



## 科研动态

[首页](#) > [新闻动态](#) > [科研动态](#)

# 胡新天课题组建成了具备帕金森核心表型的基因编辑成年猕猴模型

2021-07-16 来源：非人灵长类感觉、运动及其整合学科组 作者：李浩 浏览量：496

0

帕金森病（Parkinson's disease, PD）主要影响65岁以上的老年人，发病率达2-3%。PD因较高的发病率、早期诊断的困难以及治疗效果不佳等问题严重影响国民健康，给患者家庭与社会保障带来沉重负担。目前，PD的病因与发病机制仍不明确，但是表型清楚。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 $\alpha$ -synuclein聚集形成的路易小体。

进行深入探索，我们亟需能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。值得注意的是，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。所以，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，将对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胡新天课题组与中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心仇子龙课题组通过长期合作，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，并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了PD的发病过程。此外，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%，并且出现了磷酸化alpha-synuclein的聚集，很可能是Lewy小体的早期形态。换句话说，该猕猴模型出现了典型PD病理改变。结合上面提到的经典临床症状，我们成功建立了首例具备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了不可替代的研究平台。

该研究以“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，近期发表于 *Neuroscience Bulletin*，文章链接 <https://link.springer.com/article/10.1007/s12264-021-00732-6>。李浩、吴诗昊、马霞与李霄为共同一作，尹勇教授、仇子龙研究员与胡新天研究员为共同通讯作者。本研究得到了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项目的支持。该项研究工作依托昆明动物研究所承担建设的“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，普惠健康具有潜在重要意义。



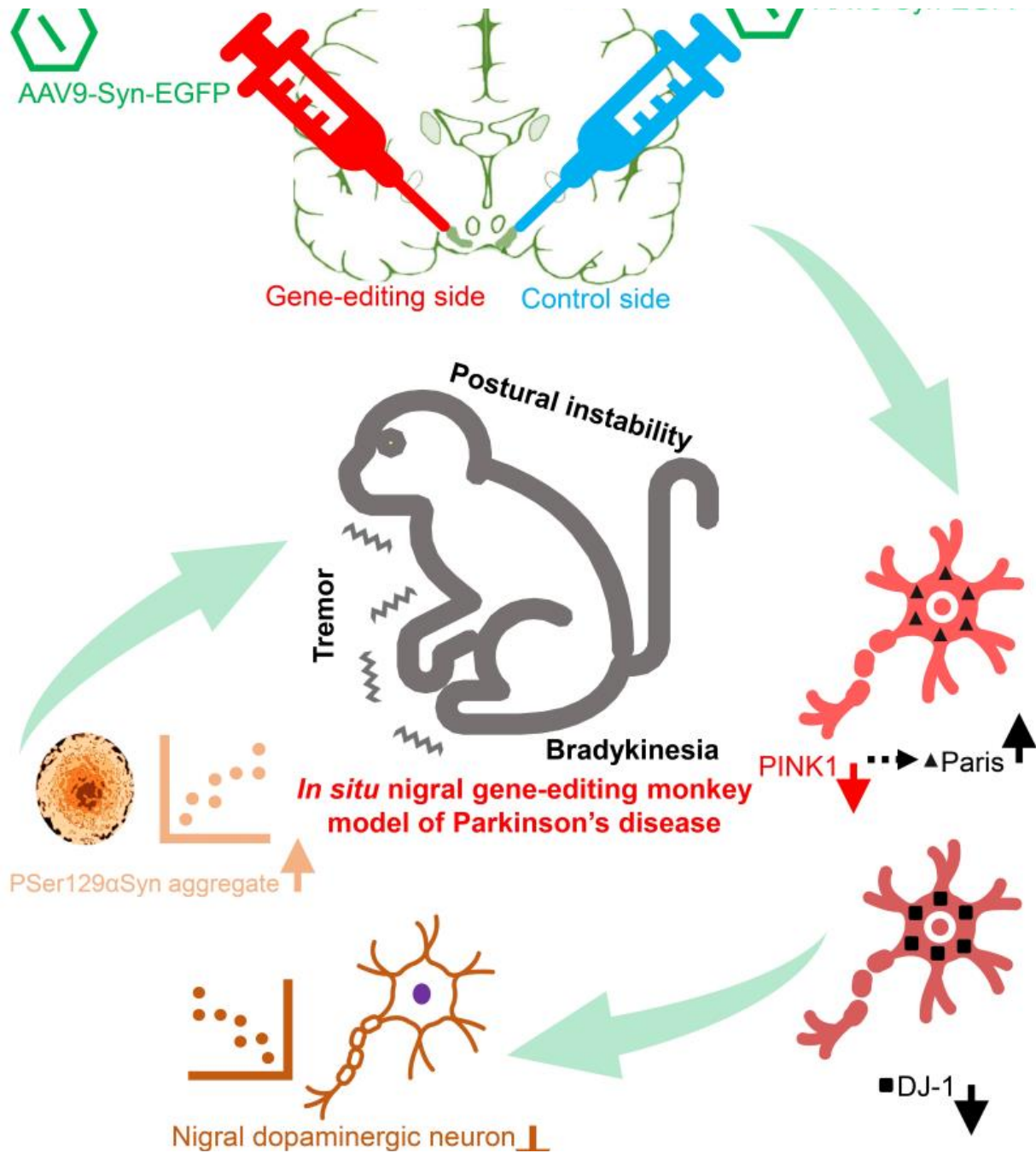


图1. AAV9介导的CRISPR/Cas9基因编辑导致成年猕猴出现帕金森病核心蛋白。



Copyright © 2018-2021 中国科学院昆明动物研究所 .All Rights Reserved

地址：云南省昆明市盘龙区茨坝街道龙欣路17号 邮编：650201

电子邮件：zhanggq@mail.kiz.ac.cn

滇ICP备05000723号  滇公网安备 53010202000920号

