中国科学: 生命科学 2023 年 第 53 卷 第 2 期: 238 ~ 249
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述 类器官及其应用专题

类器官: 新冠病毒研究新模型

王婷[1], 范时盼[2], 陈晔光[1,2*]

1. 清华大学生命科学学院, 北京 100084;
2. 广州生物岛实验室马普组织干细胞与再生医学研究中心, 广州 510000
* 联系人, E-mail: ygchen@ tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2021-08-07; 接受日期: 2021-10-15; 网络版发表日期: 2021-12-03
国家自然科学基金(批准号: 31730056, 31988101)和国家重点研发计划(批准号: 2017YFA0103600)资助

摘要 2019新型冠状病毒肺炎已经成为一场“大流行病”, 这一致命的疾病对人体多器官造成了损伤, 包括呼吸系统、胃肠道系统和神经系统等. 类器官作为一种具有自我更新、自我组织能力和再现来源组织生物学结构和功能的新型研究模型, 已广泛应用于新冠病毒研究. 它不仅能模拟新冠肺炎的感染机制、临床特征, 还能为抗病毒药物筛选带来新的希望.

关键词 类器官, 新冠肺炎, 新型冠状病毒, 感染, 药物筛选

新冠肺炎疫情目前已成为重大的全球性公共卫生事件. 2020年3月11日, 世界卫生组织宣布新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)为“大流行病”, 并将引起COVID-19的新型冠状病毒命名为严重急性呼吸系统综合征病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). 截至2021年8月5日, 世界卫生组织报告全球累计确诊病例2亿多, 累计死亡病例达425万(https://www.who.int/data#reports). 新型冠状病毒肺炎的主要临床表现为发热、乏力、干咳; 少数患者出现鼻塞、流涕、肌痛、腹泻等症状; 一些重症患者会出现呼吸困难、低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等[1]. SARS-CoV-2是一种新型β冠状病毒, 它与2003年流行的冠状病毒SARS-CoV基因组序列有79%一致[2]. SARS-CoV-2通过刺突蛋白(S protein)与其受体血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合进入宿主细胞, 在此过程中还需要宿主跨膜蛋白丝氨酸蛋白酶2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)、组织蛋白酶L(cathepsin L)和弗林蛋白酶(furin)的参与, 从而使刺突蛋白活化, 诱导病毒与细胞膜融合[3~6].

面对严峻的疫情形势, 国内外学者们致力于病毒感染机制、致病机制以及开发有效的治疗药物的研究, 以期早日攻克新冠病毒. 科学家们利用非洲绿猴肾细胞Vero E6, 人肺腺癌细胞Calu-3、人结直肠腺癌细胞Caco-2等对病毒的细胞易感性、感染机制、复制机制以及抗病毒药物筛选进行了研究[4,7~9]. 这些细胞系具有便捷且易于基因编辑的优点, 但由于它们是单一类型的永生细胞系, 并不能模拟实际组织中的细胞状

引用格式: 王婷, 范时盼, 陈晔光. 类器官: 新冠病毒研究新模型. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 238–249
Wang T, Fan S P, Chen Y G. Organoids: a new research model for SARS-CoV-2 infection and treatment (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 238–249, doi: 10.1360/SSV-2021-0294

© 2021 《中国科学》杂志社

态. 此外, ACE2转基因小鼠也被应用于SARS-CoV-2研究中, 虽然转基因小鼠能被病毒感染[10], 但动物模型与人之间的物种隔离不能真正反映病毒入侵和人体免疫应答机制. 因此, 为了更好地研究新冠病毒并开发更有效的抗新冠病毒药物, 亟需一种能更好地模拟人体组织生理病理特性的研究模型. 类器官弥补了细胞系和动物模型的短板, 成为一种重要的新冠病毒研究模型.

1 类器官发展及在病毒学研究中的应用

1.1 类器官特性及发展

类器官(organoids)是一种利用胚胎干细胞(embryomic stem cells, ESCs)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)或成体干细胞(adult/tissue stem cells, ASCs)获得的三维构建体. ASCs诱导形成的类器官直接取材于相关组织器官, 其内的成体干细胞分化为具有特异细胞类型的类器官[11], 而iPSCs与ESCs类似, 需要先诱导分化为三个不同的胚层——外胚层、中胚层和内胚层, 最终形成不同的组织类器官. 这一过程类似于器官发育中的信号调控, 一般需要几周甚至几个月的时间[12](图1).

类器官包含自我更新的干细胞群, 它们可分化为器官组织中的特异细胞类型. “自组装”而成的类器官具有特定的细胞组成和空间结构, 从而模拟器官组织的发生发展过程及生理病理状态[13,14]. 像细胞系一样, 类器官作为一种体外细胞培养体系, 由多种细胞类型组成的三维微型球体, 在富含胞外基质成分基质胶的支持下, 可通过体外三维连续培养实现体外扩增, 冻存和复苏再培养过程中同时保留器官的关键特性.

类器官模型拥有与来源组织器官类似的空间组织并能重现相应器官的部分功能, 已应用于包括肺、肠道、胃、肝脏、肾脏、大脑、视网膜等多种正常或肿瘤组织的类器官研究模型中[13,15~21]. 人源小肠和结肠类器官已成为体外研究人类肠道生理学的有力工具[22], 例如, Heo等人[23]利用显微注射技术将隐孢子虫细菌注入3D小肠类器官和肺类器官模拟感染. 此外, 利用成体干细胞衍生的胃肠道类器官证实区域特异性与天然免疫反应相关[24]. Pleguezuelos-Manzano等人[25]发现, 大肠杆菌的基因毒性在长期和人源肠道类器官共培养过程中, 诱发结直肠癌的突变特征. 而在肿瘤

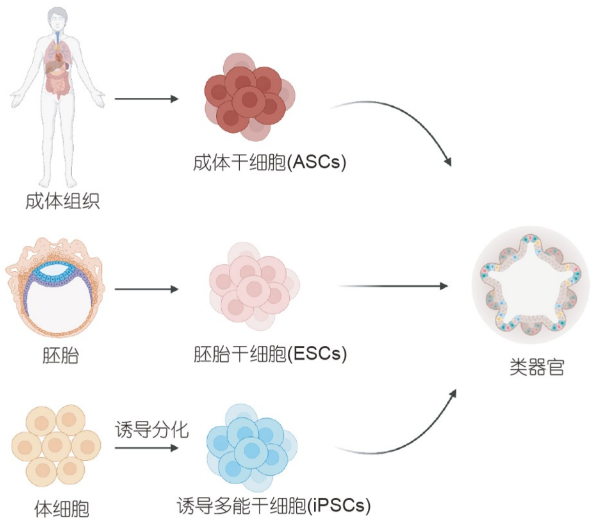

图 1 不同来源的干细胞形成的类器官. 胚胎来源的胚胎干细胞、体细胞诱导分化而成的多能干细胞以及成体组织来源的干细胞, 在特定基质成分下都可以形成类器官

Figure 1 Organoids can be derived from different sources of tissues or cells. ESCs from human embryo, iPSCs from somatic cells and ASCs from adult tissues can generate organoids under certain culture conditions

类器官的研究中, 对来自同一结直肠癌的单个细胞的类器官进行表征发现广泛的突变多样化, 并且同一肿瘤的密切相关细胞之间对抗癌药物的反应也存在差异, 提示患者来源的肿瘤类器官将为个性化治疗提供极大帮助[26]. 在人源肺肿瘤类器官研究模型中也发现来源患者的肿瘤类器官保留亲本组织基因突变的肿瘤特性[15,16,27]. 另外, 人源肺支气管类器官在甲型流感和乙型流感感染过程中, 为研究病毒嗜性和复制能力以及先天免疫反应提供了高度生理相关的实验模型, 为评估大流行威胁病毒、研究新冠肺炎提供研究基础[28,29]. 以上提示类器官模型在组织发育、再生以及相关疾病研究中都呈现巨大的研究潜力和研究价值.

1.2 类器官在病毒学研究中的应用

在之前的研究中, 科学家们已经将类器官模型应用于病毒学研究中. 肠类器官不仅应用于恒河猴轮状病毒的病理学研究[30], 还作为诺如病毒的体外研究模型[31]. 禽流感、猪流感跨越物种障碍感染人的病例屡见不鲜, 有研究证实, 禽流感H7N2及H7N9、猪流感H1N1可以感染人支气管类器官, 这为研究新型呼吸道病毒对人的感染提供了基础和平台[32]. 随后的研究发现, 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)

可以感染人支气管类器官，并通过非结构性病毒蛋白NS2显著增加细胞的运动能力[33]. 其他组织类器官也展现了作为病毒感染模型的惊人潜力: 口腔黏膜类器官可以被单纯疱疹病毒(herpes simplex viruses, HSV)和人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染[34]; 利用iPSCs来源的大脑类器官作为研究模型模拟寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)对胎儿大脑的影响, 发现在脑类器官中ZIKV影响其生长及神经发育[35,36]. 类器官作为一种全新的病毒感染模型，为病毒学的研究带来了新的思路. 它不仅可以被特定的病毒所感染，还可以模拟人体组织在病毒感染后产生的病理学变化, 从而提供临床治疗研究基础.

2　类器官在新冠病毒研究中的应用

COVID-19患者的临床症状多种多样, 常见症状为呼吸系统损伤，部分患者出现急性心衰、肝肾损伤等多器官功能衰竭[37]. 而病人尸检结果显示，在多种组织和器官中都检测到了病毒基因组，如肺、肠、咽、心脏、肝脏、肾脏、大脑等[38]. 病毒如何进入人体不同组织的细胞，如何在宿主细胞内复制，宿主与病原体之间的相互作用，这些研究需要一个能展示组织结构组成信息及组织生理功能的模型，而源自不同组织类型的类器官已应用于SARS-CoV-2感染研究中，成为研究SARS-CoV-2感染病理生理学以及药物评估和体外毒理学研究的良好模型(表1).

2.1　肺类器官在新冠病毒研究中的应用

大量的临床病理研究和生物学研究均表明, SARS-CoV-2主要通过呼吸道感染肺部, 导致肺损伤和气体交换受损[37,39,40]. 肺类器官已被应用于SARS-CoV-2研究中，目前应用的肺类器官模型包括以下几种类型: (ⅰ) iPSCs, ESCs诱导分化而来的类器官; (ⅱ) ASCs形成的类器官; (iii) 基于AT2细胞的3D培养模型; (iv) 类器官衍生的气液界面(air-liquid interface, ALI)培养模型.

目前对于SARS-CoV-2具体进入哪种细胞类型, 仍十分有争议，可能与不同来源的肺类器官对病毒展现了不同的嗜性和响应有关. COVID-19患者尸检报告显示，支气管上皮中的纤毛细胞、分泌细胞、杯状细胞以及肺泡中的AT2细胞都能检测到SARS-CoV-2的感染[41~44]. 在iPSCs诱导分化形成的肺类器官或ESCs诱导分化形成的肺泡类器官中，SARS-CoV-2只感染AT2细胞[45]; 在ESCs诱导分化形成的支气管类器官中被感染的细胞大多是纤毛细胞, 少部分是分泌细胞[46]. 由于iPSCs或ESCs建立的类器官可能是一种胚胎状态, 而非成体状态，由人成体组织干细胞衍生的类器官被用于研究SARS-CoV-2感染. 为了使细胞更好地接触病毒, 可将类器官进行2维气液界面(2D-ALI)培养或是将类器官进行“翻转”以形成顶端在外的状态. 在利用2D-ALI形成的近端或远端支气管类器官中，发现SARS-CoV-2感染纤毛细胞，而不感染分泌细胞[47,48], 而将远端支气管类器官和肺泡类器官进行“翻转”后, 发现SARS-CoV-2靶向AT2细胞和分泌细胞，并不感染纤毛细胞[49]. 此外, 大量研究报道, 人源肺组织中干细胞主要是传导部位气道中的基底细胞和呼吸部分的肺泡AT2细胞, 新冠病毒感染后的细胞因子风暴(cytokine storm)也主要发生在呼吸部[50,51]. 研究报道，通过流式分选将肺泡上皮AT2细胞分选出来单独培养，并在培养过程中诱导分化部分为AT1细胞以构建模拟人源肺泡部位的类器官，该模型中SARS-CoV-2感染AT2细胞[52]. 另外，使用胚胎肺芽尖端类器官建立的支气管肺泡模型，包含了更丰富的细胞类型，包括肺泡细胞、基底细胞和神经内分泌细胞，在这一模型中观察到SARS-CoV-2只在AT2细胞中感染[48]. SARS-CoV-2嗜性在不同类器官中的差别可能与类器官来源、分化程度、培养方法、病毒感染方式有关.

SARS-CoV-2感染引起细胞病理效应以及宿主抗病毒应答响应，比如Ⅰ/III型干扰素反应、干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)表达上调、趋化因子表达上调、NF-κB信号上调[45,48,52~55]. SARS-CoV-2嗜性在不同类器官的差别使类器官对于SARS-CoV-2的病理效应有所不同. 比如，AT2细胞衍生的肺泡类器官感染SARS-CoV-2后, 导致成熟肺泡标志表面活性蛋白基因表达丢失，参与DNA复制和细胞周期的基因表达下调以及凋亡相关基因下调[52]. 在ESCs建立的支气管类器官和肺泡类器官模型中，发现代谢尤其是脂质代谢的下调[46]. 此外，原代细胞培养的肺类器官显示出强烈的干扰素反应[48,52]，而多能干细胞来源的肺类器官和hAT2细胞来源的2D-ALI培养显示出中等干扰素反应[45,53].

肺泡类器官和支气管类器官在不同培养系统中的

表 1　不同类型类器官在新冠病毒中的研究

Table 1　SARS-CoV-2 research from different organoid types

类器官类型	来源	培养类型	研究重点	参考文献
肺	iPSCs	3D	病毒感染AT2细胞, 并诱导强烈的趋化因子响应; 用于高通量抗病毒药物筛选	[45]
	ESCs	3D	病毒感染纤毛细胞、分泌细胞以及AT2细胞; 转录组分析揭示代谢途径尤其是脂质代谢下调; 免疫应答上调; 瑞德西韦及中和抗体抑制类器官中病毒复制	[46]
	远端肺组织	3D	顶端向外的远端肺类器官模型; 病毒感染AT2细胞、分泌细胞	[49]
	人肺组织中的AT2细胞	3D	干扰素、促炎基因表达上调; 表面活性蛋白基因表达丢失	[52,54]
	人远端肺组织	2D-ALI	病毒感染纤毛细胞、分泌细胞	[48]
	胚胎肺芽尖端	2D-ALI	包含支气管细胞、基底细胞、神经内分泌细胞; 病毒感染AT2细胞, 诱导Ⅰ/Ⅲ型干扰素宿主反应; SARS-CoV-2复制被低剂量干扰素抑制	[48]
小肠	人小肠组织	3D	病毒感染小肠类器官中的肠上皮细胞, 引起病毒响应程序	[47,59]
	人十二指肠组织	3D	病毒感染; 敲除TMPRSS2或TMPRSS4, 感染降低	[58]
结肠	hPSCs	3D	病毒感染, 细胞因子、趋化因子表达显著上调; 可用于抗病毒药物检测	[45]
	人结肠组织	3D	病毒感染并在类器官中复制	[58]
脑	iPSCs	3D	病毒感染神经元细胞; 病毒在细胞中复制; 引起合胞体形成、神经元细胞死亡	[66,69]
	iPSCs	3D	病毒感染神经元细胞; 病毒不能在细胞中复制; 引起Tau蛋白分布改变	[68]
	iPSCs	3D	病毒感染脉络丛上皮, 导致炎症反应失调、血脑脊液屏障功能受损	[65,67]
肾	ESCs	3D	病毒感染, hrsACE2显著抑制感染	[62]
肝胆管	人肝胆管组织	3D	病毒感染胆管上皮细胞, 细胞紧密连接及胆汁酸转运相关基因表达下调	[71]
	iPSCs	3D	分别诱导分化形成肝脏类器官和胆管类器官; 病毒感染引起趋化因子响应	[70]
血管	iPSCs	3D	病毒感染, hrsACE2显著抑制感染	[62]
眼	ESCs	3D	病毒感染角膜缘, 引起强烈的NF-κB响应, Ⅰ/Ⅲ型干扰素下调	[72]

建立, 将为SARS-CoV-2感染机制、COVID-19发病机制以及治疗药物的筛选带来新思路.

2.2　肠类器官在新冠病毒研究中的应用

COVID-19的临床表现主要是呼吸系统的损伤, 但研究发现有些病人有胃肠道功能的紊乱以及粪口传播[56]. 单细胞测序分析显示肠道高表达ACE2受体[57]. 为了研究SARS-CoV-2对人类小肠和结肠上皮细胞的感染情况, 研究人员分别利用原代肠道组织[47,58,59]和多能干细胞[45]建立人类小肠和结肠类器官. 人体小肠类器官实验表明, SARS-CoV-2可有效感染成熟肠上皮细胞(enterocyte)并引起病毒响应程序, 而肠内分泌和杯状细胞不受影响[47,58]. SARS-CoV-2在肠上皮细胞中的感染是由跨膜丝氨酸蛋白酶TMPRSS2和TMPRSS4介导的, 并触发细胞膜融合、合胞体(syncytia)形成[58]. 在肠细胞中, SARS-CoV-2感染诱导Ⅰ/Ⅲ型干扰素反应、ISGs表达上调[47,59]. 此外, 在人类结肠类器官中, 肠上皮细胞也是最易受SARS-CoV-2感染的细胞类型[45]. 以上研究证实了肠道是SARS-CoV-2复制的场所, 解释了在COVID-19患者中观察到的胃肠道症状.

蝙蝠可能是SARS-CoV-2的重要自然宿主[60]. 研究发现, 马蹄蝠中获得的肠道类器官也可以被SARS-CoV-2感染并能维持强大的病毒复制能力[59]. 蝙蝠肠

道类器官的建立扩展了冠状病毒在宿主物种中的研究.

2.3 其他组织类器官在新冠病毒研究中的应用

除了肺和肠外, 临床病理结果显示, 多组织和器官中都有病毒的入侵, 如大脑、肝脏、肾脏、眼等[38], 这与ACE2受体在多组织中的广泛分布有关[61]. SARS-CoV-2可以直接感染毛细血管类器官, 这解释了为什么病毒可以通过全身传播造成多器官损伤[62].

神经系统并发症在COVID-19患者中十分常见, 表现为脑血管损伤、精神状态改变、头晕、头痛、味觉或嗅觉减退等[63,64]. iPSCs来源的脑类器官揭示了SARS-CoV-2在神经系统中的感染机制[55,65~69], 而这些系统中的ACE2表达及病毒嗜性却截然不同: SARS-CoV可以感染脑类器官中的神经元细胞并在其中复制, 引起合胞体形成、神经元细胞死亡[66,69]; 也有研究报道病毒能进入大脑类器官中的神经元, 但不能自主复制, 并且SARS-CoV-2感染与Tau蛋白的分布改变、Tau过度磷酸化和神经元死亡有关[68]; 另外, 两项独立的研究认为, ACE2在脉络丛细胞中表达, 病毒感染脑类器官中的脉络丛上皮, 导致炎症反应失调、血脑脊液屏障功能受损[65,67]. 脑类器官中缺少人体中复杂的神经网络及其伴行血管系统, 可能导致了不同的病毒嗜性及不同的病理特征. 以上研究表明, SARS-COV-2可以感染脑内神经细胞, 但病毒在中枢神经系统中的嗜性及如何引起神经系统疾病仍有待进一步研究.

肝脏、肾脏损伤在重病患者中也很常见. 利用iPSCs诱导分化形成肝脏类器官和胆管类器官, 证实SARS-CoV-2可以感染肝胆类器官并引起趋化因子响应, 这与COVID-19尸检样本中的发现一致[70]. 人肝胆管来源的肝脏类器官也被证实可以被SARS-COV-2感染. 病毒感染胆管上皮细胞, 引起胆管组织中细胞紧密连接及胆汁酸转运相关基因的表达下调, 提示胆管功能紊乱可能是部分感染者肝脏损伤的诱因[71]. 此外, 有研究报道, SARS-CoV-2能感染肾脏类器官, 这与重症患者出现的肾损伤相关[62].

此外, ESCs诱导分化形成的全眼类器官模型证实SARS-CoV-2在眼部的感染, 尤其是角膜缘区域, 这为眼表细胞可以被呼吸道飞沫直接感染提供了证据. 然而, SARS-CoV-2在眼类器官中引起的病毒响应与肺类器官有所不同: 受感染的眼类器官显示 I /III型干扰素反应下调、NF-κB信号上调, 且这一宿主反应可能是由病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)引起的[72].

目前, 虽然已有多种组织和器官来源的类器官被用于SARS-CoV-2的研究, 但如何利用芯片及微流控技术对整体器官进行系统性研究, 以期更真实地模拟人体的复杂系统对于SARS-CoV-2的响应, 对新冠病毒的深入研究有十分重要的意义. 此外, 单细胞测序技术的结合也将有助于人们更深刻地理解SARS-CoV-2在进入特定组织后对感染细胞和旁邻细胞的影响及差别, 从而为SARS-CoV-2病理生理学及病毒免疫学研究提供更多的依据.

2.4 类器官在抗SARS-CoV-2药物筛选及治疗中的应用

对于COVID-19这一大流行病, 通过注射疫苗实现群体免疫需要相对漫长的时间, 因此国内外一直积极探索治疗药物, 目前主要针对已上市药物的适应症拓展、处于临床试验阶段药物的筛选以及新药的研发. 传统的2D细胞抗病毒感染药物筛选研究虽然方便快捷, 但是由于仍存在丧失生物体内细胞组成的复杂性和结构功能的缺点, 临床试验疗效数据大多数并不理想. 与之相比, 类器官可以更好地真实模拟人体不同组织器官的生理病理水平, 可以很好地作为药物临床试验阶段的前期验证, 对于抗SARS-CoV-2药物的检测和筛选有十分重要的意义. 此外, 类器官的长久维持、基因组稳定的特征, 也使其成为高通量药物筛选的工具. 科学家们正在研究将类器官用于检测药物对病毒的抵抗作用, 目前一些用于治疗COVID-19的候选药物已经在类器官中进行了测试, 包括干扰素、瑞德西韦(RNA依赖的RNA聚合酶抑制剂)、卡莫司他/奈莫司他(TMPRSS2抑制剂), 以及对FDA药物库的检测.

核苷类似物瑞德西韦被认为是治疗SARS-CoV-2感染极有潜力的药物. 它对病毒的抑制作用在肺和肠类器官中得到了证实[53,73]. 刺突蛋白抑制剂EK1肽以及卡莫司他可以显著抑制SARS-CoV-2对肺类器官的感染[55]. 支气管肺泡样类器官在经过IFN预处理后完全抵抗了病毒的复制, 而在感染中加入IFN则可以降低病毒的拷贝数[48]; 另外, 在AT2诱导形成的肺球体中进行IFN预处理同样减少了病毒的复制[52], 说明IFN在

临床预防和治疗新冠肺炎中有一定的可行性. 利用SARS-CoV-2假病毒系统和FDA药物库在iPSC诱导的肺类器官中进行抗病毒药物筛选, 发现伊马替尼(imatinib)、麦考酚酸(mycophenolic acid, MPA)和奎纳克林二盐酸盐(quinacrine dihydrochloride, QNHC)可能是潜在的新冠病毒抑制剂[45]. 利用类器官模型对抗SARS-CoV-2药物进行筛选及测试, 将极大地节省药物临床前试验时间. 同时, 类器官模型还能指导COVID-19的精准治疗, COVID-19患者对临床治疗方案呈现不同的反应, 而成体组织来源的类器官基于其对原始组织的真实性, 可以很好地反应特异的药物敏感性, 从而获得个体化治疗方案.

对SARS-CoV-2受体ACE2的调节或阻断是目前抑制病毒感染的新策略. 研究发现, 人可溶性重组ACE2 (human recombinant soluble ACE2, hrsACE2)可抑制SARS-CoV-2对血管类器官和肾脏类器官的感染[62]. 前列腺疾病、雄激素水平升高与COVID-19易感性和严重程度的风险之间存在显著正相关, 抑制雄激素受体信号会降低ACE2蛋白水平. 抗雄激素药物通过降低ACE2表达, 从而保护ESCs诱导的肺类器官免受SARS-CoV-2的感染[74]. 在抗新冠病毒药物药理学研究及治疗方案研究中, 类器官模型正成为一种可靠、迅速、便捷的手段, 为抗新冠病毒研究提供了新思路.

3 类器官在新冠病毒研究中的前景与挑战

3.1 类器官技术与其他技术的有机结合

SARS-CoV-2主要依赖ACE2和TMPRSS2进入细胞[4], 这一过程也需要其他蛋白的参与, 而病毒进入不同器官的感染机制也可能不同. CRISPR-Cas9为理解病毒进入细胞的途径提供了新的思路. 已有报道使用CRISPR技术在十二指肠类器官中敲除TMPRSS2和TMPRSS4, 研究二者对病毒进入小肠肠细胞的促进作用[58]. 作为信号通路和癌症机制的研究手段, 全基因组CRISPR筛选技术已经被应用于类器官中[75,76]. 将这一技术应用于类器官中, 可以帮助人们更全面地发现介导病毒入侵的蛋白, 更好地理解病毒进入细胞的方式, 从而加以干预.

类器官在一定程度上再现了人体组织器官的细胞组成和生理特征, 但是缺少体内微环境, 如免疫细胞的参与. 无论是固有免疫中的淋巴细胞和巨噬细胞, 还是适应性免疫中的T细胞和B细胞, 都对COVID-19的严重程度和死亡有十分重要的影响[77]. 将共培养体系(如微流控芯片技术)应用于病毒感染的类器官中, 模拟免疫微环境下类器官对病毒的响应, 可以支持人们对病毒感染进行更全面的研究.

3.2 COVID-19患者个体差异的研究

多个国家和地区的统计数据显示, 年老患者呈现出COVID-19感染率高、预后差、死亡率高等特点[78~81]. ASCs来源的类器官可以很好地展现个体差异, 从而比较不同年龄段人群的病毒反应. COVID-19的严重程度与患者是否有基础疾病(如高血压、心血管疾病、糖尿病等)密切相关[81,82]. 利用不同年龄、不同基础疾病、不同种族人群来源的类器官, 对新冠病毒对不同个体的感染差异和免疫反应进行研究, 有助于更好地理解COVID-19患者的临床表现及病理特征, 也将极大改善对COVID-19的治疗和预后.

3.3 SARS-CoV-2突变株的研究

SARS-CoV-2在传播期间, 通过积累突变完成进化. 目前已知有至少6种突变, 包括欧洲、英国、南非、丹麦、巴西变异株[83]以及最近在印度流行的Delta变异毒株. 不同变异株的传播速度、发病进程和病毒响应有所不同. 类器官技术将有助于研究突变株对个体带来的不同影响, 为不同突变株的致病机制和治疗靶点提供更好的研究策略.

4 讨论及展望

3D类器官在SARS-CoV-2研究中展现出巨大的潜力, 它与2D细胞系和动物模型在病毒感染研究中有很大的区别(表2). 传统2D细胞系是常规的病毒研究模型, 尤其是Vero E6细胞系, 已被应用于分离病毒、检测患者血清中和抗体、生产疫苗、抗SARS-CoV-2药物筛选等[9,84,85]. 但细胞系与人体组织相比, 缺少不同细胞类型之间的相互作用, 无法模拟组织的结构和异质性, 不能完全呈现病毒与宿主的相互作用以及病毒引发的细胞响应. 动物模型也是人类疾病研究中的传统模型, 对于病毒的感染机制研究、疫苗开发和药物筛选至关重要. 非人类灵长类动物模型是临床前实验常用的动物模型, 但是价格昂贵、操作复杂, 这限制

表 2 新冠病毒研究中不同模型的比较

Table 2 Comparison of different models in SARS-CoV-2 research

模型系统	模型实例	优点	缺点
细胞模型			
永生细胞系	Vero E6(猴肾)细胞, Calu-3(肺)细胞, CaCo-2(肠)细胞, Huh7(肝)细胞, HEK293T(肾)细胞	易于操作, 无限传代, 可重复性强, 实验周期短	缺少不同细胞类型之间的相互作用, 无法模拟组织的结构和异质性, 不能呈现病毒与宿主的相互作用以及病毒引发的细胞响应
原代细胞系	原代人气道上皮细胞, 原代人肺上皮细胞, 原代人肠上皮细胞	表达ACE2和TMPRSS2, 易于操作, 一定程度上呈现人体病理生理特征	复制能力有限, 价格昂贵
动物模型			
啮齿类动物	hACE2转基因小鼠	价格便宜, 繁殖速度快, 实验结果可标准化	不能再现病毒在人体中的病理生理学特性; 物种隔离造成的免疫系统、药理反应差异
非啮齿类动物	雪貂	对人类呼吸道病毒易感, 表现出与人类相似的临床症状	操作复杂, 不能展现人体病理生理学特征, 实验不易标准化
非人灵长类动物	食蟹猴, 恒河猴	更接近人的遗传、解剖、病理生理特征, 能更好地模拟病毒感染的病理反应和发病机制	繁殖速度慢, 价格昂贵, 操作复杂, 伦理问题
3D类器官模型			
iPSCs/ESCs来源	肺类器官, 肠类器官, 脑类器官, 肾类器官, 肝胆管类器官, 血管类器官, 眼类器官	再现人体病理生理学特征, 模拟人体天然细胞微环境、细胞-细胞相互作用, 展现病毒感染引起的宿主-病原体相互作用, 可对人体多组织器官进行研究, 操作简单, 培养周期较短, 可大规模扩增	诱导分化从而呈现胚胎状态, 缺少免疫、血管系统, 缺少标准化实验流程
成体组织来源	肺类器官, 肠类器官, 肝胆管类器官		组织来源导致的个体差异, 缺少免疫、血管系统, 缺少标准化实验流程

了其在SARS-CoV-2中的应用[86,87]. 小鼠模型因为价格便宜、饲养简单, 是另一种常用的临床前实验模型. 但是小鼠不表达SARS-CoV-2用于进入人体细胞的ACE2受体, 因此需要开发表达ACE2的转基因小鼠模型, 用于SARS-CoV-2研究[10]. 但动物模型有一定的局限性, 它们不能再现病毒在人体中的病理生理学特性及病毒嗜性; 由于物种隔离造成的免疫系统差异, 动物实验中的药理反应和结论, 可能与人体中的有所不同[88].

类器官作为一种具有特定的细胞组成和空间结构的三维构建体, 与人体器官具有高度可比性. 它克服了传统细胞培养或动物模型的局限性, 不仅可以模拟天然细胞微环境、细胞-细胞相互作用, 还可以展现病毒感染引起的宿主-病原体相互作用. 同时, 它还具有操作简单、培养周期短、可大规模扩增的特点, 是研究病毒感染发病机制从而进行候选药物开发和个性化医疗的可靠平台. 肺、肠道、神经、肝、肾、眼类器官在新冠病毒研究中的应用极大地揭示了SARS-CoV-2的细胞嗜性, 展现了病毒感染在不同器官中的特异性细胞应答. 类器官的长久维持、基因组稳定的特性, 也使其成为COVID-19药物筛选的有力工具(图2). 但是类器官模型也存在一定的缺陷. (ⅰ) 人体是一个由多系统、多器官共同作用的精密复杂的有机体, 包括血管系统、神经系统、免疫系统; 而目前培养的类器官虽然能模拟特定组织结构和细胞类型, 但缺少人体器官的复杂成分, 如血管系统、神经系统、免疫系统, 也不能模拟器官之间的相互作用, 如何使类器官在人类疾病炎症模型和药代动力学研究中真实模拟上皮组织外微环境仍然是亟待突破的技术瓶颈. (ⅱ) 由iPSCs/ESCs诱导而来的类器官更类似于胚胎状态, 而不是成体状态; 而ASCs来源的类器官存在的个体差异也是不可避免的, 这也为类器官模型的广泛应用研究带来了挑战. (ⅲ) 在类器官培养过程中存在的培养基成分差异、大小不均一、分化程度差异等问题, 使得这一模型缺少较为完善的标准化流程和方案, 相应的实验标准将推进其成为临床前研

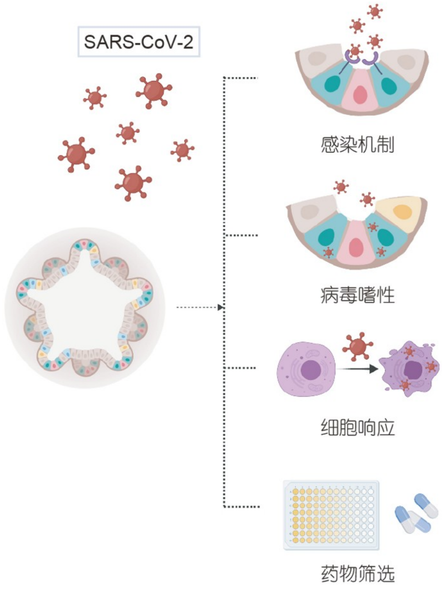

图 2　类器官在新冠病毒研究中的应用. 类器官模型应用于新冠病毒感染机制、感染嗜性、细胞对病毒感染的响应等方面的研究, 也可作为抗病毒药物的重要筛选平台

Figure 2　Applications of organoids in SARS-CoV-2 research and drug discovery. The organoids model is used for investigation of infection mechanism, viral tropism, and cell response of SARS-CoV-2 infection; it is also a platform for antiviral drug screening

究的可靠手段.

为了使类器官模型更趋近人体生理病理结构和微环境, 研究者们利用共培养技术将类器官与相关微环境细胞共培养, 例如, 把肿瘤类器官与成纤维细胞[89]、外周血淋巴细胞[90]进行共培养, 从而在肿瘤患者中探索个体化免疫治疗策略, 二者的有机结合使类器官模型成为精准医疗的有效工具. 类器官培养技术在再生医学领域也具有广阔的前景, 如Sampaziotis等人[91]利用胆道类器官移植实现胆道再生, 提示类器官模型在人类受损和患病的组织中有潜在的医学应用价值, 为再生医学带来巨大的希望. 随着新兴技术体系的不断完善和多学科的全方位交叉融合, 组学技术、微流控技术、3D打印、实时成像技术等高新技术手段正在将类器官模型提升至新的高度, 我们也期望通过技术融合能真正等比例还原人体组织结构, 动态呈现体内更新和代谢平衡以应用于疾病治疗研究. 总之, 类器官培养技术的广泛应用将有助于人们更好地理解SARS-CoV-2的感染机制, 发现治疗靶点并进行抗病毒药物的高通量筛选, 为临床治疗策略提供有力研究手段和研究基础.

参考文献

1　The National Health Commission of the People’s Republic China. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 Patients (Tentative 8th Edition) (in Chinese). 2021 [国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版). 2021. Available from URL: http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-04/15/content_5599795.htm]

2　Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet, 2020, 395: 565–574

3　Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, 2020, 581: 215–220

4　Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 2020, 181: 271–280.e8

5　Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117: 11727–11734

6　Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun, 2020, 11: 1620

7　Chu H, Chan J F W, Yuen T T T, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. Lancet Microbe, 2020, 1: e14–e23

8　Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, 2020, 583: 469–472

9　Riva L, Yuan S, Yin X, et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. Nature, 2020, 586: 113–119

10　Muñoz-Fontela C, Dowling W E, Funnell S G P, et al. Animal models for COVID-19. Nature, 2020, 586: 509–515

11　Driehuis E, Kretzschmar K, Clevers H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications. Nat Protoc, 2020, 15: 3380–3409

12　Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007, 131:

861–872
13 Clevers H. Modeling development and disease with organoids. Cell, 2016, 165: 1586–1597
14 Lancaster M A, Knoblich J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Science, 2014, 345: 1247125
15 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
16 Kim S Y, Kim S M, Lim S, et al. Modeling clinical responses to targeted therapies by patient-derived organoids of advanced lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res, 2021, 27: 4397–4409
17 Fatehullah A, Tan S H, Barker N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease. Nat Cell Biol, 2016, 18: 246–254
18 Zhang M, Liu Y, Chen Y G. Generation of 3D human gastrointestinal organoids: principle and applications. Cell Regen, 2020, 9: 6
19 Lu T, Cao Y, Zhao P, et al. Organoid: a powerful tool to study lung regeneration and disease. Cell Regen, 2021, 10: 21
20 Li Y, Tang P, Cai S, et al. Organoid based personalized medicine: from bench to bedside. Cell Regen, 2020, 9: 21
21 Lam D T U H, Dan Y Y, Chan Y S, et al. Emerging liver organoid platforms and technologies. Cell Regen, 2021, 10: 27
22 Sato T, Stange D E, Ferrante M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. Gastroenterology, 2011, 141: 1762–1772
23 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
24 Kayisoglu O, Weiss F, Niklas C, et al. Location-specific cell identity rather than exposure to GI microbiota defines many innate immune signalling cascades in the gut epithelium. Gut, 2021, 70: 687–697
25 Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic *pks*$^+$*E. coli*. Nature, 2020, 580: 269–273
26 Roerink S F, Sasaki N, Lee-Six H, et al. Intra-tumour diversification in colorectal cancer at the single-cell level. Nature, 2018, 556: 457–462
27 Shi R, Radulovich N, Ng C, et al. Organoid cultures as preclinical models of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2020, 26: 1162–1174
28 Hui K P Y, Ching R H H, Chan S K H, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of influenza virus: an analysis of human airway organoids and *ex-vivo* bronchus cultures. Lancet Respir Med, 2018, 6: 846–854
29 Bui C H T, Chan R W Y, Ng M M T, et al. Tropism of influenza B viruses in human respiratory tract explants and airway organoids. Eur Respir J, 2019, 54: 1900008
30 Finkbeiner S R, Zeng X L, Utama B, et al. Stem cell-derived human intestinal organoids as an infection model for rotaviruses. mBio, 2012, 3: e00159
31 Ettayebi K, Crawford S E, Murakami K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. Science, 2016, 353: 1387–1393
32 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
33 Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen D D, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling. EMBO J, 2019, 38: e100300
34 Driehuis E, Kolders S, Spelier S, et al. Oral mucosal organoids as a potential platform for personalized cancer therapy. Cancer Discov, 2019, 9: 852–871
35 Cugola F R, Fernandes I R, Russo F B, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. Nature, 2016, 534: 267–271
36 Garcez P P, Loiola E C, Madeiro da Costa R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. Science, 2016, 352: 816–818
37 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020, 323: 1061–1069
38 Puelles V G, Lütgehetmann M, Lindenmeyer M T, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 2020, 383: 590–592
39 Tay M Z, Poh C M, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol, 2020, 20: 363–374
40 Hou Y J, Okuda K, Edwards C E, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, 2020,

182: 429–446.e14
41 Hui K P Y, Cheung M C, Perera R A P M, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in *ex-vivo* and *in-vitro* cultures. Lancet Respir Med, 2020, 8: 687–695
42 Martines R B, Ritter J M, Matkovic E, et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. Emerg Infect Dis, 2020, 26: 2005–2015
43 Ramos da Silva S, Ju E, Meng W, et al. Broad severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell tropism and immunopathology in lung tissues from fatal coronavirus disease 2019. J Infect Dis, 2021, 223: 1842–1854
44 Schaefer I M, Padera R F, Solomon I H, et al. *In situ* detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. Mod Pathol, 2020, 33: 2104–2114
45 Han Y, Duan X, Yang L, et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. Nature, 2021, 589: 270–275
46 Pei R, Feng J, Zhang Y, et al. Host metabolism dysregulation and cell tropism identification in human airway and alveolar organoids upon SARS-CoV-2 infection. Protein Cell, 2020, 12: 717–733
47 Lamers M M, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, 2020, 369: 50–54
48 Lamers M M, van der Vaart J, Knoops K, et al. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells. EMBO J, 2021, 40: e105912
49 Salahudeen A A, Choi S S, Rustagi A, et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. Nature, 2020, 588: 670–675
50 Orr J C, Hynds R E. Stem cell-derived respiratory epithelial cell cultures as human disease models. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64: 657–668
51 Barkauskas C E, Cronce M J, Rackley C R, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. J Clin Invest, 2013, 123: 3025–3036
52 Katsura H, Sontake V, Tata A, et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. Cell Stem Cell, 2020, 27: 890–904.e8
53 Huang J, Hume A J, Abo K M, et al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. Cell Stem Cell, 2020, 27: 962–973.e7
54 Youk J, Kim T, Evans K V, et al. Three-dimensional human alveolar stem cell culture models reveal infection response to SARS-CoV-2. Cell Stem Cell, 2020, 27: 905–919.e10
55 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
56 Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology, 2020, 158: 1518–1519
57 Qi F, Qian S, Zhang S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526: 135–140
58 Zang R, Gomez Castro M F, McCune B T, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci Immunol, 2020, 5: eabc3582
59 Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nat Med, 2020, 26: 1077–1083
60 Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol, 2021, 19: 141–154
61 Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol, 2020, 16: e9610
62 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
63 Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol, 2020, 77: 683–690
64 Varatharaj A, Thomas N, Ellul M A, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry, 2020, 7: 875–882
65 Jacob F, Pather S R, Huang W K, et al. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. Cell Stem Cell, 2020, 27: 937–950.e9
66 Bullen C K, Hogberg H T, Bahadirli-Talbott A, et al. Infectability of human brainsphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. ALTEX, 2020, 37: 665–671

67 Pellegrini L, Albecka A, Mallery D L, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. Cell Stem Cell, 2020, 27: 951–961.e5
68 Ramani A, Müller L, Ostermann P N, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. EMBO J, 2020, 39: e106230
69 Zhang B Z, Chu H, Han S, et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. Cell Res, 2020, 30: 928–931
70 Yang L, Han Y, Nilsson-Payant B E, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. Cell Stem Cell, 2020, 27: 125–136.e7
71 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
72 Eriksen A Z, Møller R, Makovoz B, et al. SARS-CoV-2 infects human adult donor eyes and hESC-derived ocular epithelium. Cell Stem Cell, 2021, 28: 1205–1220.e7
73 Krüger J, Groß R, Conzelmann C, et al. Drug inhibition of SARS-CoV-2 replication in human pluripotent stem cell-derived intestinal organoids. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11: 935–948
74 Samuel R M, Majd H, Richter M N, et al. Androgen signaling regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. Cell Stem Cell, 2020, 27: 876–889.e12
75 Michels B E, Mosa M H, Streibl B I, et al. Pooled *in vitro* and *in vivo* CRISPR-Cas9 screening identifies tumor suppressors in human colon organoids. Cell Stem Cell, 2020, 26: 782–792.e7
76 Ringel T, Frey N, Ringnalda F, et al. Genome-scale CRISPR screening in human intestinal organoids identifies drivers of TGF-β resistance. Cell Stem Cell, 2020, 26: 431–440.e8
77 Vabret N, Britton G J, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity, 2020, 52: 910–941
78 Vrillon A, Hourregue C, Azuar J, et al. COVID-19 in older adults: a series of 76 patients aged 85 years and older with COVID-19. J Am Geriatr Soc, 2020, 68: 2735–2743
79 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA, 2020, 323: 1574–1581
80 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med, 2020, 180: 934–943
81 Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. J Intern Med, 2020, 288: 469–476
82 Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146: 110–118
83 Aleem A, Akbar Samad A B, Slenker A K. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021
84 Kiesslich S, Kamen A A. Vero cell upstream bioprocess development for the production of viral vectors and vaccines. Biotech Adv, 2020, 44: 107608
85 Luchsinger L L, Ransegnola B P, Jin D K, et al. Serological assays estimate highly variable SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity in recovered COVID-19 patients. J Clin Microbiol, 2020, 58: e02005
86 Munster V J, Feldmann F, Williamson B N, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, 2020, 585: 268–272
87 Singh D K, Singh B, Ganatra S R, et al. Responses to acute infection with SARS-CoV-2 in the lungs of rhesus macaques, baboons and marmosets. Nat Microbiol, 2021, 6: 73–86
88 Louz D, Bergmans H E, Loos B P, et al. Animal models in virus research: their utility and limitations. Crit Rev Microbiol, 2013, 39: 325–361
89 Neal J T, Li X, Zhu J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment. Cell, 2018, 175: 1972–1988.e16
90 Dijkstra K K, Cattaneo C M, Weeber F, et al. Generation of tumor-reactive T cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids. Cell, 2018, 174: 1586–1598.e12
91 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

Organoids: a new research model for SARS-CoV-2 infection and treatment

WANG Ting[1], FAN ShiPan[2] & CHEN Ye-Guang[1,2]

1 School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China;
2 Max-Planck Center for Tissue Stem Cell Research and Regenerative Medicine, Guangzhou Regenerative Medicine and Health Guangdong Laboratory, Guangzhou 510000, China

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is becoming a global pandemic. This deadly disease leads to multi-organ damage, including the respiratory, gastrointestinal and nervous systems. Organoids contain the cell types, and can partially retain the structure and function of the original tissues. Therefore, organoids have been widely applied into SARS-CoV-2 research as a new type of model. The organoid model can be used to faithfully mimic the infection process and clinical pathology of SARS-CoV-2, and should be a great platform for antiviral drug discovery.

organoids, COVID-19, SARS-CoV-2, infection, drug discovery

doi: 10.1360/SSV-2021-0294