
科学家利用基因编辑纠正病人来源增殖肝细胞治疗遗传代谢性肝脏疾病

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27424.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！

科学家利用基因编辑纠正病人来源增殖肝细胞治疗遗传代谢性肝脏疾病

。5月20日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心惠利健研究组联合上海交通大学医学院附属仁济医院夏强团队、华东师范大学李大力团队、上海科技大学iHuman研究所钟桂生团队，在《细胞-干细胞》（Cell Stem Cell）上在线发表了题为Efficient expansion and CRISPR-Cas9-mediated gene correction of patient-derived hepatocytes for treatment of inherited liver diseases

的研究论文。该研究建立了高效的肝脏遗传代谢性病人来源的肝细胞体外培养系统，并实现了多种病人来源肝细胞的体外长期大量扩增。在此基础上，科研人员优化并建立了CRISPR-Cas9介导的基因敲入技术，实现了在遗传代谢性疾病病人来源的增殖肝细胞中高效定点纠正病人缺陷基因。此外，基因编辑的增殖肝细胞移植可以高效整合、再殖小鼠肝脏，并成功治疗酪氨酸血症小鼠模型，证明了体外基因纠正的增殖肝细胞治疗的有效性。该研究建立了高效的肝脏遗传代谢性疾病病人来源肝细胞的体外培养和基因编辑技术，为人类肝脏遗传代谢性疾病的自体肝细胞治疗提供了概念上的验证。

肝脏作为人体新陈代谢的中心器官，其中的肝细胞是肝脏功能最主要的承担者。肝细胞中的一些关键功能基因的突变会导致危及生命的肝脏遗传代谢性疾病发生。这类疾病的致病基因较多并且病情严重，但目前除肝移植外尚无有效的治疗方式。肝细胞在移植后具有很强的肝脏再殖能力，一些患有肝脏遗传性疾病的动物模型通过肝细胞移植后得以治愈。因此，肝细胞移植作为替代肝器官移植治疗肝脏遗传代谢性疾病的治疗方式具有广阔的应用前景。然而，前期的基础和临床研究表明，异体肝细胞治疗的长期有效性受限于移植后细胞的免疫排斥。因此，避免移植后细胞的免疫清除是实现病人肝细胞治疗的核心难题。

惠利健团队致力于新型肝细胞来源和终末期肝脏疾病治疗的研究。为了探讨肝脏遗传性疾病患者来源肝细胞的体外扩增及基因修复后的回输治疗，科研人员着手于分离和培养肝脏遗传性疾病患者来源的人原代肝细胞。研究发现，经过优化的增强型肝细胞培养基，能够促使10种不同疾病基因突变所致的遗传代谢性疾病患者来源的肝细胞在体外迅速增殖，且同一疾病的多个患者表现出相似的培养结果。研究显示，经过连续的细胞传代扩增，从1克肝组织中分离的肝细胞理论上可以扩增至1000倍，可达到 5×10^9 数量级的扩增肝细胞，为后续治疗提供了的细胞来源。

进一步，该研究采用在可增殖的人肝细胞（ProlifHs）基因组中定点基因敲入的治疗策略来纠正患者的基因缺陷。为了更贴近当前基因编辑细胞的临床应用标准，研究采用电转的方法将Cas9-s

gRNA蛋白复合体和外源基因片段（Donor）递送至ProliHHs，以进行基因定点敲入表达。通过优化ProliHHs细胞的电转程序、Donor的定向整合策略和AAV亚型筛选，研究实现了高水平的敲入效率。同时，经过基因编辑的细胞传代培养后，细胞保持相对稳定编辑效率。此外，科研人员尝试富集基因编辑后的ProliHHs，并对其功能蛋白的表达进行验证。为验证编辑后患者细胞的治疗效果，研究培养了酪氨酸血症患者来源的肝细胞，并通过基因敲入方式纠正了患者缺陷的FAH基因。移植后，基因编辑后的ProliHHs整合到FRG小鼠肝脏中，实现了小鼠模型的治疗效果。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院和上海市科学技术委员会等的资助，并获得分子细胞卓越中心分子生物学技术平台、细胞分析技术平台、化学生物学技术平台与动物实验技术平台的支持。

[论文链接](#)

基因编辑纠正病人来源可增殖人肝细胞实现遗传代谢性肝脏疾病治疗

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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://iikx.com)转发