

生化与细胞所利用CRISPR-Cas9技术治愈小鼠白内障遗传病

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2013-12-10

【字号：小 中 大】

12月5日，国际学术期刊*Cell Stem Cell*在线发表了中科院上海生科院生物化学与细胞生物学研究所李劲松研究组的一项研究，他们利用CRISPR-Cas9技术治愈了小鼠的白内障遗传疾病。同时，该项研究成果也被*The Scientist*杂志选择同期进行了新闻发布。

遗传疾病是指由于遗传物质的改变导致的疾病，能够通过生育遗传给后代，是困扰人类健康的一类重要疾病。彻底根治遗传疾病的方法是通过基因治疗的手段修复改变的遗传物质，并将修复的遗传物质遗传给下一代，从而产生健康的后代。然而，目前存在的基因修饰手段不能有效地对致病的基因序列进行修复，从而达到根治遗传疾病的效果。

CRISPR-Cas9技术是利用一段与靶序列相同的单导向RNA来引导Cas9核酸酶对特异靶向DNA进行识别和切割，造成DNA的双链或单链断裂，然后，细胞会利用自身具备的两种DNA修复机制对断裂的DNA进行修复，即非同源性末端接合（Non-homologous end joining, NHEJ）或同源介导的修复（Homology-directed repair, HDR）。这一技术简单高效，自问世以来已被广泛地应用于各种模式生物建立遗传修饰的模型。

为了验证CRISPR-Cas9是否能用于高效治疗遗传疾病，研究人员选择小鼠白内障遗传疾病模型进行研究。该模型小鼠携带显性突变的Crygc基因，产生变性的晶状体蛋白而发生混浊，携带一个突变位点的新生小鼠即表现出症状。研究人员设计了针对突变Crygc基因的sgRNA，通过直接将sgRNA和Cas9注入杂合子的受精卵中后，发现有1/3的新生小鼠（24只）的白内障症状被治愈。

基因治疗存在的一个潜在风险是脱靶效应，即Cas9被带到非Crygc基因的位点进行了异常的切割，破坏了原本正常的基因。研究人员根据sgRNA同源程度，预测存在10个潜在的脱靶位点。对这些位点进行DNA测序发现，12只治愈的小鼠中只有2只在一个位点上存在脱靶现象。

治愈的小鼠可以通过生殖细胞将CRISPR-Cas9系统修复的Crygc基因传递到下一代，证明白内障遗传疾病得到了根治。CRISPR-Cas9技术介导的遗传疾病治疗研究为人类基因治疗提供了一条新的思路。今后的研究还需要进一步提高治愈的效率，避免脱靶现象的出现。

吴宇轩和梁丹为本文的共同第一作者，参与该研究的合作单位和人员包括中科院上海生命科学信息中心李党生研究员、中科院莱克实验动物中心颜志强和鲍世民、上海科技大学生命科学与技术学院等，工作得到了国家科技部、国家自然科学基金委、中国科学院（干细胞先导专项）以及上海市科委经费的支持。

打印本页

关闭本页