



类器官及相关生物样本库研究进展

黄腾, 陈磊, 王红阳*

中国人民解放军海军军医大学国家肝癌科学中心, 东方肝胆外科医院, 上海 200433

* 联系人, E-mail: hywangk@vip.sina.com

收稿日期: 2023-09-03; 接受日期: 2024-03-26; 网络版发表日期: 2024-06-06

摘要 生物样本库作为集收集、储存以及管理生物体各种类型样本的资源库, 在基础生命科学和临床医学研究中发挥了极为重要的作用. 类器官作为近年来新兴的个体化研究模型发展迅速, 将来源于生物体的类器官纳入生物样本库, 对于进一步提升生物样本库的可靠性、多样性与可拓展性有非常重要的意义. 以个体化类器官作为生物样本库资源, 能更好地模拟不同人体器官的复杂生理病理功能. 作为一个新兴的生物样本类型, 类器官在基础科学研究, 如疾病建模、耐药机理、再生医学、基因编辑等领域, 以及临床诊疗, 如分型诊断、药物筛选、治疗监测和个体化治疗等方面都有非常广阔的应用前景. 本文将简述类器官作为“有生命的样本库”的研究现状、发展趋势以及未来前景, 希望能为快速普及与推动这一新技术的应用, 服务大健康战略作出贡献.

关键词 生物样本库, 类器官, 药物筛选, 器官发育

生命科学与医学的研究过程中, 样本的获取以及保存一度是十分重要的问题, 也面临着许多挑战, 生物样本库的出现正是为了更好地解决这一问题. 生物样本库在近年来的科学研究中发挥着越来越大的作用, 借助专业收集的生物标本以及相关临床数据, 帮助我们进行大规模的研究分析以及实现个性化医疗. 而类器官培养物具有十分接近生理的组织功能, 在一定程度上可以模仿器官功能, 这使其成为基础乃至临床研究的绝佳模型, 同时也成为生物样本库样本的绝佳来源.

1 生物样本库与类器官简介

1.1 生物样本库

生物样本库(biobank)本质上是一个收集、保存和

管理生物样本的设施或者机构, 其标准化收集、处理、储存以及应用健康和疾病生物体的生物大分子、细胞、体液、组织、器官等样本, 此外还有这些样本所关联的临床、病理、治疗等一系列的资料以及质量控制、信息管理、应用系统等, 是融合了生物样本实体、生物信息以及样本表型数据、样本研究信息的综合资源库^[1]. 建立生物样本库的目的在于支持科学研究以及临床诊断和药物研发等, 对生物样本进行长期的保存. 实际过程中将按照标准且严格的程序对生物样本库的样本进行收集和采集, 需要保证样本来源的准确以及采样的一致性, 同时对于样本的处理以及储存、信息管理的准确性和完整性也有严格规范的要求. 此外, 一个好的样本库也需要具备可持续发展的能力, 需要随着科学技术的进步, 实现数据以及样本的更

引用格式: 黄腾, 陈磊, 王红阳. 类器官及相关生物样本库研究进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1029–1040

Huang T, Chen L, Wang H Y. Advances in organoid and related biospecimen repository research (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1029–1040, doi: 10.1360/SSV-2023-0145

新和共享, 对科学研究和医学发展发挥创新驱动和辅助支撑作用。

英国UK Biobank是目前世界上最为知名的开放生物样本库, 始建于2003年, 于2017年4月30日正式对全球科研人员开放数据。Nature杂志曾集中报道UK Biobank遗传数据, 打破了数据资源孤岛, 在全球科学界和产业界产生巨大影响。我国国家质检总局国家标准化管理委员会于2015年批复成立了国家生物样本标准化技术委员会(SAC/TC559), 2018年制定发布生物样本库国家认可准则并得到国际互认。这些标志性的进步推动了生物样本库建设进入标准化、规模化、可质控和国际化时代, 也使生物样本相关的研究逐步演变为数据驱动的生物医学新模式。

生物样本库有多种分类类型, 通常是根据样本的类型、用途和来源等来进行区分, 小到基因组, 大到各种组织样本, 生物样本库在不断地进行拓宽, 趋于多样化。样本库的分类尚没有统一的标准和精确定义, 不同的样本库之间也存在重复或者交叉。

常见的生物样本库有: DNA/RNA样本库——该样本库用来保存DNA或者RNA样本, 主要用来进行基因组学、表观遗传等研究; 细胞样本库——用来储存各种细胞, 如原代细胞、肿瘤细胞等, 在进行基础研究、药物筛选、治疗研究等领域有着重要作用; 组织样本库——储存各种的组织样本, 包括正常的组织以及肿瘤组织、器官组织等, 一方面对疾病分子分型、诊断治疗方面有着重要意义, 同时对于研究组织结构功能也有着极大帮助; 血液样本库——用来收集保存血液样本, 常用于疾病诊断、遗传研究等方面; 临床样本库——该样本库收集储存了临床相关的包括体液等多类样本, 广泛应用于疾病诊断、分型、用药和流行病学等研究; 还有各类干细胞样本库, 如脐带造血干细胞、胚胎干细胞等。当然, 根据使用目的的不同也可以分为人生物样本库以及疾病生物样本库等。随着生物技术的创新发展, 样本库建设也从简单的收集储存走向技术交叉集成, 高质量发展的新阶段。

1.2 类器官

类器官是体外培养的器官特异性细胞的集合, 它利用胚胎干细胞或者诱导多能干细胞(统称为多能干细胞)和成体干细胞来进行体外的3D培养^[2], 形成具有一定空间结构, 实现对体内器官结构以及功能模拟的组

织类似物。类器官区别于之前传统的2D细胞培养模式, 利用3D培养模型建立的类器官包含更多的细胞类型, 细胞与基质之间也实现了高度相互作用, 模拟了器官组织的遗传以及表观特征, 也能更好地模拟器官组织之间的发生过程、生理活动以及病理状态等。

干细胞技术的高速发展为类器官的研究奠定了基础, 带来发展活力。2009年, Clevers实验室^[3]使用单个鼠LGR5⁺肠干细胞在体外自组织成为具有肠隐窝-绒毛结构的肠类器官, 成为首个肠结构的类器官。之后, 类器官的研究进入了高速发展阶段。直至今日, 类器官研究已具有相当庞大的规模。

传统的生物样本库已经在临床实践以及转化研究中发挥着十分重要的作用, 不难想象, 一个有生命的样本库(类器官库等)一出现立刻就被投入更高的关注度, 被认为是最具潜力的新技术。该类样本库包括可以长期储存活性组织以及功能性组织、增殖细胞等类型的生物库。

类器官在活体类生物样本库中扮演着十分关键的角色。其构建依赖于细胞生物学、组织工程学等多个学科的交叉使用, 通过选择特定的细胞类型以及合适生理条件, 可以帮助我们观察了解与真实器官相似的生理和病理过程, 对研究疾病, 加速疾病的诊断与治疗意义重大。其次, 作为新兴生物样本库的来源, 类器官体外培养质量以及一致性良好, 是可靠且持续可重复的样本资源。此外, 类器官具有较长的保存期限以及广泛的应用性, 在样本资源的可持续使用、广度以及多样性中都有可观的贡献。当下类器官生物样本库已发挥着其不可或缺的优势和作用。近年来类器官样本库数量正在逐年增加, 其应用领域也越来越广。

2 类器官样本库的研究进展与应用现状

近年来类器官在研究者们不懈努力下已经取得快速的发展, 展现了其在器官发育、再生医学、药物筛选、基因编辑、疾病研究以及精准医疗等多方面所具有的独特优势以及广阔应用前景。

2.1 类器官在疾病研究中的应用

类器官在疾病研究中主要的作用为构建疾病对应的疾病模型, 建立患者来源的类器官样本库。帮助人们对该类疾病有更好的了解以及诊断尝试, 实现患者疾

病特异性的药物测试以及个性化治疗方案的确定。

(1) 癌症. 肿瘤作为一种异质性疾病, 对人类生命健康有严重威胁, 对其了解以及治疗的研究都依赖于高质量的临床前研究模型. 研究人员已经为大多数的肿瘤类型建立对应的癌细胞系, 但是这些模型缺乏相应器官的组织结构, 同时依赖于强大的细胞选择, 不同实验之间表现出广泛异质性, 无论是基因的表达还是增殖之间都存在较为显著的差异^[4]. 而类器官的出现解决了这样的问题, 肿瘤类器官, 是使用机械以及相关酶直接从肿瘤组织中提取肿瘤细胞, 之后在特定基质中进行培养, 该类器官会反映亲本肿瘤组织的异质性^[5,6], 帮助人们对肿瘤有更多的研究和了解, 同时为进一步的药物筛选以及精准医疗提供了可能性和进步空间.

近年来已经出现许多类器官生物库, 大部分主要为不同癌症类型的样本库, 其样本来源主要为患者. 当前已经建立的人患者源性肿瘤类器官(patient derived organoid, PDO)类型主要有结肠^[7,8]、胰腺^[9,10]、直肠^[11,12]、胃^[13,14]、卵巢^[15]、肾脏^[16]、膀胱^[17]、食管^[18,19]、肝脏^[20]、子宫内膜^[21,22]、前列腺^[23]、大脑^[24]、乳腺癌^[22], 也有相关文章对当前常见且具有代表性的PDO生物样本库进行列举^[25]. 人类癌症模型倡议(Human Cancer Models Initiative, HCFI)是一个旨在建立一个由1000多位患者所衍生的癌症PDO模型生物库的项目, 其中包含全面的基因测序数据以及临床数据.

建立多类型的PDO, 其应用都是帮助人们在体外对该类型的肿瘤特征进行更加深入的研究了解, 此外, 可以借助药物敏感性测试以及测序技术的相结合, 帮助人们在临床上对于患者有更好的治疗决策方案和治疗尝试. 例如在结直肠癌中, 研究者建立了患者来源的结直肠癌类器官生物库, 该生物库对结直肠癌有较为全面以及详细的特征描述, 包括外显子测序、拷贝数的分析、组织学和药物筛选等, 而该生物库可用于对患者结直肠癌的基因组以及功能的研究. 也有研究者建立了源自直肠癌患者的类器官生物库, 该生物库中包含20种遗传多样性的肿瘤类器官培养物及其所匹配的正常组织来源类器官^[26]. 利用直肠癌类器官生物库对当前临床研究中使用的针对结肠癌中RAS突变途径抑制剂进行筛选, 证实抑制剂对生长产生了抑制^[27]. 又如针对乳腺癌, 研究者建立了囊括原发性和转移性肿瘤的乳腺癌类器官样本库, 其包括100多种乳腺癌

类器官系, 通过大规模的测序以及药物筛选, 对乳腺癌特征有着明确的定义^[22]. 另外, 研究者们生成了保留肿瘤不同亚型的胃癌类器官生物库, 其中包含源自正常、发育不良以及癌症和淋巴结患者的胃癌类器官, 该样本库对于胃癌患者的抗肿瘤治疗反应以及敏感性的预测有着极高的价值^[14].

这些都表明, 类器官样本库在基础肿瘤治疗以及癌症的临床治疗转化中发挥着十分重要的作用.

(2) 传染病. 人体许多传染病具有种属特异性, 所以当下许多生物模型, 如啮齿类、灵长类等, 都无法模拟该类疾病. 但类器官模型可以对体内感染特征进行模拟, 其已被证明是研究传染病和人类特异性传染因子背后机制的良好模型. 类器官已经被用于模拟寄生虫、细菌以及病毒传染性疾病的发生, 其中也包括部分之前无法在体外进行相关研究的病原体引发的疾病.

研究者们利用类器官进行病毒感染研究, 例如, 由于缺少体外病毒复制模型, 之前无法对作为食源性急性肠胃炎关键诱因的诺如病毒进行研究^[28], 借助类器官技术, 研究者建立肠道类器官, 使得诺如病毒可以进行复制, 有助于人们研究诺如病毒所导致的食源性急性肠胃炎. 同时也有研究已证明, 隐孢子虫在肠道以及肺的类器官中完成感染并进行完整的细胞周期, 可以帮助人们识别其类型以及鉴定 I 型干扰素对寄生虫感染的反应^[29].

流感病毒也对当前的社会不断造成重大的公共卫生问题, 新的流感病毒一度会引发高度致命的疾病, 我们也缺乏用于评估新发病毒感染性的体外模型, 支气管的体外类器官模型帮助我们实现了流行风险评估. 使用分化气道类器官, 对不同的流感病毒毒株进行感染, 进行感染性高低的区分^[30], 其模拟结果也与支气管外植体培养物感染的病毒复制和细胞因子反应高度相似, 证明气道类器官模拟和预测的准确性.

2019新型冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)的研究中, 类器官模型对于新型冠状病毒 SARS-CoV-2的研究也发挥了重要作用(图1)^[31]. 借助人多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)建立的肺类器官, 对其进行SARS-CoV-2感染, 证明肺更容易受到新冠病毒的感染以及复制影响^[32]. 在建立的人肝导管类器官模型中, 通过SARS-CoV-2病毒感染的感染, 证明新冠病毒干扰了患者紧密连接和胆汁酸运输的相关基因

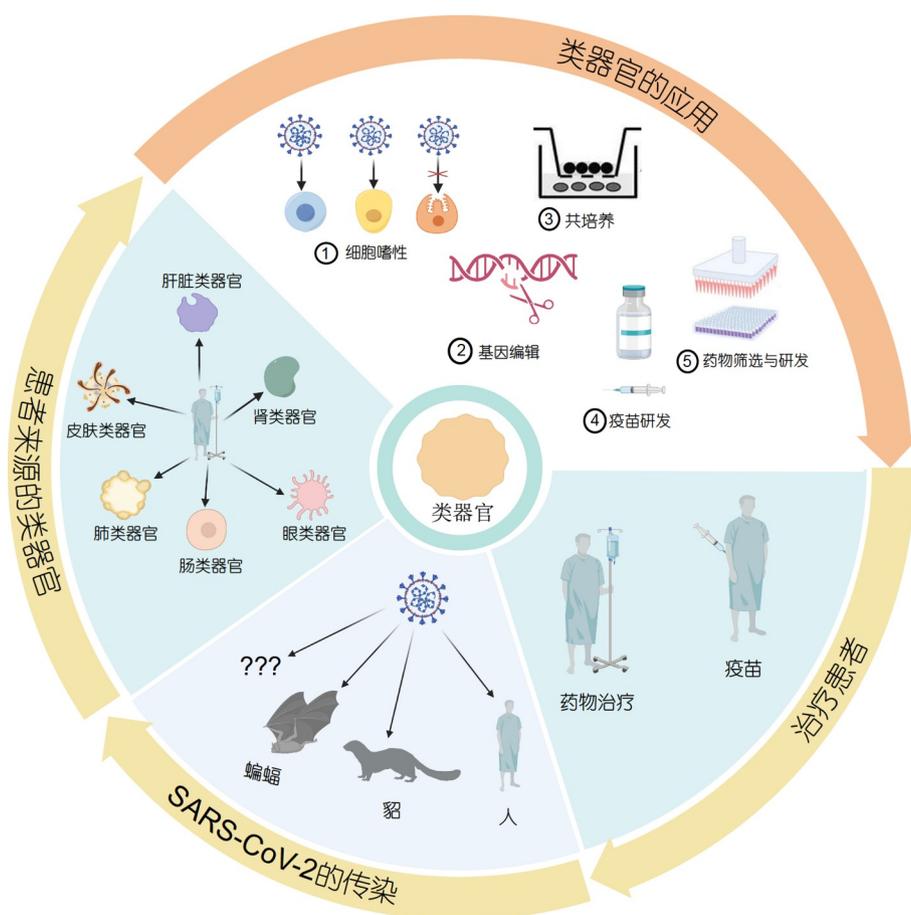


图 1 类器官在COVID-19中的研究概述

Figure 1 Overview of organoid research in COVID-19

表达, 对患者胆管细胞的屏障以及胆汁酸的运输功能进行了破坏, 从而导致新冠患者的肝脏损伤^[33]. 新型冠状病毒的初期研究中也发现, SARS-CoV-2病毒可以直接与血管以及肾脏的类器官中进行相互作用, 而这一作用可以通过人的可溶血管紧张素转化酶2(angiotensin I converting anzyme 2, ACE2)进行阻断^[34], 后续研究也发现人可溶ACE2与瑞德西韦的联合对受到SARS-CoV-2感染的肾器官有更高的治疗活性^[35]. 此外, 借助人肺类器官, 人们也观察到不同新型冠状病毒变体对于宿主免疫反应的不同敏感程度^[36]. 同时普遍认为在新型冠状病毒中, 类器官是监测以及筛选新冠药物的最佳体外模型之一, 其已广泛用于新冠药物的研发中.

(3) 遗传病. 来自遗传病患者的类器官也被证明可以用来研究疾病表型, 为我们研究遗传疾病的疾病基因位点以及遗传表型的异质性提供基础^[37].

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种遗传性的外分泌腺疾病, 主要是由于囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变改变了人体内一种控制盐进出细胞的蛋白质, 而该蛋白的变化会使呼吸系统、消化系统以及生殖系统中出现黏稠的黏液, 患者表现出慢性梗阻性肺部病变以及胰腺外分泌不良和汗液电解质异常升高等特征. 研究者们将肠道干细胞扩增为封闭的类器官, 该类器官可模拟CF气道的体内组织结构, 从而用于研究CF的发病机理^[38]. 此外, 还有研究利用CRISPR/Cas9介导的同源重组纠正了CF患者来源的肠道类器官细胞中携带的F9 del等位基因突变, 并成功恢复了CF患者结肠类器官中CFTR蛋白的生理功能^[39].

此外, 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)作为一种可遗传的异质性神经发育障碍疾病, 遗传因素和环境因素都是导致其发生的关键, 它表现出

多基因型和高度异质性, 研究缺乏相应的模型. 人们发现类器官模型可用来建模, 识别可能导致发生神经精神性疾病的分子以及细胞的改变情况. 研究者利用来自ASD患者的iPSCs脑类器官对ASD个体患者的神经发育改变进行了观察, 发现其出现中间神经元中细胞的自主迁移缺陷^[37]. 虽然无法借助脑类器官模型对ASD患者的潜在基因组突变进行直接的观察确定, 但是ASD患者衍生的类器官模型表现显示加速的细胞生长周期, 有助于了解ASD疾病发生前兆^[40], 也有研究发现叉头蛋白转录因子(forkhead box G1, FOXP1)基因在ASD患者来源脑类器官会导致发育异常, 推测其可作为潜在特异性靶点.

2.2 类器官在药物研发中的应用

类器官在药物研发领域具有巨大潜力, 既为体外测试提供一个更加接近真实生物的环境, 也为药物筛选、毒性评估的早期阶段提供准确、高效的模型, 已广泛用于药物筛选.

研究者通常会建立相应的类器官, 测试不同种类化合物的体外敏感度, 并对计划的临床应用治疗方案进行模拟. 类器官模型更易于开展个性化的治疗反应性评估. 例如, 囊性纤维化患者的肠道类器官已被用于测试治疗囊性纤维化的新药^[41]. 大部分治疗囊性纤维化的新药均可调控CFTR蛋白功能, 然而这些药物的临床疗效往往取决于不同患者所携带的CFTR突变类型. 有研究证明, 在从囊性纤维化患者直肠活检中培养的直肠类器官中观察到的药物反应性可用于预测哪些患者是该药物的潜在反应者, 提示基于直肠类器官的功能评估可用于临床前药物的个性化筛选. 此外, 也有研究对人原发性肝癌类器官进行药物筛选, 从中筛选确定了ERK抑制剂可作为治疗原发性肝癌的潜在方案^[42].

类器官系统正在逐渐取代一部分活体动物实验. 美国已经签署相关法案, 根据法案, 美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)已经不再需要在临床试验前对潜在的药物进行动物试验. 而作为替代的方案, 类器官技术以及应用就有了更广的应用空间以及更高的要求. 我国近年来也颁布了一系列支持类器官研究应用的法律法规, 2021年的科技部“十四五”科技专项也将类器官研究作为重要支持方向. 同时国家药监局相关文件也指出类器官模型可用

于评估药物有效性及安全性. 此外, 多部基因治疗指南也指出基因治疗药物研发过程中, 在缺少相关动物模型的情况下, 可使用替代性模型(如类器官)开展相关试验.

目前大量疾病治疗相关药物研发在临床实验阶段面临巨大挑战, 药物自身对器官的毒性是主要原因之一. 我们需要从整体角度评估药物对患者的影响, 而不是仅仅关注单个作用靶点或代谢酶的功能. 药物的潜在毒性可分为很多类型, 其中包括靶向毒性、超敏反应以及脱靶毒性等. 这也使大批候选药物的研发在临床阶段失败, 增加了药物的开发成本. 类器官由于较好地保留了组织的结构与功能, 已被大量研究证明是今后评估药物毒性的良好模型. 近年来, 越来越多基于人源类器官的临床试验借助类器官模型药物的毒性进行更好预测, 已实现对动物实验的补充. 例如, 肠上皮的损伤因素包括炎症性疾病、化疗、药物介导的毒性等, 相关研究表明, 肠道类器官为研究肠上皮细胞死亡和存活提供了有效模型, 可用于对可能损害肠上皮的药物以及毒素进行大规模的体外测试, 以及研究细胞死亡途径^[43].

同时, 利用类器官进行药物研发的另外一个优势在于可以借助类器官筛选出仅针对肿瘤细胞的药物. 利用包含健康细胞和肿瘤细胞的类器官进行药物筛选, 可以在抑制癌细胞的同时, 确保药物并不会对健康的细胞产生影响, 以帮助人们筛选药物中存在的毒性影响. 药物毒性在临床实验中最主要的一点影响在于肝毒性引起的药物性肝衰竭^[44]. 肝脏作为药物代谢以及解毒的主要器官, 也是药物毒性的靶点. 体外培养的肝类器官模型为实验化合物肝毒性测试提供有效模型^[45], 实验也证明其在预测药物代谢以及毒性反应方面具有准确性. 此外, iPSC来源的心脏类器官以及肾脏类器官近期来也被用于相关的毒理学研究以及毒性检测^[46,47].

2.3 类器官在精准医疗中的应用

类器官在精准医疗中正在呈现出巨大潜力, 其会依据患者个体的遗传信息、疾病本身的生物标志物以及环境因素等实现个性化的体外器官构建, 并加速疾病机理和干预策略等研究.

由于患者之间存在巨大异质性, 而临床治疗前又无法精确预测患者对不同药物反应性, 因此选择更有

针对性的个性化治疗方案是提高疗效面临的主要问题。以患者自体细胞为来源建立的类器官模型弥补了这一不足,其可用于规模化评估多种药物或治疗方案对患者的疗效以及潜在毒性,从而帮助制定个性化的干预策略^[48]。有研究通过比较配对肝癌组织转录组与衍生类器官转录组之间的相似性定义“类肿瘤特征”,之后对类肿瘤特征基因的研究证明基于原发性肝癌组织建立的肝癌类器官可以保留原位组织中肿瘤细胞的主要特征,从而有助于识别具有预后价值的新基因,有望作为原发性肝癌的候选生物标志物^[42]。一项围绕胰腺癌类器官研究发现,胰腺癌类器官的药物反应性与患者临床反应相似,同时将胰腺癌类器官化疗反应相关的基因表达特征与临床疗效进行关联分析还发现了多个可用于化疗敏感性预测的潜在生物标志物^[9,49]。

肿瘤类器官的模型也可以用于开发抗肿瘤药,研究者建立基于肝胆肿瘤类器官的肿瘤新抗原活性的筛选体系,借助类器官杀伤实验证明筛选多肽可以刺激CD8细胞产生显著抗肿瘤效应^[50]。建立类器官样本库在精准医疗领域会发挥极其重要的作用,越来越多的研究在构建肿瘤类器官生物库,对当下抗肿瘤药物进行高通量筛选,同时对药物反应进行预测。例如,在对转移性胃肠道癌类器官研究中,研究者生成了患者来源的转移性胃肠道癌类器官模型,将类器官对于治疗药物的敏感性与患者的反应进行了比对,阳性为预测特定药物有效,阴性是预测特定药物无效,最终报告结果显示,阳性预测值为88%,阴性预测值为100%,说明该类器官模型囊括了临床试验中的患者反应,可以用于精准的个性化医疗^[13]。

此外,类器官模型还可用于器官移植可行性、适配性评估,以及器官损伤修复与再生机制研究等。

2.4 类器官芯片

类器官芯片(organ-on-a-chip)为一种先进的微型生物芯片技术^[51],能将不同类型人工构建的细胞以及组织在微型芯片的微流控通道中进行放置,对人体器官的结构和功能进行模拟再现。通常的类器官芯片由微流控芯片、细胞培养以及支撑结构和生物传感器等组成。传统类器官培养虽然可以实现对体内器官组织的结构功能的模拟,但是仍旧无法准确概括并控制人体内的生理以及病理学,同时体内生理学的复杂性对实验的准确性以及较高的可重复性也提出了考验。类

器官芯片的出现为类器官的应用提供了更广泛的可能性。它既可以针对特定的器官进行设计构建,又可以整合多个器官进行体外多器官系统的搭建,为实现基于类器官的多器官模型以及相关类器官高通量技术应用都提供了技术支持。例如,全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)将药物的功效与多种遗传变异和遗传疾病相关联,需要基于合适的模型系统来开展功能研究。研究者借助患者来源的iPSC细胞,通过体外诱导其分化为不同类型细胞后将其与微流体芯片相结合,分析细胞-细胞或细胞-基质相互作用,从而深入解析遗传变异如何调控生理功能的分子机制^[52]。类器官芯片技术还可以用于研究病原体与宿主之间的关系,通过建立内皮细胞、支气管气道上皮细胞和中性粒细胞共培养的气道芯片模型,可对不同传染性病原体、流感病毒以及SARS-Cov-2的毒力进行评估,帮助人们更好地研究病毒感染动力学、感染反应以及抗病毒药物的反应性,加速新型药物的筛选和研发^[53]。另外,类器官芯片还被广泛用于肠道^[54]、肝脏^[55]、肾脏^[56]、肺^[57]以及心脏^[58]等器官的病理生理研究。

3 类器官未来发展的展望

作为一种创新技术,类器官已经在许多基础研究和实际应用领域取得了显著进展,而其在未来发展方面也展现出了巨大的潜力。预期在现有基础上,建立大型、规范、标准、多样的类器官库和完善类器官芯片技术都将更普遍地服务于复杂疾病机制研究、新药筛选和病人的精确诊治,催生更多跨学科新技术的出现,为卫生健康产业发展作出贡献。

3.1 多器官模型的发展

多器官模型依据类器官芯片技术,也称多器官芯片(multi-on-a-chip, Moc),是在类器官芯片平台上对多个不同类型的类器官芯片进行集成,实现对人体器官、生理系统更复杂、更完善的模拟,具有更真实的细胞行为以及生理反应。多器官模型的最终目标是实现在芯片上进行全身模型的构建,以对人体全身进行模拟。其临床主要的意义在于对人体生理过程以及药物代谢动力学的模拟。当前的研究已经开发出了多种器官芯片用于进行模拟器官相互作用(表1)^[59-65],包括

肺功能的重现,用于生理以及药理学研究的“芯片上的心脏”等^[57,66],此外,也实现了在具有区室微环境的芯片上对多种细胞类型实行共培养^[67],在芯片上进行大脑模型的开发,构架了芯片大脑(brain-on-a-chip,BoC)模型,创建了具有特定功能和独特脑组织区域的微生理模型^[68],以及用于模拟药物代谢的双器官系统^[69],由胰腺、肌肉和肝脏组成的三器官芯片模型用于进行葡萄糖代谢和体内平衡的模拟^[59],制造四种类器官芯片用于对肠道、肝脏、皮肤以及肾脏组织进行培养的四器官模型,具有良好的模拟维持与稳定性^[60]等.这些都证明了借助类器官芯片实现多器官共培养的可行性.而多器官模型正在逐渐成为药物筛选平台的主流选择,肾脏、肝脏等多种类型的器官芯片在越来越多地被用来进行化合物毒性的测试、药物疗效的筛选等,例如,近期研究人员成功地利用多器官芯片对抗血管生成和抗肿瘤药物进行了鉴定,同时借助多器官模型也发现了具有整合肝脏和癌症组织的类黄酮木犀草素有抗癌活性^[70,71].

基于微流体技术的多器官芯片已经成为传统细胞培养的替代品.无论是进行疾病建模还是药物筛选或者生物标志物的检测,多器官系统虽然处于起步的阶段,但仅初期就已取得了重大的突破.以集成式的多器官芯片取代传统的体外模型已经成为一个新的趋势,来模拟器官微管生理结构、展现可溶性物质和代谢物之间复杂相互作用,未来多器官模型的进一步丰富化和完善化也会使人们对人体生理、病理有更多的了解与研究,药物筛选以及临床诊疗也将会借助更好的体外模型有更多的发展空间和更高的效率.

3.2 高通量技术的应用

类器官高通量技术也是时下热门的研究方向,借助类器官芯片可以实现高通量操作以及数据分析,对多个类器官芯片的数据收集以及分析,有效提高在现有类器官应用中的研究进展.首先在药物筛选中,运用高通量技术,可以实现快速大范围筛选药物候选物,同时也对其疗效以及毒性进行评估.多个类器官芯片的并行操作,多个药物的同时筛选,高通量数据收集以及分析为临床药物研发提供更全面精准的药物信息.其次可用于评估不同剂量之下的药物治疗方案,多类器官芯片平行试验进行最佳治疗剂量的确认.已有研究团队借助微流控技术与RNA-seq,研究出可以低

表 1 多器官芯片的代表性研究及应用

Table 1 Representative studies and applications of Moc

器官	应用	参考文献
肺、肝脏	药物毒性筛选	[61]
肝脏、肾脏	药物毒性筛选	[62]
心脏、肝脏	药物毒性筛选	[63]
肠道、肝脏、皮肤、肾脏	药物毒性筛选	[60]
胰腺、肝脏	疾病建模	[64]
心脏、肝脏、肺	生物标志物检测	[65]
胰腺、肌肉、肝脏	药物筛选	[59]

成本并高通量地对患者来源的肿瘤类器官进行集成表型以及转录组学筛选的技术,该高通量筛选技术称之为Grouped-seq^[72].此外,近年来的高通量类器官芯片平台也正在不断涌现,将科技与医疗诊断以及市场需求相结合.未来借助高通量技术对类器官芯片进行生物学研究以及药物研发筛选等必将成为更佳以及主流的选择.

3.3 个性化医疗

类器官将成为未来个性化医疗贡献巨大的力量.其在个性化医疗中的优势体现在可以针对患者进行个性化的疾病模型构建,以更好地了解患者个体差异,同时实现治疗方案的筛选与优化,预测针对性治疗的结果.例如癌症的治疗中,同类型患者之间肿瘤存在差异,以及复发性肿瘤与初始手术切除肿瘤之间存在的不同,患者之间存在显著的异质性,致使针对标志物的治疗并无法取得理想的治疗效果.至此,针对该种情况建立的患者来源肿瘤类器官,进行精准的药物敏感性以及治疗药物筛选,对个体的患者治疗反应进行预测选择.一系列的研究已经表明,类器官在患者源疾病建模以及个性化药物筛选中的强大应用.

此外,类器官也是基因组编辑、再生医疗的强有力工具.运用类器官进行基因修复,改变人体细胞靶基因以治疗疾病是一种新的个性化治疗方案,其中转基因Lgr5干细胞衍生的类器官已成功生成并移入受损组织^[73].借助CRISPR/cas9技术以及类器官技术,实现基因修复治疗逐渐变为现实.借助基因编辑对患者来源所构建类器官中的基因突变进行修复,未来这一应用也可以走进临床,实现精准化治疗^[74].与此同时,器官移植也是个性化医疗中必不可少的一部分,但是传

统的器官移植会受到诸多的挑战与风险, 包括器官捐献者的逐渐不足以及严重的移植排斥反应等, 类器官的无限体外培养无疑为器官移植提供了更佳选择, 实现患者自体移植, 器官移植方面我们正在动物模型上进行不断的尝试. 已有研究成功将原位上皮类器官移植到受体小鼠结肠中, 为使用结肠类器官移植疗法治疗溃疡性结肠炎患者的临床试验提供了基础^[75]. 此外, 肾脏类器官在肾衰竭治疗以及开发肾脏供体等方面也展现了巨大的应用前景. 有研究成功将肾脏类器官植入到免疫缺陷小鼠肾囊下并发现植入后移植物内出现更加复杂的肾小球样结构^[76,77]. 另有研究成功将肾脏类器官直接注射到新生小鼠肾皮层中, 并在小鼠肾脏中观察到类似人近端肾小管的结构, 初步证明人肾脏类器官可在肾脏皮层内存活^[78].

4 类器官现有局限性

目前类器官样本库应用尚处起步阶段, 仍有许多不足和技术限制有待完善:

首先, 类器官仍无法完全模拟原位组织器官特征以及生理病理学过程, 大部分类器官来源于上胚层或者内胚层上皮祖细胞缺乏间充质细胞等成分, 同时受限于体外培养条件等因素, 导致大多数类器官缺乏血管化结构、免疫细胞以及自身系统化程度较低. 例如, 肝脏类器官由于缺乏组织中存在其他类型细胞, 导致其无法体现包括功能性胆管网络等的肝脏全部结构. 而脑类器官系统中也缺乏相应的体内微环境, 使其血管、神经元回路、免疫等系统并不完整.

其次, 类器官在生理功能以及遗传稳定性等方面与原位组织的异同也需要进一步明确. 已有研究发现, 类器官自身培养中会出现细胞分裂误差, 使得其体外培养速度降低. 尽管类器官能保留来源组织的主要遗传特征, 但是其后期持续传代也会导致看似正常的细胞在遗传以及表观遗传中出现差异, 并进而可能影响到表型及功能.

再次, 干细胞衍生类器官由于其自身细胞命运决定以及自组织过程调控机理不明, 导致衍生类器官存

在不同程度异质性, 同时不同培养条件也会引起类器官异质性, 这使得类器官体系在疾病建模以及药物筛选中标准化水平大大降低.

然后, 干细胞来源类器官还存在细胞成熟度有限的问题, 当前研究缺乏响应特定体内环境因素在体外对类器官进行促成熟的过程, 例如, 脑类器官需要进一步感官刺激来帮助神经回路的形成^[79].

最后, 大规模人源类器官样本库用于再生医学、疾病个性化治疗等领域的伦理问题也是限制未来类器官发展和拓展应用的主要问题.

5 结语

类器官技术已经进入了高速发展阶段, 也将逐渐成为生物样本库的新生生力军. 建立类器官样本库相当于在临床实践和转化研究之间架起了一座桥梁. 类器官样本库具有比传统样本库更宽的广度和更多的应用范围, 无论是基础研究还是临床应用都可以有效发挥作用. 仅仅在肿瘤方向, 已经有越来越多的肿瘤类器官生物样本库在构建, 包括肝癌、卵巢癌、肠癌、肺癌等. 目前大部分类器官样本库主要的作用在于进行相关的药物筛选, 用于研发新的药物或者确定药物疗效. 但实际上结合类器官当前的应用现状以及发展前景来看, 其对于传统模型的替代是前所未有的, 有能力缩小临床前研究和临床应用之间的差距. 建立更多类型、更广泛来源的类器官样本库, 在基础科研、药物研发、个性化医疗等多方面会有显著的促进效果.

类器官库的建立是技术进步、科技发展的必然需求, 尽管存在不少的挑战, 但其发展前景毋庸置疑是广阔光明且具有划时代意义的. 未来依靠类器官建立一个全面而精准的平台, 囊括完整的生理以及病理过程, 具有严格的标准性, 囊括全面准确的大数据, 具备可持续发展与完善的潜能. 多类型类器官样本库综合使用, 必将为基础科学研究、药物筛选、高通量分析、预测预防、诊断预后判断和个性化医疗等方面贡献力量, 全周期服务病人, 造福人类健康.

参考文献

- 1 Vaught J. Biobanking comes of age: the transition to biospecimen science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56: 211–228

- 2 Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, 165: 1586–1597
- 3 Haegebarth A, Clevers H. Wnt signaling, *Igr5*, and stem cells in the intestine and skin. *Am J Pathol*, 2009, 174: 715–721
- 4 Garnett M J, Edelman E J, Heidorn S J, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature*, 2012, 483: 570–575
- 5 Lancaster M A, Huch M. Disease modelling in human organoids. *Dis Model Mech*, 2019, 12: dmm039347
- 6 Boj S F, Hwang C I, Baker L A, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell*, 2015, 160: 324–338
- 7 Schütte M, Risch T, Abdavi-Azar N, et al. Molecular dissection of colorectal cancer in pre-clinical models identifies biomarkers predicting sensitivity to EGFR inhibitors. *Nat Commun*, 2017, 8: 14262
- 8 Schumacher D, Andrieux G, Boehnke K, et al. Heterogeneous pathway activation and drug response modelled in colorectal-tumor-derived 3D cultures. *PLoS Genet*. 2019, 15: e1008076
- 9 Tiriach H, Belleau P, Engle D D, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Discov*, 2018, 8: 1112–1129
- 10 Driehuis E, van Hoeck A, Moore K, et al. Pancreatic cancer organoids recapitulate disease and allow personalized drug screening. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 26580–26590
- 11 Ooft S N, Weeber F, Dijkstra K K, et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaay2574
- 12 Fujii M, Shimokawa M, Date S, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. *Cell Stem Cell*, 2016, 18: 827–838
- 13 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*, 2018, 359: 920–926
- 14 Yan H H N, Siu H C, Law S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 882–897.e11
- 15 de Witte C J, Espejo Valle-Inclan J, Hami N, et al. Patient-derived ovarian cancer organoids mimic clinical response and exhibit heterogeneous inter- and inpatient drug responses. *Cell Rep*, 2020, 31: 107762
- 16 Calandrini C, Schutgens F, Oka R, et al. An organoid biobank for childhood kidney cancers that captures disease and tissue heterogeneity. *Nat Commun*, 2020, 11: 1310
- 17 Lee S H, Hu W, Matulay J T, et al. Tumor evolution and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer. *Cell*, 2018, 173: 515–528.e17
- 18 Li X, Francies H E, Secrier M, et al. Organoid cultures recapitulate esophageal adenocarcinoma heterogeneity providing a model for clonality studies and precision therapeutics. *Nat Commun*, 2018, 9: 2983
- 19 Kijima T, Nakagawa H, Shimonosono M, et al. Three-dimensional organoids reveal therapy resistance of esophageal and oropharyngeal squamous cell carcinoma cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 7: 73–91
- 20 Nuciforo S, Fofana I, Matter M S, et al. Organoid models of human liver cancers derived from tumor needle biopsies. *Cell Rep*, 2018, 24: 1363–1376
- 21 Boretto M, Maenhoudt N, Luo X, et al. Patient-derived organoids from endometrial disease capture clinical heterogeneity and are amenable to drug screening. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 1041–1051
- 22 Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. *Cell*, 2018, 172: 373–386.e10
- 23 Puca L, Bareja R, Prandi D, et al. Patient derived organoids to model rare prostate cancer phenotypes. *Nat Commun*, 2018, 9: 2404
- 24 Jacob F, Salinas R D, Zhang D Y, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity. *Cell*, 2020, 180: 188–204.e22
- 25 Wu W, Li X, Yu S. Patient-derived tumour organoids: a bridge between cancer biology and personalised therapy. *Acta Biomater*, 2022, 146: 23–36
- 26 van de Wetering M, Francies H E, Francis J M, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell*, 2015, 161: 933–945
- 27 Verissimo C S, Overmeer R M, Ponsioen B, et al. Targeting mutant RAS in patient-derived colorectal cancer organoids by combinatorial drug screening. *eLife*, 2016, 5: e18489

- 28 Ramani S, Atmar R L, Estes M K. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30: 25–33
- 29 Heo I, Dutta D, Schaefer D A, et al. Modelling *Cryptosporidium* infection in human small intestinal and lung organoids. *Nat Microbiol*, 2018, 3: 814–823
- 30 Zhou J, Li C, Sachs N, et al. Differentiated human airway organoids to assess infectivity of emerging influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 6822–6827
- 31 Kim J, Koo B K, Clevers H. Organoid studies in COVID-19 research. *Int J Stem Cells*, 2022, 15: 3–13
- 32 Tiwari S K, Wang S, Smith D, et al. Revealing tissue-specific SARS-CoV-2 infection and host responses using human stem cell-derived lung and cerebral organoids. *Stem Cell Rep*, 2021, 16: 437–445
- 33 Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*, 2020, 11: 771–775
- 34 Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, 2020, 181: 905–913.e7
- 35 Monteil V, Dyczynski M, Lauschke V M, et al. Human soluble ACE2 improves the effect of remdesivir in SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol Med*, 2021, 13: e13426
- 36 Mlcochova P, Kemp S A, Dhar M S, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*, 2021, 599: 114–119
- 37 Di Lullo E, Kriegstein A R. The use of brain organoids to investigate neural development and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 573–584
- 38 Dekkers J F, Wiegerinck C L, de Jonge H R, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med*, 2013, 19: 939–945
- 39 Schwank G, Koo B K, Sasselli V, et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell*, 2013, 13: 653–658
- 40 Mariani J, Coppola G, Zhang P, et al. FOXP1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders. *Cell*, 2015, 162: 375–390
- 41 Dekkers J F, Berkers G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 344ra84
- 42 Broutier L, Mastrogianni G, Versteegen M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med*, 2017, 23: 1424–1435
- 43 Grabinger T, Luks L, Kostadinova F, et al. Ex vivo culture of intestinal crypt organoids as a model system for assessing cell death induction in intestinal epithelial cells and enteropathy. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1228
- 44 Ballet F. Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *J Hepatol*, 1997, 26: 26–36
- 45 Meng Q. Three-dimensional culture of hepatocytes for prediction of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6: 733–746
- 46 Eder A, Vollert I, Hansen A, et al. Human engineered heart tissue as a model system for drug testing. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 96: 214–224
- 47 Takasato M, Er P X, Chiu H S, et al. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. *Nature*, 2015, 526: 564–568
- 48 Bartfeld S, Clevers H. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. *J Mol Med*, 2017, 95: 729–738
- 49 Seppälä T T, Zimmerman J W, Suri R, et al. Precision medicine in pancreatic cancer: patient-derived organoid pharmacotyping is a predictive biomarker of clinical treatment response. *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 3296–3307
- 50 Wang W, Yuan T, Ma L, et al. Hepatobiliary tumor organoids reveal HLA class I neoantigen landscape and antitumoral activity of neoantigen peptide enhanced with immune checkpoint inhibitors. *Adv Sci*, 2022, 9: 2105810
- 51 Ma C, Peng Y, Li H, et al. Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42: 119–133
- 52 Palasantzas V E J M, Tamargo-Rubio I, Le K, et al. iPSC-derived organ-on-a-chip models for personalized human genetics and pharmacogenomics studies. *Trends Genet*, 2023, 39: 268–284
- 53 Si L, Bai H, Rodas M, et al. A human-airway-on-a-chip for the rapid identification of candidate antiviral therapeutics and prophylactics. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 815–829

- 54 Nauli A, Nauli S. Intestinal transport as a potential determinant of drug bioavailability. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 08: 247–255
- 55 Beckwitt C H, Clark A M, Wheeler S, et al. Liver ‘organ on a chip’. *Exp Cell Res*, 2018, 363: 15–25
- 56 Schutgens F, Rookmaaker M B, Margaritis T, et al. Tubuloids derived from human adult kidney and urine for personalized disease modeling. *Nat Biotechnol*, 2019, 37: 303–313
- 57 Huh D, Matthews B D, Mammoto A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 2010, 328: 1662–1668
- 58 Marsano A, Conficconi C, Lemme M, et al. Beating heart on a chip: a novel microfluidic platform to generate functional 3D cardiac microtissues. *Lab Chip*, 2016, 16: 599–610
- 59 Shroff T, Aina K, Maass C, et al. Studying metabolism with multi-organ chips: new tools for disease modelling, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Open Biol*, 2022, 12: 210333
- 60 Maschmeyer I, Lorenz A K, Schimek K, et al. A four-organ-chip for interconnected long-term co-culture of human intestine, liver, skin and kidney equivalents. *Lab Chip*, 2015, 15: 2688–2699
- 61 Schimek K, Frentzel S, Luetlich K, et al. Human multi-organ chip co-culture of bronchial lung culture and liver spheroids for substance exposure studies. *Sci Rep*, 2020, 10: 7865
- 62 Lin N, Zhou X, Geng X, et al. Repeated dose multi-drug testing using a microfluidic chip-based coculture of human liver and kidney proximal tubules equivalents. *Sci Rep*, 2020, 10: 8879
- 63 Pires de Mello C P, Carmona-Moran C, McAleer C W, et al. Microphysiological heart-liver body-on-a-chip system with a skin mimic for evaluating topical drug delivery. *Lab Chip*, 2020, 20: 749–759
- 64 Essaouiba A, Okitsu T, Kinoshita R, et al. Development of a pancreas-liver organ-on-chip coculture model for organ-to-organ interaction studies. *Biochem Eng J*, 2020, 164: 107783
- 65 Skardal A, Murphy S V, Devarasetty M, et al. Multi-tissue interactions in an integrated three-tissue organ-on-a-chip platform. *Sci Rep*, 2017, 7: 8837
- 66 Grosberg A, Alford P W, McCain M L, et al. Ensembles of engineered cardiac tissues for physiological and pharmacological study: heart on a chip. *Lab Chip*, 2011, 11: 4165–4173
- 67 Zhang C, Zhao Z, Abdul Rahim N A, et al. Towards a human-on-chip: culturing multiple cell types on a chip with compartmentalized microenvironments. *Lab Chip*, 2009, 9: 3185–3192
- 68 Amirifar L, Shamloo A, Nasiri R, et al. Brain-on-a-chip: Recent advances in design and techniques for microfluidic models of the brain in health and disease. *Biomaterials*, 2022, 285: 121531
- 69 Lee S, Sung J. Microtechnology-Based Multi-Organ Models. *Bioengineering*, 2017, 4: 46
- 70 Phan D T T, Wang X, Craver B M, et al. A vascularized and perfused organ-on-a-chip platform for large-scale drug screening applications. *Lab Chip*, 2017, 17: 511–520
- 71 Lee H, Kim D S, Ha S K, et al. A pumpless multi-organ-on-a-chip (MOC) combined with a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model. *Biotech Bioeng*, 2017, 114: 432–443
- 72 Wu Y, Li K, Li Y, et al. Grouped-seq for integrated phenotypic and transcriptomic screening of patient-derived tumor organoids. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: e28
- 73 Huch M, Boj S F, Clevers H. Lgr5⁺ liver stem cells, hepatic organoids and regenerative medicine. *Regen Med*, 2013, 8: 385–387
- 74 Roper J, Yilmaz Ö H. Breakthrough moments: genome editing and organoids. *Cell Stem Cell*, 2019, 24: 841–842
- 75 Watanabe S, Kobayashi S, Ogasawara N, et al. Transplantation of intestinal organoids into a mouse model of colitis. *Nat Protoc*, 2022, 17: 649–671
- 76 Kumar Gupta A, Sarkar P, Wertheim J A, et al. Asynchronous mixing of kidney progenitor cells potentiates nephrogenesis in organoids. *Commun Biol*, 2020, 3: 231
- 77 van den Berg C W, Ritsma L, Avramut M C, et al. Renal subcapsular transplantation of PSC-derived kidney organoids induces neovascularogenesis and significant glomerular and tubular maturation *in vivo*. *Stem Cell Rep*, 2018, 10: 751–765
- 78 Freedman B S, Brooks C R, Lam A Q, et al. Modelling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids. *Nat Commun*, 2015, 6: 8715
- 79 Bhaduri A, Andrews M G, Kriegstein A R, et al. Are organoids ready for prime time? *Cell Stem Cell*, 2020, 27: 361–365

Advances in organoid and related biospecimen repository research

HUANG Teng, CHEN Lei & WANG HongYang

Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, The National Center for Liver Cancer, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Biobank plays an important role in basic life science and clinical research as a repository for collecting, storing, and managing all kinds of samples from living organisms. As an emerging model for individualized research in recent years, the inclusion of organoids in biobank is of great importance to further enhance the reliability, diversity and expandability of biobank. The use of individualized organoids as biobank resources can better simulate the complex physiological and pathological functions of different human organs. As an emerging type of biospecimen, organoids have great potential for basic science research such as disease modeling, drug resistance mechanism, regenerative medicine, and gene editing, as well as clinical diagnosis and treatment such as typing, drug screening, treatment monitoring, and individualized medicine. Here, we will briefly discuss the current research status, development trend and future prospects of organoid as a “living sample bank”, and hope to contribute to the rapid popularization and expansion of this new technology to serve the general health strategy.

biobank, organoid, drug screening, organic development

doi: [10.1360/SSV-2023-0145](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0145)