

# 类器官在胃癌发病机制、药物筛选及个性化治疗中的研究进展

于蕾<sup>1</sup>, 崔宏伟<sup>2</sup>

1. 内蒙古自治区中医院药剂科, 内蒙古 呼和浩特 010020;

2. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院(内蒙古医科大学附属肿瘤医院) 科研部, 内蒙古 呼和浩特 010020

**摘要:** 胃癌是人类第五大常见的恶性肿瘤,是癌症相关死亡的第三大主要原因。根据肿瘤分期,围手术期化疗支持的内镜或手术切除是患者唯一的治疗选择。由于缺少可靠的生物标志物且早期缺乏特异性的临床表现,胃癌的早期检测具有挑战性,总体存活率仍然很差。传统上,在体外和动物模型中使用癌细胞系研究胃肠道中肿瘤起始和进展的机制,但体外细胞培养的方法与大量的异常基因组突变体相关联,导致这些异常基因组突变体就其(转移性)行为或对治疗的反应而言不再准确反映肿瘤的原始状态。而类器官是在三维培养的细胞聚集体,其生长特性与其原始组织相似。由于类器官是由新鲜的活检组织进行培养,保留了原始组织的遗传表型和行为特征方式,具有无限的自我更新和增殖能力。患者来源的类器官(PDO)库起着活的生物库的作用,可以对组织的特定功能、发育和疾病进行深入分析。胃癌 PDO 的成功建立为多种临床转化应用开辟了新前景。本文概述类器官发展进程、胃类器官的建立及类器官在胃癌中的应用,探讨当前类器官模型应用的局限性及可能的改进方法,以期在未来的基础研究和转化研究中,尤其在药物发现和个性化医学领域中实现最大获益。

**关键词:** 胃癌; 类器官; 三维培养系统; 药物筛选; 个性化治疗

中图分类号: R735.2 R318.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)07-1096-05

## Research progress of organoids in the pathogenesis, drug screening and personalized treatment of gastric cancer

YU Lei\*, CUI Hongwei

\* Pharmacy Department of Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot, Inner Mongolia 010020, China

Corresponding author: CUI Hongwei, E-mail: cuihw2001423@163.com

**Abstract:** Gastric cancer ranks as the fifth most common human malignancy and the third leading cause of cancer related deaths. Depending on tumor stage, endoscopic or surgical resection supported by perioperative chemotherapy is the only curative option for patients. Due to lack of reliable biomarkers and specific early clinical manifestations, the early detection of gastric cancer is challenging, so the overall survival rate remains poor. Traditionally, the mechanisms of tumor initiation and progression in the gastrointestinal tract were studied using cancer cell lines *in vitro* and animal models, but the abnormal genomic variants could not accurately reflect the original state of tumor cells in terms of their metastatic characteristics or response to treatment because of method of *in vitro* cell culture being associated with a large number of abnormal genomic variants. However, organoids are cell aggregates cultured in three-dimensions, and their growth characteristics are similar to the original tissues. Being cultured from fresh biopsy tissue, the organoids retain the genetic phenotype and behavioral characteristics of the original tissue and have unlimited self-renewal and proliferation ability. The patient-derived organoid (PDO) serves as a living biobank for an in-depth analysis of tissue-specific functions, development and diseases. The successful establishment of gastric cancer PDOs opens up new perspectives for various clinical transformation applications. This paper summarizes the development process of organoids, the establishment of gastric organoids and its application in gastric cancer, to discuss the limitations of the current organoid model application and possible improvement methods, in order to maximize the benefits in the future basic research and translational research, especially in the field of drug discovery and personalized medicine.

**Keywords:** Gastric cancer; Organoids; Three-dimensional culture system; Drug screening; Personalized treatment

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.07.027

基金项目: 内蒙古自治区“草原英才”工程青年创新创业人才二层次(2020-44); 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08021); 教育部春晖计划项目(20180056)

通信作者: 崔宏伟, E-mail: cuihw2001423@163.com

出版日期: 2023-07-20

**Fund program:** The Second Level of Young Innovation and Entrepreneurship Talents of the "Grassland Talents" Project of Inner Mongolia Autonomous Region(2020-44); Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region(2021MS08021); Chunhui Project of Education Ministry(20180056)

癌症仍然是全球主要的公共卫生问题,根据《2020年全球癌症统计》的数据,全球范围内将会有1 810万癌症新发病例和960万癌症死亡病例,其中胃癌的死亡率位居前列<sup>[1]</sup>。一直以来,从人类癌症衍生出的二维细胞系是研究人类肿瘤最常使用的模型,例如用于食管癌研究的SKGT4细胞系和用于胃癌研究的AGS细胞系,这些细胞系的增殖速度很快,并且易于进行遗传修饰,还经常被用来测试药物适用性<sup>[2]</sup>。但是,像这种传统的癌症模型通常源自单个癌细胞的亚克隆,不能重现原始肿瘤的异质性。此外,连续多次的传代导致癌症模型中出现了原发性肿瘤中未发现的异常遗传积累,这些因素使得临床研究变得更加复杂<sup>[3]</sup>。类器官的出现使一定程度上解决了这些问题。胃癌类器官不但表现出胃癌各种亚型的形态、组织学特征以及分子景观,有实验还证实胃癌类器官可以维持肿瘤的异质性<sup>[3]</sup>,这为学界对胃癌的进一步研究提供了非常大的帮助。本篇综述将探讨胃癌类器官模型在抗肿瘤药物筛选、个性化治疗研究及预测个体患者治疗效果等方面的最新进展,类器官模型应用的局限性及可能的改进方法,以期在将来的基础研究和转化研究中,尤其是在药物发现和个性化医学领域中实现最大获益。

## 1 类器官的概述

类器官是一种由不同类型干细胞通过自组织方式制备,能够模拟原生物官结构和功能的一类三维“微器官模型”。相比传统的二维培养模型,类器官代表着一种能够概括整个生物体生理过程的创新技术,具有更接近生理细胞组成和行为、更稳定的基因组、更适合于生物转染和高通量筛选等优势。而与动物模型相比,类器官模型的操作更简单,还能用于疾病发生和发展等研究。一个多世纪前,用于器官发生研究的首次悬滴培养或分解-再聚集实验揭示了细胞相互作用及自组织成器官样结构的内在能力<sup>[4]</sup>。随后的数十年关于干细胞和细胞外基质生物学的工作,主要集中于细胞培养技术的不断改进和创新,为类器官培养系统的发展奠定了基础。2009年, Schutgens等<sup>[5]</sup>对小肠干细胞的分离培养时发现,单个干细胞可以以自组织的形式形成肠道的隐窝绒毛结构,类器官的概念也由此提出。但出乎意料的是,用于类器官生长的培养方案相当简单,却建立在多年肠道干细胞生态位研究的基础上。如 Sato等<sup>[6]</sup>所做的开创性研究所述,从小肠上皮中分离出的单个Lgr5阳性干细胞,共培养于包含来自肠道干细胞微环境生长信号因子的培养基及Matrigel®(一种从Engelbreth-Holm-Swarm肿瘤中分离出的细胞外基质)。随后,通过调整培养条件,成功地将类器官培养物的操作方案应用于包括结肠、胃、前列腺、肝脏、输卵管、乳腺、唾液腺、子宫内膜、胎盘、

胰腺和肺等其他器官。Lancaster和Knoblich<sup>[7]</sup>提出的一个更明确的定义是基于三个必须满足的基本要求:首先,类器官必须包含其建模器官的一种以上细胞类型;第二,它必须概括该器官的某些特定功能;第三,细胞应具有与器官相似的空间组织。Huch和Koo<sup>[8]</sup>提出的类器官的定义略有不同似乎更合适。他们将类器官定义为三维结构,在这种结构中,细胞自发地自组织成祖细胞和分化的功能细胞类型,类似于原始器官并概括了其某些功能。

目前,类器官的研究主要应用于如疾病模型的建立、抗癌药物筛选、药物不良反应研究及为基因和细胞疗法服务等方面。同时,类器官技术还存在包括缺少诸如血管形成、神经支配等重要的生理过程体现,部分组织结构异常等障碍。

## 2 胃类器官的建立

胃类器官的建立可以从正常胃组织和癌性胃组织中取材,研究人员用3D方式模拟体内条件共培养于细胞外基质中。用于培养胃类器官的一般方法是先将肿瘤组织冲洗成小块(2~5 mm<sup>3</sup>)。从大块组织中释放出来肿瘤细胞,然后重悬于基质胶中并覆盖于含有类器官培养所必需成分的培养基上。基质胶是一种从Engelbreth-Holm鼠群肿瘤中提取的基底膜基质,包含细胞外基质成分层黏连蛋白、IV型胶原蛋白和entactin等<sup>[9]</sup>。基质胶为类器官提供了一个凝胶状的基质,使其可以在三维上延伸和扩散。培养基中添加了对上皮细胞的增殖和成熟起着十分重要作用的因子,如表皮生长因子(EGF)、头蛋白、R-spondin1、Wnt、成纤维细胞生长因子(FGF)、胃泌素、转化生长因子(TGF)、烟酰胺、胰岛素样生长因子(IGF)和p38抑制剂糖原合酶激酶(GSK)等。但同时这些补充剂使类器官的培养环境变得非常复杂,与传统的二维培养基不同,而且这可能会限制细胞的行为。最初,胃癌类器官在三维基质中以细胞团簇形式出现。3~4 d发育为球形囊状体,周围有分化的细胞,包括干细胞、黏液细胞、胃窝细胞和内分泌细胞。如果培养过程顺利,胃癌类器官就会开始生长、重塑。一旦高度融合,胃癌类器官就可以进行传代培养。传代培养可以使培养物生长好几个月,同时产生大量的生物材料供试验使用,也可以冷冻后使用<sup>[10]</sup>。见笔者自绘图1。

然而,上皮细胞和基质细胞的污染以及癌细胞的缺乏是培养肿瘤类器官的主要挑战。被机械或酶破坏的培养物可以通过类器官培养维持数月,甚至可以被低温保存。此外,肿瘤类器官生物库是由原发性肿瘤或转移性肿瘤创建的。这些生物库为人类胃癌研究提供了生物学途径,方便药物筛选,验证生物标记并实现个性化用药。但是,由于总数不足,肿瘤类器官生物库并不能代表胃癌的遗传异质性<sup>[11]</sup>。

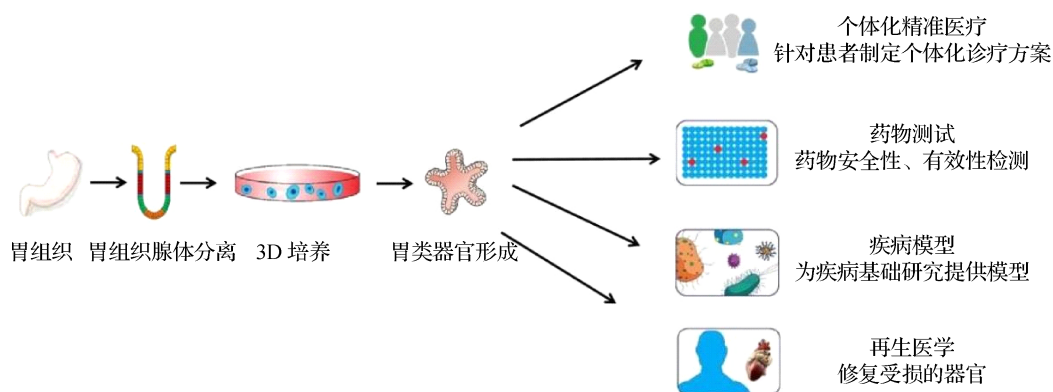


图1 胃类器官形成及潜在应用示意图

Fig. 1 Schematic diagram of gastric organoid formation and potential application

### 3 类器官在胃癌中的应用

3.1 类器官可作为模拟胃癌发生、发展和转移的模型 目前,大量研究已经对靶向导致胃癌发展的特定基因和分子事件以及类器官精确地模拟疾病进展进行了报道。Nanki 等<sup>[12]</sup>通过敲除肿瘤抑制因子 CDH1 (CDH1 在细胞-细胞黏附中起作用)诱导正常胃类器官转变成胃癌形态。在 CDH1-KO 类器官中进一步敲除癌基因 RHOA (RHOA 属于 Ras 超家族,是一种 Rho GTP 酶)能够使其恢复到正常形态,这表明,在正常的类器官中可以诱导出恶性表型,并且具有恶性表型的类器官还可以模拟回归正常形态的过程,这使得类器官在研究肿瘤发生的起始事件中具有重要作用。因此,类器官可能成为在研究激活或抑制特定基因后所导致的肿瘤表型发展方面的有力工具。

与传统的二维癌细胞系不同,类器官具有建模癌症发展的独特能力。在形态学上,正常胃类器官和同一患者的肠化生病变的类器官没有区别。但肠化生来源的类器官含有尾部同源异型盒基因 2 (CDX2) 标记,而正常类器官则没有。同样,来自同一患者的异型增生和浸润性肿瘤类器官均表达具有代表性的胃癌早期突变,然而,它们具有独特的染色体模式和独特的基因突变,因此类器官能够体现从异型增生到腺癌的重要转变过程。这些研究表明,由癌前病变产生的类器官可以准确地代表癌症发生的事件顺序,这在传统的二维细胞系中是不可能的,因此类器官可作为识别和靶向调控肿瘤发展关键突变的有用工具。

3.2 类器官可用于研究幽门螺杆菌在胃癌进程中的作用 研究人员将幽门螺杆菌显微注射到人类胃类器官系统中后,可以用于幽门螺杆菌发病机制的基础研究,目前也已经开发出了幽门螺杆菌感染的类器官模型。由于在大多数现有的组织源性类器官模型中都缺乏免疫细胞,因此可以独立于宿主免疫反应来研究幽门螺杆菌和胃上皮细胞之间的相互作用<sup>[13]</sup>。2019 年 Holokai 等<sup>[14]</sup>通过将幽门螺杆菌感染的人的胃类器官与宿主免疫细胞共同培养,建立了一个体外模型来研究胃上皮细胞和 T 淋巴细胞对感染的相互作用。结果表明幽门螺杆菌可以通过调节免疫检查点及其相关的 T 细胞功能

来阻碍免疫系统对胃上皮细胞的作用。Bertaux-Skeirik 等<sup>[15]</sup>还通过用幽门螺杆菌感染来源于人的胃类器官和来源于小鼠的胃类器官来确定 CD44 在幽门螺杆菌感染诱导的胃上皮细胞增殖中的作用。总体而言,这些受感染的类器官模型为研究幽门螺杆菌与胃上皮或微环境之间的相互作用提供了机会,而在这之前,对这方面的研究总是会受到细胞培养去分化和动物模型等问题的限制。

3.3 建立用于新型药物筛选的胃癌类器官生物库 近年来,针对各种癌症类型的类器官生物库已经建立。其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,并为临床前开发的新合成药物的药敏性筛选提供了丰富的生物学材料。用于筛选新疗法的常规体外癌症模型是单层二维癌细胞系 (CCL) 培养。二维培养模型将细胞黏附到人造基质 (塑料或玻璃) 上,对其施加人为的几何和机械约束。这样的二维培养会影响细胞极性,并因此影响肿瘤表型。近几年,三维培养系统已经被开发出来,它可以更好地模仿组织的功能。原因有以下几个: (1) 具有不同增殖速率层中的细胞组织; (2) 营养物质、氧气和代谢废物的扩散梯度的形成; (3) 细胞间相互作用的特异性; (4) 特定基因的表达; (5) 化学抗性的诱导。目前已经报道了几种三维培养模型,主要是多细胞肿瘤球体 (MCTS) 和患者来源的肿瘤类器官 (PDO) <sup>[16-17]</sup>。

现在已有很多项研究利用类器官进行药物筛选。在一项研究中,研究人员选择来源于 7 名患者的 9 种胃癌类器官进行药物筛选。在胃癌类器官中测试了 37 种癌症疗法,实验结果与实际临床情况一致: 对 5-氟尿嘧啶和顺铂具有耐药性,对奥沙利铂、表柔比星和紫杉醇敏感。另外,类器官可以用作高通量筛选罕见癌症和疾病的药物开发的平台 (如鼻咽癌, Alagille 综合征和脂质体脂酶缺乏症) <sup>[18-19]</sup>。这些数据表明,在进行临床试验前,用类器官生物库筛选新型疗法是十分必要的。

3.4 个性化治疗 从临床前开发到获得美国食品和药品管理局批准的过程中,开发癌症药物所需的相关费用约为 7.198 亿美元。将新开发的药物带入临床需要高额的费用和漫长的时间 (大约 5 至 15 年)。这大大限制了研究人员向患者提供新疗法的能力。另一个原因与患者来源移植瘤模型 (patient-de-

rived xenograft, PDX)的创建有关,该模型不但十分昂贵,而且用它进行药物测试需要4~8个月<sup>[20]</sup>。而类器官的出现解决了这一问题。直接从患者身上取材建立的胃癌类器官可用于细胞毒性的测试,确定靶向药物方案的标准,为胃癌的个性化治疗创造了条件。目前,胃癌类器官大部分是由手术切除的肿瘤标本培养产生的。虽然外科手术为类器官的培养提供了丰富的组织,但是,许多已经处于胃癌转移期的患者不适合进行手术,还有一些已经接受辅助治疗的患者也无法从此受益。因此,为了针对个体患者进行个性化治疗,必须探索创建类器官的新途径。原则上,人源肿瘤类器官模型(PDO)可以在受影响的组织中快速进行离体药物测试。由于可以在组织衍生后的几周内产生结果,因此该系统具有成为为患者进行个性化治疗的选择平台的潜力。对于癌症,尽管类器官能够在临床前研究中实现高通量筛选,但尚不清楚在PDO中能否保留肿瘤的遗传概貌。为了验证这个问题,Weeber等<sup>[21]</sup>进行了全基因组测序,分析了来自转移性大肠癌患者的14种类器官中的1977个与癌症相关的基因,结果表明,来自同一患者的大肠癌类器官和活检样本之间,体细胞突变的一致性为90%,DNA拷贝数图谱的相关系数为0.89。另一项研究比较769名患有各种癌症(包括结肠癌)患者中的56个PDO和19个与其对应的PDX,结果:PDO和PDX均显示了原发肿瘤的组织病理学特征,包括在人类大肠癌(CRC)和胰腺导管腺癌(PDAC)中观察到的细胞增殖增加和管腔形成<sup>[22]</sup>。这些发现表明,PDO能够捕获原发肿瘤的基因型和表型特征,为类器官在癌症的个体化治疗中的应用提供了有力的证据。

近几年,研究人员研究出了一种通过食管胃十二指肠镜(EGD)成功建立胃癌类器官的新技术。许多疑似胃癌的患者将接受EGD诊断和分期,接下来从EGD活检样本中创建类器官并进行药物敏感性测试,这种方法为那些不适合进行手术干预的患者提供了一种新的可能。利用这种技术已经产生了丰富的EGD衍生的类器官,并在类器官建立的两周内测试多种标准的护理药物方案和联合疗法,为临床上确定个体患者的最佳疗法提供了有一个价值的模型<sup>[23-24]</sup>。

由于胃癌类器官培养时间短,能够准确反映出个体患者肿瘤的特征,因此胃癌类器官在预测患者的药物敏感性方面显示出很高的临床实用性。目前,胃癌类器官的这项独特的优势正在人类临床试验中进行评估。研究人员从可进行手术切除的癌症患者体内产生的胃癌类器官与患者本身同时使用新辅助疗法治疗,并将体外细胞毒性与体内反应进行比较。胃癌类器官的出现不仅可以用来测试各种药物,还能预测出晚期胃癌患者的最佳治疗方法<sup>[25]</sup>。

#### 4 类器官的局限性

近年来类器官技术发展迅速,研究人员也在尝试使用不同的培养方法开发类器官模型。在大多数器官模型中必须使用Matrigel或其他动物衍生出的基质来使细胞聚集成三维结构。但是,这些基质的组成尚不明确,对于后续步骤的进行(包括DNA或RNA分离,CRISPR-Cas9编辑甚至冷冻保存),

去除基质胶至关重要。后来有很多研究开发了其他基于支架的技术和不依赖Matrigel的平台,来代替Matrigel的使用。例如,在计算出肠类器官形成的关键的细胞外基质参数后,Gjorovski等<sup>[26]</sup>就研究出了新的类器官培养系统。

虽然类器官的出现克服了体内研究和动物模型研究的局限性,但是由于它们缺乏一些非癌细胞成分,例如间充质组织、神经细胞和免疫细胞,因此它们并不能概括器官的整体结构和功能。另外,为了维持类器官的增殖状态,目前大多数类器官模型都处于未分化状态。为了使类器官自发产生分化细胞,就需要进行人为干预。但这样一来就无法获得纯肿瘤类器官<sup>[27-28]</sup>。当前,获得纯肿瘤类器官最常使用的方法之一就是在其相应的癌症中选择携带突变的肿瘤细胞,例如用于PDAC类器官的KRAS基因<sup>[29]</sup>和用于胃癌类器官的肿瘤抑制因子P53(TP53)基因<sup>[12,30]</sup>。然而,这种方法并不适用于所有癌症,并且某些特定的癌症亚型以及肿瘤内异质性在选择过程中可能会丢失。

#### 5 小结与展望

与传统的体外模型相比,类器官技术具有更精确的胃癌建模能力。它们保留了胃癌的生物标志物,并根据原发肿瘤的组织学和分子亚型表现出不同的形态。尤其是在表征和理解发育、组织稳态和疾病方面开辟了新的可能性。胃癌类器官还体现了癌症发生和转移过程中重要分子的变化。与体内模型相比,它们的造价低,耗时少,成为药物筛选的合适载体。尽管胃癌类器官具有独特的体外模型,但无法模拟体内的肿瘤微环境。但胃癌类器官仍克服了精密医学中目前的局限性,能够从活检过程中取材并产生胃癌类器官,测试多种药物方案,在可进行临床操作的时间段内进行有效的药物治疗,从而为胃癌患者提供个性化治疗的途径。目前,正常组织的类器官在实验室中广泛使用,例如CRISPR/Cas9基因编辑,细菌或病毒感染以及移植检测;已经建立并详细描述了来自不同癌症实体的大型人类癌症类器官生物库;类器官库提供了人类癌症资源来分析活细胞中的癌症生物学以及基于药物反应测试的个体化癌症治疗已变得可行。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein-Barr virus infection and high-and low-microsatellite instability[J]. J Pathol Clin Res, 2019, 5(4): 227-239.
- [3] Busslinger GA, Lissendorp F, Franken IA, et al. The potential and challenges of patient-derived organoids in guiding the multimodality treatment of upper gastrointestinal malignancies [J]. Open Biol,

- 2020, 10(4): 190274.
- [4] Simian M, Bissell MJ. Organoids: a historical perspective of thinking in three dimensions[J]. J Cell Biol, 2017, 216(1): 31-40.
- [5] Schutgens F, Clevers H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 211-234.
- [6] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265.
- [7] Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies[J]. Science, 2014, 345(6194): 1247125.
- [8] Huch M, Koo BK. Modeling mouse and human development using organoid cultures[J]. Development, 2015, 142(18): 3113-3125.
- [9] Rodig SJ. Embedding cultured cells in matrigel for staining[J]. Cold Spring Harb Protoc, 2021(3): pdb. prot099671.
- [10] Seidlitz T, Merker SR, Rothe A, et al. Human gastric cancer modeling using organoids[J]. Gut, 2019, 68(2): 207-217.
- [11] 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.
- [12] Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, et al. Divergent routes toward Wnt and R-spondin niche independency during human gastric carcinogenesis[J]. Cell, 2018, 174(4): 856-869.e17.
- [13] Lau HCH, Kranenburg O, Xiao HP, et al. Organoid models of gastrointestinal cancers in basic and translational research[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(4): 203-222.
- [14] Holokai L, Chakrabarti J, Broda T, et al. Increased programmed death-ligand 1 is an early epithelial cell response to *Helicobacter pylori* infection[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(1): e1007468.
- [15] Bertaux-Skeirik N, Feng R, Schumacher MA, et al. CD44 plays a functional role in *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell proliferation[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(2): e1004663.
- [16] Sensi F, D'Angelo E, D'Aronco S, et al. Preclinical three-dimensional colorectal cancer model: the next generation of *in vitro* cell drug efficacy evaluation[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1): 181-191.
- [17] Katt ME, Placone AL, Wong AD, et al. *In vitro* tumor models: advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2016, 4: 12.
- [18] Skardal A, Devarasetty M, Rodman C, et al. Liver-tumor hybrid organoids for modeling tumor growth and drug response *in vitro*[J]. Ann Biomed Eng, 2015, 43(10): 2361-2373.
- [19] Haugabook SJ, Ferrer M, Ottinger EA. *In vitro* and *in vivo* translational models for rare liver diseases[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(5): 1003-1018.
- [20] Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(11): 1569-1575.
- [21] Weeber F, van de Wetering M, Hoogstraat M, et al. Preserved genetic diversity in organoids cultured from biopsies of human colorectal cancer metastases[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(43): 13308-13311.
- [22] Pauli C, Hopkins BD, Prandi D, et al. Personalized *in vitro* and *in vivo* cancer models to guide precision medicine[J]. Cancer Discov, 2017, 7(5): 462-477.
- [23] Gao M, Lin M, Rao M, et al. Development of patient-derived gastric cancer organoids from endoscopic biopsies and surgical tissues[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(9): 2767-2775.
- [24] Lin M, Gao M, Cavnar MJ, et al. Utilizing gastric cancer organoids to assess tumor biology and personalize medicine[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(7): 509-517.
- [25] Haag GM, Czink E, Ahadova A, et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2019, 144(7): 1697-1703.
- [26] Gjorevski N, Sachs N, Manfrin A, et al. Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture[J]. Nature, 2016, 539(7630): 560-564.
- [27] Schumacher MA, Aihara E, Feng R, et al. The use of murine-derived fundic organoids in studies of gastric physiology[J]. J Physiol, 2015, 593(8): 1809-1827.
- [28] Wang YL, Kim R, Gunasekara DB, et al. Formation of human colonic crypt array by application of chemical gradients across a shaped epithelial monolayer[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 5(2): 113-130.
- [29] Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression[J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(3): 454-467.e6.
- [30] Yan HHN, Siu HC, Law S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening[J]. Cell Stem Cell, 2018, 23(6): 882-897. e11.

收稿日期: 2022-10-13 修回日期: 2022-11-08 编辑: 石嘉莹