

# 类器官培养系统

**简化in-vivo分析**

---

**芯片上的“人体”**

## 背景介绍：传统药物测试的困难

传统药物测试在临床研究中的失败率非常高

全球新药研发支出已经从2011年的1360亿美元提升至2018年的1515亿美元，  
预计2020年将达到1598亿美元，CAGR（复合年均增长率）达1.6%。

从预诊到诊断，新化学实体(NCE)的失败率为85%

*(46%由于毒性, 35%由于缺乏疗效)*

每起失败的NCE导致223 M 美元

的经济损失以及更宝贵的时间浪费

每年2500万到1亿起案例

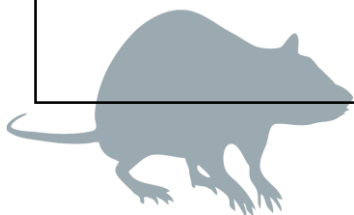
*(美国)*

从动物模型向人类转化率仅为8%

*(肿瘤科)*

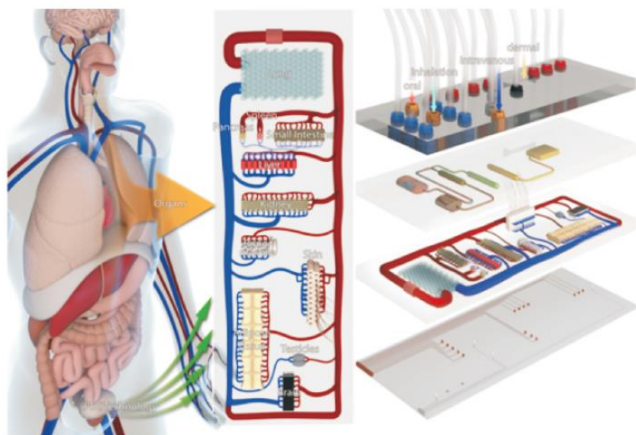
2D & 3D 细胞培养: 无系统性

动物模型: 系统性却不适合人类



## 背景介绍：什么是类器官

类器官是指在结构和功能上都类似来源器官或组织的模拟物，其为成熟器官来源的三维上皮结构，包含干细胞或祖细胞，能够独立扩增并且分化为器官特异性上皮。通过取特定器官的干细胞，或者利用人的人能干细胞定向诱导分化，能获得微型的器官样的三维培养物，而且，多种类器官可以直接从人多能干细胞获取。



类器官是介于普通细胞培养和动物实验之间的新的研究平台，类器官与相应的人体器官相似，含有组成这个器官的大部分细胞类型，具有该器官的组织形态结构，在很大程度上可以模拟体内的器官的真实生理状态。

类器官---体外模型崛起新星：

以 iPS/ES 或成体干细胞为起点，在 3D 环境下，利用细胞因子将干细胞分化成具有各种器官主要组织细胞类型及组织特征的微型结构。类器官虽然是一种体外培养方法，但类器官在很大程度上可以模拟体内的生理环境，具有众多优势：

- PDO ( Patient Derived Organoid ) 对于候选药物有较高的预测能力，且适用于高通量培养，因此可以用来建库，作为有效的药物筛选平台；
- 由于类器官的生长时间较短（数周），可以用作临床试验或患者用药指导的工具，具有开发成精准诊断平台的潜力；
- 由于类器官是由单一干细胞分化而来的，作为分化前体的干细胞可以经过各种基因编辑或转基因技术的改造，用于研究肿瘤的发病机理。

## 背景介绍：类器官的价值

类器官---体外模型崛起新星：

以 iPS/ES 或成体干细胞为起点，在 3D 环境下，利用细胞因子将干细胞分化成具有各种器官主要组织细胞类型及组织特征的微型结构。类器官虽然是一种体外培养方法，但类器官在很大程度上可以模拟体内的生理环境，具有众多优势：

- PDO ( Patient Derived Organoid ) 对于候选药物有较高的预测能力，且适用于高通量培养，因此可以用来建库，作为有效的药物筛选平台；
- 由于类器官的生长时间较短（数周），可以用作临床试验或患者用药指导的工具，具有开发成精准诊断平台的潜力；
- 由于类器官是由单一干细胞分化而来的，作为分化前体的干细胞可以经过各种基因编辑或转基因技术的改造，用于研究肿瘤的发病机理。



new chemical entity；新化学实体；新化学实体（NCE）药物通常是指以前没有被用于治疗疾病的药物，它不包括现存药物的新型盐类、前药、代谢物和酯类等，也不包括已知药物的组合物。一般而言，药物专利的保护对象主要包括产品、制备方法和制药用途专利。其中，化合物产品专利是核心专利，制备方法和制药用途等其他专利都是从属于化合物专利的衍生专利。

类器官可以说是神奇的“多面手”，它能够让我们更好地理解生物发育，帮助我们深入观察人体的变化、检验药物的功能以及再生医学和疾病治疗方法的验证。作为一种工具，类器官技术在研究广泛的对象方面潜力巨大，包括发育生物学、疾病病理学、细胞生物学、再生机制、精准医疗以及药物毒性和药效试验。

类器官不仅是研究组织及器官发生、发展的有效工具，还能用于药物疗效和药物毒理学性质的检测，更重要的是可以利用患者来源的干细胞深入研究疾病的发生机制、进行细胞及基因治疗；通过类器官模拟人类器官组织的生理发育过程和诱导致病，并应用于生物医药和再生医学，已成为目前药物筛选、组织工程和再生医学领域的新热点。

## 背景介绍：类器官的应用方向

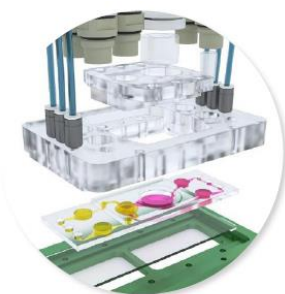


- 基因编辑研究之中，采用CRISPR/Cas9纠正体外遗传异常并能够将健康的转基因细胞再次回输入患者体内之前，使用类器官培养系统来验证转基因细胞的安全性和治疗效果。
- 器官病理学研究之中，使用类器官培养系统来培养人体各个器官，提供了一个人源化的体外平台，来研究血液生理、血液生化对不同器官发育与病理的影响。
- 在药物安全性评估之中，类器官能高度模拟人体状态，从而在制药领域展现出了巨大应用前景，很大程度上能替代动物实验，大大减少药物研制的成本和进行临床前人体实验的时间，同时能更加了解新药的毒性作用和人体对药物的代谢反应。
- 在精准医学应用中，患者衍生的类器官也被证明为有价值的诊断工具。在进行治疗之前，采用从患者样本来源的类器官筛查患者体外药物反应，旨在为癌症患者的护理提供指导并预测治疗结果。已经有学者用大肠癌患者的肿瘤细胞分化形成的类器官建立了一个类器官生物银行，利用类器官来检测人体对药物的敏感性和耐药性，从而将患者的肿瘤类型和药物进行配对，最大限度地发挥药物效用并减少不良反应。

# 技术方案的思路：类器官---在没有病人的情况下测试病人

工厂简介：

- TissUse GmbH，2010年成立，德国柏林
- 起源于柏林工业大学
- 专注于类器官培养系统研究，FDA推荐的技术方案
- 30 名研究员 + 22 名其他员工
- 9 项专利族 + 117 项专利



技术方案的思路：类器官---在没有病人的情况下测试病人

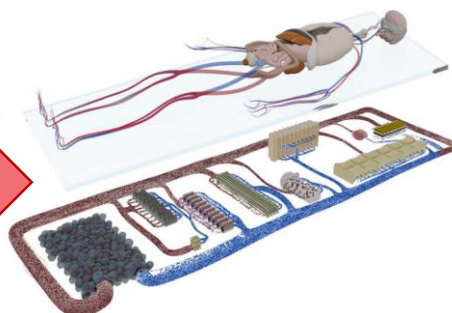
技术路线

为获取更高相关与准确的测试结果，我们开发了人体器官模型的自动芯片测试：

- 配备具有指示相关性的器官模型的芯片，以能够在接触生物体之前检测其安全性和有效性
- 最终为芯片配备患者自身相关病变器官的亚基，以评估整个个性化治疗的效果



多器官人类芯片：  
符合人类又系统化

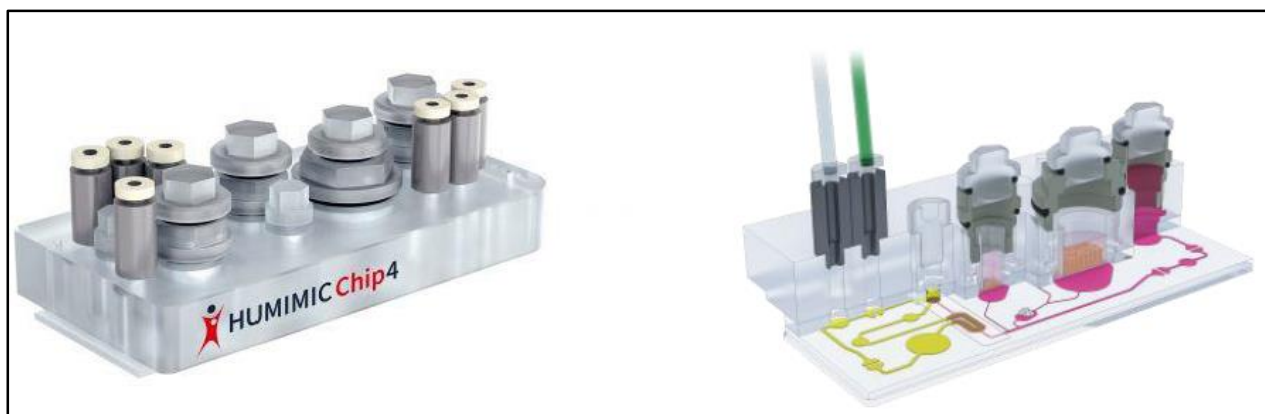


## 技术方案的配套系统：专业化的硬件

迄今为止，三个主要细胞谱系都已经发展出对组织结构进行建模的类器官培养系统。虽然不同的组织需要对应的特定培养方法，但是一般来说，将适当的多能干细胞或者特定组织的祖细胞嵌入Matrigel®或者其他适当的细胞外基质中，培养基则使用含有特定生长因子的细胞培养基模拟维持干细胞群所需的体内信号。在此生长条件下，嵌入的细胞增殖并自我组织成3D类器官结构，并在许多系统中可进行无限期传代和维持培养。

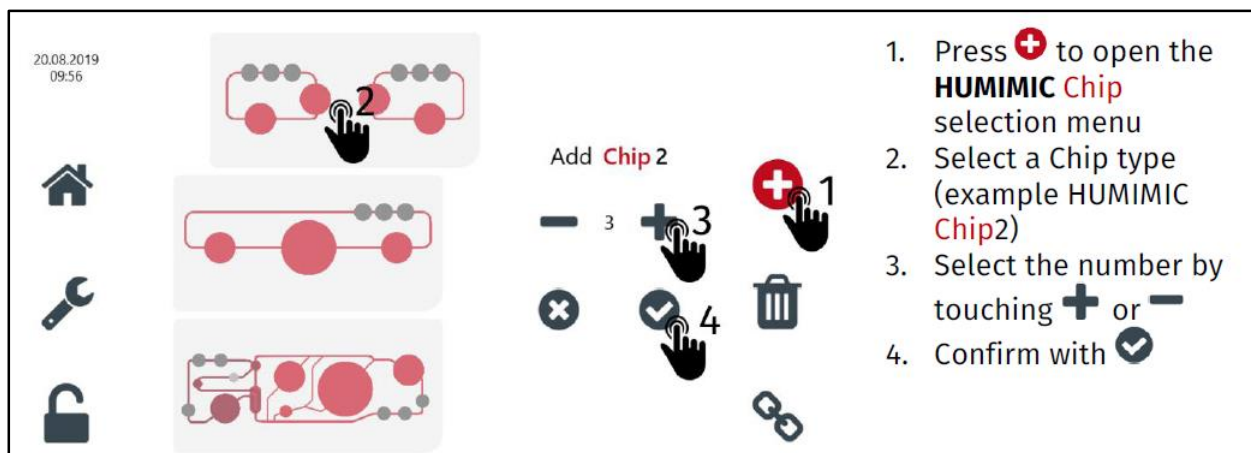
到目前为止，类器官培养已用于各种组织，其中包括肠道、肝脏、胰腺、肾脏、前列腺、肺、视杯以及大脑。

TissUse Control Unit 是专门设计用于在芯片上进行多重类器官培养的系统。该系统能够模拟人体内生理环境，包括温度，湿度，气流，压力，液体流动等等，芯片底部有不通的微流道设计，针对不同的器官，可以单独设置提供相应的培养条件，提供精准的培养和分化环境。能高效均一的获得用于研究或药物筛选的类器官，具有较好的重复性。自动化细胞培养、分化一体设备可以高效提高类器官定向分化成功率。包括：自动培养模块；自动换液模块（可以执行至少多种不同的培养基/溶液的换液操作）。该系统能同时培养4种不同的类器官，通过微流控联在一起，进行多器官串联培养研究。

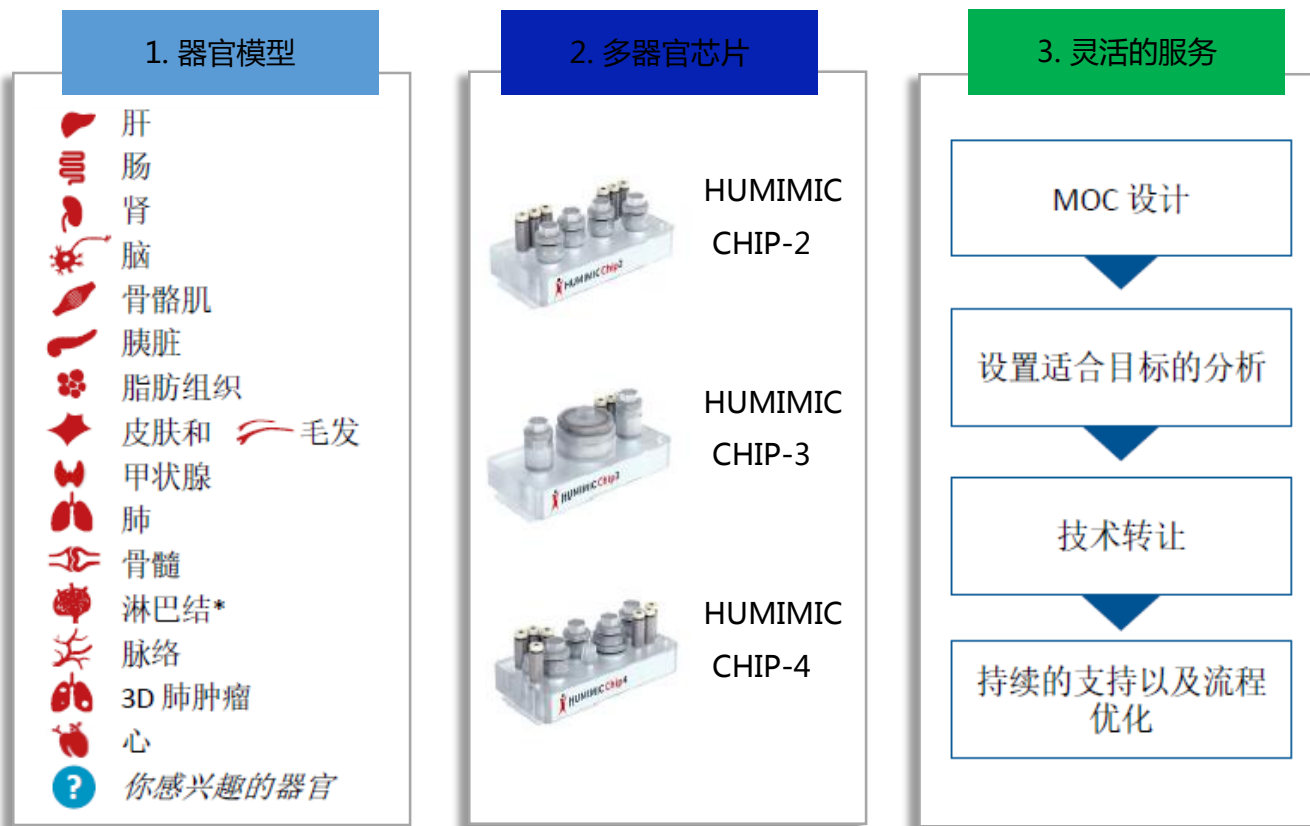


# 技术方案的配套系统：专业化的软件

TissUse Control Unit 自带液晶触摸控制屏，无需外接电脑，软件操控非常友好，可以自主设置每个器官芯片的培养条件，包括温度，压力，真空百分比，时间等参数，来达到器官培养的最佳条件。此外，TissUse Control Unit不需要除了器官芯片之外的耗材，也不需要频繁繁琐的维护，半年进行一个维护校准即可，使用维护成本较低。



技术方案的组成：特定细胞、芯片系统、技术服务





# 技术方案的特点和价值

技术方案的特点：安全性、有效性、可预测性

## 创新的解决方案

- ✓ 接触生物体之前的风险评估
- ✓ 提前充分地了解潜在的效果和问题

## 灵活，高效，可靠

- ✓ 灵活的分析设计-根据个案的特定需求调整设置
- ✓ 100%可靠的执行，以及可重现的结果

## 专业团队的支持

- ✓ 拥有长期专业知识的经验丰富的团队(34项MOC出版物)
- ✓ 与跨国制药、化学和化妆品公司成功合作的参考案例
- ✓ FDA的大力支持

技术方案的价值：您如何从我们的多器官芯片中受益？

## 设计

- ✓ 我们为您创建独有的MOC
- ✓ 我们在内部远程开发适合目标的分析

## 建造

- ✓ 我们将技术带到您的身边: 量身定制的MOC和控制单元

## 运行

- ✓ 我们为整个过程提供专有技术，培训和易耗品提供支持 (例如MOC和MOC的附件)
- ✓ 您可以完全控制预算并且按照自己的进度进行测试

# 技术方案的价值

技术方案的价值：减少NCE失败率，节省研发成本

预估每年花费在疾病模型临床前效果测试的支出为

**612 M 美元**

预估每年花费在疾病模型临床前ADME-TOZ测试的

支出为**260 M 美元**

每个阶段可节省成本:

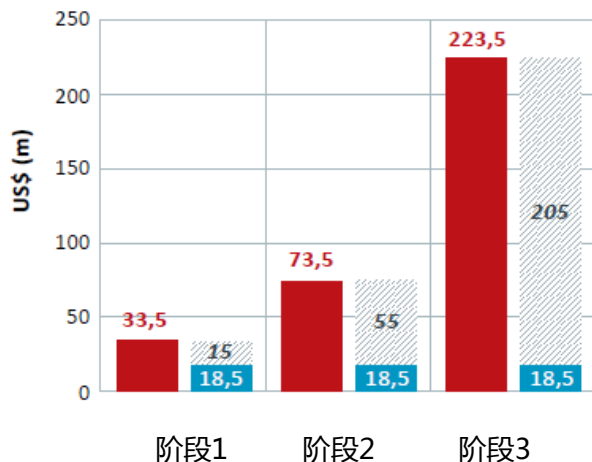
阶段I : US\$ 15 m

阶段II: : US\$ 55 m

阶段III: : US\$ 205 m

避免NCE失败所节约的成本

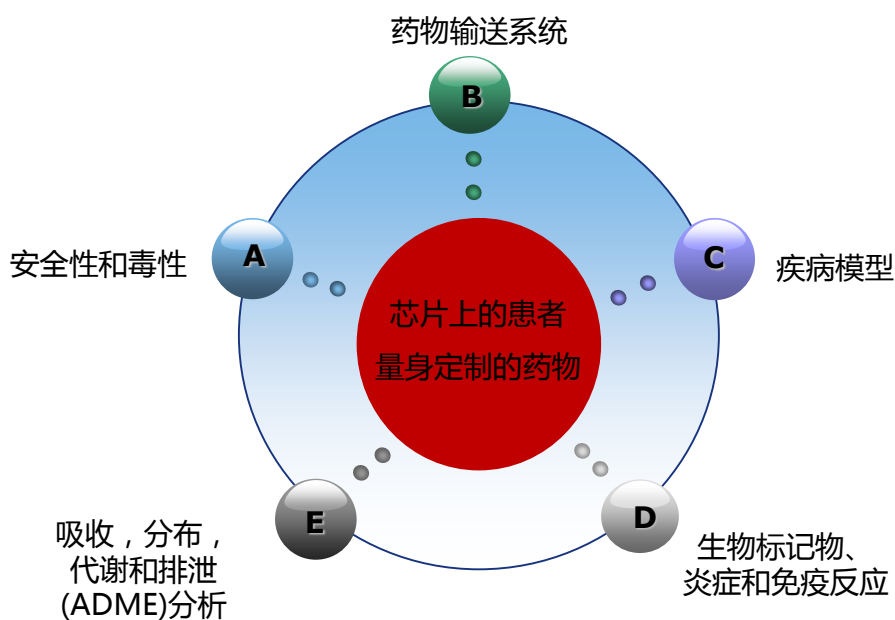
■ 每起NCE失败的成本  
■ 每起NCE成功的成本



S. M. Paul et Al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge.

Nature Reviews Drug Discovery. 2010. (9), 205-214.

技术方案的价值：适用于多种应用场景的高度灵活的平台



## 技术方案的升级：AutoLab进一步提高解决方案的效率

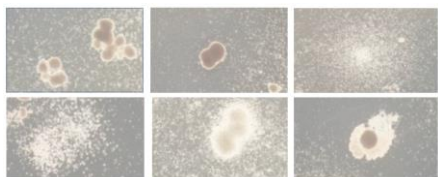
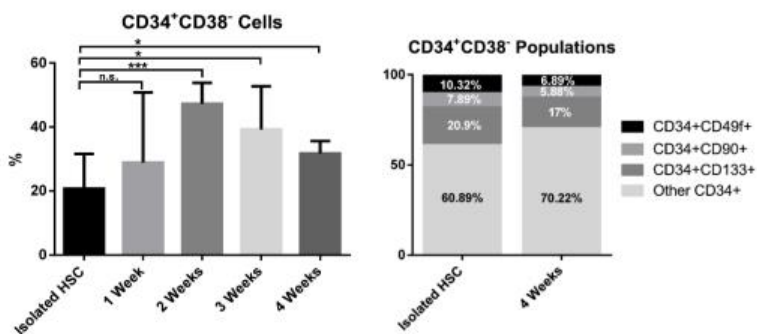
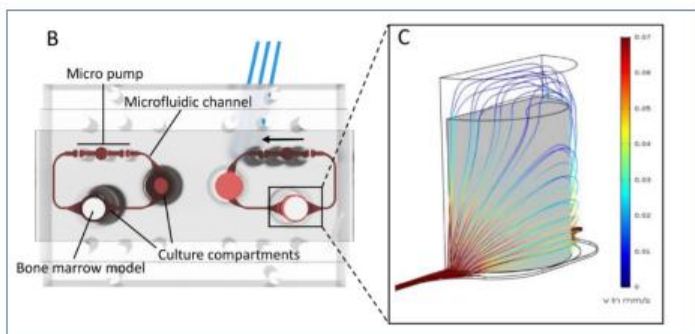
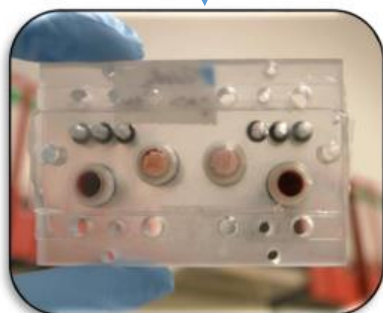


- 自动芯片操作（每个设备同时控制24个芯片）
- 集成冷藏和微流控以及显微监控等功能
- 自动换液，自动采样，适用于不同样品
- 全自动培养，可定制芯片的数量

# 应用案例-1：Bone marrow骨髓（评估家族内骨髓毒性）

hMSC + 人骨髓CD34+细胞

7d培养

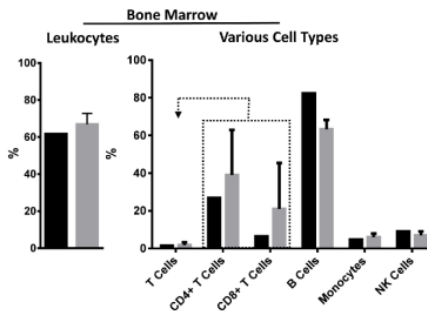


细胞克隆形成单位

Type	Isolated HSCs	Day 28 (n=7)
BFU-E	9	9 ± 4
CFU-E	10	7 ± 2
CFU-G	9	23 ± 7
CFU-M	6	14 ± 5
CFU-GM	3	4 ± 2
CFU-GEMM	11	5 ± 2

人细胞移植(注射之后20周)

辐射小鼠的骨髓再生



# 应用案例-2：皮肤同种异体移植 (采用多器官芯片模型评价免疫功能细胞/器官相互作用)

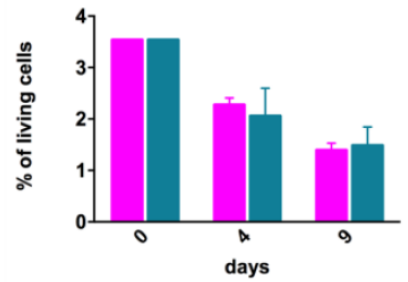
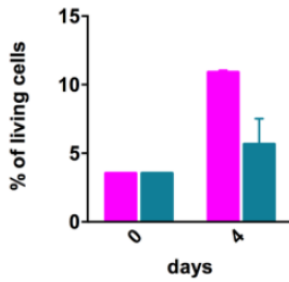
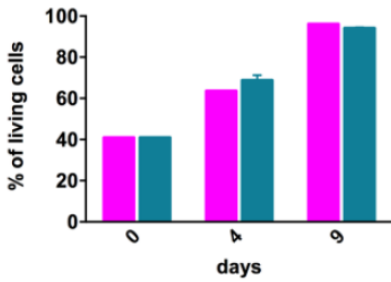
共培养skin+allogeneic PBMC

只有Allogeneic PBMC

## T cells [%]

## NK cells [%]

## B cells [%]



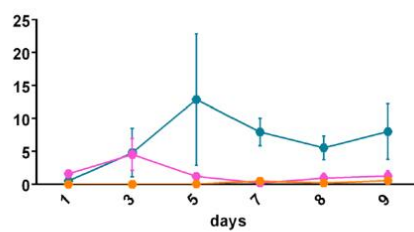
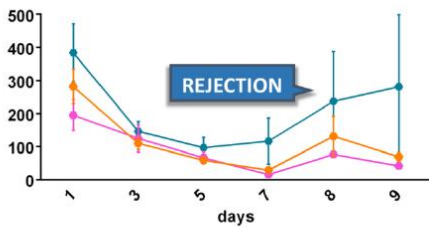
T 细胞在共培养中生长更好

Charite Berlin夏瑞蒂医科大学 (柏林自由大学/柏林洪堡大学), 2003年: 夏瑞蒂同柏林自由大学 Universitätsklinikum Benjamin Franklin合并, 成为夏瑞蒂柏林医科大学。



## IFN $\gamma$ [pg/ml]

## IL2 [pg/ml]



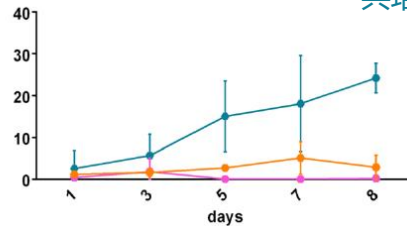
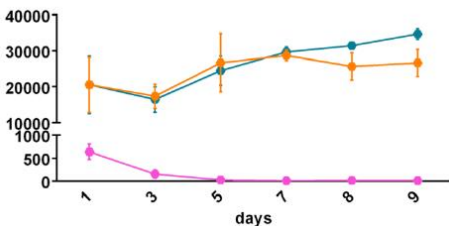
Allogeneic PBMC

Skin

## IL6 [pg/ml]

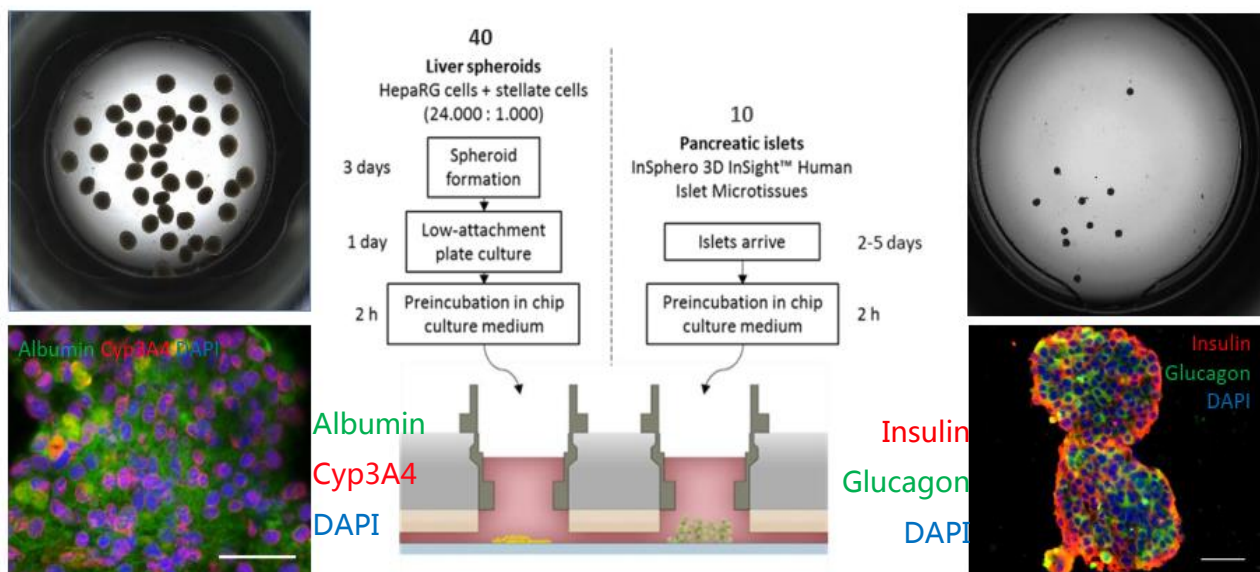
## IL17A [pg/ml]

共培养skin+allogeneicPBMC



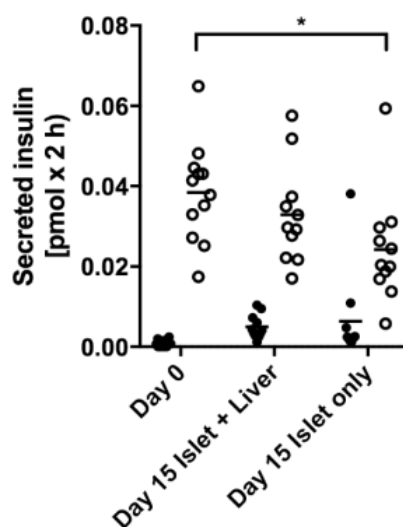
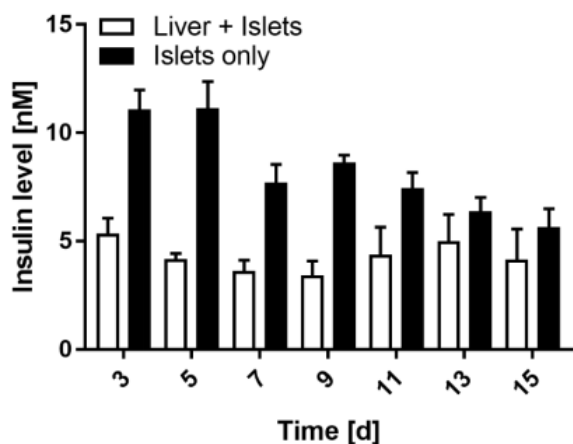
异体皮肤移植类器官表现出明显的排斥反应, 证实其可以适用于测试新的细胞治疗方法或研究慢性炎症的发病机制

## 应用案例-3：偶联胰岛和肝球体（模拟体内2型糖尿病模型）



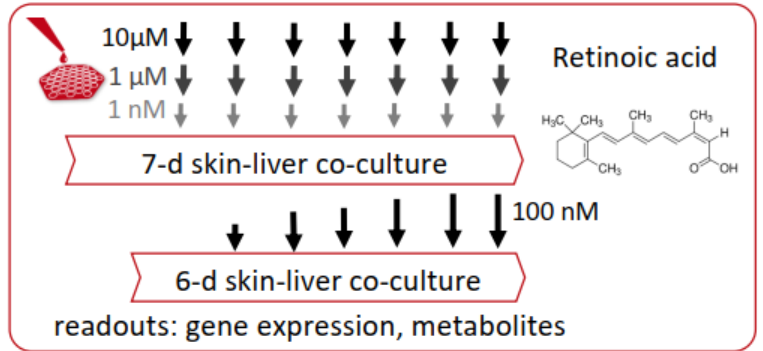
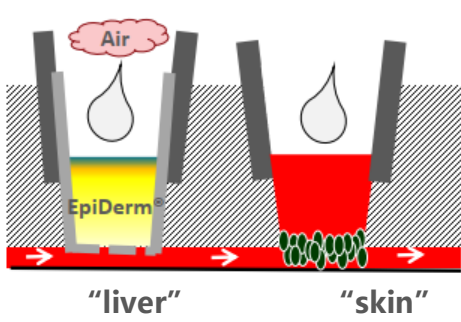
阿斯利康是全球领先制药公司，总部位于英国伦敦，全球约有61,500名员工，业务遍布全球100多个国家，公司在17个国家设立生产基地。每年研发投入达到40亿美元以上，代表产品包括：心血管---可定、倍他乐克、倍林达；糖尿病---安立泽，安立格；肿瘤---易瑞沙、泰瑞莎；呼吸---普米克令舒、信必可；消化---洛赛克、耐信。

Bauer et al. (2017), Sci Rep.



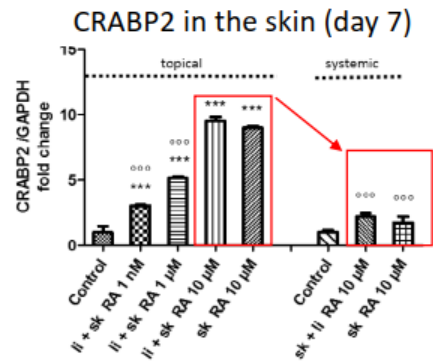
共同培养的胰岛可以保持其功能长达15天以上  
胰岛单独培养释放胰岛素的能力下降，说明长期高血糖会损害胰岛的功能

# 应用案例-4：皮肤-肝脏联合培养（评估不同的给药途径）

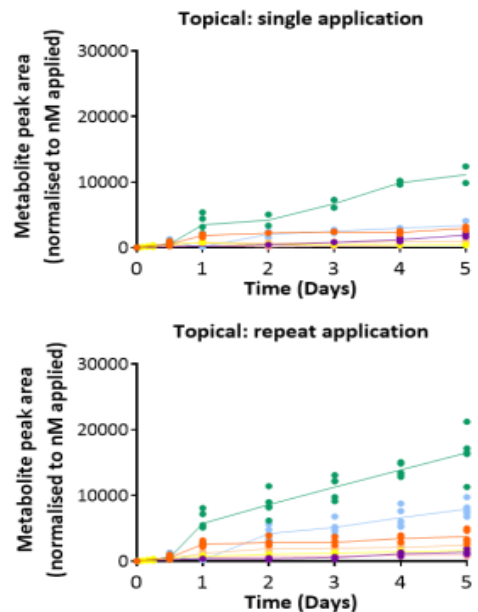
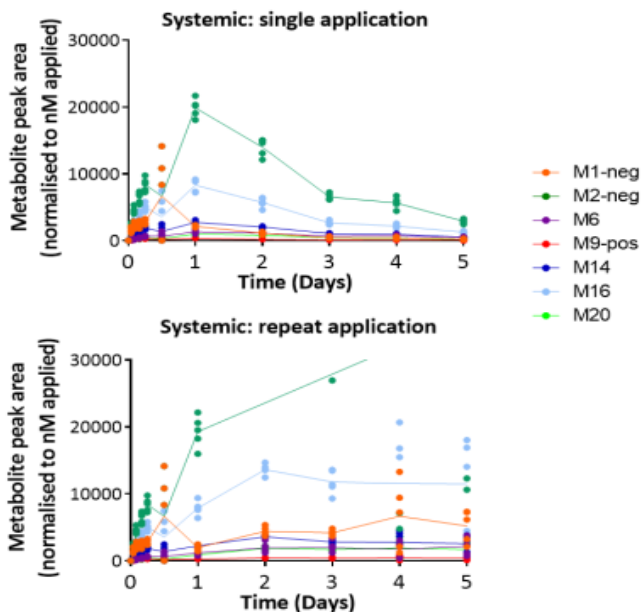


## 测试不同的给药途径

拜尔斯道夫公司是一家国际肌肤护理公司，拥有全球顶尖品牌，包括妮维雅，妮维雅男士，优色林，莱珀妮，拉贝罗，Hansaplast 等等，并且收购了宝日化，包括著名的舒蕾、美涛、顺爽、风影四大品牌的头发护理产品。



**Beiersdorf**



可评估累积长期效果

单次局部给药和单次全身给药的代谢动力学完全不同  
重复局部给药和重复全身给药的代谢动力学非常相似



成都办公室

北京办公室

上海办公室

广州办公室