

# 肿瘤同种移植模型

本模型平台融合 基因工程小鼠模型（GEMM）的预测优势与同种移植模型稳定、重复性佳的特点，适用于各类药理学研究。

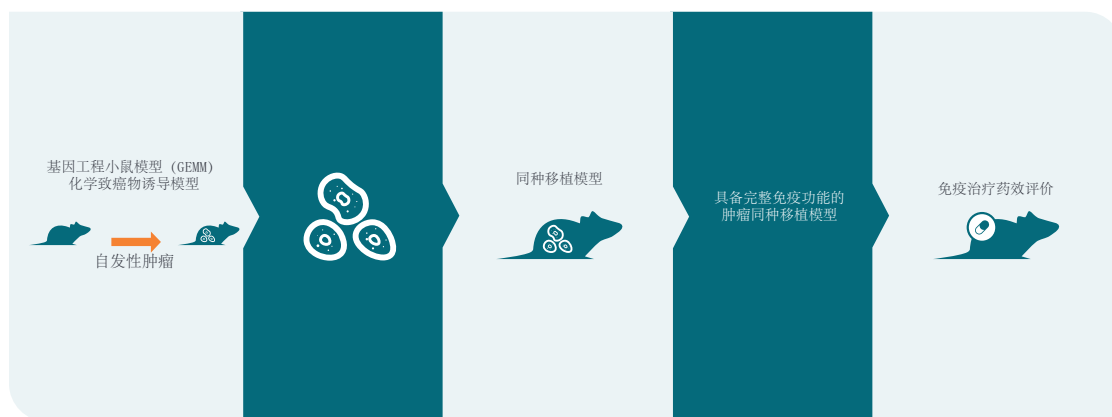
基因工程小鼠模型（GEMM）虽十分适用于药物作用机制探究，但该模型肿瘤为自发形成，稳定性不足，难以用于抗肿瘤药物及免疫治疗药物的药效评价。

为兼顾 GEMM 丰富的基因型、表型特征与实验操作便捷性，冠科生物打造了肿瘤同种移植模型平台：

- 肿瘤组织取自基因工程小鼠模型（GEMM）或化学致癌物诱导的小鼠肿瘤，构建小鼠同种移植模型
- 接种至具备完整免疫功能的小鼠体内
- 可高效开展新型药物、联合疗法（含免疫治疗）的药效评估
- 保留原发肿瘤特性，复刻原始组织病理与基因特征，可在小鼠体内长期稳定传代
- 相较于传统同系模型，本模型个体差异更小、数据更稳定
- 覆盖多类癌种，多款模型携带靶向及免疫治疗相关特征突变

冠科生物可提供多款小鼠同种移植模型，用于临床前药效评价：

- 模型肿瘤均源自 GEMM 或化学致癌物诱导瘤体，接种于免疫健全小鼠，可评价靶向药、抗肿瘤药、免疫类新药的体内药效
- 全面复刻原代肿瘤的基因型、表型、肿瘤微环境及肿瘤干细胞相关生物学特征
- 兼具 GEMM 模型丰富的分子病理背景与药理实验所需的简易操作性，部分模型具备明确的肿瘤分子发病机制
- 涵盖膀胱癌、脑肿瘤、乳腺癌、头颈癌、肺癌、淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、皮肤癌等多个癌种
- 包含携带KRAS G12D等典型致癌突变的模型



## 小鼠同种移植模型 —— 基于 GEMM 构建的药效评价平台

随着免疫疗法在各类癌症治疗中不断取得突破，行业亟需具备完整免疫功能的新药临床前模型用于新药评估。

具备正常免疫系统的基因工程小鼠模型（GEMM）是经典研究工具，可用于监测肿瘤进展、解析药物作用机制。但由于 GEMM 肿瘤为自发产生，实验流程复杂、成本高昂，并不适合大规模药效筛选。

目前已有大量经过系统表征的 GEMM 模型，部分还具备明确的肿瘤分子发病机制。利用这类成熟瘤体构建小鼠同种移植模型库，已成为科研人员的优选方案。该类模型与患者来源异种移植模型（PDX）类似，属于原代肿瘤模型，完整保留原始组织病理与基因特征，同时大幅简化实验操作，更适配药效研究场景<sup>(1)</sup>。

### 技术背景与原理

肿瘤同种移植模型可理解为小鼠版 PDX 模型。将 GEMM 或化学致癌物诱导产生的自发性小鼠肿瘤，移植至同品系免疫健全小鼠体内，即构建完成同种移植模型（见图 1）。

该类肿瘤细胞未经过体外培养与驯化，完全保留亲本肿瘤的基因型与表型，具备多样分化特征、完整肿瘤微环境，同时维持肿瘤干细胞驱动的疾病特征<sup>(1)</sup>。

模型库覆盖广泛癌种，可助力科研人员开展靶向药、免疫治疗药物的通路机制研究与预测性生物标志物筛选。平台整合了 GEMM 高预测性、实验稳定性、操作便捷性与肿瘤稳定生长等多重优势，全面满足药理学研究需求。

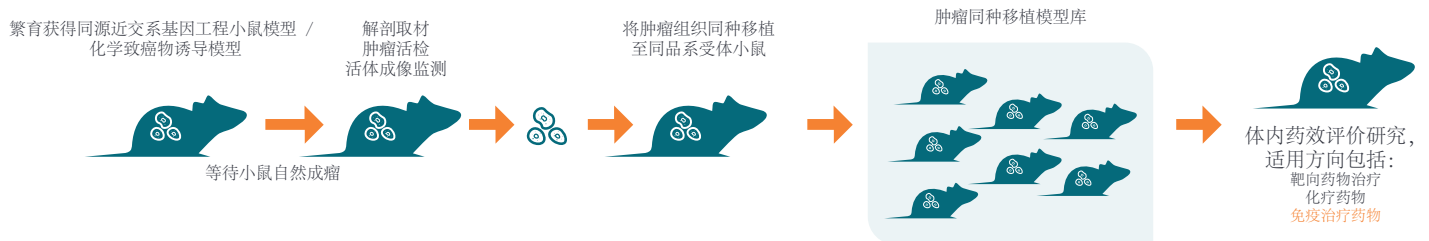
所有模型数据均收录于冠科生物

专属小鼠模型数据库，该数据库免费开放、操作便捷，汇总了模型背景、小鼠品系、组织病理、转录组测序（RNAseq）、标准治疗方案（SoC）、免疫分型（浸润免疫细胞、细胞因子谱、检查点药物应答等）多维数据，帮助研究人员快速筛选适配模型。

平台内多款模型已完成深度表征与标准治疗药物验证。其中 mBR6004 模型携带 MMTV-PyVT 转基因突变，相关详细信息可查阅独立技术手册。

该手册完整收录模型背景、亲本 GEMM 与同种移植模型的病理质控结果、RNAseq 检出的基因突变（EGFR、HER2、MET 突变）、免疫组化（IHC）结果（确认 ER 阴性、HER2 3+ 表达）、基因表达谱、肿瘤生长速率、标准治疗药效数据及肺转移特征；同时包含免疫分型数据，明确抗 PD-1、抗 CTLA-4 治疗后肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）水平，并配套对应药物的药效结果。

图 1：模型原理与模型库构建流程



肿瘤同种移植免疫治疗模型库

完整模型管线详见表 1。

表 1 模型库汇总

模型编号	癌种 & 取样部位	突变 / 诱导方式	病理	质控结果
mBL6078	膀胱癌；膀胱（缝合口周边）	KRAS (G12D)；PTEN <sup>缺失</sup>	C57BL/6	滑膜肉瘤（原代 Pa）
mBN6091	脑肿瘤；脑组织	KRAS LSL(G12D)野生型、PTEN <sup>缺失</sup>	C57BL/6	胶质母细胞瘤（P1 代）
mBR6004	乳腺癌；乳腺组织	MMTV-PyVT 转基因	FVB/N	乳头状腺癌（原代 Pa）
mHN6032	头颈癌；颈部腹侧	无	BALB/c	神经内分泌癌（P2 代）
mLU6044	肺癌；肺组织	KRAS (G12D)；P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	中分化腺癌（P0、P4 代）
mLU6045	肺癌；肺组织	KRAS (G12D)；P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	低 - 中分化腺癌（原代 Pa、P5 代）
mLU6050	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	BALB/c	中分化腺癌（P1、P2 代）
mLU6051	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	BALB/c	乳头状腺癌（P0 代）、低分化腺癌（原代 Pa）
mLU6054	肺癌；肺组织	KRAS (G12D)；PTEN <sup>缺失</sup>	C57BL/6	中分化腺癌（P0 代）
mLU6073	肺癌；肺组织	PTEN <sup>缺失</sup> ；P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	骨肉瘤（原代 Pa、P1 代）
mLU6075	肺癌；肺组织	P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	骨肉瘤（原代 Pa）、未分化肉瘤（P2 代）、滑膜肉瘤（P2 代）
mLU6081	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	A/J	乳头状腺癌（P1 代）、中 - 低分化腺癌（原代 Pa）
mLU6131	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	A/J	中分化腺癌（P1 代）、神经内分泌癌（原代 Pa）
mLU6132	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	A/J	中 - 低分化腺癌（P0、原代 Pa）
mLU6133	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	A/J	乳头状腺癌（原代 Pa）
mLU6134	肺癌；肺组织	乌拉坦诱导	A/J	中 - 低分化腺癌（原代 Pa）、乳头状腺癌（P1 代）
mLY6014	淋巴瘤；颈部腹侧	无	NOD/ShiLt	弥漫大 B 细胞淋巴瘤（P5 代）
mLY6041	淋巴瘤；颈部右侧	KRAS (G12D)；P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤（原代 Pa、P5 代）
mLY6043	淋巴瘤；胸腺	IgH-Myc 转基因（E $\mu$ Myc）	C57BL/6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤（原代 Pa、P4 代）
mLY6061	淋巴瘤；未知	KRAS LSL(G12D)野生型、P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤（P1、P3 代）
mLY6062	淋巴瘤；胸腺	KRAS LSL(G12D)野生型、P53 <sup>激活</sup>	C57BL/6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤（P1、P3 代）
mLY6068	淋巴瘤；胸腺、甲状腺、腋窝淋巴结	IgH-Myc 转基因（E $\mu$ Myc）	C57BL/6	未分化肉瘤（原代 Pa）、伴出血性坏死的弥漫大 B 细胞淋巴瘤（P4 代）
mLY6096	淋巴瘤；肠系膜	IgH-Myc 转基因（E $\mu$ Myc）	C57BL/6	伯基特淋巴瘤（P4、原代 Pa）
mLY6097	淋巴瘤；前腿背侧	IgH-Myc 转基因（E $\mu$ Myc）	C57BL/6	伯基特淋巴瘤（原代 Pa）、弥漫大 B 细胞淋巴瘤（P5 代）

模型编号	癌种 & 取样部位	突变 / 诱导方式	病理	质控结果
mLY6098	淋巴瘤; 甲状腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (原代 Pa、P3 代)
mLY6101	淋巴瘤; 胸腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	伯基特淋巴瘤 (P4、原代 Pa)
mLY6102	淋巴瘤; 前腿腋窝淋巴结	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	伯基特淋巴瘤 (原代 Pa)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (P5 代)
mLY6149	淋巴瘤; 肩胛骨右侧	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	伴大面积坏死的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (P3、原代 Pa)
mLY6150	淋巴瘤; 甲状腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	伴大面积坏死的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (P0、P5 代)
mLY6166	淋巴瘤; 肩胛骨右侧	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	伴大面积坏死的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (原代 Pa)
mLY6167	淋巴瘤; 肠系膜	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	伴大面积坏死的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (P3、原代 Pa)
mLY6168	淋巴瘤; 胸腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (原代 Pa)、套细胞淋巴瘤 (P2 代)
mLY6169	淋巴瘤; 甲状腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	套细胞淋巴瘤 (P3、原代 Pa)
mPA6059	胰腺癌; 胰腺组织	KRAS (G12D); P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	高级别梭形细胞肉瘤 (P0 代)、低分化鳞状细胞癌 (P3 代)
mPA6063	胰腺癌; 胰腺组织	KRAS (G12D); P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	高级别未分化肉瘤 (原代 Pa、P2 代)
mPA6114	胰腺癌; 胰腺组织	KRAS (G12D); P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	中分化腺癌 (P5、原代 Pa)
mPA6115	胰腺癌; 胰腺组织	KRAS (G12D); P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	中分化腺癌 (P6、原代 Pa)
mPR6003	前列腺癌; 前列腺组织	TRAMP 转基因 (Pbsn-SV40T)	C57BL/6	中分化腺癌 (原代 Pa)、前列腺癌 (P0 代)
mPR6065	前列腺癌; 前列腺组织	PTEN 双敲除、P53 激活	C57BL/6	脂肪肉瘤 (P2 代)
mPR6066	前列腺癌; 前列腺组织	PTEN 双敲除、P53 激活	C57BL/6	脂肪肉瘤 (P1 代)
mPR6135	前列腺癌; 前列腺组织	KRAS (G12D)、PTEN 双敲除、Probasin-cre	C57BL/6	肉瘤
mSA6046	肉瘤; 十二指肠	KRAS (G12D); P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	未分化肉瘤 (原代 Pa、P5 代)
mSA6048	肉瘤; 结肠 (缝合口周边)	KRAS (G12D); P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	未分化肉瘤 (原代 Pa、P5 代)
mSA6055	肺癌; 肺组织	KRAS (G12D); PTEN <sup>Flox/Flox</sup>	C57BL/6	骨肉瘤 (P1、P6、原代 Pa)
mSA6084	肉瘤; 结肠 (缝合口周边)	KRAS (G12D); PTEN <sup>Flox/Flox</sup>	C57BL/6	骨肉瘤 (P1、原代 Pa)
mSA6105	肉瘤; 前腿背侧	PTEN 双敲除、P53 激活	C57BL/6	未分化肉瘤 (原代 Pa、P1 代)
mSA9003	肉瘤; 前腿背侧	P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	恶性外周神经鞘瘤 (P1 代)
mSK6005	皮肤癌; 前腿背侧	ApcMin 杂合子	C57BL/6	高分化鳞状细胞癌 (P0 代)
mXX6127	未知癌种	Urethane	C3H/He	乳头状腺癌 (P6、原代 Pa)
mXX6129	未知癌种	Urethane	C3H/He	乳头状腺癌 (原代 Pa)、神经内分泌癌 (P2 代)

## mSK6005 皮肤癌模型

另一款完成深度表征的模型为mSK6005 皮肤癌模型，该模型源自 ApcMin/+小鼠。杂合子 ApcMin/+小鼠对肠道腺瘤高度易感<sup>(3, 4)</sup>，雌性 ApcMin/+小鼠还可偶发乳腺鳞状细胞癌<sup>(5)</sup>。

我们在 C57BL/6J Apc<sup>Min/+</sup> 小鼠颈部观察到自发性皮肤肿瘤，经组织病理学鉴定为高分化皮肤鳞状细胞癌，基于该瘤体构建了 mSK6005 皮肤癌模型（表 1）<sup>(6)</sup>。该模型生长稳定，连续传代后仍可完整保留原发肿瘤的组织病理学特征（表 2）。

目前已完成该模型的免疫分型、RNA 测序，以及标准治疗药物、免疫治疗药物的体内药效评价。

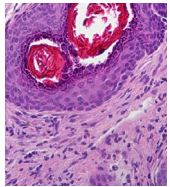
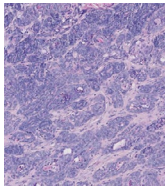
转录组测序结果显示，mSK6005 模型保留了原始的 Apc<sup>Min</sup> 突变（无义突变 L850\*），同时存在 c-Met（移码插入 901G>GA）、EGFR（移码插入 1431G>GA）的移码突变<sup>(6)</sup>。且高表达 HER2（表 3）。

体内药理评价结果显示，mSK6005 模型对以下标准治疗化疗药物敏感（图 2）：

- 5 - 氟尿嘧啶（5-FU）
- 紫杉醇
- 吉西他滨
- 多西他赛
- 顺铂<sup>(6)</sup>。

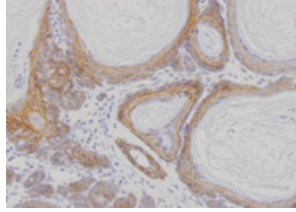
同时，该模型对抗小鼠 CTLA-4 抗体也具备敏感性（图 3）。

表 2 mSK6005 模型组织病理学结果

模型编号	病理诊断	组织病理学验证结果	
		Pa	P0
mSK6005	皮肤癌，鳞状细胞癌		

包含原始基因工程小鼠（GEMM）原发肿瘤（原代 Pa）以及该模型早期传代（P0 代）样本的苏木精 - 伊红（H&E）染色病理图像。

表 3 mSK6005 模型免疫组化结果：HER2

IHC 靶点	HER2
mSK6005	

采用 Dako 品牌、靶向 HER2 胞内结构域的多克隆抗体，完成 HER2 蛋白表达水平验证。

图 2: mSK6005 模型对标准治疗化疗药物的应答结果

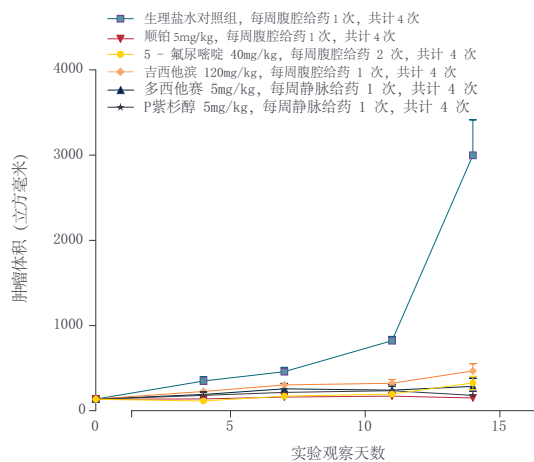
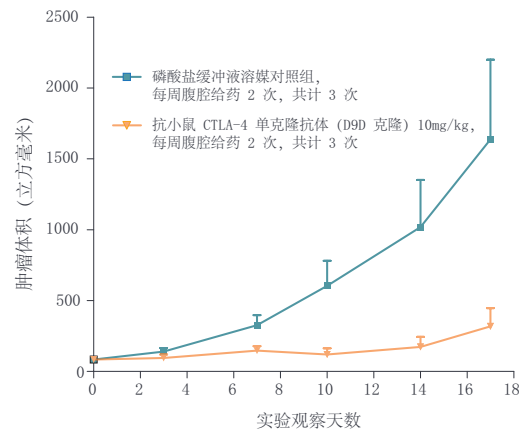


图 3: mSK6005 模型对抗 CTLA-4 治疗的应答结果



## 携带 KRAS G12D 突变、源自基因工程小鼠模型的同种移植模型

冠科生物已基于携带 KRAS G12D 突变的肿瘤，构建了覆盖膀胱癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤等多癌种的同种移植模型（详见表 1）。其中 mPA6115 为 KPC 小鼠来源的胰腺导管腺癌（PDAC）同种移植模型<sup>[7,8]</sup>，组织形态与人类 PDAC 高度相似（图 4），是免疫治疗、靶向药物评价的优质工具，可根据需求开展皮下或原位移植。

基线免疫分型结果显示，原位与皮下移植的肿瘤中均存在不同亚群的肿瘤浸润免疫细胞，且两种移植方式的免疫特征存在差异（图 5），肿瘤内可观察到高度富集的 CD45 + 淋巴细胞，尤其是 B 细胞与巨噬细胞。

原位与皮下模型的肿瘤生长速率相近，且均对标准治疗药物吉西他滨无应答（图 6）。

图 4: mPA6115 模型组织病理学结果

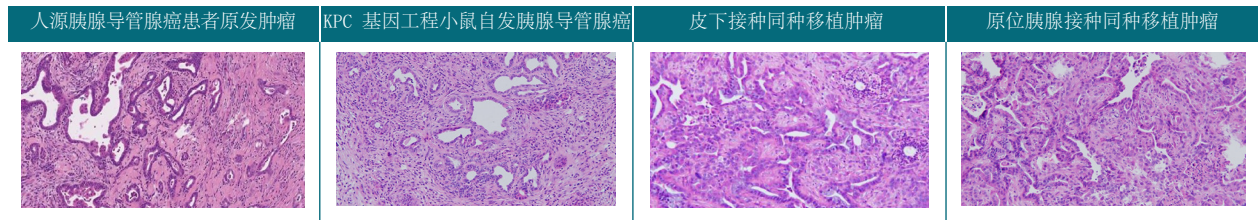


图 5: mPA6115 模型基线免疫分型结果

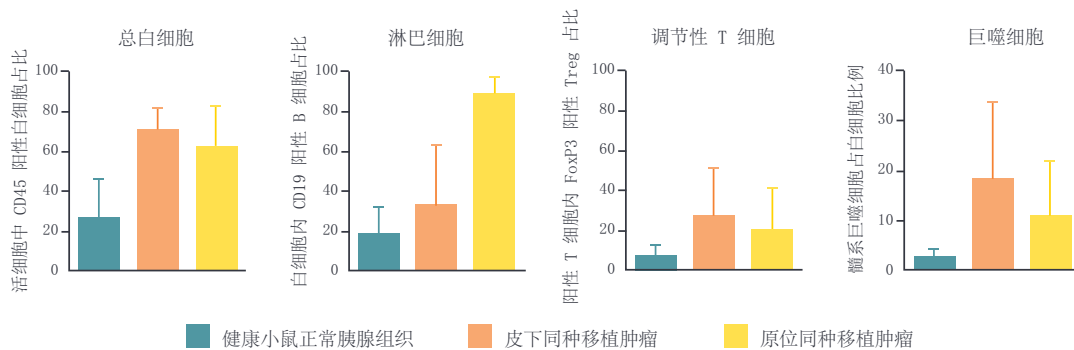


图 6: mPA6115 模型对吉西他滨治疗无应答

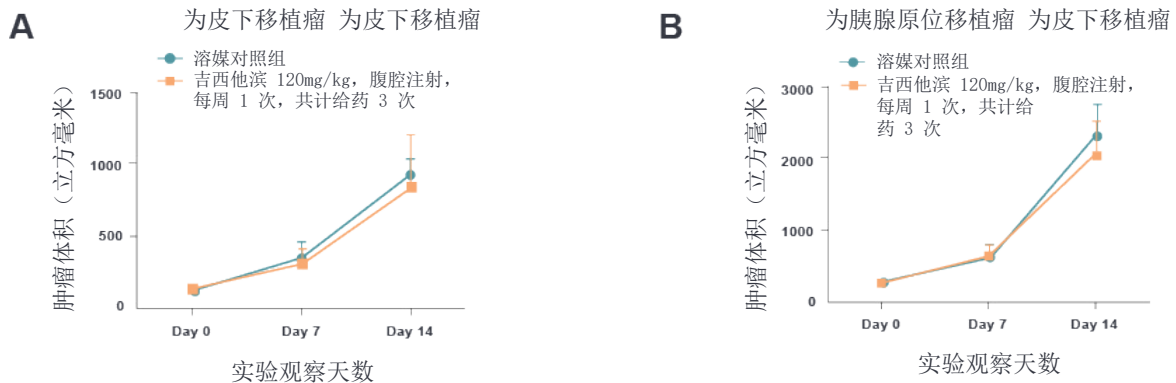


图 A 为皮下移植瘤，图 B 为胰腺原位移植瘤

## 总结

免疫治疗药物在肿瘤领域已取得显著突破，既为患者带来了临床获益，也为制药行业创造了商业价值。但该领域的研发进展，仍受限于缺乏具备完整免疫功能的实验模型。

冠科生物为临床前药物研发提供了一系列免疫肿瘤学平台，其中就包含肿瘤同种移植模型。该平台的肿瘤均源自 GEMM 或化学致癌物诱导的自发性小鼠肿瘤，移植至免疫健全小鼠体内，全程未经过体外培养与驯化，完整保留了原发肿瘤的生物学特征。

## 参考文献

- 1 Li QX, Feuer G, Ouyang X et al. Experimental animal modeling for immuno-oncology. *Pharmacology & Therapeutics* 2017;173:34-46.
- 2 Wang Z, An X, Liu J et al. Response to Checkpoint Inhibition by GEMM Breast Cancer Allograft. [abstract]. In: Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2015 Nov 5-9; Boston, MA. Philadelphia (PA): AACR; *Molecular Cancer Therapeutics* 2015;14(12 Suppl 2):Abstract nr B97.
- 3 Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990;247(4940): 322-324.
- 4 Su LK, Kinzler KW, Vogelstein B et al. Multiple intestinal neoplasia caused by a mutation in the murine homolog of the APC gene. *Science* 1992;256(5057): 668-670.
- 5 Moser AR, Hegge LF, Cardiff RD. Genetic background affects susceptibility to mammary hyperplasias and carcinomas in *Apc(min)/+* mice. *Cancer Research* 2001;61(8): 3480-3485.
- 6 Qu GJ, An AX, Liu J et al. Establishment of a mouse skin squamous cell carcinoma allograft model for *in vivo* pharmacological analysis of immunotherapy [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Research* 2016;76(14 Suppl):.Abstract nr 4043.
- 7 Tong L, Song Y, Liu B et al. Establishment of Kras (G12D)/Trp53 null/Pdx1-cre (KPC) mouse homograft tumor models to facilitate preclinical efficacy evaluation of combinatory immunotherapies [abstract]. In: Proceedings of the 4th AACR New Horizons in Cancer Research Conference: Research Propelling Cancer Prevention and Cures; 2017 Nov 6-9; Shanghai, China. Abstract nr A63.
- 8 An X, Ouyang X, Zhang H et al. Immunophenotyping of orthotopic homograft (syngeneic) of murine primary KPC pancreatic ductal adenocarcinoma by flow cytometry. *Journal of Visualized Experiments*; 2018:in press.

相较于 GEMM / 化学致癌物诱导模型，肿瘤同种移植平台操作更便捷，可用于靶向免疫治疗药物的通路机制研究、预测性生物标志物筛选等临床前研发工作。

目前平台已覆盖多类癌种，同时还有大量模型处于研发管线中。所有现有模型均已完成基因组分析、病理鉴定、免疫组化、流式细胞术等多维度验证，同时配套了标准治疗药物、免疫治疗药物的体内药效数据，可全面适配各类研发需求。

## 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

