

系统性红斑狼疮模型和临床前药效研究

杰克森实验室 (JAX) 体内药效服务使用系统性红斑狼疮 (SLE) 小鼠模型 (包括 MRL/MpJ- *Fas*^{lpr}/J 和 NZBWF1/J) 提供临床前药物疗效研究。这些模型可以重现与人类 SLE 相关的许多临床特征, 并已广泛用于评估新的治疗方案。

JAX 临床前体内药效研究的优势

- 项目可以获得来自 JAX 研究人员的支持, 他们对于模型系统的基础生物学背景非常了解。
- 能够根据供试品的作用方式 (mode of action, MOA) 合作开展研究工作。
- JAX 可以提供具有临床转化性的相关数据, 用以支持预期的 MOA, 从而避免在不必要或不相关的数据点上浪费资源。
- 拥有为客户开展大规模研究的丰富经验。



模型对比

表型	SLE 患者	MRL/MpJ- <i>Fas</i> ^{lpr} /J (品系货号 000485)	NZBWF1 (品系货号 100008)
蛋白尿	✓	✓	✓
自身抗体	✓	✓	✓
免疫失调	✓	✓	✓
肾小球肾炎	✓	✓	✓
皮炎	✓	✓	✗
抑郁症	✓	✓	✗
SLE 基因	✓	✗	✓
性别偏倚	女性	雌性	雌性
发病年龄	16-55 岁	~12 周	~30 周
半数生存期	不适用	~25 周	~45 周
可发货周龄	不适用	3 至 8 周	3 至 20 周

使用 NZBWF1 的药效研究示例

- 预防性或治疗性给药策略 (10 只小鼠/组)。
- 通过每周蛋白尿水平监测疾病的发作和进展。
- 使用 AU680 分析仪 (血液尿素氮/肌酐) 对血清临床生化指标进行纵向评估, 并通过 ELISA 法测定血清抗 dsDNA 抗体水平。
- 通过流式细胞仪对 PBMC 和脾细胞进行活体和处死后免疫表型分析。
- 对肾脏进行显微镜检查, 并对肾小球、肾间质、肾小管、血管和免疫细胞浸润进行病理评分。

预防性研究设计

小鼠年龄 (周)	20 至 25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35-43
研究周数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10+
	成熟	抽血					抽血				心脏穿刺
		蛋白尿、dsDN抗体、血清 尿素氮/肌酐、尿液 ACR									小鼠尸检
		↑ 开始预防性给药 (蛋白尿 < 1)					↑ 开始治疗性给药 (蛋白尿 > 1)				

代表性数据

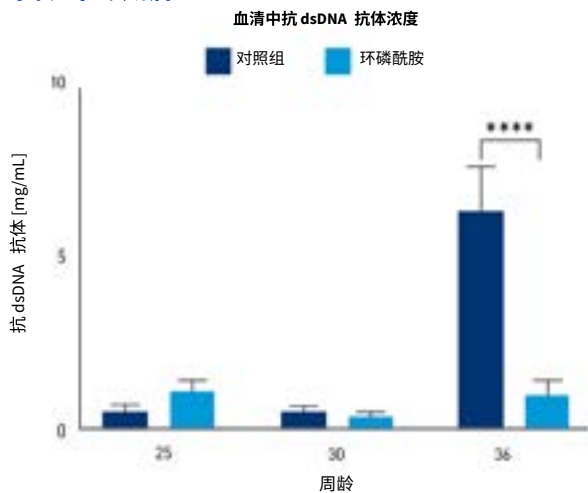


图 5: 环磷酰胺有效降低了 NZBWF1 小鼠血清中抗 dsDNA 抗体浓度

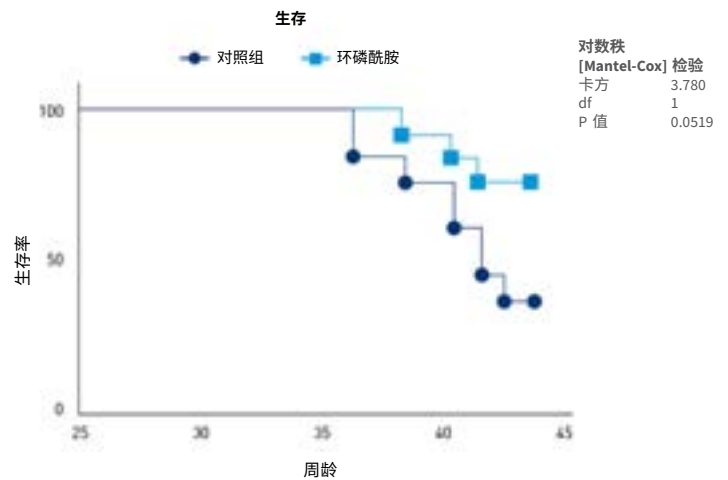


图 6: 环磷酰胺可以改善 NZBWF1 小鼠的存活率

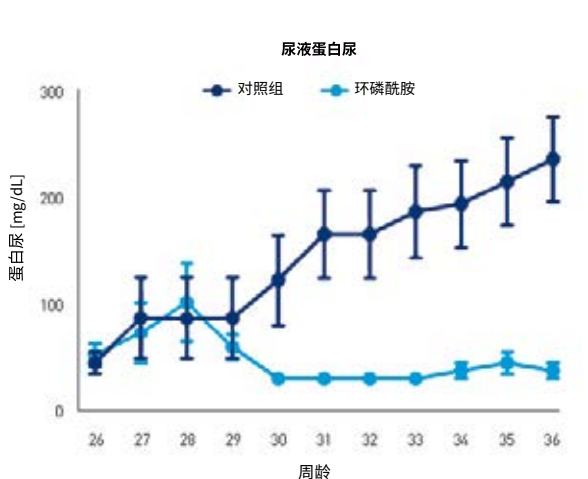


图 7: 大约 27 周时出现蛋白尿增加, 环磷酰胺可以降低蛋白尿增加

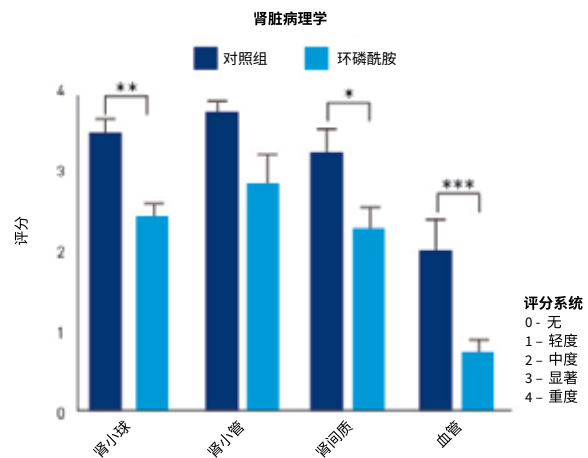


图 8: 肾脏不同部位的组织病理学评分显示环磷酰胺治疗后有所改善

使用 MRL-*lpr* 的药效研究示例

- 预防性或治疗性给药策略 (10 只小鼠/组)。
- 通过每周蛋白尿水平监测疾病的发作和进展。
- 使用 AU680 分析仪 (血液尿素氮/肌酐) 对血清临床生化指标进行纵向评估, 并通过 ELISA 法测定血清抗 dsDNA 抗体水平。
- 皮肤病损的半定量评分。
- 通过流式细胞仪对 PBMC 和脾细胞进行活体和处死后免疫表型分析。
- 对肾脏进行显微镜检查, 并对肾小球、肾间质、肾小管、血管和免疫细胞浸润进行病理评分。

预防性研究设计

小鼠年龄 (周)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-25
研究周数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10+
	适应环境	抽血					抽血				心脏穿刺
	蛋白尿、dsDNA 抗体、血清尿素氮/肌酐、皮肤病损评分										小鼠尸检
		↑ 开始预防性给药 (蛋白尿 < 1)					↑ 开始治疗性给药 (蛋白尿 > 1)				

代表性数据

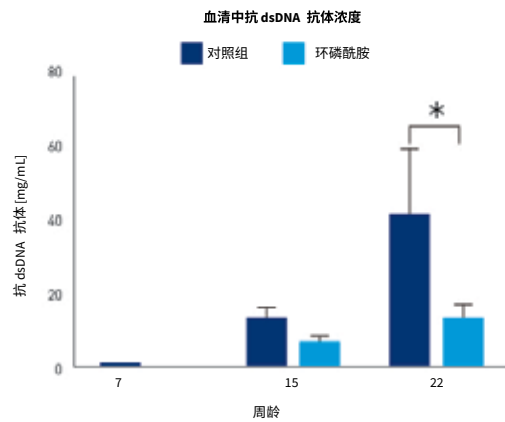


图 1: 环磷酰胺有效降低了 MRL-*lpr* 小鼠血清中抗 dsDNA 抗体浓度

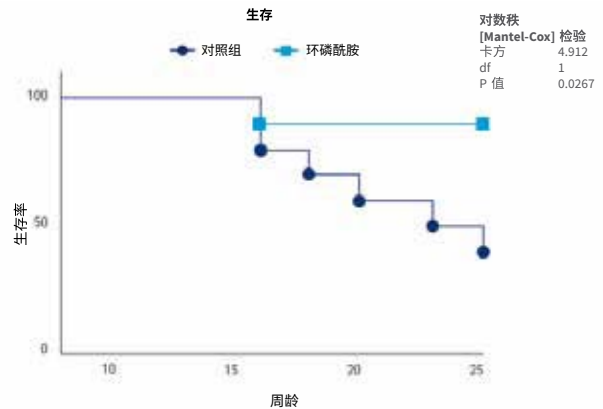


图 2: 环磷酰胺可以改善 MRL-*lpr* 小鼠的存活率

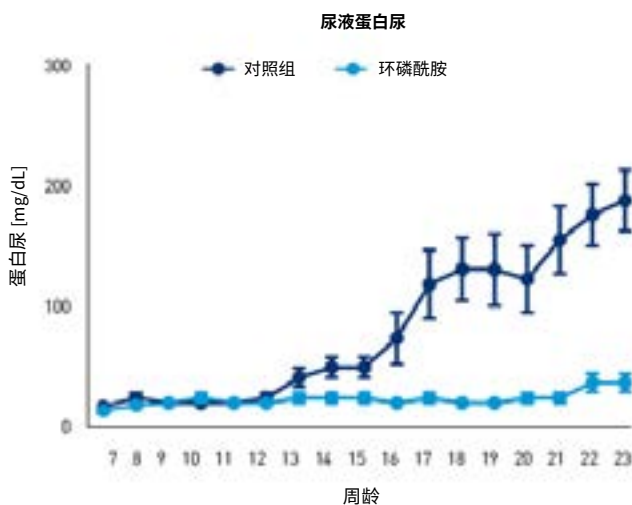


图 3: 大约 10 周龄时出现蛋白尿增加, 环磷酰胺可以降低蛋白尿增加

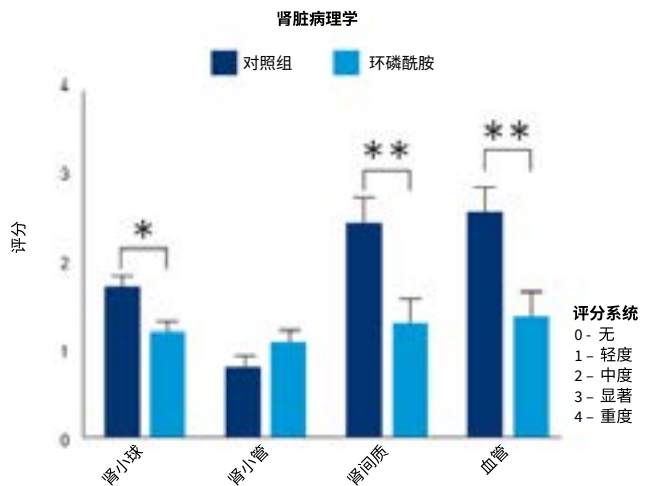


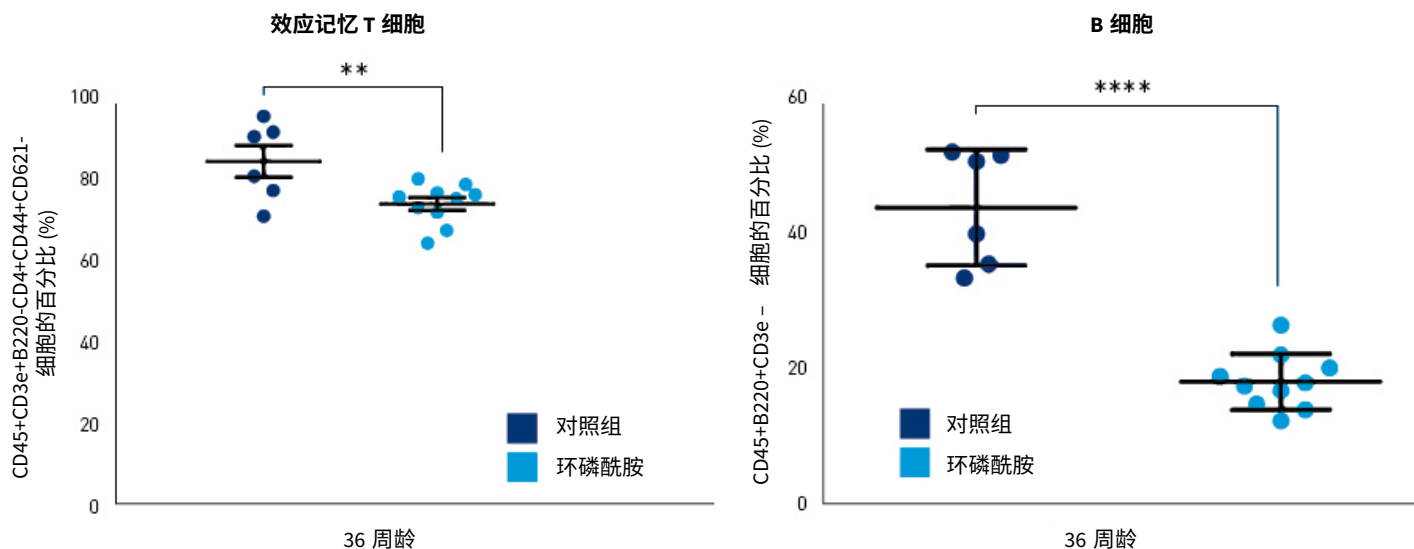
图 4: 肾脏不同部位的组织病理学评分显示环磷酰胺治疗后有所改善

结论

- MRL-*lpr* 小鼠自发出现与人 SLE 类似的症状, 包括器官功能衰退 (蛋白尿、尿素氮/肌酐升高、器官重量增加和肾脏组织病理学变化) 及死亡。
- 环磷酰胺是用于人类 SLE 的治疗方法, 在该 MRL-*lpr* 小鼠模型中显示出疗效。

NZBWF1 示例数据：预防性研究

淋巴细胞流式检测



结论

- NZBWF1 小鼠自发出现与人SLE类似的症状，包括蛋白尿、血清尿素氮和肌酐水平升高以及狼疮性肾炎。
- 环磷酰胺是一种有效的免疫抑制剂，可以减轻疾病的临床症状。
- 通过流式细胞仪进行免疫分型，为探索供试品在细胞水平上调节免疫系统的能力提供了一种方法。

参考文献

Perry D, et al. 2011. Murine models of systemic lupus erythematosus. J Biomed Biotechnol 2011;27:1694. [PubMed: 21403825]

杰克森实验室 The Jackson Laboratory

上海市浦东新区金科路 2889 弄 3 号长泰广场 C 座 629 室

技术支持

电话：400-001-2626

邮件：micetech@jax.org.cn

网站：www.jax.org.cn

询价下单：

电话：400-693-5700

邮件：orderquest@jax.org.cn

网站：jax.ibiocart.com



扫码关注官方微信

