

前列腺癌人源性肿瘤异种移植模型的发展与应用



段剑礼¹, 陈 征^{2,3}, 王玉琢³

1. 中山大学附属第六医院泌尿外科 (广州 510655)
2. 暨南大学附属第一医院泌尿外科 (广州 510630)
3. 不列颠哥伦比亚大学泌尿系研究所 (加拿大不列颠哥伦比亚省温哥华市 V5Z1M9)

【摘要】前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是最常见的男性生殖肿瘤之一, 治疗前若能通过体内外实验准确地反映患者的肿瘤特征、合理预测最佳治疗方案与预后, 将有效提高治疗效率。人源性肿瘤异种移植 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 模型是将不同个体来源的肿瘤直接移植至免疫缺陷的动物体内, 被广泛应用于肿瘤临床前及精准医学研究。本文就 PDX 模型的构建方案、研究进展及在男性 PCa 中的应用进行综述。

【关键词】前列腺癌; PDX 模型; 临床前研究; 精准医学

Recent advances in the application of patient-derived tumor xenograft models in prostate cancer

Jian-Li DUAN¹, Zheng CHEN^{2,3}, Yu-Zhuo WANG³

1. Department of Urology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

3. Department of Urologic Sciences, University of British Columbia, Vancouver Prostate Centre, Vancouver V5Z1M9, BC, Canada

Corresponding author: Zheng CHEN, E-mail: chenzh59@mail2.sysu.edu.cn

【Abstract】 Prostate cancer (PCa) is one of the most common male reproductive tumors. If the tumor characteristics, treatment and prognosis can be accurately predicted through in vivo and in vitro experiments, it will greatly reduce unnecessary pain for patients. The patient-derived tumor xenografts (PDX) models which are widely used in preclinical and precision medicine research, can directly transplant tumors from different individuals into immunodeficient mice. This article will introduce the development, construction and application of the PCa PDX model in detail.

【Keywords】 Prostate cancer; PDX model; Preclinical research; Precision medicine

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202105011

基金项目: 国家自然科学基金 (81902615); 广东省科技计划项目 (2020A1414010348)

通信作者: 陈征, 博士, 不列颠哥伦比亚大学博士后, E-mail: chenzh59@mail2.sysu.edu.cn

2021 年最新数据显示全球有超过 141 万例前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 新发病例, 在全部肿瘤新发病例中高居第三, 相关死亡病例有 37.5 万例, 是男性的第五大死因^[1]。中国男性自 60 岁起进入 PCa 发病高峰期, 且 PCa 发病率与死亡率随年龄增长呈上升趋势, 并有逐步低龄化的征象^[2-3]。研究数据表明, 由于患者之间存在个体差异, 约 15% 的 PCa 患者有较高的疾病进展风险, 对相同的治疗方案表现出高复发、易转移和高致死率等特点, 增加了患者预后的不确定性^[4]。随着精准医学的发展, 根据 PCa 患者的个体化肿瘤特征施行不同的治疗方案是未来的主要发展方向^[5-6]。在免疫缺陷的小鼠中构建人源性肿瘤异种移植 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 模型, 不仅可以避免肿瘤细胞被异体攻击, 更重要的是可借助小鼠体内微环境模拟人体内肿瘤细胞的适宜生长环境, 更完整的保留亲代基因型, 降低外界对基因突变的干扰, 较好的体现了个体化肿瘤特征^[7]。PDX 模型在研究癌症进展、制定个体化治疗方案和临床前药效测试等方面发挥着独特的优势, 被广泛应用于肿瘤的研究中。本研究主要围绕 PDX 模型在男性 PCa 中的相关研究进行综述。

1 前列腺癌 PDX 模型的构建

完整的 PDX 模型构建包括人源肿瘤组织的获取、免疫缺陷小鼠的选择和植入部位的选择三部分。

1.1 人源肿瘤组织的获取

获取人体 PCa 组织的主要方式是手术切除和肿瘤病灶穿刺。将获取的肿瘤组织先放至培养液中转运至实验室, PBS 清洗后在无菌操作下切成 3~4 mm 小碎块或直接裂解为单个细胞的悬浮液, 再将其导入小鼠的预定种植位置即完成前列腺肿瘤的初次接种^[8]。为提高肿瘤种植的成功率, 常将基质胶或成纤维细胞等与肿瘤微环境相关的物质一同注入小鼠体内, 肿瘤增长稳定后, 可进行再次传代或冻存, 但经冻存的肿瘤组织其传代效率相对较低^[9-10]。

1.2 免疫缺陷小鼠的选择

1976 年, Schroeder 等首次将人源性 PCa 组织种植到裸鼠中并成功回收, 同时设计对照试验验证了雄激素在人 PCa 组织来源的异种移植中具

有重要作用, 此后裸鼠在 PCa 的 PDX 模型中被广泛应用^[11]。此类小鼠的优势在于通体无毛发较易观察皮下成瘤的范围, 同时由于先天缺乏胸腺细胞导致裸鼠无细胞免疫, 有利于异种肿瘤细胞的生长。但裸鼠的不同基因遗传背景可影响异种移植的成功率, 且裸鼠体内仍保留部分体液免疫和非特异性免疫, 使得裸鼠尚不能制成最理想的 PDX 模型^[12]。SCID 小鼠因 Prkdc 基因突变导致细胞免疫和体液免疫双重缺失, 减少了肿瘤被攻击的可能性。该类小鼠拥有较完善的非特异性免疫系统, 随年龄增长体内可能会产生 T 细胞和 B 细胞, 称为渗漏现象^[13]。基于此, 后续研究对 SCID 小鼠进行改良, 开发出拥有低活性 NK 细胞和低渗漏率的 NOD-SCID 小鼠和缺乏 NK 细胞的 NSG 小鼠, 并在 PCa-PDX 模型构建中均取得不错的效果^[14-15]。由于 NOD-SCID 和 NSG 小鼠价格昂贵, 对生长环境要求较高, 目前在 PCa-PDX 模型构建中应用最广泛的仍是裸鼠和 SCID 小鼠。

1.3 植入部位的选择

常用的植入部位包括皮下种植、原位种植和肾包膜种植。皮下种植指将人源性肿瘤碎片直接种植于小鼠皮下, 优点包括操作简便, 易上手, 同时可清晰监测肿瘤生长。裸鼠的皮下种植均可肉眼观测肿瘤的生长情况, 方便测量与完善实验计划。皮下种植部位常取血供相对丰富之处, 如双侧腹股沟及腋下等, 但由于皮下血供的天然劣势, 皮下移植的成功率不稳定, 在 20%~75% 范围内波动^[16-17]。同时, 皮下种植的肿瘤很少发生转移和扩散, 常为聚集性成团, 不利于肿瘤侵袭性实验的开展。

原位种植指直接将人源性 PCa 接种在小鼠前列腺部位, 其血供相对皮下更为丰富, 一定程度上提高了种植的成功率。原位种植可模拟最接近人类 PCa 发生发展的微环境, 充分考虑了实验调控指标及各项体内因素对 PCa 生长的影响, 使 PDX 模型实验数据更加可信。接种于原位的肿瘤可增加转移的成功率, 较好的模拟肿瘤在前列腺部位的进展过程, 故在大多数 PCa 转移模型研究中均优先考虑使用原位种植^[18-19]。但原位种植技术难度较高, 需耗费大量时间学习及操作, 种植后通常需要借助超声或探查性手术来确认肿瘤的生长情况, 在日常肿瘤测量及转移检测中均离不开影像学的支持。

Wang 等率先成功将人体 PCa 组织种植于肾包膜下, 开创了肾包膜下种植体系^[20]。相比前两种方案, 肾包膜下种植更好地体现了人源性 PCa 的特征, 不仅完整保留了原发 PCa 组织的分子特征、肿瘤异质性、转移能力以及对治疗的反应性等关键生物学特性, 还因血供充足大幅度提高了肿瘤种植的成功率(50%~95%)。同时, 该技术还可从冷冻库中回收 PDX, 提高模型的使用效率。目前活体肿瘤实验室(the living tumor laboratory, LTL)使用肾包膜下移植技术, 已成功建立超过 250 种可移植的 PDX 模型, 广泛用于各种良恶性肿瘤的基础研究、转化研究以及个体化研究中, 体现了肾包膜下种植的独特价值。但该技术仍有不足之处: ①操作复杂, 需要熟练的技术人员完成; ②对小鼠手术损伤较大, 增加了感染的风险; ③因小鼠肾脏较小且肾包膜较脆弱, 操作过程需更加精细; ④与原位种植一样, 该方式也需要依靠影像学技术进行长期观察^[21]。

值得注意的是, 种植成功率除受构建 PDX 模型时的操作步骤和方式选择影响外, 还受以下因素影响: ①雄激素水平, 高、低剂量的雄激素补充对肿瘤种植的生长有不同影响, 故在补充雄激素时需预先估测阈值; ②组织的离体时间, 由于离体组织内部处于缺氧状态, 离体时间越长, 种植成功率越低, 提示种植时应保持组织的新鲜, 并尽可能切成薄片以利于组织的氧供; ③基质微环境, PDX 模型的生长与载体的基质微环境息息相关, 使用新生鼠精囊间质、基质胶或层粘连蛋白等与肿瘤切片混合可重建小鼠体内肿瘤基质微环境, 提高种植成功率^[22-25]。

2 PDX模型的优势与不足

C4-2、LNCap、DU145 等 PCa 细胞系的体外模型或将细胞系直接种植至小鼠体内构建体内模型仍是目前应用最广泛的研究工具, 但由于细胞系本身与患者自身肿瘤差异性较大, 时常会导致实验结果与临床应用并不一致^[26]。相比于传统的细胞培养和类器官模型, PDX 模型的优势在于: ①完整保留了人体肿瘤基因, 拥有更加接近于个体的异质性, 有利于肿瘤基因组的研究和治疗; ②保持了肿瘤在组织学上的持续性, 在肿瘤转移的研究中作用显著; ③接受体内微环境调控和内分泌系统的影响使实验结论更为客观。

但 PDX 模型也存在一定缺陷。如模型构建相对复杂且成本昂贵, 目前仍缺乏大规模量产的技术。初代 PDX 生长速率几天到几个月不等, 而次代及后续的 PDX 模型大约需要 40~50 天才能获得理想大小的肿瘤^[27], 且大多数会在数次传代中停止增殖并逐步衰老^[28]。此外, 鉴于动物体内微环境与人类有所差异, 该技术的发展还受限于异种动物的免疫系统。

值得一提的是, 使用同一亲本来源的组织样本进行体内外双重验证已逐步成为精准医学的共识。类器官是一种三维的培养方式, 即提取来自人体的器官细胞在特定培养环境下增殖成类似器官的小团, 为组织功能的体外实验提供了新方式。由于类器官和原始 PDX 模型之间的转录组和基因组特征高度一致, 故可进行相关 PDX 模型的药物敏感性筛选和基因编辑等实验。有研究利用类器官培养技术实现了去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC) PDX 模型的体外扩增和机制研究^[29]。条件性重编程细胞(conditional reprogramming cell, CRC)技术是指提取人源性细胞并与射线照射后的小鼠成纤维细胞 Swiss 3T3-J2 进行共培养, 从而使人源性细胞长期稳定传代, 该技术改良了原代细胞培养模式, 提高了人源性细胞的扩增产量^[30]。Ci 等将 PCa 组织在体外培养成稳定扩增的 CRC 细胞, 再将该细胞移植于 NOD/SCID 小鼠的肾包膜下, 构建自发性神经内分泌型前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)的 PDX 模型, 不仅保持了肿瘤与人体基因的一致性, 还解决了 PDX 模型不能大量扩增的难题, 同时亦可以在体内外实现高通量化学药物筛选和基因修饰, 为 PDX 模型的构建和应用提供了新的思路^[31]。PCa 中传统细胞系、类器官培养、PDX 模型差异见表 1。

3 PDX模型在前列腺癌中的应用

3.1 PDX模型在局限性前列腺癌中的应用

PC-82 是 1977 年建立的第一个雄激素依赖的 PCa PDX 模型, 来源于 1 例行根治性切除术的 58 岁男性患者, 经过去势和雌激素治疗后, 该模型的生长速度可逐步减缓并退化^[32]。随后, PCa 各个类型的 PDX 模型开始被建立并逐步在体内实验中发挥重要作用(表 2)。在 1991 年至 2005 年期间, 有研究分别从 156 例患者中收集了 261 个 PCa

表1 PCa中传统细胞系、类器官和PDX模型的比较
Table 1. Comparison of traditional cell lines, organoids and PDX models in PCa

特征	细胞系	类器官培养	PDX模型
来源	癌细胞系	临床患者	临床患者
亲本基因稳定性	不稳定	稳定	稳定
生长周期	数天(+)	数周(++)	数月(+++)
扩增速度	+++	++	+
传代成功率	+++	++	+
耗费资金	+	++	+++
用于药物筛选	+++	++	+
细胞可编辑程度	+++	++	+

注: +、++、+++表示程度由低至高。

样本,并将其皮下植入雄性 SCID 小鼠中,这些 PDX 模型被统一命名为 LuCaP PDX^[33], LuCaP 系列基本涵盖了常见的 PCa 类型,其中从 21 个原位 PCa 组织中成功构建了 4 个局限性 PCa 的 PDX 模型,它们很好地验证了人类 PCa 的主要基因组和表型特征的改变,如雄激素受体的扩增、PTEN 缺失、TP53 缺失和突变、RB1 丢失、TMPRSS2-ERG 重排、SPOP 突变等。

原发性 PCa 的转移机制是当前研究热点。一项研究将局限性 PCa 不同部位的组织切片制成不同的 PDX 模型,通过原位种植到小鼠前列腺中来测试每个亚系的转移能力,发现 LTL-220N 和 LTL-221N 亚系是非转移性的,而 LTL-220M 亚系在体内可自发转移,提示在局限性 PCa 中只有少数癌细胞具有转移潜能^[34]。将局限性 PCa 组织种植于雌性小鼠体内可显著抑制肿瘤生长,提示

雌二醇可以通过与雄激素作用无关的机制在动物模型中抑制 PCa 的生长,对 PCa 的早期治疗有指导意义^[35]。值得注意的是,PCa PDX 模型用来评估药物的治疗效果时成本较高且不一定时时准确,有研究将 PCa PDX 模型中的肿瘤组织切片,在体外培养约 6 天后测试其对雄激素拮抗剂的敏感性,发现恩杂鲁胺可显著降低 AR 阳性肿瘤切片的增殖能力,促进细胞凋亡并降低了 PSA 的分泌,此结果与体内实验一致,提示这种离体组织切片拥有与本体一致的药敏特点,合理利用此模型可极大降低实验动物的数量和成本^[36]。

3.2 PDX模型在转移性前列腺癌中的应用

转移是 PCa 致死的主要原因,寻找检测指标和新型治疗方法至关重要。若能准确预测原发 PCa 的转移情况,将为患者提供更加精准的治疗方案。Lin 等将来自患者的转移性 PCa 组织块种植到肾包膜下,经 5 次连续种植后进行原位种植,观察肿瘤转移的发生和进展,其中 PCa1-met 是从淋巴结中分离出的亚型,已证明在 47 个宿主中均可侵犯至多个器官,如淋巴结、肺、肝、肾、脾脏和骨骼等,同时在与局限性 PCa 进行基因组对比分析时发现,ASAP1 与 PCa 的转移紧密相关,可作为新型肿瘤标志物^[42-43]。另一研究对 5 个不同类型 PCa-PDX 模型进行全基因组及全转录组测序,发现间质来源的转移信号是 PCa 转移的独立预测指标,不仅可以预测早期肿瘤的转移潜能,还对早期 PCa 患者的治疗选择有指导意义^[38]。EphA2 在 PCa 中的表达与肿瘤的侵袭性有关,而一线用药恩杂鲁胺会诱导其在

表2 部分PCa PDX模型的构建及应用总结

Table 2. Construction and application of PDX Model in PCa

研究	组织来源	标本获取方式	小鼠选择	种植部位	应用方向
Hoehn 1980 ^[32]	原发	手术	裸鼠	皮下	首创PCa PDX模型
Corey 2002 ^[35]	原发	手术	裸鼠	皮下	激素对PCa的影响
Wang 2005 ^[20]	良性及恶性组织	手术	SCID	肾包膜下、皮下、原位	植入方式及部位的探索
Nguyen 2017 ^[33]	原发及转移	手术	SCID	皮下	构建较完整的PCa PDX品系
Vidal 2015 ^[37]	循环肿瘤细胞	外周血	NSG	皮下	PCa治疗靶点的选择
Zhang 2019 ^[36]	原发及转移	手术	裸鼠	皮下	药物筛选新方式
Mo 2018 ^[38]	原发及转移	手术	NSG	肾包膜下	寻找PCa肿瘤标志物
True 2002 ^[39]	NEPC	手术	裸鼠	皮下	NEPC特征研究
Ci 2020 ^[31]	CRC	体外培养	NOD/SCID	肾包膜下	自发性NEPC的构建
Lin 2015 ^[40]	NEPC	手术	NSG	肾包膜下	NEPC特殊靶点探索
Tung 2011 ^[41]	NEPC	手术	NOD/SCID	肾包膜下	探索NEPC新型治疗方案

PDX 模型高表达, 使用 EphA2 降解剂可极大减少原位种植肿瘤的转移, 提示该药在转移性 PCa 中有广阔的应用前景^[44]。

目前已经开发出多种高转移性 PCa 模型。LAPC-9 是在长期去势环境中产生的适应性雄激素非依赖型 PDX 模型^[45]。BM18 是应用较多的骨转移 PDX 模型, 显示出 PSA、AR 和 CK-18 蛋白阳性并对雄激素敏感, 且 BM18 对紫杉烷类化合物和多激酶抑制剂表现出较高的敏感性^[46]。利用 LAPC-9 和 BM18 在不同激素水平下的差异进行分析, 发现雄激素敏感性不同的转移性 PCa PDX 模型触发了不同的基质反应, 并鉴定出具有 50 个基因的基质标记分子, 这些基质标记分子与格里森评分、转移进展和无进展生存率等呈线性关系^[47]。

3.3 PDX模型在去势抵抗性前列腺癌中的应用

雄激素剥夺治疗是转移性 PCa 的标准治疗方案, 但是多数患者最终会进展为 CRPC, 对 CRPC 的机制研究和临床处理仍是泌尿外科的难点。从基因层面分析 CRPC 改变的原因能够更好的诊断与判断预后, 有研究成功构建了 20 个来源于 CRPC 患者的 PDX 模型, 并证实传代后肿瘤染色体改变与患者中的基本一致^[29]。通过对 8 例 CRPC-PDX 模型的分析, 发现 AR 阴性的 CRPC-PDX 模型中 UBE2C 基因的表达显著高于 AR 阳性的腺癌模型, 且 CRPC-PDX 模型中的 AR、RB 和 CCND1 启动子区域均未甲基化^[48]。

对 CRPC 患者的临床治疗评估也是研究的重点。阿比特龙对部分 CRPC 患者有效, 但会产生耐药性, 将 CRPC-PDX 模型用阿比特龙进行治疗, 利用基因表达和免疫组化等方式探索阿比特龙耐药机制和潜在靶点, 借此发现阿比特龙耐药相关的分子标志物, 并证明了阿比特龙耐药时会产生持续的 AR / GR 信号, 对后续 CRPC 患者的治疗提供新的思路^[49]。有研究利用 CRPC-PDX 模型进一步证实了转录共激活因子 CBP / p300 对维持 CRPC 生长的意义, 并由此开发出 CBP / p300 小分子抑制剂, 在体内外抑制了 PCa 的生长^[50-51]。耐阿比特龙的 PDX 模型 LuCaP 58 被用于研究 CRPC 患者骨转移的治疗方案, 发现镭-223 可有效抑制肿瘤诱导的成骨细胞生长并保护了正常的骨骼结构, 同时还能降低小鼠体内 PSA 水平并缩小肿瘤

的总体积, 提示镭-223 可限制骨中 PCa 的增殖^[52]。近期, 靶向降解剂研究在 PCa 中取得突破性进展, 其中小分子 ARV-110 是一种降解 AR 的口服靶向嵌合体类药物, 与 AR 特异性结合并介导其降解, 在所有癌细胞系及 PDX 模型中, 该药对恩杂鲁胺治疗不敏感的肿瘤显示出有效的抑制性。对在标准治疗方案上有所进展的 mCRPC 患者有极大帮助, 目前美国 Arvinas 公司已开始对 ARV-110 进行相关的临床试验^[53]。

3.4 PDX模型在神经内分泌型前列腺癌中的应用

PCa 发展的晚期阶段通常以对雄激素不敏感的快速增殖状态为特征, 一些晚期肿瘤主要由神经内分泌细胞组成, 称为 NEPC。NEPC 体内研究的基础是构建合适的 PDX 模型, LuCaP 系列已成功建立了 5 种 NEPC-PDX 模型, 其中 LuCaP 49 稳定增殖了 4 年, 该模型来源于 1 例 BII 期 PCa 患者的转移性淋巴结, 拥有更快的倍增时间(平均 6.5 天), 对雄激素剥夺治疗不敏感, 缺乏 AR 和 PSA 但表达突触素、CD57 等神经内分泌蛋白等特征。此外, 源于前列腺尿道切除的 LuCaP 93、肝转移的 LuCaP 145.1 和 LuCaP 173.1 以及淋巴结转移的 LuCaP 145.2 等均表现出 NEPC 特征和相似的基因组特征^[33, 39]。LTL 通过穿刺活检提取组织制成局限性 PCa PDX 模型, 去势后长时间暴露于缺乏雄激素的环境中自动转化为 NEPC, 由此建立了首个由腺癌自发向 NEPC 转分化的 PDX 模型, 称为 LTL331/331R。该模型可完全表征供体患者的疾病特征, 其发展方式提示局限性 PCa 可以通过适应性反应直接演变为高危性 PCa^[24, 31]。目前, LTL331/331R 模型被用于整个转分化过程中的基因组、转录组和表观遗传学等研究方向。利用该模型在 NEPC 的多项研究中发现 DEK 蛋白、转录因子 BRN2、丝氨酸 / 精氨酸重复基质 4 (SRRM4)、异染色质蛋白 1 α (HP1 α)、转录调节因子 ONEUCT2 等特异标志物表达升高^[40, 54-57]。该自发模型的广泛应用增进了对 NEPC 发生发展的理解, 为 NEPC 潜在生物学特性的研究和治疗靶标提供了新的方向。

精准诊断及治疗 NEPC 离不开对其发生发展机制的研究。神经内分泌表型与 CRPC 的进展有关, 对相关患者及 PDX 模型进行全基因组微阵列分析, 提示同一部位神经内分泌状态和腺癌状态

可能是同时存在的, CHRPC + / SYP + 双重阳性可作为神经内分泌型 CRPC 的分子表型, 且该表型不一定与 AR 活性有关^[58]。在一项涉及 18 例 NEPC-PDX 模型的研究中, 发现 PSMA 基因受到明显抑制, 进而使得 SSTR2 表达上调, 提示可使用 PSMA 作为 NEPC 诊断的靶向分子^[59]。有研究将 NEPC-PDX 和腺癌之间的蛋白质组进行差异性分析, 发现与神经发生、细胞周期调控和 DNA 修复相关的蛋白质在 NEPC 中均有所升高, 而与线粒体功能有关的蛋白质水平则降低, 同时发现转录抑制因子 REST 可直接调节神经元基因表达, 对 NEPC 患者的治疗和预后较为重要^[60]。

针对 NEPC 患者的治疗目前尚无明确有效的方案, 部分原因是其分子表征较差。伊立替康(一种拓扑异构酶 I 抑制剂)与顺铂的联用被证明在 NEPC PDX 模型 LTL352 中具有良好的治疗效果, 该方案不仅可抑制肿瘤的继续生长, 还在一定程度上杀伤肿瘤细胞, 减少肿瘤体积^[41]。Aurora-A 是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 在 NEPC 中有明显的过表达, 体内外实验及 LTL352 模型研究均证实 NEPC 对 Aurora-A 激酶抑制剂有高度敏感性, 提示 Aurora-A 激酶抑制剂可单独或协助治疗 NEPC 和 CRPC, 但仍需继续进行相关临床验证^[61-62]。

4 结语

综上所述, PCa PDX 模型构建的理论基础与技术水平逐步趋于成熟, 包括 LTL 在内的各大实验室正努力构建一个品系齐全的 PCa PDX 模型库, 并逐步推进其商业化进程。从现有研究看, PDX 模型在各阶段 PCa 的基因分析、靶标检测、药物测试和新药验证等方面均有显著作用, 促进了个体化医疗的可能性, 为体内研究提供了稳定可靠的载体。未来如何继续提高 PDX 模型的成功率、实现 PDX 模型批量化生产及形成完整优质产业链是值得思考的新方向。

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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Liu X, Yu C, Bi Y, et al. Trends and age-period-cohort

effect on incidence and mortality of prostate cancer from 1990 to 2017 in China[J]. Public Health, 2019, 172: 70-80. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.04.016.

- 3 邓通, 蔡林, 陈征, 等. 1990 年与 2017 年中国前列腺癌疾病负担分析 [J]. 医学新知, 2020, 30(4): 252-259. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.01. [Deng T, Cai L, Chen Z, et al. Analysis of the burden of prostate cancer in China in 1990 and 2017[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2020, 30(4): 252-259.]
- 4 Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the european randomized study of screening for prostate cancer[J]. Eur Urol, 2015, 68(5): 885-890. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.042.
- 5 Mullane SA, Van Allen EM. Precision medicine for advanced prostate cancer[J]. Curr Opin Urol, 2016, 26(3): 231-239. DOI: 10.1097/mou.0000000000000278.
- 6 Sternberg CN, Beltran H. Prostate cancer in 2016: improved outcomes and precision medicine come within reach[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(2): 71-72. DOI: 10.1038/nrurol.2016.270.
- 7 Joshi A, Roberts MJ, Alinezhad S, et al. Challenges, applications and future directions of precision medicine in prostate cancer - the role of organoids and patient-derived xenografts[J]. BJU Int, 2020, 126(1): 65-72. DOI: 10.1111/bju.15103.
- 8 Wang YZ, Dong L, Gout PW. Patient-derived xenograft models of human cancer[M]. Salt Lake City: Molecular and Translational Medicine, 2018.
- 9 Gock M, Kühn F, Mullins CS, et al. Tumor take rate optimization for colorectal carcinoma patient-derived xenograft models[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1715053. DOI: 10.1155/2016/1715053.
- 10 Lawrence MG, Taylor RA, Toivanen R, et al. A preclinical xenograft model of prostate cancer using human tumors [J]. Nat Protoc, 2013, 8(5): 836-848. DOI: 10.1038/nprot.2013.043.
- 11 Schroeder FH, Okada K, Jellinghaus W, et al. Human prostatic adenoma and carcinoma. Transplantation of cultured cells and primary tissue fragments in "nude" mice [J]. Invest Urol, 1976, 13(6): 395-403. DOI: 10.1007/BF02082098.
- 12 Giovannella BC, Fogh J. The nude mouse in cancer

- research[J]. *Adv Cancer Res*, 1985, 44: 69–120. DOI: [10.1016/s0065-230x\(08\)60026-3](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60026-3).
- 13 Pla M, Mahouy G. The SCID mouse[J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1991, 33(6): 489–491.
- 14 Priolo C, Agostini M, Vena N, et al. Establishment and genomic characterization of mouse xenografts of human primary prostate tumors[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(4): 1901–1913. DOI: [10.2353/ajpath.2010.090873](https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090873).
- 15 Toivanen R, Frydenberg M, Murphy D, et al. A preclinical xenograft model identifies castration-tolerant cancer-repopulating cells in localized prostate tumors[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(187): 187ra171. DOI: [10.1126/scitranslmed.3005688](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005688).
- 16 Pretlow TG, Wolman SR, Micale MA, et al. Xenografts of primary human prostatic carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 394–398. DOI: [10.1093/jnci/85.5.394](https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.394).
- 17 Klein KA, Reiter RE, Redula J, et al. Progression of metastatic human prostate cancer to androgen independence in immunodeficient SCID mice[J]. *Nat Med*, 1997, 3(4): 402–408. DOI: [10.1038/nm0497-402](https://doi.org/10.1038/nm0497-402).
- 18 Cunningham D, Zhang Q, Liu S, et al. Interleukin-17 promotes metastasis in an immunocompetent orthotopic mouse model of prostate cancer[J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2018, 6(3): 114–122.
- 19 Fu X, Guadagni F, Hoffman RM. A metastatic nude-mouse model of human pancreatic cancer constructed orthotopically with histologically intact patient specimens [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(12): 5645–5649. DOI: [10.1073/pnas.89.12.5645](https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5645).
- 20 Wang Y, Revelo MP, Sudilovsky D, et al. Development and characterization of efficient xenograft models for benign and malignant human prostate tissue[J]. *The Prostate*, 2005, 64(2): 149–159. DOI: [10.1002/pros.20225](https://doi.org/10.1002/pros.20225).
- 21 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. DOI: [10.1016/j.diff.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.diff.2015.10.012).
- 22 Lawrence MG, Pook DW, Wang H, et al. Establishment of primary patient-derived xenografts of palliative TURP specimens to study castrate-resistant prostate cancer[J]. *The Prostate*, 2015, 75(13): 1475–1483. DOI: [10.1002/pros.23039](https://doi.org/10.1002/pros.23039).
- 23 Shi C, Chen X, Tan D. Development of patient-derived xenograft models of prostate cancer for maintaining tumor heterogeneity[J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(5): 519–528. DOI: [10.21037/tau.2019.08.31](https://doi.org/10.21037/tau.2019.08.31).
- 24 Lin D, Wyatt AW, Xue H, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1272–1283. DOI: [10.1158/0008-5472.can-13-2921-t](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2921-t).
- 25 Pretlow TG, Delmoro CM, Dilley GG, et al. Transplantation of human prostatic carcinoma into nude mice in Matrigel[J]. *Cancer research*, 1991, 51(14): 3814–3817. DOI: [10.1002/1097-0142\(19910715\)68:2<451::AID-CNCR2820680241>3.0.CO;2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910715)68:2<451::AID-CNCR2820680241>3.0.CO;2).
- 26 Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013–2015[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(12): 817–818. DOI: [10.1038/nrd.2016.184](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.184).
- 27 Vaeteewoottacharn K, Pairojkul C, Kariya R, et al. Establishment of highly transplantable cholangiocarcinoma cell lines from a patient-derived xenograft mouse model[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 889–908. DOI: [10.3390/cells8050496](https://doi.org/10.3390/cells8050496).
- 28 Siolas D, Hannon GJ. Patient-derived tumor xenografts: transforming clinical samples into mouse models[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5315–5319. DOI: [10.1158/0008-5472.can-13-1069](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-1069).
- 29 Beshiri ML, Tice CM, Tran C, et al. A PDX/Organoid biobank of advanced prostate cancers captures genomic and phenotypic heterogeneity for disease modeling and therapeutic screening[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4332–4345. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-18-0409](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0409).
- 30 Saeed K, Rahkama V, Eldfors S, et al. Comprehensive drug testing of patient-derived conditionally reprogrammed cells from castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 319–327. DOI: [10.1016/j.eururo.2016.04.019](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.019).
- 31 Ci X, Hao J, Dong X, et al. Conditionally reprogrammed cells from patient-derived xenograft to model neuroendocrine prostate cancer development[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1398–1412. DOI: [10.3390/cells9061398](https://doi.org/10.3390/cells9061398).
- 32 Hoehn W, Schroeder FH, Reimann JF, et al. Human prostatic adenocarcinoma: some characteristics of a serially transplantable line in nude mice (PC 82)[J]. *The Prostate*, 1980, 1(1): 95–104. DOI: [10.1002/pros.2990010113](https://doi.org/10.1002/pros.2990010113).
- 33 Nguyen HM, Vessella RL, Morrissey C, et al. LuCaP

- prostate cancer patient-derived xenografts reflect the molecular heterogeneity of advanced disease and serve as models for evaluating cancer therapeutics[J]. *Prostate*, 2017, 77(6): 654–671. DOI: [10.1002/pros.23313](https://doi.org/10.1002/pros.23313).
- 34 Lin D, Bayani J, Wang Y, et al. Development of metastatic and non-metastatic tumor lines from a patient's prostate cancer specimen—identification of a small subpopulation with metastatic potential in the primary tumor[J]. *Prostate*, 2010, 70(15): 1636–1644. DOI: [10.1002/pros.21199](https://doi.org/10.1002/pros.21199).
- 35 Corey E, Quinn JE, Emond MJ, et al. Inhibition of androgen-independent growth of prostate cancer xenografts by 17beta-estradiol[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(4): 1003–1007. DOI: [10.1093/carcin/23.4.669](https://doi.org/10.1093/carcin/23.4.669).
- 36 Zhang W, van Weerden WM, de Ridder CM, et al. Ex vivo treatment of prostate tumor tissue recapitulates in vivo therapy response[J]. *The Prostate*, 2019, 79(4): 390–402. DOI: [10.1002/pros.23745](https://doi.org/10.1002/pros.23745).
- 37 Vidal SJ, Rodriguez-Bravo V, Quinn SA, et al. A targetable GATA2-IGF2 axis confers aggressiveness in lethal prostate cancer[J]. *Cancer cell*, 2015, 27(2): 223–239. DOI: [10.1016/j.ccell.2014.11.013](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.013).
- 38 Mo F, Lin D, Takhar M, et al. Stromal gene expression is predictive for metastatic primary prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(4): 524–532. DOI: [10.1016/j.eururo.2017.02.038](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.038).
- 39 True LD, Buhler K, Quinn J, et al. A neuroendocrine/small cell prostate carcinoma xenograft-LuCaP 49[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(2): 705–715. DOI: [10.1016/s0002-9440\(10\)64226-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64226-5).
- 40 Lin D, Dong X, Wang K, et al. Identification of DEK as a potential therapeutic target for neuroendocrine prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(3): 1806–1820. DOI: [10.18632/oncotarget.2809](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2809).
- 41 Tung WL, Wang Y, Gout PW, et al. Use of irinotecan for treatment of small cell carcinoma of the prostate[J]. *The Prostate*, 2011, 71(7): 675–681. DOI: [10.1002/pros.21283](https://doi.org/10.1002/pros.21283).
- 42 Wang Y, Xue H, Cutz JC, et al. An orthotopic metastatic prostate cancer model in SCID mice via grafting of a transplantable human prostate tumor line[J]. *Lab Invest*, 2005, 85(11): 1392–1404. DOI: [10.1038/labinvest.3700335](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700335).
- 43 Lin D, Watahiki A, Bayani J, et al. ASAP1, a gene at 8q24, is associated with prostate cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4352–4359. DOI: [10.1158/0008-5472.can-07-5237](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5237).
- 44 Salem AF, Gambini L, Billet S, et al. Prostate cancer metastases are strongly inhibited by agonistic epha2 ligands in an orthotopic mouse model[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2854–2866. DOI: [10.3390/cancers12102854](https://doi.org/10.3390/cancers12102854).
- 45 Craft N, Chhor C, Tran C, et al. Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(19): 5030–5036.
- 46 Karkampouna S, La Manna F, Benjak A, et al. Patient-derived xenografts and organoids model therapy response in prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1117. DOI: [10.1038/s41467-021-21300-6](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21300-6).
- 47 Karkampouna S, De Filippo MR, Ng CK, et al. Stroma transcriptomic and proteomic profile of prostate cancer metastasis xenograft models reveals prognostic value of stroma signatures[J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3786–3815. DOI: [10.3390/cancers12123786](https://doi.org/10.3390/cancers12123786).
- 48 Tzelepi V, Zhang J, Lu JF, et al. Modeling a lethal prostate cancer variant with small-cell carcinoma features [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3): 666–677. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-11-1867](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-1867).
- 49 Lam HM, McMullin R, Nguyen HM, et al. Characterization of an abiraterone ultrasensitive phenotype in castration-resistant prostate cancer patient-derived xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2301–2312. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-16-2054](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-2054).
- 50 Jin L, Garcia J, Chan E, et al. Therapeutic targeting of the CBP/p300 bromodomain blocks the growth of castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20): 5564–5575. DOI: [10.1158/0008-5472.can-17-0314](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0314).
- 51 Lasko LM, Jakob CG, Edalji RP, et al. Discovery of a selective catalytic p300/CBP inhibitor that targets lineage-specific tumours[J]. *Nature*, 2017, 550(7674): 128–132. DOI: [10.1038/nature24028](https://doi.org/10.1038/nature24028).
- 52 Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4335–4346. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-16-2955](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-2955).
- 53 Wang Y, Jiang X, Feng F, et al. Degradation of proteins by PROTACs and other strategies[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020,

- 10(2): 207–238. DOI: [10.1016/j.apsb.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.08.001).
- 54 Bishop JL, Thaper D, Vahid S, et al. The master neural transcription factor BRN2 is an androgen receptor-suppressed driver of neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(1): 54–71. DOI: [10.1158/2159-8290.cd-15-1263](https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-1263).
- 55 Li Y, Donmez N, Sahinalp C, et al. SRRM4 drives neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma under androgen receptor pathway inhibition[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 68–78. DOI: [10.1016/j.eururo.2016.04.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.028).
- 56 Ci X, Hao J, Dong X, et al. Heterochromatin protein 1 α mediates development and aggressiveness of neuroendocrine prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2691–2704. DOI: [10.1158/0008-5472.can-17-3677](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3677).
- 57 Guo H, Ci X, Ahmed M, et al. ONECUT2 is a driver of neuroendocrine prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 278–291. DOI: [10.1038/s41467-018-08133-6](https://doi.org/10.1038/s41467-018-08133-6).
- 58 Zhang X, Coleman IM, Brown LG, et al. SRRM4 expression and the loss of REST activity may promote the emergence of the neuroendocrine phenotype in castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(20): 4698–4708. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-15-0157](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-0157).
- 59 Bakht MK, Derecichei I, Li Y, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 26(2): 131–146. DOI: [10.1530/erc-18-0226](https://doi.org/10.1530/erc-18-0226).
- 60 Flores-Morales A, Bergmann TB, Lavalley C, et al. Proteogenomic characterization of patient-derived xenografts highlights the role of REST in neuroendocrine differentiation of castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 595–608. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-18-0729](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0729).
- 61 Meulenbeld HJ, Bleuse JP, Vinci EM, et al. Randomized phase II study of danusertib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure[J]. *BJU Int*, 2013, 111(1): 44–52. DOI: [10.1111/j.1464-410X.2012.11404.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11404.x).
- 62 Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(6): 487–495. DOI: [10.1158/2159-8290.cd-11-0130](https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-11-0130).

收稿日期: 2021 年 05 月 09 日 修回日期: 2021 年 05 月 28 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 段剑礼, 陈征, 王玉琢. 前列腺癌人源性肿瘤异种移植模型的发展与应用 [J]. 医学新知, 2021, 31(4): 285–293. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202105011](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202105011).
Duan JL, Chen Z, Wang YZ. Recent advances in the application of patient-derived tumor xenograft models in prostate cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(4): 285–293. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202105011](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202105011).