

你选对小鼠肿瘤模型了吗

南模生物有多种基因工程小鼠肿瘤模型，并且可根据客户的研究需要提供诱发性肿瘤小鼠模型、基因工程小鼠肿瘤模型定制、各类基于细胞系的肿瘤模型服务以及60种的肝癌PDX诱发性肿瘤小鼠模型。我们可以构建各类皮下，原位或者转移瘤模型，并针对相应的模型提供高度定制化的体内药效学服务。

恶性肿瘤的发生率与死亡率逐年上升，已成为威胁人类健康的主要因素之一。动物模型在临床前抗肿瘤药物评价体系中发挥着重要的作用。

肿瘤动物模型的建立为研究肿瘤发生与转移的机制、筛选和评价抗肿瘤药物的药效提供了有力的工具。啮齿类动物小鼠，因为其具有繁育速度快，成本低，可进行基因修饰等诸多优点，基于其构建的各类肿瘤模型构成了临床前治疗性药物筛选的主要工具。

常用的小鼠肿瘤模型有很多，可以简单归为以下几类：

- 诱发性肿瘤小鼠模型
- 基因工程小鼠肿瘤模型
- 病人来源异种移植模型（PDX）
- 细胞系来源的异体移植肿瘤模型(CDX)

如何从纷繁复杂的模型中找出最适合自己的呢？

Step1：先确定实验目是什么？

在选择合适的模型之前，首先考虑自己的实验目的是什么，不同的模型对应不同的试验目的。

- **肿瘤发生发展机制：**诱发性肿瘤小鼠模型，基因工程小鼠肿瘤模型
- **抗肿瘤药物筛选和肿瘤药物疗效的评价：**病人来源异种移植肿瘤模型(PDX),细胞系来源的异体移植肿瘤模型(CDX)，基因工程小鼠肿瘤模型等

Step2：根据模型特征选择合适模型

当然，仅凭实验目的还不够，还需要考量各种模型的特点，参考模型制备的难易程度以及优缺点选择合适模型。以下是不同种肿瘤模型的特征以及示例：

诱发性肿瘤小鼠模型

诱发性小鼠肿瘤模型是指利用化学致癌物诱发的实验性小鼠肿瘤模型。实验室常用的诱导化合物包括MNU（甲基亚硝基脲）、DEN（二乙基亚硝胺）等，可诱导小鼠发生肝癌、胃癌等多种肿瘤，为研究癌症的发生机理及肿瘤预防等提供了有用模型。

优点：诱发因素和条件可人为控制，诱发率相对较高（指高于自然发病率）；

缺点：诱导时间较长，动物死亡率比较高，肿瘤出现的时间、部位、病灶数等在个体之间表型不均一

应用：验证可疑致癌因素的作用以及肿瘤预防研究

模型示例：DEN诱导原发性肝癌模型

DEN（二乙基亚硝胺）对人体和动物都具有剧毒，小剂量注射或经口给药就会造成严重的肝损伤，幼鼠腹腔注射后约6个月可建立原发性肝癌模型，是研究肝癌发病机制和过程的理想模型之一。

基因工程小鼠肿瘤模型

研究发现某基因的过表达，缺失或突变会导致小鼠易发肿瘤，因此可以利用基因工程手段，

引入致癌基因或敲除抑癌基因建立自发肿瘤或诱导生成肿瘤的基因工程小鼠模型，再在模型小鼠的基础上进行相应的实验。

优点：适于研究基因和肿瘤的关系，在研究肿瘤发生发展的遗传原因，肿瘤免疫逃避的机理方面具有巨大的优势

缺点：模型建立过程较长，费用较高

应用：研究肿瘤的发病机制，例如环境因素与遗传背景是如何相互作用诱发肿瘤的；人为引入基因突变，为肿瘤标志物的确认，肿瘤的诊断以及治疗都提供了理想的模型

模型示例：Kras-LSL-G12D肺癌肿瘤模型

野生型Kras激活/失活效应是受控的，而突变型Kras蛋白功能异常，持续处于激活状态，导致肿瘤细胞的持续增殖。目前国际上应用最广泛的肺癌动物模型就是Kras-LSL-G12D小鼠模型，可以通过与肺上皮细胞特异性的Cre转基因小鼠杂交来实现K-ras突变体的激活，从而导致肺癌的发生。

南模多年来开发了大量基因工程小鼠的肿瘤模型，例如由癌基因过表达或引入致病突变模型：Myc条件性过表达、Apcmin、Kras(G12D)、KPC、EGFR、FGFR2、EML4-ALK、HER2等，抑癌基因功能缺失模型：P53-KO、P53-CKO、Pten-KO、Pten-CKO、Smad4-CKO、Rb1-CKO、Brca1-CKO等

已发表文章：

Li L, Liang Y, Kang L, et al. Transcriptional Regulation of the Warburg Effect in Cancer by SIX1. *Cancer Cell*. 2018 Mar 12;33(3):368-385.e7. ([点击此处进入文献解读](#))

肝癌病人来源异种移植模型（PDX）

病人来源肿瘤异种动物模型（patient-derived xenografts, PDX）是通过将病人新鲜的瘤组织直接移植到免疫缺陷小鼠体内而建立的肿瘤模型。

优点：保存了病人肿瘤组织的基因型和表型的多样性，比较真实的反映原始肿瘤的特性，更准确地反映病人肿瘤的发生发展机制；保存了肿瘤的基质细胞，保存了肿瘤的微环境，能更好地反映肿瘤病人的药物敏感性和耐受性。

缺点：原始肿瘤的主要来源是为手术切除，建模难度高且不能反复获取。此外其构建时间长且成功率不稳定，随着传代次数增加肿瘤微环境也会逐渐被小鼠细胞外基质取代，因此传代次数有一定限制。

应用：新药研发的临床前肿瘤学模型

模型示例：肝癌PDX

PDX成功从各方面复制病人肿瘤的异质性，包括其分子层面，基因层面和组织层面上的复杂性，能够在不同的临床背景下为药物疗效及分析作出快速测试。

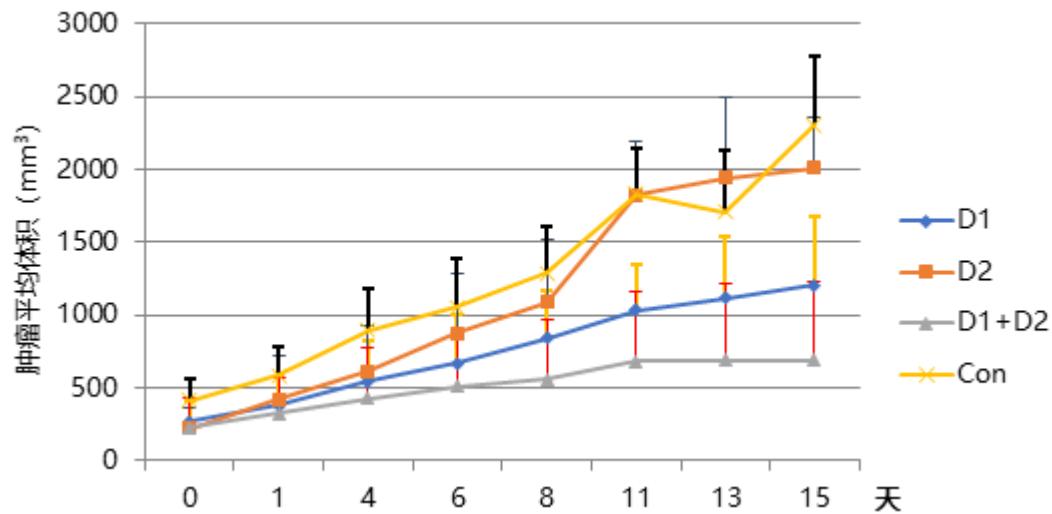


图1：肝癌PDX不同药物配伍治疗后肿瘤生长曲线

细胞系来源的异体移植肿瘤模型 (CDX)

细胞系来源的异体移植肿瘤模型(Cell line-derived xenograft, CDX)是将体外培养的人源或鼠源的肿瘤细胞系移植到免疫缺陷小鼠体内而构建的肿瘤模型。基于细胞系的肿瘤模型作为经典的体内实验方法，在肿瘤学研究和抗肿瘤药物研发过程中有着极大的需求。

优点：动物个体成瘤差异较小，成瘤率高，具有建模时间短，重复性好，成本低等特点。

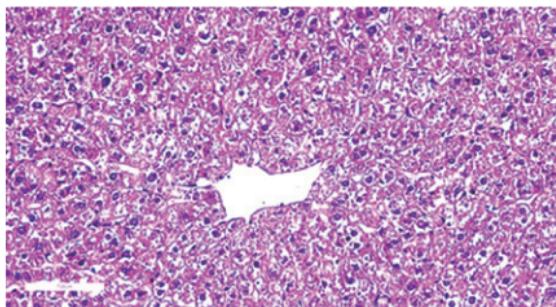
缺点：接种的肿瘤通常来源于体外培养的同质性癌细胞，缺乏人源肿瘤生长的微环境。

应用：研究肿瘤的发展以及对于药物治疗的反应。

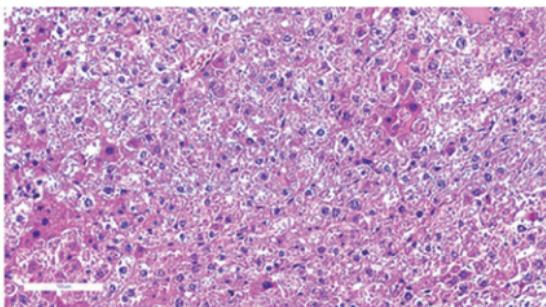
模型示例：肝癌模型-HepG2皮下接种

实验室中常用的移植型肝癌模型根据其移植瘤所在部位可以分为原位型和异位型。异位型常通过在实验动物的皮下注射肝癌细胞形成肿瘤。皮下成瘤实验操作简单，成功率高，且肿瘤体积变化易于测量，方便给予局部干预。

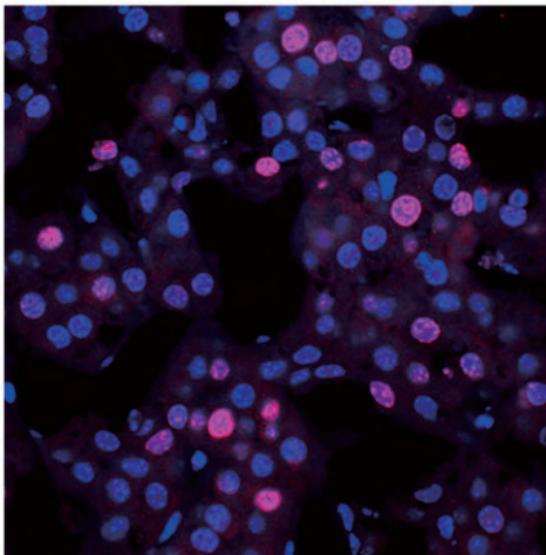
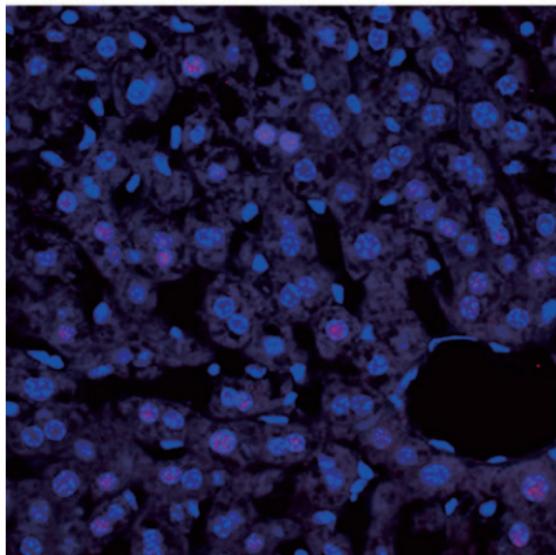
Normal liver tissue



Liver cancer



H&E staining



Ki67 staining

图2：HepG2皮下成瘤的组织学分析。正常的小鼠肝脏组织细胞（左）呈放射状排列，细胞轮廓清晰，胞核圆形居中，肝小叶结构清晰，组织结构形态正常；HepG2皮下接种4周后形成的肿瘤组织中，细胞排列无序，胞核不清，可见空泡样变性结构，肝小叶结构消失组织结构呈不规则细胞团，符合肿瘤组织结构特征。

模型示例2：活体成像CDX肿瘤模型

带有Luciferase荧光标记的肿瘤细胞系可用于构建各类皮下，原位或转移型的CDX肿瘤模型。Luciferase报告基因系统以荧光素(luciferin)为底物来检测萤火虫荧光素酶(firefly luciferase)的活性，其优点是可以在小鼠存活的情况下反复测量，分析不同时间点的荧光变化，以此来示踪肿瘤细胞的增殖与转移，数据结果更加真实可信（见图2）。另外，活体成像技术对于肿瘤微小转移灶的检测灵敏度极高，不涉及放射性物质的使用，非常安全。

南模生物依托强大的基因编辑平台，构建了一系列表达荧光素酶的肿瘤细胞系为肿瘤研究人员提供更多可选择的细胞和动物模型。

Doses of inoculated fluorescent cells

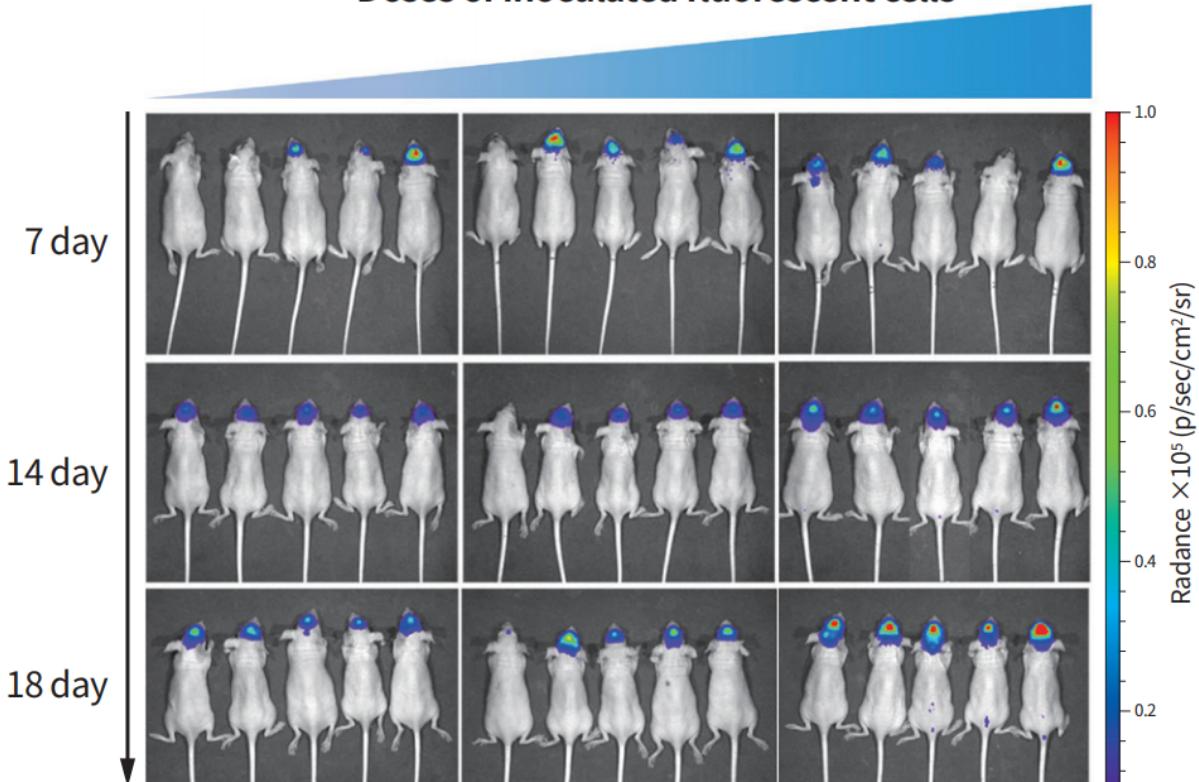


图3：基于人结肠癌细胞系的颅内转移瘤模型。向裸鼠颈动脉注射不同接种量的，带有Luciferase荧光标记的人结肠癌细胞，并选取多个时间点通过活体成像术检测Luciferase在颅内的表达水平。

模型示例3：免疫缺陷小鼠有多种，不同程度的免疫缺陷小鼠的成瘤性有差异，需要根据具体模型选择合适的免疫缺陷小鼠。（[可参考以往文章：你选对免疫缺陷小鼠了吗？](#)）

南模自主研发的**M-NSG小鼠**，在NOD-scid品系的基础上进一步敲除了Il2rg基因。该小鼠表现为严重免疫缺陷，同时缺失成熟的B细胞，T细胞和NK细胞，因此可高效的植入人CD34+造血干细胞(HSC)，外周血单核细胞(PBMC)或成体干细胞、组织。M-NSG是世界公认的免疫缺陷程度较高的小鼠品系，也是异种移植和免疫重建的完美载体（图4）

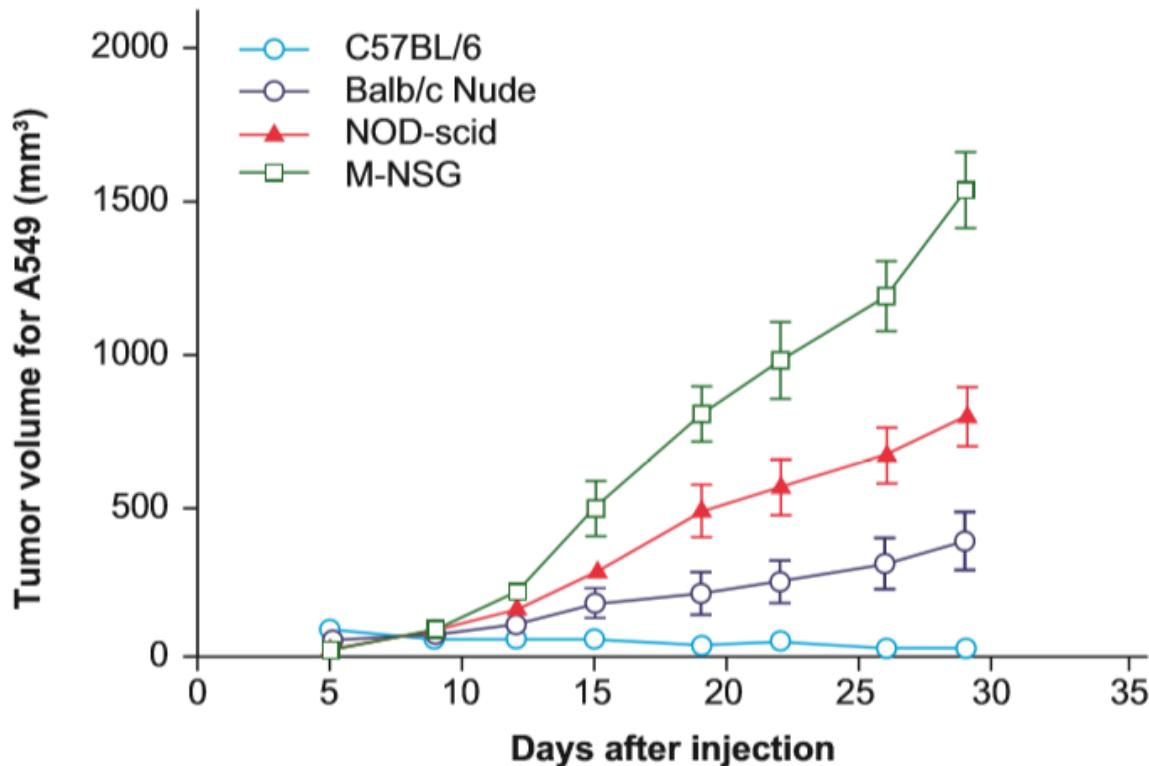


图4：人A549细胞皮下成瘤实验。 3×10^6 个A549细胞以皮下注射的形式接种到野生型C57BL/6, Balb/c Nude, NOD-scid和M-NSG小鼠中，在不同的时间点测量成瘤体积。可见在重度免疫缺陷小鼠M-NSG中，肿瘤细胞的成瘤性远远优于其他对照品系。

Step3：根据以往研究选择合适模型

在明确试验目的以及各种肿瘤模型的特点之后，还需要综合考虑以确定自己所应选用的模型。

Tips: 构建的肿瘤模型最好建立在已有的研究基础上，因此建议参考已有文献选择肿瘤模型

南模生物有多种基因工程小鼠肿瘤模型，并且可根据客户的研究需要提供**诱发性肿瘤小鼠模型、基因工程小鼠肿瘤模型定制、各类基于细胞系的肿瘤模型服务以及60种的肝癌PDX诱发性肿瘤小鼠模型**。

我们可以构建**各类皮下，原位或者转移瘤模型**，并针对相应的模型提供高度定制化的体内药效学服务。

对我们的服务感兴趣？快来拨打400-728-0660和我们的专业技术人员聊聊吧！