

类器官在子宫内膜癌中的应用

程宝凌¹, 沈媛^{2*}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院妇科, 广东 广州

收稿日期: 2025年2月17日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月17日

摘要

类器官(organoids)是通过细胞分选和三维培养建立的创新体外模型, 在妇科疾病建模、药物筛选及肿瘤个体化治疗中展现出重要价值。作为全球高发的妇科恶性肿瘤, 子宫内膜癌(endometrial cancer)的发病率逐年上升且呈年轻化趋势。尽管类器官技术尚未进入临床转化阶段, 但其为探索该疾病的精准治疗提供了全新平台。本文综述类器官在子宫内膜癌研究中的最新进展。

关键词

类器官, 妇科, 子宫内膜癌

The Application of Organoids in Endometrial Cancer

Baoling Cheng¹, Yuan Shen^{2*}

¹The First Clinical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Feb. 17th, 2025; accepted: Mar. 9th, 2025; published: Mar. 17th, 2025

Abstract

Organoids are innovative *in vitro* models established through cell sorting and three-dimensional culture, demonstrating significant value in gynecological disease modeling, drug screening, and personalized cancer treatment. As a highly prevalent gynecological malignancy worldwide, the incidence of endometrial cancer is increasing year by year and showing a trend of younger age of onset. Although the organoid technology has not yet reached the stage of clinical translation, it provides a new platform for exploring the precise treatment of this disease. This paper reviews the latest progress of organoids

*通讯作者。

文章引用: 程宝凌, 沈媛. 类器官在子宫内膜癌中的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1437-1442.

DOI: 10.12677/acm.2025.153760

in the research of endometrial cancer.

Keywords

Organoids, Gynecology, Endometrial Cancer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类器官在组织修复方面具有独特的潜力,因为它们保留了原始组织的关键功能和特征。类器官可以模拟人体组织器官的一系列病理生理和结构特征。它们也已经被用作疾病模型,通过再生医学技术的支持实现新的治疗方式。它们可以来源于多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)或成体干细胞(adult stem cells, ASCs)。3D 生物打印类器官模型的培养已经广泛应用于医学领域,对研究子宫内膜癌的发病原理及个性化精准治疗提供了新思路和解决方法。

2. 类器官的发展

传统 2D 细胞培养与实际体内环境相比过于简单,无法构造天然组织中存在的营养、氧气和其他因素的梯度,消除了许多引导细胞行为的刺激。于是能够制造复杂的、多层次结构的 3D 细胞培养技术得到了大力的发展,这些结构可以模拟极其复杂的自然组织环境。

2008 年, Eiraku 等人发现,从胚胎干细胞的自组织培养物中产生皮质神经上皮[1]。2009 年, Sato 等人报道了细胞培养方面的一项突破:从肠隐窝底部提取富含亮氨酸重复的 G 蛋白偶联受体 5 阳性肠干细胞,在体外三维(3D)培养系统中可诱导产生“迷你肠道”,也被称为肠类器官,含有 Paneth、杯状细胞和肠内分泌细胞,其结构类似于肠道固有腔[2]。2010 年, Spence 等人发现,肠道类器官也可以来源于人类诱导的多能干细胞[3]。在三维细胞培养技术的不断进步下,皮肤、肺、肾脏及肝脏等具有相关生理性功能结构的类器官被大量培养出来。

3. 类器官在疾病研究中的作用

除了模拟正常细胞结构的类器官,大量模拟疾病的类器官也在不断被建立,为疾病建模、精准治疗、药物高通量筛选等提供了研究基础,成为近 20 年来生物学界和临床医学的研究热点。创新技术进步包括用多种细胞类型培养类器官以及开发器官特异性细胞外基质,以增加复杂性并更好地模拟各种健康或患病组织。与此同时,器官芯片和先进的 3D 生物打印技术加速了类器官在再生医学和临床研究中的应用。

患者组织来源的类器官(patient-derived organoids, PDOs)来源于切除或活检的标本,包括子宫内膜癌及卵巢癌等。Joshi 等人报道了 25 种肿瘤类器官的 DNA 甲基化情况,发现所分析的肿瘤类器官保留了其肿瘤类型特有的表观基因组特征,为研究肿瘤表观遗传学机制及个体化治疗提供了良好的基础,有助于改善晚期肿瘤患者的预后[4]。

在药物研究中, PDO 能够以高通量方式预测药物反应,为患者的治疗和预后提供指导,实现精准治疗。在毒理学和药理学领域,成体干细胞衍生的类器官越来越多地用于预测人类对药物和化学物质的反应,从而可能减少对动物试验的依赖。监管机构开始认识到这些无动物模型在临床前安全性评估中的价值,这可能会加速它们在药物开发中的应用[5][6]。

在器官移植中, 供体短缺与排异反应一直是制约器官移植的重要问题, 然而自身来源组织的类器官不存在排异反应, 建模时间较短, 因此类器官具有极大的可能成为移植和再生修复的供体组织, 为再生医学开辟新的途径, 如利用肝类器官和小肠类器官进行移植治疗。Sampaziotis 等人首次证明了类器官在人类肝移植中的再生潜力, 来自胆管细胞的类器官被直接注入肝胆管的外周分支, 同时器官正在接受离体常温灌注, 类器官可以增加胆汁的产生和胆汁的 pH 值, 恢复部分胆管功能[7]。

4. 类器官在子宫内膜癌中的应用

4.1. 女性生殖系统类器官的应用

近年来, 由于具有自我更新和诱导分化能力的成体干细胞(ASCs)和多能干细胞(PSCs)的三维(3D)培养技术的迅速发展, 类器官技术取得了重大进展。然而, 对人类女性生殖系统类器官的了解还处于起步阶段。最近, 科学家们通过在 3D 支架中混合细胞因子培养干细胞, 建立了用于人类子宫内膜、输卵管、卵母细胞和滋养细胞的自组织 3D 类器官。这些类器官表达多细胞生物标志物, 并表现出与其原始器官相似的功能特征, 为探索生殖系统发育、疾病建模和患者特异性治疗提供了潜在的途径。

与患者来源异种移植(PDX)模型相比, 类器官模型凭借其培养周期短、成本可控的优势, 为个体化药物精准筛选及药效机制研究提供了理想平台。临床前研究显示, 88%的高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)患者来源类器官对至少一种化疗药物呈现显著应答, 且类器官对卡铂-紫杉醇的敏感性与对应患者的临床药物反应呈现显著相关性。基于患者来源肿瘤类器官的高通量药物筛选平台发现, 传统化疗药物与 DNA 损伤修复药物的特定组合方案对携带 DNA 修复缺陷的肿瘤具有显著疗效, 证实了类器官在药物联用方案快速评估中的实用价值[8]。通过整合基因组测序与药物敏感性检测, 类器官模型已成功应用于卵巢癌分子发病机制解析、转录组特征鉴定及生物标志物开发等领域, 展现出广阔的研究应用前景。

在免疫治疗研究领域, 卵巢癌类器官的应用仍面临肿瘤微环境缺失的挑战, 研究者开发了类器官-免疫细胞共培养体系, 通过阻断 PD-1/PD-L1 免疫检查点通路, 有效抑制了肿瘤进展进程。这些突破性进展确立了类器官作为妇科肿瘤免疫治疗疗效预测工具的重要地位。

4.2. 子宫内膜癌类器官的应用

4.2.1. 子宫内膜类器官的发展

子宫内膜 3D 建模技术取得突破性进展: 原代子宫内膜上皮细胞在基质胶中可自发形成具有生理功能的腺体样结构。基于 Clevers 实验室建立的标准化方案, 研究者已实现从月经周期各阶段(包括绝经期及妊娠蜕膜组织)稳定构建长期传代的子宫内膜类器官, 成功率接近 100%。这些类器官不仅完整保留了子宫内膜腺体的形态学特征和分子标志物表达谱, 更展现出对雌二醇(E2)和孕酮(P4)的生理性响应能力, 可分泌乳铁蛋白、骨桥蛋白及糖蛋白 Glycodelin 等特征性功能蛋白, 并成功分化出纤毛细胞亚群。通过有限稀释实验证实其干细胞特性, 单个祖细胞(占比 1%~3%)即具有类器官再生能力, 为研究子宫内膜上皮再生机制提供了理想模型[9]。值得注意的是, NOTCH 信号抑制联合 E2 刺激可定向诱导纤毛细胞分化, 而机械敏感通道 PIEZO1 被证实参与胚胎着床调控, 这些发现为生殖生理研究开辟了新方向。

4.2.2. 类器官在子宫内膜疾病中的模型建立

子宫内膜异位症研究取得重要突破: 研究者成功构建包含异位/在位内膜配对样本的类器官生物样本库。值得注意的是, 异位内膜类器官呈现特征性增生表型, 其转录组分析显示 PI3K-AKT、Wnt 等关键信号通路异常激活, 且激素应答相关基因表达谱显著改变。该模型成功模拟疾病特征性上皮异常, 为开发非激素疗法提供了新型研究平台[10]。

在子宫内膜癌研究领域, Katcher 等人对 10 例子宫内膜癌患者的肿瘤组织及癌旁正常子宫内膜组织

进行同步采集,组织样本经 IV 型胶原酶联合中性蛋白酶梯度消化处理后,获得高活性单细胞悬液;随后将细胞接种于含 R-spondin1/Noggin/Nicotinamide 的化学成分明确培养基中,通过三维基质胶包埋法进行原代培养;经过 28 天动态培养及形态学鉴定,成功构建了来自同一患者的配对子宫内膜癌及正常子宫内膜类器官模型,其组织病理学特征经 HE 染色及免疫组化验证与原始组织保持高度一致性,该类器官适用于药物测试和进一步实验,而不受初始样本提供的组织样本数量的限制[11]。Boretto 团队建立的内类器官模型完整保留了 PTEN 缺失、微卫星不稳定等关键基因变异特征,34 个单核苷酸变异中 31 个(91.2%)在内类器官与原发肿瘤间保持高度一致性[12]。转录组分析显示,恶性类器官特异性高表达 WNT、EMT 等通路相关基因,与组织学研究结果高度吻合,验证了模型的可靠性。

4.2.3. 子宫内膜癌类器官在药物筛选以及肿瘤个体化治疗中的作用

基于子宫内膜癌类器官平台的药物筛选研究显示,紫杉醇、卡铂等常规化疗药物及 mTOR 抑制剂依维莫司在不同个体来源模型中呈现出显著异质性应答。一项纳入 61 种抗肿瘤药物的系统性筛查表明,相较于传统肿瘤细胞系,类器官模型能更精准地模拟体内肿瘤对紫杉醇/卡铂的耐药表型。

在联合用药策略探索中,信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)抑制剂 BBI608 与紫杉醇联用方案在 78.6% (11/14)样本中展现出协同抗肿瘤效应。值得注意的是,酪氨酸激酶抑制剂及雌激素受体拮抗剂氟维司群(fulvestrant)仅对部分类器官(32.1%, 9/28)产生生长抑制作用,而顺铂、孕激素类药物(醋酸甲羟孕酮、左炔诺孕酮)及米非司酮未见显著疗效。大规模药物筛选研究(n=79)进一步揭示:依维莫司对 23.5% (4/17)类器官模型具有细胞抑制作用,而凋亡抑制蛋白 survivin 特异性抑制剂 YM155 对非子宫内膜样癌亚型显示出选择性细胞毒性[13]。

Chen 等人通过表观遗传靶点筛选,首次证实 menin-MLL 互作抑制剂 MI-136 在内类器官模型中可显著抑制肿瘤进展[14]。该模型成功保留原发肿瘤的分子特征与药敏特性,且构建周期缩短至 2~4 周,为临床治疗窗口期内实现“个体化用药预测”提供了可能。通过整合类器官药敏数据与患者基因组信息,该技术体系可优化治疗方案选择,降低化疗耐药风险及药物毒性暴露,最终推动精准医疗的临床实践。

4.2.4. 子宫内膜癌类器官模型的未来发展方向

① 生物打印技术:生物打印技术在子宫内膜癌类器官的制造中扮演着关键角色。未来的改进方向包括提高打印精度,以实现更精细的细胞排列和组织结构;开发更多样化的生物材料,以模拟子宫内膜的复杂微环境。这些技术创新将有助于构建更复杂、功能性更强的子宫内膜癌类器官模型,从而更好地模拟肿瘤的生长和转移过程。

② 基因工程技术:为器官的定制化生产提供了新的可能性;通过 CRISPR 等基因编辑技术,科研人员可以对子宫内膜癌细胞进行精确的基因改造,模拟特定的基因突变或表达模式,从而生成更具代表性的类器官模型。这将有助于研究特定基因突变在子宫内膜癌发生和发展中的作用。

③ 微流控芯片技术:微流控芯片技术在子宫内膜癌类器官模型的研究中具有重要的应用前景。该技术能够精确控制细胞培养环境中的流体流动、营养物质供应和药物浓度,从而更好地模拟基因工程技术子宫内膜的生理和病理条件。未来的发展将进一步提高微流控芯片的复杂性和功能性,使其能够更好地模拟子宫内膜癌肿瘤微环境,增强类器官模型的可靠性和预测性,为药物筛选和毒性测试提供更准确的平台。

④ 人工智能和大数据分析:人工智能和大数据分析技术在子宫内膜癌类器官研究中的应用前景广阔。通过机器学习算法,科研人员可以快速分析大量的实验数据,识别出潜在的生物标志物或药物靶点。未来,这些技术将加速类器官研究的进展,推动个性化医疗的发展,并为子宫内膜癌的精准治疗提供新的思路。

5. 总结

类器官技术通过高度仿生的三维培养体系, 为子宫内膜癌的发病机制研究及治疗策略开发提供了革命性工具。其在保留肿瘤异质性的同时, 实现了体外模型与个体化医疗的精准对接, 显著加速了靶向药物筛选与联合治疗方案优化进程。

然而, 当前类器官模型仍存在肿瘤微环境模拟不全的局限性, 包括血管网络、免疫组分及细胞外基质相互作用的缺失。未来研究可通过多学科技术融合(如生物打印技术、基因工程技术、微流控芯片技术及人工智能和大数据分析)构建更完善的“肿瘤-微环境”互作体系。随着这些技术的协同发展, 类器官模型必将成为子宫内膜癌基础研究向临床转化的重要桥梁, 最终实现从“个体化建模”到“精准化治疗”的全链条突破[15]。

参考文献

- [1] Eiraku, M., Watanabe, K., Matsuo-Takasaki, M., Kawada, M., Yonemura, S., Matsumura, M., *et al.* (2008) Self-Organized Formation of Polarized Cortical Tissues from ESCs and Its Active Manipulation by Extrinsic Signals. *Cell Stem Cell*, **3**, 519-532. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.09.002>
- [2] Sato, T., Vries, R.G., Snippert, H.J., van de Wetering, M., Barker, N., Stange, D.E., *et al.* (2009) Single Lgr5 Stem Cells Build Crypt-Villus Structures *in Vitro* without a Mesenchymal Niche. *Nature*, **459**, 262-265. <https://doi.org/10.1038/nature07935>
- [3] Spence, J.R., Mayhew, C.N., Rankin, S.A., Kuhar, M.F., Vallance, J.E., Tolle, K., *et al.* (2010) Directed Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Intestinal Tissue *in Vitro*. *Nature*, **470**, 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature09691>
- [4] Joshi, R., Castro De Moura, M., Piñeyro, D., Alvarez-Errico, D., Arribas, C. and Esteller, M. (2020) The DNA Methylation Landscape of Human Cancer Organoids Available at the American Type Culture Collection. *Epigenetics*, **15**, 1167-1177. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1762398>
- [5] Ahn, S. (2024) Standards for Organoids. *International Journal of Stem Cells*, **17**, 99-101. <https://doi.org/10.15283/ijsc24043>
- [6] Yang, L., Han, Y., Nilsson-Payant, B.E., Vikas, G., Wang, P., Duan, X., *et al.* (2020) 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*, **27**, 125-136.E7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>
- [7] Sampaziotis, F., Muraro, D., Tysoe, O.C., Sawiak, S., Beach, T.E., Godfrey, E.M., *et al.* (2021) Cholangiocyte Organoids Can Repair Bile Ducts after Transplantation in the Human Liver. *Science*, **371**, 839-846. <https://doi.org/10.1126/science.aaz6964>
- [8] Kopper, O., de Witte, C.J., Löhmußaar, K., Valle-Inclán, J.E., Hami, N., Kester, L., *et al.* (2019) An Organoid Platform for Ovarian Cancer Captures Intra- and Interpatient Heterogeneity. *Nature Medicine*, **25**, 838-849. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0422-6>
- [9] Turco, M.Y., Gardner, L., Hughes, J., Cindrova-Davies, T., Gomez, M.J., Farrell, L., *et al.* (2017) Long-Term, Hormone-Responsive Organoid Cultures of Human Endometrium in a Chemically Defined Medium. *Nature Cell Biology*, **19**, 568-577. <https://doi.org/10.1038/ncb3516>
- [10] Boretto, M., Cox, B., Noben, M., Hendriks, N., Fassbender, A., Roose, H., *et al.* (2017) Development of Organoids from Mouse and Human Endometrium Showing Endometrial Epithelium Physiology and Long-Term Expandability. *Development*, **144**, 1775-1786. <https://doi.org/10.1242/dev.148478>
- [11] Katcher, A., Yueh, B., Ozler, K., Nizam, A., Kredentser, A., Chung, C., *et al.* (2023) Establishing Patient-Derived Organoids from Human Endometrial Cancer and Normal Endometrium. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1059228. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1059228>
- [12] Boretto, M., Maenhoudt, N., Luo, X., Hennes, A., Boeckx, B., Bui, B., *et al.* (2019) Patient-Derived Organoids from Endometrial Disease Capture Clinical Heterogeneity and Are Amenable to Drug Screening. *Nature Cell Biology*, **21**, 1041-1051. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0360-z>
- [13] Fitzgerald, H.C., Dhakal, P., Behura, S.K., Schust, D.J. and Spencer, T.E. (2019) Self-Renewing Endometrial Epithelial Organoids of the Human Uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 23132-23142. <https://doi.org/10.1073/pnas.1915389116>
- [14] Chen, J., Zhao, L., Peng, H., Dai, S., Quan, Y., Wang, M., *et al.* (2020) An Organoid-Based Drug Screening Identified

a Menin-MLL Inhibitor for Endometrial Cancer through Regulating the HIF Pathway. *Cancer Gene Therapy*, **28**, 112-125. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-0190-y>

- [15] Verstegen, M.M.A., Coppes, R.P., Beghin, A., De Coppi, P., Gerli, M.F.M., de Graeff, N., *et al.* (2025) Clinical Applications of Human Organoids. *Nature Medicine*, **31**, 409-421. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03489-3>