

人源化 NSG™-SGM3 小鼠的人源性肿瘤异种移植

# ONCO-HU® 小鼠模型简介

Li-Chin Yang, Mingshan Chen, Minan Wang, Jacques Banchereau, Leonard Shi, Karolina Palucka and James G. Keck  
The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine 04609, USA

## 摘要

移植了肿瘤的人源化小鼠使研究者能够在其体内研究人类免疫系统与癌症之间的相互作用。我们最近发现，移植了人源性异种移植物 (patient-derived xenografts, PDX) 的人源化 NOD-*scid*IL2R $\gamma^{\text{null}}$  (NSG™) 小鼠可用于开展检查点抑制剂的疗效研究。新一代 NSG™ 品系包括表达人类细胞因子 KITLG、CSF2 和 IL-3 的三重转基因 NSG™ 小鼠 (NSG™-S、NSG™-SGM3)。在此我们对移植了来自同一供体的 CD34+ 造血祖细胞 (hematopoietic progenitor cell, HPC) 的 NSG 和 NSG™-SGM3 小鼠之间的人源化小鼠进行了直接比较。在移植后的第 9 周当循环 hCD3+ T 细胞达到 hCD45+ 细胞种群的 10% 时，将三种之前被证明对抗 PD1 治疗存在效果的 hu-NSG™ 小鼠癌症模型移植到部分 HLA 匹配的 hu-NSG™-SGM3 小鼠中。在这些模型中，给予抗 PD-1 受体抗体派姆单抗 (Keytruda) 治疗可显著降低肿瘤的生长。因此，PDX 的 hu-NSG™-SGM3 荷瘤小鼠——杰克森实验室的 Onco-hu® 小鼠模型，可以用作临床前免疫肿瘤学疗效研究的全新的、优化的平台。

## 背景

### 1. Hu-NSG™ 产品组合

在产生人源化小鼠方面拥有六年以上的经验：适用于人源化的 CD34+ 和定制干细胞。

具备现成的 Hu-NSG™ 和 Hu-NSG™-SGM3 小鼠，易于获得。

NSG™、NSG™-SGM3 和表达其他细胞因子的 NSG™ 变体。

### 2. PDX

超过 400 种传代数不超过 5 代的 PDX 肿瘤。

PDX Live™：具备现成的 PDX 荷瘤活体小鼠，易于获得。

### 3. Onco-hu™ 的获取选项

模型：交付荷载肿瘤或未荷载肿瘤的人源化小鼠；具备现成的移植了 CD34+ HPC 的 NSG™ 和 NSG™-SGM3 小鼠，均易于获得。

开展药物疗效研究。

# 方法

## 1. 人源化 NSG<sup>TM</sup> 和 NSG<sup>TM</sup>-SGM3 小鼠的产生，以及外周血移植动力学检查。

小鼠：

NSG<sup>TM</sup> (005557)：3 周龄，n=10

NSG<sup>TM</sup>-SGM3 (013062)：4 周龄，n=10

全身辐照：NSG<sup>TM</sup> 采用 140 cGy，而 NSG<sup>TM</sup>-SGM3 采用 100 cGy。

HuCD34<sup>+</sup> HPC 注射：来自同一供体的 130,000 个细胞/小鼠。

FACS 分析：移植后第 4、6、9、12、15 和 18 周的眼眶取血。流式细胞仪分析检测组合包括 hCD45、hCD33、hCD19、hCD3、hCD4 和 hCD8。根据制造商的说明，在进行 FACS 之前，将 50  $\mu$ L 计数微珠（分子探针）添加到已经染色的样品中。

## 2. 人源化 NSG<sup>TM</sup> 和 NSG<sup>TM</sup>-SGM3 小鼠的体内药效研究。

癌症模型 (PDL1 高水平)：我们根据肿瘤和 CD34<sup>+</sup> 供体之间的 HLA 匹配程度选择了小鼠队列。将两个 PDX 模型 BR1126 (TM00098) 和 LG1306 (TM00302) 皮下移植到小鼠右侧腹。将重悬的 MDA-MB-231 癌细胞与 Matrigel 按 1:1 比例混合，并注入乳腺脂肪垫 ( $6 \times 10^6$  个细胞/小鼠)。当肿瘤生长达到 60-200 mm<sup>3</sup> 时，将小鼠分组。

药物治疗：在第 0 天给小鼠腹膜内注射 5 mg/kg 的派姆单抗 (Merck) 或 10 mg/kg 的伊匹单抗 (BMS)，然后每 5 天注射 5 mg/kg，治疗持续最长 30 天。在期末收集肿瘤用于流式细胞仪分析，以检查免疫细胞浸润和 PD-1 水平。

数据采集：每周两次记录体重、临床观察结果和肿瘤体积。

统计分析：单因素方差分析，采用 Dunnett 多重比较检验或 Student's *t* 检验。

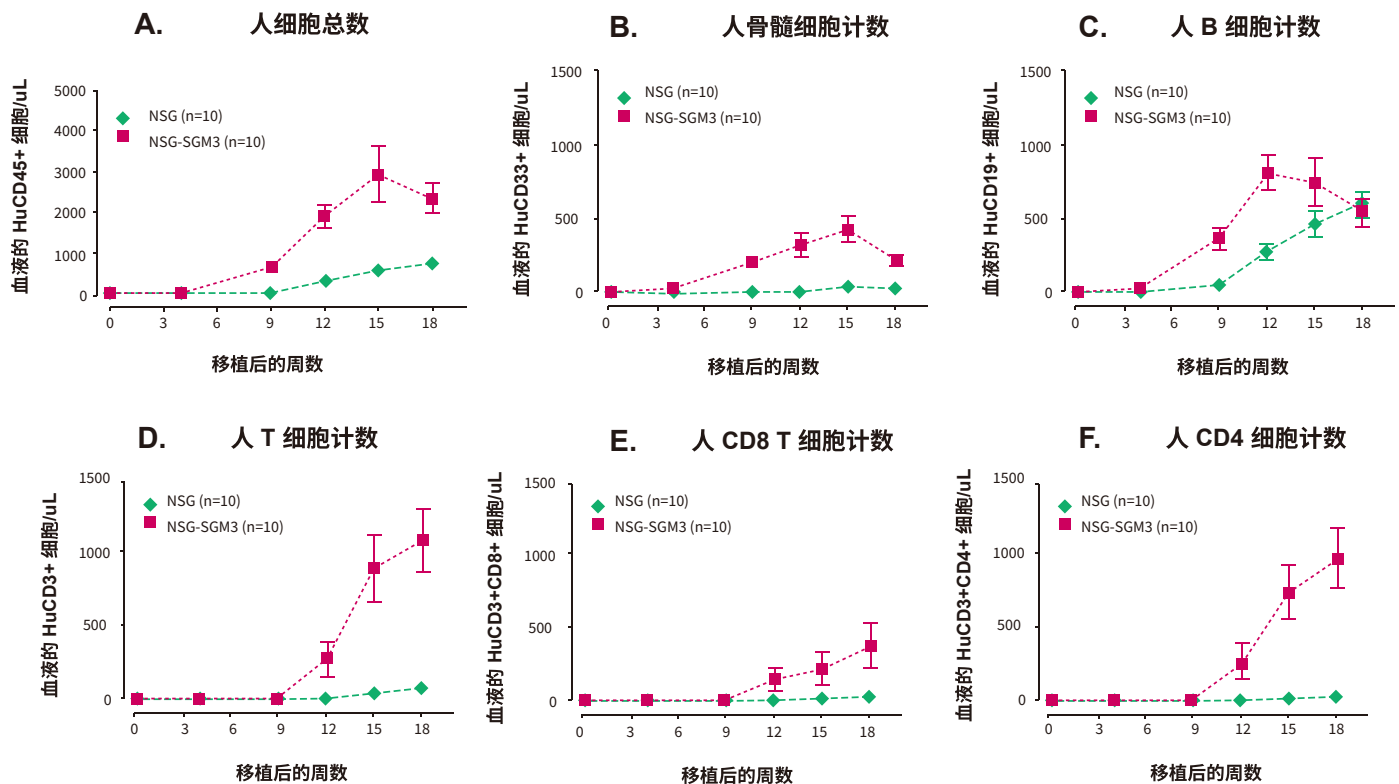


图 1. Hu-NSG<sup>TM</sup>-SGM3 和 Hu-NSG<sup>TM</sup> 小鼠外周血中的人体免疫细胞重建。

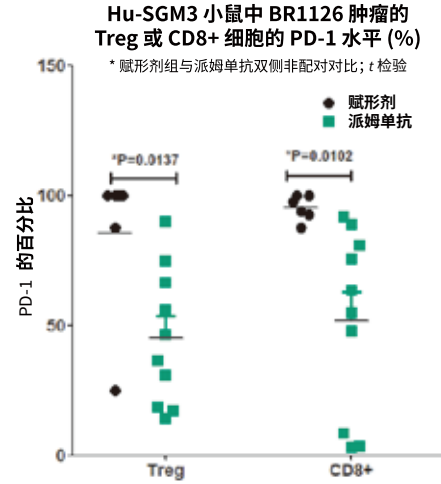
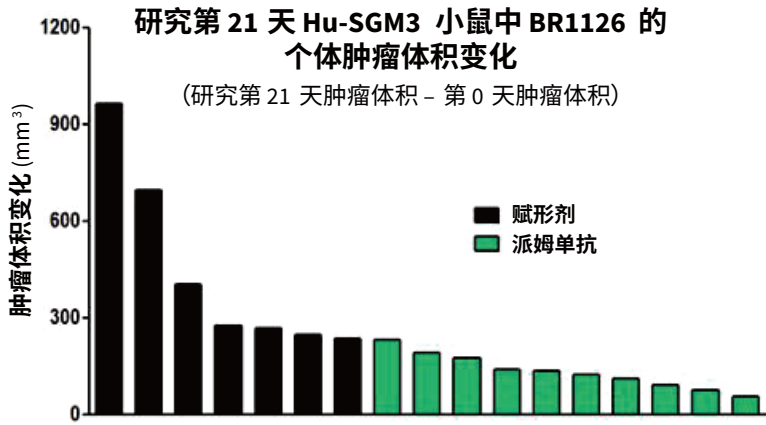


图 4. (续) 派姆单抗对 BR1126 (乳腺癌) Hu-NSG<sup>TM</sup>-SGM3 荷瘤小鼠的疗效。

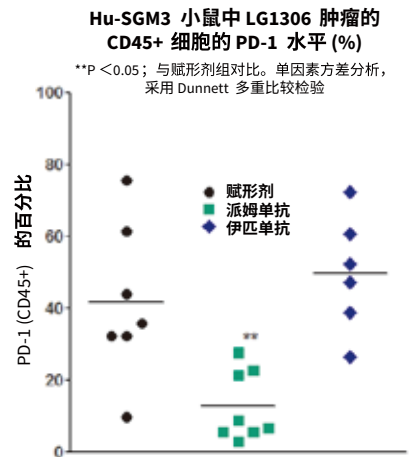
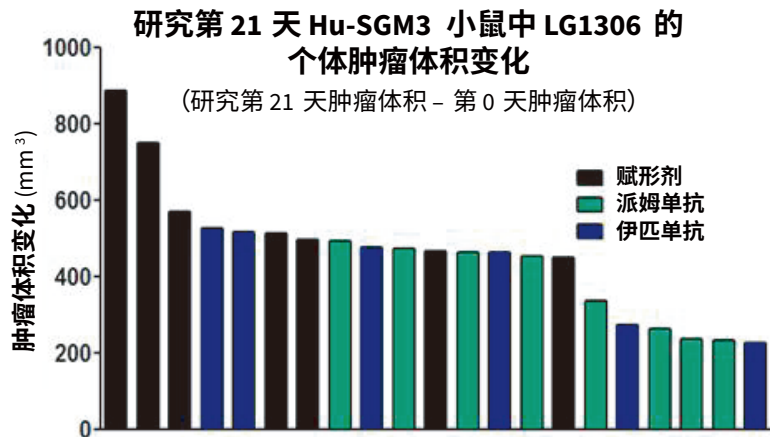
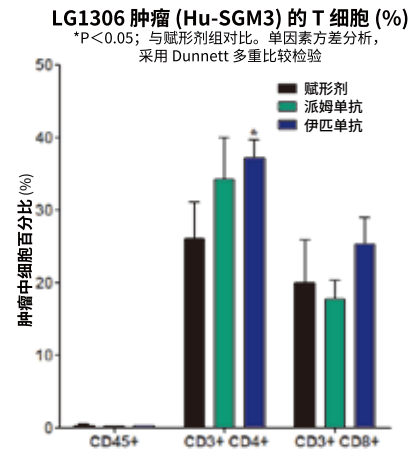
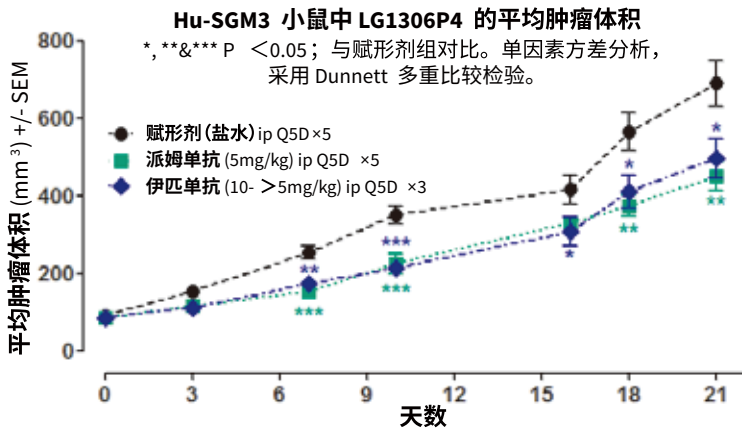


图 5. 派姆单抗和伊匹单抗对 LG1306 (肺癌) Hu-NSG<sup>TM</sup>-SGM3 荷瘤小鼠的疗效。



### Hu-NSG Mice 小鼠中 MDA-MB-231 的平均肿瘤体积

\* $P < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$ , 赋形剂与抗 OX40 单克隆抗体对比  
双侧非配对  $t$  检验

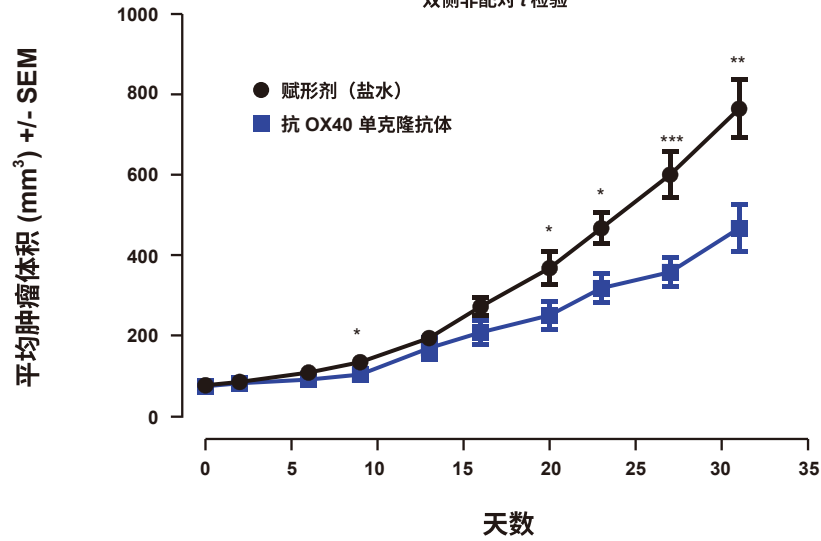


图 6. 与 ImaginAb 联合使用的抗 OX40 mAb 对 MDA-MB-231 (乳腺癌) Hu-NSG™ 荷瘤小鼠的疗效。抗 OX40 mAb 可以增强 T 细胞共刺激反应和对肿瘤的细胞毒性反应。



### Hu-SGM3 小鼠中 OMP-LU121 NSCLC 的平均肿瘤体积

赋形剂与 Demcizumab (21MR) 或派姆单抗 (Keytruda)  
\*\*  $P < 0.0006$  双侧非配对  $t$  检验

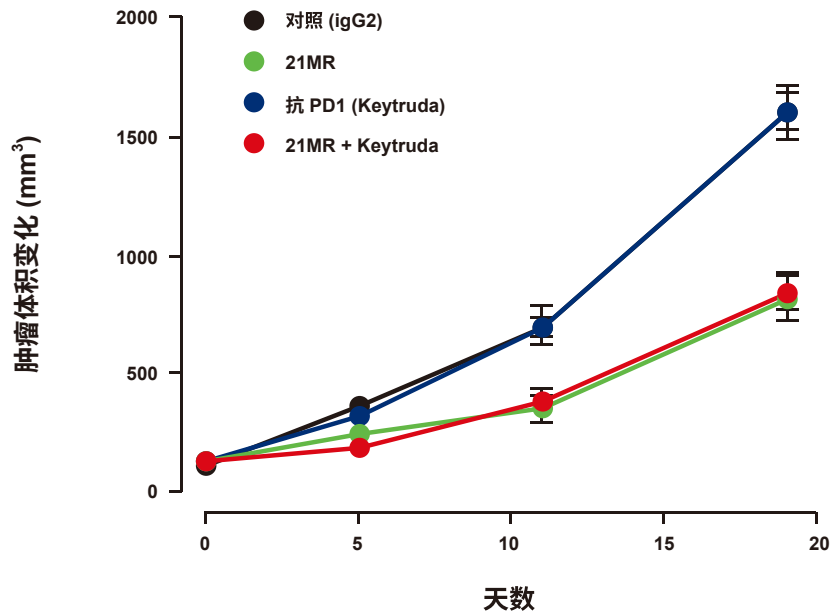


图 7. 与 OncoMed Pharma 联合使用的 Demcizumab (21MR) 对 OMP-LU121 (非小细胞肺癌) Hu-NSG™-SGM3 荷瘤小鼠的疗效。Demcizumab (抗 DLL4) 可以破坏 Notch1 介导的单核细胞趋化性和血管生成。

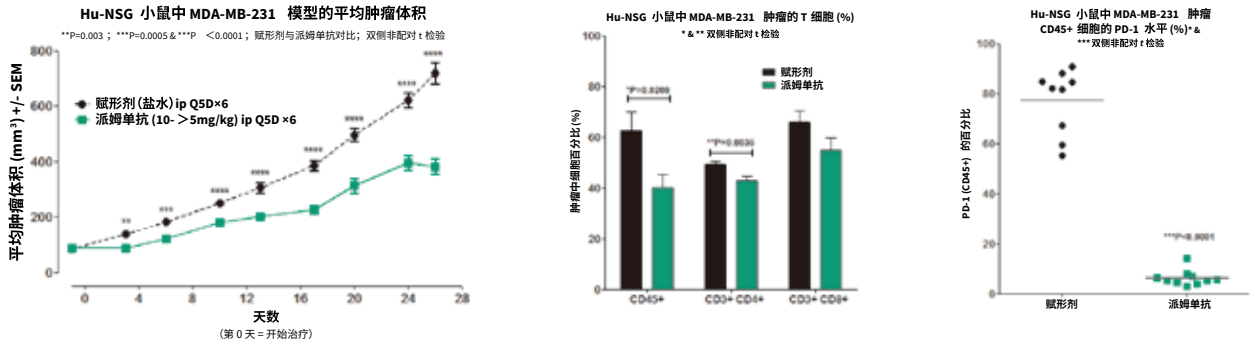


图 2. 派姆单抗对 MDA-MB-231 (乳腺癌) Hu-NSG™ 荷瘤小鼠的疗效。

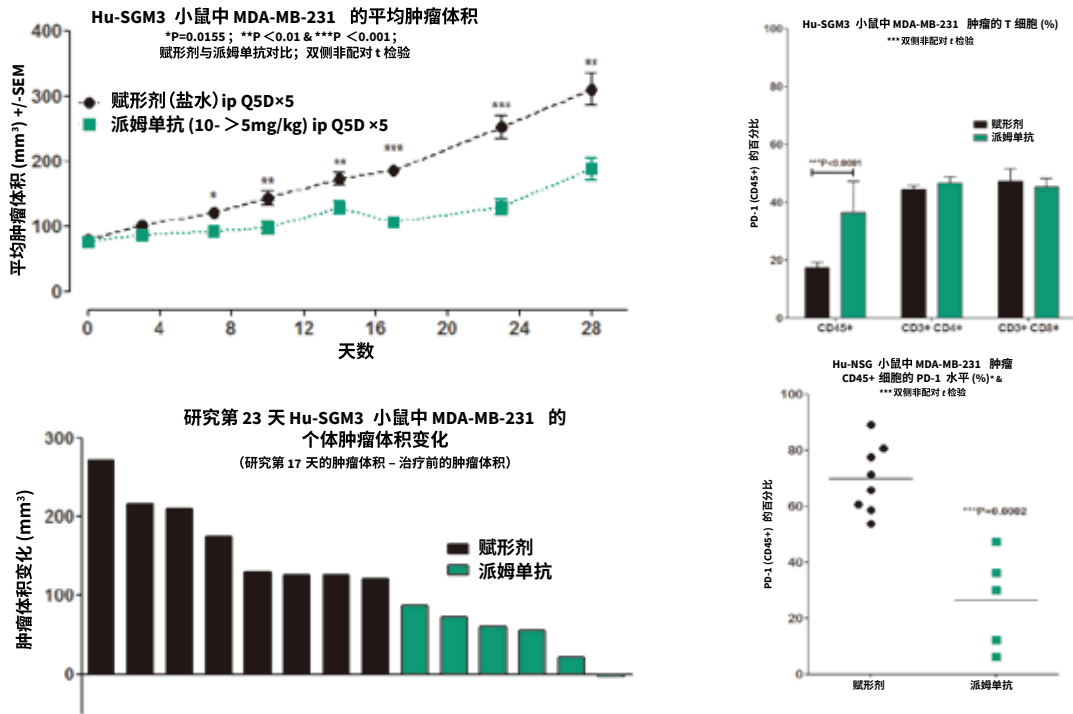


图 3. 派姆单抗对 MDA-MB-231 (乳腺癌) Hu-NSG™-SGM3 荷瘤小鼠的疗效。

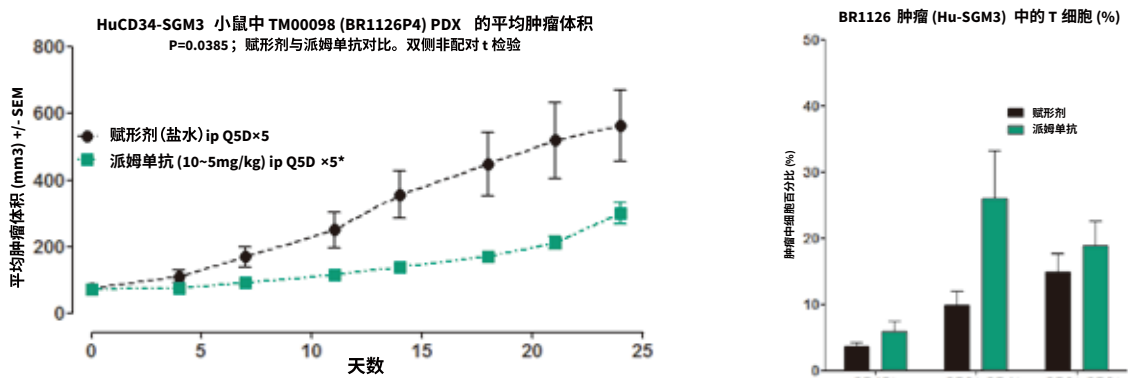


图 4. 派姆单抗对 BR1126 (乳腺癌) Hu-NSG™-SGM3 荷瘤小鼠的疗效。

# 致谢

杰克森实验室：Ed Liu、Susie Airhart、和 Carol Bult 博士；马萨诸塞大学：Dale Greiner 和 Mike Brehm 博士

## 杰克森实验室 The Jackson Laboratory

上海市浦东新区金科路 2889 弄 3 号长泰广场 C 座 629 室

### 技术支持

电话：400-001-2626  
邮件：micetech@jax.org.cn  
网站：www.jax.org/cn

### 询价下单

电话：400-693-5700  
邮件：orderquest@jax.org.cn  
网站：jax.ibiocart.com



扫码关注官方微信



LT0016 2018 US.05