



重点实验室巡礼

勇于担当 敢为人先

——走进干细胞与生殖生物学国家重点实验室

■本报记者 李晨阳

2020年3月初的一天,武汉战“疫”正紧。武汉市金银潭医院院长张定宇接待了一批特殊的客人,他们带来了一种治疗新冠肺炎的新型干细胞药物。

干细胞药物,即便对很多专业医学人士来说,也是个新鲜事物。“干细胞是什么?”“有用吗?用了会有什么后果?”“做可以,你们要承担所有责任!”这支来自干细胞与生殖生物学国家重点实验室的“战”疫科技攻关团队,一腔热血逆行武汉,却吃了不少闭门羹。

幸运的是,张定宇信任他们。

多年积淀 一朝亮相

3月5日,CAStem 细胞注射液治疗新冠病毒致呼吸窘迫综合征(ARDS)临床试验在金银潭医院正式启动。

CAStem 是一款干细胞药物的名字,意为“中科院的干细胞”,是实验室自主研发的干细胞药物。干细胞与生殖生物学国家重点实验室副研究员、国家干细胞库执行主任郝捷请同事把这几个字母写在自己的防护服上,坚定地走进了医院的隔离区。

在这里,她看到凝聚了大家智慧和心血的细胞药物一点一滴输入新冠肺炎患者体内。医护人员发现,这些接受了干细胞药物治疗的病人的呼吸功能、肺部病灶特别是肺纤维化症状均有改善。

在接受过干细胞药物治疗的痊愈患者出院时,一位患者激动地对他们说:“你们研发的药物太好了,给了我第二次生命!”

不仅在武汉,这支队伍还先后在北京、哈尔滨开展相关临床研究工作,三地共救治74名患者。

CAStem——这个带有鲜明中科院烙印的产品,成为新冠肺炎疫情期间国家药品监督管理局批复的唯一一个具有自主知识产权的干细胞药物,更入选了国家救治新冠患者的“三药三方”。

4月14日,科技部负责人在国务院联防联控机制召开的新闻发布会上郑重宣布:干细胞应用于新冠肺炎的临床治疗安全性良好!

此次抗疫攻关中,干细胞与生殖生物学国家重点实验室亮出两件利器: CAStem 干细胞注射液和新一代恒温 CRISPR 法核酸检测试剂

剂盒(CASdetec)。后者革新了核酸检测的技术原理,有望摆脱对昂贵PCR仪器的依赖,让检测走进社区甚至家庭。

多年关注呼吸系统疾病,把干细胞药物推向临床一线、开发新一代核酸检测技术、致力于相关标准及知识产权政策发布和完善、全链条布局打通创新成果转化渠道……干细胞与生殖生物学国家重点实验室积淀多年的工作,在疫情暴发的非常时期发挥了重要作用。

“这次疫情的考验让我们知道,这是一支召之即来、来之能战、战之能胜的队伍,是一群有家国情怀的人的聚集地。”中科院院士、干细胞与生殖生物学国家重点实验室研究员周琪说。

时代变迁 奋斗不变

干细胞与生殖生物学国家重点实验室的前身是“计划生育生殖生物学国家重点实验室”,于1991年成立。它是我国最早开展生殖生物学研究的基地,是美国洛克菲勒基金会在全世界设立的“二十一世纪生殖与避孕研究网络”7个成员之一,也是世界卫生组织在全世界设立的6个“胚胎着床研究中心”之一,在世界和中国生殖研究领域占有一席之地。

进入新世纪,世界科技格局和研究范式发生全新变化,实验室前瞻性布局了生殖工程研究方向,把前沿生殖技术的创建及应用列为实验室的重要发展目标,并以此为核心,不断壮大干细胞研究团队,到2015年,实验室从事干细胞与再生医学领域研究的研究员达到9位。

干细胞等先进技术与传统生殖生物学的交叉融合,为实验室生殖学科的发展带来了新的机遇,在生殖生物学研究方向上,实验室取得了一系列具有里程碑意义的重大创新成果,如利用四倍体补偿技术证明 iPSC 细胞的全能性、同性生殖、人工配子、表观遗传新机制、非人灵长类胚胎超长时间培养等,使传统学科焕发了新的生机。

到2015年,实验室已成长为我国干细胞和生殖生物学领域领先的研究实体。与此同时,“计划生育”已经不再是国家需求,这4个字已经不能代表实验室所承担的使命,通过申请、论证、现场评估,获科技部批准,实验室成功更名为“干细胞与生殖生物学国家重点实验室”,并在2016年国家重点实验室评估中,进入“优秀类”国家重点实验室序列。

基础研究 硕果累累

干细胞与生殖生物学国家重点实验室主要从事生殖生物学、干细胞与再生医学和创新

细胞技术研究,近年研究成果多次入选“年度中国生命科学十大进展”或“年度中国十大科技进展”,并入选“改革开放40年40项标志性研究成果”。

在基础理论研究方面,干细胞与生殖生物学国家重点实验室面向世界科技前沿,深挖领域内最基本的科学问题,探索生殖、发育、遗传、衰老全生命周期的调控机制,不断突破领域内科学认知的边界,获得了诸多重大理论突破:首次将胚胎第一次细胞命运分化的选择推到了2-细胞胚胎时期,成果入选2019年度中国生命科学十大进展;首次实现灵长类胚胎长时程体外培养,开启哺乳动物繁衍新方式;发掘跨代遗传新机制,发现个体内代谢环境通过改变生殖细胞基因组甲基化或 tsRNAs 介导(RNA 而非 DNA),可将获得的代谢紊乱表型跨代传递给子代,成果入选2016年度中国十大科技进展;揭示了灵长类器官(血管、胰岛、卵巢等)运行的特异性机制,发展通过基因或干细胞治疗干预退行性疾病的有效策略。

在技术原始创新方面,干细胞与生殖生物学国家重点实验室面向国家人口健康领域的重大需求,取得了多项原始创新成果:构建了多种新型干细胞,包括小鼠孤雄单倍体干细胞(2012年度中国十大科技进展)、大鼠孤雄单倍体胚胎干细胞、异种杂合二倍体胚胎干细胞;开发了具有自主知识产权的基于 Cas12b 的基因编辑技术;建立同质性原始态人类胚胎干细胞,首次在体外模拟了人类 X 染色体的随机失活;实现了哺乳动物的无性生殖(入选了《The Scientist》杂志评选的“2018年度科技进展”);首次建立衰老研究的灵长类动物模型,例如 LMNA 基因突变的“儿童早衰症”灵长类动物模型,以及“长寿基因”SIRT6 敲除的食蟹猴(2018年度中国生命科学十大进展);同时规模化制备了大动物的突变体,建立了多个能准确模拟人类疾病的大动物模型和可用于猪新品系培育的育种新材料,如创制了首例猪甲减模型、提

高生产性状猪等。

转化研究 成果卓著

干细胞与生殖生物学国家重点实验室强化基础和应用基础研究,布局转移转化研究,促进基础研究和应用研究的融通发展,以保持实验室的创新性、先进性和引领性。

实验室站在时代前沿,积极尝试自我审视和革新。在学科建设方面,始终以“四个面向”为出发点,布局有发展前景、有重大创新产出潜力的学科;在团队建设方面,搭建良性人才流动机制,聚集国内外一流人才;实验室大胆尝试体制和机制革新,如联合国内相关领域的国家重点实验室或优势力量成立联盟或创新实体,通过标准引领、知识产权保护支撑成果转化。

实验室从解决国家人口健康领域重大需求出发,锚定健康领域重大疾病的诊治,以治疗重大疾病切入点,找寻这些重大疾病治疗的方案和手段,围绕产业链部署创新链,围绕创新链部署产业链,从而实现从基础研究到产业应用全链条的研究模式。

实验室面向国家重大需求和国民经济主战场,围绕产业链布局,临床转化成果卓著。早在2007年实验室就前瞻性地布局建设北京干细胞资源库,于2019年获批成为国家干细胞资源库,是我国首家通过人类遗传资源(CNAS)许可的干细胞资源库,也是国际首个 IOS20387 许可机构。实验室借助国家干细胞资源库独特的干细胞资源,突破“干细胞药物”质控、制剂等核心技术,建立了临床级人胚干细胞及多种功能细胞分化平台,并自主创新开发近十种干细胞药物的全链条关键技术,研发包括多巴胺神经前体细胞、运动神经前体细胞、视网膜色素上皮细胞、M 类细胞、肝细胞、心肌细胞等一系列干细胞。

实验室承担首批国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会备案干细胞治疗帕金森病、老年黄斑变性等重大疾病临床研究项目,其中开展的干细胞治疗帕金森病临床试验被《Nature》跟踪报道,认为“这标志着中国使用人胚胎干细胞进行临床试验的开始,也是世界上首次使用这些细胞治疗帕金森病的试验”。目前开展包括帕金森病、黄斑变性、卵巢早衰、半月板损伤等十余种疾病临床研究9项。



① 武汉科技攻关团队圆满完成抗疫任务,获金银潭医院“荣誉职工”称号。

② 郝捷身穿防护服在武汉市金银潭医院隔离区。

③ 首次实现雄性同性生殖。

④ 实验室与瑞士辉凌公司达成战略合作协议。

实验室小故事

2018年底,干细胞与生殖生物学国家重点实验室周琪课题组和李伟课题组合作,在《细胞》上发表了一项重要成果——哺乳动物的第一次细胞命运决定。

对绝大多数生物来说,生殖的起点就是精卵融合,最初的一颗受精卵,经过无数次细胞的分裂和分化,最终变成一个完整个体。在这个过程中,每个细胞的命运是如何决定的?这是生殖与发育生物学和细胞生物学的一个核心问题。

在此之前,科学家已经确证在4-细胞时期就已出现了能调控细胞命运选择的分子差异,那么在2-细胞期,也就是受精卵一分为二的时期,这两个细胞的命运是否已经注定不同?

经过探索,他们发现一种内源逆转录病毒来源的基因——LincGET 在两个细胞中的表达量存在差异,LincGET 表达量高的那个细胞,更倾向于选择内细胞团的命运倾向,也就是更有可能发育为胎儿,而另一个

细胞则更有可能发育为胎盘。

这项研究得到了瑞士辉凌医药公司的资助。“一项值得做的工作。”辉凌公司相关负责人对这项研究如此评价,“尽管我们是一家制药公司,但是我们与实验室的合作,并不是希望研究成果能直接创造财富,而是希望让自己始终保持创新能力。”

瑞士辉凌医药公司于2017年与实验室达成战略合作协议,2018-2022年资助2000万美金,支持实验室开展生殖生物学领域的基础及转化研究,促进科研成果转化及临床应用。双方合作成立辉凌生殖医学研究所,设立“辉凌生殖健康基金”,面向全国科研院所、高校和医院征集项目,截至目前共资助46项生殖医学转化研究项目。此项合作探索

了国有科研机构开展国际合作和产业化研究的新模式。

干细胞与生殖生物学国家重点实验室一直注重国际合作交流,在科研布局、项目组织、标准制定等方面向国际化迈进。

中国于2007年加入国际干细胞组织(ISCF),自2014年起周琪担任ISCF轮值国主席,他倡导国际大科学计划,与多家国际组织和知名科学家搭建起交流渠道,并联合英国、美国、法国、日本等多国推动多项干细胞国际标准提案,引领干细胞国际标准制定。实验室推进中日韩合作项目,建立中日韩三方的干细胞生物学与再生医学研究合作框架体系;2019年3月实验室与韩国干细胞学会、日本再生医学学会签署中日韩三边

合作备忘录,共同约定在国际范围内开展再生医学领域国际合作研究项目,加强国际学术交流;同时,实验室主持中韩科技部双边合作项目——针对东亚人群的临床级干细胞研发及应用。

实验室推动细胞学会干细胞分会与学术期刊出版商 Wiley 达成合作备忘录;实验室于2010年发起“国际生殖生物学前沿大会”,该大会每两年举办一次,历届会议都特别邀请国际生殖生物学领域顶尖科学家,交流领域最前沿成果,同时设有“青年科学家专场”报告,为领域后备人才提供提升机会。2021年实验室将承办“世界生殖大会”,这是我国第一次作为东道主主持由生殖生物学领域多国学术组织联合发起的专业峰会。

多年来,干细胞与生殖生物学国家重点实验室始终以“四个面向”为出发点,以实现“四个率先”为发展目标,以脚踏实地的工作和丰硕的科研成果为我国建成世界科技强国提供有力支撑。(李晨阳)

干细胞与生殖生物学国家重点实验室简介

干细胞与生殖生物学国家重点实验室是我国干细胞与生殖健康基础研究领域唯一的国家重点实验室,于1991年开始组建,并于1993年底通过验收。

实验室的研究定位是面向我国人口安全 and 人民健康的重大需求,在干细胞与生殖生物学领域开展前瞻性和引领性研究,深入探索重大基础科学问题,研发新型研究工具和疾病治疗方法,服务国家创新驱动发展战略,提升国民健康水平和人口质量。主要研究方向包括再生医学研究、生殖健康研究和创新细胞技术研究。