肿瘤类装配体“镜像”重现肿瘤微环境

周珍珍^{1,2}, 庞媛^{1,2*}, 孙伟^{1,2,3*}

1. 清华大学机械工程系, 生物制造中心, 北京 100084;

2. 清华大学, 生物制造与快速成形技术北京市重点实验室, 北京 100084;

3. Department of Mechanical Engineering, Drexel University, Philadelphia PA 19104, USA

* 联系人, E-mail: pangyuan31@tsinghua.edu.cn; weisun@tsinghua.edu.cn

Tumor assembloids reconstituting tumor microenvironment

Zhenzhen Zhou^{1,2}, Yuan Pang^{1,2*} & Wei Sun^{1,2,3*}

¹ Biomanufacturing Center, Department of Mechanical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

² Biomanufacturing and Rapid Forming Technology Key Laboratory of Beijing, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

³ Department of Mechanical Engineering, Drexel University, Philadelphia PA 19104, USA

* Corresponding authors, E-mail: pangyuan31@tsinghua.edu.cn; weisun@tsinghua.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2021-0831

2013年, Beekman团队^[1]针对精准医疗提出“肿瘤类器官(tumor organoid)”概念, 将患者源性的肿瘤细胞, 借助工程化手段培养在三维胞外基质材料中, 辅助以不同组合的生长因子, 促进细胞分化发育形成类似于体内器官结构的肿瘤微球。因其基因型和表型与亲本高度相似, 肿瘤类器官被认为是一种较为理想的可用于肿瘤基础研究和临床前药物筛选的体外三维组织模型^[2-4]。但是, 目前的肿瘤类器官模型存在一些基本的局限性, 即缺乏血管系统及复杂间质细胞成分, 无法模拟肿瘤微环境内空间组织及各细胞类型间的关键性相互作用, 难以实现长期培养。

为了解决这些问题, 2017年斯坦福大学的Paşca团队^[5]开创性提出“类装配体(assembloid)”概念, 通过将不同类型细胞构成的类器官进一步整合, 构建高阶复杂系统。基于此概念, 2020年该团队相继报道了“皮质-纹状体”类装配体(“纹状体脑类器官-皮质脑类器官”组装)、“皮质-脊髓-运动”类装配体(“皮质脑类器官-脊髓类器官-骨骼肌类器官”组装)这两项工作的研究进展^[6,7]。韩国浦项科技大学(Pohang University of Science and Technology)的Shin团队及其合作者^[8]重新定义了“类装配体”, 赋予了“类装配体”一个新概念。该团队基于生物3D打印技术, 将浸润性尿路上皮癌源性膀胱肿瘤类器官与组织基质/微环境成分(癌相关的成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞和肌肉细胞)进行三维重构, 首次构建了“肿瘤类装配体”(tumor assembloid)(图1), 这项工作于2020年12月发表在Nature上^[8]。

该研究中构建的患者源性膀胱肿瘤类装配体, 可以精确

模拟体内肿瘤的病理生理特征。组织病理学结果表明, 该肿瘤类装配体与亲代肿瘤表型相似, 且重建的内皮细胞可以发展成相互连接的血管网络, 以类似于体内肿瘤进展的方式促进肿瘤生长, 实现了体外长达200 d的长期培养。此外, 基因组测序结果提示, 亲代肿瘤中的基因组变异在肿瘤类装配体中具有高保真性。该研究通过集成类器官、生物3D打印、显微注射、基因工程技术构建的肿瘤类装配体, 可以进行微环境内肿瘤可塑性分子机制研究, 这将为开发肿瘤诱导分化疗法以治疗侵袭性实体瘤提供一种新的策略。此外, 这些类装配体还可以概括体内肿瘤对多种抗癌药物的响应情况。

值得指出的是, 该研究还添加了细胞毒性CD8⁺ T细胞这一免疫成分, 发现T细胞可以有效地浸润肿瘤类装配体并启动抗肿瘤反应, 从而导致肿瘤体积的缩小。这项技术使我们能够预测患者对某些免疫疗法的响应, 并了解患者对药物响应的分子基础。但是, 目前该研究中开发的肿瘤类装配体仅包含患者特异性肿瘤重新激活的细胞毒性T细胞。后续研究可以通过使用从患者身上分离的先天性和适应性免疫细胞与肿瘤细胞三维重构, 在构建的肿瘤类装配体中创造一个完全免疫的生态位。

以上肿瘤类装配体研究, 通过在三维、可扩展的培养中进行与生理相关的、无限趋近真实的肿瘤建模, 为剖析癌症的分子生物学机制提供了一种可靠的体外途径, 使捕捉癌症的难以接近的方面成为可能, 而这些特征仅通过目前的肿瘤类器官技术无法得到解决。此外, 该技术综合了类器官和生物3D打印的优势, 将获取的肿瘤组织直接建立肿瘤类器官,

图 1 (网络版彩色)生物3D打印构建肿瘤类装配体. 通过生物3D打印技术, 将患者源性的肿瘤类器官和其他微环境/基质成分(成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞、肌肉细胞等)进行三维重构, 形成肿瘤类装配体

Figure 1 (Color online) Reconstitution of tumor assembloids via 3D bioprinting. Patient-derived tumor organoids were reconstituted with microenvironment/tissue matrix elements (fibroblasts, endothelial cells, immune cells, muscle cells, etc.) using 3D bioprinting to form tumor assembloids

之后以类器官为基本单元打印并组装的方法, 相较于传统的细胞打印方法, 完整地保留了亲代肿瘤固有的组织结构和功能, 大大降低了细胞方式打印对肿瘤独特微环境的破坏. 这可以从该模型能够与体内组织维持表型相似性、基因组变异高保真性, 且对多种药物的响应情况高度一致得到验证. 其内在原因可能与模型中预先形成的功能性“肿瘤核”(即肿

瘤类器官)有关, 详细的机制需要后续深入研究. 该研究中开发的肿瘤类装配体技术, 可延伸及其他组织的特异性肿瘤建模, 未来有望为复杂肿瘤微环境的基础研究, 包含免疫治疗在内的多种治疗策略的响应性评价、病原体感染致炎诱导肿瘤发生发展过程研究, 以及新型癌症治疗策略的开发提供一种可靠的方法.

致谢 感谢清华大学春风基金(20201080760)和高等学校学科创新引智计划(B17026)资助.

参考文献

- 1 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
- 2 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
- 3 Somaieh H, George V, Yann J, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC) patient derived organoids (PDOs) as a preclinical tool to understand mechanisms of resistance to anti-angiogenic drugs. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44: 2229–2230
- 4 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
- 5 Birey F, Andersen J, Makinson C D, et al. Assembly of functionally integrated human forebrain spheroids. *Nature*, 2017, 545: 54–59
- 6 Miura Y, Li M Y, Birey F, et al. Generation of human striatal organoids and cortico-striatal assembloids from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 1421–1430
- 7 Andersen J, Revah O, Miura Y, et al. Generation of functional human 3D cortico-motor assembloids. *Cell*, 2020, 183: 1913–1929.e26
- 8 Kim E, Choi S, Kang B, et al. Creation of bladder assembloids mimicking tissue regeneration and cancer. *Nature*, 2020, 588: 664–669