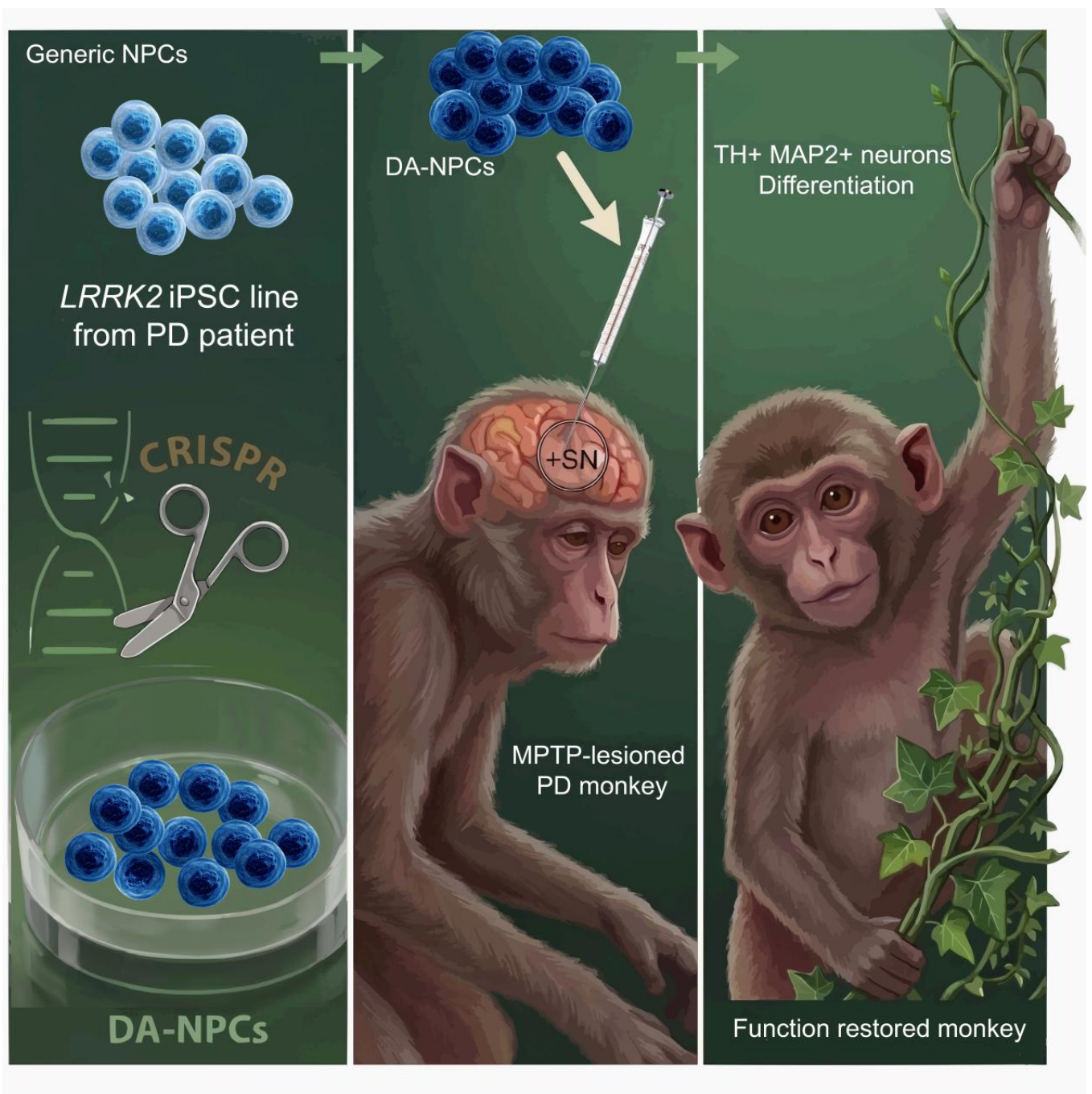

基因校正提升多巴胺能神经元细胞治疗帕金森病的疗效

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40780.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！

近日，广东省科学院动物研究所研究员饶军华团队联合广州瑞臻再生医学科技有限公司研究员张凌团队、中山大学中山眼科中心研究员刘胜团队等，利用灵长类动物模型证实基因校正提升多巴胺能神经元细胞治疗帕金森病的疗效。相关成果发表于《先进科学》（Advanced Science）。



相关研究示意图。研究团队供图

该研究通过为期18个月的非人灵长类对照实验，系统验证了基于LRRK2致病突变帕金森病患者自体诱导多能干细胞（iPSC）分化的多巴胺能前体细胞（DA-NPC）移植治疗帕金森病猴的安全性及长期有效性，为遗传性帕金森病的自体干细胞疗法提供了关键临床前证据。

帕金森病是一种以中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失为特征的神经退行性疾病，现有药物仅能缓解症状，无法延缓或阻断疾病进程。DA-NPC移植作为最具临床转化潜力的细胞替代策略，亟须在高度模拟人类病理的动物模型中验证其应用可行性。

在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目资助下，研究团队选用老年食蟹猴，采用MPTP缓释诱导法建立病程稳定和表型典型的慢性帕金森病猴模型。团队运用CRISPR-

Cas9与先导编辑协同策略，精准修复患者iPSC中LRRK2 G2019S致病位点，获得基因突变型（Mut）与基因修复型（Corr）两组DA-NPC。分化第16天，两组LMX1+/FOXA2+双阳性率均>91%；成熟50天后，TH+神经元比例>83%，电生理活性、突触形成及多巴胺分泌功能无统计学差异，证实LRRK2突变不影响定向分化潜能。

DA-NPC经立体定向双侧纹状体移植后，18个月跟踪研究显示：>95%移植物稳定表达A9型标志物TH/GIRK2；电生理证实其具备自发放电能力及功能性突触整合；18F-DOPA PET-CT显示纹状体多巴胺合成显著提升；行为学评估表明，Corr组运动功能恢复更持久均衡，攀爬探索行为显著增强，并同步改善情感淡漠、动机缺乏等非运动症状；全程MRI、血清学及组织病理学多模态监测未见肿瘤形成、异常增殖、异位迁移或器官毒性，肝肾功能指标维持正常，而帕金森病对照组肝酶呈进行性升高。

该研究构建了患者iPSC制备-精准基因编辑-帕金森病灵长类动物模型长效多模态评价一体化技术平台，在帕金森病食蟹猴模型中完成长达18个月的系统性验证：LRRK2突变患者来源的自体DA-NPC移植具有长期安全性和有效性；基因校正可进一步提升疗效，但并非临床转化必要条件——Mut与Corr两组细胞均具有临床应用潜力。

该成果为遗传性帕金森病干细胞治疗领域提供了关键的长周期灵长类动物模型临床前研究证据，为GMP级细胞制剂开发及I/II期临床试验提供了重要数据支撑，推动帕金森病治疗范式从药物对症管理向神经结构与功能修复的方向发展。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.76394>

作者：饶军华等 来源：《先进科学》

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