
治疗肌肉萎缩不妨“以牙还牙”

作者：宗华 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1944.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！



伦敦皇家兽医学院克隆的犬类拥有导致类似于杜兴氏肌肉营养不良症的突变。

图片来源：ROYAL VETERINARY COLLEGE

与狗共事的研究人员修补了一个引发杜兴氏肌肉营养不良症(DMD)的基因故障，利用的手段则是进一步破坏该DNA。这种利用了基因组编辑器CRISPR的不寻常方法，使突变基因得以重新产生关键肌肉蛋白。这个首次在大型动物身上实现的壮举点燃了这样一种希望，即此类基因手术或许有一天能预防或者治疗这种致残甚至致命的疾病。据估测，目前全球有30万名男孩受DMD影响。这项日前在线发表于《科学》杂志的研究，由美国得克萨斯大学(UT)西南医学中心分子生物学家Eric Olson主持。

作为人体最大的基因，肌萎缩蛋白基因含有79个不同的编码区，或者说外显子。它们共同创建了一个拥有3500个氨基酸的蛋白质。该DNA的大部分区域为引发DMD的突变提供了大量机会。但仅有一个发挥功能的基因拷贝是必需的，同时由于它位于X染色体，因此女孩拥有的是备用拷贝。对于男孩来说，该基因拷贝失灵会使其在生命早期发展出行走问题，并且在平均20多岁时因心

脏和呼吸衰竭而死亡。

在患有DMD的男孩中，约有13%在外显子45至50之间的区域产生突变。它们撞击外显子51并使其失去功能，同时破坏掉阅读该基因指令的分子机器，导致抗肌萎缩蛋白停止生成。2009年，由英国伦敦皇家兽医学院的Richard Piercy领导的团队确认了一只表现出DMD迹象的西班牙猎犬。其拥有的自发性突变同样使外显子51失去功能。研究人员随后利用一直被用于生物医学研究的米格鲁猎犬培养了西班牙猎犬的一个近亲，以创建拥有DMD症状的克隆体。

通过和Piercy团队合作，Olson和同事设计了CRISPR分子剪刀，从而在患病米格鲁猎犬体内外显子51开始的地方进行了剪切。该团队希望，当细胞试图修复剪切处时，会在无意中将错误引入外显子51，导致生产蛋白质的机器完全跳过该外显子并且产生被缩短但仍能发挥作用的抗肌萎缩蛋白。

另一项挑战是改变活体动物内数十亿个肌肉细胞。为此，该团队招募了一个帮手：一种优先感染骨骼肌和心脏组织的无害腺相关病毒。两只1个月大的犬类接受了这种病毒的肌肉注射。该病毒被改造成携带CRISPR的分子组件。6周后，这些肌肉再次生产出抗肌萎缩蛋白。研究人员向另外两只同样1个月大的犬类肌肉注射了该病毒，以确定携带CRISPR的病毒能否为全身肌肉增加这种基因组编辑器。8周内，抗肌萎缩蛋白水平在若干肌肉中攀升至相对较高的水平——在隔膜和心脏中分别达到58%和92%。(来源：中国科学报 宗华)

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](https://www.iikx.com)转发