

July, 2021

改善阿尔兹海默症临床前小鼠模型的转化相关性

AD发病机制
经典AD模型
晚发型AD模型开发
AD药物临床前测试流程
公共在线资源

姜南 博士

杰克森实验室 中国区技术信息科学家



关于杰克森实验室(JAX)

杰克森实验室(JAX)创立于1929年
是一家独立的生物医学研究机构

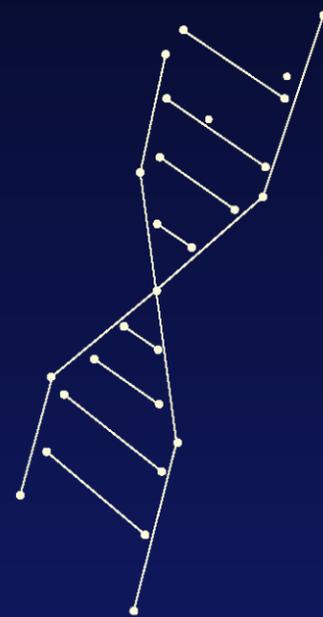


我们的使命

致力于为人类疾病探究
赋能全球生物医药研究

寻找精准的基因解决方案
为改善人类健康这一共同诉求做出贡献

上海市实验动物学会2021夏季论坛



赋予科学卓越的力量

全球前沿的领先技术来源于强大的科研团队。JAX科学家不仅从事着开创性的研究工作，而且向全世界的研究人员提供前沿动物模型和卓越的临床前服务。

发现

创新

研究

教育

上海市实验动物学会2021夏季论坛

JAX微课堂 – 3部中文课程现已发布

- <https://minicourses.jaxorg.cn/> (推荐PC端登陆)



小鼠模型系统的历史和发展课程

本简明课程概括了在遗传学和基因组学研究中使用小鼠的独特优势。您将了解到孟德尔遗传学，能够认知繁育计划和遗传学资源，解释小鼠品系命名法，并探索基因改造小鼠的优势。

FREE

Registered



小鼠遗传学基础

本简明课程概括了在遗传学和基因组学研究中使用小鼠的独特优势。您将了解到孟德尔遗传学，能够认知繁育计划和遗传学资源，解释小鼠品系命名法，并探索基因改造小鼠的优势。

FREE

Registered



实验室小鼠生殖生物学

本简明课程使学员能够掌握实验室小鼠生殖生物学的基础知识。您将了解到生殖解剖学、受精过程、雌性实验室小鼠生殖状态以及关于一般种群维护的繁育性能。

FREE

Registered

上海市实验动物学会2021夏季论坛

报告提纲



- AD发病机制
- 经典AD模型
- 晚发型AD模型开发
- AD药物临床前测试流程
- 公共在线资源

上海市实验动物学会2021夏季论坛

报告提纲



● AD发病机制

● 经典AD模型

● 晚发型AD模型开发

● AD动物临床前测试流程

● 公共在线资源

上海市实验动物学会2021夏季论坛

全球约有 50,000,000 名患者

中国约有 10,000,000 名患者

距第一例确诊已过去 114 年

每 3 秒增加一名患者

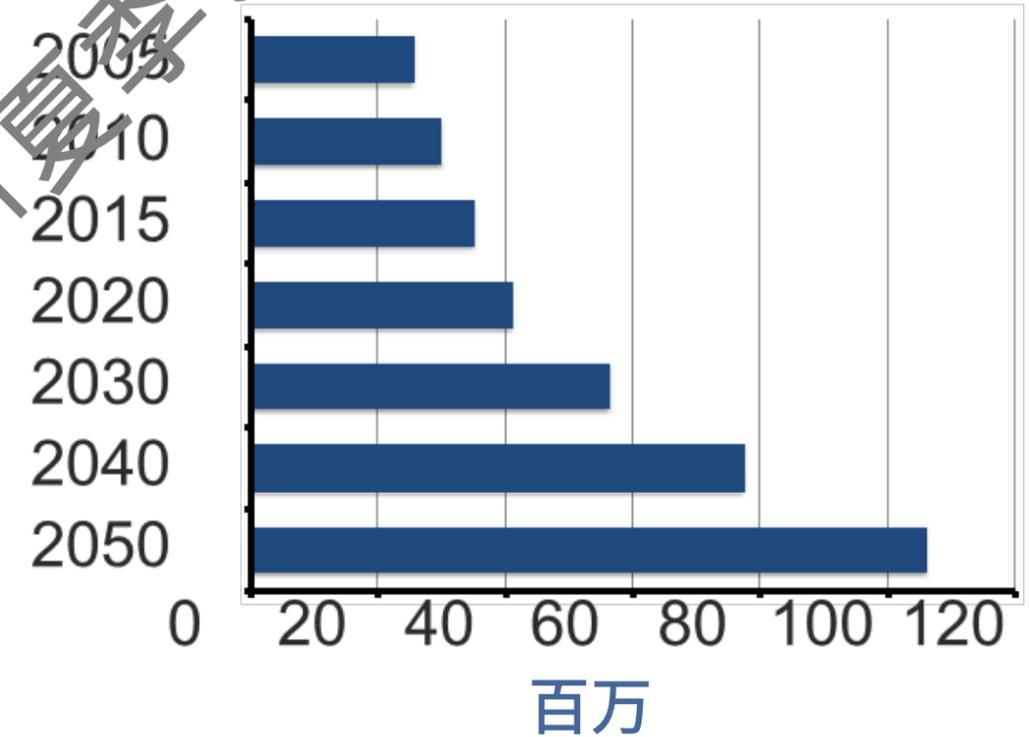
上海市实验动物学会 2017 夏季论坛

阿尔兹海默症的发病率逐年上升



- 阿尔兹海默症患者的数量在持续增长
- 目前尚无治愈方法
- 数百项临床试验均告失败
- 到2050年，对阿尔兹海默症病人的护理支出将达到1万亿美元

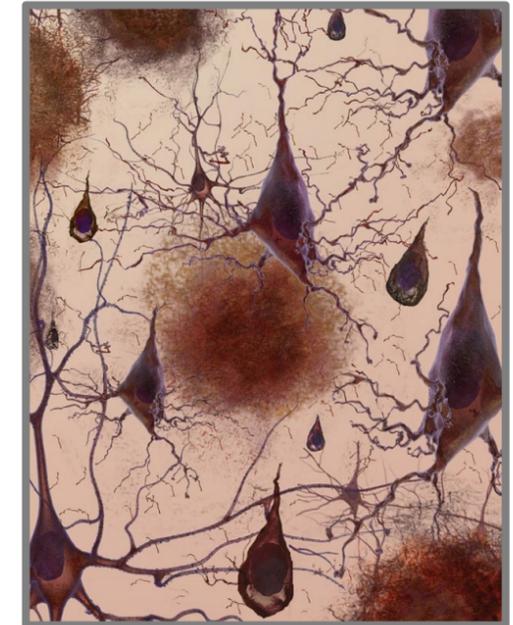
世界范围内患病情况



[CDC/Alzheimer's Disease](#)

AD的发病机制

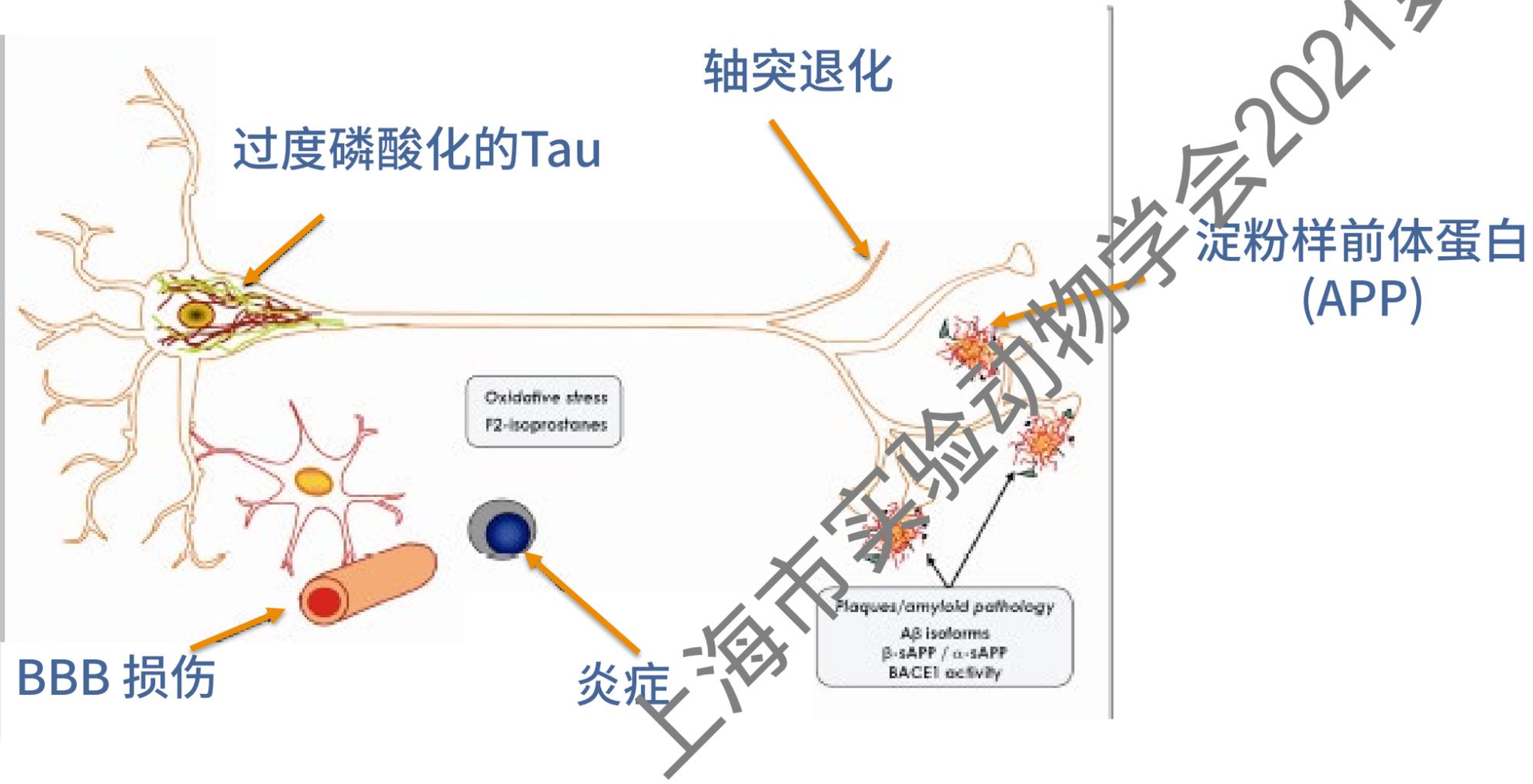
- 年龄
- 遗传
- 环境
- 生活方式
- 并存医疗状况



[Alzheimer's Association. Brain Tour](#)

AD的发病机制

A β 斑块和Tau 缠结



AD病人CSF 生物标志物

- CSF中低 A β 1-42水平
- 磷酸化Tau升高
- 总Tau升高
- 血清白蛋白比例

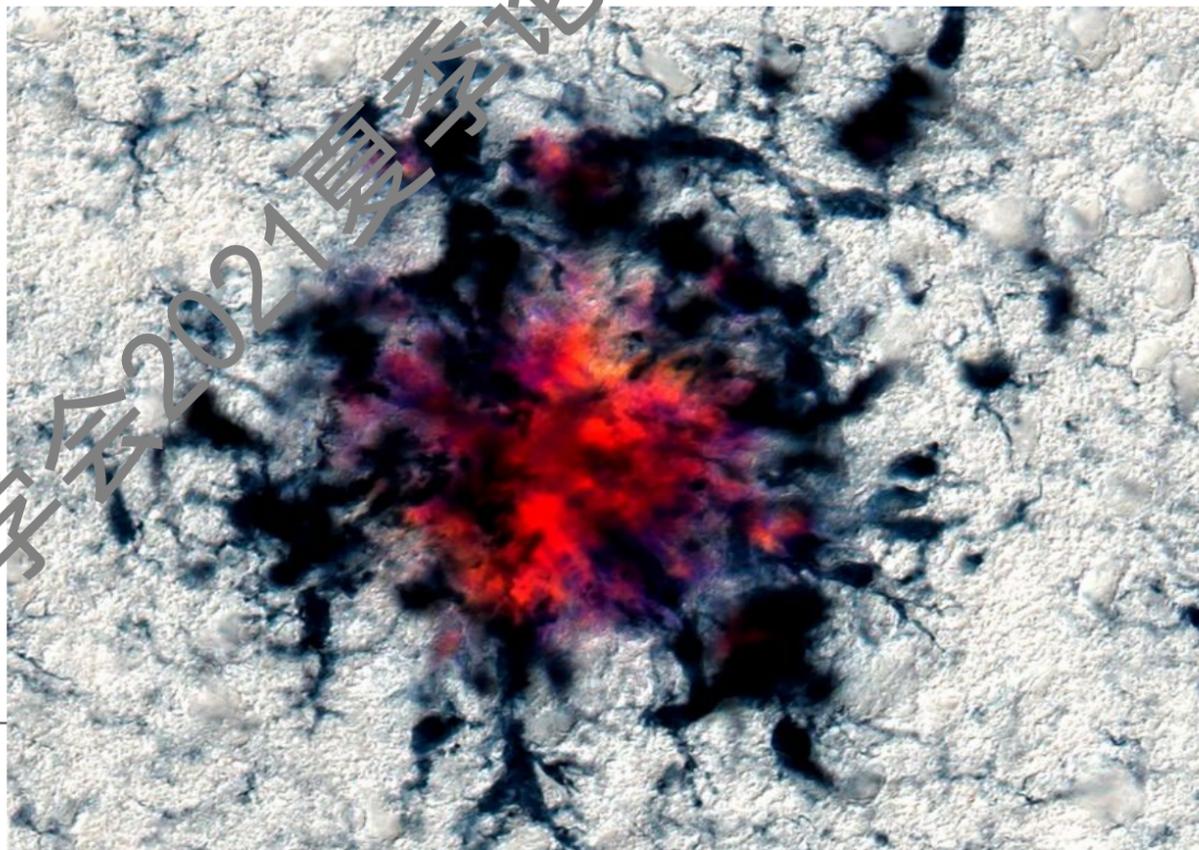
[Blennow et al. 2010 PMID: 20157306](#); [Karch and Goate 2015 PMID: 24951455](#)

AD的发病机制

慢性炎症

小胶质细胞是连接神经炎症和退行性病变的关键

淀粉样蛋白斑块周围的小胶质细胞聚集

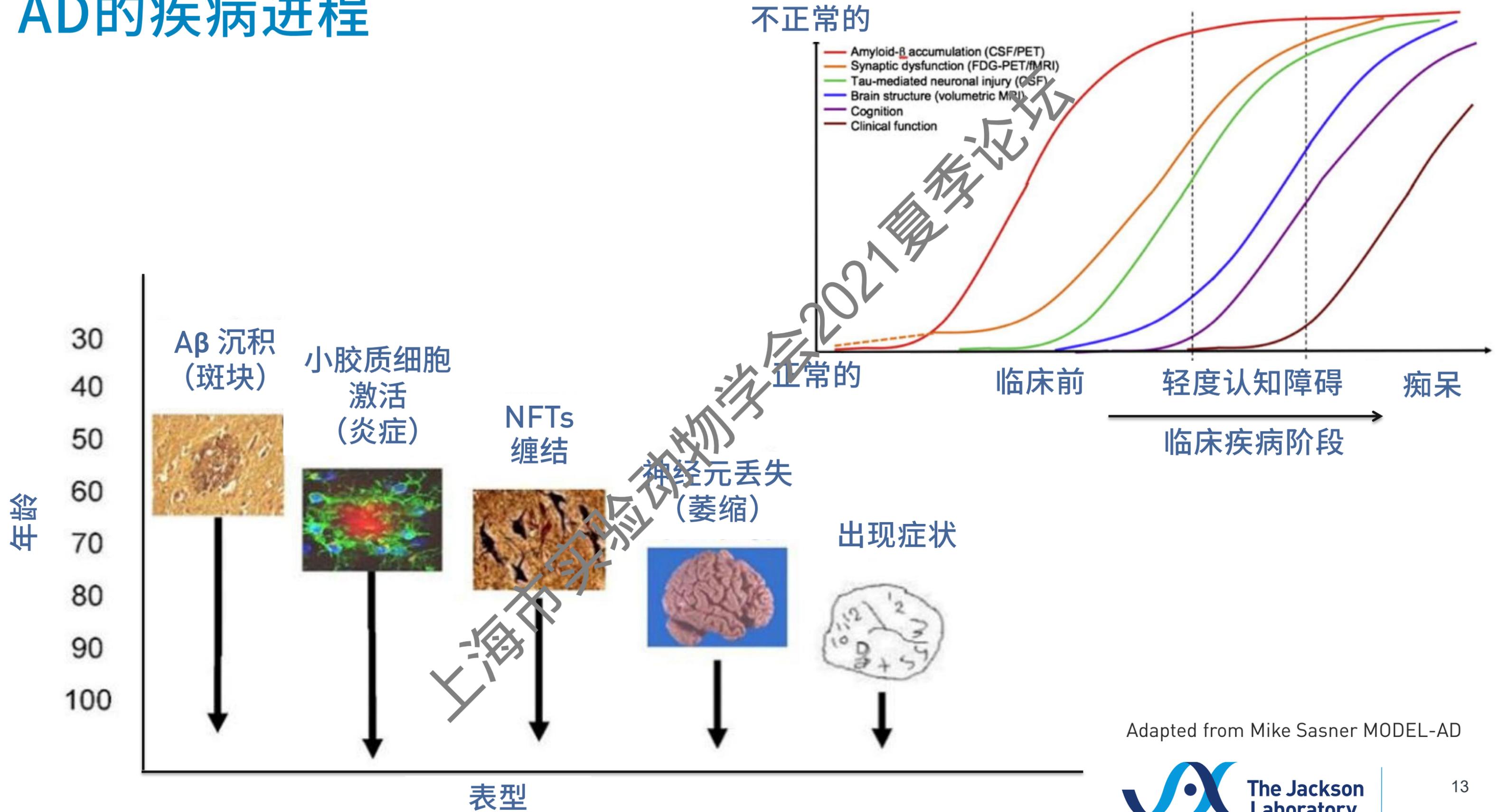


NEWS FEATURE · 24 APRIL 2018

Is 'friendly fire' in the brain provoking Alzheimer's disease?

[Abbott 2018 PMID: 29691517](#)

AD的疾病进程



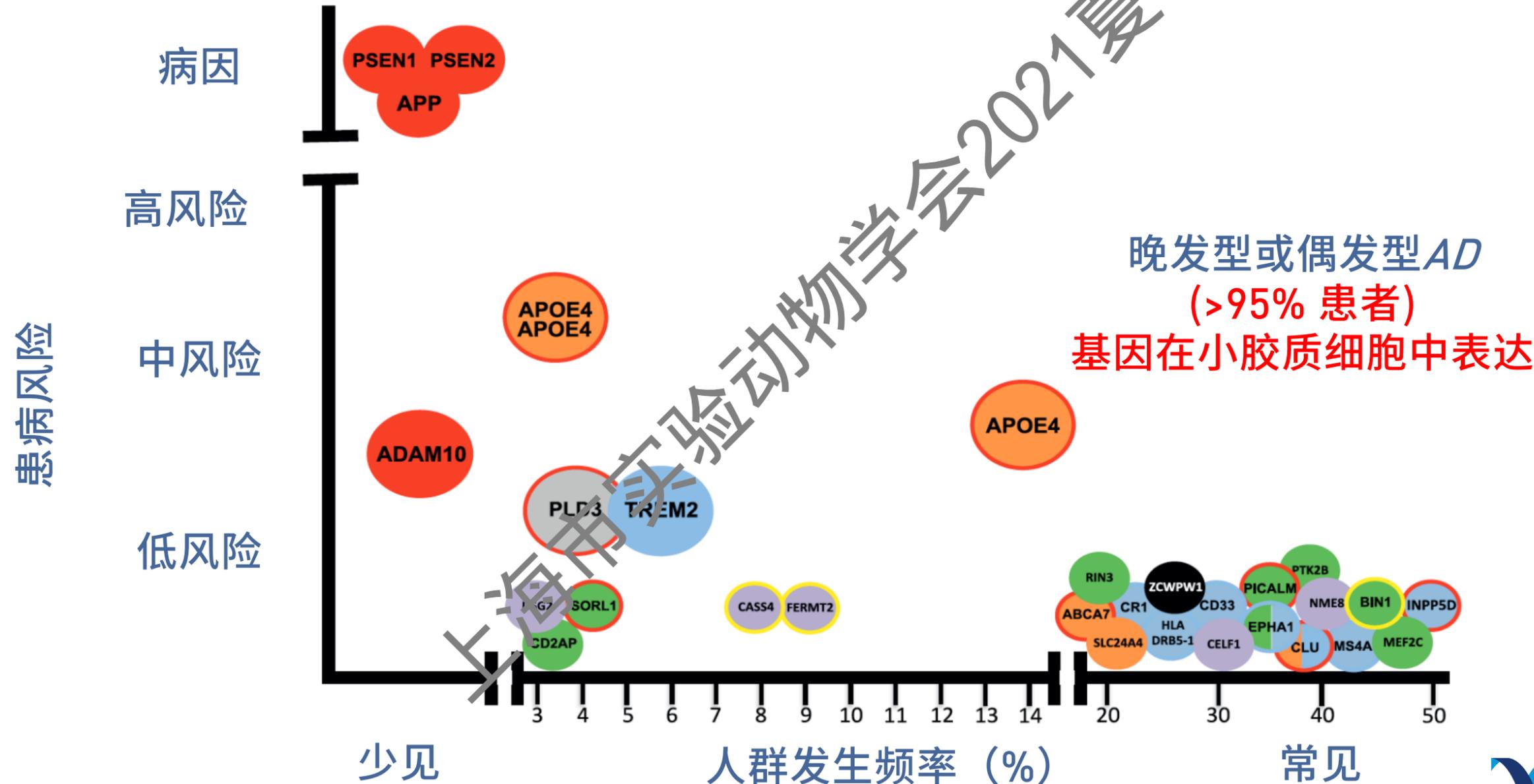
Adapted from Mike Sasner MODEL-AD

AD的遗传学

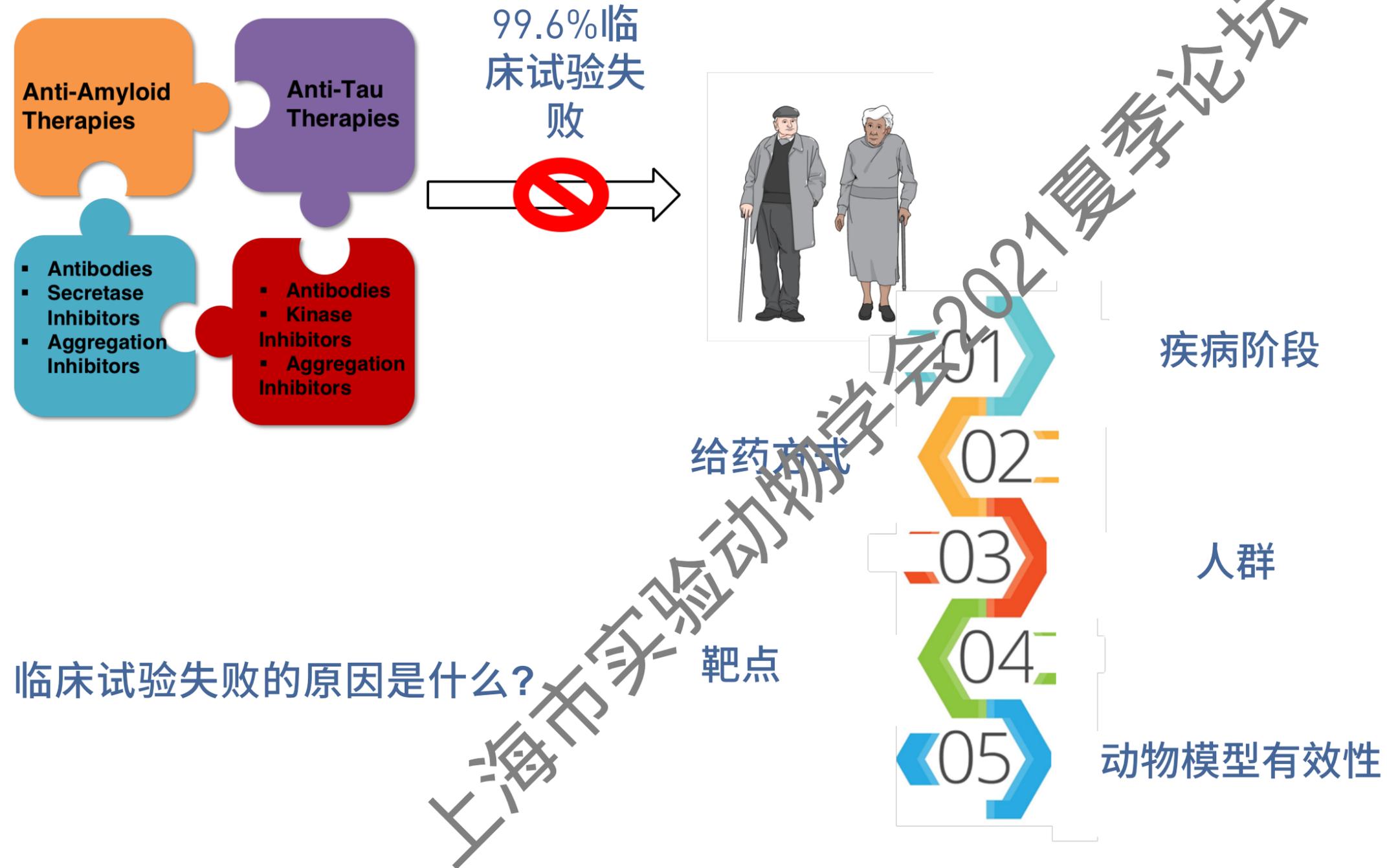
家族性早发型AD

<5% 患者; 所有模型
基因在神经元中表达

[Karch and Goate 2015 PMID: 24951455](#)



AD疗法开发



MODEL-AD; [Cummings et al., 2014. PMID: 25024750](#)

报告提纲



- AD发病机制
- 经典AD模型
- 晚发型AD模型开发
- AD动物临床前测试流程
- 公共在线资源

上海市实验动物学会2021夏季论坛

经典的AD模型

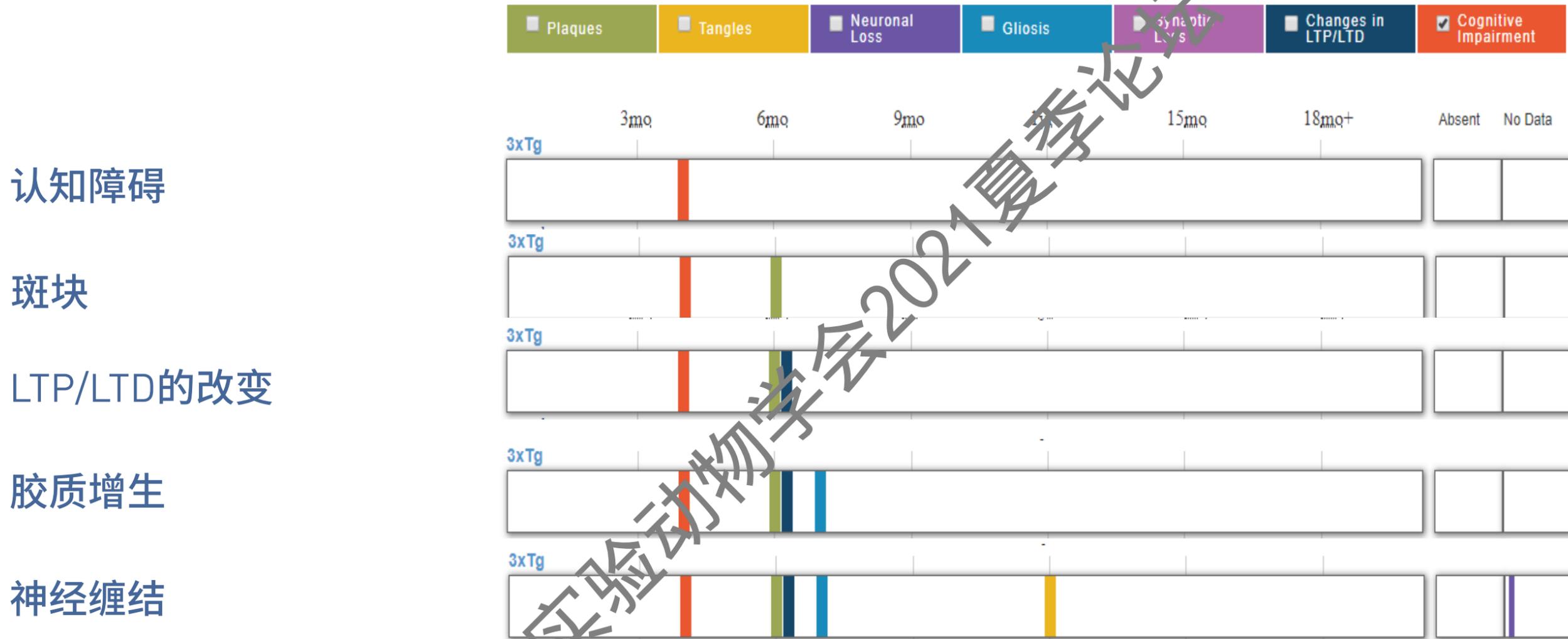
- 3 x Tg
- 5 x FAD



<https://www.alzforum.org/>

上海市实验动物学会2021夏季论坛

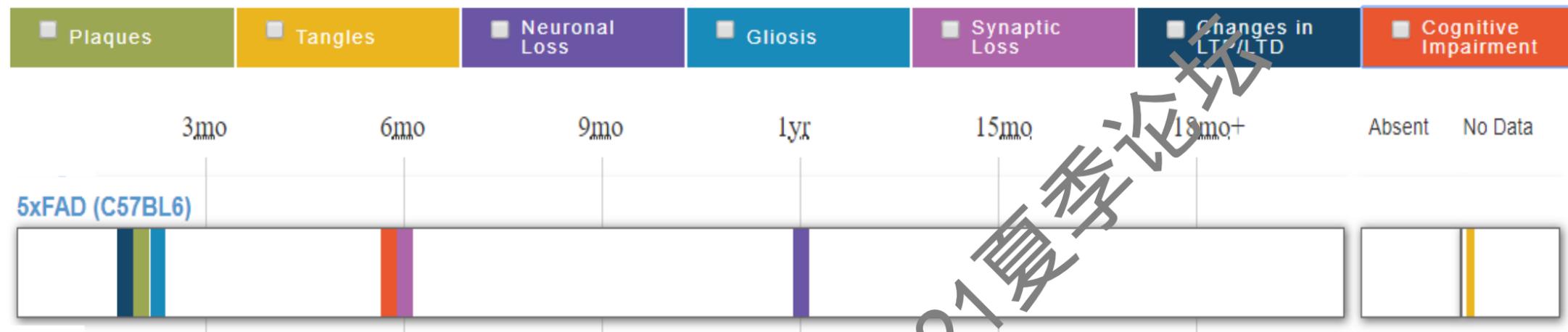
3xTg的特征



B6;129-Tg(APP^{Swe},tau^{P301L})1Lfa *Psen1*^{tm1Mpm}/Mmjax
[MMRRC Stock No:34830-JAX](#)

[Alzforum 3xTg](#)

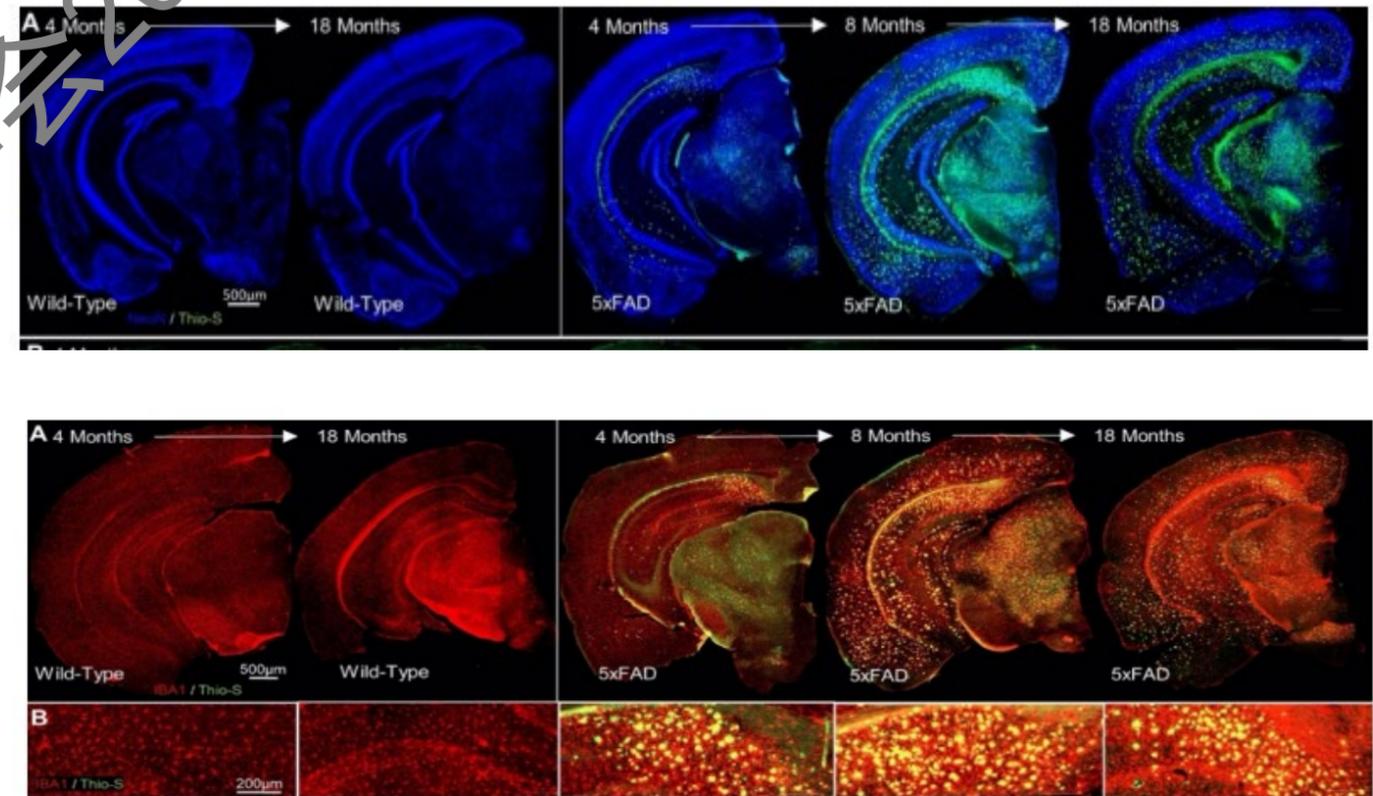
B6.5xFAD的特征



[Alzforum 5xTg](#)

B6.CgTg(APP^{SwFlLon},PSEN1*^{M146L}*^{L286V})⁶⁷⁹⁹Vas/
Mmjax [MMRRC Stock No:34848-JAX](#)

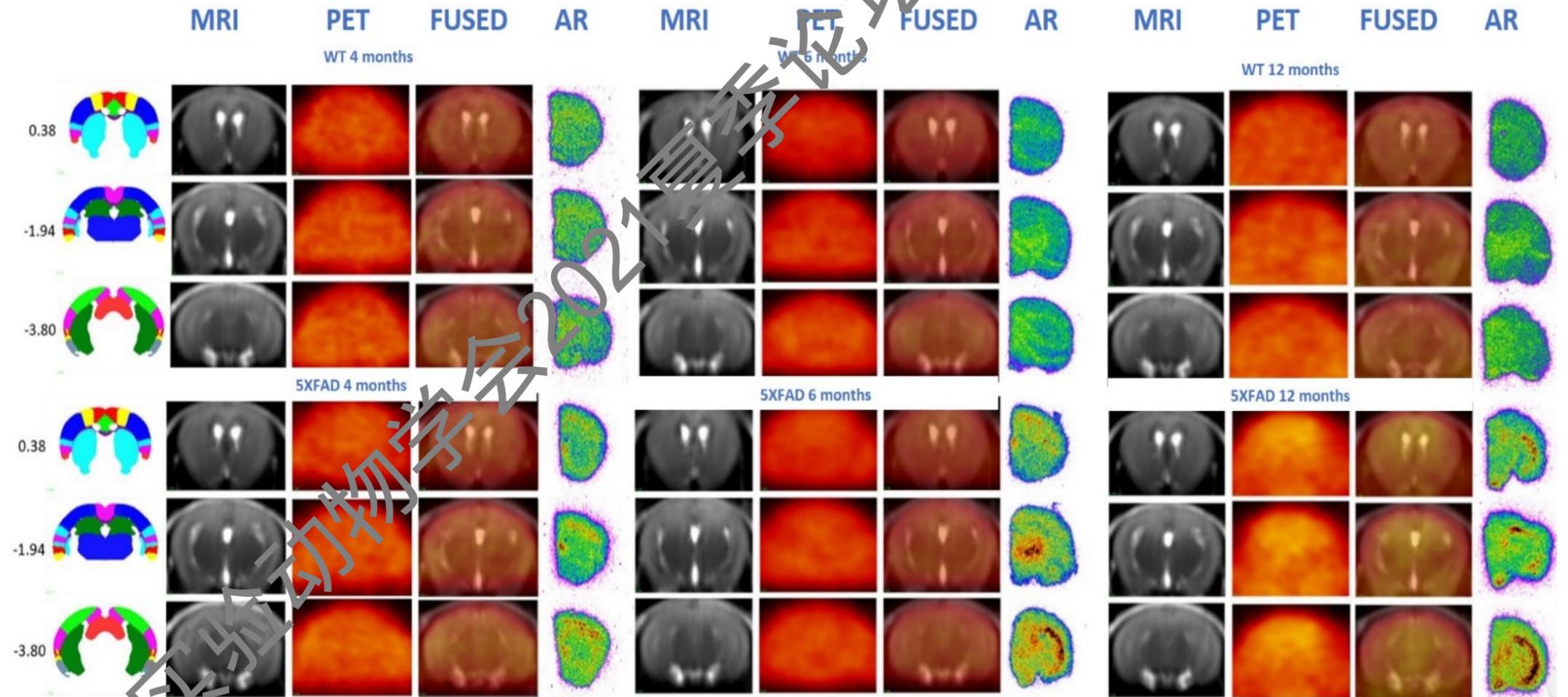
- 淀粉样蛋白病变
- 斑块
- 与淀粉样斑块相关的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生
- 血管损伤
- 空间记忆障碍



Immunostaining from MODEL-AD: Amandine Jullienne et al. AAIC 2020; Stefania Forneri et al. AAIC 2020.

B6.5xFAD的特征

- 斑块的大小和数量随着小鼠年龄的增长而增加
- 大脑和血浆中的可溶性 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 升高
- 大脑和血浆中促炎细胞因子增加
- 突触传递受损
- LTP降低
- 大脑葡萄糖代谢异常



B6.Cg-
Tg(APP^{SwFlon},PSEN1^{*M146L*L286V})6799Vas/Mmjax
[MMRRC Stock No:34848-JAX](#)

[Amandine Jullienne et al. presented at AAIC 2020; Stefania Forner et al., presented at AAIC 2020.](#)

报告提纲



- AD发病机制
- 经典AD模型
- 晚发型AD模型开发
- AD药物临床前测试流程
- 公共在线资源

上海市实验动物学会2021夏季论坛

MODEL-AD: 为晚发型AD构建临床前模型



MODEL-AD

Model Organism Development & Evaluation for Late-Onset Alzheimer's Disease

早发型AD
($<5\%$)



晚发型
AD($>95\%$)

现有模型

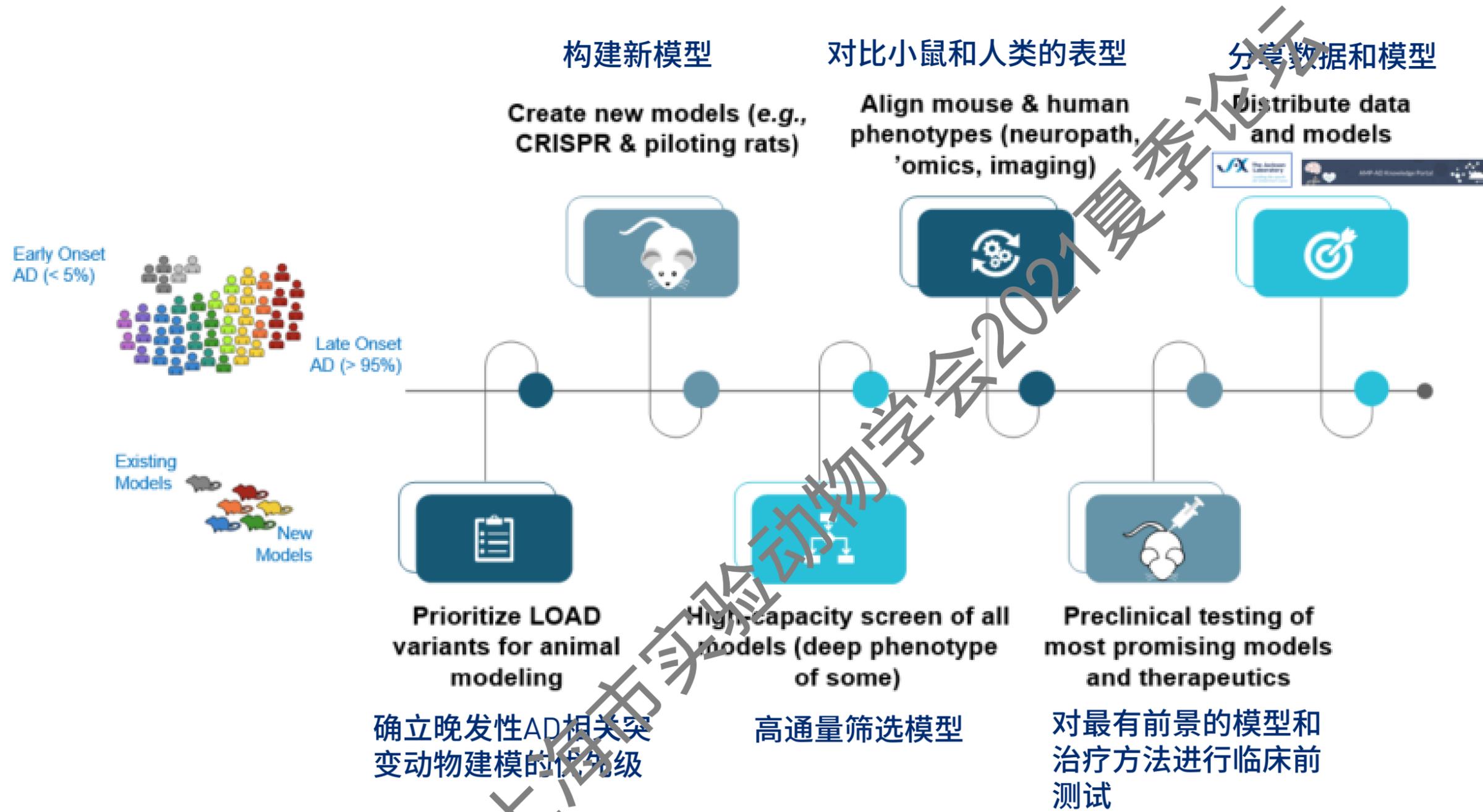


新模型

NIA Grants U54 AG054345 & U54 AG054349



MODEL-AD 项目整体策略



Carter & Howell MODEL-AD



构建晚发型AD的新模型

利用基于人类研究的大量基因组学数据组, MODEL-AD项目结合CRISPR靶向突变进行建模:

- 人源化APOE4
- TREM2*R47H
- 人源化APP (Hu-A β)

C57BL/6J

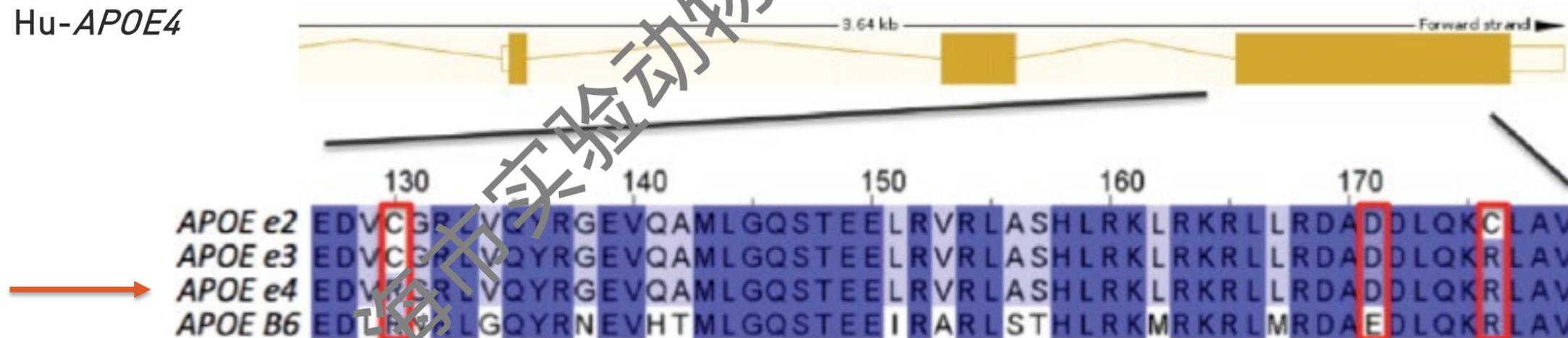


MODEL-AD Program Bioinformatics Core

Model AD Program Disease Modeling Core

构建晚发型AD的新模型

- APOE4是晚发型AD的主要遗传风险
- APOE4纯合子的平均AD发病时间比APOE3纯合子早约15年
- 丰富的淀粉样蛋白病理，Tau蛋白磷酸化及与AD病理相关的小胶质细胞活动



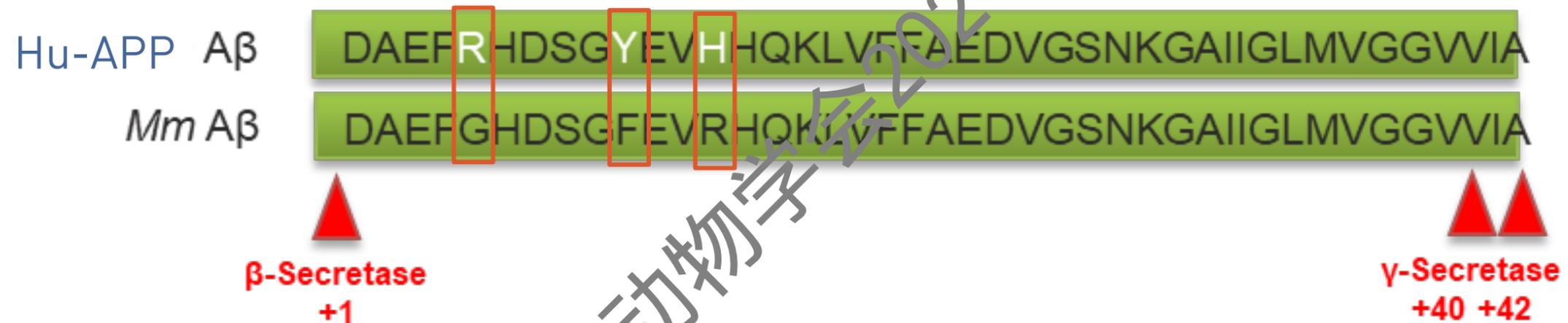
MODEL-AD Program Bioinformatics Core Model AD Program Disease Modeling Core

[Mahley et al 1999 PMID: 10431657](#), [Huang et al 2001 PMID 11447277](#), [Brecht et al. 2004 PMID: 15014128](#) [Raber et al. 2004 PMID: 15172743](#)



构建晚发型AD的新模型

- 人源化wt APP (Hu-Ab) (非家族性突变)



人源化wt APP (A β KLFice) 在内源鼠启动子驱动下表达生理水平的APP

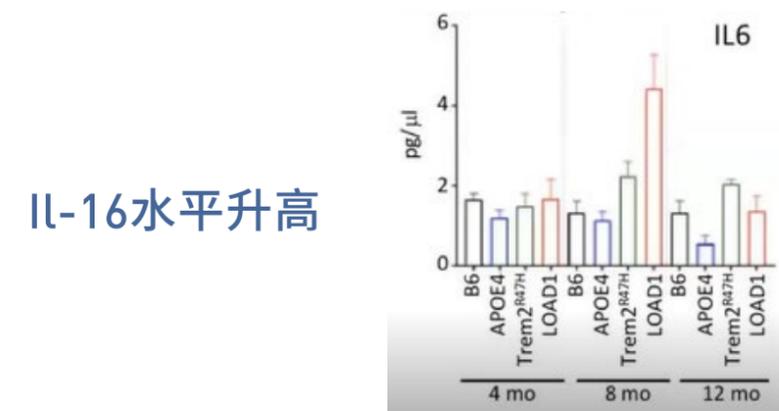
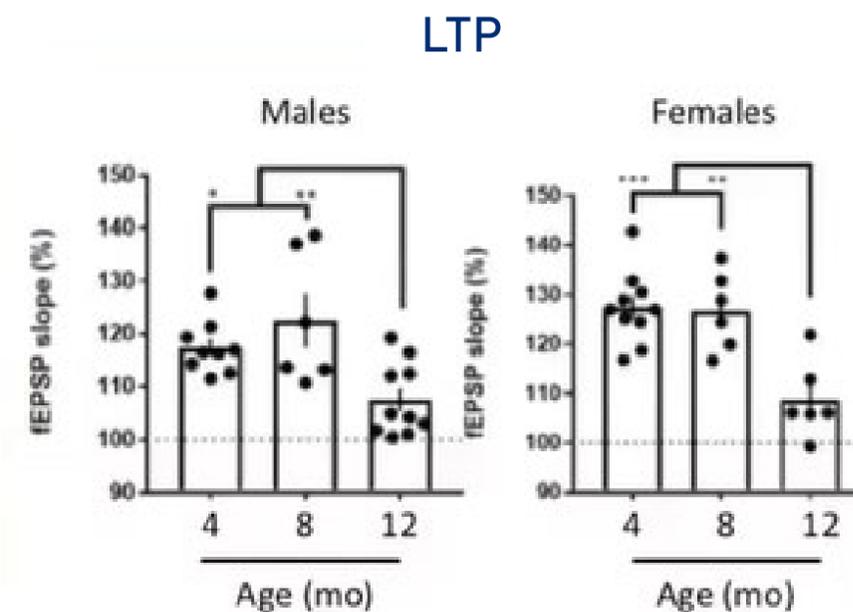
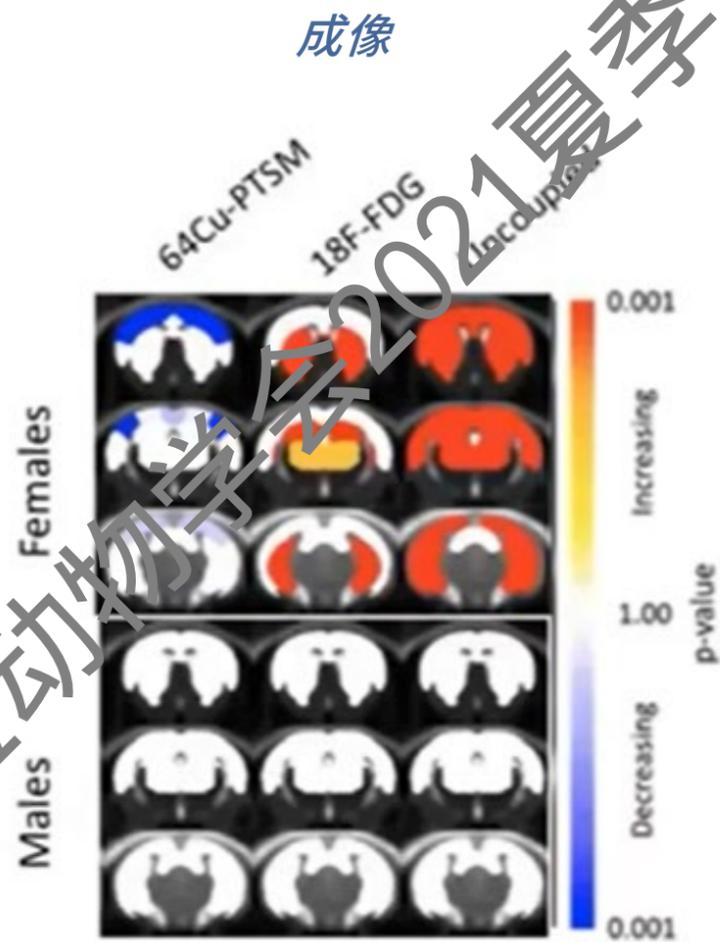
MODEL-AD Program Bioinformatics Core Model AD Program Disease Modeling Core



LOAD 1: B6(SJL)-*ApoE*^{tm1.1(APOE*4)Adiuj} *Trem2*^{em1Adiuj/J}

LOAD 1表型: APOE4 和 Trem2*R47H的综合效应, [Stock No: 028709](#)

- 涉及多个AD相关途径的基因表达变化-与人类病人群体类似
- 转录组: 24月龄时炎症相关通路下调
- 体内成像: 脑血管功能缺陷
- 从4, 8 到 12 月龄逐步出现年龄依赖的LTP下降
- 12月龄时未出现认知能力下降
- 12月龄时未显示有淀粉样蛋白聚集



Data presented by G. Howell at JAX. Kevin Kotredes et al in preparation

Model AD Program Disease Modeling Core

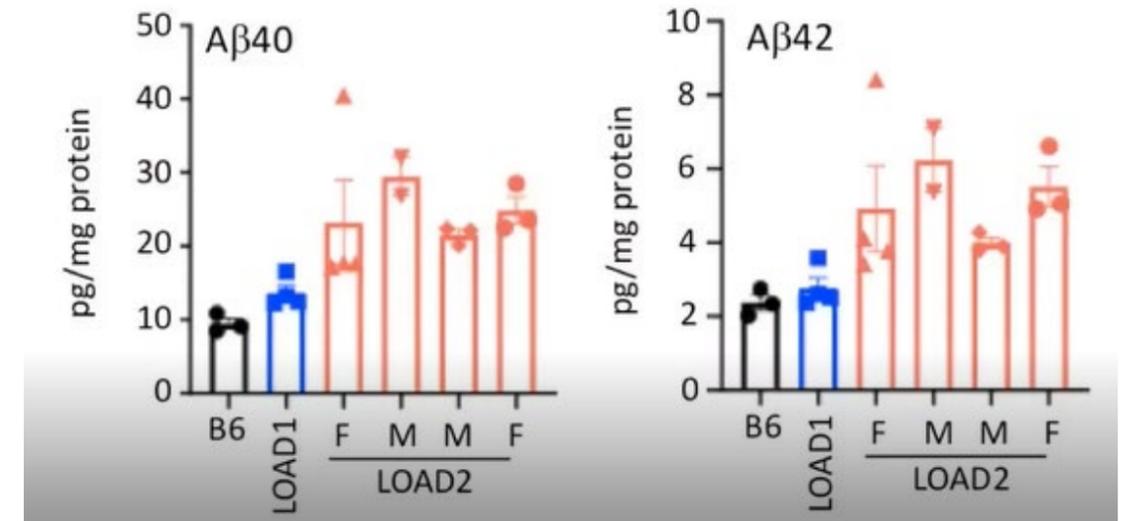
LOAD 2: 在 LOAD1基础上表达人APP

LOAD 2表型: B6.Cg-*Apoe*^{tm1.1(APOE*4)Aduj} *App*^{em1Aduj} *Trem2*^{em1Aduj}/J Stock No. 030670

- 野生型人源APP (Hu-Ab) (无家族型AD突变)



野生型人源APP (Aβ KI Mice) 在小鼠内源启动子驱动下表达生理水平的APP



在JAX查看MODEL-AD模型



- RESEARCH & FACULTY ▾
- EDUCATION & LEARNING ▾
- JAX MICE & SERVICES ▾
- PERSONALIZED MEDICINE ▾
- NEWS ▾
- ABOUT US ▾
- GIVE

MODEL-AD



1 - 74 of 74 Results Show | 100 per page ▾

Sort By | Availability ▾ View | **List** Detail

- Usage

Only show strains that can be used in For-Profit research

- Strain Type

- Congenic
- F1 or F2 Hybrid

- Platform

Cre Expressing

B6(SJL)-*ApoE*^{tm1.1(APOE*4)AdiuJ} *Trem2*^{tm1Aduj/J}

Stock Number #028709 ● Available ●●○○○

This double mutant strain carries a humanized ApoE knock-in mutation (sequence coding for isoform E4) and a CRISPR/Cas9-generated R47H point mutation of the *Trem2* gene. These mice may be suitable for use in studies related to Alzheimer's disease, lipoproteins, arteriosclerosis, and coronary heart disease.

B6(SJL)-*ApoE*^{tm1.1(APOE*4)AdiuJ} (POPULAR)

Stock Number #027894 ● Available ●●○○○

This mutant of the *ApoE* gene carries a humanized ApoE knock-in mutation (sequence coding for isoform E4). These mice may be suitable for use in studies related to lipoproteins, arteriosclerosis, and coronary heart disease.

^ FEEDBACK

<https://www.jax.org/mouse-search>



报告提纲

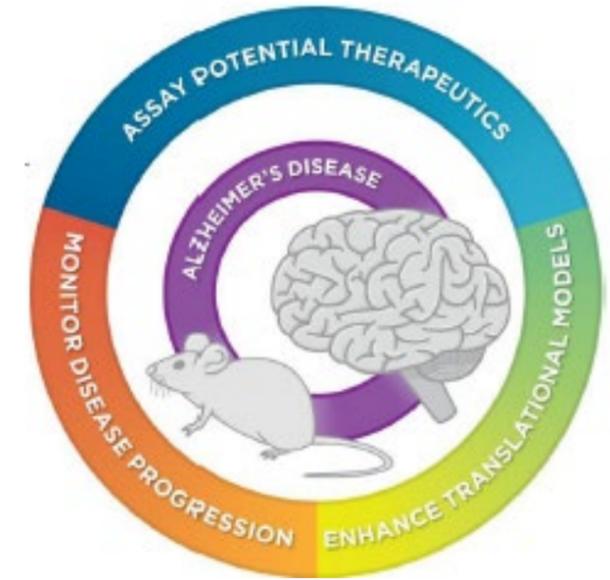
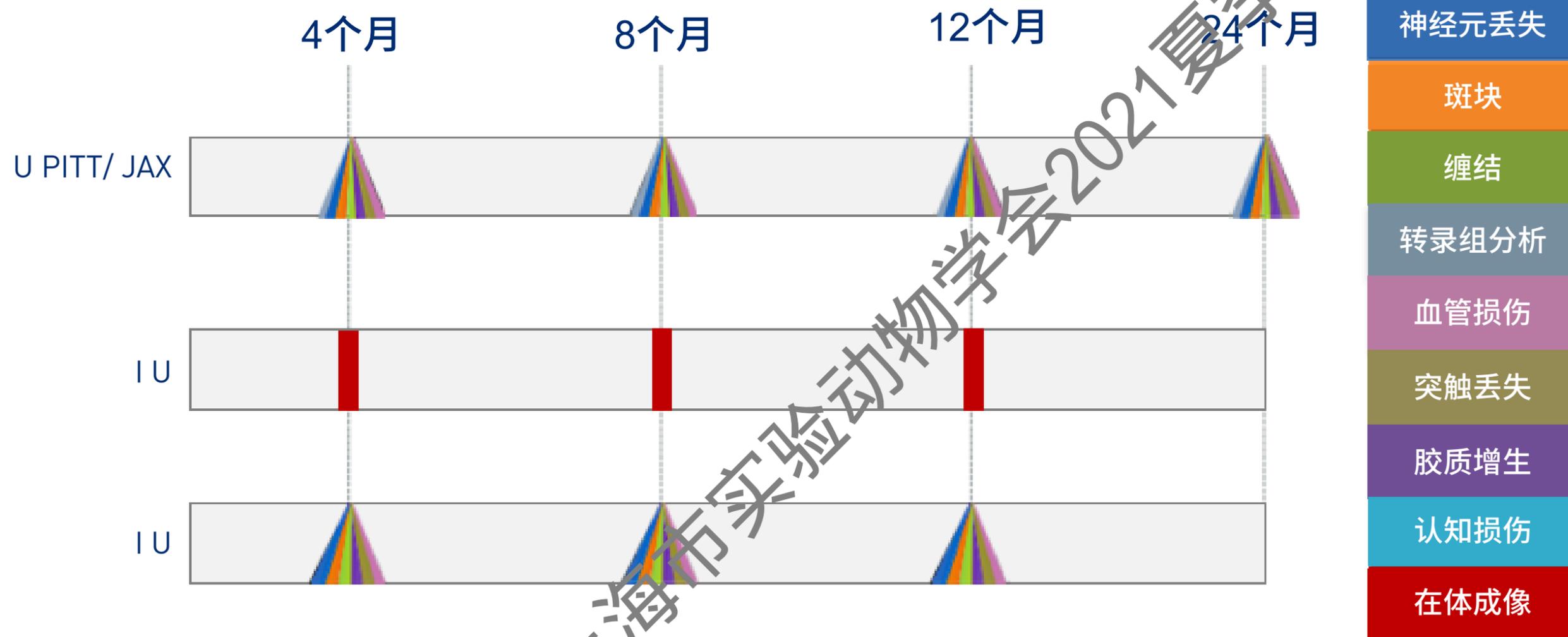


- AD发病机制
- 经典AD模型
- 晚发型AD模型开发
- AD药物临床前测试流程
- 公共在线资源

上海市实验动物学会2021夏季论坛

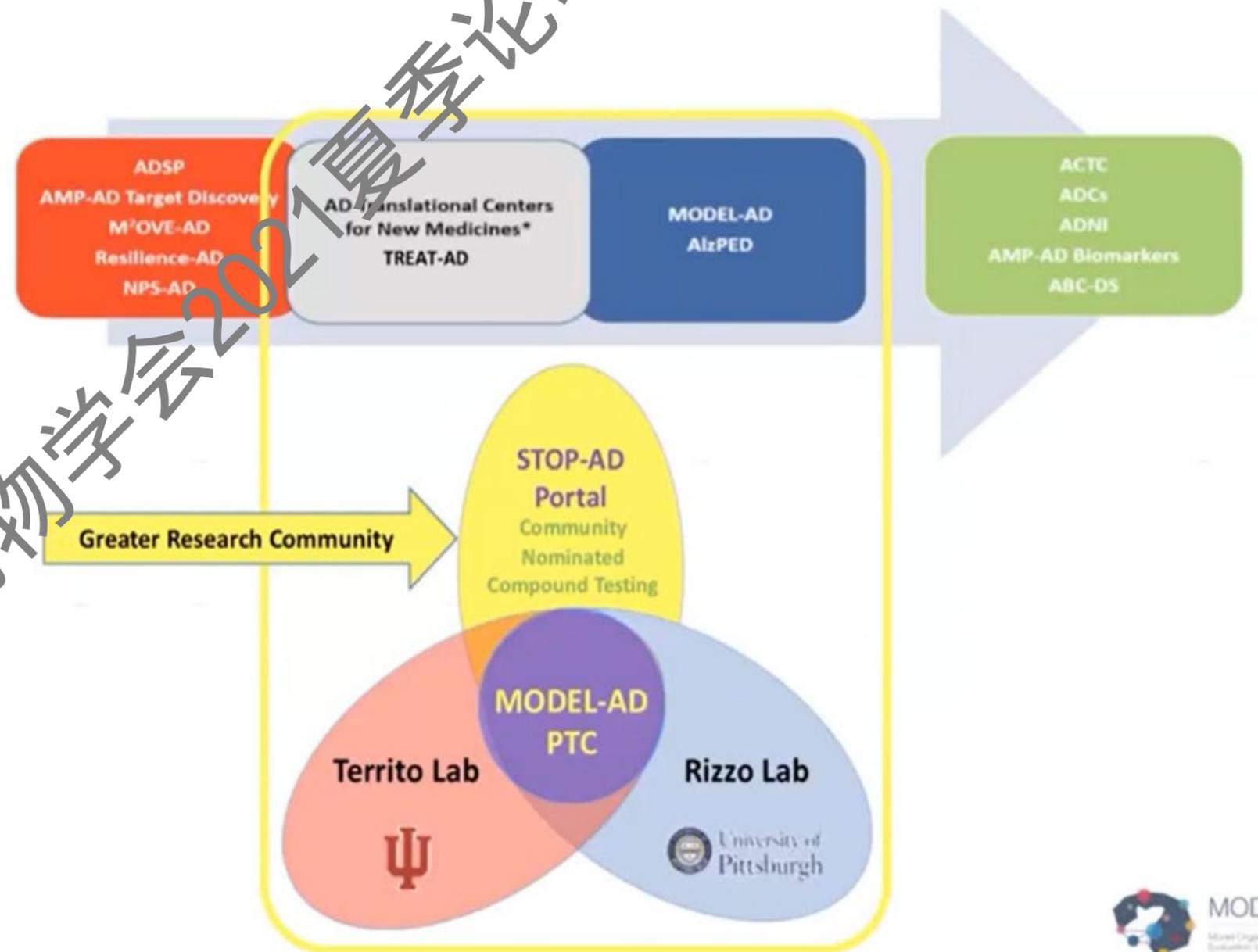
测试潜在治疗药物的流程

临床试验前使用MODEL-AD平台测试潜在治疗药物的流程



使用MODEL-AD 测试流程进行药物有效性研究

- 每年NIH会资助两个通过MODEL-AD进行药物临床前研究的机会
- 通过STOP-AD进行申请
- 提供初期数据
- 申请入口:
<https://stopadportal.synapse.org/#/>
- 对潜在的治疗药物进行严格和公正的评估
- 数据分享



JAX体内药效服务使用的早发型AD模型

JR#	Strain	Pathology (published)	Services:
34840	5XFAD  L	Amyloid, Behavior	Neuro-inflammation (IHC) Amyloid
004193	129-Psen1 ^{tm1Mpm} *	<u>Kainate-induced degeneration</u>	Neuro-inflammation (IHC)
005491	B6.Cg-Mapt ^{tm1(EGFP)Kit} <u>Tg(MAPT)8c</u>  L	Cell body Tau accumulation: 3m	Neuro-inflammation, Tau (IHC)
024854	<u>Tg(Camk2a-tTA)</u> <u>Tg(tetO-MAPT*P301L)</u>  L	Tau accumulation w/o DOX; Neuron loss, P-Tau at 5m	Neuro-inflammation, Tau (IHC)
008169 (Note: C3 Pde6b ^{rd1})	<u>Tg(Pmp-MAPT*P301S)</u>  L	Clasping at 3m, paralysis at 6m. Brain degeneration at 9-12m.	Neuro-inflammation, Tau (IHC)
003741	<u>Tg(Pmp-MAPT)43</u> *	Cortex and brainstem Tau inclusions at 3m, axon loss at 12m	Neuro-inflammation, Tau (IHC)

注意：一些很经典的AD小鼠模型例如：APP/PS1品系，在JAX只提供给科研机构，不对盈利性机构提供。更多相关信息您可以通过小鼠品系详情页面的“使用条款”部分进行了解。

* Cryopreserved



Live on the shelf



Requires a license from the donating institution

报告提纲



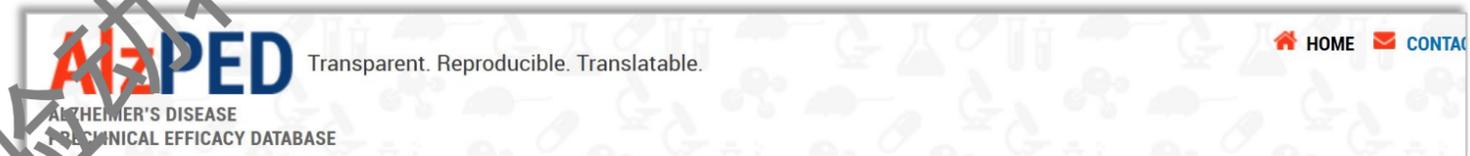
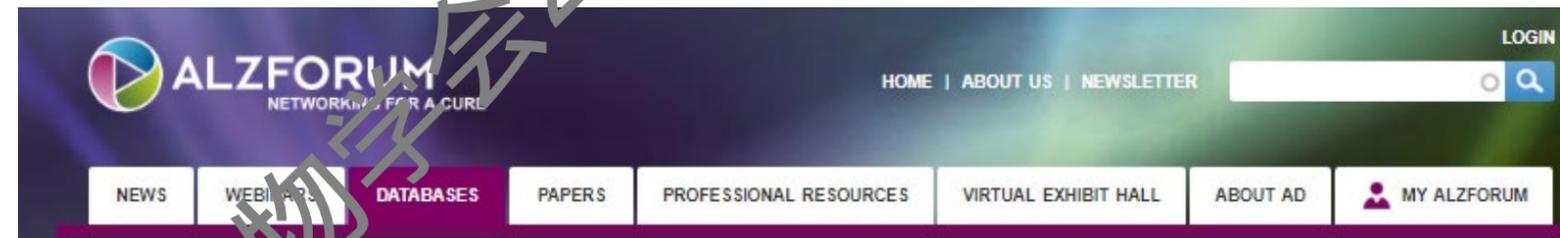
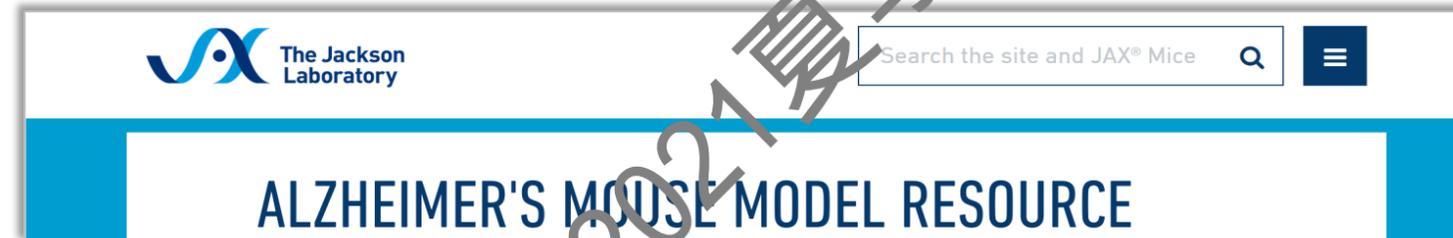
- AD发病机制
- 经典AD模型
- 晚发型AD模型开发
- AD药物临床前测试流程
- 公共在线资源

上海市实验动物学会2021夏季论坛

AD研究的公共资源

提供给所有人使用的临床前模型、实验方法和数据

- [JAX Repository](#)
- [Alzforum](#)
- [AD-Program](#)
- [AGORA Sage](#)
- [AlzPED](#)
- [AD Knowledge Portal](#)



小结

- 选择更具临床相关性的模型进行晚发型AD的研究
- 选择经过验证的更具临床意义的测试及分析方法
- 利用可翻译的AD生物标志物进行评价和测试潜在治疗药物
- 稳健，可靠，可重复
- 利用公共资源来推进您的研究：小鼠模型，研究方法，数据

致谢



Indiana University
Bruce Lamb, Program Director
Paul Territo, PTC Head
Andrew Saykin, BDMC Co-Head
Adrian Oblak, Project Manager
Kwangsik Nho
Tatiana Foroud
Dino Ghetti
Andi Masters
Carla Biesdorf De Almeida
Sara Quinney
Deborah DeBusk, Administrator



The Jackson Laboratory
Gareth Howell, DMP Head
Greg Carter, BDMC Head
Mike Sasner, DMP Co-Head
Kristen Onos
Harriet Williams
Dylan Garceau
Kevin Kotredes
Christoph Preuss
Asli Uyar
Yi Li
Ravi Pandey
Nikhil Milind
Martha Abbott, Administrator



Sage Bionetworks
Lara Mangravite, BDMC Co-Head
Ben Logsdon
Larsson Omberg
Mette Petersen
Svenig Sirberts
Yoonje Chae
Anna Greenwood
Kara Woo
Zoe Leanza



UC Irvine
Frank LaFerla, Program Director
Andrea Tenner, Program Director
Grant MacGregor, DMP Head
Ali Mortazavi, BDMC Head
Kim Green, DMP Co-Head
Marcelo Wood, DMP Co-Head
Andre Obenaus, Imaging Head



University of Pittsburgh
Stacey Rizzo, PTC Co-Head
Zackary Cope
Gabi Little
Sean Williams



MODEL-AD

Model Organism Development & Evaluation for Late-Onset Alzheimer's Disease



National Institute on Aging

National Institute on Aging
Grants:
U54 AG054345 & U54 AG054349



谢谢大家!



技术支持:

电话: 400-001-2626

邮件 micetech@jax.org

询价下单

请联系JAX合作伙伴北京澄天

电话: 400-693-5700

邮件 orderquest@jax.org

网站: jax.ibiocart.com



上海市实验动物学会2021夏季论坛

