

# FGFR3 融合体内异种移植模型平台

## 借助全系列 FGFR3 融合体内异种移植模型库，助力 FGFR 抑制剂临床前研发提速

FGFR3 基因融合具备致癌驱动潜能，可为特定肿瘤患者（含化疗获得性耐药人群）提供高成药性的治疗靶点。

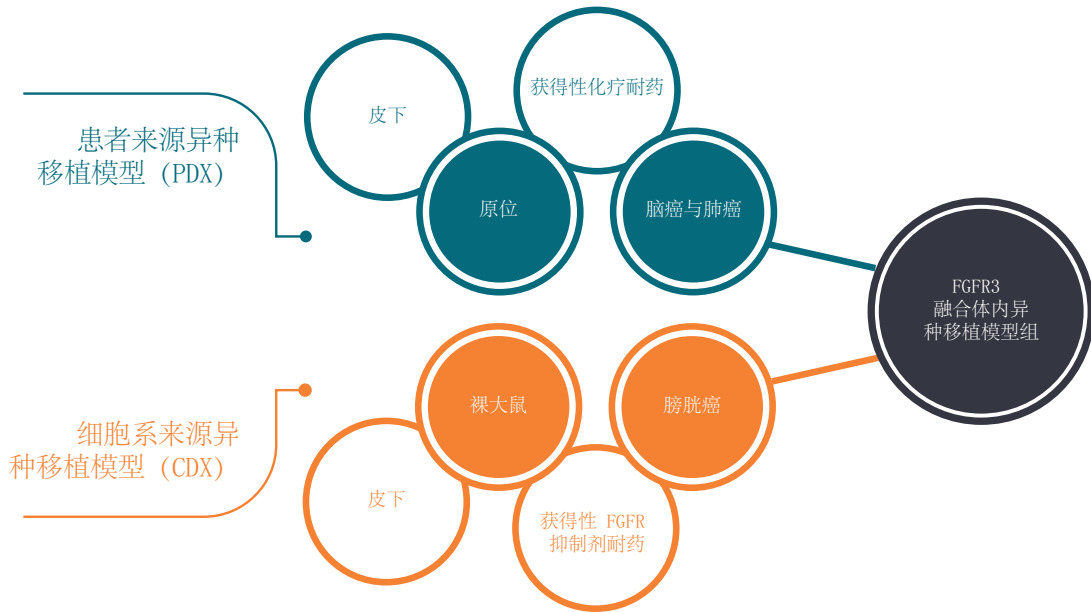
靶向该类融合变异的 FGFR 抑制剂（FGFRi），需在可复刻临床患者 FGFR3 融合基因型与耐药表型的动物模型中，开展体内药效开发与评价。

冠科生物打造全品类 FGFR3 融合体内异种移植模型库，覆盖临床前药物研发全周期需求，提供多类型标准化模型：

- 模型库核心优势：
  - 细胞系源异种移植（CDX）模型：适配先导化合物早期筛选开发
  - 患者源异种移植（PDX）模型：提供高临床预测性药效数据
- 覆盖膀胱癌、肺癌、脑癌临床高频变异：FGFR3-TACC3、FGFR3-JAKMIP1 融合模型
- 获得性耐药模型，用于新型 FGFR 抑制剂药效验证：
  - 现有 FGFR 抑制剂耐药的 CDX 模型
  - 化疗耐药且对 FGFR 抑制剂敏感的 PDX 模型，高度模拟临床真实耐药场景

冠科生物一站式 FGFR3 融合体内异种移植模型平台，助力新型 FGFR 抑制剂高效完成临床前研究，无缝衔接临床试验阶段：

- 经验证 CDX 模型库：适配先导化合物多维度开发研究
  - 携带 FGFR3-TACC3 融合的 RT4、RT112/84 膀胱癌皮下成瘤模型
  - 对多西他赛、紫杉醇、顺铂等临床标准疗法（SoC）敏感/耐药；对舒尼替尼、乐伐替尼等多靶点酪氨酸激酶抑制剂（TKI）敏感
  - 完备的药效验证数据：包含 FGFR 抑制剂敏感模型，及可用于药效验证的 FGFR 抑制剂耐药模型
  - 用于药代动力学（PK）研究的裸大鼠 RT4、RT112 模型
- 实体瘤 PDX 模型库：为临床试验阶段关键转化决策提供高预测性药效支撑
  - 经 NGS 全基因组表征、携带 FGFR3-TACC3、FGFR3-JAKMIP1 融合的肺癌（非小细胞癌、鳞癌）、脑癌模型
  - 皮下、原位双类型成瘤模型
  - 对顺铂等多种标准疗法敏感 / 耐药；可提供紫杉醇 + 卡铂联合用药获得性耐药模型用于药效验证
  - 化疗敏感 / 化疗耐药双表型 PDX 模型均对 FGFR 抑制剂敏感，适配临床耐药机制研究



### 靶向 FGFR3 融合用于肿瘤药物研发

FGFR 酪氨酸激酶受体家族调控细胞增殖、分化、存活等核心生理功能；FGFR1-4 家族成员的突变、单核苷酸多态性 (SNP)、基因扩增、染色体易位，是多种肿瘤的核心致病驱动因素<sup>(1)</sup>。

实体瘤中染色体重排可引发 FGFR3 基因融合，该变异高发于膀胱癌、肺癌、胶质母细胞瘤、胆管<sup>(2)</sup>。部分 FGFR3 融合变异具备致癌潜能，解析其下游信号通路并开发靶向阻断方案，可为肿瘤治疗提供全新方向<sup>(2)</sup>。

研究证实，FGFR3-TACC3 融合蛋白在多癌种中具备明确致病作用：

- 胶质瘤、膀胱癌、肺癌细胞中，该融合变异对 FGFR-TKI 抑制剂高度敏感<sup>(3,4)</sup>

- 临床试验中，靶向 FGFR 的多靶点 TKI 可使宫颈癌患者实现疾病稳定，验证了 FGFR 抑制的治疗价值<sup>(5)</sup>
- 在 EGFR 信号驱动的头颈部鳞癌细胞中，可介导 EGFR 靶向治疗耐药<sup>(4)</sup>

现有临床前与临床数据表明，FGFR3 融合变异是部分肿瘤患者的高成药性靶点，也是攻克特定肿瘤获得性耐药的核突破口。

因此，亟需可精准复刻患者体内 FGFR3 融合基因型的标准化动物模型，用于新型靶向药物评价，及融合变异功能机制深度研究。

表 1: 经验证的 FGFR3 融合 CDX 模型汇总

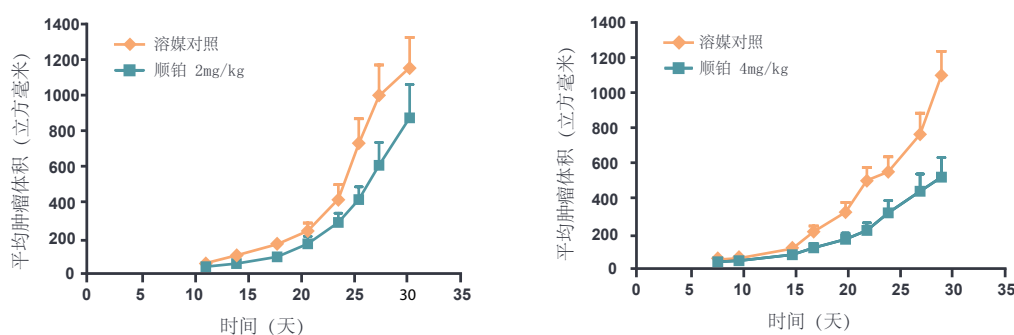
模型	癌种	成瘤方式	模型背景信息
RT4	膀胱癌	皮下	人源高加索男性移行细胞乳头状瘤，具备体内成瘤性，非整倍体细胞系 <sup>(9)</sup>
RT112/84	尿道癌；膀胱癌	皮下	人源女性膀胱上皮癌细胞，裸鼠体内可稳定成瘤，为 RT112 亲本细胞系的克隆亚型 <sup>(10,11)</sup>

表 2: RT4、RT112/84 模型标准疗法及实验药物药效数据

模型	靶向治疗		化疗	
	耐药	敏感	耐药	敏感
RT4	-	乐伐替尼、卢西替尼、舒尼替尼	-	-
RT112/84	-	乐伐替尼、卢西替尼、舒尼替尼；AZD4547 (FGFR 抑制剂) 导致肿瘤消退/稳定	多西他赛、紫杉醇	顺铂部分反应
RT112/84R	正在构建 AZD4547 (FGFR 抑制剂) 耐药亚型	-	-	-

RT4: 数据使用 BALB/c 小鼠获得。RT112/84: 数据使用 MF-1 雌性裸鼠和 BALB/c 雌性裸鼠获得。

图 1: RT112/84 对顺铂的部分肿瘤反应



注: 肿瘤接种于 MF-1 雌性裸鼠体内, 每组 9-10 只, 细胞重悬于 PBS 缓冲液。

### 冠科生物提供适配 FGFR 抑制剂研发的 FGFR3 融合体内异种移植平台

我们整合式研发平台, 为 FGFR3 融合靶向药物的体内药效评价提供两大互补技术路径:

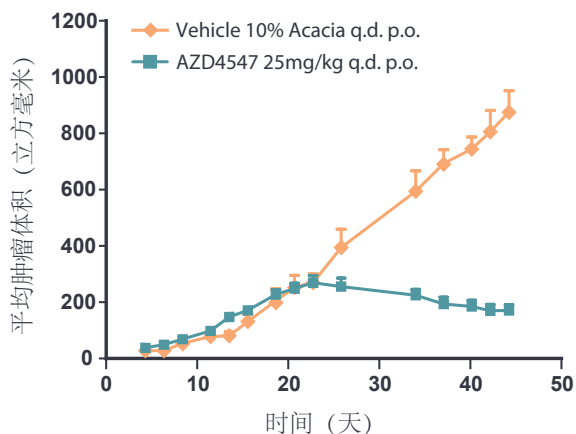
- **ValidatedXeno® 细胞系来源异种移植模型:** 用于先导化合物早期筛选, 助力客户高效、低成本推进临床前研发。
- **适配临床转化的实体瘤 PDX 模型:** 直接取自患者原发肿瘤组织 (无体外细胞培养驯化), 是目前临床预测性最强的药物评价模型, 可 1:1 复刻患者肿瘤组织病理与基因特征。冠科生物拥有超 2500 例 PDX 模型库, 为研发关键节点决策提供稳健的临床前数据支撑。

### ValidatedXeno® FGFR3 融合异种移植模型, 助力 FGFR 抑制剂先导化合物研发

在临床前早期体内药效研究阶段, 我们可提供携带 FGFR3-TACC3 基因融合的 RT4、RT112/84 膀胱癌 ValidatedXeno® 模型。该类异种移植模型既可用于靶向 FGFR3 融合变异的创新药物筛选, 也可开展膀胱癌临床标准治疗 (SoC) 药物的药效评价, 模型详情及背景信息见表 1。

冠科生物所有异种移植模型均经过系统表征与严格验证, 模型背景信息、基因突变特征及完整药效数据, 均可通过冠科生物官方线上细胞系 / 细胞系源异种移植数据库检索查询, 访问路径: 冠科生物官网 (www.crownbio.com) 或直接访问数据库链接 <https://db.crownbio.com/>。

图 2: RT112/84 皮下成瘤模型对 FGFR 抑制剂高度敏感



在 MF-1 雌性裸鼠肿瘤体积达到 200mm<sup>3</sup> 时开始 AZD4547 治疗。

图 3: 已构建 RT112/84 细胞对 AZD4547 的体外耐药株, 可用于体内耐药模型验证

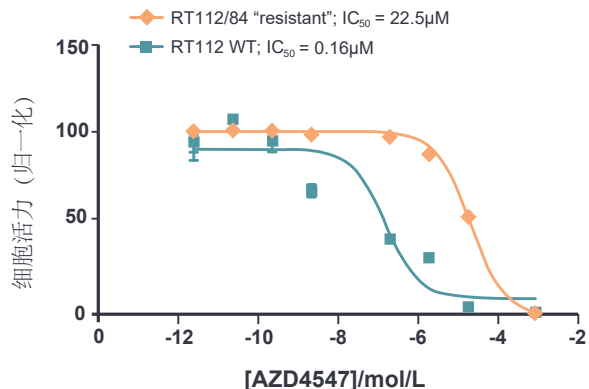
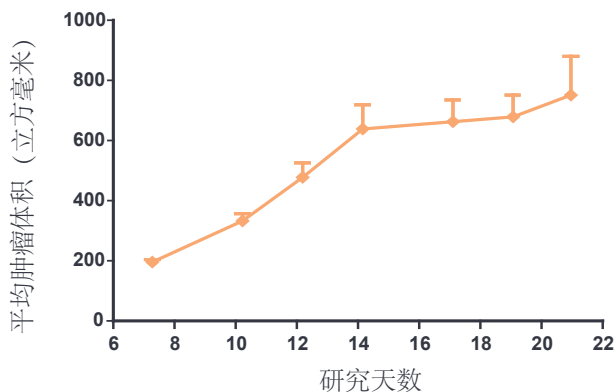


图 4: RT112 皮下裸大鼠模型肿瘤生长曲线



FGFR3 融合异种移植模型对 FGFR 抑制剂有响应, 耐药模型正在开发中

RT4、RT112/84 模型已通过冠科生物自研项目及客户项目验证, 完成多种标准疗法、FGFR3-TACC3 靶向药物的药效测试, 内部数据汇总见表 2。

膀胱癌标准治疗方案: 无法手术 / 放疗患者使用顺铂, 不耐受顺铂患者使用紫杉烷类药物。RT112/84 模型对顺铂呈部分应答 (图 1), 对多西他赛、紫杉醇天然耐药, 全部药效数据与肿瘤生长曲线可在我司细胞库及 CDX 数据库检索。

我们采用在多类 FGFR 阳性肿瘤中开展临床试验的泛 FGFR 抑制剂 AZD4547, 靶向 FGFR-TACC3 融合变异, 验证发现 RT112/84 模型对该药物高度敏感 (图 2)。

获得性耐药是 TKI 类药物的固有临床难题, 为此冠科生物正在构建 AZD4547 耐药的 RT112/84 模型。目前已完成体外耐药细胞株构建 (图 3), 可用于体内耐药机制解析及一代、二代 FGFR 抑制剂的药效对比验证。

冠科生物同步完成多靶点 FGFR-TKI 药效测试, RT4、RT112/84 模型均对舒尼替尼、卢西替尼、乐伐替尼敏感, 全部数据可在线检索。

## 需更贴近人类生理特征的啮齿类动物模型？

相较于小鼠，大鼠生理结构与人类更接近，化合物在大鼠体内的药代动力学（PK）特征与人体数据匹配度更高，是精准药代研究的优选模型。

为此冠科生物构建了 RT4、RT112（RT112/84 亲本细胞系）裸大鼠皮下成瘤模型。RT112 模型生长数据见图 4，RT4 模型完整数据可在线检索。

表 3：FGFR3 融合 PDX 模型汇总

PDX 模型	FGFR3 融合伴侣	患者背景	肿瘤病理诊断	PDX 模型病理质控	模型背景与成瘤方式	基因组表征	FGFR3 基因表达量 *
BN2289	TACC3	亚裔女性 75 岁 初治	间变性少突胶质细胞瘤（WHO 3 级） ； IHC: GFAP (+)、S-100 (+)、Syn (-)、Ki-67 (10%+)、MMP-9 (-)、MGMT (-)、PS3 (-)、PCNA (+)、P170 (+)	P0、P2 代: 3 级少突胶质细胞瘤	BALB/c 裸鼠；皮下 / 原位成瘤	P5 代: RNA 测序；P2 代: Affy U219 芯片；P1 代: Affy SNP 6.0 芯片	5.5694
LU5147	JAKMIP1	高加索男性 65 岁 既往治疗史不详	非小细胞肺癌-鳞癌	鳞癌	NOD SCID 小鼠；皮下成瘤	P3 代: RNA 测序	7.262
LU6426	TACC3	高加索男性 80 岁 吸烟史 初治	非小细胞肺癌-鳞癌	P11 代: 低分化鳞癌	MF-1 裸鼠（补充 hMSC）、BALB/c 裸鼠；皮下成瘤	P10 代: RNA 测序	8.904

注：hMSC = 人间充质干细胞；FGFR3 基因表达量为 RNA 测序 Log2 (FPKM) 值

## FGFR3 融合 PDX 模型：临床前药物评价的高预测性优选模型

冠科生物 PDX 模型库中，筛选出 3 例携带 FGFR3-TACC3、FGFR3-JAKMIP1 融合的模式，覆盖欧美、亚裔人群，适配多人群临床研究。

全部 PDX 模型均经过严格质控与深度表征，模型背景、突变特征、药效数据可通过冠科生物数据库在线检索db.crownbio.com。

肿瘤学在线搜索引擎支持 CDX、PDX 模型多维度联合检索，高效匹配研发需求db.crownbio.com。

所有模型的 FGFR3 融合变异均经 RNA 测序验证，BN2289 模型同步完成 PCR 验证；图 5 展示了 BN2289 模型中，4 号染色体上 FGFR3 基因 16 号外显子与 TACC3 基因 6 号外显子的融合位点信息。

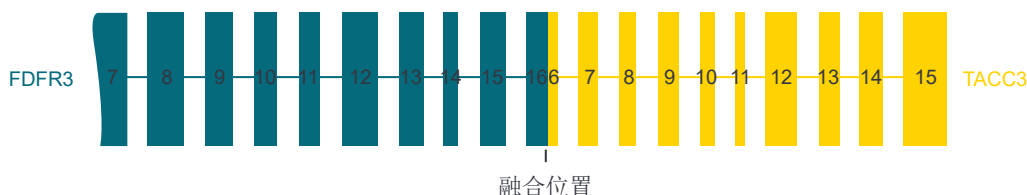
所有模型的FGFR3 基因融合均经 RNA 测序确认，其中 BN2289 模型同步完成 PCR 验证。图 5 展示了 BN2289 模型中，4 号染色体上 FGFR3 基因 16 号外显子与 TACC3 基因 6 号外显子的融合位点数据。全部模型的完整融合信息已录入 PDX 模型数据库，测序验证数据可按需提供。

各模型的 FGFR3 基因表达量详见表 3；其中 LU6426 模型检出 FGFR3 基因 DNA 拷贝数扩增，拷贝数为 6。

PDX 模型：化疗敏感 / 耐药双表型下均对 FGFR 抑制剂应答

冠科生物 PDX 模型可为客户提供稳健、高预测性的药效数据，支撑转化医学关键决策。模型已通过多种标准疗法、实验药物验证（表 4），并构建临床高度相关的标准疗法耐药 PDX 模型，用于 FGFR 抑制剂耐药研究。

图 5: BN2289 PDX 模型 FGFR3-TACC3 融合基因组特征分析



PDX 模型	上游融合基因	上游染色体	上游链方向	上游基因断点	下游融合基因	下游染色体	下游链方向	下游基因断点
BN2289	FGFR3	4	+	1808661	TACC3	4	+	1737000

FGFR3-TACC3 融合在 4 号染色体上的位置。

表 4: FGFR3 融合 PDX 模型标准疗法及实验药物药效数据

模型	化疗方案		靶向治疗	
	耐药	敏感	耐药	敏感
BN2289	-	替莫唑胺	-	BGJ398 (FGFR 抑制剂)
LU5147	-	顺铂	-	-
LU6426	紫杉醇 + 卡铂 (获得性耐药)	紫杉醇 + 卡铂	-	AZD4547 (FGFR 抑制剂)

注：BN2289 数据来源于 BALB/c 裸鼠；LU5147 来源于 NOD SCID 小鼠；LU6426 来源于 MF-1 裸鼠。

针对不同癌种匹配对应标准化疗药物验证：BN2289 对替莫唑胺敏感，LU5147 对顺铂敏感，LU6426 对紫杉醇 + 卡铂联合化疗敏感。

FGFR3 融合是获得性耐药肿瘤的潜在驱动靶点，为此冠科生物持续构建多类耐药 PDX 模型，用于 FGFR 抑制剂的耐药突破研究。

冠科生物构建的紫杉醇 + 卡铂获得性耐药 LU6426 模型，经体内循环给药诱导耐药表型形成（图 6）；化疗敏感、化疗耐药亚型均对 AZD4547 治疗应答（图 7）。

冠科生物同步完成多靶点 TKI 药效验证，BN2289 模型对泛 FGFR 抑制剂 BGJ398 呈强效应答（图 8）。

图 6：LU6426 PDX 模型对紫杉醇 + 卡铂的治疗应答及获得性耐药

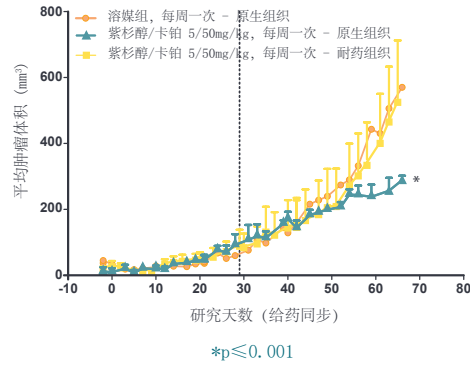


图 7：LU6426 PDX 模型化疗敏感 / 耐药表型下，对 FGFR 抑制剂的应答效果

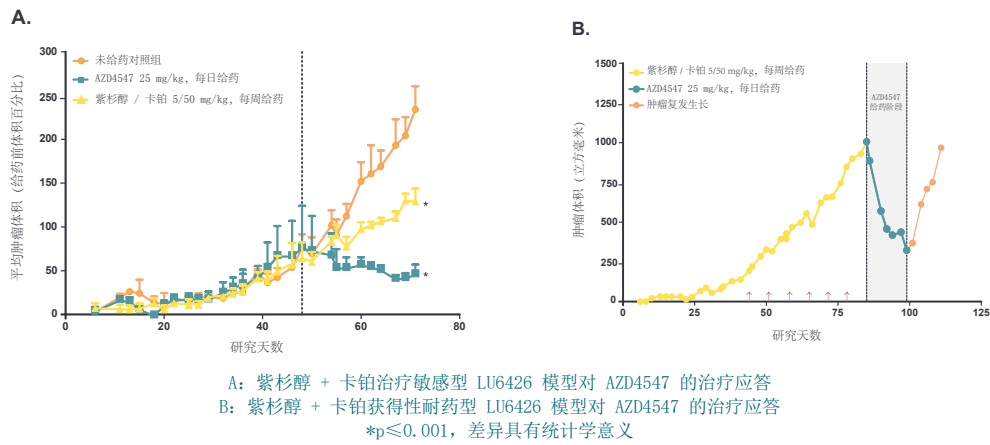
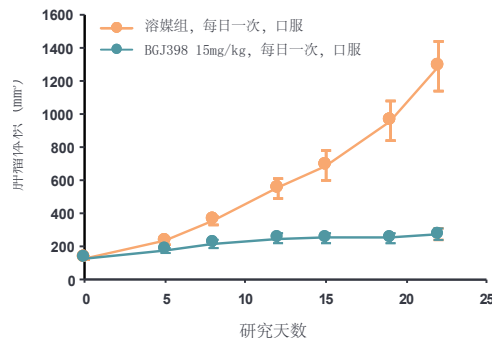


图 8：BN2289 PDX 模型对 FGFR 抑制剂 BGJ398 的应答效果



## 总结

FGFR3 基因融合可生成持续激活的致癌激酶蛋白，是肿瘤领域极具潜力的成药性靶点，同时可作为临床 FGFR 抑制剂治疗的患者分层标志物。为助力靶向该变异的 FGFR 抑制剂临床前研发，冠科生物打造包含 CDX、PDX 双类型的 FGFR3 融合体内异种移植模型库。

经验证 CDX 模型适配先导化合物早期筛选，核心包含 RT4、RT112/84 膀胱癌模型；模型对多种临床标准化疗药物、多靶点 TKI、泛 FGFR 抑制剂均呈现差异化应答。

冠科生物正在构建 AZD4547 耐药的 RT112/84 体内模型，体外耐药株已完成构建，可用于克服 FGFR 抑制剂耐药的新药研发。

CDX 模型搭配实体瘤 PDX 模型使用，可 1:1 复刻患者肿瘤病理与基因特征，为临床转化关键节点提供高预测性药效数据。

PDX 模型覆盖胶质瘤、肺鳞癌两大癌种，临床高频的 FGFR3-TACC3、FGFR3-JAKMIP1 融合变异均经 RNA 测序验证，提供完整测序数据。

PDX 模型对对应癌种的标准疗法、FGFR 抑制剂均敏感；LU6426 肺鳞癌模型兼具紫杉醇 + 卡铂获得性耐药、FGFR 抑制剂敏感性，是研究 FGFR 抑制剂克服融合变异诱导耐药的理想工具。

## 参考文献

- 1 Ahmad, I, Iwata T, and Leung HY. Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2012;1823(4): 850-860.
- 2 Katoh M. FGFR inhibitors: Effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (Review). *International Journal of Molecular Medicine* 2016;38(1): 3-15.
- 3 Capelletti M, Dodge ME, Ercan D et al. Identification of recurrent FGFR3-TACC3 fusion oncogenes from lung adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research* 2014; 20(24): 6551-6558.
- 4 Daly C, Castanaro C, Zhang W et al. FGFR3-TACC3 fusion proteins act as naturally occurring drivers of tumor resistance by functionally substituting for EGFR/ERK signalling. *Oncogene* epub doi: 10.1038/onc.2016.216.
- 5 Carneiro BA, Elvin JA, Kamath SD et al. FGFR3-TACC3: A novel gene fusion in cervical cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 2015;13: 53-56.
- 6 Hidalgo M, Amant F, Biankin AV et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discovery* 2014;4: 998-1013.
- 7 Acquaviva J, He S, Zhang C et al. FGFR3 translocations in bladder cancer: differential sensitivity to HSP90 inhibition based on drug metabolism. *Molecular Cancer Research* 2014;12(7): 1042-1054.
- 8 Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Human Molecular Genetics* 2013;22(4): 795-803.
- 9 ATCC® website. RT4 (ATCC® HTB-2™) General Information and Characteristics. <https://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/HTB-2.aspx#generalinformation> Accessed 04 January 2017.
- 10 European Collection of Cell Cultures, Public Health England website [https://www.phe-culturecollections.org.uk/products/celllines/generalcell/detail.jsp?refId=85061106&collection=ecacc\\_gc](https://www.phe-culturecollections.org.uk/products/celllines/generalcell/detail.jsp?refId=85061106&collection=ecacc_gc) Accessed 31 October 2014.
- 11 Cancer Cell Line Encyclopedia website <http://www.broadinstitute.org/ccle/home> Accessed 31 October 2014.
- 12 Clinical Trials.gov website <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=AZD4547&Search=Search> Accessed 09 June 2016.

## 联系我们



太仓分公司: +86 512 5387 9999  
北京分公司: +86 10 5633 2600  
苏州分公司: +86 512 6799 3717

ChinaBD@crownbio.com  
www.crownbio.cn

扫描二维码  
添加冠科生物小助手

