

DOI: 10.13376/j.cblls/2024007

文章编号: 1004-0374(2024)01-0048-07



施慧琳, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心馆员, 主要从事生物医药、干细胞和再生医学领域的情报研究工作。近5年, 主持上海市科委软科学项目2项, 作为骨干参与上海市级、中国科学院咨询项目多项, 参编专著10余部, 发表文章10余篇。2023年被评选为上海地区优秀科技情报工作者, 以第一完成人完成的情报研究工作获得华东及上海科学技术情报成果奖一等奖。



王玥, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心副研究馆员, 主要从事干细胞与再生医学、生殖与发育及生命健康领域的情报研究, 为国家、上海市、中国科学院的政策规划制定、重大项目立项及科技决策需求, 提供了系列情报决策支撑。主持和作为骨干参与国家科技部、国家自然科学基金、上海市级及中国科学院项目10余项, 参编专著20余部。2019年被评选为上海地区优秀科技情报工作者, 参与工作获多项华东及上海科技情报成果奖。

## 2023年类器官领域发展态势

施慧琳<sup>1#</sup>, 朱锋荣<sup>1#</sup>, 徐萍<sup>1,2</sup>, 靳晨琦<sup>1</sup>, 王玥<sup>1\*</sup>

(1 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要:** 广义的类器官是一类以干细胞衍生类器官、器官芯片以及这些产品的组合等为代表的仿生组织器官的统称。2023年, 类器官技术快速发展, 并愈发成熟, 对器官结构和功能的模拟水平持续提升, 为器官发生、疾病模拟、药物筛选、精准医疗等多个领域的发展提供了更好的研究工具。与此同时, 类器官作为移植组织器官的替代, 在再生医学中也开始展现出可观的发展前景。本文从科技、产业两方面对类器官2023年的发展态势进行了分析, 并对该领域的未来发展进行了展望。

**关键词:** 类器官; 发展态势; 展望

**中图分类号:** G353; Q819 **文献标志码:** A

收稿日期: 2024-01-05; 修回日期: 2024-01-10

基金项目: 中国科学院重点部署项目(KJZD-SW-L09生命与健康战略研究); 中国科学院文献情报能力建设专项(E3290422); 中国科学院科技智库研究员项目(2023-ZY01-B-032)

<sup>#</sup>共同第一作者

\*通信作者: E-mail: wangyue@sinh.ac.cn

# The development trends of organoid in 2023

SHI Hui-Lin<sup>1#</sup>, ZHU Feng-Rong<sup>1#</sup>, XU Ping<sup>1,2</sup>, JIN Chen-Qi<sup>1</sup>, WANG Yue<sup>1\*</sup>

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** The broad definition of organoids refers to a group of biomimetic tissue organs represented by stem cell derived organoids, organ chips, and combinations of these products. In 2023, organoid technology is rapidly developing and becoming more mature, continuously improving the level of simulation of organ structure and function, which is of great significance to multiple research fields such as organogenesis, disease simulation, drug screening, and precision medicine. At the same time, as a substitute for transplanted tissue organs, organoid has begun to show considerable development prospects in regenerative medicine. This article analyzes the development trends of organoids in 2023 from the perspectives of technology and industry, and looks forward to the future development of this field.

**Key words:** organoid; development trend; future prospect

广义的类器官是一类以干细胞衍生类器官、器官芯片以及这些产品的组合等为代表的仿生组织器官的统称,是当今生命科学领域研究的前沿方向之一。类器官在组织结构、细胞类型和功能等方面与来源组织高度一致,为器官发生和疾病发展研究、药物发现和筛选,以及个性化用药指导等提供了理想模型,形成了与现有动物模型和2D细胞培养模型的互补。与此同时,类器官也为组织再生与器官修复等提供了重要材料,有望解决器官移植中的供体短缺、免疫排斥等难题,虽然处于起步阶段,但潜力巨大。

2023年,类器官研究持续获得全球高度关注,各国政府支持力度不断提升。美国白宫科技政策办公室发布的《生物技术与生物制造宏大目标》报告提出,在跨学科领域将推动如器官芯片等集成生物和非生物组件的工具制造,为生物制造的创新铺平道路。欧盟“地平线欧洲”计划2023–2024年工作方案也提出支持以类器官为核心的非动物技术的开发,并促进其在生物医学研究中的应用。澳大利亚联邦科学与工业研究组织发布《非动物模型:提升澳大利亚医疗产品研发能力战略》报告,强调包括类器官在内的新兴非动物模型在医疗产品研发中的应用潜力。同时,该技术也获得学术界的高度评价,《Nature Methods》将体外胚胎模型技术(*in vitro embryo models*)评选为2023年年度技术,肯定了干细胞衍生胚胎模型这一重大技术突破,及其对加深胚胎发生过程理解的重要意义。类器官培养过程中的关键技术——合成组织环境(*synthetic tissue environments*),即人工细胞外基质开发也被《Nature

*Methods*杂志选为2024年最值得关注的七大技术之一。

## 1 类器官领域科技进展

当前,类器官研究整体处于快速发展阶段,通过技术创新,类器官与真实器官的差距逐渐缩小,在此基础上,转化应用进程也在不断加快。从临床前研究论文来看,近十年使用动物模型的论文数量占比整体维持在26%,并略有下降,而类器官应用论文占比呈现明显上升趋势(图1)。未来,随着技术的不断突破,类器官有望补充甚至替代传统动物模型和2D细胞培养模型。

### 1.1 类器官细胞组成和功能不断升级,更接近真实器官

#### 1.1.1 类器官细胞组成更多样、结构更精细、性能更稳定

类器官技术已经成功应用于构建几乎所有的组织器官,在对器官发生过程、干细胞生态位组成及干细胞自组装调控机制的理解不断深化的基础上,研究人员开发了系列工程化培养策略,通过优化培养条件,结合微流控系统、人工合成细胞外基质的不断创新,构建出细胞组成多样化、结构功能更接近真实器官的类器官。2023年,研究人员成功构建出首个多腔心脏类器官模型<sup>[1]</sup>和包含心外膜的心脏类器官<sup>[2]</sup>;建立了人躯干器官发生的自组装模型,获得多能干细胞衍生多胚层系统,模拟了人类脊柱和脊髓的共同发育过程<sup>[3]</sup>;生成具有更完善的生理结构和更高稳定性的乳腺微器官,实现复杂生理、病理过程的模拟<sup>[4]</sup>;还成功构建出更复杂精细、具备核团特性的人类腹侧丘脑类器官<sup>[5]</sup>以及具有与天

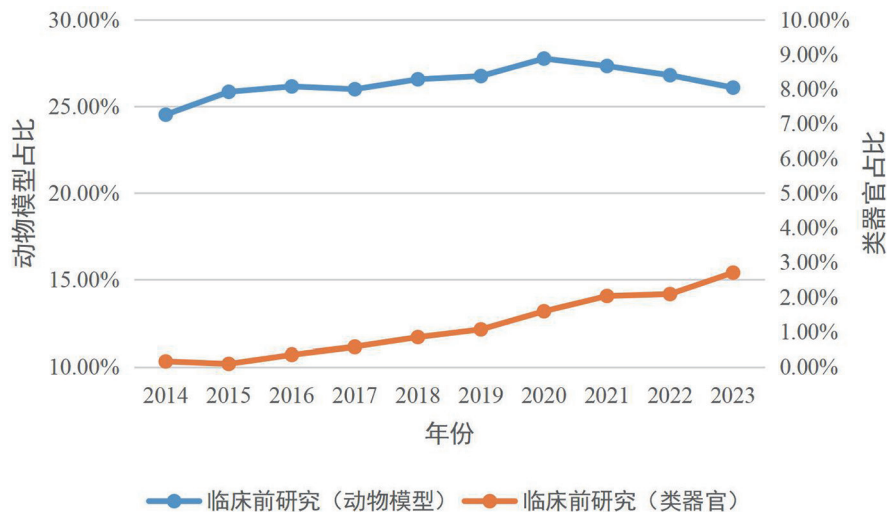


图1 基于动物模型和类器官的临床前研究相关论文年度趋势

然耳蜗毛细胞相似生理特性的高保真耳蜗类器官<sup>[6]</sup>。另外,研究人员还通过控制类器官对称破坏,对人类早期胚胎发育过程进行了模拟<sup>[7-8]</sup>。这些细胞组成更完整、结构更精细、性能更稳定的类器官的构建,为各类生物学基础研究和医学应用研究提供了重要工具。

### 1.1.2 类器官免疫微环境构建问题正在逐步获得可行的解决方案

相较于人体正常器官,如何构建具有结缔组织、血管和免疫细胞的微环境一直是类器官开发着重关注解决的问题。2023年,研究人员在类器官免疫微环境构建方向取得重要进展。在肠道类器官开发方面,研究人员探索出多条技术路径,如将人类肠道类器官移植到具有人源化免疫系统的小鼠体内,开发出具有功能性免疫系统的肠道类器官<sup>[9]</sup>;通过肠道类器官与免疫细胞同时发育,构建出含有组织驻留免疫细胞的肠道类器官<sup>[10]</sup>。这些研究获得的肠道类器官能够更真实模拟炎症性肠病等疾病的发生发展过程,为相关机制研究提供了重要模型。在脑类器官开发方面,通过将多能干细胞来源的巨噬细胞与大脑类器官共培养,生成了具有小胶质细胞的大脑类器官,模拟了发育中人类大脑的复杂环境,更好理解了小胶质细胞在人脑发育中的作用<sup>[11]</sup>;还尝试结合小鼠体内异种移植方法,开发了可用于研究小胶质细胞表型的神经免疫类器官模型<sup>[12]</sup>。

### 1.1.3 疾病类器官构建向更准确地模拟疾病特征迈进

通过基因改造复制疾病特异性的特征,或直接

使用患者来源、保留病理突变的细胞构建疾病类器官也是该领域重点研究的方向之一。其中,肿瘤类器官构建发展最快,目前已经成为一种直观、高效的肿瘤机制研究和治疗测试模型<sup>[13]</sup>。有研究显示全球范围内已经建立了43个肿瘤类器官生物样本库,重点聚焦消化系统和生殖系统肿瘤,用于新药开发和高通量药物筛选<sup>[14]</sup>。2023年,研究人员也在不断优化相关技术,例如基于多重碱基编辑实现肿瘤类器官的一步式生成<sup>[15]</sup>;结合先进成像、机器学习和生物打印技术,实现基于肿瘤类器官的药物敏感性和耐药性快速筛选<sup>[16]</sup>等。

### 1.2 类器官应用研究进程加快,前景广阔

类器官的应用主要可以归纳为三方面。第一,在模型构建方面,类器官展现了广泛应用前景,既可作为组织器官模型,用于了解组织器官的发育过程和对外部刺激和应激信号的反应、组织器官中细胞间相互作用和干细胞稳态的机制,以及传染病、遗传性疾病和癌症等疾病的发生发展机制等;也可作为药物发现和筛选平台,高通量、高精度地研究药物候选分子的功效、副作用;与此同时,利用基于患者来源细胞的类器官开展药物测试,还能快速准确地为患者提供个性化治疗指导。第二,科研人员也围绕类器官作为替代的移植器官开展了初步探索,但目前还存在组织器官尺寸大小、精细结构与真实器官区别大,以及功能单一,无法实现和其他组织器官的联动等多方面的问题,因此距离实际应用尚有较远距离。第三,人脑类器官与脑机接口、人工智能等技术的结合为发展基于人脑类器官的生

物计算带来了机遇, 相关应用也尚处于早期开发阶段。

### 1.2.1 作为组织器官模型, 助力生物医学研究

类器官作为研究人类发育和疾病机制的工具, 其重要性不断提升, 助力揭示了多种生物学现象的机制。2023年, 研究人员通过构建中脑腹侧-纹状体-皮质类器官组装体, 研究了多巴胺能神经元的成熟过程、神经支配通路和功能<sup>[17]</sup>; 通过构建能模拟正常人气道结构和功能的鼻上皮类器官, 揭示了新冠病毒感染鼻腔细胞的全过程<sup>[18]</sup>; 利用肺-脑多器官芯片, 探究了新冠病毒感染引发的神经系统损伤及潜在机制<sup>[19]</sup>; 利用人类呼吸道和肠道类器官, 对新型蝙蝠 MERS 类冠状病毒的感染能力进行了评估, 揭示了该病毒感染人类的潜力和致病性<sup>[20]</sup>; 另外, 还开发了骨髓类器官, 实现了恶性血液疾病建模、治疗靶点发现和验证<sup>[21]</sup>。

生命组学、光遗传学<sup>[22]</sup>、基因编辑等技术的发展和应用于控制和研究类器官中基因表达的时空变化提供了强大工具, 进一步强化了类器官在揭示人体发育和疾病发生发展机制中的应用潜力。例如, 结合单细胞 RNA 测序、ATAC 测序、迭代间接免疫荧光成像技术开展了人视网膜类器官发育的多模态时空表型研究, 推断出类器官发育的基因调控网络<sup>[23]</sup>; 结合 CRISPR 基因编辑技术和类器官技术, 建立系列筛选平台, 发现多个关键调控因子, 如利用人脑类器官全面测试了多个高风险孤独症谱系障碍基因突变对细胞命运的影响, 识别出更容易受影响的细胞类型及与孤独症相关的基因调控网络<sup>[24]</sup>, 基于人类肠道类器官发现调控肠内分泌细胞谱系分化的关键因子<sup>[25]</sup>, 利用前脑类组装体系统揭示神经发育疾病的基因作用机制<sup>[26]</sup>。

### 1.2.2 作为药物发现和筛选平台, 加速药物研发进程

类器官作为药物发现和筛选平台的发展最快, 既能用于新药作用靶点发现, 也可用于准确评估药物在人体内的有效性和毒性, 进而优化药物研发进程。2023年, 相关研究持续推进, 展现了类器官区别于传统动物试验、2D 细胞培养试验等其他临床前研究模型的独特优势。例如, 针对目前缺乏重现猴痘病毒皮肤感染稳健模型的问题, 研究人员证实人诱导多能干细胞来源的皮肤类器官易受猴痘病毒的感染, 可用于绘制病毒-宿主相互作用图谱以及测试抗猴痘病毒药物<sup>[27]</sup>。针对缺乏用于非酒精性脂肪性肝病靶点发现和化合物筛选的人类模型, 研究人员建立了人类脂肪肝类器官模型, 并成功筛选出

治疗脂肪肝的潜在新靶点——*FADS2* 基因<sup>[28]</sup>。研究人员还构建了用于药物性肝损伤风险预测的肝类器官筛查平台, 为药物研发及个性化风险预测提供了新途径<sup>[29]</sup>。

### 1.2.3 构建个性化类器官模型, 进一步指导患者个性化药物选择

利用患者来源的细胞构建个性化类器官模型, 能够精准预测患者对不同治疗方案的应答, 指导患者个性化药物选择, 相关结论获得更多临床证据支持。2022年, 我国发布了首个关于类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用的专家共识。2023年, 我国开展了肺癌类器官临床疗效预测的最大样本量真实世界研究, 证实了肺癌类器官可准确预测肺癌靶向疗法或化疗的敏感性<sup>[30]</sup>。还有研究人员构建了胆道癌患者来源的类器官, 进一步证实类器官能够有效预测胆道癌患者对化疗药物的反应<sup>[31]</sup>。

### 1.2.4 作为功能性活器官, 类器官移植初具潜力

当前已经在动物模型中开展了多项将类器官作为移植器官, 替代体内损伤器官的研究, 包括肠道、胰腺、肾脏、肝脏、大脑、心脏及视网膜等。随着技术的进步, 类器官体内移植正在逐渐实现从生理结构连接向受损功能修复的跨越式发展。2022年, 研究人员突破性地实现了人类大脑类器官与小鼠大脑的连接, 使得人类神经元与小鼠神经元的突触建立连接, 并控制小鼠的行为。2023年, 在此基础上, 研究人员进一步尝试将人脑类器官植入视觉皮质受损的小鼠脑部, 不仅成功实现了人-鼠脑的整合, 并对视觉刺激产生反应, 迈出了利用脑类器官修复受损大脑的第一步<sup>[32]</sup>。

### 1.2.5 作为生物计算硬件, 开启“类器官智能”时代

类器官智能技术获得全球高度关注, 2023年2月, 美国约翰霍普金斯大学 Thomas Hartung 教授率领多学科团队在 *Frontiers in Science* 杂志上发布了“类器官智能”(organoid intelligence, OI) 计划, 致力于使用大脑类器官和脑机接口技术开发生物计算系统, 建立了以大脑类器官为硬件的生物计算发展新模式, 以实现更高效节能、灵活多样的计算<sup>[33]</sup>。美国国家科学基金会(NSF) 研究与创新新兴前沿办公室也将在 2024–2025 年提供 3 000 万美元资助基于类器官智能的生物计算研究。目前也已有研究人员开创性地利用人脑类器官开发人工智能计算平台, 证实其能够通过短时间的训练执行语音识别和非线性方程预测等任务<sup>[34]</sup>。未来, 类器官智能的发

展将依赖于进一步优化大脑类器官, 向富含与认知相关的细胞和基因的复杂 3D 结构发展。

## 2 类器官领域产业发展现状

类器官产业体系初步形成, 由早期开展类器官研发的研究机构衍生出一批类器官产品研发领军企业, 成功实现技术产业转化。与此同时, 美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 和人类癌症模型倡议组织 (HCMI) 等科学组织也已开启用于研究的肿瘤类器官的规模化构建和推广应用。另外, 2021 年我国国家药品监督管理局药品审评中心首次将类器官列入基因治疗及基因修饰细胞治疗产品的非临床研究技术指导原则中, 允许在缺少动物模型时, 使用基于细胞和组织的模型 (如二维或三维组织模型、类器官和微流体模型等), 为相关疗法的有效性和安全性评估提供补充信息; 2022 年, 美国众议院通过《2022 年食品和药品修正案》, 在药物研发相关条款中, 将“动物实验”修改为“非临床检测”, 并在这一新概念中也明确纳入了“器官芯片和其他微生理系统”, 这是类器官在药物研发中的应用效果首次获得官方认可, 而在这些政策的支持下, 类器官在药物研发中的应用前景也愈发广阔。据 Research Dive 咨询公司预测, 全球器官芯片市场规模将由 2021 年的 5 464 万美元增长至 2028 年近 7 亿美元。

### 2.1 类器官技术转化加速推进, 产品性能持续提升

脑、肠、心脏、肾脏和肝脏类器官的开发是大多数类器官公司的优先布局方向; 另外, 相关公司还对肿瘤患者细胞来源的肿瘤类器官开发表现出较为浓厚的兴趣。2023 年, 以美国 Emulate、荷兰 MIMETAS、英国 CN Bio Innovations 等为代表的企业推出一系列新型类器官产品, 丰富了类器官产品线, 提高了模拟器官功能的水平, 拓展了类器官的应用方向, 并提升了在药物筛选、测试等场景中应用的通量和效率。例如, Emulate 公司推出全新的 Chip-A1™ 芯片, 使研究人员能够有效地模拟 3D 组织如肿瘤微环境和皮肤, 其独特的上开盖设计, 使得能够直接对各种喷雾型、涂抹型或是气溶胶药物进行测试。MIMETAS 公司将其专利微流控平台与 HUB Organoids 公司基于成体干细胞的类器官构建技术相结合, 推出“即用型”结肠和肾脏类器官芯片, 作为其 OrganoReady® 系列产品的一部分, 用于药物毒理学和药物引起器官损伤等方面的中高通量研究。英国 CN Bio Innovations 公司则推出 PhysioMimix® 单器官高通量系统, 配合肝器

官芯片, 用于预测药物诱导肝损伤或确定药物代谢/肝清除率等, 大幅优化成本效益和数据稳健性。另外, 美国 Crown Bioscience 公司还公推出了 Organoid-Xplore 大规模类器官筛选平台, 提供多种涵盖广泛遗传背景和突变的模型, 加速临床前肿瘤药物发现。

### 2.2 类器官逐渐成为药物研发的关键工具, 产业化加速推进

类器官在药物发现阶段的靶点和候选化合物筛选、临床前阶段的药效评估、药理毒理分析等都展现了良好的应用潜力, 已经逐渐成为药企开展药物研发的关键工具。当前, 类器官在癌症药物开发中应用最多, 同时在呼吸系统疾病、感染性疾病、代谢性疾病和胃肠道疾病等药物开发中也获得了较多应用。2023 年, 越来越多的企业通过购买产品、合作授权及投资等方式涌入类器官赛道, 并在疾病模型建立、药物开发等方向取得重要进展。据美国 Frost & Sullivan 咨询公司的研究显示, 美国类器官领军企业 Emulate 公司为全球 Top25 制药公司中的 24 家提供服务, 自 2022 年美国通过《2022 年食品和药品修正案》以来, Emulate 的类器官产品使用量增加了 90%<sup>[35]</sup>。2023 年, 荷兰类器官龙头企业 MIMETAS 在与罗氏的合作中取得重要的里程碑进展, 开发了炎症性肠病和乙型肝炎病毒感染模型, 为首创性药物靶点和候选化合物发现奠定了基础。MIMETAS 还与日本安斯泰来制药公司建立战略合作伙伴关系, 利用其肿瘤模型支持下一代免疫疗法开发。英国 CN Bio Innovations 也报告了其器官芯片产品在推进药物研发方面取得的实质性成果, 为美国 Inipharm 肝病疗法公司的候选药物 INI-822 提供疗效证据, 支持其进入临床研究阶段。另外, 罗氏集团旗下的基因泰克 (Genentech) 则通过收购美国 Herophilus 公司专有的高通量人类类器官药物发现平台, 加速药物研发。类器官企业与政府药物监管部门的合作也进一步推进。2023 年年初, 美国食品和药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 进一步扩展与 CN Bio Innovations 的合作, 在利用其肝脏芯片模型进行药物毒性和代谢研究, 以及探索肺芯片模型在各种吸入药物评估中的应用等的基础上, 测试 PhysioMimix® 多器官微生理系统在临床前药物生物利用度评估中的应用潜力。

我国医药企业和类器官企业也积极合作推进药物发现和筛选工作, 并取得了重要进展。2023 年, 东南大学和江苏艾玮得生物科技有限公司利用其开发的人体心脏芯片助力恒瑞医药的心脏疾病药物

HRS-1893 研发, 高效准确地完成了化合物体外活性和药物选择性的筛选, 确定了最高效的药物分子模型, 目前该药物已进入临床研究阶段, 此次用人体器官芯片试验成功替代基于细胞和动物的药物筛选的尝试, 将原本长达 3~6 年的发现和试验时长降到了 8 个多月, 将试验成本降低将近 40%。另外, 丹望医疗的类器官药物平台通过提供药理学分析数据助力普众发现的 ADC 药物研发<sup>[36]</sup>。大橡科技的肿瘤类器官芯片模型则为肿瘤治疗药物评价及转化医学研究提供重要技术支撑, 相继助力北京艺妙神州抗肿瘤药物 IM83 CAR-T 细胞注射液和齐鲁制药双特异性抗体肿瘤 I 类新药注射用 QLF3108 开展药效评价服务, 为这两个药物的新药临床试验申请提供了关键性数据。

### 3 类器官领域未来展望

目前, 类器官领域正处于技术爆发和科研成果井喷的阶段, 发展进入快车道。但可以看到, 虽然类器官构建正在向模拟真实器官迈进, 但在结构与功能的完整性、系统的稳定性以及器官成熟性等方面与在体器官仍存在较大差距, 例如暂时无法实现血管系统和神经系统等多组织共培养, 部分类器官显示出局限的传代与冻存-复苏率, 或是上皮细胞稳态变更等问题。与此同时, 尽管类器官在生物学基础研究和医学临床研究中展现了广泛的应用潜力, 但这项技术尚未完全成熟, 仍然存在多个瓶颈问题有待突破, 包括缺乏稳健的验证方法、统一的标准和大规模生产能力, 以及应用中存在伦理问题等<sup>[37]</sup>。未来, 类器官领域发展将从解决上述问题和挑战出发, 重点聚焦以下几个方向。

首先, 类器官与各种生命科学前沿技术如生命组学、活细胞成像、基因编辑、3D 打印、人工智能等的融合将推进更深入地解析干细胞自组装形成类器官的过程; 在此基础上, 推进构建多层次、大尺度富含血管和免疫组分的功能类器官, 实现高准确度、高通量的发育机制解析和药物筛选与评估。

其次, 整合了基于干细胞的类器官技术和器官芯片技术的类器官芯片是未来重点发展方向之一, 通过微流控技术实现生化微环境、生物物理机械力的精确控制, 同时有助于更好地模拟组织和组织之间的相互作用, 构建多器官互作模型。

第三, 类器官标准化问题需要从技术层面和制度层面进行完善。一方面通过优化技术, 保证类器官模型的可重复性和一致性, 降低应用中的误差;

另一方面, 政府、企业、协会还应共同积极推进制定类器官技术指南、标准, 促进类器官产业规范化发展。

最后, 类器官发展的目标之一是实现人体器官的替代, 尽管类器官技术转化为临床可移植的器官仍需要漫长的过程, 面临整体尺寸不及真正的器官、精细结构和细胞类型相较实体器官仍有较明显区别、移植后与体内系统的联动无法实现等瓶颈问题, 但随着技术发展和配套伦理政策出台, 类器官移植将成为再生医学中可行的技术路径。

### [参 考 文 献]

- [1] Schmidt C, Deyett A, Ilmer T, et al. Multi-chamber cardioids unravel human heart development and cardiac defects. *Cell*, 2023, 186: 5587-605
- [2] Meier AB, Zawada D, De Angelis MT, et al. Epicardioid single-cell genomics uncovers principles of human epicardium biology in heart development and disease. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 1787-800
- [3] Gribaudo S, Robert R, van Sambeek B, et al. Self-organizing models of human trunk organogenesis recapitulate spinal cord and spine co-morphogenesis. *Nat Biotechnol*, 2023, doi: 10.1038/s41587-023-01956-9
- [4] Yuan L, Xie S, Bai H, et al. Reconstruction of dynamic mammary mini gland *in vitro* for normal physiology and oncogenesis. *Nat Methods*, 2023, 20: 2021-33
- [5] Kiral FR, Cakir B, Tanaka Y, et al. Generation of ventralized human thalamic organoids with thalamic reticular nucleus. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 677-88
- [6] Moore ST, Nakamura T, Nie J, et al. Generating high-fidelity cochlear organoids from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 950-61
- [7] Anand GM, Megale HC, Murphy SH, et al. Controlling organoid symmetry breaking uncovers an excitable system underlying human axial elongation. *Cell*, 2023, 186: 497-512
- [8] Yaman YI, Ramanathan S. Controlling human organoid symmetry breaking reveals signaling gradients drive segmentation clock waves. *Cell*, 2023, 186: 513-27
- [9] Bouffi C, Wikenheiser-Brokamp KA, Chaturvedi P, et al. *In vivo* development of immune tissue in human intestinal organoids transplanted into humanized mice. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 824-31
- [10] Múnera JO, Kechele DO, Bouffi C, et al. Development of functional resident macrophages in human pluripotent stem cell-derived colonic organoids and human fetal colon. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 1434-51
- [11] Park DS, Kozaki T, Tiwari SK, et al. iPS-cell-derived microglia promote brain organoid maturation via cholesterol transfer. *Nature*, 2023, 623: 397-405
- [12] Schafer ST, Mansour AA, Schlachetzki JCM, et al. An *in vivo* neuroimmune organoid model to study human microglia phenotypes. *Cell*, 2023, 186: 2111-26
- [13] Ramos Zapatero M, Tong A, Opzooomer JW, et al. Trellis

- tree-based analysis reveals stromal regulation of patient-derived organoid drug responses. *Cell*, 2023, 186: 5606-19
- [14] Xie X, Li X, Song W. Tumor organoid biobank-new platform for medical research. *Sci Rep*, 2023, 13: 1819
- [15] Geurts MH, Gandhi S, Boretto MG, et al. One-step generation of tumor models by base editor multiplexing in adult stem cell-derived organoids. *Nat Commun*, 2023, 14: 4998
- [16] Tebon PJ, Wang B, Markowitz AL, et al. Drug screening at single-organoid resolution via bioprinting and interferometry. *Nat Commun*, 2023, 14: 3168
- [17] Reumann D, Krauditsch C, Novatchkova M, et al. *In vitro* modeling of the human dopaminergic system using spatially arranged ventral midbrain-striatum-cortex assembloids. *Nat Methods*, 2023, 20: 2034-47
- [18] Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 replication in airway epithelia requires motile cilia and microvillar reprogramming. *Cell*, 2023, 186: 112-30
- [19] Wang P, Jin L, Zhang M, et al. Blood-brain barrier injury and neuroinflammation induced by SARS-CoV-2 in a lung-brain microphysiological system. *Nat Biomed Eng*, 2023, doi: 10.1038/s41551-023-01054-w
- [20] Chen J, Yang X, Si H, et al. A bat MERS-like coronavirus circulates in pangolins and utilizes human DPP4 and host proteases for cell entry. *Cell*, 2023, 186: 850-63
- [21] Khan AO, Rodriguez-Romera A, Reyat JS, et al. Human bone marrow organoids for disease modeling, discovery, and validation of therapeutic targets in hematologic malignancies. *Cancer Discov*, 2023, 13: 364-85
- [22] Legnini I, Emmenegger L, Zappulo A, et al. Spatiotemporal, optogenetic control of gene expression in organoids. *Nat Methods*, 2023, 20: 1544-52
- [23] Wahle P, Brancati G, Harmel C, et al. Multimodal spatiotemporal phenotyping of human retinal organoid development. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 1765-75
- [24] Li C, Fleck JS, Martins-Costa C, et al. Single-cell brain organoid screening identifies developmental defects in autism. *Nature*, 2023, 621: 373-80
- [25] Lin L, DeMartino J, Wang D, et al. Unbiased transcription factor CRISPR screen identifies ZNF800 as master repressor of enteroendocrine differentiation. *Science*, 2023, 382: 451-8
- [26] Meng X, Yao D, Imaizumi K, et al. Assembloid CRISPR screens reveal impact of disease genes in human neurodevelopment. *Nature*, 2023, 622: 359-66
- [27] Li P, Pachis ST, Xu G, et al. Mpox virus infection and drug treatment modelled in human skin organoids. *Nat Microbiol*, 2023, 8: 2067-79
- [28] Hendriks D, Brouwers JF, Hamer K, et al. Engineered human hepatocyte organoids enable CRISPR-based target discovery and drug screening for steatosis. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 1567-81
- [29] Zhang CJ, Meyer SR, O'Meara MJ, et al. A human liver organoid screening platform for DILI risk prediction. *J Hepatol*, 2023, 78: 998-1006
- [30] Wang HM, Zhang CY, Peng KC, et al. Using patient-derived organoids to predict locally advanced or metastatic lung cancer tumor response: a real-world study. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 100911
- [31] Ren X, Huang M, Weng W, et al. Personalized drug screening in patient-derived organoids of biliary tract cancer and its clinical application. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 101277
- [32] Jgamadze D, Lim JT, Zhang Z, et al. Structural and functional integration of human forebrain organoids with the injured adult rat visual system. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 137-52
- [33] Smirnova L, Caffo BS, Gracias DH, et al. Organoid intelligence (OI): the new frontier in biocomputing and intelligence-in-a-dish. *Front Sci*, 2023, 1: 1017235
- [34] Cai H, Ao Z, Tian C, et al. Brain organoid reservoir computing for artificial intelligence. *Nat Electron*, 2023, 6: 1032-9
- [35] Toscano C. Emulate Earns Frost & Sullivan's 2023 Technology Innovation Leadership Award [EB/OL]. (2023-10-12) [2023-12-25]. <https://www.frost.com/news/press-releases/emulate-earns-frost-sullivans-2023-technology-innovation-leadership-award/>
- [36] Weng W, Meng T, Zhao Q, et al. Antibody-exatecan conjugates with a novel self-immolative moiety overcome resistance in colon and lung cancer. *Cancer Discov*, 2023, 13: 950-73
- [37] 陈晔光, 惠利健. 类器官及其应用[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2023: 1-12