

Francisco Alejandro Lagunas Rangel

Organoides: una tecnología prometedora

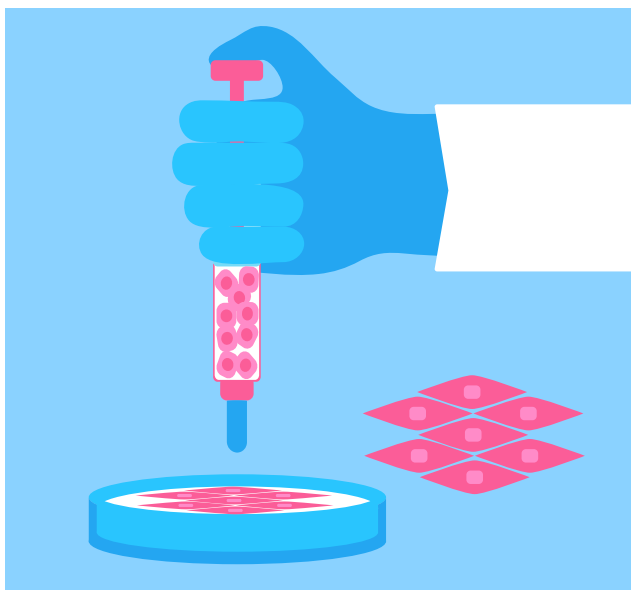
En los últimos años ha existido un aumento en el número de publicaciones en las que se describe la formación de estructuras parecidas a órganos miniatura, a las cuales se hace referencia como organoides, considerada una de las tecnologías más interesantes y prometedoras en los últimos tiempos.

¿Qué son los organoides?

Un organoide es una versión miniaturizada y simplificada de un órgano, la cual se produce en el laboratorio mediante un método de cultivo especial denominado 3D, que permite a las células crecer e interactuar con su entorno, tal y como lo harían en el cuerpo de un ser vivo.

A pesar de que los investigadores han sabido durante mucho tiempo que las células tienden a **autoorganizarse** y han aprovechado esta capacidad para generar cultivos, la tecnología 3D a partir de tejidos recién extraídos para el desarrollo

del sistema de cultivo de organoides intestinales fue un notable e importante avance tecnológico acaecido en 2009. El sistema de cultivo fue sorprendentemente simple: se utilizó un gel compuesto de una mezcla de proteínas –comercialmente conocido como Matrigel– como un sustituto de la **matriz extracelular**, complementado con factores de crecimiento que permitieron semejar las condiciones de un microambiente en un ser vivo. Estos organoides recapitularon fielmente la arquitectura y funcionalidad de un intestino; presentaban todos los tipos celulares correspondientes,



Autoorganización

Capacidad de organizarse en estructuras más complejas.

Matriz extracelular

Conjunto de materiales extracelulares de naturaleza bioquímica compleja en el que están inmersas las células de un órgano o tejido.



Células madre

Tienen la capacidad de producir células de uno o más tejidos maduros, funcionales y plenamente diferenciados en función de su grado de multipotencialidad.

Células progenitoras

Pueden diferenciarse en un número limitado de tipos celulares. Sin embargo, no pueden autorrenovarse o producir más.

Células diferenciadas

Especializadas en llevar a cabo una determinada función; no pueden transformarse en otro tipo celular de diferente estirpe.

Organogénesis

Proceso de formación de los órganos de un ser vivo en desarrollo.

desde **células madre**, **células progenitoras** y **células diferenciadas**. De este modo, posteriormente se adaptó el sistema para generar organoides intestinales a partir de células de otras especies (con el fin de complementar los conocimientos obtenidos en modelos animales), así como organoides de otros órganos, como colon, estómago, hígado, pulmón, próstata, páncreas, ovarios, papilas gustativas y epitelio lingual, entre otros.

¿Se había visto algo similar?

La posibilidad de que a partir de una sola célula del cuerpo se generen varios tipos de células que se organizan mejor o peor en forma de pseudórganos se conoce desde el descubrimiento de los teratomas, un tipo de tumor, por lo general benigno, formado por varias clases celulares que generan tejidos similares a los normales, pero en lugares completamente inapropiados. De manera notable, la investigación en la materia ha revelado que los teratomas surgen de las células madre embrionarias, por lo que éstas pueden dar origen a varios grupos celulares. Así, se han observado teratomas que contienen pelo, dientes, huesos e incluso materia cerebral o de los ojos. En algunos casos, los teratomas pueden adquirir la forma de quistes rellenos de un líquido, en cuyo interior se desarrolla una masa celular similar a la de un feto.

¿Cómo se generan los organoides?

Los organoides pueden iniciarse a partir de una sola o de unas pocas células madre disociadas de un tejido recién extraído, células madre embrionarias o células madre pluripotentes inducidas en el laboratorio. Cabe resaltar que estos tipos de células se utilizan debido a que poseen la capacidad de dividirse y producir más células madre, con lo que se mantiene una población estable; asimismo, pueden diferenciarse y dar lugar a varios tipos celulares.

Las células madre embrionarias se obtienen justo después de que un óvulo queda fecundado, por lo cual pueden dar origen a cualquier tejido u órgano, mientras que ciertos tejidos, como la médula ósea, el intestino, la sangre y el cordón umbilical, entre

otros, pueden poseer un tipo específico de células madre que, a diferencia de las anteriores, sólo pueden dar origen a un grupo de tipos celulares. Adicionalmente, gracias a la investigación continua, se ha logrado producir células madre mediante la reprogramación de células ya diferenciadas, las cuales se parecen a las que se encuentran en los tejidos; así, se les ha denominado células madre inducidas.

Cualquiera que sea el punto de partida, las células se colocan en un medio de cultivo que, además de tener nutrientes, es suplementado con aquellos factores de crecimiento reconocidos por tener una función importante para el desarrollo de un órgano específico. De este modo, cada organoide requiere de un método de cultivo particular. Es importante mencionar que, aunque no se conocen todos los factores de crecimiento que se secretan durante la **organogénesis**, los que hoy en día se utilizan, de origen recombinante, animal o secretados por cultivos de células embrionarias, entre otras fuentes, han permitido la formación de organoides.

En seguida, se agrega un gel con sustratos similares a los de la matriz extracelular, lo cual permite que se forme una estructura porosa que sirve como soporte para que crezcan las células en varios niveles, como ocurre en un ser vivo. De esta manera, las células forman eventualmente estructuras parecidas a esferas que flotan en el medio, donde pueden ser mantenidas por un tiempo indefinido. Éstas pueden diferenciarse de manera espontánea o ser inducidas según los linajes o tipos de células deseados, al agregar o retirar los factores de diferenciación adecuados. Por ello, es importante mencionar que la composición química de cada gel brinda diferentes características de porosidad, permeabilidad, de superficie y mecánicas; así, los organoides pueden ser distintos en cada experimento según la fórmula que se utilice para la matriz (véase la Figura 1).

¿Para qué sirven los organoides?

Los organoides se presentan como una herramienta muy prometedora en el campo de la biomedicina, tanto por sus posibles aplicaciones en la búsqueda de fármacos o terapias regenerativas como por su poten-

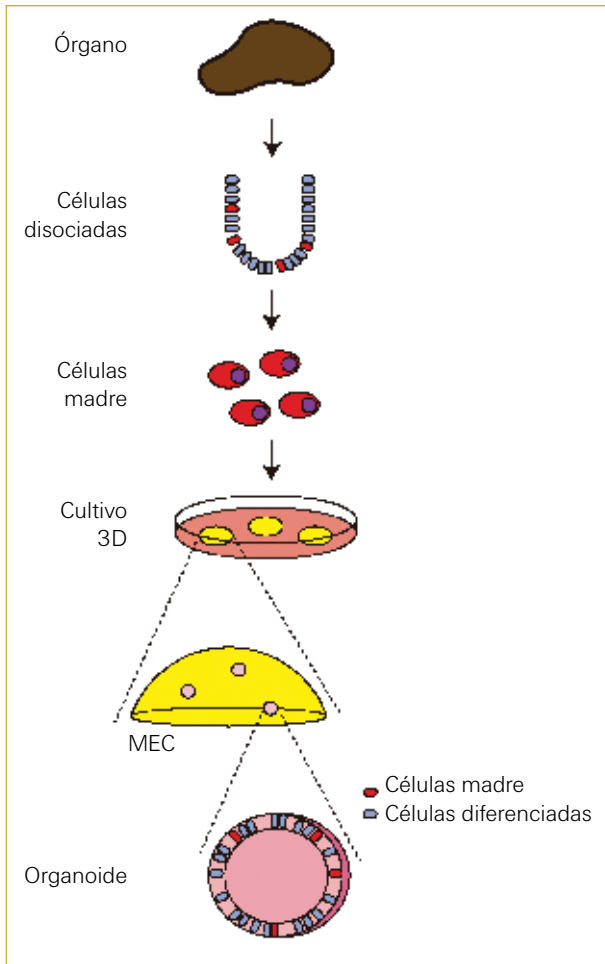


Figura 1. Generación de organoides. Éstos se cultivan típicamente en una matriz extracelular (MEC) rodeada por medios de cultivo, complementados con factores de crecimiento específicos. Las células madre se mantienen y perpetúan en los organoides, lo cual da lugar continuamente a la progenie diferenciada. La morfología típica es como esferas que flotan en el medio.

cial para reducir el uso de animales en la experimentación. Actualmente, los organoides han permitido estudiar con mayor profundidad y precisión algunos procesos biológicos, por ejemplo, el comportamiento de las células madre en cada fase de la organogénesis; las interacciones que ocurren entre las células en un órgano, así como con su entorno; los cambios ocasionados por la presencia de mutaciones y los fenómenos que ocurren antes, durante y después del desarrollo de ciertas enfermedades, así como el efecto de los medicamentos, entre muchos otros (véase la Figura 2).

La tecnología de los organoides ha mostrado una buena sinergia con otras metodologías actuales,

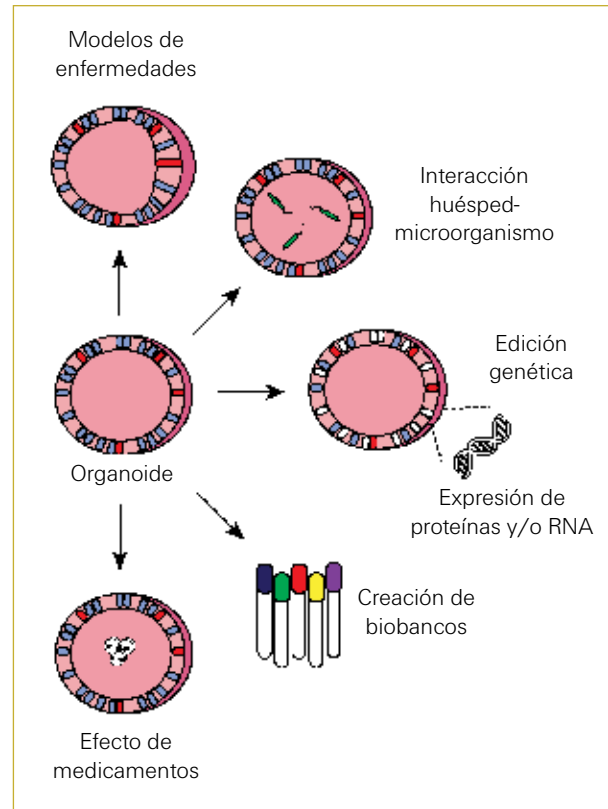


Figura 2. Aplicaciones de la tecnología de organoides.

como la edición genética o la reprogramación celular, y ha generado una extensa gama de funciones y aplicaciones posteriores, lo que subraya su amplia aplicabilidad y potencial. El cultivo *in vitro* hace que este sistema sea fácil de manipular y facilita su monitoreo; estas características, junto con la relevancia fisiológica del sistema, hacen de los organoides una de las tecnologías más interesantes y prometedoras que han surgido en los últimos tiempos.

■ ¿Qué falta mejorar?

■ Una de las consideraciones iniciales que se plantean para el empleo de organoides es que se contribuirá a reducir la utilización de embriones humanos o de animales en la experimentación. Esto, porque se espera que los organoides presenten un metabolismo y funcionamiento más cercano al del tejido humano que lo que se observa en un modelo animal. Sin embargo, es poco probable que los organoides reemplacen por completo la utilización de animales en la



investigación, debido principalmente a algunas limitaciones de los protocolos. Por ejemplo, la mayoría de los organoides desarrollados hasta la fecha carece de vasos sanguíneos, lo cual limita la difusión de nutrientes y oxígeno, con lo que se restringe su tamaño o estructura. Por otra parte, a nivel del organismo completo y respecto al efecto del sistema inmune, sigue siendo más eficiente estudiar un modelo animal que un organoide. Además, los protocolos actuales para generar y cultivar organoides incluyen reactivos derivados de animales, por lo que, aunque no se utilicen células o modelos animales en la investigación, se seguirían usando productos derivados de éstos.

Una de las limitaciones de los protocolos actuales de cultivo de organoides para la utilización futura como medicina regenerativa es el requisito de los sustitutos de la matriz extracelular derivados de células tumorales de ratón, como el Matrigel, lo que dificulta el trasplante directo en humanos debido a la legislación médica. Sin embargo, el desarrollo de matrices artificiales que sustenten el crecimiento de organoides podría resolver este problema.

Otro aspecto importante es que se requiere trabajar en la creación de cultivos organoides robustos y reproducibles, ya que sólo así será posible utilizarlos en la investigación básica y aplicada, y como una herramienta para obtener una comprensión profunda de los procesos biológicos de interés. Con ello, bajo las mismas condiciones experimentales, cada muestra producirá características muy similares, que incluyen el tamaño de los organoides, la forma, la composición celular y la arquitectura.

A medida que crece el interés en la tecnología de los organoides, el desarrollo comercial de los medios de cultivo de organoides más estandarizados y validados también será importante para garantizar que el sistema de organoides sea accesible para una amplia gama de científicos, académicos y profesionales clínicos, lo cual ayudaría a maximizar su potencial.

■ ■ ■ **Conclusiones**

■ Los organoides son estructuras derivadas de células madre que muestran la arquitectura tridimensional y funcional de los órganos intactos (aunque carecen

de vascularización). Asimismo, ofrecen posibilidades únicas para modelar y estudiar el desarrollo normal y los procesos de enfermedades, y abren enfoques innovadores para la investigación médica, el descubrimiento de fármacos y las pruebas de toxicología.

Actualmente, la tecnología de los organoides ya se ha explorado como una plataforma para modelar la **tumorigénesis** o las enfermedades genéticas, el estudio de las enfermedades infecciosas con patógenos, la creación de **biobancos** de muestras de pacientes con cáncer, y la posterior selección de fármacos, ensayos de toxicología, terapia génica y una fuente de trasplantes y medicina regenerativa. Todas estas características hacen de los organoides una de las tecnologías más interesantes y prometedoras que han surgido en los últimos tiempos.

Francisco Alejandro Lagunas Rangel

Departamento de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

francisco.lagunas@cinvestav.mx

Lecturas recomendadas

- Bredenoord, A. L., H. Clevers, y J. A. Knoblich (2017), "Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology", *Science*, 355 (6322):eaaf9414. doi:10.1126/science.aaf9414.
- Drost, J. y H. Clevers (2017), "Translational applications of adult stem cell-derived organoids", *Development*, 144(6):968-975. doi:10.1242/dev.140566.
- Fatehullah, A., S. H. Tan y N. Barker (2016), "Organoids as an in vitro model of human development and disease", *Nat Cell Biol*, 18(3):246-254. doi:10.1038/ncb3312.
- Huch, M., J. A. Knoblich, M. P. Lutolf y A. Martinez-Arias (2017), "The hope and the hype of organoid research", *Development*, 144(6):938-941. doi:10.1242/dev.150201.
- Kretzschmar, K. y H. Clevers (2016), "Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish", *Dev Cell*, 38(6):590-600. doi:10.1016/j.devcel.2016.08.014.
- McCauley, H. A. y J. M. Wells (2017), "Pluripotent stem cell-derived organoids: using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish", *Development*, 144(6):958-962. doi:10.1242/dev.140731.