

马双平,马静,张洁,等. PDX模型在肿瘤医学中的应用进展[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 245-250.
Ma SP, Ma J, Zhang J, et al. Progress of PDX model application in oncology medicine [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 245-250.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.014

PDX模型在肿瘤医学中的应用进展

马双平,马静,张洁,张俊河*

(新乡医学院健康中原研究院,河南 新乡 453003)

【摘要】 癌症威胁着全球人类的生命和健康,其发病率和死亡率仅次于心血管疾病,一直是人们关注的焦点。良好的动物模型不仅可用于研究癌症的发生发展和生物学机制,还可用于抗癌药物的筛选和基因治疗。近年来,患者来源的异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型因其能够保留原发肿瘤的微环境和组织学特性而成为研究热点。对PDX动物模型的建模方法以及在肿瘤医学中的应用进行归纳总结,并分析其局限性,以期PDX模型在肿瘤治疗领域中的应用提供重要参考。

【关键词】 PDX模型;肿瘤医学;精准医学;药物筛选

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0245-06

Progress of PDX model application in oncology medicine

MA Shuangping, MA Jing, ZHANG Jie, ZHANG Junhe*

(Institutes of Health Central Plains, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Corresponding author: ZHANG Junhe. E-mail: zjh@xxmu.edu.cn

【Abstract】 Cancer is a major threat to human life and health globally and is second only to cardiovascular disease in terms of morbidity and mortality. Cancer remains a focus of attention of health services worldwide. Good animal models can not only be used to study the occurrence, development, and biological mechanisms of cancer but also to screen anti-cancer drugs and gene therapies. In recent years, patient-derived xenograft (PDX) models have become a research hotspot due to their ability to preserve the microenvironment and histological characteristics of primary tumors. This review summarizes the method of PDX animal modeling and its application in oncology medicine, as well as its limitations, providing an important reference for the application of PDX models in the field of tumor therapy.

【Keywords】 PDX model; oncology medicine; precision medicine; drug screening

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

动物实验是搭建细胞实验与临床试验的重要桥梁。动物体内系统在解剖、生理和遗传方面与人类相似,在一定条件下,动物疾病的发生发展与人类相似。因此,良好的动物模型常被用于研究人类疾病。在肿瘤医学领域,动物模型可以帮助了解肿

瘤的遗传基础以及特定基因和基因突变在肿瘤发生发展中的作用。随着精准医疗和个性化医疗的不断发展,研究人员正在寻找更类似于人类肿瘤的标准化、个性化的肿瘤模型。患者来源的异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型较好地保留了

【基金项目】 国家自然科学基金(82202049),河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(212102310634),新乡市科技攻关计划项目(GG2021008)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82202049), Key Research and Development and Promotion Special Project of Henan (Scientific and Technological Project) (212102310634), the Key Science and Technology Project of Xinxiang (GG2021008).

【作者简介】 马双平(1989—),女,博士,讲师,研究方向:肿瘤PDX模型构建。Email: 211042@xxmu.edu.cn

【通信作者】 张俊河(1979—),男,博士,副教授,研究方向:肿瘤基因治疗。Email: zjh@xxmu.edu.cn

患者的组织病理学特征和遗传学特征,近年来常被用于肿瘤治疗的疗效评价和靶向药物筛选。因此,PDX 模型有望代表一种转化医学的研究工具,作为非临床和临床研究之间的桥梁^[1-2]。

1 PDX 模型的发展历史及优势

过去几十年,研究者一直利用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)公布的 NCI-60 癌症细胞系,作为研究肿瘤发展进程和筛选抗肿瘤药物的细胞系^[3]。NCI-60 细胞系虽来自患者,但在体外经过数千代培养,其遗传组成和行为发生了较大改变^[4]。研究表明,NCI-60 衍生模型与临床癌症患者存在很大差异^[5]。利用 NCI-60 细胞系筛选出的抗肿瘤药物,只有 5% 的抗癌药物在临床前测试后获得美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)的批准,其原因在于缺乏原始肿瘤异质性和基质微环境,造成抗肿瘤药物在临床试验中的失败^[6]。因此,2016 年 NCI 决定停止将 NCI-60 细胞用于临床药物筛选^[5]。在这种情况下,PDX 模型得到快速发展。

早在 1969 年,丹麦学者 Rygaard 等^[7]首次将人结肠肿瘤组织成功地移植于胸腺发育不全的裸鼠体内,这是最早进行异种移植的尝试。然而,PDX 建模的有限成功率严重阻碍了它的发展。直到 1992 年,美国杰克逊实验室培育出 T、B、NK 细胞均缺陷的(nonobese diabetic/severe combined immunodeficient, NOD/SCID)小鼠^[8],使得血液肿瘤 PDX 模型可以稳定构建,同时也为实体瘤的 PDX 模型构建奠定了基础。2006 年,约翰霍普金斯大学 Rubio-Viqueira 等^[9]通过 NOD/SCID 小鼠成功建立了 PDX 模型。该团队通过提高建模的成功率显著促进了 PDX 的发展进程。与此同时,NCI-60 细胞系的一系列问题也得到了全球研究人员的广泛认可^[10]。因此,PDX 模型在 21 世纪初开始流行。2014 年,PDX 模型因其与临床实践的紧密联系而登上 *Science* 杂志的封面^[11]。近年来,一些研究机构和药物公司争相发展 PDX 模型。PDX 模型被认为是评价抗癌药物的完美模型。

PDX 模型是通过将患者肿瘤样本直接移植到免疫功能低下的小鼠体内而产生^[12],通过对原发性肿瘤和 PDX 移植瘤进行技术检测,如全基因组测序、免疫组织化学染色、蛋白质组和转录组测序等,证实 PDX 模型完全保留了肿瘤的微环境,不仅保留

了患者样本的组织结构、细胞形态和分化状态^[13],而且保留了原始肿瘤的分子生物学特性和遗传特征^[14],同时 DNA 拷贝数、基因突变、染色体异常和基因融合等也保留在该模型中^[15]。此外,由于捐赠者病案的资料可以溯源,经过前述相关技术的检测,能够表明移植瘤与原发瘤的同源性。PDX 模型避免了重复传代对肿瘤异质性的影响,能更好地模拟肿瘤在患者体内的生长过程^[16]。大量研究表明,PDX 模型对抗癌药物的反应性与肿瘤样本来源患者非常相似^[17]。

2 PDX 模型的建模方法

PDX 模型的建立依赖于将肿瘤标本直接移植到免疫功能低下的动物体内,免疫功能缺陷不同的小鼠,其移植成功率也不同(Nude < SCID < NOD/SCID < NSG)^[18-19]。PDX 移植效率因肿瘤类型、植入部位和肿瘤侵袭性而异^[19-20]。本文主要介绍 3 种常见的 PDX 建模部位和方法。

2.1 皮下 PDX 移植模型

利用免疫缺陷小鼠进行皮下移植是目前最常用的移植手段,这种模型提供了肿瘤细胞的异质性,鲜少发生转移,而且较好地模拟了最初的肿瘤微环境^[12]。肿瘤植于皮下,易于观察和测量肿瘤的生长情况,操作相对简单,技术难度不高。对于消化系统肿瘤,如结肠癌、胃癌和食管癌等,皮下移植往往有较高的 PDX 成功率。然而,对于乳腺癌,尤其是雌激素受体阳性的乳腺癌,移植的成功率普遍较低,仅为 13%^[19]。Liu 等^[21]结合临床数据和皮下移植食管癌患者来源的肿瘤组织,证实 LncRNA-AGPG 表达的降低可显著抑制肿瘤的生长。Zhang 等^[22]通过构建小鼠皮下 PDX 模型,进一步证实了 miRNA-133a-3p 的肿瘤抑制能力。此外,在 PDX 模型中,抑制 PAK4 可逆转结直肠癌细胞中 CDK15 的致癌功能,靶向 PAK4 的药物可抑制肿瘤生长^[23]。高风险子宫内膜癌在皮下移植率仅为 50%,而在其他部位的移植成功率会有所提高,如肾包膜下的移植率为 62.5%^[24]。因此,根据研究目的,选择具有合适特征的肿瘤移植部位非常重要。

2.2 肾包膜下移植模型

肾包膜下具有丰富的血管结构,能够提供充足的营养、激素和氧气促进早期肿瘤组织生长^[25],并保留原发肿瘤的异质性和遗传特征,可以极大地提高了肿瘤移植的成功率^[26](见表 1)。已知肾包膜

下移植人宫颈癌样本,可显著提高 PDX 模型的植入率^[26]。对于肾包膜内的肿瘤植入,非小细胞肺癌的植入率高达 90%,而皮下植入仅为 25%^[27-28]。高风险子宫内膜癌在肾包膜下的移植率为 62.5%,而皮下移植为 50%^[29]。此外,肾包膜植入可极大缩短肿瘤植入时间,这是寻求实现实时 PDX 数据用于个性化癌症治疗最重要的变量之一。虽然肾包膜下移植具有较高的移植成功率,但也存在某些缺点,例如,该位点的移植对实验人员有很高要求,需要丰富的外科手术经验。另外,肿瘤的大小不易观察和测量。

2.3 原位异体移植模型

PDX 模型移植部位多为皮下或肾包膜,缺乏肿瘤生长的原位环境。原位异体移植 PDX 模型(patient-derived orthotopic xenograft, PDOX)可以产生转移,准确模拟原发肿瘤的自然环境,通常用于转移瘤的研究^[30]。已经发现,将肿瘤组织移植到与原发部位相对应的动物器官中,可以提供适合肿瘤生长的体内环境^[31]。因此,与传统的 PDX 模型相

比,PDOX 模型能够更加客观、准确地模拟人体肿瘤在体内的演化。视网膜母细胞瘤在原位的移植成功率可达 70%^[32],而前列腺癌在原位的移植成功率最高可达到 100%^[33]。Hiroshima 等^[34]利用宫颈癌组织建立 10 例 PDX 皮下注射模型和 8 例 PDOX 模型。结果显示,一半的 PDOX 模型发生肿瘤转移,而 PDX 模型没有发生肿瘤转移。与 PDX 模型相比,PDOX 模型更可能表现出恶性肿瘤侵袭转移的生物学特征。已有多项研究表明,肿瘤生长的器官微环境可以直接影响肿瘤的生物学特性。PDOX 模型还可以准确预测癌症患者的预后,为患者选择最合适的个体化治疗方案^[35]。最近研究发现 NUP98 基因的易位产生 NUP98 融合蛋白,并与急性髓系白血病的不良预后紧密相关,NUP98 融合驱动的 AML 原位 PDX 模型也证实了 menin-MLL1 对 AML 抑制的有效性^[36]。由于 PDOX 模型中的肿瘤大部分位于体内,传统检测方法难以观察到肿瘤的生长情况,更难找到转移灶的位置。因此,制作一个易于度量的 PDOX 模型是未来需要解决的问题。

表 1 不同部位移植成功率的比较

Table 1 Comparisons on the success rate of different transplantation sites

移植位点 Transplantation sites	肿瘤类型 Tumor types	移植成功率 Transplantation success rate	参考文献 References
皮下移植 Subcutaneous transplantation	子宫内膜癌、非小细胞肺癌 Endometrial cancer, non-small cell lung cancer	50%、25%	[23,27-29]
肾包膜下移植 Subcapsular renal transplantation	子宫内膜癌、非小细胞肺癌 Endometrial cancer, non-small cell lung cancer	62.5%、90%	[24,27,29]
原位移植 Orthotopic transplantation	视网膜母细胞瘤、前列腺癌 Retinoblastoma, prostatic cancer	70%、60% ~ 100%	[32-33]

3 PDX 模型的应用

3.1 PDX 模型在精准医学中的应用

肿瘤学研究的发展与人们对癌症基因型和表型的认识同步发展,并引领精准医学新时代的到来。与传统化疗相比,精准治疗结合患者的个体特征,最大限度地提高治疗效果并最大限度地减少副作用^[37]。实际上,精准医学的概念是根据复杂的基因组分析进行患者分组,使某些疗法能够专门针对该亚组。基于这个概念,PDX 是一个较为合适的体内模型,因为它既保留了个体肿瘤的基因组特征和相似的遗传特征,也可以代表患者肿瘤标本内的异质性。

目前,结合外显子测序和比较基因组学的应用,可根据患者的基因组信息制定针对性治疗方

案,PDX 模型代替患者在测试抗癌药物和评价药效过程中,发挥着巨大的作用,如胰腺癌^[38]、乳腺癌和卵巢癌^[39]。考虑到白血病中的跨物种细胞因子,人们也尝试了用于精准医学的 PDX 模型^[40]。总的来说,利用 PDX 模型实施个性化医疗已在多种癌症中取得进展(图 1),随着二代测序和生物信息学技术的进步,未来将积累大量的数据供临床研究。

3.2 PDX 模型在抗肿瘤药物开发中的应用

目前,许多新抗肿瘤药物成功率偏低,进入Ⅲ期临床研究后,最终因疗效欠佳而失败。这些糟糕结果的部分原因在于筛选临床新药物的传统临床前模型的预测价值偏低^[41]。因此,选择合适的临床预测动物模型十分关键。

PDX 模型被视为临床试验Ⅱ期的预实验模型,有时也被称为“临床试验 0 期”^[42]。在临床试验获

批之前, PDX 已经评估了 Osimertinib^[43]、Nivolumab^[44]和 Bortezomib^[45]等抗癌新药物的疗效。此外, PDX 也是发现药物敏感标志物和筛选药物组合策略的合适工具。有学者在 47 个结直肠癌 PDX 模型中对 EGFR 抑制剂西妥昔单抗进行广泛分析, 结果显示, 反应率为 10.6%, 这与在患者中观察到的反应率相同^[46]。用于治疗非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌和胰腺癌的常规化疗药物, 如紫杉醇、卡铂、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、伊立替康和阿霉素, 利用 PDX 模型测试出的药物反应率与临床数据相当^[47]。以上数据表明, PDX 模型现已成为抗癌新药物临床前筛选的一个重要组成部分(见图 1)。

3.3 PDX 在基础研究中的应用

目前 PDX 模型是验证传统细胞系衍生模型结论的有力手段。例如, PDX 模型证实, 白血病抑制因子受体的反馈激活是组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌中疗效欠佳的原因^[48]。Wu 等^[49]通过 PDX 模型证明溴区包含蛋白 4 (bromodomain containing 4, BRD4) 抑制剂显著降低了肿瘤的体积, 为靶向抑制 BRD4 作为治疗食管癌的有效策略提供了实验基础。因此, PDX 模型可以作为评估癌症候选生物标志物的有效手段。

4 PDX 模型存在的不足

尽管 PDX 模型在临床前癌症研究中具有显著

优势, 但其仍然存在一些局限性, 限制了 PDX 模型的广泛应用。第一, 建立 PDX 模型需要新鲜的肿瘤组织, 免疫缺陷小鼠价格昂贵导致建模成本高, 并且成功率低, 初始建模生成的时间也较长。PDX 模型成功建立与患者最佳治疗计划之间时间上的延迟, 成为实施个性化药物治疗的限制性因素。第二, 肿瘤移植成功率不理想, 只有高度恶性肿瘤才适用 PDX 模型。第三, PDX 模型的进行需要严格而耗时的伦理审批程序。第四, PDX 来源的肿瘤基因组会随传代次数发生变化, 这在患者的原发肿瘤中是观察不到的。Bergamaschi 等^[50]报道 PDX 肿瘤的突变谱包含有各种致癌驱动基因的突变(如 TP53)和结构变异。第五, 由于免疫缺陷小鼠缺乏足够的肿瘤免疫反应, 实体肿瘤与患者之间的相互作用在 PDX 模型中无法得到重现^[51]。因此, 宿主免疫系统对常规化疗反应的贡献无法评估。目前可用的 PDX 模型无法准确评估免疫疗法, 如疫苗、免疫调节剂, 以及激活抗肿瘤免疫系统的药物。为克服这一局限, 人们正在通过移植人源造血干细胞建立人源化小鼠^[52-53]。Wang 等^[54]建立三阴性乳腺癌人源化 PDX 模型, 测试派姆单抗的体内效果, 并探索其化疗耐药的分子机制。但是, 根据移植的具体方法和细胞类型, 人源化小鼠模型也存在一定的局限性。人源化 PDX 模型用于肿瘤免疫学研究还有待进一步研究。

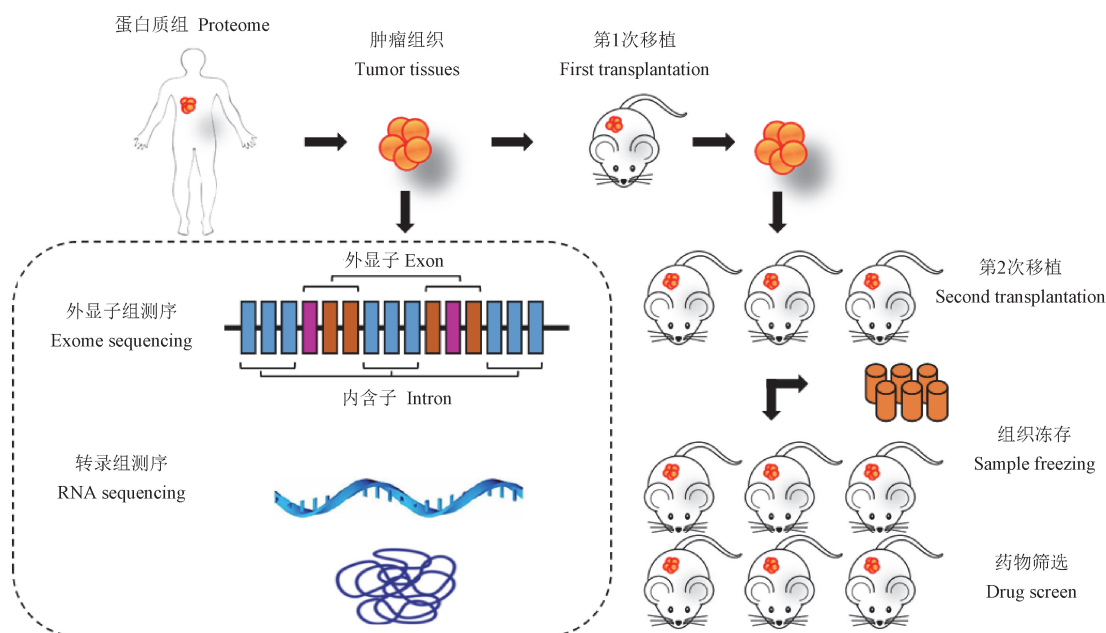


图 1 PDX 模型在个性化医疗中的应用

Figure 1 Application of PDX model in personalized medicine

5 展望

随着科学技术的不断进步, PDX 模型在优化肿瘤患者的治疗方案, 拓宽个性化医疗方面是较为合适的临床前工具之一。建立人源化 PDX 模型将进一步提高移植成功率, 也能加速这种临床前模型的推广应用。总之, 随着 PDX 模型的标准化和不断改进, 与肿瘤类器官等其他模型相互补充, 有望为肿瘤的个体化治疗研究提供更加理想的平台。

参 考 文 献(References)

- [1] Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, et al. Xenograft and organoid model systems in cancer research [J]. EMBO J, 2019, 38(15): e101654.
- [2] Yoshida GJ. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 4.
- [3] Chabner BA. NCI-60 cell line screening: a radical departure in its time [J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(5): djv388.
- [4] Hou X, Du C, Lu L, et al. Opportunities and challenges of patient-derived models in cancer research: patient-derived xenografts, patient-derived organoid and patient-derived cells [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 37.
- [5] Ledford H. US cancer institute to overhaul tumour cell lines [J]. Nature, 2016, 530(7591): 391.
- [6] Holbeck SL, Camalier R, Crowell JA, et al. The national cancer institute ALMANAC: a comprehensive screening resource for the detection of anticancer drug pairs with enhanced therapeutic activity [J]. Cancer Res, 2017, 77(13): 3564–3576.
- [7] Rygaard J, Povlsen CO. Heterotransplantation of a human malignant tumour to Nude mice [J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1969, 77(4): 758–760.
- [8] Prochazka M, Gaskins HR, Shultz LD, et al. The nonobese diabetic scid mouse: model for spontaneous thymomagenesis associated with immunodeficiency [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(8): 3290–3294.
- [9] Rubio-Viqueira B, Jimeno A, Cusatis G, et al. An *in vivo* platform for translational drug development in pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(15): 4652–4661.
- [10] Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(6): 338–350.
- [11] Couzin-Frankel J. Hope in a mouse [J]. Science, 2014, 346(6205): 28–29.
- [12] Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 206.
- [13] Okada S, Vaeteewootacharn K, Kariya R. Application of highly immunocompromised mice for the establishment of patient-derived xenograft (PDX) models [J]. Cells, 2019, 8(8): 889.
- [14] Shi M, Wang Y, Lin D, et al. Patient-derived xenograft models of neuroendocrine prostate cancer [J]. Cancer Lett, 2022, 525: 160–169.
- [15] Sia D, Moeini A, Labgaa I, et al. The future of patient-derived tumor xenografts in cancer treatment [J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(14): 1671–1683.
- [16] Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, et al. Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 111.
- [17] Xu W, Zhao ZY, An QM, et al. Comprehensive comparison of patient-derived xenograft models in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(18): 3073–3081.
- [18] 李雨真, 金春晖. PDX 模型在胃癌研究方面的应用与挑战 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 146–150.
Li YZ, Jin CH. Application and challenges of a patient-derived xenograft model in the study of gastric cancer [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 146–150.
- [19] Okada S, Vaeteewootacharn K, Kariya R. Establishment of a patient-derived tumor xenograft model and application for precision cancer medicine [J]. Chem Pharm Bull, 2018, 66(3): 225–230.
- [20] Collins AT, Lang SH. A systematic review of the validity of patient derived xenograft (PDX) models: the implications for translational research and personalised medicine [J]. Peer J, 2018, 6: e5981.
- [21] Liu J, Liu ZX, Wu QN, et al. Long noncoding RNA AGPG regulates PFKFB3-mediated tumor glycolytic reprogramming [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1507.
- [22] Zhang X, Wang S, Wang H, et al. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 20.
- [23] Huang C, Du R, Jia X, et al. CDK15 promotes colorectal cancer progression via phosphorylating PAK4 and regulating β -catenin/MEK-ERK signaling pathway [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 14–27.
- [24] Zhu M, Jia N, Nie Y, et al. Establishment of patient-derived tumor xenograft models of high-risk endometrial cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(9): 1812–1820.
- [25] Wang Y, Wang JX, Xue H, et al. Subrenal capsule grafting technology in human cancer modeling and translational cancer research [J]. Differentiation, 2016, 91(4–5): 15–19.
- [26] Larmour LI, Cousins FL, Teague JA, et al. A patient derived xenograft model of cervical cancer and cervical dysplasia [J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0206539.
- [27] Mirhadi S, Tam S, Li Q, et al. Integrative analysis of non-small cell lung cancer patient-derived xenografts identifies distinct proteotypes associated with patient outcomes [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1811.
- [28] Fichtner I, Rolff J, Soong R, et al. Establishment of patient-

- derived non-small cell lung cancer xenografts as models for the identification of predictive biomarkers [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6456–6468.
- [29] Tanaka T, Nishie R, Ueda S, et al. Endometrial cancer patient-derived xenograft models: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2606.
- [30] Ma D, Hernandez GA, Lefebvre AEYT, et al. Patient-derived xenograft culture-transplant system for investigation of human breast cancer metastasis [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1268.
- [31] Oliveira RC, Abrantes AM, Tralhão JG, et al. The role of mouse models in colorectal cancer research-the need and the importance of the orthotopic models [J]. *Anim Model Exp Med*, 2020, 3(1): 1–8.
- [32] Stewart E, Federico SM, Chen X, et al. Orthotopic patient-derived xenografts of paediatric solid tumours [J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 96–100.
- [33] Lange T, Oh-Hohenhorst SJ, Joosse SA, et al. Development and characterization of a spontaneously metastatic patient-derived xenograft model of human prostate cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17535.
- [34] Hiroshima Y, Zhang Y, Zhang N, et al. Establishment of a patient-derived orthotopic Xenograft (PDOX) model of HER-2-positive cervical cancer expressing the clinical metastatic pattern [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117417.
- [35] Cho SY, Kang W, Han JY, et al. An integrative approach to precision cancer medicine using patient-derived xenografts [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2): 77–86.
- [36] Heikamp EB, Henrich JA, Perner F, et al. The menin-MLL1 interaction is a molecular dependency in NUP98-rearranged AML [J]. *Blood*, 2022, 139(6): 894–906.
- [37] Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 577–590.
- [38] Witkiewicz AK, Balaji U, Eslinger C, et al. Integrated patient-derived models delineate individualized therapeutic vulnerabilities of pancreatic cancer [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 2017–2031.
- [39] Govindarajan M, Wohlmuth C, Waas M, et al. High-throughput approaches for precision medicine in high-grade serous ovarian cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 134.
- [40] Francis OL, Milford TA, Beldiman C, et al. Fine-tuning patient-derived xenograft models for precision medicine approaches in leukemia [J]. *J Invest Med*, 2016, 64(3): 740–744.
- [41] Kumar S, Doroshow JH, Tomaszewski JE, et al. Phase 0 clinical trials: recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(5): 741–746.
- [42] Coussy F, Lavigne M, de Koning L, et al. Response to mTOR and PI3K inhibitors in enzalutamide-resistant luminal androgen receptor triple-negative breast cancer patient-derived xenografts [J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1531–1543.
- [43] Kim D, Bach DH, Fan YH, et al. AXL degradation in combination with EGFR-TKI can delay and overcome acquired resistance in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 361.
- [44] Meraz IM, Majidi M, Meng F, et al. An improved patient-derived xenograft humanized mouse model for evaluation of lung cancer immune responses [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(8): 1267–1279.
- [45] Wu T, Wang G, Chen W, et al. Co-inhibition of BET proteins and NF- κ B as a potential therapy for colorectal cancer through synergistic inhibiting MYC and FOXM1 expressions [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 315.
- [46] Julien S, Merino-Trigo A, Lacroix L, et al. Characterization of a large panel of patient-derived tumor xenografts representing the clinical heterogeneity of human colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19): 5314–5328.
- [47] Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 998–1013.
- [48] Zeng H, Qu J, Jin N, et al. Feedback activation of leukemia inhibitory factor receptor limits response to histone deacetylase inhibitors in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 459–473.
- [49] Wu Q, Liu F, Ge M, et al. BRD4 drives esophageal squamous cell carcinoma growth by promoting RCC2 expression [J]. *Oncogene*, 2022, 41(3): 347–360.
- [50] Bergamaschi A, Hjortland GO, Triulzi T, et al. Molecular profiling and characterization of luminal-like and basal-like *in vivo* breast cancer xenograft models [J]. *Mol Oncol*, 2009, 3(5–6): 469–482.
- [51] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309–322.
- [52] Zhu MM, Niu BW, Liu LL, et al. Development of a humanized HLA-A30 transgenic mouse model [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(4): 350–361.
- [53] Lai F, Wee CYY, Chen Q. Establishment of humanized mice for the study of HBV [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 638447.
- [54] Wang M, Yao LC, Cheng M, et al. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy [J]. *FASEB J*, 2018, 32(3): 1537–1549.

[收稿日期] 2022-07-14