

# 类器官模型在结直肠癌研究中的应用



李志利<sup>1</sup>, 王璐<sup>1,2</sup>, 王玉婷<sup>1</sup>, 黄楚月<sup>1</sup>, 王安琪<sup>1</sup>, 吕政融<sup>1</sup>, 樊志敏<sup>1,2</sup>

1. 南京中医药大学附属南京中医院肛肠中心(南京 210022)

2. 江苏省中医肛肠疾病临床医学创新中心(南京 210022)

**【摘要】**类器官是近年来逐渐兴起的一种新型研究模型,在疾病发展、药物筛选、新药研发、个性化医疗等领域应用前景广阔。近年来,结直肠癌类器官模型已较为成熟,本文对结直肠癌研究中的常见模型及其类器官模型的构建与应用现状作一综述。

**【关键词】**类器官;结直肠癌;肿瘤模型;结肠癌;直肠癌

## Application of organoid models in colorectal cancer research

Zhi-Li LI<sup>1</sup>, Lu WANG<sup>1,2</sup>, Yu-Ting WANG<sup>1</sup>, Chu-Yue HUANG<sup>1</sup>, An-Qi WANG<sup>1</sup>, Zheng-Rong LYU<sup>1</sup>, Zhi-Min FAN<sup>1,2</sup>

1. Colorectal Disease Center of Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China

2. Jiangsu Clinical Medicine Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Anorectal Diseases, Nanjing 210022, China

Corresponding author: Zhi-Min FAN, Email: fanzm@njucm.edu.cn

**【Abstract】** Organoid is a new research tool that has gradually emerged in recent years. They promise to have a broad application prospect in the fields of disease development, drug screening, new drug development, personalized medicine and other fields. Nowadays, the colorectal cancer organoid model has become relatively mature. This paper reviews the common models in colorectal cancer research and the construction and application of colorectal cancer organoids.

**【Keywords】** Organoids; Colorectal cancer; Tumor model; Colon cancer; Rectal cancer

近年来,我国结直肠癌发病率显著上升,预计2022年结直肠癌仍将是我国发病率和死亡率最高的五大癌症类型之一<sup>[1]</sup>。目前,结直肠癌的临床治疗多以手术为主,辅以放化疗等。但患者耐药性的出现导致化疗敏感性呈逐渐降低趋势,且部分患者在确诊时已属中晚期,错过手术时机或术后复发转移,只能予以姑息治疗。因此,结直肠癌的基础研究与临床诊疗技术水平亟待提

高,传统的研究模型已无法满足目前日益增长的临床诊疗需求。类器官模型是利用3D培养技术将干细胞或器官祖细胞在体外培养,通过添加特定的细胞外基质类似物和细胞因子定向诱导,形成与来源器官结构类似的细胞组织<sup>[2]</sup>。作为一种新型的研究模型,它的出现为癌症研究开辟了新的道路。本文对结直肠癌研究常见模型及类器官模型在结直肠癌中的研究进展作一综述。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202208031

基金项目:江苏省重点研发计划项目(BE2021611);南京市部省共建临床医学研究中心培育计划(GCYJZX-2019)

通信作者:樊志敏,主任医师,教授,博士研究生导师,Email: fanzm@njucm.edu.cn

## 1 结直肠癌研究模型

### 1.1 细胞系模型

肿瘤细胞系是一种来源于肿瘤组织的二维平面细胞模型。Zhu 等研究利用 HCT116 等细胞模型发现 *MyD88* 基因的敲除可影响结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移<sup>[3]</sup>。此类模型具有经济快速、培养简单、无限增殖和可进行基因修饰与高通量药物筛选等优势，因此广泛应用于各类癌症研究中。但其来源细胞单一，培养传代过程中生物稳定性差，无法维持肿瘤细胞异质性且无法再现肿瘤组织多样性<sup>[4]</sup>。

### 1.2 诱发性肿瘤动物模型

诱发性肿瘤动物模型是指将致癌物作为诱导剂在实验动物体内诱发癌变的一类动物模型。Chartier 等研究通过偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠做诱导剂的小鼠诱癌模型发现砷油可降低结肠炎相关大肠癌的严重程度<sup>[5]</sup>。诱发性肿瘤动物模型常用于观察肿瘤发生发展的全过程，但培养周期较长，不稳定性大，无法满足短期大量的研究需要。由于结直肠癌是一种多因素疾病<sup>[6]</sup>，此类模型用于结直肠癌的临床研究等方面局限性较大。

### 1.3 肿瘤移植动物模型

肿瘤移植动物模型是指将肿瘤细胞或组织种植到免疫缺陷动物体内而构建的临床前模型。根据移植部位不同可分为原位移植和异位移植。又根据肿瘤细胞的来源不同，分为人源性和鼠源性两类。其中，人源性肿瘤异种移植模型更接近人体肿瘤生长环境，且由于肿瘤细胞或组织来源于人体肿瘤标本，更大程度上维持了原始肿瘤的异质性<sup>[7]</sup>，可相对真实地反映出临床药物的疗效。Rivera 等的研究证实了人源性肿瘤异种移植模型可为识别生物标志物、验证信号通路等提供更多可能<sup>[8]</sup>。但在动物体内成瘤过程中可能会发生应激反应，因此无法完全模拟人体内成瘤过程；且实验动物和人类之间仍然存在物种差异，可能对评估药物药代动力学产生特殊影响<sup>[9]</sup>。此外，人源性肿瘤异种移植模型培养周期长，成功率不稳定，效率低，操作难，费用高，不易定向获取大量数据，难以大规模应用于临床试验，无法进行高通量药物筛选。

### 1.4 肿瘤类器官模型

肿瘤类器官是通过将肿瘤细胞在体外进行

3D 培养形成的细胞团块样组织。Wang 等研究使用 IV 期结直肠癌衍生肿瘤类器官来评估化疗方案反应预测的准确性，药物疗效的敏感性、特异性、准确性、阳性预测率和阴性预测率分别为 63.33%、94.12%、79.69%、90.48% 和 74.42%<sup>[10]</sup>。肿瘤类器官模型可维持样本基因的稳定性和较大程度上还原了原始肿瘤的异质性。相比于传统肿瘤模型，肿瘤类器官模型无种族差异，伦理风险低，且培养周期短，成功率高，可大量培养，可用于高通量药物筛选或患者个性化医疗<sup>[11]</sup>。

## 2 结直肠癌类器官的构建

肿瘤类器官的培养要素包括肿瘤起始细胞、细胞外基质和生长调节因子。患者来源的结直肠癌类器官一般从手术切除的肿瘤标本或活检组织中获取肿瘤起始细胞。细胞外基质多选用基质胶作为组织架构为细胞提供附着点，并为细胞定向生长提供诱导及营养物质。为保证类器官不同阶段的生长需求，还需加入相关通路的激活剂或抑制剂等生长调节因子，一般结直肠癌类器官所需的细胞因子有上皮生长因子、Wnt 通路激动剂 R-spondin-1 蛋白、骨形态发生蛋白抑制剂 Noggin 蛋白、烟酰胺以及肿瘤坏死因子抑制剂 A83-01 等<sup>[12]</sup>。此外，一般选用 adMEM/F12 培养基作为基础培养基。

### 2.1 3D培养法

类器官的构建方法多样，常用的 3D 培养法简要步骤包括：①肿瘤组织清洗浸泡；②组织切碎，消化离心；③细胞沉淀混胶，接板；④加培养基，培养箱中培养。但该培养方法获得的类器官模型仅有上皮细胞，无癌症介质，如免疫细胞、成纤维细胞等<sup>[2]</sup>，更适用于抗癌药物的高通量筛选与单一机制研究。

### 2.2 气-液培养法

近年来出现的气-液培养法保留了肿瘤的免疫微环境，弥补了类器官无法进行肿瘤免疫相关研究的缺陷<sup>[13]</sup>。气-液培养法构建的类器官模型是一个双层的气-液界面交互的培养系统，以此来保留复杂的肿瘤微环境结构<sup>[14]</sup>。简要步骤包括：①制备类器官气-液培养板；②肿瘤组织切碎洗涤；③碎组织混胶内皿接板；④外皿加培养基，培养箱中培养。气-液培养法保留了原位的肿瘤实质和基质，同时包含特异性的肿瘤浸润淋巴细胞

胞群,进而还原了 3D 培养法构建的类器官中没有的肿瘤组织原位基质和肿瘤微环境内源免疫细胞群<sup>[15-16]</sup>,为肿瘤免疫微环境的研究提供了新途径。

### 3 结直肠癌类器官的应用现状

结直肠癌类器官在结直肠癌发生机制、免疫微环境、抗癌药物筛选与新药研发、结直肠癌类器官生物样本库以及患者个性化医疗等方面应用广泛。

#### 3.1 结直肠癌发生机制研究

结直肠癌的发生发展是一个多阶段、多基因突变积累的过程,但其分子生物学机制尚未完全阐明。结直肠癌由正常上皮细胞到腺瘤再到腺癌演变而来,该过程与部分基因密切相关。Matano 等的研究采用 CRISPR-Cas9 基因技术编辑肠道类器官来模拟结直肠癌的演化过程,结果显示 *APC*、*KRAS*、*TP53* 等基因突变促进了肿瘤的发展<sup>[17]</sup>。Fumagalli 等的研究使用包含不同突变的结肠类器官证明了 Wnt、EGFR、p53 等信号致癌突变积累有助于肿瘤的生长和迁移<sup>[18]</sup>。Szvicsek 等的研究通过 *Apc* 基因突变的类器官发现 *Apc* 基因突变可导致 Wnt 信号通路的激活,从而导致肿瘤发生<sup>[19]</sup>。Ponsioen 等的研究使用 *KRAS* 和 *BRAF* 突变的结直肠癌类器官,发现癌基因驱动的信号传导在无 EGFR 活性的情况下受到显著限制,无法维持充分的增殖潜能,表明 EGFR 介导的 ERK 信号放大可以促进肿瘤生长<sup>[20]</sup>。通过类器官与基因编辑技术的结合,可证实或发现促癌基因,为结直肠癌的发生提供了有力证据。

#### 3.2 结直肠癌免疫微环境研究

已开发的共培养类器官和气液培养法构建的类器官模型为肿瘤免疫微环境的研究提供了新途径<sup>[15,21]</sup>。淋巴细胞与肠道类器官共培养系统通过促进癌细胞和肿瘤浸润淋巴细胞间的直接接触,为阐明肿瘤诱导免疫抑制的机制提供了平台<sup>[22]</sup>。Qin 等研究通过小鼠肠道类器官与巨噬细胞和成纤维细胞共培养,发现这些基质细胞可在携带 *Kras* 和 *Trp53* 突变的结肠上皮细胞中过度激活 PI3K 信号通路<sup>[23]</sup>。Nozaki 等研究通过将肠上皮内淋巴细胞与肠类器官共同培养,发现在白细胞介素 2 等细胞因子存在的条件下,肠上皮内淋巴细胞可扩增<sup>[24]</sup>。Dijkstra 等的研究显示自体肿瘤类器官和外周血淋巴细胞的共培养可用于从错配

修复缺陷型结直肠癌患者的外周血中富集肿瘤反应性 T 细胞<sup>[21]</sup>。Usui 等的研究通过气-液培养法建立患者结直肠癌类器官,与结直肠癌细胞系 SW480、SW620 和 HCT116 相比,肿瘤类器官对 5-氟尿嘧啶和伊立替康的毒性有更强的耐受性<sup>[25]</sup>。因此类器官可模拟人体肿瘤微环境,从而更好地阐明癌症机制以及免疫治疗等相关难题。

#### 3.3 抗癌药物筛选与新药研发

放疗是晚期结直肠癌和癌转移患者主要的治疗方法。类器官技术发展至今,已成为抗癌药物筛选的重要模型。5-氟尿嘧啶是一种常用的抗癌药物,有研究显示 5-氟尿嘧啶可能通过某些途径促进肿瘤复发。Cho 等的研究使用患者来源的结直肠癌类器官证实了 5-氟尿嘧啶可通过 WNT/ $\beta$ -catenin 途径诱导肿瘤干细胞的激活,表明 5-氟尿嘧啶与 WNT 抑制剂的联合应用可能是避免肿瘤复发的有效途径<sup>[26]</sup>。Ganesh 等的研究使用植入不同直肠癌类器官的小鼠模型模拟化疗反应,结果显示植入临床侵袭性较差的直肠癌类器官的小鼠对 5-氟尿嘧啶或 FOLFOX 化疗的反应更敏感<sup>[27]</sup>。Pauli 等研究结合晚期结肠癌患者基因突变数据和结肠癌类器官生物样本库,筛选相应的靶向药物,并探索药物联合应用的有效性,结果显示阿法替尼和伏立诺他的联合使用可显著抑制植入具有 APC 突变类器官的小鼠的肿瘤生长,且肿瘤体积仅为 FOLFOX 化疗治疗的 10%<sup>[28]</sup>。Costales-Carrera 等的研究表明,Plocabulin (PM060184, C31H45N3O7) 在结直肠癌患者衍生的肿瘤类器官中具有较明显的细胞毒性,且细胞毒性较 SN38 高一个数量级<sup>[29]</sup>。Fernandez-Barral 等的研究通过免疫组织化学和 RNAscope 原位杂交技术发现,在正常类器官中,骨化三醇可上调 *LGR5*、*SMOC2*、*LRIG1*、*MSI1*、*PTK7* 和 *MEX3A* 等干性相关基因,并抑制细胞增殖,而在肿瘤类器官中,骨化三醇对干性相关基因几乎无影响,但会诱导分化表型,并不同程度地降低细胞增殖<sup>[30]</sup>。因此,维生素 D 可能对正常人结肠干细胞具有稳态作用,对结肠肿瘤干细胞具有抗肿瘤促分化作用。Elbadawy 等的研究通过建立结直肠癌类器官评估了无定形姜黄素 (amorphous curcumin, AC) 的抗癌特性,发现 AC 可阻止结直肠癌类器官的细胞周期并诱导细胞凋亡,此外,AC 可通过抑制增殖相关信号和肿瘤干细胞标志物表达来降低

结直肠癌类器官的细胞活力,表明 AC 可作为补充剂,与抗癌药物联合使用以预防结直肠癌的复发和转移<sup>[31]</sup>。由此可见,类器官模型可丰富结直肠癌抗癌药物的筛选与新药研发途径,为结直肠癌患者提供更多更好的选择。

### 3.4 结直肠癌患者个性化医疗

临床上部分结直肠癌患者已耐药,常用的化疗药物疗效不佳,且不同的结直肠癌患者对化疗的敏感性差异较大,因此对结直肠癌患者进行个性化治疗是未来发展趋势。Vlachogiannis 等通过结直肠癌和胃食管癌患者的肿瘤类器官活体生物库发现肿瘤类器官的表型和基因型与原始患者肿瘤高度相似<sup>[14]</sup>。肿瘤类器官的分子谱与药物筛选结果相匹配,表明肿瘤类器官可补充现有疗法来改善治疗反应<sup>[14]</sup>。Ganesh 等的研究建立了来自原发性、转移性或复发性患者的 65 个直肠癌类器官的生物样本库,发现直肠癌类器官对临床相关化疗和放疗的离体反应与个体患者的临床反应相关<sup>[27]</sup>,因此,直肠癌临床分离株的生物学和药物敏感性可使用基于类器官的离体平台进行有效的研究。Narasimhan 等的研究从 28 例接受标准治疗的结直肠腹膜转移患者中生成了 19 个类器官,根据药敏数据改变了 2 名患者的治疗方案<sup>[32]</sup>,表明肿瘤类器官可利用患者的肿瘤组织研究新的体外治疗方案。目前,临床上根据患者化疗后的反应和相关肿瘤指标判断化疗方案的可行性存在耗时长、增加患者痛苦的缺点,而类器官模型的出现将大大推进癌症患者的个性化治疗,延长患者生存时间。

### 3.5 结直肠癌类器官生物样本库的建立

肿瘤患者类器官生物样本库在癌症病理机制研究、探索抗癌治疗手段和研发新的抗癌药物等方面发挥了越来越重要的作用。Yao 等研究从参与新辅助化疗治疗的局部晚期直肠癌 III 期临床试验的患者中生成了类器官生物样本库,证实了直肠癌类器官概括了相应肿瘤的病理生理学和遗传变化,患者的放化疗反应与直肠癌类器官反应高度匹配<sup>[33]</sup>。Yan 等的研究通过建立富含散发性早发性结直肠癌的类器官生物库,填补了现有结直肠癌模型的空白,并揭示了不同的遗传谱和新的通路协同性<sup>[34]</sup>。Yao 等的研究建立了来自晚期结直肠癌患者的类器官生物库,显示出肿瘤类器官在预测晚期结直肠癌化疗的临床反应方面具有巨大潜力<sup>[35]</sup>。

## 4 结直肠癌类器官模型的不足

近年来,肿瘤类器官已成为癌症研究的临床前模型的首选,但仍存在一定的局限性。第一,类器官的构建成功率受细菌污染、肿瘤特征和特定培养基等的限制,从 MSI、braf 突变、低分化和(或)粘液型肿瘤中建立类器官更加困难<sup>[36]</sup>。第二,肿瘤在患者体内是随时间变化的动态实体,尤其在化疗或放疗后,因此,在某个时间点建立的类器官仅在其建立的发育时间代表了肿瘤当时的静态状况。第三,致癌作用是由肿瘤细胞和肿瘤微环境中包括肿瘤细胞外基质在内的所有成分的双向通讯而发生,虽通过气-液培养法和与免疫细胞、成纤维细胞等共培养法来模拟肿瘤微环境已取得进展,但与人体内环境仍有差距。第四,类器官缺乏人体内其他器官提供的生物学线索和过程。例如,目前临床上使用的许多抗结直肠癌药物如卡培他滨,需要在肝脏和肠道中代谢,才能发挥作用,因此需要一种多器官模型来模拟药物完整的抗肿瘤过程。将微流控技术与肿瘤类器官模型相结合,开发出一种新的临床前肿瘤模型(类器官芯片),可用于构建多器官模型。Zheng 等开发了一个三维培养的多器官微流控平台,可在常氧(缺氧)条件下建立器官水平肺癌和肝脏连锁模型<sup>[37]</sup>,为肝-肠连锁模型提供了可能。第五,在结直肠癌类器官的培养过程中,基因表达的变化是不可避免的。结直肠癌是一种异质性疾病,涉及各种基因组和表观遗传变化<sup>[38]</sup>,类器官培养过程中的肿瘤基因变化与体内肿瘤基因的变化是否相同也有待探索。

## 5 结语

结直肠癌是世界范围内的主要疾病,类器官模型为结直肠癌的研究和治疗做出了重大贡献,尤其是在结直肠癌患者的个性化治疗上前景广阔。来源于患者的结直肠癌类器官可用于药物筛选,指导临床医生对患者进行个体化治疗,挽救并延长患者的生命。然而,使用肿瘤类器官研究结直肠癌仍处于起步阶段,仍有待更深入的探索。未来不仅要建立具有肿瘤微环境、血管系统和神经系统的类器官模型,还要结合微流控、基因编辑等技术建立更贴近人体并且更高效的肿瘤模型,为患者实现个体化医疗、提高生活质量提供可能。

## 参考文献

- 1 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590. DOI: [10.1097/CM9.0000000000002108](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108).
- 2 Barbáchano A, Fernández-Barral A, Bustamante-Madrid P, et al. Organoids and colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2657. DOI: [10.3390/cancers13112657](https://doi.org/10.3390/cancers13112657).
- 3 Zhu G, Cheng Z, Huang Y, et al. MyD88 mediates colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via NFkappaB/AP1 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 131–140. DOI: [10.3892/ijmm.2019.4390](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4390).
- 4 Kapalczynska M, Kolenda T, Przybyla W, et al. 2D and 3D cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(4): 910–919. DOI: [10.5114/aoms.2016.63743](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63743).
- 5 Chartier LC, Howarth GS, Lawrance IC, et al. Emu oil improves clinical indicators of disease in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(1): 135–145. DOI: [10.1007/s10620-017-4876-4](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4876-4).
- 6 DE-Souza A, Costa-Casagrande TA. Animal models for colorectal cancer[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2018, 31(2): e1369. DOI: [10.1590/0102-672020180001e1369](https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1369).
- 7 Xie J, Lin Y. Patient-derived xenograft models for personalized medicine in colorectal cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20(2): 167–172. DOI: [10.1007/s10238-020-00609-4](https://doi.org/10.1007/s10238-020-00609-4).
- 8 Rivera M, Fichtner I, Wulf-Goldenberg A, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models of colorectal carcinoma (CRC) as a platform for chemosensitivity and biomarker analysis in personalized medicine[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1): 21–35. DOI: [10.1016/j.neo.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.11.005).
- 9 Marshall LJ, Triunfol M, Seidle T. Patient-derived xenograft vs. organoids: a preliminary analysis of cancer research output, funding and human health impact in 2014–2019[J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(10): 1923. DOI: [10.3390/ani10101923](https://doi.org/10.3390/ani10101923).
- 10 Wang T, Pan W, Zheng H, et al. Accuracy of using a patient-derived tumor organoid culture model to predict the response to chemotherapy regimens in stage iv colorectal cancer: a blinded study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(7): 833–850. DOI: [10.1097/DCR.0000000000001971](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001971).
- 11 Luo L, Ma Y, Zheng Y, et al. Application progress of organoids in colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 815067. DOI: [10.3389/fcell.2022.815067](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.815067).
- 12 van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 933–945. DOI: [10.1016/j.cell.2015.03.053](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.053).
- 13 Ye W, Luo C, Li C, et al. Organoids to study immune functions, immunological diseases and immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2020, 477: 31–40. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.02.027](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.027).
- 14 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. DOI: [10.1126/science.aao2774](https://doi.org/10.1126/science.aao2774).
- 15 Neal JT, Li X, Zhu J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment[J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1972–1988. DOI: [10.1016/j.cell.2018.11.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.021).
- 16 Li X, Ootani A, Kuo C. An air–liquid interface culture system for 3D organoid culture of diverse primary gastrointestinal tissues[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1422: 33–40. DOI: [10.1007/978-1-4939-3603-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3603-8_4).
- 17 Matano M, Date S, Shimokawa M, et al. Modeling colorectal cancer using CRISPR–Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 256–262. DOI: [10.1038/nm.3802](https://doi.org/10.1038/nm.3802).
- 18 Fumagalli A, Drost J, Suijkerbuijk SJ, et al. Genetic dissection of colorectal cancer progression by orthotopic transplantation of engineered cancer organoids[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12): E2357–E2364. DOI: [10.1073/pnas.1701219114](https://doi.org/10.1073/pnas.1701219114).
- 19 Szcwiec Z, Oszwald A, Szabo L, et al. Extracellular vesicle release from intestinal organoids is modulated by Apc mutation and other colorectal cancer progression factors[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(12): 2463–2476. DOI: [10.1007/s00018-019-03052-1](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03052-1).
- 20 Ponsioen B, Post JB, Buissant DAJ, et al. Quantifying single-cell ERK dynamics in colorectal cancer organoids reveals EGFR as an amplifier of oncogenic MAPK pathway signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(4): 377–390. DOI: [10.1038/s41556-021-00654-5](https://doi.org/10.1038/s41556-021-00654-5).
- 21 Dijkstra KK, Cattaneo CM, Weeber F, et al. Generation of tumor-reactive t cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids[J]. *Cell*, 2018, 174(6):

- 1586–1598. DOI: [10.1016/j.cell.2018.07.009](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.009).
- 22 Rogoz A, Reis BS, Karssemeijer RA, et al. A 3-D enteroid-based model to study T-cell and epithelial cell interaction[J]. *J Immunol Methods*, 2015, 421: 89–95. DOI: [10.1016/j.jim.2015.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jim.2015.03.014).
- 23 Qin X, Sufi J, Vleckova P, et al. Cell-type-specific signaling networks in heterocellular organoids[J]. *Nat Methods*, 2020, 17(3): 335–342. DOI: [10.1038/s41592-020-0737-8](https://doi.org/10.1038/s41592-020-0737-8).
- 24 Nozaki K, Mochizuki W, Matsumoto Y, et al. Co-culture with intestinal epithelial organoids allows efficient expansion and motility analysis of intraepithelial lymphocytes[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(3): 206–213. DOI: [10.1007/s00535-016-1170-8](https://doi.org/10.1007/s00535-016-1170-8).
- 25 Usui T, Sakurai M, Enjoji S, et al. Establishment of a novel model for anticancer drug resistance in three-dimensional primary culture of tumor microenvironment[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7053872. DOI: [10.1155/2016/7053872](https://doi.org/10.1155/2016/7053872).
- 26 Cho YH, Ro EJ, Yoon JS, et al. 5-FU promotes stemness of colorectal cancer via p53-mediated WNT/beta-catenin pathway activation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5321. DOI: [10.1038/s41467-020-19173-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19173-2).
- 27 Ganesh K, Wu C, O'Rourke KP, et al. A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation[J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1607–1614. DOI: [10.1038/s41591-019-0584-2](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0584-2).
- 28 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. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-16-1154](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1154).
- 29 Costales-Carrera A, Fernandez-Barral A, Bustamante-Madrid P, et al. Plocabulin displays strong cytotoxic activity in a personalized colon cancer patient-derived 3D organoid assay[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(11): 648. DOI: [10.3390/md17110648](https://doi.org/10.3390/md17110648).
- 30 Fernandez-Barral A, Costales-Carrera A, Buirra SP, et al. Vitamin D differentially regulates colon stem cells in patient-derived normal and tumor organoids[J]. *FEBS J*, 2020, 287(1): 53–72. DOI: [10.1111/febs.14998](https://doi.org/10.1111/febs.14998).
- 31 Elbadawy M, Hayashi K, Ayame H, et al. Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112043. DOI: [10.1016/j.biopha.2021.112043](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112043).
- 32 Narasimhan V, Wright JA, Churchill M, et al. Medium-throughput drug screening of patient-derived organoids from colorectal peritoneal metastases to direct personalized therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3662–3670. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0073](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0073).
- 33 Yao Y, Xu X, Yang L, et al. Patient-derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 17–26. DOI: [10.1016/j.stem.2019.10.010](https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.010).
- 34 Yan H, Siu HC, Ho SL, et al. Organoid cultures of early-onset colorectal cancers reveal distinct and rare genetic profiles[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2165–2179. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-320019](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320019).
- 35 Yao L, Zao XL, Pan XF, et al. Application of tumoroids derived from advanced colorectal cancer patients to predict individual response to chemotherapy[J]. *J Chemother*, 2022, 1–13. DOI: [10.1080/1120009X.2022.2045827](https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2045827).
- 36 Li X, Larsson P, Ljuslinder I, et al. Ex vivo organoid cultures reveal the importance of the tumor microenvironment for maintenance of colorectal cancer stem cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 923. DOI: [10.3390/cancers12040923](https://doi.org/10.3390/cancers12040923).
- 37 Zheng L, Wang B, Sun Y, et al. An oxygen-concentration-controllable multiorgan microfluidic platform for studying hypoxia-induced lung cancer-liver metastasis and screening drugs[J]. *ACS Sens*, 2021, 6(3): 823–832. DOI: [10.1021/acssensors.0c01846](https://doi.org/10.1021/acssensors.0c01846).
- 38 Lau HCH, Kranenburg O, Xiao H, et al. Organoid models of gastrointestinal cancers in basic and translational research[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 203–222. DOI: [10.1038/s41575-019-0255-2](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0255-2).

收稿日期: 2022 年 08 月 15 日 修回日期: 2022 年 09 月 07 日  
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 李志利, 王璐, 王玉婷, 等. 类器官模型在结直肠癌研究中的应用 [J]. 医学新知, 2023, 33(1): 62–67. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202208031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202208031)  
Li ZL, Wang L, Wang YT, et al. Application of organoid models in colorectal cancer research[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(1): 62–67. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202208031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202208031)