

我国学者在贫血症的再生医学研究领域取得系列重要进展

日期 2014-07-15 来源：医学科学部 作者：孙瑞娟 江虎军 董尔丹 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

2014年7月，中科院生物物理所刘光慧研究员研究组及其合作者分别在国际权威学术期刊《细胞-干细胞》(Cell Stem Cell)和《自然-通讯》(Nature Communication)连续发表了两篇重要研究论文，在确证现有基因组靶向编辑技术安全可靠性的基础上，创建了新型高效的人类遗传突变修复工具，并将其应用于镰刀形细胞贫血患者致病基因的靶向修复；同时利用人多能干细胞和基因组靶向编辑技术揭示了范可尼贫血的致病机理，首次提出多组织干细胞加速衰老或衰竭是其根本性病因，并基于此发展出相应的干细胞、基因和药物治疗策略。

人类诱导多能干细胞技术(iPSC)的出现，促进了人类基因组靶向矫正技术的快速发展，包括核酶介导的DNA同源重组技术(如ZFN, TALEN及CRISPR/CAS9等)和不依赖于核酶的大片段DNA同源重组技术(以第三代腺病毒载体HDAdV为代表)。经遗传修复的自体干细胞具有治疗自身疾病的潜力，因此在个体化医学和再生医学中具有广阔的应用前景。在Cell Stem Cell杂志发表的论文中，研究者首次综合运用HDAdV, TALEN和CRISPR三种不同的方法，靶向矫正镰刀形细胞贫血患者iPSC中发生的血红蛋白基因(HBB)突变，发现这三种方法具有类似的打靶效率。同时，全基因组深度测序结果显示，TALEN和HDAdV在基因矫正过程中最大限度地保持了病人基因组的完整性，提示了这些方法的安全可靠。随后研究者整合TALEN和HDAdV作为基因组靶向修饰工具的独特优势，创建了效率远高于传统技术的新型人类疾病基因原位修复载体telHDAdV，为开展基于干细胞的基因治疗奠定了基础，也使得再生医学研究向前迈进了一大步。该研究打消了干细胞和再生医学研究领域针对疾病基因靶向修复安全性的忧虑，同时，新型基因矫正载体的问世也将有助于加速干细胞临床转化的步伐。Cell Stem Cell杂志同期发表的题为“‘What’s Changed with Genome Editing?’”的Preview评论：“这些发现无疑会鼓舞将基因组靶向编辑技术进一步应用于疾病研究和临床治疗”。

另一方面，范可尼贫血属于先天再生障碍性贫血，是一种严重的常染色体隐性遗传疾病，尚无有效的药物治疗手段。在Nature Communication杂志发表的论文中，研究者成功突破技术瓶颈，首次利用体细胞重编程获得患者体细胞来源的非基因组整合型iPSC，随后利用HDAdV介导的基因组靶向编辑技术，在患者iPSC中原位矫正了致病基因，并证明了该技术体系的安全性。尤为重要的是，研究者首次在人组织干细胞水平阐释了范可尼贫血的新型病因学基础，即不仅归因于造血干细胞的过早衰竭，还与骨髓造血微环境间充质干细胞的加速衰老密切相关。在疾病治疗方面，该研究利用干细胞疾病模型首次筛选得到了可抑制范可尼贫血患者造血干细胞过早衰竭的小分子化合物，为实现该病的药物治疗奠定了基础。

上述两项研究工作得到多项国家自然科学基金项目以及“973”计划资助。