

税雪,许荣,赵菊梅,等. 去势抵抗性前列腺癌 PDX 模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 230-235.

Shui X, Xu R, Zhao JM, et al. Research progress in PDX models of castration-resistant prostate cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 230-235.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.02.013

去势抵抗性前列腺癌 PDX 模型研究进展

税雪^{1,2}, 许荣², 赵菊梅^{1*}, 师长宏^{2*}

(1. 延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

【摘要】 去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 具有较高的发病率和死亡率, 是前列腺癌的主要临床特征, 且预后较差。建立具有 CRPC 特征的肿瘤病人临床手术标本异种移植 (patient-derived xenograft, PDX) 模型对于前列腺癌研究具有重要的意义。本文重点综述了多种 CRPC PDX 模型的主要表型特征, 包括激素非依赖表型、雄激素受体相关表型和神经内分泌表型, 以及病理生理学特征, 以期为 CRPC 的发生机制和靶向药物筛选研究提供良好的实验工具。

【关键词】 去势抵抗性前列腺癌; PDX 模型; 雄激素受体; 神经内分泌分化

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 02-0230-06

Research progress in PDX models of castration-resistant prostate cancer

SHUI Xue^{1,2}, XU Rong², ZHAO Jumei^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. Medical College of Yanan University, Yan'an 716000, China.

2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn; ZHAO Jumei. E-mail: jmz2003.stu@163.com

【Abstract】 Castration-resistant prostate cancer (CRPC) has high morbidity and mortality, and the prognosis for patients is poor. Establishing patient-derived xenograft models with CRPC characteristics using clinical surgical specimens is critical for CRPC research. In this article, we review the main phenotypic characteristics of a variety of CRPC patient-derived xenograft models, including hormone-independent phenotypes, androgen receptor-related phenotypes and neuroendocrine phenotypes, as well as pathophysiological characteristics, and we discuss potential experimental tools for studying the mechanisms of CRPC and for targeted drug screening for the disease.

【Keywords】 castration-resistant prostate cancer (CRPC); patient-derived xenograft (PDX); androgen receptor; neuroendocrine differentiation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

前列腺癌 (prostate cancer, Pca) 的发病率与死亡率呈现逐年攀升趋势, 已成为我国泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁老年男性健康^[1]。通过药物或手术等手段进行雄激素剥夺 (androgen deprivation therapy, ADT) 是目前治疗 Pca 的主要方

法, 但随着医治时间延长, 大多数患者都将会复发, 发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), 而 CRPC 患者预后较差, 平均中位生存期不满 2 年^[2]。已证实, 大多数 CRPC 仍依赖于 AR 信号通路^[3], 因此, 一些新型的雄激素

【基金项目】 国家自然科学基金 (32070532)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (32070532).

【作者简介】 税雪 (1995—), 女, 研究生, 研究方向: 肿瘤分子病理与药物。Email: Pamelashui@foxmail.com

【通信作者】 师长宏, 男, 博士生导师, 研究方向: 人类疾病的动物模型。Email: changhong@fmmu.edu.cn;

赵菊梅, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤分子病理与药物。Email: jmz2003.stu@163.com。

* 共同通信作者

合成抑制剂和雄激素受体 (androgen receptor, AR) 通路抑制剂如:阿比特龙和恩杂鲁胺等在临床广泛使用^[4-5]。但患者最终也会对这些药物产生耐药性。因此,迫切需要开发有效的模拟临床特征的动物模型,开展 CRPC 的发病机制和新型药物的研究。

目前常应用于 CRPC 研究的动物模型主要包括细胞系异种移植模型 (cell line-derived xenografts, CDX), 遗传工程小鼠模型 (genetically-engineered mouse models, GEMM) 和人源化异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX)。常用的 CRPC 细胞系 22RV1, C4-2 和 DU145 等经过长期体外培养,其基因谱表达水平和异质性较原发瘤会发生明显的变化^[6];GEMM 模型也由于成本较高且与临床差异较大等限制了其应用^[7]。PDX 模型的出现,很好的弥补了上述模型的不足。该类模型是通过将患者新鲜的肿瘤组织经皮下、肾包膜等不同方法移植到免疫缺陷小鼠体内建立。因其较好的保留了原发瘤的生物学特征和异质性,在临床药物筛选方面体现出良好的应用前景^[8]。本文重点介绍利用临床肿瘤标本建立的不同类型的 CRPC PDX 模型,阐述该类模型的主要表型特征和病理生理学特征,以期为 CRPC 的发生机制和靶向药物筛选研究提供良好的实验工具。

1 CRPC PDX 模型的表型特征

1.1 PDX 模型的激素非依赖表型特征

前列腺癌初期呈激素依赖性生长,在经 ADT 治疗以后,体内雄激素水平下降使肿瘤体积逐渐缩小,但 CRPC 的激素非依赖特性使肿瘤能在雄激素剥夺的情况下复发和远处转移^[9]。近年来已有多个研究小组直接将复发后患者的肿瘤组织移植到免疫缺陷小鼠中构建了多例 CRPC 的 PDX 模型^[10-12]。然而,也有研究发现通过这种途径构建的 PDX 模型并非总表现为激素非依赖特性。Corey 等^[13]在 LuCaP 35 模型中分析发现,CRPC 肿瘤组织中的激素非依赖性细胞在雄激素存在的条件下,又恢复为激素依赖性表型。因此,这种方法构建的模型结果不稳定,人们开始探索其它方法。有研究小组尝试通过对激素依赖性的腺癌 PDX 模型进行 ADT 干预诱导 CRPC 的发生,该模型可以更好的展现临床 CRPC 患者向激素非依赖特性转变的动态发展过程。LAPC-9^[14]、PC-310^[15] 和 KuCaP-2^[16] 就是激素依赖性的 PDX 模型通过去势诱导获得的

CRPC PDX 模型。该类模型保持了与原发肿瘤相似的遗传特征,其生长不依赖于雄激素,表达 AR 和前列腺癌特异抗原 (prostate specific antigen, PSA),很好地模拟了临床 CRPC 的进展过程,即激素依赖向非依赖性的转变^[15-16]。更为重要的是,通过比对前列腺癌 PDX 模型 CRPC 发生前后的基因表达水平变化,可以深入研究 CRPC 形成的分子机制。比如,有研究者通过该动态转化模型,发现前列腺素 E 受体蛋白 4 (EP4) 水平在 CRPC 后显著升高,且与 PSA 水平呈正相关,这提示 EP4 可能是治疗 CRPC 的潜在靶点^[16]。综上所述,使用去势诱导的 CRPC PDX 研究前列腺癌由激素依赖表型向激素非依赖性表型的转化过程,将有助于探索 CRPC 的发生发展,从而为临床患者的治疗提供新策略。

1.2 PDX 模型的雄激素受体相关表型特征

阻断雄激素-雄激素受体信号通路的转导可以抑制前列腺癌 PDX 模型肿瘤的进展和转移。但外源诱导使 AR 发生基因突变与变异,或表达上调时,该信号通路可再次被激活从而发挥促瘤作用^[17]。有研究者比对 PDX 模型在去势和给予外源性雄激素的不同条件下肿瘤的生长情况,发现 AR 突变和剪接变异的 CRPC PDX 模型在补充外源性雄激素的情况下生长速度增快,而 AR 缺失的模型生长速度没有变化^[10],这提示 CRPC PDX 模型的发展与 AR 有关。因此,越来越多的研究者在建立 CRPC PDX 模型的同时,将模型中 AR 的表达作为一个重要的监测指标。利用 PDX 模型研究发现,一方面 AR 基因变异可能是去势抵抗发生的潜在机制^[11]。例如,雄激素受体剪接变体 7 (AR splice variant 7, AR-V7) 作为 CRPC 中检出频率最高的剪切变体之一,可以促进 LuCaP 96CR 模型肿瘤的发展^[18];另一方面,AR 基因变异与新型内分泌治疗药物的耐药性产生也有关^[19-21]。Lawrence 等^[10]在 CRPC PDX 模型中发现了表达缺失的雄激素受体剪接变体 AR-s567es,并证实 AR 缺失和 AR 突变可能是原发肿瘤患者对阿比特龙和恩杂鲁胺耐药的重要分子机制。也有人使用 LuCaP 35CR 模型发现 AR-V7 的变异与 CRPC 耐药性相联系,进而揭示 AR-V7 可作为指导 CRPC 患者药物选择的分子标志物^[12],同样的结果也在 CWR22 模型中得到印证^[22]。

1.3 PDX 模型的神经内分泌 (neuroendocrine, NE) 表型特性

神经内分泌前列腺癌 (neuroendocrine prostate

cancer, NEPC) 是一种 CRPC 亚型, 恶性度极高, 不表达 PSA 和 AR, 而突触素 (SYN)、嗜铬粒蛋白 A (CgA)、CD56 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 等神经内分泌标志物为阳性。研究表明, NEPC 多发生于 AR 抑制剂治疗之后, 且与临床不良预后明确相关^[23]。目前对于 NEPC 的起源尚未形成共识, Lin 等^[24]对前列腺腺癌 PDX 模型 LTL331 和 NEPC PDX 模型 LTL331R 进行了比对研究, 相应的 DNA 和 RNA 测序结果支持 NEPC 可以通过适应性反应直接从腺癌转分化而来的假说, 并且在这过程中可能产生了一组参与神经内分泌转分化 (neuroendocrine differentiation, NED) 的基因。该结果引起了众多学者的关注, 研究者陆续发起了多个 NED 分子机制的研究。基于相关 CRPC PDX 模型和 NEPC PDX 模型的实验证实, 异染色质蛋白 1 α (HP1 α)^[25]、SRRM4^[26] 及 PEG10^[27] 的异常表达可能是介导 NEPC 发生的新机制。此外, 也有一部分人支持另一种假说, 即 NEPC 来源于前列腺腺体正常的神经内分泌细胞癌变及前列腺肿瘤干细胞转化。van Haaften-Day 等^[28]对其所建立的 NEPC 模型 UCRU-PR-2 的综合分析结果, 支持该假说。

截至目前, NEPC 的起源仍在探索中, 研究的热点主要集中于激素依赖性前列腺癌 (hormone-naïve prostate cancer, HNPC)/CRPC 模型向 NEPC 模型动态演化过程。有人直接利用 NEPC 患者肿瘤组织建立了静态 NEPC PDX 模型。这类模型的制备主要是通过将患者新鲜肿瘤组织剪碎后植入 6 ~ 8 周免疫缺陷的雄性小鼠体内, 待瘤体长至适当体积时行去势手术, 去势后小鼠瘤体继续生长并能稳定传代视为建模成功。如 LuCaP 49 模型^[29]。这类静态模型虽然较好地展现出与原发瘤相似的病理学结构和遗传特征, 但对于模拟前列腺癌临床动态进展过程具有一定的局限性。在将去势后肿瘤再复发的激素依赖性前列腺癌 PDX 模型诱导为 CRPC PDX 模型的基础上, 取该模型的小鼠瘤体接种至已提前去势的雄性小鼠皮下并给予药物等处理因素进而诱导为 NEPC PDX 模型。这种体现疾病动态过程的模型制备方法, 能够完整地再现临床病人的特征, 是理想的动物模型。Jongsma 等^[30]建立的 NE 分化模型 PC-310, 为 HNPC PDX 模型转变为 NEPC 表型奠定了良好基础。Wu 等^[31]使用多西紫杉醇诱导 B45354 模型出现 NE 特征, 为研究 NE 细胞在 Pca 进展过程中的作用提供了优良的动物模型。但

由于缺乏大量的 PDX 模型进行支撑和考证, 上述实验结果有待进一步确认, 因此, 建立 NEPC 动态研究模型仍然需要不断地努力。

2 CRPC PDX 模型的肿瘤病理生理学特征

为了更好的了解临床患者肿瘤的病理生理学特征, 在 CRPC PDX 模型上进行扩散, 转移和耐药等病理研究, 能够为转移相关信号通路识别和靶向药物测试提供重要参考。

2.1 PDX 模型的扩散和转移特性

扩散和转移是前列腺癌重要的生物特征。据调查显示, 转移性 CRPC (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) 肿瘤细胞最常定植于骨骼 (55%), 其次是淋巴结 (52%) 和肝 (48%)^[32]。CRPC 患者一旦发生骨转移, 其死亡风险将显著升高。因此, mCRPC 的扩散和转移机制已成为前列腺癌防治研究的重要环节, 成功建立真实模拟人 CRPC 组织细胞扩散和转移生物学行为及特征的 PDX 模型已成为研究的重点。目前, 制备 mCRPC PDX 的方法多是通过将 CRPC PDX 模型的瘤体制成单细胞悬液, 再经原位注射到免疫缺陷小鼠体内, 观察注射部位肿瘤生长情况^[32]。这种制备方法的优点在于能在较短的时间内成模, 并且人为决定肿瘤生长部位, 从而提高 mCRPC PDX 模型的成功率。该模型主要应用于转移机制和新药开发研究。多项实验证实, 成骨细胞表型 CRPC PDX 模型在前列腺癌转移研究中具有独特优势。例如, Kiefer 等^[33]使用骨保护素 Fc-OPG (osteoprotegerin, Fc-OPG) 作用于骨转移 PDX 模型 LuCaP 23.1, 明确了 Fc-OPG 的使用可减慢骨骼瘤的生长速度并降低血清 PSA 水平。Chiang 等^[34]利用前列腺癌转移性 LTL-313H 和非转移性 LTL-313B 模型的基因表达谱差异, 筛选出与转移相关的驱动基因 GATA2。同样, 这两种模型也被用于 TMEM45B 基因的筛选^[35], 并确认上述基因的过表达与前列腺癌的进展和转移密切相关, 从而为预测转移提供了新的生物标志物。

2.2 PDX 模型的耐药特性

CRPC 的临床治疗方法以激素治疗和化疗居多, 此外还包括免疫治疗和放射核素治疗。目前已有研究将 CRPC PDX 模型应用于以上不同治疗方案的临床前研究。由于 PDX 模型缺乏免疫细胞, 无法准确模拟机体免疫系统与肿瘤之间的相互作用

关系,因此该模型在肿瘤免疫治疗研究中具有一定的局限性。但免疫系统人源化小鼠模型的成功建立为该类研究提供了良好的实验工具^[36]。在激素治疗药物的相关研究中,PDX 模型也体现出良好的优势,如阿比特龙(abiraterone)能阻断肿瘤内外雄激素的合成,适用于联合治疗等,从而显著提高进展期 mCRPC 患者的生存期,但也可能导致耐药^[12,37]。最近有研究将阿比特龙作用于不同系列 LuCaP 模型以评估肿瘤对药物敏感性程度,结果发现 LuCaP 35CR 作为耐阿比特龙的 PDX 模型,表达了一系列与持续低水平 AR 信号转导相关的生物遗传标志物^[38]。因此,开发这类耐药表型的 CRPC PDX 具有巨大的潜在应用价值,具有代表性的一个例子是 Lee 等^[39]应用 MDA PCa 118b PDX 模型发现了 CRPC 骨转移的耐药机制,结果显示骨转移灶中也存在对卡博替尼耐药的肿瘤细胞,其耐药原因是因为表达了整联蛋白配体。另外,这类耐药模型还可用于新治疗方案的开发。Suominen 等^[40]通过耐阿比特龙的 LuCaP 58 模型成功测定出放射性药物镭 223 的作用方式和抗肿瘤功效,结果显示镭 223 能够在短时间内诱导癌细胞的 DNA 双链发生断裂以及 PSA 水平下降,从而成功抑制肿瘤诱导的成骨细胞生长。Low 等^[41]利用耐恩杂鲁胺的 CRPC PDX 模型证实 RNA 聚合酶 I 抑制剂 BMH-21 可以显著抑制肿瘤的生长并降低 Ki67 的增殖指数。并有研究者将 RNA 聚合酶 I 抑制剂与 PIM 激酶抑制剂联合作用于 PDX 模型,从而开发出一种新型的 CRPC 治疗方法^[42]。同样,Lawrence 等^[10]也发现核糖体靶向剂能对耐恩杂鲁胺和阿比特龙的 CRPC PDX 模型重新敏感。此外,随着近年来对 CRPC 耐药机制的深入探索,相关通路的治疗靶标也在不断被开发。如针对 CRPC 对 mTOR 途径的依赖性,La 等^[43]将 mTOR 途径抑制剂 Rapalink-1 作用于 CRPC PDX 和体外肿瘤类器官发现,Rapalink-1 可以导致小鼠肿瘤消退,具有明显的抗肿瘤效力。

3 展望

成功建立模拟临床特征的高保真 CRPC PDX 模型已成为 CRPC 病理机制研究和靶向药物筛选的重要前提。理想的 CRPC PDX 模型不仅需要准确模拟原发肿瘤的生物学特征及其异质性,而且其疾病的进展过程及特定基因的表达情况也应与临床结果高度相似。但目前 CRPC PDX 模型的构建仍

存在诸多问题,如模型的总体成功率较低,成本较高,建模周期长等,这些因素限制了 CRPC PDX 模型的发展与应用。为此,研究者们正尝试采取补充外源性雄激素^[44],从激素依赖的前列腺癌模型逐步诱导等不同策略,改进现阶段模型存在的不足,以增加动物模型和人类疾病之间的相似性,更好的促进临床前研究成果向临床的转化。

参 考 文 献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment [J]. J Urol, 2018, 200: 1264-1272.
- [3] Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(12): 701-711.
- [4] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 364(21): 1995-2005.
- [5] Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378: 2465-2474.
- [6] Dobbin ZC, Katre AA, Steg AD, et al. Using heterogeneity of the patient-derived xenograft model to identify the chemoresistant population in ovarian cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(18): 8750-8764.
- [7] de Morrée E, Soest R, Aghai A, et al. Understanding taxanes in prostate cancer; importance of intratumoral drug accumulation [J]. Prostate, 2016, 76(10): 927-936.
- [8] van Weerden WM, Bangma C, de Wit R. Human xenograft models as useful tools to assess the potential of novel therapeutics in prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2009, 100(1): 13-18.
- [9] Abd Wahab NA, Lajis NH, Abas F, et al. Mechanism of anti-cancer activity of curcumin on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer [J]. Nutrients, 2020, 12(3): 679-713.
- [10] Lawrence MG, Obinata D, Sandhu S, et al. Patient-derived models of abiraterone- and enzalutamide-resistant prostate cancer reveal sensitivity to ribosome-directed therapy [J]. Eur Urol, 2018, 74(5): 562-572.
- [11] Sun S, Sprenger CC, Vessella RL, et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant [J]. J Clin Invest, 2010, 120(8): 2715-2730.
- [12] Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR, et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer; induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(18): 5913-5925.
- [13] Corey E, Quinn JE, Buhler KR, et al. LuCaP 35: a new model

- of prostate cancer progression to androgen independence [J]. *Prostate*, 2003, 55(4): 239-246.
- [14] Craft N, Chhor C, Tran C, et al. Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(19): 5030-5036.
- [15] Jongsma J, Oomen MH, Noordzij MA, et al. Androgen deprivation of the PC-310 [correction of prohormone convertase-310] human prostate cancer model system induces neuroendocrine differentiation [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(3): 741-748.
- [16] Terada N, Shimizu Y, Kamba T, et al. Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1606-1615.
- [17] Zhao N, Peacock SO, Lo CH, et al. Arginine vasopressin receptor 1a is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(498): 1206-1215.
- [18] DiPippo VA, Nguyen HM, Brown LG, et al. Addition of PSMA ADC to enzalutamide therapy significantly improves survival in *in vivo* model of castration resistant prostate cancer [J]. *Prostate*, 2016, 76(3): 325-334.
- [19] Kregel S, Wang C, Han X, et al. Androgen receptor degraders overcome common resistance mechanisms developed during prostate cancer treatment [J]. *Neoplasia*, 2020, 22(2): 111-119.
- [20] Wang S, Yang S, Nan C, et al. Expression of androgen receptor variant 7 (AR-V7) in circulated tumor cells and correlation with drug resistance of prostate cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7051-7056.
- [21] Kwegyir-Afful AK, Ramalingam S, Ramamurthy VP, et al. Galeterone and the next generation galeterone analogs, VNPP414 and VNPP433-3 β exert potent therapeutic effects in castration-/drug-resistant prostate cancer preclinical models *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1637-1655.
- [22] Seedhouse SJ, Affronti HC, Karasik E, et al. Metastatic phenotype in CWR22 prostate cancer xenograft following castration [J]. *Prostate*, 2016, 76(4): 359-368.
- [23] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2016, 71(4): 630-642.
- [24] Lin D, Wyatt AW, Xue H, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1272-1283.
- [25] Ci X, Hao J, Dong X, et al. Heterochromatin protein 1 α mediates development and aggressiveness of neuroendocrine prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2691-2704.
- [26] Li Y, Donmez N, Sahinalp C, et al. SRRM4 drives neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma under androgen receptor pathway inhibition [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 68-78.
- [27] Akamatsu S, Wyatt AW, Lin D, et al. The Placental Gene PEG10 promotes progression of neuroendocrine prostate cancer [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(6): 922-936.
- [28] van Haaften-Day C, Raghavan D, Russell P, et al. Xenografted small cell undifferentiated cancer of prostate: possible common origin with prostatic adenocarcinoma [J]. *Prostate*, 1987, 11(3): 271-279.
- [29] True LD, Buhler K, Quinn J, et al. A neuroendocrine/small cell prostate carcinoma xenograft-LuCaP 49 [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(2): 705-715.
- [30] Jongsma J, Oomen MH, Noordzij MA, et al. Different profiles of neuroendocrine cell differentiation evolve in the PC-310 human prostate cancer model during long-term androgen deprivation [J]. *Prostate*, 2002, 50(4): 203-215.
- [31] Wu P, Xu R, Chen X, et al. Establishment and characterization of patient-derived xenografts for hormone-naïve and castrate-resistant prostate cancers to improve treatment modality evaluation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3848-3861.
- [32] Pinthus JH, Waks T, Schindler DG, et al. WISH-PC2: a unique xenograft model of human prostatic small cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(23): 6563-6567.
- [33] Kiefer JA, Vessella RL, Quinn JE, et al. The effect of osteoprotegerin administration on the intra-tibial growth of the osteoblastic LuCaP 23.1 prostate cancer xenograft [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2004, 21(5): 381-387.
- [34] Chiang YT, Wang K, Fazli L, et al. GATA2 as a potential metastasis-driving gene in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(2): 451-461.
- [35] Luo F, Yang K, Wang YZ, et al. TMEM45B is a novel predictive biomarker for prostate cancer progression and metastasis [J]. *Neoplasia*, 2018, 65(5): 815-821.
- [36] 郭文文, 乔天运, 张彩勤, 等. 免疫系统人源化小鼠模型的构建及其在肿瘤治疗研究中的应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(11): 98-104.
- Guo WW, Qiao TY, Zhang CQ, et al. Establishment of mouse models with a humanized immune system and applications for tumor immunotherapy [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(11): 98-104.
- [37] Kluetz PG, Ning YM, Maher VE, et al. Abiraterone acetate in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6650-6656.
- [38] Lam HM, Memullin R, Nguyen HM, et al. Characterization of an abiraterone ultrasensitive phenotype in castration-resistant prostate cancer patient-derived xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2301-2312.
- [39] Lee YC, Lin SC, Yu G, et al. Identification of bone-derived factors conferring de novo therapeutic resistance in metastatic prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(22): 4949-4959.
- [40] Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer

- cells and bone microenvironment in mouse models [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4335-4346.
- [41] Low JY, Sirajuddin P, Moubarek M, et al. Effective targeting of RNA polymerase I in treatment-resistant prostate cancer [J]. Prostate, 2019, 79(16): 1837-1851.
- [42] Rebello RJ, Kusnadi E, Cameron DP, et al. The dual inhibition of RNA Pol I transcription and pim kinase as a new therapeutic approach to treat advanced prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22): 5539-5552.
- [43] La Manna F, De Menna M, Patel N, et al. Dual-mTOR inhibitor Rapalink-1 reduces prostate cancer patient-derived xenograft growth and alters tumor heterogeneity [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1012.
- [44] Lawrence MG, Pook DW, Wang H, et al. Establishment of primary patient-derived xenografts of palliative TURP specimens to study castrate-resistant prostate cancer [J]. Prostate, 2015, 75(13): 1475-1483.

[收稿日期] 2020-07-27

中国医学科学院首次建立新冠肺炎恒河猴模型,当选“中国生命科学十大进展”

SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 暴发,对全球构成了重大公共卫生威胁。动物模型对于阐明病毒感染与发病机制、传播途径以及药物和疫苗评价十分关键,是国务院联防联控机制科研攻关组部署的五大主攻方向之一。中国医学科学院医学实验动物研究所秦川团队率先建立了 COVID-19 的转基因小鼠模型和恒河猴模型,并于 2020 年 2 月 18 日通过科技部组织的新冠动物模型鉴定。这两种动物模型首次阐明了 SARS-CoV-2 感染的致病性,加深了对 COVID-19 病因学和病理学的认知,促进了抗病毒药物和疫苗研发。

该项研究作为知识创新类项目“新冠肺炎动物模型的构建”,于 2021 年 1 月 13 日当选中国科协生命科学学会联合体评选的 2020 年度中国生命科学十大进展,对防控当前全球面临的新冠肺炎疫情有重大意义。其中,恒河猴新冠肺炎模型研究,由秦川团队联合中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、中国医学科学院病原生物学研究所、首都医科大学的研究团队进行,研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(Animal Model & Experimental Medicine, 2020, 3: 93-97)。

该模型是国际上第一个构建的新冠病毒恒河猴模型,其研制方法和标准已提供给世界卫生组织(WHO),供国际研究使用。