

中国科学家首次成功建立基因编辑瑞特综合征猴模型

Chinese Scientists Have Successfully Established the Gene-Editing Cynomolgus Monkeys Model for Rett Syndrome for the First Time



季维智教授



陈永昌教授

【Cell 系列】 5 月 18 日，[Cell](#) 杂志以 “Modeling Rett Syndrome Using TALEN-Edited MECP2

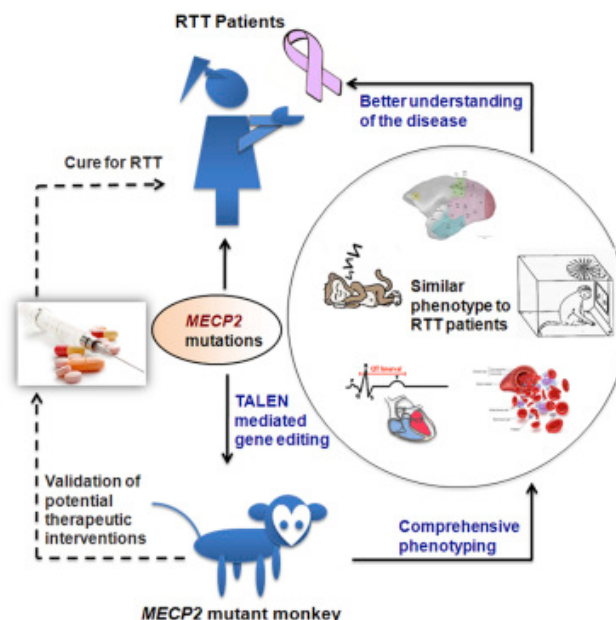
“Mutant Cynomolgus Monkeys” 为题发表了昆明理工大学灵长类转化医学研究院、云南省灵长类生物医学重点实验室季维智和陈永昌团队以及同济大学医学院孙毅团队运用 TALEN 技术开展食蟹猴瑞特综合征（Retts syndrome, RTT）模型的研究成果。

RTT 是属于自闭症谱系范畴的神经发育性疾病，通常导致男性胎儿在胚胎期流产。患病的女孩在出生后 6-18 个月开始表现语言能力丧失、睡眠质量差、社交和认知障碍、大脑发育变缓、心电图异常、运动能力异常等综合症状。

定位于 X 染色体上的 MECP2 基因突变是这一疾病的病因。之前的小鼠模型与临床患者存在较大差异，难以利用其推动致病机理的深入研究以及新疗法的开发。非人灵长类（如猕猴和食蟹猴）与人类具有高度相似的遗传背景及大脑结构，是开展脑发育及神经系统疾病研究最理想的实验动物。

为了建立 RTT 猴模型，科学家们经过一年多的研究，于 2014 年初最早报道了利用 TALEN 技术成功编辑 MECP2 基因的猴模型研究进展。相关结果发表在 Cell Stem Cell 杂志上。这是世界上首次成功编辑灵长类 MECP2 基因。

在这篇最新的 Cell 论文中，研究团队证实，不同于啮齿类模型，基因突变 MECP2 的小猴表现出非常类似临床患者的一系列病理和行为学特征，如雄性胎儿在胚胎期均流产，转录组分析发现基因表达及调控网络与临床患者类似，雌性动物存在睡眠障碍、主动社交显著减少、刻板行为增加、脑发育异常等。研究不仅证明了非人灵长类在神经系统疾病研究方面较啮齿类有无法比拟的优势，也将对更深入地探索 RTT 发病机理以及开发治疗方案带来重要的影响。



Modeling Rett Syndrome Using TALEN-Edited MECP2 Mutant Cynomolgus Monkeys



利用 TALEN 编辑的 MECP2 突变猴建立瑞特综合征模型

昆明理工大学/云南省灵长类生物医学重点实验室 季维智 陈永昌
同济大学 孙毅

2017 年 5 月 18 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.035>

Gene-editing technologies have made it feasible to create nonhuman primate models for human genetic disorders. Here, we report detailed genotypes and phenotypes of TALEN-edited MECP2 mutant cynomolgus monkeys serving as a model for a neurodevelopmental disorder, Rett syndrome (RTT), which is caused by loss-of-function mutations in the human MECP2 gene. Male mutant monkeys were embryonic lethal, reiterating that RTT is a disease of females. Through a battery of behavioral analyses, including primate-unique eye-tracking tests, in combination with brain imaging via MRI, we found a series of physiological, behavioral, and structural abnormalities resembling clinical manifestations of RTT. Moreover, blood transcriptome profiling revealed that mutant monkeys resembled RTT patients in immune gene dysregulation. Taken together, the stark similarity in phenotype and/or endophenotype between monkeys and patients suggested that gene-edited RTT founder monkeys would be of value for disease mechanistic studies as well as development of potential therapeutic interventions for RTT.