

项目名称:

项目主要经费来源及数额:

1. 国家自然科学基金重点项目“真核基因定点编辑技术优化和基于高通量基因敲除文库搭建的功能性筛选平台在生物医学研究上的应用(31430025)”(2015-2019), 338 万元
2. 北京市科委生物医学前沿创新推进项目“高通量基因组编辑技术发展及其在癌症药物靶标发现中的应用(Z181100001318009)”(2018-2021), 1500 万元

所属领域(在代码前打“√”)

01 数学、物理、天文、力学; 02 化学、化工、纺织; 03 材料、冶金; 04 计算机、自动化、电子、通讯、仪器科学与技术; √05 与人体研究有关的生物学、医学、药学; 06 农学、林学、畜牧兽医学、水产学和与以上研究内容相关的生物学; 07 地球、海洋、大气、资源、矿业; 08 环境、土木、建筑、水利; 09 能源、交通; 10 航空航天、机械、电气; 11 管理科学; 12 国际合作

合作单位(排序):

无

项目简介 (严格限 500 字以内):

1、立项依据

近年来,以 CRISPR/Cas9 为代表的基因编辑技术在生物医学等诸多领域产生了深远的影响,但该技术依赖于外源编辑酶或效应蛋白的表达,从而引发体内递送困难、脱靶效应显著、激发免疫反应等问题,使相关技术在临床治疗应用中面临巨大挑战。

2、主要创新点

北京大学魏文胜团队建立了名为 LEAPER 的新型基因编辑技术,该技术仅需转入一条特殊设计的 RNA 即可实现对靶向基因转录本上特定的腺苷进行高效精准的编辑,并不需要引入任何 CRISPR 等系统所需的外源效应蛋白,从而避免了外源效应蛋白而引起的各种潜在问题。利用 LEAPER,研究人员在一系列疾病相关基因转录本中实现了高效、精准的编辑,并成功修复了来源于 Hurler 综合征病人的缺陷细胞。由于众多的遗传性疾病可以通过腺苷至肌苷(鸟苷)这一转换进行修正,该方法在疾病治疗中显示出可观的潜能,并且具有高精度、易于递送、长时效、高安全性等多种优点。

3、标志性成果

相关成果发表在《Nature Biotechnology》杂志,在基因编辑底层技术被国外所垄断的现状下,LEAPER 的建立具有重要的原始创新意义;该成果引起了学术界和媒体的广泛关注,被 Nature Reviews Genetics、Nature Reviews Drug Discovery 等杂志作为研究亮点 (Research Highlight) 进行专文评述,并被新华社、Global Times、Caixin Global、Genomeweb、Futurism 等媒体专文报道。

主持人及主要完成人简介：

魏文胜：北京大学生命科学学院教授 (with tenure)，同时担任北京大学生物医学前沿创新中心 (BIOPIC)、北京未来基因诊断高精尖创新中心 (ICG) 及北大-清华生命科学联合中心 (CLS) 研究员，任北京大学基因组编辑研究中心主任以及中国遗传学会基因组编辑分会副主任。教育背景为北京大学生物化学理学学士，密西根州立大学遗传学博士以及斯坦福大学医学院博士后。获得包括谈家桢生命科学创新奖、中国专利优秀奖、科学中国人年度人物、北京大学生命科学学院未名杰出科研奖、Boehringer Ingelheim 研究员奖、北京大学产学研项目合作先进个人奖、中国科技部创新人才推进计划科技创新创业人才、拜耳科学家奖、罗氏中国青年科学家奖、北京大学教学优秀奖、郑昌学教学优秀奖等奖励。魏文胜课题组着重发展基于基因组编辑技术的高通量功能基因组学、开发新型基因编辑技术并应用于基因治疗，研究癌症、感染等重大疾病发生机制，为发展高效治疗手段提供新的药物靶点和思路。

对完成项目有特别贡献的 45 岁以下的其他学术骨干情况介绍

项目的特色、创新点及标志性成果

基因编辑是近几年新兴起来、国际竞争及其激烈的颠覆性技术。这项技术能够让人们第一次高效率地编辑基因序列，直接改变高等动植物、人的遗传密码，让人类直观地去研究基因的功能，在生命科学研究的各个层面展现出革命性的推动力，成为下一代生物技术的核心。但是，目前基因编辑技术还存在一系列问题，例如由于外源编辑酶或效应蛋白的表达引发的体内递送困难、脱靶效应显著、激发免疫反应等问题，使基因编辑技术在临床治疗应用中遭遇瓶颈。另一方面，我国的基因编辑技术虽然在动植物编辑方面取得了长足的发展，但是原创性的底层技术均产生于国外实验室。由于专利限制等原因，我国在基因编辑相关新药研发、医药产业发展以及基础科研的升级受到制约，亟需自主发展新型底层基因编辑技术。

为了解决上述问题，北京大学魏文胜团队建立了新型底层基因编辑技术“LEAPER”。与传统基因编辑手段比如 CRISPR 系统需要递送“RNA”与“蛋白酶”的二元系统不同，该技术仅需要在细胞中表达“RNA”即可招募细胞内源脱氨酶实现靶向目标 RNA 中腺苷的编辑，从而避免了任何由于表达外源效应蛋白而引起的各种潜在问题。该方法的建立，不仅为生命科学基础研究和疾病治疗提供了一种全新的工具，也为发展基于细胞内源机制的基因编辑技术指明了方向。由于近众多的遗传性疾病可以通过这一转换进行修正，LEAPER 在疾病治疗中显示出可观的潜能，并且具有高精度、易于递送、长时效、高安全性等多种优点。同时，LEAPER 也可能衍生出多种延展型技术，为生物医学研究提供新型工具。LEAPER

是具有我国自主知识产权的基因编辑技术，在基因编辑底层技术被国外所垄断的现状下，LEAPER的建立具有重要的原始创新意义。

相关成果发表在《Nature Biotechnology》杂志，引起了学术界和媒体的广泛关注，被 Nature Reviews Genetics、Nature Reviews Drug Discovery 等杂志作为研究亮点 (Research Highlight) 进行专文评述，并被新华社、Global Times, Caixin Global、Genomeweb、Futurism 等媒体专文报道。北京大学李兆基讲席教授谢晓亮院士高度评价了魏文胜团队的工作，“基因编辑是近年来方兴未艾的研究领域。在美国以张锋、刘如谦为代表的华人科学家在该领域作出了卓越的贡献。而在中国少数科学家急功近利，要么结果无法重复，要么靠闯过伦理红线博人眼球，带来了负面的国际影响。”他认为“魏文胜的北大团队经过不断努力，在中国做出了LEAPER。这是一项非常有原创性的工作，他们为中国科学家树立了榜样。”

