

· 创新靶点鉴定与药物研发 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.001

肿瘤新药的临床前评价模型现状与展望*

张伟^{1,2,3,4**} 王晨¹ 江涛^{1,2,3,4}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院,北京 100190
2. 首都医科大学脑胶质瘤临床诊疗与研究中心,北京 100190
3. 北京脑重大疾病研究院 脑肿瘤研究所,北京 100190
4. 国家神经疾病医学中心,北京 100190

[摘要] 随着肿瘤发病率的持续上升,肿瘤新药的研发愈加迫切。有效的临床前模型对肿瘤新药的安全性和有效性评估至关重要。本文综述了目前常用的临床前评价模型,包括患者来源细胞系、患者来源类器官、细胞系来源异种移植物、患者来源异种移植物、人源化免疫系统小鼠以及基因工程化小鼠。患者来源细胞系是最基础的模型,广泛用于药物筛选和机制研究;类器官模型则通过三维结构更好地模拟肿瘤微环境;患者来源异种移植物在个性化治疗研究中发挥着重要作用;人源化免疫系统小鼠是免疫疗法研究的重要工具;而基因工程化小鼠通过精确的基因操作,模拟人类肿瘤的发生与发展。本文分析了这些模型的优势与局限性,展望了技术进步对临床前评价模型的影响。

[关键词] 肿瘤新药;临床前模型;类器官;荷瘤小鼠;异种移植物;人源化免疫系统小鼠

1 肿瘤新药临床前研究

新药研发流程主要包括药物发现、临床前研究、临床研究、新药申请和批准上市 5 个阶段。临床前研究(Preclinical Research)也被称为非临床研究,是在新药进入临床试验之前所必要的一系列实验性研究工作。这些研究主要在实验室中完成,通常使用细胞、动物等临床前模型来评估新药的安全性、有效性及药代动力学特性^[1]。临床前研究的主要目的是确定药物对生物体的潜在影响,包括毒性、剂量反应关系、药物代谢和排泄路径等,为后续的人体临床试验提供依据和支持^[2]。临床前研究是新药研发过程中不可缺少的重要环节,也是确保新药最终进入临

床试验的重要保障。

肿瘤新药的临床前研究中包括几项重要的评估内容^[3]:(1) 安全性评估。临床前研究的首要目标即是评估新药的安全性,确定药物在人体试验中可能出现的毒性风险。通过细胞毒性实验、动物毒理学实验等方法识别药物的潜在副作用和毒性阈值。只有在毒性可控、无严重安全隐患的情况下,药物才可能进入临床阶段^[4]。(2) 有效性验证。在细胞水平和动物模型上,通过评估药物对不同类型肿瘤细胞的增殖抑制作用、实验动物肿瘤体积缩小以及生存期延长等指标,可以初步确定药物的治疗潜力^[5]。此外,药效学研究有助于了解药物的作用机制,为后续的临床试验提供理论支持。(3) 药物的最佳剂量

收稿日期:2024-10-28;修回日期:2025-02-07

* 本文根据国家自然科学基金委员会第 373 期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: zhangwei_vincent@126.com

本文受到国家自然科学基金项目(82072768,81201993)、青年北京学者项目(No. 055)和北京高校卓越青年科学家计划项目(JWZQ20240101026)的资助。

引用格式:张伟,王晨,江涛. 肿瘤新药的临床前评价模型现状与展望. 中国科学基金, 2025, 39(1): 111—121.

Zhang W, Wang C, Jiang T. Current status and prospects of preclinical evaluation models for cancer drug development. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 111-121. (in Chinese)

和给药途径。合理的剂量设计能够减少人体试验中的风险,确保在安全剂量下实现最大的治疗效果。临床前研究通过检测药物在实验动物体内的吸收速度、分布范围、代谢途径和排泄速率,从而为临床试验确定初始剂量和给药方式^[6]。

个性化肿瘤疗法是目前较为先进的肿瘤治疗理念,临床前研究可为个性化治疗的开发提供重要支持^[7]。通过患者来源的类器官和异种移植模型,可以模拟肿瘤的异质性和个体差异,预测不同患者对同一药物的响应情况。这对于开发精准医疗方案至关重要,有助于筛选出对特定患者群体更有效的药物^[8]。

临床前研究是药物开发过程中的关键阶段,它在保障药物安全性、确定药物有效性、优化剂量及给药方式等方面起着至关重要的作用。没有充分的临床前数据支持,药物不可能进入临床试验,更不可能实现最终的肿瘤治疗,而临床前肿瘤研究模型在其中扮演重要角色^[9]。近年来,多种新颖的肿瘤研究模型被开发助力于肿瘤新药研发,如肿瘤类器官模型、人源化小鼠模型等等,传统的肿瘤细胞系及荷瘤小鼠模型已逐渐难以满足个性化实验需求,新药临床前验证或正进入新的发展阶段,亦正面临新的考验^[10]。

2 肿瘤新药临床前研究评价模型

临床前研究是指在实验室和动物实验阶段对新药物进行安全性和有效性评估,在肿瘤新药的临床前研究中,选择合适的评价模型对于评估药物的安全性、有效性及临床转化潜力至关重要^[11]。当前常用的临床前评价模型主要包括体外模型和体内模型两大类(见图1),体外模型包括商品化肿瘤细胞系、患者来源细胞系(Patient-Derived Cell Lines, PDC)、患者来源类器官(Patient-Derived Organoids, PDO)等;体内模型包括细胞系来源异种移植(Cell line-Derived Xenografts, CDX)、患者来源异种移植(Patient-Derived Xenografts, PDX)、人源化免疫系统小鼠(Humanized Immune System Mice, HIZ mice)以及基因工程化小鼠(Genetically Engineered Mouse Models, GEMMs)等^[9]。

每种临床前评价模型在生物学特性、操作复杂性和应用领域上各具特点。PDC作为最基础的体外模型,常用于大规模药物筛选和机制研究,而PDO凭借其三维结构,更好地模拟肿瘤微环境,适用于个性化药物筛选和精准治疗的研究^[12]。CDX模型则常用于体内早期药效评价,但其局限性在于无法完全代表原发肿瘤的复杂性^[13]。PDX模型保

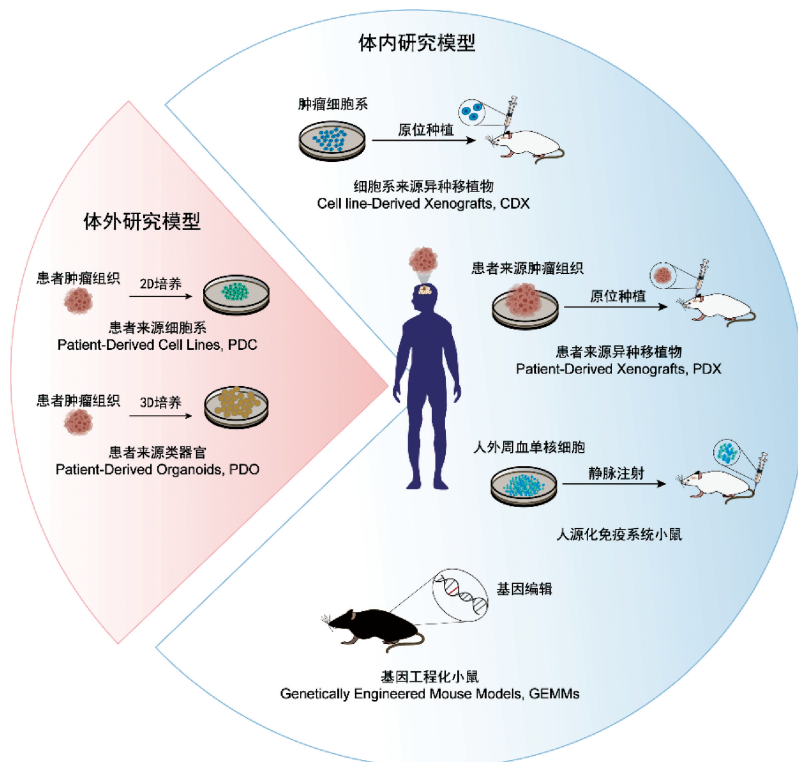


图1 常见肿瘤药物研发临床前评价模型

Fig. 1 Preclinical Evaluation Models for Common Cancer Drug Development

留了患者肿瘤的遗传异质性和微环境,适用于个性化治疗和耐药机制的研究^[14]。人源化免疫系统小鼠通过重建人类免疫系统,成为了研究肿瘤免疫疗法的理想工具,尤其在评估免疫检查点抑制剂等药物的疗效中具有重要作用^[15]。GEMMs 通过精确的基因工程手段模拟肿瘤发生过程,适合研究肿瘤的分子机制及特定基因靶向疗法^[16]。

多种模型的联合应用,或将有望大幅提升肿瘤新药的临床前评估质量,为新药开发提供更加可靠的依据。

2.1 患者来源细胞系 (Patient-Derived Cell Lines, PDCs)

患者来源细胞系是指从患者的原发或转移性肿瘤组织中分离并培养出的细胞,通过特定培养方法,在体外持续增殖形成稳定的细胞系^[17]。这些细胞系保留了亲代肿瘤的部分遗传和表型特征,被广泛应用于肿瘤生物学研究和药物筛选中。相较于传统的商业化细胞系,PDCs 能够更好地反映个体肿瘤的特异性,尤其是在遗传背景和肿瘤异质性方面^[18]。

患者来源细胞系被广泛用于新药筛选和抗肿瘤药物的敏感性测试。通过体外实验,研究人员可以评估候选药物对不同肿瘤细胞系的抑制效果,确定药物的半数抑制浓度 (IC₅₀) 等参数。如某项针对 KRAS 的靶向抑制剂的研究中,作者即运用 PDCs 模型进行了相关研究^[19]。作者通过将 KRAS G12D 抑制剂应用于多个患者来源的 PDCs 模型,能够真实地反映该药物在不同个体肿瘤中的反应差异,从而为个性化治疗提供了宝贵的数据。PDCs 模型不仅帮助评估了药物的抗肿瘤效能,还揭示了 KRAS G12D 抑制剂在不同肿瘤微环境下的作用机制,突显了 PDCs 模型在新药筛选和个体化治疗研究中的关键价值。PDCs 亦可以用于研究肿瘤的分子机制。例如,研究人员可以通过基因编辑或药物处理,研究特定基因在肿瘤发生、增殖、迁移和耐药性中的作用^[20]。由于这些细胞系保留了肿瘤的关键遗传特性,PDCs 为研究肿瘤的复杂生物学过程提供了有力工具。同时,PDCs 也被用于大规模基因组学和转录组学研究。研究人员可以通过测序技术对这些细胞系进行深入分析,了解不同类型肿瘤的基因突变、基因表达模式和信号通路异常等信息。这为肿瘤学的分子分型和靶向治疗提供了重要线索^[21]。

PDCs 能够保持患者肿瘤的遗传特性,尤其是在研究肿瘤异质性和个体差异时,具有较高的生物

学相关性,这也是 PDCs 模型的最大优点,它目前广泛应用于药物筛选、机制研究和个性化治疗等领域,为新药开发和肿瘤生物学研究提供了宝贵的实验平台。然而,PDCs 模型的局限性也不容忽视,值得进一步探讨。其作为体外培养的细胞,缺乏亲代肿瘤微环境,可能导致部分实验结果与体内情况不符。同时,经过长期传代后,部分患者来源细胞系可能会发生遗传漂移,导致与原发肿瘤的特征有所不同^[22]。最后是其培养条件的影响,PDCs 对培养条件要求较高,容易受到培养基成分、细胞密度等因素的影响^[23]。

PDCs 能够真实反映患者肿瘤的遗传特性,在肿瘤研究和新药开发中具有重要价值。然而,该模型在肿瘤微环境和遗传漂移方面,仍须进一步研究和优化。随着技术的发展,患者来源细胞系的应用前景将更加广阔,尤其是在与其他模型(如类器官、异种移植模型)结合使用时,能够更全面地评估肿瘤新药的效果和机制^[24]。

2.2 患者来源类器官 (Patient-Derived Organoids, PDOs)

患者来源类器官模型指的是一种直接来源于患者肿瘤组织的三维培养物,其通过三维培养技术形成,不仅在形态上类似于亲代肿瘤组织的三维结构,还保留了亲代肿瘤的基因组特征、细胞异质性以及部分功能特性^[25]。肿瘤类器官模型能够在体外长期培养并维持亲代组织的分子和遗传特征,使其成为肿瘤新药筛选中的一种新型模型,尤其在个性化医疗领域展现出巨大潜力^[26]。

谈及类器官模型,Hans Clevers 及其团队的研究具有里程碑式的意义。他们首次在全球范围内成功构建了肠道类器官模型,推动了类器官技术的迅速发展^[27]。目前有两种较为主流的类型器官模型构建方案:一种是直接组织来源的类器官,其直接从患者的肿瘤组织中分离出细胞或直接将组织分离为小碎片,继而在体外三维培养条件下形成类器官^[28];另一种是基于成体干细胞或诱导性多能干细胞,通过诱导其分化并在三维培养条件下生成类器官^[29]。

如上所述,PDOs 的最大特点在于能够有效保留亲代组织的组织学和基因组学特征,这样的特点决定了其个性化诊疗的应用潜力。研究人员可以通过类器官模型来筛选针对个体患者的最佳药物组合,从而为临床治疗提供精准指导^[30]。例如,通过在类器官中测试不同化疗药物、靶向药物或免疫疗法的疗效,可以帮助预测患者对特定治疗方案的反

应和敏感性^[31]。同时,类器官保留了肿瘤的遗传异质性和细胞结构,已成为研究肿瘤发生、发展和转移机制的重要工具。研究人员可以在体外利用类器官模型模拟肿瘤的生物过程,并探索关键的信号通路、基因突变及其与肿瘤进展的关系^[32]。对于多种免疫“冷”肿瘤而言,其贫乏的免疫微环境是导致免疫治疗效果不佳的主要原因。而类器官模型在一定程度上能够模拟肿瘤微环境的关键特征,包括细胞间相互作用和血管生成等,这为探索如何改善免疫“冷”肿瘤的微环境提供了新的研究途径和潜在价值^[33]。通过与其他细胞类型(如免疫细胞、基质细胞)的共培养等策略,类器官模型可以用于研究肿瘤与其微环境之间的相互作用,以期揭开更多免疫微环境的面纱,为免疫治疗策略的制定提供指导。近期,来自宾夕法尼亚大学的 Hongjun Song 团队利用患者来源的胶质母细胞瘤类器官(GBM Organoids),成功地构建了一个实时动态的模型,以评估 CAR-T 细胞治疗对胶质母细胞瘤的疗效。通过 PDOs 模型,研究人员能够在体外实时评估 CAR-T 细胞的治疗效果,并观察类器官对治疗的反应。这种个性化的评估方式,不仅可以为胶质母细胞瘤的临床治疗提供更为精准的预测,也能帮助医生为患者量身定制最适合的治疗方案^[34]。尤其是对于一些传统治疗效果不佳的肿瘤类型, PDOs 为临床免疫疗法的研发提供了新的思路和支持。

同样, PDOs 模型仍有一定的局限性。虽然它能够模拟肿瘤的三维结构,但它们并不能完全再现瘤内的微环境,特别是在免疫细胞、血管网络和基质细胞的相互作用方面仍然存在一定局限性^[35]。PDOs 的成长需要精确调控的培养基和严格的培养条件,培养成本较高,更重要的是,其培养的成功率与取得的组织样本质量有很大关系,这在一定程度上限制了大规模高通量药物筛选。此外,不同类型的肿瘤类器官可能需要特定的培养条件,进一步增加了其应用难度。最后是一个标准化问题,患者来源类器官常具较强异质性,而如何标准化类器官的构建和使用仍然是一个挑战,不同实验室之间的实验条件差异可能导致结果的难以再现性问题^[36]。

2.3 细胞系来源异种移植体 (Cell Line-Derived Xenografts, CDX)

细胞系来源异种移植体是通过将人类肿瘤细胞系移植到免疫缺陷小鼠体内而构建的肿瘤模型。这些肿瘤细胞系通常是在体外长期培养和传代的肿瘤细胞,通过移植到小鼠体内而在较短时间内形成实

体瘤^[37]。由于小鼠免疫系统被抑制,移植的人类肿瘤细胞能够在小鼠体内成功生长和增殖,最终形成可供研究的异种移植模型。

CDX 是肿瘤研究中应用最为广泛的动物模型之一,广泛用于抗肿瘤药物的临床前筛选、药效评估和肿瘤生物学研究等^[38]。CDX 操作简便且实验过程高度标准化的特点,使其成为肿瘤研究中的重要工具^[39]。研究人员通过在小鼠体内建立肿瘤模型,应用 CDX 模型来评估 CAR-T 细胞治疗对不同肿瘤细胞的抗肿瘤效果。在该研究中, CDX 模型用于观察 CAR-T 细胞与肿瘤细胞的相互作用,帮助揭示了 Trophoblast 现象(即 CAR 分子转移)如何影响 CAR-T 细胞的功能及其导致的肿瘤抗原逃逸。通过在 CDX 小鼠中模拟肿瘤微环境,研究人员能够更好地了解 CAR-T 细胞在肿瘤治疗中的局限性及其逃逸机制,从而为优化 CAR-T 细胞疗法提供重要的实验依据^[40]。由于小鼠体内肿瘤的生长情况较为稳定, CDX 模型适用于药物剂量优化和疗效比较。CDX 模型也常用于耐药研究,研究人员通过将 ALDH1A3 过表达的胶质母细胞瘤细胞系移植到小鼠体内,建立 CDX 模型,以模拟肿瘤的生长和治疗反应。在该研究中, CDX 模型用于评估糖代谢重编程对肿瘤细胞的影响,特别是 XRCC1 乳酸化对化疗耐药性的贡献。通过观察小鼠体内肿瘤的生长抑制情况,研究人员揭示了 ALDH1A3 过表达导致的代谢改变如何通过乳酸化修饰 XRCC1,增强胶质母细胞瘤的治疗耐药性。CDX 模型在这里的应用为理解肿瘤代谢和耐药机制提供了重要的实验数据,并为开发克服耐药性的新治疗策略提供了依据^[41]。这些研究为理解肿瘤如何逃避药物治疗以及开发克服耐药性的策略提供了有力支持。

CDX 模型构建流程相对简单,其使用经过标准化处理的肿瘤细胞系,能够在体外大量扩增细胞并快速形成肿瘤,是目前基础研究中较为常规的动物模型^[42]。同时,由于使用的是稳定的细胞系,实验的可重复性较高,且可以在不同实验室中进行对比研究。在缺点方面, CDX 模型中使用的细胞系经过长期体外培养,可能已经失去了原始肿瘤的异质性,因此难以完全反映患者肿瘤环境的复杂性。同时,由于 CDX 模型使用免疫缺陷小鼠,无法研究药物对免疫系统的影响,也无法用于免疫疗法的评估。最后,由于小鼠体内环境与人体环境存在差异,导致肿瘤生长行为与人体肿瘤有所不同,影响药物的转化应用^[43]。

2.4 患者来源异种移植模型 (Patient-Derived Xenografts, PDX)

患者来源异种移植模型是将患者的肿瘤组织直接移植到免疫缺陷小鼠体内所形成的异种移植模型^[44]。PDX 模型保留了原始肿瘤的遗传特征、组织结构及异质性,与传统的细胞系来源异种移植模型(CDX)不同,PDX 能够更好地反映亲代患者肿瘤的生物行为。由于能够更接近患者体内肿瘤的真实状态,PDX 模型在个性化医疗、药物开发、耐药性研究和肿瘤生物学研究具有重要价值^[45]。

Jane Visvader 等曾在其综述中探讨了乳腺癌 PDX 模型对于亲代肿瘤基因特征、异质性和肿瘤微环境特征的保留,同时,PDX 模型成功预测了药物临床药效及耐药性^[46]。在 Livio Trusolino 的研究中,其团队通过结直肠癌 PDX 模型发现并证明了 HER2 可作为西妥昔单抗耐药的结直肠癌患者的理想治疗靶点,证明了 PDX 模型在药物耐药机制及新药物靶点研发中的重要作用^[47]。此处值得一提的是 Benjamin Drapkin 团队曾进行的一项联合临床试验(co-clinical trials),研究人员利用来源于患者的 PDX 模型与人类临床试验并行进行,以评估奥拉帕利-替莫唑胺联合疗法对于复发小细胞肺癌的疗效,PDX 模型不仅取得了理想的预测效果,且帮助研究人员识别了几种潜在的、可预测疗效的生物标志物^[48]。这项创新临床试验体现了 PDX 模型在癌症精准诊疗中不可替代的价值。

PDX 模型构建较为复杂,成本高、周期长,但具有独特的优势。其保留了患者肿瘤的遗传特征和异质性,能够准确模拟临床肿瘤的生物行为^[49]。在个性化药物筛选方面,PDX 模型可用于评估不同靶向药物、化疗方案或联合治疗策略在患者特异性肿瘤中的疗效,为临床医生提供精准的治疗选择。同时,PDX 模型还可用于生物标志物的发现和验证,研究人员可以通过该模型分析肿瘤对不同治疗策略的反应,并结合基因组和蛋白组学数据,寻找潜在的生物标志物,从而优化个体化治疗策略,提高患者对靶向和免疫治疗的应答率。PDX 模型广泛用于药物筛选、疗效评估和新药开发,其与临床肿瘤行为的相似性使得药物开发过程更具临床相关性。在局限性方面,PDX 模型的构建较为复杂,成本高且周期长,这使得其在大规模筛选中不如其他模型那么高效。其次,PDX 模型通常是基于免疫缺陷小鼠构建的,这意味着它缺乏完整的免疫系统。因此,PDX 模型无法有效模拟肿瘤免疫微环境的作用,限制了

其在免疫疗法研究中的应用。由于免疫系统的缺失,PDX 模型无法准确评估免疫检查点抑制剂、免疫细胞治疗等免疫治疗方法的疗效。此外,免疫缺陷小鼠的免疫反应与人类患者的免疫反应存在差异,这可能导致其在评估药物免疫学效果时存在一定的局限。因此,尽管 PDX 模型在药物筛选和新药开发中提供了重要的临床相关性,但在肿瘤免疫学研究方面仍然面临着需要进一步优化和改进的挑战^[50]。

2.5 人源化免疫系统小鼠

人源化免疫系统小鼠模型是指通过将人类的免疫细胞或免疫系统的组成部分移植到免疫缺陷小鼠体内,重建类似于人类免疫系统的小鼠模型。这类小鼠在体内拥有部分或大部分功能性的人类免疫系统,因此能够模拟人类的免疫反应,克服了传统小鼠模型中免疫系统的物种差异问题,为免疫治疗药物评估、肿瘤与免疫系统的相互作用研究提供了更加真实的体内环境。

构建人源化免疫系统小鼠模型的核心是将人类的免疫细胞或免疫系统器官移植到免疫缺陷小鼠体内,人外周血单核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs)及人类造血干细胞(Hematopoietic Stem Cells, HSCs)是目前最为常见的移植物来源^[51]。

人源化免疫系统小鼠模型在肿瘤免疫治疗药物研发领域的应用最为广泛。由于这些小鼠具备人类免疫系统,研究人员可以利用它们来评估免疫检查点抑制剂、CAR-T 细胞疗法和其他免疫疗法的疗效和安全性。例如,PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在临床应用中取得了显著疗效,而人源化小鼠模型为该类药物的前期筛选和疗效验证提供了重要的体内平台。在 Zhang 等人的研究中,作者利用人源化免疫系统小鼠模型探讨了 TIGIT 免疫检查点抑制剂对 NK 细胞功能的调控作用^[52]。研究发现,TIGIT 的阻断可以有效防止 NK 细胞的功能衰竭,增强其抗肿瘤免疫能力,显著抑制肿瘤的生长。这项研究展示了人源化免疫系统小鼠在免疫检查点抑制剂机制研究和药效评估中的重要价值。同样是凭借这样的优势,人源化免疫系统小鼠可以用于评估新型癌症疫苗的免疫原性及其诱导的人类抗体反应,这对于开发抗癌疫苗以及治疗性单克隆抗体具有重要应用价值。Lam 等人的研究表明,人源化免疫系统小鼠在新型免疫治疗策略的评估中具有不可替代的作用^[53]。他们通过扩大组织特异性 cDC1 树

突状细胞,显著增强了化疗与免疫治疗的联合作用。研究结果显示,这种方法能够提高免疫治疗的有效性,揭示了人源化小鼠模型在评估复杂免疫治疗组合策略中的应用潜力。由于这些小鼠拥有功能性的人类免疫系统,它们能够模拟疫苗如何在人体中诱导免疫反应,并产生保护性抗体。

人源化免疫系统小鼠模型为免疫系统和免疫疗法研究提供了一个高度相关的体内平台,但是,此模型仍有一些局限性,其构建流程较为复杂,涉及干细胞的分离、移植和免疫系统的重建,并且对实验设备和技术要求较高,构建成本也较为昂贵。其次,尽管人源化小鼠具有部分人类免疫功能,但其免疫系统仍不如人体中的复杂完整^[54]。例如,特定免疫细胞的发育和功能可能受到小鼠宿主环境的限制,致使研究成果出现偏差^[55]。

2.6 基因工程化小鼠 (Genetically Engineered Mouse Models, GEMMs)

基因工程化小鼠 (Genetically Engineered Mouse Models, GEMMs) 是通过多种基因编辑技术对小鼠基因组进行精确修饰和操控,以研究特定基因功能或模拟人类疾病的动物模型^[56]。这些模型可以通过引入、删除、突变或调控小鼠体内的基因,来研究这些基因在生物学过程或疾病中的作用。

基因工程化小鼠模型的构建是一个复杂且漫长的过程,其核心在于基因编辑技术。目前有三种用于肿瘤研究的主流模型,包括转基因鼠、基因敲除鼠及条件基因敲除鼠,其构建模式各有不同。转基因鼠是通过向小鼠基因组中随机插入外源基因(即转基因),使小鼠表达特定的外源基因或蛋白质,其需要一个包含启动子的载体实现,如 CMV 启动子,以实现目的基因表达;基因敲除鼠是通过去除或使特定基因失活,以研究该基因的功能及其在疾病中的作用,CRISPR-Cas9 是目前最常用的基因编辑技术^[57];而条件基因敲除鼠允许研究人员在特定的时间点或特定组织中敲除目标基因,目前主要通过引入 Cre-LoxP 系统,实现目标基因的特定位置特异性敲除,其避免全身性基因敲除对小鼠生存或发育造成的致命影响^[58]。

基因工程化小鼠模型为研究肿瘤耐药性机制提供了理想的平台。通过在鼠中引入与肿瘤耐药性相关的基因突变,研究人员可以研究肿瘤如何逃避药物治疗,并测试克服耐药性的策略。EGFR 基因突变存在于我国大部分肺癌患者中,为克服耐药问题,针对 EGFR 突变的药物目前已研发至第三代,

以奥西替尼 (AZD9291) 为代表。然而不幸的是,奥西替尼也正在出现耐药反应^[59]。而基因工程化小鼠模型在耐药机制的研究方面体现出其独到价值。来自耶鲁大学的 Katerina 等人通过 CRISPR-Cas9 基因编辑技术在小鼠体内揭示了可能与奥西替尼耐药相关的肿瘤抑制基因,具有较重要的临床意义^[60]。研究发现,TP53、RB1 和 LKB1 等肿瘤抑制基因的突变或丧失与肿瘤细胞对奥西替尼的耐药性密切相关。具体来说,TP53 的功能丧失促进了肿瘤细胞的增殖和生长,加速了耐药的发生;RB1 的缺失则通过失控的细胞周期驱动肿瘤进展;而 LKB1 基因的突变则改变了细胞代谢,进一步促使耐药性的发展。这些发现不仅加深了我们对奥西替尼耐药机制的理解,也为未来临床中克服耐药性提供了新的理论依据和治疗方向。在多种癌症研究中,通过引入与转移和耐药性相关的基因(如 MET 扩增、KRAS 突变),基因工程化小鼠能够帮助研究肿瘤从初始耐药向获得性耐药的转变过程,并测试新型药物或药物组合对克服耐药性的有效性^[61]。

同时,基因工程化小鼠模型还常用于验证潜在靶点的有效性。在新药研发中,选择正确的靶点对于药物的成功至关重要,而基因工程化小鼠的靶点常作为更高级别的实验证据。通过在鼠中敲除或过表达特定靶点,研究人员可以评估该靶点对肿瘤的影响,从而为药物靶点的开发提供科学依据。

以 CRISPR-Cas9 为代表的基因编辑技术持续推动着基因工程化小鼠模型的发展,较前述模型而言,基因工程化小鼠模型对于靶点及靶向药物的研发更具价值,但是其技术更为复杂,价格昂贵且建模周期更长,在一定程度上也会影响临床转化效率^[62]。

3 肿瘤新药研发技术瓶颈及展望

据统计,2020年,我国癌症新增病例数已达457万例(占全球总数的23.7%),癌症死亡病例数达300万(占全球总数的30%),疾病负担极为严峻^[63]。2016年,国务院印发实施《“健康中国2030”规划纲要》,将总体癌症5年生存率提高15%作为战略目标,充分体现了国家对肿瘤防治领域的关注。近10年来,我国持续推进药物研发市场的改革,鼓励创新药物研发,癌症药物研发市场自然是重中之重。我国的创新药物 (Investigational New Drug, IND) 申报数量屡创新高,而获批的新药数量却相对较少^[64]。以我国的肿瘤新药研发现状为例,目前新

药研发面临着诸多重要的技术瓶颈。

在肿瘤新药研发中,肿瘤特异性靶点识别是首要瓶颈之一。目前癌症新药开发仍然以 CD19、PD-1、EGFR 等靶点为主,创新性靶点的发现是新药研发的理论基础^[65]。高通量基因组学、蛋白质组学和代谢组学等新技术的应用,通过识别肿瘤的突变和异常分子,可以帮助发现治疗的靶点。系统生物学和人工智能技术通过网络生物学方法对潜在靶点进行功能预测,并通过 CRISPR-Cas9 工具对其进行验证。这样的方法有助于从众多基因和蛋白中筛选出具有治疗潜力的靶点,提供基础来开发新的治疗药物。

药物疗效、毒性及耐药性的准确预测是新药研发中的关键环节,而这需要更精准的临床前模型提供高质量证据。通过结合多组学分析技术,可以更高效地预测药物的代谢路径及潜在毒性反应。药物代谢动力学模型、毒性评价方法及耐药性研究与临床数据和高通量筛选数据的结合,有助于精确预测药物在人体内发挥作用的机制及可能的毒副作用。通过体外细胞模型、类器官和动物模型进行早期毒性和耐药性评估,能够为临床试验的顺利进展提供可靠保障。

个性化治疗方案的制定是癌症精准治疗的核心目标。基于肿瘤的基因组特征和个体生物标志物,制定个性化的治疗策略,可以帮助选择潜在的、合适的治疗药物并优化治疗方案。类器官模型可以为个体患者提供精准的药物筛选,结合临床数据,构建个性化治疗决策支持系统,进一步提高治疗的有效性和安全性。

最后,降低研发成本并提高转化效率是肿瘤新药研发中重要的组成部分。利用替代模型,如计算机模拟和外部模型(如类器官、动物模型),可以在早期预测药物的成功率,减少临床前试验失败带来的成本浪费。同时,创新药物研发流程,利用新的诊断工具和技术手段缩短研发周期。在创新药物的开发中,积极推进基础研究与临床研究的结合,促进科研成果的临床转化,并通过争取政府资金和政策支持,进一步优化资源配置和提升转化率。

笔者认为,机制创新一定是推动新药研发的重要基础。通过不断探索新的靶点和治疗机制,创新技术手段如基因编辑、蛋白质组学和 AI 人工智能算法的应用,有助于加速肿瘤生物学机制的解码,从而开发出更具针对性的创新药物。以临床价值为导向,意味着药物的开发必须以患者为中心,确保新药不

仅在实验室有效,还能切实解决临床需求。通过个性化治疗方案的开发,能够根据患者的不同生物标志物特征,提供最优的治疗选择。以循证医学作为路径,通过严谨的临床试验设计和科学验证,确保每一项新药都经过全面的有效性和安全性的评估。多中心、大样本的临床数据能够为临床应用提供强有力的高级别循证医学证据支持。最后,以质量管理为保障,确保从药物研发到生产的每一个环节都符合国际标准,保障药物质量的稳定性和可靠性,最大程度上保障患者用药安全。这四个环节相辅相成,或可共同提升新药开发的效率和成功率,并促进肿瘤治疗的精准化和个性化。

4 讨论

临床前研究模型在肿瘤新药研发中起着至关重要的作用,涵盖从药物筛选、机制探索、疗效预测到安全性评估的各个阶段,是从实验室发现到临床转化的关键研究环节。最后,笔者将以上所述的几种模型进行综合比较(表 1)。

PDC 广泛应用于药物早期开发阶段,然而,其缺乏肿瘤微环境的复杂性,尤其是在免疫疗法研究中存在局限。同时,经过长期传代,PDC 可能经历遗传漂移,使得其遗传特性与原始肿瘤存在差异,降低了其临床转化的相关性^[66]。相比之下,PDO 较好地保留了患者肿瘤的遗传特性和细胞异质性,适用于个性化药物筛选和机制研究。然而,PDO 的培养成本高,操作复杂,且尚未完全重现体内微环境中的关键因素(如免疫细胞、血管网络等),这限制了其在大规模药物筛选中的应用。PDO 的标准化问题也在不同实验室间存在较大差异,增加了跨研究结果的可重复性问题^[67]。

另一方面,CDX 提供了一个评估药物体内疗效的简单模型,是早期药效验证的常用工具。然而,CDX 模型使用的细胞系经过长期传代,遗传和表型特性已与原始肿瘤存在显著差异,缺乏肿瘤异质性和原发肿瘤的复杂性。此外,由于使用免疫缺陷小鼠,CDX 模型无法模拟肿瘤与免疫系统的相互作用,限制了其在免疫疗法研究中的应用^[68]。相比之下,PDX 能较好地模拟个体化肿瘤的生物行为,广泛用于新药开发中的耐药机制研究和个性化药物筛选。然而,PDX 模型构建复杂、成本昂贵且时间较长,难以应用于高通量药物筛选。此外,由于同样使用免疫缺陷小鼠,PDX 无法模拟免疫系统与肿瘤的相互作用,无法用于评估免疫疗法的效果^[69]。

表 1 肿瘤新药研发临床前模型比较

Table 1 Comparison of Preclinical Models for Tumor Drug Development

模型	应用	优点	缺点
患者来源肿瘤细胞系(PDC)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 药物筛选研究 ➢ 临床前疗效评价 ➢ 药效学研究 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 易培养 ➢ 流程标准化 ➢ 易基因改造 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 缺乏免疫微环境 ➢ 临床预测性一般 ➢ 传代后基因漂移
肿瘤类器官/球体(PDO)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 评估肿瘤异质性影响 ➢ 培养肿瘤/免疫细胞模型 ➢ 治疗选择评估 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 易培养 ➢ 单个患者可构建多个类器官 ➢ 生物标记物评估 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 培养成功率问题 ➢ 缺乏免疫微环境关键因素
细胞系来源的异种移植(CDX)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 候选疗法筛选 ➢ 皮下植入组织/器官(原位移植) ➢ 肿瘤治疗药物,包括细胞疗法 ➢ 可用于评估转移性肿瘤 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 易运输 ➢ 易获取 ➢ 流程标准化 ➢ 存在 Luc 表达 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 预测性一般 ➢ 建立时间久;可能基因漂移 ➢ 需要免疫缺陷小鼠;难以评估免疫介导的反应
患者来源的异种移植(PDX)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 药物筛选研究 ➢ 功效研究 ➢ 药效学研究 ➢ 药物耐受机制探索 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 与亲代患者肿瘤组织学“保真” ➢ 特征明显 ➢ 已报道用于预测临床预后 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 需要免疫缺陷小鼠 ➢ 建立难度较大 ➢ 部分肿瘤类型获取受限 ➢ 生长缓慢 ➢ 费用高昂
人源化免疫系统小鼠	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 探索无鼠源替代抗体的疗法 ➢ 在小鼠模型中探索人的免疫反应 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 评估人基因靶点抗体 ➢ 可用于 CDX/PDX ➢ 模拟人免疫系统 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 费用高昂 ➢ 次优的免疫系统 ➢ 模型同种异体免疫 ➢ 移植抗宿主病
基因工程化小鼠(GEMMs)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 特异驱动突变研究 ➢ 反应机制研究 ➢ 靶向肿瘤免疫微环境 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 可靠的间质生物学 ➢ 相关遗传驱动因素 ➢ 移植衍生模型构建 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 建立难度较大 ➢ 许可证昂贵 ➢ 新型抗体较少 ➢ 滚动研究登记

为克服传统小鼠模型在免疫研究中的局限,人源化免疫系统小鼠通过移植人类造血干细胞或免疫细胞,于小鼠体内重建部分人类免疫系统,为研究肿瘤免疫治疗(如免疫检查点抑制剂、CAR-T 细胞疗法)提供了重要平台。人源化免疫系统小鼠能够在体内模拟人类免疫系统与肿瘤的相互作用,有助于研究免疫疗法的作用机制和疗效。然而,人源化免疫系统小鼠的免疫重建不完全,且小鼠与人类之间在免疫反应和生理条件上存在差异,这可能导致某些研究结果难以完全转化至临床^[70]。与此同时,这种模型的构建和维护成本较高,操作复杂,限制了其在大规模筛选中的应用。基因工程化小鼠则通过精确操控特定基因,能够模拟肿瘤发生的自然过程,适合研究特定致癌基因或肿瘤抑制基因的功能。GEMMs 在靶向药物开发、基因功能验证及早期肿瘤发生机制研究中具有重要应用价值,但其构建过程复杂、周期长,且由于小鼠和人类在生物学上的差异,限制了其在临床相关性研究中的应用。此外,基因敲除可能引发全身性表型异常,使得研究特定组织的肿瘤机制更具挑战性^[71]。

综上所述,肿瘤新药研发需要结合不同的模型,以克服单一模型的局限性。PDC 和 PDO 模型适用于早期筛选,PDX 和 GEMMs 则更适用于临床前研究和靶点验证,而人源化免疫系统小鼠为免疫疗法提供了独特的研究平台。目前看来,单一模型无法全面反映肿瘤的复杂性,未来的新药研发将更加依赖 PDC、PDO、PDX、人源化小鼠模型及 GEMMs 等多模型的协同使用,通过整合不同模型的优势,提高药物筛选和疗效评估的准确性;未来,多模型的结合对于一个高质量的临床前研究而言是必不可少的。其次,大数据和人工智能(AI)技术的融合将为临床前研究带来革命性变化。基于多组学数据(基因组学、转录组学、蛋白质组学等)的整合分析,可以更全面地揭示肿瘤的分子机制。AI 技术,尤其是机器学习和深度学习算法,能够对复杂的生物学数据进行高效分析,预测药物敏感性、耐药机制和潜在的靶点,从而加速新药研发进程。随着技术的不断进步,肿瘤新药研发模型必将朝着更加个性化、精确化、动态化和高效化的方向发展^[72]。笔者相信,通过整合多组学数据、引入人源化技术、动态模拟肿瘤微环境

以及利用自动化和大数据分析技术,未来的模型将能够更好地反映肿瘤的复杂性,以大幅提高新药开发的效率和临床转化的成功率。

参 考 文 献

- [1] Irurzun-Arana I, Rackauckas C, McDonald TO, et al. Beyond deterministic models in drug discovery and development. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2020, 41(11): 882—895.
- [2] Sajjad H, Imtiaz S, Noor T, et al. Cancer models in preclinical research: A chronicle review of advancement in effective cancer research. *Animal Models and Experimental Medicine*, 2021, 4(2): 87—103.
- [3] Houghton PJ, Kurmasheva RT. Challenges and opportunities for childhood cancer drug development. *Pharmacological Reviews*, 2019, 71(4): 671—697.
- [4] Laetsch TW, DuBois SG, Bender JG, et al. Opportunities and challenges in drug development for pediatric cancers. *Cancer Discovery*, 2021, 11(3): 545—559.
- [5] Anastasiou P, Moore C, Rana S, et al. Combining RAS (ON) G¹²C-selective inhibitor with SHP2 inhibition sensitises lung tumours to immune checkpoint blockade. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 8146.
- [6] Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Rα2 in recurrent glioblastoma: Phase 1 trial interim results. *Nature Medicine*, 2024, 30(5): 1320—1329.
- [7] Sadee W, Wang DX, Hartmann K, et al. Pharmacogenomics: Driving personalized medicine. *Pharmacological Reviews*, 2023, 75(4): 789—814.
- [8] Markowitz GJ, Ban Y, Tavarez DA, et al. Deficiency of metabolic regulator PKM2 activates the pentose phosphate pathway and generates TCF1⁺ progenitor CD8⁺ T cells to improve immunotherapy. *Nature Immunology*, 2024, 25(10): 1884—1899.
- [9] Honkala A, Malhotra SV, Kummar S, et al. Harnessing the predictive power of preclinical models for oncology drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(2): 99—114.
- [10] Wakefield L, Agarwal S, Tanner K. Preclinical models for drug discovery for metastatic disease. *Cell*, 2023, 186(8): 1792—1813.
- [11] Stribbling SM, Beach C, Ryan AJ. Orthotopic and metastatic tumour models in preclinical cancer research. *Pharmacology & Therapeutics*, 2024, 257: 108631.
- [12] Xu R, Zhou XT, Wang SK, et al. Tumor organoid models in precision medicine and investigating cancer-stromal interactions. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 218: 107668.
- [13] Sharma MP, Shukla S, Misra G. Recent advances in breast cancer cell line research. *International Journal of Cancer*, 2024, 154(10): 1683—1693.
- [14] Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 206.
- [15] Walsh NC, Kenney LL, Jangalwe S, et al. Humanized mouse models of clinical disease. *Annual Review of Pathology*, 2017, 12: 187—215.
- [16] Hill W, Caswell DR, Swanton C. Capturing cancer evolution using genetically engineered mouse models (GEMMs). *Trends in Cell Biology*, 2021, 31(12): 1007—1018.
- [17] Gea-Mallorqui E, Rowland-Jones S. Rethinking pDCs: A questionable ally in immunity? *Nature Reviews Immunology*, 2024, 24(8): 542.
- [18] Lee JK, Liu ZQ, Sa JK, et al. Pharmacogenomic landscape of patient-derived tumor cells informs precision oncology therapy. *Nature Genetics*, 2018, 50(10): 1399—1411.
- [19] Hallin J, Bowcut V, Calinisan A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS^{G12D} inhibitor. *Nature Medicine*, 2022, 28(10): 2171—2182.
- [20] Song SM, Xu Y, Huo LF, et al. Patient-derived cell lines and orthotopic mouse model of peritoneal carcinomatosis recapitulate molecular and phenotypic features of human gastric adenocarcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1): 207.
- [21] Knudsen ES, Balaji U, Mannakee B, et al. Pancreatic cancer cell lines as patient-derived avatars: Genetic characterisation and functional utility. *Gut*, 2018, 67(3): 508—520.
- [22] Ben-David U, Siranosian B, Ha G, et al. Genetic and transcriptional evolution alters cancer cell line drug response. *Nature*, 2018, 560(7718): 325—330.
- [23] Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, et al. Application of prostate cancer models for preclinical study: advantages and limitations of cell lines, patient-derived xenografts, and three-dimensional culture of patient-derived cells. *Cells*, 2019, 8(1): 74.
- [24] Qu JJ, Kalyani FS, Liu L, et al. Tumor organoids: Synergistic applications, current challenges, and future prospects in cancer therapy. *Cancer Communications*, 2021, 41(12): 1331—1353.
- [25] Boilève A, Cartry J, Goudarzi N, et al. Organoids for functional precision medicine in advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2024, 167(5): 961—976. e13.
- [26] Chen P, Zhang X, Ding RB, et al. Patient-derived organoids can guide personalized-therapies for patients with advanced breast cancer. *Advanced Science*, 2021, 8(22): e2101176.
- [27] Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nature Reviews Cancer*, 2018, 18(7): 407—418.
- [28] Jacob F, Salinas RD, Zhang DY, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity. *Cell*, 2020, 180(1): 188—204. e22.
- [29] Shi YH, Inoue H, Wu JC, et al. Induced pluripotent stem cell technology: A decade of progress. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(2): 115—130.
- [30] Done AJ, Birkeland AC. Organoids as a tool in drug discovery and patient-specific therapy for head and neck cancer. *Cell Reports Medicine*, 2023, 4(6): 101087.

- [31] Pan CQ, Zhai Y, Wang C, et al. Poliovirus receptor-based chimeric antigen receptor T cells combined with NK-92 cells exert potent activity against glioblastoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2024, 116(3): 389–400.
- [32] Dong C, Meng XX, Zhang T, et al. Single-cell EpiChem jointly measures drug-chromatin binding and multimodal epigenome. *Nature Methods*, 2024, 21(9): 1624–1633.
- [33] Polak R, Zhang ET, Kuo CJ. Cancer organoids 2.0: Modelling the complexity of the tumour immune microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 2024, 24(8): 523–539.
- [34] Logun M, Wang X, Sun YS, et al. Patient-derived glioblastoma organoids as real-time avatars for assessing responses to clinical CAR-T cell therapy. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(2): 181–190. e4.
- [35] Xu HX, Jiao DC, Liu AG, et al. Tumor organoids: Applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1): 58.
- [36] Veninga V, Voest EE. Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1190–1201.
- [37] Long Y, Xie B, Shen HC, et al. Translation potential and challenges of *in vitro* and murine models in cancer clinic. *Cells*, 2022, 11(23): 3868.
- [38] Ben-David U, Beroukhi R, Golub TR. Genomic evolution of cancer models: Perils and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 19(2): 97–109.
- [39] Inoue T, Terada N, Kobayashi T, et al. Patient-derived xenografts as *in vivo* models for research in urological malignancies. *Nature Reviews Urology*, 2017, 14(5): 267–283.
- [40] Zhai Y, Du YC, Li GZ, et al. Trogocytosis of CAR molecule regulates CAR-T cell dysfunction and tumor antigen escape. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 457.
- [41] Li GZ, Wang D, Zhai Y, et al. Glycometabolic reprogramming-induced XRCC1 lactylation confers therapeutic resistance in ALDH1A3-overexpressing glioblastoma. *Cell Metabolism*, 2024, 36(8): 1696–1710. e10.
- [42] Olson B, Li YD, Lin Y, et al. Mouse models for cancer immunotherapy research. *Cancer Discovery*, 2018, 8(11): 1358–1365.
- [43] Zhong WY, Myers JS, Wang F, et al. Comparison of the molecular and cellular phenotypes of common mouse syngeneic models with human tumors. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 2.
- [44] Lai YX, Wei XR, Lin SH, et al. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research. *Journal of Hematology & Oncology*, 2017, 10(1): 106.
- [45] Zanella ER, Grassi E, Trusolino L. Towards precision oncology with patient-derived xenografts. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, 19(11): 719–732.
- [46] Whittle JR, Lewis MT, Lindeman GJ, et al. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. *Breast Cancer Research*, 2015, 17(1): 17.
- [47] Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatients”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discovery*, 2011, 1(6): 508–523.
- [48] Farago AF, Yeap BY, Stanzione M, et al. Combination olaparib and temozolomide in relapsed small-cell lung cancer. *Cancer Discovery*, 2019, 9(10): 1372–1387.
- [49] Janitri V, ArulJothi KN, Ravi Mythili VM, et al. The roles of patient-derived xenograft models and artificial intelligence toward precision medicine. *MedComm*, 2024, 5(10): e745.
- [50] Byrne AT, Alf erez DG, Amant F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(4): 254–268.
- [51] De La Rochere P, Guil-Luna S, Decaudin D, et al. Humanized mice for the study of immuno-oncology. *Trends in Immunology*, 2018, 39(9): 748–763.
- [52] Zhang Q, Bi JC, Zheng XD, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nature Immunology*, 2018, 19(7): 723–732.
- [53] Lam B, Kung YJ, Lin J, et al. *In situ* vaccination via tissue-targeted cDC1 expansion enhances the immunogenicity of chemoradiation and immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 2024, 134(1): e171621.
- [54] Sun LG, Jin CH, Tan SL, et al. Human immune system mice with autologous tumor for modeling cancer immunotherapies. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 591669.
- [55] Shultz LD, Ishikawa F, Greiner DL. Humanized mice in translational biomedical research. *Nature Reviews Immunology*, 2007, 7(2): 118–130.
- [56] Webster JD, Santagostino SF, Foreman O. Applications and considerations for the use of genetically engineered mouse models in drug development. *Cell and Tissue Research*, 2020, 380(2): 325–340.
- [57] Weber J, Rad R. Engineering CRISPR mouse models of cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2019, 54: 88–96.
- [58] Deng CX. Conditional knockout mouse models of cancer. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2014(12): 1217–1233.
- [59] Chen PX, Liu YH, Wen YK, et al. Non-small cell lung cancer in China. *Cancer Communications*, 2022, 42(10): 937–970.
- [60] Foggetti G, Li C, Cai HC, et al. Genetic determinants of EGFR-driven lung cancer growth and therapeutic response *in vivo*. *Cancer Discovery*, 2021, 11(7): 1736–1753.
- [61] Mallya K, Gautam SK, Aithal A, et al. Modeling pancreatic cancer in mice for experimental therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 2021, 1876(1): 188554.
- [62] Day CP, Merlino G, Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: A maze of opportunities and challenges. *Cell*, 2015, 163(1): 39–53.

- [63] Qi JL, Li ML, Wang LJ, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: An analysis of national mortality surveillance data. *The Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e943—e955.
- [64] Wang F, Ruan DY, Xu RH. Challenges and opportunities in oncology drug development and clinical research in China. *Cell*, 2024, 187(7): 1578—1583.
- [65] Jin HJ, Wang LQ, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: Background, advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(3): 213—234.
- [66] Zhang ZT, Hui LJ. Progress in patient-derived liver cancer cell models: A step forward for precision medicine. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2023, 55(11): 1707—1717.
- [67] Ren XX, Chen WK, Yang QX, et al. Patient-derived cancer organoids for drug screening: Basic technology and clinical application. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2022, 37(8): 1446—1454.
- [68] Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, et al. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *The EMBO Journal*, 2019, 38(15): e101654.
- [69] Liu YH, Wu WT, Cai CJ, et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: Technologies and applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 160.
- [70] Chen AN, Neuwirth I, Herndler-Brandstetter D. Modeling the tumor microenvironment and cancer immunotherapy in next-generation humanized mice. *Cancers*, 2023, 15(11): 2989.
- [71] Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH, et al. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Molecular Medicine*, 2016, 9(2): 137—153.
- [72] Yang F, Darsey JA, Ghosh A, et al. Artificial intelligence and cancer drug development. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2022, 17(1): 2—8.

Current Status and Prospects of Preclinical Evaluation Models for Cancer Drug Development

Wei Zhang^{1,2,3,4*} Chen Wang¹ Tao Jiang^{1, 2, 3, 4}

1. *Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100190, China*

2. *Glioma Clinical Diagnosis and Research Center, Capital Medical University, Beijing 100190, China*

3. *Beijing Institute for Brain Disorders, Institute of Brain Tumor Research, Beijing 100190, China*

4. *China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China*

Abstract With the continuous rise in cancer incidence, the development of new cancer drugs has become increasingly important. Effective preclinical evaluation models are essential for assessing the safety and efficacy of new drugs. This article reviews several commonly used preclinical evaluation models, including patient-derived cell lines (PDCs), patient-derived organoids (PDOs), cell line-derived xenografts (CDX), patient-derived xenografts (PDX), humanized immune system mice, and genetically engineered mice (GEMMs). Patient-derived cell lines are fundamental models widely used for drug screening and mechanism research. Organoid models, with their three-dimensional structure, better simulate the tumor microenvironment. PDX models play an important role in personalized treatment research. Humanized immune system mice are crucial tools in immunotherapy studies, while genetically engineered mice, through precise genetic modifications, simulate the occurrence and progression of human tumors. This article evaluates the strengths and weaknesses of these models and explores how technological advancements influence preclinical evaluation.

Keywords novel anticancer drugs; preclinical models; organoids; tumor-bearing mice; patient-derived xenografts; humanized immune system mice

张 伟 首都医科大学附属北京天坛医院主任医师,教授,博士生导师。研究方向为脑胶质瘤的微创手术与免疫治疗。承担国家自然科学基金及省部级科研项目 20 项,授权国家发明专利 11 项。以主要完成人获国家科技进步奖二等奖、教育部科技进步一等奖等科技奖项 6 项。

(责任编辑 陈 鹤 张 强)

* Corresponding Author, Email: zhangwei_vincent@126.com