

生物物理所等实现精准修正胶质瘤致癌基因突变

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8305.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！

胶质瘤（Glioblastoma, GBM）是一种严重威胁人类健康的脑部恶性肿瘤，目前尚缺乏有效的防治手段，以往的研究报道83%原发性胶质瘤携带端粒酶基因（TERT）启动子区域的致癌突变（Killela PJ, et al. PNAS 2013, PMID: 23530248），该突变重新激活端粒酶基因表达，驱动肿瘤的恶性进展，精准修正端粒酶基因启动子区域的致癌突变是治疗胶质瘤的潜在靶点。

2月17日，中国科学院生物物理研究所研究员李新建、南京医科大学公共卫生学院教授钱旭、浙江大学医学院转化医学研究院教授吕志民、美国德州大学M.D.安德森癌症中心及温州医科大学等多家单位的研究人员合作在Nature Cell Biology 杂志上在线发表了题为Programmable base editing of mutated TERT promoter inhibits brain tumour growth(DOI: 10.1038/s41556-020-0471-6)的研究论文。该研究使用腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）作为载体表达拥有腺嘌呤脱氨酶活性的空肠弯曲菌（Campylobacter jejuni

）Cas9融合蛋白以及对应的单向导RNA（sgRNA），实现精准修正胶质瘤细胞端粒酶基因启动子区域的致癌突变。

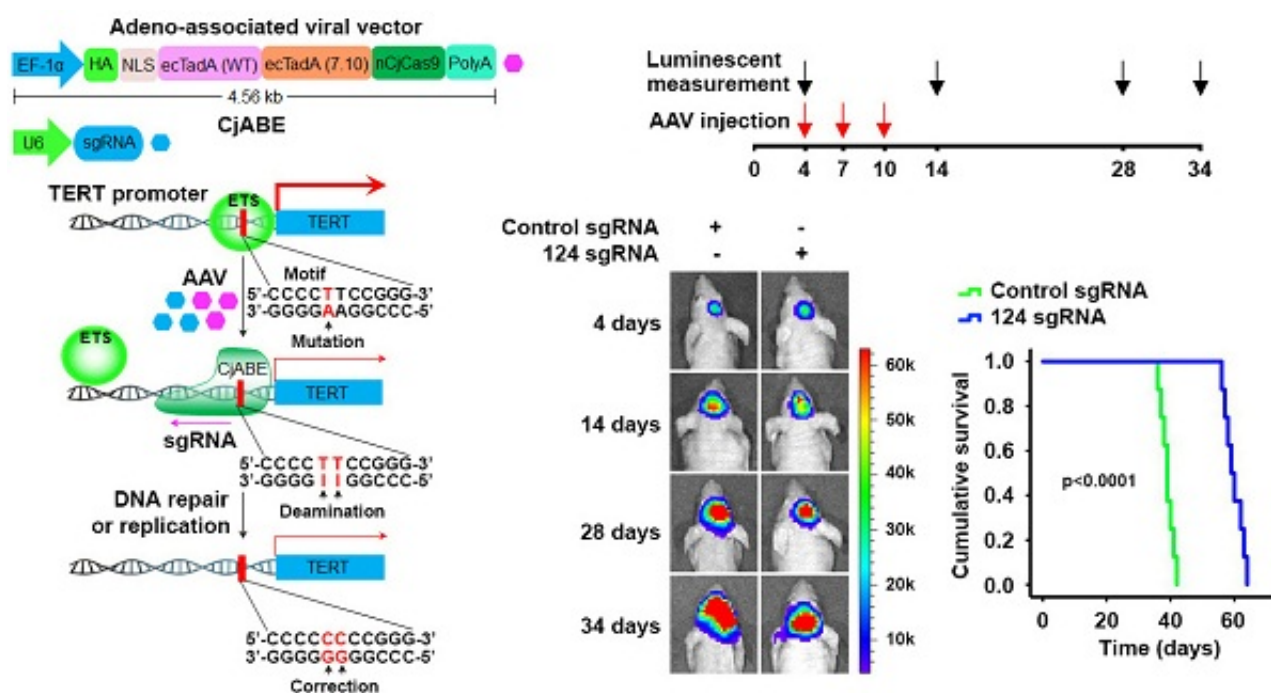
端粒（Telomere）位于真核细胞染色体末端，由碱基重复序列和结合蛋白组成，已知的端粒的功能是防止染色体DNA降解、末端融合。正常细胞线性DNA复制时5'末端消失，随着细胞不断增殖，端粒逐渐缩短，当端粒缩至一定程度，染色体变得不稳定，导致细胞发生衰老和癌变。端粒酶（Telomerase）是端粒DNA的逆转录酶，以RNA为模板、端粒3'末端为引物，合成端粒重复序列，维持染色体端粒DNA的长度。人体正常细胞中端粒酶活性很低，随着细胞分裂端粒不断缩短，直至细胞停止分裂或死亡。恶性肿瘤细胞为了满足无限增殖的需要，通过端粒酶基因启动子区域突变和端粒替代加长（Alternative lengthening of telomeres, ALT）两种机制维持染色体端粒的长度，避免细胞衰老。

CRISPR-Cas9系统由原核获得性免疫系统改造而来，可用于编辑真核细胞的基因组DNA序列。依据宿主来源的不同，Cas9蛋白可分为Streptococcus pyogenes Cas9 (SpCas9)、Staphylococcus aureus Cas9 (SaCas9)、Campylobacter jejuni Cas9 (CjCas9) 等不同的种类。为了避免修复Cas9介导的DNA双链断裂时造成的碱基错配，研究人员在2017年研发出一套依赖于腺嘌呤脱氨酶和SpCas9切口酶活性的碱基编辑系统（Gaudelli NM, et al. Nature 2017, PMID: 29160308），本研究在此基础上用基因编码序列较短的CjCas9切口酶替换原来的SpCas9切口酶，以便使用包装容量有限的腺相关病毒载体表达腺嘌呤脱氨酶和CjCas9切口酶的融合蛋白，并把该融合蛋白命名为空肠弯曲菌腺嘌呤碱基编辑器（Campylobacter jejuni adenine base editor, CjABE）。腺相关病毒表达载体具有免疫原性低、宿主细胞类型广谱、表达时间持久等优点，本研究使用腺相关病毒作为碱基编辑器Cj

ABE的表达载体，精准修正胶质瘤细胞端粒酶基因启动子区域的致癌突变。原位注射表达CjABE的腺相关病毒能够有效抑制小鼠移植瘤的生长并延长荷瘤小鼠的生存时间（如图），提示使用CjABE精准修正胶质瘤细胞端粒酶基因启动子区域的致癌突变具有潜在的临床应用价值。

生物物理所为该研究的第一完成单位，李新建和吕志民为论文的共同通讯作者，钱旭为并列第一作者。

论文链接



图：研究人员使用腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）载体表达空肠弯曲菌腺嘌呤碱基编辑器（Campylobacter jejuni adenine base editor, CjABE），CjABE可精准修正胶质瘤（Glioblastoma, GBM）细胞端粒酶基因（TERT）启动子区域的致癌突变。原位注射表达CjABE的腺相关病毒可有效抑制小鼠移植瘤生长并延长荷瘤小鼠的生存时间。

研究团队单位：生物物理研究所

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