

MEDIOS DE COMUNICACIÓN

大疱性表皮松解症基因重组版：离临床更进一步

由来自罕见疾病圈生物医学研究中心（CIBERER），马德里卡洛斯三世大学（卡三），能源、环境与科技研究中心（CIEMAT）以及希梅内斯·迪亚斯（Jiménez Díaz）基金会健康研究所（IIS-FJD）的科研人员组成的团队领导了一项研究：通过在隐性营养不良型大疱性表皮松解症（也称为蝴蝶皮）的临床前模型中使用CRISPR / Cas9，证明了该疾病基因重组的可行性。

该团队在著名期刊《分子治疗》（Molecular Therapy）中发布了研究成果：一个高得异常的患者细胞比例（超过80%）得以被纠正；并且，研究人员在开发新疗法时实现了两个最重要的特性：生物安全和疗效。“该研究为治疗迅速进入临床阶段奠定了基础，”研究人员之一，卡三生物工程和航空航天工程系教员马塞拉·德里奥斯（Marcela del Río）表示。

隐性营养不良型大疱性表皮松解症是大疱性表皮松解症的一种烈性亚型，同时也是一种罕见的脆弱型皮肤疾病，其特征是在皮肤和内部粘膜上不断形成溃疡、水疱、纤维化以及各种并发症如假性紊乱（手指黏连），并有发展转移成鳞状细胞癌的高度倾向。该疾病的控制和治疗对医疗专业人员是一个很大的挑战，而对病患及其家属而言更是艰难和痛苦。

这种遗传性疾病是由基因COL7A1的突变引起的，该基因编码代表的7号胶原蛋白是黏连真皮和表皮所必需的蛋白质。在西班牙，基因的外显子80存在着极高的突变可能性（存在于大约50%的西班牙患者基因中），这证明了针对该基因区域的精确疗法发展是正确的。

使用CRISPR / Cas9进行基因重组编辑

研究人员使用CRISPR / Cas9工具对基因进行重组编辑。该工具可准确、安全地去来自患者皮肤干细胞致病突变基因COL7A1外显子80，使重新编辑的细胞产生胶原蛋白7的功能变体。

使用这种新科技通过组织工程和细胞载体对患者皮肤进行修复和移植，证明了在可靠的疾病临床前模型中有能力再生完全正常的组织。

在进行这项研究之前，CRISPR / Cas9分子工具还未能达到在成体干细胞（如造血干细胞或皮肤干细胞）中进行实际临床应用所需的功效水平。因此，此类方案之前并不能与使用病毒载体添加的常规基因疗法抗衡。“直到对隐性营养不良型大疱性表皮松解症非病毒基因重组编辑的开发和成功验证，并超过了载体添加的常规基因治疗效果打破沉寂。”研究人员之一，CIEMAT的费尔南多·拉切尔（Fernando Larcher）表示。此外，由于对基因组的其余部分没有不良影响，该疗法被证明是安全的。

卡三在读博士何塞·博纳丰（José Bonafont）把该研究作为其博士论文课题，并与国家肿瘤研究中心和德国海德堡大学的科学家进行合作。项目由DEBRA-International（国际大疱性表皮松解症患者支援组织）、Era Net Erare（罕见病网络组织）、卡洛斯三世卫生研究所的健康战略行动组、国家科技研究与创新计划以及马德里自治区共同提供科研经费。

参考文章：

《双重sgRNA CRISPR / Cas9介导基因编辑临床校正隐性营养不良型大疱性表皮松解症》
Clinically-relevant correction of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa by dual sgRNA
CRISPR/Cas9-mediated gene editing

作者：Jose Bonafont, Ángeles Mencía, Marta García, Raúl Torres, Sandra Rodríguez, Marta Carretero, Esteban Chacón-Solano, Silvia Modamio-Høybjør, Lucía Marinas, Carlos León, María J. Escamez, Ingrid Hausser, Marcela Del Río, Rodolfo Murillas, Fernando Larcher. Molecular Therapy.

Doi: 10.1016/j.ymthe.2019.03.007