Xie Z, Yao C, Guo N, Li M, et al. Efficient generation of myostatin mutations in pigs using the CRISPR/Cas9 system. Sci Rep 2015;5(1): 16623.
[17] Crispo M, Mulet AP, Tesson L, Barrera N, Cuadro F, dos Santos-Neto PC, et al. Efficient generation of myostatin knock-out sheep using CRISPR/Cas9 technology and microinjection into zygotes. PLoS One 2015;10(8): e0136690.
[18] Guo R, Wan Y, Xu D, Cui L, Deng M, Zhang G, et al. Generation and evaluation of myostatin knock-out rabbits and goats using CRISPR/Cas9 system. Sci Rep 2016;6(1):29855.
[19] Japan embraces CRISPR-edited fish. Nat Biotechnol 2022;40(1):10.
[20] Ohama M, Washio Y, Kishimoto K, Kinoshita M, Kato K. Growth performance of myostatin knockout red sea bream Pagrus major juveniles produced by genome editing with CRISPR/Cas9. Aquaculture 2020;529:735672.
[21] Loew C. Gene-edited pufferfish and sea bream hit menus in Japan [Internet]. Portland: Diversified Communications; 2022 Jul 22 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www.seafoodsource.com/news/supply-trade/japan-s-government-taking-positive-stance-on-gene-editing-fish.
[22] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Human genome editing: science, ethics, and governance. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
[23] With stringent oversight, heritable human genome editing could be allowed for serious conditions [Internet]. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2017 Feb 14 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www.nationalacademies. org/news/2017/02/with-stringent-oversight-heritable-human-genome-editing-could-be-allowed-for-serious-conditions.
[24] Liang D, Mikhalchenko A, Ma H, Martí Gutiérrez N, Chen T, Lee Y, et al. Limitations of gene editing assessments in human preimplantation embryos. Nat Commun 2023;14(1):1219.
[25] Rana P, Fan W. Chinese scientist claims world's first genetically modified babies [Internet]. New York City: Dow Jones & Company, Inc.; 2018 Nov 26 [cited 2023 Nov 14]. https://www. wsj. com/articles/chinese-scientist-claims-worlds-first-genetically-modified-babies-1543258316.
[26] Regalado A. The creator of the CRISPR babies has been released from a Chinese prison [Internet]. Cambridge: MIT Technology Review; 2022 Apr 4 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://www.technologyreview.com/2022/04/04/1048829/he-jiankui-prison-free-crispr-babies/.
[27] National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, the Royal Society. Heritable human genome editing. Washington, DC: The National Academies Press; 2020.
[28] Collins F. Experts conclude heritable human genome editing not ready for clinical applications [Internet]. Washington, DC: NIH Director's Blog; 2020 Sep 17 [cited 2023 Nov 14]. Available from: https://directorsblog.nih.gov/2020/09/17/experts-conclude-heritable-human-genome-editing-not-ready-for-clinical-applications/.