

项目名称：基于临床病理相似度的阿尔茨海默病转基因小鼠模型优化研究与应用

项目简介：

1. 科技领域

新近的流行病学资料显示，全球已有大约 4680 万阿尔茨海默病（AD）患者，用于 AD 的年费用高达 8000 亿美元（引自世界阿尔茨海默病最新报告），远高于苹果等巨头的市场价值；其中我国 AD 患者约为 800 万。目前，AD 的医疗已不是单纯的医学问题，而变成亟待解决的社会问题。合适的动物模型是开展 AD 基础研究与药物研制的必要手段，然而已有的 AD 动物模型均为不完整模型（incomplete models），临床相关性较低，对疗效的预测性较差，进而导致 AD 治疗药物研制在临床阶段大面积失败，耗费了巨大的研究资源，延误了 AD 患者的治疗机会。因而，建立符合 AD 患者临床病理特点的动物模型是未来 AD 基础研究和药物研制取得实际成效的关键之一。

本项目属于脑疾病动物模型领域。通过对已有动物模型缺陷的反思、建立新模型进行比较分析，进而达到优化疾病动物模型的目的。基于 AD 患者的临床病理特点，我们从 A β 斑块或/和神经纤维缠结在脑内分布、发展次序和病理成熟度等多个角度复制更符合 AD 患者临床病理的动物模型，解决了目前不完整动物模型海马 Tau 病理密度与成熟度较弱、神经元丧失的表型轻微甚至缺如、神经炎症反应强度差的问题。尤其是模型鼠的学习记忆功能损害表型更加稳定，更符合 AD 的临床特点。优化的 AD 物模型为该病的分子病理机制研究和治疗药物研制打下了扎实的基础。

2. 主要技术创新内容

本项目主要技术创新点

①解决了目前模型存在的海马 Tau 病理密度与成熟度较弱的问题。

鉴于海马区 Tau 的密度与成熟度问题，将不同特点的斑块模型与不同突变和/或不同启动子的 Tau 转基因小鼠交配，筛选出早期即具有突出海马 Tau 病理的 FADT 模型。

②优化了目前模型神经元丧失不稳定、神经炎症反应差的缺陷。

FADT 模型的 Tau 病理可逐步进展至大脑皮层，具有选择性和进行性神经元丧失的特定。

③模拟了选择性和进行性学习记忆功能损害模型。

前期 SAT 模型学习记忆功能损害表型不显著，FADT 模型具有选择性和进行性学习记忆功能损害的特点。

④探索了加速 Tau 病理进展及其他新表型的 AD 模型。

发现 FADT 小鼠的细胞死亡相关分子 Rip3 基因敲除后 Tau 病理进展加快，并出现突出的神经元丧失表现。

3. 知识产权及应用推广情况

本项目是基于 AD 患者临床病理特点对目前常用的 AD 动物模型进行优化，并在后续实验中加以进一步验证。至今，本项目发表的 7 篇 AD 小鼠模型相关论文引用次数

累计已达 906 次。本项目优化的 AD 动物模型也已在复旦大学、香港浸会大学、湘潭大学、华南理工大学等多个相关研究项目组应用。将这些模型应用于临床前 AD 药物试验，也在进一步扩大中。应用临床相关性较好的动物模型势必降低 AD 药物研发资源的巨大浪费，有助于产生新的知识产权与社会效益。

发表论文著作情况：

| 序号 | 论文著作 | 通讯作者 | 被 SCI、EI 收录 | 引用次数 |
|----|---|-----------------|-------------|------|
| 1 | Pastorino L*, Sun AY* , Lu PJ*, Zhou XZ, Balas`tk M, Finn G, Wulf GM, Lim J, Li SH, Li XJ, Xia W, Nicholson L, Lu KP. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and Abeta production[J]. Nature 2006; 440: 528-534. [IF=40.137] * Co-first authors. | | √ | 433 |
| 2 | Liou Y*, Sun AY* , Ryo A, Zhou XZ, Yu ZX, Huang HK, Uchida T, Bronson R, Bing G, Li X, Hunter T, Lu KP. Role of the prolyl isomerase Pin1 in protecting against age-dependent neurodegeneration[J]. Nature 2003; 424: 556-561. [IF=40.137] * Co-first authors. | | √ | 382 |
| 3 | Zhang QP, Zhang XG, Sun AY* . Truncated tau at D421 is associated with neurodegeneration and tangle formation in the brain of Alzheimer transgenic models[J]. Acta Neuropathologica 2009;117(6):687-97. [IF=12.213] * Corresponding author. | Sun AY | √ | 29 |
| 4 | Lv G, Cui BP, Lan HC, Wen Y, Sun AY* , Tao Y*. Diarylethene based fluorescent switchable probes for the detection of amyloid-β pathology in Alzheimer's disease[J]. Chem Commun, 2015, 51(1):125-8. [IF=6.319] *Co-corresponding author. | Sun AY Tao Y | √ | 23 |
| 5 | Zhang QP, Zhang XG, Chen J, Miao YY, Sun AY* . Role of caspase-3 in tau truncation at D421 is restricted in transgenic mouse models for tauopathies[J]. J Neurochem 2009, 109(2):476-84. [IF=4.083] *Corresponding author. | Sun AY | √ | 18 |
| 6 | Lv G, Sun AY* , Wei P, Zhang N, Lan H, Yi T*. A spiropyran-based fluorescent probe for the specific detection of β-amyloid peptide oligomers in Alzheimer's disease[J]. Chem Commun. 2016;52(57):8865-8. [IF=6.319] * Co-corresponding author. | Sun AY Yi T | √ | 14 |

| | | | | |
|----|--|--------|---|---|
| 7 | Sun AY*, Liu M, Bing G. Improving the specificity of immunological detection in aged human brain tissue samples[J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2010;2(1):29-35. [IF=2.582] *Corresponding author. | Sun AY | √ | 7 |
| 8 | Li YH [#] , Xu D [#] , Sun AY ^{##} , Ho S-L [#] , Poon CY, Ng OTW, Yung K, Yan H, Li HW [*] , Wong MS [*] . Fluoro-substituted cyanine for reliable detection of amyloid-β oligomers and neuroprotection against amyloid-β-induced toxicity[J]. Chem Sci 2017; 8(12): 8279–8284. [IF=8.668] #Co- first authors; * Co-corresponding author. | | √ | |
| 9 | 张骑鹏, 孙安阳*. CRISPR/Cas9 基因编辑技术在脑科学中的应用策略[J], 科学通报, 2017, 62(31): 3583–3593. | 孙安阳 | | |
| 10 | 孙安阳: 阿尔茨海默病转基因小鼠模型。见“医学实验动物技术”, 魏泓主编。人民卫生出版社, 北京, 2016, p852-p862 | | | |

注：相关期刊的影响因子为最新影响因子数据。

主要完成单位：

上海健康医学院

主要完成人：

孙安阳、李文惠、陈培清、张宁