
从猴模型到新疗法：攻克杜氏肌营养不良症有曙光

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32576.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！

从猴模型到新疗法：攻克杜氏肌营养不良症有曙光

杜氏肌营养不良症是一种让人揪心的X连锁隐性遗传神经肌肉疾病。得了这种病，患者体内的抗肌萎缩蛋白会缺失，就像肌肉失去了“保护铠甲”，进而出现进行性肌肉萎缩，功能也不断丧失。通常，孩子在2—4岁时就会出现肌无力症状，小小的身体逐渐失去行动能力，很多患者在20—30岁就会因心肺衰竭早早离世。

该疾病自1861年首次被发现以来，160多年过去了，有效的治疗方法却少之又少。其主要原因是缺乏理想的研究模型，疾病机制也没有完全弄清楚。

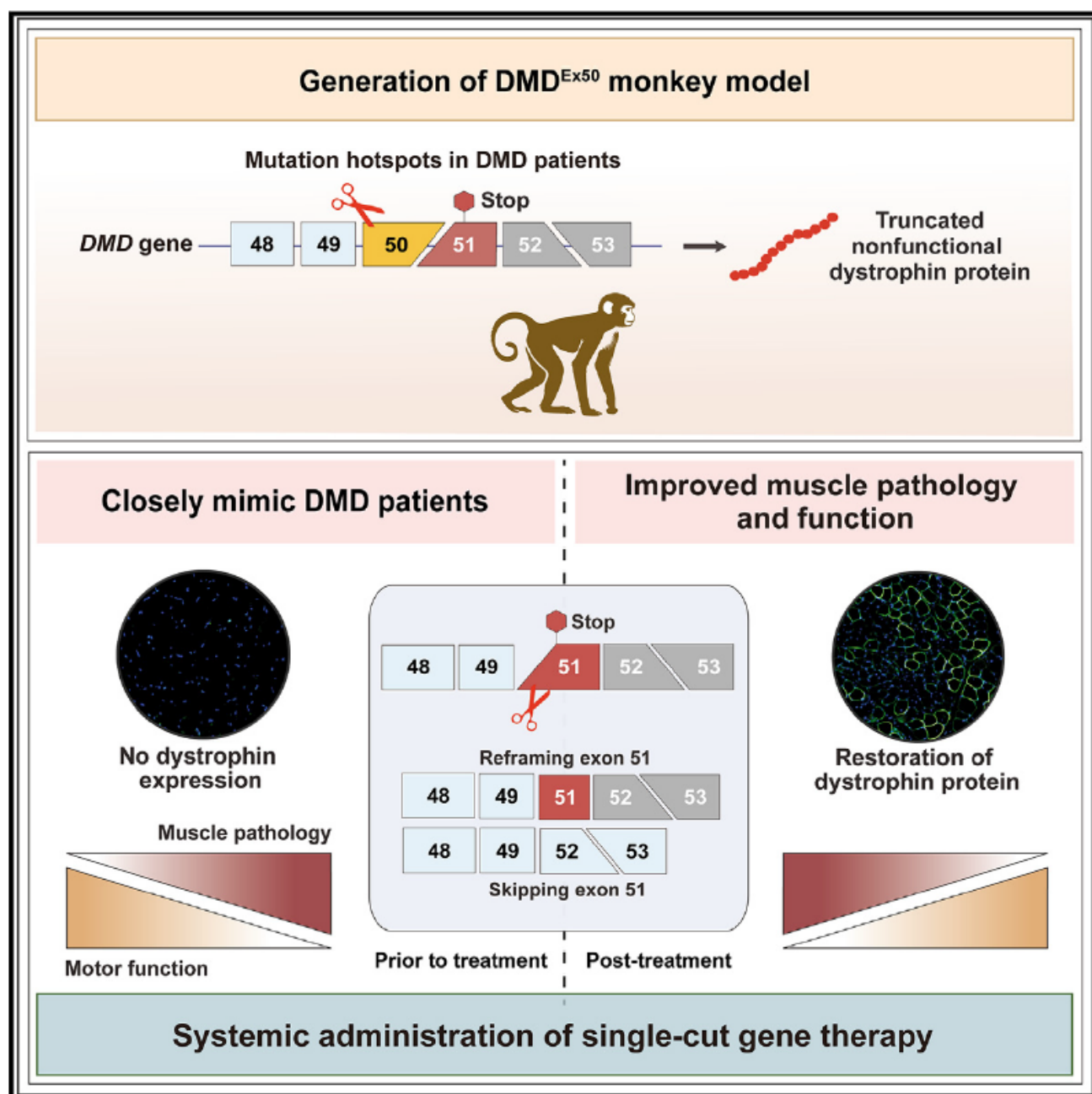
然而，最近昆明理工大学灵长类转化医学研究院教授陈永昌、中国科学院院士季维智与中国人民解放军总医院教授吴士文团队合作，成功构建了一种快速生成的热点突变恒河猴模型，并开发出一种针对该疾病的单切口基因疗法，为理解和治疗杜氏肌营养不良症带来了重要进展，并为攻克这一难题带来了新希望。《细胞报告医学》上发表了这一重要成果。

快速构建热点突变猴模型，缩短研究周期

以往，建立一个具有特定突变的动物模型需要花费数年之久。在这项最新的研究中，陈永昌等人把目光聚焦在杜氏肌营养不良症患者中常见的第50号外显子突变热点上，借助CRISPR-Cas9基因编辑系统，通过优化基因编辑设计与胚胎操作，仅用一年时间，就成功构建了携带杜氏肌营养不良症第50号外显子突变的恒河猴模型。“与以往构建相关模型相比，此次不仅大大缩短了时间，还能更早地对疾病机制进行深入探讨，并迅速测试潜在的治疗方法。”陈永昌介绍。

这个新模型，可谓是人类患者的“缩小版”。在肌肉病理方面，抗肌萎缩蛋白缺失，肌纤维大小不一，中央核纤维比例增加，血清肌酸激酶水平升高；运动功能上，猕猴出现脚尖行走的姿势，运动能力下降，和患者的表现极为相似。

研究人员还对孕122天流产双胞胎猴进行了多组织分析，发现其心脏、膈肌、舌肌等部位都没有抗肌萎缩蛋白，这说明从胚胎期开始，模型猴就出现了全身性肌肉病变，为探究杜氏肌营养不良症提供了一个可靠的实验平台。



研究摘要图。受访单位供图

单切口基因疗法成效显著，为患者带来希望

基于这一优秀的猴模型，团队乘胜追击，开发出一种肌肉靶向的单切口基因疗法，利用靶向基因递送载体MyoAAV，把针对第51号外显子的修复策略，用到猴模型身上。

“我们给一只17个月大——相当于人类5至6岁的杜氏肌营养不良症模型猴，静脉注射了这个治疗系统。”季维智院士介绍，令人惊喜的是，治疗后，猴子肌肉中的抗肌萎缩蛋白大量恢复，肌肉病理状况明显改善，运动能力也提升了。

令人鼓舞的是，到论文发表时，这种治疗效果已经维持了近2年，并且没有引发明显的免疫反应

或器官毒性。安全性评估显示，治疗后猴子体内的生化指标维持正常范围，经过全基因组测序和深度扩增子测序，都没有发现脱靶效应。这意味着该疗法不仅有效，而且安全可靠，为后续的临床转化奠定了坚实的基础。

“这种单切口基因疗法的创新，给杜氏肌营养不良症患者及其家庭打开了一扇新的希望之门。”陈永昌说，经过持久努力，距离攻克杜氏肌营养不良症的梦想又近了一步。随着技术不断进步，有理由相信，终有一天可以彻底攻克这一顽疾。这和团队之前报道的抗肌萎缩蛋白相关激活策略，一个是“精准修复”，一个是“广谱替代”，为临床突变中占比约13%的患者，提供了更多的治疗选择。

作者：赵汉斌 来源：科技日报

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