基因治疗能有效改善大动物模型神经退行性疾病

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21978.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！

基因治疗能有效改善大动物模型神经退行性疾病。

2月16日，我国科学家利用病毒载体表达CRISPR/Cas9基因编辑的技术敲除和修复亨廷顿猪模型的突变基因(HTT)，首次在国际上证明基因治疗能有效改善神经退行性疾病大动物模型的病理变化以及行为症状。相关研究发表于《自然—生物医学工程》。

该研究由暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院教授李晓江、教授李世华、研究员闫森团队，联合中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员赖良学团队共同完成。复旦大学教授鲁伯埙、中国科学技术大学教授申勇，以及美国加州大学洛杉矶分校教授杨向东对该研究进行了点评，认为该研究成果是治疗亨廷顿疾病动物模型的一个重要里程碑。

衰老是不可控的生物学进程，随着医疗条件改善及社会经济的发展，人们的寿命显著增加，人口老龄化成为世界面临的巨大挑战。目前仍然缺乏有效治疗手段来延长或阻断病人的发病时间及疾病进程。基因治疗对于遗传性疾病，特别是单基因突变导致的神经退行性疾病，是一种前景非常广阔的治疗策略。

李晓江团队曾在2017年首次报道了 CRISPR/Cas9可以有效治疗亨廷顿疾病小鼠模型。然而， 基因修饰的亨廷顿疾病小鼠模型并不表现出明显的神经细胞死亡特性。这一缺陷妨碍了利用小鼠模型来严格评价药物及基因治疗的有效性。

由于大动物模型在大脑和结构功能上与人类更为相似，李晓江团队与赖良学团队于2018年建立了国际首例基因敲入猪模型用以模拟亨廷顿病的典型神经细胞死亡特性与运动功能障碍。利用这个亨廷顿基因敲入猪(HD-KI)模型，闫森等科研人员通过基因治疗方法将猪模型中HTT替换为正常基因，有效地改善了疾病猪模型的神经细胞死亡以及运动障碍。

本项研究中，闫森等科研人员首先将Cas9以及针对HTT特异性有效的gRNA及含有同源臂的供体载体利用AAV病毒进行包装，通过对野生型小型猪的脑立体定位注射评估了其安全性，同时通过对HD-KI猪模型进行精准脑立体定位注射到猪脑的纹状体中，可有效降低突变HTT蛋白的累积，同时首次在大动物的脑中实现了精准的基因修复替换。

为了探究简单无创的基因治疗方式，科研人员通过利用AAV9病毒的跨血脑屏障特性，将包装好的AAV病毒载体通过静脉注射到新生HD-KI小型猪的耳缘静脉中，在研究中发现可有效地降低猪脑中突变HTT蛋白的聚集，同时对亨廷顿舞蹈病的运动功能障碍有显著改善及治疗效果。这些研究结果均为基因治疗神经退行性疾病奠定基础，为临床前转化提供了良好的理论依据。

由于基因突变可造成不同的脑疾病或极大地增加患病的风险，该研究也为治疗其它重大脑疾病提供了很好的新思路。(来源：中国科学报 朱汉斌)

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41551-023-01007-3

作者：李晓江等 来源：《自然—生物医学工程》

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转发