

妇产科类器官的研究进展

王月洪, 韩健, 黄畅晓, 李力*

陆军军医大学陆军特色医学中心妇产科, 重庆 400042

[中图分类号] R711; R318 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0111.2026.0105

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王月洪, 韩健, 黄畅晓, 等. 妇产科类器官的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(3): 473-478.

[收稿日期] 2025-01-16 [录用日期] 2025-12-23 [上线日期] 2026-01-05

[摘要] 类器官是一类由成体干细胞或多能干细胞在体外诱导分化形成的具有一定空间结构的组织类似物。近年来, 类器官作为与人体组织高度相似的体外模型, 其发展和研究应用已成为医疗领域的研究热点。目前, 类器官在妇产科疾病研究中应用广泛, 包括但不限于药物筛选、生理病理机制研究、再生医学等。本文将妇产科疾病研究中传统模型与类器官进行对比, 着重阐述妇产科类器官培养体系的优化进展, 总结子宫内膜类器官、子宫内膜癌类器官、卵巢癌类器官等多种类器官最近的应用和研究进展, 并探讨目前存在的限制和未来可能的发展方向。

[关键词] 类器官; 子宫内膜癌; 卵巢癌

Research progress on organoids in obstetrics and gynecology

Wang Yue-Hong, Han Jian, Huang Chang-Xiao, Li li

Department of Obstetrics and Gynecology, Army Medical Center, Army Medical University, Chongqing 400042, China

*Corresponding author, E-mail: cqlili@tmmu.edu.cn

This work was supported by the Chongqing Natural Science Foundation of China (cstc2019jcyj-msxmX0449)

[Abstract] Organoids are three-dimensional tissue-like structures derived from adult stem cells or pluripotent stem cells through *in vitro* induction and differentiation. In recent years, organoids have been paid significant attention to in the medical field as *in vitro* models that are highly similar to human tissues. Currently, organoids are widely applied in gynecological and obstetric disease research, with applications mainly involving drug screening, investigation of physiological and pathological mechanisms, and regenerative medicine. This review is intended to compare traditional models with organoid models in gynecological and obstetric disease research, focus on the recent advances that have been made in the optimization of organoid culture systems, summarize the latest applications and research progress of various organoids (such as endometrial organoids, endometrial cancer organoids, and ovarian cancer organoids), and explore the current limitations and potential future directions for the research and application of organoids in gynecology and obstetrics.

[Key words] organoids; endometrial cancer; ovarian cancer

妇产科疾病研究中的传统模型分为体内、体外两类, 体外模型主要为患者源性肿瘤细胞(patient-derived tumor cell, PDC)模型, 体内模型主要为基因敲除模型和患者源性肿瘤异种移植瘤(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型; 两者的应用虽较为广泛, 但仍存在局限性。类器官的研发历史可追溯到20世纪70年代, 截至目前, 类器官培养已应用于多种组织, 如肝脏、胰腺、前列腺、肾、卵巢^[1]、子

宫内膜^[2]、大脑、胎盘^[3]等。类器官来源于人的多能干细胞, 与人体组织具有高度相似性。在临床中, 由于子宫内膜癌、卵巢癌等疾病患者多需要手术治疗, 获取患者组织细胞相对容易, 故妇产科类器官的来源获取相对简便, 在类器官模型上完成病理机制研究和个性化药物筛选更易实现。借助类器官模型, 还可在体外研究月经周期的生理变化及临床前试验等。与传统模型相比, 类器官存在一定优势,

[基金项目] 重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-msxmX0449)

[作者简介] 王月洪, 硕士研究生, 主要从事子宫内膜癌、类器官方面的研究

[通信作者] 李力, E-mail: cqlili@tmmu.edu.cn

但亦存在诸多限制。本文探讨类器官与传统模型的区别、妇产科类器官培养体系的进展,总结类器官在妇产科疾病研究中的应用,探讨目前仍存在的局限性和未来发展方向,以期为妇产科疾病的基础研究、药物筛选及个体化治疗提供新的思路。

1 与传统研究模型比较

细胞模型具有价格低廉、在体外干预简单可控等优点,在妇产科疾病研究中应用广泛,可用于高通量的药物筛选和药理研究。此外,通过细胞模型还可获得大量的蛋白质和DNA信息,用于基因表达和信号通路的研究。但其仍有诸多缺点:细胞系均来源于癌症患者的永生化细胞系,经过多年的传代可能由于获得性突变丧失生理特征,且异质性差,缺乏基质和免疫成分^[4]。动物肿瘤移植模型在妇产科肿瘤研究中也较为常用,如通过将人子宫内膜癌细胞接种在裸鼠皮下形成皮下瘤或接种进子宫形成原位瘤。20世纪末,基因敲除模型逐渐出现,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)受体敲除小鼠生长到12个月以上时,大多表现出多种卵巢病理表现,如卵巢形成肿瘤^[5]。动物模型还包括大鼠、斑马鱼、猪、狗、猴等,由于体型更大,寿命更长,故更适用于移植手术操作和临床试验。动物模型解决了体外模型缺少多细胞多系统互相作用的缺陷,但却陷入了一个新的困局,模式动物与人类在生理、代谢、免疫等方面存在明显差异,可能导致研究结果不准确^[6],故迫切需要开发新的实验手段。

近年来,类器官逐渐成为研究热点。2009年Clevers团队报道培养出具有完整肠道结构的类器官,开启类器官研究的先河^[7]。类器官模型是一种三维细胞培养系统,典型培养方法为分离出胚胎或多能干细胞,培养于可支持细胞生长并且可黏附的介质(如Matrigel基质胶)上,促使其三维生长。类器官更易模拟体内器官细胞之间的相互作用,因此常用于研究各种生物及器官的发育机制和过程。与动物模型相比,类器官具有其独特优势。动物模型中多为单基因突变,对于研究原发基因改变和多基因致病的肿瘤存在明显劣势,且动物肿瘤移植模型中的肿瘤来源均为基因背景一致的肿瘤细胞系,将其应用于肿瘤基因变化多样的癌症研究中缺乏可信度,而患者来源的类器官则保留了患者的基因背景,有研究在Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser(MRKH)综合征患者(子宫及阴道上段发育缺失,但卵巢功能正常)子宫残缺组织中建立类器官,并进行转录组测序,发现与健康人的类器官相比,其有较多差异表达基因,表明MRKH类器官较好地保留了患者的基因特征,有助于对MRKH的致病机制进行深入的研究^[8]。另

有研究从子宫内膜癌、子宫内膜异位症、子宫内膜增生患者和健康人的子宫内膜中建立类器官,发现类器官保留了来源组织原有的特征和遗传稳定性,有助于研究疾病异质性^[9],此类研究均表明类器官可作为保留患者生物学特征的体外模型,打破了传统模型的桎梏。

2 在妇产科疾病研究中的应用

2.1 子宫内膜类器官 子宫内膜类器官是由人体胚胎干细胞诱导分化成的类器官模型,主要用于研究生理情况下子宫内膜的变化和再生医学。2017年,Turco等^[2]首次建立对激素有反应的子宫内膜类器官,复刻子宫内膜的特征,用于评估正常生理过程及进行肿瘤学研究。研究人员使用单雌激素处理类器官模拟增殖期子宫内膜和额外添加孕酮模拟分泌期子宫内膜,随后对类器官的蛋白和基因表达进行检测,发现激素处理明显改变了多功能17 β -羟基类固醇脱氢酶1(HSD17B1)、孕激素相关子宫内膜蛋白(PAEP)、骨桥蛋白(SPPI)等子宫内膜功能相关基因的表达模式,表明使用激素处理子宫内膜类器官高度重现了体内生理反应^[10]。同样有研究使用单细胞测序验证此结果,发现增生期的子宫内膜Ki-67⁺细胞、纤毛细胞、分泌期子宫内膜的分泌细胞比例增加,干细胞比例降低^[11]。有研究通过子宫内膜类器官系统,分析月经周期不同阶段上皮细胞的基因表达谱,揭示了子宫内膜类器官系统在子宫内膜再生与重塑中的作用^[2]。以上研究表明,与小鼠等动物模型相比,对激素有反应的子宫内膜类器官在体外可较好地模拟人类的月经周期,可信度更高,且小鼠的生殖周期与人不同,而与猕猴等灵长类模式动物相比,类器官的成本和周期则显著缩减,这对于长期重复研究生理周期具有重要意义。

除模拟月经周期外,子宫内膜类器官已成功用于再生医学。Asherman综合征(AS)患者存在宫腔粘连并伴有严重的纤维化病变,主要表现为子宫基底层受损导致不孕。有研究将干细胞来源的子宫内膜类器官移植到AS小鼠模型中,其表现出与原始组织相似的形态和分子特征,修复受损的子宫内膜且提高了小鼠的生育能力^[12]。2022年Zhang等^[13]将类器官与温敏材料水凝胶混合后植入AS小鼠模型的腹腔中,小鼠Ki-67⁺增殖细胞比例及血管内皮生长因子表达量明显增加,表明植入的类器官可能通过修复受损组织间的血管改善小鼠子宫受损情况,但受损的具体机制尚需进一步探讨。

2.2 子宫内膜异位症和子宫腺肌症类器官 子宫内膜异位症和子宫腺肌症的体外研究模型包括原代培养细胞和细胞系。原代培养细胞可保持来源患者的

生物性状,更好地反映疾病在体内的状态。由于体内研究模型不是单基因致病,故尚无较好的研究模型,目前仅能在动物体内模拟其单个表型并进行干预和研究,如出血和腺样结构等,但尚无法复现整体因素(如激素、遗传等)造成的影响,且人工表型不能作为研究其表观遗传和自发致病的机制的工具。而子宫内膜异位症类器官则可对患者整体和遗传学等方面进行病理机制研究,由于子宫内膜异位常发生在卵巢,所以卵巢子宫内膜异位症类器官是研究中最为常用的一类模型^[10]。有研究使用不同浓度的雌/孕激素处理卵巢子宫内膜异位症类器官,发现类器官的增殖或分泌功能随激素添加而改变,表明通过此类器官可对激素失调的病理机制及潜在的分子和细胞信号通路进行研究^[15]。此外,还有研究发现子宫内膜异位症类器官的多种通路(如整合素通路、PI3K-Akt-mTOR通路等)发生改变,且与肿瘤的进展有关,表明子宫内膜异位症的发生发展与肿瘤的进展高度相似^[14]。Esfandiari等^[15]研究子宫内膜异位症的表现遗传学机制,发现子宫内膜类器官的孕激素受体B启动子区存在DNA高甲基化,表明异位子宫内膜类器官中孕激素受体B的下调可能是由表观遗传机制介导的。

子宫腺肌症类器官的制作过程是首先从子宫腺肌症患者的子宫肌层中获取病变组织,利用酶解法分离上皮细胞和基质细胞^[16],建立新的集合体,接受激素刺激并模拟体内子宫内膜组织分泌期的特异性特征,包括糖蛋白、白血病抑制因子(LIF)和同源框基因10(HOXA10)的表达及胞饮突的形成。集合体可作为子宫腺肌症相关子宫内膜接受能力受损的先进临床前模型,为治疗子宫腺肌症开辟了新视野。但子宫腺肌症类器官应用尚且较少,目前仅作为不孕症的临床前研究模型使用^[17]。

2.3 子宫内膜癌类器官 子宫内膜癌的动物模型主要是通过将人子宫内膜癌细胞注射于裸鼠皮下或者子宫腔,分别建立皮下瘤和原位瘤,或将人的手术切除标本移植到裸鼠皮下。但子宫内膜癌是一种由具有不同表型、基因型和表观遗传状态的细胞组成的复杂生态系统,目前现有的动物和细胞模型无法真实反映患者的致癌起源和病理进展,因此,子宫内膜癌类器官即成为研究子宫内膜癌病理机制的优秀平台。有研究表明,子宫内膜癌组织中培养的一类器官可重现患者肿瘤的遗传特征和基因表达特征^[18]。此外,类器官在保持基因组稳定性的同时,还可在组织形态上表现出上皮组织结构紊乱和基底膜破坏的现象^[19]。Boretto等^[14]研究发现,子宫内膜肿瘤中衍生出的类器官可长期扩增,且表现出基因组稳定性,重现肿瘤的组织学和形态学特征,表明子宫内

膜癌类器官不仅可复现患者的基因特征,还可长期保持该特征。在其他疾病(如子宫内膜增生^[20]、Lynch综合征^[21])中获取的类器官同样可保留原始组织中的突变。以上研究表明类器官可保留患者肿瘤基础的遗传特性和分子特征,对研究子宫内膜癌的病因、病理机制和药物筛查具有重要意义。

通过对子宫内膜癌类器官进行的深入研究发现,子宫内膜癌患者类器官中存在多种基因突变,且从体细胞基因到抑癌基因均有涉及^[22]。Su等^[23]证实,雌激素相关受体 α 可通过调节NLRP3/Caspase-1/gasdermin D信号通路抑制子宫内膜癌患者来源类器官中的细胞焦亡。子宫内膜癌类器官高表达多种细胞标志物,包括巯基丙酮酸硫转移酶(mercaptopyruvate sulfurtransferase, MPST)和DPY30结构域蛋白2(DPY30 domain containing 2, DYDC2),表明子宫内膜癌的发生发展与多种分泌细胞有关;研究还发现MPST和DYDC2与患者的总生存期呈正相关,提示其可作为预测患者预后的指标^[24]。有研究发现,增加O-连接的N-乙酰葡萄糖胺化(O-GlcNAcylation,是一种翻译后修饰)水平可促进非癌性子宫内膜上皮类器官的增殖和干细胞特性,而降低其水平则可抑制子宫内膜癌类器官的生长,并诱导细胞分化和凋亡,表明O-GlcNAcylation在子宫内膜癌中起促癌作用,且这种翻译后修饰可能是潜在的治疗靶点^[25]。由于子宫内膜癌类器官保留了子宫内膜癌的异质性,因此可被应用于基因突变的研究中,在体外通过基因编辑技术将特定的基因突变导入到类器官中,从而研究该突变基因对癌症发展的影响^[26]。

综上,子宫内膜癌类器官可再现患者肿瘤的生物学特性,表明其可成为测试治疗子宫内膜癌药物疗效及耐药性的新平台,且目前已有多项研究在类器官平台上进行药筛,如Girda等^[27]使用信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)抑制剂BBI608处理子宫内膜癌类器官,发现BBI608可抑制子宫内膜癌类器官的生长,提示STAT3抑制剂有望成为子宫内膜癌新型靶向治疗药物。Zhang等^[28]则通过该类器官进行的药筛实验发现,通过影响雷帕霉素作用机制靶点复合物1(mTORC1)信号通路导致细胞蛋白质合成受阻,成功验证甲硫氨酸腺苷转移酶(MAT2B)特异性抑制剂JX24120可促进子宫内膜癌细胞凋亡,并抑制其增殖。Gong等^[29]的研究探讨了磷胆碱对子宫内膜癌的作用,并在子宫内膜癌类器官上进行验证,发现磷胆碱对子宫内膜癌细胞的增殖具有抑制作用。

2.4 卵巢癌类器官 卵巢癌常用的动物模型除FSH受体敲除小鼠外,还包括苗勒管抑制物受体II型(Müllerian inhibiting substance receptor type II, MISR II)

卵巢癌转基因小鼠, MISR II卵巢癌转基因小鼠表现为浆液性卵巢上皮性癌病理特征, 但存在一定局限性, 无法用于研究基因突变。2019年研究者成功培育出卵巢癌患者来源的类器官, 其在形态学和基因组上与来源的组织高度相似^[30]。不同类型的卵巢癌类器官表现出多种形态学变化, 如低级别浆液性肿瘤、交界性肿瘤类器官通常表现为囊性结构, 而高级别浆液性肿瘤类器官则呈现从囊性到密集不同的形态结构。卵巢癌类器官保留了肿瘤的基因特征, 包括染色体拷贝数变异、TP53突变等肿瘤标志^[31], 表明类器官可为研究耐药机制和药物筛选提供可靠的平台^[32-33]。

有研究通过使用卵巢癌类器官发现, 甲基转移酶DOT1L的表达与临床上耐聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)卵巢癌的耐药性之间存在密切关系, 关键因子聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1(PARP1)可在不依赖酶活性的情况下, 直接结合DOT1L基因启动子并促进转录, 而PARPi对PARP1的捕获效应反而增加了其与DOT1L的结合, 进而促进DOT1L转录并导致耐药; 测序分析发现DOT1L通过组蛋白H3第79位赖氨酸甲基化2(H3K79me2)表观遗传修饰可调控磷脂酶C γ 2(PLCG2)和三磷酸腺苷结合盒转运蛋白B1(ABCB1)的转录, 提示PARP1-DOT1L-PLCG2/ABCB1轴可能是PARPi耐药的关键通路^[34]。有研究发现, 耐顺铂的卵巢癌患者的类器官中纤维蛋白原1明显上调, 表明其在卵巢癌耐药性中具有重要意义^[35]。

通过建立不同亚型的卵巢癌类器官, 可测试不同亚型卵巢癌使用化疗药物的效果, 特别是可用于检测复发性肿瘤耐药性^[36]。Cesari等^[37]发现, 细胞周期依赖性激酶(CDK)抑制剂可抑制高级别浆液性卵巢癌细胞及其来源类器官的生长, 表明CDK抑制剂与临床常用药物具有协同作用, 且CDK的若干亚型可能是高级别浆液性卵巢癌的有效治疗靶点。

2.5 滋养层类器官 胎盘是孕育胎儿的重要附属物, 负责支持胎儿的发育, 提供氧气和养分, 具有免疫和代谢调节作用。由于胎盘的特殊性, 故对胎盘发育的研究一直在进行, 滋养层类器官的出现促进了该领域的研究进展。其来源于早期胎盘的滋养层细胞, 将分离出的滋养层细胞培养于3D培养体系中, 形成长期滋养层细胞, 进行分化后形成合体滋养层和绒毛外滋养层^[3]。通过滋养层类器官构建胎盘发育全貌, 建立其与子宫联系的对话图景, 详细描述参与每个关键步骤的细胞^[38], 有助于建立类器官实验室模型, 为继续研究妊娠过程障碍和并发症提供实验工具。

3 妇产科类器官的局限性

类器官在妇产科研究中的应用仍存在一定的局限性。(1)多数基因敲入、敲除实验依赖于去除细胞外基质和将类器官分散成单个细胞, 常用的基因编辑方法在固体细胞外基质中无法达到理想编辑效果, 但通过使用完好的基质胶和水凝胶进行培养与原位基因编辑可有效解决此问题^[39]; (2)传统的类器官细胞组成过于单一, 缺少血管和免疫细胞, 共培养模型可全面揭示免疫细胞浸润、免疫治疗和耐药机制在肿瘤发展中的作用^[40]。类器官类型多样, 各具独特的优势与局限。其中较为经典的共培养类器官模型, 是将肿瘤细胞与免疫细胞共同嵌入Matrigel基质胶中培养, 从而整合并自组织形成三维球形类器官。在卵巢癌患者样本研究中, 已有学者建立了一种新型高级别浆液性卵巢癌类器官系统, 该模型不仅能够重现高级别浆液性卵巢癌的组织学特征和分子异质性, 还可通过检测CD34⁺内皮细胞的存在, 证实其能够保留患者关键的免疫微环境与血管结构^[41]。Mojdeh团队通过悬滴法成功培养出人子宫内膜间充质干细胞和小鼠生殖泡卵母细胞共培养的卵巢类器官^[42]; 在该体系下人子宫内膜间充质干细胞还可进一步分化为类生殖细胞, 有望应用于再生医学。Xiao等^[43]开发出一种微流控系统EVATAR, 成功模拟人类28d月经周期的激素分泌模式及妊娠样激素调控, 支持组织长期存活与功能交互, 解决了传统静态培养缺乏微环境和器官互作的缺陷, 为药物研发、毒理学研究提供了创新体外工具, 有望成为研究妇产科疾病的有效体外模型。Ahn等^[44]设计了一种血管化的“子宫内膜芯片”, 该芯片可模拟子宫内微环境, 包括体内子宫内膜血管生成、激素反应及避孕药物的影响。还有研究通过将类器官移植进小鼠体内, 对药物敏感性进行测试, 研究包括对血液和免疫系统的影响, 其实验结果较单独使用类器官进行研究更具有可信度^[45]。

妇产科类器官在培养方面的限制包括培养周期过长, 培养基和细胞外基质等耗材造价高, 以及培养方式的差别导致实验可重复性差。在再生医学方面, 子宫内膜类器官则不适用于移植治疗, 对于AS的研究目前还仅局限于动物实验, 主要原因是由于培养类器官的基质胶Matrigel是一种从Engelbreth-Holm-Swarm(EHS)小鼠肿瘤组织中提取纯化的可溶性基底膜成分所形成的基质胶, 尚缺乏准确的化学定义, 所以不同批次的基质胶之间存在较大差异, 故其对类器官模型的构建影响尚不明确。此外, 由于培养临床级别的类器官应杜绝使用动物来源的培养试剂, 所以未来的发展应聚焦于开发新的人工材

料和优化培养, Gnecco等^[46]已开发一种化学成分明确的全合成细胞外基质,可维持子宫内微环境的动态变化,有望应用于健康子宫内膜和子宫内膜疾病的研究中。

综合来看,当前妇产科类器官面临的核心限制为:(1)生理组成成分不全,缺乏血管内皮细胞、免疫细胞等;现有共培养模型可信度有限,长期培养下的表型与基因型稳定性尚未明确;(2)培养依赖特定细胞基质与生长因子,周期长、成本高,且培养时间增加会降低类器官的一致性,难以满足大规模药物筛选的需求;(3)培养流程缺乏标准化,可重复性低,导致不同实验室的培养成功率、测试流程存在差异;(4)部分罕见妇产科癌症的类器官模型尚未建立;(5)缺乏统一的类器官结果分析方法,其成熟标准也未明确界定。

4 总结与展望

类器官在妇产科疾病研究中显现出巨大的潜力。基因稳定性与可再生特性允许类器官在体外进行疾病机制的研究、药物筛选和个性化治疗,减轻对患者的伤害。除药物筛选和病理机制的研究外,生理型子宫内膜类器官有望成为再生医学的有力研究工具,新技术的普及则提升了类器官在研究中的可及性。这类研究需紧扣特定生物学问题,选用能精准反映疾病特征与特定微环境的方法,才能保障研究的科学性与实用性。

值得注意的是,子宫腺肌症、子宫内膜异位症等疾病相较卵巢癌、子宫内膜癌危害程度低,相关病理机制与应用研究的关注度也相对不足,因此本文对这部分疾病的类器官研究内容暂未详细阐述。未来,妇产科类器官的研究应聚焦于如下几个方面。(1)开发适配于妇产科类器官的新材料:减少动物来源、化学成分不明的基质胶的使用;研发模拟子宫内膜/卵巢间质的支撑材料(如负载卵泡刺激素缓释因子的水凝胶支架);推进临床级别妇产科类器官的开发(如用于修复子宫内膜的类器官),为再生医学提供新材料、新方向。(2)建立适配生殖周期的类器官培养方法:针对子宫内膜、卵巢类器官的生理激素分泌特征,建立“增殖期-分泌期”的时序性培养流程;减少妇产科类器官的培养时间,建立标准化的培养方法,提升不同批次间类器官对雌孕激素应答的一致性。(3)构建妇产科类器官专属的共培养体系:结合生殖免疫微环境,将子宫内膜/胎盘类器官与免疫细胞、血管内皮细胞共培养,复刻母胎界面的免疫耐受、子宫内膜容受性等体内生理状态。(4)建立针对生殖功能类器官结果的分析方法:针对妇产科类器官的核心功能(如子宫内膜对激素的反应程

度,某些发育阶段的特定细胞标志物),制定标准化的功能评估方法,减少主观判定误差。

虽然类器官这一类模型尚有不足,但其仍是目前非常先进的体外培养模型。随着类器官的不断优化,其在科学研究领域会扮演越来越重要的角色,推动人类生命科学研究及临床医学的发展,为未来疾病的精准治疗和诊断开辟蹊径。

【参考文献】

- [1] Pierson Smela MD, Kramme CC, Fortuna PRJ, *et al.* Directed differentiation of human iPSCs to functional ovarian granulosa-like cells *via* transcription factor overexpression[J]. *Elife*, 2023, 12: e83291.
- [2] Turco MY, Gardner L, Hughes J, *et al.* Long-Term, Hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 568-577.
- [3] Sheridan MA, Fernando RC, Gardner L, *et al.* Establishment and differentiation of long-term trophoblast organoid cultures from the human placenta[J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(10): 3441-3463.
- [4] Goodspeed A, Heiser LM, Gray JW, *et al.* Tumor-derived cell lines as molecular models of cancer pharmacogenomics[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(1): 3-13.
- [5] Danilovich N, Ram Sairam M. Recent female mouse models displaying advanced reproductive aging[J]. *Exp Gerontol*, 2006, 42(2): 117-22.
- [6] Weiss DJ, English K, Krasnodembkaya A, *et al.* The necrobiology of mesenchymal stromal cells affects therapeutic efficacy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1228.
- [7] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, *et al.* Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265.
- [8] Brucker SY, Hentrich T, Schulze-Hentrich JM, *et al.* Endometrial organoids derived from mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome patients provide insights into disease-causing pathways[J]. *Dis Model Mech*, 2022, 15(5): dmm049376.
- [9] Gu ZY, Jia SZ, Liu S, *et al.* Endometrial organoids: a new model for the research of endometrial-related diseases[J]. *Biol Reprod*, 2020, 103(5): 918-926.
- [10] Jiang Y, Palomares AR, Muñoz P, *et al.* Proof-of-concept for long-term human endometrial epithelial organoids in modeling menstrual cycle responses[J]. *Cells*, 2024, 13(21): 1811.
- [11] Fitzgerald HC, Dhakal P, Behura SK, *et al.* Self-renewing endometrial epithelial organoids of the human uterus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(46): 23132-23142.
- [12] Hwang SY, Lee D, Lee G, *et al.* Endometrial organoids: a reservoir of functional mitochondria for uterine repair[J]. *Theranostics*, 2024, 14(3): 954-972.
- [13] Zhang H, Xu D, Li Y, *et al.* Organoid transplantation can improve reproductive prognosis by promoting endometrial repair in mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(6): 2627-2638.
- [14] Boretto M, Maenhoudt N, Luo X, *et al.* Patient-derived organoids from endometrial disease capture clinical heterogeneity and are amenable to drug screening[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(8): 1041-1051.
- [15] Esfandiari F, Heidari Khoei H, Saber M, *et al.* Disturbed progesterone signalling in an advanced preclinical model of

- endometriosis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(1): 139-147.
- [16] Stratopoulou CA, Rossi M, Beussart C, *et al.* Generation of epithelial-stromal assembloids as an advanced *in vitro* model of impaired adenomyosis-related endometrial receptivity[J]. *Fertil Steril*, 2024, 123(2): 350-360.
- [17] Juárez-Barber E, Francés-Herrero E, Corachán A, *et al.* Establishment of adenomyosis organoids as a preclinical model to study infertility[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 219.
- [18] Heidari-Khoei H, Esfandiari F, Hajari MA, *et al.* Organoid technology in female reproductive biomedicine[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 64.
- [19] Collins A, Miles GJ, Wood J, *et al.* Patient-derived explants, xenografts and organoids: 3-dimensional patient-relevant pre-clinical models in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 251-259.
- [20] Hu M, Sun D, Yu J, *et al.* Brusatol sensitizes endometrial hyperplasia and cancer to progestin by suppressing Nrf2-Tet1-Akr1c1-mediated progestin metabolism[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(12): 1335-1345.
- [21] Devall M, Ali MW, Eaton S, *et al.* Multi-omic analysis in normal colon organoids highlights MSH4 as a novel marker of defective mismatch repair in lynch syndrome and microsatellite instability[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(12): 13551-13572.
- [22] Sahoo SS, Ramanand SG, Gao Y, *et al.* Foxa2 suppresses endometrial carcinogenesis and epithelial-mesenchymal transition by regulating enhancer activity[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(12): e157574.
- [23] Su P, Mao X, Ma J, *et al.* Erro promotes glycolytic metabolism and targets the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway to regulate pyroptosis in endometrial cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 274.
- [24] Cochrane DR, Campbell KR, Greening K, *et al.* Single cell transcriptomes of normal endometrial derived organoids uncover novel cell type markers and cryptic differentiation of primary tumours[J]. *J Pathol*, 2020, 252(2): 201-214.
- [25] Zhang N, Meng Y, Mao S, *et al.* Fbxo31-mediated ubiquitination of ogt maintains O-GlcNAcylation homeostasis to restrain endometrial malignancy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1274.
- [26] Chen J, Dai S, Zhao L, *et al.* A New type of endometrial cancer models in mice revealing the functional roles of genetic drivers and exploring their susceptibilities[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(24): e2300383.
- [27] Girda E, Huang EC, Leiserowitz GS, *et al.* The use of endometrial cancer patient-derived organoid culture for drug sensitivity testing is feasible[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(8): 1701-1707.
- [28] Zhang C, Lu X, Ni T, *et al.* Developing patient-derived organoids to demonstrate JX24120 inhibits same synthesis in endometrial cancer by targeting Mat2b[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209: 107420.
- [29] Gong K, Zheng Y, Liu Y, *et al.* Phosphocholine inhibits proliferation and reduces stemness of endometrial cancer cells by downregulating Mtor-C-Myc signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 82(1): 3.
- [30] Kopper O, De Witte CJ, Löhmußsaar K, *et al.* An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and inter-patient heterogeneity[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 838-849.
- [31] Nanki Y, Chiyoda T, Hirasawa A, *et al.* Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12581.
- [32] Sun H, Wang H, Wang X, *et al.* Aurora-a/Sox8/Foxk1 signaling axis promotes chemoresistance *via* suppression of cell senescence and induction of glucose metabolism in ovarian cancer organoids and cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6928-6945.
- [33] De Witte CJ, Espejo Valle-Inclan J, Hami N, *et al.* Patient-derived ovarian cancer organoids mimic clinical response and exhibit heterogeneous inter- and inpatient drug responses[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(11): 107762.
- [34] Liu C, Li J, Xu F, *et al.* Parp1-Dot1l transcription axis drives acquired resistance to PARP inhibitor in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 111.
- [35] Wang Z, Chen W, Zuo L, *et al.* The Fibrillin-1/VEGFR2/STAT2 signaling axis promotes chemoresistance *via* modulating glycolysis and angiogenesis in ovarian cancer organoids and cells[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(3): 245-265.
- [36] Tao M, Wu X. The Role of Patient-derived ovarian cancer organoids in the study of PARP inhibitor sensitivity and resistance: from genomic analysis to functional testing[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 338.
- [37] Cesari E, Ciucci A, Pieraccioli M, *et al.* Dual Inhibition of Cdk12 and Cdk13 uncovers actionable vulnerabilities in patient-derived ovarian cancer organoids[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 126.
- [38] Arutyunyan A, Roberts K, Troulé K, *et al.* Spatial multiomics map of trophoblast development in early pregnancy[J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 143-151.
- [39] Tiroille V, Krug A, Bokobza E, *et al.* Nanoblades allow high-level genome editing in murine and human organoids[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 33: 57-74.
- [40] Magré L, Verstegen MMA, Buschow S, *et al.* Emerging organoid-immune co-culture models for cancer research: from oncoimmunology to personalized immunotherapies[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(5): e006290.
- [41] Zhao Y, Wang C, Deng W, *et al.* Patient-derived ovarian cancer organoid carries immune microenvironment and blood vessel keeping high response to cisplatin[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(9): e697.
- [42] Bagheri MJ, Valojerdi MR, Salehnia M. Formation of ovarian organoid by co-culture of human endometrial mesenchymal stem cells and mouse oocyte in 3-dimensional culture system[J]. *Cytotechnology*, 2024, 76(5): 571-584.
- [43] Xiao S, Coppeta JR, Rogers HB, *et al.* A microfluidic culture model of the human reproductive tract and 28-day menstrual cycle[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14584.
- [44] Ahn J, Yoon MJ, Hong SH, *et al.* Three-dimensional micro-engineered vascularised endometrium-on-a-chip[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(10): 2720-2731.
- [45] Song M, Yeku OO, Rafiq S, *et al.* Tumor-derived Ubr5 promotes ovarian cancer growth and metastasis through inducing immunosuppressive macrophages[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6298.
- [46] Gnecco JS, Brown A, Buttrey K, *et al.* Organoid co-culture model of the human endometrium in a fully synthetic extracellular matrix enables the study of epithelial-stromal crosstalk[J]. *Med*, 2023, 4(8): 554-579.e9.