

MuPrime™

将 **GEMM** 的预测能力，与具有一致性、稳健性的同种异体移植模型相结合，用于药理学研究

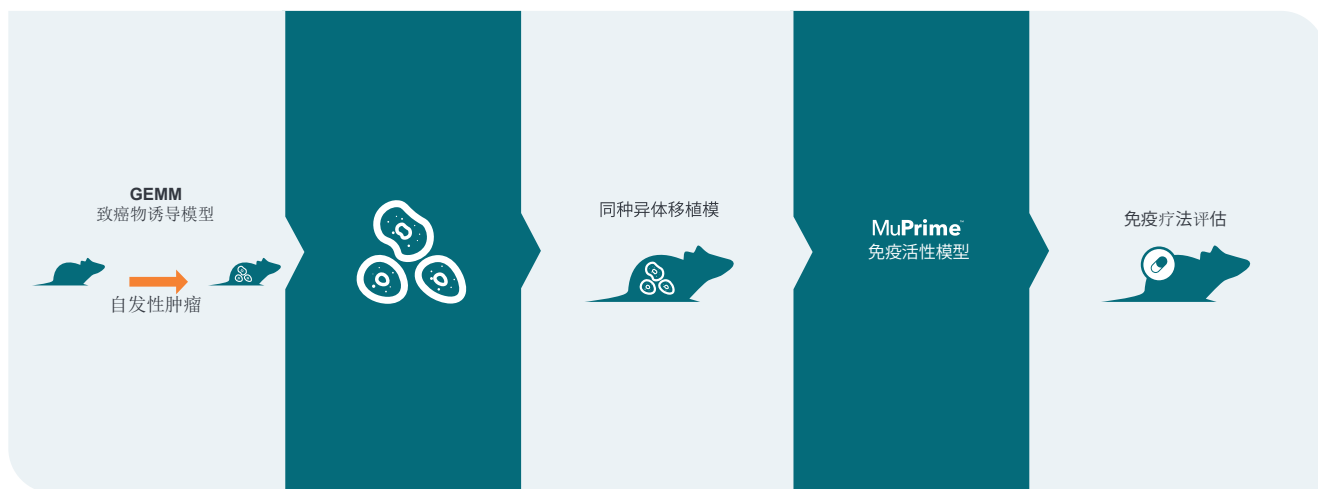
虽然GEMM在作用机制研究中广泛应用广泛，但其肿瘤的发发性使其不太适用于肿瘤学和免疫肿瘤学肿瘤免疫药物的疗效研究。

为将现有GEMM丰富多样的基因型和表现型与改进后的易操作性相结合，中美冠科生物开发了**MuPrime**平台：

- GEMM 或致癌物诱导模型肿瘤来源的小鼠同种异体移植模型
- 移植至免疫功能正常的小鼠体内
- 具有原发性特征、反映原始肿瘤组织病理学和遗传特征且在体内可永久保留的肿瘤
- 具有原发性特征、反映原始肿瘤组织病理学和遗传特征且在体内可永久保留的肿瘤
- 与传统同源模型相比，模型的变异性可变性降低
- 涵盖多种癌症类型，其中很多具有高度临床相关的突变特征，可用于靶向免疫疗法研发。

中美冠科生物为临床前疗效试验提供了一系列小鼠同种异体移植模型：

- 来源于 GEMM 或致癌物诱导肿瘤的小鼠同种异体移植模型，植入免疫功能完整的小鼠，以评估新型肿瘤或免疫肿瘤药物，包括靶向治疗
- **MuPrime** 模型概括了其原始肿瘤的一系列特征，包括基因型和表型、微环境和肿瘤干细胞驱动的疾病
- 将 GEMM 模型的不同选择类型（包括具有明确疾病分子发病机制的肿瘤）与药理学评估所需的简单操作相结合
- 具有多种癌症类型，包括膀胱癌、脑癌、乳腺癌、头颈癌、肺癌、淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和皮肤癌
- I包括致癌突变模型，如 KRAS G12D



小鼠同种异体移植模型 - GEMM 来源疗效检测平台

随着免疫疗法在一系列癌症类型治疗中的不断突破，对新型药物的评估需要改善的临床前模型，包括具有完全免疫功能的模型。

具备免疫活性、的基因工程小鼠模型（GEMM）是长久以来一直被广泛使用的始终是长期使用的研究工具。虽然这些模型对监测癌症进展和作用机制研究非常有用，但 GEMM 肿瘤的自发性，导致这些模型在用于疗效研究时过于复杂且昂贵。

随着经定性检测的 GEMM（特征为具有明确疾病分子发病机制的肿瘤）种类越来越多，使用GEMM肿瘤生成小鼠同种异体移植模型库成为可供研究人员使用的良好方法。与人源肿瘤异种移植（PDX）模型相似，小鼠模型库本质上具有原发性，反映了原始肿瘤组织病理学和基因特征，同时简化了操作，便于开展疗效研究⁽¹⁾。

MuPrime 背景和概念

MuPrime 是 HuPrime®平台中的小鼠模型，而 HuPrime® 是全球最大的商业化 PDX 模型库。MuPrime 由来自 GEMM 或致癌物诱导模型的自发性鼠肿瘤同种异体移植模型组成，并在具有完全免疫功能的小鼠中进行了研究（图1）。

与其亲代模型相似，这些肿瘤细胞系从未经过改造筛选或以适应出

于体外生长目的而被手动调整过，其可保留了复制原始小鼠肿瘤基因型和表现型。具备不同的分化表型、丰富的微环境和癌症干细胞驱动的疾病⁽¹⁾。

MuPrime 库涵盖了多种癌症类型，并能对靶向免疫治疗药物的特定通路和预测性生物标志物进行临床前研究和发现。MuPrime 既具有GEMM 改进的预测能力，也具备操作一致性和易用性，以及稳健性，可用于药理学研究。

我们 MuPrime 模型的数据均存储在易于使用且可公开访问的专有数据库 MuBase®中。数据库中还包括各种各样的数据，涉及模型背景、小鼠品系、组织病理学、基因组分析（RNAseq）、标准治疗（SoC）和免疫分析（浸润免疫细胞、细胞因子谱、对检查点抑制剂的反应等）数据。因而，研究人员能快速又便捷地找到感兴趣模型，以满足研究需求。

MuPrime 库包含了跨越多种癌症类型的一系列充分定性的模型。我们的经最充分定性和 SoC 验证的模型之一mBR6004⁽²⁾具有 MMTV-PyVT TG 突变。详情可参考，并在我们的提供独立的 mBR6004 MuPrime Factsheet 说明书情况说明书中详细说明。

情况说明书包括完整模型背景、亲代 GEMM vs MuPrime模型的组组织病理学 QC、通过 RNAseq 确定的突变状态（在 EGFR、HER2 和 MET 中发现的突变）、IHC（确认 ER-和 HER2 3+）、通过RNAseq 确定的基因表达、生长速率、SoC治疗数据和肺转移数据。还包括免疫肿瘤学分析，采用抗 PD-1 和抗 CTLA-4 治疗后 TIL 的确证水平，以及这些抗体的治疗数据。

图1: MuPrime 的概念与 MuPrime 库的构建



我们的 MuPrime 产品线如表1 所示。

表 1: MuPrime 模型库

模型	癌症类型：活检部位	突变/致癌物	品系背景	病理学 QC
mBL6078	膀胱：膀胱（靠近缝线）	KRAS (G12D); PTEN ^{Flox/Flox}	C57BL/6	滑膜肉瘤 (Pa)
mBN6091	脑：脑	KRAS LSL(G12D)/WT; PTEN ^{CKO/CKO}	C57BL/6	胶质母细胞瘤 (P1)
mBR6004	乳腺：乳腺	MMTV-PyVTG	FVB/N	乳头状腺癌(Pa)
mHN6032	头颈部：腹侧颈部区域	NA	BALB/c	神经内分泌癌 (P2)
mLU6044	肺：肺	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	中度分化腺癌 (P0,P4)
mLU6045	肺：肺	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	低至中度分化腺癌 (Pa,P5)
mLU6050	氨基甲酸乙酯	氨基甲酸乙酯	BALB/c	中度分化腺癌 (P1,P2)
mLU6051	肺：肺	氨基甲酸乙酯	BALB/c	乳头状腺癌 (P0)、低分化腺癌 (Pa)
mLU6054	肺：肺	KRAS (G12D); PTEN ^{Flox/Flox}	C57BL/6	中度分化腺癌 (P0)
mLU6073	肺：肺	PTEN ^{Flox/Flox} ; P53 ^{-/-}	C57BL/6	骨肉瘤 (Pa,P1)
mLU6075	肺：肺	P53 ^{-/-}	C57BL/6	骨肉瘤 (Pa)、未分化肉瘤 (P2)、滑膜肉瘤 (P2)
mLU6081	肺：肺	氨基甲酸乙酯	A/J	乳头状腺癌 (P1)、中度至低分化腺癌 (Pa)
mLU6131	肺：肺	氨基甲酸乙酯	A/J	中度分化腺癌 (P1)、神经内分泌癌 (Pa)
mLU6132	肺：肺	氨基甲酸乙酯	A/J	中度至低分化腺癌 (P0,Pa)
mLU6133	肺：肺	氨基甲酸乙酯	A/J	乳头状腺癌 (Pa)
mLU6134	肺：肺	氨基甲酸乙酯	A/J	中度至低分化腺癌 (Pa)、乳头状腺癌 (P1)
mLY6014	淋巴瘤：腹侧颈部	不适用	NOD/ShiLt	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) (P5)
mLY6041	淋巴瘤：右侧颈部	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	DLBCL (Pa,P5)
mLY6043	淋巴瘤：胸腺	IgH-Myc TG (Eμ Myc)	C57BL/6	DLBCL (Pa,P4)
mLY6061	淋巴瘤：不适用	KRAS LSL(G12D)WT;P53 ^{-/-}	C57BL/6	DLBCL (P1,P3)
mLY6062	淋巴瘤：胸腺	KRAS LSL(G12D)WT;P53 ^{-/-}	C57BL/6	DLBCL (P1,P3)
mLY6068	淋巴瘤：胸腺、甲状腺和腋窝淋巴结	IgH-Myc TG (Eμ Myc)	C57BL/6	未分化肉瘤 (Pa) (DLBCL) 出血性坏死 (P4)
mLY6096	淋巴瘤：肠系膜	IgH-Myc TG (Eμ Myc)	C57BL/6	Burkitt 淋巴瘤 (P4,Pa)
mLY6097	前肢背侧淋巴瘤	IgH-Myc TG (Eμ Myc)	C57BL/6	Burkitt 淋巴瘤 (Pa),DLBCL (P5)



模型	癌症类型：活检部位	突变/致癌物	品系背景	病理学 OC
mLY6098	淋巴瘤：甲状腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	DLBCL (Pa, P3)
mLY6101	淋巴瘤：胸腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	Burkitt's 淋巴瘤 (P4, Pa)
mLY6102	淋巴瘤：前肢腋窝淋巴结	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	Burkitt's 淋巴瘤 (Pa), DLBCL (P5)
mLY6149	淋巴瘤：肩胛骨右侧	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	DLBCL 伴大面积坏死 (P3, Pa)
mLY6150	淋巴瘤：甲状腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	DLBCL 伴大面积坏死 (P0, P5)
mLY6166	淋巴瘤：肩胛骨右侧	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	DLBCL 伴大面积坏死 (Pa)
mLY6167	淋巴瘤：肠系膜	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	DLBCL 伴大面积坏死 (P3, Pa)
mLY6168	淋巴瘤：胸腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	DLBCL (Pa), 套细胞淋巴瘤 (P2)
mLY6169	淋巴瘤：甲状腺	IgH-Myc TG (E μ Myc)	C57BL/6	套细胞淋巴瘤 (P3, Pa)
mPA6059	胰腺：胰腺	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	高级别梭形细胞肉瘤 (P0), 低分化鳞状细胞癌 (P3)
mPA6063	胰腺：胰腺	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	高级别未分化肉瘤 (Pa, P2)
mPA6114	胰腺：胰腺	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	中度分化腺癌 (P5, Pa)
mPA6115	胰腺：胰腺	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	中度分化腺癌 (P6, Pa)
mPR6003	前列腺：前列腺	TRAMP (Pbsn-SV40T) TG	C57BL/6	中度分化腺癌 (Pa), 前列腺癌 (P0)
mPR6065	前列腺：前列腺	PTEN ^{Flox/Flox} ; P53 ^{-/-}	C57BL/6	LipoSA- 肉瘤 (P2)
mPR6066	前列腺：前列腺	PTEN ^{Flox/Flox} ; P53 ^{-/-}	C57BL/6	LipoSA- 肉瘤 (P1)
mPR6135	前列腺：前列腺	KRAS (G12D); PTEN ^{Flox/Flox} ; 氨基甲酸乙酯-cre	C57BL/6	肉瘤
mSA6046	肉瘤：十二指肠	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	未分化肉瘤 (Pa, P5)
mSA6048	肉瘤：腹腔（靠近缝线）	KRAS (G12D); P53 ^{-/-}	C57BL/6	未分化肉瘤 (Pa, P5)
mSA6055	肺：肺	KRAS (G12D); PTEN ^{Flox/Flox}	C57BL/6	骨肉瘤 (P1, P6, Pa)
mSA6084	肉瘤：腹腔（靠近缝线）	KRAS (G12D); PTEN ^{Flox/Flox}	C57BL/6	骨肉瘤 (P1, Pa)
mSA6105	肉瘤：前肢背侧	PTEN ^{Flox/Flox} ; P53 ^{-/-}	C57BL/6	未分化肉瘤 (Pa, P1)
mSA9003	肉瘤：前肢背侧	P53 ^{-/-}	C57BL/6	恶性外周神经鞘膜瘤 (P1)
mSK6005	皮肤：前肢背侧	Apc ^{Min/+}	C57BL/6	高分化鳞状细胞癌 (P0)
mXX6127	不清楚	氨基甲酸乙酯	C3H/He	乳头状腺癌 (P6, Pa)
mXX6129	不清楚	氨基甲酸乙酯	C3H/He	乳头状腺癌 (Pa), 神经内分泌癌 (P2)



mSK6005 MuPrime 皮肤癌模型

利用 APC^{Min/+} mSK6005 皮肤癌模型用于确认进一步经充分定性检测的模型。杂合子 APC^{Min/+} 小鼠对肠腺瘤高度敏感^(3,4)；但雌性 APC^{Min/+} 小鼠也会偶尔进展为乳腺鳞状细胞癌⁽⁵⁾。

我们在 C57BL/6J APC^{Min/+} 小鼠颈部观察到了自发性皮肤肿瘤，组织病理学显示为高分化皮肤鳞状细胞癌，并据此研发了 **MuPrime** mSK6005 皮肤癌模型（表1）⁽⁶⁾。mSK6005 模型稳健生长，模型的系列移植维持了原发性肿瘤的组织病理学（表2）。

该模型还完成了免疫分析、RNA 测序以及标准治疗药物和免疫疗法的治疗。


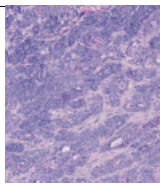
转录组测序显示，mSK6005 模型保持了原始 APC^{Min} 突变（无义突变 L850*），且存在框架转移突变：c-Met（框架转移移码插入 901G>GA）和 EGFR（框架转移移码插入1431G>GA⁽⁶⁾）。该模型还能表达高水平 HER2（表3）。

体内药理学评估显示，mSK6005 模型对 SoC 化疗有反应（图 2）：

- 5-FU
- 紫杉醇
- 吉西他滨
- 多西他赛
- 顺铂⁽⁶⁾。

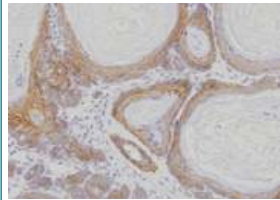
该模型对抗小鼠 anti-mouse CTLA-4 抗体也很敏感（图3）。

表 2: MuPrime mSK6005 模型的组织病理学

MuPrime ID	Pathology	Histopathology	
		Pa	P0
mSK6005	Skin cancer, squamous cell carcinoma		

H&E 染色来自原始 GEMM⁰²²²²² (Pa) 和 MuPrime 模型早期传代 (P0) 的病理学图像。

表 3: MuPrime mSK6005 模型的免疫组织化学：HER2

IHC Target	HER2
mSK6005	

使用抗 HER2 胞内结构域的多克隆抗体 (Dako) 确认了 HER2 的表达。

图 2: MuPrime mSK6005 模型对 SoC 的反应

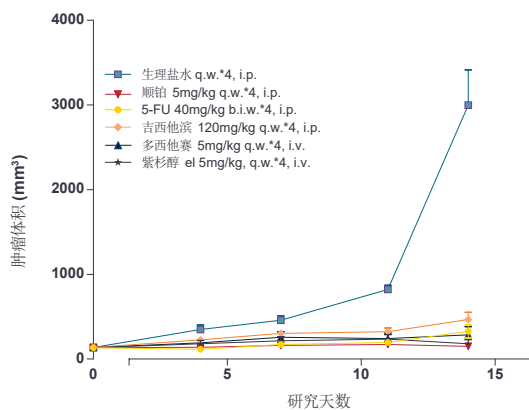
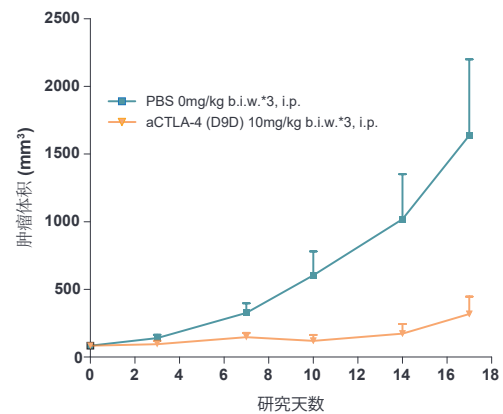


图 3: MuPrime mSK6005 模型对抗 CTLA-4 治疗的反应



KRAS G12D GEMM 衍生来源 MuPrime 模型

中美冠科生物已基于 KRAS G12D 突变为特征的肿瘤建立了 MuPrime 模型，涵盖了一系列癌症类型，包括膀胱、肺、胰腺和淋巴瘤（详见表1）。这些模型包括 mPA6115，一种胰腺导管腺癌 (PDAC) 的 KPC 小鼠肿瘤同种移植模型^(7,8)，其保留了与人 PDAC 的形态学相似性 (图4)，是免疫疗法和靶向药物评价的一种非常有用的工具。mPA6115 模型可根据需要进行皮下和原位植入。

基线免疫分析确定了原位和皮下植入肿瘤中不同亚群的肿瘤浸润免疫细胞，两种植入类型的特征不同 (图5)。在肿瘤中观察到了高度富集的 CD45+ 淋巴细胞，特别是 B 细胞和巨噬细胞

原位和皮下模型显示生长速率相似，对标准治疗吉西他滨治疗无反应 (图6)。

图 4: MuPrime mPA6115 Model 模型组织病理学

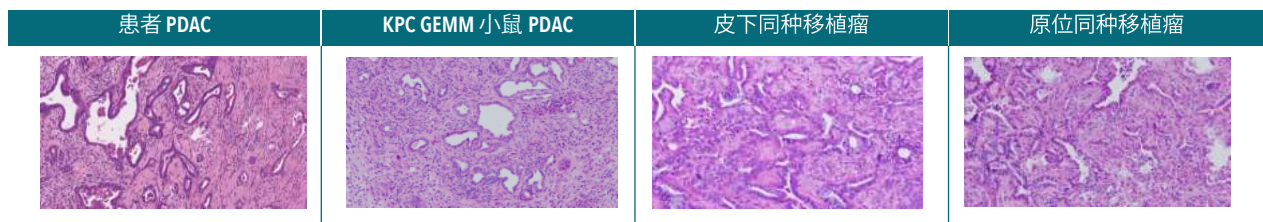


图 5: MuPrime mPA6115 模型基线免疫分析

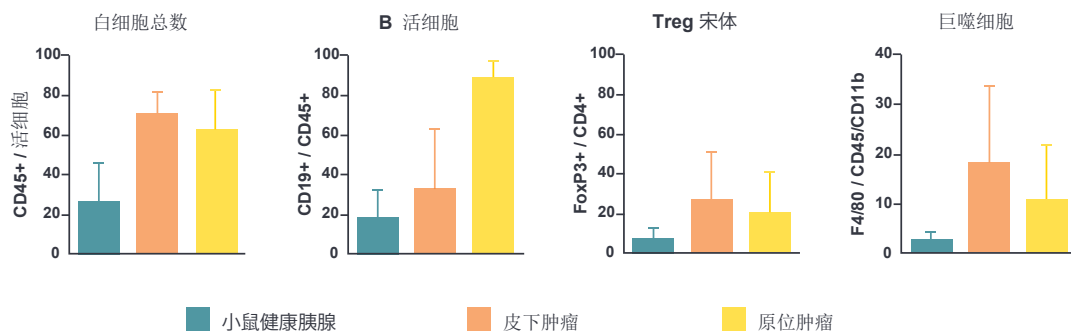
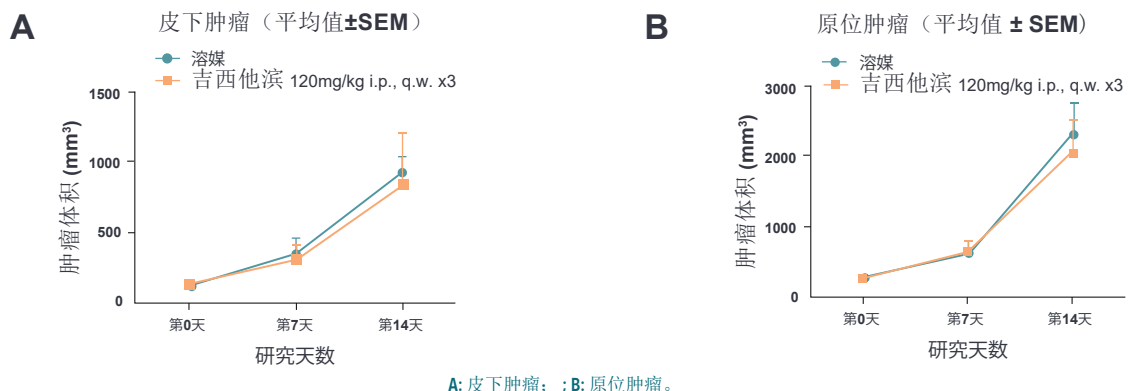


图 6: MuPrime mPA6115 模型对吉西他滨治疗无反应



A: 皮下肿瘤; B: 原位肿瘤。



总结

免疫疗法药物在肿瘤学方面取得了巨大成功；使患者获益的同时在制药行业取得商业成就。但由于缺乏具备功能健全免疫系统为特点的实验性免疫疗法模型，导致该领域发展受限。

中美冠科生物为临床前药物研发提供了一系列免疫肿瘤学平台，包括 **MuPrime** 模型。该平台包括 GEMM 来源自发性鼠肿瘤或致癌物诱导模型的同种异体移植模型（植入具备免疫活性的小鼠，而这些小鼠的细胞系从未出于体外生长的目的被调整过这些模型从未进过体外培养的改造或筛选。）。

MuPrime 平台能够对靶向免疫疗法药物的特定通路和预测性生物标志物进行临床前研究，其操作比 GEMM/ 致癌物诱导模型更简单。

初始 **MuPrime** 模型可用于多种癌症类型，研发产品线广泛。现有模型已通过一系列基因组分析、病理学、IHC 和 FACS 分析并接受验证，而且，我们有一系列可函索的 **MuPrime** SoC 和免疫疗法数据，且提供满足所有研究需求的模型。

参考文献

- 1 Li QX, Feuer G, Ouyang X *et al.* Experimental animal modeling for immuno-oncology. *Pharmacology & Therapeutics* 2017;173:34-46.
- 2 Wang Z, An X, Liu J *et al.* Response to Checkpoint Inhibition by GEMM Breast Cancer Allograft. [abstract]. In: Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2015 Nov 5-9; Boston, MA. Philadelphia (PA): AACR; *Molecular Cancer Therapeutics* 2015;14(12 Suppl 2):Abstract nr B97.
- 3 Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990;247(4940): 322-324.
- 4 Su LK, Kinzler KW, Vogelstein B *et al.* Multiple intestinal neoplasia caused by a mutation in the murine homolog of the APC gene. *Science* 1992;256(5057): 668-670.
- 5 Moser AR, Hegge LF, Cardiff RD. Genetic background affects susceptibility to mammary hyperplasias and carcinomas in Apc(min)/+ mice. *Cancer Research* 2001;61(8): 3480-3485.
- 6 Qu GJ, An AX, Liu J *et al.* Establishment of a mouse skin squamous cell carcinoma allograft model for *in vivo* pharmacological analysis of immunotherapy [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Research* 2016;76(14 Suppl):.Abstract nr 4043.
- 7 Tong L, Song Y, Liu B *et al.* Establishment of Kras (G12D)/ Trp53 null/Pdx1-cre (KPC) mouse homograft tumor models to facilitate preclinical efficacy evaluation of combinatory immunotherapies [abstract]. In: Proceedings of the 4th AACR New Horizons in Cancer Research Conference: Research Propelling Cancer Prevention and Cures; 2017 Nov 6-9; Shanghai, China. Abstract nr A63.
- 8 An X, Ouyang X, Zhang H *et al.* Immunophenotyping of orthotopic homograft (syngeneic) of murine primary KPC pancreatic ductal adenocarcinoma by flow cytometry. *Journal of Visualized Experiments*; 2018:in press.

Get in touch



Sales

US: +1 858 622 2900
UK: +44 870 166 6234

busdev@crownbio.com
www.crownbio.com



Science

consultation@crownbio.com

