基因编辑·大家谈

“纳米手术刀”能否点亮罕见病家庭的灯塔

王赵琛



王赵琛

> “碱基编辑技术正以势不可挡的速度改变着罕见单基因病的治疗版图。然而，在通往治愈的征途中，希望始终与责任并存。

人类探索生命奥秘的进程中，我们对基因组的认知达到新的高度。伴随着CRISPR基因编辑技术的快速发展，罕见病的诊疗研究正逐步从传统对症管理，向着病因层面的基因治愈方向演进。对于长期缺乏有效干预手段的罕见病群体而言，碱基编辑（Base Editing）技术如同一把精密的“纳米手术刀”，为实现“一次治疗、长期获益”的治愈性目标带来了全新的发展可能，但技术临床研究及转化过程中也面临一系列挑战。

罕见单基因病的生存困局

“罕见”一词，在医学语境下往往意味着被忽视的重担。全球范围内，约有7000余种罕见病影响着3亿多患者的生命。这其中，相当一部分罕见病源于单基因缺陷，即所谓的单基因病。数据背后是极其残酷的生命现实：70%的罕见病在儿童期发病，其中30%的患儿在5岁前便由于缺乏有效治疗而夭折。

长期以来，这些患者面临着“确诊难、治疗难、药费贵”的三重困境。平均确诊时间长达4~8年，而在已知的数千种罕见病中，仅有约500种拥有可用的治疗方法，且大多局限于症状管理，极少能触及病因本质。传统的基因替换策略，如针对脊髓性肌萎缩症（SMA）通过递送功能基因拷贝来补偿蛋白质缺失，但并不纠正内源致病突变，其疗效受限于载体容量，且早期构建体存在外源表达水平偏离生理状态的安全性风险。而基因沉默（Gene Silencing）技术如ASO或siRNA，虽然能抑制致病蛋白或调节异常剪接，但通常依赖长期、反复给药，难以实现一次给药、终身纠正的“治愈”效果。

在这样的背景下，能直接修正基因组内源突变的基因编辑技术，被寄予了打破罕见病治疗瓶颈的厚望。

不切断双链的碱基编辑

如果说传统的CRISPR-Cas9技术是基因组的“剪刀”，通过切断DNA双链（DSB）来诱导基因失活，那么碱基编辑技术则是更精准、更温和的“文字校对员”。

碱基编辑技术的核心原理是将失活或切口酶版本的Cas9与脱氨酶融合，在单向导RNA（sgRNA）的指引下，直接实现碱基的化学转换，而无需产生具有潜在风险的DNA双链断裂。

目前的碱基编辑器主要分为两类：一是胞嘧啶碱基编辑器（CBE），通过胞嘧啶脱氨酶，将C·G碱基对转换为T·A碱基对；二是腺嘌呤碱基编辑器（ABE），利用经定向进化改造的TadA脱氨酶，将A·T碱基对转换为G·C碱基对。

这种技术的优势在于其较高的安全性和精准度。由于不产生DNA双链断裂，它显著降低了传统CRISPR核酸酶带来的随机插入缺失、染色体重排以及p53通路激活风险（但并不能完全消除上述不良事件的可能性）。据统计，针对ClinVar数据库里的致病性碱基转换突变，理论上碱基编辑可以修复其中约95%。这种“只修不剪”的特性，使其有望成为治疗罕见单基因病的理想工具。

在多器官中验证治愈潜力

碱基编辑的潜力已在一些临床前研究中得到了印证。目前的证据显示，该技术已针对20余种疾病开展了体内研究，涵盖了肝脏、视网膜、内耳、心脏和神经系统等多个关键器官。

在代谢性肝病领域，碱基编辑展现了令人振奋的效果。例如，针对苯丙酮尿症（PKU），研究者在小鼠模型中实现了PAH基因突变的精准修正，使血液苯丙氨酸水平恢复正常。在遗传性酪氨酸血症1型中，编辑效率可达9.5%至12.5%，并成功恢复了小鼠体重。

在感官系统疾病方面，针对Leber先天性黑蒙症（LCA）的视网膜编辑研究显示，碱基编辑能恢复视觉功能，为遗传性致盲患者带来了光明与希望。此外，针对隐性耳聋和长QT综合征3型等疾病，初步证据也显示碱基编辑能够显著改善表型。

这些研究成功的关键在于严密的系统设计。一个成功的碱基编辑治疗方案通常需要遵循“三步走”战略：

一是评估突变背景：确认目标位点是否存在合适的PAM（前间区序列邻近基序）以及处于编辑窗口内的目标碱基。

二是评估靶向特异性：必须系统检测Cas依赖和非依赖的DNA/RNA脱靶效应。

三是选择递送方式：根据受累器官选择合适的载体（如AAV、LNP等）和给药途径（全身或局部）。

面临多重转化瓶颈

尽管碱基编辑疗法前景广阔，但从实验室走向临床仍面临多重转化瓶颈。

首先是安全性的深度验证。虽然碱基编辑避免了DSB，但脱靶风险依然存在。脱氨酶的长期表达可能导致随机的DNA或RNA脱靶编辑。现有的脱靶检测方法灵敏度仍有待提高，且我们需要更长期的动物实验评估其潜在的免疫原性和长期基因毒性。

其次是递送系统的挑战。目前主流的递送工具中，AAV安全性好但容量有限，难以容纳庞大的碱基编辑器组件，因此双AAV分裂内含肽策略成为主流方案。而非病毒载体如脂质纳米颗粒（LNP）虽然载荷大，且通过脂质化学工程已实现向肺、脾等器官的靶向，但其固有免疫反应性仍是安全性和剂量灵活性的限制因素；实现高效的脑、肌肉等肝外组织靶向，尤其是成年个体的递送，仍是当前的研究难点。

此外，疾病的适用范围和临床试验设计也是一大难题。碱基编辑目前仅适用于转换突变，对于插入、缺失或颠换突变可能需要更前沿的先导编辑（Prime Editing）技术。更关键的是，罕见病患者群体极小且多为儿童，这使得开展大规模随机对照试验极其困难，同时也对知情同意和伦理审查提出了更高要求。

伦理、监管与公平

任何颠覆性医疗技术的应用，都必须在伦理和监管的轨道上运行。对于碱基编辑治疗，这种必要性尤为突出。

在伦理层面，由于罕见病患者多为儿童，患儿无法自主决策，父母的代理同意是否真正基于对复杂技术的理解至关重要。我们必须避免将研究或是试验性的治疗误解为“唯一治愈希望”，同时由于基因编辑的影响往往是终身的，长期的随访监测是必不可少的伦理要求。

在监管层面，目前的审批框架多基于传统基因治疗，尚缺乏针对碱基编辑特性的专门条例。美国FDA曾提出的“似真机制框架”（Plausible Mechanism Framework）为个体化基因治疗提供了讨论基础，强调个案化、机制合理性和多学科协同治理。我们应从中获得借鉴，加强对研究者发起临床试验（IIT）的监管，建立独立的伦理审查和数据监查机制，避免监管漏洞导致的伦理风险。

（下转第9版）