

---

# 诺奖得主团队开发新型基因疗法，精准粉碎癌细胞染色质

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40239.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！*

## 诺奖得主团队开发新型基因疗法，精准粉碎癌细胞染色质

。当正常细胞发生基因突变，失去正常功能且开始不受限制地生长，就变成了癌细胞。科学家们已经发现了不少驱动肿瘤生长的基因，但缺乏干预它们的手段。近日一项最新研究为彻底清除这些携带致癌突变的细胞提供了新的解决思路。

该研究发表在《自然》（Nature）杂志上，由2020年诺贝尔化学奖得主Jennifer Doudna领导的团队完成。研究团队巧妙地利用了一种名为CRISPR-Cas12a2的酶，将其转化为精准杀伤癌细胞的“武器”。当该酶检测到癌细胞特有的基因突变特征时，会直接粉碎细胞内的染色质，从而诱导癌细胞死亡。

在癌症的发生发展中，驱动基因的变异通常分为两类：一类是原癌基因的过度激活，另一类是抑癌基因的突变失活。目前的靶向药物大多针对前者，通过抑制剂来阻断过度活跃的蛋白功能。然而，对于抑癌基因的功能缺失性突变，传统药物往往束手无策。

以人类癌症中最常见的突变基因TP53（编码p53蛋白）为例，该突变在卵巢癌和胰腺癌等肿瘤中的出现频率高达90%。自被发现以来的40多年里，科学界始终未能开发出针对突变p53蛋白的有效靶向药物。这些突变蛋白表面缺乏稳定的结合“口袋”，传统的小分子药物无法牢固地附着其上以发挥调控作用。

Jennifer Doudna因开发基因“剪刀”CRISPR-Cas9而获得诺奖。在该研究中，她的团队也采取了基因编辑的思路：既然无法修复或抑制突变的蛋白质，不如直接将携带这些突变基因的细胞彻底清除。

研究者们找到了一种新的基因编辑工具CRISPR-Cas12a2。它是一种核酸酶，原本是细菌用来抵御病毒入侵的免疫工具。当这种酶识别到入侵病毒的RNA后，会开始无差别地切割周围的RNA和DNA，导致染色质（细胞核内由DNA和蛋白质组成的复合体）被彻底粉碎，从而杀死被感染的细胞。

该研究指出，这种强大的破坏力如果加以精准控制，完全可以成为清除恶性肿瘤细胞的利器。虽然癌细胞并不是由外来病毒感染形成，但会转录出正常细胞所没有的突变RNA，这为Cas12a2提供了触发的可能。

---

为了验证这一设想，研究团队为Cas12a2设计了特定的向导RNA（gRNA），使其专门识别包括TP53、EGFR突变以及MYC等致癌基因异常高表达的RNA转录本。

在体外细胞实验中，研究人员通过荧光标记和活细胞成像技术观察到，Cas12a2表现出了极高的特异性。例如，针对EGFR缺失突变和极具挑战性的TP53单核苷酸变异（SNV），Cas12a2仅在检测到突变RNA时才会被激活。一旦激活，癌细胞的细胞核便开始碎裂或异常膨大，显示出严重的DNA损伤并最终停止生长走向死亡，而健康细胞则毫发无损。

随后，研究团队将这一疗法推向了动物模型。他们将编码Cas12a2的mRNA和向导RNA包裹在脂质纳米颗粒（LNPs）中，注射到患有肝癌和肺癌的小鼠体内。结果显示，该疗法显著缩小了小鼠的肝脏肿瘤体积，延缓了肺癌的进展，甚至推迟了肿瘤向身体其他部位的转移，且未在小鼠体内观察到明显的毒副作用或组织损伤。

该疗法成功绕过了传统药物必须与蛋白质结合的物理限制，只要检测到突变的RNA即可触发杀伤机制。它还具有高度的可编程性，科学家只需替换向导RNA的序列，就能快速针对不同的癌症突变开发出新的治疗方案。

作者们也指出，这种新兴疗法具体疗效还需要进一步研究。研究团队在对小鼠组织进行深入分析时发现，治疗组残存癌细胞中的TP53表达水平出现了显著降低，这说明肿瘤细胞可能会通过下调靶标RNA的转录水平来逃避Cas12a2的识别，这可能是未来该疗法产生耐药性的一种潜在途径。

参考文献：

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10738-7>

作者：季敬杰 来源：澎湃新闻

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