

---

# “小王子”系统实现基因编辑体内主动可控

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40098.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！*

“小王子”系统实现基因编辑体内主动可控。作为改写细胞底层密码的技术，基因编辑已经足够强大，那么如何让它精准受控、适时停止，同样重要。

近年来，CRISPR基因编辑技术快速发展，首个CRISPR疗法已获批上市，多项临床研究持续推进。但对于这类能够永久改写DNA的技术而言，一个长期存在的问题始终备受关注：如何避免编辑系统长时间持续活跃，从而降低脱靶编辑等潜在风险？

5月28日，中国科学院深圳先进技术研究院定量合成生物学全国重点实验室研究员王宇团队联合复旦大学附属眼耳鼻喉科医院主任医师洪佳旭团队，在《科学转化医学》发表封面论文，报道新一代小分子可控CRISPR系统PRINCE及其体内递送版本Little Prince（小王子）。研究团队通过双层协同控制策略，实现基因编辑在体内的主动时间控制，为提升CRISPR治疗的安全性和精准性提供了新思路。

## 从自然失活到按需启停

目前，大多数CRISPR系统在完成递送后，主要依赖RNA或蛋白自身逐渐降解来结束编辑过程。这意味着，研究人员很难真正决定编辑从什么时候开始、到什么时候停止。

相对于自然降解，主动控制相当于把主动权拿回到自己手上，有望更加精准，并拓宽应用范围。论文通讯作者王宇表示，例如，对于治疗性基因编辑来说，DNA编辑完成后，编辑器其实不需要继续长时间工作。如何在保证编辑效率的同时，让系统更加可控，是领域内的重要问题。

研究团队注意到，过去许多诱导型CRISPR系统通常只控制一个环节：要么控制编辑蛋白，要么控制向导RNA。但在长期表达条件下，这类系统仍可能出现一定背景编辑活性，即在没有外部诱导时，系统仍可能发生非预期编辑。

为了解决这一问题，团队设计出双层协同控制策略：一方面，通过小分子药物控制编辑蛋白能否进入细胞核；另一方面，通过药物响应系统同步控制向导RNA表达。只有在外来药物诱导下，两套系统同时启动，编辑才会真正发生。

研究人员将该系统命名为PRINCE，并进一步开发出适用于体内递送的紧凑版本Little Prince（小王子）。这一版本基于小型核酸酶构建，可装载于单个腺相关病毒载体（AAV）中，更适合体内治疗场景。

---

王宇表示，团队希望通过对编辑时间维度的精准调控，进一步降低基因编辑的潜在风险。我们也希望未来它能像《小王子》一样，成为送给患者尤其是儿童罕见病患者的一份美好礼物。

## 两类疾病模型验证体内编辑能力

在完成人源细胞实验后，研究团队进一步在动物模型中验证了小王子系统的体内原位编辑能力。

在高胆固醇血症人源化小鼠模型中，研究人员利用AAV8递送小王子系统，靶向肝脏中的人源PCSK9基因。实验显示，在药物诱导后，系统能够在体内实现高效编辑；而未接受药物诱导的小鼠，其背景编辑水平接近阴性对照。进一步检测发现，小鼠血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平下降接近一半。

在复旦大学洪佳旭团队支持下，研究人员又在人源化新生血管性年龄相关性黄斑变性小鼠模型中，对视网膜中的VEGFA基因进行编辑。结果显示，药物诱导后，小鼠病理性血管渗漏及病灶面积明显下降，视网膜功能得到改善。

进一步全基因组分析显示，与持续表达型CRISPR系统相比，小王子系统产生的脱靶位点显著更少、脱靶编辑频率也更低。这意味着，通过主动时间控制，系统在保留治疗效果的同时能够进一步提高基因编辑的精准性与基因组安全性。

研究团队表示，该工作体现出一种重要的领域交叉理念：利用传统小分子药物成熟的药理学优势，为新一代基因编辑技术提供时间维度上的精准调控能力。相比单纯依赖编辑器自然失活，小分子药物具有快速的可逆调控能力，并可到达体内各个位置，包括突破血脑屏障，可作为CRISPR系统的外部开关，实现对编辑过程的精准控制。

该论文在审稿过程中获得审稿人与期刊编辑的高度评价，编辑评述指出，该研究解决了基因编辑精准时间控制这一关键挑战，并展现出潜在临床转化价值。目前，研究团队已进一步将相关策略拓展至碱基编辑、先导编辑等更多编辑系统以及疾病谱，并持续推进长期安全性评估及后续成药转化研究。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adx7857>

作者：王宇等 来源：《科学转化医学》

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