



ORGANOIDES: LA VERSATILIDAD CLÍNICA DE ÓRGANOS EN MINIATURA

El desarrollo de órganos en miniatura era hasta hace unos años una utopía. Sin embargo, gracias a los avances en la tecnología de las células “madre” y la bioingeniería, desde un laboratorio se puede cultivar artificialmente una masa de células para crear organoides con propiedades similares a las de los órganos homólogos.



ANDREA ROMERO LÓPEZ,
Directora de Konexio Biotech Consulting.

Los organoides consisten en agregados de células cultivadas en matrices tridimensionales (3D) específicas, que dan lugar a órganos en miniatura simplificados que conservan algunas funciones fisiológicas.

Estos provienen de una o varias células, de un tejido, de células “madre” embrionarias o células “madre” pluripotentes inducidas, que pueden autoorganizarse en cultivos tridimensionales.

Los organoides, en global, se acogen a tres definiciones o acepciones distintas de obligado cumplimiento para poder denominarse organoides: microtejidos biológicos tridimensionales que contienen varios tipos celulares; representan la complejidad, organización y estructura/arquitectura tisular y se asemejan, al menos, a algún aspecto de la funcionalidad de un tejido concreto.

En la actualidad, existen dos modelos principales en la generación de organoides: técnicas no guiadas y técnicas guiadas. Las técnicas no guiadas parten de células “madre” humanas pluripotentes limitando las señales celulares externas asociadas al crecimiento celular. Las técnicas guiadas, por su parte, secundan el mismo punto de partida, pero con la adición de biomoléculas que dirijan el desarrollo del organoide para intervenir en su composición celular, especificidad y complejidad.

Los principales pasos para la obtención de organoides en el laboratorio son: precultivo bidimensional (células primarias o células pluripotentes inducidas, iPSCs), desarrollo de organoides tridimensionales (células sembradas con Matrigel en placa a temperatura ambiente) y el cultivo de organoides (acondicionamiento con diferentes medios de cultivo, movimiento y parámetros de temperatura, humedad y oxígeno previamente establecidos).

Asimismo, son necesarias la monitorización y las lecturas (caracterización de su diferenciación, estructura

tisular, morfología, viabilidad y expresión de marcadores celulares específicos) y adquisición de imágenes (microscopía confocal y análisis tridimensional para la visualización y cuantificación).

Tras observar que las células en cultivos bidimensionales (2D) no presentan las mismas características que *in vivo*, los cultivos de organoides en 3D se han posicionado como sistemas modelo prometedores para estudiar el desarrollo tisular, diseñar nuevas terapias y realizar estudios *in vitro* de nuevas moléculas y fármacos. Los organoides son cada vez más complejos a medida que los investigadores empiezan a investigar más profundamente los mecanismos que rigen el linaje de las células “madre” y la diferenciación. Se han cultivado modelos de muchos órganos, como el cerebro, el hígado, los riñones, el pecho, la retina y órganos del tracto gastrointestinal, entre otros.

Así, las principales vías de aplicación de los organoides en la práctica diaria consisten en: el tratamiento de enfermedades (generación de organoides a partir de células tumorales de un paciente) para la selección personalizada de tratamientos, el estudio de mecanismos moleculares de una enfermedad (empleo de CRISPR-Cas9 para la edición génica) y el estudio del desarrollo embrionario humano.

Debido a su naturaleza reproducible, puede estudiarse en paralelo la caracterización de los rasgos genómicos, proteómicos, morfológicos y funcionales de los organoides procedentes de diferentes individuos (o de células derivadas de diferentes tejidos del mismo paciente). En particular, se ha descubierto que los organoides utilizados para estudiar los diferentes tipos de cáncer (a menudo llamados esferoides) conservan algunas de las características observadas en las muestras tumorales de las que proceden.



electric, efficient, eSy

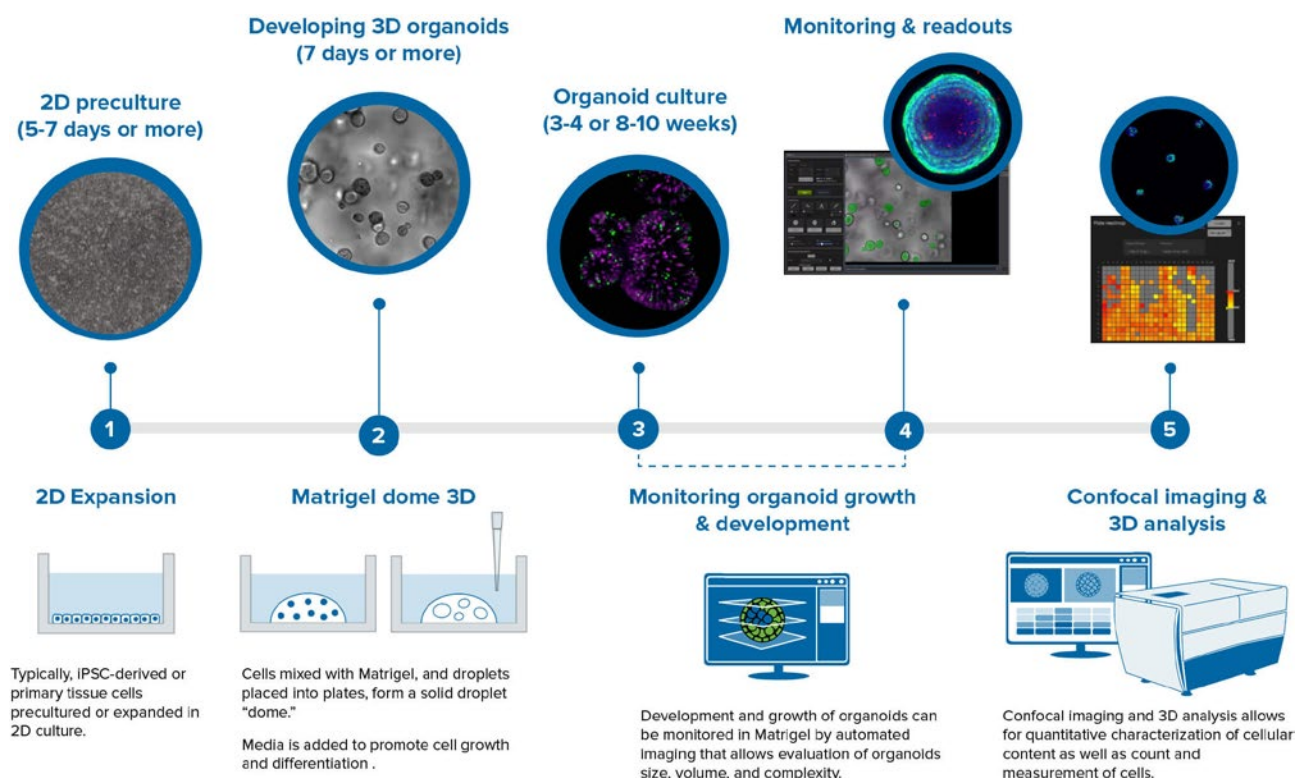
**Motorized diaphragm-, diaphragm globe- and globe valves
GEMÜ eSyLite, eSyStep and eSyDrive for:**

- Variable and complex control applications
- Applications with high requirements on performance and service life
- Applications with risk of contamination by compressed air
- Mobile systems without separate compressed air supply

GEMÜ

www.gemu-group.com

Organoides



Algunas ventajas de estos modelos experimentales son: una producción controlada con fácil manipulación, una complejidad similar a la del organismo vivo, su origen humano y una obtención segura y asequible.

No obstante, estos modelos *in vitro* tridimensionales también presentan algunas limitaciones: su reducido tamaño (alrededor de 4mm) provoca ciertas diferencias estructurales, la inexistencia de vasculatura propia hace que solo puedan asimilar nutrientes por su cara exterior con necrosis de algunas células profundas y la información que arrojan es relativa al órgano en desarrollo y no adulto, por lo que está sesgada e incompleta.

Así, una nueva técnica que surgió para dar respuesta a necesidades surgidas en la clínica, se postula como uno de los pilares en la minimización del empleo de modelos experimentales animales, tal y como se recoge en la Directiva 2010/63/UE, al igual que sucede con su homóloga española (RD 53/2023). Lo mismo ocurre con las anteriores Ley 32/2007 y Ley 6/2013 en los que se incide en la capacitación, formación y aptitud del personal investigador, tal y como recomienda la nueva plataforma del CSIC.

De hecho, en la estrategia regulatoria de la Agencia Europea del Medicamento hasta el año 2025, ya se plantea el uso de organoides para la realización de las pruebas preclínicas de los nuevos medicamentos, favoreciéndose el principio de las 3R: Reemplazar, Reducir y Refinar el uso

de modelos animales. Hasta la fecha el uso de organoides asociados a autorizaciones de comercialización no ha sido muy elevado, pues la utilización de estas estrategias de evaluación preclínica tan novedosas debe ser correctamente validadas y estandarizadas, así como que deben responder a todos los puntos recogidos en las ICHs. Por lo que, resulta crucial realizar un esfuerzo común entre los organismos reguladores/evaluadores y los desarrolladores y productores de dichos organoides para que realmente puedan obtenerse datos reproducibles y fiables que garanticen la seguridad preclínica de los nuevos medicamentos antes de su aplicación en calidad de medicamentos en investigación en ensayos clínicos.

Bibliografía:

1. EMA Regulatory Science to 2025. Strategic reflection.
2. Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. 'Progress and potential in organoid research'. Nat Rev Genet 2018;19(11):671-687.
3. McCracken KW, Catá EM, Crawford CM, Sinagoga KL, Schumacher M, Rockich BE, et al. 'Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids'. Nature 2014; 516(7531):400-4.
4. Brassard JA, Lutolf MP. 'Engineering Stem Cell Self-organization to Build Better Organoids'. Cell Stem Cell 2019; 24(6): 860-876.
5. Takanori T, Wells JM. 'Organoids by design'. Science 2019;364(6444):956-959.



GLOBAL LIFE SCIENCES & ONE HEALTH CONSULTING

azierta

science to business to people

part of the:

QBL
GROUP

CONTACTA CON NOSOTROS