

EDITORIAL

ORGANOIDES: UNA PODEROSA HERRAMIENTA EN EVOLUCIÓN

ORGANOIDS: A POWERFUL EVOLUTIVE TOOL

Benjamín Fernández-Gutiérrez¹

1. Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Titular de Medicina. Universidad Complutense de Madrid IDiSSC

Los organoides son cultivos de tejidos tridimensionales in vitro que se derivan de células pluripotentes (embrionarias o inducidas) o células madre adultas o incluso muestras de tejido específicas del paciente.

Los organoides pueden ser dirigidos para diferenciarse en una variedad de tipos de células con características de órgano y tienen unas características histológicas y una organización similar, y a veces indistinguible, de las de los órganos reales. Además, su formación recapitula el proceso de autoorganización de la formación del órgano.

Por todo lo anterior, los organoides son modelos más prometedores que las líneas celulares bidimensionales para el estudio in vitro de procesos y estructuras humanos, aparición de enfermedades y estudios preclínicos de desarrollo de fármacos. Además, en comparación con los modelos animales, los organoides se pueden generar con mayor eficiencia y velocidad y proporcionar una representación más precisa de los tejidos humanos (1).

Para aprovechar al máximo el potencial de la tecnología de organoides en el campo de la investigación de enfermedades y el desarrollo de fármacos, el problema clave que debe resolverse con urgencia, es verificar que los organoides pueden reflejar fielmente el proceso biológico en el cuerpo humano, que involucra la composición y diferenciación celular, y los estados y las respuestas a estímulos externos, y describir estos patrones. Además también se convertirá en una futura dirección de investigación, desarrollar un protocolo de cultivo confiable para organoides que pueden simular con mayor precisión el entorno vivo.

En este contexto, comparar organoides con sus correspondientes tejidos humanos utilizando tecnologías de secuenciación de alto rendimiento, especialmente la secuenciación de una sola célula, proporcionará un poderoso método para evaluar la calidad de los organoides.

El requisito clave para un modelo clínicamente relevante es la capacidad de replicar la fisiología humana, tanto en condiciones normales como de

enfermedad, así como para predecir con precisión la respuesta humana a un tratamiento. Lograr esto depende de una extensa validación. En particular, el modelo debe ser capaz de replicar el éxito o el fracaso de tratamientos conocidos que se han utilizado clínicamente (2).

En el caso de la medicina regenerativa, debido al reducido número, y una historia relativamente corta, de productos de medicina regenerativa que han sido utilizados en aplicaciones clínicas, la validación de nuevos productos de medicina regenerativa con un tratamiento conocido no es a menudo factible. Así, el establecimiento de un “estándar de oro” requerirá la colaboración entre los profesionales de las ciencias de la vida, la patología, la ingeniería, la clínica y el medicamento.

Un paso más allá son los microdispositivos diseñados para contener células modeladas y matriz extracelular para diseñar la estructura y función de tejidos y órganos en una escala micro, son los llamados órgano en un chip (3).

Las características definitorias del órgano en un chip incluyen la disposición 3D de los tejidos en la plataforma, patrones de múltiples células organotípicas en un contexto fisiológicamente relevante, y la simulación bioquímica (señales) y señales biofísicas (fuerzas) relevantes para el tejido u órgano modelado.

Esto es una alternativa a la experimentación con animales para el estudio de la fisiopatología de la enfermedad, y la capacidad de recapitular estados de enfermedad clínicamente relevantes mediante la ingeniería y las características de la arquitectura y fisiología de los órganos a escala micro (4).

Las desventajas incluyen la naturaleza simplista de estos modelos de enfermedad. El aforismo común que afirma que “todos los modelos son malos, si bien algunos son útiles” se aplica aquí. El nivel de complejidad necesario para crear estos modelos debe equilibrar un valor real que, de lo contrario, no podría obtenerse de un modelo más simple (5).

La heterogeneidad celular en cultivos organotípicos se considera con frecuencia como una mejora

Autor para la correspondencia

Benjamín Fernández-Gutiérrez

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid IDiSSC

Tlf.: +34 625 926 463

E-Mail: benjamin.fernandez@salud.madrid.org

significativa por parte de la mayoría de las comunidades de investigación. En la actualidad, un cultivo de población heterogénea de células y su respuesta posterior a las drogas puede ser algo impredecible y difícil de reproducir. Por el contrario, el desarrollo de cultivos organotípicos con composiciones celulares variadas puede ser extremadamente desafiante debido a las complejidades de los distintos tipos de células funcionales y organizaciones espaciales relevantes, las precisas proporciones de cada población heterogénea, diferencias en transcriptomas entre células derivadas de células madre y sus células nativas, así como cualquier impacto potencial que puedan ejercer.

Finalmente, la deriva clonal es otro evento ineludible que tiene el potencial de afectar la reproducibilidad general de los cultivos organotípicos (denominado "heterogeneidad organoide") (6).

Todavía faltan una gran cantidad de conocimientos para perpetuar los avances y refinamientos de las tecnologías de organoides. El uso de productos animales, tales como andamiajes de suero o tejidos de origen animal, sigue siendo un defecto existente en la mayoría de las configuraciones actuales de los cultivos organotípicos

Estos impactos negativos también pueden afectar a las drogas en cuanto a su detección o cualquier aplicación posterior. En consecuencia, para cumplir estándares de "buenas prácticas de manufacturación", se necesitan mejoras mediante el uso de materiales sintéticos y alternativas biocompatibles.

Por lo tanto, el análisis computacional de modelado se puede incorporar a la cultura organotípica y crear configuraciones como un medio para extrapolar de manera confiable conjuntos de datos complejos de información genómica, proteómica y metabólica, y transformarlos en conjuntos de datos en modelos matemáticos que son representaciones precisas del sistema biológico nativo.

Además, aunque se creía que las plataformas de modelado basadas en humanos son muy superiores, en la predicción de las respuestas humanas, que los modelos basados en animales, la implementación computacional de modelos es definitivamente beneficioso para validar la detección de resultados de cultivos organotípicos, así como la predicción clínica de puntos relevantes en el proceso (7).

En conclusión, aunque las tecnologías actuales de organoides representan una versión primitiva de una poderosa plataforma para estudiar aspectos funcionales y genéticos de las enfermedades humanas, tienen un excepcional potencial en el estudio de la etiología de la enfermedad, el desarrollo de los tejidos y órganos, la detección de drogas de alto rendimiento bajo una configuración simplista, y proporcionando tejidos confiables ilimitados para prácticamente cualquier enfermedad (8).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Z, Xiang S, Li E N et al. Tissue engineering for musculoskeletal regeneration and disease modeling. *Handb Exp Pharmacol*. 2021; 265: 235-268. https://doi.org/10.1007/164_2020_377
2. Vives J, Batlle-Morera L. The challenge of developing human 3Dorganoids into medicines. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1586-1>
3. Ajalik R E, Alenchery R G, Cognetti J S et al. Human organ-on-a-chip microphysiological systems to model musculoskeletal pathologies and accelerate therapeutic discovery. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 846230. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.846230>
4. Burdis R, Kelly D J. Biofabrication and bioprinting using cellular aggregates, microtissues and organoids for the engineering of musculoskeletal tissues. *Acta Biomater*. 2021; 126: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.016>
5. Colella G, Fazioli F, Gallo M et al. Sarcoma spheroids and organoids-promising tools in the era of personalized medicine. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 615. <https://doi.org/10.3390/ijms19020615>
6. Kang S M, Kim D, Lee J H, Takayama S, Park J Y. Engineered microsystems for spheroid and organoid studies. *Adv Healthc Mater*. 2021; 10(2): e2001284. doi: 10.1002/adhm.202001284.
7. Ma Q†, Tao H†, Li Q et al. OrganoidDB: a comprehensive organoid database for the multi-perspective exploration of bulk and single-cell transcriptomic profiles of organoids. *Nucleic Acids Res*. 2023; 51(D1): D1086-D1093. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac942>
8. Jiang Y, Torun T, Maffioletti SM, Serio A, Tedesco FS. Bioengineering human skeletal muscle models: Recent advances, current challenges and future perspectives. *Exp Cell Res*. 2022; 416(2): 113133. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113133>.

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Gutiérrez B. Organoides: una poderosa herramienta en evolución. *An RANM*. 2023;140(01): 7-8. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.ed01