

类器官——现状、机遇与挑战



高栋, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)研究员。入选“国家青年人才计划”、中国科学院“创新交叉团队”, 获中国科学院“百人计划”终期评估优秀、“东富龙”生物工程优秀青年科学家奖、上海市科技系统“青年五四奖章”(团体)等荣誉。现担任中国细胞生物学学会细胞工程与转基因生物分会委员, 中国医师协会临床精准医疗专业委员会青年委员。主要从事成体干细胞调控机理和类器官模型创建研究, 率先创建了前列腺类器官培养体系, 阐明了前列腺成体干细胞谱系命运转变, 阐释了前列腺肿瘤细胞命运决定的分子机制等科学问题。

http://cemcs.cas.cn/sourcedb_cemcs_cas/zw/pi/202008/t20200823_5670079.html

编者按

特约编委: 高栋

(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200031)

在生命科学波澜壮阔的发展进程中, 生物研究模型扮演着重要的角色。二维细胞模型和小鼠模型等都极大地促进了生物学基础研究和疾病诊疗应用的进展, 可以说, 每一个新的研究模型的提出, 都为拓展生物学的深度和广度提供了可能。自2009年CLEVERS实验室提出肠道类器官的构建方案以来, 类器官培养技术在生物学领域内得到了广泛的认可与应用, 极大地推动了相关领域的研究进展, 在临床治疗与转化方面, 同样实现了不小的突破。长远来看, 随着类器官培养技术的改进与进一步推广, 我们有理由相信其前景必将更加激动人心。这次专刊的主题是“类器官——现状、机遇与挑战”, 因而我们邀请了国内对相关领域有着深入理解和丰富实践经验的几位专家, 从类器官研究的几个重要方面入手, 对于类器官研究的现状、未来的发展及面临的挑战进行综述与讨论。

专栏首先介绍的是类器官培养在发育和再生医学中的应用。来源于胚胎干细胞、人工诱导多功能干细胞和成体干/祖细胞的多种类器官, 再现了发育分化、稳态自我更新和组织损伤再生过程, 在生物体发育和再生调控机制研究中应用广泛。类器官在研究发育和再生中的独特优势, 同样彰显了它在衰老、疾病干预, 以及个体化和精准医疗中具有巨大的转化应用前景。再生医学的目的是帮助组织或器官恢复其正常的生理功能, 通过与组织工程或基因工程相结合, 类器官为再生医学提供了新的移植物来源。目前体外培养类器官已经可以在小鼠身上实现小肠、胰腺、肝脏及皮肤等器官的移植, 这样的操作在人体上实施也面临着诸多的挑战。类器官培养在发育和再生医学中的应用方向分别由复旦大学华国强教授和山东大学胡慧丽教授进行综述讨论。

接下来的四篇文章, 我们从类器官模型在肝脏、脑、前列腺以及胰腺中的应用展开论述, 详细地向读者描绘了类器官具体的应用场景。肝类器官的研究也有了十足的进展, 当前肝脏类器官培养体系取得了一定的优化完善, 在肝病人肝类器官多组学信息库构建方面也取得了快速发展, 研究人员并在此基础上开展了类器官在肝细胞移植、肝脏慢性炎症恶性转化分子机制、药物肝毒性评价, 以及靶向药物筛选、患

者治疗疗效评估等方面的系列研究,这对推动精准医疗的发展具有重大现实意义。第二军医大学王红阳院士和陈磊教授对这部分内容进行了综述与讨论。有关脑类器官研究方面,目前的证据显示该模型不仅可以在体外重现大脑早期发育过程,研究不同脑区或脑与其他组织间的相互作用,还可以帮助我们了解脑发育和谱系演化过程,探索人脑进化和特有的调控机制,开展神经系统疾病的建模和体外药物的筛选。这部分内容由上海交通大学张明亮教授进行讨论和介绍。我们实验室对类器官在前列腺研究中的应用进行了概括,介绍了类器官培养技术为干细胞和肿瘤研究领域所带来的革命性的变化,探讨了该项技术的优势以及不足之处,并对该技术广阔的应用前景进行了展望。在胰腺类器官的研究方面,我们邀请了上海交通大学王琼教授进行了综述,目前研究人员可以利用小鼠和人的胰腺组织成功构建胰腺类器官培养体系,还能通过多能性干细胞体外定向分化技术获得各种类型的胰腺类器官。这极大地丰富了胰腺类器官的供体来源。与此同时,胰腺类器官模型也促进了研究人员对胰腺癌、胰腺发育以及糖尿病诊治等的深入认识。

最后一篇文章则以卵巢癌类器官为例,详细探讨了该类器官模型的培养方法。文章探究了在卵巢癌类器官的基础上开展彗星实验、DNA fiber实验以及免疫荧光、蛋白电泳等实验技术的可能性,同时分析了类器官模型筛药数据与病人临床药物反应结果的相关性,充分展现了肿瘤类器官模型在肿瘤研究中的应用。这部分内容是由华中科技大学陈刚教授和孙朝阳教授所讨论的。

类器官培养技术既为生物学基础研究提供了有力工具,也为临床转化应用构建了新的桥梁。通过这些综述,我们希望向读者勾勒出一个相对全面的类器官应用图景。我们也需要承认的一点是,类器官的培养技术在基础研究层面和转化医学的应用层面上,都存在着一些问题和挑战,比如培养成本相对较高,某些类型的类器官培养成功率较低等。这些问题在一定程度上限制了基础研究的发展,并且也为临床转化增加了困难。笔者始终相信的一点是,随着类器官培养技术的进一步革新和人们对类器官培养认识的深化,类器官培养技术在未来也必将大放异彩。