



CRISPR 的提醒

基因编辑的生物安全意义

中国科学院上海生命科学信息中心

上海市生物工程学会

2020 年 3 月

CRISPR 的提醒：基因编辑的生物安全意义

编者按：CRISPR 作为强大的基因编辑技术正在为生命科学和医学研究领域带来革命性变化。然而，与其他生命科学领域的新技术一样，CRISPR 也引发了生物安全（biosecurity）方面的一些担忧，例如，可能的被滥用会带来危害，降低生物武器开发的技术壁垒等。2020 年 2 月 18 日，约翰霍普金斯大学卫生安全中心（Johns Hopkins Center for Health Security）的研究人员发表题为“CRISPR 的提醒：基因编辑的生物安全意义”（CRISPR Cautions: Biosecurity Implications of Gene Editing）的文章，总结了 CRISPR 的发展，概述了其潜在的生物安全问题，并向政府和科学家提出可采取的、降低生物安全风险的建议。

1. CRISPR 基因编辑技术发展迅速

CRISPR 最初是细菌中发现的一种天然免疫机制，现在作为一种简单、稳健、高效的工具在各地的实验室中用于基因工程。目前，CRISPR 用于多种微生物、植物和动物的实验室研究，包括小鼠、山羊和猪。目前，这种方便的工具不仅能进行基因功能的研究，例如基因敲除或插入，也能定制小鼠等更好的疾病模型生物。

对 CRISPR 相关研究的投资也在迅速增加。2011 年，美国国立卫生研究院（NIH）为 CRISPR 相关项目拨款约 500 万美元，2019 年增加到 10 亿多美元。2018 年发表的 CRISPR 相关文章就超过 12000 篇。此外，资助已经不局限于公共部门，像 Editas 类型的企业也筹集了数百万美元的风险资金。CRISPR 技术的易用性和足够的投资支持确保了其在未来数年中作为关键基因工程工具的发展。

CRISPR 的应用多种多样并且在不断拓展，包括了从农作物驯化到抗菌疗方法等。在农业方面的应用，可增加目的性状，例如提高抗性 or 帮助培育潜在的作物品种。例如，Santa Cruz 生物技术公司目前正在出售针对降低蛋白质致敏性的 CRISPR 质粒。基因驱动是 CRISPR 的另一个潜在应用，一个基因以比自然界中更高的遗传率将基因传播（或驱动）到后代中，被称为“超级孟德尔遗传”。后代不仅继承了修改过的基因，还继承了 CRISPR 基因系统。基因驱动系统已经用

于害虫管理、控制病媒种群、提高作物产量等。

2. DIY 生物和社区实验室

CRISPR 现在不仅仅局限于传统实验室及受过训练的科学家。社区实验室（community laboratories）和 DIY 生物爱好者（或“生物黑客”）也在使用这项技术。DIY 生物是将科学交给公众进行的公民科学运动，也是 CRISPR-Cas9 的新型市场形式之一。DIY 生物实验室通常在低生物安全控制要求（1 级或 2 级生物安全）的环境中运行，主要采用非致病性生物体。CRISPR-Cas9 为他们提供了低成本且快速基因修饰的方法。

尽管这些工具和实验室可能有助于公众科学教育，并提供丰富的学习经验（并可能为生物技术企业创造空间），但同时也存在被滥用的可能。其中一些 DIY 生物爱好者试图利用 CRISPR 试剂盒对自己进行改造。Odin 试剂盒公司的创始人 Josiah Zayner 曾试图将 CRISPR 试剂注射到自己体内以增加肌肉量。另一个 DIY 生物爱好者 Aaron Traywick 因其自身患有疱疹并试图证明 CRISPR 治疗人类常见疾病的价值，在 Facebook 广播活动中给自己注射了利用 CRISPR 开发的实验性疱疹药物。然而，这种利用自己身体来展示产品有效性的方式是危险的，并且也是美国食品药品监督管理局（FDA）禁止的。2017 年，FDA 发布了关于“自我管理基因治疗”的警告。

3. 可能的潜在危害

随着 CRISPR 工具的广泛应用，这项技术也存在被滥用的可能性，因为 CRISPR 显著降低了早期基因编辑方法的成本和专业壁垒。ZFN 基因组编辑需要花费数千美元且，目前只能通过 Sigma Aldrich 公司获得，ZFN 试剂盒需要具有专业知识的实验室等。ZFNs 广泛使用了多年，但该工具通常需要添加不同的酶或相对复杂的方法实现 ZFN 有效表达，如冷培养条件。但目前的 CRISPR 试剂盒可以将大肠杆菌作为最初的生物体，且补充剂数量大大减少。

CRISPR 技术已在多种生物中获得成功，成本也相对较低，使得这种基因编辑工具能够实现民主化，在基础研究和公共卫生中得到广泛应用。然而，广泛可用性也会带来潜在危害的可能性。目前很多公司都在出售 CRISPR 试剂，大量文献在介绍 CRISPR 技术，对合法和非法研究者来说，研究的准入门槛在逐渐降低。

CRISPR 潜在的生物安全 (biosecurity) 风险

CRISPR 带来的基因工程研究领域革命性变化也引发了人们的担忧，它可能会因为降低生物武器开发的壁垒而增加生物安全 (biosecurity) 的风险。与其他方法相比，CRISPR 系统具有成本低且可快速进行基因组修饰的能力。在生物安全威胁 (biosecurity threats) 领域，CRISPR 可能被恶意使用增强病原体、神经毒素的毒性，甚至生产全新有机体。从头开始的全新有机体完全由人工合成，它可能与现有病原体具有相同基因组，例如天花。利用合成生物学创造全新有机体在理论上是可行的，但需要专业的培训、资金和研发时间，这对某些行为者来说还不太能实现。

2018 年，美国国家科学院、工程院和医学院受美国国防部委托，研究并发布《合成生物学时代的生物防御》报告，旨在制定与新型生物技术相关的生物安全风险 (biosecurity risks) 评估指南，并根据需关注程度对潜在威胁进行分类并分析了能够降低特定技术风险的潜在解决方案或安全措施。报告建议美国国防部继续进行生物技术的研究与创新，同时利用评估框架来检查新型生物技术及其在科学和公共领域更广泛应用的潜能。报告还根据需关注程度对潜在风险进行了分类，认定重新创造已知病原体，例如天花，是需关注程度最高的情况之一；而创造一种新病原体的关注程度较低。CRISPR 可以快速、高效编辑病原体，使之具有另一种病原体的毒力因子，或者使研究人员重新制造基因组公开的已知病原体。鉴于这些生物技术领域的风险，CRISPR 的滥用被认为是具有潜在的生物安全威胁。

虽然不是完全相同的生物安全风险，但一种强大基因工程工具的可获得性已经带来了伦理上的挑战，例如，中国科学家何建奎的人类胚胎基因组工程，其工作违反了禁止人类生殖系基因改造的规定，而这些改造可能会遗传给后代。中国法院以非法行医罪判处其三年监禁。世界卫生组织 (WHO) 专家咨询委员会正在努力制定人类基因组编辑治理和监督的全球标准，委员会也将确认需要进行进一步监管的基因组编辑研究。

CRISPR 已经在动植物研究中普遍使用，但一些潜在应用场景，比如基因驱动，可能会对环境和农业带来长期影响。目前基因驱动的工作致力于害虫管理、强化作物以及减少病媒数量。白足鼠等物种的基因驱动工作有助于减少传播莱姆病的蜱类宿主。通过靶向这些老鼠并增强它们对莱姆病细菌的抵抗力，打破莱姆

病传播链并减少感染风险。然而，生态学家也在担心这种老鼠的扩散及其长期生态影响。在农业病原体的研究方面，研究人员能够使用 CRISPR 技术编辑香蕉条纹病毒残余基因组，防止病毒复制并改进育种技术。然而，如果恶意行为者设计 CRISPR 系统增强病毒毒力，也可用类似方式与作物结合。这可能会对食物来源造成潜在影响且难以控制。因此，在 CRISPR 的农业应用中必须意识其两用风险。

此外，基因驱动还引发了公众关注，人们担忧这些改变可能难以逆转且可能产生意想不到的后果。无论是蓄意还是意外，基于 CRISPR 的基因驱动都可能会对当地物种及农作物带来影响。有人建议将 CRISPR 作为控制入侵物种的方法。然而，如果不恰当地引入田间，工程化的有机体也可能成为入侵物种。虽然许多研究试图在群体中模拟基因驱动，但无法完全涵盖一个复杂、动态的生态系统。

基于对利用基因驱动破坏农作物或影响当地资源可能会带来生物安全（biosecurity）威胁的考虑，美国国防高级研究计划局（DARPA）启动了安全基因（Safe Genes）项目，不仅旨在解决基因驱动技术和生物安全的潜在问题，同时也促进防御性研究以制定对策。该项目资助了 7 个研究小组，总体目标是：（1）开发能够更好控制基因驱动的工具；（2）创造基于药物的治疗方案从而逆转或预防基因驱动的影响；（3）确定介导基因调控对生态系统影响的方式。政府和科学家之间的这种合作是前瞻性研究的很好例子，有助于支持基因驱动研究，使其更安全、更负责任。

业余和公民科学家对 CRISPR 的应用也增加了生物安全的复杂性。尽管许多生物安全问题，如致病性病毒的从头合成，可能需要有经验、能够接触各种病毒的科学家，而广泛使用的 CRISPR 试剂盒则使得个人能够试图修改其自身的基因组。这些试剂盒的民主化可能是科学教育领域的进步，生物技术创业者有可能以这种方式开始创业，不过也确实给传统生物安全培训方法提出了挑战。许多 DIY 生物实验室，例如，巴尔的摩的地下科学空间（BUGSS）有自己的生物安全人员，所有成员能够提出问题并安全地准备和开展实验，确保所有实验都在正确的生物安全水平下进行。此外，大规模杀伤性武器协调组织作为专业化联邦调查机构，经常与 DIY 生物实验室协作并帮助解释与执行生物安全相关法规。

4. 增强 CRISPR 时代的生物安全（biosecurity）

CRISPR 是一种两用技术，因为它对科学、医学和公共卫生具有一系列益处，

但同时也有被恶意使用的潜力。因此它也是能够降低生物武器发展壁垒的生物技术工具清单中的一员。目前没有可以将滥用风险降为零的总体解决方法。

虽然没有完整的解决方案，部分解决方案或许可以帮助限制恶意行为者、增加发现并归因滥用行为的可能性，并限制意外地误用。部分解决方案的范例是世界卫生组织（WHO）所领导的国际治理工作，用于转基因蚊子的检测和释放，包括基因驱动用于疟疾的控制。他们正在为如何负责任地使用基因驱动制定框架，并在转基因蚊子被释放到野外之前进行必要的安全测试。另一个成功的例子是采取措施防止恶意行为者从公司购买病原体的遗传物质。2010 年，美国卫生和公众服务部（HHS）发布了合成双链 DNA 供应商筛选框架指南，提出了基因合成公司应该如何筛选客户及订单从而避免滥用，如果确定涉及受管控病原体应如何处理等。从那时起，国际上大多数基因合成公司都采用类似指导方针制定了其筛选算法以筛选订单。这些解决方案虽然不能阻止一切形式的生物恐怖主义，但这些举措确实增加了滥用的壁垒。

本文还提出了几点关于加强 CRISPR 时代生物安全的建议。

4.1 支持科学家的自我管理能力

政府应该努力支持并提高科学家的自我管理能力，给予他们控制权和授权，使必要的自我管理更加有效。许多可能提高生物安全性的解决方案都是技术性的、特定的，会随着科学研究的进展而不断出现。因此，关键在于科学家进行自我管理，获得政府支持，并最终形成规章制度。科学家最熟悉正在开发的生物技术的局限性和可能性，生物安全性也应该成为科学家们考量的因素。当然，自我管理不能防止所有误用，但是其他的治理体系同样也无法做到这一点。

WHO 基因编辑小组，是自我管理的案例，他们确定人类基因编辑、科学期刊出版的规则，从而采用议定书中的机构审查委员会和机构生物安全委员会，以及明确规定不被允许的行为。同样重要的是，咨询该领域的领军科学家以评估必须采取的措施。早在监管结构到位前，研究领域的领军科学家们可能需要对研究领域或程序的安全性提出建议，并由领域专家和伦理学家组成共识小组，制定相关决策。

1975 年 2 月召开的 Asilomar 重组 DNA 技术会议，通常被认为是科学家为解决新兴技术潜在风险、进行自我组织和管理的典范。当时的新技术是重组 DNA

技术。为了应对贺建奎使用 CRISPR 进行生殖系基因编辑的试验，科学家也有类似的反应，包括 CRISPR 技术创造者在内的领军科学家呼吁暂停可遗传的人类 CRISPR 编辑。虽然，要确保科学家明白自己的责任还有很长的路要走，但科学家有望成为滥用的最佳警示者。

除了 CRISPR，政府需要告知科学家，他们具有保护自己研究成果、提高自身生物安全知识的责任。考虑到大多数令人震惊的生物武器开发和应用案例历史悠久，人们强烈怀疑当今许多杰出的科学家并不熟悉这段历史，或者不了解他们的工具和技术存在被滥用的可能。《禁止细菌和毒素武器的发展、生产和储存并对其进行销毁公约》，即《生物武器公约》，禁止生物武器的发展和使用时，是具有法律约束力的条约，但并不是所有科学家都了解该公约及其内容。例如，美国高校和联邦机构的大部分科学研究由纳税人出资，通过国家科学基金会或国立卫生研究院，联邦机构制定的实验室培训指南是与出资机构的要求相关。

4.2 提供相关生物安全培训

机构可以提供生物安全方面的培训。现在的博士生通常会参加伦理研究的课程，这些课程可以进行拓展，面向进行 CRISPR 和其他基因工程技术的相关工作人员。如果科学家在他们职业生涯早期了解到生物安全风险和指导原则，他们将把这种意识贯穿于学术、产业或其他职业的工作中。生物安全培训模块的范围和时间可以与当前培训类似，例如化学废弃物和血源性病原体等。培训可以解决当前 CRISPR 技术相关的指导方针，研究的法律限制（如人类胚胎的生殖系编辑），为心存担忧的人员提供行动建议，告知科学家当面临需关注问题时应向谁求助。

4.3 发布 CRISPR 生物安全指南 (biosafety guidelines)

应发布 CRISPR 相关的生物安全指南 (biosafety guidelines)，从而促进非学术和 DIY 生物研究的安全。应该包括推进安全科学技术的行为以及需要避免的行为，例如避免在食物附近储存细菌样本。联邦的指南可能不会延伸到 DIY 生物社区，或者是那些接受政府以外或国际投资的、使用 CRISPR 技术的非传统科学家。由于通过 Thermo Fisher Scientific 等传统提供商以及 Odin Technologies 等非传统提供商，CRISPR 技术已广泛应用，可能难以将其安全问题告知每一个潜在用户。如果机构和联邦资金来源的研究，要制定相关的指导方针，DIY 生物社区可以将其作为范例，一些开放慈善项目资助的非政府组织也在致力于此项工作。

5. 结论

CRISPR 的民主化带来了巨大的潜在效益。该技术使得那些可能无法获得科学资源或想在课堂之外挑战自己的人员更容易地接触基因组学和基因编辑。由于需要细胞培养和潜在的临床试验，业余科学家不太可能发掘 CRISPR 的应用，对他们来说主要的收益是获得学习机会。保持科学、技术、工程、数学（STEM）的可获得性和多样性可以在科学、新发现，以及从事生物技术的企业中产生新的领导者。

对科学家进行适当的教育和培训，确定和报告 CRISPR 相关的潜在安全问题，将对科学发展的阻碍达到最低限度，并实现创新的自我管理。适当的教育将有助于科学家和政策制定者之间的合作，因为科学家能更好地理解生物安全相关的立法观点。政府应制定指导方针和规章制度，支持科学家并为他们提供管理工具。NIH 已经证明了这一点，他们制定的重组或合成核酸分子相关的研究指南为研究者提供了清晰的框架。CRISPR 技术的潜力是巨大的：它可以显著改善治疗学并为基因编辑研究带来革命性变化、揭示更复杂的基因组。此外，该技术的可用性、可访问性能够激发业余科学家和 DIY 生物社区推广 STEM 教育。通过针对生物安全的一些解决方案，将使 CRISPR 和其他基因工程工具滥用的可能最小化，人们从技术的巨大前景中获益。

刘晓 编译自

<https://muse.jhu.edu/article/748052>