

A detailed 3D illustration of various blood cells, including red blood cells, white blood cells, and platelets, set against a dark background with a teal gradient at the top. The cells are rendered with realistic textures and colors, creating a sense of depth and movement.

**CROWN
BIOSCIENCE**
Together with **MBL**

HuKemia[®]

*In vivo*および*ex vivo*に患者由来の急性リンパ性白血病(ALL)と急性骨髄性白血病(AML)の血液がんモデルの有効性評価



A JSR Life Sciences Company

FACTSHEET

V1.0

医薬品の有効性評価と血液がん創薬プログラムを加速するために、市販されている唯一の検証済みで安定した患者代表する白血病モデルであるHuKemiaが使用できます。

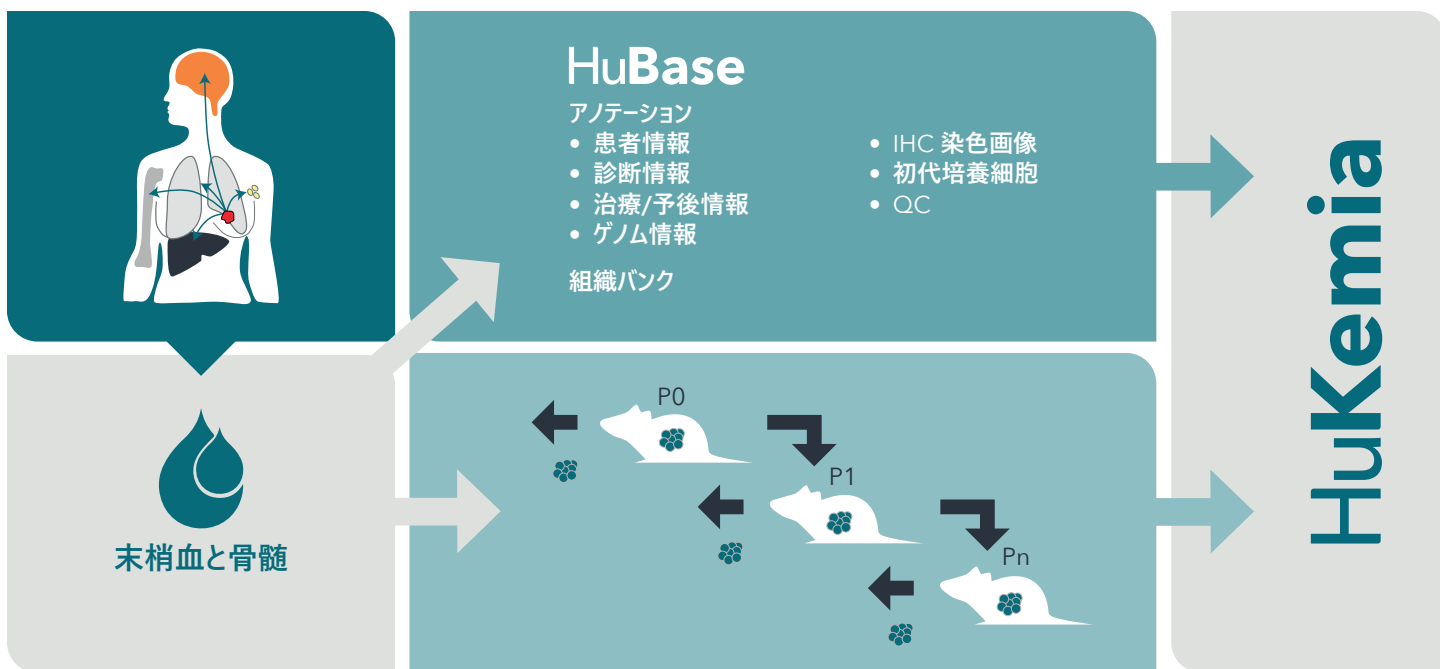
現在、がん臨床試験の95%以上が失敗し、それらの50%は臨床効果の欠如によるものです。血液がんを含む患者由来の異種移植(PDX)腫瘍学モデルの使用は、臨床に入る前に臨床反応を予測するための最も正確な方法です。

実証済みで特性がよく分かっているCrown BioscienceのHuKemiaモデルは、次のような商業利用におけるユニークな性質を持っています：

- 継代を行っても疾患の形質が安定して担保されます。これは、試験結果の再現性が高いことを意味します。
- このPDX血液がんモデルは、商業用の唯一のモデルであり、疾患のメカニズムと治療効果を研究するためのユニークで安定したリソースを提供します。
- 耐性が発生するまで、治療を繰り返すことで、耐性が発生するメカニズムをミミックすることができます。つまり、耐性モデルを作成して次世代の薬剤をテストすることができます。
- 確立されたモデルは、すでに100以上の前臨床試験で使用されており、前臨床有効性スクリーニングのための実証済みのアプローチです。

HuKemiaの特徴

- HuKemiaコレクションの構成は以下の通りです。
 - 19急性リンパ性白血病
 - 6急性骨髄性白血病
- 典型的な白血病の症状と最終的な死亡率を示す安定したモデルで、ヒトにおける疾患の状況を忠実に示しています。
- IDH2変異、FLT3-ITD(+)、BCR / ABL(+)などの疾患に伴う変異を有しています
- 分子標的薬を用いた治療のためのユニークなモデルです。
- 病理学、成長特性、および標準治療(SoC)薬剤への反応性について十分に検討されたデータがあります。
- NGSテクノロジーによる遺伝子発現、コピー数、変異および融合遺伝子について、アノテーションされたデータがあります。
- 表現型と遺伝子型のデータ、患者情報、成長曲線、およびSOC治療データが含まれています。キュレーション済みのデータベース(HuBase™)からオンラインで検索することができます。



血液がんPDXモデルとは？

創薬開発では、動物モデルを使用し、候補薬の有効性、PD、PK、代謝、および耐薬性を評価します。これまでは、患者の組織から*in vitro*で不活化された細胞株を利用し、細胞株由来異種移植モデルがしばしば用いられてきました。

PDXモデルは、患者サンプルから直接樹立され、*in vitro*で増殖させずにマウスに移植されます。固形腫瘍の場合、患者の腫瘍組織が移植され、宿主で取り込みが起きます。その後、その環境における腫瘍成長率が決まり、腫瘍組織が動物モデルに生着することでPDXモデルとなります。

血液がんPDXモデルの場合、末梢血または骨髄を患者から取り出し、マウスに移植して一次モデルを樹立します。このモデルを使用して、さまざまな薬理学的特性(PD、有効性など)についてリード化合物を評価でき、疾患からの示唆、統計データも得られます。

PDXモデルは、患者の腫瘍組織と分子病理学を密接に反映しているため、前臨床薬物評価のための非常に有効なモデルとなります。

細胞由来異種移植モデルではなくPDXが選ばれる理由

すべてのモデルは、創薬プロセスにおいて役割を果たします。細胞株由来異種移植モデルは、複数の潜在的な薬剤候補、または化合物シリーズの初期評価に用いられるシンプルで広く使用されているツールです。CDXは特定の細胞株を用い、一般的に発現システムがよく理解されている既知のターゲットの評価に有効です。

ただし、全身性疾患の場合、細胞株由来異種移植モデルには制限があります。血液中の白血病細胞を検出することは非常に困難であり、研究は生存率の監視のみに制限されます。検証済みの安定したPDXモデルを使用することで、ヒトの状態を真に表すモデルでの有効性研究が可能になります。

HuKemia

HuKemiaは、Crown Bioscienceの血液がんPDXモデルのコレクションであり、薬剤有効性試験に対応可能かどうかを判断するためにQCが実施されています。これらは検証済みのモデルであり、患者情報、診断情報、治療情報がアノテーションされており、Crown Bioscienceの病理担当者によってデータの品質管理がされており、遺伝子情報が紐づいています。

アノテーションの基となるデータは次のものが含まれます。

- U219遺伝子チップアレイ分析(mRNA)
- SNP6.0アレイ分析
- miRNAプロファイル
- Whole exome sequencing (WES)

- Transcriptome sequencing
- Short Tandem Repeat (STR) genotyping
- HLA検査を含む表現型データ
- 主要な血液検査の結果
- 一次骨髄の形態
- 患者とモデルの治療情報
- 融合遺伝子と変異情報
- Growth curves成長曲線
- SoCに対する応答曲線

HuKemiaは商業的にユニークなモデル

ほとんどの場合、商業用血液がんPDXモデルは、一過性であり、継代によって形質が移行することがなく(再現性がない)、疾患の状態や死亡率に関しての情報がありません。薬物応答に関する大まかな情報は提供されますが、バンクから提供された患者の白血病由来細胞は限られており、試験は一回のみになります。

ただし、ALLおよびAML PDXを含むHuKemiaモデルは次のユニークな特徴があります。

1. 典型的な白血病の症状と最終的な死亡率を示します
2. ヒト検体の状態を再現します
3. 原発性および再発性の疾患です
4. 実証済みで安定したモデルです

HuKemiaモデルは永続的なモデルであるため、初期治療後の疾患再発の試験と新薬耐性の有効性テストが可能になります。

利用可能なさまざまなサブタイプと表現型

2つの最も高い安定性のあるモデル(AM7577とAM8096)には、異なるサブタイプと表現型が含まれます。完全なモデルライブラリには、追加のサブタイプと、融合遺伝子、および変異が含まれています。

AM7577 モデル

白血病細胞が骨髄を通過して末梢に到達した、より分化した表現型を持つM5サブタイプモデルです。IDH2変異を持つこのモデルは、このタイプで唯一検証済みの商業用で安定なPDXモデルであり、FLT3-ITD+であるという特徴があります。

AM8096 モデル

白血病細胞の由来が主に骨髄に限定されている、分化度の低い表現型を持つM2サブタイプモデルです。





Crown BioscienceのHuKemia AMLモデルの遺伝的な特性

モデルID	サブタイプ	融合遺伝子と変異	利用可能かどうか?
AM5512	M7 (TBC)	TBC	はい
AM7076	M2 (R3: 86.3%)	AML1/ETO(-), BCR/ABL(-), MLL(-), FLT3-ITD(+), NPM1(-)	現在検証中
AM7247	M1 (R3: 87.5%)	AML1 / ETO(-)、CBFb / MYH11 (-)、FLT3-ITD (+)、WT1 / ABL = 121%、NPM1変異(+)、骨髄関連遺伝子all(-)、MLL関連遺伝子(-)	現在検証中
AM7440	CML-M5	AF10, BCR/ABL(+), BCR/ABL 62.1%.	現在検証中
AM7577	M5	IDH2(R140Q), FLT3-ITD(+), DNMT3A R882H, NPM1とCEBPA インサクション(SNP)	はい
AM8096	M2	WT: TP53, FLT3, NPM1 CEBPA-exon1:インサクション570-587, 3GCACCC>4GCACCC	はい

