

基因编辑治疗脑疾病曙光初现

作者：writer 来源：科学网

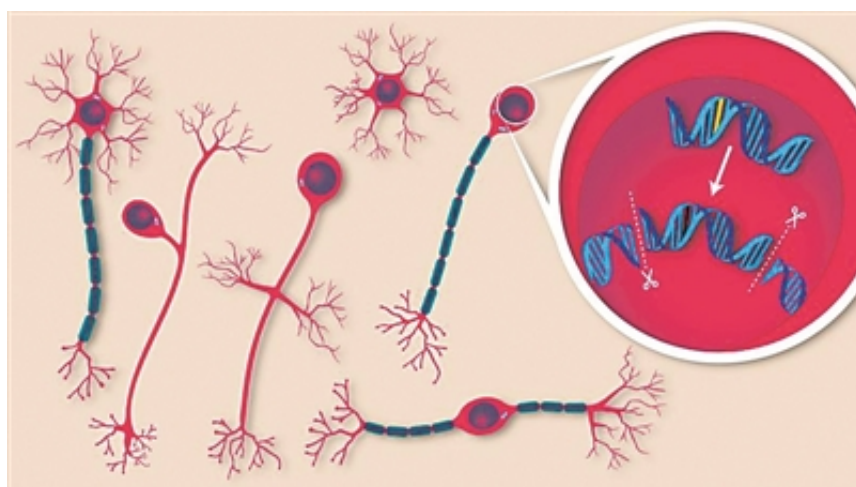
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35058.html>

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！

基因编辑治疗脑疾病曙光初现

。近日，美国哈佛大学与杰克逊实验室联合团队运用先导编辑技术，在小鼠模型中实现了对儿童交替性偏瘫（AHC）致病基因突变的精准修正。此前，中国上海交通大学医学院松江研究院仇子龙教授团队曾证实，全脑碱基编辑技术能够逆转MEF2C突变小鼠的行为异常。

英国《自然》官网8月15日刊文指出，近两年来基因编辑技术持续取得突破性进展，加之在小鼠实验中不断获得积极成果，人类运用基因编辑技术对抗致命脑部疾病已初见曙光。不过，仇子龙等多位专家也强调，要让基因编辑技术真正在人脑中施展“魔法”，科学家们仍需跨越诸多技术鸿沟。



近两年来基因编辑技术持续取得突破性进展。图为基因编辑技术原理（示意图）。图片来源：美国杰克逊实验室

?

有关实验表明基因编辑潜力

随着研究不断深入，科学家注意到，癫痫等神经系统疾病与脑内基因突变密切相关。如今，他们正试图将基因编辑的“魔法棒”指向人类最复杂的器官——大脑。

今年7月21日，《细胞》杂志发表了哈佛大学刘如谦团队与杰克逊实验室凯瑟琳·露特兹团队的

重要成果。他们采用先导编辑技术，在AHC模型小鼠中实现了85%的突变修正率。AHC这种罕见神经疾病通常在婴儿期发作，患者会突然出现持续数分钟至数日的瘫痪，伴随肌张力障碍等症状，甚至引发致命癫痫。

经过治疗的小鼠大脑内蛋白功能恢复正常，癫痫发作频率显著降低，生存期延长两倍多，运动与认知能力也获得明显改善。

无独有偶，仇子龙团队与复旦大学程田林团队利用CRISPR技术另一分支——碱基编辑，成功矫正了MEF2C基因突变小鼠的异常行为。MEF2C突变会导致人类儿童出现癫痫、智力障碍及语言发育迟缓。结果显示，这种基因编辑技术恢复了小鼠模型多个脑区的MEF2C蛋白水平，并逆转了MEF2C突变小鼠的行为异常，为治疗单碱基突变引发的脑疾病开辟了新途径。

安全性和可行性初获验证

“基因编辑技术治疗神经系统疾病的核心优势在于其精准修复能力。”仇子龙强调，对于大量基因突变所致神经发育障碍与孤独症儿童，精准修复脑内致病基因突变是最理想的治疗方案。这种精准修复既能避免外源基因过量表达，又可防止基因在错误神经元中表达，从而规避潜在副作用。

在针对ATP1A3基因突变的研究中，刘如谦团队也发现，传统基因疗法虽能递送正常基因，却未能改善实验动物症状。而先导编辑技术能直接修正致病突变，恢复蛋白功能，展现出独特优势。

令人振奋的是，刘如谦团队开展的治疗仅需单次脑部注射即可完成，且检测到的脱靶微乎其微，安全性和可行性均得到验证。此外，他们还实现了同步修正5种突变（包括4种最常见的AHC致病突变），不仅优化了实验流程，更证明了该技术的广泛适用性。

仍需突破技术与资金瓶颈

尽管小鼠实验捷报频传，但科学家们清醒地认识到，基因编辑技术要真正造福神经系统疾病患者，仍需突破关键瓶颈。

仇子龙团队预计，大约需要3—5年时间才能启动碱基编辑疗法治疗雷特综合征的人体临床试验。

与肝病治疗中使用的脂质纳米颗粒不同，脑部治疗需要更精巧的“分子快递员”。目前，科学家将希望寄托于腺相关病毒9（AAV9）。这种病毒载体已被美国食品和药物管理局批准用于靶向脑细胞的基因疗法，具有突破血脑屏障的独特本领。然而，高剂量AAV9可能会引发致命免疫反应。

为此，科学家们兵分两路：一方面改良病毒载体以实现低剂量高效递送，另一方面积极探索非病毒递送方案。

美国雷特综合征研究信托基金创始人兼首席执行官莫妮卡·昆拉茨则坦言，当前最大的阻碍或许来自实验室外。美国生物技术产业正遭遇资本寒冬，基因疗法研发周期漫长、生产工艺复杂，令许多投资者望而却步。

作者：刘霞 来源：科技日报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发