

作者: 操秀英 来源: 科技日报 发布时间: 2022/7/21 16:57:03

选择字号: 大 中 小

## 我科研人员实现先天性遗传疾病的在体基因治疗

科技日报记者 操秀英

北京脑科学与类脑研究中心熊巍实验室利用一株模拟人类DFNB23遗传性耳聋的Pcdh15av-3j小鼠品系,全方位展示了突变位点附近产生的DNA双链切割/断裂,可以通过非同源末端连接通路实现移码突变的修复以及听觉和平衡觉功能的部分修复。该工作首次在哺乳动物模型上展示了利用非同源末端连接的基因修复通路有效实现先天性遗传疾病的在体基因治疗,为遗传性耳聋的治疗提供新思路。该研究近日发表于《细胞报告》上。

文章通讯作者熊巍介绍,基因治疗是治疗基因突变导致的遗传性疾病的金钥匙,目前大部分工作中在针对mRNA的基因替代或者基因沉默,若干适用性好的靶基因已经被用于临床,体现出基因治疗的可行性。然而就中心法则而言,在mRNA水平的修复还是治标不治本,因此针对DNA的基因修复代表了下一代基因治疗的新方向,该研究提出特别针对DNA移码突变的一个方案,并系统展示了在耳蜗毛细胞DNA水平的基因编辑有效恢复动物听觉。

DNA水平的基因修复可以通过以CRISPR-Cas为代表的基因编辑技术来实现,随着2011年CRISPR-Cas工具的开发成熟,研究者可以依赖guide RNA (gRNA)实现稳定可控的定点DNA双链切割/断裂,CRISPR-Cas技术的一个重要应用就是实现定点切除致病突变。DNA双链切割/断裂的修复有诸多通路,其中最主要的是非同源末端连接和同源重组修复两种。非同源末端连接产物携带各种插入或者缺失导致的移码突变,其结果等同于从一个突变到多种突变,因此并未在基因治疗中得到很好的应用;依赖同源重组修复通路,将靶基因修复为野生型,但这一过程需要有一个野生型的DNA模板,在体情况下基于同源重组修复通路的效率在活体动物的终端分化细胞上效率非常低,从一定程度上限制了基因编辑在基因治疗上的应用。因此基于基因编辑技术的在体基因治疗方案一直处于实验室和细胞系体系研究阶段。

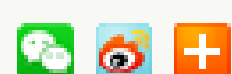
据了解,熊巍实验室长期研究耳聋相关基因的生理和病理机制。该研究利用小鼠耳蜗培养组织验证了终端分化的功能细胞上编辑产物也具有可重复性,并利用该原理实现了单个gRNA即可修复移码突变,实现小鼠的在体基因治疗,在体外组织和在体动物两个层面,从编辑基因产物、蛋白表达、毛细胞功能以及动物生理功能等多个角度的分析和评估来展现该方案的可行性。

该概念的成功验证表明占人类22%的移码突变导致的遗传性疾病有广阔的治疗前景。

熊巍实验室在2015年建立实验室之时即确立了研究遗传性耳聋基因治疗的方向,所有的技术和资源都是从零开始积累,期间尝试了多种策略和方法,最终锁定利用非同源末端连接的非随机修复机制来重塑移码突变导致的致聋突变。该工作从2019年底投稿到2022年上半年最终接收,历时两年半。

据了解,该论文的共同第一作者为刘恋、邹林志和李宽三位博士研究生,该工作也得到南方科技大学陈放怡实验室、山东大学徐志刚实验室和清华大学孙前文实验室的大力协助。

特别声明:本文转载仅仅是出于传播信息的需要,并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性;如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用,须保留本网站注明的“来源”,并自负版权等法律责任;作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜,请与我们联系。



打印 发E-mail给:  GO



- | 相关新闻                     | 相关论文 |
|--------------------------|------|
| 1 早期诊断阿尔茨海默病及基因治疗方案取得突破  |      |
| 2 直播回放   科学家分享药物递送和基因治疗  |      |
| 3 两患者罹患癌症,糖状细胞病基因治疗试验被终止 |      |
| 4 基因治疗化身“光明使者”           |      |
| 5 基因治疗载体不安全? 研究发现或增加肝癌风险 |      |
| 6 细胞与基因治疗创新中心正式启用        |      |
| 7 华东师大研发新型双碱基编辑工具助力基因治疗  |      |
| 8 用于基因治疗的病毒或有致癌风险        |      |

### 图片新闻



>>更多

### 一周新闻排行

- 1 两所公安院校更名亮相,均为部属
- 2 学院官方通报:一女学生高空自主坠亡
- 3 杨振宁:真性情名誉主席,与西湖大学再相逢
- 4 海南省海洋立体观测与信息重点实验室揭牌成立
- 5 基金委发布一项重大研究计划项目指南
- 6 解决写论文4大难题!《科学》找7位学者支招
- 7 牛顿、爱因斯坦如何导演了精密制造这出大戏
- 8 宅、头发少、生活单调? 这群理论物理博士不一般
- 9 2023年中国科学院院士增选工作启动
- 10 他不愿当官,生命最后一刻仍做着 he 最惦记的事

### 编辑部推荐博文

- 科学网4月十佳博文榜单公布!
- 大脑信息处理神经场理论
- 添加剂驱动的界面工程实现金属铝负极的超长寿命
- 蝙蝠与稻田生态
- 我的第一篇SCI论文修改与发表的过程
- 科学家精神之二:勇攀高峰、敢为人先的创新精神

更多>>