

深圳和美妇儿科医院

医学伦理委员会审查申请书

项目名称	CCR5 基因编辑	项目起止时间	2017 年 3 月----2019 年 3 月				
项目类别 (√)	A.新技术、新项目 () B.第二、三类医疗技术 () C.科研项目 (√) D.生殖医学 () E.器官移植 () F.其他 (请注明) _____						
申请人(项目负责人)信息							
姓名	贺建奎	性别	男	学历	博士	电话	18688955436
目前主要研究方向	基因组学						
申请理由:	<p>CCR5(C-C chemokine receptor type 5)是 <i>ccr5</i> 基因编码的一种蛋白质, 定位于白细胞表面, 作为趋化因子的受体而与免疫系统相关, 在 T 细胞与特定组织和靶器官结合过程中发挥作用。具有调控 T 细胞和单核细胞或巨嗜细胞系的迁移、增殖与免疫的功能, 主要表达于记忆性的静止期 T 淋巴细胞、单核细胞、未成熟的树突状细胞等的细胞膜上。人群调查和实验研究结果表明, CCR5Δ32 缺失的个体拥有正常的免疫功能和炎症反应, 并且对多种病毒感染表现出显著的抵御能力; 因此, 作用于 CCR5 的基因编辑或将有效阻断霍乱, 天花或艾滋病感染。</p> <p>近期我国科学家利用 CRISPR-Cas9 破坏乙肝病毒, 基因治疗为罕见病带来希望。2017 年 2 月, 美国国家科学、工程与医学研究院首次批准用于重大疾病治疗的胚胎编辑实验研究的伦理申请, 这将为无数的重大遗传性疾病的治疗带来曙光。</p> <p>本研究拟采用 CRISPR-Cas9 技术对胚胎进行编辑, 通过胚胎植入前遗传学检测和孕期全方位检测可以获得具有 CCR5 基因编辑的个体, 使婴儿从植入母亲子宫之前就获得了抗击霍乱, 天花或艾滋病的能力。</p> <p>在早期预实验中, 我们已经设置了严格基因编辑质控标准, 从安全性角度全面评估 CCR5 基因在胚胎编辑的可行性: 1, 采用细胞系和动物模型(小鼠, 猴子)对选定的 CCR5 基因进行严格的早期试验研究, 特别是选择人类的近亲-猴子作为模式动物, 采用 CRISPR-Cas9 对其胚胎编辑, 采用多种方法来综合评估执行过基因编辑的猴子的健康状态、生理状态及其神经行为, 以找出由于基因组编辑而导致的任何相关疾病。同时分离经过基因编辑的胚胎干细胞, 检测其经过基因编辑后增殖及分化是否异常。2, 采用多种手段减少脱靶事件和嵌合体问题, 例如使用高保真 CAS9 蛋白和选择最佳 sgRNA, 结合全基因组扩增和全基因组二代测序是检测脱靶事件和嵌合体问题, 同时开发生物信息学方法, 准确评价脱靶是否存在潜在危害。3, 在动物模型中检测基因编辑带来的多代影响, 探究基因编辑后裔的健康状态。</p> <p>基于以上研究和实验结果, 本研究拟通过辅助生殖技术实现人类胚胎的体外受精, 采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术对受精卵的 CCR5 基因进行基因编辑, 与正常受精卵对比, 比较胚胎形态学差异; 同时, 采用单细胞转录组学研究方法, 比较基因矫正的胚胎与正常发育胚胎在转录组发育的差异。另一方面通过 PGS/PGD 技术, 对植入前胚胎结合单细胞全基因组测序技术进行严格的遗传学诊断和筛查, 再次确认基因矫正成功, 全面评估脱靶及嵌合体问题, 选择目标胚胎进行移植; 在孕期各阶段, 在全基因组水平对早期及中期羊水筛查胎儿是否正常, 最终生产 CCR5 突变的健康孩子。</p> <p>我们期望, 建立完善的基因手术治疗严格行业质量控制标准, 占领整个基因编辑相关治疗技术门槛的制高</p>						

