

Пресс-релиз

9 апреля 2020 г.

Прорыв в генной медицине —

Тайваньские ученые разрабатывают систему двунаправленной регуляции генов CRISPR-AI для регенерации тканей

Совместная команда из Национального университета Цин Хуа (National Tsing Hua University), Китайского медицинского университета (China Medical University) и Мемориальной больницы Чан Гун (Chang Gung Memorial Hospital) в Тайване впервые разработала новую систему двунаправленной регуляции генов для контроля дифференцировки стволовых клеток и регенерации тканей. Результаты работы очень помогут исследованиям в области регенерации тканей и стволовых клеток.

Многие ткани человека, такие как суставной хрящ и черепная кость, обладают слабой способностью к самовосстановлению. Например, суставной хрящ в колене поражается при повреждении, следовательно, теряет способность обеспечивать амортизацию и приводит к боли в колене. Мезенхимальные стволовые клетки могут дифференцироваться в хрящевые, костные или жировые клетки и являются важным источником клеток для восстановления тканей путем регенерации. Однако во время дифференцировки многие основные гены не так хорошо регулируются, что приводит к слабой дифференцировке клеток и регенерации тканей. Точные манипуляции с экспрессией генов имеют решающее значение для стимулирования регенерации тканей.

Первая система CRISPR-AI для двунаправленной генной регуляции

Для манипулирования экспрессией генов проф. Юй-Чэнь Ху (Prof. Yu-Chen Hu) из Национального университета Цинхуа и его сотрудники разрабатывают новую систему двунаправленной регуляции генов CRISPR-AI, которая может одновременно активировать и ингибировать экспрессию различных генов в

стволовых клетках. Команда использует белок dCas9 и разрабатывает два одиночных каркаса гидовых РНК (sgRNA). Первая sgRNA связывается с dCas9 и факторами транскрипции для нацеливания на ген Sox9, который способствует дифференцировке стволовых клеток в хрящевую клетку. Вторая sgRNA связывается с dCas9 и репрессорами транскрипции и нацеливается на ген PPAR, который способствует дифференцировке стволовых клеток в жировые клетки.

Первое применение системы двунаправленной генной регуляции в регенерации тканей

На сегодняшний день не существует прецедента, способствующего регенерации тканей путем одновременной активации и ингибирования множества генов. Проф. Юй-Чэнь Ху и его команда показывают, что доставка системы CRISPR-AI в стволовые клетки может активировать Sox9 в 17 раз и подавлять PPAR на 70% по сравнению с исходной стволовой клеткой. Благодаря одновременной активации и ингибированию двух генов, контролирующих два пути дифференцировки, система CRISPR-AI может существенно стимулировать дифференцировку стволовых клеток в направлении хряща и репрессировать дифференцировку в направлении жира. Имплантация сконструированных клеток в дефекты костей значительно способствует регенерации тканей. Это исследование открывает новые возможности для разработки CRISPR-AI для двунаправленной регуляции генов и восстановления тканей и было опубликовано в ведущем международном журнале «Исследования нуклеиновых кислот» в 2019 г.

Технология CRISPR-AI может быть использована в клеточной терапии и терапии рака

Проф. Юй-Чэн Ху отмечает, что регуляция генов имеет решающее значение для клеток, но двунаправленный и точный контроль экспрессии генов остается сложной задачей и до сих пор еще предстоит изучить возможности для регенерации стволовых клеток и тканей. Эта система CRISPR-AI может направлять стволовые клетки на дифференцировку в специфические клетки, а также может использоваться для исследования стволовых клеток и для восстановления суставного хряща или других тканей. Новым направлением в лечении рака является применение иммунных клеток для

иммунотерапии. CRISPR-AI также имеет потенциал моделировать экспрессию генов в иммунных клетках и повысить их способность убивать раковые клетки.

Reference :

1. Truong, V. A., Hsu, M-N., Nguyen, N.T.K., Lin, M-W., Shen, C.-C., Lin, C.-Y., Hu, Y.-C.* 2019. July. CRISPRai for simultaneous gene activation and inhibition to promote stem cell chondrogenesis and calvarial bone regeneration. Nucleic Acids Research. 47: e74 (IF 11.147).

Media Contact

Yu-Chen Hu, PhD

Tsing Hua Chair Professor,

Department of Chemical Engineering, National Tsing Hua University

Tel: 886-3-5718245

Email: ychu@mx.nthu.edu.tw

Hong Cheng

Program Manager

Dept. of Eng. & Technology, MOST

Tel: 866-2-7377776

Email: hcheng@most.gov.tw