
新型基因治疗策略为孤独症、癫痫等疾病带来新希望

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38061.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！

新型基因治疗策略为孤独症、癫痫等疾病带来新希望。目前，世界范围内已发现超过7000种罕见病。这类疾病大多由基因突变引发且缺乏有效治疗手段，构成人类医学面临的重要挑战之一。近年来，基因治疗作为一种新型治疗技术，通过修复、替换或抑制致病基因等方法，为治疗罕见病等遗传性疾病提供了新希望。

北京时间1月27日，一项发表于《细胞》的最新研究，首次提出了一种名为AAVLINK的新型基因治疗策略，研究团队成功攻克了基因治疗领域利用AAV（腺相关病毒载体）高效递送长基因的难题，有望显著推动针对孤独症、癫痫等神经系统疾病和其他遗传病的基因治疗技术的临床应用。

该研究由中国科学院深圳先进技术研究院（简称深圳先进院）和北京大学第一医院合作完成。

美国国家科学院院士、美国麻省理工学院讲席教授冯国平对该成果评价道：基因治疗是疾病干预方法开发的重要前沿方向，而使用递送载体如AAV等，实现治疗基因的高效递送是基因治疗的关键挑战之一。该研究开发的AAVLINK技术实现了将最长超过11kb的完整功能基因载荷高效递送至靶细胞，突破了长基因递送的关键技术瓶颈，为基因治疗的基础和转化研究提供了重要的创新技术。

攻克长基因治疗递送难题

基因治疗主要通过特定载体将治疗性基因送到目标细胞中，从而修复基因缺陷或异常。这种治疗方法突破了传统药物的局限性，实现对多种疾病精准治疗，有望从根本上治愈疾病。

基因进入细胞需要借助载体，就像小车运送货物一样，AAV因其安全性高、不易引起免疫反应，被认为是理想的基因快递车。但AAV这辆小车的运载容量有限，最多只能递送的基因组长度是4.7kb，也就是约4700个碱基对，众多与孤独症、癫痫相关的致病基因超过了这一容量，严重限制了这些疾病基因治疗技术的开发。论文共同通讯作者、深圳先进院副研究员刘太安解释。

此外，现有双AAV运输策略的重组效率低，易产生无效或有害的截断蛋白等问题，难以实现安全高效的治疗效果。

2020年，路中华团队联合姜玉武团队围绕这一痛点难题展开攻关。他们提出了一种名为AAVLIN

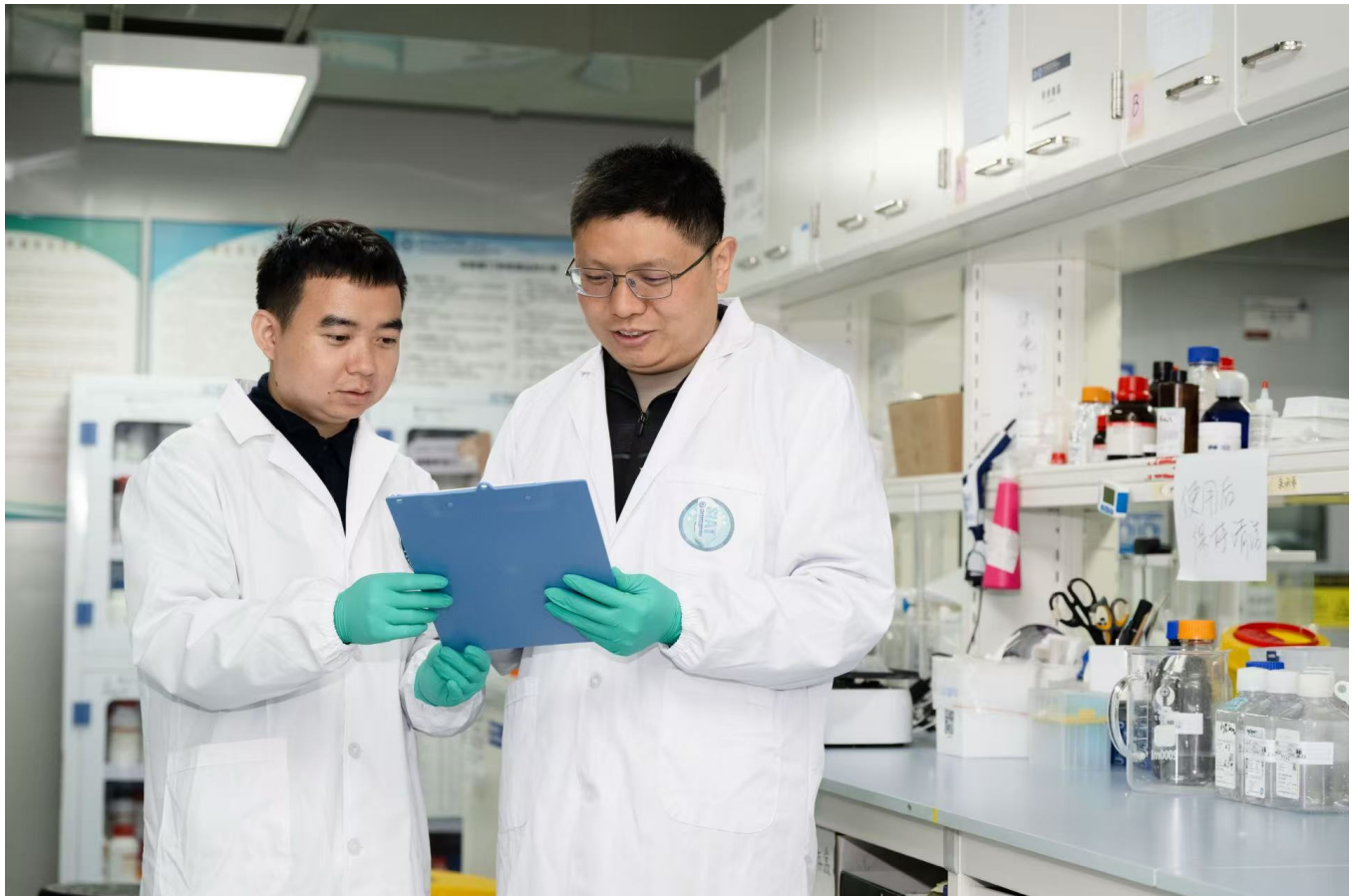
K的新方法。该方法将长基因分成两段，分别装进两个AAV中，一个AAV携带的基因片段装上特殊的分子魔术贴—lox位点，另一个AAV除了携带另一半基因片段、lox位点外，还携带Cre重组酶基因。两个装载着基因的AAV载体进入细胞后，Cre重组酶会精准识别魔术贴，使拆分的两段基因精准重组，使其表达出完整的功能。

此外，团队进一步开发了该技术的2.0版本，实现了Cre重组酶的瞬时表达与及时清除，解决了潜在的基因重排和免疫反应等生物安全问题，提升了该技术临床应用的安全性。

助力基因治疗研究与转化

研究表明，该项技术在多种细胞中能够高效重构大片段基因，且不产生截断蛋白，重组效率显著优于传统方法。在动物模型体内验证中，该技术成功重构并恢复了孤独症致病基因Shank3和癫痫致病基因SCN1A的完整功能，有效改善了相关模型小鼠的行为和癫痫表型。

尽管在动物疾病模型中取得了优异的干预效果，研究团队并没有止步于此。许多疾病的致病基因都超出了单个AAV的递送上限，我们应该将AAVLINK应用到更多的疾病上。刘太安说道。



研究人员讨论实验结果。深圳先进院供图

为此，研究团队进一步构建了一个AAV长基因递送载体工具库。他们系统筛选了193个长度超过4 kb的人类致病长基因，涵盖孤独症、癫痫、杜氏肌营养不良、遗传性耳聋、视网膜病变等疾病，实现了超过11kb的基因载荷的高效重组递送；此外，数据库还整合了5种基因编辑工具，为该技术的广泛应用提供了参考。

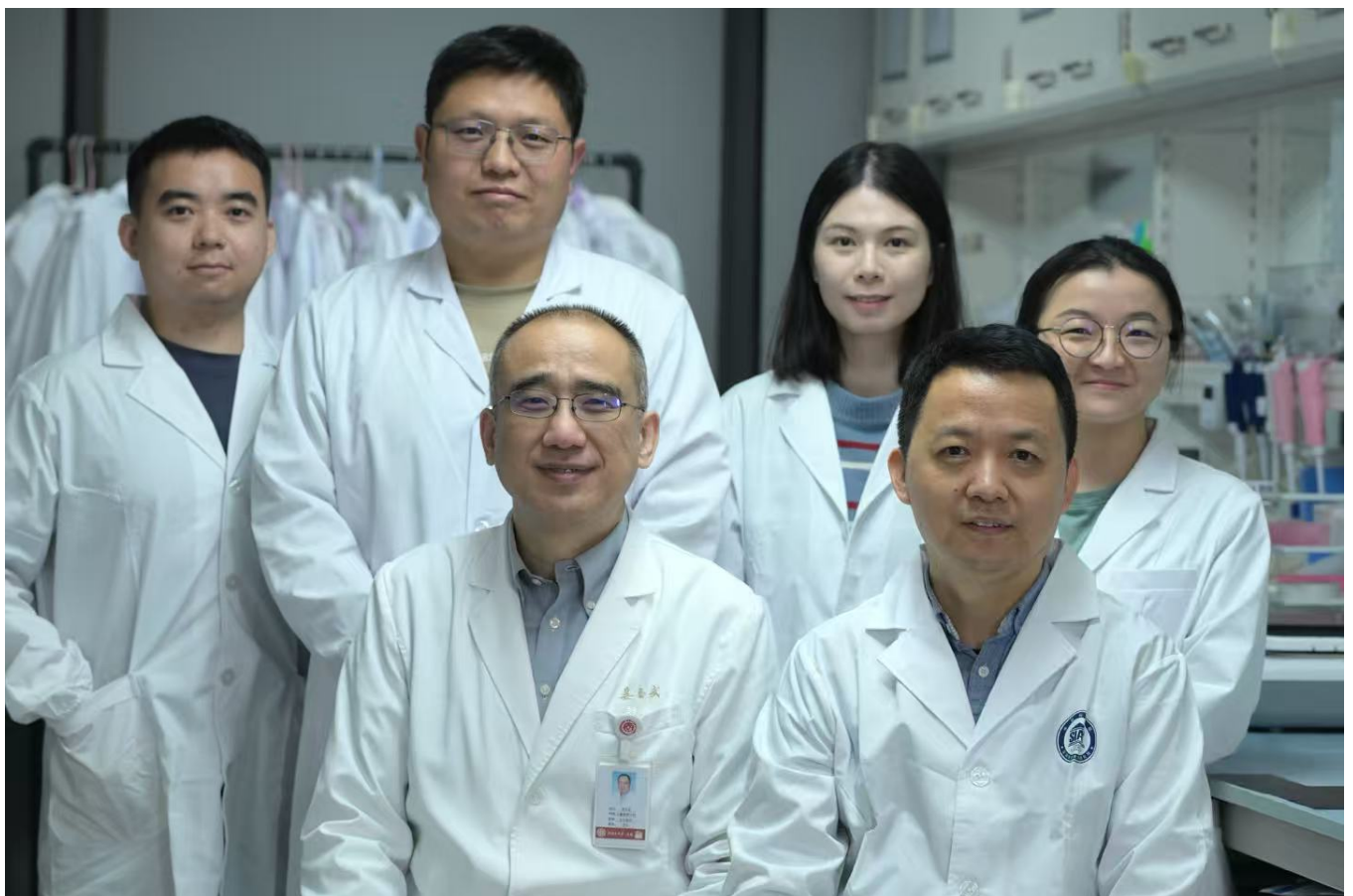
值得一提的是，研究团队对库中每一个长基因的拆分与重组效率都进行了系统的实验验证。基于这一高效递送工具平台，未来，相关领域的研究团队可以把研究精力集中在疾病机制探索和治疗方案优化等其他核心问题上。论文共同通讯作者、深圳先进院研究员路中华介绍，目前该平台已开放使用，在基因治疗相关的基础和转化研究领域引起了强烈反响。

审稿人对该研究评价道，AAVLINK技术突破了包装容量瓶颈，为相关领域的研究和转化提供了重要创新技术，对长基因递送意义重大。

从临床中来，到临床中去

这项历时五年的研究，不仅是实验室技术攻关的成果，更是科学前沿与一线临床紧密结合的典型案例。在合作过程中，医生走进实验室，研究人员走进医院，了解前沿研究进展以及一线的临床需求，形成了科学问题从临床中来，到临床中去的科研模式。

在工作中，我们经常面对一些非常疑难的癫痫患病儿童，他们癫痫发作时很难用药物控制，经常伴有严重脑功能和发育障碍，目前所有治疗药物都是针对发作症状的对症治疗，不能解决根本问题，而且大量药物可能带来不少不良反应。这些癫痫之所以难治，就是因为没有针对病因的治疗手段，因此该技术有望为儿童癫痫治疗带来创新性根治方案，为广大患者带来新的希望。论文共同通讯作者、北京大学第一医院教授姜玉武说道。



研究团队。深圳先进院供图

一直以来，路中华团队聚焦于制备非人灵长类和啮齿类脑疾病动物模型，解析脑疾病的发病机理

，并发展脑疾病基因治疗干预策略。在他看来，科学研究不能仅仅停留在实验室里，更要紧密关注临床需求，将前沿科学真正转化为惠及患者的治疗方案。

路中华指出，该研究开发的高效、易扩展的长基因AAV递送策略，是迄今为止针对基因治疗领域长基因递送这一重要挑战提出的最为安全高效的解决方案之一，有望显著推动孤独症、癫痫等神经系统疾病及其他遗传病的基因治疗技术的临床应用。

未来，研究团队还将进一步优化该技术在全身的递送效率，深入机制研究，建立相关的疾病预测模型，开展该技术在灵长类动物模型的系统验证和临床前研究，推动该技术的转化落地。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：[https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(25\)01488-6](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(25)01488-6)

作者：姜玉武等 来源：《细胞》

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