这项新突破可以帮助治疗亨廷顿舞蹈症（HD）吗？

最近媒体都在铺天盖地地报道CRISPR，一种基因编辑技术，是希望还是炒作呢？

Dr Jeff Carroll撰写 | 2016年3月16日 | Professor Ed Wild编辑 | Xi Cao译制

最早发布于2013年11月13日

最近被报导得热火朝天的一项新技术，叫做CRISPR，这被称为亨廷顿舞蹈症的（HD）潜在疗法。这个新技术真的很酷吗？

亨廷顿舞蹈症（HD）基因以及沉默

HD是一种遗传性疾病，这意味着每一个HD患着都从父/母亲处遗传了一个特殊基因的突变复制。我们现在把这种突变的基因叫做“HD基因”。

CRISPR 是一种新的精确的DNA剪辑技术，而这个是一盘沙拉

所有的人都有这种HD基因的两个复制，但是大多数人不会得亨廷顿舞蹈症。只有当一个HD基因序列发生特殊的变化时，人们会出现HD症状。导致所有HD的特殊变异是DNA代码的3个字母的过度膨胀，即基因的一端CAG序列的重复。 通常，细胞使用基因来指导如何建立蛋白质。HD基因也是一样，所以我们也有HD蛋白质—亨廷廷（HTT)-科学家认为实际上HTT导致了所有细胞功能障碍和死亡。

HD科学家和家庭对有关基因沉默的研究感到兴奋。基因沉默的事实是，细胞不直接把DNA复制到蛋白质，而是先把DNA粗糙地复制成RNA，这称为核糖核酸。基因沉默的方法是瞄准RNA信息，把它切碎，从而阻止细胞制造HD蛋白。 听起来不错，对吗？这是一个好主意，这个方法正在快步走向临床试验，

HDbuzz跟大家一样兴奋。但敏锐的读者可能已经注意到了一些事情。即使基因沉默有效，它并不会改变基因，这意味着每一个HD载体细胞仍然拥有突变的HD基因-它只是停止制造突变蛋白。

沉默与编辑

如果我们真的能编辑HD患者的DNA，并删除突变呢？直到最近之前，这都只是一个疯狂的想法。科学家倾向于认为一个人的基因的集合，或'基因组'，从受孕直到死亡一直都是固定的。当然，基因突变一直在发生，比如说癌症，但是这些突变大多时候都导致伤害，而我们的细胞有强大的DNA修复机制来修复它们。

直到最近，科学家们已经开始从微观细菌中偷学基因技巧了。这些细菌不断地相互作战，并已经开发出有效的DNA切割武器来作为他们细菌战的武器。科学家发现，我们可以“借用”这些细菌的武器，在实验室中切割任何DNA序列。 这些工具现在有一个令人眼花缭乱的名字，包括“锌指核酸酶（ZFN’s）'，'转录激活因子效应核酸（TALENs）”和“规律簇间隔短回文重复（CRISPR）”。它们都可以被用来在一个特定的目标序列中切割DNA.

从本质上讲，像TALENs 和CRISPR这些工具使科学家能够编辑DNA–切割掉不需要的部分并且插入需要的部分，就像使用文字处理器来修改一个段落。科学家们早就能够将DNA插入到一个断裂的链中，他们缺少的工具是'切割'DNA的工具，现在他们终于有了。

在HD的情况下，需要减少一些过度重复的CAG复制，它们导致疾病。另一种可能是使用编辑工具剪断了突变HD基因的一部分，让它再也不能制造蛋白。 最新的也是目前最受关注的DNA编辑技术叫做CRISPR。使用CRISPR，科学家们可以在任何地方进行精确的DNA剪辑。

> **“基因编辑最大的限制就是输送 ”**

如果这听起来很熟悉，那是因为它和锌指核酸酶（ZFNs)非常类似，我们已经在HDbuzz报导过。CRISPRs and ZFNs的区别在于, ZFNs的目标粗大，并且是在实验室人工构建的，而CRISPRs转向更精确地使用小的RNA片段，希望提高瞄准的精确性。

CRISPRs来救场了？

CRISP成为头条的原因是最近英国报道了由诺贝尔获奖遗传学家克雷格—梅洛的一篇文章，他开始在他的实验室使用这项技术，科学家们从2007年就开始研究CRISP了。在过去的几年里，作为一种编辑基因的工具，CRISPR日益成熟。 有几种可能的CRISPR技术应用，或任何基因组编辑策略。首先，可以用在一个生育诊所里，在受精卵的早期，用这种方法生产无HD基因突变的婴儿，所以没有亨廷顿舞蹈症。

而令人兴奋的是，使用如植入前遗传学诊断这些较为简单的技术已经可以达到这个目的，它依赖一个简单的遗传筛选，来确定携带HD突变的胚胎。基因组编辑将更进一步，来修正缺陷，而不只是简单的筛选。

该技术的另一个令人兴奋的可能应用是，用像CRISPR的工具治疗HD突变携带者的大脑，针对突变HD基因进行修正。这在媒体上引起了广泛猜测，我们可以使用这些新的基因组编辑工具来纠正遗传疾病，比如HD吗？

发生了什么事？

事实上，正如我们在2012年报道过的，HD检测基因组编辑已经开始！一家名为Sangamo生物科学和CHDI基金会、Inc合作，开发作为HD疗法的锌指核酸酶。他们已经开发了能够绑定并剪断HD基因中的CAG过度重复，从而导致HD基因表达的中断。

本周，在圣地亚哥举行的神经科学协会会议，CA，Sangamo公司展示了ZFN的最新成果。Sangamo公司目前致力于沉默基因，而不是直接编辑它。这是第一次，他们的工作表明他们的ZFNs对HD小鼠模型是有益的。他们的新闻稿中指出，“在接受ZFN治疗区域的动物大脑，科学家们观察到突变亨HTT蛋白聚集的降低”。他们继续指出，这以种方式处理的小鼠表现出一些行为的改善。

什么是希望和什么又是炒作？

ZFN基因编辑技术，类似CRISPR，已经在HD中被研究

基因组编辑技术CRISPR和ZFNs是过去的几年中最令人兴奋的实验研究进展。他们在实验室和临床应用潜力是巨大的，但我们需要考虑它们在治疗HD中的限制。

使用CRISPR相关基因组编辑技术的最主要的限制是交货。因为这些疗法是基于大的蛋白质分子，它们不是可以服用的药物：他们必须在大脑中注射，包装成病毒或类似的样子。

例如，如果你看Sangamo新闻发布关于HD小鼠模型的ZFNs，他们谨慎地声明在“ZFN治疗区域的动物大脑”的改善。这很可能是小鼠脑中的一小部分，在人类大脑中就更小了，除非我们能大幅度提高输送技术。

这种传送基因到患者组织的疗法称为基因治疗。HD的基因治疗需通过大脑手术将病毒输入大脑，现有的技术只能让这种病毒扩散到一个小的脑组织中。

尽管新的CRISPR技术可能会更容易和更精确，它还不能解决输送问题。

由于这些输送问题，神经退行性疾病的有效基因治疗将是一个漫长的征程。在HD中我们也有问题，我们可能需要为整个大脑输送药物来修复HD的所有症状，不只是小补丁。这在老鼠模型中很简单，它的大脑的重量不到半克，但在人类中会更难，人类大脑的重量是1300克左右。

对于HD患者，这些新的技术仍然是一个有趣并值得探索的实验技术，但是到有人发现他们可以覆盖足够的大脑之前，他们都不会直接跳跃到人类使用。然而，修复基因疾病患者的基因组可能会在未来成为一个标准的治疗，这是非常令人兴奋的第一步。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月12日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/149下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。