

Oncology-Humanized Patient-Derived Xenograft Mouse Model

利用CRISPR技術優化擬人化PDX小鼠模式(A4基因轉殖鼠核心設施)

計畫主持人:林淑華教授 ; 共同主持人:陳佑宗副教授、游益興副教授 台大醫技系; 台大基因體暨蛋白質體研究所; 台大動物中心

01 簡介

許多抗癌藥物因缺乏最適用的動物模式以供藥效測試，造成臨床前或早期臨床試驗失敗。尤其T細胞及B細胞主導的免疫療法，其最適用的定義應是原位注射腫瘤細胞且輔以人類免疫系統？因此須建立擬人化腫瘤動物模型 (oncology-humanized patient-derived xenograft, onco-hu-PDX)

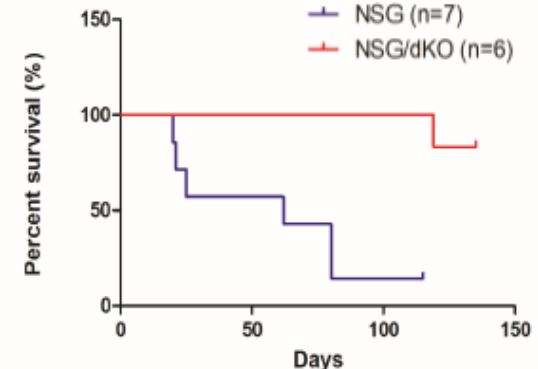
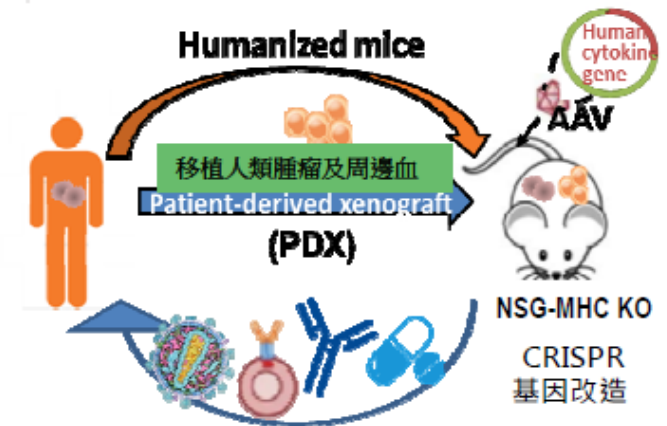
02 產業應用

- (1) 提供免疫特異腫瘤藥物開發動物模式，譬如癌抗原免疫治療法 (Neoantigen vaccine); 免疫檢查點抑制劑開發 (Immune check point inhibitor) 等。
- (2) 增加國內產學合作機會及分享小鼠至國際學術界進行細胞治療測試，增進核心設施於國際上的曝光率。

03 技術平台

- (1) CRISPR技術將免疫缺陷小鼠的免疫抗原基因剔除，所產製的基因改造擬人化小鼠 (NSG-MHC KO mice) 可將同一病人的腫瘤及周邊血細胞移植入同一隻小鼠，長達>150天，無GvHD。
- (2) 本技術平台已提供國內研究團隊進行藥物開發，顯示腫瘤特異毒殺型 T(CD8+) 細胞可殺死病人癌細胞。

04 產品/成果照片



NSG-MHC class I/II double KO mice resistant to GVHD

NSG-dKO ($B2m$)^{null}(IA)^{null}

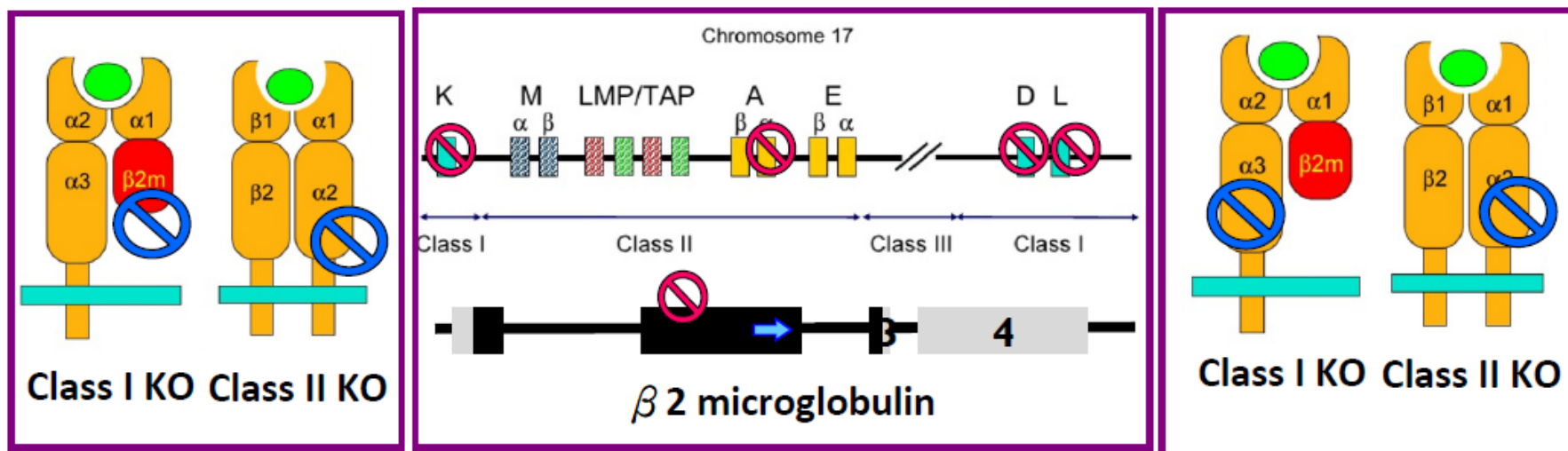
- NSG-dKO mutant mice
- ✓ Scid
- ✓ IL2 receptor gamma chain
- ✓ MHC class I molecule (beta-2 microglobulin)
- ✓ MHC class II molecule deficiency (IA)
- Generated by CRISPR technology
- Resistant to graft versus host disease (GVHD)
- **Rapid clearance of human IgG**
- **Useful to study human immunity in the absence of GVHD and to evaluate T cell-based (i.e. cancer vaccine) therapeutics**

NSG-MHC I/II-TKO (DK)^{null}(IA)^{null}

- NSG-TKO mutant mice
- ✓ Scid
- ✓ IL2 receptor gamma chain
- ✓ MHC class I molecule (H2-D1 & H2-K1)
- ✓ MHC class II molecule deficiency (IA)
- Generated by CRISPR technology
- Resistant to graft versus host disease (GVHD)
- **Useful to study human immunity in the absence of GVHD and to evaluate antibody-based therapeutics**

Adopted from Dr. Leonard D. Shultz, The Jackson Laboratory, (FASEB J:fj201800636R [PubMed: 30383447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383447/) MGI: J:268035)

A4-TMMC has generated these mice



Adopted from <https://www.slideshare.net/rajud521/mhc>