

PBMC 人源化小鼠模型

依托瞬时人类免疫重建动物平台，评估全新免疫肿瘤候选药物

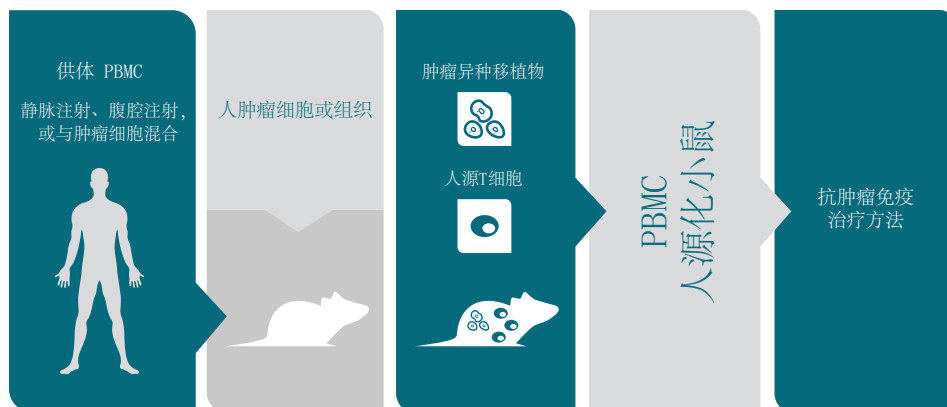
冠科生物PBMC 人源化小鼠模型体系操作简便、周期短、性价比高，可用于评估受试化合物的抗肿瘤活性，是构建流程复杂、依托全干细胞的多谱系人源化模型的优质替代方案。

您可从多款成熟模型中选型 —— 所有模型均采用各类抗肿瘤单克隆抗体、免疫调节剂完成基准药效验证；我们也可联合您开发专属定制化模型。

- 造模方式：将人免疫细胞与异种移植瘤细胞混合共接种，或分时序依次接种，构建 PBMC 人源化小鼠
- 免疫重建特征：小鼠体内可稳定重建人 T、NK
- 细胞谱系：同时完成 B 细胞重建，经致敏、抗原攻毒后可检测到特异性抗体分泌
- 适用研发场景：适配 T/NK 细胞调控类药物评价，可开展各类免疫疗法药效研究，包含免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、抗体依赖性细胞毒性（ADCC）验证
- 瘤种覆盖：拥有适配实体瘤、血液系统肿瘤的全系列模型

针对人源靶点的免疫治疗药物，必须使用具备人类免疫系统的动物开展临床前评价，PBMC 人源化模型可大幅简化实验设计：

- 两种造模路径：① 先后分次接种人外周血单个核细胞（PBMC）与人源异种移植瘤；② 皮下接种前，将人免疫细胞与肿瘤细胞混匀后共注射
- 免疫重建：模型小鼠体内可重建完整人 T、B、NK 细胞群
- 方案优势：可替代流程繁复、成本高昂的全干细胞多谱系人源化小鼠
- 定制服务：支持客户专属模型开发与表征
- 成熟模型储备：已搭建覆盖多癌种的标准化模型库，全部经抗肿瘤单抗、免疫调节剂完成基准测试，可用于评估给药后的肿瘤应答（各模型汇总详见表 2）



免疫调节剂药效评价需具备功能性免疫重建动物模型

免疫肿瘤新药研发给临床前评价带来多重挑战，核心需求之一是拥有具备功能性免疫的动物模型用于候选分子筛选。目前针对小鼠同源靶点的药物，普遍采用同系小鼠模型评价；但对于仅结合人源靶点的特异性治疗药物，必须搭配人源化动物模型开展研究。

hCD34+ 干细胞来源的多谱系全人源免疫小鼠虽可实现完整免疫重建，但造模周期长、成本极高、操作复杂。为此冠科生物搭建了 PBMC 人源化药效平台，流程简洁、实验周期短、成本更低，专门用于人源特异性药物临床前评估。

PBMC 人源化小鼠模型：技术背景与核心原理

该模型通过两种方式在荷人源肿瘤小鼠体内重建部分人类免疫系统：① 人 PBMC 与肿瘤细胞混合接种；② 分次接种人 PBMC / 体外活化人 T 细胞与异种移植瘤。

模型可稳定重建人 T、NK 细胞群；B 细胞虽同样完成体内重建，但清除速率显著快于 T、NK 细胞，外周血样本中常难以检出。经抗原致敏与攻毒刺激后，可检测到小鼠体内分泌人源抗体。

PBMC 人源化平台操作快速、体系稳定，是全干细胞人源化模型的轻量化替代方案。适合研发周期紧张的筛选项目，也可作为前期初筛工具，筛选出候选分子后再转入多谱系完整免疫人源化模型开展深度验证。

该模型适配多种免疫肿瘤学研究方向（详见表 1）：肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂、抗体依赖性细胞毒性（ADCC）、NK 细胞靶向疗法评价。

冠科生物已在多种异种移植瘤体系中完成 PBMC 人源化模型的方法学验证，表 2 汇总了各模型对应的癌种、宿主小鼠品系、PBMC 接种途径；我们也可根据客户需求全新构建并表征专属模型。

案例 1：COLO 205

结直肠癌模型 ——ADCC 效应验证应用

PBMC 人源化小鼠造模周期短、NK 细胞重建效率高，是验证抗体 ADCC 效应的理想平台。西妥昔单抗为嵌合型 IgG1 单克隆抗体，靶向 EGFR 配体结合结构域，临床用于转移性结直肠癌（mCRC）治疗。作为 IgG1 亚型抗体，西妥昔单抗的抗肿瘤活性存在两条潜在通路：EGFR 信号拮抗、ADCC 效应；但 ADCC 在其临床疗效中的贡献程度尚未明确。

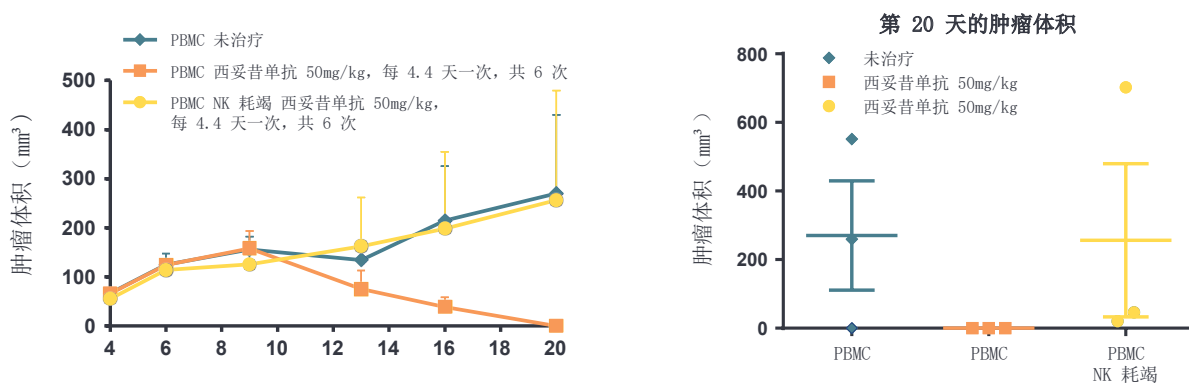
本研究选用 NPG 免疫缺陷小鼠，将 COLO 205 结肠癌细胞分别与完整人 PBMC、NK 细胞耗竭型 PBMC 混匀后皮下接种造模，分组给予西妥昔单抗给药，量化 ADCC 效应对体内抗肿瘤药效的贡献。

实验结果证实：NK 细胞耗竭后，模型完全丧失对西妥昔单抗的药物应答（见图 1），证明该抗体体内抗肿瘤作用主要依赖 ADCC 通路介导。

表 1 免疫肿瘤学研究应用场景

涉及免疫功能	受试药物类型	冠科生物项目验证经验
T 细胞功能	BiTE 类双特异性抗体	CD19、HER2、EGFR、EpCAM-CD3 靶点分子
	免疫检查点抑制剂 / 激动剂	PD-1、PD-L1 抑制剂
NK 细胞功能	ADCC 效应抗体	西妥昔单抗
	NK 细胞调控小分子 / 抗体	暂无验证案例
细胞功能表征	肿瘤治疗疫苗	暂无验证案例

图 1：COLO 205 模型对西妥昔单抗的反应是通过 ADCC 效应介导的



NPG 小鼠，2 个 PBMC 供体，肿瘤细胞：第 0 天皮下接种 4×10^6 个细胞与 4×10^6 个 PBMC 混合，治疗：从第 4 天开始。

治疗	肿瘤体积 (mm³)	第 20 天 T/C 值 (%)	p 值
未治疗	270 ± 159	--	--
西妥昔单抗	0 ± 0	0	0.165
西妥昔单抗 (无 NK)	256 ± 223	95	0.962

表 2 PBMC 人源化小鼠模型全库汇总

癌种	肿瘤模型	宿主小鼠品系	PBMC 接种方式	适配研究药物
乳腺癌	BT-474 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	CD3 双特异性抗体、曲妥珠单抗 (赫赛汀®)
结直肠癌	COLO 205 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	西妥昔单抗
	HCT116 (s. c.)	NOD/SCID NCG/NOG/NPG	皮下共接种 / 腹腔注射 PBMC	CD3 双特异性抗体 抗 PD-1/PD-L1 抗体 EpCAM BiTE
	HT-29 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	抗 CD137 激动型抗体
	RKO (s. c.)	NPG NOD/SCID	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
	SW480 (s. c.)	NOD/SCID	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	CD3 双特异性抗体 EpCAM BiTE
	SW620 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
食管癌	KYSE-150 (s. c.)	NPG NOD/SCID	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
	KYSE-270 (s. c.)	NPG NOD/SCID	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
白血病	NALM-6 (i. v.)	NOD/SCID	静脉注射 PBMC	无成熟验证项目
肝癌	HepG2 (s. c.)	NPG	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
肺癌	A549 (s. c.)	NCG	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	抗 PD-1 抗体
	HCC827 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC, 静脉注射 PBMC	抗 PD-1 抗 PD-L1 抗体
	NCI-H292 (s. c.)	SCID/Beige	静脉注射 PBMC, 皮下注射 PBMC	无成熟验证项目
	NCI-H358 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC, 静脉注射 PBMC	无成熟验证项目
淋巴瘤	Daudi (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
	Jeko-1 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	CD3 双特异性抗体 依鲁替尼 抗 PD-1/PD-L1 抗体
	Karpas299 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	静脉注射 PBMC	抗 PD-L1 抗体 CD47 BiTE
	Pfeiffer (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	依鲁替尼
	Raji (s. c.)	NOD/SCID	静脉注射 PBMC	无成熟验证项目
黑色素瘤	A2058 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC, 皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	无成熟验证项目
	A375 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种, 静脉注射 PBMC	抗 PD-L1 抗体
多发性骨髓瘤	NCI-H929 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
	RMPI-8226 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	腹腔注射 PBMC	无成熟验证项目
卵巢癌	SK-OV-3 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	静脉注射 PBMC	EpCAM BiTE
前列腺癌	22RV1 (s. c.)	NCG/NOG/NPG	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	无成熟验证项目
	PC-3 (s. c.)	SCID/Beige	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	抗 CD137 抗体
舌鳞癌	SCC-4 (s. c.)	NOD/SCID	皮下, 与肿瘤细胞混合共接种	抗 PD-1 抗体

可根据客户需求, 对更多类型模型开展方法学验证。

新鲜分离人 PBMC 是构建人源化模型的最优细胞原料；但使用新鲜 PBMC 开展体内药效实验前，必须完成全套模型条件优化，优化内容包含：

- 肿瘤细胞与 PBMC 接种时序同步化摸索
- 筛选最优接种途径、确定最佳接种细胞数量
- 评估 PBMC 供体个体差异、供体特异性对实验结果的干扰
- 分析供体 HLA 分型对免疫细胞、肿瘤细胞体内植入效率的影响

HCC827 肺癌模型是冠科生物表征最完善的 PBMC 人源化模型之一。我们针对该模型完成多组优化实验，确定 PBMC 与肿瘤细胞最优接种方案，并系统解析不同 PBMC 供体个体差异对药物治疗应答的影响。

针对每一项独立 HCC827 药效项目，我们都会单独匹配最优 PBMC 给药、肿瘤接种方案，兼顾稳定肿瘤生长与高效免疫细胞重建，保障免疫治疗药效评价数据可靠。

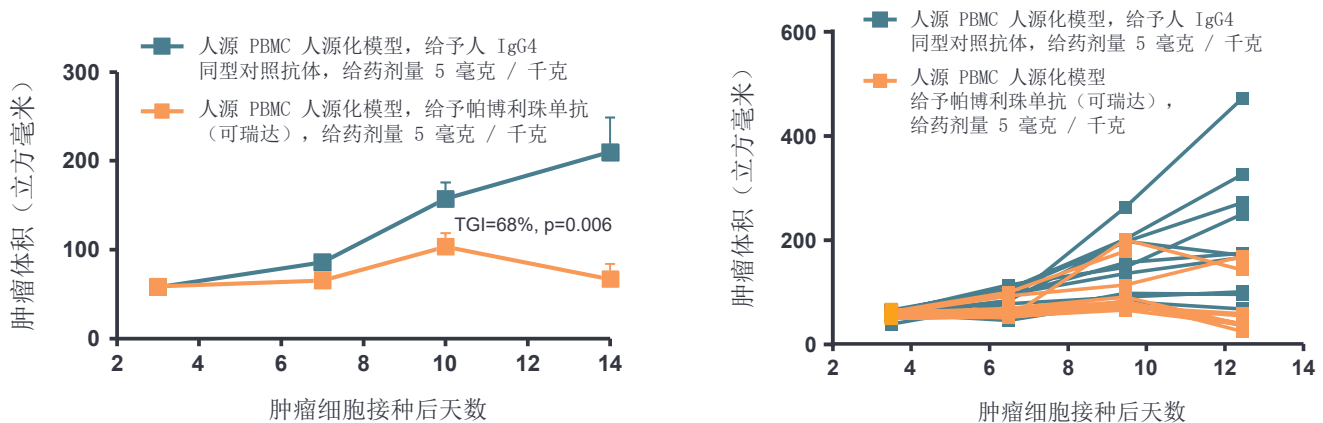
为抵消不同健康供体 PBMC 带来的个体差异、保证实验统计学效力，单次造模至少选用 2 名不同供体 PBMC，且项目会采用多名供体重复验证；HCC827 模型的药物应答特征，也会结合不同供体样本完成分层表征。

我们已在 HCC827 模型中完成抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体药效评价，同时量化供体差异带来的药效波动。图 2 为采用 2 名供体 PBMC 开展的帕博利珠单抗药效实验，实验观测到 68% 肿瘤生长抑制率（TGI）。

在一项额外采用 2 名独立 PBMC 供体开展的可瑞达®（Keytruda®）药效研究中，证实小鼠对抗 PD-1 药物的治疗应答存在 PBMC 供体依赖性：采用 A 供体 PBMC 构建的人源化小鼠呈现中等程度抗肿瘤应答，而 B 供体 PBMC 构建的模型无明显治疗应答（见图 3）。使用抗 PD-L1 抗体给药时，也观察到相同的供体差异规律。

本研究分别采用抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体干预 HCC827 模型，系统评估模型药效应答与 PBMC 供体个体差异带来的影响。图 2 为使用 2 名 PBMC 供体开展的帕博利珠单抗药效实验结果，该组实验观测到 68% 的肿瘤生长抑制率（TGI）。

图 2 HCC827 模型对帕博利珠单抗的治疗应答



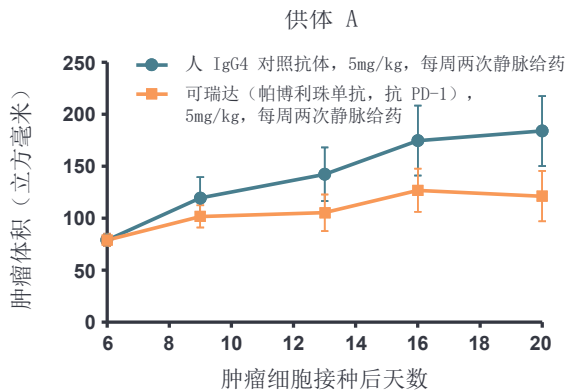
实验条件：NCG 小鼠；2 名 PBMC 供体；第 0 天皮下接种 5×10^5 个肿瘤细胞；肿瘤接种前 3 天，静脉注射 1×10^7 个 PBMC；分别在第 3、7、10 天给药。

一项额外采用 2 名独立供体 PBMC 的帕博利珠单抗 (Keytruda®) 药效研究证实: 模型对抗 PD-1 药物的应答存在显著 PBMC 供体依赖性。供体 A 来源 PBMC 构建的小鼠呈现中等程度肿瘤抑制; 供体 B 来源 PBMC 构建的小鼠几乎无药物应答 (见图 3)。抗 PD-L1 抗体给药实验也观测到完全一致的规律。

案例 2: Jeko-1 套细胞淋巴瘤模型 —— 药效与免疫图谱联动分析
关联体内抗肿瘤应答与模型免疫细胞分型特征

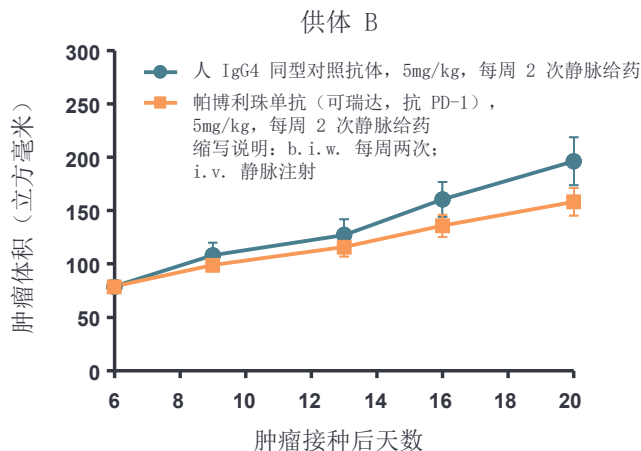
PBMC 人源化小鼠药效实验可结合流式细胞术 (FACS) 免疫分型, 深度解析药物起效 / 耐药的分子细胞机制。

图 3 HCC827 模型帕博利珠单抗药效存在 PBMC 供体依赖性



实验条件: NOG 小鼠; 2 名 PBMC 供体; 第 0 天皮下接种 5×10^6 个肿瘤细胞; 第 6 天静脉输注 1×10^7 个 PBMC; 自第 6 天起每周给药 2 次 (BIW)

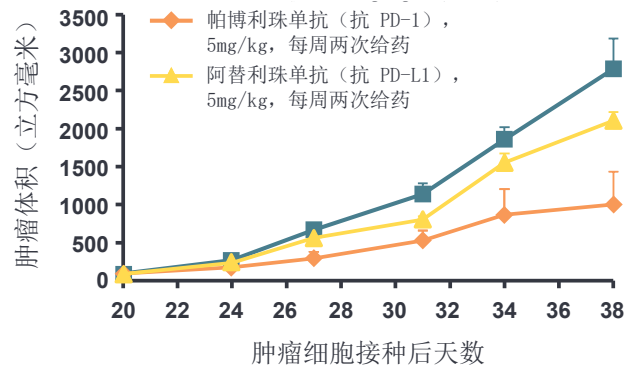
分组	肿瘤体积 (mm ³)	第 20 天 T/C 值 (%)	P 值
人 IgG4 同型对照 (供体 A)	184 ± 34	--	--
帕博利珠单抗 (供体 A)	121 ± 24	66	0.152
人 IgG4 同型对照 (供体 B)	196 ± 22	--	--
帕博利珠单抗 (供体 B)	158 ± 13	81	0.163



我们在人源套细胞淋巴瘤 Jeko-1 模型中, 分别评价抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、BTK 抑制剂伊鲁替尼的体内药效, 并通过给药后流式免疫分型, 解析各类免疫细胞亚群的动态变化。

实验结果显示: Jeko-1 模型对抗 PD-1 单药高度敏感, 对抗 PD-L1 单药仅存在部分应答 (见图 4)。实验终点 (第 39 天) 取肿瘤组织进行流式 T 细胞亚群分析, 药效数据与免疫分型结果高度匹配: 抗 PD-1 给药后, 肿瘤浸润 CD3⁺、CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞 (TIL) 显著扩增; 而抗 PD-L1 给药组无此现象, 这也解释了该组抗肿瘤疗效偏弱的内在机制 (见图 5)。

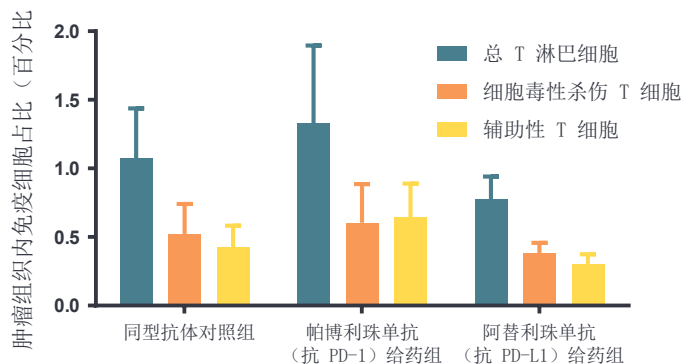
图 4 Jeko-1 套细胞淋巴瘤模型对抗 PD-1 抗体存在显著应答



实验条件: NOG 小鼠; 1 名 PBMC 供体; 第 0 天皮下接种 5×10^6 个 Jeko-1 细胞; 肿瘤接种 3 天后腹腔注射 5×10^6 个 PBMC; 第 20 天启动给药干预

分组	肿瘤体积 (mm ³)	第 38 天 T/C 值 (%)	P 值
IgG 同型对照组	2785 ± 398	--	--
帕博利珠单抗组	1002 ± 429	36	0.016
MPDL3280A (抗 PD-L1) 组	2105 ± 111	76	0.184

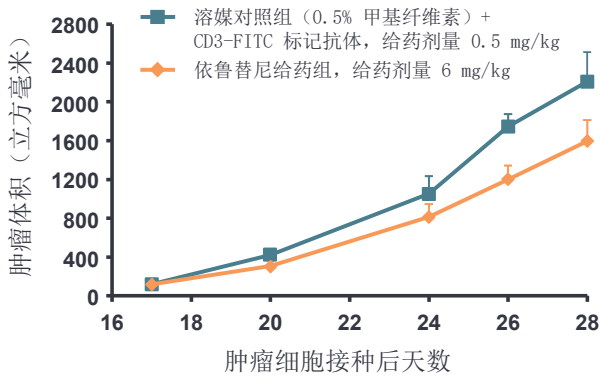
图 5 肿瘤免疫分型数据与药物抗肿瘤应答高度相关



依鲁替尼获批用于复发 / 难治性套细胞淋巴瘤二线治疗；BTK 是 B 细胞受体存活信号通路的核心分子，该通路在套细胞淋巴瘤中持续异常激活。Jeko-1 模型给予依鲁替尼单药仅产生部分抗肿瘤应答（见图 6）。

给药后流式免疫分型结果显示：依鲁替尼对外周血、脾脏、肿瘤组织内 B 细胞数量无显著影响。第 25 天检测可见给药小鼠血液、脾脏中 T 细胞数量呈上升趋势，但肿瘤病灶内 T 细胞占比出现下降。上述免疫细胞动态变化，可解释该模型对依鲁替尼无强效肿瘤抑制效果的机制（见图 7）。

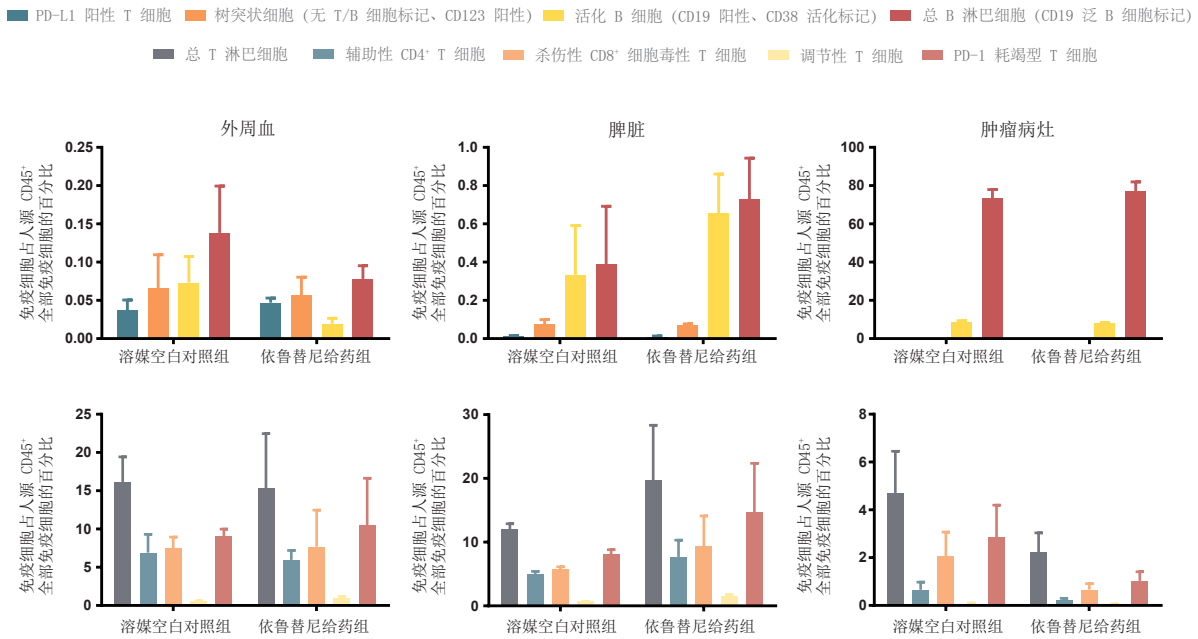
图 6 Jeko-1 模型对依鲁替尼仅存在部分抗肿瘤应答



实验条件：NCG 小鼠；2 名 PBMC 供体；第 0 天皮下接种 5×10^6 个 Jeko-1 细胞；肿瘤接种 3 天后腹腔输注 1×10^6 个 PBMC；第 17 天启动给药。

分组	肿瘤体积 (mm ³)	第 28 天 T/C 值 (%)	p Value
溶媒对照组 (0.5% 甲基纤维素)	2207 ± 305	--	--
依鲁替尼给药组	1595 ± 216	72	0.925

图 7 免疫分型数据揭示依鲁替尼药效偏弱的潜在机制



总结

PBMC 人源化小鼠模型体系操作简洁、成本可控，是免疫治疗药物临床前药效评价的优质平台。模型通过人免疫细胞与异种移植瘤混合 / 分次接种构建，可在小鼠体内重建人 T、B、NK 完整免疫谱系，适用于 T/NK 细胞调控类小分子 / 抗体、可诱导抗体应答的肿瘤疫苗的临床前药效评估。

全部模型均完成系统性条件优化，匹配适配的免疫缺陷宿主小鼠品系，同时兼顾稳定肿瘤生长与高效人类免疫细胞重建，精准评估免疫药物体内抗肿瘤应答。所有药效项目均采用多名健康供体 PBMC 开展实验，抵消供体个体差异带来的数据波动。

冠科生物全套 PBMC 人源化模型均完成基准药效验证，验证药物包含免疫检查点抑制剂（抗 PD-1/PD-L1）、ADCC 效应靶向抗体。我们已分层表征不同 PBMC 供体对药物应答的影响；同时药效实验可联动流式细胞免疫分型，将给药后免疫细胞图谱与肿瘤抑制效果关联分析，完整阐释候选药物在该动物平台中的体内作用机制。

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

