

同系肿瘤模型概述

什么是同系肿瘤小鼠模型？

同系肿瘤小鼠模型是最早的肿瘤动物模型之一，至今已经有至少五十年的历史了。这类模型是将小鼠来源的肿瘤细胞或组织移植到遗传背景相同且具有免疫能力的宿主小鼠中。

在同系肿瘤模型中形成的同种异体移植物（即肿瘤）由于组织供体和移植受者具有一致的遗传背景，因此免受排斥反应。同时，同系肿瘤小鼠模型免去了在免疫缺陷小鼠中进行免疫重建的复杂过程，这种保持小鼠完整免疫系统的优势使得同系肿瘤小鼠模型成为研究肿瘤微环境、肿瘤转移、特别是评估免疫调节疗法的有力工具。



Fig.1 同系肿瘤小鼠模型示意图

同系肿瘤小鼠模型的种类

- 同系肿瘤细胞系移植小鼠模型（Cell-derived allograft）
- GEM来源同种异体移植模型（GEM-derived allograft）
- 免疫检查点人源化同系移植小鼠模型
- B细胞缺陷同系移植小鼠模型

同系肿瘤细胞系移植小鼠模型

同系肿瘤细胞系移植小鼠模型是将组织相容性的肿瘤细胞系，即同种背景来源的肿瘤细胞系接种至免疫健全的近交系小鼠体内。相较于CDX模型，鼠源肿瘤细胞系移植小鼠模型保留了小鼠完整免疫系统，可用于研究

功能性免疫系统存在下癌症免疫疗法的表现。

传统同系移植模型最常用的宿主小鼠有Balb/c和C57BL/6小鼠。Balb/c和C57BL/6在免疫学上存在一些差异，比如：Balb/c与C57BL/6小鼠相比具有更强的体液反应；在C57BL/6小鼠中，Th1免疫应答和IFN γ 产生占主导地位，而Balb/c很容易引发Th2免疫应答，等等。目前已开发出多种小鼠肿瘤细胞系，主要在C57BL/6和Balb/c背景下。例如，MC38结肠癌细胞系来源于C57BL/6近交系小鼠，MC38细胞就可以很容易地移植到C57BL/6小鼠体内。

这类鼠源细胞系移植小鼠模型主要具有操作简单、高效经济的优点，可用于大规模筛选新型免疫疗法或抗肿瘤药物，如免疫检查点抑制剂、联合治疗等。



Fig.2 同系肿瘤细胞系移植小鼠模型优缺点

同系肿瘤细胞系移植小鼠模型可通过皮下注射（异位）移植或原位移植构建。皮下注射肿瘤细胞获得的异位模型具有简便性和精确性的优点，便于肿瘤介入治疗以及肿瘤生长监测。然而，异位模型不能如实地反映肿瘤微环境，因为器官系统之间的固有免疫细胞和基质细胞都是不同的。此时，原位模型可以更准确地反映进行肿瘤发生的器官的天然肿瘤微环境。



Fig.3 同系肿瘤细胞系移植小鼠模型皮下注射移植和原位移植比较

GEM来源同种异体移植模型

利用基因工程手段，对原癌基因或抑癌基因进行改造可以建立自发肿瘤的基因修饰（genetically engineered mice, GEM）小鼠模型，如H11-Myc转基因小鼠、Kras转基因小鼠等。将来自于这些小鼠的肿瘤移植到遗传背景一致的受体小鼠中，就可以得到自发肿瘤小鼠来源肿瘤组织移植小鼠模型，即GEM来源同种异体移植模型。使用自发肿瘤小鼠作为移植供体可以在一定程度上弥补鼠源肿瘤细胞系短缺的问题。

与PDX模型的制备相类似，可通过将原位GEM肿瘤的组织小块通过原位或皮下移植到具有免疫功能的同源宿主中。GEM来源的肿瘤组织可以储存起来用于大批量制备，获得高通量的同源肿瘤小鼠模型。如下图所示，

（I）基因工程修饰小鼠体内形成肿瘤，将增殖中的肿瘤组织在皮下或原位直接移植到完全免疫功能的同系小鼠中。成功移植后，GDA荷瘤小鼠可以用于评估单独或联合用药（*）治疗，研究药物对“原发性”肿瘤的治疗效果（II）。也可以使用手术切除移植的GDA肿瘤组织，并将治疗重点放在转移性疾病上，模拟

原发肿瘤切除后人类患者的一线治疗。GDA荷瘤小鼠用于在发现转移性疾病后进行干预性治疗（III），或在手术切除后立即开始预防性辅助治疗（IV）。



Fig.4 自发肿瘤小鼠来源肿瘤组织移植小鼠模型的制备和应用[2]

因此，GEM自发肿瘤小鼠来源肿瘤组织移植（GDA）小鼠模型非常适合用于肿瘤表型分化、微环境丰富度、肿瘤干细胞驱动研究，以及研究靶向性小分子和/或免疫疗法对原发性或转移性肿瘤的干预或预防性治疗。与PDX一样，连续传代会增加肿瘤性质偏离亲本样品的可能性。南模生物目前可提供肝癌、胰腺癌、肺癌等在内的GEM小鼠模型。点击下方链接查看详情。

[自发肿瘤模型列表](#)

免疫检查点人源化同系移植小鼠模型

由于同系肿瘤移植模型中肿瘤细胞和受体免疫系统都是鼠源的，其表达的免疫检查点分子和人类同源蛋白相比有一定的差异，因此在药效评估中可能存在一定的偏差。如果能通过将人源基因替换对应小鼠基因，实现小鼠体内表达人源免疫检查点蛋白，就可以针对特定靶向药物实现系统优化，特别是在免疫检查点抑制剂或联合疗法的应用中至关重要。

目前已有多种免疫检查点人源化肿瘤细胞系与免疫检查点人源化受体小鼠可以配套使用。免疫检查点人源化同系移植模型实现了核心靶点基因的人源化，同时小鼠拥有健全的免疫系统，使得药物在识别人类靶点的同时，也可以调节免疫系统作出响应。在肿瘤免疫药物研发过程中具有明显优势，提高了药物评价的精准性。

南模生物自主研发了逾200种免疫检查点基因人源化小鼠模型（Immune-Hu models），多家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，点击下方链接查看详情。

[免疫检查点基因人源化小鼠模型列表](#)

B细胞缺陷同系移植小鼠模型

在药物研发阶段，免疫原性也是干扰药效实验的主要因素之一。由于单克隆抗体和其他蛋白药物在野生型近交系小鼠中诱导抗药物抗体（ADAs）的表达。ADAs会中和药物的活性，影响药物的清除、血浆半衰期和组织分布，改变药效或药动学，使在非临床研究中观察到的效应可能并非药物真正的药理和（或）毒性反应[3-4]，导致药物有效性的评价更加复杂。因此，消除动物模型中的免疫原性可以帮助更加高效地筛选潜在药物。

根据上述原理，成熟B细胞缺陷小鼠由于其B细胞发育中断，无适应性抗体反应，就能成为很好的受体小鼠。我们可以通过靶向破坏Ig重链基因，构建Igh基因修饰小鼠，使这些小鼠B细胞受体重排、剪切等关键阶段被抑制，B细胞发育停止在前B细胞阶段，进而导致不能产生抗体。

因此，基于Igh基因修饰小鼠的B细胞缺陷同系肿瘤移植模型可以作为肿瘤免疫药物的有效筛选模型，它既保留了对免疫治疗评估重要的免疫细胞类型，又不会产生ADAs过敏反应，有效地减低甚至避免了免疫原性的产生，为潜在有效药物的筛选提供了更多的可能。南模生物可提供B细胞缺陷模型，点击下方链接查看详情。

[B细胞缺陷模型](#)

Reference:

1. Gould SE, Junttila MR, de Sauvage FJ. Translational value of mouse models in oncology drug development. Nat Med 2015;21:431-9.
2. Day CP, Merlino G, Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. Cell. 2015 Sep 24;163(1):39-53.
3. Bresnahan E, Lindblad KE, Ruiz de Galarreta M, Lujambio A. Mouse Models of Oncoimmunology in Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 2020 Oct 15;26(20):5276-5286.
4. Zitvogel L, Pitt JM, Daillère R, Smyth MJ, Kroemer G. Mouse models in oncoimmunology. Nat Rev Cancer. 2016 Dec;16(12):759-773.
5. 吕秋军. 生物技术药物免疫性的评价和面临的挑战[J]. 中国新药杂志, 2007(03):181-188
6. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. Curr Opin Immunol. 2008 Aug;20(4):431-5.