

邢燕子,赵菊梅,师长宏. PDO 异种移植模型在肿瘤精准化治疗研究中的应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33 (1): 99-107.

XING Y Z, ZHAO J M, SHI C H. Progress in application of patient-derived organoid xenograft model in cancer precision therapy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(1): 99-107.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2025.01.010

# PDO 异种移植模型在肿瘤精准化治疗研究中的应用进展

邢燕子<sup>1,2</sup>, 赵菊梅<sup>1\*</sup>, 师长宏<sup>2\*</sup>

(1. 延安大学基础医学院, 陕西 延安 716000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

**【摘要】** 精准化治疗已成为现代医疗的重要手段,其目标是根据患者的特征进行个体化治疗。精准化治疗的成功发展依赖于临床前肿瘤模型的应用。病患来源的肿瘤类器官(patient-derived organoids, PDO)异种移植模型结合了体外 PDO 模型和体内人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型的特点,不仅能维持原始肿瘤的异质性,还具有体外大规模培养、高通量药物筛选和体内药物敏感性测试的优点,是一种创新性、精准化的临床前疾病模型。本文综述了 PDO 异种移植模型的基本特征,分析了其构建方法及影响因素,重点探讨了其在肿瘤精准化治疗中的应用,以期为患者个体化治疗提供可靠的临床前实验工具。

**【关键词】** 病患来源的肿瘤类器官;异种移植;精准治疗;肿瘤异质性;药物敏感性

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 01-0099-09

## Progress in application of patient-derived organoid xenograft model in cancer precision therapy

XING Yanzi<sup>1,2</sup>, ZHAO Jumei<sup>1\*</sup>, SHI Changhong<sup>2\*</sup>

(1. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China;

2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn;

ZHAO Jumei. E-mail: jnz2003.stu@163.com

**【Abstract】** Precision therapy has become an important approach in modern medicine, with the goal of providing individualized treatment according to the characteristics of individual patients. The successful development of precision medicine depends on the application of preclinical cancer models. Patient-derived organoid (PDO) xenograft models display characteristics of both PDO models and *in vivo* patient-derived tumor xenograft models. This type of model can not only maintain the heterogeneity of the original tumor, but also has additional advantages, such as large-scale cultivation, high-throughput drug screening *in vitro* and drug sensitivity testing *in vivo*. It is an innovative, precise preclinical disease model. In this review, we summarize the basic characteristics of the PDO xenograft model, analyze its construction method and influencing factors, further discuss its application in precision therapy, with the aim of providing a reliable preclinical experimental tool for individualized cancer treatment.

[基金项目] 国家自然科学基金(32070532,32270566)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(32070532,32270566).

[作者简介] 邢燕子,女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤分子病理与药物。Email:18791686309@163.com

[通信作者] 师长宏,男,教授,博士生导师,研究方向:人类疾病动物模型。Email:changhong@fmmu.edu.cn;

赵菊梅,女,教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤分子病理与药物。Email:jnz2003.stu@163.com。

\* 共同通信作者

**【Keywords】** patient-derived tumor organoids; xenograft; precision medicine; tumor heterogeneity; drug susceptibility

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

肿瘤治疗通常使用手术、化学疗法、靶向治疗及免疫治疗等方式<sup>[1-4]</sup>。但由于肿瘤的异质性导致患者对药物治疗反应不一,且随着肿瘤的演进可能产生耐药抵制作用或引发不良反应<sup>[5-8]</sup>。这些临床反应的出现推动了肿瘤个体化、精准化治疗的研究。所谓肿瘤的精准化治疗就是根据个体患者的特定疾病亚型和对特定药物的反应来定制个体化治疗方案,预测患者对药物的敏感性,选择最可能有效的药物,以优化疗效和减少不良反应<sup>[9]</sup>。

准确再现肿瘤生物学和异质性特征的临床前模型将有助于设计出针对个体患者有效的精准化治疗方案<sup>[5,7]</sup>。目前常用的临床前模型有永生化的二维细胞系、人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型、病患来源的肿瘤类器官(patient-derived organoids, PDO)以及 PDO 异种移植模型等<sup>[10-13]</sup>。永生化的二维细胞系可通过体外培养大量获取,但经过广泛传代,通常会被遗传修饰和克隆化选择,不能展现肿瘤异质性和原始肿瘤的药物反应<sup>[10]</sup>。PDX 模型维持了原发肿瘤的生物学特性,但其培养周期长、成本较高、移植成功率较低且不适用于高通量的药物筛选<sup>[11]</sup>。PDO 模型能够准确反映原始肿瘤组织的生物学特征、维持患者肿瘤细胞的异质性,且具有体外大规模培养和高通量药物筛选的优势,但是依旧是体外模型,存在缺乏血管组织、无法模拟对药物的代谢吸收等不足<sup>[12]</sup>。PDO 异种移植模型结合了体外 PDO 和体内 PDX 模型的优点,可保留原始肿瘤特征,具有高通量药物筛选以及在体内验证等优点,是癌症精准化治疗的重要临床前模型<sup>[13-14]</sup>。

## 1 PDO 异种移植模型的基本特征

PDO 在研究中常被用作体外癌细胞系和异种移植之间的中间模型<sup>[15]</sup>。进一步将 PDO 移植到免疫功能缺陷动物体内,获得 PDO 异种移植模型,可以较好地保留原始肿瘤的生物学特征,药物敏感性和肿瘤侵袭性<sup>[16-18]</sup>。此外,该模型与

CRISPR/Cas9 技术和高通量药物筛选技术结合,可用于耐药机制研究、高通量药物筛选和不同药物疗效验证<sup>[19-21]</sup>。这些特征使得 PDO 异种移植模型成为肿瘤精准化临床前模型,可能为肿瘤患者提供个体化治疗方案。与其他模型相比, PDO 异种移植模型具有明显的优势,包括比 PDX 模型生长快且成功率高,特别是对于 PDX 成功率较低的癌症类型,这种差异更显著<sup>[16, 22-23]</sup>。此外,对 PDO 进行原位移植,可提高单位体积内肿瘤细胞的数量,再现肿瘤的侵袭和转移特征<sup>[24]</sup>。使用穿刺或针吸活检提取的少量样本,利用 PDO 在体外大规模培养,再将其进行移植形成 PDO 异种移植模型可以解决临床肿瘤样本来源稀少的问题<sup>[25-26]</sup>。与 PDO 模型相比, PDO 异种移植模型的转录组和表观基因组与患者肿瘤具有更好地相似性,例如,LEE 等<sup>[27]</sup>发现膀胱癌类器官在培养时显示出不同的表型,而在进行异种移植后恢复了其亲本肿瘤的表型。此外,对于某些靶向药物治疗,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂,由于其主要是通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的激酶活性来发挥抑制肿瘤血管生成的作用, PDO 模型缺乏血管组织,因此不适合在该类模型中进行测试,而 PDO 的异种移植模型则可用于评估这些药物的疗效,突出了其作为体内模型的重要价值<sup>[28]</sup>。

## 2 PDO 异种移植模型的建立及影响因素

PDO 异种移植模型主要是通过通过将培养成功的 PDO 与一定比例的基质胶混合后注射到免疫缺陷小鼠体内获得,该模型的成功建立不仅需要稳定、良好的 PDO,更需要诸多因素的协同作用。

### 2.1 PDO 异种移植模型的建立

PDO 异种移植模型的建立首先需要在体外成功培养获得稳定的 PDO<sup>[29]</sup>。包括对新鲜的患者肿瘤组织进行清洗、剪碎、消化、过滤等步骤分离出肿瘤干细胞,根据获得的肿瘤细胞数量选择

一定比例基质胶 (Matrigel 或胶原凝胶) 接种于孔板中,待其固化后给接种孔板加入特定培养基进行体外长期培养<sup>[30-31]</sup>。在 PDO 培养成功后,将 PDO 与一定比例的基质胶混合并注射到免疫缺陷小鼠体内观察肿瘤生长情况<sup>[27]</sup>。按照移植部位可分为原位移植和皮下移植<sup>[13,32]</sup>。与原位植入相比,皮下植入具有植入方法简单、肿瘤大小监测准确等优点<sup>[13]</sup>。原位植入在技术上更具挑战性,手术操作难度大,耗时长,但肿瘤植入部位更接近人类肿瘤的生长环境,有利于原发肿瘤的基因和生物学特性的表达<sup>[32]</sup>。此外,原位移植可增加移植瘤转移的发生,是肿瘤转移模型的最佳选择<sup>[4]</sup>。

## 2.2 影响 PDO 异种移植模型成功的因素

PDO 异种移植模型的建立涉及多个步骤和外界因素,其关键是 PDO 的成功培养和移植方法的选择<sup>[13,29,32]</sup>。PDO 的成功培养是异种模型建立的第一要素<sup>[29]</sup>。在使用患者来源的肿瘤样本构建肿瘤类器官时,为避免样本中混杂的残余正常组织对肿瘤类器官的影响,需要获取高质量的肿瘤组织进行培养<sup>[33]</sup>。此外,供类器官黏附并支持其生长的细胞外基质 (extra-cellular matrix, ECM) 含有的非人源成分可能会影响类器官对人体器官的模拟效果,但是目前还无法做到完全依靠人源成分制备 ECM<sup>[34-35]</sup>。除了容易受到杂质细胞和基质中非人源成分的影响外,肿瘤类器官培养基中添加的生长因子也存在差别<sup>[36]</sup>。根据不同的癌症类型,会在生长介质中添加额外的特定因子,例如,神经调节蛋白 1 被证明可以有效地生成乳腺癌类器官,并维持长期的扩增<sup>[2]</sup>;较高浓度的双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 对于维持特定类型前列腺癌类器官的活性具有重要意义<sup>[37]</sup>; Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK) 抑制剂、胰岛素、转铁蛋白和硒能够长期维持和稳定胆管癌类器官培养<sup>[38]</sup>。因此,选择不同癌症类型所需的生长因子是提高 PDO 成功率的重要因素之一。

在体外成功培养肿瘤类器官后进行异种移植,移植方法的选择对 PDO 异种移植模型的成功建立具有重要意义<sup>[13]</sup>。在移植时选择适宜的类器官数量有助于提高移植效率,较高的数量可能加快肿瘤的生长,并且细胞间的直接接触和信号

传递可以增强肿瘤细胞间的相互作用,从而促进肿瘤的形成<sup>[32]</sup>。通过结合 Matrigel 的用量调整细胞数量及密度,以实现最佳的肿瘤生长效果<sup>[39]</sup>。在类器官异种移植模型中,Matrigel 被用来包裹类器官,利于其在注射部位的定植,提高肿瘤形成的效率,此外,Matrigel 中的某些成分可能促进移植部位的血管化,影响宿主的移植排斥反应<sup>[40]</sup>。另外,类器官传代次数可能会对其移植成功率产生影响,多次传代可能导致细胞特性发生变化,如干细胞特性的丢失或分化状态的改变,从而影响移植后的稳定性和成功率,且随着传代次数的增加,类器官可能对培养条件的适应性发生变化,需要调整培养方案以维持其活力和稳定性<sup>[16]</sup>。通常,在进行异种移植时,选择较低传代次数且稳定的类器官可以更好的保持原始肿瘤异质性,提高移植成功率<sup>[41]</sup>。对于移植部位的选择,最常使用皮下注射,方法简单且便于操作;而观察肿瘤的侵袭和转移特征,可选择原位移植,这强调了从 PDO 衍生出 PDO 的异种移植模型时选择肿瘤注射部位的重要性<sup>[4]</sup>。

综上所述,在建立 PDO 异种移植模型时需要综合考虑样本质量、细胞外基质和生长因子的影响,同时,移植方法和部位、类器官的传代次数等因素也需要关注,综合考量上述因素以便获得更高的成功率和更好的模拟效果。

## 3 PDO 异种移植模型在肿瘤精准化治疗中的应用

肿瘤的精准化治疗强调患者的特异性,旨在根据个体内在的生物学信息,为患者确定最佳治疗方案<sup>[7]</sup>。PDO 异种移植模型的诸多优势使其成为癌症精准化治疗重要的临床前模型<sup>[13-14]</sup>。目前 PDO 异种移植模型主要用于药物敏感性测试、药物作用机制研究和高通量药物筛选以及病理机制研究。

### 3.1 用于肿瘤精准治疗指导下的药物敏感性测试

PDO 异种移植模型可对化疗药物、分子靶向药物进行药物敏感性测试,并且显示出与相应肿瘤患者相似的药物反应,在减轻毒副作用、提升治疗效果方面体现出独特的优势,可以有效指导

患者个体化用药。

### 3.1.1 评估化疗药物敏感性

化疗药物通常属于细胞毒类药物,可以损害肿瘤细胞的 DNA,阻止其复制和分裂,其作用通常是广泛的,不仅针对特定的肿瘤细胞,也会影响正常细胞,从而产生一定的副作用<sup>[42]</sup>。因此,基于 PDO 的异种移植模型开展体内化疗药敏检测,判断药物对其他器官或系统的潜在毒副作用,可以最大限度地提升治疗效果、减轻毒副作用,为患者选择最佳治疗药物。

PDO 异种移植模型对临床相关化疗反应与患者的临床反应具有很好的相关性,可用于判断化疗方案的可行性。GANESH 等<sup>[4]</sup>从手术活检的直肠癌患者样本中建立了类器官模型,将其原位移植模拟肿瘤的发生、侵袭和转移,评估对于 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、亚叶酸和奥沙利铂化疗方案的反应,结果显示,将侵袭性较弱的直肠癌类器官移植小鼠,形成的肿瘤对化疗敏感,肿瘤体积显著减少,实验结果与个体患者的临床病程一致,可用于反映患者对化疗的敏感性。此外,在直肠癌治疗中使用新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, CRT),可用于缩小肿瘤体积,使其更容易被手术切除,并减少局部复发率,主要包括短程放疗(short course radiotherapy, SCRT)和长程放化疗(long course chemoradiotherapy, LCRT)<sup>[43-44]</sup>。短程放疗通常给予小辐射剂量;而长程放化疗通常给予大辐射剂量,并伴随氟嘧啶类药物的化疗<sup>[45]</sup>。FELCHLE 等<sup>[46]</sup>利用基因工程小鼠模型在体外培养出直肠癌类器官,并将其原位移植到小鼠的远端结肠和直肠粘膜下,在肿瘤成功植入后对小鼠进行放射治疗,监测不同治疗组小鼠的生存率、体质量变化以及与疾病进展相关的临床症状(如腹泻腹胀、直肠肿胀等),结果显示,该模型能够更好地模拟人类直肠癌治疗反应,综合使用放疗和化疗可以提高治疗效果,为患者提供了一种在治疗前评估其反应潜力的方法,有助于优化治疗方案并可能改善患者的治疗结果。

### 3.1.2 测试靶向药物敏感性

与化疗药物相比,靶向药物的作用更为精准,可以特异性地针对肿瘤细胞上的特定分子靶点,干预癌细胞的异常信号通路来发挥作用,减

少对正常细胞的影响,从而降低副作用<sup>[47]</sup>。PDO 的异种移植模型能模拟原始肿瘤的异质性,为不同亚型的癌症患者提供更为精确的治疗选择。

类器官在体外培养中保留了原始肿瘤的致瘤潜力,并且在移植后可以形成具有与亲本肿瘤相似特征<sup>[32]</sup>。KUSAKABE 等<sup>[48]</sup>使用宫颈小细胞癌类器官建立异种移植模型,并对该模型评估,发现神经内分泌标志物的表达恢复,表明其小细胞癌的特征,维持了原始肿瘤的异质性,对靶向药物曲美替尼的治疗疗效进行体内测试,发现与对照组相比,治疗组小鼠肿瘤生长被显著抑制,为人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性的宫颈小细胞癌患者提供了潜在的个性化治疗选项。针对一些靶向药物,需要考虑它们的具体作用位点和作用机制,如抗血管生成靶向药物,由于体外培养的肿瘤类器官缺乏血管结构,因此不能单独使用肿瘤类器官来评估抗血管生成药物的药物敏感性<sup>[28]</sup>。仑伐替尼的抗肿瘤疗效主要归功于其抗血管生成活性,原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的 PDO 模型在体外对仑伐替尼产生耐药,但在所有测试的 PDO 异种移植模型中均有效,表明 PLC 的 PDO 异种移植模型可以有效验证抗血管生成靶向药物的疗效,可作为预测个体患者对特定靶向药物治疗的有效模型<sup>[12]</sup>。此外,在结直肠癌研究中发现,转录因子 Kruppel 样因子 14(Kruppel-like factor 14, KLF14)和早期生长反应基因 2(early growth response 2, EGR2)在其 PDO 异种移植模型中活性增加,肝配蛋白受体 A4(heparin receptor A4, EPHA4)作为 KLF14 和 EGR2 的下游靶基因,其表达受到这两个转录因子的直接调控,而 EPHA4 等下游基因的差异表达可能会改变对靶向治疗药物 MEK 抑制剂的敏感性,该研究结果揭示了染色质重塑在肿瘤发展和药物反应中的潜在作用<sup>[22]</sup>。上述实验提示 PDO 异种移植模型中的染色质重塑和基因表达变化为患者对特定治疗反应提供了线索,有助于预测患者对特定药物的治疗结果。

### 3.2 研究药物的作用机制

治疗诱导的耐药是肿瘤临床治疗面临的一个重要的挑战<sup>[49]</sup>。只有明确药物的作用机制,了解耐药性产生的原因,才有可能制定相应的治疗

策略以克服这种耐药性。此外,明确药物的靶点及其在体内的作用路径,有针对性地研究和筛选新的候选药物,从而提高药物研发的成功率,形成更加精准的治疗方案,推动个体化治疗的发展。

### 3.2.1 克服耐药性

不论是靶向药物治疗、化疗或免疫治疗,药物作用一段时间后,由于肿瘤的异质性和进化导致癌症患者出现耐药且预后较差,因此需要探索药物的耐药抵抗机制<sup>[49]</sup>。使用 PDO 的异种移植模型,可追踪肿瘤治疗前后的耐药演进,此外,还可以结合 CRISPR/Cas9 技术来研究特定基因对耐药机制的作用。

为研究瑞戈非尼对直肠癌患者可能的耐药机制,VLACHOGIANNIS 等<sup>[50]</sup>利用瑞戈非尼治疗前后的直肠癌患者的肝转移肿瘤组织建立了 PDO 异种移植模型,通过 CD31 免疫组化染色评估瑞戈非尼治疗后肿瘤微血管密度的变化。结果发现与敏感患者相比,耐药患者的 PDO 的异种移植模型显示出更明显的替代性组织生长模式(replacement histopathological growth patterns, rHGP),利用现有血管网络来支持其生长和转移<sup>[51]</sup>。这些发现强调了替代 HGP 在耐药性中可能发挥的作用,提示血管选择可能是瑞戈非尼原发性耐药的机制,因此,并在开发针对耐药肿瘤的新型治疗策略时,需要考虑肿瘤的微环境和血管共用现象。PARP 抑制剂(PARP inhibitors, PARPi)在治疗同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)的癌症中取得了成功,尤其是针对缺乏肿瘤抑制因子乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)或乳腺癌易感基因 2(breast cancer susceptibility gene 2, BRCA2)功能的肿瘤,但药物抗性限制了其长期疗效<sup>[52]</sup>。DUARTE 等<sup>[32]</sup>从基因工程小鼠模型(engineered murine models, GEMMs)中衍生出 BRCA1 和 BRCA2 缺陷的乳腺癌类器官,使用 CRISPR/Cas9 技术在类器官中敲除 Trp53bp1 基因,并对其进行原位移植以重现上皮形态并保留原发肿瘤的药物反应,观察基因编辑对肿瘤生长的影响和奥拉帕尼(一种选择性 PARP1/2 抑制剂)在体内的药物疗效,结果显示,与对照肿瘤相比,敲除 Trp53bp1 基因后的肿瘤对奥拉帕尼高度敏感,这为理解 BRCA1 和 BRCA2 缺陷肿瘤的生

物学特性和耐药性机制提供了重要信息,强调了 PDO 异种移植模型在研究治疗抵抗性中的重要性。

### 3.2.2 指导新药开发

目前,新药研发的成功率比较低,通常只有不到 10% 的药物能通过临床试验和审批流程,耗时久,成本高<sup>[53]</sup>。在新药研发过程中, PDO 异种移植模型能够模拟患者的遗传和病理学特征,用于预测药物的疗效和潜在毒性,评估药物的疗效和安全性,可能为药物研发提供一种新的方法。

VLACHOGIANNIS 等<sup>[50]</sup>利用结直肠癌和食管癌患者的 PDO 异种移植模型进行了基因型分析和药物筛选,并将筛选结果与患者的实际临床反应进行了比较。研究发现, PDO 异种移植模型的分子特征和药物反应与患者的临床结果高度一致,显示出该模型作为临床前试验模型的可靠性,证实了 PDO 异种移植模型在预测临床结果方面的潜力。此外,对于罕见基因突变疾病,由于患者群体小,药物开发成本高,且临床试验参与者难以招募,导致许多罕见病缺乏有效的治疗药物<sup>[54]</sup>。通过 PDO 异种移植模型模拟患者的遗传和病理特征,能够在实际用药前预测药物的疗效和安全性,从而降低患者承受不良反应的风险和药物无效的可能性<sup>[55]</sup>。

总之,通过对药物作用机制的深入研究,结合 PDO 异种移植模型,可以准确理解肿瘤的耐药机制,并为患者提供更有效的治疗策略。从而为新药的开发提供了强有力的支持,推动了肿瘤个性化医疗的发展。

### 3.3 开展高通量药物筛选

高通量药物筛选技术具有快速、灵敏、高特异性的特点,在患者来源的肿瘤类器官上进行高通量药物筛选,可预测患者对多种药物产生的反应,为个体患者找到合适的药物治疗方案<sup>[39]</sup>。然而,在体外 PDO 模型中测试产生的数据通常是初步的,需要进一步的验证和优化。PDO 异种移植模型可以结合 PDO 体外高通量筛选和体内验证的特点,进一步评估体外筛选鉴定出的药物在体内的抗肿瘤效果,分析其潜在的作用机制。

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺最常见的肿瘤,是最致命的癌症之一,手术切除是早期确诊 PDAC

的首选治疗方法,但大多数患者在诊断时已处于疾病晚期,不适合手术<sup>[1]</sup>。此外,在接受手术的患者中,绝大多数患者仍会复发<sup>[56]</sup>。PDAC 的药物治疗主要基于联合化疗方案吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇(FOLFIRINOX 或 Gem-Abraxane),但大多数患者会迅速出现耐药,对化疗方案的应答相对较差<sup>[57]</sup>。在有关分子靶向药物对胰腺癌的治疗效果的临床实验研究中发现,只有 EGFR 抑制剂厄洛替尼在总生存期方面具有中等获益<sup>[58]</sup>。因此,需要更有效的药物来治疗 PDAC。HIRT 等<sup>[39]</sup>使用体外 PDO 模型对多种临床药物进行抗肿瘤活性筛选,鉴定出了 26 种药物对胰腺导管癌具有潜在抗肿瘤活性,其中包含强心苷(ouabain)和抗原虫药(emetine)。利用 PDO 异种移植模型反映体内缺氧环境对药物的影响,发现 emetine 和 ouabain 的作用机制是通过干扰胰腺导管癌细胞对缺氧的响应来抑制肿瘤细胞生长,显示出对胰腺导管癌肿瘤生长具有良好的抑制作用,这为胰腺导管癌的治疗提供了新的见解。对于研究治疗抵抗性胰腺癌,通过在患者来源的 PDO 中进行高通量筛选,发现 Aurora 激酶(Aurora kinases)、检查点激酶 1(check point kinase, CHK)、雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)和 Polo 样激酶(Polo-like kinase, PLK)抑制剂具有降低 PDO 活性的潜能,而在对吉西他滨治疗有抵抗性的 PDO 中,CHK 抑制剂普瑞色替(prexasertib)可降低其活性,在 PDO 的皮下移植模型中,prexasertib 能有效抑制肿瘤生长,并且在治疗过程中没有观察到严重的体重减轻,这表明它在体内具有较好的抗肿瘤效果和耐受性,提示该模型在胰腺癌个性化治疗药物发现方面发挥了重要作用<sup>[59]</sup>。

### 3.4 研究疾病的病理机制

由于 PDO 的异种移植模型可以较好地体现肿瘤的异质性<sup>[13]</sup>,准确反映肿瘤的生物学特性,因此,可用于探索肿瘤发展的分子机制。包括肿瘤发生、发展和治疗抵抗的分子途径,最终为研究肿瘤的病理发展提供了一个有力的工具。

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)是发生在胃肠道的罕见癌症,具有独特的组织病理学特征,包括管状结构的丧失和神

经内分泌标志物的弥漫性表达<sup>[60]</sup>。KAWASAKI 等<sup>[61]</sup>建立了 25 个 GEP-NEN 患者来源的 PDO 并进行全面的分子特征分析,全基因组测序揭示了 TP53 和 RB1 基因的频繁改变以及特征性的全染色体杂合性丢失,这些都是 GEP-NENs 的关键分子特征,有利于研究肿瘤发生机制。此外,FANG 等<sup>[62]</sup>通过建立患者源性恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)的 PDO 异种移植模型,不仅能在体外模拟 MPM 的生物学特性,还能在体内模型中再现 MPM 的病理机制,包括肿瘤的形成、侵袭、转移和对药物的反应。综上,使用 PDO 异种移植模型可以观察模型中肿瘤的生长和转移,深入了解癌症的病理机制,提供更接近临床反应的数据,助力新药的开发和验证,并评估潜在的治疗方案。

## 4 总结与展望

PDO 异种移植模型不仅保持了原始肿瘤的生物学特征,药物敏感性和肿瘤侵袭性等基本特点,而且与其他临床前模型相比,具有周期短、成功率高、维持肿瘤异质性等优势,是理想的临床前模型,可用于精准化治疗中药物敏感性测试、药物作用机制的研究、高通量药物筛选以及病理机制研究。此外,将 PDO 异种移植模型与 CRISPR/Cas9 技术结合,不仅可以研究特定基因对疾病发展的影响,也将为患者提供基于个体基因组的定制化治疗方案,未来可针对特定基因突变进行靶向药物治疗研究,以提高治疗的针对性和效果,帮助开发癌症精准治疗新策略。

未来基于 PDO 异种移植模型的应用,还存在一些挑战,如建模过程中类器官的标准化问题。类器官的标准化,应涉及从类器官的制备方法、体外培养条件(包括肿瘤干细胞的提取和培养基中内源性或外源性因子的选择)、鉴定过程等一系列的参数条件。类器官的标准化对于 PDO 异种移植模型高度异质性的展现和成功建立至关重要,这将促进实现个性化治疗,加速治疗方案的临床转化。

综上所述,PDO 异种移植模型在肿瘤精准化治疗研究中发挥了重要作用,使用该模型能有效预估临床治疗的反应,为临床方案的制定提供可靠的参考依据,推动精准化治疗的发展。

## 参 考 文 献 (References)

- [ 1 ] PANCHAL K, SAHOO R K, GUPTA U, et al. Role of targeted immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treatment: an overview [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107508.
- [ 2 ] SACHS N, DE LIGT J, KOPPER O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 373–386.
- [ 3 ] MAHADEVAN K K, MCANDREWS K M, LEBLEU V S, et al. KRASG12D inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1606–1620.
- [ 4 ] GANESH K, WU C, O'ROURKE K P, et al. A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1607–1614.
- [ 5 ] DEL N J FLORES-TÉLLEZ T, BAENA E. Experimental challenges to modeling prostate cancer heterogeneity [J]. *Cancer Lett*, 2022, 524: 194–205.
- [ 6 ] LABRIE M, BRUGGE J S, MILLS G B, et al. Therapy resistance: opportunities created by adaptive responses to targeted therapies in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(6): 323–339.
- [ 7 ] ZHU L, JIANG M, WANG H, et al. A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1351.
- [ 8 ] STEINBICHLER T B, DUDÁS J, SKVORTSOV S, et al. Therapy resistance mediated by cancer stem cells [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 156–167.
- [ 9 ] WANG R C, WANG Z. Precision medicine: disease subtyping and tailored treatment [J]. *Cancers*, 2023, 15(15): 3837.
- [ 10 ] TRASTULLA L, NOORBAKHS J, VAZQUEZ F, et al. Computational estimation of quality and clinical relevance of cancer cell lines [J]. *Mol Syst Biol*, 2022, 18(7): e11017.
- [ 11 ] BEN-DAVID U, HA G, TSENG Y Y, et al. Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(11): 1567–1575.
- [ 12 ] XIAN L, ZHAO P, CHEN X, et al. Heterogeneity, inherent and acquired drug resistance in patient-derived organoid models of primary liver cancer [J]. *Cell Oncol*, 2022, 45(5): 1019–1036.
- [ 13 ] KOPPER O, DE WITTE C J, LÖHMUSSEAR K, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity [J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 838–849.
- [ 14 ] ABDOLAH 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.
- [ 15 ] TUVESON D, CLEVERS H. Cancer modeling meets human organoid technology [J]. *Science*, 2019, 364(6444): 952–955.
- [ 16 ] FUJII M, SHIMOKAWA M, DATE S, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(6): 827–838.
- [ 17 ] GAO D, VELA I, SBONER A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer [J]. *Cell*, 2014, 159(1): 176–187.
- [ 18 ] BOJ S F, HWANG C I, BAKER L A, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 324–338.
- [ 19 ] ROPER J, TAMMELA T, CETINBAS N M, et al. *In vivo* genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(6): 569–576.
- [ 20 ] O'ROURKE K P, LOIZOU E, LIVSHITS G, et al. Transplantation of engineered organoids enables rapid generation of metastatic mouse models of colorectal cancer [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(6): 577–582.
- [ 21 ] ZEHIR A, BENAYED R, SHAH R H, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10, 000 patients [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 703–713.
- [ 22 ] XIANG K, WANG E, MANTYH J, et al. Chromatin remodeling in patient-derived colorectal cancer models [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(16): e2303379.
- [ 23 ] GUILLEN K P, FUJITA M, BUTTERFIELD A J, et al. A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(2): 232–250.
- [ 24 ] LAI Y, WEI X, LIN S, et al. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 106.
- [ 25 ] ROIFE D, KANG Y A, WANG L, et al. Generation of patient-derived xenografts from fine needle aspirates or core needle biopsy [J]. *Surgery*, 2017, 161(5): 1246–1254.
- [ 26 ] 王洁, 赵菊梅, 魏晓丽, 等. 基于 PDX 模型的胃癌转移相关基因研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(5): 663–667.
- [ 27 ] WANG J, ZHAO J M, WEI X L, et al. Research of metastasis-related genes based on the patient-derived gastric cancer xenograft model [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(5): 663–667.
- [ 27 ] LEE S H, HU W, MATULAY J T, et al. Tumor evolution

- and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 515–528.
- [28] KISSEL M, BERNDT S, FIEBIG L, et al. Antitumor effects of regorafenib and sorafenib in preclinical models of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63): 107096–107108.
- [29] 李鹏, 黄敏丽, 谭邓旭, 等. 胰腺癌类器官模型的构建与应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(6): 40–46.  
LI P, HUANG M L, TAN D X, et al. Construction and application of patient-derived pancreatic tumor organoid model [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(6): 40–46.
- [30] REN X, CHEN W, YANG Q, et al. Patient-derived cancer organoids for drug screening: basic technology and clinical application [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(8): 1446–1454.
- [31] DEKKERS J F, VAN VLIET E J, SACHS N, et al. Long-term culture, genetic manipulation and xenotransplantation of human normal and breast cancer organoids [J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(4): 1936–1965.
- [32] DUARTE A A, GOGOLA E, SACHS N, et al. BRCA-deficient mouse mammary tumor organoids to study cancer-drug resistance [J]. *Nat Methods*, 2018, 15(2): 134–140.
- [33] WU H, UCHIMURA K, DONNELLY E L, et al. Comparative analysis and refinement of human PSC-derived kidney organoid differentiation with single-cell transcriptomics [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(6): 869–881.
- [34] CRUZ-ACUÑA R, KARIUKI S W, SUGIURA K, et al. Engineered hydrogel reveals contribution of matrix mechanics to esophageal adenocarcinoma and identifies matrix-activated therapeutic targets [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(23): e168146.
- [35] SPAGNOL G, SENSI F, DE TOMMASI O, et al. Patient derived organoids (PDOs), extracellular matrix (ECM), tumor microenvironment (TME) and drug screening: state of the art and clinical implications of ovarian cancer organoids in the era of precision medicine [J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 2059.
- [36] YANG R, YU Y. Patient-derived organoids in translational oncology and drug screening [J]. *Cancer Lett*, 2023, 562: 216180.
- [37] SERVANT R, GARIONI M, VLAJNIC T, et al. Prostate cancer patient-derived organoids; detailed outcome from a prospective cohort of 81 clinical specimens [J]. *J Pathol*, 2021, 254(5): 543–555.
- [38] MAIER C F, ZHU L, NANDURI L K, et al. Patient-derived organoids of cholangiocarcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8675.
- [39] HIRT C K, BOOIJ T H, GROB L, et al. Drug screening and genome editing in human pancreatic cancer organoids identifies drug-gene interactions and candidates for off-label treatment [J]. *Cell Genom*, 2022, 2(2): 100095.
- [40] RIOS A C, CLEVERS H. Imaging organoids; a bright future ahead [J]. *Nat Methods*, 2018, 15(1): 24–26.
- [41] NAMEKAWA T, IKEDA K, HORIE-INOUE K, et al. Application of prostate cancer models for preclinical study: advantages and limitations of cell lines, patient-derived xenografts, and three-dimensional culture of patient-derived cells [J]. *Cells*, 2019, 8(1): 74.
- [42] KNEZEVIC C E, CLARKE W. Cancer chemotherapy: the case for therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1): 6–19.
- [43] BAHADOER R R, DIJKSTRA E A, VAN ETTEN B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 29–42.
- [44] CONROY T, BOSSET J F, ETIENNE P L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 702–715.
- [45] GILLESPIE M A, STEELE C W, LANNAGAN T R M, et al. Pre-clinical modelling of rectal cancer to develop novel radiotherapy-based treatment strategies [J]. *Oncol Rev*, 2021, 15(1): 511.
- [46] FELCHLE H, BRUNNER V, GROLL T, et al. Novel tumor organoid-based mouse model to study image guided radiation therapy of rectal cancer after noninvasive and precise endoscopic implantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 118(4): 1094–1104.
- [47] KELLEY R K, BRIDGEWATER J, GORES G J, et al. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 353–363.
- [48] KUSAKABE M, TAGUCHI A, TANIKAWA M, et al. Application of organoid culture from HPV18-positive small cell carcinoma of the uterine cervix for precision medicine [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7): 8476–8489.
- [49] CATALANO A, IACOPELTA D, CERAMELLA J, et al. Multidrug resistance (MDR): a widespread phenomenon in pharmacological therapies [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 616.
- [50] VLACHOGIANNIS G, HEDAYAT S, VATSIOU A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of

- metastatic gastrointestinal cancers [J]. *Science*, 2018, 359(6378): 920–926.
- [51] BRIDGEMAN V L, VERMEULEN P B, FOO S, et al. Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models [J]. *J Pathol*, 2017, 241(3): 362–374.
- [52] RISDON E N, CHAU C H, PRICE D K, et al. PARP inhibitors and prostate cancer: to infinity and beyond BRCA [J]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e115-e129.
- [53] SUN D, GAO W, HU H, et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7): 3049–3062.
- [54] PEARSON C, SCHAPIRO L, PEARSON S D. The next generation of rare disease drug policy: ensuring both innovation and affordability [J]. *J Comp Eff Res*, 2022, 11(14): 999–1010.
- [55] BERKERS G, VAN MOURIK P, VONK A M, et al. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(7): 1701–1708.
- [56] SPRINGFELD C, FERRONE C R, KATZ M H G, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(5): 318–337.
- [57] VAZIRI-GOHAR A, HUE J J, ABBAS A, et al. Increased glucose availability sensitizes pancreatic cancer to chemotherapy [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3823.
- [58] MOORE M J, GOLDSTEIN D, HAMM J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1960–1966.
- [59] WATANABE S, YOGO A, OTSUBO T, et al. Establishment of patient-derived organoids and a characterization-based drug discovery platform for treatment of pancreatic cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 489.
- [60] SEIDLITZ T, STANGE D E. Gastrointestinal cancer organoids—applications in basic and translational cancer research [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10): 1459–1470.
- [61] KAWASAKI K, TOSHIMITSU K, MATANO M, et al. An organoid biobank of neuroendocrine neoplasms enables genotype-phenotype mapping [J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1420–1435.
- [62] FANG X, SHU L, CHEN T, et al. Organoids derived from patients provide a new opportunity for research and individualized treatment of malignant peritoneal mesothelioma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 12.

[收稿日期] 2024-07-01