



预测肿瘤药物临床试验效果的动物模型新进展

余 飞, 丁 慧

(南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

【摘要】 基于人体试验的实际应用及伦理方面的考虑, 合适的动物模型对于肿瘤药物研发至关重要。制药公司和研究机构在肿瘤治疗新药的开发过程中消耗大量资源, 最佳动物体内模型的选择可以改进或缩短研发进程。在技术复杂性方面, 肿瘤遗传工程小鼠模型(GEMM)已逐步完善, 并且 GEMM 能够准确重建人类肿瘤的同源发生, 为加快肿瘤药物的开发提供机遇。本文主要综合比较预测肿瘤药物临床试验效果的不同类型动物模型, 探讨其优劣, 并对体内模型的评估方法及与临床转化等进行简述, 为肿瘤药物临床前试验提供参考。

【关键词】 抗肿瘤药物; 模型; 动物; GEMM; 临床转化

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 06-0065-06

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2015. 006. 013

Progress in animal models for predicting the results of clinical trials of cancer drugs

YU Fei, DING Hui

(Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Due to practical and ethical concerns associated with human experiments, animal models have been essential in cancer research. Vast resources are expended during the development of new cancer therapeutics, and selection of optimal in vivo models should improve this process. Genetically engineered mouse models (GEMM) of cancer have progressively improved in technical sophistication and, accurately recapitulating the human cognate condition, have provided opportunities to accelerate the development of cancer drugs. In this article we consider the different types of animal models used for predicting the results of clinical trials of cancer drugs, and discuss the strengths and weaknesses of each in this regard. In addition, the methods of predicting in vivo models and clinical translation are discussed.

【Key words】 Antineoplastic drugs; Model animal; GEMM; Clinical transformation

制药公司和研究机构在开始抗肿瘤药物临床试验之前, 一般会进行广泛的临床前研究, 利用体外(细胞培养)和体内(动物实验)试验来探讨药物的初步疗效、毒性和药物代谢动力学。肿瘤生物学、化疗和靶向治疗的试验曾广泛使用体外培养的细胞, 对肿瘤研究的前期进展有一定贡献。然而, 体外试验有较大的缺点, 如无法复制三维肿瘤结

构, 缺乏肿瘤微环境以及细胞培养基中生长因子和细胞因子的人为设置等^[1]。早期的在体试验主要用来验证药物安全性, 以帮助研究人员决定该候选药物是否具有进一步研究的价值。国外多个国家的食品、药品管理局(FDA)和卫生部都规定在人体接受一个新分子试验前必须进行动物实验。所以, 在药物开发过程中为了得到能准确反映疗效的模

【基金项目】 中央高校苗圃项目(编号:20620140707)。

【作者简介】 余飞(1982-), 女, 助理研究员, 主要研究方向: 实验动物学。E-mail: yufei0802@yeah.net。

【通讯作者】 丁慧(1983-), 女, 助理研究员, 主要研究方向: 肿瘤学。E-mail: huiding@126.com。

拟条件,选择最合适的体内模型必不可少。使用能够重建人类恶性肿瘤复杂程度的动物模型开发创新的临床前试验,能够推进药物开发,提高潜在的临床试验新疗法成功率。本文就预测肿瘤药物临床试验效果的动物模型新进展及与临床转化等问题作简要综述。

1 常用的体内动物模型类型

目前在肿瘤学药物研发中最常用的动物模型系统仍然是可移植的或植入模型,即将培养的人(异种移植)或小鼠(同种异体移植)细胞或肿瘤组织外植物移植到免疫缺陷或免疫活性低的受体小鼠体内。这些模型已经广泛地用于为临床试验选择优先考虑的药物,在新的肿瘤干预措施的有效性和安全性评估方面起到重要作用。

1.1 异种移植模型

1.1.1 异种异位移植模型:异种异位移植模型是通过移植人体细胞或组织片段至免疫缺陷小鼠皮下而产生的模型,异种移植瘤通常是生长迅速且往往对化疗敏感的少数人体细胞系,目前已经建立了几乎所有的人类肿瘤动物模型^[2]。皮下移植模型有快速检查相对均一的肿瘤大样本的能力,这些肿瘤的生长以及对药物的反应易于评估。虽然受体相关的免疫调节作用被破坏,异种移植模型仍是评价人源化单克隆抗体如曲妥珠单抗和贝伐单抗直接效用的一个有用方法。但是,虽然这些模型相对便宜、便捷易使用,却并不能完全代表相应的人类肿瘤。

1.1.2 异种原位移植模型:异种原位移植模型是通过移植患者肿瘤组织或肿瘤细胞至免疫缺陷小鼠相应器官膜下的原位位点而产生。原位模型的建立更具技术挑战性,但是,它们在检测微环境(尽管人体细胞和组织处在小鼠微环境下)及转移扩散的影响方面具有优势。例如,药物敏感性和血管化这类已知受肿瘤微环境影响较大的参数必须在原位移植模型中检测^[3]。也有一些实例对皮下模型和原位模型进行了比较,相较于简单的皮下种植模型,原位移植肿瘤的潜在优势需要进一步研究^[4]。

1.2 同源(同种)移植模型

1.2.1 同源(同种)异位移植模型:同源(同种)异位移植模型是通过将小鼠肿瘤组织或肿瘤细胞皮下注射至免疫活性受体鼠内而产生的,这类模型避免了在其它异种移植模型中发现的免疫缺陷。然而,可能由

于人类和小鼠细胞生物学先天的差异,在同系或基于细胞分析检测到的药物的治疗活性和其在人类临床应用中的疗效之间相关性并不理想。

1.2.2 同源(同种)原位移植模型:同源(同种)原位移植模型是将小鼠肿瘤组织或肿瘤细胞移植至活性受体小鼠相应器官膜下的原位位点而产生的,这类模型既避免异种移植模型中发现的免疫缺陷又提供与该肿瘤起源相同的体内微环境,保持肿瘤细胞原有的生物学特性。但可能由于不能准确的重建肿瘤和受体之间复杂的相互作用,这类模型临床相关性较差。

1.3 遗传工程小鼠模型(GEMMs)

在治疗领域当前研究最多的小鼠模型系统是遗传工程小鼠模型(GEMMs),在这些模型中肿瘤发生在原位或在适当的组织间生成从而模拟复杂的成瘤过程(表1)。因此,携带天然恶性肿瘤遗传特征的 GEMMs 可以概括除临床行为之外的肿瘤生物学表现并提供一个替代传统临床前试验的选择^[5]。人类肿瘤模型的 GEMMs 具有相似的遗传质谱,并且这些基因质谱可以在适当的细胞类型中找到。部分具有优异特性的 GEMMs 已用于临床前药物评价试验,例如已报道的 Kras 驱动的非小细胞肺癌和胰腺癌模型^[6,7]。但是 GEMM 也存在一些固有缺陷,如成瘤时间较长,不易监测肿瘤发展,需要复杂的育种计划等。尽管有这些限制,GEMMs 在加速新药评估研制领域仍有很大潜力。

2 体内动物模型的评估

动物模型建立后,目前有多种方法来决定其是否可以准确的预测新疗法的反应。对标准治疗的反应,该模型可以评定^[8];即使肿瘤恶性程度限制有效的治疗方法,即便肿瘤未见疗效,但仍要评价目前使用的药品。如果模型对治疗有反应而相应的人类癌症对治疗未见效果,很可能该模型无法有效的预测新药,这是异种移植模型对新型疗法预测效果较差的原因之一^[2]。

评估在体试验的治疗反应常用的是序列成像,但在临床前试验中功能性成像已落后。现在更专注于提高 GEMMs 中的成像方式,如正电子发射计算机断层显像(PET-CT),高分辨率超声等,并且通常根据待检模型的不同选择不同的最适合技术^[8]。这一领域可能引导类似的成像方式用于人类癌症治疗效果的早期放射性评估^[9]。

表 1 用以评估临床前疗效的肿瘤 GEMMs

Tab.1 GEMMs of cancer used to assess preclinical therapeutic efficacy

肿瘤类型 Tumor types	模型类型 Model types	治疗试验 Therapies tested	参考文献 Refs.
乳腺癌和卵巢癌 Breast and ovarian cancers	BRCA1、2 和 p53 缺陷模型; BRCA1 and 2 and p53-deficient models MMTV-Myc 和 MMTV-Ras 模型 MMTV-Myc and MMTV-Ras models	PARP 抑制剂 PARP inhibitor	24
		铂剂 Platinum agents 多柔比星, 紫杉醇 Doxorubicin, paclitaxel	25
肺癌 Lung cancer	内源性 Kras/PIK3CA 或 EGFR 突变或 p53 基因突变模型 Endogenous Kras/PIK3CA or EGFR mutations or p53 mutations	PI3K/AKT 抑制剂 PI3K/AKT inhibitors	26
		MEK 抑制剂 MEK inhibitors	27
		EGFR 抑制剂 EGFR inhibitors HSP90 和雷帕霉素 HSP90 and rapamycin	28
慢性粒细胞白血病 Chronic myeloid leukemia	BCR-ABL 突变模型 BCR-ABL mutation	BCR-ABL TKI	29
急性早幼粒细胞白血病 (APL)	PML-RAR α 和 PLZF-RAR α 模型 PML-RAR α and PLZF-RAR α models	RA; As ₂ O ₃	30
胰腺导管腺癌 Pancreatic ductal adenocarcinoma	内源性 Kras 和 p53 基因突变模型 Endogenous Kras and p53 mutations	吉西他滨 Gemcitabine	6
		刺猬抑制剂 Hedgehog inhibitors EGFR 和 VEGF 抑制剂 EGFR and VEGF inhibitors	7
胰腺神经内分泌癌 Pancreatic neuroendocrine cancer	RIP-TAg 模型 RIP-TAg model	环磷酰胺 Cyclophosphamide	31
		舒尼替尼 (TKI) Sunitinib	32
		依维莫司蛋白 (mTOR) Everolimus	33
淋巴瘤 Lymphoma	E μ -myc 模型 E μ -myc model	化疗药物 Chemotherapeutics	34
黑色素瘤 Melanoma	B-Raf 模型 B-Raf model	雷帕霉素 Rapamycin	35
		MEK 抑制剂 MEK inhibitor	

备注: PARP: 多聚(ADP-核糖)聚合酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; MEK: MAP 激酶的激酶; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; mTOR: 哺乳动物的雷帕霉素靶点; RA: 维生素 A 酸; As₂O₃: 三氧化二砷。

近年来的研究瓶颈在于不同的模型都无法准确地研究肿瘤转移能力。原位模型和 GEMMs 虽然能转移至相应的靶器官,但其发生率远比起对应的恶性肿瘤低^[10]。现已建立出用以研究自发肿瘤转移机制及检测药物在实体肿瘤中效用的模型^[10]。例如胰腺癌的小鼠模型,在动物模型的早期阶段出现肿瘤转移,而多数患者也出现转移,这些结果对胰腺癌的治疗有显著意义^[11]。

3 动物模型转化至临床实践的现状

将科学发现应用于临床是肿瘤研究人员的最终目标。实验发现开始于基础研究,通过临床前动物研究而发展,最后在人体临床试验中显示治疗效果。尽管动物模型在新的肿瘤干预措施的有效性和安全性评估方面起很大作用,但是遗传、分子和生理限制往往阻碍效用。在以往文献中,动物模型未被认为是生物学研究中的一个必要步骤^[12],人们日益认识到动物研究的局限性以及它缺乏对人类临床试验作出可靠预测的能力。

3.1 动物模型转化至临床试验的成功率

临床前疗效测试的主要目的是预测某个特定药物在临床上是否会成功。动物试验对治疗有效的可能性不高于 30%,因为有一些阴性结果并没有公布^[13]。在人体试验中检测到三分之一引用动物试验,这个高引用率也是同样的情况^[14]。三分之一进入临床试验的药物中,仅有 8% 的药物成功通过第一阶段^[14]。

转化失败可能部分归因于方法学应用的不合适以及动物模型不能准确模拟人类疾病条件。但问题的核心还是因为动物模型本身。不像人体临床试验,动物试验缺乏最佳实践标准^[15]。实验室环境对实验结果也有显著影响,例如对笼养小鼠来说,压力就是一个普遍因素^[16]。因此,治疗有效性不仅要在啮齿类动物中评估,还要在更高级的动物物种中评估,并且选样要随机,结果要盲评。此外,实验设计时的动物模型应该包括不同性别和年龄群,所有的数据都应公布。

3.2 动物模型在肿瘤研究中的局限性

临床检测前新药筛选的主要临床前工具就是在啮齿类动物上生长的实验性肿瘤。虽然小鼠是最常用的模型动物,实际上它们并不适宜作为模拟人类疾病的动物模型。人和鼠之间关键性遗传、分子、生物学和细胞学差异,使得这一动物模型无法成为寻求肿瘤治疗方法的有效手段^[17]。在人和鼠的四千多个基因中,研究者发现转录因子结合位点的物种间差异在 41% ~ 89% 之间^[15]。小鼠模型仅用于模拟疾病的特定过程或某一阶段的特定进展而无法模拟人类疾病环境中生理变化的整个过程^[15]。

在动物模型中应用成功却在肿瘤临床试验中失败的典型实例:在动物模型中成功却并未能转化至临床的一个最众所周知的例子是 TGN1412 试验^[12]。药物 TGN1412 由德国 TeGenero 公司研发,是一种人源化的免疫激动剂—抗 CD-28 单克隆抗体,开发用于治疗多发性硬化症,类风湿关节炎和某些肿瘤等。在进行人体试验前,TGN1412 在包括小鼠在内的不同动物中进行了测试,以确保其临床安全和有效。毒理学研究也证明在动物实验中给予比临床药用高百倍的剂量未引起任何毒性反应。尽管给予的亚临床剂量比动物试验中发现的安全剂量低 500 倍,但在 TGN1412 的第一个人体临床试验中,该药物就引起了患者全身脏器衰竭^[18]。

治疗性肿瘤疫苗在肿瘤治疗方法中变得越来越流行,但是也存在同样的情况。治疗性肿瘤疫苗是通过刺激机体的免疫系统来对抗肿瘤,这作为备选的方法比传统的细胞毒性治疗肿瘤更引人注目^[19]。包括肿瘤特异肽,或者蛋白片段的典型性治疗性疫苗可经皮下注射给动物或人。免疫系统将这种肽识别为攻击对象,刺激产生大量抗癌 T 细胞,达到对抗肿瘤的目的。这些疫苗在进入人体临床试验前必须先动物中进行检测以验证其有效性。在某些特定肿瘤中,临床前动物模型证实疫苗诱导的免疫反应以及在肿瘤治疗中极为重要的 T 细胞介导细胞应答^[20]。尽管动物模型中治疗性疫苗在启动免疫应答方面已有效果,但在人体临床试验中却产生了不同的结果。在最近的一篇综述文章中,有人指出 23 例 II/III 期临床治疗测试了 17 种不同的治疗性抗肿瘤疫苗,18 个研究宣布失败^[21]。例如默克公司的 Stimuvax(失败于非小细胞肺癌 III 期试验),葛兰素史克公司的 MAGE-A3(失败于黑色素瘤试验 III 期),维考的 Allovectin(失败于转移

性黑色素瘤试验 III 期),和 KAE1-GemVax 的 TeloVac(失败于胰腺癌试验 III 期)等^[22]。据推测,大多数肿瘤疫苗试验的失败是由于人体中循环免疫抑制细胞因子水平升高和各种人体免疫学检查点(checkpoint)可能不存在于啮齿动物中^[22]。

3.3 动物模型的替代策略

随着科学的发展大量可替换以动物为基础的临床研究的方法已经出现。这些措施包括“0 阶段研究”,流行病学研究,体外研究,电脑模拟模型,“芯片上的人体器官”——通过模仿微生物环境将某个器官的细胞种植到硅胶或塑料芯片上,在芯片上创造存活系统^[23],”微流控芯片”——通过微小管道在一个细小的硅橡胶集成电路上实现一百多个细胞培养物或其他实验的自动化等。

目前较受关注的是“0 阶段研究”。在过去的十多年中,美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局介绍了用于测试人体内非常小的药物“微剂量”的指导方针^[23]。由于浓度很低(小于治疗剂量的 1/100),所以该药物可以在少数患者中提前应用而无须经过通常所要求的安全数据准备的 I 阶段试验。这些早期“0 阶段”的研究通过展示药物如何在体内分布、代谢以及它是否击中正确的分子靶点来迅速收集人体数据。约四分之一的分子进入临床试验会由于诸如不能够完全吸收或渗透到靶器官的药理学问题而失败^[23]。在人体进行直接试验,制药行业可以早点决定是否值得投入时间和金钱到药物临床研究中去。0 阶段的试验可能范围比较小,但是它们需要非常敏感的测试来检测体内微量药物和它们可能的作用机制。

尽管动物模型向临床研究转化成功率偏低,但其仍然是体内信息的唯一来源,实验动物仍在实验室普遍用于测试药物安全性,毒性和有效性。由于人体试验涉及显著的操作和伦理问题,在肿瘤研究中动物模型是必须的。

当前在不同肿瘤类型中正进行的多个早期临床试验,是根据 GEMMs 临床前研究的成功经验总结设计的。现在说这些实验最终是否会获得成功还言之尚早,但迄今的结果已经给研究者们带来信心。要想完成新型疗法的成功转化,必须全面了解治疗机制、临床前模型和早期阶段临床试验;且适时投入额外资源到更佳设计的预测性动物模型的临床前试验中,相信临床前试验转化至临床会有一个更有希望的未来。

参考文献:

- [1] Frese KK, Tuveson DA. Maximizing mouse cancer models [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7: 645 – 658.
- [2] Sharpless NE, Depinho RA. The mighty mouse: genetically engineered mouse models in cancer drug development [J]. Nat Rev Drug Discov. 2006, 5: 741 – 754.
- [3] Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis [J]. Cell, 1994, 79: 185 – 188.
- [4] Hoffman RM. Orthotopic metastatic mouse models for anticancer drug discovery and evaluation; a bridge to the clinic [J]. Invest New Drugs, 1999, 17: 343 – 359.
- [5] Van Dyke T, Jacks T. Cancer modeling in the modern era: progress and challenges [J]. Cell, 2002, 108: 135 – 144.
- [6] Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer [J]. Science, 2009, 324: 1457 – 1461.
- [7] Singh M, Lima A, Molina R, et al. Assessing therapeutic responses in Kras mutant cancers using genetically engineered mouse models [J]. Nat Biotechnol, 2010, 28: 585 – 593.
- [8] Olive KP, Tuveson DA. The use of targeted mouse models for preclinical testing of novel cancer therapeutics [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12: 5277 – 5287.
- [9] Seaman ME, Contino G, Bardesey N, et al. Molecular imaging agents; impact on diagnosis and therapeutics in oncology [J]. Expert Rev Mol Med, 2010, 12: E20.
- [10] Francia G, Cruz-Munoz W, Man S, et al. Mouse models of advanced spontaneous metastasis for experimental therapeutics [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11: 135 – 141.
- [11] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation [J]. Cell, 2012, 148: 349 – 361.
- [12] Matthews RA. Medical progress depends on animal models - doesn't it? [J] J R Soc Med, 2008, 101: 95 – 98.
- [13] Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, et al. Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy [J]. PLoS Biol., 2010, 8:e1000344.
- [14] Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans [J]. JAMA, 2006, 296: 1731 – 1732.
- [15] Fingleton B. Matrix metalloproteinases as valid clinical targets [J]. Curr Pharm Des., 2007, 13:333 – 346.
- [16] Chesler EJ, Wilson SG, Lariviere WR, et al. Identification and ranking of genetic and laboratory environment factors influencing a behavioral trait, thermal nociception, via computational analysis of a large data archive [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2002, 26: 907 – 923.
- [17] Schuh JC. Trials, tribulations, and trends in tumor modeling in mice [J]. Toxicol Pathol, 2004, 32 Suppl 1: 53 – 66.
- [18] Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 [J]. N Engl J Med, 2006, 355: 1018 – 1028.
- [19] Vonderheide RH, Nathanson KL. Immunotherapy at large: the road to personalized cancer vaccines [J]. Nat Med, 2013, 19: 1098 – 1100.
- [20] Yaddanapudi K, Mitchell RA, Eaton JW. Cancer vaccines: Looking to the future [J]. Oncoimmunology, 2013, 2:e23403.
- [21] Ogi C, Aruga A. Immunological monitoring of anticancer vaccines in clinical Trials [J]. Oncoimmunology, 2013, 2: e26012.
- [22] Mak IW, Evaniew N, Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment [J]. Am J Transl Res, 2014, 6(2): 114 – 118.
- [23] Marchetti S, Schellens JH. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials [J]. Br J Cancer 2007; 97: 577 – 581.
- [24] Hay T, Matthews JR, Pietzka L, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor treatment regresses autochthonous Brca2/p53-mutant mammary tumors in vivo and delays tumor relapse in combination with carboplatin [J]. Cancer Res, 2009, 69: 3850 – 3855.
- [25] Bearss DJ, Subler MA, Hundley JE, et al. Genetic determinants of response to chemotherapy in transgenic mouse mammary and salivary tumors [J]. Oncogene, 2000, 19:1114 – 1122.
- [26] Engelman JA, Chen L, Tan X, et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers [J]. Nat Med 2008, 14:1351 – 1356.
- [27] Faber AC, Li D, Song Y, et al. Differential induction of apoptosis in HER2 and EGFR addicted cancers following PI3K inhibition [J]. Proc Natl. Acad Sci U S A., 2009, 106: 19503 – 19508.
- [28] De Raedt T, Walton Z, Yecies JL, et al. Exploiting cancer cell vulnerabilities to develop a combination therapy for ras-driven tumors [J]. Cancer Cell, 2011, 20: 400 – 413.
- [29] Hu Y, Swerdlow S, Duffy TM, et al. Targeting multiple kinase pathways in leukemic progenitors and stem cells is essential for improved treatment of Phi leukemia in mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A., 2006, 103:16870 – 16875.
- [30] Lallemand-Breitenbach V, Guillemin MC, Janin A, et al. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia [J]. J Exp Med, 1999, 189:1043 – 1052.
- [31] Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis [J]. Cancer Cell, 2009, 15: 220 – 231.
- [32] Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors [J]. Cancer Cell, 2005, 8: 299 – 309.
- [33] Chiu CW, Nozawa H, Hanahan D, et al. Survival benefit with proapoptotic molecular and pathologic responses from dual targeting of mammalian target of rapamycin and epidermal growth factor receptor in a preclinical model of pancreatic neuroendocrine

- carcinogenesis [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4425–4433.
- [34] Schmitt CA, Rosenthal CT, Lowe SW, et al. Genetic analysis of chemoresistance in primary murine lymphomas [J]. Nat. Med., 2000, 6(9): 1029–1035.
- [35] Dankort D, Curley DP, Carlidge RA, et al. Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma [J]. Nat Genet, 2009, 41: 544–552.
- [修回日期]2015-04-20

简 讯

实验动物福利操作技术规范网站建设说明

“实验动物福利操作技术规范网站”(Procedures With Care)是中国首例实验动物福利领域在线学习网站(网址:<http://pwc.cnilas.org>),由中国实验动物学会(CALAS)、中国医学科学院医学实验动物研究所信息中心和英国防止虐待动物协会(RSPCA)联合翻译制作。

网站于2013年10月开始试运行,2014年1月24日正式开通。网站提供一系列的技术资料供研究人员学习动物研究中常用的最佳操作技术方法。主要涉及小鼠和大鼠,它们是使用量最多的实验动物。未来还会增加其他有关小鼠和大鼠的操作技术和其他实验动物品种的技术资料。

网站建设目的是通过改善给药和无菌操作技术提高实验动物福利水平。技术内容经过欧洲及北美实验动物同行商议一致。除了文字外,还配了大量图片和视频资料。中国实验动物学会还计划联合中国医学科学院医学实验动物研究所信息中心、英国防止虐待动物协会等组织、机构建设一系列的实验动物技术培训在线学习网站,为中国实验动物领域继续教育和在线培训开拓一个新领域。

网站中的技术资料由英国纽卡斯尔大学(Newcastle University)编写,英国动物技术研究所(the Institute of Animal Technology, IAT)和英国实验动物3R研究中心(The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, NC3R)提供支持。

(下转第74页)