
科学家建成具备帕金森核心表型的基因编辑成年猕猴模型

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14926.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

帕金森病（Parkinson's disease, PD）主要影响65岁以上的老年人，发病率约2-3%。PD因较高的发病率、早期诊断困难及治疗效果不佳等问题影响国民健康，给患者家庭与社会保障带来负担。目前，PD的病因与发病机制仍不明确，但表型清楚。PD的核心症状为运动迟缓，伴随静止性震颤、肌强直与姿势异常等临床表现；其典型病理特征包括中脑黑质致密区多巴胺能神经元的大量丢失与相关脑区出现磷酸化 α -synuclein聚集形成的路易小体。

因医学伦理学的限制与实验风险，操作PD病因并观察疾病进程的研究不可能在PD患者中开展。目前，可行的最佳方案是借助与人类行为表现与神经系统结构和功能均高度相似的非人灵长类动物来开展研究。为了探索PD的病因、早期诊断与干预等重要问题，亟须从发病原因和疾病发展过程的角度模拟PD发生的病因性生物学模型，而模拟人类PD基因突变的基因编辑PD动物模型是其中一种。神经毒素诱导的经典猕猴模型只能模拟PD的结果，不能从发病原因的角度模拟PD的发生与发展过程，不是病因性模型。因此，建立模拟人类PD病因与病程发展的非人灵长类动物基因编辑的PD模型，将为PD基础研究、临床早期诊断与治疗的发展提供全新的思路。

中国科学院昆明动物研究所研究员胡新天课题组与中科院脑科学与智能技术卓越创新中心研究员仇子龙课题组长期合作，将腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）作为载体工具，结合已知的PD风险基因及其可能的致病机理，利用AAV介导的CRISPR/Cas9技术在成年猕猴黑质区域直接编辑PINK1与DJ-1

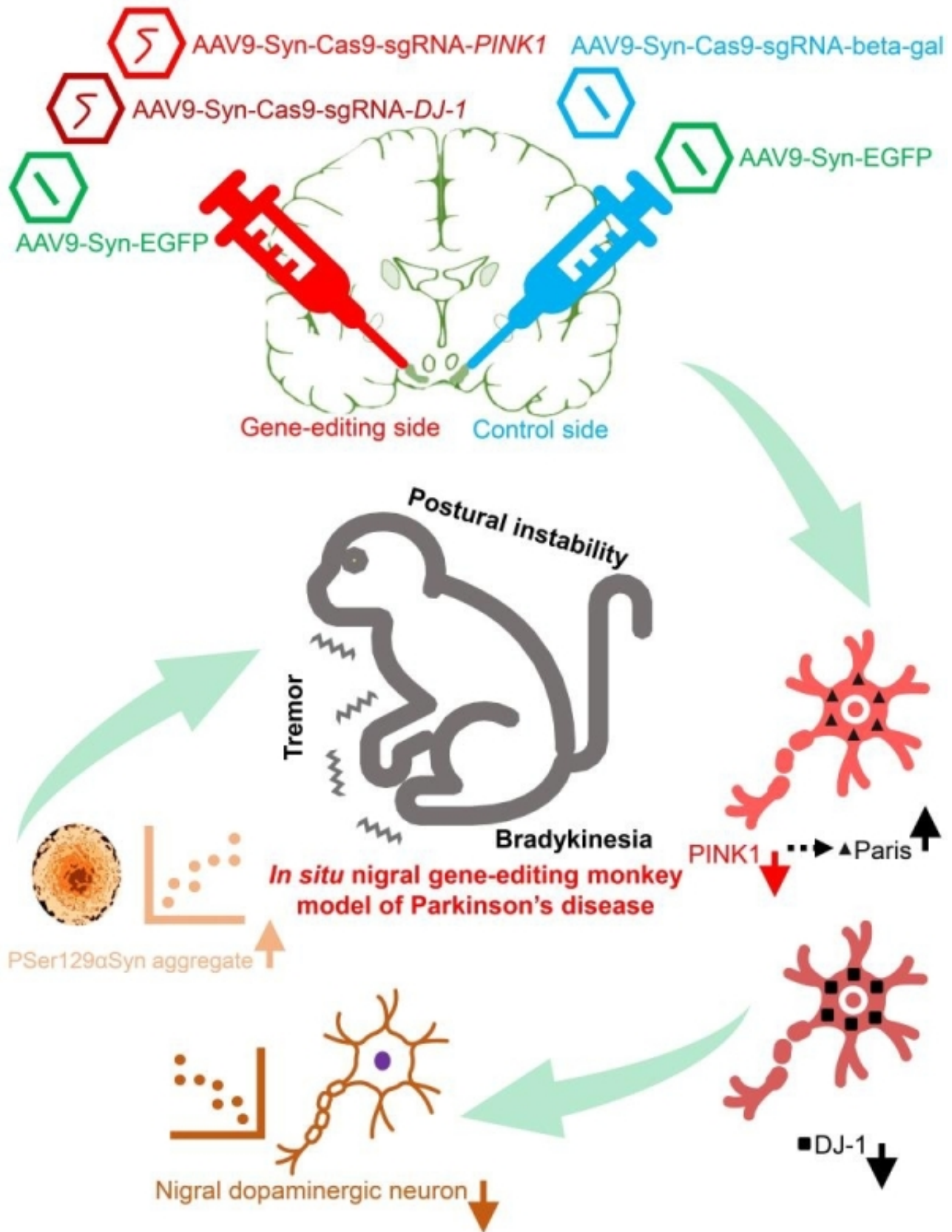
基因，建成首例成年猕猴基因编辑PD模型（图1）。结果表明，黑质原位基因编辑的成年猕猴出现了PD核心临床运动症状，包括运动迟缓、震颤与姿势异常等，且老年猴的症状更严重，发病进程更急促，说明基因风险与年龄因素可能共同参与PD的发病过程。病理染色的结果表明，基因编辑引发的黑质多巴胺能神经元丢失超过60%，并出现了磷酸化 α -synuclein的聚集，很可能是Lewy小体的早期形态。该猕猴模型出现了典型PD病理改变。结合以上提到的经典临床症状，建立了首例具备PD核心表型的基因编辑猕猴模型。这一新型病因性猕猴模型将为PD的病因探索、早期标记物发掘以及有效干预与治疗策略的开发等领域提供研究平台。

相关研究成果以Co-editing PINK1 and DJ-1 Genes Via Adeno-Associated Virus-Delivered CRISPR/Cas9 System in Adult Monkey Brain Elicits Classical Parkinsonian Phenotype为题，发表在Neuroscience Bulletin上。复旦大学、云南大学附属医院参与研究。

研究工作得到国家自然科学基金重点研发计划、广东省重点领域研发计划、国家自然科学基金面上项目、云南省科技厅基础研究专项等的支持。该工作依托昆明动物所承担建设的“模式动物表

型与遗传研究国家重大科技基础设施（灵长类）”开展。该设施将对灵长类动物表型与遗传型进行系统研究，连续、快速、精准、标准化、规模化和自动化地获取信息与分析，客观描述、深入解析生命现象变化中的表型与内在的遗传关系，对解码生命，普惠健康具有潜在的重要意义。

[论文链接](#)



AAV9介导的CRISPR/Cas9基因编辑导致成年猕猴出现帕金森病核心表型

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发