

免疫化肿瘤类器官的构建策略及其在药物评价中的应用

袁通阔^{1†}, 王飞飞^{1†}, 贾楠¹, 刘佳欣^{1,2}, 孙娜^{1,2*}, 裴仁军^{1,2*}

1. 中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所, 江苏省类器官创制与精准医疗重点实验室, 苏州 215123

2. 中国科学技术大学纳米技术与纳米仿生学院, 合肥 230026

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: nsun2013@sinano.ac.cn; rjpei2011@sinano.ac.cn

2026-05-06 收稿, 2026-06-29 修回, 2026-06-30 接受, 2026-07-01 网络版发表

中国科学院基础与交叉前沿科研先导专项(XDB1480000)、江苏省前沿引领技术基础研究重大项目(BK20232046)和苏州市科技计划(SZS2023006)资助

摘要 肿瘤免疫治疗的发展使药物评价模型不再只关注肿瘤细胞的抑制效应, 而是更多转向抗肿瘤免疫应答及其与肿瘤微环境相互作用的评估。二维细胞体系及动物模型已广泛用于肿瘤研究中, 常规肿瘤类器官也逐步展示优势, 但在免疫成分保留、空间结构重建、复杂微环境模拟及治疗反应预测等方面还存在一定局限。免疫化肿瘤类器官通过保留原始肿瘤中的内源性免疫成分, 或引入外源免疫细胞并结合微流控芯片、生物打印等技术重建部分免疫过程, 为研究肿瘤—免疫互作及开展免疫治疗药物评价提供了新的模型基础。本文围绕免疫治疗药物评价对模型的核心要求, 梳理免疫化肿瘤类器官的主要构建策略, 总结其在免疫检查点抑制剂评估、过继细胞治疗研究、联合用药筛选及个体化治疗反应预测中的应用进展。同时, 本文也讨论了该类模型在免疫细胞长期维持、空间组织稳定重建、通量提升及临床转化验证等方面面临的主要挑战, 并对其未来发展方向进行了展望。免疫化肿瘤类器官能够成为机制研究、药物评价与精准免疫治疗的重要平台。

关键词 免疫化肿瘤类器官, 免疫微环境, 类器官模型, 免疫疗法评估, 个体化治疗

患者来源肿瘤类器官(patient-derived organoids, PDOs)是在三维培养条件下由患者肿瘤组织建立的体外模型, 可在一定程度上保留原始肿瘤的组织学结构、分化状态、遗传背景及个体化药物反应特征^[1,2]。与二维培养体系相比, 肿瘤类器官更接近肿瘤在体内的三维生长状态, 已用于肿瘤异质性研究、药物敏感性测试和个体化治疗探索^[3,4]。随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、过继细胞治疗和双特异性抗体等免疫治疗策略的发展, 抗肿瘤药物评价不再只关注肿瘤细胞本身的抑制效应, 还需要判断治疗能否引发有效的肿瘤免疫反应^[5,6]。这对体外肿瘤模型的生物学完整性和功能预测能力提出了更高的要求。

动物模型能够提供较完整的体内环境, 在评价肿

瘤生长、转移、系统性药物反应及安全性方面仍具有不可替代的价值。但在免疫治疗药物评价中, 常用的免疫缺陷小鼠移植瘤模型难以反映完整的人源免疫反应; 人源化小鼠虽可在一定程度上改善这一问题, 但仍受免疫系统重建程度、供体差异、建模周期、实验通量和成本等因素限制, 难以满足患者样本平行比较和个体化用药快速评价的需求。相比之下, PDOs在人源性、体外可操作性、样本平行检测和患者特异性药物反应分析方面具有优势, 但其不足在于常规培养过程中免疫细胞和基质成分难以长期保留。因此, PDOs与动物模型并非简单替代关系, 而是在不同层面服务于药物评价; 对于免疫治疗研究而言, 如何在PDOs体系中进一步补足免疫微环境信息, 是发展免疫化肿瘤类器官

引用格式: 袁通阔, 王飞飞, 贾楠, 等. 免疫化肿瘤类器官的构建策略及其在药物评价中的应用. 科学通报, 2026, 71: 6354–6366

Yuan T, Wang F, Jia N, et al. Immune-integrated tumor organoids: construction strategies and applications in drug evaluation (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 6354–6366, doi: [10.1360/CSB-2026-0639](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0639)

的重要逻辑基础。

然而, 常规PDOs培养体系的建立, 主要围绕维持和扩增肿瘤上皮细胞进行。在组织消化、传代和长期培养过程中, 原始肿瘤组织中的免疫细胞、基质细胞及其空间关系往往难以持续保留, 导致其在免疫治疗评价中的应用受到限制^[7,8]。对于ICIs、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)、T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor-engineered T cell, TCR-T)细胞治疗及免疫联合治疗等策略而言, 药物效应不仅取决于肿瘤细胞状态, 还与抗原识别、免疫细胞激活、浸润杀伤以及局部免疫抑制状态密切相关^[9-12]。因此, 仅含肿瘤细胞成分的分类器官难以反映免疫治疗中的关键过程, 有必要在类器官体系中引入或重建功能性免疫微环境。

免疫化肿瘤类器官正是在这一背景下形成的, 在肿瘤类器官基础上, 通过保留原始肿瘤组织中的内源性免疫成分, 或外源加入免疫细胞, 并结合工程化培养技术, 重建肿瘤细胞、免疫细胞及微环境之间的相互作用^[13-16]。与常规肿瘤类器官相比, 免疫化肿瘤类器官既能保留患者来源肿瘤的三维生长特征, 也可用于观察免疫细胞浸润、肿瘤杀伤、免疫抑制和药物应答等功能过程, 为免疫治疗机制研究、疗效预测和联合用药筛选提供更接近临床情境的体外模型^[17,18]。

本文围绕免疫化肿瘤类器官在免疫治疗药物评价中的应用展开综述, 首先分析免疫治疗评价对体外模型的核心要求, 随后总结当前免疫化肿瘤类器官的主要构建策略, 及其在ICIs、过继细胞治疗、联合治疗评价和个体化反应预测中的应用进展, 并进一步讨论该领域面临的关键瓶颈问题和未来发展方向, 以期免疫治疗药物研发和个体化反应预测提供参考。

1 免疫治疗药物评价对模型的核心要求

免疫治疗药物的作用方式不同于传统化疗药物和部分分子靶向药物, 其疗效不仅取决于肿瘤细胞是否被抑制, 还受到靶抗原表达、抗原呈递、免疫细胞激活、效应细胞浸润以及局部免疫抑制状态等因素影响^[19-21]。因此, 用于免疫治疗评价的模型不能只停留在肿瘤细胞扩增和药物敏感性检测层面, 而应在保留患者来源肿瘤特征的基础上, 尽可能反映抗肿瘤免疫反应的形成、维持和失效过程^[22]。具体而言, 模型既要保留肿瘤的遗传背景、分化状态、抗原表达谱和三维组织结构, 也应能够观察免疫细胞对肿瘤的识别、浸润、

接触和杀伤^[18,23]。如果模型被简化为单一肿瘤上皮细胞体系, 即使可以完成药物处理和活性检测, 也难以解释免疫治疗中常见的患者间应答差异、原发或继发耐药以及联合治疗效应^[24]。

从免疫治疗药物评价的实际需求看, 模型首先应尽可能保留肿瘤微环境中的免疫信息。对于ICIs等治疗策略, 患者肿瘤组织中原有的T细胞浸润程度、抗原呈递状态、髓系细胞组成、癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)相关基质屏障及免疫抑制信号, 均可能影响治疗反应^[21,25,26]。已有研究也提示, CAFs及其介导的基质重塑是肿瘤治疗和微环境调控中的重要环节, 因此模型是否能够保留或重建相关基质信息, 会直接影响其对免疫治疗反应的解释能力^[27]。因此, 模型不仅需要关注免疫细胞是否存在, 还应尽量保留其组成比例、活化或耗竭状态、T细胞受体(T cell receptor, TCR)克隆多样性, 以及免疫细胞与肿瘤细胞、基质成分之间的空间关系^[7,28]。对于这类问题, 原位微环境保留的价值在于保存患者治疗前肿瘤局部已有的免疫状态, 使模型能够更接近真实组织背景, 而不是在体外重新构建一个脱离原始环境的免疫反应。

但原位保留并不能覆盖所有免疫治疗评价场景。临床研究和药物研发中, 许多问题需要主动调控免疫细胞的来源、数量、状态和作用时序, 例如肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)治疗、CAR-T、TCR-T、双特异性抗体以及免疫联合治疗等^[29-31]。这类研究通常需要向肿瘤类器官中引入自体外周血免疫细胞、TILs、淋巴结来源免疫细胞或工程化免疫细胞, 并在相对可控的条件下观察其识别、浸润和杀伤效应^[32,33]。与原位保留相比, 外源性免疫细胞整合的优势在于可围绕特定治疗问题重构关键免疫过程, 从而比较不同免疫细胞来源、激活方式、药物组合和处理时序对治疗反应的影响^[33,34]。

此外, 免疫治疗评价模型还需要具备过程可观察性和结果可重复性。实体瘤免疫反应并不发生在均一混合的细胞环境中, 基质屏障、趋化因子分布、局部缺氧、细胞排列方式和因子梯度, 都会影响免疫细胞募集、浸润和持续效应^[35-37]。因此, 模型应提供可量化的功能读出, 包括肿瘤负荷变化、细胞活率、免疫细胞浸润深度、空间分布、肿瘤接触比例、杀伤效率、活化或耗竭标志物表达以及细胞因子释放等^[38-40]。同时, 患者来源样本和免疫细胞共培养体系本身差异较大, 如果缺乏稳定的培养窗口、相对统一的

操作流程和可比较的检测指标, 实验结果就难以用于药物筛选、机制验证和个体化反应预测^[4,33]。

由此可见, 免疫治疗药物评价模型的关键, 不是单纯增加免疫细胞种类或追求更复杂的结构, 而是根据具体治疗问题, 在患者来源特征、免疫微环境保留、外源免疫重构能力、空间互作过程和实验可控性之间取得平衡。也正是基于这些不同需求, 免疫化肿瘤类器官在构建方式上逐渐形成了不同技术路线, 为后续围绕原位微环境保留、外源免疫重构及工程化增强的模型体系奠定了基础(图1)。

2 免疫化肿瘤类器官的现有构建策略

将免疫系统整合到肿瘤类器官, 是当前精准肿瘤学模型构建中的重要问题之一^[41]。现有构建策略大致可分为三类: 第一类是在类器官培养过程中尽量保留原始肿瘤组织中的免疫微环境, 强调对患者肿瘤原始状态的保留; 第二类是在已建立的类器官体系中引入外源免疫细胞, 重建特定的肿瘤—免疫互作过程, 注重实验条件的可调节性和治疗场景的模拟能力; 第三类则是在保留部分原始肿瘤微环境的基础上, 进一步补充自体外周血、肿瘤浸润淋巴细胞或淋巴结来源免疫成分, 形成兼具原位保留与外源重构特征的复合型免疫化肿瘤类器官, 试图在生理相关性、免疫功能完整性和治疗场景模拟能力之间取得平衡^[22,42]。为实现上

述这些策略, 微流控芯片和三维生物打印等工程化技术为其提供了技术支撑(图2)^[43]。

2.1 原位微环境保留的肿瘤类器官构建策略

原位微环境保留策略的核心理念是在类器官构建过程中尽量维持肿瘤样本中原有的免疫细胞组成及其他非上皮细胞成分, 避免因消化或重构操作导致免疫成分的丢失^[15,44]。该策略包含多种培养体系, 其中气液界面(air-liquid interface, ALI)培养是目前更具代表性、应用广泛的技术之一。在ALI模型中, 原代肿瘤组织经机械切碎后以组织碎块形式整体培养, 从而同时保留肿瘤细胞和内源性基质成分, 包括CAFs等非免疫细胞, 以及T细胞、B细胞、NK细胞和巨噬细胞等免疫细胞。在具体操作中, 组织碎块被包埋于胶原凝胶中, 并置于Transwell小室内进行培养, 使凝胶上表面暴露于空气中, 下表面接触培养基, 形成气液界面环境^[45-47]。这种培养方式能够模拟体内组织的氧梯度与营养供应, 维持细胞的极性与组织架构, 减少免疫细胞在长期培养中的流失, 因此被广泛用于构建保留完整免疫微环境的肿瘤类器官模型^[48]。

Neal等人于2018年在Cell发表的研究, 为这一策略奠定了重要的方法学基础^[7]。该研究利用ALI方法, 从100余例人体活检中建立患者来源类器官, 保留了原始微环境的T细胞、B细胞、NK细胞及巨噬细胞等内源

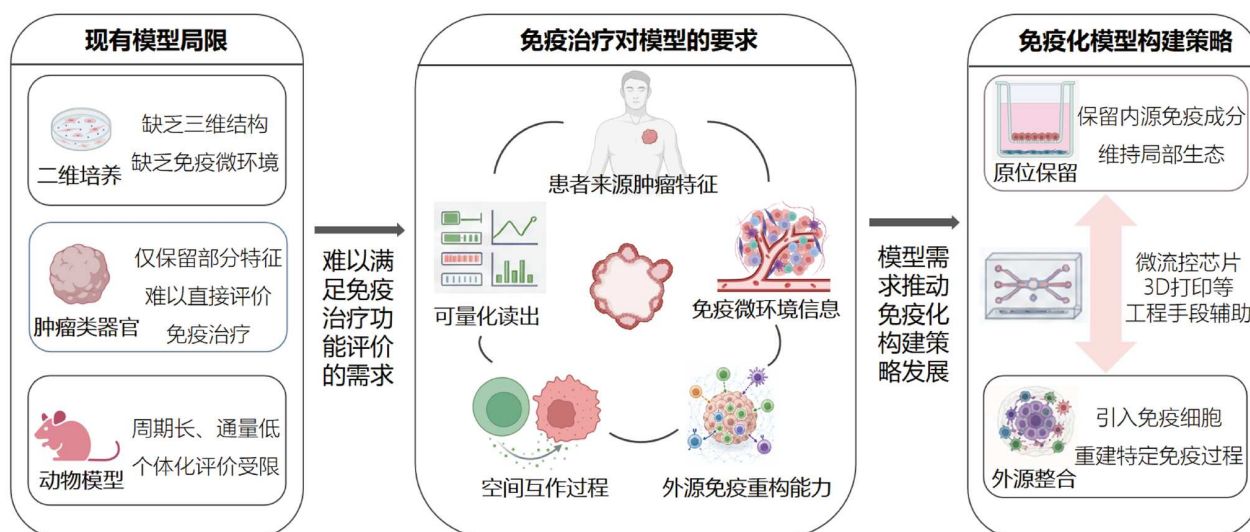


图1 免疫治疗评价对肿瘤类器官模型的核心需求及免疫化构建逻辑

Figure 1 Core requirements for tumor organoid models in immunotherapy evaluation and the construction logic of immune-integrated tumor organoids

Organoid-Immune Co-culture Model

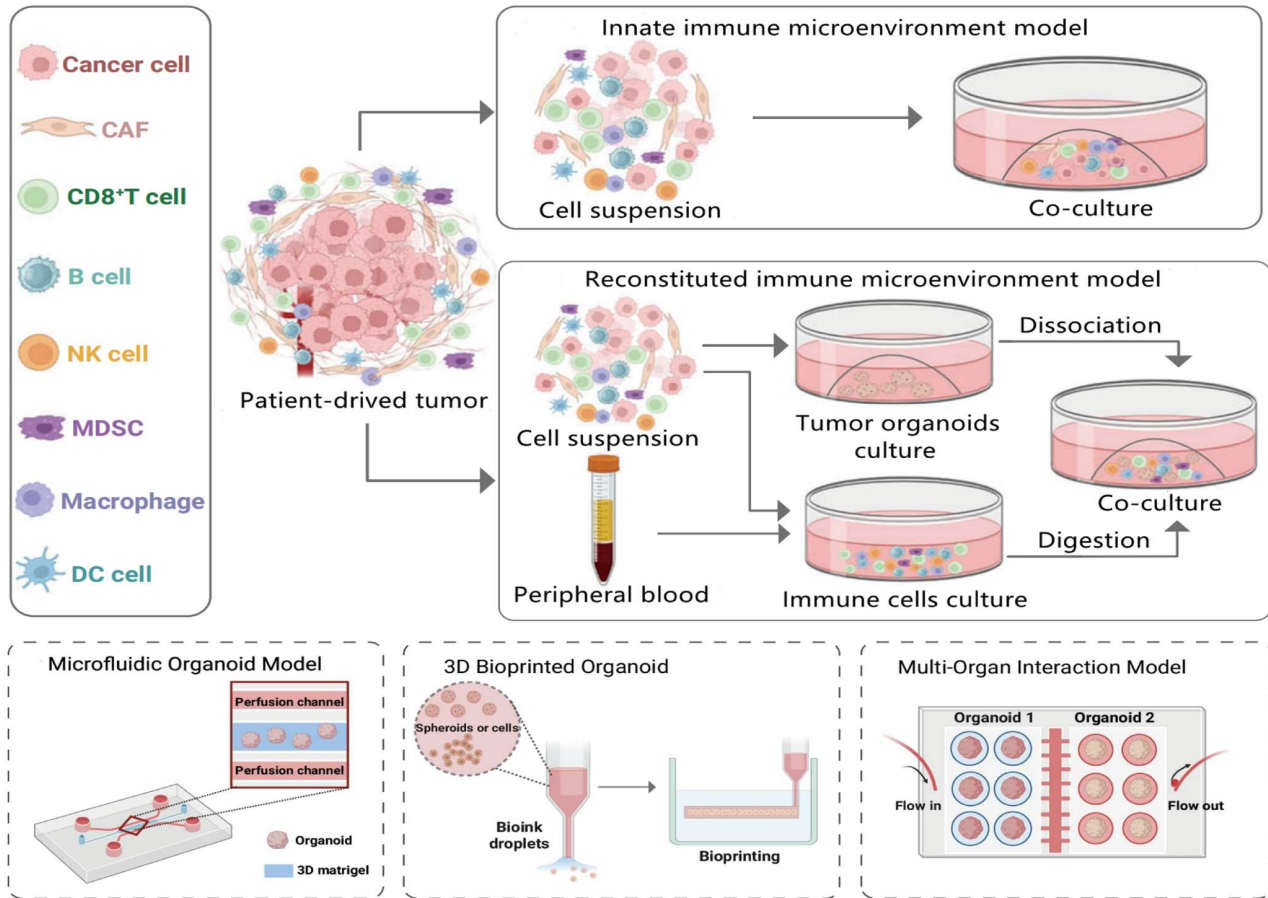


图2 免疫化肿瘤类器官模型的主要类型及其构建示意图^[43]

Figure 2 Schematic of construction for major types of immunocompetent tumor organoid models^[43]

性免疫细胞。基于液滴的单细胞同步基因表达与免疫组库测序显示, ALI类器官中的TILs较好保留了原始肿瘤的TCR谱系多样性。更重要的是, ALI肿瘤类器官成功重现了原始肿瘤的免疫多样性, 抗PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂处理可激活TILs并增强其对肿瘤的杀伤效应, 而传统浸没式培养则无法保留免疫细胞, 也难以用于模拟免疫治疗反应。

基于原位保留型策略, Cordts等人开发了微切装置辅助ALI法, 其中 μ Grater的切割组织速度较手工剪切提高了4.5倍, 解决了手工切碎耗时且重复性差的问题, 所得ALI类器官在活力、免疫细胞组成及PD-1疗效评估方面与手工方法高度一致, 有望与临床治疗结合, 以支持个性化癌症免疫疗法的发展^[15]。Xing等人经典ALI培养体系基础上进行了肺癌方向的优化, 建立了肺癌ALI类器官(ALI lung tumor organoids, ALI-LUOs)模

型^[49]。该研究结合免疫荧光、流式细胞术和单细胞RNA测序, 对模型中的免疫细胞和间质成分进行系统表征。结果显示, ALI-LUOs可维持免疫细胞活力长达30天, 并可以用于评估不同患者对抗PD-1治疗和放疗的反应差异。

在工程化手段方面, 基于液滴微流控技术的高通量类器官构建方法, 为快速、规模化制备患者来源肿瘤模型提供了新途径。例如, Ding等人开发了一种基于液滴乳液微流控技术平台, 可将原代肿瘤组织消化得到的悬浮细胞包埋于基质胶液滴中, 快速生成数千个类器官球(micro-organospheres, MOS), 在保留肿瘤细胞核心特性的同时, 实现了从少量样本中高效构建模型, 并可在14天内完成药物反应评估, 为临床精准肿瘤学研究提供了较理想的患者来源体外模型^[50]。此外, 为解决原位微环境保留策略下的规模化制备难题, Ao等

人开发了一种一站式微流控平台,集成可灌注培养室与ALI功能,每个 $3.5\text{ cm} \times 3.5\text{ cm}$ 的区域可制备169个类器官,提供了一种操作简便且可大量重复的类器官制备方法^[51]。总体而言,基于微流控技术的工程化体系,在兼顾肿瘤模型的生理相关性与制备通量方面展现出良好的适应性,为药物筛选提供了重要技术支撑,对疾病研究和个性化治疗开发具有重要价值。

2.2 外源性免疫细胞整合介导的类器官重构策略

与原位保留策略不同,外源重构策略先将肿瘤细胞培养为单一肿瘤类器官,再向传统包埋式凝胶中添加外源性基质细胞或免疫细胞,以研究系统性肿瘤微环境中特定的细胞间相互作用^[42,52]。在重构型模型中,肿瘤类器官通常来自经物理剪切和酶解处理的肿瘤组织,并培养于Matrigel或BME-2等基质胶穹顶中;外源性免疫细胞来自外周血或从肿瘤组织中分离得到,随后与肿瘤类器官共培养。相比原位保留策略,外源重构模型更便于调节免疫细胞来源、数量、激活状态和处理时序,因此适合围绕特定免疫治疗问题开展机制研究和药物评价^[53,54]。

在免疫细胞来源的选择上,TILs与外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)是最常用的来源^[8,55]。Ou等人构建了患者来源黑色素瘤类器官,发现在IL-2与抗PD-1抗体共激活条件下TILs显著扩增,对黑色素瘤类器官的浸润能力明显提升,小分子药物Navitoclax可进一步增强TILs的免疫治疗效果,导致模型内癌细胞死亡^[56]。Huang等人建立了包含67例宫颈癌病例的患者来源类器官生物库,通过与TILs共培养并进行特异性杀伤实验,成功评估了不同类器官样本对TILs治疗的应答差异,揭示了其在个体化治疗策略中的潜在价值^[57]。

Dijkstra等人将错配修复缺陷型结直肠癌(colorectal cancer, CRC)及非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)类器官与患者自体外周血淋巴细胞共培养,证明该策略不仅可用于富集肿瘤反应性T细胞,还可评估T细胞对肿瘤类器官的杀伤效率,为在个体患者层面评估肿瘤对T细胞攻击的敏感性提供了新思路^[8]。Li等人建立了肺癌类器官(lung cancer organoids, LCOs)与配对PBMCs的凝胶-液体界面(gel-liquid interface, GLI)共培养模型,该模型在抗PD-1治疗条件下的反应结果与相应患者的临床免疫治疗转归较为一致。通过多组学分析鉴定出具有效应记忆表型的循环肿瘤

反应性T细胞(GNLY⁺、CD44⁺、CD9⁺)作为免疫治疗疗效的潜在预测标志物,将PBMCs共培养模型从单纯细胞毒性评估提升至系统性抗肿瘤免疫的动态解析层次^[16]。

在引入更复杂免疫来源方面,Votanopoulos等人开发了一种3D混合免疫增强型肿瘤/淋巴结类器官(immune-enhanced patient tumor organoid, iPTO)平台,将同一患者手术获取的黑色素瘤组织与自体淋巴结组织联合培养。该研究对8例III/IV期黑色素瘤患者的iPTO进行平行药物筛选,检测纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和达拉非尼的体外反应^[58]。结果显示免疫治疗仅在含有免疫成分的iPTO中诱导肿瘤细胞死亡,而单纯肿瘤类器官对照组未观察到明显杀伤效应;该模型对患者临床免疫治疗应答的预测符合率为85%。与TILs或PBMCs来源模型相比,淋巴结组织可提供更丰富的免疫细胞组成和抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs),有助于弥补TILs数量有限及功能耗竭等问题,使模型具备一定的适应性免疫应答重建能力,这是其他外源重构方案难以实现的。

在工程化手段方面,Han等人于2024年提出了声学虚拟三维支架(acoustic virtual 3D scaffold, AV-Scaf)这一新型工程化方案,通过涡旋声场构建三维虚拟支架,为肿瘤类器官与免疫细胞的直接接触共培养提供了新的工程化方法^[59]。上述工程化手段以外源重构为基础,进一步强化了免疫细胞与肿瘤类器官之间的空间组织与功能互作,是提高外源重构模型生理相关性和实验可控性的重要途径。

2.3 复合型免疫化肿瘤类器官构建策略

除单纯依赖原位保留或外源重构的模型外,近年来也出现了兼具两类特征的复合型免疫化肿瘤类器官。此类模型通常以患者来源肿瘤组织为基础,尽量保留肿瘤细胞、基质细胞及部分内源性免疫成分,同时进一步引入自体免疫细胞,以增强模型对适应性免疫反应、免疫检查点阻断及个体化免疫治疗反应的模拟能力。例如,Forsythe等人Merkel细胞癌研究基础上,将未扩增、未分选的肿瘤细胞与患者匹配的血液或淋巴结组织共同构建免疫增强型类器官,并用于化疗和免疫治疗反应评估^[60]。最新研究还在非小细胞肺癌患者来源类器官中同步建立肿瘤类器官、TILs/PBMCs及肿瘤相关巨噬细胞重构体系,以实现可扩展的肿瘤免疫微环境重建和联合治疗建模^[61]。这些研究提示,复合

型免疫化肿瘤类器官正在从简单的加入免疫细胞走向多来源、多细胞成分和功能性免疫过程的整合,是当下该领域值得关注的方向^[22]。

3 免疫化肿瘤类器官在免疫治疗药物评价中的应用

在原位微环境保留和外源性免疫细胞整合等构建策略的推动下,免疫化肿瘤类器官已逐渐用于免疫治疗药物评价。与常规肿瘤类器官相比,免疫化肿瘤类器官模型不仅能够反映患者来源肿瘤的三维生长特征和药物反应差异,还可进一步观察免疫细胞激活、浸润、杀伤及功能状态变化,从而为ICIs、过继细胞治疗、联合治疗评价及个体化反应预测提供更具功能性的体外模型^[62,63]。

ICIs是当前肿瘤免疫治疗的重要类型,但不同患者对抗PD-1/PD-L1及抗CTLA-4治疗的应答差异明显,仍需要更具临床相关性的体外评价模型^[64]。免疫化肿瘤类器官能够在保留或重建肿瘤局部免疫成分的基础上,观察免疫细胞活化、浸润和杀伤等功能变化,因此适用于ICIs疗效预测及应答机制分析^[65]。Liu等人建立肿瘤类器官关联单细胞RNA测序平台,对7例患者来源的171个肺癌类器官进行单类器官水平的表型和转录组分析,发现该模型能够保留亲本肿瘤免疫微环境的异质性,并用于评估抗PD-1治疗反应。该研究提示,结合类器官功能评价与单细胞分析,有助于在更高分辨率下解析ICIs应答差异及其相关免疫机制^[24]。

CAR-T细胞疗法在血液肿瘤领域取得突破性进展,但在实体肿瘤中的应用仍面临抗原异质性、肿瘤浸润障碍及脱靶毒性等挑战,迫切需要更贴近体内条件的评价模型,免疫化肿瘤类器官为此提供了独特的评估窗口^[33,66]。Logun等人将患者来源胶质母细胞瘤类器官(glioblastoma organoids, GBOs)与临床I期试验中使用的同批次自体EGFR-IL13Rα2双靶点CAR-T细胞产品同步处理,发现类器官中靶抗原下调和肿瘤细胞裂解水平与患者脑脊液中CAR-T细胞扩增情况具有较好对应关系,细胞因子释放模式也与患者体内变化趋势相一致,证实类器官模型能够复现患者体内CAR-T作用特征、抗原表达变化与细胞因子释放规律,可直观反映个体治疗应答差异^[67]。多项前沿研究进一步拓展了免疫化肿瘤类器官在实体瘤CAR-T疗法全流程评估中的应用场景。在疗效与个体化应答评估方面,基于肺癌患者配对肿瘤类器官与正常肺类器官的研究证实,该

模型可稳定保留原发肿瘤的基因组、表观组与蛋白质特征,精准复刻不同患者对CAR-T疗法的差异化响应,同时揭示靶抗原表达丰度、肿瘤固有耐药通路与治疗效果之间的关联,可为肺癌患者筛选适宜CAR-T治疗人群提供依据^[63]。在靶向特异性与脱靶毒性预判方面,胃癌靶向EpCAM的CAR-T产品IMC001相关研究利用肿瘤类器官与正常类器官开展共培养实验,结果显示该CAR-T细胞对肿瘤类器官具备显著的选择性杀伤能力,仅对正常类器官中少数高表达EpCAM的未分化细胞产生轻微作用,借助类器官平行评价体系可清晰界定CAR-T疗法的安全窗口,提前预警潜在脱靶风险^[68]。综上,免疫化肿瘤类器官可从治疗疗效评价、肿瘤异质性干预、个体化方案筛选、脱靶毒性预判等多个维度开展体外研究,是解析实体瘤CAR-T治疗应答、耐药机制与安全风险的理想平台,能够为实体瘤CAR-T的临床前研发与临床个体化治疗决策提供重要支撑。

单一免疫治疗策略在多数实体肿瘤中的应答率依然有限,ICIs与靶向药、表观遗传调控药物或细胞治疗等联合应用,已成为提高治疗反应的重要探索方向^[69,70]。与此同时,金属基纳米药物、天然细胞源性纳米颗粒等新型免疫调控体系也逐渐用于药物递送、免疫激活和局部微环境调节,这类治疗策略的评价同样需要能够反映肿瘤—免疫互作的功能性体外模型^[71,72]。免疫化类器官凭借其可操控的多细胞共培养体系,成为联合治疗评价的天然平台。Zhou等人构建了包含肿瘤上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞及巨噬细胞的复合胰腺癌类器官,发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂ITF2357与BET溴结构域抑制剂I-BET151联合抗PD-1抗体处理,可显著上调MHC-I类分子表达,协同增强T细胞的识别与杀伤效率^[73]。该模型在不同实体瘤、不同免疫联合方案中均具备良好的普适性。针对临床中免疫检查点抑制剂单药应答率低的痛点,有研究依托非小细胞肺癌类器官-癌相关成纤维细胞共培养体系开展联合用药筛选,结果显示:单独使用CYP4F2小分子抑制剂时肿瘤细胞凋亡率仅为14.9%,而该抑制剂与ICI联合干预后,肿瘤细胞凋亡率大幅提升至59.1%,充分证实靶向肿瘤微环境的联合干预方案可产生显著协同抗肿瘤效应^[74]。在过继性细胞治疗方向, Li等人依托肾癌类器官平台,直观验证了CD70靶向CAR-T细胞的体内活化水平与特异性肿瘤杀伤能力,为实体瘤CAR-T联合方案优化提供了可靠体外支撑^[75]。这些研究共同表明,免疫化肿瘤类器官可用于系统比较不同联合治

疗方案对肿瘤免疫反应的影响,不仅能快速筛选具有协同效应的药物组合,还能解析作用机制、挖掘生物标志物并评估潜在风险,为多肿瘤类型的联合治疗策略优化提供了关键的实验依据。

免疫化肿瘤类器官在个体化药敏预测与新药靶点发现方面的潜力同样不可忽视。相较于传统模型,其优势在于能够在保留患者肿瘤免疫异质性的前提下,对免疫治疗药物进行功能性预测^[76]。在结直肠癌肝转移的研究中,基于包含50例原发肿瘤及配对肝转移病灶的患者源性类器官生物库,研究者证实该模型可精准捕捉患者间及病灶间的异质性,其体外化疗敏感性结果与患者对FOLFOX或FOLFIRI方案的临床治疗反应、术后预后具有高度相关性,为结直肠癌肝转移患者的个体化化疗方案选择提供了直接依据^[77]。在新药靶点发现与过继性细胞治疗评估方面,免疫化类器官同样是重要的工具。在膀胱癌类器官模型中,MUC1靶向CAR-T细胞可特异性杀伤MUC1阳性肿瘤类器官,直观展现了CAR-T细胞的特异性细胞毒性,证实了淋巴细胞-类器官共培养体系在患者特异性治疗方案筛查中的潜力^[78]。

综合来看,免疫化肿瘤类器官已从单一免疫细胞功能观察模型,逐步演进为覆盖药物筛选、免疫治疗探索、临床治疗响应预测及个性化精准治疗的多维度应用平台(图3),随着构建方法和检测手段的完善,其在免疫治疗药物评价中的应用价值有望进一步提高。

4 关键瓶颈与未来发展

免疫化肿瘤类器官较二维培养和常规类器官更能反映肿瘤局部免疫微环境,但目前仍处于模型构建完善与应用价值验证并行推进的阶段。现有模型虽可保留部分原始免疫成分,或通过外源免疫细胞和工程化手段重建肿瘤-免疫互作过程,但在稳定培养、结果判定、标准化比较和临床预测方面仍存在不足^[4,22]。因此,后续研究应重点提高模型输出的可重复性、可解释性及其与临床反应的对应关系。

4.1 现阶段的主要瓶颈

免疫细胞来源不一及难以长期维持,是免疫化肿瘤类器官首先需要面对的问题^[41]。现有模型可利用原位保留的内源性免疫细胞,也可引入PBMCs、TILs,或

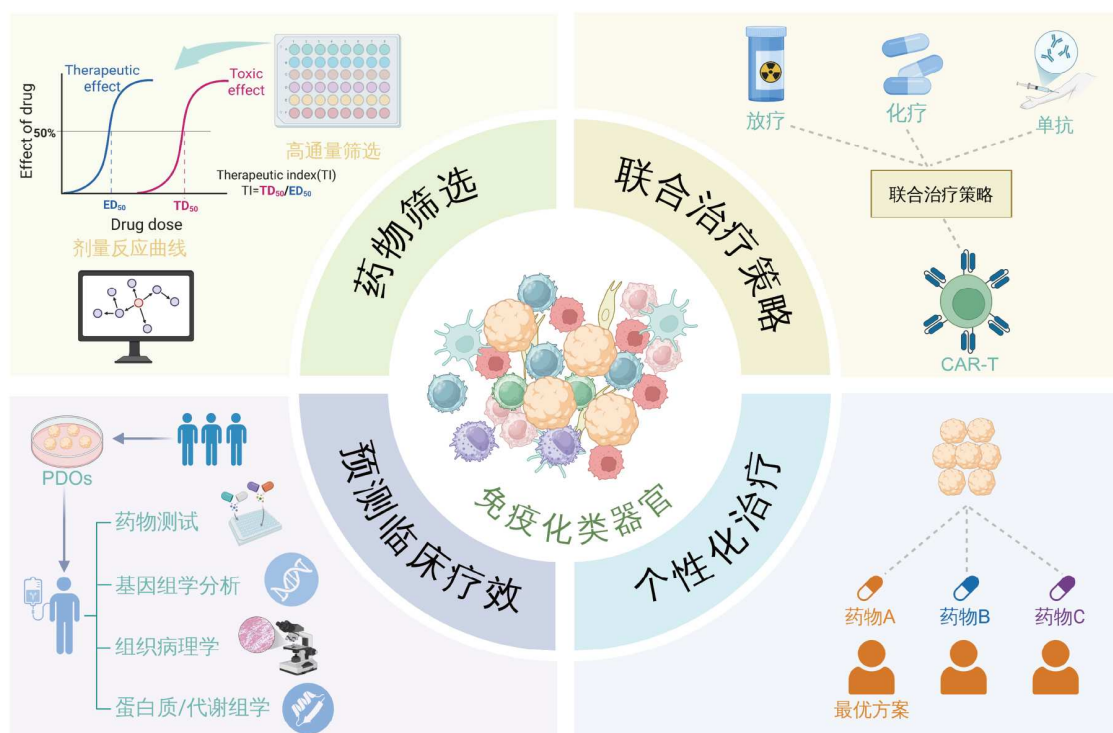


图3 基于免疫类器官的免疫治疗研发与临床转化整合平台

Figure 3 Integrated platform for immune organoid-based immunotherapy development and clinical translation

经扩增/工程化处理的免疫细胞。不同来源的免疫细胞在组成比例、活化状态、抗原识别能力和功能持续性方面差异明显,因而会直接影响模型读出和适用场景^[34,79,80]。同时,常规类器官培养条件主要为上皮细胞扩增设计,并不适合免疫细胞长期存活与功能维持^[81]。随着培养时间延长,免疫成分可能逐渐减少或功能减弱,从而限制模型在持续给药、继发耐药和联合治疗时序研究中的应用^[82]。

空间结构和动态过程重建不足,也会影响模型对治疗反应的解释。实体瘤免疫应答受基质屏障、细胞分布、接触界面和迁移路径等因素影响^[83]。Salmon等人在人体肺癌组织中发现,基质结构可影响T细胞在间质区的分布及其向肿瘤巢迁移的效率,提示肿瘤间质结构本身即可限制T细胞有效接触肿瘤细胞^[84]。Mariathasan等人在转移性尿路上皮癌研究中进一步发现,成纤维细胞相关TGF- β 信号与CD8⁺ T细胞排斥和抗PD-L1疗效不足相关;在小鼠模型中联合阻断TGF- β 和PD-L1可促进T细胞进入肿瘤中心并增强抗肿瘤效应^[85]。此外,Nicolas-Boluda等人研究显示,胶原交联导致的基质硬化与T细胞迁移受限相关,抑制胶原稳定化可改善T细胞迁移并增强抗PD-1治疗效果^[86]。这些研究说明,基质屏障和空间组织并非单纯背景因素,而是影响免疫浸润效率和治疗反应的重要变量。目前许多模型虽能观察到短期杀伤效应,但对免疫细胞趋化、浸润、停留、耗竭和逃逸等连续过程的模拟仍较为有限,因此难以充分解释持续治疗后的继发失效及复杂联合机制^[82,87,88]。

标准化不足和临床验证有限,仍是此类模型走向转化应用的主要障碍。不同研究在样本处理、培养基质、免疫细胞来源、共培养时序、药物处理和结果判定方面差异较大,导致模型之间结果难以直接比较^[22]。已有患者来源肿瘤类器官药筛研究已尝试对样本处理、类器官建立、药物处理和半自动化检测流程进行了标准化探索,但目前仍缺乏覆盖成功率、类器官质量、免疫/基质成分保留、药筛质控和跨实验室一致性的统一评价体系^[89,90]。其次,在临床验证层面,患者来源类器官已在转移性胃肠道肿瘤、转移性结直肠癌和局部进展期直肠癌等研究中显示出预测患者治疗反应的潜力。例如,Vlachogiannis等人报道PDOs药物反应与转移性胃肠道肿瘤患者临床疗效具有较高一致性^[91];Ooft等人在转移性结直肠癌前瞻性研究中发现,PDOs检测可用于预测伊立替康治疗反应^[92];Yao等人建立局

部进展期直肠癌类器官模型,并报道其对同步放化疗反应具有较高预测准确性^[1]。然而,上述研究多集中于常规PDOs及化疗/放化疗反应预测,免疫化肿瘤类器官由于涉及免疫细胞来源、功能状态和空间互作等更复杂因素,其临床预测结果更容易受到构建条件影响。加之免疫化肿瘤类器官构建流程更复杂、成本较高,且对样本质量和操作条件要求较高,该类模型现阶段更适合作为机制研究、药物作用验证和个体化反应探索平台,其临床预测价值仍需更多前瞻性研究进一步验证。

4.2 未来发展方向

从发展趋势看,免疫化肿瘤类器官的重点将不再停留于加入免疫细胞,而是转向对连续免疫过程的重建。现有模型多能观察肿瘤局部的免疫浸润、接触和杀伤,但对抗原呈递、T细胞初始激活、克隆扩增、功能分化及耗竭形成等环节反映仍较有限^[93]。因此,后续研究需要在局部免疫重建的基础上,提高模型对免疫反应发生、维持和失效过程的模拟能力。

实现这一目标,需要同时改进免疫细胞长期维持、空间结构重建、动态监测和临床验证。微流控芯片、三维生物打印、自动化成像、单细胞组学和空间组学等技术,可进一步提高模型对细胞分布、营养梯度、免疫浸润和药物应答过程的解析能力^[94,95]。在此基础上,肿瘤类器官还可能进一步与上游免疫功能模块相衔接。Ramos等人利用人多能干细胞来源的胸腺上皮祖细胞等构建了功能性胸腺类器官,提示T细胞发育已具备体外部分重建的可能^[96];Morrison等人进一步构建了人淋巴结器官芯片模型,显示淋巴结基质细胞及淋巴管样结构有助于维持免疫细胞存留、聚集及迁移相关信号,为上游胸腺、淋巴结等免疫模块与肿瘤类器官模型耦合提供了方法学参考^[97]。

总体而言,现阶段免疫化肿瘤类器官仍以肿瘤局部免疫微环境重建为主,与胸腺样、淋巴样等上游免疫功能模块的稳定衔接尚未实现,但相关研究已提示其正向更完整的免疫过程耦合方向发展。免疫化肿瘤类器官的意义,不仅是观察免疫细胞对肿瘤类器官的杀伤作用,而更在于推动体外模型逐步覆盖免疫识别、激活、浸润、效应发挥和功能衰减等连续过程。未来,随着肿瘤类器官、淋巴样模块和胸腺样模块的进一步优化,以及复杂微环境重建和连续监测技术的发展,该领域有望由以局部免疫微环境重建为主要特征的“免

疫化肿瘤类器官”,进一步走向以多免疫功能衔接和连续免疫过程模拟为核心特征的“免疫耦合类器官”,从

而为免疫治疗机制研究、药物评价和个体化反应预测提供更具系统性的模型支撑。

参考文献

- 1 Yao Y, Xu X, Yang L, et al. Patient-derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer. *Cell Stem Cell*, 2020, 26: 17–26.e6
- 2 Herpers B, Eppink B, James M I, et al. Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR $\times$ LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors. *Nat Cancer*, 2022, 3: 418–436
- 3 Wang H M, Zhang C Y, Peng K C, 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
- 4 Tan T, Mouradov D, Lee M, et al. Unified framework for patient-derived, tumor-organoid-based predictive testing of standard-of-care therapies in metastatic colorectal cancer. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 101335
- 5 Esposito A, Agostini A, Quero G, et al. Colorectal cancer patients-derived immunity-organoid platform unveils cancer-specific tissue markers associated with immunotherapy resistance. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 878
- 6 Bandara S, Raveendran S. Current landscape and future directions in cancer immunotherapy: therapies, trials, and challenges. *Cancers*, 2025, 17: 821
- 7 Neal J T, Li X, Zhu J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment. *Cell*, 2018, 175: 1972–1988.e16
- 8 Dijkstra K K, Cattaneo C M, Weeber F, et al. Generation of tumor-reactive T cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids. *Cell*, 2018, 174: 1586–1598.e12
- 9 Shen M, Smith H A, Wei Y, et al. Pharmacological disruption of the MTDH–SND1 complex enhances tumor antigen presentation and synergizes with anti-PD-1 therapy in metastatic breast cancer. *Nat Cancer*, 2022, 3: 60–74
- 10 Hirabayashi K, Du H, Xu Y, et al. Dual-targeting CAR-T cells with optimal co-stimulation and metabolic fitness enhance antitumor activity and prevent escape in solid tumors. *Nat Cancer*, 2021, 2: 904–918
- 11 Murad J P, Christian L, Rosa R, et al. Solid tumour CAR-T cells engineered with fusion proteins targeting PD-L1 for localized IL-12 delivery. *Nat Biomed Eng*, 2026, 10: 613–629
- 12 Wermke M, Araujo D M, Chatterjee M, et al. Autologous T cell therapy for PRAME⁺ advanced solid tumors in HLA-A*02⁺ patients: A phase I trial. *Nat Med*, 2025, 31: 2365–2374
- 13 Sun L, Kang X, Ju H, et al. A human mucosal melanoma organoid platform for modeling tumor heterogeneity and exploring immunotherapy combination options. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg6686
- 14 Zou Z, Lin Z, Wu C, et al. Micro-engineered organoid-on-a-chip based on mesenchymal stromal cells to predict immunotherapy responses of HCC patients. *Adv Sci*, 2023, 10: e2302640
- 15 Cordts S C, Yuki K, Henao Echeverri M F, et al. Microdissection tools to generate organoids for modeling the tumor immune microenvironment. *Microsyst Nanoeng*, 2024, 10: 126
- 16 Li K, Liu C, Sui X, et al. An organoid co-culture model for probing systemic anti-tumor immunity in lung cancer. *Cell Stem Cell*, 2025, 32: 1218–1234.e7
- 17 Zhou Z, Van der Jeught K, Fang Y, et al. An organoid-based screen for epigenetic inhibitors that stimulate antigen presentation and potentiate T-cell-mediated cytotoxicity. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 1320–1335
- 18 Maulana T I, Teufel C, Cipriano M, et al. Breast cancer-on-chip for patient-specific efficacy and safety testing of CAR-T cells. *Cell Stem Cell*, 2024, 31: 989–1002.e9
- 19 Elewaut A, Estivill G, Bayerl F, et al. Cancer cells impair monocyte-mediated T cell stimulation to evade immunity. *Nature*, 2025, 637: 716–725
- 20 Cohen M, Giladi A, Barboy O, et al. The interaction of CD4⁺ helper T cells with dendritic cells shapes the tumor microenvironment and immune checkpoint blockade response. *Nat Cancer*, 2022, 3: 303–317
- 21 Bagaev A, Kotlov N, Nomie K, et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy. *Cancer Cell*, 2021, 39: 845–865.e7
- 22 Polak R, Zhang E T, Kuo C J. Cancer organoids 2.0: modelling the complexity of the tumour immune microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24: 523–539
- 23 Peng T, Ma X, Hua W, et al. Individualized patient tumor organoids faithfully preserve human brain tumor ecosystems and predict patient response to therapy. *Cell Stem Cell*, 2025, 32: 652–669.e11
- 24 Liu C, Li K, Sui X, et al. Patient-derived tumor organoids combined with function-associated ScRNA-Seq for dissecting the local immune response

- of lung cancer. *Adv Sci*, 2024, 11: e2400185
- 25 Krishnamurty A T, Shyer J A, Thai M, et al. LRRC15⁺ myofibroblasts dictate the stromal setpoint to suppress tumour immunity. *Nature*, 2022, 611: 148–154
 - 26 Litchfield K, Reading J L, Puttick C, et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell*, 2021, 184: 596–614.e14
 - 27 Zhang S, Yang H, Zhao Y, et al. Research progress on the nanodrug mediated regulation of tumor fibroblast-like cells for tumor therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4373–4382 [张淑慧, 阳卉茹, 赵颖, 等. 基于纳米药物调控肿瘤成纤维样细胞用于肿瘤治疗的研究进展. 科学通报, 2023, 68: 4373–4382]
 - 28 Phillips D, Matusiak M, Gutierrez B R, et al. Immune cell topography predicts response to PD-1 blockade in cutaneous T cell lymphoma. *Nat Commun*, 2021, 12: 6726
 - 29 Chesney J, Lewis K D, Kluger H, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer*, 2022, 10: e005755
 - 30 D'Angelo S P, Araujo D M, Abdul Razak A R, et al. Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (spearhead-1): an international, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2024, 403: 1460–1471
 - 31 Hassel J C, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2023, 389: 2256–2266
 - 32 Meng Q, Xie S, Gray G K, et al. Empirical identification and validation of tumor-targeting T cell receptors from circulation using autologous pancreatic tumor organoids. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: e003213
 - 33 Dekkers J F, Alieva M, Cleven A, et al. Uncovering the mode of action of engineered T cells in patient cancer organoids. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 60–69
 - 34 Li Z, Ma L, Gao Z, et al. Identification and validation of tumor-specific T cell receptors from tumor infiltrating lymphocytes using tumor organoid co-cultures. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73: 164
 - 35 Feng Y, Ma W, Zang Y, et al. Spatially organized tumor-stroma boundary determines the efficacy of immunotherapy in colorectal cancer patients. *Nat Commun*, 2024, 15: 10259
 - 36 Magen A, Hamon P, Fiaschi N, et al. Intratumoral dendritic cell–CD4⁺ T helper cell niches enable CD8⁺ T cell differentiation following PD-1 blockade in hepatocellular carcinoma. *Nat Med*, 2023, 29: 1389–1399
 - 37 Vignali P D A, DePeaux K, Watson M L J, et al. Hypoxia drives CD39-dependent suppressor function in exhausted T cells to limit antitumor immunity. *Nat Immunol*, 2023, 24: 267–279
 - 38 Harter M F, Recaldin T, Gerard R, et al. Analysis of off-tumour toxicities of T-cell-engaging bispecific antibodies via donor-matched intestinal organoids and tumouroids. *Nat Biomed Eng*, 2024, 8: 345–360
 - 39 Zhou G, Lieshout R, van Tienderen G S, et al. Modelling immune cytotoxicity for cholangiocarcinoma with tumour-derived organoids and effector T cells. *Br J Cancer*, 2022, 127: 649–660
 - 40 von Kries A, Garcés-Lázaro I, Balzasch B M, et al. Colorectal cancer organoids drive hypoxia, TGF- β , and patient-specific diversification of NK cell activation programs. *J Immunother Cancer*, 2025, 13: e012988
 - 41 Dao V, Yuki K, Lo Y H, et al. Immune organoids: from tumor modeling to precision oncology. *Trends Cancer*, 2022, 8: 870–880
 - 42 Yuki K, Cheng N, Nakano M, et al. Organoid models of tumor immunology. *Trends Immunol*, 2020, 41: 652–664
 - 43 Wang Q, Yuan F, Zuo X, et al. Breakthroughs and challenges of organoid models for assessing cancer immunotherapy: a cutting-edge tool for advancing personalised treatments. *Cell Death Discov*, 2025, 11: 222
 - 44 Gu Z, Wu Q, Shang B, et al. Organoid co-culture models of the tumor microenvironment promote precision medicine. *Cancer Innovation*, 2024, 3: e101
 - 45 Ootani A, Li X, Sangiorgi E, et al. Sustained *in vitro* intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche. *Nat Med*, 2009, 15: 701–706
 - 46 Li X, Nadauld L, Ootani A, et al. Oncogenic transformation of diverse gastrointestinal tissues in primary organoid culture. *Nat Med*, 2014, 20: 769–777
 - 47 Li X, Ootani A, Kuo C. An air-liquid interface culture system for 3D organoid culture of diverse primary gastrointestinal tissues. *Methods Mol Biol*, 2016, 1422: 33–40
 - 48 DiMarco R L, Su J, Yan K S, et al. Engineering of three-dimensional microenvironments to promote contractile behavior in primary intestinal organoids. *Integr Biol*, 2014, 6: 127–142
 - 49 Xing H, Liu R, Chen Y, et al. Optimized patient-derived lung cancer organoids recapitulating the immune landscape for precision therapy evaluation. *Cell Oncol*, 2026, 49: 15

- 50 Ding S, Hsu C, Wang Z, et al. Patient-derived micro-organospheres enable clinical precision oncology. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 905–917.e6
- 51 Ao Z, Cai H, Havert D J, et al. One-stop microfluidic assembly of human brain organoids to model prenatal cannabis exposure. *Anal Chem*, 2020, 92: 4630–4638
- 52 Wang X H, Wang W Y, Sun Z J. Immune organoid for cancer immunotherapy. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15: 3419–3435
- 53 Cattaneo C M, Dijkstra K K, Fanchi L F, et al. Tumor organoid–T-cell coculture systems. *Nat Protoc*, 2020, 15: 15–39
- 54 Parikh A Y, Masi R, Gasmi B, et al. Using patient-derived tumor organoids from common epithelial cancers to analyze personalized T-cell responses to neoantigens. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72: 3149–3162
- 55 Qin Z, Zhang H, Li Y, et al. Transcriptome profiling of tumor-infiltrating lymphocyte-mediated cytotoxicity against patient-derived lung cancer organoids. *Commun Biol*, 2025, 8: 1835
- 56 Ou L, Liu S, Wang H, et al. Patient-derived melanoma organoid models facilitate the assessment of immunotherapies. *eBioMedicine*, 2023, 92: 104614
- 57 Huang H, Pan Y, Huang J, et al. Patient-derived organoids as personalized avatars and a potential immunotherapy model in cervical cancer. *iScience*, 2023, 26: 108198
- 58 Votanopoulos K I, Forsythe S, Sivakumar H, et al. Model of patient-specific immune-enhanced organoids for immunotherapy screening: feasibility study. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27: 1956–1967
- 59 Shan H, Chen M, Zhao S, et al. Acoustic virtual 3D scaffold for direct-interacting tumor organoid–immune cell coculture systems. *Sci Adv*, 2024, 10: eadr4831
- 60 Forsythe S D, Erali R A, Laney P, et al. Application of immune enhanced organoids in modeling personalized Merkel cell carcinoma research. *Sci Rep*, 2022, 12: 13865
- 61 Podaza E, Capuano J, Kuo H H, et al. Tumor immune microenvironment reconstitution in patient-derived organoids enables therapy modeling for NSCLC. *Cell Rep Methods*, 2026, 6: 101339
- 62 Jenkins R W, Aref A R, Lizotte P H, et al. *Ex vivo* profiling of PD-1 blockade using organotypic tumor spheroids. *Cancer Discov*, 2018, 8: 196–215
- 63 Ehlen L, Farrera-Sal M, Szyska M, et al. Lung tumouroids as a testing platform for precision CAR T cell therapy. *Nat Biomed Eng*, 2026, 10: 815–831
- 64 Pezeshki A, Cheville J C, Florio A B, et al. Evaluation of tumor response to immune checkpoint inhibitors by a 3D immunotumoroid model. *Front Immunol*, 2024, 15: 1356144
- 65 Chen J, Sun H W, Yang Y Y, et al. Reprogramming immunosuppressive myeloid cells by activated T cells promotes the response to anti-PD-1 therapy in colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 4
- 66 Flugel C L, Majzner R G, Krenciute G, et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20: 49–62
- 67 Logun M, Wang X, Sun Y, et al. Patient-derived glioblastoma organoids as real-time avatars for assessing responses to clinical CAR-T cell therapy. *Cell Stem Cell*, 2025, 32: 181–190.e4
- 68 Fang W, Lu Z, Ge J, et al. Preclinical development and a phase 1 trial of IMC001, an EpCAM-targeted CAR-T cell therapy, in patients with advanced gastric cancer. *Mol Ther*, 2025, 33: 5516–5529
- 69 Butterfield L H, Najjar Y G. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24: 399–416
- 70 Chen S, Xie P, Cowan M, et al. Epigenetic priming enhances antitumor immunity in platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Invest*, 2022, 132: e158800
- 71 Liu H, Cao M, Chen C. Metal-based nanomedicines and their immunoregulatory effects (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 900–919 [刘航, 曹明晶, 陈春英. 金属基纳米药物及其免疫调控效应. 科学通报, 2025, 70: 900–919]
- 72 Dai H, Wang C. Research progress of natural cell-derived nanoparticles in immunotherapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 3816–3824 [戴华星, 汪超. 天然细胞源性纳米颗粒在免疫治疗中的研究进展. 科学通报, 2025, 70: 3816–3824]
- 73 Zhou Z, Van der Jeught K, Li Y, et al. A T cell-engaging tumor organoid platform for pancreatic cancer immunotherapy. *Adv Sci*, 2023, 10: e2300548
- 74 Chen X, Liu Y, Wang Y, et al. CYP4F2-catalyzed metabolism of arachidonic acid promotes stromal cell-mediated immunosuppression in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2022, 82: 4016–4030
- 75 Li Z, Xu H, Yu L, et al. Patient-derived renal cell carcinoma organoids for personalized cancer therapy. *Clin Transl Med*, 2022, 12: e970
- 76 Forsythe S D, Erali R A, Sasikumar S, et al. Organoid platform in preclinical investigation of personalized immunotherapy efficacy in appendiceal cancer: feasibility study. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 5141–5150
- 77 Mo S, Tang P, Luo W, et al. Patient-derived organoids from colorectal cancer with paired liver metastasis reveal tumor heterogeneity and predict response to chemotherapy. *Adv Sci*, 2022, 9: e2204097

- 78 Yu L, Li Z, Mei H, et al. Patient-derived organoids of bladder cancer recapitulate antigen expression profiles and serve as a personal evaluation model for CAR-T cells *in vitro*. [Clin Trans Imm](#), 2021, 10: e1248
- 79 Alsaed B, Smolander J, Laitinen H, et al. *Ex vivo* modeling of precision immuno-oncology responses in lung cancer. [Sci Adv](#), 2024, 10: eadq6830
- 80 Chih Y C, Dietsch A C, Koopmann P, et al. Vaccine-induced T cell receptor T cell therapy targeting a glioblastoma stemness antigen. [Nat Commun](#), 2025, 16: 1262
- 81 Recalclin T, Steinacher L, Gjeta B, et al. Human organoids with an autologous tissue-resident immune compartment. [Nature](#), 2024, 633: 165–173
- 82 Magré L, Verstegen M M A, Buschow S, et al. Emerging organoid-immune co-culture models for cancer research: from oncoimmunology to personalized immunotherapies. [J Immunother Cancer](#), 2023, 11: e006290
- 83 Perucca A, Llonin A G, Benach O M, et al. Micro Immune Response On-chip (MIRO) models the tumour-stroma interface for immunotherapy testing. [Nat Commun](#), 2025, 16: 1279
- 84 Salmon H, Franciszkiewicz K, Damotte D, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. [J Clin Invest](#), 2012, 122: 899–910
- 85 Mariathasan S, Turley S J, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. [Nature](#), 2018, 554: 544–548
- 86 Nicolas-Boluda A, Vaquero J, Vimeux L, et al. Tumor stiffening reversion through collagen crosslinking inhibition improves T cell migration and anti-PD-1 treatment. [eLife](#), 2021, 10: e58688
- 87 Bonnet V, Maikranz E, Madec M, et al. Cancer-on-a-chip model shows that the adenomatous polyposis coli mutation impairs T cell engagement and killing of cancer spheroids. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2024, 121: e2316500121
- 88 Ronteix G, Jain S, Angely C, et al. High resolution microfluidic assay and probabilistic modeling reveal cooperation between T cells in tumor killing. [Nat Commun](#), 2022, 13: 3111
- 89 Driehuis E, Kretzschmar K, Clevers H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications. [Nat Protoc](#), 2020, 15: 3380–3409
- 90 Xiang D, He A, Zhou R, et al. Building consensus on the application of organoid-based drug sensitivity testing in cancer precision medicine and drug development. [Theranostics](#), 2024, 14: 3300–3316
- 91 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. [Science](#), 2018, 359: 920–926
- 92 Ooft S N, Weeber F, Dijkstra K K, et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. [Sci Transl Med](#), 2019, 11: eaay2574
- 93 Zhou Z, Pang Y, Ji J, et al. Harnessing 3D *in vitro* systems to model immune responses to solid tumours: a step towards improving and creating personalized immunotherapies. [Nat Rev Immunol](#), 2024, 24: 18–32
- 94 Dai R, Chen W, Chen Y, et al. 3D bioprinting platform development for high-throughput cancer organoid models construction and drug evaluation. [Biofabrication](#), 2024, 16: 035026
- 95 Marteau V, Nemat N, Handler K, et al. Single-cell integration and multi-modal profiling reveals phenotypes and spatial organization of neutrophils in colorectal cancer. [Cancer Cell](#), 2026, 44: 146–165.e14
- 96 Ramos S A, Armitage L H, Morton J J, et al. Generation of functional thymic organoids from human pluripotent stem cells. [Stem Cell Rep](#), 2023, 18: 829–840
- 97 Morrison A I, Jäger J, de Winde C M, et al. Integration of lymphatic vasculature to a human lymph node-on-chip enhances physiological immune properties. [Mater Today Bio](#), 2025, 35: 102326

Summary for “免疫化肿瘤类器官的构建策略及其在药物评价中的应用”

Immune-integrated tumor organoids: construction strategies and applications in drug evaluation

Tongkuo Yuan^{1†}, Feifei Wang^{1†}, Nan Jia¹, Jiaxin Liu^{1,2}, Na Sun^{1,2*} & Renjun Pei^{1,2*}

¹ Jiangsu Key Laboratory of Organoid Engineering and Precision Medicine, Suzhou Institute of Nano-Tech and Nano-Bionics, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215123, China

² School of Nano-Tech and Nano-Bionics, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding authors, E-mail: nsun2013@sinano.ac.cn; rjpei2011@sinano.ac.cn

Cancer immunotherapy has reshaped the requirements for preclinical drug evaluation. Unlike cytotoxic chemotherapy or many molecularly targeted agents, immunotherapeutic efficacy depends not only on tumor cell inhibition but also on antigen presentation, immune-cell activation, effector-cell infiltration, cytotoxic function, and the immunosuppressive state of the tumor microenvironment. Therefore, evaluation models should preserve patient-derived tumor features while allowing functional analysis of tumor-immune interactions. Although two-dimensional culture systems, conventional tumor organoids, and animal models have been widely used in cancer research, they remain limited in preserving immune components, reconstructing spatial architecture, modeling complex microenvironmental interactions, and predicting therapeutic responses.

Immune-integrated tumor organoids provide a promising approach to address these limitations. They can be generated either by preserving endogenous immune and stromal components from primary tumor tissues or by introducing exogenous immune cells into established tumor organoid cultures. These immune cells may include peripheral blood mononuclear cells, tumor-infiltrating lymphocytes, lymph node-derived immune cells, or engineered immune cells, such as CAR-T or TCR-T cells. Through these strategies, immune-integrated tumor organoids can partially reproduce key processes of antitumor immunity, including immune recognition, infiltration, direct contact, cytotoxic killing, immune suppression, and functional exhaustion. The incorporation of microfluidics, organ-on-a-chip platforms, three-dimensional bioprinting, automated imaging, and single-cell or spatial omics further improves spatial control, dynamic monitoring, and quantitative readouts.

This review summarizes the core requirements for models used in immunotherapy drug evaluation and discusses the major construction strategies of immune-integrated tumor organoids. It further reviews their applications in immune checkpoint inhibitor assessment, adoptive cell therapy research, combination therapy screening, and personalized response prediction. *In situ* microenvironment-preserving models are useful for maintaining patient-specific local immune states, whereas exogenous immune reconstitution models allow better control over immune-cell source, activation status, cell number, and treatment timing. These complementary approaches provide different levels of biological fidelity and experimental controllability for addressing specific therapeutic questions.

Despite their potential, immune-integrated tumor organoids still face challenges, including long-term maintenance of immune-cell viability and function, stable reconstruction of spatial organization, standardization of culture and assay conditions, improvement of throughput, and prospective clinical validation. Future development may require more rational integration of tumor organoids with upstream immune functional modules, such as lymphoid- or thymus-like systems, together with advanced engineering and multi-omics technologies. In this context, the field may move from locally immune-reconstructed tumor organoids toward immune-coupled organoids that better simulate continuous immune processes and support mechanistic studies, drug evaluation, and precision cancer immunotherapy.

immune-integrated tumor organoids, immune microenvironment, organoid models, immunotherapy evaluation, personalized therapy

doi: [10.1360/CSB-2026-0639](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0639)