
科学家如何利用基因编辑技术来加速人类疾病的研究？

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1182.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月17日讯，近几年来，科学家们开始在临床试验中使用基因编辑技术来改善患者多种疾病的诊断和治疗，并取得了许多研究成果，对相关研究成果分享给大家！

【1】Nature：重大突破!无需病毒载体，利用电穿孔成功对人T细胞进行CRISPR基因编辑

doi：10.1038/s41586-018-0326-5

在一项新的研究中，来自美国加州大学旧金山分校的研究人员在不使用病毒插入DNA的情形下对人T细胞(一种免疫细胞)进行重编程。这一成就对研究、医学和产业产生重大的影响。他们期待他们的方法---一种快速的通用的经济的采用CRISPR基因编辑技术的方法---将会在新兴的细胞治疗领域中得到广泛使用，加速开发出新的更加安全的治疗癌症、自身免疫疾病和其他疾病(包括罕见的遗传性疾病)的疗法。

这种新方法提供了一种强大的分子剪切和粘贴系统，用于重写人T细胞中的基因组序列。它依赖于电穿孔，即一种将电场施加到细胞上使得它们的细胞膜暂时地更具有渗透性。在一年内试验了数千个变量之后，这些研究人员发现，当某些数量的T细胞、DNA和CRISPR剪刀混合在一起然后暴露在一种适当的电场中时，这些T细胞将摄入DNA和CRISPR剪刀，并且精确地将特定的基因序列整合到CRISPR在基因组中的靶切割位点上。

论文通信作者、加州大学旧金山分校微生物学与免疫学副教授Alex Marson博士说，这是一种快速而又灵活的方法，可用于改变、强化和重编程T细胞，这样我们就能够给它们提供我们想要的特异性来清除癌症、识别感染或者抑制自身免疫性疾病中观察到的过度免疫反应。

【2】Nat Biotechnol：科学家成功利用基因编辑技术降低猕猴体内有害胆固醇的水平有望进入人类临床试验

doi：10.1038/nbt.4182

日前，一项刊登在国际杂志Nature Biotechnology上的研究报告中，来自宾夕法尼亚大学Perelman医学院的研究人员通过对猕猴进行研究发现，利用基因编辑使其机体中名为PCSK9的蛋白失活或许能够有效降低猕猴机体的胆固醇水平，这项研究中研究人员首次利用基因编辑技术对大型动物模型进行研究发现了与临床疾病相关的基因表达水平的降低，基于本文研究结果，后期研究人员

或许有望开发出新型疗法治疗对PCSK9抑制剂并不会耐受的心脏病患者，同时这种药物/疗法也能用来抵御机体的高胆固醇水平。

正常情况下，PCSK9蛋白能够抑制受体对肝脏中过量的有害胆固醇进行移除，在临床中，抑制PCSK9的水平就能够降低人类机体中有害胆固醇的水平。然而，某些高胆固醇血症患者却不耐受这些药物，这就提示，基因编辑或许能作为一种治疗高胆固醇血症患者的手段。研究者Lili Wang博士说道，大部分患者都会反复注射PCSK9抗体来治疗疾病，这项研究中我们发现，利用基因编辑技术就能够让那些对抑制药物不耐受的患者不再需要这种疗法进行治疗了。

【3】Sci Rep：科学家利用基因编辑技术治疗艾滋病

doi：10.1038/s41598-018-26190-1

CRISPR/Cas9系统为编辑HIV-1病毒基因组提供了一种新的有潜力的工具，近日来自日本神户大学医学院感染疾病中心及健康科学研究生院国际卫生系的研究人员设计了一种RNA引导的CRISPR/Cas9以靶向HIV-1调节基因tat和rev，其中的引导RNAs(gRNA)都基于CRISPR的特异性设计，其靶向的序列在6种主要的HIV-1亚型中都保守存在。

在共转染前每个gRNA都被克隆进CRISPRv2慢病毒中，从而创造了慢病毒载体并将之转导进入细胞。和没有转染以及转染空载体的细胞相比，CRISPR/Cas9转染稳定表达Tat和Rev的293T和HeLa细胞后，细胞中的这两个基因表达都被成功的抑制。

Tat功能试验显示转染tat-CRISPR显著抑制了HIV-1启动子驱动的荧光素酶的表达，而Rev功能试验则显示转染rev-CRISPR后gp120的表达被完全抑制。Cas9剪切位点的靶基因出现高频的各种程度的突变。值得注意的是，研究人员没有检测到任何非靶标靶位点出现突变，同时Cas9的表达对细胞的活性没有影响。

【4】Nat Cell Biol：利用干细胞技术与基因编辑技术建立人类基因组功能蓝图

doi：10.1038/s41556-018-0088-1

最近，来自耶路撒冷的Hebrew大学的研究者们利用基因编辑技术以及人源胚胎干细胞技术绘制出了人类基因组的蓝图，揭示了基因对人体健康以及疾病发生的作用。相关结果发表在最近一期的《Nature Cell Biology》杂志上。

胚胎干细胞是一类能够转化为任意类型成体干细胞的资源，这一特性使得其成为了再生医学、疾病模拟以及药物发现等领域的核心。除了人源胚胎干细胞的发现，生物学领域的另外一项里程碑式的突破是人类基因组测序工作的完成。这一发现使得我们能够进一步理解基因与功能之间的关系。如今，这项最新的研究则利用人源胚胎干细胞对所有基因的功能进行了系统地绘制。

【5】PLoS Pathog：基因编辑的干细胞有望消除HIV!

doi：10.1371/journal.ppat.1006956

使用基因编辑的骨髓干细胞可以显著降低感染猴/人免疫缺陷病毒(SHIV)的猪尾猕猴休眠的病毒水库的大小，来自福瑞德哈金森肿瘤研究中心的Christopher Peterson及其同事在《PLOS

Pathogens》上发表了这项最新研究。

2007年，HIV阳性的Timothy Brown接受了骨髓干细胞移植以治疗白血病。而这个过程却意外地清除了他体内的HIV，可能是由于供体细胞的CCR5基因发生突变，使他对HIV产生了抗性。但是要找到携带CCR5突变的供体是很困难的，同时这种移植对于健康的HIV阳性患者而言是非常危险的，因为供体细胞有可能攻击自身细胞。

为了解决这个问题，Peterson及其同事现在正在探索使用基因编辑技术给病人自身的干细胞引入CCR5突变。在过去的工作中，他们证明了他们可以安全的从健康猕猴身上取出骨髓干细胞、编辑CCR5基因并进行回输，而CCR5突变细胞成功地增殖了。

【6】Nat Genet：科学家改进基因编辑技术CRISPR 有望加速细胞基因组的编辑

doi：10.1038/s41588-018-0087-y

CRISPR作为一种强大的基因编辑工具，其能够帮助科学家们以惊人的精确度对DNA进行修剪，但追踪这些改变对基因功能的影响常常比较耗时，研究人员当前仅能一次对一种编辑进行分析，而这个过程需要花费数周时间。

近日，一项刊登在国际杂志Nature Genetics上的研究报告中，来自加州大学洛杉矶分校的科学家们通过对CRISPR技术进行改进，实现了一次对数以万计的基因编辑的结果进行监测的目的，同时相关研究还能改善科学家们鉴别遗传性改变的能力，这些遗传学改变常会对细胞产生损伤并且诱发疾病。

研究者Leonid Kruglyak表示，很多年来科学家们一直使用CRISPR对多个基因进行切割，目前他们仍然缺少CRISPR方法来同时对多个基因进行编辑，我们实验室就首次开发出了一种大规模技术，能够在结构类似于人类细胞的细胞中实现这一目的。此前研究人员在细菌细胞中进行了平行编辑，CRISPR能够与剪刀样蛋白Cas9相结合，Cas9作为引导分子能将CRISPR引入精确的位点，一旦到达目的地，Cas9就开始修建DNA使得靶基因失活，随后研究人员就会插入新的DNA片段并对基因序列进行编辑，同时还会修补Cas9造成的缺口。

【7】Nat Genet：科学家将CRISPR基因编辑技术同DNA条形码技术结合 有效追踪癌症进展

doi：10.1038/s41588-018-0083-2

最近，一项刊登在国际杂志Nature Genetics上的研究报告中，来自斯坦福大学的科学家们通过研究发现了一种新方法能够修饰小鼠肺部中的一对癌症相关基因，随后还能精确追踪肿瘤中的每一个细胞，这种组合性技术或能明显加速癌症领域的研究以及药物的开发;相关研究最终能够帮助科学家们模仿并且在实验室外部研究肿瘤中细胞的遗传多样性。

人类的癌症并不仅仅只有一种肿瘤抑制突变，其存在多种突变组合，但问题是，不同的突变基因是如何相互作用呢?就在几年前，诸如图谱绘制的研究耗费了研究人员数年的努力，研究人员培育出了多种不同谱系的遗传修饰化小鼠，其中每一种都携带不同的失活肿瘤抑制基因，为了探索所有的可能性组合，研究人员就需要成百上千只小鼠。

相比之下，研究者Winslow及其同事就在几个月里对不到24只小鼠进行研究，他们分析了肺癌领

域的基因型研究情况，这要比过去以往15年所进行的研究要多。这项研究中，研究人员将基因编辑技术CRISPR-Cas9和DNA条形码技术相结合开发出了组合性的技术，以此来追踪癌症的生长发展情况，这两项技术的完美结合就能帮助科学家们在实验室中复制出癌症患者机体中所观察到的遗传多样性，同时也克服了研究人员对癌症复杂性研究的恐惧心理。

【8】Nat Commun：新型基因编辑技术或能制造出完美的双胞胎多能干细胞

doi：10.1038/s41467-018-03044-y

日前，一项刊登在国际杂志Nature Communications上的研究报告中，来自日本京都大学等处的研究人员通过研究开发了一种新型的基因编辑方法，其能够以较高的准确度修饰人类基因组中单个DNA碱基，这种新方法的特殊之处在于其能够指导细胞自身的修复机制，从而就能为研究疾病相关的突变提供一对基因匹配的细胞。

DNA的单突变俗称为单核苷酸多态性(SNPs)，其是人类基因组中最常见的突变，如今研究人员已经知道有超过1000万个SNPs，很多SNPs都与多种人类疾病直接相关，比如阿尔兹海默病、心脏病和糖尿病等，为了理解SNPs在遗传性疾病中的关键角色，本文中，研究人员从捐赠者机体中开发出了诱导多能干细胞(ips)。

【9】Science：全球首例人体内基因编辑试验实施

美国《科学》杂志在线版17日报道了一项人类医疗史上的里程碑：科学家首次尝试在人体内直接进行基因编辑。他们向一名44岁的患者血液内注入了基因编辑工具，以永久性改变基因的方法来治愈严重遗传疾病。

这项临床试验在美国加州大学旧金山分校完成，受试者是44岁的亨特氏综合征患者布莱恩·马德。亨特氏综合征是一种罕见的、威胁生命的遗传性疾病，由基因突变导致，患者细胞代谢废物无法分解，累积在组织器官中，最终产生机能障碍。

马德所接受的基因编辑工具是锌手指核酸酶，而并非一直以来广受关注的CRISPR。与后者相比，锌手指核酸酶的资历更早，它被认为是第一代基因编辑工具，进行定位的序列更长，操作相对复杂，基因编辑的精准度也更高。

【10】Science：CRISPR基因编辑结合离体器官构建技术帮助检测遗传性癌症特异性DNA缺陷

doi：10.1126/science.aao3130

最近，来自英国与荷兰的研究者们开发出了两种新型的家检测一类遗传性癌症的方法——器官发育与CRISPR-CAS9。根据最近发表在《Science》杂志上的一篇文章，作者们描述了这种方法如何能够更好地理解特定类型的遗传性癌症。

为了更好地理解遗传性癌症发生过程中的各类影响因素的作用，研究者们利用成人小肠上皮细胞分化培养出了离体器官，这种人造器官能够用于研究人体相关的生物学性状。而在这一研究中，作者们利用离体器官进行肿瘤生长的遗传学研究。利用CRISPR/CAS9技术，作者敲出了离体器官中的一种叫做NTHL1的基因。这一基因天然存在于人类肠道中，敲除该基因的目的在于研究这种做法能否模拟真实肠癌患者的性状。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发