

# 类器官在肿瘤研究中的应用进展浅析

王蔚<sup>1</sup> 任宇鹏<sup>2</sup> 丛培玮<sup>3</sup> 王丹<sup>1</sup> 张越时<sup>1</sup>

- (1. 辽宁中医药大学医学检验学院, 辽宁 沈阳 110847;  
2. 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110847;  
3. 辽宁省肿瘤医院结直肠外科, 辽宁 沈阳 110847)

**【摘要】**肿瘤对人类的恶性影响不容忽视, 类器官技术为肿瘤的基础研究、诊治提供了帮助, 类器官可以模拟来源组织或器官的遗传及表观特征, 肿瘤类器官可在一定程度上保留来源肿瘤的组织病理变化, 遗传信息密码等。本文从类器官的构建, 及其在肿瘤研究中的应用, 医学转化上的进展等方面进行了综述浅析, 为进一步研究提供资料与参考。

**【关键词】**类器官; 肿瘤; 医学转化

类器官是指利用成体干细胞或多能干细胞进行体外三维培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物<sup>[1]</sup>。肿瘤类器官除了具有肿瘤细胞的异质性外, 还能够模拟肿瘤在体内的特征, 并且其可由肿瘤患者的肿瘤细胞直接提取<sup>[2]</sup>, 更便于完善了对肿瘤的发生发展、药物敏感、新药开发等方面的研究。

## 一、类器官简述

在20世纪就有资料提出动物细胞可从任意的、非人为设计的状态体外发育成具有器官特征的自组装结构, 并报道了多种类型的培养系统, 指出细胞具有器官记忆、自我组织的能力<sup>[3-6]</sup>。2009年, Hans Clevers团队首次培养出了带有隐窝-绒毛的肠道上皮样细胞团块, 科学家们分离出小鼠肠段中Lgr5阳性肠道细胞进行培养, 在其中添加了Wnt等生长因子, 使这一“团块”得以稳定生长<sup>[7]</sup>。2014年, Lancaster和Knoblich<sup>[8]</sup>系统地提出的类器官的概念。

类器官虽然不是真正的人体器官, 但在很大程度上模拟了目标组织或器官的遗传及表观特征, 类器官可传代、冻存, 还有筛选通量高、高临床相关性等特点<sup>[9]</sup>。类器官技术包含类器官和类器官芯片, 其中类器官依据干细胞来源不同, 可分为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)的类器官, 主要用于模拟体内器官发育、器官移植等方面的研究; 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)的类器官、源于成体干细胞(adult stem cells, ASCs)的类器官, 主要用于精准医疗、药物筛选等方面研究<sup>[10]</sup>, 肿瘤类器官的构建后者多见。

类器官培养系统应该提供促进和调节干细胞分化的环境, 以培养出像原生器官一样成熟的类器官,

近年来开发的能够促进以干细胞为基础类器官成熟的培养方法有微孔阵列法、微流体法、生物反应器法及水凝胶基质法等<sup>[11]</sup>。起源组织不同, 培养基也有些差异, 小肠的类器官生长需要添加表皮细胞生长因子、R-spondin蛋白和头蛋白; 烟酰胺、p38抑制剂SB202190、前列腺素E2和Alk抑制剂A83-01则添加到结肠来源的类器官培养基中<sup>[12]</sup>。目前各大试剂公司都可提供不同的培养方案, 包括各种完整的试剂盒, 以爱必信公司的Organotial人肠癌类器官培养试剂盒为例, 说明书中详细介绍了类器官原代培养、传代、冻存等方法, 将培养基、生长因子、分化干扰因子、消化液等形成固定的试剂, 在一定程度上减少人工操作的误差。

## 二、肿瘤研究中类器官的应用

肿瘤类器官是使用来源于组织或肿瘤的特异性干细胞建立的三维组织细胞簇, 它可以模拟体内肿瘤的特征和细胞异质性。

### (一) 结直肠癌、胃癌类器官

结直肠癌和胃癌均位于人类肿瘤发病率、死亡率前列, 其类细胞模型研发也较早, Sato等<sup>[13]</sup>以肠道为开端, 再进一步优化后, 建立了结肠癌类器官模型。Bartfeld<sup>[14]</sup>也是在胃类器官模型建立的基础上成功建立了胃癌类器官。科学家们利用类器官进行了大量的实验研究, 如Nanki等<sup>[15]</sup>在建立的正常胃类器官中敲除了与细胞黏附相关的肿瘤抑制因子CDH1, 成功诱导了胃癌, 建立了胃癌类器官。

### (二) 肺癌类器官

近年来环境污染等因素对肺脏损害巨大, 肺癌发病率逐年增高, 医学工作中研究对其十分关注, Shi等<sup>[16]</sup>从患者肿瘤和人源移植瘤模型中提取组织, 培

养了非小细胞肺癌类器官。

### （三）胰腺癌、肝癌类器官

胰腺和肝脏是非常重要的消化腺，也是肿瘤的高发器官，医学相关研究较多，类器官技术的应用也不落于后。资料显示，2015年首次成功构建了人源胰腺癌类器官，将培养出的类器官进行原位移植，产生类似癌前病变病理表现，并进展为侵袭性癌变<sup>[17]</sup>。Huch等<sup>[18]</sup>在培养的正常肝细胞类器官基础上去除R-spondin和Wnt3a，成功诱导肝脏肿瘤类器官的生长，在此类器官中检测出肝癌中过表达的19个基因，并鉴定出3种类型肝癌中表达的11种新的生物标志物，并在异种移植模型中验证了对ERK抑制剂的敏感性。

### （四）其他

乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等肿瘤类器官研究也得到了广泛关注。李飞等<sup>[19]</sup>提取患者前列腺肿瘤转移灶组织样本，实验建立前列腺肿瘤类器官，验证类器官可保持肿瘤细胞在患者体内的特征。吴铭等<sup>[20]</sup>收集4例女性患者乳腺癌组织构建乳腺癌类器官，证明其能够反映亲本乳腺肿瘤的组织学分型。

类器官将肿瘤模型构建提升了一大步，除了对肿瘤机制的探究，在肿瘤研究的医学转化方面也越来越显现出自己的重要性。

## 三、肿瘤类器官在医学转化方面的应用

陈晔光院士<sup>[21]</sup>在其专访中指出，类器官技术极大地推动了基础研究进程，类器官系统在疾病研究中具有重要价值。

### （一）新药研发和筛选

陈晔光院士说，在新药研发与筛选上，类器官表现出很大的优势。新药研发失败率高，有三大原因：一是二维培养细胞或细胞系，无法真实反映人体内情况；二是从动物实验到临床，模型有差异，药物毒性不过关；三是临床入组病人缺乏靶向，药物有效率不过关<sup>[21]</sup>。类器官的出现可以解决这一问题，现在类器官技术在欧美头部药企已规模使用，极大地降低了新药开发成本，并且提高了筛选效率，从而加速药物研发进程，如荷兰Hubrecht研究所所设的Hubrecht organoid Technology (HUB)公司、美国康奈尔大学的Hesperos公司、哈佛大学的Emulate公司，辉瑞、赛诺菲、阿斯利康等药企公司。而且，研究机构和药企双方合作，在新药研发中引入类器官技术，优化药物研发流程，如HUB公司与辉瑞合作，开展肠道类器官研发，助力肠道炎症性疾病的治疗<sup>[22]</sup>，前景广阔。类器官技术降低了药物筛选难度，如Huch等<sup>[18]</sup>使用肝癌类器官对29种药物进行

了测试，Vlachogiannis等使用胃肠癌类器官筛选了55种药物。

### （二）药物敏感度检测

类器官可保留患者的特异基因突变，为患者药物靶点的研究和药物有效性确定提供了帮助。治疗过程中可在体外建立患者来源的肿瘤类器官模型，进行药物方案疗效和预后预测，监测药物敏感性、耐药性等。Vlachogiannis等<sup>[23]</sup>建立的癌症类器官与亲本肿瘤组织间分子图谱基本重合，类器官预测患者药物反应灵敏度达100%、特异度达93%。截至2022，在FDA官方备案的临床试验已151项<sup>[24]</sup>。这里需要指出的是，虽然类器官在预测患者药敏性方面具有独特优势，但是有资料发现由同一肿瘤建立的多个类器官对药物反应存在差异<sup>[25]</sup>，由此可见，对于肿瘤的遗传信息密码目前的类器官技术破译不全，仍需完善。

### （三）类器官生物库

类器官生物库记录了在单一癌症类型中发现的各种分子类型和相应的表型特征。如Fujii等<sup>[26]</sup>建立了一个含有55例结直肠肿瘤类器官的生物库，且包含各种不同的肿瘤亚型。

## 四、结语

类器官技术在肿瘤研究及医学转化中的作用突出，潜力巨大，但不应忽视它的不足，比如大部分类器官不具备完整血管、神经等系统；多数肿瘤类器官都是上皮细胞来源；肿瘤类器官诱导方向的不确定性；类器官模型构建的扩增效率、成功率等。为此，应进一步提升类器官技术，完善类器官功能、结构，以期在医疗领域发挥更大作用。

## 参考文献：

- [1]Sato T, Clevers H.Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell:Mechanism and applications[J].Science, 2013, 340 (6137):1190-1194.
- [2]Xia X, Li F, He J, et al.Organoid technology in cancer precision medicine. Cancer Lett.2019;457:20-27./Homicsko K.Organoid technology and applications in cancer immunotherapy and precision medicine. Curr Opin Biotechnol.2020;65:242-247.
- [3]Wilson H V.On some phenomena of coalescence and regeneration in sponges[J].Journal of Experimental Zoology, 1907, 5(2): 245-258.
- [4]Brummer F, Nickel M.Sustainable use of marine resources: cultivation of sponges[M/OL]// Progress in molecular and subcellular biology: sponges (porifera). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2003,

37: 143-162[1623-02-01].

[5]Evans G S, Flint N, Somers A S, et al.The development of a method for the preparation of rat intestinal epithelial cell primary cultures[J].Journal of Cell Science, 1992, 101(1): 219-231.

[6]Whitehead R H, Demmler K, Rockman S P, et al.Clonogenic growth of epithelial cells from normal colonic mucosa from both mice and humans[J].Gastroenterology, 1999, 117(4): 858-865.

[7]Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al.Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche[J].Nature, 2009, 459(7244): 262-265.

[8]Lancaster MA, Knoblich JA.Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies.Science.2014;345(6194):1247125.

[9]Mccauley H A, Wells J M.Pluripotent stem cell-derived organoids: using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish[J].Development, 2017(144): 958-962.

[10]Yin X, Mead BE, Safaei H, Langer R, Karp JM, Levy O.Engineering Stem Cell Organoids.Cell Stem Cell.2016;18(1):25-38.

[11]王曼茜, 李庆豪, 孙娟等.类器官的培养方法及应用前景[J].中国畜牧兽医, 2023, 50(07):2688-2696.

[12]Sato T, Stange D E, Ferrante M, et al.Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium.Gastroenterology.2011;141:1762-1772.

[13]Fujii M, Matano M, Nanki K, et al.Efficient genetic engineering of human intestinal organoids using electroporation.Nat Protoc.2015;10:1474-1485.

[14]Bartfeld S, Bayram T, Van de Wetering M, et al.In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. Gastroenterology.2015; 148:126-136.

[15]Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, et al.Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. Cell.2018;174(4):856-869.

[16]Shi R, Radulovich N, Ng C, et al.Organoid Cultures as Preclinical Models of Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res.2020;26(5):1162-1174.

[17]Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al.Organoid

models of human and mouse ductal pancreatic cancer. Cell.2015;160(1-2):324-338.

[18]Huch M, Gehart H, van Boxtel R, et al.Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver.Cell.2015; 160:299-312.

[19]李飞, 高栋.类器官及其在肿瘤研究中的应用[J].中国细胞生物学学报, 2017, 39(4):394-400.

[20]吴铭, 初新宇, 付阳, 王雪薇, 王欢, 肖洋, 陈栋, 何劲松.乳腺癌类器官疾病模型的构建及其对化疗药物的敏感性试验[J].实用医学杂志, 2023, 39(12):1480-1486.

[21]陈晔光院士专访:类器官在生物医学研究和医药产业中的应用[J].肿瘤学杂志, 2023, 29(09):736-738.

[22]王玥, 施慧琳, 靳晨琦, 徐萍.类器官领域发展现状及展望[J].中国生物工程杂志, 2023, 43(08):1-10.

[23]Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al.Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. Science.2018;359(6378):920-926.

[24]何嘉丽, 谢翠莹, 岑柏宏, 古安城, 姚香草, 车津晶, 许重远.类器官技术在新药临床试验研究中的应用现状[J].中国临床药理学杂志, 2023, 39(13):1967-1971.

[25]Schumacher D, Andrieux G, Boehnke K, et al.Heterogeneous pathway activation and drug response modelled in colorectal-tumor-derived 3D cultures [published correction appears in PLoS Genet.2019 May 29;15(5):e1008183]. PLoS Genet.2019;15(3):e1008076.

[26]Fujii M, Shimokawa M, Date S, et al.A Colorectal Tumor Organoid Library Demonstrates Progressive Loss of Niche Factor Requirements during Tumorigenesis.Cell Stem Cell.2016;18(6):827-838.

# 基金项目:

“中医脏象理论及应用教育部重点实验室”开放基金课题 一般项目 (zyzx2202)

辽宁省应用基础研究计划 (2022JH2/101300028)

辽宁省教育厅科学研究基金 (2100221011), 辽宁中医药大学高层次引进人才科研启动基金 (2100221006)

作者简介:王蔚(1978—),女,汉族,辽宁海城人,讲师,医学博士,中草药抗肿瘤机制研究。