

奇特的CRISPR酶通过破坏癌细胞DNA来杀死癌细胞

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41074.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！

奇特的CRISPR酶通过破坏癌细胞DNA来杀死癌细胞。科学家利用了一种特殊的CRISPR酶，通过破坏癌细胞中的DNA，使其自我毁灭，从而对抗癌症。

这种酶可经编程识别特定信使RNA，例如癌细胞转录产生的RNA。一旦酶匹配到目标RNA，就会将细胞基因组切割粉碎。



一种可无差别切割DNA的细菌酶（艺术示意图）已被用于杀死癌细胞。图片来源：KTSDesign/Science Photo Library

《自然》刊发的两篇研究论文介绍了这种DNA粉碎疗法，该技术有望攻克那些传统药物很难靶向的突变蛋白。

这是一套能识别特定RNA的分子杀伤开关。论文作者之一、美国犹他大学医学院的分子生物学

家刘洋（音）表示，这本质上是一种可编程的化疗手段。

德国阿克瑞比昂生物公司（Akribion Therapeutics）正基于该技术研发针对人乳头瘤病毒（HPV）诱发头颈部肿瘤的疗法。论文合著者、该公司联合创始人Paul Scholz称，公司计划在2030年前获得首批临床试验数据。

CRISPR系统天然存在于细菌及其他微生物中，起到保护性免疫机制的作用。部分CRISPR系统依靠RNA引导CRISPR相关蛋白（Cas酶）定位病毒、外来入侵物的DNA片段。Cas酶随后切割DNA，从而摧毁入侵者。十多年来，研究人员已利用并改造此类系统来编辑基因组，通过设计自身的引导RNA，将Cas酶定向至特定位置进行编辑。

但并非所有Cas酶都一模一样。约十年前，美国犹他州立大学洛根分校的生物化学家Ryan Jackson带领团队着手解析Cas12a2蛋白的作用机制。他原本推测，这种酶的工作模式和其他用于基因编辑的Cas蛋白大同小异。

但实验室里一次又一次的检测都失败了。我们当时都纳闷，这酶完全不按预想的方式运作。Jackson回忆，我甚至怀疑是学生操作时污染了蛋白样本。

最终，他和同事与另一支研究团队共同发现Cas12a2的独特特性：当识别到与向导RNA匹配的目标RNA后，该酶会被激活，无差别降解周围所有DNA，迫使宿主细胞停止增殖。在自然界中，该机制能够阻断病原体在菌群间扩散。

大自然到底怎么想出这种办法的？荷兰癌症研究所的癌症遗传学家Rene Bernards感慨：不管怎样，我们还是能好好利用它。

如今两支科研团队均将研究方向聚焦癌症，重点攻克传统疗法难以靶向的突变蛋白驱动型肿瘤。其中一组团队改造Cas12a2，靶向癌细胞转录的RNA，包括携带TP53基因突变的细胞——半数癌症患者体内都会出现该基因变异；另一组团队靶向突变KRAS基因转录的RNA。KRAS突变蛋白会导致细胞无限增殖，是多种高致死癌症的致病根源。

两组实验均证实Cas12a2特异性极强——即便突变RNA仅与正常RNA相差单个碱基，该酶也能精准杀伤携带致癌突变的细胞。该技术不仅在体外培养的人类细胞中起效，并在活体小鼠体内成功缩小了由突变型TP53驱动或由HPV引起的肿瘤。

刘洋提出，该技术的应用范围不止癌症，还可用于自身免疫病、神经系统疾病治疗。只要病灶存在特异性RNA，就能作为靶向靶点。

另一个问题是，实验中该酶未能杀死所有癌细胞，即使是在实验室培养的细胞也是如此。Bernards坦言，这令人有些沮丧。但他同时提出，Cas12a2疗法可与其他抗癌手段联合使用，既能提升疗效，也能降低肿瘤产生耐药性的概率。显然，还有很大的改进空间。（来源：中国科学报 李惠钰）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10738-7>

作者：Ryan Jackson 来源：《自然》

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