

基因编辑技术在治疗复杂遗传病领域获重要进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31446.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！

基因编辑技术在治疗复杂遗传病领域获重要进展。暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院研究员闫森/教授李晓江团队首次将CRISPR/CasRx系统应用于亨廷顿舞蹈症大动物模型的治疗，并成功在多种疾病模型中验证了其有效性。CRISPR/CasRx系统的成功应用，标志着基因编辑技术在治疗复杂遗传病领域取得重要进展。近日，相关成果发表于《分子神经退行性疾病》（Molecular Neurodegeneration）。

亨廷顿舞蹈症是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病，由4号染色体亨廷顿基因（HTT）中CAG重复序列的过度扩增引起。患者通常会出现运动障碍、认知功能下降和精神症状，严重影响生活质量。尽管科学家们已经明确了亨廷顿舞蹈症的致病基因，但至今尚无有效的治疗方法。对polyQ疾病的广泛研究揭示了异常扩增的polyQ蛋白影响了细胞的多种正常生理功能，这导致了一种流行的理论，即阻断扩展polyQ蛋白的表达或清除已经生成的扩展polyQ蛋白将是治愈这类疾病的有效途径。

近年来，基因编辑技术的进步为亨廷顿舞蹈症的治疗带来了新的希望。特别是CRISPR/CasRx系统，作为一种新型的RNA靶向的基因编辑工具，显示出在治疗亨廷顿舞蹈症等遗传性疾病中的巨大潜力。CRISPR/CasRx作为一种新型RNA干扰工具，是由引导RNA和Cas13效应核酸酶组成，当gRNA与靶序列结合后，CasRx的核糖核酸酶（RNase）活性被激活，从而导致靶RNA被降解。CRISPR/CasRx这一靶向目的RNA的基因编辑技术为治疗亨廷顿舞蹈症提供了新的途径。

该研究中，研究人员在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目的资助下，主要以亨廷顿舞蹈症140Q-KI小鼠以及亨廷顿舞蹈症-KI猪模型为研究对象，探索了CRISPR/CasRx系统能否特异性敲低HTT mRNA及其作为亨廷顿舞蹈症治疗策略的潜力。他们利用CRISPR/CasRx系统靶向人类HTT基因的外显子1，成功实现了对HTT mRNA的高效敲低。

研究人员在多种模型中验证了这一治疗方法的有效性，包括HEK 293T细胞、亨廷顿舞蹈症140Q-KI小鼠模型以及亨廷顿舞蹈症-KI猪模型。通过RT-qPCR和Western blot技术，研究人员证实了不同疾病模型HTT mRNA水平的显著降低，并且突变亨廷顿蛋白（mHTT）的表达也相应减少。

此外，研究还通过免疫染色和RNA测序技术分析神经病理变化，并通过行为实验评估了治疗对运动能力的影响。结果表明利用CRISPR/CasRx敲低HTT mRNA不仅能够减轻亨廷顿舞蹈症140Q-KI小鼠的神经胶质增生，还能改善亨廷顿舞蹈症猪模型的神经元丢失，证明了CRISPR/CasRx敲低HTT mRNA在治疗亨廷顿舞蹈症动物模型中的有效性。该方法的成功为其他基因突变引起

的遗传病的治疗提供了有价值的见解和新的途径。

该研究的创新点在于首次将CRISPR/CasRx系统应用于亨廷顿舞蹈症大动物模型的治疗，并成功在多种疾病模型中验证了其有效性。这一发现不仅为亨廷顿舞蹈症患者提供了新的治疗希望，还为其他由基因突变引起的遗传性疾病的治疗开辟了新的途径。

随着技术的不断进步，基因编辑有望成为治疗多种遗传性疾病的关键手段。论文通讯作者闫森表示，该研究不仅展示了CRISPR/CasRx系统在亨廷顿舞蹈症治疗中的潜力，还为未来开发更精准、更有效的基因疗法提供了宝贵的科学依据。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1186/s13024-024-00794-w>

作者：闫森等 来源：《分子神经退行性疾病》

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