

人源肿瘤异种移植动物模型在癌症精准医学研究中的应用

宋伟杰^{1,2}, 周 岩¹, 牛瑞芳¹

(1. 天津医科大学肿瘤医院肿瘤研究所公共实验室, 国家肿瘤临床研究中心, 天津 300060; 2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津市现代药物传递及功能高效化重点实验室, 天津 300072)

[摘要] 人类疾病实验动物模型对于临床转化研究具有不可替代的作用, 在生物科学、医药化学和生命健康等领域得到了广泛的应用。在癌症领域, 动物模型常被用作研究癌症发生、发展和转移的有效工具。近年来, 人源肿瘤异种移植 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 模型在癌症治疗药物研发和个体化治疗方案制定方面的应用不断普及。本文从实验动物肿瘤模型的发展、免疫缺陷动物的使用角度出发, 围绕不同类型动物模型的特点, 综述了PDX模型在精准医学领域的应用现状、未来的发展趋势和应用前景。

[关键词] 实验动物; 人源肿瘤异种移植; 精准医学; 人源化小鼠

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)06-0493-08

Application of Laboratory Animal Models in Cancer Precision Medicine Research

SONG Weijie^{1,2}, ZHOU Yan¹, NIU Ruifang¹

(1. Public Laboratory of Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin Key Laboratory for Modern Drug Delivery & High-Efficiency, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Correspondence to: SONG Weijie, E-mail: songwj_666@163.com

[Abstract] Laboratory animal disease models play an important role in clinical translational research, and have been widely used in life sciences, medical chemistry, and biological health. In addition, animal models are often used as effective tools to study cancer occurrence, development, and metastasis. In recent years, with the increasing demand for precision medicine, the patient-derived tumor xenograft (PDX) model has been widely used as an important model for drug screening and translational research in the development of anti-cancer drugs and the introduction of personalized treatment plans for individuals. With the perspective of the development of experimental animal tumor models and the application of immunodeficient animals, this review summarizes the status of PDX models in precision medicine, defines the characteristics of different types of animal models, and provides prospects for future development trends and applications.

[Key words] Laboratory animal; Patient-derived tumor xenograft model; Precision medicine; Human-derived mice

实验动物模型一直以来被用作研究人类疾病和研制新药的重要工具。目前可以用于肿瘤研究

的动物模型主要有自发/诱发肿瘤模型、基因工程小鼠模型以及移植肿瘤模型, 这些模型可以用

[基金项目] 天津市教委科研计划项目(2020KJ143)

[作者简介] 宋伟杰(1985—), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 药物化学。E-mail: songwj_666@163.com

[通信作者] 牛瑞芳(1965—), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 肿瘤学。E-mail: niuruifang@tjmuch.com

于新型抗癌药物的筛选和癌症相关研究。鼠源细胞系接种于同源受体,或者人类肿瘤细胞系异种移植到免疫缺陷鼠体内,是目前最常见的两种构建模型方式。然而,由于小鼠和人类具有种属差异,肿瘤细胞系缺少肿瘤间质等特点,利用鼠源细胞系构建的模型不能完全模拟临床治疗方案和体现药物临床试验的有效性。近年来,重度免疫缺陷小鼠的构建和应用使得人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型逐渐用于癌症研究。

随着组学技术的出现,特别是癌症基因组计划(cancer genome project, CGP)、国际癌症基因组协会(International Cancer Genome Consortium, ICGC)和癌症基因组图谱项目(the cancer genome atlas, TCGA)的开展,癌症精准医疗步入了快速发展阶段。然而单个肿瘤仍然呈现广泛的异质性,不同患者之间相同的患病位点仍然可能呈现不同的肿瘤特性。因此,制定个体化的精准的肿瘤治疗方案在临床上具有重要意义。基因测序结合生物信息学分析以及建立PDX模型就成为了预测肿瘤治疗方法有效性的重要途径,即通过分析精准治疗所需要的信息,并整合这些信息才有可能更精准地预测临床方案的治疗效果。而且目前已有的人源化小鼠模型还不能完全模拟人的免疫系统,即便利用骨髓、肝脏和胸腺改造后的人源化小鼠模型仍然不能完全激活肿瘤免疫反应。因此,在癌症精准医学中,能够模拟人类肿瘤在人体内微环境的人源化小鼠PDX模型的应用已经成为了研究癌症的可靠模型和强有力工具。

1 移植肿瘤动物模型的特点

根据肿瘤发生原理,常见肿瘤动物模型主要分为自发肿瘤动物模型、诱发肿瘤动物模型^[1]、基因工程动物模型^[2]和移植肿瘤动物模型四类。移植肿瘤模型因为具有易操作、周期短和花费少等特点,成为了目前最常使用的肿瘤动物模型。

移植肿瘤模型是指将鼠源或者人源的肿瘤细胞株或者肿瘤组织块接种到目标动物体内或皮下建立的动物模型。此方法成功率较高,大大缩短

了整个实验周期^[1, 3]。根据供体和受体来源不同,移植肿瘤模型分为同源异体移植和异种移植两种。另外,根据移植部位的不同又可分为皮下接种、腹腔接种、肾包膜接种、原位接种和尾静脉接种等方式。

皮下移植瘤模型是将肿瘤细胞或肿瘤组织接种在小鼠皮下,一般选择血运和淋巴回流较丰富的腹股沟和腋窝部位。皮下移植瘤模型的建立周期短且易于成瘤,操作相对容易^[4]。但是皮下移植瘤模型不能完全准确地模拟人体肿瘤发生、发展的过程。

腹水瘤模型的制作是通过将动物实体瘤细胞注入动物腹腔内,或将实体瘤接种于动物腹壁内,肿瘤生长后产生腹水,腹水中包含可移植传代的肿瘤细胞。腹水瘤模型多用于肿瘤研究以及抗肿瘤药物的筛选。然而,腹水瘤模型动物传代次数过多常常会出现血性腹水,需要精确控制接种量、动物周龄等条件^[5]。

肾包膜下血运较为丰富,比较适合对肿瘤营养环境要求苛刻的肿瘤细胞,所以不易成瘤的肿瘤组织一般选择肾包膜下接种。此种模型通常对小鼠的选用有严格要求,另外需要熟练的操作技术来保证建模成功率^[6]。

为了更好地模拟肿瘤发生过程,通常选择原发肿瘤的器官作为移植点来构建原位移植肿瘤模型。原位移植模型在肿瘤生长和转移,以及探索肿瘤患者个体化治疗方面,都发挥了非常重要的作用。但是与其他移植肿瘤模型相比,原位移植模型因肿瘤发生部位的多样性,对技术要求较高,成功率也各不相同^[7]。

移植肿瘤模型的选择逐渐呈现多样化,例如乳腺癌、肺癌、胃癌和卵巢癌等各种肿瘤模型已经得到广泛应用。患者来源的肿瘤组织接种免疫缺陷小鼠体内建立肿瘤模型,保存了患者肿瘤组织的基因型和表型的多样性,比较真实地反映肿瘤特性,但是建模成功率并不稳定,且构建周期较长。重度免疫缺陷动物的出现使得小鼠移植人造血或免疫系统成为可能,构建的人源化肿瘤模型能更好地模拟患者反应,从而更接近研究者的使用需求。

2 PDX模型的特点

PDX模型为癌症精准治疗和临床转化研究提供了一个强大的工具。PDX造模技术的建立和发展源于高免疫缺陷程度小鼠的应用。免疫缺陷小鼠在干细胞和再生医学、器官移植、肿瘤PDX模型建立以及构建人源化小鼠方面具有明显优势^[7]。

裸小鼠是已知最早的可用于医学研究的免疫缺陷小鼠^[8]。裸小鼠的显著特征是缺乏正常的胸腺组织,仅有胸腺残迹或异常上皮,这种异常上皮不能使T淋巴细胞正常分化,因此缺乏成熟T淋巴细胞的辅助,导致裸小鼠无法产生多种类型的免疫反应。有些实体瘤也可以使用裸小鼠作受体,但裸小鼠由于B淋巴细胞功能正常,并且有较强的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)活性,在移植模型上的使用仍然受限。随后,有研究者发现了重度联合免疫缺陷小鼠(severe combined immunodeficiency mice, SCID),该小鼠的功能性B和T淋巴细胞同时缺失,能成功用于造血干细胞移植^[9]。后期,利用非肥胖型糖尿病(non-obesity diabetes, NOD)小鼠^[10]和SCID小鼠交配获得了NOD/SCID小鼠,该小鼠同时具备了NOD和SCID小鼠的特性,作为人源化实体瘤移植受体具有明显优势。近些年,在NOD/SCID背景下通过引入IL2rg突变形成T、B和NK细胞同时功能性缺失的NSG和NOG小鼠(NOD/SCID/IL2R γ^{null})^[11]。NSG小鼠主要通过NOD/SCID小鼠与IL-2R γ^{null} 小鼠交配获得^[12-15]。NOG小鼠完全缺失NK细胞,免疫缺陷程度更高^[16-17]。因此,NOG小鼠被认为是目前人源组织移植效果最好的免疫缺陷小鼠模型。

以免疫缺陷小鼠为受体制作的PDX模型作为体内实验的重要平台,可以用于研究肿瘤进展和药物反应机制,以及筛选癌症患者个体化治疗方法。接种人源肿瘤组织的荷瘤小鼠经过组织传代后可以形成多组队列,PDX模型仍然保留有患者肿瘤组织和生物标志物,从而更接近临床治疗的效应。所以,PDX模型可以作为寻找肿瘤诊断和预后生物标志物,研究肿瘤异质性和筛选药物反应靶点的高通量理想模型。

3 PDX模型的应用

3.1 PDX模型用于精准医疗

选择适合的实验动物模型是获得准确临床前研究结果的重要因素,而高质量的临床前实验将为临床试验提供强有力的数据支撑。筛选生物标志物对癌症患者进行个性化治疗已经成为了癌症治疗的一部分,具有特异性标志物的患者群体将会进行针对性的精准治疗^[18]。预测和预后性肿瘤标志物的发现有助于临床医生对肿瘤进行诊断和积极开展个体化的精准治疗^[19-20]。

另外,传统的化学疗法(化疗)对机体损害较大,不利于预后及患者的恢复,而且引起很大的不良反应。因此,如何控制化疗的不良反应具有重要的临床意义。由于肿瘤具有多样性和异质性,近年来靶向性单克隆抗体、免疫抑制剂和嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)逐渐被应用于肿瘤治疗,并在个体化治疗方面取得了很大进展,但是还未广泛用于标准化的临床治疗。相信随着癌症药物靶点的发现、分子路径的完善以及个体化治疗方案相结合,肿瘤精准治疗最终将适用于更多患者^[21-22]。

肿瘤细胞系异种移植模型是临床前研究所用的标准模型。肿瘤的多样性和异质性决定了PDX模型在转化医学研究中更具优势。细胞系因适应体外培养往往失去了原有肿瘤的特性,细胞系移植虽然可以产生肿瘤微环境,但是不能体现原发肿瘤的真正特点^[23]。而PDX模型经验证能够保留原发肿瘤的特性,精准模拟肿瘤生长、肿瘤多样性、肿瘤进展及转移潜能等特性^[16]。有研究显示,具有不同预后和亚型的肿瘤建立PDX模型仍然会保持原有分型,可以帮助临床医生制定精准治疗方案^[24-25]。

相比传统化疗,精准医学会针对患者的个体差异进行个性化治疗。例如,每个肿瘤基因组图谱都含有分子靶点或免疫治疗靶点,针对这些靶点的药物可以使治疗最有效且最大程度地减少不良反应^[26]。所以,精准医疗一定程度上可以说是根据基因分型将患者分为细致的亚组,每个亚组中有特异性的靶点可匹配特定的治疗^[27]。相

应地, PDX是一个理想的肿瘤模型, 它不仅保留了肿瘤患者个体的基因组特性, 也较好地保持了其相似遗传分型亚组, 因此PDX模型的建立极大地促进了精准医学发展。而且, PDX模型可以囊括同一个肿瘤样本间的复杂异质性, 以PDX模型为基础的精准医学将促进肿瘤疾病的诊疗。

最近有研究显示, 应用PDX模型进行胰腺癌研究时找到了患者治疗敏感位点^[28]。在该研究中, 对患者肿瘤的外显子测序发现多个保守的遗传改变位点, 然后利用PDX模型进行的研究显示, 超过500种单一和联合用药方案具有治疗有效性和选择性。另外, 有文献报告, 晚期乳腺癌病例通过二代基因测序技术、矩阵比较基因杂交等技术结合PDX模型, 可以开展基因组信息导向的治疗^[29], 最终建立了乳腺癌PDX模型并用于调整临床治疗策略。在卵巢癌中, 使用精准医学方法测试抗癌药, 同样需要利用PDX模型^[30]。此外, 已有良好基础的PDX模型可以用于白血病中细胞因子的跨种属精准治疗^[31]。因此, 随着二代测序技术和生物信息学技术的发展, PDX模型在各种癌症个体化精准治疗领域将会有更广泛的应用, 并有助于各种组学大数据的积累。

3.2 PDX模型用于寻找生物标志物

PDX模型已经用于很多回顾性研究和临床前实验, 其中乳腺癌、肾癌、非小细胞肺癌和结直肠癌等已经使用PDX模型来预测药物反应率。有文献报告, 西罗莫司、舒尼替尼和多韦替尼药物对肾细胞癌的PDX模型有效, 艾洛替尼则无效, 这与临床结果数据相符^[32]。除此以外, PDX模型对表皮生长因子受体抑制剂西妥昔单抗的有效性与临床结果也高度吻合^[33]。同样, 在研究丝裂原活化蛋白激酶的激酶通路和磷脂酰肌醇3激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂的药效时, PDX模型结果与临床结果均显示出较低的有效性^[34]。

目前利用PDX模型发现更多的肿瘤预测和预后评估的生物标志物已成为可能, PDX模型研究与临床试验之间的结果符合, 提示前者在发现药物敏感性和抗性的标志物中具有重要作用。利用PDX模型研究药效与分子间的关系将会更简便。例如, Sebastiani等^[35]利用PDX模型揭示了

吉西他滨耐药的分子机制和胰腺癌生存之间的关系。临床上药物重复使用经常会导致耐药性, 而PDX模型也可用于制备抗药性肿瘤模型。DasThakur等^[36]制作出了维莫非尼抗药性黑色素瘤PDX模型, 发现经持续药物治疗后BRAF突变蛋白升高, 从而导致肿瘤具有维莫非尼抗性。利用PDX模型进行敏感型和抗药型模型之间蛋白组学或遗传学比较, 可以识别出预后生物标志物, 从而进一步进行后续临床研究。

3.3 PDX模型用于药物筛选与临床转化

传统药理学、生物标志物、药代动力学与药效学在癌症研究中十分依赖肿瘤异种移植模型, 但是目前所用的模型不能完全模拟原发肿瘤。一些科研院所和合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)正在努力推广更多的PDX模型, 模型成本逐渐降低, 在常规研究中已能广泛应用。有研究显示, 过去10年PDX模型已经被应用于众多临床前研究和转化研究项目^[37-39]。已知较早的研究抗癌药物的PDX模型是由Fiebig等率先创建, 用从34例肿瘤患者处获得的组织样本制作PDX模型, 以此验证药物最大耐受剂量, 结果显示该模型的有效率达到92%以上^[40]。虽然如此, 有些研究因肿瘤组织学、肿瘤定位、肿瘤分期不同, PDX构建模型的质量、样本大小和给药方案等都会影响结论^[41-42]。

毫无疑问, 利用免疫缺陷小鼠建立的临床前肿瘤模型与人类本身相比, 两者对药物耐受、吸收、分布、代谢和分泌的属性不完全相同。例如, 一般情况下小鼠模型的最大耐受剂量会高于人类所能耐受的剂量范围^[43], 这样使得动物模型预测药物的反应性结果失真。这种现象在化疗药物和血管内皮生长因子与磷脂酰肌醇3激酶抑制剂等靶向药物的研究中曾经出现^[44]。所以, 临床转化应用的关键点还在于利用合适的PDX模型结合临床实际才能最大化地反映预测效应。

4 PDX模型的建立

目前建立PDX模型主要是通过移植原发患者肿瘤到免疫缺陷小鼠皮下的方式^[45-46]。通常肿瘤在移植后的几个月内开始生长。移植肿瘤主要分为三个部分: 一部分用于遗传分析, 通过全外

显子测序、RNA 测序和拷贝数突变分析肿瘤的遗传特性；第二部分肿瘤存储于 PDX 组织库；剩余组织再次移植到免疫缺陷小鼠体内，再次扩增的肿瘤组织可进行大规模的冻存。肿瘤组织如果同时移植到很多小鼠体内就可以用来筛选候选药物。由此获得结果，并结合其他数据，诸如基因组分析数据和药物反应数据等，从而达到针对患者的个体化精准治疗目的。

目前，免疫缺陷小鼠是建立 PDX 模型最常使用的移植受体。已知的免疫缺陷小鼠主要包括裸小鼠、SCID 小鼠、NOD/SCID 小鼠、NSG 和 NOG 鼠^[28]。不同品系具有不同的免疫学特性和免疫抑制水平，各具有优缺点，依据其特性选择合适的小鼠非常重要^[47-49]。近年来开发的 NSG 小鼠相比 NOD/SCID 小鼠而言，多了一个 IL2 γ 受体删减，这使 NSG 小鼠具有更完全的免疫缺陷，除了缺少功能性的免疫细胞外，还缺少巨噬细胞和树突细胞等先天免疫细胞，是应用前景更好的一种新的肿瘤研究动物模型。目前美国 Jackson 实验室即广泛使用 NSG 小鼠建立了很多 PDX 模型^[50]。

PDX 建立成功率因肿瘤类型而异。消化系统肿瘤一般具有较高的成功率。乳腺癌建模成功率整体较低，其中雌激素受体阳性的乳腺癌建模效率更低^[51]。总体来说，临床表现侵袭性和转移性强的癌症移植成功率略高。

肿瘤移植的部位也是影响 PDX 模型建立的重要因素。皮下移植是最常用的方式，因为其手术操作简单，损伤很小，而且观察直观。但是采用裸小鼠体内环境建立的肿瘤模型，其肿瘤性质与原发人源肿瘤有一定差异^[52-53]。肾包膜是移植肿瘤模型建立时常采用的理想位点，因为肾包膜血运丰富且缺少免疫活性细胞。目前已经有几种癌症成功地在肾包膜内建立了 PDX 模型^[54-55]。原位移植是将移植肿瘤接种于原发肿瘤器官位点，是最接近原发肿瘤的建模方式，适用于肿瘤转移的研究；而且，原位移植模型也是药效和药理研究实验所推荐的一类重要模型。然而，建立肾包膜和原位移植肿瘤模型时需要熟练的技术，并且接种于体内的肿瘤不易被监测。

成功建立的 PDX 模型可用于研究肿瘤的发

病机制，以及研究治疗肿瘤所用的抗癌药物。尤其是 PDX 模型有助于罕见癌症发病机制的研究。罕见癌症患者群体很小，其诊断和治疗都面临很大难题，因为收集临床样本并做大规模的临床试验非常困难，同时这些肿瘤的治疗技术发展受限。而利用癌症患者样本制作 PDX 模型，后续收集动物模型的肿瘤样本进行药效评价和病理分析就会相对容易很多。例如，原发渗出性淋巴瘤（primary exudative lymphoma, PEL）是与 HIV 和人类疱疹病毒-8 感染息息相关的非霍奇金淋巴瘤，属于罕见癌症。PEL 的诊断困难，而且即使经过标准化疗，患者中位生存期也仅 6 个月。而 PEL 的 PDX 模型建成后可用于评估抗 CD-47 抗体的药效。据报告，日本熊本大学艾滋病研究中心利用建立的 PEL 细胞系研究发现，受试的 3 519 种药物中有 88 种对 PEL-PDX 模型有效^[56]。

5 展望

目前，欧美国家正在筹建大规模的 PDX 文库，用于肿瘤药物开发和肿瘤生物标志物筛选。美国国家癌症研究所已经不再使用人类癌症细胞系 NCI-60^[57]，用作药物筛选的肿瘤研究项目均改用 PDX 模型。2013 年，欧洲 16 所大学和公共研究院建立了欧盟 PDX 模型库。目前为止已经积累了超过 1 500 例 PDX 样本^[53]，其中包括罕见癌症的 PDX 样本库。美国 Jackson 实验室在其网站共享了超过 450 例 PDX 样本的遗传和组织病理学信息^[50]，同时开始推进各种 PDX 小鼠的商业化使用。因此，PDX 模型在癌症治疗中起着越来越重要的作用。然而不是所有的人源肿瘤都能建立 PDX 模型。目前已有的 PDX 模型都是由研究机构建立，如果要扩大 PDX 文库需要开展更广泛的合作。例如，诺华制药公司建立了 PDX 银行，并已经使用了 1 000 例 PDX 模型用于药物筛选^[58]。虽然很多研究机构也在建立 PDX 模型，但普遍规模很小且资料不完整。鉴于肿瘤疾病可能具有区域性和种族性，我国和其他亚洲国家都应尽快建立相应的 PDX 模型库，从而为人类癌症相关的精准医学研究奠定基础。

另外，利用小鼠品系建立新的人源化肿瘤微环境，已经有相关研究。有研究者成功利用转基

因技术构建了表达人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的小鼠模型; 利用基因敲除技术敲除鼠源化 MHC- I / II 分子, 有望能减少移植物抗宿主疾病的风险; 在 NSG 小鼠体内引入编码人类细胞因子的转基因类干细胞因子、粒细胞巨噬细胞群落刺激因子和白细胞介素-3 基因, 构建人源化肿瘤微环境, 可以提高移植人源干细胞髓系分化和急性骨髓性白血病移植的效率^[59]。

总之, 免疫缺陷小鼠培育技术的发展使得人类肿瘤组织移植小鼠模型的建立成为可能。未来利用改良的人源化小鼠技术有可能建立完全人源化的原位移植肿瘤模型, 一旦实现, 将为人类癌症精准医学研究提供更合适的临床前研究平台。

参考文献:

- [1] 郭琪, 袁明慧, 郭宇飞. 乳腺癌骨转移动物模型建立方法综述[J]. 中医临床研究, 2019, 11(7): 144-146. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2019.07.059.
- [2] 黄可婷, 金多晨, 党旖旎, 等. 基因工程小鼠胃癌模型的研究进展[J]. 胃肠病学, 2019, 24(11):683-687. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.11.009.
- [3] 韩艳珍, 白明, 康乐, 等. 基于数据挖掘的宫颈癌动物模型应用分析[J]. 中药药理与临床, 2021:1-10. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20210609.006.
- [4] 朱杨壮壮, 邹纯朴, 陈晓, 等. 小鼠肿瘤肺转移模型及其应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 25-31. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20190627.
- [5] 郑俊超, 费鹏飞, 冯宝约, 等. BALB/c 小鼠结肠癌血性腹水模型的建立及机制探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(4): 513-515, 526. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190416.
- [6] 杨义, 景治涛. 人源化肿瘤组织异种移植的进展[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(4):480-483. DOI:10.16695/j.cnki.1006-2947.2019.04.034.
- [7] OKADA S, VAETEEWOOTACHARN K, KARIYA R. Establishment of a patient-derived tumor xenograft model and application for precision cancer medicine[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2018, 66(3):225-230. DOI: 10.1248/cpb.c17-00789.
- [8] FLANAGAN S P. 'Nude', a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse[J]. Genet Res, 1966, 8(3):295-309. DOI:10.1017/s0016672300010168.
- [9] GOTO T. Patient-derived tumor xenograft models: toward the establishment of precision cancer medicine[J]. J Pers Med, 2020, 10(3): 64. DOI: 10.3390/jpm10030064.
- [10] LAPIDOT T, FAJERMAN Y, KOLLET O. Immune-deficient SCID and NOD/SCID mice models as functional assays for studying normal and malignant human hematopoiesis[J]. J Mol Med (Berl), 1997, 75(9):664-673. DOI:10.1007/s001090050150.
- [11] ITO M, HIRAMATSU H, KOBAYASHI K, et al. NOD/SCID/gamma(c) (null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells[J]. Blood, 2002, 100(9): 3175-3182. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0207.
- [12] KOYANAGI Y, TANAKA Y, KIRA J, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 viremia and central nervous system invasion in a novel hu-PBL-immunodeficient mouse strain[J]. J Virol, 1997, 71(3): 2417-2424. DOI:10.1128/jvi.71.3.2417-2424.1997.
- [13] PFLUMIO F, IZAC B, KATZ A, et al. Phenotype and function of human hematopoietic cells engrafting immune-deficient CB17-severe combined immunodeficiency mice and nonobese diabetic-severe combined immunodeficiency mice after transplantation of human cord blood mononuclear cells[J]. Blood, 1996, 88(10):3731-3740.
- [14] MALETZKI C, BOCK S, FRUH P, et al. NSG mice as hosts for oncological precision medicine[J]. Lab Invest, 2020, 100(1):27-37. DOI:10.1038/s41374-019-0298-6.
- [15] UEDA T, YOSHINO H, KOBAYASHI K, et al. Hematopoietic repopulating ability of cord blood CD34⁺ cells in NOD/Shi-scid mice[J]. Stem Cells, 2000, 18(3):204-213. DOI:10.1634/stemcells.18-3-204.
- [16] TENTLER J J, TAN A C, WEEKES C D, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(6): 338-350. DOI:10.1038/nrclinonc.2012.61.
- [17] ZHOU Q, FACCIPONTE J, JIN M, et al. Humanized NOD-SCID IL2rg^{-/-} mice as a preclinical model for cancer research and its potential use for individualized cancer therapies[J]. Cancer Lett, 2014, 344(1): 13-19. DOI:10.1016/j.canlet.2013.10.015.
- [18] JACKSON S E, CHESTER J D. Personalised cancer medicine[J]. Int J Cancer, 2015, 137(2):262-266. DOI: 10.1002/ijc.28940.
- [19] JANIAUD P, SERGHIOU S, IOANNIDIS J P A. New clinical trial designs in the era of precision medicine: an overview of definitions, strengths, weaknesses, and

- current use in oncology[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 20-30. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.12.003.
- [20] 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[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(6): 919-949. DOI: 10.1007/s00401-020-02226-7.
- [21] WISE H C, SOLIT D B. Precision oncology: three small steps forward[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 825-826. DOI:10.1016/j.ccell.2019.05.009.
- [22] LIN S Y, CHANG HSU Y, PENG Y H, et al. Discovery of a furanopyrimidine-based epidermal growth factor receptor inhibitor (DBPR112) as a clinical candidate for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(22): 10108-10123. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00722.
- [23] HIDALGO M, AMANT F, BIANKIN A V, et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 998-1013. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-0001.
- [24] STEBBING J, PAZ K, SCHWARTZ GK, et al. Patient-derived xenografts for individualized care in advanced sarcoma[J]. *Cancer*, 2014, 120(22): 3588.
- [25] YARLA N S, MADKA V, PATHURI G, et al. Molecular targets in precision chemoprevention of colorectal cancer: an update from pre-clinical to clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9609. DOI: 10.3390/ijms21249609.
- [26] COLLINS D C, SUNDAR R, LIM J S J, et al. Towards precision medicine in the clinic: from biomarker discovery to novel therapeutics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(1): 25-40. DOI: 10.1016/j.tips. 2016. 10.012.
- [27] CHO S Y, KANG W, HAN J Y, et al. An integrative approach to precision cancer medicine using patient-derived xenografts[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2): 77-86. DOI:10.14348/molcells.2016.2350.
- [28] WITKIEWICZ A K, BALAJI U, ESLINGER C, et al. Integrated patient-derived models delineate individualized therapeutic vulnerabilities of pancreatic cancer[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 2017-2031. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.023.
- [29] GONÇALVES A, BERTUCCI F, GUILLE A, et al. Targeted NGS, array-CGH, and patient-derived tumor xenografts for precision medicine in advanced breast cancer: a single-center prospective study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79428-79441. DOI:10.18632/oncotarget. 12714.
- [30] ERRIQUEZ J, OLIVERO M, MITTICA G, et al. Xenopatient show the need for precision medicine approach to chemotherapy in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26181-26191. DOI: 10.18632/oncotarget.8325.
- [31] FRANCIS O L, MILFORD T A M, BELDIMAN C, et al. Fine-tuning patient-derived xenograft models for precision medicine approaches in leukemia[J]. *J Investig Med*, 2016, 64(3): 740-744. DOI: 10.1136/jim-2016-000076.
- [32] SIVANAND S, PEÑA-LLOPIS S, ZHAO H, et al. A validated tumorgraft model reveals activity of dovitinib against renal cell carcinoma[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (137): 137ra75. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003643.
- [33] BERTOTTI A, MIGLIARDI G, GALIMI F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatient") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(6): 508-523. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-11-0109.
- [34] MIGLIARDI G, SASSI F, TORTI D, et al. Inhibition of MEK and PI3K/mTOR suppresses tumor growth but does not cause tumor regression in patient-derived xenografts of RAS-mutant colorectal carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2515-2525. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2683.
- [35] SEBASTIANI V, RICCI F, RUBIO-VIQUIERA B, et al. Immunohistochemical and genetic evaluation of deoxycytidine kinase in pancreatic cancer: relationship to molecular mechanisms of gemcitabine resistance and survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8): 2492-2497. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-2655.
- [36] DASTHAKUR M, SALANGSANG F, LANDMAN A S, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance[J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 251-255. DOI: 10.1038/nature11814.
- [37] KORTMANN U, MCALPINE J N, XUE H, et al. Tumor growth inhibition by olaparib in BRCA2 germline-mutated patient-derived ovarian cancer tissue xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4): 783-791. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-1382.
- [38] SCOTT C L, BECKER M A, HALUSKA P, et al. Patient-derived xenograft models to improve targeted therapy in epithelial ovarian cancer treatment[J]. *Front*

- Oncol, 2013, 3:295. DOI:10.3389/fonc.2013.00295.
- [39] GELMON K A, TISCHKOWITZ M, MACKAY H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9):852-861. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70214-5.
- [40] Fiebig HH, Schuchhardt C, Henss H, et al. Comparison of tumor response in nude mice and in the patients[J]. Behring Inst Mitt, 1984, 74:343-52. PMID: 6477362.
- [41] MATTERN J, BAK M, HAHN E W, et al. Human tumor xenografts as model for drug testing[J]. Cancer Metastasis Rev, 1988, 7(3): 263-284. DOI: 10.1007/bf00047755.
- [42] NÉMATI F, SASTRE-GARAU X, LAURENT C, et al. Establishment and characterization of a panel of human uveal melanoma xenografts derived from primary and/or metastatic tumors[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(8): 2352-2362. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-3066.
- [43] PETERSON J K, HOUGHTON P J. Integrating pharmacology and *in vivo* cancer models in preclinical and clinical drug development[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(6):837-844. DOI:10.1016/j.ejca.2004.01.003.
- [44] WONG H, CHOO E F, ALICKE B, et al. Antitumor activity of targeted and cytotoxic agents in murine subcutaneous tumor models correlates with clinical response[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(14):3846-3855. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-12-0738.
- [45] OKADA S, VAETEEWOOTACHARN K, KARIYA R. Establishment of a patient-derived tumor xenograft model and application for precision cancer medicine[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2018, 66(3):225-230. DOI: 10.1248/cpb.c17-00789.
- [46] MORTON C L, HOUGHTON P J. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice[J]. Nat Protoc, 2007, 2(2): 247-250. DOI: 10.1038/nprot.2007.25.
- [47] SEGRE J A, NEMHAUSER J L, TAYLOR B A, et al. Positional cloning of the nude locus: genetic, physical, and transcription maps of the region and mutations in the mouse and rat[J]. Genomics, 1995, 28(3):549-559. DOI:10.1006/geno.1995.1187.
- [48] JHAPPAN C, MORSE H C, FLEISCHMANN R D, et al. DNA-PKcs: a T-cell tumour suppressor encoded at the mouse scid locus[J]. Nat Genet, 1997, 17(4): 483-486. DOI:10.1038/ng1297-483.
- [49] LAROCHELLE A, VORMOOR J, HANENBERG H, et al. Identification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating NOD/SCID mouse bone marrow: Implications for gene therapy[J]. Nat Med, 1996, 2(12):1329-1337. DOI:10.1038/nm1296-1329.
- [50] SHULTZ L D, GOODWIN N, ISHIKAWA F, et al. Human cancer growth and therapy in immunodeficient mouse models[J]. Cold Spring Harb Protoc, 2014, 2014(7):694-708. DOI:10.1101/pdb.top073585.
- [51] ZHANG X, CLAERHOUT S, PRAT A, et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models[J]. Cancer Res, 2013, 73(15):4885-4897. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-4081.
- [52] HOFFMAN R M. Patient-derived orthotopic xenografts: better mimic of metastasis than subcutaneous xenografts[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(8): 451-452. DOI:10.1038/nrc3972.
- [53] BYRNE A T, ALFÉREZ D G, AMANT F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(4):254-268. DOI:10.1038/nrc.2016.140.
- [54] 卓莹, 吴一龙, 郭爱林, 等. 荷人肺癌小鼠皮下移植瘤模型的建立及其生物学特性初探[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(6):568-574.
- [55] 吴君正, 汤骥骛, 李汉贤. rhGH对人直肠癌小鼠肾包膜下移植瘤生长的影响[J]. 中国热带医学, 2007, 7(6): 870-871,880.
- [56] OKADA S, GOTO H, YOTSUMOTO M. Current status of treatment for primary effusion lymphoma[J]. Intractable Rare Dis Res, 2014, 3(3): 65-74. DOI: 10.5582/iridr.2014.01010.
- [57] SHOEMAKER R H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(10):813-823. DOI:10.1038/nrc1951.
- [58] GAO H, KORN J M, FERRETTI S, et al. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response[J]. Nat Med, 2015, 21(11):1318-1325. DOI:10.1038/nm.3954.
- [59] SAITO Y, ELLEGAST J M, RAFIEI A, et al. Peripheral blood CD34⁺ cells efficiently engraft human cytokine knock-in mice[J]. Blood, 2016, 128(14):1829-1833. DOI:10.1182/blood-2015-10-676452.
- (收稿日期: 2021-01-31 修回日期: 2021-09-08)