# 科技情报观察

**2023 年第 5 期（总第 17 期）**

**上海交通大学图书馆** **2023 年 04 月 15 日**

## CRISPR 基因编辑技术专辑

内容提要

◤国际动态

美国发起人类体细胞基因组编辑计划

美国开发出多功能 CRISPR-Combo 工具

英国政府拟放宽对基因编辑的限制

日本更新基因组编辑食品和农产品的政策和程序

◤国内进展

农业农村部印发《农业用基因编辑植物安全评价指南（试行）》

◤热点论文

CRISPR 基因编辑技术论文：国内发文态势

CRISPR 基因编辑技术论文：国际发文态势

CRISPR 技术应用于生物杀虫剂

CRISPR 基因编辑改变免疫细胞

CRISPR-Cas9 基因编辑正在成为基因组突变的前瞻性疗法

可遗传的无转基因基因组编辑

肺 mRNA 递送和基因组编辑的纳米颗粒设计

◤专题报道

《全球工程前沿 2022》报告：CRISPR 工程前沿

NATURE 2023 九大科学事件

MIT 科技评论 2023 十大科技突破

## ◤ 美国发起人类体细胞基因组编辑计划

美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）于 2018 年成立体细胞基因组编辑组（Somatic Cell Genome Editing, SCGE），旨在开发用于人类安全有效的基因组编辑的工具。NIH 共同基金的体细胞基因组编辑（SCGE）计划努力提高基因编辑方法的有效性和特异性，以帮助减轻由遗传变化引起的常见和罕见疾病的负担。基因组编辑技术为这些疾病的治疗甚至治愈提供前景。SCGE 正在开发高质量的工具，以在身体的非生殖（“体细胞”）细胞中进行与评估有效和安全的基因组编辑。这些研究工具将广泛提供给研究界，以减少开发新疗法所需的时间和成本。2022 年，NIH 发布新的资助机会，以支持 SCGE 计划的第二阶段，旨在通过促进 IND (nvestigated New Drug) 研究来加速基因组编辑治疗剂的开发，建立获得监管批准的途径，并传播首次在人体临床试验中启动的成功策略。第二阶段项目持续时间 5 年（2023-2027 年）。

来源：1. National Institutes of Health. NIH to launch genome editing research program. 2018-01-23. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launch-genome-editing-research-program ; 2. National Institutes of Health. NIH approves a second phase of the SCGE program. 2023-03-29. https://commonfund.nih.gov/editing

## ◤ 美国开发出多功能 CRISPR-Combo 工具

马里兰大学农业与自然资源学院的研究者们开发了一种基于单个 Cas9 蛋白的多功能 CRISPR-Combo 平台，用于同时进行基因组编辑（靶向诱变或碱基编辑）和植物中的基因激活。这种新工具将使基因工程组合能够协同工作，以增强功能并改善作物的育种效率。该研究 2022 年 5 月 20 日在线发表在《自然植物》杂志上。

来源：Nature Plant. Boosting plant genome editing with a versatile CRISPR-Combo system. 2022-05-20. https://www.nature.com/articles/s41477-022-01151-9

## ◤ 英国政府拟放宽对基因编辑的限制

2021 年 9 月 29 日，英国政府通过环境大臣乔治·尤斯蒂斯（George Eustice）宣布，计划放宽对基因编辑的限制，以便农民能种植更具抗性、更有营养、更加高产的作物。同时阐述了计划如何为使用基因编辑技术铺平道路，这有助于更好地保护环境。科学家仍有义务继续将任何研究试验通知环境、食品及农村事务部（Department for Environment, Food, and Rural

Affairs, Defra），计划的变化将减轻涉及植物的研发负担，使用基因编辑等技术，使其与使用传统育种方法开发的植物保持一致。环境部长乔治·尤斯蒂斯说："基因编辑有能力利用大自然提供的遗传资源，这是一个工具，可以帮助我们应对我们面临的一些最大挑战——粮食安全、气候变化和生物多样性丧失"。Defra 首席科学顾问 Gideon Henderson 说："基因编辑技术提供了一种更精确的方法来引入有针对性的遗传变化——对植物和动物进行相同类型的改变，使我们能够利用丰富的自然变异来种植更好的作物，加快人类数百年来通过育种完成的过程，使我们能够利用丰富的自然变异来种植更好的作物，加快人类数百年来通过育种完成的过程"。

来源：GOV.UK. Plans to unlock power of gene editing unveiled. 2021-09-29. https://www.gov.uk/government/news/plans-to-unlock-power-of-gene-editing-unveiled

## ◤ 日本更新基因组编辑食品和农产品的政策和程序

2021 年 7 月，日本 JA2021-0106 公告更新了基因编辑食品和农产品处理指南，厚生劳动省与农林水产省修订了对基因编辑食品和农产品的处理程序。新指南规定，已经向厚生劳动省与农林水产省备案过的基因编辑品种，若以此基因编辑品种进行杂交育种获得的产品将豁免厚生劳动省与农林水产省的咨询程序。

来源：1. 中华人民共和国农业农村部. 日本更新基因组编辑食品和农产品的政策和程序. http://www.moa.gov.cn/gbzwfwqjd/zjyqwgz/202108/t20210824_6374802.htm；2. United States Department of Agriculture. MHLW and MAFF Update Policies and Procedures for Genome Edited Food and Agricultural Products. https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/Report/DownloadReportByFileName?fileName=MHLW%20and%20MAFF%20Update%20Policies%20and%20Procedures%20for%20Genome%20Edited%20Food%20and%20Agricultural%20Products_Tokyo_Japan_07-04-2021.pdf

## ◤ 农业农村部印发《农业用基因编辑植物安全评价指南（试行）》

2022 年 1 月，中华人民共和国农业农村部为规范农业用基因编辑植物安全评价工作，根据《农业转基因生物安全管理条例》和《农业转基因生物安全评价管理办法》，制定并印发了《农业用基因编辑植物安全评价指南（试行）》。

该指南包括申报程序、总体要求和分段要求三部分。其中，总体要求涵盖四个方面。

（1）分子特征。①靶基因相关材料，规定了靶基因结构、功能、代谢（调控）途径和安全性方面的详细描述要求；②基因编辑方法相关资料，提出了基因编辑工具方面需要提供的信息，以及载体构建物理图谱的详细注明、基因编辑载体元件和基因编辑方法、流程的详细描述等方面的要求；③靶基因编辑情况，提出了靶基因编辑导致的靶基因或（和）靶蛋白变化情况的数据资料和基因编辑植物的特异性检测数据等方面需要提供的信息；④载体序列残留情况：分析载体序列残留的情况，分析基因编辑脱靶情况等方面的规范。

（2）遗传稳定性，规定了靶基因编辑的稳定性和目标性状表现的稳定性检测和考察要求，均需提供不少于 3 代的试验数据。

（3）环境安全，提出如果目标性状不增加环境安全风险，需提供不增加环境安全风险的分析数据或资料，如果目标性状可能增加环境安全风险，需参照《转基因植物安全评价指南》提供环境安全数据资料。

（4）食用安全，提出如果目标性状不增加食用安全风险，需提供不增加食用安全风险的分析数据或资料，如果目标性状可能增加食用安全风险，需参照《转基因植物安全评价指南》提供食用安全数据资料。

阶段要求针对目标性状不增加环境安全和食用安全风险的基因编辑植物、目标性状可能增加食用安全风险的基因编辑植物、目标性状可能增加环境安全风险的基因编辑植物、目标性状可能增加环境安全和食用安全风险的基因编辑植物四种类型，提出了申请中间试验、申请安全证书、申请环境释放或生产性试验等方面的要求。

来源：中华人民共和国农业农村部. 农业用基因编辑植物安全评价指南（试行）. 2022-01-24. http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/sbzn/202201/t20220124_6387561.htm

## ◤ CRISPR 基因编辑技术论文：国内发文态势

在中国知网数据库中，限定检索字段为“篇关摘”，精确检索“CRISPR”相关文献，得到 12,370 条中文文献（检索日期：2023 年 3 月 21 日）。对全部论文进行可视化分析如下。

1. 发文趋势

国内对 CRISPR 的研究自 2007 年起步，至 2020 年达到高峰。近十年来，研究热度快速提升，目前处于平稳趋势。

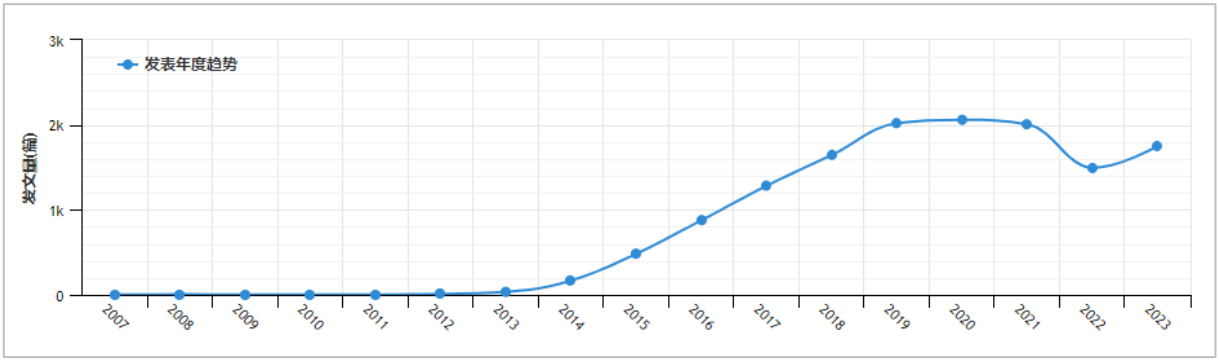


图 3-1 CRISPR 基因编辑技术领域国内发文趋势图

2. 主题分布

CRISPR 相关研究主题集中在：CRISPR-Cas9、基因编辑、CRISPR、功能研究、基因编辑技术、基因敲除等，其中对 CRISPR-Cas9 的研究尤为热门。

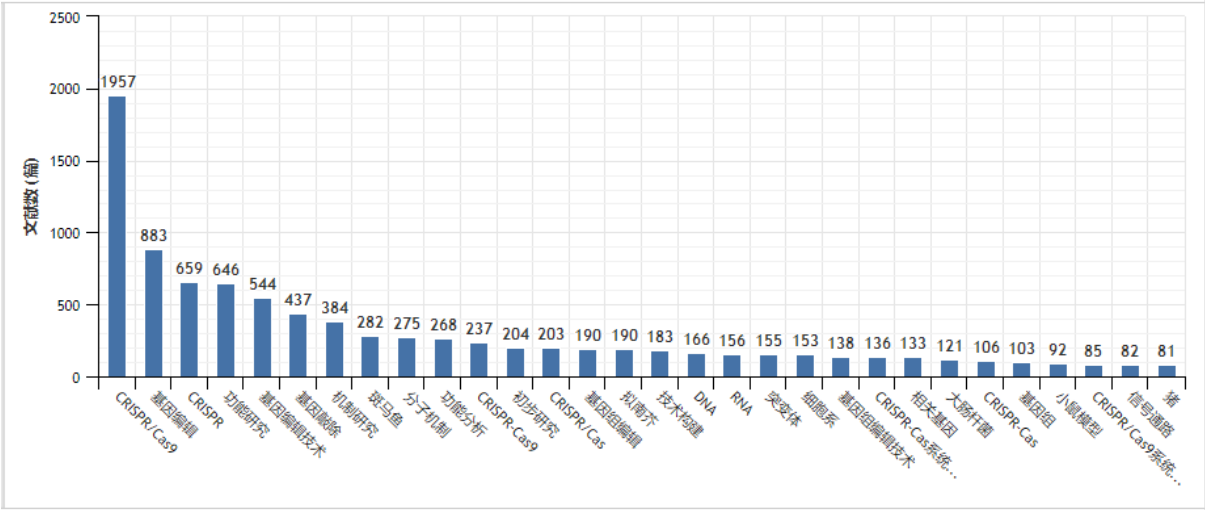


图 3-2 CRISPR 基因编辑技术领域国内发文主题分布图

3. 学科分布

CRISPR 相关研究涉及多个学科，其中生物学、农作物、肿瘤学、基础医学和畜牧与动物医学五个学科发文量最大，占全部发文的 68%。

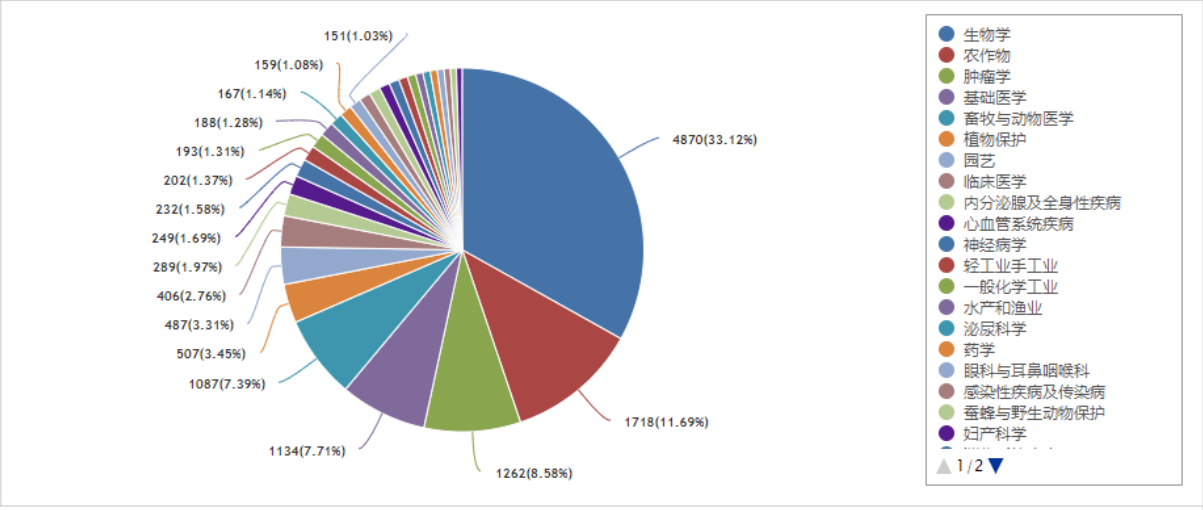


图 3-3 CRISPR 基因编辑技术领域国内发文涉及学科分布图

## ◤ CRISPR 基因编辑技术论文：国际发文态势

在 Web of Science 核心合集数据库中，限定检索字段为“Topic”，精确检索“CRISPR”相关文献，得到 39,117 条外文文献（检索日期：2023 年 3 月 21 日）。对全部检索结果进行可视化分析如下。

1. 发文趋势

全球范围内对 CRISPR 的研究始于 2002 年，研究热度近十年逐年攀升，目前处于持续上升趋势。

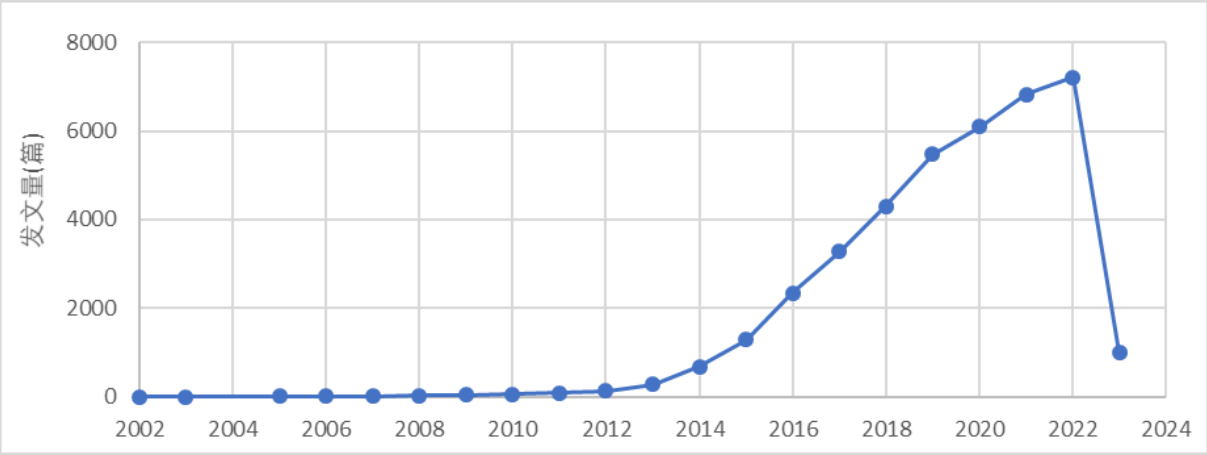


图 3-4 CRISPR 基因编辑技术领域国际发文趋势图

2. 主题分布

CRISPR 相关主题(citation topic meso)集中在：Molecular & Cell Biology - Genetics（分子与细胞生物学-遗传学）、Crop Sciences（作物科学）、Molecular & Cell Biology – Cancer,

Autophagy & Apoptosis（分子与细胞生物学-癌症、自噬和细胞调亡）、Molecular & Cell Biology Cancer & Development（分子与细胞生物学-癌症与发展）、Immunology（免疫学）等，分子与细胞生物学相关主题是该领域研究热门。

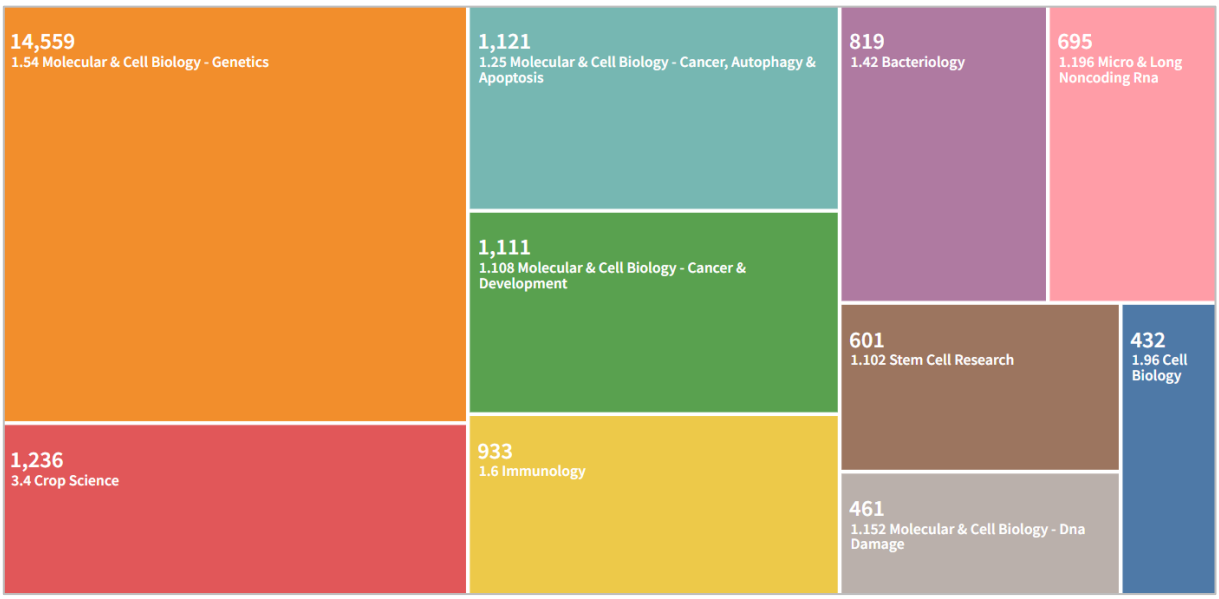


图 3-5 CRISPR 基因编辑技术领域国际发文主题分布图

3. 学科分布

CRISPR 相关研究涉及的 Web of Science 学科主要有：Biochemistry & Molecular Biology（生物化学和分子生物学）、Biotechnology & Applied Microbiology（生物技术和应用微生物学）、Cell Biology（细胞生物学）、Genetics & Heredity（遗传学和遗传）等。

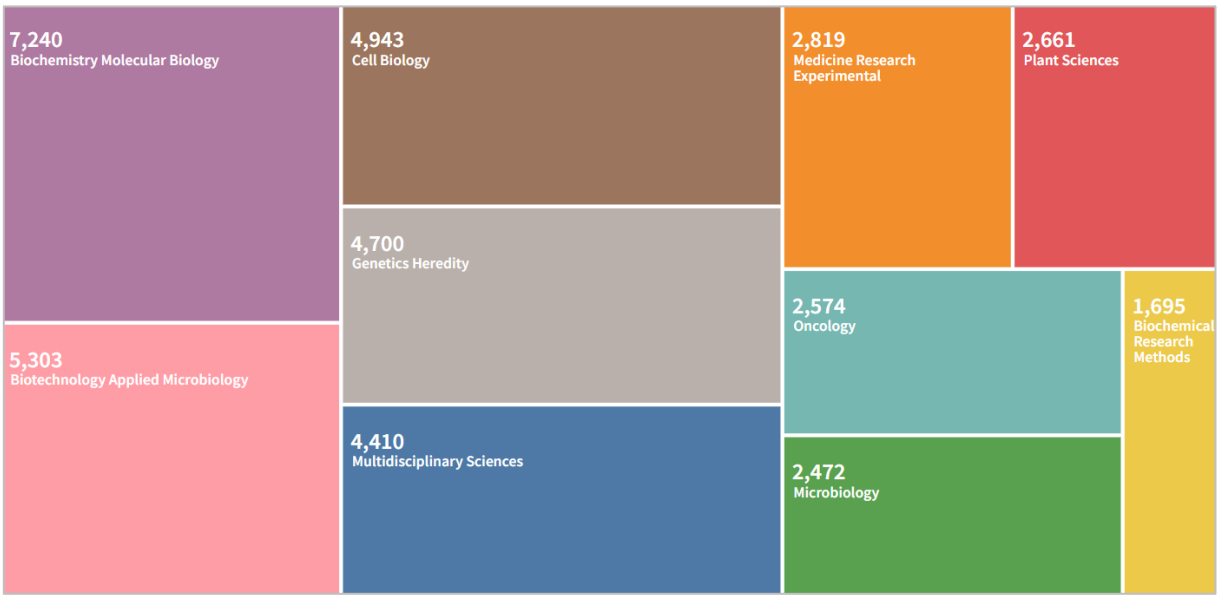


图 3-6 CRISPR 基因编辑技术领域国际发文涉及学科分布图

## ◤ CRISPR 技术应用于生物杀虫剂

昆虫病原线虫（Entomopathogenic nematodes）被广泛用作生物杀虫剂，其杀虫活性主要由其中的发光杆菌（Photorhabdus luminescens）等共生细菌提供。发光杆菌所产生的 Tc 毒素对昆虫具有杀伤能力，然而目前对 Tc 毒素的蛋白受体还不清楚。波士顿儿童医院的 Min Dong 团队在黑腹果蝇 S2R+细胞中使用 CRISPR-Cas9 进行了全基因组范围的敲除筛选，最终将 Vsg 鉴定为 Tc 毒素的受体。该研究在昆虫上建立了一种全基因组 CRISPR 筛选方法，可以用于确定毒素的作用受体，有助于将来进一步开发高效特异的生物杀虫剂。

来源：Nature. CRISPR screens in Drosophila cells identify Vsg as a Tc toxin receptor. 2022-09-28. https://www.nature.com/articles/s41586-022-05250-7

## ◤ CRISPR 基因编辑改变免疫细胞

癌症治疗的终极目标是靶向和杀死癌细胞，同时保护正常细胞不受损害。实现这一终极目标的有力“武器”即为 T 细胞——T 细胞表面存在 T 细胞受体（T cell receptor, TCR），当突变表达和展示在癌细胞表面时，其可以识别癌症基因组的单位点突变。2022 年 11 月 10 日，美国加州 PACT Pharma 公司 Susan P. Foy 团队在《Nature》发表题为“用于个性化细胞治疗的非病毒性精准 T 细胞受体替换”的文章，开发了一种基于 CRISPR/Cas9 的临床级非病毒精准基因组编辑方法，实现了同时敲除两个内源性 T 细胞受体基因（TRAC 和 TRBC，编码为 TCR α 和 TCR β），并将从患者循环 T 细胞中分离的两条新抗原特异性基因链（neoantigen-specific TCR, neoTCR）插入 TRAC 基因座；在 16 名患者治疗中，5 例病情稳定，11 例进展为治疗最佳响应阶段。这是首次尝试结合癌症研究中的两个热门领域：基因编辑以创建个性化治疗，以及工程免疫细胞的 T 细胞，以便更好地靶向肿瘤。

来源：1. Nature. CRISPR cancer trial success paves the way for personalized treatments. 2022-11-10. https://www.nature.com/articles/d41586-022-03676-7；2. Nature. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. 2022-11-10. https://www.nature.com/articles/s41586-022-05531-1

## ◤ CRISPR-Cas9 基因编辑正在成为基因组突变的前瞻性疗法

美国德克萨斯大学西南医学中心 Eric N. Olson 团队设计了一种心脏保护策略，该方法可能适用于广大心脏病患者。研究团队使用碱基编辑来消融心脏病的主要驱动因素 CaMKⅡδ 的氧化激化位点。团队在人类诱导多能干细胞的心肌细胞中发现，编辑 CaMKⅡδ 基因以消

除氧化敏感的甲硫氨酸残基可以保护心肌免受缺血/再灌注（IR）损伤；在 IR 时，小鼠体内的 CaMKⅡδ编辑使心脏能够从严重损伤中恢复功能；因此，CaMKⅡδ基因编辑可能代表心脏病治疗的一种永久性和先进的策略。

来源：Science. Ablation of CaMKIIδ oxidation by CRISPR-Cas9 base editing as a therapy for cardiac disease. 2023-01-12. https://www.science.org/doi/10.1126/science.ade1105

## ◤ 可遗传的无转基因基因组编辑

使用 CRISPR-Cas9 生成稳定的基因编辑植物系需要一个漫长的杂交过程，以消除 CRISPR-Cas9 相关序列并产生无转基因系。德国马克斯-普朗克分子植物生理学研究所的 Friedrich Kragler 团队设计了 Cas9 融和物，将 RNA 转录物引导至 tRNA 样序列基序，该基序可以将 RNA 从转基因根茎到嫁接的野生型芽（接穗）移动，从而实现可遗传的基因编辑，移植物移动基因编辑系统能够在一代内产生无转基因的后代，而无需转基因消除、培养回收和选择，或者使用病毒编辑载体。研究团队预计，使用嫁接移动编辑系统进行无转基因植物生产有可能应用于广泛的育种计划和植物栽培。

来源：Nature Biotechnology. Heritable transgene-free genome editing in plants by grafting of wild-type shoots to transgenic donor rootstocks. 2023-01-02. https://www.nature.com/articles/s41587-022-01585-8

## ◤ 肺 mRNA 递送和基因组编辑的纳米颗粒设计

非病毒基因组药物在肺部的拓展应用仍受到递送挑战的限制。麻省理工学院和马萨诸塞大学医学院的研究者们开发出了能将编码有用蛋白质的信使 RNA 传递到肺部的纳米颗粒，有望应用于囊性纤维化和其他肺部疾病治疗。在一项小鼠研究中，所设计的新型纳米粒子可以注射到肺部，并促进了编码 CRISPR/Cas9 基因编辑组件的 mRNA 的有效传递。研究人员正努力将纳米粒子气溶胶化以便吸入，并计划在囊性纤维化和其他肺部疾病的小鼠模型中测试这些粒子，以提供一种可吸入的治疗。

来源：Nature Biotechnology. Combinatorial design of nanoparticles for pulmonary mRNA delivery and genome editing. 2023-03-30. https://www.nature.com/articles/s41587-023-01679-x

## ◤ 《全球工程前沿 2022》报告：CRISPR 工程前沿

2022 年 12 月，中国工程院、科睿唯安公司与高等教育出版社联合发布《全球工程前沿 2022》报告，凝练出 95 个工程研究前沿和 93 个工程开发前沿。在此选取其中 4 项涉及 CRISPR 的前沿，具体如下。

1. 工程研究前沿：动物精准基因编辑育种技术

动物育种技术经历了从最初的表型值育种技术到现代的基因组编辑育种技术的跨越式发展。传统的杂交改良方法成本高、耗时长、过程复杂，还可能因基因连锁引入缺陷基因，而基因编辑技术则可以对目的基因进行精确修饰，通过修饰动物重要性状相关的关键功能基因和调控序列，一代即可获得具有特性表型的动物新品种（系），从而提高动物育种效率。基因编辑技术自问世以来已经发展更新 3 代：锌指核酸酶（ZFNs）编辑技术、类转录激活因子效应物核酸酶（TALENs）编辑技术和 CRISPR-Cas9 编辑技术。基因编辑技术由最先对目标基因的随机打靶失活到现在可以实现对基因单个碱基的精准替换，技术上已经实现了重大突破。近几年来，基因编辑技术已成为动物育种的重要方法，在动物育种领域得到十足的发展和应用。已通过基因编辑技术精准创制了一批高产、优质、高繁殖和抗病育种新材料和新品系，如抗繁殖与呼吸综合征的基因编辑猪、肌肉生长抑素（MSTN）基因编辑的高产肉牛和抗结核病奶牛等。随着多组学测序技术的不断进步，各种表型和基因型数据库不断丰富，多种性状相关的重要功能基因和调控序列挖掘不断深入，基因编辑技术的效率、准确性和安全性不断提升，动物精准基因编辑育种技术将逐渐向工程化和规模化方向发展，未来将在动物育种领域广泛应用，为动物新品种培育提供重要技术支撑。

2. 工程研究前沿：园艺作物基因编辑技术应用

基因编辑是通过敲除几个碱基对或一段 DNA 序列从而改变原有基因序列的技术，主要利用的 3 种工具酶分别为 ZFNs、TALENs 和 CRISPRCas9，其中近年诞生的 CRISPR-Cas9 基因编辑系统由于编辑效率高、操作简单、成本低等优点，近年来成为基因编辑炙手可热的工具，在植物中均得到广泛应用。基因编辑技术由最先对目标基因的随机打靶失活到现在可以实现对基因单个碱基的精准替换，技术上已经实现了重大突破，为基因功能研究及作物性状改良做出了重要贡献。2021 年，一种经过 CRISPR 技术改造的富含 γ-氨基丁酸的番茄在日本上市销售。基因编辑技术在作物和模式植物中已得到广泛应用，基因编辑技术在作物遗传改良上相较于传统杂交育种有很大的优势。而园艺作物种类繁多，目前已在番茄等园艺作物

建立了较为成熟的基因编辑体系，但很多的园艺作物尚未有较好的基因编辑体系，在不同的园艺作物中建立高效的基因编辑体系还需要大量的实践探索。

3. 工程开发前沿：体内基因编辑技术

随着 CRISPR-Cas 技术的广泛发展和迅速进化，已经开发了用于哺乳动物细胞编辑的多种基因编辑工具，包括可编程核酸酶、碱基编辑器和先导编辑器。这些基因编辑器已广泛应用于多种动物疾病模型，以探索基因编辑治疗的有效性和安全性。近年来，多项人体临床试验印证了以 CRISPR 为代表的基因编辑技术的广阔应用前景。相对于基因编辑工具本身的快速发展，其递送技术仍然是基因编辑治疗的最大瓶颈。因此，将基因编辑组分有效递送到动物和人体内，是推进体内基因编辑技术临床应用的关键步骤。研究人员发明了几类能够克服复杂分子障碍的细胞内递送工具。目前最先进的递送系统包括腺相关病毒（AAV）递送、脂质纳米颗粒（LNP）递送和病毒样颗粒（VLP）递送，可以达到体内递送的主要标准，因此很适合基因编辑器的体内递送。2021 年 6 月，《新英格兰医学杂志》报道了世界首例体内 CRISPR 基因编辑治疗的安全性和有效性临床数据。这是首个体内 CRISPR 基因编辑疗法的临床结果，证明了直接注射 CRISPR 组分即可在体内进行高效的基因编辑，进一步扩展了 CRISPR 基因编辑疗法的应用范围，为众多人类疾病的治疗开辟了新途径。新的体内基因编辑疗法正迅速走向临床。

4. 工程开发前沿：单碱基编辑器的开发与应用

单碱基编辑器是 CRISPR-Cas 系统与碱基脱氨酶结合开发出来的新一代基因编辑工具。由于能够实现特定位点单碱基的替换，以及对基因组的编辑过程中不需要切割 DNA 双链，因而相比于 CRISPR-Cas9 等传统人工核酸酶系统，单碱基编辑器具有更高的精确性和安全性等优势，已成为当前基因编辑领域的研究新热点，被广泛应用于各种动物、植物和微生物的基础与应用研究中。在生物医药领域，单碱基编辑器已在基因功能研究、蛋白定向进化、谱系示踪、疾病模型构建、基因治疗等方面展示了重要的应用价值。自最初报道的 C－G 到 T－A 碱基对替换的胞嘧啶碱基编辑器（CBE）和 A－T 到 G－C 碱基对替换的腺嘌呤碱基编辑器（ABE）成功问世以来，科学家们围绕其编辑效率、精确性、特异性、靶向范围和递送效率不断进行优化，数百种不同性质的碱基编辑器相继被报道，使得单碱基编辑器的工具箱不断丰富和完善，进一步挖掘了单碱基编辑器在生物医药领域的应用潜力。目前，碱基编辑器已被成功应用于各种体外和体内治疗性基因编辑，通过纠正致病点突变，或插入单核苷酸变异

达到预防或治疗疾病目的。

来源：中国工程院战略咨询中心研究咨询部. 2022-12-27. https://www.cae.cn/cae/html/main/col1/2022-12/27/20221227170435431964717_1.html

## ◤ NATURE 2023 九大科学事件

2022 年 12 月 15 日，NATURE 杂志在其网站发布了 2023 年值得关注的科学事件，列出了即将实现的科学突破。其中，鉴于使用 CRISPR-Cas9 系统治疗 β-地中海贫血和镰状细胞病这两种遗传性血液疾病的临床试验取得了令人满意的结果，首个 CRISPR 基因编辑疗法可能于明年获批。

来源：NATURE. The science events to watch for in 2023. 2022-12-19. https://www.nature.com/articles/d41586-022-04444-3

## ◤ MIT 科技评论 2023 十大科技突破

2023 年 1 月 9 日，MIT 科技评论最新公布了 2023 年十大突破性技术榜单。其中，用于高胆固醇的 CRISPR 入榜。在过去的十年中，基因编辑工具 CRISPR 已经从实验室迅速发展到临床，它从罕见遗传疾病的实验性治疗开始，最近已扩展到常见疾病的临床试验，包括高胆固醇，新形式的 CRISPR 可能会更进一步。

来源：MIT Technology Review. 10 Breakthrough Technologies 2023. 2023-03-22. https://www.technologyreview.com/2023/01/09/1066394/10-breakthrough-technologies-2023/

编辑单位：上海交通大学图书馆学科服务部　　主　　编：潘卫
地　　址：上海市东川路 800 号　　执行主编：徐璟、杨眉
联系方式：021-34206471　　本期编辑：李佩