



陈晔光,清华大学教授/南昌大学校长、中国科学院院士、发展中国家科学院院士。1983年毕业于江西大学,1996年获美国爱因斯坦医学院博士学位,之后在美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心做博士后,2000—2002年为美国加州大学Riverside分校助理教授,2002年起为清华大学教授,2022年起为南昌大学教授。

陈晔光教授主要运用分子生物学、细胞生物学、生物信息学等多学科手段,通过类器官技术和动物模型等研究成体干细胞自我更新和分化的机制,同时探索信号调控细胞命运的分子机制及癌症等相关疾病发生发展的机制,先后发表190余篇学术论文。兼任亚太细胞生物学组织理事长、国际细胞生物学联盟副理事长、教育部高校生物教学指导委员会副主任、国务院学位委员会生物组召集人之一、Cell Regen杂志主编及Cell Res、Open Biol、J Cell Mol Med、Cell Discov、Cancer Sci等杂志编委。先后获教育部长江学者特聘教授、国家杰出青年基金、中国青年科技奖、何梁何利科技进步奖、全国优秀科技工作者、全国争先创优奖等。

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B002

陈晔光院士专访:

类器官在生物医学研究和医药产业中的应用

类器官作为一个新型生物模型,凭借独特的模拟性能,在疾病机制研究、药物筛选、再生医学、生物材料评价等方面具有巨大潜力。近年来,随着相关研究不断深入,类器官技术发展非常迅速,也为肿瘤患者的治疗提供了更多的可能。那么类器官的发展现状如何?在生物医学研究和医药产业中的应用情况如何?我国在类器官技术发展方面存在哪些优势和挑战?听听中国科学院陈晔光院士的想法和独到观点。



请您给我们介绍一下什么是类器官?

陈晔光院士:荷兰的Hans Clevers团队于2009年在体外将肠道干细胞培养成为“迷你肠道”结构,即“类器官”,这是生命科学及医学研究领域的里程碑式突破。所谓类器官,即在体外培养、能够自我组装的微型三维结构,该结构与体内组织器官的结构高度相似,包含各种细胞类型,并且能够进行自我更新,模拟体内组织器官的部分功能。目前,研究者已经成功培养出源自于多种人体正常组织和肿瘤组织的类器官,例如肠、胃、肺和肝脏等,为



陈晔光院士出席南昌大学举办的潘际璠教育思想研讨会
(来源于南昌大学新闻网)



陈晔光院士(左三)与南昌大学青年学子面对面 (来源于南昌大学新闻网)

基础研究及再生医学建立了很好的模型系统。在生命科学及医学研究领域,类器官目前已经成为非常热门的研究方向之一,这与其卓越的应用价值和广阔的市场前景密不可分。



谈到类器官的应用价值,请您具体介绍一下类器官应用涉及的主要方面。

陈晔光院士:首先,类器官技术极大推动了基础研究进程。传统的细胞生物学、生物化学等实验常以二维培养的细胞系作为研究模型,其与体内组织器官的真实环境存在很大差距,而类器官不仅具有体内组织器官的各种细胞类型,并形成了特定的组织结构。在发育生物学研究中,类器官同样功不可没:胚胎干细胞或诱导多能干细胞能够在体外定向分化为部分成体组织的类器官,这一分化过程很好地模拟了器官发育过程,为发育生物学提供了有效的研究模型,该模型对探究发育过程中细胞命运决定、微环境互作等方面具有重要意义。

其次,类器官系统在疾病研究中具有重要价值,最典型的例子是其在新冠病毒研究中的应用:在病毒暴发之际,多个国家的研究者相继报道了利用类器官系统来寻找病毒入侵组织器官的证据,探索病毒致病的分子机制。目前一些细胞和动物模型常被用作新冠病毒感染模型,但这些细胞系和动物模型并不能精准模拟人体的生理特征,且所用的动物模型仅表现出轻到中度的感染症状,一定程度限制了

药物和疫苗真实有效性的测试。因此,类器官模型能够更好地模拟人体病理生理状态,为深入探究病毒入侵奠定了坚实基础。除了新冠病毒,类器官系统对于肿瘤疾病的研究也发挥着巨大潜能:研究者通过建立人源化肿瘤类器官的“生物银行”,能够针对不同病患快速制定个性化治疗方案,有望大幅提升治疗的有效性。

最后,在新药研发与筛选上,类器官表现出很大的优势。新药研发失败率高,有三大原因:一是2D培养细胞或细胞系,无法真实反映人体内情况;二是从动物实验到临床,模型有差异,药物毒性不过关;三是临床入组病人缺乏靶向,药物有效率不过关。类器官有望加快新药的研发进展,是肿瘤体外研究及试药的优秀模型,也能够帮助预测药物不良反应。器官毒性是药物研发失败和上市后撤回的主要原因,细胞筛选和动物模型筛选不能完全准确地预测人体的不良反应发生。肾脏和肝脏毒性是最常发生的器官毒性,而人工制备的肾脏和肝脏类器官可以为毒性预测提供更有效的手段。由于这些可能的应用,类器官日益受到重视,不仅仅在科学研究领域,很多药厂也正在进行相关研究和开发。



类器官移植修复在临床应用方面具有很大的潜力。请您介绍一下它的特点,以及对比干细胞移植修复有什么优势?

陈晔光院士:类器官包含多种细胞,有很多

分化的功能性细胞在里面,所以器官移植可以快速执行修复功能,对于疾病治疗而言是一个很好的选择。虽然临床治疗的安全性和有效性还需要更多数据来支撑,但是在这方面已经出现了许多案例。比如,2021年,英国剑桥干细胞研究所的研究人员从捐献的人类胆管不同部位的胆管细胞中生成了不同类器官:肝内胆管类器官、总胆管类器官和胆囊类器官,并将其移植到三个捐赠的人类肝脏中(这些器官在体外人工系统中保持存活,移植手术前的常规评估显示这些器官不够健康,无法捐给病人)。研究发现,在人类肝脏中,移植的类器官修复了受损管道并恢复了它们的功能。



请您展望一下未来类器官技术发展可能面临哪些挑战?

陈晔光院士:类器官技术具有广阔的应用前景,但其仍旧存在一定的局限性。类器官尺寸和器官实际尺寸存在较大差异,类器官一般以微米为计量单位,而器官一般至少以厘米为计量单位,尺寸大小和功能发挥,如肠道类器官行使的消化吸收功能有限。相关目前培养的类器官绝大部分只是组织,不能完全代表体内的器官,例如缺少血管、神经,也没有免疫细胞和间充质细胞等微环境。通过材料学、组织工程学等多学科的交叉,研究者目前正试图将这些缺少的部分引入类器官中,模拟不同组织间的相互



陈晔光院士在中国细胞生物学学会(南京)2018年全国学术大会上致辞 (来源于中国细胞生物学学会官网)

作用,使得类器官研究能更好地模拟体内环境,其目标是真正实现器官的体外重构,可用于取代病变、衰老的器官。在医学转化的过程中,类器官的生产需要实现标准化与规范化,因此相关培养技术的标准化和规范化准则亟待建立与完善。此外,类器官在再生医学、胚胎发育中的相关研究势必会涉及一些伦理问题,与此相关的法律法规同样亟待建立与完善。

不过让人欣慰的是,在我国,类器官的研究及其在医药行业的应用也受到高度重视,并取得了一系列重要成果。类器官研究也被列入“十四五”国家重点研发干细胞专项和国家自然科学基金委员会支持项目,是我们推动类器官领域快速发展的良好契机。

志谢:本专栏的组稿,得到浙江大学张龙教授和中国科学院杭州医学研究所何敏研究员的大力支持。

Chen Yeguang, professor of Tsinghua University/President of Nanchang University, academician of the Chinese Academy of Sciences, member of the World Academy of Sciences and member of Chinese Academy of Medical Sciences. He graduated from Jiangxi University in 1983 and received his doctorate degree from Albert Einstein College of Medicine in 1996, then worked as a postdoctoral fellow in Memorial Sloan Kettering Cancer Center, assistant professor of University of California, Riverside from 2000 to 2002. He has been a professor at Tsinghua University since 2002 and a professor at Nanchang University since 2022.

Professor Chen mainly using molecular biology, cell biology, bioinformatics and other multidisciplinary means, through organoid technology and animal models to explore self-renewal and differentiation mechanisms of adult stem cells, and explore signal regulation of cell fate and the mechanism of cancer development. He has published more than 190 academic papers. He was the President of Chinese Society for Cell Biology, and currently serves as a Vice Chairman of International Cell Biology Union, the Editor-in-Chief of *Cell Regen* and member of editorial board of *Cell Res*, *Open Biol*, *J Cell Mol Med*, *Cell Discov*, *Cancer Sci*. He is the Distinguished Professor of Chang Jiang Scholars Program launched by the Ministry of Education, the awardee of National Natural Science Fund for Distinguished Young Scholars, the China Youth Science and Technology Award, the Ho Leung Ho Lee Foundation Prize for Scientific and Technological Progress.