

# 治疗性肿瘤疫苗体内评估 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](http://www.lifesct.com.cn)

隶属生命科学 服务医药学科

肿瘤相关抗原 (Tumor-associated antigens, TAA) 是指在肿瘤细胞中表达的抗原，而在正常组织中不表达或者表达较少。这些 TAA 可以用于开发抗肿瘤 mRNA 疫苗。因 TAA 可在某些肿瘤细胞中表达，同时也在正常组织中低表达，因此在开发 mRNA 疫苗时需要注意选择合适的 TAA 以避免影响正常组织的功能。但现有的小鼠模型，如 BALB/c 和 C57BL/6，存在一些局限性，不适用于评估治疗性 TAA 生物疫苗。

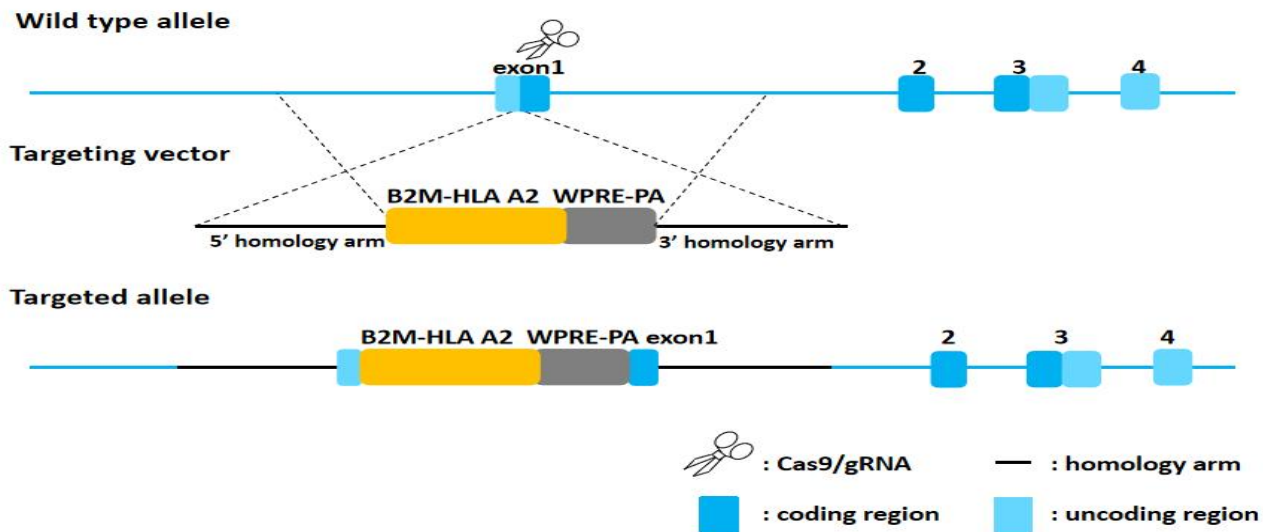
尽管HLA转基因小鼠有助于评估肿瘤疫苗。但是其重要缺陷还在于没有一个人源的免疫系统，特别是树突状细胞的激活，免疫佐剂的反应和细胞因子刺激等方面存在种属差异。市场上的一代免疫系统人源化小鼠只是呈现部分人源的免疫系统，主要为 T 细胞和 B 细胞，缺少髓系细胞，特别是缺少人树突状细胞。另外，由于敲除了小鼠的 IL2R gamma 分子，小鼠的淋巴结发育存在缺陷。最后，现有的免疫缺陷小鼠胸腺发育不完全，不表达人的 HLA，因此，人T 细胞缺少 HLA 参与的分化与成熟。

**隶科生物提供治疗性肿瘤疫苗体内评估小鼠模型能助力药物研发企业解决这些问题：**

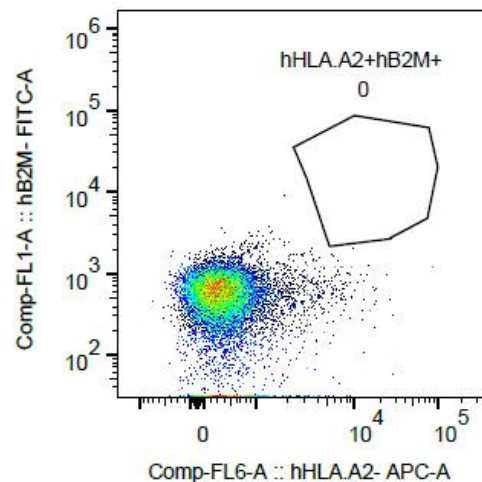
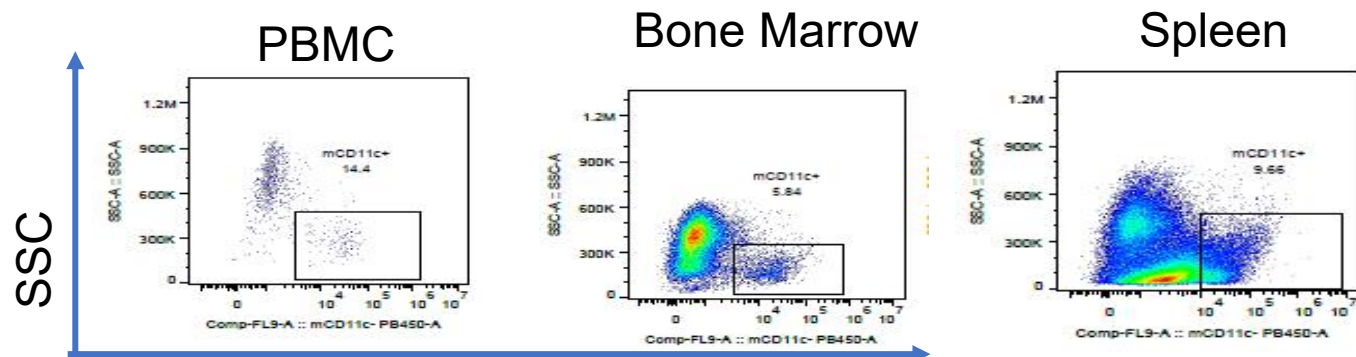
1. 建立只表达了 HLA A2 的 NSG 小鼠，没有内源 MHC-I 型分子的表达。
2. 开发两款有淋巴结发育的免疫缺陷小鼠。
3. 开发有助于人树突状细胞发育的 FLT3 敲除的 NSG 小鼠。因为 FLT3LG 在人和小鼠之间有交叉反应，因此，一定呈递上影响了人树突状细胞的发育。
4. NV-NSG Plus小鼠可以同时表达多个细胞因子，大大的提高了免疫系统重建效率，有望实现利用单供体来源的CD34+细胞重建更多的人源免疫系统小鼠。

# B2M/HLA人源化小鼠

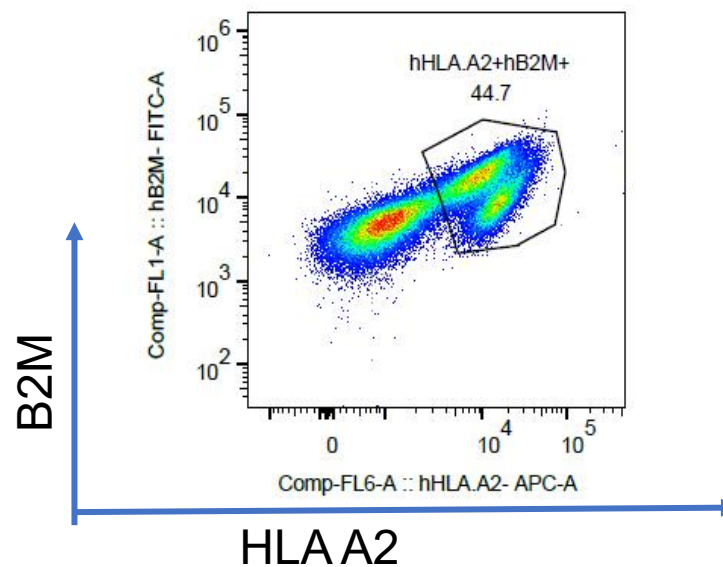
Knock-in human B2m/HLA HLA A2/H-2Db cDNA at the locus of mouse B2m without the expression of H-2Kd and H-2Db in NV-NSG mice.



## NV-NSG

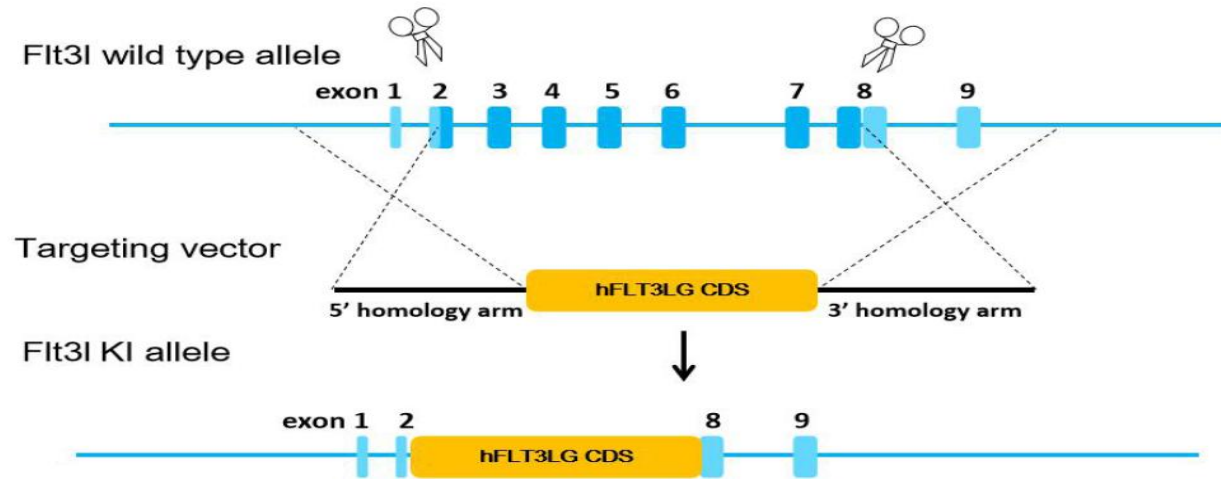


## NV-NSG HLA A2



# FLT3LG人源化小鼠

**Rational design:** Replace mouse FLT-3L coding region with human FLT3LG cDNA



## Similar mouse models:

NSG-FLT3LG (Jax lab, Not in Marketing): The cytokine level of FLT3LG is not reported. But NSG-FLT3L mice show significantly higher levels of human DCs, CD14+ monocytes and CD56+ NK cells in the blood as compared to NSG mice.

## Potential application:

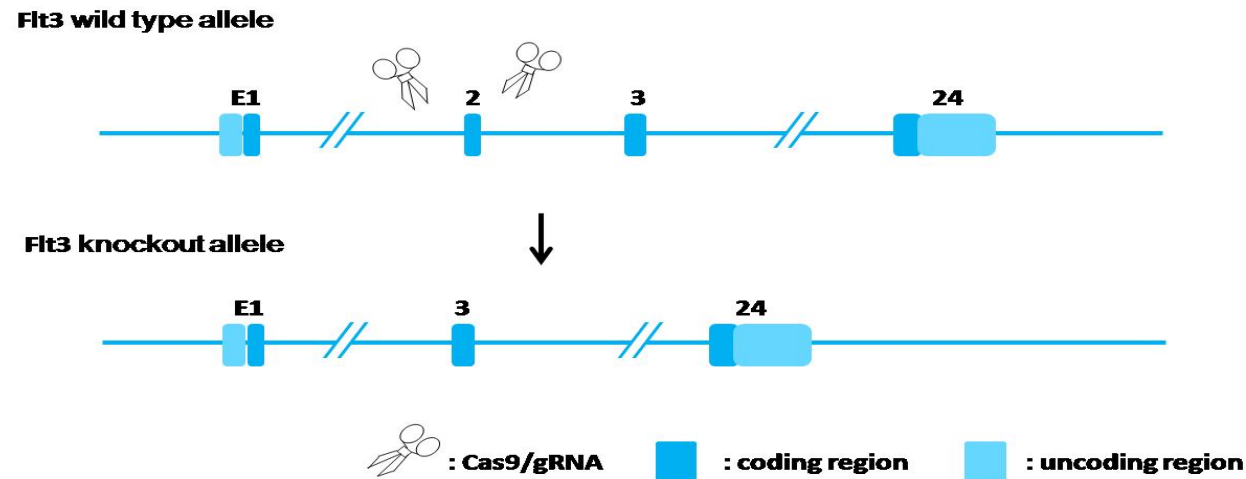
Development of functional, human innate immune cells, practically human DC and human NK populations.

## Suggested References:

Shantashri Vaidya. et.al Enhanced development of functional human innate immune cells in a novel mouse FLT3NULL NSG mouse strain expressing human FLT3L The Journal of Immunology May 1, 2020, 204 (1 Supplement) 223.24;

# FLT3敲除小鼠

**Rational design:** Knock-out FLT3 in NVG mice



## Similar mouse models:

1. NRG-FIk2<sup>-/-</sup> HLA-A\*0201 from Jax Lab
2. BRGSF (BALB/c *Rag2<sup>tm1Fwa</sup> Il2rg<sup>tm1Cgn</sup> Sirpa<sup>NOD</sup> Flt3<sup>tm1lr1</sup>*) from Genoway

## Potential application:

1. To further impair the development of native mouse myeloid cells in immune-deficient mice.
2. It is possible to boost human dendritic cells population in HSC-infused mice post DNA hydrodynamic injection of human FLT3L plasmid.

## Selected References:

1. Li Y, et al. A novel Flt3-deficient HIS mouse model with selective enhancement of human DC development. *Eur J Immunol.* 2016 May;46(5):1291-9
2. Douam F, et al. Selective expansion of myeloid and NK cells in humanized mice yields human-like vaccine responses. *Nat Commun.* 2018 Nov 28;9(1):5031.