



猪体内育出人类肾脏 离可移植人体还有多远?

每年因为终末期器官衰竭,等待器官移植的患者大约有30万,但每年器官移植的数量仅仅只有2万例左右。如果我们能够像生产汽车配件一样,生产足够多合适的器官,也许就可以拯救无数需要医治的患者,甚至可以实现“长生不老”。

近日,我国科学家在国际学术期刊《细胞-干细胞》发表了封面论文,他们在猪体内成功培育出了人源化的中期肾脏,这是世界范围内首次报告人源化功能器官异种体内培育案例。这是由中国科学院广州生物医药与健康研究院的赖良学课题组、潘光锦课题组以及Miguel A. Esteban课题组组成联合攻关团队,自2017年起开展了5年多的探索。



猪体内成功培育人源中期肾脏

2017年,1996年出生的女孩王教伟来到广州健康院进入赖良学课题组,她是上述论文的第一作者之一。

2021年12月20日,王教伟特别记得这一天。

按照“3-4周胎龄内终止妊娠”的相关伦理规定以及国际惯例,这天,1头25天前移植了猪胚胎的代孕母猪要被终止妊娠,“这次给代孕母猪子宫做B超检测,看到胎儿存活情况特别好”。

DsRed荧光标记是为

了便于直观地检测细胞,研究人员在人干细胞中定点敲入了表达DsRed荧光蛋白基因,从而让干细胞表达红色荧光。因此,当能从代孕猪胎儿的中肾部位观察荧光信号时,就说明表达红色荧光蛋白的人源细胞参与了肾脏的形成。

下午5点,代孕猪胎儿被送来实验室,攻关团队在做好一切准备后,将胎儿放在荧光显微镜下观测,当看到肾脏部位那里有一大团红色荧光,“好激动,起了鸡皮疙瘩”。

动,起了鸡皮疙瘩”。

在随后大半年的时间里,不只是做25天的培育,还延长到28天的时候才终止妊娠。重复出现了红色荧光,这意味着,他们在猪体内成功培育出人源中期肾脏,人源化功能器官异种体内培育成功了。

最终,共获得2只胎龄25天、3只胎龄28天的中肾嵌合胎儿,这些胎儿的中肾内人源细胞占比最高可达70%,人源细胞参与形成的中肾小管所占比例最高可达58%。



如何从一个细胞到一个器官?

人源化功能器官异种体内培育的操作流程,简单说就是将人的干细胞注入到器官发育缺陷猪胚胎中,再将嵌合胎儿移植到代孕母猪,得到嵌合胎儿。

将人的干细胞注入到猪胚胎,需要攻关三个阶段,“首先要保证这个供体细胞可以存活,改造供体细胞,增强细胞的竞争能力,同时提高干细胞的分化能力”。王教伟进一步解释道,下一步就是利用基因编辑工具,在猪胚胎中敲除两个肾脏发育的关键基因,产生空缺的肾脏生态位,干细胞就会在猪胚胎里往肾脏器官进行分化发育;最后就是在优化了嵌合胚胎体系,以及对移植代孕母体时期的探索后,将人的干细胞注

入到猪胚胎成功得到嵌合胎儿。

在2021年12月20日之前,联合攻关团队做过多次实验,得到的嵌合胎儿都退化了,不是正常的胎儿形态。

“一枚含有人源细胞的嵌合胚胎,在代孕母猪体内发育成为一个没有退化的胎儿,是比较困难的。”据介绍,“我们首先需要将正常的猪胚胎,通过体细胞核移植技术,构建多基因修饰的肾脏发育缺陷猪胚胎,经过这个过程获得克隆猪的效率本身就很低。加之,我们还要对这些胚胎再注射一次人源细胞,并且还要将嵌合胚胎在体外培养24小时。虽然我们会挑出状态比较好的胚胎用来移植,但

是哪怕是这样,在移植到代孕猪后,可能也会有大部分胚胎发育不下去,所以最终获得的胎儿数目是很少的。13头代孕猪移植了1800多个胚胎,这也是为什么最后只在两头里获得5个胎儿的原因。”

在多个研究团队的密切合作和多次摸索尝试下,最终确定了培育人源化肾脏的最佳方案:在胚胎发育的桑葚胚到早期囊胚期注入3~5个人类干细胞,可以最大可能获得嵌合胚胎。

嵌合胚胎在等比例混合的胚胎培养基和干细胞培养基中培养24小时后,移植入发情周期同步的代孕母猪,获得阳性嵌合猪胎儿,最终成功实现了人源化中肾的异种体内再生。



二〇二二年一月七日,在美国巴尔摩的马里兰大学医学中心,医生为首例猪心脏移植手术做准备(新华社资料图)

新闻链接

猪肾脏和心脏 都被成功移植入人体

除了在猪体内研究培育人类肾脏,科学家们还直接将猪的肾脏和心脏移植入人体。

2021年10月,美国纽约大学发布了一条新闻,世界首例猪肾脏移植手术在纽约大学医学院朗格医疗中心完成。移植后猪肾脏没有出现排斥反应,且正常工作了54个小时。

据悉,这是自1992年以来异种移植临床被紧急叫停后近30年以来,首例在人体中进行的异种移植研究。当年,美国匹兹堡大学进行了两例狒狒肝脏移植,患者分别活了70天和26天,另外有一名洛杉矶女性尝试了猪肝脏移植,但术后34小时

就死亡了。

2022年1月,阿拉巴马大学伯明翰分校Heersink医学院移植外科教授Jayme Locke博士带领的研究团队同样完成了一例猪肾脏移植术,将经过基因编辑的猪肾脏移植到了一例57岁脑死亡男性体内。移植结束后,肾脏在23分钟后开始生成尿液,试验一共进行了3天,肾脏始终保持存活直到77小时后试验结束。

除了猪的肾脏,猪的心脏也被移植入人体内。

今年9月20日,美国马里兰大学的Bartley Griffith和同事为Lawrence Faucette进行了手术。由于患有血管疾病

和内出血并发症,该患者没有办法接受人类心脏移植手术。猪心脏移植是他的唯一选择,否则他将死于心力衰竭。移植后,他可以自主呼吸,而新的心脏在没有任何机械支持的情况下,也能正常工作。

这是医生第二次成功将一颗转基因猪心脏移植到人类体内。

首例猪-人心脏移植发生在2022年1月。接受移植者David Bennett在术后2个月死亡,死因可能是一种名为猪巨细胞病毒的猪病毒感染。为此,研究人员开发出了更灵敏的测试方法,用来筛查供体器官中的病毒。

声音

异种移植 面临风险与伦理争议

前景是美好的,但异种移植的复杂风险却不容忽视。其中最直观的风险是排斥反应。

跨物种感染则是另一个严重问题。现在已知猪体内带有的人—非人动物互传的微生物有18种,还有其他的细菌和寄生虫,而病毒感染的问题更为麻烦。许多病原可以通过供体猪的培育过程排除,但有一种猪内生逆转录病毒PERV存在于猪的每个细胞,并插入猪的遗传物质DNA内。现在人们已经知道猪身上存在有至少三

种内生逆转录病毒,但它们对猪无害。

此外,异种移植还面临着伦理方面的争议。

据《瞭望》新闻周刊报道,首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科医生李先亮表示,从多年器官移植临床经验看,会发现一些目前无法解释的现象,比如受体之前不存在的生物特点和习性,在移植后出现改变。这意味着,移植进入人体的器官,有可能携带供体的某些基因,其可能在受体体内发挥作用,甚至进一步遗传

给下一代。“尽管目前尚无确凿证据,但面对质疑,医学界必须清醒认识到所有可能面临的伦理挑战和社会风险。”

武汉大学中南医院心血管病医院院长、心外科专家刘金平此前在接受媒体采访时表示:“如果将动物的肾脏、肝脏、肺等器官也用于人体的器官移植,那么未来我们将如何界定这个人的属性呢?我们人类能否接受这种改变?”

(综合南方都市报、科普中国、科技日报、中国科学报)



猪体内培养出的肾脏,人能直接用吗?

现在成功在猪体内再造出了人体中期肾脏,那么离完全能达到人体移植还差多少?

据介绍,若要获得一个成型的、可用于移植的后期肾脏,还有诸多问题有待解决。为了达到这一目的,还需要对包括干细胞培养体系、人—猪胚胎补偿技术体系以及宿主胚胎等多方面继续进行优化。

除了肾脏,像肝脏和心脏也是目前极其短缺的器官。该团队也正在针对其

他器官进行探索。

猪的寿命短,人的寿命长,假如能够在猪体内培养出可移植的肾脏,能够直接用吗?据透露,行业内专家探讨过这个问题,利用在猪体内再造出的人体肾脏乃至其他器官,理论上,可以用于治疗某些患有先天性疾病的婴儿,“这对临床来说也是很有意义的”。

需要注意的是,面对科学突破所带来的伦理和技术挑战,如何在推动医学进步的同时,保护伦理和安全

的需要,仍然亟待思考和探索。

其实,除了猪,用于类器官研究的动物有很多,如猴子、小鼠、山羊等。但是,无论是异种器官移植还是器官培育,猪都是最常见的器官供体,因为相比于其他动物,猪和人的器官大小相当,结构和功能接近,便于匹配。同时,猪作为饲养成熟的家畜,相比于灵长类动物繁殖周期短、饲养成本低且存在较少的伦理问题。