

新一代免疫缺陷和免疫系统 人源化小鼠模型



合肥隶科生物科技有限公司
武汉隶科生物科技有限公司
www.lifesct.com.cn

隶属生命科学 服务医药学科

免疫缺陷小鼠模型 (适用于肿瘤模型和免疫系统重建研究)

产品名称: NV-NSG小鼠模型

描述: NV-NSG小鼠是一种特殊设计的免疫缺陷小鼠模型,其基因型为NOD SCID/IL2R gamma KO。本模型是通过在NOD小鼠中敲除IL2R gamma基因,并与NOD/SCID小鼠进行测交得到。NV-NSG小鼠的表型与市场上常见的NOG、NSG和NCG小鼠相似,均不具备鼠源性的T、B和NK细胞。这些小鼠是研究肿瘤学和免疫学领域的理想工具,特别适合于进行CDX、PDX (包括液体瘤PDX) 模型的建立、人T细胞重建和CAR-T疗法的效果评估。

主要特点:

- 基因型为NOD SCID/IL2R gamma KO。
- 无鼠源的T、B、NK细胞。
- 适合CDX、PDX (特别是液体瘤PDX) 模型的建立。
- 适合于通过移植PBMC后进行T细胞重建。
- 适合通过移植CD34+细胞后进行免疫系统 (主要是人T、B细胞和少量髓系细胞) 的重建。
- 适合CAR-T细胞疗法的体内肿瘤杀伤实验。

应用:

- 肿瘤学研究 (CDX、PDX模型建立) 。
- 人源化免疫系统重建实验。
- CAR-T疗法效果评估。

规格:

- 性别: 雄性/雌性
- 年龄: 6-8周
- 体重: 18-22克

质量控制:

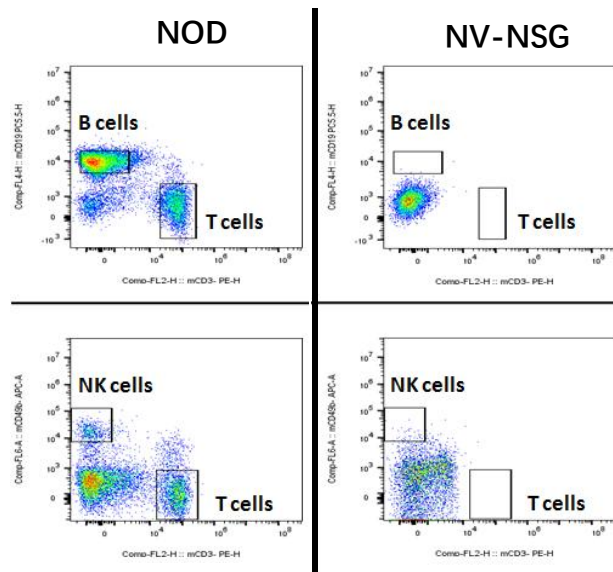
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态和免疫系统特性的监测。

参考文献:

1. Chuprin J, et al. Humanized mouse models for immuno-oncology research. Nat Rev Clin Oncol. 2023 Mar;20(3):192-206.
2. Shultz LD, et al. Humanized mouse models of immunological diseases and precision medicine. Mamm Genome. 2019 Jun;30(5-6):123-142.
3. Morton JJ, et al. The humanized mouse: Emerging translational potential. Mol Carcinog. 2020 Jul;59(7):830-838.
4. Verma B, Wesa A. Establishment of Humanized Mice from Peripheral Blood Mononuclear Cells or Cord Blood CD34+ Hematopoietic Stem Cells for Immune-Oncology Studies Evaluating New Therapeutic Agents. Curr Protoc Pharmacol. 2020 Jun;89(1):e77.

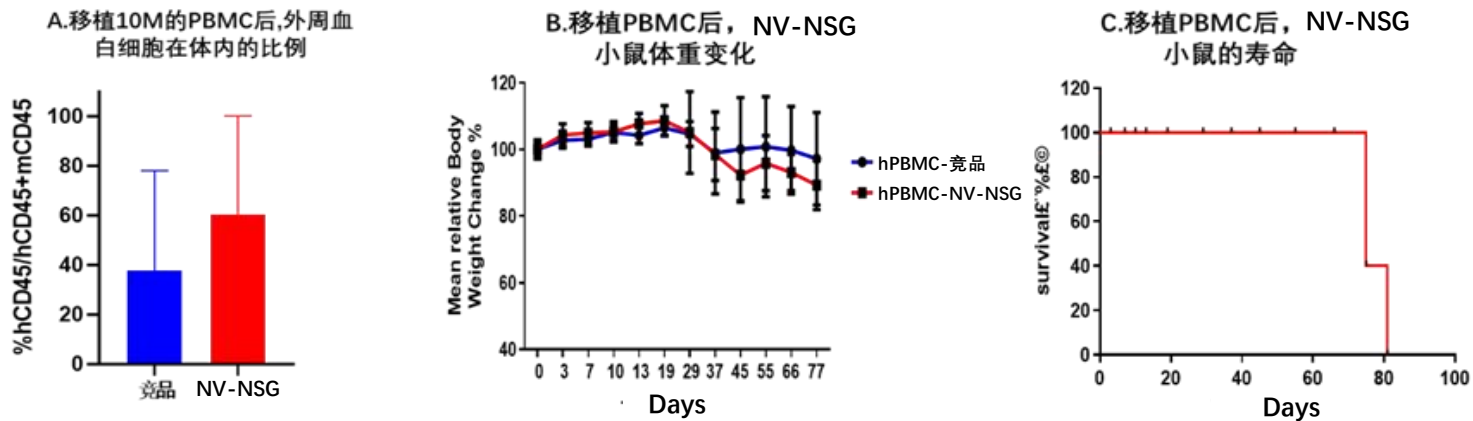
NV-NSG 小鼠表型数据

1. NV-NSG小鼠没有鼠源T、B、NK细胞的表达



2. hPBMC NV-NSG小鼠实验

NV-NSG小鼠移植 10×10^6 PBMC后的免疫系统重建比例，体重和寿命



人白介素15低表达NSG小鼠模型 (适用于ADCC研究)

产品名称: NV-NSG-hIL-15低表达小鼠模型

描述: 本产品为特别设计的NV-NSG小鼠, 低水平地表达人类IL-15 (Interleukin-15) 蛋白。通过精确的基因工程调控, 这些小鼠在血清中的IL-15表达量维持在约80 pg/ml。这种低水平表达足以支持经过CD34+细胞转移后人类免疫系统的重建, 包括人NK细胞的形成, 同时避免了引发GvHD (移植物抗宿主病) 的风险。这使得该模型特别适合进行抗体依赖的细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 等免疫疗法的研究。

主要特点:

- 低水平表达人类IL-15 (血清浓度约80 pg/ml)。
- 支持人类免疫系统重建, 尤其是NK细胞的生成。
- 小鼠整体健康状况良好, 无GvHD现象。
- 适用于评估抗体依赖的细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 等研究。

应用:

- 抗体药物开发和效力测试。
- NK细胞介导的免疫反应研究。
- 癌症免疫疗法的机制研究。
- 免疫调节疗法的评估。

规格:

- 性别: 雌性
- 年龄: 4-6周
- 体重: 17-22克

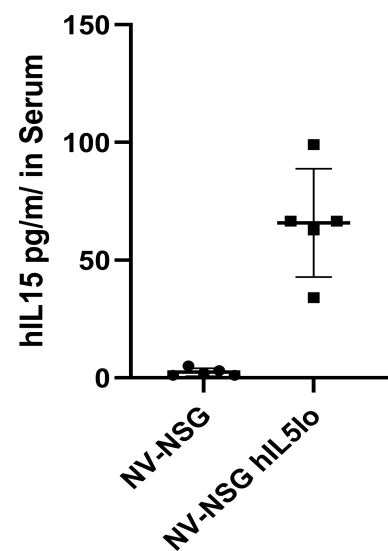
质量控制:

- 通过ELISA等方法定期检测血清中IL-15水平。
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态监测。

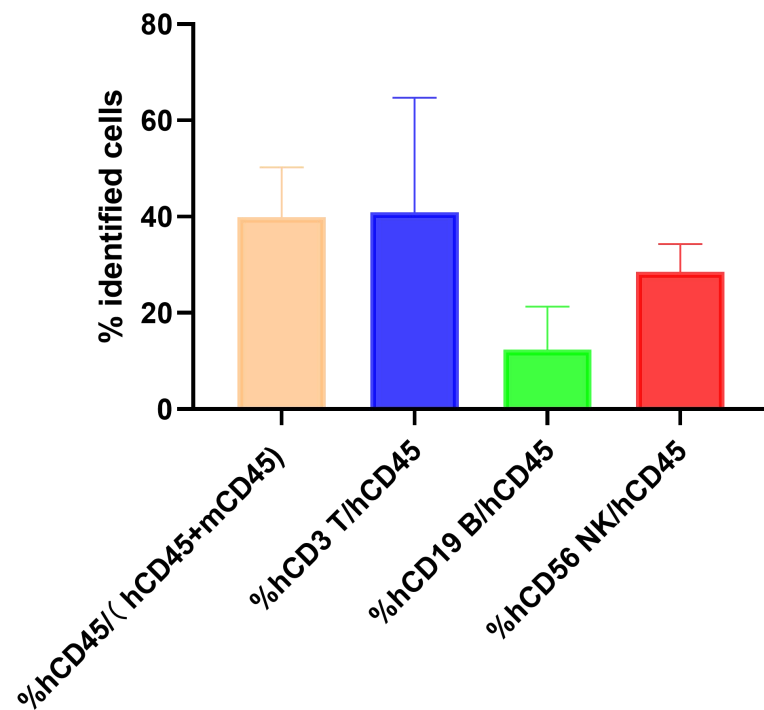
参考文献:

1. Abeynaike SA et al. Human Hematopoietic Stem Cell Engrafted IL-15 Transgenic NSG Mice Support Robust NK Cell Responses and Sustained HIV-1 Infection. *Viruses*. 2023 Jan 27;15(2):365.
2. Aryee KE, et al. Enhanced development of functional human NK cells in NOD-scid-IL2rg^{null} mice expressing human IL15. *FASEB J*. 2022 Sep;36(9):e22476.

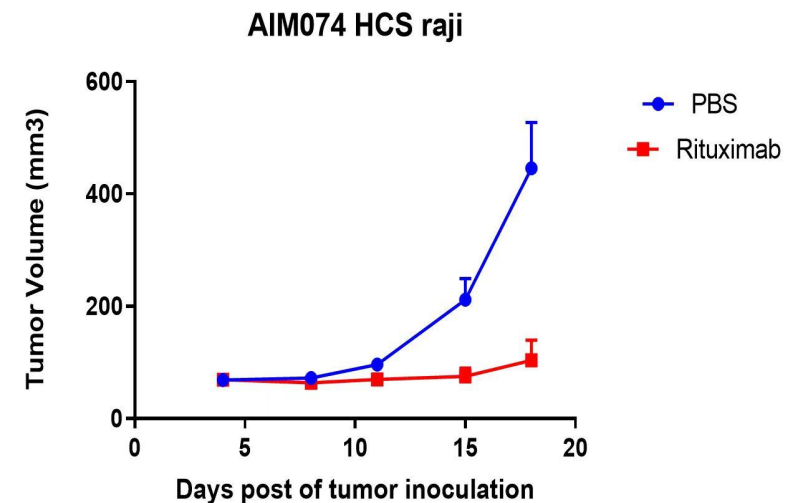
1. hIL15在NV-NSG hIL15^{lo}血清里的表达



2. 0.1M CD34 HSC细胞注射NV-NSG IL15^{lo}小鼠12周后, 不同人免疫细胞亚群的重建效率



3. CD34 NV-NSG IL15^{lo}小鼠可以强烈抑制Rituximab对Raji细胞的生长, 表型出强烈的ADCC效应



人白介素15高表达NSG小鼠模型 (适用于NK细胞疗法和GvHD研究)

产品名称: NV-NSG-hIL-15高表达小鼠模型

描述: 本产品为特别设计的NV-NSG小鼠, 高水平地表达人类IL-15 (Interleukin-15) 蛋白。这些小鼠的血清中IL-15表达水平在200-300 pg/ml之间。这种高水平的IL-15表达使得这些小鼠在经过CD34+细胞转移后容易发展成GvHD (移植物抗宿主病)。同时, 高水平的IL-15支持纯化的NK细胞, 包括CAR-NK细胞, 在小鼠体内的增值和存活, 可持续6周以上。这使得该模型特别适合于快速研究NK细胞的ADCC (抗体依赖的细胞介导的细胞毒性) 效应和CAR-NK细胞的体内药效。此外, 该模型在移植人类外周血单核细胞(PBMC)后可加速GvHD的发展, 适合于GvHD的治疗研究。

主要特点:

- 高水平表达人类IL-15 (血清浓度200-300 pg/ml) 。
- 易于发展GvHD, 适合相关免疫治疗研究。
- 支持NK细胞、CAR-NK细胞在体内的增值和存活, 持续时间长。
- 适用于研究NK细胞的ADCC效应和CAR-NK细胞的体内药效。
- 适用于GvHD的加速发展和治疗研究。

应用:

- NK细胞和CAR-NK细胞疗法的快速开发和测试。
- GvHD的发展及其治疗的研究。
- 抗体药物的效力测试。
- 肿瘤免疫治疗的效果评估。

规格:

- 性别: 雄性/雌性
- 年龄: 4-6周
- 体重: 17-22克

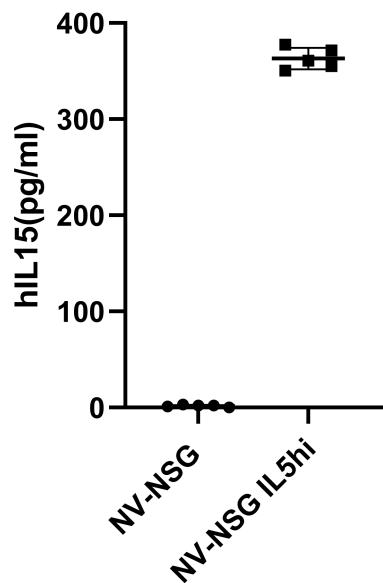
质量控制:

- 通过ELISA等方法定期检测血清中IL-15水平。
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态监测。

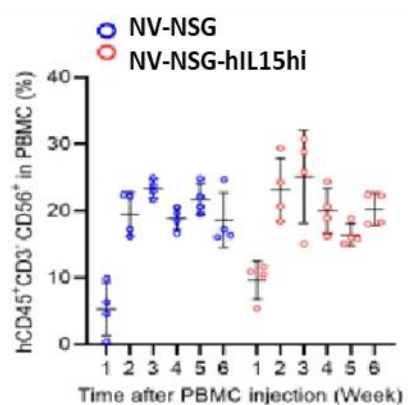
参考文献:

1. Katano I, et al. Long-term maintenance of peripheral blood derived human NK cells in a novel human IL-15- transgenic NOG mouse. Sci Rep. 2017 Dec 8;7(1):17230.

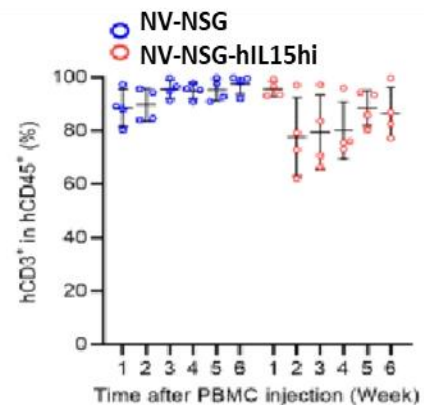
1. hIL15在NV-NSG hIL15^{hi}血清里的表达水平



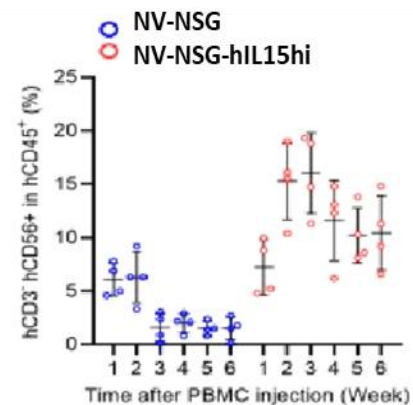
2. PBMC分别移植NV-NSG小鼠和NV-NSG hIL15^{hi}后不同人免疫细胞亚型的比较



Percentage of human CD45 cells

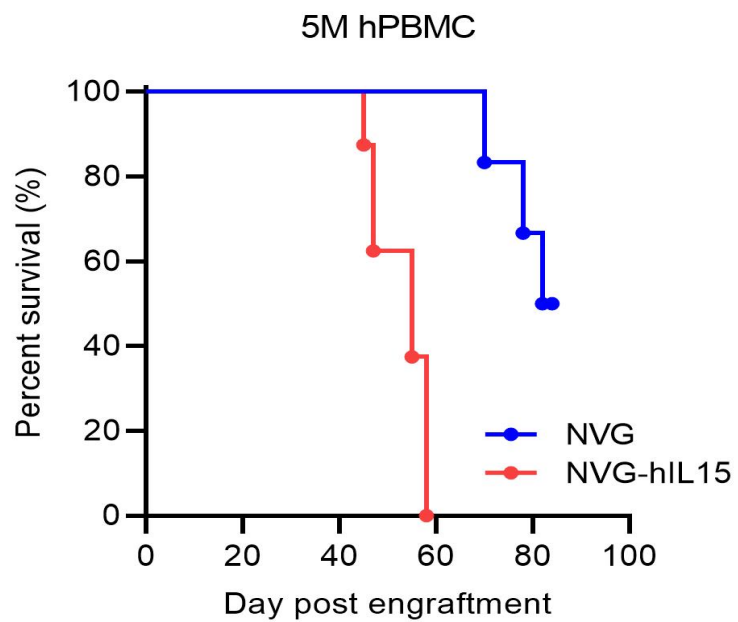


Percentage of human T cells

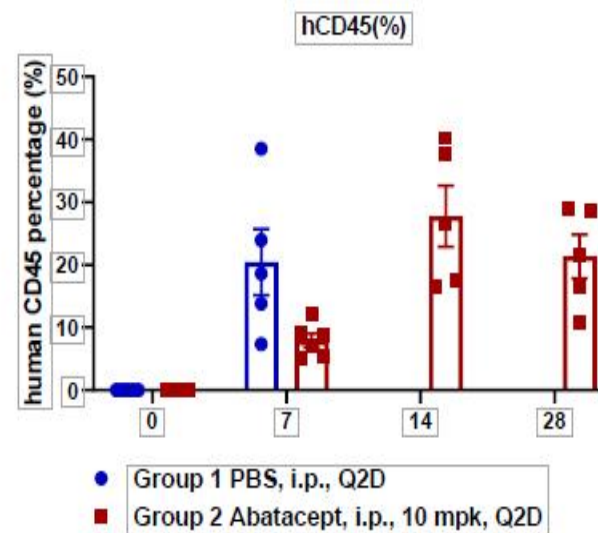


Percentage of human NK cells

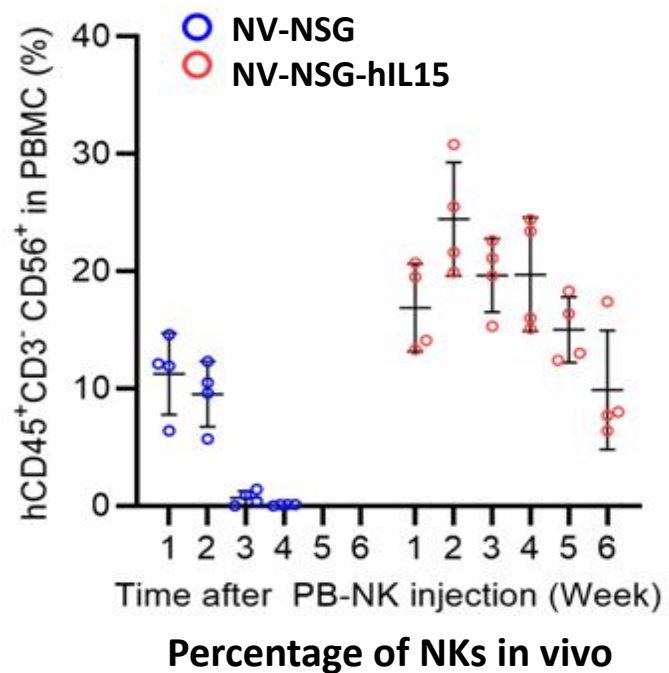
3. 高表达的IL15小鼠可以加重PBMC小鼠的GvHD



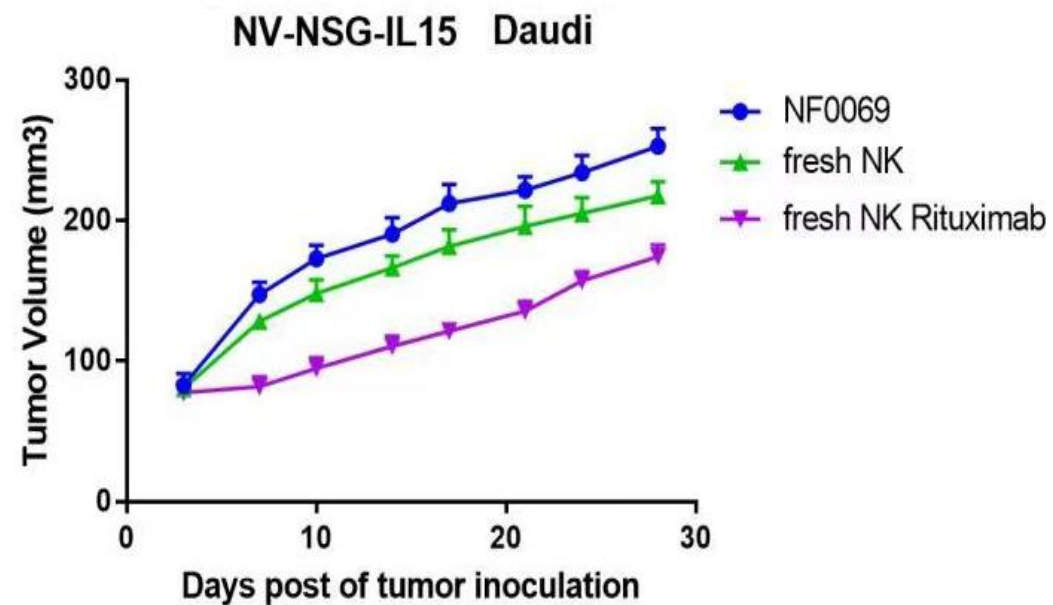
4. hPBMC NV-NSG IL15^{hi}小鼠用于验证GvHD治疗药物Abatacept



5. NV-NSG IL15^{hi}小鼠可以延长人NK细胞在小鼠体内的动力学

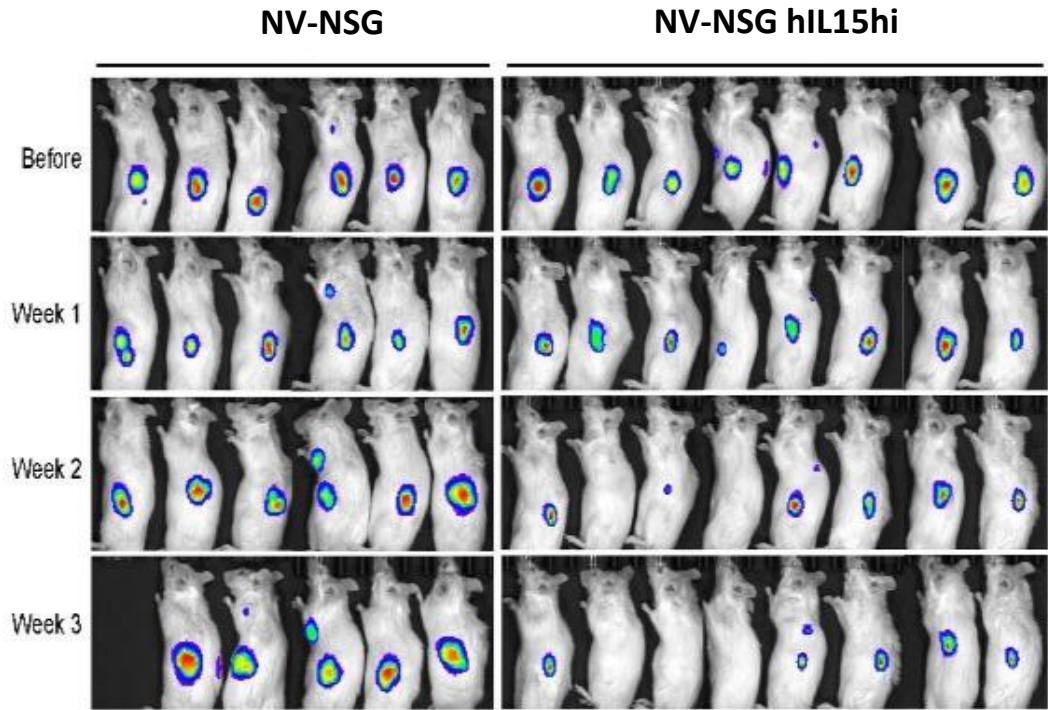


6. 移植NK细胞后, NV-NSG IL15^{hi}小鼠表现出Rituximab的ADCC抗肿瘤活性



6. CAR-NK92细胞在NV-NSG IL5hi小鼠表现出抑制肿瘤活性

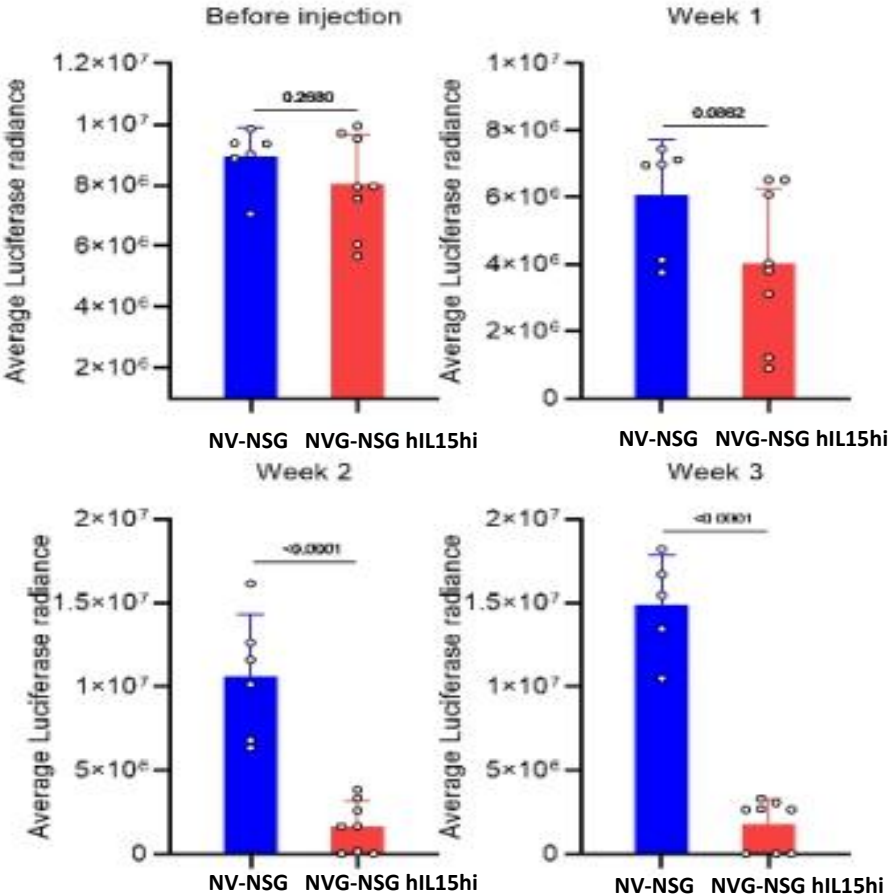
小鼠成像结果



CTX: Cyclophosphamide

MIA PaCa-2: a human pancreatic cancer cell line

生物荧光统计结果



人白介素2高表达NSG小鼠模型小鼠模型 (适用于NK细胞功能和细胞治疗研究)

产品名称: NV-NSG-hIL-2高表达小鼠模型

描述: 本产品为特别设计的NV-NSG小鼠, 高水平地表达人类IL-2 (Interleukin-2) 蛋白。这些小鼠的血清中IL-2表达水平超过1000 pg/ml。这种高水平的IL-2表达使得这些小鼠在接受CD34+细胞移植后, 能够发展出以NK细胞为主的人免疫细胞群, 占人免疫细胞总数的80%以上, 非常适合于体内长时间研究NK细胞功能, 如ADCC功能。此外, 这些小鼠还可用于提高细胞治疗 (例如CAR-NK、CAR-T、TILs) 对肿瘤特别是实体瘤的杀伤能力。

主要特点:

- 高水平表达人类IL-2 (血清浓度超过1000 pg/ml) 。
- 经CD34+细胞移植后, 主要发展NK细胞, 适合研究NK细胞功能。
- 适用于长时间体内研究NK细胞的ADCC功能。
- 可用于增强细胞治疗 (CAR-NK、CAR-T、TILs) 对肿瘤的杀伤能力。

应用:

- NK细胞功能的长期体内研究。
- 提高细胞治疗对肿瘤的杀伤能力, 特别是实体瘤。
- NK细胞和CAR-NK细胞疗法的开发和测试。
- 肿瘤免疫治疗的效果评估。

规格:

- 性别: 雌性
- 年龄: 4-6周
- 体重: 17-22克

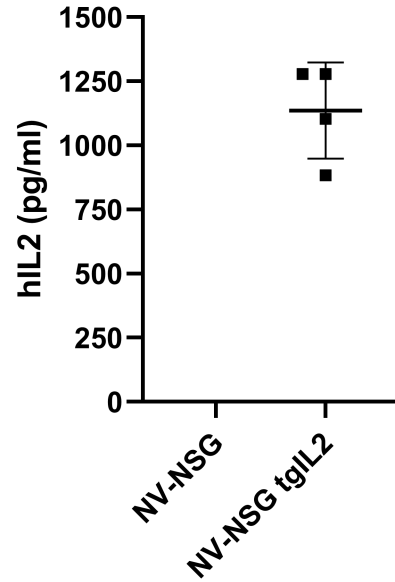
质量控制:

- 通过ELISA等方法定期检测血清中IL-2水平。
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态监测。

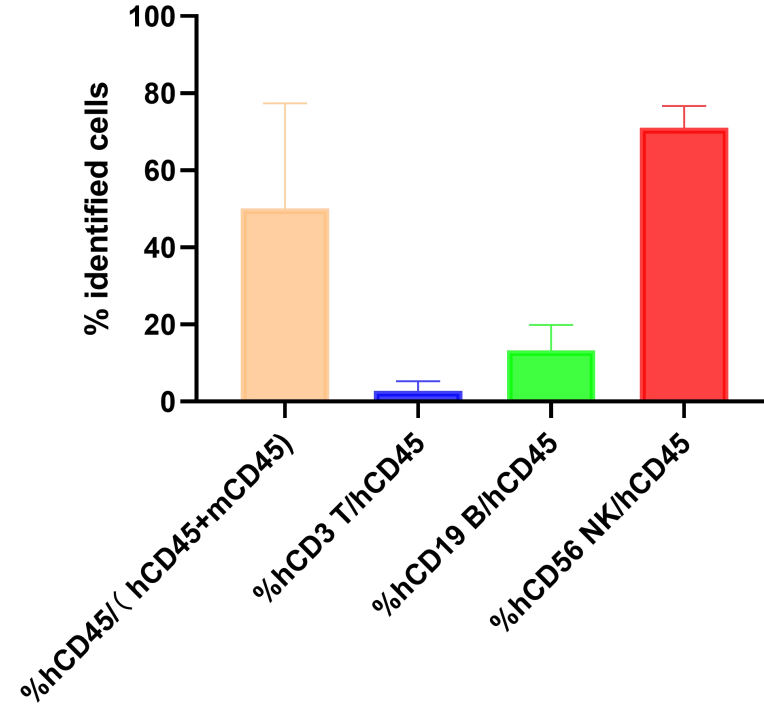
参考文献:

- 1: Katano I, et al. Predominant development of mature and functional human NK cells in a novel human IL-2-producing transgenic NOG mouse. *J Immunol.* 2015 Apr 1;194(7):3513-25.
- 2: Itzhaki O, et al. Adoptive T-cell transfer in melanoma. *Immunotherapy.* 2013 Jan;5(1):79-90.

1. 人IL2在NV-NSG tgIL2小鼠血清中的表达



2. 0.1M CD34 HSC细胞注射NV-NSG tgIL2小鼠12周后, 不同人免疫细胞亚群的重建比例



人SCF/GM-CSF/IL3高表达小鼠模型 (适用于人源化免疫系统重建和CAR-巨噬细胞研究)

产品名称: NV-NSG-SGM3小鼠模型

描述: 本产品是特别设计的NV-NSG小鼠, 同时高水平地表达人类SCF (Stem Cell Factor)、GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) 和IL3 (Interleukin-3)。这些小鼠的血清中这些细胞因子的表达水平介于100 pg/ml至400 pg/ml之间。这些特殊的细胞因子配置能够显著增强CD34+细胞移植后的人源化免疫系统重建, 特别是骨髓系细胞的重建。此外, 这些小鼠还非常适合于进行人类急性髓性白血病 (AML) 患者源性移植瘤 (PDX) 模型的研究和CAR-巨噬细胞在体内的增值和药效实验。

主要特点:

- 同时高水平表达人类SCF、GM-CSF和IL3。
- 增强CD34+细胞移植后的人源化免疫系统重建。
- 有效增强骨髓系细胞的重建。
- 适合进行人类AML PDX模型的研究。
- 适用于CAR-巨噬细胞治疗的体内增值和药效评估。

应用:

- 人源化免疫系统重建研究。
- 骨髓系细胞重建研究。
- 人类AML PDX模型的建立和研究。
- CAR-巨噬细胞治疗的体内实验。

规格:

- 性别: 雌性
- 年龄: 4-6周
- 体重: 17-22克

质量控制:

- 通过ELISA等方法定期检测血清中SCF、GM-CSF和IL3的水平。
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态监测

参考文献:

1. Gbyli R, et al. Humanized mice as preclinical models for myeloid malignancies. *Biochem Pharmacol.* 2020 Apr;174:113794.
2. Gutierrez-Barbosa H, et al. Comparison of Lymphoid and Myeloid Cells Derived from Human Hematopoietic Stem Cells Xenografted into NOD-Derived Mouse Strains. *Microorganisms.* 2023 Jun 10;11(6):1548.

图1. IL3,IL15和GM-CSF在NV-NSG小鼠血清的表达水平

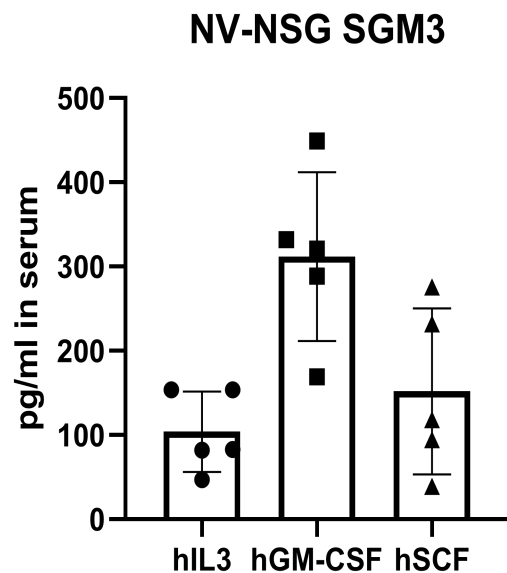
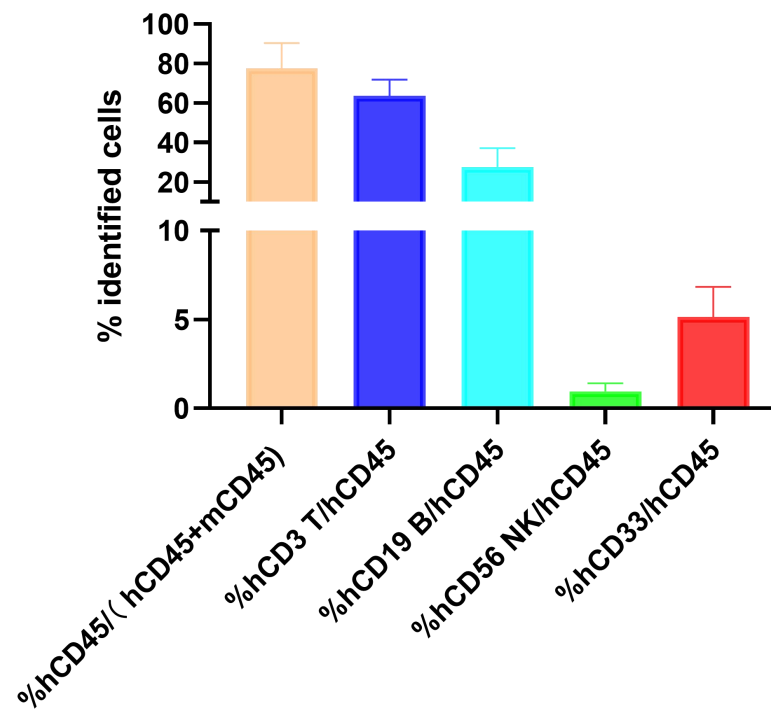


图2. CD34 HSC细胞移植NV-NSG SGM3小鼠14周后人免疫细胞重建结果



CD34免疫系统人源化小鼠模型（用于全面人免疫系统重建）

产品名称： CD34-NV-NSG Plus小鼠模型

描述： CD34-NV-NSG Plus小鼠模型是一种先进的人源化小鼠模型，专为免疫系统重建和肿瘤免疫研究设计。这种小鼠通过表达多种人类细胞因子，有效促进T、B、NK和髓系细胞在小鼠体内的人免疫系统重建。作为市场上人免疫系统重建最全面的动物模型之一，CD34-NV-NSG Plus小鼠具有超过30周的长寿命，非常适合进行肿瘤免疫学研究（包括抗体和第四代CAR-T疗法的体内药效评估）以及自身免疫性疾病的研究。

主要特点：

- 表达多种人类细胞因子，促进全面的人免疫系统重建。
- 适用于T、B、NK和髓系细胞的研究。
- 寿命长达30周以上。
- 适合进行肿瘤免疫学研究和自身免疫性疾病研究。
- 适用于评估抗体和第四代CAR-T疗法的体内药效。

应用：

- 肿瘤免疫学研究。
- 抗体和CAR-T疗法的药效评估。
- 自身免疫性疾病的研究。

质量控制：

- 检测抗体水平：hCD45, mCD45, hCD3, hCD19, hCD56, hCD33。
- 确保特定无病原体（SPF）状态。
- 定期进行健康状态和免疫系统特性的监测。

规格：

- 性别：雌性
- 年龄：免疫系统重建10周以上
- 体重：大于22克

实验实例：

图1. 不同时间点NV-NSG Plus小鼠免疫系统分析

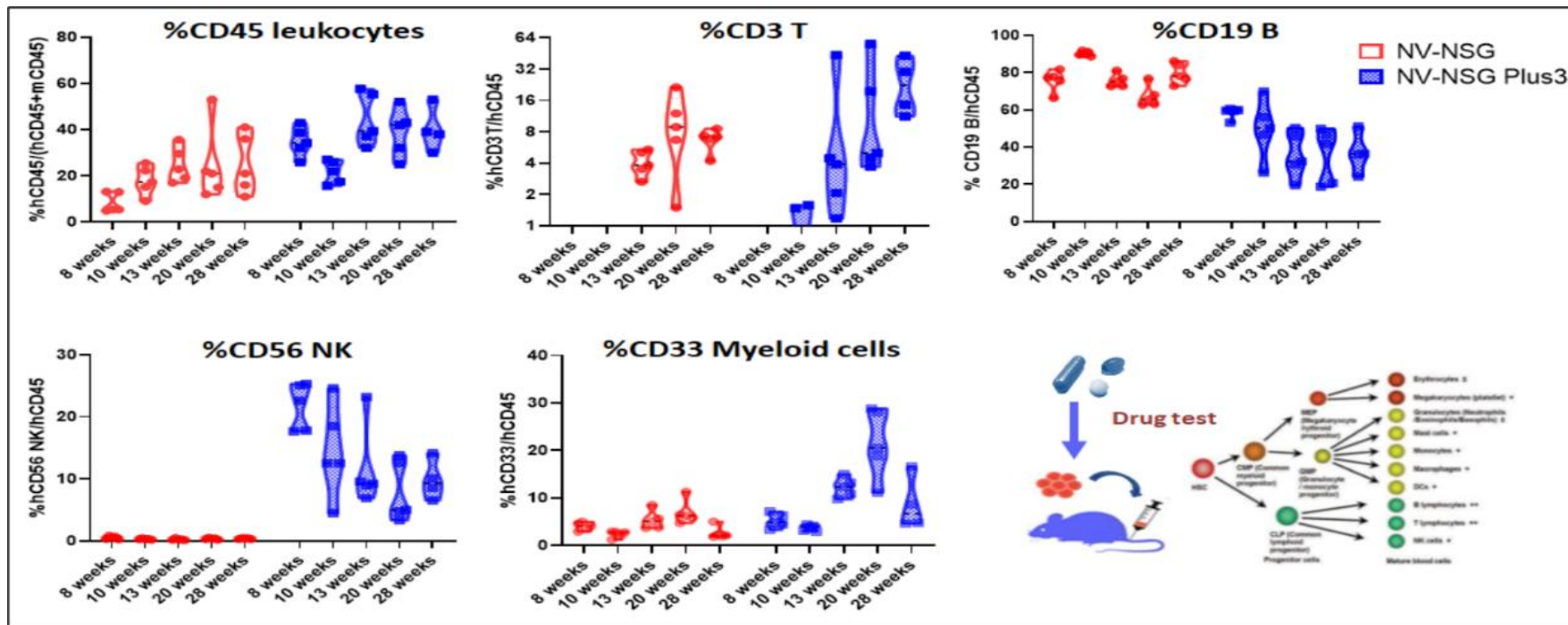


图2. 人源化免疫系统不同亚群的细胞流式分析方法

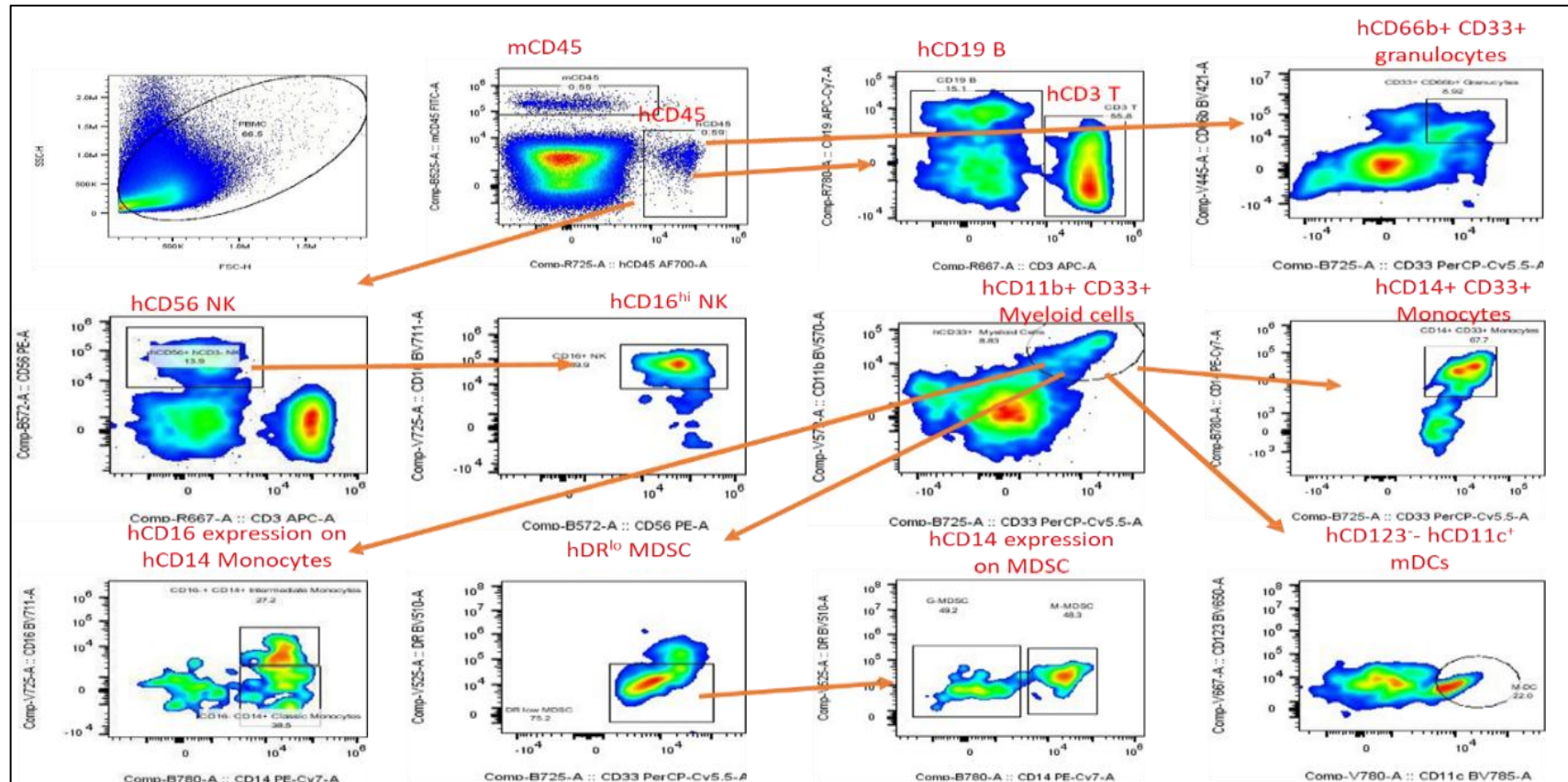
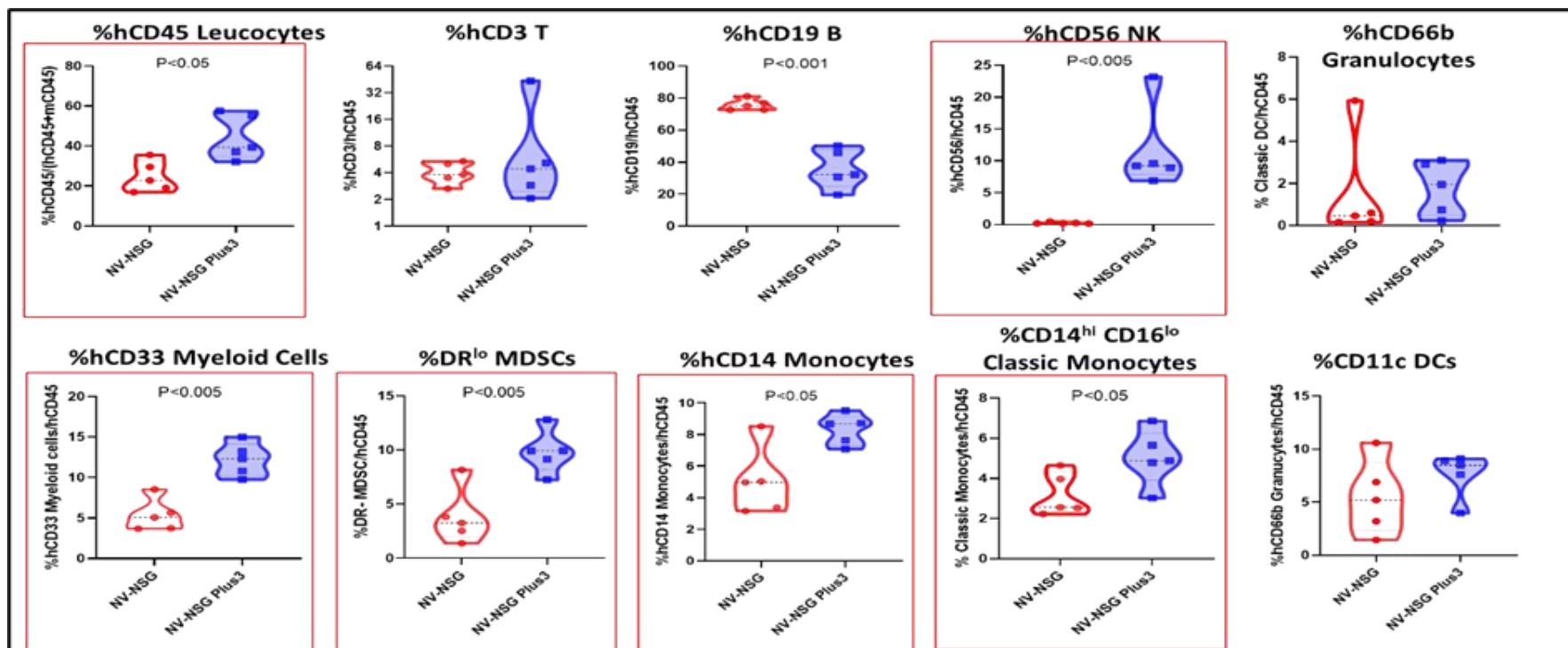


图3. 注射HSC第13周后，不同亚群人源化免疫系统分析



参考文献

1. Ito R, Takahashi T, Katano I, Kawai K, Kamisako T, Ogura T, Ida-Tanaka M, Suemizu H, Nunomura S, Ra C, Mori A, Aiso S, Ito M. Establishment of a human allergy model using human IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice. J Immunol. 2013 Sep 15;191(6):2890-9. (NOG Ex1 mice)
2. Billerbeck E, Barry WT, Mu K, Dorner M, Rice CM, Ploss A. Development of human CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T cells in human stem cell factor-, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-, and interleukin-3-expressing NOD-SCID IL2R γ (null) humanized mice. Blood. 2011 Mar 17;117(11):3076-86. (NSG SGM3 mice)
3. HRongvaux A, Willinger T, Martinek J, Strowig T, Gearty SV, Teichmann LL, Saito Y, Marches F, Halene S, Palucka AK, Manz MG, Flavell RA. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. Nat Biotechnol. 2014 Apr;32(4):364-72. doi: 10.1038/nbt.2858. Epub 2014 Mar 16. Erratum in: Nat Biotechnol. 2017 Dec 8;35(12):1211. (MISTRG mice)
4. Shan L, Flavell RA, Herndler-Brandstetter D. Development of Humanized Mouse Models for Studying Human NK Cells in Health and Disease. Methods Mol Biol. 2022;2463:53-66. (NK development in HIS mice)
5. Katano I, Nishime C, Ito R, Kamisako T, Mizusawa T, Ka Y, Ogura T, Suemizu H, Kawakami Y, Ito M, Takahashi T. Long-term maintenance of peripheral blood derived human NK cells in a novel human IL-15- transgenic NOG mouse. Sci Rep. 2017 Dec 8;7(1):17230. (NOG IL15)
6. <https://www.fiercebiotech.com/sponsored/analysis-humanized-mice-myeloid-cell-engraftment> (comparison of myeloid-enhanced HIS mice)

B2M/HLA人源化小鼠模型 (生物疫苗和GvHD研究)

产品名称: NV-NSG HLA A2/hB2M小鼠模型

描述: NV-NSG HLA A2/hB2M小鼠模型是一种独特的人源化小鼠，专为研究HLA A2选择性的人T细胞发育成熟以及抗原特异性的HLA A2限制性T细胞免疫反应而设计。通过基因编程的方法，在NV-NSG小鼠中插入了人B2M和HLA A2的融合基因，保障了HLA A2的组织特异性表达。由于破坏了小鼠B2M的基因结构，小鼠的MHC-I不会在细胞表面表达，从而实现HLA A2的选择性表达。这一特性使得移植了HLA A2阳性CD34+细胞的NV-NSG HLA A2/hB2M小鼠成为研究HLA A2选择性的T细胞免疫反应以及T细胞疫苗研发的理想工具。

主要特点:

- 表达HLA A2选择性的人T细胞发育成熟
- 通过基因编程实现HLA A2和人B2M的融合基因的组织特异性表达
- 小鼠MHC-I不会在细胞表面表达，确保HLA A2的选择性表达

应用:

- 抗原特异性的HLA A2限制性T细胞免疫反应研究。
- T细胞疫苗的研发。
- 移植了HLA A2阳性PBMC后的GvHD研究。

质量控制:

- 定期检测小鼠组织中HLA A2和人B2M的表达水平。
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态监测。

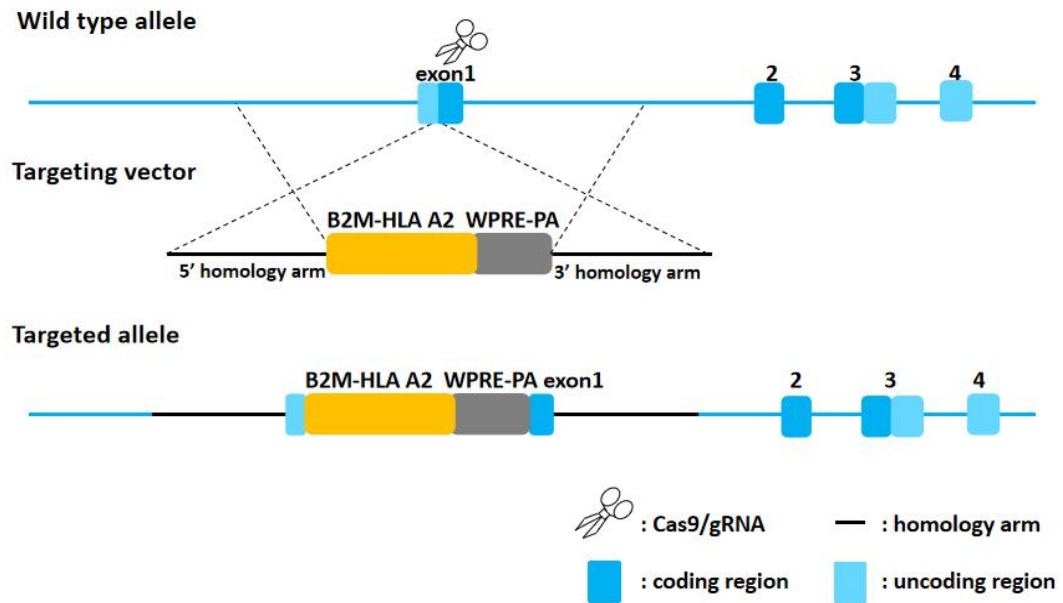
规格:

- 性别: 雄性/雌性
- 年龄: 4-6周
- 体重: 17-22克

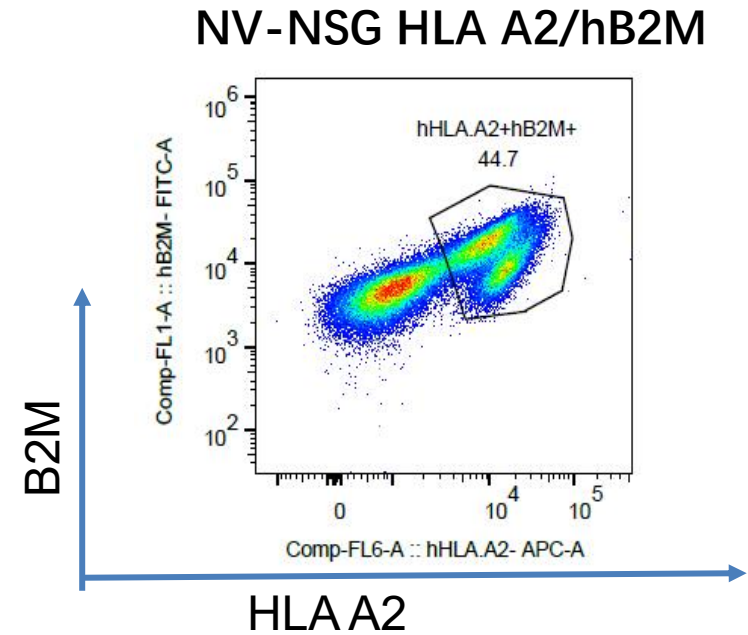
参考文献:

1: Shultz LD, et al. Generation of functional human T-cell subsets with HLA-restricted immune responses in HLA class I expressing NOD/SCID/IL2r gamma(null) humanized mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jul 20;107(29):13022-7.

1. NV-NSG HLA A2/hB2M小鼠的基因修饰方法



2. HLA A2和人B2M在NV-NSG HLA A2/hB2M脾脏细胞上的表达



FcRn/Albumin双基因人源化小鼠 (HSA/hFcRN)

描述: Balb/c背景的Albumin和Fcrn双基因人源化小鼠 (HSA/hFcRN) 是一种创新的动物模型, 专为药物动力学和药物半衰期研究而设计。通过人类血清白蛋白 (HSA) 和人类新生儿Fc受体 (hFcRN) 的双重人源化, 这种小鼠模型为研究药物与hsa的结合及其在体内动力学提供了一个理想的平台。

主要特点:

hsa与药物结合研究: 人类血清白蛋白 (HSA) 在药物动力学中扮演着重要角色。由于HSA拥有多个药物结合位点, 与之结合的药物在体内的半衰期较长。本模型通过提供与人类相似的hsa结构, 使研究者能够更准确地预测药物在人体内的行为和半衰期。

fcrn的作用: 人类新生儿Fc受体 (hFcRN) 在调节抗体药物和白蛋白的半衰期方面发挥着关键作用。小鼠的fcrn与小鼠Albumin的结合力远大于人类的HSA, 而本模型通过人源化的hFcRN, 提供了一个更接近人类生理的平台来研究这些相互作用。

应用:

- 研究化合药物的动力学, 尤其是那些与HSA结合的药物;
- 研究HSA结合蛋白药物的动力学, 如结合HSA的双特异抗体和结合HSA的细胞因子;
- 探究HSA对小核酸RNA和外泌体(Exosome)在体内半衰期的潜在影响。

研究意义:

该模型为药物开发和评估提供了一个独特的工具, 尤其是在研究那些与hsa有强烈相互作用的药物。它有助于桥接小鼠模型与人类生理之间的差异, 为预测药物在人体内的行为提供更准确的数据。

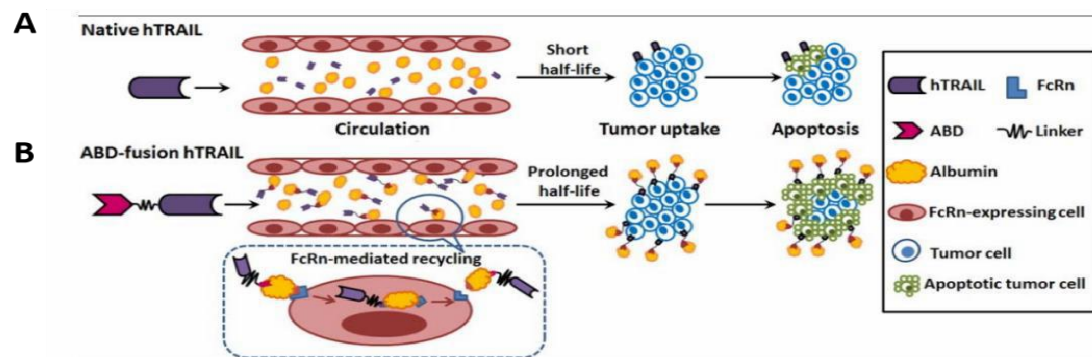
质量控制:

- 我们对每批次的小鼠进行严格的健康和基因型检查, 以确保模型的一致性和可靠性。
- 确保特定无病原体 (SPF) 状态。
- 定期进行健康状态监测。

规格:

- 性别: 雄性/雌性
- 年龄: 4-6周
- 体重: 17-22克

图1. A 血清白蛋白依赖的长效药物机理



C



图1. B 通过通过适配体(aptamer)可以增加 ssRNA 的药物动力学

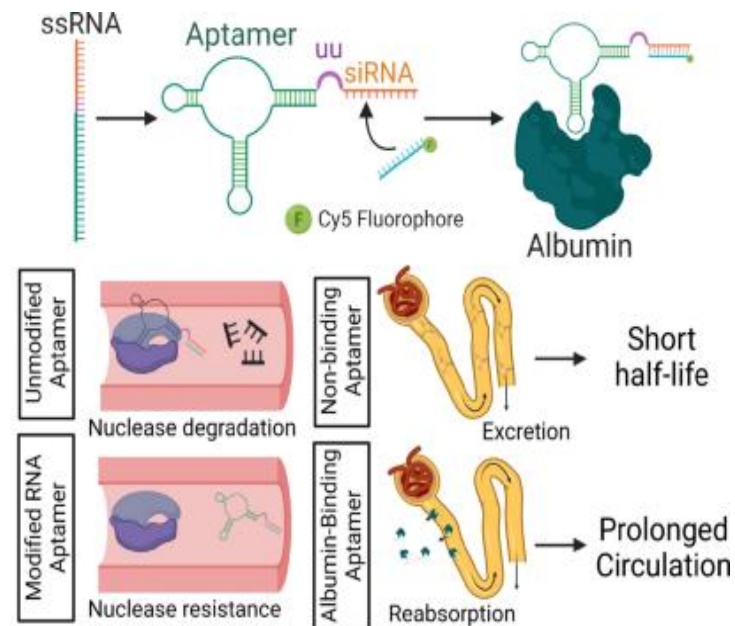
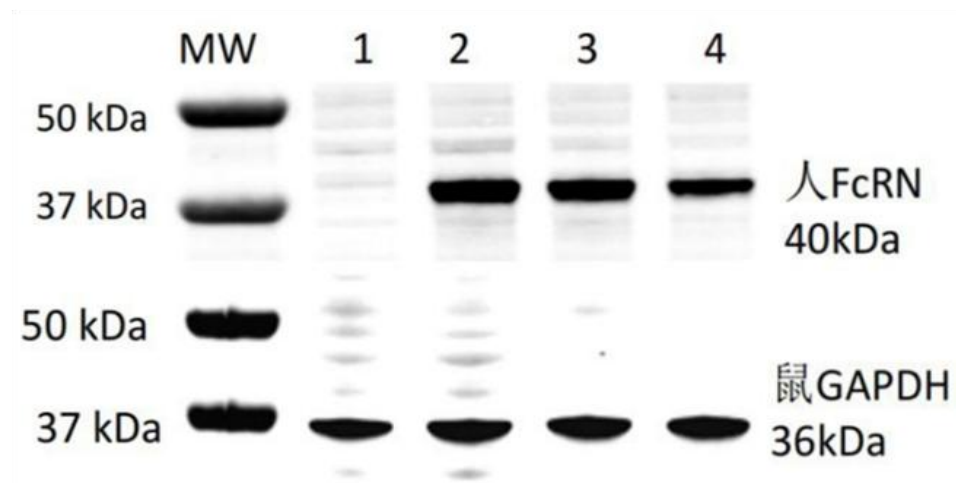
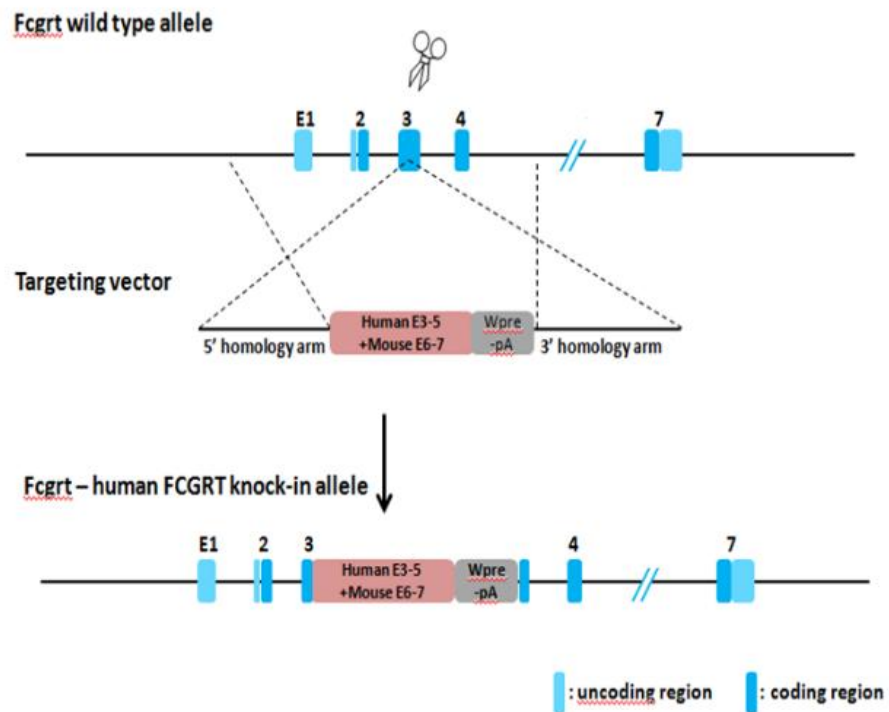


图2. FcRn 基因的人源化及其在肝脏的表达



MW: Western Blot蛋白分子量; 1.BALB/c肝脏组织;
2-4. BALB/c-hFcRn小鼠肝脏组织。

图3. Albumin 基因人源化及其在小鼠血清的表达

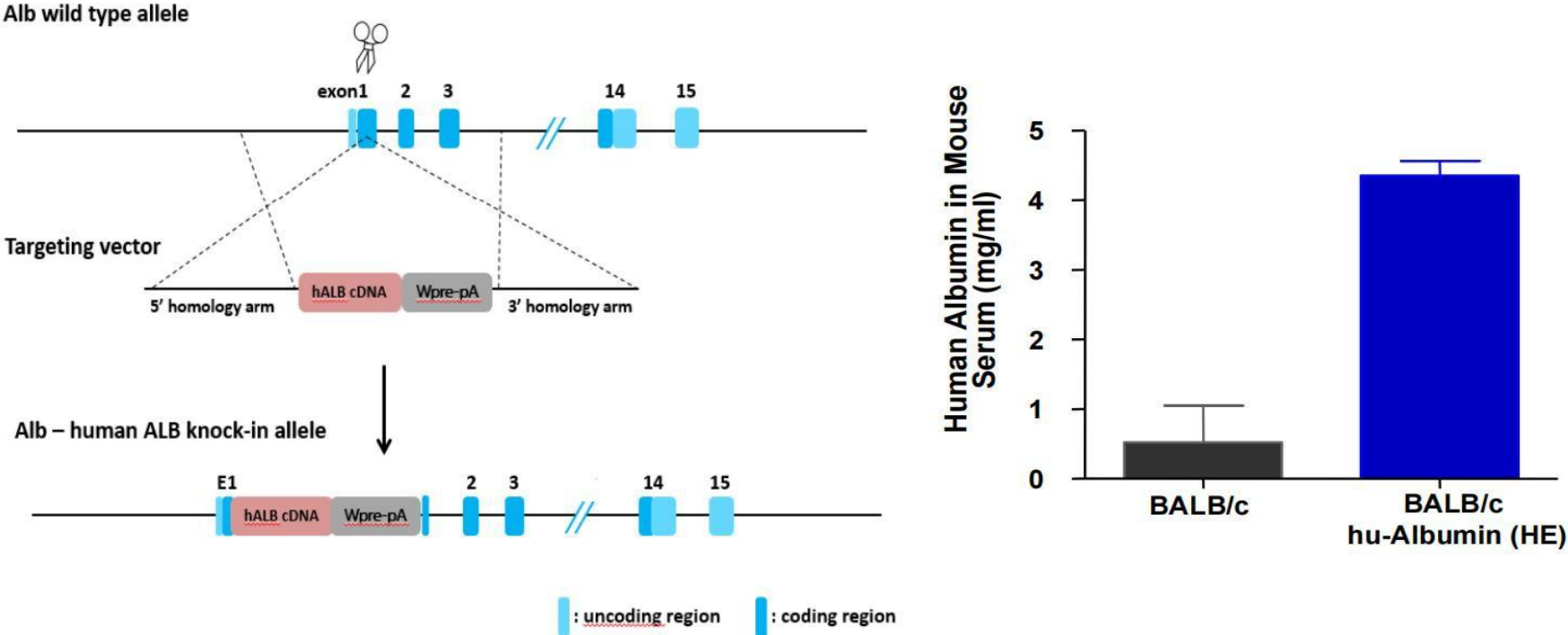


图4. 通过与HSA结合提高CD3双特异抗体药物在FcRn/Albumin双人源化小鼠体内药物动力学

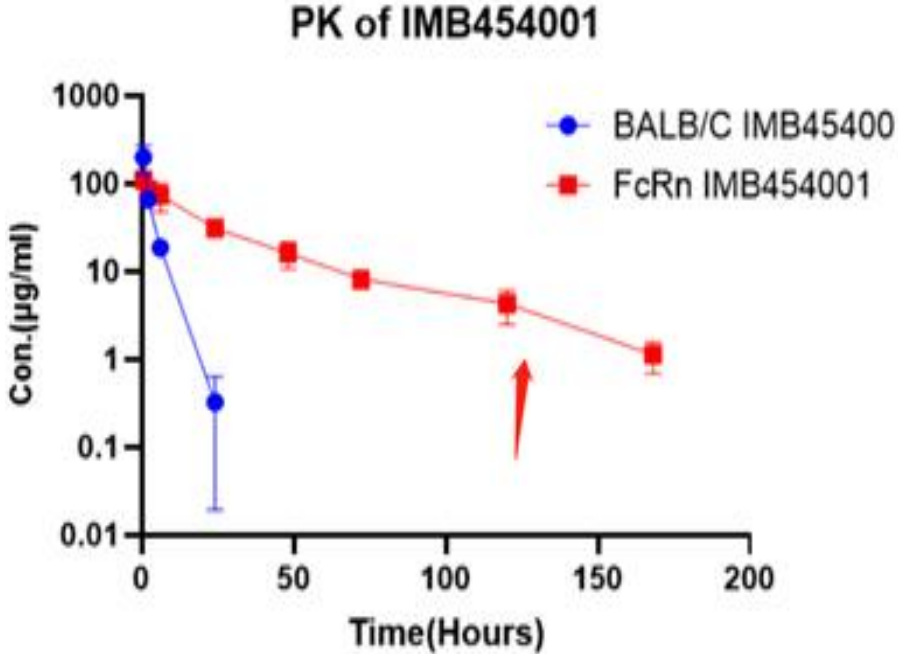


图5. 基因工程改造的外泌体及其在FcRn/Albumin双人源化小鼠体内的药代研究

