

## 公示内容

**项目名称：**基于 PDX 和类器官模型探索胶质母细胞瘤恶性进展的机制研究

**项目完成人：**黄煜伦、李学涛、孙敏轩、张杨

**完成单位：**苏州大学附属第四医院（苏州市独墅湖医院）、中国科学院苏州生物医学工程技术研究所

### 项目简介：

胶质母细胞瘤（GBM）作为成人中枢神经系统中最为常见且恶性程度极高的原发性肿瘤，严重威胁着人类的生命健康。其具有高度异质性、极强的侵袭性以及对现有治疗手段的高抵抗性等特点，导致患者预后极差，中位生存期仅为 12 - 15 个月。尽管多年来科研人员和临床医生不懈努力，尝试多种治疗策略，但 GBM 患者的生存状况仍未得到显著改善。深入探究 GBM 的恶性进展机制，开发更为有效的治疗方法迫在眉睫。传统的研究模型，如体外细胞培养和动物模型，在模拟 GBM 复杂的肿瘤微环境和高度异质性方面存在诸多局限性。患者来源的异种移植（PDX）模型，将患者的肿瘤组织直接移植到免疫缺陷小鼠体内，能够较好地保留肿瘤的原始特征，包括肿瘤细胞的异质性、基因组特征以及肿瘤微环境等。这为研究 GBM 在体内的生长、侵袭和转移等生物学行为提供了更贴近真实情况的模型。类器官模型则是利用干细胞在体外三维培养形成的具有一定组织或器官结构和功能的细胞团。在 GBM 研究中，脑类器官可以模拟大脑的部分结构和微环境，将 GBM 细胞与脑类器官共培养，能够构

建出更具生理相关性的肿瘤模型，有助于深入研究 GBM 细胞与周围神经胶质微环境的相互作用。在本研究中，科研团队借助先进的 PDX 和类器官模型，针对 GBM 的恶性进展机制展开了深入探索。通过对大量 GBM 患者样本的收集与分析，并构建相应的 PDX 和类器官模型，运用单细胞测序、转录组分析、蛋白质组学等前沿技术，全面解析 GBM 细胞的异质性以及肿瘤微环境中细胞间的相互作用网络。研究发现，GBM 细胞存在多种不同的细胞亚群，这些亚群在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移过程中发挥着各自独特的作用，相关成果发表 SCI 论文 1 篇（中科院 1 区，影响因子 16.168 分）。同时在肿瘤微环境的靶向治疗方面，研究揭示了雷公藤药物靶向 VEGF 等信号通路调节着 GBM 细胞的增殖、迁移和侵袭能力，相关成果发表在中科院 1 区 SCI 论文：cancer letters，总引用次数超过 140 次。该项目在基于 PDX 和类器官模型探索胶质母细胞瘤恶性进展机制方面取得了一系列创新性成果。这些成果不仅加深了我们对 GBM 发病机制的理解，更为开发针对 GBM 的新型治疗策略提供了坚实的理论基础和潜在的治疗靶点，有望为 GBM 患者带来新的希望，改善其预后和生存质量。

### **主要知识产权目录:**

1. Huang Y, Zhou Y, Fan Y, Zhou D. Celastrol inhibits the growth of human glioma xenografts in nude mice through suppressing VEGFR expression. Cancer Lett. 2008 Jun 8;264(1):101-6. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.043. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18343027.

2. Huang Y, Qi L, Kogiso M, Du Y, Braun FK, Zhang H, Huang LF, Xiao S, Teo WY, Lindsay H, Zhao S, Baxter P, Su JMF, Adesina A, Yang J, Brabetz S, Kool M, Pfister SM, Chintagumpala M, Perlaky L, Wang Z, Zhou Y, Man TK, Li XN. Spatial Dissection of Invasive Front from Tumor Mass Enables Discovery of Novel microRNA Drivers of Glioblastoma Invasion. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Dec;8(23):e2101923. doi: 10.1002/advs.202101923. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34719887; PMCID: PMC8655179.

3. Zhou K, Zhang C, Yao H, Zhang X, Zhou Y, Che Y, Huang Y. Knockdown of long non-coding RNA NEAT1 inhibits glioma cell migration and invasion via modulation of SOX2 targeted by miR-132. *Mol Cancer*. 2018 Jul 27;17(1):105. doi: 10.1186/s12943-018-0849-2. PMID: 30053878; PMCID: PMC6064054.

4. Yao H, Liu J, Zhang C, Shao Y, Li X, Yu Z, Huang Y. Apatinib inhibits glioma cell malignancy in patient-derived orthotopic xenograft mouse model by targeting thrombospondin 1/myosin heavy chain 9 axis. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 11;12(10):927. doi: 10.1038/s41419-021-04225-2. PMID: 34635636; PMCID: PMC8505401.

5. Zhou Y, Meng X, He W, Li X, Zhao R, Dong C, Yuan D, Yang J, Zhang R, Shi G, Huang Y, Liu J, Liu J, Liu S, Fu P, Sun M. USF1/CD90 signaling in maintaining glioblastoma stem cells and tumor-associated macrophages adhesion. *Neuro Oncol*. 2022 Sep 1;24(9):1482-1493. doi: 10.1093/neuonc/noac063. PMID: 35287174; PMCID: PMC10167418.

### 代表性论文论著目录:

1. Huang Y, Zhou Y, Fan Y, Zhou D. Celestrol inhibits the growth of human glioma xenografts in nude mice through suppressing VEGFR expression. *Cancer Lett*. 2008 Jun 8;264(1):101-6. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.043. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18343027.

2. Huang Y, Qi L, Kogiso M, Du Y, Braun FK, Zhang H, Huang LF, Xiao S, Teo WY, Lindsay H, Zhao S, Baxter P, Su JMF, Adesina A, Yang J, Brabetz S, Kool M, Pfister SM, Chintagumpala M, Perlaky L, Wang Z, Zhou Y, Man TK, Li XN. Spatial Dissection of Invasive Front from Tumor Mass Enables Discovery of Novel microRNA Drivers of Glioblastoma Invasion. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Dec;8(23):e2101923. doi: 10.1002/advs.202101923. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34719887; PMCID: PMC8655179.
3. Zhou K, Zhang C, Yao H, Zhang X, Zhou Y, Che Y, Huang Y. Knockdown of long non-coding RNA NEAT1 inhibits glioma cell migration and invasion via modulation of SOX2 targeted by miR-132. *Mol Cancer*. 2018 Jul 27;17(1):105. doi: 10.1186/s12943-018-0849-2. PMID: 30053878; PMCID: PMC6064054.
4. Yao H, Liu J, Zhang C, Shao Y, Li X, Yu Z, Huang Y. Apatinib inhibits glioma cell malignancy in patient-derived orthotopic xenograft mouse model by targeting thrombospondin 1/myosin heavy chain 9 axis. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 11;12(10):927. doi: 10.1038/s41419-021-04225-2. PMID: 34635636; PMCID: PMC8505401.
5. Zhou Y, Meng X, He W, Li X, Zhao R, Dong C, Yuan D, Yang J, Zhang R, Shi G, Huang Y, Liu J, Liu J, Liu S, Fu P, Sun M. USF1/CD90 signaling in maintaining glioblastoma stem cells and tumor-associated macrophages adhesion. *Neuro Oncol*. 2022 Sep 1;24(9):1482-1493. doi: 10.1093/neuonc/noac063. PMID: 35287174; PMCID: PMC10167418.

### **推广应用情况:**

**模型应用推动机制探索:** 华山医院毛颖团队参考本项目构建的 PDX 模型与类器官模型理念, 将患者来源的脑肿瘤组织植入诱导多能干细胞 (iPSC) 衍生的 “迷你脑” 类器官中, 成功模拟肿瘤微环境, 并建立涵盖 48 种肿瘤类型、326 例样本的脑肿瘤类器官库。

该团队利用此模型，深入研究肿瘤细胞与周围神经组织的相互作用机制，发现特定肿瘤细胞亚型会优先侵袭具有高表达神经营养因子受体的神经区域，这一发现与本项目中关于 GBM 细胞侵袭异质性的观点相呼应，借助本项目模型构建思路拓展了对 GBM 侵袭机制的认知边界。

**机制启发下的新靶点研究：**山东大学齐鲁医院神经外科李刚教授、薛皓副教授团队在国际权威杂志 *Theranostics* 发表成果，其研究受本项目对 GBM 分子机制探索的启发，通过 m6A 测序技术描绘胶质母细胞瘤中 m6A 修饰的 lncRNA 表达谱时，参考了本项目从多维度分子层面解析 GBM 的思路。他们发现 lncRNA WEE2 - AS1 可被 m6A 阅读器 IGF2BP3 识别并上调表达，且通过稳定 RPN2 蛋白激活 PI3K - Akt 通路促进 GBM 进展，这一成果为 GBM 靶向治疗提供新靶点，是在本项目分子机制研究基础上的拓展延伸，进一步丰富了 GBM 分子调控网络的认知。

**临床转化研究借鉴：**在临床转化方面，北京天坛医院神经外科学中心江涛院士 / 张伟教授团队在研究胶质母细胞瘤放化疗抵抗机制时，借鉴了本项目利用多种模型（如胶质瘤类器官模型）进行机制验证的方法。他们发现胶质瘤干细胞重要标志物 ALDH1A3 表达阳性导致胶质母细胞瘤对放化疗不敏感，通过与糖酵解限速酶 PKM2 互作激活糖酵解通路。这一过程中，利用类器官模型证实小分子抑制剂 D34 - 919 可阻断二者互作提高放化疗敏感性，与本项目通过模型探

索 GBM 潜在治疗靶点 及策略的理念一致，推动了 GBM 临床治疗方案 的优化研究。

**潜在价值：**构建的高侵袭性 GBM PDX 模型库及类器官模型，为国内外科研团 队在 GBM 基础研究方面提供了重要工具。这些模型能够真实模拟 GBM 在体内的生 物学行为和微环境，有助于深入研究 GBM 的发病机制、肿瘤细胞与免疫细胞的相互 作用等基础问题，推动 GBM 领域的基础研究不断深入，为未来的临床治疗突破奠定 坚实基础。