

艾滋病的人源化动物模型

一、艾滋病概述

艾滋病(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), 是由人免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)引起, 以全身免疫系统严重损害为特征的传染性疾病, 是20世纪危害人类健康和生命最严重的病毒性疾病之一。HIV是一种能攻击人体免疫系统的病毒。它把人体免疫系统中最重要CD4⁺T淋巴细胞作为主要攻击目标, 大量破坏该细胞, 使人体丧失免疫功能。因此, 人体易于感染各种疾病, 并可发生恶性肿瘤, 病死率较高。HIV在人体内的潜伏期平均为8~9年, 患艾滋病以前, 可以没有任何症状地生活和工作多年。

艾滋病早已成为全球关注的公共卫生和社会热点问题, 艾滋病的预防与治疗也成为当代生物医学研究的前沿热点之一。

二、艾滋病动物模型简介

免疫系统人源化的小鼠模型, 在一定程度上模拟了免疫系统健全的人, 可以用于针对免疫系统的各种疾病模型, 该模型可以用于细胞发育、感染性疾病、自身免疫病以及肿瘤治疗等, 为研究临床疾病提供了良好的研究平台。

人源化小鼠用于HIV的研究最为广泛, 也最成熟, 可以用于HIV研究的各个领域, 包括致病机理、新型治疗手段和疫苗研究等。Chen等在HIV感染的人源化小鼠上, 证明了干扰素在HIV致病中的双重作用; Nussenzweig团队利用HIV感染的人源化小鼠, 一直致力于研究抗HIV的广谱性中和性抗体, 已经取得了非常好的临床结果; HIV感染的人源化小鼠模型也常用于评价各种HIV治疗的药物。

研究目的	实验内容	参考文献
建立感染模型	Baenziger S, PNAS,2006; Zhang L. ,Blood,2007; Sun Z.,J Exp Med,2007;	
致病机理	调节性T细胞	Jiang Q. et al.,Blood, 2008
	肠道LPS与免疫活化	Hofer U. PLoS Pathog. 2010
	病毒进化	Ince WL. 2010. J Virol
	病毒进化, Apobec3G 功能	Sato K. 2010. J Virol.
	CD8 ⁺ T 细胞的抗病毒免疫反应	Groantla Santhi. 2010. J Virol.
记忆性CD4 ⁺ T细胞选择性感染和杀伤	Nie C. 2010. Virology	
抗病毒药物	HAART 药物	Sango K. ARHR. 2010
	粘膜给药	Denton PW. 2010. PLoS One
	小肽类药物	Van Duyne, R. 2008 Virology
基因治疗	抗HIV抗体转基因	Joseph A et al. 2010. J Viol
	抗病毒的 siRNA	Kumar P. et al. 2008 Cell
	CCR5 shRNA	Shimizu S. et al 2010. Blood
	CCR5 siRNA	Kim SS. 2010. Mol Ther.
	抗病毒的反义RNA	Mukherjee R. 2010 Mol Ther
疫苗研究	抗HIV免疫反应	Brainard DM. 2009. J Virol
	抗HIV免疫反应	Sato K. 2010. Vaccine
免疫治疗	PD-1抗体	Seung, 2013. PLOS one; Palmer, 2013, JI
	HIV 中和抗体	Balazs, 2011. Nature; Hur, 2012. Blood Keim, Nature 2012; Horwitz, 2013. PNAS; Diskin, 2013. JEM;

三、艾滋病的人源化动物模型制作方法

1.NRG 小鼠饲养：NRG 小鼠需要饲养在隔离器或者单独的房间 IVC 中。

2.纯化造血干细胞：用 CD34 纯化干细胞试剂盒，纯化脐带血中造血干细胞，纯化的细胞当天移植。

3.将 4-6 周 NRG 小鼠提前 2 小时辐照，剂量是 1.5Gy。

4.将纯化的 CD34+造血干细胞尾静脉注入照射后的小鼠体内，每只小鼠注射 1×10^5 细胞。

5.12 周后，采血检测人细胞的比例：抗小鼠 PE-CD45；抗人 APC CY7-CD45；抗人 APC-CD3。

6.麻醉小鼠，用 HIV 病毒，静脉感染。

7.感染 4 周后，检测 HIV 病毒的 RNA。

8.动物 IACUC：YHS19003-于海生-HIV 感染的人源化小鼠模型

四、艾滋病的人源化动物模型指标检测

1. 造血干细胞纯化：CD34+细胞的纯度，流式染色在 90%以上；

2. 模型构建成功：

检测外周血、脾脏和骨髓的人细胞的比例，一般在 hCD45 在 20-60%；

组化染色脾脏、淋巴结、骨髓和肝脏，都有人细胞；

解剖后，在肠系膜位置，有淋巴结。

外周血中检测 HIV 病毒

组化染色 HIV 病毒蛋白 p24

流式染色人 CD4 和 CD8, CD4 与 CD8 比值下降，CD4 细胞数降低。

3. 病毒学检测

五、模型发表文章

1. Cheng L, Yu H, Li G, Li F, Ma J, Li J, Chi L, Zhang L, Su L. (2017). "Type I interferons suppress viral replication but contribute to T cell depletion and dysfunction during chronic HIV-1 infection." JCI Insight 2(12).

2. Cheng L, Ma J, Li J, Li D, Li G, Li F, Zhang Q, Yu H, Yasui F, Ye C, Tsao LC, Hu Z, Su L, Zhang L. (2017). "Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs." J Clin Invest 127(1): 269-279.