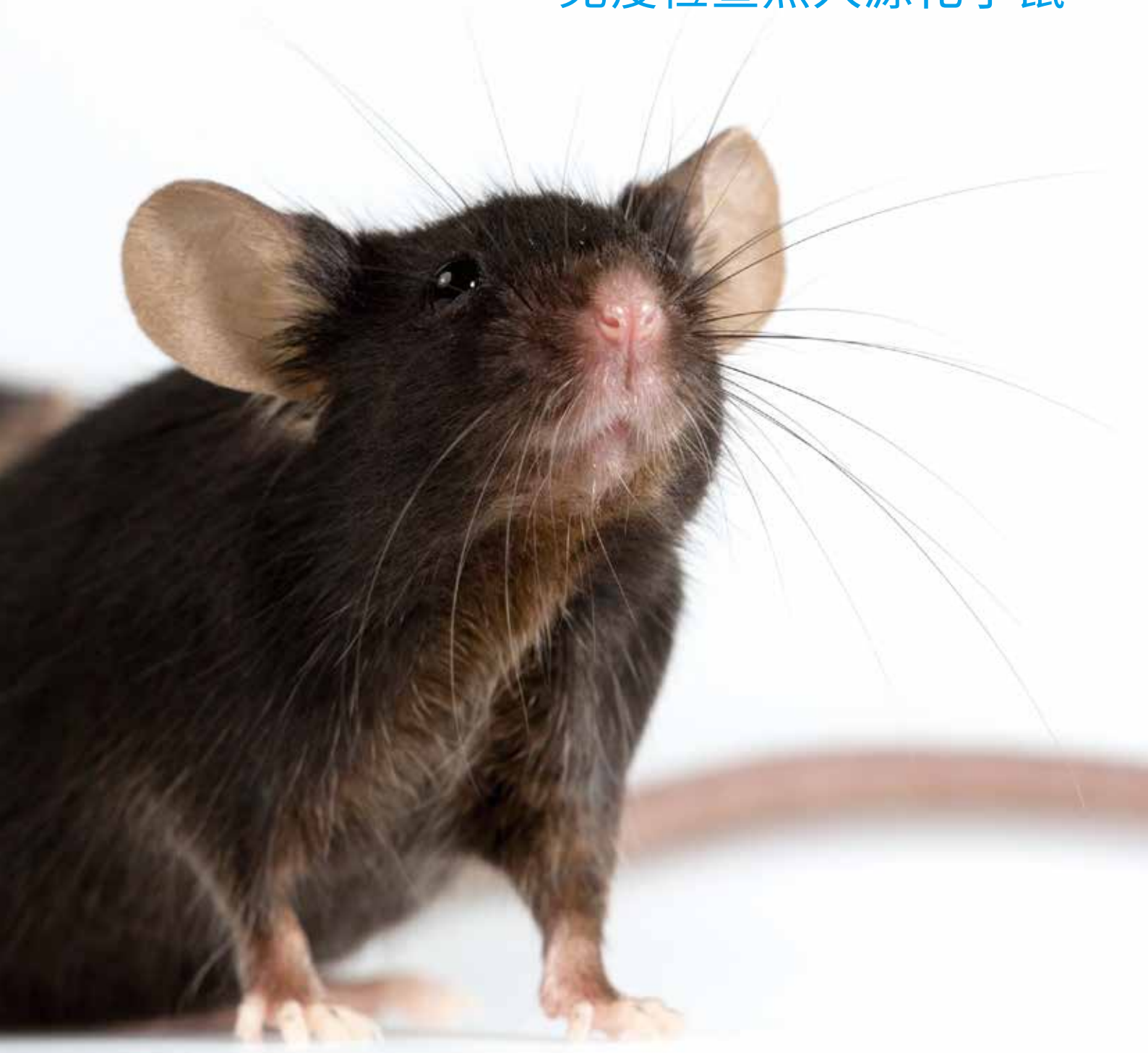




南模生物TM
S H A N G H A I
M O D E L O R G A N I S M S

肿瘤抗体药物药效评价模型

Immuno-Hu Models
免疫检查点人源化小鼠



我们的愿景是为全球的生命科学研究者提供全面、便捷、专业的模式生物服务，让探索生命奥秘的过程更简单和高效。

上海南方模式生物科技股份有限公司（南模生物）成立于 2000 年 9 月，是一家以模式生物技术为特色的专业从事人类基因组功能研究、人类疾病发病机制探索和药物疗效评价的生物科技公司。

我们拥有专业的技术团队，先进的实验设施和完善的 SPF 级小鼠动物房。

我们建立了分子克隆、干细胞培养、胚胎显微操作、模式生物基因组编辑、生理及病理分析等技术平台，可为生命科学研究和药物研发提供优质的基因工程模式生物活体模型以及表型分析检测、模型品系保存、遗传育种及繁育等服务。

我们始终保持对动物质量、动物福利、生物安全管理的高度重视，获得国际实验动物评估和认可委员会（AAALAC）认证。

逾 3000 例小鼠模型打磨出严谨专业的科学团队

成立至今，我们已累计建立了逾 3000 种基因修饰小鼠模型。为全球知名高校、科研院所、医院、制药企业提供了高效的模式生物专业技术服务。我们的用户遍布中国大陆、香港、澳门、韩国、新加坡、欧洲、美洲和澳洲等国家和地区。

更全面的模式动物选择

- 小鼠
- 斑马鱼
- 线虫

资质

- 新三板挂牌上市公司，证券代码“839728”
- 国家科技部“863”计划生物技术领域疾病动物模型研发基地
- 上海市高新技术企业
- 上海市模式生物专业技术服务平台
- 上海市比较医学专业技术服务平台
- 上海模式动物工程技术研究中心
- 上海市小巨人企业
- AAALAC 认证

Immuno-Hu Models

免疫检查点人源化小鼠

肿瘤免疫治疗是当前癌症治疗领域最热门的研究方向之一。与传统治疗方法相比，抗体药物的作用靶点明确，通过作用于自身免疫系统产生肿瘤治疗效果。

小鼠作为最常用的动物模型，在药效评价中有着广泛的应用，但由于普通小鼠的免疫检查点基因与对应人类基因的同源性只有 60% 左右，一般作用于人源蛋白的抗体并不能识别小鼠体内的蛋白，因此无法使用普通小鼠来进行抗体药物的药效评价。

上海南方模式生物构建了一系列免疫检查点人源化小鼠，有效地解决了以上问题。通过将小鼠对应的基因替换成人源基因，从而使小鼠中只表达人源的免疫检查点蛋白。众多知名医药企业与我们合作进行了验证，结果显示这些模型是肿瘤抗体药物药效评价的理想模型。

南模生物目前可以提供 64* 种人源化小鼠

4-1BB	CD4	DLL4	OX40	TLR8	PD-1 & LAG3
4-1BBL	CD40	FcRn	OX40L	TLR9	PD-1 & OX40
B7-H4	CD47	GITR	PCSK9	TNFA	PD-1 & PD-L1
BTLA	CD73	ICOS	PD-1	TNFRSF25	PD-1 & TIGIT
CCR2	CD80	ICOSL	PD-L1	TNFSF15	PD-1 & TIM3
CD19	CD86	IDO1	PSGL-1	VISTA	PD-L1 & 4-1BB
CD27	CD94	IL17A	SEMA4D	CTLA4 & ICOS	PD-L1 & CTLA4
CD276	CEACAM1	IL6R	SIRPA	LAG3 & CTLA4	PD-L1 & OX40
CD36	CSF1R	KDR	TIGIT	OX40 & CTLA4	PD-L1 & TIGIT
CD38	CTLA4	LAG3	TIM3	PD-1 & 4-1BB	
CD3E	CXCR2	NKG2A/NKG2B	TLR7	PD-1 & CTLA4	

* 部分品系正在研发中。

更多品系详细数据请登录 www.modelorg.com



PD-L1 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Cd274^{em1(hPD-L1)/SMOC} 品系背景: C57BL/6J

PD-L1 (programmed cell death ligand-1, 又名 CD274) 是 PD-1 两个配体之一, 主要表达于抗原递呈细胞、激活 T 细胞及其他免疫细胞上。PD-L1 在多种肿瘤中高表达, 与 PD-1 相互作用后可以产生抑制性信号, 抑制 T 细胞增殖, 造成免疫逃逸。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 PD-L1 蛋白编码序列插入小鼠 Pd-l1 基因的 ATG 位置, 在表达全人源 PD-L1 蛋白的同时取代小鼠内源 Pd-l1 的表达。

体内药效验证

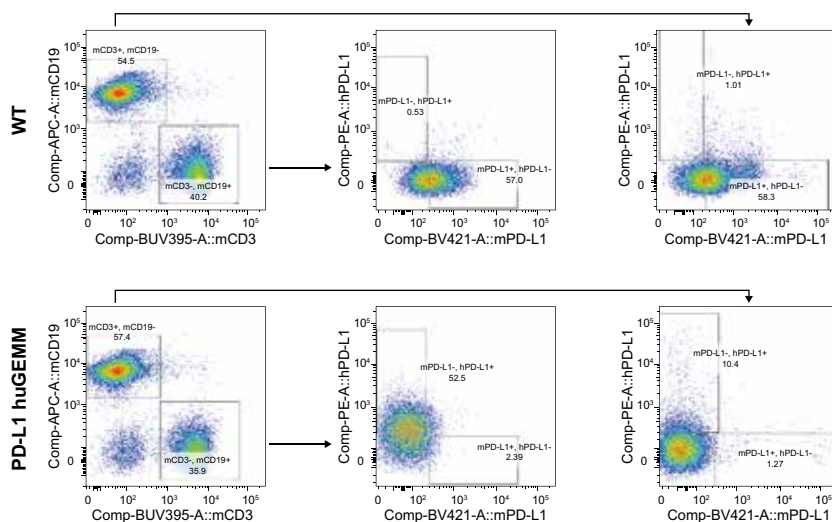
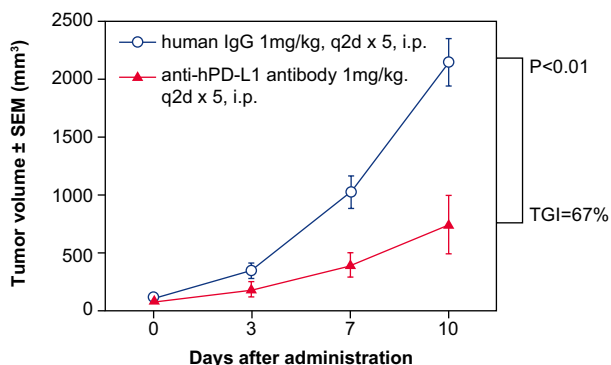


图 1. FACS 检测 PD-L1 人源化纯合子小鼠和野生型小鼠脾脏淋巴细胞 PD-L1 表达。结果显示: 在人源化 PD-L1 纯合子小鼠脾脏 T 细胞和 B 细胞中均可以检测到人源 PD-L1 的表达。(与 CrownBio 合作完成)

体内药效验证

PD-L1 antibody anti-tumor efficacy validation



Body weight changes in anti-tumor validation

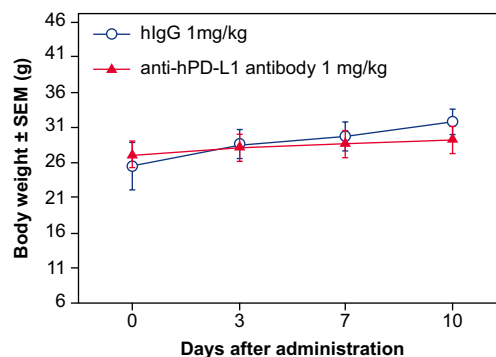


图 2. PD-L1 人源化小鼠 MC38 荷瘤模型体内抗肿瘤药效验证。PD-L1 人源化纯合子小鼠接种 MC38 人源化结肠癌细胞系 (表达人源 PD-L1, 不表达鼠源 PD-L1), 肿瘤生长至约 100 mm³ 随机将动物分组为对照组和治疗组 (n=5)。结果显示: 针对人的 PD-L1 抗体有非常显著的抗肿瘤效果 (TGI: 抑瘤率, p<0.01), 证明 PD-L1 人源化小鼠是一个很好的验证针对人 PD-L1 抗体药效的体内模型。

PD-1 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Pdcd1^{em1(hPDCD1)/SMOC} 品系背景: C57BL/6J

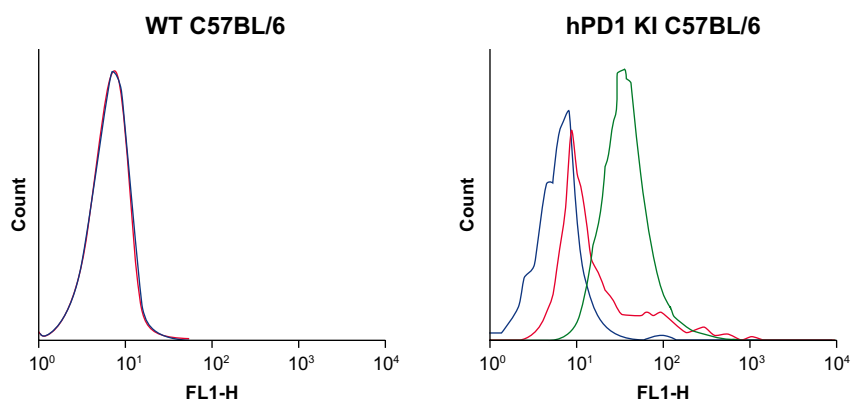
PD-1 (programmed cell death-1) 是一个重要的免疫抑制分子, 隶属 CD28 超家族, 主要表达于 T 细胞表面。以 PD-1 为靶点的免疫调节在抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫系统疾病和器官移植存活等方面均有重要的意义。

上海南方模式生物构建的 PD-1 人源化小鼠, 作为理想的体内药效验证模型, 适用于靶向 PD-1/PD-L1 通路的免疫疗法的研究和药物筛选。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 PDCD1 蛋白编码区插入小鼠 Pdcd1 基因的 ATG 位置, 在表达人源全长 PDCD1 蛋白的同时, 取代小鼠内源 Pdcd1 的表达。

FACS 表达验证



— Isotype, unstimulated CD3+ cells
— Keytruda, unstimulated CD3+ cells
— Keytruda, ConA 5ug/ml, CD3+ cells
hPD-1 expression in 24 hours after ConA stimulation.

图 3. FACS 检测 PD-1 人源化小鼠脾脏淋巴细胞 PD-1 表达。PD-1 人源化纯合子小鼠和野生型小鼠取脾脏 T 淋巴细胞, 体外 ConA 刺激 24 小时后, FACS 检测人源 PD-1 在 T 细胞表面表达。结果显示: ConA 体外刺激后, 在 PD-1 人源化小鼠 T 细胞表面可以检测到人源 PD-1 蛋白表达。(与 Genscript 合作完成)

体内药效验证

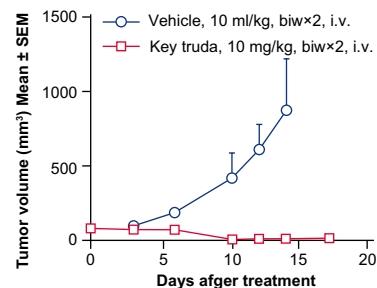


图 4. PD-1 人源化小鼠 MC38 荷瘤模型体内抗肿瘤药效验证。PD-1 人源化纯合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞系, 肿瘤生长至约 100 mm³ 随机将动物分组为对照组和治疗组 (n=8), 每周给药两次, 连续给药四次。结果显示: 针对人的 PD-1 阳性药物 Keytruda 有非常显著的抗肿瘤效果 (p<0.001), 证明 PD-1 人源化小鼠是一个很好的验证针对人 PD-1 抗体药效的体内模型。(与 Genscript 合作完成)

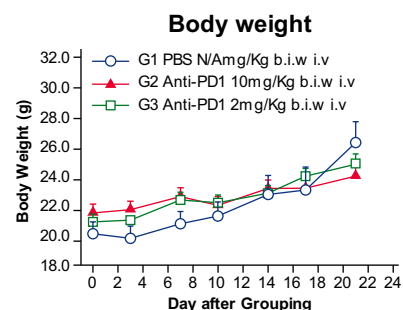
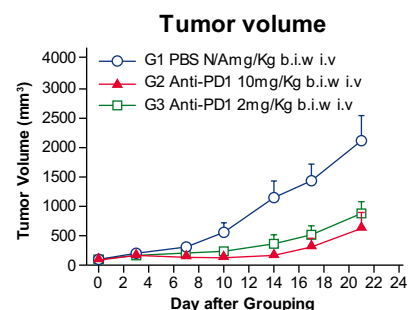


图 5. PD-1 人源化小鼠 MC38 荷瘤模型体内抗肿瘤药效剂量验证。PD-1 人源化纯合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞系, 肿瘤生长至约 90 mm³ 随机将动物分组为对照组和治疗组 (n=9)。结果显示: 针对人的 PD-1 抗体有非常显著的抗肿瘤效果 (p<0.001), 且这种抗肿瘤效果呈现出剂量效应。(与 PharmaLegacy 合作完成)

OX40 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Tnfrsf4^{em1(hTNFRSF4)Smoc}

品系背景: C57BL/6J

OX40 又名 TNFRSF4 (Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4), 主要表达于激活的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面。其配体 OX40L 主要表达在 APC 细胞、NK 细胞和肥大细胞表面。通过特异性 OX40 抗体激动剂等途径激活 OX40 信号通路可以增强 T 细胞的活性, 并抑制 Treg 细胞的功能。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 OX40 胞外结构域和鼠源 OX40 跨膜及胞内结构域编码序列插入小鼠 OX40 基因的 ATG 位置, 在表达人源嵌合体蛋白的同时取代小鼠内源 OX40 的表达。

FACS 表达验证

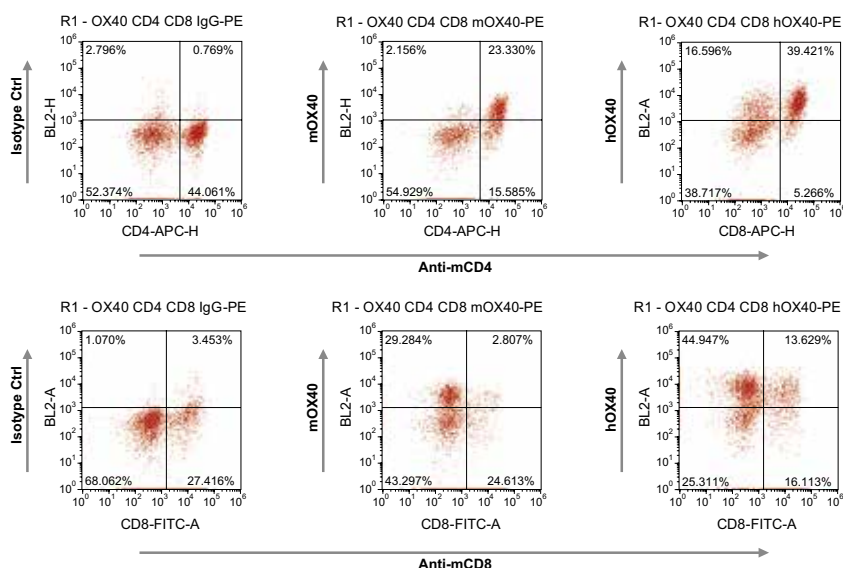
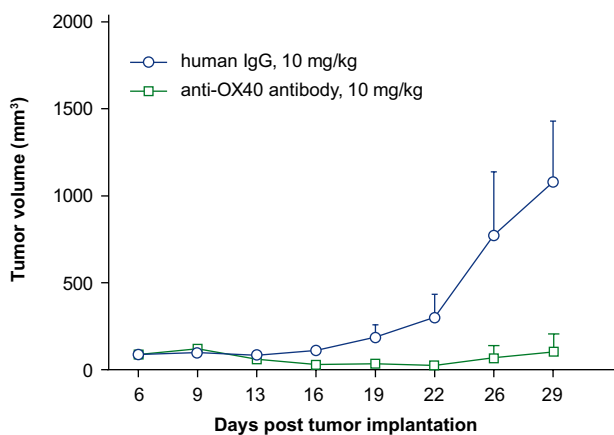


图 6. FACS 检测 OX40 人源化小鼠脾脏淋巴细胞 OX40 表达。OX40 人源化杂合子小鼠脾脏淋巴细胞经 anti-CD3 和 anti-CD28 刺激 48h 后收集细胞染色, 同时设立不刺激组, FACS 检测鼠源和人源 OX40 表达。结果显示: OX40 人源化杂合子小鼠活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞中均可以检测到人源 OX40 的表达, 并且人源 OX40 和鼠源 OX40 表达趋势类似。

Ox40 antibody anti-tumor efficacy validation



Body weight changes in anti-tumor validation

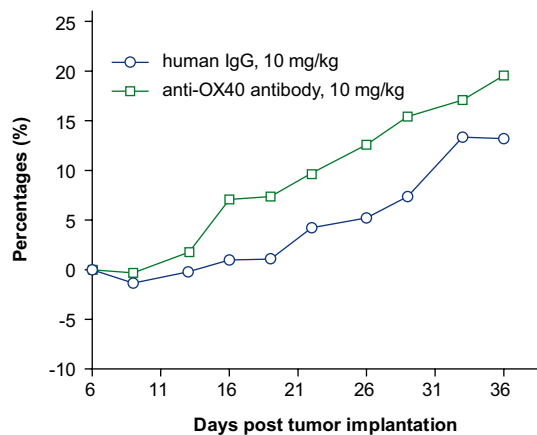


图 7. OX40 人源化小鼠 MC38 荷瘤模型体内抗肿瘤药效验证。OX40 人源化杂合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞系, 肿瘤生长至约 100 mm³ 随机将动物分组为对照组和治疗组 (n=8)。结果显示: 针对人的 OX40 抗体显示出非常显著的抗肿瘤效果 ($p < 0.001$)。

ICOS 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Icos^{em1(hICOS)Smoc}

品系背景: C57BL/6J

ICOS (inducible T cell co-stimulator) 是 CD28 家族的一员, 表达于活化的 T 细胞表面, ICOS-ICOSL 共刺激信号对细胞免疫和体液免疫起调节作用。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 ICOS 胞外结构域和鼠源 Icos 跨膜及胞内结构域编码序列插入小鼠 Icos 基因的 ATG 位置, 在表达人源嵌合体蛋白的同时取代小鼠内源 Icos 的表达。

FACS 表达验证

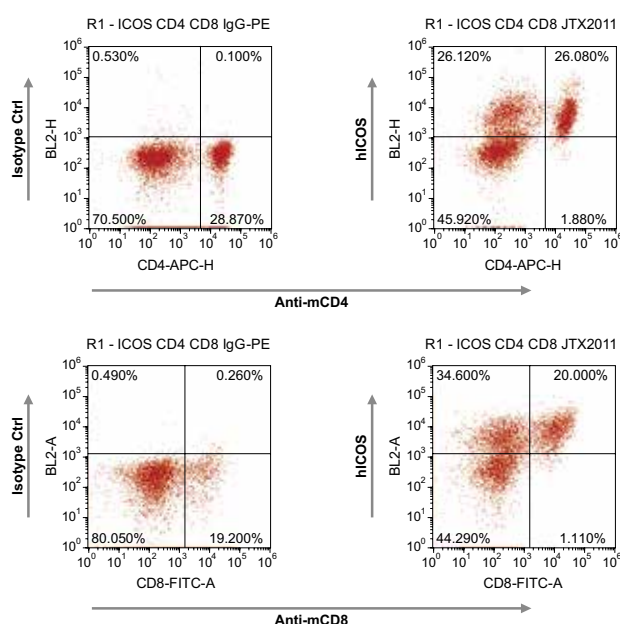


图 8. ICOS 人源化小鼠脾脏淋巴细胞活化后 FACS 检测 ICOS 表达。ICOS 人源化杂合子小鼠脾脏淋巴细胞经 anti-CD3 和 anti-CD28 刺激 48h 后收集细胞染色, 同时设立不刺激组, 抗体染色后, FACS 检测人源 ICOS 表达。结果显示: ICOS 人源化杂合子小鼠活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞中可以检测到人源 ICOS 的活跃表达

CTLA4 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Ctla4^{em1(hCTLA4)/Smoc}

品系背景: C57BL/6J

CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) 表达于活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞, 与其配体 B7 分子结合后产生抑制性信号, 抑制 T 细胞激活, 从而导致肿瘤细胞免受 T 细胞的攻击。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 CTLA4 蛋白编码序列插入小鼠 Ctla4 基因的 ATG 位置, 在表达全人源 CTLA4 蛋白的同时取代小鼠内源 Ctla4 的表达。

FACS 表达验证

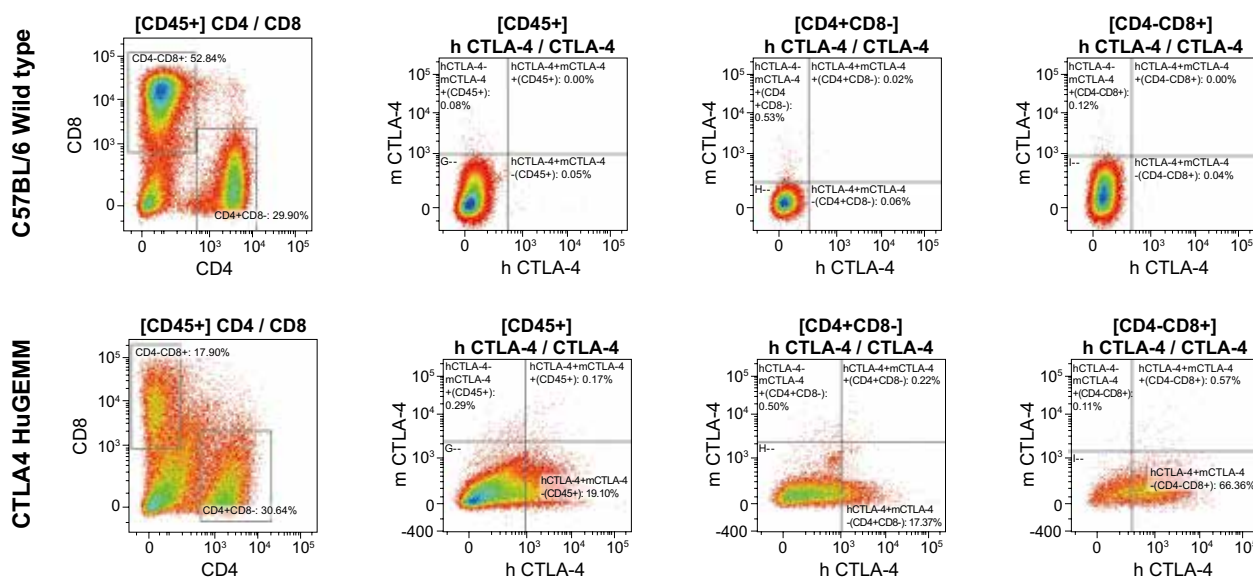


图 9. FACS 检测 CTLA4 人源化小鼠活化后脾脏淋巴细胞的 CTLA4 表达。CTLA4 人源化纯合子小鼠脾脏淋巴细胞经 anti-CD3 和 anti-CD28 刺激 72h 后收集细胞染色, FACS 检测人源 CTLA4 表达。结果显示: CTLA4 人源化纯合子小鼠活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞中可以检测到人源 CTLA4 的活跃表达。(与 CrownBio 合作完成)

体内药效验证

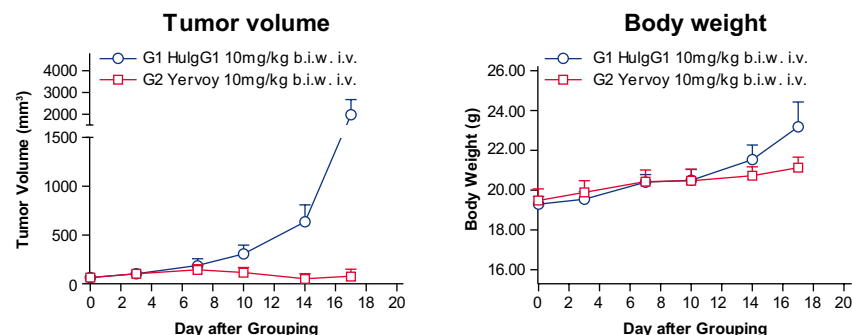


图 10. CTLA4 人源化小鼠 MC38 荷瘤模型体内抗肿瘤药效验证。CTLA4 人源化纯合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞系, 肿瘤生长至约 100 mm³ 随机将动物分组为对照组和治疗组 (n=9)。结果显示: 针对人的 CTLA4 阳性药物 Yervoy 有非常显著的抗肿瘤效果 (p<0.001), 证明 CTLA4 人源化小鼠是一个很好的验证针对人 CTLA4 抗体药效的体内模型。(与 PharmaLegacy 合作完成)

LAG3 人源化小鼠

品系名称: B6.129-Lag3^{tm1(hLAG3)/SMOC}

品系背景: B6.129

LAG3 (lymphocyte activating 3) 表达于活化的 T 细胞、NK 细胞、B 细胞以及浆细胞样树突状细胞, 主要与 MHC II 类分子相结合。由于与 CD4 在结构上具有一定的同源性, LAG3 可以负向调节 CD4⁺ T 细胞的增殖和功能。

构建策略

通过同源重组方式, 将小鼠内源 Lag3 基因胞外区序列全部替换为人源 LAG3 序列, 表达一个人源嵌合 LAG3 蛋白。

FACS 表达验证

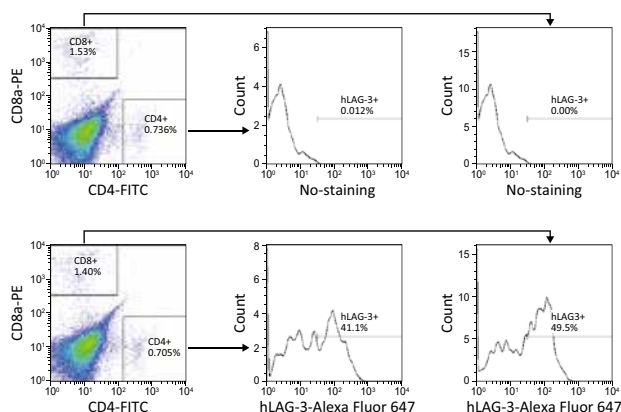


图 11. LAG3 人源化小鼠肿瘤浸润淋巴细胞 FACS 检测 LAG3 表达。LAG3 人源化纯合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞, 待肿瘤生长至 1000 mm³, 分离肿瘤浸润淋巴细胞, FACS 检测 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞人源 LAG3 的表达。结果显示: LAG3 人源化小鼠肿瘤浸润淋巴细胞中可检测到人源 LAG3 的活跃表达, 其中 CD4⁺ 阳性细胞中有 41.1% 人源 LAG3 阳性细胞。CD8⁺ 阳性细胞中有 49.5% 人源 LAG3 阳性细胞。(与 GenScript 合作完成)

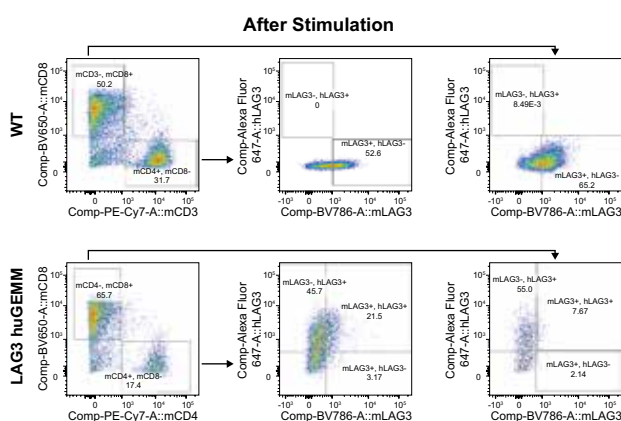


图 12. FACS 检测 LAG3 人源化小鼠脾脏淋巴细胞活化后 LAG3 表达。LAG3 人源化纯合子小鼠脾脏淋巴细胞刺激后。结果显示: LAG3 人源化纯合子小鼠活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞中均可以检测到人源 LAG3 的活跃表达。(与 CrownBio 合作完成)

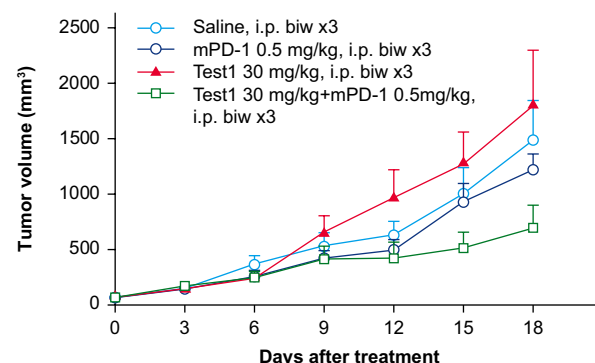


图 13. LAG3 人源化小鼠 MC38 荷瘤模型体内抗肿瘤药效验证。LAG3 人源化纯合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞系, 肿瘤生长至约 50mm³ 随机将动物分组 (n=5)。结果显示: 针对人的 LAG3 抗体单独给药未见抗肿瘤效果, 针对 LAG3 抗体与 PD1 抗体联合给药显示出显著的抗肿瘤效果。

TIM3 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Havcr2^{em1(hHAVCR2)/SMOC} 品系背景: C57BL/6J

TIM3 又名 HAVCR2 (hepatitis A virus cellular receptor 2), 是 TIM 家族的一员, 主要表达于 Th1 细胞表面, 负向调节 Th1 细胞介导的免疫反应。其配体包括 Gal-9、HMGB1 和磷脂酰丝氨酸等。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 TIM3 胞外结构域和鼠源 Tim3 跨膜及胞内结构域编码序列插入小鼠 Tim3 基因的 ATG 位置, 在表达人源嵌合体蛋白的同时取代小鼠内源 Tim3 的表达。

FACS 表达验证

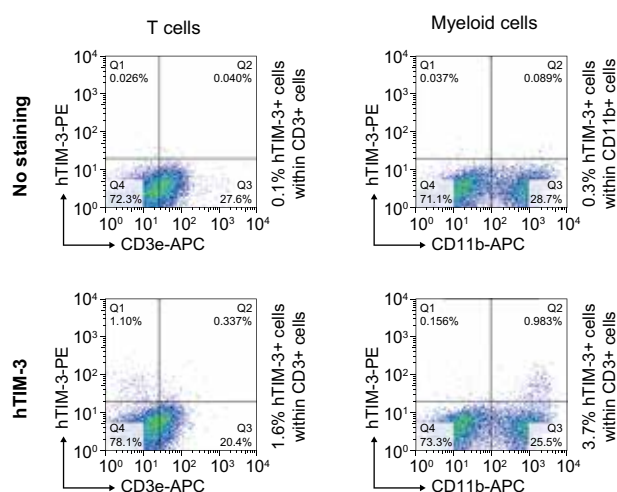


图 14. TIM3 人源化小鼠肿瘤浸润淋巴细胞 FACS 检测 TIM3 表达。TIM3 人源化纯合子小鼠接种 MC38 结肠癌细胞, 待肿瘤生长至 1000 mm³, 分离肿瘤浸润淋巴细胞, FACS 检测 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞人源 TIM3 的表达。结果显示: TIM3 人源化小鼠肿瘤浸润淋巴细胞中可检测到 TIM3 阳性细胞。(与 GenScript 合作完成)

TIGIT 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-Tigit^{em1(hTIGIT)Smoc} 品系背景: C57BL/6J

TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) 是脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) 家族的一员, 主要表达于记忆 T 细胞、Treg 细胞和 NK 细胞表面, 在许多肿瘤组织中高表达, 通过与 NK 细胞表面的 DNAM-1 竞争结合受体来调控免疫活性。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 TIGIT 胞外结构域和鼠源 Tigit 跨膜及胞内结构域编码序列插入小鼠 Tigit 基因的 ATG 位置, 在表达人源嵌合体蛋白的同时取代小鼠内源 Tigit 的表达。

FACS 表达验证

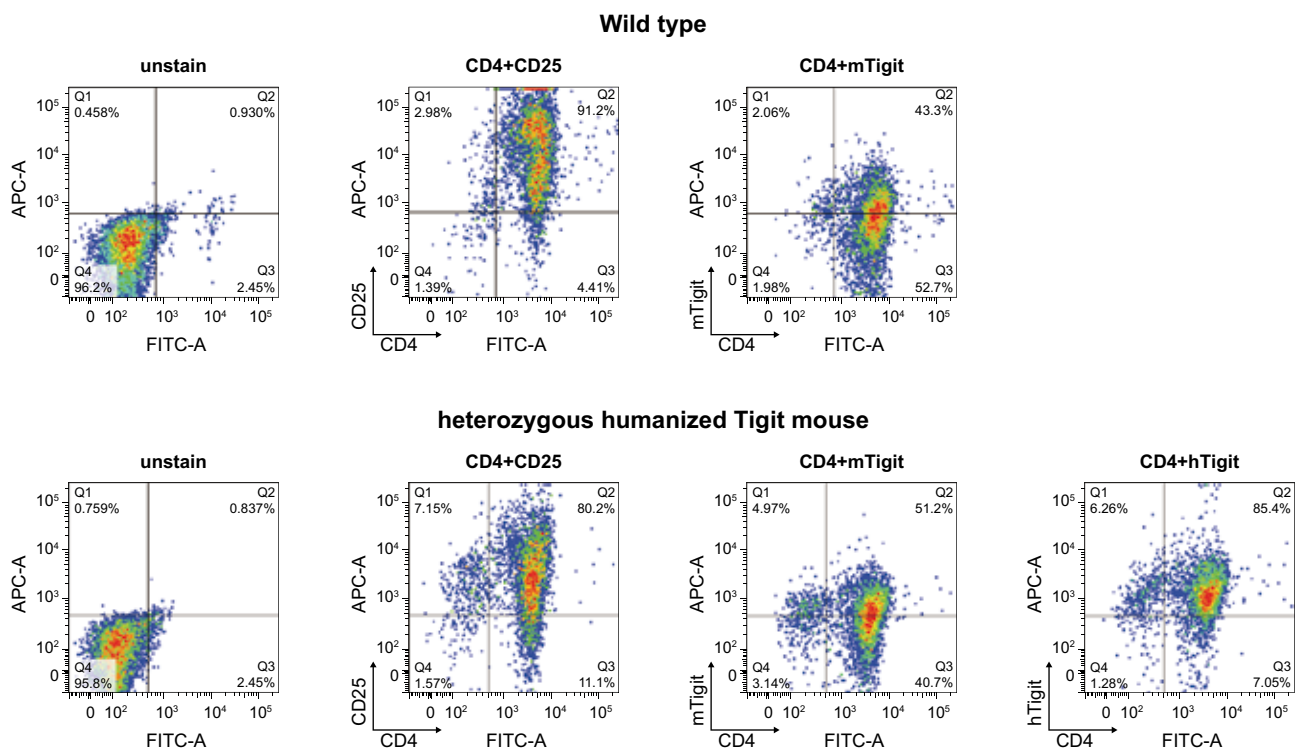


图 15. FACS 检测 TIGIT 人源化小鼠极化 CD4⁺ T 细胞中人源 TIGIT 表达。Tigit 人源化杂合子小鼠分离脾脏 Naive CD4⁺ T 细胞, 经细胞因子和抗体体外刺激激活扩增后, 再使用 PMA/ ionomycin 重刺激, FACS 检测极化后 CD4⁺ T 细胞人源 TIGIT 表达。结果显示: 在 TIGIT 人源化小鼠极化 CD4⁺ T 细胞中可以检测到人源 TIGIT 的活跃表达, 并且人源 TIGIT 和鼠源 Tigit 表达趋势类似。

4-1BB 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-4-Tnfrsf9^{em1(hTNFRSF9)Smoc} 品系背景: C57BL/6J

4-1BB 又名 CD137 和 TNFRSF9 (TNF receptor superfamily member 9), 属肿瘤坏死因子受体超家族成员, 主要表达于活化的 T 细胞, 是 T 细胞协同刺激分子, 其配体为 4-1BBL, 二者结合可刺激 T 细胞 (和 B 细胞) 活化和增殖。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 4-1BB 胞外结构域和鼠源 4-1bb 跨膜及胞内结构域编码序列插入小鼠 4-1bb 基因的 ATG 位置, 在表达人源嵌合体蛋白的同时取代小鼠内源 4-1bb 的表达。

FACS 表达验证

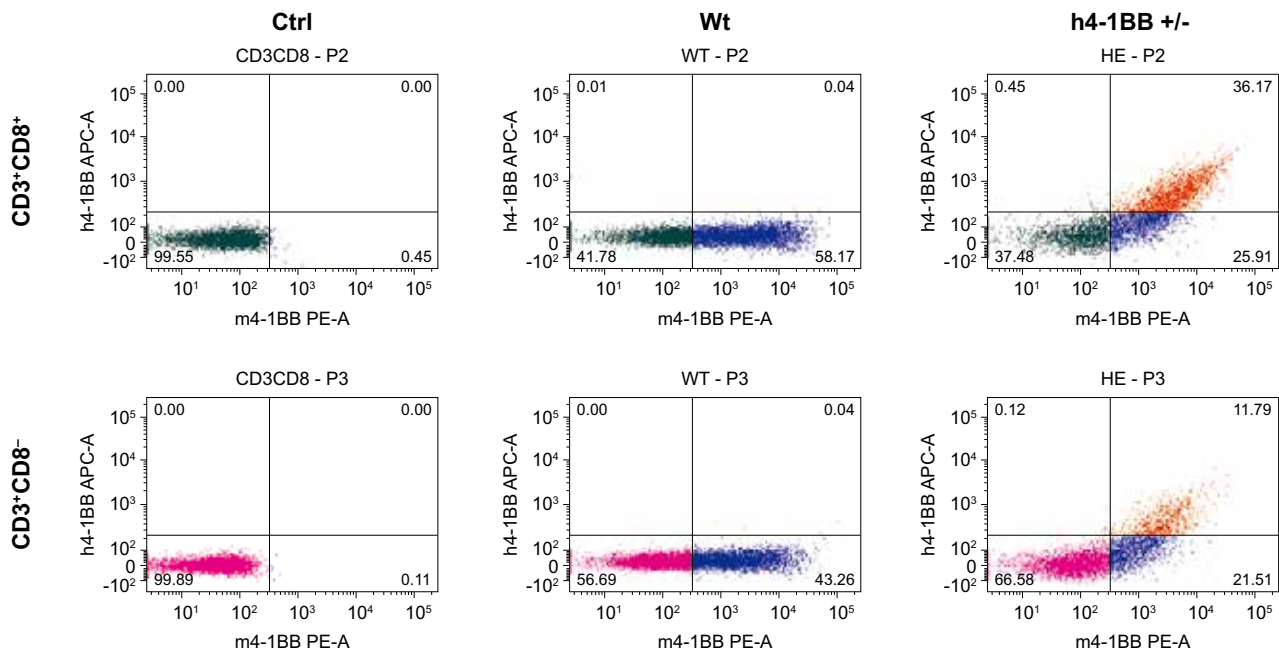


图 16. FACS 检测 4-1BB 人源化小鼠脾脏淋巴细胞活化后人源 4-1BB 表达。4-1BB 人源化杂合子小鼠脾脏淋巴细胞经 anti-CD3 和 anti-CD28 刺激 48h 后收集细胞染色, 设立不刺激组, FACS 检测人源 4-1BB 表达。结果显示: 4-1BB 人源化杂合子小鼠活化的 CD8⁻ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞中均可以检测到人源 4-1BB 的活跃表达。

GITR 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-4-Tnfrsf18^{em1} (hTNFRSF18) Smoc

品系背景: C57BL/6J

GITR 又名 CD357 和 TNFRSF18 (TNF receptor superfamily member 18), 属肿瘤坏死因子受体超家族成员, 主要表达于调节 T 细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上, 在 T 细胞活化中提供共刺激信号, 因此 GITR 在机体免疫功能调节中起重要作用。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将人源 GITR 胞外结构域和鼠源 Gitr 跨膜及胞内结构域编码序列插入小鼠 Gitr 基因的 ATG 位置, 在表达人源嵌合体蛋白的同时取代小鼠内源 Gitr 的表达。

FACS 表达验证

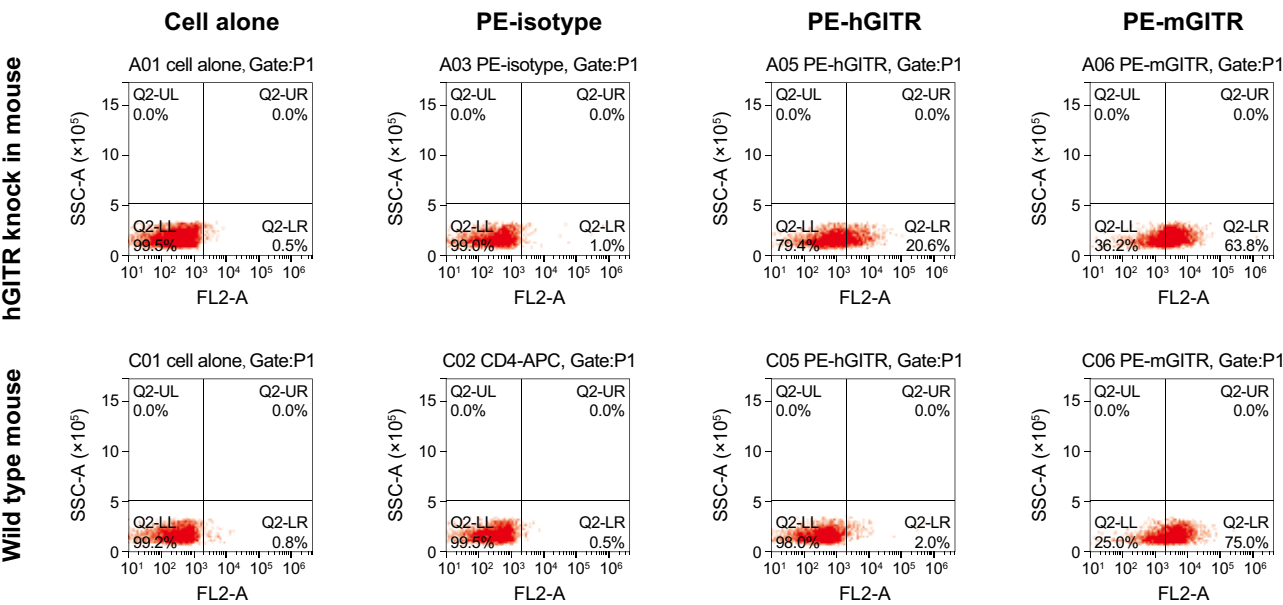


图 17. FACS 检测 GITR 人源化小鼠脾脏淋巴细胞人源 GITR 表达。GITR 人源化杂合子小鼠脾脏淋巴细胞染色, FACS 检测人源 GITR 表达。结果显示: GITR 人源化杂合子小鼠脾脏淋巴细胞可以检测到人源 GITR 的活跃表达。

CD40 人源化小鼠

品系名称: C57BL/6J-4-Cd40^{em1(hCD40)Smoc} 品系背景: C57BL/6J

CD40 是肿瘤坏死因子受体家族成员之一,也称为 TNFRSF5。CD40 是在抗原呈递细胞 (APC), 如 B 细胞, 树突状细胞 (DC), 和单核细胞以及许多非免疫细胞和各种类型的癌细胞中表达。CD40-CD40L 复合体对 T 细胞功能起着至关重要的作用。

构建策略

在 C57BL/6J 遗传背景下, 将小鼠内源 Cd40 基因胞外区序列全部替换为人源 CD40 序列, 表达一个人源嵌合 CD40 蛋白。

FACS 表达验证

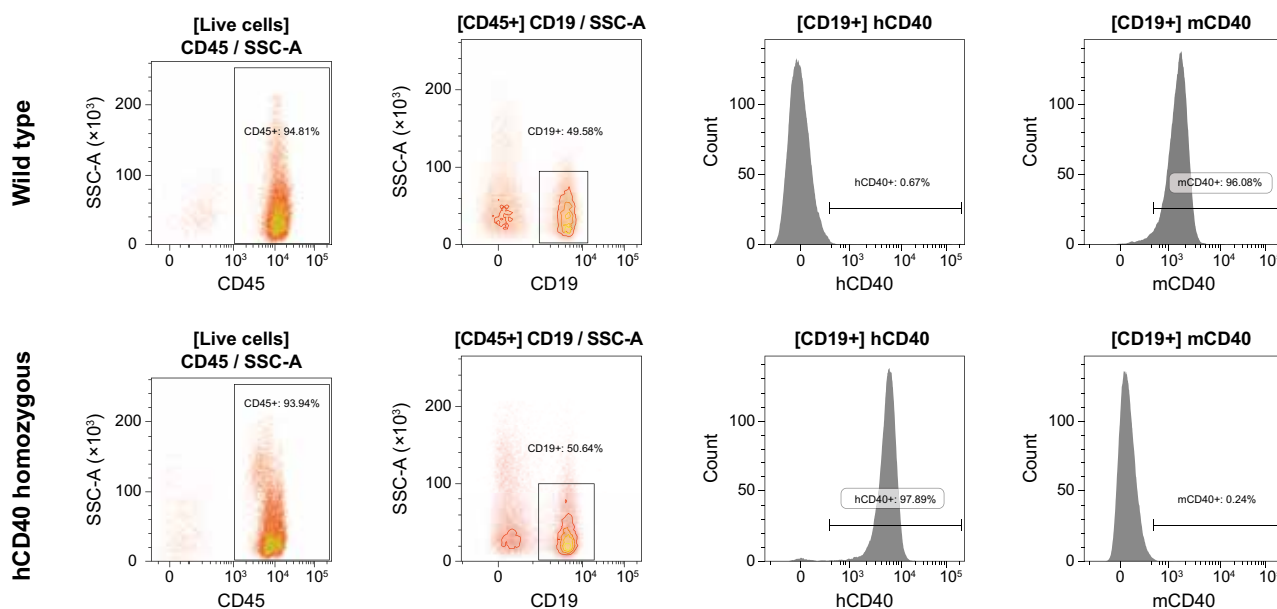


图 18. FACS 检测 CD40 人源化小鼠外周血细胞 CD40 表达。CD40 人源化纯合子小鼠和野生型小鼠外周血细胞 FACS 检测结果显示: CD40 人源化纯合子小鼠 CD19 阳性细胞中可以检测到人源 CD40 的活跃表达, 其表达量与野生型小鼠鼠源 Cd40 的表达类似。(与 CrownBio 合作完成)。

在你看不到的地方，我们一直在用心

严格的质量管理

遵循严格的质量管理流程，确保每一步实验都精确可重复。

安全的饲养环境

专业兽医团队定期对公司新进的以及产出的小鼠进行健康体检，对细菌、病毒、体内和体外寄生虫等 30 种特定病原体进行检测，保障动物房内饲养的小鼠符合国家实验动物质量检测标准。

关注实验动物福利

严格遵照 AAALAC 标准进行动物饲养和实验，不但体现了人类对实验动物生命的尊重，也同时保障了实验结果更科学、准确、可重复。





上海张江生物医学服务联盟

Shanghai ZJ Biomedical Service Alliance



- 模型定制
- 药物筛选
- 饲养繁育



- I-Sanger生信云
- 微生态研究
- 基因组测序



- 三代测序
- 基因芯片
- 酵母文库



- 抗体芯片
- 蛋白芯片
- 蛋白质谱



- GCBI云平台
- 生信分析
- 二代测序

全方位模式生物服务

模型定制、成品模型、饲养繁育、表型分析、药物筛选等全方位服务

- 专业研发团队为你度身打造模型定制方案，所想即所得
- 上百种成品模型，有效缩短实验周期
- 一站式服务大大提高实验效率，节省宝贵时间，避免实验延期
- 饲养繁育交给我们，再也不用担心动物房没笼位和病原体污染
- 小鼠、大鼠、斑马鱼、线虫、更多选择满足不同实验所需

上海南方模式生物科技股份有限公司

上海 · 北京 · 天津 · 广州 · 重庆 · 旧金山

上海总部：上海市浦东新区半夏路 178 号 2 号楼
400-728-0660 · www.modelorg.com · info@modelorg.com

