



人源类器官表型组学的研究进展及展望

张文雕^{1,2}, 殷星宇¹, 古海霞¹, 黄舒琪¹, 陈超^{1*}

1. 中南大学湘雅医学院, 生命科学学院、湘雅医院神经内科, 长沙 410008;

2. 南华大学衡阳医学院附属第一医院, 脑疾病多组学研究中心、湖南省免疫相关性脑病临床医学研究中心、神经内科, 衡阳 421001

* 联系人, E-mail: chenchao@sklmg.edu.cn

收稿日期: 2024-04-15; 接受日期: 2024-07-17; 网络版发表日期: 2024-10-12

国家自然科学基金(批准号: 82022024, 82401768)和中国博士后科学基金2024年度博士后创新人才支持计划(批准号: BX20240155)资助

摘要 人源类器官(human organoids)是一种体外培养的三维细胞模型, 具有类似人体器官的多种细胞类型和组织结构, 以及在一定程度上能够模拟人体器官发育过程等特征. 因此, 人源类器官被广泛应用于发育、疾病机制、药物筛选和药物毒理等研究. 本文回顾了使用表型组学研究人源类器官的方法和进展, 并对人源类器官在未来的发展和应用提出展望.

关键词 三维人源类器官, 表型组学, 药物筛选, 疾病研究, 遗传研究

人(*Homo sapiens*)源三维类器官(简称类器官, 3D human organoid)是一种源自人体自身组织或胚胎干细胞和诱导多能干细胞等在体外诱导分化形成的细胞模型, 具有类似人体组织的多种细胞组成和结构, 能够模拟人体组织的发育过程等特征^[1-3]. 尽管不是真正意义上的人体器官, 但与二维细胞模型相比, 它具有由多细胞组成的网络连接, 能够被用于探索类似体内组织发育过程中的多细胞调控事件. 此外, 人体组织的发育过程及疾病发生与发展与动物之间存在显著差异, 在利用动物模型研究治疗人类疾病的药物时, 往往难以实现预期的效果, 这种挑战很大程度上源自于人类与动物之间遗传背景的显著差异. 相比之下, 三维人源类器官细胞来源于患者, 具有人类的遗传背景, 这一特性使得它们成为研究药物的药理学特性和治疗作用的理想模型^[4]. 事实上, 三维人源类器官模型结合多种

高通量技术, 例如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等, 已帮助研究人员从类器官分子层面、发育过程、结构和功能等方面解析了部分疾病的致病机制、生物发育过程和潜在的药物治疗靶点. 三维人源类器官的表型组学研究, 将有助于生物发育过程研究、药物筛选、评估药物的效果和药物毒副作用的探索, 对提高人口健康素质具有重要意义. 本文主要介绍了三维人源类器官的分类、表型研究内容、表型研究技术和在生物医学中的应用. 最后, 本文对三维人源类器官未来的发展和局限性做了阐述.

1 人源类器官分类

2009年, 肠道类器官出现在了大众的视野中^[5], 作为第一种类器官模型, 它的出现掀开了类器官研究的

引用格式: 张文雕, 殷星宇, 古海霞, 等. 人源类器官表型组学的研究进展及展望. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2125–2142
Zhang W D, Yin X Y, Gu H X, et al. Advancements and prospects in human organoid phenomics: a comprehensive review (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2125–2142, doi: [10.1360/SSV-2024-0113](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0113)

序幕。随后,包括肺类器官芯片^[6]、食管类器官^[7]、视网膜类器官^[8]在内的多种类器官相继被成功构建^[9,10]。在类器官被列为十大科学突破的2013年,脑、肝、肾和胰腺等类器官如雨后春笋般出现^[2,11]。此后的几年,类器官技术发展迅猛,2017年被*Nature*评为年度方法,2021年我国更是将类器官列入“十四五”重点研发计划。更为重要的是,类器官芯片作为临床前药效试验模型的应用,已经获得了美国食品药品监督管理局的批准和许可^[12],充分体现了类器官在生理、病理和药物研究中的重要性。

经过十多年的发展,类器官家族已拓展至数十种,包括小肠^[13]、胃^[14]、结肠^[15]、肺^[16]、膀胱^[17,18]、大脑^[11]、脊髓^[19]、肝脏^[20]、胰腺^[21]、肾脏^[22]、卵巢^[23]、食道^[7]、心脏^[24]等,如图1中“类器官”所示。除了正常器官组织类器官外,还有多种疾病类器官,最常见的如肿瘤类器官。肿瘤类器官是一种来源于患者组织并在体外培养形成的三维类器官,这种来源于患者本身的类器官既能保持肿瘤的异质性和患者之间的异质性^[25],又能最大程度地还原原发肿瘤亚型、基因组变化等特性,为肿瘤发病机理研究、药物筛选、个性化精准医疗、再生医学等领域提供了快速、优良的技术平台^[26]。

种类繁多的类器官来源于不同类型的细胞和组织,包括成纤维细胞、单核细胞等体细胞重编程形成的诱导多能干细胞,胚胎组织分离的胚胎干细胞,以及直接从人体等动物器官或组织中获取组织样本(如图1中“来源”“原代细胞”和“多能干细胞”所示)。对类器官进行分类是我们更好地运用类器官技术解决生物学问题的前提。分类的依据可以是类器官的来源、形态、结构、功能和应用等方面。例如,根据形态可将其分为管状类器官、团块状类器官;根据功能可分为感知功能类器官、分泌功能类器官和代谢功能类器官等,具体分类见表1。然而,类器官的分类并非互相割裂,许多类器官同时具备多个分类特性。

2 人源类器官表型组学研究技术及研究内容

2.1 表型组学

表型是指由基因遗传、表观修饰和环境暴露之间复杂的相互作用而产生的一系列可测量特征,包括被

观测对象的物理、化学和生物特征。而“表型组学”最初被定义为涵盖某一生物体的全部性状特征。随着表型组检测手段和研究方法的不断进步和深入,表型组学重新被定义为包含生物体从微观到宏观的所有生物、物理和化学等特征的集合。即包括从人源类器官的原始细胞或组织的获取、均一化类器官培养及形成、诱导发育、分化、成熟培养到类器官衰老、死亡的过程中,人源类器官的分子组成规律、细胞类型、组织结构特征、形态特征和功能等所有可观测的生物、物理和化学特征的总和。此外,人源类器官表型组学的研究发展离不开规范操作和检测标准的制定。例如,规范人源细胞或组织样本的获取、类器官均一化培养及构建、标准化表型测量方法和标准化类器官形态特征、组织结构特征、细胞组成类型鉴定和功能检测等。在研究人源类器官功能中,多组学表型测量为类器官的表型研究发展起到了重要的作用。例如,通过运用显微成像、蛋白等分子互作网络检测和高通量方法(DNA测序、RNA测序、蛋白测序和代谢检测),多组学深度表型测量已在人类、模型生物、二维细胞培养物和三维类器官的系统发育、功能基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学、药物科学、生物医学工程和疾病基因组学研究中引起了广泛关注。随着表型组学研究在众多研究领域日益瞩目,越来越多的高效多组学一体化的综合表型测量设施和技术被投入进行系统的表型组学研究。表型组学的研究,对揭示生物遗传调控、系统发育、组织调控、细胞网络互作、疾病致病机制和药物靶点研究具有重要的理论和实践意义。

2.2 人源类器官表型组学检测技术

多种人源类器官的出现,为研究生物体组织器官的发育、功能、疾病致病机制、遗传调控、药物筛选及药物毒理等提供了重要的模型,在这些功能研究中,表型组学检测方法与技术和进步发挥了不可或缺的作用。本文归纳了目前应用到人源类器官表型检测的方法和技术,如表2^[27-40]和图1所示。

类器官是由干细胞(或组织块)分化形成的具有类似人体器官组织结构和细胞组成的三维培养物,类器官的形态特征是最基础,也是表型测量中极为重要的特征。类器官形态特征检测指标包括:形态学检测(大小、形状、组织结构和细胞排列等)、分子标志物分析(特定蛋白质、基因等标志物的表达)、细胞组成(不

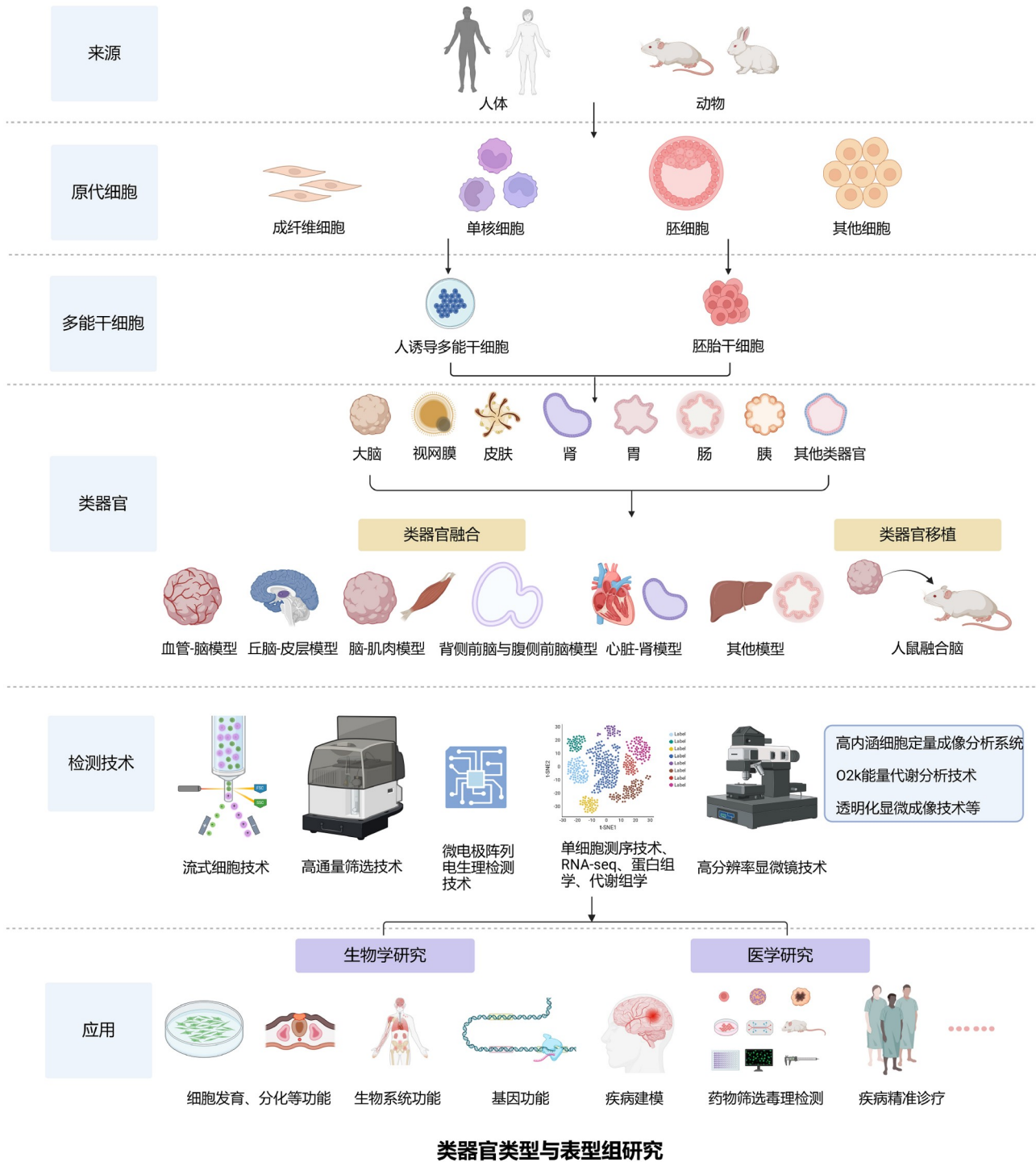


图 1 类器官类型与表型组研究示意图. 本文综述了类器官的部分类型, 包括单一类型类器官、融合类器官和类器官移植到动物体内等, 并对类器官表型组的部分应用和分析方法做了总结. 图片使用BioRender网页版工具创建

Figure 1 Schematic diagram of organoid types and phenotype studies. We review various organoid types, including single-type organoids, fused organoids, and organoid transplantation into animals in this paper. And the key applications and analysis methods of organoid phenotypes are summarized. The image was created using the BioRender web tool

表 1 人源类器官分类

Table 1 Human organoids classification

分类依据	人源类器官
形态	类器官具有不同的形态、细胞排列和组织结构等特征, 将其分为管状类器官、团块状类器官等
功能	根据类器官的不同功能可将其分为感知功能类器官、分泌功能类器官和代谢功能类器官等
角色	根据类器官所模拟的真实器官将其分为脑类器官、肝类器官、肾类器官等
阶段和来源	根据类器官其来源不同可以将类器官分为胚胎干细胞衍生类器官、成体干细胞衍生的类器官等
分子特征	根据特定的分子标志物, 如器官特异性蛋白质和组织特异性标志物来区分不同类型的类器官
应用分类	根据类器官在医学研究、生物学研究、疾病模型等方面的应用将其分为药物测试类器官、疾病研究用的类器官等

表 2 人源类器官表型组学检测方法

Table 2 Detection methods for human organoid phenomics

表型测量	设施和技术	功能
形态特征	流式细胞术 ^[41]	研究类器官中的细胞类型和细胞复杂程度
	高分辨率显微镜技术 ^[42]	包括荧光显微镜 ^[27] 、共聚焦显微镜 ^[28] 、光片显微镜 ^[29] 、三维结构光照明显微镜 ^[30] 等. 观察细胞和微观结构, 深入了解细胞的功能、相互作用以及疾病机制
	透明化显微成像 ^[44]	提高常规荧光显微镜成像质量、研究类器官组织结构、功能以及细胞与细胞之间的相互作用方面具有重要作用, 为生物医学研究提供了有力的工具
	高内涵细胞定量成像分析系统 ^[45]	通过自动化细胞成像、综合生物信息学, 对群体细胞表型进行定量分析, 将细胞图像信息转化为数值数据, 有利于研究细胞的精细互作功能
分子调控	DNA测序 ^[15]	研究基因突变和表观修饰等遗传信息对类器官功能的作用
	DNA表观遗传修饰 ^[31]	
	RNA测序 ^[32-34,47]	从转录水平研究基因表达改变对类器官细胞功能的作用
	蛋白质测序 ^[47]	从蛋白质水平研究类器官中蛋白质的改变和生物学功能
生物学功能	代谢组检测 ^[35,36]	通过代谢组检测, 研究类器官中代谢物的改变和作用
	单细胞测序技术 ^[33,34,37-39,47]	解析类器官中不同细胞类型及其功能特征
	微电极阵列技术 ^[49-51]	研究具有自发放电或响应电刺激等特征的类器官电活动功能
	空间转录组 ^[48]	组织或细胞水平上同时分析基因表达和空间信息的方法. 它可以帮助我们了解在组织中不同区域的基因表达模式, 从而揭示细胞类型和相互作用的空间分布
	O2k能量代谢分析技术 ^[40,52]	实时监测类器官中氧气消耗率, 评估类器官呼吸、线粒体功能和能量产生等功能

同细胞类型的分布和比例)、生长状态检测(生长情况、发育水平和响应药物的效果)、定向分化(引导干细胞往特定类器官方向分化, 模拟体内器官的生长发育过程)、存活率和活性评估等. 相关的设施和技术方法包括: 流式细胞术^[41]、高分辨率显微镜技术^[42,43]、透明化显微成像技术^[44]和高内涵细胞定量成像分析系统^[45]等.

其次, 类器官的分子调控检测是表型组学研究中的重点研究内容. 人源类器官能够模拟人体内器官功能, 很大程度上是因为类器官拥有人的遗传背景, 从DNA遗传调控到RNA转录调控, 再到蛋白质结构及功能, 以及最终的代谢产物, 都与人类体内器官存在相似

性^[2,46]. 因此, 从DNA的遗传调控、表观遗传修饰、RNA的转录水平、蛋白质的表达调控和代谢物的变化等方面, 研究类器官的分子调控作用, 将有助于解析人体内器官的生理发育过程和疾病致病机制, 为发现新的药物治疗靶点提供坚实的理论基础.

最后, 对类器官的生物学功能进行检测可以直接反映其在生长发育过程和疾病病理下的功能状态, 这不仅体现了遗传和表观遗传调控的影响, 也反映了环境暴露对其的作用. 表型组学中, 通过监测类器官的生物学功能, 能够直观地了解类器官中发生的生物学过程改变. 例如, 单细胞技术^[47]能够监测类器官中不同细胞类型发挥的功能和作用; 空间转录组技术^[48]不

仅能够研究类器官中单个细胞的事件, 更为重要的是, 它还能够空间水平上反映不同的细胞类型所发生的生物学事件; 良好的组织连接性标志着类器官的成熟度和功能性. 微电极阵列电生理检测技术^[49-51]能够实时监测类器官自发发生的放电活动, 以及响应外界电刺激后做出的反应, 类器官电信号的同步性也反映了类器官的不同细胞或组织区域完善的相互连接. 类器官发挥正常的生物学功能, 离不开线粒体中源源不断产生的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)提供直接的能源支持. 线粒体呼吸速率(oroboros oxygraph-2k, O2k)分析技术^[52]是一种研究类器官组织能量代谢的重要分析方法. 这项技术基于氧电极的测量, 可以对类器官组织进行活体检测, 无需破坏样本, 实时监测氧气消耗率, 从而评估类器官呼吸、线粒体功能和能量产生, 具有高精度、实时性和非侵入性等优势, 提供了精确的能量代谢信息.

2.3 建立人源类器官表型组样本库

建立人源类器官表型组样本库是推进类器官的表型组学研究的重要方式之一. 不论是直接由患者捐献组织进而培养形成的类器官, 还是由人源体细胞重编程形成诱导多能干细胞, 再诱导分化形成的类器官, 其样本都来源于患者本人, 且都包含患者本人的遗传信息, 这给研究针对个体化治疗方案带来了良好的契机. 然而, 体外培养的类器官生长速度缓慢, 培养过程繁琐且成本高昂, 并且缺乏统一的表型参照, 这给类器官在疾病机制或药物筛选等研究带来了不可忽视的问

题. 此外, 类器官样本量较小也对研究结果的可靠性提出了挑战. 因此, 针对这些问题, 建立稳定且质量可靠的类器官样本库或类器官研究相关数据库将是一种推进类器官表型组学研究进展的重要方法之一, 也给开展类器官表型组学研究提供了参照和规范的指标.

本文整理了现有的比较大型的类器官表型组学研究数据库, 并对数据库的功能和作用进行了简要描述(表3). 例如, Huborganoids和OrganoidBase存储了数百例肿瘤患者来源的类器官及其相关的病理学分析, 基因组、转录组、单细胞测序数据和对已知药物及实验药物的敏感性等信息, 旨在能够为抗肿瘤药物的筛选或预测提供潜在的模型贮备库. 同时, 这两个数据库也旨在能够为临床患者提供模型匹配, 提供更好的治疗方案或药物选择. 此外, OrganoidDB和UCSC Cell Browser提供了多种类型类器官单细胞分析数据和可视化分析数据. Gene Expression in Cortical Organoids提供了脑类器官多个发育时期的基因表达信息, 为了解基因在脑类器官不同发育时期的表达变化提供了很好的查询工具. 建立类器官的单细胞图谱对于了解类器官在单细胞层面的发育、分化和功能发挥具有重要的支撑作用. Organoid Cell Atlas旨在建立类器官的单细胞图谱, 更加全面地推进类器官的细胞组成、细胞相互作用和细胞间通讯等功能表型组的研究. 在类器官的研究中, 类器官的形态、大小和组织结构也是被研究人员关注的重点表型之一. 然而, 常规的方法仍然是通过显微镜成像后, 对类器官的形态等特征进行手动分析, 这在类器官芯片或较大样本量类器官分析

表 3 人源类器官表型组学研究数据库
Table 3 Database for human organoid phenomics research

数据库名称	资源类型	网址
OrganoidDB	提供类器官转录组测序和单细胞测序数据等内容	http://www.inbirg.com/organoid_db/
UCSC Cell Browser	提供类器官单细胞测序数据可视化分析	https://cells.ucsc.edu/?ds=organoidreportcard+organoids10X&meta=Sample
Gene Expression in Cortical Organoids	提供脑皮层类器官不同培养时期基因表达数据	http://solo.bmap.ucla.edu/shiny/GECO/
Organoid Cell Atlas	建立类器官的综合单细胞图谱	https://hca-organoid.eu/
OrganoidBase	患者来源的肿瘤衍生类器官及其所有相关的组织病理学、IC ₅₀ 、基因组、转录组和单细胞分析数据	https://www.crownbio.cn/databases/organoidbase/
Huborganoids	HUB类器官是活生物库的一部分, 提供类器官基因组测序、表达谱分析和对已知药物和实验药物的敏感性等信息的数据库	https://www.huborganoids.nl/
OrganoidID	提供自动识别和分析类器官形态的工具	https://github.com/jono-m/OrganoidID

时, 会严重影响分析的效率, 并且人工计数可能存在失误的风险和认定标准的不统一. 因此, 开发并使用人工智能用于对类器官的形态等特征进行分析, 将对类器官的表型组分析具有规范、统一和标准化的作用. OrganoID即是一种AI自动分析工具, 能够自动识别和分析类器官形态、大小和组织结构等特征.

2.4 人源类器官表型组学研究内容

人源类器官表型组学研究内容主要包括运用多组学检测技术和成像技术, 研究人源类器官在外观形态、分子、细胞互作、生物学功能和疾病状态方面的表型特征. 如表4和图1中“生物学研究”和“医学研究”所示.

动物模型为生物学及医学的发展已经并将持续做出巨大贡献^[53], 然而, 目前一些疾病(如精神分裂症)的研究缺乏合适的动物模型, 而类器官的出现填补了这一空白^[11,54]. 此外, 由于人源类器官模型具备人类遗传背景、具有类似人类组织中多种细胞类型和组织结构, 使用人源类器官模型用于研究器官发育图谱、疾病致病机制、药物筛选和药物毒理等, 更能模拟人体器官组织的真实情况, 且能有效减少动物模型的使用^[4,55]. 例如, Knoblich团队^[38]开发了“CHOOSE”系统, 即CRISPR-人脑类器官-单细胞RNA测序系统, 通过该系统, 他们系统性地使36个与孤独症谱系障碍相关的致病基因失活. 随后, 对单细胞测序结果进行深入分析, 揭示了在基因敲除情况下受影响最大的几种细胞类型, 这一研究为深入理解孤独症谱系障碍的分子机制提供了重要的见解. 此外, 该团队还使用CRISPR-LICHT, 在人脑类器官中检测了173个小头畸形候选基因, 发现有25个基因参与了已知的和未确定特征的小头畸形相关通路. 例如, 发现IER3IP1的失调导致小头畸形风险^[56]. 同样使用CRISPR方法, Lin等人^[57]在成人小肠类器官

中对整个转录因子库进行敲除筛选, 发现ZNF800是抑制肠道内分泌细胞分化的主要转录因子. 上述几项研究仅仅是利用人源类器官开展研究的冰山一角, 然而, 这些研究无疑都为相关领域的发展发挥了重要的作用. 如今, 人源类器官的表型组研究领域也更加宽广, 主要研究内容包括类器官形态、结构特征、类器官功能特征、类器官分子标记、不同功能类器官相互融合和类器官移植等. 主要内容如表4和图1中“类器官融合”“类器官移植”“生物学研究”和“医学研究”所示.

此外, 类器官模型还可以开展不同功能类器官相互融合以及移植到活体动物模型的研究^[58]. 类器官融合是指将具有不同功能类型的三维人源类器官进行相互融合, 也指特定细胞类型与类器官的融合, 以此模拟更加复杂的生物体系, 用于研究不同器官之间的相互作用、协调功能和生物学过程(如表5和图1中“类器官融合”所示). 例如, Sun等人^[59]融合血管类器官和脑类器官获得血管化的脑类器官, 这不仅可以使脑类器官的发育更为完善, 还能研究神经发育过程中血管调节的作用. 此外, Park等人^[60]将脑类器官与由相同来源的人类诱导多能干细胞产生的小胶质细胞前体细胞进行共培养, 可以培养出包含小胶质细胞的三维人脑类器官. Wang等人^[61]构建了富含神经胶质的皮质类器官模型, 发现这种融合模型加速了星形胶质细胞的生成, 有利于在体外模型中研究星形胶质细胞在脑发育过程发挥的重要作用. 在未来, 发展心脏-肾融合模型^[62]将有助于解析心脏与肾之间的调控作用; 肺类器官^[63]和肾类器官^[64]的研究已经广泛且深入, 将二者融合以探究呼吸功能对泌尿功能的影响以及肾活动对血氧的影响, 也是未来研究的重要方向之一. 此外, 不同脑区的融合研究也将助力解析大脑不同区域的功能及相互协同作用^[65]. 总的来说, 类器官融合模型将为医学科学带来新的见解和认识. 类器官融合模型种类如表5和

表 4 人源类器官表型组学的研究内容
Table 4 Research content of human organoid phenomics

研究内容	人源类器官表型组学
形态和结构特征	包括对类器官的外部形态、内部结构和微观组织的观察和分析等
功能特征	包括生物电活性、信号传导途径、生理功能模拟、免疫反应等
分子标记	包括免疫组化、蛋白质定量分析、基因表达分析、信号通路分析等
相互作用	不同功能类器官的相互融合, 从而可以模拟更加复杂的生物体系
其他	将体外培养获得的类器官移植至活体以模拟生物体内类器官的相互作用和生理功能

表 5 人源类器官融合模型
Table 5 Human organoid fusion models

类器官融合模型	功能研究
心脏-肾模型 ^[62]	心脏疾病对肾功能的影响以及肾的分泌活动对心脏的影响
肺-肾模型 ^[63,66]	呼吸功能对泌尿功能的影响以及肾的活动对血氧的影响
血管-脑模型 ^[59]	血管与脑类器官两者融合后共同培养, 实现类脑器官的血管化
丘脑-皮层模型 ^[65]	丘脑类器官与皮层类器官融合, 模拟丘脑皮层之间的神经元双向投射
脑-肌肉模型 ^[67]	人脑类器官与肌肉组织进行组装, 观察神经对肌肉组织结构的支配效应
背侧前脑与腹侧前脑模型等 ^[68]	背侧前脑与腹侧前脑进行组装, 研究大脑皮层的切向发育

图1中“类器官融合”所示。

类器官融合仍然是体外研究模型, 与体内环境仍然存在差异。而类器官移植是将体外培养得到的类器官移植到活体动物体内, 用以模拟生物体内器官的相互作用和生理功能^[69]。这种方法为类器官的生长和分化提供了体内的环境, 可以帮助我们研究细胞之间的相互作用、药物反应、疾病发生机制等, 并在一定程度上为生物医药研究提供了新的模型(如表4和图1中“类器官移植”所示)。例如, Jgamadze等人^[70]成功将人脑类器官移植到新生大鼠(*Rattus norvegicus*)的感觉皮层中, 并研究了脑类器官在大鼠脑内的生长状态和功能变化。同样是人脑类器官的移植, Dong等人^[71]开展了人脑类器官深部脑区的移植工作, 发现移植后脑类器官能够存活并具有成熟的电生理特性, 并且在宿主脑内发生了长距离的神经投射, 并能够整合进宿主神经环路、促进小鼠(*Mus musculus*)行为学改善。此外, Hu等人^[72]首次报道了肝脏类器官的建立, 并将人类肝脏类器官植入小鼠体内, 重现了肝再生的增殖损伤反应。最为重要的是, 该团队将正常肝脏类器官移植到患有酪氨酸血症的动物模型的肝组织中, 在该组织中生成了正常肝细胞并延长了小鼠的生存期。不仅是肝脏类器官移植实现了一定程度的疾病治疗, 其他类型的类器官也很好地挽救了部分动物体内病理组织或器官的功能。例如, Shao团队^[73]将来源于人星形胶质细胞的脊髓类器官移植到脊髓段组织(T9~T10)完全切除的免疫缺陷小鼠模型(NOD/SCID)病灶区, 结果发现脊髓类器官不仅能够存活, 维持脊髓类器官细胞特征, 而且能够迁移到小鼠正常脊髓组织内部, 与宿主神经元建立突触连接。这在一定程度上起到连接上下行脊髓神经的作用, 很好改善下行脊髓萎缩的症状。此外, Sampaziotis等人^[74]利用胆道类器官移植实

现了胆道再生, Bannier-Hélaouët等人^[56]将正常的泪腺类器官植入泪腺炎症小鼠模型中, 观察到了受损组织的再生, Lee等人^[75]将毛囊类器官移植到裸鼠背侧皮肤时, 它们表现出很强的毛发再生活性。然而, 这些功能也仅在实验动物身上得以实现, 想要将类器官移植应用到临床, 用于治疗人类的疾病, 这还是一个艰难且艰巨的过程, 其涉及的伦理、异质性和生物安全等多因素是不可回避的问题。

3 类器官在生物医学研究中的应用

3.1 生物学研究

类器官在生物学研究中的应用主要包括: 应用类器官研究细胞发育、分化和组织形成, 以及生物系统功能和基因功能等。如图1中“生物学研究”所示。

(1) 研究器官发育等生物学过程。利用表型组学研究设施和技术, 在不同时间点对类器官进行高分辨率的成像和详尽的表型分析, 从而实现对类器官发育过程的精准动态跟踪, 包括类器官体积和形态的演变, 组织结构和细胞排列的精细重构, 以及类器官自组装和网络互作连接的动态变化。通过这些分析方法, 深入挖掘类器官发育、分化命运决定的关键因素, 揭示发育过程中的精妙分子机制, 从而为揭示人体内真实器官的发育与分化提供深入且全面的认识^[34]。

同时, 基于类器官表型组学, 开发出一系列用于识别和分类类器官中不同细胞类型的方法, 探索类器官发育过程中起到关键调控作用的细胞类型, 以及类器官组织的发育时间轨迹, 揭示类器官的发育特征和功能。例如, 通过单细胞层面的分析, 可以更好地理解类器官的组织形成机制, 为器官发育、分化的复杂过程提供更为清晰的探索 and 解析^[76]。

(2) 研究生物系统功能. 生物系统功能的研究目标在于解析组织中细胞群体间的协同规律, 揭示系统在多样条件下的调控机制, 理解系统内部的信号传导、代谢途径以及调控通路等关键生命过程^[77]. 然而, 由于生物系统的复杂性, 其内部相互作用和调控机制的解析充满挑战.

类器官模型能在体外重新构建类似体内的组织系统, 实现持久动态观测, 进而深入探究生命系统的优化策略. 通过模拟不同的环境条件和生理状态, 能够更准确地理解生命系统如何在多样性挑战下实现协调与适应. 例如, Xiang团队^[78]首次开发了具有核团特性的人类腹侧丘脑类器官, 为体外重现人类特定脑区、核团发育提供了新的三维模型, 尤其为了解人类丘脑核团发育及病理机制提供了全新方法. 此外, 类器官也为揭示系统功能失衡的机制提供了重要模型, 为开发针对系统性疾病的干预方法提供新的思路, 从而有效引导干预治疗措施.

(3) 研究基因功能. 基因是遗传信息的载体, 在生物体内扮演着多重重要角色, 涵盖了从基本的蛋白质编码到细胞周期、代谢途径的调控等众多层面. 类器官自组装发育过程中, 正是因为具有人源的遗传背景, 在特定的诱导因子作用下, 不同的基因激活状态不同, 从而诱导形成类似人体内不同的器官类型. 在人类疾病中, 基因突变或功能障碍在多种疾病的发生发展中起到重要作用, 例如精神分裂症, 其遗传率高达70%~90%^[79], 因此, 研究疾病的遗传机制对于发现疾病治疗靶点具有重要的意义. 然而, 由于二维细胞培养物其难以模拟体内环境的复杂性, 以及动物模型缺乏人的遗传背景, 因此, 在二维细胞水平和动物模型中开展基因突变或功能障碍在疾病中的作用, 难以真正揭示基因的生物学功能. 三维人源类器官的出现为揭示基因在疾病中的作用提供了很好且有效的模型. 例如, 通过比较正常基因与突变基因在类器官层面的表型差异, 深入解析基因突变对类器官的影响. 此外, 可以运用高效的基因编辑技术, 在类器官模型中对目标基因进行敲除或激活, 借助表型组学的手段来评估这些基因的改变对类器官功能的影响^[80], 以及评估靶标基因作为潜在药物靶点的可行性.

3.2 医学研究

类器官在医学研究中的应用主要包括: 疾病建

模、药物筛选、毒理检测、疾病精准诊疗等, 如图1中“医学研究”所示.

(1) 疾病建模. 二维细胞培养物和动物为生物学研究提供了重要的模型基础, 但是在解决人类生物学和疾病机制中仍然具有挑战性. 随着人源三维类器官的开发和应用, 部分模拟了人体器官的组织结构和功能, 并在体外重现了人体器官的生理功能和病理特征, 为解析和揭示人类疾病提供了独特的体外三维细胞模型. 来源于人源干细胞或患者活检样本培养的一类器官, 能够模拟自然器官的微体系结构和功能特征, 模拟人体各种器官的发育、稳态和疾病. 因此, 类器官被用于研究传染病、遗传疾病和癌症. 利用类器官模型可以实现精准的疾病建模, 这为深入解析疾病机制和开发新药提供了强有力的支持^[81]. 一方面, 可以通过引入特定的基因突变来模拟遗传性疾病, 揭示突变基因在疾病过程中的作用^[82]; 另一方面, 也可以使用来源于疾病患者自身的细胞建立模型^[83]. 前者可以根据目标疾病类型, 选择合适的细胞或组织模型, 使用基因编辑或病毒载体等方式导入疾病相关突变或使特定基因异常表达, 从多个层面开展表型组学分析, 评估疾病导致的细胞形态变化、代谢途径改变、信号通路活性变化等, 从而深入解析疾病机制^[84]. 后者可以通过体细胞重编程获得保留患者基因背景的干细胞, 利用诱导多能干细胞分化技术, 在体外获得特定疾病患者的多种类器官类型, 结合微流控芯片等技术重建疾病微环境^[85]. 这种类器官模型保留了患者本身的遗传特征, 可以更好地反映疾病状态. 例如, Jo等人^[86]通过建立*GBA1*基因和*SNCA*基因突变的人诱导多能干细胞, 并形成人类中脑器官来研究帕金森病的基因型与表型的关系, 并在类中脑模型中重现了突触核蛋白(alpha-synuclein, α -syn)聚集和路易(Lewy)体相关的病理学和神经退行性变的过程.

此外, 整合分子和器官层面的信息, 可以实现多尺度的疾病建模, 还可通过模拟特定疾病的类器官表型, 以此验证所构建的疾病模型能否真实反映疾病的生物学特征^[87]. 总的来说, 类器官技术构建了精确、可控的疾病模型体系, 这种多层次的模拟使得疾病机理和药物作用的研究成为可能, 将推动疾病诊断和治疗的精准化发展^[88].

(2) 揭示疾病致病机制. 类器官为解析疾病的致病机制提供了独特而有力的模型, 在多方面发挥着重要

的作用, 包括分析异常类器官表型、识别异常基因和通路、发现潜在药物靶点、解释病理机制等方面^[89]。

通过分析疾病状态下相关类器官和组织的异常表型, 可以揭示疾病状态下类器官形态、生物标志物和基因表达等方面的变化^[90]。这有助于识别与疾病密切相关的关键分子和通路, 揭示导致疾病的生物学通路和信号传导的异常, 进而解析疾病的发生发展机制^[91]。其次, 这些识别出的异常发生的表型变化也可作为疾病的诊断标志物。通过检测类器官中相关分子标志物的存在, 并结合临床上患者的检测结果, 可以实现疾病的早期诊断和病情监测^[92]。另外, 找到这些异常变化的上游驱动因子, 如异常激活的关键基因和信号通路, 不仅有助于进一步理解疾病机制, 也可以作为疾病治疗的潜在药物靶点^[93]。因此, 类器官模型是研究疾病致病机制的重要工具。例如, Liu团队^[94]对21-三体综合征(唐氏综合征)患者来源的体细胞, 重编程形成诱导多能干细胞并诱导分化形成的大脑类器官进行组织学分析和单细胞分析, 以探索在早期大脑发育中与唐氏综合征相关的细胞类型特异性异常。该研究发现, 来源于唐氏综合征患者的大脑类器官, 皮层下区皮质神经元的增殖减少, 第II层和第IV层标记物的表达减少, 神经生成也明显受到影响, 而这些因素可能是造成类器官尺寸缩小的原因。最为重要的是, 来源于唐氏综合征患者的三维皮质类器官, 为探索DSCAM/PAK1通路调节与唐氏综合征中发育性大脑缺陷之间的联系提供了宝贵的体外模型。通过该模型的进一步研究结果提示, 干预DSCAM基因表达及抑制其下游分子PAK1, 有望解决唐氏综合征皮层发育缺陷这一严重问题。同样是脑类器官的研究, Villa等人^[95]利用脑类器官帮助理解孤独症的遗传学发病机制, 研究阐述了孤独症高危基因的突变, 以及这些基因突变是如何破坏大脑重要的发育过程, 从而引发孤独症的发病。有别于先前使用小鼠的模式, 此次研究使用脑类器官取得了重大进展, 发现CHD8基因突变后破坏神经网络连接的功能平衡, 造成患者大脑发育不全。此外, Zhang等人^[49]构建了PCCB基因敲低的三维人前脑类器官, 通过转录组和代谢组测序分析, 发现PCCB基因敲低后破坏了线粒体中 α -酮戊二酸和ATP合成等功能, 并抑制了类脑器官中 γ -氨基丁酸的合成, 突显了PCCB可能通过调节 γ -氨基丁酸能生物学通路和线粒体功能来影响精神分裂症的病因。由于线粒体功能障碍与 γ -

氨基丁酸能功能障碍均和精神分裂症的病因有关, 因此, 该研究连接了精神分裂症的“线粒体假说”和“ γ -氨基丁酸假说”。

借助类器官模型对异常表型的分析, 能够从多个层面深入理解疾病发生的生物学过程及分子机制, 为疾病诊断和治疗提供关键思路^[96]。这种多维度的信息整合有助于更全面地阐明复杂疾病的发病过程。

(3) 药物筛选。新药开发是一个复杂且艰难的过程, 从先导化合物的发现到最终的临床应用, 通常需要数十年甚至更久。传统的药物筛选主要依赖于二维培养的细胞培养物模型和模式动物, 但在进行药效评估方面仍然存在一定的局限性^[25]。例如, 二维细胞培养物模型无法复制体内组织的多细胞类型连接和微环境, 而模式动物由于缺少人类的遗传背景, 在筛选的药物用于治疗人类疾病时, 其临床结果往往并不理想。值得庆幸的是, 人源类器官的出现, 兼具了人类的遗传背景, 也具有类似体内器官的组织结构和多细胞网络连接, 弥补了二维细胞培养物模型和模式动物的缺点。以患者来源的肿瘤类器官为例, 这类新型研究工具不仅保留了肿瘤的原生生物学特征, 还能够稳定传代, 在肿瘤药物的开发与筛选上有着得天独厚的优势^[25]。因此, 2013年, 类器官被Science评为年度十大技术, 成为新药研发、精准治疗、再生医学等领域的强大工具^[97]。在类器官用于药物筛选过程中, 通过观察药物处理后的类器官表型变化结合表型组学技术, 可以对药效进行全面评估, 实现对药物副作用的预测^[98]。进一步分析类器官表型变化的原因, 可以揭示药物可能影响的分子、通路和蛋白质, 从而精确定位药物作用的靶点, 深入了解药物如何影响生物学过程, 揭示药物的作用机制。利用自动化技术, 类器官模型能同时进行多个候选药物的效果测试, 实现了药物筛选的高通量化, 极大地提高了筛选效率, 加速了药物的研发过程^[99,100]。

(4) 药物毒理检测。器官毒性问题一直是导致药物开发失败和批准后撤回的主要原因^[101]。目前, 虽然细胞系和动物模型常用于毒理学筛查, 但通常难以准确预测人体的不良反应^[102]。为了解决这一问题, 三维类器官技术的出现可能开辟了新的途径, 为毒性预测提供了一种更加精准的方法。通过模拟人体组织和脏器的三维细胞培养系统, 如皮肤、肝脏、心肌等, 可以在更接近体内环境的条件下对药物进行毒理检

测^[103]。这些类器官模型保留了体内细胞和组织结构的多样性。通过观察药物处理后类器官的表型变化,能够更准确地预测药物在体内的毒性作用。例如,肾脏类器官的应用已经证明可以重现顺铂和庆大霉素等药物的肾毒性作用^[103]。同时,通过比较不同药物处理对细胞或类器官的影响,可以对药物按照毒性程度进行分类和分级,这有助于更深入地了解药物的潜在危害。

此外,采用人源类器官进行毒性测试不仅可以减少对动物实验的依赖,还能提高实验的代表性和可预测性,从而加强药物毒理检测,降低不必要的风险。这一方法不仅在伦理层面上更加可行,同时也有望为药物研发提供更为可靠的支持,为药物的安全性和有效性提供更全面的保障。

(5) 疾病精准诊疗。药物精准治疗是指药物在治疗疾病的同时,又能够减低对其他脏器的损伤。以治疗肿瘤为例,肿瘤的药物化疗逐渐从化疗走向免疫药物时代,患者的生存期和生存质量已经得到提高,但是精准的病理诊断和个体化用药在临床实践中仍然面临挑战。现有的各种治疗方案都有其局限性,不论化疗或者免疫抑制剂,大部分治疗方案的有效率仍然较低,患者存在以身试错的风险^[104]。近年来,类器官芯片技术的兴起为精准引导化疗、靶向治疗和免疫治疗提供了新的可能性^[98,105]。以肿瘤类器官芯片为例,肿瘤类器官芯片药物敏感性检测是指在类器官芯片上培养与患者肿瘤高度一致的类器官,这些类器官能重现患者体内肿瘤的特征,因此,可以用这些器官作为“肿瘤替身”来筛选出最佳药物方案,从而实现疾病的精准治疗^[105]。然而,肿瘤类器官仍然是体外模型,并不能完全模拟体内肿瘤或器官组织的微环境和生长状态,这也是导致这一技术发展缓慢的重要因素。

4 类器官表型组研究局限和展望

人源类器官是一种体外培养的来源于人类细胞或组织的三维培养物,具有人类的遗传背景、类似人体组织结构和细胞组成等特征。类器官研究为生物学领域的发展和深入探究生物系统的功能提供了坚实的基础。同时,这一领域也在疾病建模、药物研制与筛选、疾病精准诊断与治疗等方面作出了重大贡献,并取得了革命性的进展^[55]。然而,类器官的发展也面临着一系列限制和挑战。

第一,与动物模型相比,类器官的缺陷在于缺乏功能性的血管系统、完备的神经系统和免疫系统,因此难以完全模拟体内的结构与功能^[106]。人体器官是一种复杂且精细的多系统组织,在器官组织中,完备的血管系统能为器官组织的功能发挥提供新鲜氧气和能量交换,并及时排出代谢的废物或二氧化碳^[107]。然而,目前的技术培养的类器官大都缺乏功能化的血管系统,对类器官的生长、发育和分化都提出了巨大的挑战。例如,由于缺乏功能性血管系统,类器官内部细胞往往没办法及时与外界环境进行能量和氧气的交换,存在细胞发育迟缓和死亡的风险。由于缺乏血管系统,体外培养的类器官尺寸也往往较小,极大地限制了类器官在科学研究中的应用和增加了培养成本。不可忽视的是,血管系统的缺失,也导致免疫监视的失效和“高速公路”的缺失^[107]。另外,人体器官组织的正常生长离不开免疫细胞的“安保”工作和免疫监视。免疫系统由免疫器官、免疫细胞,以及免疫活性物质等组成,是人体组织器官抵抗外界疾病侵袭的一道屏障^[108]。目前培养的类器官中,大都缺乏完善的免疫系统,特别是脑类器官,由于小胶质细胞起源于胚胎时期的中胚层(卵黄囊)细胞,与神经细胞起源于外胚层截然不同,因此,自发培养形成的脑类器官中往往缺乏起到免疫监视作用的小胶质细胞类型,这对于开展脑类器官的免疫调控等相关研究带来了巨大的局限性。小胶质细胞的缺乏,也可能导致对类器官中的神经突触发育、修剪和吞噬等造成功能障碍^[109]。此外,神经系统在人体器官组织的功能发挥中起到至关重要的作用,包括由中枢神经系统和周围神经系统组成的遍布全身的网络结构,能够通过传递化学信号及电信号,协调各个器官,感知外界刺激或控制身体活动,例如肌肉的收缩、味觉的感知和听觉的感知等都需要神经系统的协调控制。然而,由于神经系统与其他器官组织的差异,目前自发培养形成的类器官缺乏神经系统功能^[110]。

第二,类器官培养流程缺乏标准化,研究结果可靠性和可重复性存在挑战。由于类器官是一种体外培养模型,受培养环境和培养方法的影响比较大,因此,在类器官的诱导、培养和鉴定过程中,需要制定可靠的培养程序,以规范类器官的研究,减少利用该模型开展相关研究获得的结果异质性和增加数据可重复性^[111]。

第三,类器官的使用并不被视为道德中立,仍然存

在伦理争议. 例如, 组织捐赠者可能会认为与他们的类器官有持久的个人联系, 从而为知情同意和患者的参与设定了更高的标准. 此外, 几种类器官亚型, 例如类器官融合、脑类器官和人-动物嵌合类器官, 也是引起伦理争议的主要议题^[112]. 针对类器官伦理问题, 仍然需要相关领域做好资源保护和知情同意方面的工作.

第四, 类器官表型组研究所涉及的样本量一般比较大, 样本资源的获取, 也仍然是一个挑战. 例如, 在研究疾病来源类器官与健康对照类器官的功能差异时, 往往需要大量的样本进行比较, 而病人的数量往往是有限的, 这给收集病人样本并解析疾病的生物学机制提出了巨大的挑战. 此外, 类器官常规的培养方法, 存在培养流程复杂、通量低和成本高等缺点, 在未来需要改善培养方法, 提高类器官的获取率和通量.

第五, 表型组学检测表型的时空变化, 不同时间点和空间尺度的异质性也是一个巨大的挑战. 类器官的培养是一个动态发育的过程, 研究生物系统发育、分化或疾病机制的过程中, 选取不同时间段、不同类型的类器官或类器官的不同组织位置进行表型组研究, 将会对研究结果造成不同影响. 因此, 在开展类器官相关研究时, 应考虑类器官的时空变化对结果的影响.

尽管类器官仍然存在多项缺陷, 相信随着研究的深入, 目前亟需攻克的瓶颈将会迎刃而解. 例如, 类器官是动物模型的一种优化补充模型, 其具有人类遗传背景, 能够模拟人体组织结构和细胞排列, 这些特点也是对动物模型的一种补充. 值得关注的是, 已有研究人员在体外通过融合的方式获得了具备血管化的脑类器官^[59]. 这在一定程度上解决了脑类器官缺乏血管系统的困境. 此外, 3D打印类器官也是一个备受关注的技术, 该技术在解决类器官缺乏血管系统方面提供了很好的方法. 例如, Wang团队^[113]开发了油浴细胞打印体系(Oil-Bath-Based Cell Printing), 可以实现在血管支架上打印若干层细胞, 经过培养后, 细胞与细胞之间逐渐形成了致密的胞间连接, 甚至出现新生毛细血管网. 为了使打印的血管系统能够模拟体内血管的多层细胞结构, 该研究创新性地重复这一“打印细胞-培养细胞”过程, 实现了打印组织内部形成与动物体内器官结构和功能类似的血管网络系统. 该研究团队打印的具备毛细血管网络的心肌类器官在体外生长条件下, 实现了超过6个月的存活和维持规律性波动. 除了血管化类器官, Schafer等人^[114]改善培养方法, 通过自主形

成或将小胶质细胞与脑类器官进行共培养, 成功培养了包含小胶质细胞的脑类器官, 并观察到脑类器官中存在具有功能作用的小胶质细胞, 重要的是, 这些小胶质细胞能够对内毒素的刺激做出免疫反应. 构建体外具备功能性血管系统和免疫系统等特征的类器官, 这将为生物系统的基础研究以及疾病诊断和治疗提供更为全面的策略和方法.

而对于类器官的非标准化培养和低通量问题, 类器官芯片和类器官微流控培养技术的出现和应用将有效解决该问题. 类器官芯片和类器官微流控培养是一种体外批量培养类器官的方法, 其特点是半自动的培养形式, 规范化培养、操作简单化、培养体系可控和易于观察. 人源类器官是一种在体外培养的类似人体器官的微器官模型, 而类器官芯片更偏向于生物医学工程, 即通过使用微流控技术精确控制类器官培养基的流动, 实现在类器官芯片上同时培养多个三维人源类器官的生理微系统. 因此, 类器官芯片和类器官微流控系统具有高可控性、简化培养流程、微量化、高灵敏度和高通量等特点. 也正是具有这些优点, 类器官芯片和类器官微流控系统可集成类器官的批量培养、组织结构特征分析、形态观察、代谢物检测、大小分选、病毒感染、药物刺激、药物毒理分析等多种实验或检测分析过程于一体. 值得关注的是, 与常规方式培养的人源类器官一致, 类器官芯片和类器官微流控系统已被用于或将被应用于对生物系统发育或疾病模型的构建研究、药物靶点探索和药物筛选、药物毒副作用分析、类器官培养体系优化、免疫反应治疗、多种类器官相互调控研究和微生物或病毒感染等多个生物领域中. 该技术的开发和发展规范了类器官检测实验的操作过程和培养流程, 降低了类器官的培养成本并提高了实验的效率, 同时, 对于临床的治疗方案更具有预测性. 类器官芯片和类器官微流控技术在一定程度上解决了类器官培养异质性和通量低的问题^[115,116]. 尽管类器官表型组研究的一些缺陷已能够在一定程度上得到改善, 然而, 受限于目前的仪器和检测技术水平, 仍然有部分问题有待深入研究来进一步完善.

在未来, 类器官的表型组研究将重点关注以下几个方面.

第一, 基于类器官模型, 在表型组学水平对疾病遗传信号的解析. 遗传因素在疾病的发生发展中起到至关重要的作用, 特别脑相关疾病, 例如精神分裂症, 遗

传率高达70%~90%。而人脑类器官具有类似人脑的组织结构和多种细胞类型,并且具有人类的遗传背景,是揭示人脑相关疾病遗传信号和验证相关遗传变异生物学功能的优势模型^[117,118]。在未来,应用类器官解析疾病的遗传信号,将有助于揭示疾病的病因并发现新的治疗靶点。

第二,基于病人来源的类器官重现发育过程。疾病的发生往往是一个进行性的过程,而疾病的症状表现却是一个结果。在临床上,针对症状进行治疗方案往往难以获得很好的疗效,确定病因才是治疗疾病的关键。然而,由于人体的特殊性和伦理问题,无法获得人体组织在疾病状态下的发育过程,因此,揭示疾病状态下人体组织或器官的发育存在极大的挑战和困难。幸运的是,类器官是一种体外培养的三维细胞模型,由病人来源的类器官在一定程度上能够模拟疾病状态下器官的发育过程。例如,Notaras等人^[119]通过精神分裂症病人来源的脑类器官,对精神分裂症的神经病理学进行建模。研究发现,精神分裂症脑类器官表现出心室神经病理现象,例如神经祖细胞存活率改变和抑制神经发生,并最终导致精神分裂症类器官的发育皮层内神经元产生减少等特征。在未来,获取病人来源的组织或细胞,构建具有病人遗传背景等特征的类器官,将有助于解析疾病状态下器官的发育过程和进展,对揭示疾病的病因具有重要的意义。

第三,基于类器官开展药物筛选和药物毒理研究。以往的药物筛选和毒理研究大都是基于二维细胞培养物和动物模型开展,由于二维细胞培养物不具备多细胞类型网络连接和动物模型缺乏人类遗传背景,其药物筛选和毒理研究结果往往存在偏差。三维类器官模型兼具了多细胞类型网络连接和人类遗传背景,是用于进行药物筛选和毒理研究的优势模型。例如,Meng等人^[120]利用脑类器官,揭示丙戊酸暴露破坏了神经元的突触传递功能,进而可能引起孤独症谱系障碍的发生。在未来,应用类器官进行药物筛选和毒理研究,将有助于开发出新型药物和改善临床用药。

第四,利用最新发展的人工智能和机器学习技术分析类器官表型组数据。目前的研究中,产生了大量关于类器官表型组研究的数据,包括高分辨率图像、转录组数据、单细胞数据、蛋白质数据和代谢组数据等。然而,从这些数据中发现的生物学机制仍然只是冰山一角,如何充分利用这些数据来发现更多、更准确

的生物学机制一直是一个巨大的挑战。值得庆幸的是,最新发展的人工智能和机器学也许能够帮助研究者进一步利用这些庞大的数据,进而发现更多有趣的实验结果,并将不同组学的数据进行有机的整合,例如转录组-蛋白质组-代谢组,进而得到更加准确的生物学机制结果^[121]。

第五,类器官在组织工程和再生医学方向的应用。类器官是一种具有类似体内器官结构特征和细胞组成的三维体外培养物,既可以用作模拟疾病特征的体外模型,也可用于再生医学中的组织再生。例如,类器官可作为基础治疗剂,直接移植到受损组织中对其进行修复,恢复受损组织的功能。目前,已有炎症性肠病的肠道类器官^[13]、唾液腺类器官^[122]、肝脏类器官^[20]、泪腺类器官^[56]、脑类器官^[11]、心脏类器官^[24]、脊髓类器官^[19,73,123]、甲状腺类器官^[124]、毛囊类器官^[125]、胰腺类器官^[21]、胃类器官^[14,126]、子宫类器官^[127]和胆道类器官^[128]等多种类器官被成功诱导开发,然而,能够应用到组织再生的类器官仍然有限。尽管如此,基于类器官的再生医学与现有的再生疗法相比仍然具有如下的优势,首先,类器官大都来源于患者本人,更加安全。其次,类器官与人体组织非常相似,并且能够长期大规模繁殖。最后,类器官具备分化成靶标组织的特定细胞类型,能够最大限度地提高再生治疗的效果。在未来,随着技术的不断发展,类器官在再生医学领域的应用也将会更加广泛。

第六,类器官表型组跨学科合作以及数据共享。类器官已被广泛应用于研究生物系统和疾病机制等领域中,例如,使用脑类器官研究神经发育、精神疾病和神经系统疾病等。而在类器官表型组研究中,往往涉及到多学科的交叉和联合应用。例如,芯片类器官的培养中,涉及到物理学的流体控制、影像学的类器官成像、化学学科的小分子诱导物质合成和使用、计算机科学的高通量数据分析和生物学的细胞培养,也正是因为多学科的交叉和联合使用,使得类器官表型组研究得到飞速的发展,为使用类器官研究生物系统发育、分化和疾病机制等提供了保障和基础。此外,类器官数据的共享也面临重大挑战,尤其是来源于临床病人的类器官数据。由于可能存在伦理和隐私争议,这类临床类器官资源的获取和共享往往更加困难。因此,迫切需要建立系统化、完善的类器官资源共享策略及平台,以便推广和共享类器官资源,推动类器官

在生物学功能和疾病机制等方面研究的进展。

5 总结

综上所述, 类器官已被广泛应用于研究复杂的生物系统, 然而这也将带来新的挑战和机遇。例如类器官-脑机接口、类器官融合和类器官移植到动物体内, 以及人脑类器官的智能计算等。因此, 迫切需要开发具备稳定培养类器官的体系和技术, 扩大类器官的培养

通量, 降低培养成本等。与此同时, 表型组学的多学科交叉和联合、多组学数据整合也显得至关重要, 通过整合类器官的形态特征、分子特征和生物学功能, 更加全面地解析类器官在研究生物系统和疾病机制中的功能和作用。展望未来, 随着技术和方法的不断优化, 诸如实验条件、数据质量和高通量数据分析等方面的种种局限性将逐步被克服, 类器官也将更好地服务于精准医疗领域, 为个性化医疗的“一人一方案”时代奠定基础, 开启新的医学研究进程。

参考文献

- Rossi G, Manfrin A, Lutolf M P. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet*, 2018, 19: 671–687
- Lancaster M A, Knoblich J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science*, 2014, 345: 1247125
- Lancaster M A, Knoblich J A. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc*, 2014, 9: 2329–2340
- Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, 165: 1586–1597
- Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. *Nature*, 2009, 459: 262–265
- Huh D, Matthews B D, Mammoto A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 2010, 328: 1662–1668
- Trisno S L, Philo K E D, McCracken K W, et al. Esophageal organoids from human pluripotent stem cells delineate Sox2 functions during esophageal specification. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 501–515.e7
- Zhou J, Flores-Bellver M, Pan J, et al. Human retinal organoids release extracellular vesicles that regulate gene expression in target human retinal progenitor cells. *Sci Rep*, 2021, 11: 21128
- Kalabis J, Wong G S, Vega M E, et al. Isolation and characterization of mouse and human esophageal epithelial cells in 3D organotypic culture. *Nat Protoc*, 2012, 7: 235–246
- Nakano T, Ando S, Takata N, et al. Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. *Cell Stem Cell*, 2012, 10: 771–785
- Lancaster M A, Renner M, Martin C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 2013, 501: 373–379
- Rumsey J W, Lorange C, Jackson M, et al. Classical complement pathway inhibition in a “human-on-a-chip” model of autoimmune demyelinating neuropathies. *Adv Ther*, 2022, 5: 2200030
- Sugimoto S, Kobayashi E, Fujii M, et al. An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome. *Nature*, 2021, 592: 99–104
- Jeong H, Park J, Kang J H, et al. Organoid-based human stomach micro-physiological system to recapitulate the dynamic mucosal defense mechanism. *Adv Sci*, 2023, 10: e2300164
- Puschhof J, Pleguezuelos-Manzano C, Martinez-Silgado A, et al. Intestinal organoid cocultures with microbes. *Nat Protoc*, 2021, 16: 4633–4649
- Miller A J, Dye B R, Ferrer-Torres D, et al. Generation of lung organoids from human pluripotent stem cells *in vitro*. *Nat Protoc*, 2019, 14: 518–540
- Vasyutin I, Zerihun L, Ivan C, et al. Bladder organoids and spheroids: potential tools for normal and diseased tissue modelling. *Anticancer Res*, 2019, 39: 1105–1118
- Minoli M, Cantore T, Hanhart D, et al. Bladder cancer organoids as a functional system to model different disease stages and therapy response. *Nat Commun*, 2023, 14: 2214
- Zhou G, Pang S, Li Y, et al. Progress in the generation of spinal cord organoids over the past decade and future perspectives. *Neural Regener*

- Res, 2024, 19: 1013–1019
- 20 Tanimizu N, Ichinohe N, Sasaki Y, et al. Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections *ex vivo*. [Nat Commun](#), 2021, 12: 3390
- 21 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
- 22 Nishinakamura R. Human kidney organoids: progress and remaining challenges. [Nat Rev Nephrol](#), 2019, 15: 613–624
- 23 Nanki Y, Chiyoda T, Hirasawa A, et al. Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing. [Sci Rep](#), 2020, 10: 12581
- 24 Lewis-Israeli Y R, Wasserman A H, Gabalski M A, et al. Self-assembling human heart organoids for the modeling of cardiac development and congenital heart disease. [Nat Commun](#), 2021, 12: 5142
- 25 Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. [Nat Rev Cancer](#), 2018, 18: 407–418
- 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 Li Y, Muffat J, Omer A, et al. Induction of expansion and folding in human cerebral organoids. [Cell Stem Cell](#), 2017, 20: 385–396.e3
- 28 Qian X, Su Y, Adam C D, et al. Sliced human cortical organoids for modeling distinct cortical layer formation. [Cell Stem Cell](#), 2020, 26: 766–781.e9
- 29 de Medeiros G, Ortiz R, Strnad P, et al. Multiscale light-sheet organoid imaging framework. [Nat Commun](#), 2022, 13: 4864
- 30 Li X, Wu Y, Su Y, et al. Three-dimensional structured illumination microscopy with enhanced axial resolution. [Nat Biotechnol](#), 2023, 41: 1307–1319
- 31 Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, et al. Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer. [Nat Chem Biol](#), 2022, 18: 605–614
- 32 Norkin M, Ordóñez-Morán P, Huelsken J. High-content, targeted RNA-seq screening in organoids for drug discovery in colorectal cancer. [Cell Rep](#), 2021, 35: 109026
- 33 Davidson S, Efremova M, Riedel A, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a dynamic stromal niche that supports tumor growth. [Cell Rep](#), 2020, 31: 107628
- 34 Zhong S, Zhang S, Fan X, et al. A single-cell RNA-seq survey of the developmental landscape of the human prefrontal cortex. [Nature](#), 2018, 555: 524–528
- 35 Kimura M, Iguchi T, Iwasawa K, et al. En masse organoid phenotyping informs metabolic-associated genetic susceptibility to NASH. [Cell](#), 2022, 185: 4216–4232.e16
- 36 Wang G, Heijs B, Kostidis S, et al. Spatial dynamic metabolomics identifies metabolic cell fate trajectories in human kidney differentiation. [Cell Stem Cell](#), 2022, 29: 1580–1593.e7
- 37 Lang C, Campbell K R, Ryan B J, et al. Single-cell sequencing of iPSC-dopamine neurons reconstructs disease progression and identifies HDAC4 as a regulator of Parkinson cell phenotypes. [Cell Stem Cell](#), 2019, 24: 93–106.e6
- 38 Li C, Fleck J S, Martins-Costa C, et al. Single-cell brain organoid screening identifies developmental defects in autism. [Nature](#), 2023, 621: 373–380
- 39 Jordão M J C, Sankowski R, Brendecke S M, et al. Single-cell profiling identifies myeloid cell subsets with distinct fates during neuroinflammation. [Science](#), 2019, 363: eaat7554
- 40 Ziegler P K, Bollrath J, Pallangyo C K, et al. Mitophagy in intestinal epithelial cells triggers adaptive immunity during tumorigenesis. [Cell](#), 2018, 174: 88–101.e16
- 41 McKinnon K M. Flow cytometry: an overview. [Curr Protoc Immunol](#), 2018, 120: 5.1.1–5.1.11
- 42 Ko J, Hyung S, Cheong S, et al. Revealing the clinical potential of high-resolution organoids. [Adv Drug Deliv Rev](#), 2024, 207: 115202
- 43 Dekkers J F, Alieva M, Wellens L M, et al. High-resolution 3D imaging of fixed and cleared organoids. [Nat Protoc](#), 2019, 14: 1756–1771
- 44 Chung K, Wallace J, Kim S Y, et al. Structural and molecular interrogation of intact biological systems. [Nature](#), 2013, 497: 332–337
- 45 Lee S, Howell B J. High-content screening: emerging hardware and software technologies. [Methods Enzymol](#), 2006, 414: 468–483
- 46 LeSavage B L, Suhar R A, Broguiere N, et al. Next-generation cancer organoids. [Nat Mater](#), 2022, 21: 143–159
- 47 Pellegrini L, Bonfio C, Chadwick J, et al. Human CNS barrier-forming organoids with cerebrospinal fluid production. [Science](#), 2020, 369: eaaz5626

- 48 Chiaradia I, Imaz-Rosshandler I, Nilges B S, et al. Tissue morphology influences the temporal program of human brain organoid development. [Cell Stem Cell](#), 2023, 30: 1351–1367.e10
- 49 Zhang W, Zhang M, Xu Z, et al. Human forebrain organoid-based multi-omics analyses of PCCB as a schizophrenia associated gene linked to GABAergic pathways. [Nat Commun](#), 2023, 14: 5176
- 50 Huang Q, Tang B, Romero J C, et al. Shell microelectrode arrays (MEAs) for brain organoids. [Sci Adv](#), 2022, 8: eabq5031
- 51 Cools J, Jin Q, Yoon E, et al. A micropatterned multielectrode shell for 3D spatiotemporal recording from live cells. [Adv Sci](#), 2018, 5: 1700731
- 52 Makrecka-Kuka M, Krumschnabel G, Gnaiger E. High-resolution respirometry for simultaneous measurement of oxygen and hydrogen peroxide fluxes in permeabilized cells, tissue homogenate and isolated mitochondria. [Biomolecules](#), 2015, 5: 1319–1338
- 53 Lunney J K, Van Goor A, Walker K E, et al. Importance of the pig as a human biomedical model. [Sci Transl Med](#), 2021, 13: eabd5758
- 54 Reumann D, Krauditsch C, Novatchkova M, et al. *In vitro* modeling of the human dopaminergic system using spatially arranged ventral midbrain-striatum-cortex assembloids. [Nat Methods](#), 2023, 20: 2034–2047
- 55 Kim J, Koo B K, Knoblich J A. Human organoids: model systems for human biology and medicine. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2020, 21: 571–584
- 56 Bannier-Hélaouët M, Post Y, Korving J, et al. Exploring the human lacrimal gland using organoids and single-cell sequencing. [Cell Stem Cell](#), 2021, 28: 1221–1232.e7
- 57 Lin L, DeMartino J, Wang D, et al. Unbiased transcription factor CRISPR screen identifies ZNF800 as master repressor of enteroendocrine differentiation. [Science](#), 2023, 382: 451–458
- 58 Bagley J A, Reumann D, Bian S, et al. Fused cerebral organoids model interactions between brain regions. [Nat Methods](#), 2017, 14: 743–751
- 59 Sun X Y, Ju X C, Li Y, et al. Generation of vascularized brain organoids to study neurovascular interactions. [eLife](#), 2022, 11: e76707
- 60 Park D S, Kozaki T, Tiwari S K, et al. iPS-cell-derived microglia promote brain organoid maturation via cholesterol transfer. [Nature](#), 2023, 623: 397–405
- 61 Wang M, Zhang L, Novak S W, et al. Morphological diversification and functional maturation of human astrocytes in glia-enriched cortical organoid transplanted in mouse brain. [Nat Biotechnol](#), 2024, doi: 10.1038/s41587-024-02157-8
- 62 Song S S, Park H J, Kim Y K, et al. Revolutionizing biomedical research: the imperative need for heart–kidney-connected organoids. [APL Bioeng](#), 2024, 8: 010902
- 63 Basil M C, Cardenas-Diaz F L, Kathirya J J, et al. Human distal airways contain a multipotent secretory cell that can regenerate alveoli. [Nature](#), 2022, 604: 120–126
- 64 Liu M, Zhang C, Gong X, et al. Kidney organoid models reveal cilium-autophagy metabolic axis as a therapeutic target for PKD both *in vitro* and *in vivo*. [Cell Stem Cell](#), 2024, 31: 52–70.e8
- 65 Xiang Y, Tanaka Y, Cakir B, et al. hESC-derived thalamic organoids form reciprocal projections when fused with cortical organoids. [Cell Stem Cell](#), 2019, 24: 487–497.e7
- 66 Kadur Lakshminarasimha Murthy P, Sontake V, Tata A, et al. Human distal lung maps and lineage hierarchies reveal a bipotent progenitor. [Nature](#), 2022, 604: 111–119
- 67 Andersen J, Revah O, Miura Y, et al. Generation of functional human 3D cortico-motor assembloids. [Cell](#), 2020, 183: 1913–1929.e26
- 68 Birey F, Andersen J, Makinson C D, et al. Assembly of functionally integrated human forebrain spheroids. [Nature](#), 2017, 545: 54–59
- 69 Golebiewska A, Hau A C, Oudin A, et al. Patient-derived organoids and orthotopic xenografts of primary and recurrent gliomas represent relevant patient avatars for precision oncology. [Acta Neuropathol](#), 2020, 140: 919–949
- 70 Jgamadze D, Lim J T, Zhang Z, et al. Structural and functional integration of human forebrain organoids with the injured adult rat visual system. [Cell Stem Cell](#), 2023, 30: 137–152.e7
- 71 Dong X, Xu S B, Chen X, et al. Human cerebral organoids establish subcortical projections in the mouse brain after transplantation. [Mol Psychiatry](#), 2021, 26: 2964–2976
- 72 Hu H, Gehart H, Artegiani B, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids. [Cell](#), 2018, 175: 1591–1606.e19
- 73 Xu J, Fang S, Deng S, et al. Generation of neural organoids for spinal-cord regeneration via the direct reprogramming of human astrocytes. [Nat Biomed Eng](#), 2023, 7: 253–269
- 74 Sampaziotis F, Muraro D, Tysoe O C, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver. [Science](#), 2021, 371: 839–846

- 75 Lee J, Rabbani C C, Gao H, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells. *Nature*, 2020, 582: 399–404
- 76 He Z, Maynard A, Jain A, et al. Lineage recording in human cerebral organoids. *Nat Methods*, 2022, 19: 90–99
- 77 Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science*, 2002, 295: 1662–1664
- 78 Kiral F R, Cakir B, Tanaka Y, et al. Generation of ventralized human thalamic organoids with thalamic reticular nucleus. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 677–688.e5
- 79 Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide danish twin register. *Biol Psychiatry*, 2018, 83: 492–498
- 80 Dixit A, Parnas O, Li B, et al. Perturb-Seq: dissecting molecular circuits with scalable single-cell RNA profiling of pooled genetic screens. *Cell*, 2016, 167: 1853–1866.e17
- 81 Yan H H N, Chan A S, Lai F P L, et al. Organoid cultures for cancer modeling. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 917–937
- 82 Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology. *Science*, 2019, 364: 952–955
- 83 Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, et al. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J*, 2019, 38: e101654
- 84 Hendriks D, Artegiani B, Hu H, et al. Establishment of human fetal hepatocyte organoids and CRISPR-Cas9-based gene knockin and knockout in organoid cultures from human liver. *Nat Protoc*, 2021, 16: 182–217
- 85 Kim M, Panagiotakopoulou M, Chen C, et al. Micro-engineering and nano-engineering approaches to investigate tumour ecosystems. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23: 581–599
- 86 Jo J, Yang L, Tran H, et al. Lewy body-like inclusions in human midbrain organoids carrying glucocerebrosidase and α -synuclein mutations. *Ann Neurol*, 2021, 90: 490–505
- 87 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*, 2018, 359: 920–926
- 88 Dutta D, Heo I, Clevers H. Disease modeling in stem cell-derived 3D organoid systems. *Trends Mol Med*, 2017, 23: 393–410
- 89 Wang L, Owusu-Hammond C, Sievert D, et al. Stem cell-based organoid models of neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*, 2023, 93: 622–631
- 90 Tiriac H, Belleau P, Engle D D, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Discov*, 2018, 8: 1112–1129
- 91 Jin K, Shi Y, Zhang H, et al. A TNF α /Miz1-positive feedback loop inhibits mitophagy in hepatocytes and propagates non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2023, 79: 403–416
- 92 Sachlos E, Risueño R M, Laronde S, et al. Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. *Cell*, 2012, 149: 1284–1297
- 93 Lim K, Donovan A P A, Tang W, et al. Organoid modeling of human fetal lung alveolar development reveals mechanisms of cell fate patterning and neonatal respiratory disease. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 20–37.e9
- 94 Tang X, Xu L, Wang J, et al. DSCAM/PAK1 pathway suppression reverses neurogenesis deficits in iPSC-derived cerebral organoids from patients with Down syndrome. *J Clin Invest*, 2021, 131: e135763
- 95 Villa C E, Cheroni C, Dotter C P, et al. CHD8 haploinsufficiency links autism to transient alterations in excitatory and inhibitory trajectories. *Cell Rep*, 2022, 39: 110615
- 96 Ouchi R, Togo S, Kimura M, et al. Modeling steatohepatitis in humans with pluripotent stem cell-derived organoids. *Cell Metab*, 2019, 30: 374–384.e6
- 97 Li M, Izpisua Belmonte J C. Organoids—preclinical models of human disease. *N Engl J Med*, 2019, 380: 569–579
- 98 Zhang C J, Meyer S R, O'Meara M J, et al. A human liver organoid screening platform for DILI risk prediction. *J Hepatol*, 2023, 78: 998–1006
- 99 Ji S, Feng L, Fu Z, et al. Pharmacoproteogenomic characterization of liver cancer organoids for precision oncology. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eadg3358
- 100 Vatine G D, Barrille R, Workman M J, et al. Human iPSC-derived blood-brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications. *Cell Stem Cell*, 2019, 24: 995–1005.e6
- 101 Monticello T M, Jones T W, Dambach D M, et al. Current nonclinical testing paradigm enables safe entry to First-In-Human clinical trials: the IQ consortium nonclinical to clinical translational database. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 334: 100–109
- 102 Olson H, Betton G, Robinson D, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul Toxicol Pharmacol*,

2000, 32: 56–67

- 103 Ewart L, Dehne E M, Fabre K, et al. Application of microphysiological systems to enhance safety assessment in drug discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 65–82
- 104 Innominato P F, Karaboué A, Bouchahda M, et al. The future of precise cancer chronotherapeutics. *Lancet Oncol*, 2022, 23: e242
- 105 Hu Y, Sui X, Song F, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week. *Nat Commun*, 2021, 12: 2581
- 106 Tao T, Deng P, Wang Y, et al. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes. *Adv Sci*, 2022, 9: e2103495
- 107 Fleischer S, Tavakol D N, Vunjak-Novakovic G. From arteries to capillaries: approaches to engineering human vasculature. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1910811
- 108 Brodin P, Davis M M. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 21–29
- 109 Mehl L C, Manjally A V, Bouadi O, et al. Microglia in brain development and regeneration. *Development*, 2022, 149: dev200425
- 110 Sousa A M M, Meyer K A, Santpere G, et al. Evolution of the human nervous system function, structure, and development. *Cell*, 2017, 170: 226–247
- 111 Yi S A, Zhang Y, Rathnam C, et al. Bioengineering approaches for the advanced organoid research. *Adv Mater*, 2021, 33: e2007949
- 112 de Jongh D, Massey E K, Berishvili E, et al. Organoids: a systematic review of ethical issues. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13: 337
- 113 Zhang Z, Wu C, Dai C, et al. A multi-axis robot-based bioprinting system supporting natural cell function preservation and cardiac tissue fabrication. *Bioact Mater*, 2022, 18: 138–150
- 114 Schafer S T, Mansour A A F, Schlachetzki J C M, et al. An *in vivo* neuroimmune organoid model to study human microglia phenotypes. *Cell*, 2023, 186: 2111–2126.e20
- 115 Wang H, Ning X, Zhao F, et al. Human organoids-on-chips for biomedical research and applications. *Theranostics*, 2024, 14: 788–818
- 116 Wang Y, Qin J. Advances in human organoids-on-chips in biomedical research. *Life Med*, 2023, 2: Inad007
- 117 Ren Z, Tang H, Zhang W, et al. The role of KDM2A and H3K36me2 demethylation in modulating MAPK signaling during neurodevelopment. *Neurosci Bull*, 2024, 40: 1076–1092
- 118 Meng Q, Wang L, Dai R, et al. Integrative analyses prioritize GNL3 as a risk gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 2672–2684
- 119 Notaras M, Lodhi A, Dündar F, et al. Schizophrenia is defined by cell-specific neuropathology and multiple neurodevelopmental mechanisms in patient-derived cerebral organoids. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 1416–1434
- 120 Meng Q, Zhang W, Wang X, et al. Human forebrain organoids reveal connections between valproic acid exposure and autism risk. *Transl Psychiatry*, 2022, 12: 130
- 121 Wu H J, Wang H X, Wang L, et al. Application progress and challenges of artificial intelligence in organoid research (in Chinese). *China Oncol*, 2024, 34, 210–219 [吴洪基, 王海霞, 汪玲, 等. 人工智能在类器官研究中的应用进展与挑战. *中国癌症杂志*, 2024, 34, 210–219]
- 122 Yoon Y J, Kim D, Tak K Y, et al. Salivary gland organoid culture maintains distinct glandular properties of murine and human major salivary glands. *Nat Commun*, 2022, 13: 3291
- 123 Lee J H, Shin H, Shaker M R, et al. Production of human spinal-cord organoids recapitulating neural-tube morphogenesis. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 435–448
- 124 Romitti M, Tourneur A, de Faria da Fonseca B, et al. Transplantable human thyroid organoids generated from embryonic stem cells to rescue hypothyroidism. *Nat Commun*, 2022, 13: 7057
- 125 Lee J, van der Valk W H, Serdy S A, et al. Generation and characterization of hair-bearing skin organoids from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc*, 2022, 17: 1266–1305
- 126 Seidlitz T, Koo B K, Stange D E. Gastric organoids—an *in vitro* model system for the study of gastric development and road to personalized medicine. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 68–83
- 127 Fitzgerald H C, Dhakal P, Behura S K, et al. Self-renewing endometrial epithelial organoids of the human uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 23132–23142
- 128 Yáñez-Bartolomé M, Macarulla T, Tian T V. The potential of patient-derived organoids in precision medicine of biliary tract cancer. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 101294

Advancements and prospects in human organoid phenomics: a comprehensive review

ZHANG WenDiao^{1,2}, YIN XingYu¹, GU HaiXia¹, HUANG ShuQi¹ & CHEN Chao¹

1 The Xiangya Hospital, School of Life Sciences, Department of Neurology, Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410008, China;

2 The First Affiliated Hospital, Multi-Omics Research Center for Brain Disorders, Clinical Research Center for Immune Related Encephalopathy of Hunan Province, Department of Neurology, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China

Human organoids are three-dimensional (3D) *in vitro* cell cultures that accurately mimic the cell types, tissue structures, and other essential characteristics of human organs. Human organoids can partially simulate the development process of human organs. Consequently, they are extensively utilized in research concerning biological phylogeny, disease mechanisms, drug screening, and drug toxicology. In this review, we summarized the methods and advancements in using phenomics to study human organoids, and outline prospects for their future development and application.

three-dimensional human organoids, phenomics, drug screening, disease research, genetic research

doi: [10.1360/SSV-2024-0113](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0113)