მიღწევები ადამიანის ორგანოიდების შემუშავებასა და გამოყენებაში: მეთოდები, გამოყენება და პერსპექტივები

ჟანგ ჩენგზჰუ
პრევენციული მედიცინის დეპარტამენტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობისა და მენეჯმენტის სკოლა, ვენჯოუს სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვენჯოუ, ჩინეთი

ივენ ჩენგი
ინფექციური დაავადებების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამშრომლობითი ინოვაციების ცენტრი

აბსტრაქტი

ორგანოიდები წარმოადგენენ სამგანზომილებიან (3D) უჯრედულ კულტურებს, რომლებიც მიღებულია ადამიანის პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან ან ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებიდან, და რომლებიც ასახავენ ადამიანის ორგანოების უჯრედულ ჰეტეროგენულობას, სტრუქტურასა და ფუნქციას. ეს მიკროსტრუქტურები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბიომედიცინური კვლევებისთვის, რადგან მათი უნარი, ზუსტად გაიმეორონ ბუნებრივი ქსოვილების სირთულეს, თან ამავდროულად შეინარჩუნონ ადამიანის გენეტიკური მასალა, მათ უნიკალურ მოდელურ სისტემებად წარმოაჩენს. ბუნებრივ ორგანოებთან ასეთი მაღალი შესაბამისობა ორგანოიდებს ხდის ძლიერ ინსტრუმენტად ადამიანის ბიოლოგიის შესწავლისთვის და ასევე მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პრეკლინიკური მედიკამენტების ტესტირების პროცესს. ბოლო წლებში მიღწეულმა პროგრესმა შესაძლებელი გახადა ორგანოიდების მრავალფეროვანი ტიპების შექმნა, რომლებიც ასახავენ ადამიანის სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილს. ამ პროგრესმა მნიშვნელოვნად გააფართოვა მათი გამოყენების არეალი რამდენიმე მიმართულებით, მათ შორის: რეგენერაციულ მედიცინაში, სადაც ორგანოიდები გვთავაზობენ ქსოვილის ჩანაცვლებისა და აღდგენის პოტენციალს; დაავადებების მოდელირებაში, რაც დაავადების მექანიზმებისა და პროგრესირების კონტროლირებად გარემოში შესწავლის საშუალებას იძლევა; მედიკამენტების აღმოჩენასა და შეფასებაში, სადაც ორგანოიდები ქმნიან ზუსტ პლატფორმას ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესაფასებლად; მიკრობიოტის კვლევებში, სადაც ისინი ხელს უწყობენ მიკროორგანიზმებსა და მასპინძელის ქსოვილებს შორის ურთიერთქმედებების აღქმასა და გააზრებას. მოცემული მიმოხილვა წარმოადგენს ორგანოიდების ტექნოლოგიის ისტორიული განვითარების სრულ მიმოხილვას, ასახავს ამ სფეროში მიღწეულ პროგრესსა და არსებულ გამოწვევებს, ასევე, განიხილავს ორგანოიდების ინტეგრაციის მიმდინარე და პერსპექტიულ საშუალებებს როგორც ლაბორატორიულ კვლევებში, ასევე კლინიკურ პრაქტიკაში.

1. შესავალი

ბოლო ასი წლის განმავლობაში, ცხოველური მოდელები და ორგანზომილებიანი (2D) უჯრედული ხაზები ბიომედიცინურ კვლევებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებდნენ და არსებითი წვლილი შეიტანეს განვითარების პროცესების, დაავადების მექანიზმების და მედიკამენტების ეფექტების უკეთ შესწავლაში. მიუხედავად მათი წვლილისა, ამ მოდელებს აქვთ მნიშვნელოვანი შეზღუდვები, რომლებიც გავლენას ახდენს მათ ეფექტურობაზე. უჯრედული ხაზები, მიუხედავად იმისა, რომ პრაქტიკული და ხარჯეფექტურია, ბუნებრივად შეზღუდულია მათი მარტივი, ერთშრიანი სტრუქტურიდან გამომდინარე. ასეთი მიდგომა ვერ ახერხებს იმ კომპლექსური სამგანზომილებიანი (3D) გარემოსა და უჯრედი-უჯრედის ურთიერთქმედებების ზუსტ იმიტაციას, რომლებიც ცოცხალ ორგანიზმებში გვხვდება. შედეგად, უჯრედების ქცევის ისეთი მნიშვნელოვანი ასპექტები, როგორიცაა ჰეტეროგენულობა და in vivo-სთვის დამახასიათებელი თვისებები, in vitro კულტივირებისას იკარგება[1,2]. ცხოველურ მოდელებს, მიუხედავად იმისა, რომ ისინი შედარებით უკეთ ასახავენ ადამიანის ფიზიოლოგიას, ასევე ახასიათებთ საკუთარი სირთულეები. ხშირად მათზე მოქმედებენ კონფაუნდინგური ფაქტორები, პრაქტიკული შეზღუდვები და სახეობათაშორისი განსხვავებები, რაც ამცირებს მათ სიზუსტესა და ადამიანის მოდელზე პირდაპირი გადატანის შესაძლებლობას. ეს შეზღუდვები ხაზს უსვამენ კვლევითი მოდელების მუდმივი დახვეწისა და განვითარების საჭიროებას რთული ბიოლოგიური სისტემების უკეთ მოდელირებისა და გაგებისთვის[3,4]. ბოლო წლებში ორგანოიდულმა მოდელებმა ბიომედიცინური კვლევები მნიშვნელოვნად შეცვალა. ტერმინი „ორგანოიდი“ თავდაპირველად წარმოიშვა დერმოიდული კისტების კვლევებიდან [5] და ის პირველად გამოიყენეს 1960-იან წლებში, რათა აღეწერათ ისეთი ორგანოს მსგავსი კულტურები, რომლებშიც უჯრედები ერთიანდებოდნენ და წარმოქმნიდნენ ორგანოს მსგავს სტრუქტურებს [6,7]. ეს ადრეული კვლევები ძირითადად ორიენტირებულნი იყვნენ ორგანოთა ფორმირებისა და განვითარების პროცესების შესწავლაზე[8]. მიუხედავად მათი პერსპექტიულობისა, ადრეულ ორგანოიდულ კულტურებს მნიშვნელოვანი სირთულეები ახლდა. მკვლევრებს არ ჰქონდათ საკმარისად ღრმა ცოდნა იმის შესახებ, თუ როგორ მოქმედებდა ღეროვანი უჯრედების მიკროგარემო მათ თვითგანახლებასა და დიფერენცირებაზე. ამის შედეგად, ორგანოიდული კულტურები ხშირად საჭიროებდა საწყისი უჯრედების დიდ რაოდენობას, ხასიათდებოდა in vitro პირობებში დაბალი სიცოცხლისუნარიანობით, ხოლო მათი ხანგრძლივი დროით შენარჩუნება შეუძლებელი იყო [9]. ეს პრობლემები მნიშვნელოვნად ზღუდავდა მათ პრაქტიკულ გამოყენებას. მნიშვნელოვანი ნაბიჯი გადაიდგა 2009 წელს, როდესაც Sato და თანაავტორებმა წარმატებით მოახერხეს ნაწლავის ორგანოიდების კულტივირება ნაწლავის ღეროვანი უჯრედებიდან (ISCs), სტრომული უჯრედების გამოყენების გარეშე. ეს მიღწევა ორგანოიდების კვლევაში ახალი ეპოქის დასაწყისად იქცა [10]. დღესდღეობით მეცნიერები წარმატებით ქმნიან სამგანზომილებიან (3D) ორგანოიდებს, რომლებიც იმეორებენ ადამიანის სხვადასხვა ორგანოს მახასიათებლებს, მათ შორის: მსხვილი ნაწლავის [11–13], საყლაპავის [14,15], პანკრეასის [16,17], ღვიძლის [18,19], პროსტატის [20,21], და სარძევე ჯირკვლის [22,23] ორგანოიდებს, ასევე შესაბამის სიმსივნურ ორგანოიდებსაც.

ორგანოიდების ტექნოლოგიის განვითარებასთან ერთად, ეს სფერო თანდათანობით დაიყო სხვადასხვა დამოუკიდებელ კვლევით მიმართულებებად. 2014 წელს, Lancaster და თანაავტორებმა ორგანოიდები განსაზღვრეს, როგორც ორგანოსთვის სპეციფიკური უჯრედული ტიპებისგან შემდგარი სტრუქტურები, რომლებიც მიღებულია ღეროვანი უჯრედებიდან ან პრეკურსორული უჯრედებიდან, და რომლებიც თვითორგანიზდებიან უჯრედული თანმიმდევრობისა და სივრცით შეზღუდული ხაზობრივი დიფერენცირების მეშვეობით, რითაც იმეორებენ ორგანიზმში მიმდინარე პროცესებს [6]. მოცემული სტატიის მიზანია განიხილოს ორგანოიდების სხვადასხვა ტიპები და მათი წარმოშობა, და ამ გზით წარმოადგინოს მათი ძირითადი კატეგორიების ყოვლისმომცველი მიმოხილვა. ჩვენ ასევე შევაფასეთ ორგანოიდების პოტენციური გამოყენების გზები ისეთ სფეროებში, როგორიცაა: რეგენერაციული მედიცინა, დაავადებების მოდელირება, მედიკამენტების აღმოჩენა, ტოქსიურობის შეფასება, და მიკროეკოლოგია, ამასთან ერთად, განვიხილავთ იმ მიმდინარე შეზღუდვებსა და გამოწვევებს, რომლებიც ამ სფეროში გვხვდება და რომლებიც ჯერ კიდევ გადასაჭრელია. როგორც ბიომედიცინური კვლევის ერთ-ერთი წამყვანი ინოვაცია, ორგანოიდები თავისი უნიკალური უპირატესობებით ქმნის მეცნიერებისთვის ახალ შესაძლებლობებს და მნიშვნელოვნად აფართოებს სამეცნიერო კვლევის ჰორიზონტს.

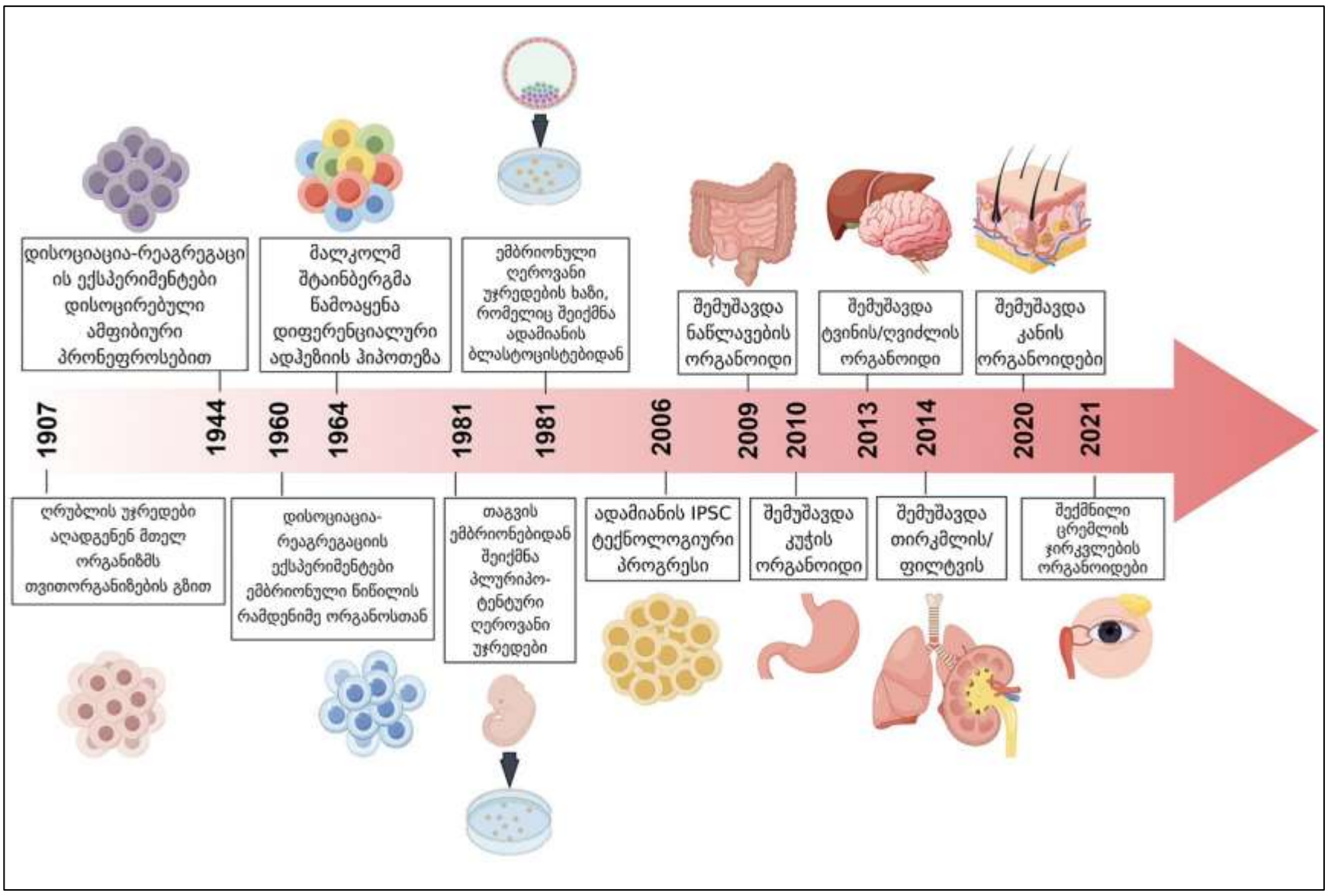
1.1 სხვადასხვა ქსოვილებიდან და უჯრედებიდან მიღებული ორგანოიდური მოდელები

ორგანოიდების in vitro განვითარება წარმოადგენს ბიომედიცინური კვლევის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიღწევას, რომელიც განპირობებულია ჩვენი ცოდნის გაფართოებით ღეროვანი უჯრედების ბიოლოგიისა და ქსოვილთა რეგენერაციის შესახებ. ეს გზა დაიწყო 1907 წელს, როდესაც ჰენრი ვან პიტერს ვილსონმა აჩვენა, რომ ღრუბლის უჯრედებს შეუძლიათ თვითორგანიზაციის გზით მთლიან ორგანიზმად რეგენერაცია [24] (სურათი 1). ამ ადრეულმა აღმოჩენამ საფუძველი ჩაუყარა ბიოლოგიური რეგენერაციის ლაბორატორიულ შესწავლას. ვილსონის აღმოჩენის შემდეგ, მკვლევრებმა ჩაატარეს დაშლისა და ხელახალი აგრეგაციის ექსპერიმენტები ამფიბიების პრონეფროსის და ქათმის ემბრიონის უჯრედებით [7]. ამ ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ უჯრედებს შეუძლიათ სხვადასხვა ტიპის ორგანოებად ხელახალი აწყობა, რამაც მნიშვნელოვნად გააღრმავა ცოდნა უჯრედთა ქცევისა და ქსოვილის ფორმირების შესახებ. 1964 წელს, მალკოლმ სტეინბერგმა წამოაყენა დიფერენციული ადჰეზიის ჰიპოთეზა, რომელიც ხსნის, თუ როგორ ახერხებენ უჯრედები სორტირებასა და ორგანიზებას თავიანთი ადჰეზიური თვისებების საფუძველზე. ამ თეორიამ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა უჯრედული ორგანიზაციის პროცესის გააზრებაში და ხელი შეუწყო ღეროვანი უჯრედების კვლევის განვითარებას. მნიშვნელოვანი ეტაპი დადგა 1981 წელს, როდესაც წარმატებით მოხერხდა პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების (PSCs) იზოლაცია თაგვის ემბრიონებიდან. ამ მიღწევამ შექმნა ახალი გზები ღეროვანი უჯრედების კვლევასა და რეგენერაციულ მედიცინაში [25,26]. 1998 წელს, მეცნიერებმა კიდევ უფრო განავითარეს ეს სფერო, როდესაც მოახერხეს ადამიანის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების (hESCs) იზოლაცია და კულტივირება ბლასტოცისტებიდან, რაც გახდა ადამიანის განვითარების და დაავადებების შესწავლის ახალი ეპოქის დასაწყისი [27]. შემდეგი მნიშვნელოვანი გარღვევა მოხდა 2006 წელს, როდესაც განვითარდა ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები (iPSCs). ზრდასრული უჯრედების რეპროგრამირების გზით პლურიპოტენტურ მდგომარეობაში გადაყვანამ მკვლევრებს მისცა შესაძლებლობა შეექმნათ პაციენტზე მორგებული ღეროვანი უჯრედები, ემბრიონულ უჯრედებთან დაკავშირებული ეთიკური პრობლემების გარეშე [28–30]. დღესდღეობით, ორგანოიდების კვლევა ეფუძნება ამ მიღწევებს და იყენებს მათ ღეროვანი უჯრედების მიკროგარემოს ლაბორატორიულად რეკონსტრუქციისთვის. ეს მიდგომა მეცნიერებს საშუალებას აძლევს მართონ ღეროვანი უჯრედების დიფერენცირება კონკრეტული ორგანოების მიმართულებით, რაც აძლიერებს ჩვენს შესაძლებლობას: შევისწავლოთ ქსოვილების განვითარება, შევქმნათ დაავადებების მოდელები, შევაფასოთ მედიკამენტები, და განვავითაროთ რეგენერაციული მედიცინა. ადრეული ექსპერიმენტებიდან თანამედროვე ტექნოლოგიებამდე ამ პროგრესმა ნათლად აჩვენა, თუ რამდენად დიდი ნაბიჯებია გადადგმული კომპლექსური ბიოლოგიური სისტემების in vitro მოდელირების მიმართულებით.

ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენს ორგანოიდების შექმნის საფუძველს, რადგან მათ შეუძლიათ ორგანოს განვითარებისთვის საჭირო სხვადასხვა უჯრედულ ტიპად დიფერენცირება და ასევე ქსოვილებში თვითგანახლება. ორგანოიდების გენერირება შესაძლებელია ღეროვანი უჯრედების სხვადასხვა ტიპიდან, მათ შორის: ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებიდან (ESCs), ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (iPSCs) და ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებიდან (ASCs) [8,31,32]. ღეროვანი უჯრედის ტიპის არჩევანი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მიღებული ორგანოიდების მახასიათებლებზე. ამჟამად ორგანოიდები ხშირად მიიღება კონკრეტული ტიპის ღეროვანი უჯრედებიდან, ორგანოს ან ქსოვილის ბუნების მიხედვით. მაგალითად, ცერებრალური ორგანოიდები [34,35] უმეტესად მიიღება პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs), რაც მოიცავს როგორც ESC-ებს, ისე iPSC-ებს. ამის საპირისპიროდ, მეზოდერმული წარმოშობის თირკმლის ორგანოიდებიც ძირითადად მიიღება PSC-ებიდან [36,37]. ზედაპირული ექტოდერმული ხაზის ორგანოიდები, როგორც წესი, მიიღება ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებიდან (ASCs) ან იზოლირებული ზრდასრული ქსოვილებიდან [38–41]. ამასთანავე, ენდოდერმული ხაზის ორგანოიდები შეიძლება მივიღოთ როგორც PSC-ებიდან, ასევე ASC-ებიდან.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები (ESCs) პლურიპოტენტურია და მათი დიფერენცირების უნარის წყალობით შეუძლიათ განვითარდნენ სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად. მიუხედავად მათი დიდი პოტენციალისა, ESC-ების კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია, ადრეული ემბრიონებიდან მათი მიღების ირგვლივ არსებული ეთიკური საკითხების გამო. ESC-ებიდან ორგანოიდების შექმნა მოიცავს რამდენიმე მნიშვნელოვან ეტაპს. პირველ რიგში, მკვლევრებმა უნდა დაადგინონ ის ბიოლოგიური სიგნალები, რომლებიც ორგანოს განვითარების პროცესს მართავს [8]. ამ სიგნალების ამოცნობა საშუალებას იძლევა რეპროდუცირდეს ის პირობები, რომლებიც აუცილებელია ESC-ების მიერ კონკრეტული ორგანოს მსგავსი სტრუქტურების ფორმირებისთვის. შემდეგ გამოიყენება სამგანზომილებიანი (3D) კულტივირების

სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს ESC-ების ზრდას. ეს სისტემა იმიტირებს ორგანიზმში არსებულ ბუნებრივ გარემოს, რაც ESC-ებს საშუალებას აძლევს ორგანოს მსგავსი სტრუქტურებად თვითორგანიზირდნენ. საწყის ეტაპზე ESC-ები წარმოქმნიან ემბრიოიდულ სხეულებს (embryoid bodies, EBs), რომლებიც წარმოადგენს ორგანოიდების წინამორბედ სტრუქტურებს. სპეციფიკური სასიგნალო ფაქტორების დამატებით და კულტურის პირობების კორექტირებით, მკვლევარებს შეუძლიათ ამ კლასტერების უფრო რთულ ორგანოთა



სურათი 1. ორგანოიდების განვითარების ქრონოლოგია. ორგანოიდების ტექნოლოგიის ძირითადი ეტაპები წარმოდგენილია ქრონოლოგიური თანმიმდევრობით მარცხნიდან მარჯვნივ, სადაც თითოეული პუნქტი ხაზს უსვამს ამ სფეროში მნიშვნელოვან წინსვლას.

სტრუქტურებად განვითარებისკენ წარმართვა [6]. რამდენიმე მნიშვნელოვანმა კვლევამ უკვე მოახერხა ამ პოტენციალის დემონსტრირება. მაგალითად, Eiraku და თანაავტორებმა [34] აჩვენეს, რომ თაგვის ESC-ები, რომლებიც კულტივირებული იყო 3D სისტემაში, შეიძლება განვითარებულიყო ცერებრალური ქერქის მსგავს სტრუქტურებად, მათ შორის ისეთი კომპონენტებით, როგორიცაა ყნოსვის ბოლქვი და მოგრძო ტვინი. ანალოგიურად, Taguchi და თანაავტორებმა [37] გამოიყენეს Wnt-სიგნალიზაცია, რათა თაგვის ESC-ებიდან თირკმლის ორგანოიდები მიეღოთ, რის შედეგადაც ჩამოყალიბდა სტრუქტურები ფუნქციური გლომერულებითა და თირკმლის მილაკებით. ეს მიღწევები ხაზს უსვამენ ESC-ების მნიშვნელოვან პოტენციალს ორგანოთა განვითარების კვლევაში. ტექნოლოგიის შემდგომი განვითარების ფონზე მოსალოდნელია, რომ ESC-წარმოშობის ორგანოიდები მომავალში შეძლებენ უფრო სრულფასოვანი ფიზიოლოგიური ფუნქციების შესრულებას, რაც მნიშვნელოვან ინფორმაციას მოგვცემს როგორც ორგანოთა განვითარების, ისე პოტენციური კლინიკური გამოყენებების შესახებ.

ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები (ASCs) წარმოადგენს პრეკურსორულ უჯრედებს, რომლებიც გვხვდება სხვადასხვა ორგანოში და რომლებიც არსებით როლს ასრულებენ ქსოვილის განახლებასა და აღდგენაში. მათ შეუძლიათ დიფერენცირდნენ ერთ ან ორ მჭიდროდ დაკავშირებულ უჯრედულ ტიპად და წარმოქმნან ისეთი ორგანოიდები, რომლებიც ძლიერ ჰგავს მათ საწყის ქსოვილს [46,47]. ამ ორგანოიდების შესაქმნელად, ASCs უნდა იზოლირდეს ზრდასრული ქსოვილებიდან და კულტივირდეს სამგანზომილებიან (3D) გარემოში ისეთი კონკრეტული სიგნალური ფაქტორების არსებობით, რომლებიც იმეორებენ ორგანოს განვითარების ბუნებრივ პირობებს [48]. ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი წინსვლა დაფიქსირდა 2009 წელს, როდესაც Sato და თანაავტორებმა [10] აღწერეს Lgr5+ ნაწლავის ღეროვანი უჯრედები (ISCs), რომლებსაც შეუძლიათ თვითორგანიზება ნაწლავის ორგანოიდებად. ამ კვლევამ აჩვენა მათი მიგრაციისა და დიფერენცირების უნარი კრიპტებისა და ხაოების ღერძის გასწვრივ. შემდგომში, 2014 წელს, Simmini და თანაავტორებმა [49] დაადგინეს, რომ Cdx2 ცილა გადამწყვეტ როლს ასრულებს ამ ნაწლავის ორგანოიდების ფიზიოლოგიური ფუნქციის შენარჩუნებაში. მისი არარსებობის შემთხვევაში ორგანოიდების გენეტიკური მახასიათებლები ირღვევა, რაც ამ მოდელებს განსაკუთრებით ღირებულს ხდის დაავადების მექანიზმების შესასწავლად. ESC-ებთან და iPSC-ებთან შედარებით, ASCs ორგანოიდების შექმნისთვის უფრო პირდაპირ და სპეციფიკურ გზას გვთავაზობს, რაც მათ მნიშვნელოვან პოტენციალს ანიჭებს როგორც ნორმალური ქსოვილური ფუნქციების, ისე პათოლოგიური პროცესების კვლევაში.

1.2 ორგანოიდების სხვადასხვა ტიპები

1.2.1 კუჭ-ნაწლავის ორგანოიდები

კუჭ-ნაწლავის (GI) სისტემა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს საკვების მონელებაში, შეწოვაში, ექსკრეციაში

და დაცვით ფუნქციებში [50]. იგი ვითარდება ენდოდერმიდან, რომელიც ფორმირდება ეპითელურ მილად. შემდგომში ეს მილი დიფერენცირდება სამ ძირითად ნაწილად: წინა ნაწლავი, შუა ნაწლავი და უკანა ნაწლავი. წინა ნაწლავი აყალიბებს მნიშვნელოვან სტრუქტურებს, მათ შორის: პირის ღრუს, ხახას, სასუნთქ გზებს, პანკრეასს, კუჭს, და ღვიძლს. შუა ნაწლავი წარმოშობს წვრილ ნაწლავს და ასწვრივ კოლინჯს, ხოლო უკანა ნაწლავიდან ვითარდება მსხვილი ნაწლავის დანარჩენ ნაწილებად და სწორი ნაწლავი. კუჭ-ნაწლავის ორგანოიდები შექმნილია იმისთვის, რომ მოდელირდეს GI სისტემის ეს სხვადასხვა ნაწილი, რაც საშუალებას მოგვცემს განხორციელდეს მათი განვითარებისა და ფუნქციის ყოვლისმომცველი შესწავლა.

კუჭ-ნაწლავის ორგანოიდების მიმართულებით მნიშვნელოვან წინსვლას მიაღწიეს 2009 წელს, როდესაც Haruro Sato-მ და მისმა გუნდმა შექმნეს პირველი ნაწლავის ორგანოიდის მოდელი [10]. ეს მოდელი ეფუძნებოდა Lgr5+ ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებს (ASCs), რომლებიც მიღებული იყო თაგვის ნაწლავის კრიპტებიდან, მოთავსებული იყო ექსტრაცელულარულ მატრიქსში (ECM) და კულტივირებული იყო ისეთი მნიშვნელოვანი ზრდის ფაქტორების არსებობით, როგორიცაა: R-spondin-1, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), და ძვლის მორფოგენეტიკური ცილის (BMP) ინჰიბიტორი - Noggin. ამ პროგრესზე დაყრდნობით, მკვლევრებმა ერთი წლის შემდეგ წარმოადგინეს კუჭის ორგანოიდების პირველი კულტივირების სისტემა [51]. ეს სისტემა იყენებდა Lgr5+ ღეროვან უჯრედებს, რომლებიც მიღებული იყო ანტრუმის ჯირკვლებიდან, და დამატებით მოიცავდა: ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორს 10 (FGF10) და ჰორმონ გასტრინს, რაც ხელს უწყობდა კუჭის ორგანოიდების ზრდასა და განვითარებას.

თუმცა, პირველადი ორგანოიდული მოდელები მხოლოდ კუჭის ან ნაწლავის ეპითელურ უჯრედებს იმეორებდნენ. უფრო ზუსტი უჯრედული კულტურის მოდელის შესაქმნელად, რომელიც მოიცავდა მრავალ უჯრედულ ტიპს და ემბრიონული ფურცლების სხვადასხვა წარმომავლობას, მკვლევრებმა შექმნეს ნაწლავის და კუჭის ორგანოიდები პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs), შესაბამისად 2011 [52] და 2014 წლებში [53]. აღსანიშნავია, რომ დღესდღეობით კუჭის ორგანოიდების მიღება უკვე შესაძლებელია პირდაპირ ადამიანის კუჭის ნიმუშებიდანაც [54,55]. ეს PSC-წარმოშობის ორგანოიდები შეიცავს მეზენქიმურ უჯრედებს, რაც მათ განასხვავებს ადრეული მოდელებისგან, რომლებიც დაფუძნებული იყო ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებზე (ASCs) და ამ მახასიათებელს მოკლებული იყო [56,57]. მიუხედავად ამ მნიშვნელოვანი პროგრესისა, ეს მოდელებიც კვლავ არასრულყოფილია, რადგან მათში არ არის წარმოდგენილი სხვა მნიშვნელოვანი უჯრედული ტიპები, როგორიცაა ნერვული და იმუნური უჯრედები. ამ შეზღუდვების დასაძლევად, ბოლო წლებში კვლევები მიმართულია ისეთ ახალ მიდგომებზე, როგორიცაა: თანაკულტივირება [58], ბიომასალებზე დაფუძნებული მეთოდები [59,60], და სამგანზომილებიანი ბიობეჭდვა [61], რომლებიც მიზნად ისახავს კუჭისა და ნაწლავის ორგანოიდების განვითარებისა და ფუნქციურობის გაუმჯობესებას.

1.2.2 ღვიძლის ორგანოიდები

ღვიძლი ასრულებს არაერთ მნიშვნელოვან ბიოლოგიურ ფუნქციას, მათ შორის: მეტაბოლიზმს, დეტოქსიკაციას, და ცილების სინთეზს, და ამასთანავე გააჩნია გამორჩეული რეგენერაციული უნარი, განსაკუთრებით მძიმე დაზიანების შემდეგ [62]. ღვიძლის განვითარება იწყება ღვიძლის ჩანასახის ფორმირებით, რომელიც წარმოიშობა წინა ნაწლავის ენდოდერმის ეპითელური ქსოვილიდან. ეს საწყისი სტრუქტურა წარმოქმნის ჰეპატობლასტებს - პრეკურსორულ უჯრედებს, რომლებიც შემდგომ დიფერენცირდება ორ ძირითად უჯრედულ ტიპად: ჰეპატოციტებად, რომლებიც ღვიძლის ძირითადი ფუნქციური უჯრედებია, და ნაღვლის გზების ეპითელურ უჯრედებად, რომლებიც ნაღვლის სადინრებს ფარავს [63]. ამავე დროს, გარემომცველი ექტომეზენქიმა მონაწილეობს მეზოდერმული წარმოშობის ღვიძლის ფიბრობლასტებისა და ვარსკვლავისებრი უჯრედების ფორმირებაში, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ღვიძლის სტრუქტურისა და ფუნქციის შენარჩუნებაში.

1.2.3 ტვინის ორგანოიდები

ხერხემლიანთა ცენტრალური ნერვული სისტემა წარმოშობას იღებს ნეიროექტოდერმიდან [72], სპეციალიზებული ქსოვილიდან, რომელიც თავდაპირველად ქმნის ნერვულ ფირფიტას. შემდგომში ეს ფირფიტა იკეცება და ერთიანდება, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ნერვული მილი, ეპითელური სტრუქტურა, რომელსაც შიგნით აქვს სითხით სავსე ღრუ, და რომელიც საბოლოოდ ვითარდება ტვინის პარკუჭებად. განვითარების პროცესში ნერვული მილი იყოფა ოთხ ძირითად ნაწილად: წინა ტვინად, შუა ტვინად, უკანა ტვინად, და ზურგის ტვინად. წინა ტვინი ვითარდება ისეთ მნიშვნელოვან სტრუქტურებად, როგორიცაა: ნეოკორტექსი, ჰიპოკამპი, და ვენტრალური ტელენცეფალონის სხვადასხვა კომპონენტი, მათ შორის ამიგდალა, და ჰიპოთალამუსი. შუა ტვინი მონაწილეობს ტექტუმის ფორმირებაში, ხოლო უკანა ტვინი წარმოქმნის: ცერებელუმს, ხიდს, მოგრძო ტვინს, და ტვინის ღეროს.

ტვინის განვითარება უკიდურესად კომპლექსური პროცესია და სწორედ ამ სირთულის გამო მეცნიერებაში დიდი ხანია ერთ-ერთ ცენტრალურ კვლევით მიმართულებას წარმოადგენს. თუმცა, ეთიკური საკითხებისა და მოდელების შეზღუდული სირთულის გამო, ცხოველური მოდელები და ორგანზომილებიანი (2D) უჯრედული კულტურები ხშირად ვერ ქმნიან ტვინის ადეკვატურ მოდელებს [73]. ამის საპირისპიროდ, ტვინის ორგანოიდებს შეუძლიათ ადამიანის ტვინის ადრეული განვითარების რამდენიმე ძირითადი ასპექტის რეპროდუცირება, მათ შორის: მოლეკულური, უჯრედული, სტრუქტურული, და ფუნქციური დონეების [6]. ადრეულმა კვლევებმა, რომლებშიც გამოყენებული იყო ქათმის ნერვული პრეკურსორული უჯრედები (NPCs), აჩვენა, რომ ამ უჯრედებს შეუძლიათ თვითორგანიზაცია და ნეიროეპითელური უჯრედების კლასტერების ფორმირება ნერვული მილის მსგავსი ღრუების გარშემო, რაც მიუთითებს, რომ არსებობს ტვინის განვითარებაში თვითორგანიზაციის ბუნებრივი მიდრეკილება [74]. ანალოგიურად, NPC-ებმა აჩვენეს სუსპენზიურ

კულტურებში აგრეგაციისა და ნეიროსფეროების წარმოქმნის უნარი. ეს ნეიროსფეროები შემდგომში შეიძლება დიფერენცირდეს ნეირონებად და ასტროციტებად [75], რაც კიდევ უფრო უსვამს ხაზს მათ მნიშვნელობას ტვინის განვითარების მოდელირებისთვის. ტექნოლოგიურმა პროგრესმა მკვლევრებს მისცა შესაძლებლობა შეექმნათ უფრო დახვეწილი ტვინის მოდელები. მაგალითად, ნერვული აგრეგატები შეიძლება მიღებულ იქნეს პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs) ემბრიოიდული სხეულების (EBs) სახით [76]. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რომ PSC-ებმა შესაძლებელი გახადა ნერვული როზეტების შექმნა, სადაც ნერვული პრეკურსორული უჯრედები (NPCs) განლაგებულია ცენტრალური ლუმენის გარშემო, რაც ნერვული მილის სტრუქტურას ჰგავს [77]. ეს როზეტები შემდგომში შეიძლება დიფერენცირდეს სხვადასხვა მომწიფებულ უჯრედულ ტიპად, რომლებიც დამახასიათებელია ტვინის სხვადასხვა რეგიონისთვის [78–82]. მიუხედავად ამ მნიშვნელოვანი მიღწევებისა, არსებული მოდელების უმეტესობა კვლავ დაფუძნებულია 2D კულტურებზე ან მარტივ უჯრედულ აგრეგაციებზე, რომლებიც ხშირად ვერ ასახავს ტვინის განვითარებისა და ფუნქციის სრულ სირთულეს.

ამ შეზღუდვის დასაძლევად, Watanabe-მ და მისმა გუნდმა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესეს ტვინის კვლევის მოდელები, როდესაც შექმნეს 3D კულტივირების სისტემები თაგვის ან/და ადამიანის ღეროვანი უჯრედების გამოყენებით, რათა უფრო ზუსტად აღედგინათ ტვინის ქსოვილების კომპლექსური არქიტექტურა [83]. საწყის ეტაპზე მათ წინა ტვინის ქსოვილი შექმნეს 2D კულტურების გამოყენებით, თუმცა 3D აგრეგატულ კულტურებზე გადასვლამ შესაძლებელი გახადა უფრო რთული და ორგანიზებული სტრუქტურების ფორმირება, რომლებიც ახლოს დგას დორსალური წინა ტვინის განვითარების ბუნებრივ პროცესთან [83]. შემდგომში ეს მეთოდი კიდევ უფრო დაიხვეწა, რამაც შესაძლებელი გახადა ნეირონული შრის თვითორგანიზაცია ისე, რომ იგი ჰგავდა კორტექსის ადრეულ განვითარებას, და ამავე დროს შესაძლებელი გახდა კულტივირების შენარჩუნება 112 დღემდე [84]. ამ საფუძველზე დაყრდნობით, Lancaster და თანაავტორებმა შექმნეს 3D ცერებრალური ორგანოიდების მოდელები, რომლებიც მოიცავდა ტვინის სხვადასხვა რეგიონს, რაც მნიშვნელოვანი წინგადადგმული ნაბიჯი იყო ადრეულ მოდელებთან შედარებით. ზრდის ფაქტორების, მათ შორის Hedgehog, Fgf, Bmp და Wnt, რეგულირებით [85–87], მათ შექმნეს ორგანოიდები, რომლებიც ასახავდა ტვინის სხვადასხვა რეგიონს, მაგალითად: მეზენცეფალონს [88], ჰიპოკამპს [89], და ცერებელუმს [90]. გარდა ამისა, 3D ბეჭდვის ტექნოლოგიის გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა ადამიანის iPSC-ებიდან ტვინის დეტალური სტრუქტურების უფრო ეფექტურად და ხარჯეფექტურად შექმნა, რაც მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს წარმოადგენს ტვინის განვითარებისა და ფუნქციის შესწავლაში [43].

1.2.4 თირკმლის ორგანოიდები

თირკმელი, როგორც ადამიანის ორგანიზმის მნიშვნელოვანი ორგანო, შედგება ნეფრონისგან, რომელიც ვითარდება მეტანეფრული მეზენქიმიდან, და ასევე შემკრები სადინრებისა და ურეტერისგან, რომლებიც წარმოიშობა შარდსაწვეთის კვირტიდან [91]. მისი რთული სტრუქტურა მოიცავს 25-ზე მეტ სპეციალიზებულ უჯრედულ ტიპს, რომელთაგან მრავალი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მავნე მეტაბოლიტების ელიმინაციაში და ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში [92]. შედეგად, თირკმელი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ტოქსიური ნივთიერებების მიმართ. მისი უნიკალური ფუნქცია - შარდის კონცენტრირება, და მისი მჭიდრო ინტეგრაცია რთულ სისხლძარღვოვან ქსელებთან კიდევ უფრო ზრდის მის მოწყვლადობას ტოქსიური ზემოქმედების წინააღმდეგ [93].

ქათმის ემბრიონის თირკმელზე ჩატარებულმა ადრეულმა კვლევებმა მიანიშნა, რომ თირკმლის ქსოვილს შესაძლოა ჰქონდეს თვითორგანიზაციის უნარი [7,94]. 2013 წელს, მეცნიერებმა წარმატებით შექმნეს შარდსაწვეთის კვირტის ორგანოიდები ადამიანის პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs), მათი კულტივირების გზით კონკრეტულ ზრდის ფაქტორებთან, ხოლო შემდგომ დამატებითი ნაერთების გამოყენებით უჯრედების განვითარება მიმართეს ურეტერული ჩანასახის უჯრედების მიმართულებით [95]. მომდევნო წელს, მკვლევრებმა წარმატებით მიიღეს თირკმლის ორგანოიდები როგორც თაგვის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებიდან (mESCs), ასევე ადამიანის iPSC-ებიდან [37]. ამ პროგრესზე დაყრდნობით, Takasato-მ და მისმა კოლეგებმა ეს მეთოდი კიდევ უფრო დახვეწეს და მიიღეს თირკმლის ორგანოიდები, რომლებიც შეიცავდა კარგად ორგანიზებულ ნეფრონებს, ენდოთელურ უჯრედებს და თირკმლის ინტერსტიციუმს [36]. ეს მნიშვნელოვანი გარღვევა იყო, რადგან პირველად შეიქმნა კომპლექსური თირკმლის ორგანოიდები, რომლებიც მოიცავდა როგორც შარდსაწვეთის კვირტის, ისე მეტანეფრიულ მეზენქიმას, და ამავე დროს მათი ტრანსკრიფციული პროფილები ძალიან ახლოს იდგა ადამიანის ნაყოფის თირკმელებთან, რაც ადასტურებდა მათ ბიოლოგიურ შესაბამისობას [96,97].

გარდა ამისა, ბოლო წლებში მკვლევრებმა მნიშვნელოვან პროგრესს მიაღწიეს თირკმლის ორგანოიდების მომწიფების მიმართულებით, მათ შორის გლომერულების ვასკულარიზაციის და თირკმლის მილაკების ფუნქციის გაუმჯობესებაში. ამ მიღწევებმა თირკმლის ორგანოიდები კიდევ უფრო დააახლოვა რეალური თირკმლის ქსოვილის იმიტაციასთან როგორც სტრუქტურულ, ისე ფუნქციურ დონეზე [98,99]. ეს პროგრესი ქმნის მნიშვნელოვან შესაძლებლობას თირკმლის კომპლექსური გარემოს in vivo მოდელირებისთვის და ასევე ფარმაკოლოგიური სკრინინგისთვის. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ ამ ორგანოიდებში Notch სასიგნალო გზის აქტივაციამ აჩვენა პროქსიმალური მილაკების დიფერენცირების ხელშეწყობა, რაც კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს ორგანოიდების პოტენციალს, როგორც მედიკამენტების სკრინინგის ეფექტურ პლატფორმას [100]. ამასთანავე, თირკმლის ორგანოიდები გამოყენებულ იქნა სხვადასხვა ნაერთის ტოქსიური ეფექტების შესაფასებლად, მათ შორის: დოქსორუბიცინის, ინტერლეიკინ-1β-ის, ამინოგლიკოზიდური

პრეპარატების, და ცისპლატინის შემთხვევაში, რაც ახალ შესაძლებლობებს ქმნის მედიკამენტების განვითარებისა და ტოქსიურობის ტესტირების მიმართულებით [97,101–104]. გარდა ამისა, ტრანსპლანტირებულმა თირკმლის ორგანოიდებმა მასპინძელ თაგვებში აჩვენეს მომწიფების უფრო მაღალი დონე და გაუმჯობესებული ვასკულარიზაცია. ეს მიუთითებს, რომ თირკმლის ორგანოიდები შეიძლება იქცეს აუტოლოგიური ტრანსპლანტაციის პერსპექტიულ წყაროდ, რაც ახალ იმედს იძლევა თირკმლის დაავადებების მკურნალობის მიმართულებით [105,106].

1.2.5 ფილტვის ორგანოიდები

ფილტვი, რომელიც ვითარდება ვენტრალური წინა ნაწლავის ენდოდერმიდან [107], წარმოადგენს კომპლექსურ ორგანოს, რომელიც შედგება გამტარი მილაკებისგან, რომლებიც ბოლოვდება ძლიერ ვასკულარიზებული დისტალური ჩანთებით, რათა უზრუნველყოფილი იყოს ჰაერსა და სისხლს შორის ეფექტური აირთა ცვლა. სასუნთქი გზების ეპითელიუმი შედგება ოთხი ძირითადი უჯრედული ტიპისგან: გობლეტური უჯრედები, ცილიარული უჯრედები, კლუბური უჯრედები (ან Clara უჯრედები), და ბაზალური უჯრედები [108]. ამის საპირისპიროდ, ალვეოლური ეპითელიუმი, რომელიც ფარავს ფილტვის შიდა ზედაპირის 99%-ზე მეტს, ძირითადად შედგება ორი ტიპის უჯრედისგან: I ტიპის ალვეოლური ეპითელური უჯრედები (AECI), რომლებიც პასუხისმგებელია აირთა ცვლაზე, და II ტიპის ალვეოლური ეპითელური უჯრედები (AECII), რომლებიც გამოყოფენ სურფაქტანტებს [109].

1980 წელს, Yoshida და თანაავტორებმა [110] სცადეს ფილტვის ფუნქციის in vitro რეპროდუცირება, თაგვის ფილტვის ორგანოიდების კულტივირების გზით. მათ გამოიყენეს სრულვადიანი თაგვის ემბრიონებიდან მიღებული ქსოვილი და სტერილური ღორის კანის დერმული კოლაგენის სუბსტრატი, რის შედეგადაც დააკვირდნენ სხვადასხვა სადინრისებრი სტრუქტურის ფორმირებას. სამი ათწლეულის შემდეგ, Kotton და თანაავტორებმა ეს მიმართულება მნიშვნელოვნად განავითარეს, როდესაც თაგვის ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებიდან (mESCs) მიიღეს გაწმენდილი ენდოდერმული პრეკურსორები. ამას მათ მიაღწიეს ტრანსფორმაციის ზრდის ფაქტორი β (TGF-β)/BMP და BMP/FGF სასიგნალო გზების ზუსტი მოდულირებით, რის შედეგადაც წარმატებით წარმართეს ამ პრეკურსორების დიფერენცირება ფილტვის პრიმიტიულ პრეკურსორებად. მათმა ნაშრომმა აჩვენა, რომ შესაძლებელია ფილტვის განვითარების პროცესის ლაბორატორიული რეპროდუცირება [111], რამაც მნიშვნელოვანი საფუძველი ჩაუყარა ფილტვის ორგანოიდების შემდგომი განვითარებისთვის.

2012 წელს, Rossant-მ და მისმა კოლეგებმა პირველად შექმნეს ფილტვის ორგანოიდები ადამიანის ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებისგან (hiPSCs) [112]. მათ ჰაერ-სითხის ინტერფეისის კულტივირების მეთოდის (air-liquid interface culture) გამოყენებით მიიღეს მომწიფებული სასუნთქი გზების ეპითელური უჯრედები, რამაც შექმნა ახალი შესაძლებლობა ისეთი დაავადებების მოდელირებისთვის, როგორიცაა ცისტური ფიბროზი (CF). ამის შემდეგ, Huang-ისა [113] და Dye-ის [114] გუნდებმა შეიმუშავეს მსგავსი ეტაპობრივი დიფერენცირების პროცესები, რომელთა საშუალებითაც წარმატებით მიიღეს როგორც hiPSC-ებიდან სასუნთქი გზების უჯრედები, ისე ალვეოლური ეპითელური უჯრედები (AECs). მათმა კვლევებმა არა მხოლოდ დაადგინა სასუნთქი გზების ეპითელიუმის ოთხი ძირითადი უჯრედული ტიპი, არამედ მოიცვა ფუნქციური AECI და AECII უჯრედებიც. შემდგომში, Chen და თანაავტორებმა [115] შექმნეს ფილტვის ჩანასახის ორგანოიდები, რომლებიც შეიცავდა როგორც ფილტვის ენდოდერმას, ისე მეზოდერმას, რამაც კიდევ უფრო გააღრმავა ჩვენი ცოდნა ფილტვის განვითარების შესახებ. გარდა ამისა, Sachs-ის და მისი გუნდის [116] მიერ ფილტვის კიბოს ბიოფსიის ნიმუშებიდან მიღებულმა სასუნთქი გზების ორგანოიდებმა შეინარჩუნა სიმსივნისთვის დამახასიათებელი გენეტიკური მუტაციები და ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები, რამაც ისინი აქცია მნიშვნელოვან მოდელად მედიკამენტების სკრინინგისთვის.

ფილტვებს გააჩნია რეგენერაციისა და აღდგენის გამორჩეული უნარი, მათ შორის დაზიანების შემდეგაც. ეს რეგენერაციული შესაძლებლობა იძლევა საფუძველს, რომ შეიქმნას ფილტვის მსგავსი ქსოვილები ცხიმოვანი ქსოვილიდან მიღებული ღეროვანი უჯრედებიდან (AdSCs) [117]. სასუნთქი გზების ბაზალურ ღეროვან უჯრედებს შეუძლიათ თვითგანახლება, ხოლო სეკრეტორული კლუბური უჯრედები დაზიანების შემდეგ ავლენენ მნიშვნელოვან პლასტიკურობას. ამასთანავე, ალვეოლური ეპითელიუმის II ტიპის უჯრედებს (AECIIs) შეუძლიათ დაკარგული AECII-ების შევსება და ასევე ახალი AECI-ების წარმოქმნა პროლიფერაციული დაზიანების შემდეგ [118–121]. ამ რეგენერაციული პოტენციალის გამოყენებით, მკვლევრებმა წარმატებით შექმნეს ორგანოიდები როგორც თაგვში, ისე ადამიანში, შემდეგი უჯრედული წყაროებიდან: სასუნთქი გზების ბაზალური უჯრედები [122,123], სეკრეტორული კლუბური უჯრედები [124,125], და AECII უჯრედები [126]. ეს ფილტვის ორგანოიდები განსაკუთრებით ღირებულია სასუნთქი სისტემის დაავადებების შესასწავლად, რადგან ისინი ეფექტურად იმეორებენ ფილტვის ისეთ ძირითად ფუნქციებს, როგორიცაა აირთა ცვლა. ბოლო წლებში ფილტვის ორგანოიდული მოდელების ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან გამოყენების გზა გახდა ვირუსული ინფექციებით გამოწვეული რესპირატორული დაავადებების კვლევა, განსაკუთრებით კი მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსი 2-ის (SARS-CoV-2) შემთხვევაში. უახლესმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ფილტვის ორგანოიდები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს COVID-19-ის ინფექციის ბიოლოგიური მექანიზმების და მის მიერ გამოწვეული რესპირატორული დაზიანების უკეთ გასაგებად [127–129]. ამ მოდელებმა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა SARS-CoV-2-სა და ფილტვის ეპითელიუმს შორის უჯრედული ურთიერთქმედებების შესწავლაში და მოგვცა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია: ვირუსული რეპლიკაციის, იმუნური პასუხის, და COVID-19-ის პათოლოგიის შესახებ. გარდა ამისა, ფილტვის ორგანოიდები აქტიურად გამოიყენება მედიკამენტების აღმოჩენის პროცესშიც, რადგან ისინი ეხმარებიან მკვლევრებს ისეთი პოტენციური თერაპიული

აგენტების იდენტიფიცირებაში, რომლებიც შეიძლება ამცირებდნენ დაავადების გავლენას ფილტვის ფუნქციაზე [130]. ამ ორგანოიდული მოდელების შემდგომი განვითარება და გამოყენება დიდ პერსპექტივას ქმნის როგორც ფილტვის დაავადებების უკეთ გააზრებაში, ისე ისეთი მდგომარეობების სამკურნალო სტრატეგიების გასაუმჯობესებაში, როგორიცაა COVID-19 და სხვა რესპირატორული პათოლოგიები.

1.2.6 ახალი მოთამაშეები ორგანოიდების სფეროში

სამეცნიერო კვლევების პროგრესმა განაპირობა სხვადასხვა ორგანოს მოდელების წარმატებით შემუშავება, რამაც წარმოშვა ახალი შესაძლებლობები კვლევის სფეროში. კანი, როგორც ადამიანის ორგანიზმის ერთ-ერთი უდიდესი და ყველაზე კომპლექსური ორგანო, განსაკუთრებულ სირთულეებს წარმოადგენს, რადგან მას ახასიათებს დაავადებების დიდი მრავალფეროვნება და ასევე არსებობს შეხორცების მექანიზმების მნიშვნელოვანი განსხვავებები თაგვსა და ადამიანს შორის. სწორედ ამიტომ, ადამიანის კანის ორგანოიდული მოდელები განსაკუთრებით ღირებულია როგორც სამეცნიერო კვლევებისთვის, ისე მედიკამენტების განვითარებისთვის [131]. კანის მრავალშრიანი სტრუქტურა მოიცავს: ეპიდერმისს, დერმას, და კანქვეშა ცხიმოვან ქსოვილს, ასევე ისეთ დამხმარე სტრუქტურებს, როგორიცაა: თმის ფოლიკულები, ცხიმოვანი ჯირკვლები, და საოფლე ჯირკვლები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ: სხეულის ტემპერატურის რეგულაციაში, სითხის შეკავებაში, გარე ზეწოლის მიმართ რეზისტენტობაში, და შეხებისა და ტკივილის შეგრძნების რეგულაციაში [132,133]. კანის ადრეული ორგანოიდულ მოდელებთან შედარებით [134], ბოლო კვლევები უსვამს ხაზს იმ მნიშვნელობას, რომ შეიქმნას ადამიანის კანის უფრო კომპლექსური ორგანოიდები, რომლებიც ამ დამხმარე სტრუქტურებსაც მოიცავს [135]. მკვლევრებმა შეიმუშავეს მრავალსაფეხურიანი კულტივირების სტრატეგია, რომელიც ემბრიონული კანის განვითარების პროცესს იმეორებს, დაწყებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs) და დასრულებული სრულად ჩამოყალიბებული კანის სტრუქტურით. TGF-β-ისა და FGF-ის მსგავსი სასიგნალო გზების ზუსტი რეგულირებით, შესაძლებელია კანის უჯრედების ზრდისა და დიფერენცირების მართვა, რის შედეგადაც მიიღება ადამიანის კანის დეტალური მოდელი. ეს მოდელი ხასიათდება კერატინიზებული ეპიდერმისით და ასევე მოიცავს: სენსორულ ნეირონებს, დერმულ ფიბრობლასტებს, ცხიმოვან ქსოვილს, ხრტილოვან ქსოვილს, მელანოციტებს, და შვანის უჯრედებს. ეს მაღალგანვითარებული კანის ორგანოიდები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია: დაავადებების მოდელირების გაუმჯობესებისთვის, მედიკამენტების აღმოჩენისთვის კანის გენეტიკური დაავადებებისა და კანის კიბოს მიმართულებით, და ასევე ინოვაციური ტრანსპლანტაციური მიდგომების შესაქმნელად დამწვრობების მქონე პაციენტებისთვის.

ბოლო წლებში კუნთის ორგანოიდებიც გამოიკვეთა, როგორც პერსპექტიული ინსტრუმენტი კუნთის განვითარების, რეგენერაციის და ისეთი დარღვევების შესასწავლად, როგორიცაა კუნთოვანი დისტროფიები [136]. ამ სფეროში მიღწეულმა პროგრესმა შესაძლებელი გახადა ჩონჩხის კუნთის უფრო დახვეწილი ორგანოიდების შექმნა, რომლებიც მჭიდროდ იმეორებენ in vivo კუნთოვანი ქსოვილის კომპლექსურ არქიტექტურას, მათ შორის: განივზოლიან ბოჭკოებს, და ფუნქციურ შეკუმშვის უნარს. ეს გაუმჯობესებები შესაძლებელი გახდა შემდეგი ფაქტორების წყალობით: სამგანზომილებიანი (3D) კულტივირების სისტემების განვითარება, ინოვაციური ბიომასალების გამოყენება, და კუნთის პრეკურსორული უჯრედების (მიობლასტების) ინტეგრაცია ორგანოიდულ კულტურებში. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ Rao და თანაავტორებმა [137] აჩვენეს ადამიანის პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების (PSCs) ინჟინერიული მოდიფიკაციის გზით ადამიანის ჩონჩხის კუნთოვანი ქსოვილების წარმატებული შემუშავების მაგალითი, ხოლო Lin და თანაავტორებმა [138] აღწერეს კუნთის ორგანოიდები, რომლებსაც გააჩნდათ ფუნქციური შეკუმშვის უნარი, რაც წარმოადგენს მნიშვნელოვან მოდელს ნეირომუსკულური შეერთებების (NMJs) შესასწავლად. ახლახან, Shahriyari და თანაავტორებმა [139] გამოიყენეს კუნთის ორგანოიდები კუნთის რეგენერაციული უნარის in vitro შესასწავლად, და აჩვენეს, რომ ისინი შეიძლება იქცეს მნიშვნელოვან მოდელად ისეთი დაავადებების კვლევისთვის, როგორიცაა დუშენის კუნთოვანი დისტროფია. კუნთის ეს ორგანოიდები წარმოადგენს არა მხოლოდ ღირებულ პლატფორმას დაავადებების მოდელირებისთვის, არამედ ფლობს მნიშვნელოვან პოტენციალს: მედიკამენტების სკრინინგისთვის, და უჯრედულ თერაპიებზე დაფუძნებული მიდგომების განვითარებისთვის, განსაკუთრებით კუნთის დეგენერაციული დარღვევების კონტექსტში.

გარდა ამისა, რეგენერაციული მედიცინის მიმართულებით მნიშვნელოვანი წინსვლაა საცრემლე ჯირკვლის ორგანოიდების შექმნაში როგორც ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებიდან (ASCs) [140], ისე პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs) [141]. საცრემლე ჯირკვალი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თვალის დატენიანებასა და დაცვაში, რადგან იგი ცრემლის სეკრეციას უზრუნველყოფს იმ ნეიროტრანსმიტერების საპასუხოდ, რომლებიც გამოიყოფა პარასიმპათიკური ნერვების მიერ. ამ ჯირკვლის დისფუნქციამ შეიძლება გამოიწვიოს თვალის სხვადასხვა დაავადება. მაგალითად, საცრემლე ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევა იწვევს ცრემლის პროდუქციის შემცირებას, რის შედეგადაც უარესდება თვალის ზედაპირის შენარჩუნება და იზრდება ინფექციის განვითარების რისკი [142]. გარდა ამისა, ცრემლის სეკრეციის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს მშრალი თვალის დაავადება, რომელიც მძიმე შემთხვევებში შეიძლება მხედველობის დაკარგვამდეც კი მივიდეს [143]. ამჟამად გამოყენებული მკურნალობის მეთოდები, როგორიცაა: ხელოვნური ცრემლები, ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები, და სხვა, როგორც წესი, ვერ აფერხებენ საცრემლე ჯირკვლის ატროფიას, რის გამოც არსებობს ალტერნატიული სამკურნალო მიდგომების დიდი საჭიროება. უახლესმა კვლევებმა უკვე შესაძლებელი გახადა ისეთი საცრემლე ჯირკვლის ორგანოიდების შექმნა, რომლებიც არა მხოლოდ ბუნებრივი ჯირკვლის შეშუპების მსგავს ქცევას ავლენენ, არამედ ნორეპინეფრინით სტიმულაციისას

წარმოქმნიან სეკრეტს. ასევე დადგინდა, რომ Pax6 გენი გადამწყვეტ როლს ასრულებს საცრემლე სადინრის უჯრედების დიფერენცირებაში. ამ ორგანოიდებს შეუძლიათ წარმოქმნან ცრემლის სადინრის მსგავსი სტრუქტურები, და თაგვებში ტრანსპლანტაციის შემდეგ მათ აქვთ პოტენციალი განვითარდნენ სრულფასოვან ფუნქციურ საცრემლე ჯირკვლებად. ამგვარად, საცრემლე ჯირკვლის ორგანოიდები მნიშვნელოვან პერსპექტივას წარმოადგენს ისეთი მდგომარეობების სამკურნალო მიდგომების განვითარებისთვის, როგორიცაა მშრალი თვალის დაავადება.

1.3 ორგანოიდების გამოყენება

1.3.1 რეგენერაციული მედიცინა

ამჟამად ალოგენური ტრანსპლანტაცია კვლავ რჩება ორგანოს ჩანაცვლებითი თერაპიის ერთ-ერთ მთავარ საყრდენად, თუმცა ისეთი პრობლემები, როგორიცაა დონორის შესაბამისობა და იმუნური უარყოფა, მნიშვნელოვნად ზღუდავს მის ეფექტურობას. ამასთანავე, ყოველწლიურად ათასობით პაციენტი იღუპება ტრანსპლანტაციის მოლოდინში [144]. ამ ფონზე, ორგანოიდების ტექნოლოგია განიხილება, როგორც პერსპექტიული ალტერნატივა, რადგან მას ახასიათებს თვითგაფართოების უნარი და გენეტიკური სტაბილურობის შენარჩუნება, რაც მას განსაკუთრებულად მნიშვნელოვან ინსტრუმენტად აქცევს რეგენერაციულ მედიცინაში - ტრანსპლანტაციისთვის ვარგისი ქსოვილებისა და ფუნქციური უჯრედული ტიპების გენერირების თვალსაზრისით. ბოლო წლებში ორგანოიდების ტექნოლოგიაში მიღწეულმა პროგრესმა ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი პოტენციალი გამოავლინა. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ თაგვის მსხვილი ნაწლავის ორგანოიდები შესაძლებელია ეფექტურად გაფართოვდეს in vitro პირობებში და შემდგომ წარმატებით ტრანსპლანტირდეს დაზიანებულ თაგვებში [145], სადაც ისინი ახერხებენ ფუნქციური კრიპტული ერთეულების რემოდელირებას. ანალოგიურად, ემბრიონის პრეკურსორული უჯრედებიდან მიღებულმა წვრილი ნაწლავის ორგანოიდებმა აჩვენა in vivo ინტეგრაციისა და ფუნქციონირების უნარი [146]. როდესაც PSC-წარმოშობის ნაწლავის ორგანოიდები თაგვებში თირკმლის კაფსულის ქვეშ იქნა იმპლანტირებული, მათ გამოავლინეს პერესტალტიკის კარგი გამტარიანობისა და პეპტიდების შეწოვის უნარი, რაც მიუთითებს მათ პოტენციალზე ისეთი მდგომარეობების მკურნალობაში, როგორიცაა მოკლე ნაწლავის სინდრომი [147]. ამავე დროს, 2022 წელს, იაპონელმა მკვლევრებმა წყლულოვანი კოლიტის მქონე პაციენტების ჯანმრთელი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ღეროვანი უჯრედებიდან კულტივირებული ნაწლავის ორგანოიდები გამოიყენეს აუტოლოგიური ტრანსპლანტაციისთვის [148]. გარდა ამისა, ორგანოიდების კომბინირება სინთეზურ ან დეცელულარიზებულ სკაფოლდებთან ქმნის ახალ შესაძლებლობებს ნაწლავის ტრანსპლანტაციის გაუმჯობესებისთვის. ამგვარმა ინტეგრირებულმა მიდგომამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად გაზარდოს ტრანსპლანტირებული ქსოვილების ფუნქციურობა და სიცოცხლისუნარიანობა, რაც ხსნის ახალ და ინოვაციურ გზებს კუჭ-ნაწლავის დაავადებებისა და სხვა პათოლოგიების მკურნალობაში [149–151].

ღვიძლის ორგანოიდები, მათ შორის როგორც ზრდასრული თაგვებიდან, ისე პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (PSCs) მიღებული, მნიშვნელოვან პოტენციალს ავლენენ ღვიძლის უკმარისობის მართვის მიმართულებით. ამ ორგანოიდებმა აჩვენეს უნარი გადარჩენის მაჩვენებლების გაუმჯობესების ღვიძლის დაავადების სხვადასხვა მოდელში, მათ შორის: fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) მუტანტ თაგვებში, ტიროზინემიის ტიპი I-ის მოდელებში, და ასევე ქიმიურად ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანების შემთხვევაში [64,66]. განსაკუთრებით ეფექტური აღმოჩნდა PSC-წარმოშობის ღვიძლის ორგანოიდები, რომლებიც გამოიყენება ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მკურნალობაში, სადაც ისინი ხელს უწყობენ ღვიძლის ფუნქციის ეფექტურ აღდგენას [152]. გარდა ამისა, ინჟინერიული გზით შექმნილმა ნაღვლის სადინრის ორგანოიდებმა აჩვენეს პოტენციალი ექსტრაჰეპატური ნაღვლის სადინრების ქსელის რეკონსტრუქციაში, მათ შორის: ნაღვლის ბუშტის კედლის აღდგენაში, და ნაღვლის სადინრის ეპითელიუმის რეგენერაციაში [153]. ეს ინოვაციური მიდგომა წარმოადგენს ახალ პერსპექტივას ნაღვლის საერთო სადინრის დაავადებების მკურნალობაში, და მნიშვნელოვნად აფართოებს რეგენერაციული თერაპიის შესაძლებლობებს ღვიძლთან დაკავშირებულ პათოლოგიებში. გარდა ამისა, მნიშვნელოვანი პროგრესი იქნა მიღწეული სხვადასხვა ორგანოს ტრანსპლანტაციაშიც, მათ შორის: ბადურის (რეტინის) [154,155], პანკრეასის [156], ტვინის [45], და ფილტვის [157] შემთხვევაში.

ორგანოიდების ტექნოლოგიას რეგენერაციულ მედიცინაში დიდი პოტენციალი აქვს, თუმცა მის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე აუცილებელია რიგი უსაფრთხოების, ეთიკური და სამართლებრივი გამოწვევების გადაჭრა. პირველ რიგში, მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტებმა უზრუნველყონ ინფორმირებული თანხმობა, რაც გულისხმობს მათი უჯრედების გამოყენების მიზნების, პროცესისა და შესაძლო შედეგების სრულად გააზრებას. ასევე საჭიროა მკაფიოდ განისაზღვროს პაციენტისგან მიღებული ორგანოიდების და მათთან დაკავშირებული მონაცემების საკუთრება და მართვა. ეს მოიცავს იმის დადგენას, თუ ვის ეკუთვნის ორგანოიდები, და ასევე იმის განსაზღვრას, თუ როგორ უნდა მოხდეს მონაცემების დამუშავება, გაზიარება და დაცვა. მსოფლიოში არსებული სამედიცინო რეგულაციების განსხვავებების გათვალისწინებით, აუცილებელია შეიქმნას გლობალური სტანდარტები ღეროვანი უჯრედების პროდუქტებისა და თერაპიებისთვის, რათა უზრუნველყოფილი იყოს უსაფრთხოება და ერთგვაროვნება. გარდა ამისა, განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ეთიკური სახელმძღვანელო პრინციპების ჩამოყალიბებას, რომლებიც დაარეგულირებს, რამდენად მჭიდროდ შეიძლება იყოს ორგანოიდები დაკავშირებული მათ დონორებთან. ორგანოიდების განვითარებასა და გამოყენებაში ეთიკური პრაქტიკის დაცვა კრიტიკულად მნიშვნელოვანია. საბოლოოდ, აუცილებელია ღია დიალოგის წახალისება მეცნიერებს, პოლიტიკის შემმუშავებლებსა და საზოგადოებას შორის, რათა

განისაზღვროს კლინიკური გამოყენების შესაბამისი საზღვრები. ეს ხელს შეუწყობს იმას, რომ ტექნოლოგიური პროგრესი წარიმართოს პასუხისმგებლობით და იყოს შესაბამისობაში საზოგადოებრივ ღირებულებებთან.

1.3.2 დაავადების მოდელირება

ორგანოიდული კულტივირება მნიშვნელოვან წინსვლას წარმოადგენს ტრადიციულ ერთუჯრედიან კულტურულ მოდელებთან შედარებით, განსაკუთრებით დაავადებების მოდელირების მიმართულებით. ორგანოიდების მთავარი უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ მათ შეუძლიათ ორგანოს დონეზე მიმდინარე პათოლოგიური პროცესების ზუსტი რეპროდუცირება, რის შედეგადაც მიიღება ადამიანის დაავადებების უფრო რეალისტური და ყოვლისმომცველი მოდელი. განსაკუთრებით ღირებულია ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებიდან (ASCs) ან ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან (iPSCs) მიღებული ორგანოიდები, რადგან ისინი იძლევიან შესაძლებლობას შეიქმნას ადამიანის დაავადების კლინიკურად რელევანტური მოდელები. ამ ორგანოიდებს შეუძლიათ ეფექტურად დააფიქსირონ და ასახონ კონკრეტული დაავადებისთვის დამახასიათებელი ნიშნები, რაც ქმნის საფუძველს სხვადასხვა მდგომარეობის უფრო ზუსტი შესწავლისთვის. ისინი ფართოდ გამოიყენება ისეთი მიმართულებებით კვლევაში, როგორიცაა: გენეტიკური დაავადებები, მასპინძელსა და პათოგენს შორის ურთიერთქმედება, და ონკოლოგიური დაავადებები, რაც ხელს უწყობს დაავადების მექანიზმების უფრო ღრმა გააზრებას და მომავალში შეიძლება გახდეს საფუძველი უფრო ეფექტური თერაპიული მიდგომების განვითარებისთვის. გარდა ამისა, ორგანოიდების უნარი, რომ იმეორონ ქსოვილის კომპლექსური არქიტექტურა და ფუნქცია, კიდევ უფრო ზრდის მათ მნიშვნელობას სამედიცინო კვლევის და თერაპიული ინოვაციების განვითარებაში.

ორგანოიდების ტექნოლოგიამ რადიკალურად შეცვალა გენეტიკური და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების მოდელირების შესაძლებლობები. ცისტური ფიბროზი (CF) წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიულ გენეტიკურ დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ქლორის არხების მუტაციებით [158]. 2013 წელს, Dekkers და თანაავტორებმა [159] ორგანოიდების ტექნოლოგიის გამოყენებით შეძლეს ამ დაავადების in vitro რეპროდუცირება, კერძოდ, მათ წარმატებით შექმნეს ადამიანის ნაწლავის ორგანოიდები, რომლებიც შეიცავდა F508del CFTR მუტაციას. მათ მიერ შემუშავებულმა შეშუპების ტესტებმა აჩვენა, რომ ეს ცისტური ფიბროზის ორგანოიდები მნიშვნელოვან პასუხს ავლენდა CFTR მოდულატორებზე, რაც ხაზს უსვამს მათი გამოყენების მნიშვნელობას როგორც დაავადების შესწავლაში, ისე თერაპიული ეფექტების შეფასებების პროცესში. ცისტური ფიბროზის გარდა, ორგანოიდებმა მნიშვნელოვანი პოტენციალი აჩვენეს ნევროლოგიური დაავადებების მოდელირებაშიც. მათი სამგანზომილებიანი (3D) სტრუქტურა შესაძლებელს ხდის სხვადასხვა მდგომარეობის უფრო ზუსტ სიმულაციას, მათ შორის: ტვინის გენეტიკური დარღვევების, როგორიცაა მიკროცეფალია [35] და აგირია [160], ასევე ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, როგორიცაა ალცჰაიმერის დაავადება. ეს შესაძლებლობა ქმნის მნიშვნელოვან პლატფორმას როგორც მედიკამენტების სკრინინგისთვის, ისე სამკურნალო სტრატეგიების განვითარებისათვის. გარდა ამისა, Raja და თანაავტორებმა [161] შეიმუშავეს 3D კულტივირების სისტემა სკაფოლდის გარეშე, რომლის საშუალებითაც მიიღეს ოჯახური ალცჰაიმერის მქონე პაციენტების iPSC-წარმოშობის ტვინის ორგანოიდები. ამ ორგანოიდებმა წარმატებით ასახა ალცჰაიმერის დაავადებისთვის დამახასიათებელი ტიპური პათოლოგია და ასევე დაადასტურა β- და γ-სეკრეტაზის ინჰიბიტორების თერაპიული პოტენციალი. საერთო ჯამში, ეს მონაცემები მკაფიოდ უსვამს ხაზს 3D ორგანოიდული კულტივირების სისტემების უპირატესობას როგორც გენეტიკური დაავადებების კვლევაში, ისე მედიკამენტების აღმოჩენისა და განვითარების პროცესში.

ორგანოიდების ტექნოლოგია ჩამოყალიბდა მნიშვნელოვან და ძლიერ ინსტრუმენტად ინფექციური დაავადებების კვლევაში, რადგან ის ქმნის ღირებულ მოდელებს მასპინძელსა და პათოგენს შორის ურთიერთქმედების შესასწავლად სხვადასხვა ინფექციური აგენტის შემთხვევაში, მათ შორის: ვირუსების, ბაქტერიების, და პროტოზოული პარაზიტების [162–164]. მაგალითად, ტვინის ორგანოიდები გამოყენებულ იქნა ზიკას ვირუსთან ასოცირებული მიკროცეფალიის მექანიზმების შესასწავლად. ინფიცირებულმა ორგანოიდებმა აჩვენა ზომის შემცირება საკონტროლო მოდელებთან შედარებით, რაც შეესაბამებოდა იმ პათოლოგიურ ცვლილებებს, რომლებიც აღინიშნებოდა დაზარალებულ პაციენტებში [43,165,166]. ანალოგიურად, ნაწლავის ორგანოიდებიც მნიშვნელოვან მოდელებს წარმოადგენს ინფექციური დაავადებების კვლევისთვის. მკვლევრებმა, რომლებმაც გამოიყენეს ადამიანის პირველადი ნაწლავის ორგანოიდები, წამოაყენეს ჰიპოთეზა, რომ ადამიანის ნაწლავი შესაძლოა იყოს ახლო აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსის (MERS-CoV) ალტერნატიული ინფექციური გზა [167]. გარდა ამისა, წვრილი ნაწლავის ორგანოიდები გამოყენებულ იქნა ნოროვირუსის შესასწავლად, და დადგინდა, რომ ნიდაზოლამიდს შეუძლია ნოროვირუსის რეპლიკაციის ინჰიბირება ანტივირუსული პასუხის აქტივაციის გზით [168].

გარდა ამისა, ორგანოიდები ჩამოყალიბდნენ მნიშვნელოვან და შეუცვლელ ინსტრუმენტებად ონკოლოგიური კვლევების სფეროში, რადგან ისინი სხვადასხვა ტიპის სიმსივნის სიღრმისეული შესწავლის საშუალებას იძლევიან, მათი თანდაყოლილი ჰეტეროგენობისა და ქსოვილური არქიტექტურის კომპლექსურობის შენარჩუნებით. ორგანოიდების გამოყენება მოიცავს მრავალ ტიპის სიმსივნეს, მათ შორის: კოლორექტალურ კიბოს [169–171], ღვიძლის კიბოს [18,172,173], პანკრეასის კიბოს [174], ოვარიულ კიბოს [175], და კუჭის კიბოს [176–178]. ამ კონტექსტში, ორგანოიდები უზრუნველყოფს შესაძლებლობას: გამოიკვლეს სიმსივნის ბიოლოგიის საფუძვლად არსებული მოლეკულური მექანიზმები, შეფასდეს მედიკამენტების მიმართ მგრძნობელობა, და განვითარდეს პერსონალიზებული მკურნალობის

სტრატეგიები. ორგანოიდების უნარი, სიმსივნის უნიკალური ინდივიდუალური მახასიათებლები ზუსტად აღადგინოს, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს კიბოს პროგრესიის გაგებას და ხელს უწყობს მედიცინის განვითარებას. ორგანოიდული მოდელებიდან მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, შესაძლებელია თერაპიის პაციენტზე მორგება, რაც მკვლევრებს საშუალებას აძლევს გამოავლინონ უფრო ეფექტური სამკურნალო მიდგომები. საბოლოოდ, ეს მიდგომა ხელს უწყობს პაციენტთა შედეგების გაუმჯობესებას და ქმნის საფუძველს უფრო მიზანმიმართული თერაპიული სტრატეგიების განვითარებისთვის ონკოლოგიაში. შეჯამების სახით, შეიძლება ითქვას, რომ ორგანოიდული კულტივირების სისტემები მნიშვნელოვნად აძლიერებს კვლევით შესაძლებლობებს გენეტიკური, ინფექციური და ონკოლოგიური დაავადებების მიმართულებით, რითაც ახალი ენერგია შეაქვს სამედიცინო მეცნიერებაში და ხელს უწყობს ინოვაციური თერაპიული სტრატეგიების განვითარებას. ორგანოიდების ტექნოლოგია წარმოადგენს ტრანსფორმაციულ წინსვლას დაავადებების მოდელირების სფეროში, რადგან მას შეუძლია მაღალი სიზუსტით აღადგინოს ადამიანის ქსოვილების და დაავადებისთვის დამახასიათებელი თავისებურებების ძირითადი მახასიათებლები. ეს შესაძლებლობა ქმნის საფუძველს: დაავადების მექანიზმების უფრო ღრმა გააზრებისთვის, მედიკამენტების ტესტირების გაუმჯობესებისთვის, და პერსონალიზებული მკურნალობის მხარდაჭერისთვის. საბოლოოდ, ორგანოიდები მნიშვნელოვან პოტენციალს ფლობს, რომ გაზარდოს ჩვენი ცოდნა კომპლექსური დაავადებების შესახებ და შექმნას საფუძველი პაციენტთა შედეგების გაუმჯობესებისთვის ზუსტი მედიცინის ეპოქაში.

1.3.3 პრეპარატის აღმოჩენა და ტოქსიურობის შეფასება

მედიკამენტების ფრთხილი სკრინინგი და მათი ეფექტურობისა და ტოქსიურობის საფუძვლიანი შეფასება აუცილებელია ეფექტური კლინიკური სტრატეგიების შესამუშავებლად. მედიკამენტის ეფექტურობა წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად მაჩვენებელს მისი ფართო კლინიკური გამოყენების პოტენციალის განსასაზღვრად, ხოლო ტოქსიურობა განსაზღვრავს უსაფრთხო დოზირების ფარგლებს. ტრადიციულ ცხოველურ მოდელებთან და ორგანზომილებიან (2D) უჯრედულ კულტურებთან შედარებით, ორგანოიდები უფრო ზუსტად ასახავს ორგანოს სტრუქტურას და ამავე დროს ინარჩუნებს საწყისი ქსოვილის გენეტიკურ მრავალფეროვნებას [179]. ეს უნარი, მაქსიმალურად მიუახლოვდეს რეალური ორგანოს მახასიათებლებს, მნიშვნელოვნად აფართოებს და აღრმავებს მედიკამენტების ტესტირების შესაძლებლობებს. ორგანოიდები იძლევა შესაძლებლობას განხორციელდეს პერსონალიზებული შეფასება, თუ როგორ შეიძლება სხვადასხვა პაციენტმა უპასუხოს სხვადასხვა მედიკამენტს. ორგანოიდების გამოყენება კვლევაში მეცნიერებს საშუალებას აძლევს მნიშვნელოვნად შეამცირონ მედიკამენტების განვითარების დრო და დაკავშირებული ხარჯები, რაც ხელს უწყობს უფრო ეფექტური, მიზანმიმართული და კლინიკურად რელევანტური თერაპიული გადაწყვეტილებების შემუშავებას. ამ მიმართულებით ერთ-ერთი ახალი და განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი წინსვლაა ორგანოიდების ქარხნების შექმნა. ეს არის სპეციალიზებული პლატფორმები, რომლებიც განკუთვნილია ორგანოიდების მაღალი გამტარუნარიანობით გენერირებისა და კულტივირებისთვის. ეს ინოვაციური ფენომენი ქმნის მასშტაბირებად სტრუქტურებს, რომელებიც მნიშვნელოვნად უწყობენ ხელს ორგანოიდებზე დაფუძნებული მედიკამენტების აღმოჩენას და ტოქსიურობის ტესტირებას. უახლესი კვლევების მიხედვით, ორგანოიდების ქარხნებს აქვს პოტენციალი რადიკალურად შეცვალოს მედიკამენტების აღმოჩენის პროცესი, რადგან ისინი უზრუნველყოფს სხვადასხვა ქსოვილიდან მიღებული ორგანოიდების სტაბილურ, სტანდარტიზებულ და რეპროდუცირებად წყაროს [180]. ეს პლატფორმები იყენებენ ავტომატიზებულ სისტემებს და მოწინავე ბიორეაქტორებს, რაც შესაძლებელს ხდის ორგანოიდების დიდი რაოდენობით ეფექტურ წარმოებას. შემდგომში, ასეთი ორგანოიდები შეიძლება გამოყენებულ იქნეს: მედიკამენტების სკრინინგისთვის, პერსონალიზებული მედიცინისთვის, და უსაფრთხოების ტესტირებისთვის. ორგანოიდების ქარხნების მასშტაბურობა მნიშვნელოვნად აჩქარებს კვლევის ტემპს, რადგან ხელს უწყობს მაღალი გამტარუნარიანობის მედიკამენტების სკრინინგს და ასევე პერსპექტიული თერაპიული კანდიდატების უფრო ეფექტურ იდენტიფიცირებას. გარდა ამისა, ამ პლატფორმებს შეუძლია ბიოინჟინერიისა და ხელოვნური ინტელექტის ტექნოლოგიების ინტეგრაცია, რათა კიდევ უფრო დაიხვეწოს მედიკამენტების ტესტირების პროცესები. საბოლოოდ, ასეთი სისტემები ქმნის მნიშვნელოვან ხიდს ლაბორატორიულ კვლევასა და კლინიკურ გამოყენებას შორის.

2017 წელს, Broutier და თანაავტორებმა [18] წარმატებით გამოიყენეს ადამიანის კიბოს ორგანოიდები ექსტრაცელულარული სიგნალ-რეგულირებული კინაზის (ERK) ინჰიბიტორების მიზანმიმართული შეფასებისთვის, რამაც საფუძველი ჩაუყარა კიბოს მკურნალობის ახალი მიდგომების განვითარებას. ანალოგიურად, Crespo და თანაავტორებმა [181] შექმნეს მსხვილი ნაწლავის ორგანოიდები ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის (FAP) მქონე პაციენტებისგან და გამოავლინეს ორი ნაერთი, რომლებმაც მნიშვნელოვნად შეამცირა ორგანოიდების ჭარბი პროლიფერაცია, ხოლო მათი ეფექტი ასევე გავრცელდა ველური ტიპის ორგანოიდებზეც. ორგანოიდებმა მნიშვნელოვანი მნიშვნელობა შეიძინა ასევე ნევროლოგიური მდგომარეობების მედიკამენტური სკრინინგის მიმართულებით. ზიკას ვირუსით ინფიცირებული კორტიკალური ორგანოიდები ავლენენ ისეთ ნიშნებს, რომლებიც ჰგავს თანდაყოლილი ზიკას სინდრომისთვის დამახასიათებელ სიმპტომებს, მათ შორის: ნეირონული შრის ატროფიას, და პარკუჭების გაფართოებას [43,166,182]. ზოგიერთმა კვლევამ გამოიყენა ვირუსით ინფიცირებული ტვინის ორგანოიდები ისეთი ანტივირუსული მედიკამენტების კანდიდატების ეფექტურობის შესაფასებლად, როგორიცაა: დურამიცინი, ივერმექტინი, და აზითრომიცინი [183,184]. კუჭ-ნაწლავის ორგანოიდების მიმართულებითაც მაღალი გამტარუნარიანობის მედიკამენტების სკრინინგმა მნიშვნელოვანი პროგრესი აჩვენა. მიკროპლასტიკების საფრთხეების მიმართ

მზარდი ინტერესის ფონზე, ენდომეტრიუმის ორგანოიდები გამოყენებულ იქნა მიკროპლასტმასით დაბინძურების და მისი შესაძლო გავლენის შესასწავლად რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე [186]. გარდა ამისა, მკვლევრებმა უკვე შეძლეს ბიოინჟინერიისა და ხელოვნური ინტელექტის ტექნოლოგიების ორგანოიდულ ტექნოლოგიებთან ინტეგრაცია, რაც ქმნის უფრო ეფექტურ შესაძლებლობებს მედიკამენტების სკრინინგისა და ტოქსიურობის შეფასებისთვის [187–189].

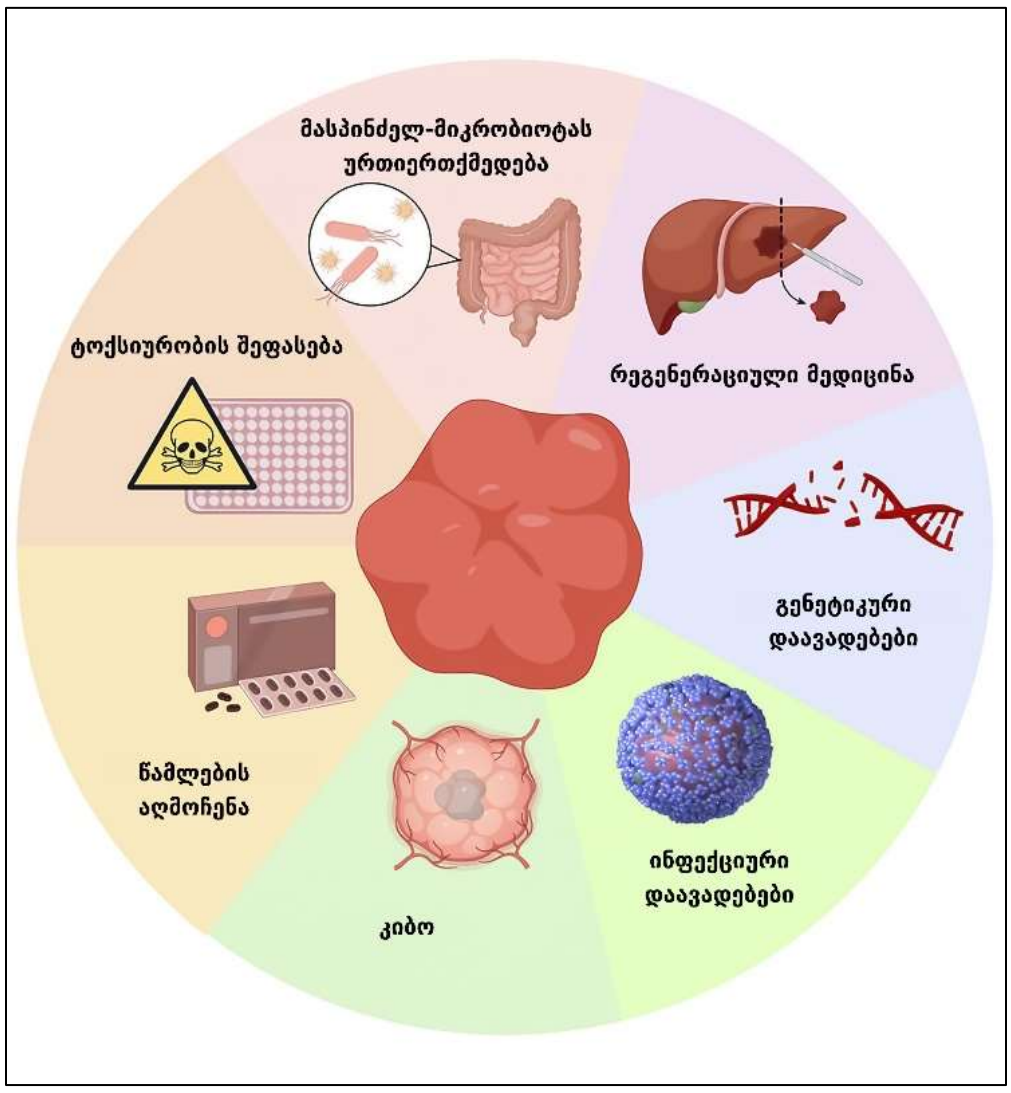
მიუხედავად იმისა, რომ ორგანოიდების პოტენციალი მედიკამენტების კვლევაში უზარმაზარია, ტოქსიურობის შეფასება და პრეკლინიკური კვლევები კვლავ მნიშვნელოვან სირთულეებს აწყდებიან. ბევრი ტოქსიური რეაქცია კლინიკურ კვლევებამდე შეუმჩნეველი რჩება, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს მედიკამენტების განვითარების პროცესს. ორგანოიდული მოდელები, მათი ფიზიოლოგიური რელევანტურობის გამო, შეიძლება იქცეს ძლიერ პლატფორმად ტოქსიურობის ადრეული შეფასებისთვის. თუ შეიქმნება გრძელვადიანი ტოქსიურობის სკრინინგის მოდელები, რომლებიც მაქსიმალურად მიბაძავს ადამიანის ბიოლოგიურ პასუხებს, მკვლევრებს ექნებათ შესაძლებლობა მედიკამენტების უსაფრთხოების პროფილი განვითარების ადრეულ ეტაპზევე უფრო ღრმად შეისწავლონ. ამ მიდგომას შეუძლია არა მხოლოდ გააუმჯობესოს არასასურველი რეაქციების პროგნოზირებადობა, არამედ იგი უფრო მჭიდროდ შეესაბამება ადამიანის ბიოლოგიას, რაც ამცირებს ცხოველურ მოდელებზე დამოკიდებულებას. ამ ინოვაციური სტრატეგიის შემდგომი განვითარება მნიშვნელოვან პერსპექტივას ქმნის უფრო უსაფრთხო და უფრო ეფექტური მედიკამენტების შესაქმნელად, და შესაძლოა არსებითად გარდაქმნას ფარმაცევტული კვლევის თანამედროვე ლანდშაფტი.

1.3.4 მასპინძელ-მიკრობიოტას ურთიერთქმედება

ადამიანის სხეულში და მის გარშემო ბინადრობს 100 ტრილიონზე მეტი მიკროორგანიზმი [190], რომლებიც წარმოადგენს ჩვენი ბიოლოგიური ეკოსისტემის რთულ და განუყოფელ ნაწილს. ინდივიდის ჯანმრთელობა განისაზღვრება არა მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორებით, არამედ ასევე მიკრობიოტის ბალანსითა და მისი აქტივობით. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი (GI) წარმოადგენს ამ მიკროორგანიზმების ერთ-ერთ ძირითად რეზერვუარს და მასში ბინადრობს დაახლოებით 1,000 სხვადასხვა ბაქტერიული სახეობა, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ზოგადი ჯანმრთელობისა და ორგანიზმის კეთილდღეობის შენარჩუნებაში [191,192]. ადამიანში როგორც კუჭი, ისე ნაწლავი მჭიდროდ არის დაკავშირებული მიკრობიოტასთან, და მიკროორგანიზმები ჩვეულებრივ გვხვდება ლორწოვან ზედაპირებზე და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სანათურში [193]. ეს მიკროორგანიზმები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ მასპინძლის კუჭ-ნაწლავის ბიოლოგიაზე. ნაწლავის მიკრობიოტა მოქმედებს როგორც ბუნებრივი ბარიერი, რომელიც ხელს უწყობს ნაწლავის ეპითელიუმის მთლიანობის შენარჩუნებას და აფერხებს პათოგენური მიკროორგანიზმების შეღწევას. გარდა ამისა, ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს: იმუნური პროცესებში, და კონკურენტულ ინჰიბიციაში [194,195]. კვლევებმა აჩვენა, რომ ნაწლავის მიკრობიოტა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მედიკამენტების მეტაბოლიზმსა და ეფექტურობაზე [196]. ხშირად მას უწოდებენ ადამიანის ორგანიზმის „მეორე გენომს“, რადგან იგი ფართო მასშტაბით არეგულირებს ჯანმრთელობის სხვადასხვა ასპექტს. თუმცა, მიუხედავად ამ პროგრესისა, მასპინძელსა და მიკრობიოტას შორის ურთიერთქმედების ზუსტი როლი კუჭ-ნაწლავის დაავადებების განვითარებაში კვლავ ბოლომდე არ არის გარკვეული [197,198].

ორგანოიდების ტექნოლოგიის განვითარებამ მნიშვნელოვნად შეცვალა კუჭ-ნაწლავის მიკროეკოლოგიის შესწავლის მიდგომები. მკვლევრებმა დაადგინეს, რომ ნაწლავის სიმბიოზური ბაქტერიების, მაგალითად რძემჟავა ბაქტერიების, თანაკულტივირება კუჭ-ნაწლავის ორგანოიდებთან ხელს უწყობს ორგანოიდების პროლიფერაციას და მათ Paneth-ის უჯრედებად დიფერენცირებას [199]. ეს ტექნოლოგია ეფექტურად იმეორებს მასპინძელსა და მიკროორგანიზმებს შორის ურთიერთქმედებას ნაწლავში და ქმნის მყარ პლატფორმას ნაწლავის მიკრობული ინფექციების მოდელების შესაქმნელად. თანამედროვე კვლევები იყენებს Lgr5+ ნაწლავის ღეროვანი უჯრედებიდან (ISCs) და hiPSC-ებიდან მიღებულ ნაწლავის ორგანოიდულ მოდელებს, რათა შეისწავლონ ისეთი პათოგენების ურთიერთქმედება ნაწლავის ეპითელიუმთან, როგორიცაა: Clostridium difficile, Salmonella typhimurium, ენტეროჰემორაგიული Escherichia coli, და როტავირუსი [200]. მაგალითად, Hou და თანაავტორებმა [201] შექმნეს ინოვაციური თანაკულტივირების სისტემა, რომელიც მოიცავდა: Lactobacillus-ს, ნაწლავის lamina propria-ს ლიმფოციტებს, და Lgr5+ ISC ორგანოიდებს, და დაადგინეს, რომ Lactobacillus ასტიმულირებს ინტერლეიკინ-22-ის (IL-22) სეკრეციას ნაწლავის ლიმფოციტებისგან. გარდა ამისა, კვლევებმა აჩვენა, რომ Lgr5+ ISC-ებიდან მიღებული ადამიანის წვრილი ნაწლავის ორგანოიდები შეიძლება დაინფიცირდეს ადამიანის ნოროვირუსით, რაც ქმნის მნიშვნელოვან შესაძლებლობას ვირუსის: ევოლუციის, იმუნოლოგიური მექანიზმების, და პათოგენეზის შესასწავლად [168]. ამავე დროს, კვლევებმა შესაძლებელი გახადა მასპინძლის ინფექციისადმი მგრძნობელობის ფაქტორების იდენტიფიცირება და ასევე პრევენციული მიდგომების შესწავლა. კონკრეტულ ექსპერიმენტებში, Clostridium difficile-ის მიკროინექციამ ადამიანის iPSC-ებიდან მიღებულ წვრილი ნაწლავის ორგანოიდებში გამოიწვია ნატრიუმ/წყალბადის ცვლის ფაქტორი 3-ის (NHE3) ექსპრესიის დაქვეითება, რაც ასოცირებული იყო დიარეის განვითარებასთან [202]. ანალოგიურად, Salmonella typhimurium-ის მიკროინექციამ ამ ორგანოიდებში აჩვენა ნაწლავის ეპითელური ბარიერის დაზიანება და ტრანსკრიფციული პროფილების ცვლილება, რაც ნათლად წარმოაჩენს ორგანოიდული მოდელის მნიშვნელობას Salmonella-ასოცირებული ენტერიტის მოლეკულური მექანიზმების შესასწავლად [203]. გარდა ამისა, ორგანოიდებმა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა Helicobacter pylori-ის ინფექციის პათოგენეზის კვლევაშიც. მაგალითად, McCracken

დაადგინა, რომ Helicobacter pylori-ის შეყვანა კუჭის ორგანოიდებში იწვევდა CagA-ს დაკავშირებას ეპითელური უჯრედების c-Met რეცეპტორთან, რაც შემდგომში იწვევდა მის ზედმეტ ექსპრესიას [53]. ეს ტრანსფორმაციულ გავლენას ბიომედიცინაზე. მათ აჩვენეს ეფექტურობა სხვადასხვა სფეროში - დაწყებული ფუნდამენტური სამეცნიერო კვლევით და დამთავრებული ბიომედიცინური გამოყენებით. ეს



სურათი 2. ორგანოიდური ტექნოლოგიის გამოყენება. ეს სქემატური დიაგრამა ასახავს ორგანოიდების მრავალფეროვან გამოყენებას სხვადასხვა სფეროში, მათ შორის რეგენერაციულ მედიცინაში, გენეტიკურ დაავადებებში, ინფექციურ დაავადებებში, კიბოს კვლევაში, წამლების აღმოჩენაში, ტოქსიურობის შეფასებასა და მასპინძელ-მიკრობიოტას ურთიერთქმედებაში.

კვლევები მკაფიოდ უსვამს ხაზს ორგანოიდების ტექნოლოგიის პოტენციალს კუჭ-ნაწლავის ინფექციების ეფექტური სამკურნალო მიდგომების განვითარებაში.

2. დასკვნა და პერსპექტივები

შეჯამების სახით, შეიძლება ითქვას, რომ ორგანოიდები წარმოადგენენ ბიომედიცინაში ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს და ინოვაციურ მიღწევას, რომელიც მრავალმხრივი გამოყენებით მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ადამიანის ბიოლოგიის გაგებას (სურ. 2). ორგანოიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ რეგენერაციულ მედიცინაში, რადგან ისინი იძლევა შესაძლებლობას ჩატარდეს კვლევები ქსოვილების რეგენერაციისა და ღეროვანი უჯრედების თერაპიების მიმართულებით. მათი უნარი, რომ მაღალი სიზუსტით მოდელირდეს ისეთი დაავადებები, როგორიცაა კიბო, და ამავე დროს გამოყენებულ იქნას როგორც მედიკამენტების აღმოჩენისა და ტოქსიურობის ტესტირების სანდო პლატფორმა, კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს მათ მნიშვნელობას. გარდა ამისა, ორგანოიდები გვაძლევს მნიშვნელოვან ინფორმაციას ადამიანის უჯრედებსა და მიკრობიოტას შორის ურთიერთქმედებების შესახებ, რაც აუმჯობესებს ჩვენს ცოდნას მათი როლის შესახებ როგორც ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში, ისე დაავადებების განვითარებაში. ზოგადად, ორგანოიდების მრავალფუნქციურობა და ადაპტაციის უნარი მათ აქცევს შეუცვლელ ინსტრუმენტად ინოვაციური თერაპიული სტრატეგიების ძიებაში, რაც ხელს უწყობს პროგრესს ზუსტი მედიცინისა და პერსონალიზებული ჯანდაცვის მიმართულებით. მათი უნარი შექმნას კავშირი ფუნდამენტურ კვლევასა და კლინიკურ პრაქტიკას შორის კიდევ ერთხელ ადასტურებს მათ ორგანოიდები, რომლებიც მიღებულია სხვადასხვა ტიპის ღეროვანი უჯრედებიდან, ერთმანეთისგან განსხვავდება განვითარების დონით, სიმწიფით და სტრუქტურული სირთულით. მათ საფუძველი ჩაუყარეს უნიკალური კულტივირების სისტემების შექმნას, რამაც მნიშვნელოვანი შესაძლებლობები გააჩინა დაავადებების მოდელირებისა და მედიკამენტების სკრინინგის მიმართულებით. თუმცა, მიუხედავად ამ პროგრესისა, ორგანოიდული სისტემების თანამედროვე მოდელებში კვლავ რჩება რიგი სერიოზული გამოწვევები. მიუხედავად იმისა, რომ მკვლევრებმა მიაღწიეს მნიშვნელოვან პროგრესს ისეთი ორგანოების სიცოცხლის უნარიანობისა და ფუნქციური დინამიკის შესწავლაში, როგორიცაა ტვინი [45], ღვიძლი [204] და ნაღვლის სადინარი [71] ცხოველურ მოდელებში, ჯერ კიდევ არსებობს მნიშვნელოვანი შეზღუდვები. მათ შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია: ორგანოიდების არასაკმარისი სიმწიფე, უჯრედული მრავალფეროვნების შეზღუდულობა, არასაკმარისი ვასკულარიზაცია, და ექსტრაცელულარული მატრიქსის (ECM) შემადგენლობასთან დაკავშირებული შეზღუდვები. ამ გამოწვევების გადალახვა კრიტიკულად მნიშვნელოვანია იმისათვის, რომ გაიზარდოს ორგანოიდების ეფექტურობა, სიზუსტე და და გამოყენებადობა როგორც სამეცნიერო კვლევაში, ისე კლინიკურ პრაქტიკაში (სურ. 3). ამჟამად in vitro პირობებში კულტივირებული ორგანოიდები სრულყოფილად ვერ იმეორებენ იმ უჯრედულ შემადგენლობასა და სიმწიფის დონეს, რომელიც in vivo პირობებში არსებულ ორგანოებს ახასიათებს, რის გამოც რთულდება ცოცხალი ქსოვილებისთვის დამახასიათებელი კომპლექსური გარემოს ზუსტი

სიმულაცია. ეს შეზღუდვა ძირითადად განპირობებულია უჯრედული განვითარების დინამიური ბუნებით, რომელიც მოითხოვს სხვადასხვა ზრდის ფაქტორების ზუსტ და ეტაპობრივ გამოთავისუფლებას, რათა უზრუნველყოფილი იყოს სხვადასხვა უჯრედული ტიპის დიფერენცირება. იმისათვის, რომ მიღწეულ იქნას მაღალი სიმწიფის მქონე ორგანოიდების შექმნის მიზანი, მკვლევრები აქტიურად მუშაობენ ამ გამოწვევების დაძლევაზე. ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი პროგრესი უკვე მიღწეულია განსაკუთრებით ტვინის ორგანოიდების კვლევაში, კერძოდ ადამიანის პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების (PSCs) გამოყენებით, რომლებიც გამოხატავს Sonic Hedgehog (SHH) ცილას. მკვლევრებმა წარმატებით შეიმუშავეს სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს SHH-ის კონტროლირებად გამოთავისუფლებას, რაც შესაძლებელს ხდის მისი კონცენტრაციის ზუსტ რეგულირებას სივრცითი მანძილის მიხედვით. ეს მიღწევა წარმოადგენს მნიშვნელოვან ნაბიჯს ორგანოიდების ტექნოლოგიის განვითარებაში და კიდევ უფრო გვაახლოებს უფრო ზუსტი, უფრო მომწიფებული და ფიზიოლოგიურად რელევანტური ორგანოიდული მოდელების შექმნის მიზანთან [205].

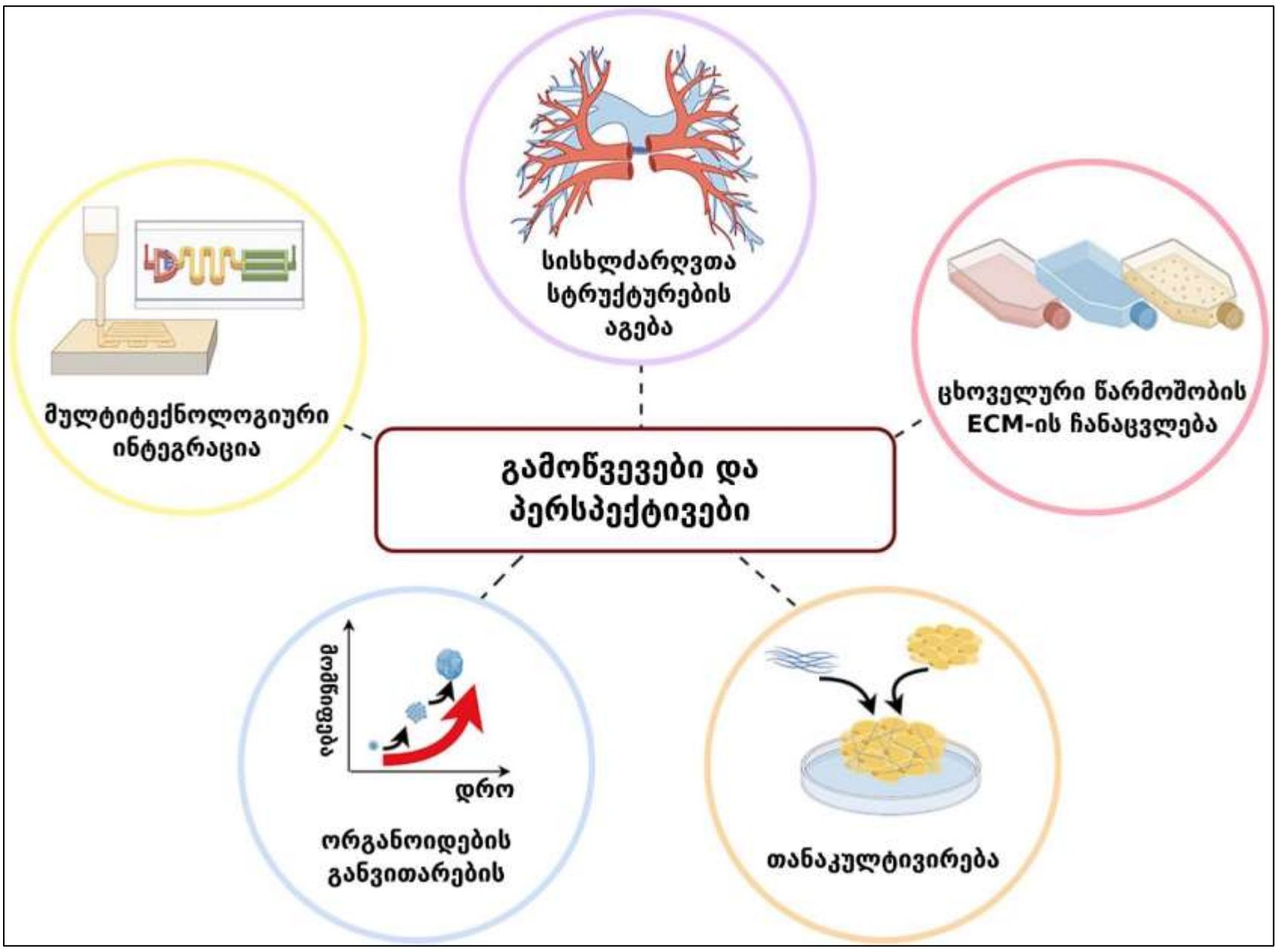
დღესდღეობით მიღებული ორგანოიდების უმეტესობა ზომით შეზღუდულია, რაც ძირითადად განპირობებულია სისხლძარღვებისა და ვასკულარული სტრუქტურების არარსებობით, რომლებიც აუცილებელია ნუტრიენტებისა და ჟანგბადის ადეკვატური მიწოდებისთვის. ფუნქციური ვასკულარული სისტემის გარეშე, ორგანოიდებში ხშირად ვითარდება მარაგის დეფიციტი, რაც განსაკუთრებით დიდი ზომის ორგანოიდებში იწვევს ნეკროზული ბირთვების წარმოქმნას [206]. ამ პრობლემის გადასაჭრელად, მკვლევრები აქტიურად მუშაობენ სხვადასხვა სტრატეგიის შემუშავებაზე, რომლებიც მიმართულია ორგანოიდებში ჟანგბადის მიწოდებისა და ნუტრიენტების ტრანსპორტის გაუმჯობესებაზე. ერთ-ერთ მთავარ მიდგომას წარმოადგენს ვასკულარული ქსელის ინტეგრირება ორგანოიდებში. ეს განვითარება არა მხოლოდ ზრდის ჟანგბადისა და ნუტრიენტების მიწოდების ეფექტურობას [45], არამედ უზრუნველყოფს მნიშვნელოვან სიგნალურ მექანიზმებს, რომლებიც არეგულირებს უჯრედების მიგრაციასა და დიფერენცირებას ორგანოიდების განვითარების პროცესში [207].

გარდა ამისა, ცხოველური წარმოშობის ექსტრაცელულარულ მატრიქსზე (ECM) დამოკიდებულება მნიშვნელოვნად აფერხებს ორგანოიდული მოდელების კლინიკურ ტრანსლაციას. ყველაზე ფართოდ გამოყენებული გელი, Matrigel, მიიღება Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) სარკომიდან და შეიცავს ECM-ის სხვადასხვა კომპონენტს, მათ შორის: ლამინინს, კოლაგენ IV-ს, ასევე ისეთ ზრდის ფაქტორებს, როგორიცაა: ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1 (IGF-1), თრომბოციტული წარმოშობის ზრდის ფაქტორი (PDGF), ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), და ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი β (TGF-β). თუმცა, მისი მაღალი კომპლექსურობა, რომელიც მოიცავს ათასობით ცილას, იწვევს პაჩებს შორის ვარიაბელობას და მექანიკური თვისებების არათანმიმდევრულობას, რაც საბოლოოდ განაპირობებს ექსპერიმენტული შედეგების არასაიმედოობას [208]. გარდა ამისა, Matrigel-ის წარმოება მოითხოვს თაგვებში სიმსივნეების გაზრდას, რაც თავის მხრივ აჩენს ეთიკურ საკითხებსაც. ამ გამოწვევების დასაძლევად, მკვლევრები აქტიურად იკვლევენ ალტერნატიულ მასალებს. პოტენციურ შემცვლელებს შორის განიხილება: ორგანოებიდან მიღებული დეცელულარიზებული ECM, იზოლირებული ECM კომპონენტები, გრაფენის ოქსიდი, და სინთეზური ჰიდროგელები. ამ ალტერნატივების მიზანია უზრუნველყოს უფრო სტაბილური, სტანდარტიზებული და ეთიკურად მისაღები გარემო ორგანოიდების კულტივირებისთვის, რაც საბოლოოდ მნიშვნელოვნად გაზრდის მათ კლინიკურ გამოყენებადობას [208–211].

ამავდროულად, მრავალორგანული პათოლოგიური მოდელების შექმნის შეზღუდულობა მნიშვნელოვნად აფერხებს ორგანოიდების გამოყენებას რეგენერაციულ მედიცინაში. ადამიანის ორგანოიდული სისტემები ძირითადად მხოლოდ ადამიანის სხეულის ცალკეულ ნაწილებს იმეორებს და ვერ ასახავს მთლიანი ორგანიზმის ინტეგრირებულ ბიოლოგიას. თუმცა, ეს გამოწვევა ნაწილობრივ შეიძლება გადაიჭრას თანაკულტივირების მეთოდების გამოყენებით. მაგალითად, მკვლევრებმა წარმატებით მოახდინეს ადამიანის ღეროვანი უჯრედებიდან მიღებული ნაწლავის ორგანოიდების ნერვული ქედის უჯრედებთან თანაკულტივირება, რამაც ხელი შეუწყო სხვადასხვა უჯრედულ ტიპებს შორის ფუნქციურ ურთიერთქმედებას [212]. ამასთანავე, მეცნიერებმა შეძლეს რამდენიმე ორგანოიდის ერთმანეთთან დაკავშირება, რათა შეესწავლათ ღვიძლს, პანკრეასსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს შორის არსებული კომუნიკაცია [213]. გარდა ამისა, organ-on-a-chip ტექნოლოგიის ინტეგრაციამ შესაძლებელი გახადა ისეთი სამგანზომილებიანი (3D) სისტემების შექმნა, რომლებიც უზრუნველყოფენ რამდენიმე წინასწარ ფორმირებული „ორგანოს“ ერთმანეთთან დაკავშირებასა და ფუნქციურ კომუნიკაციას [214,215]. ეს ინოვაციური მიდგომა მნიშვნელოვნად ზრდის კომპლექსური ბიოლოგიური პროცესებისა და დაავადებების შესწავლის შესაძლებლობას და ამავე დროს ქმნის საფუძველს უფრო ეფექტური რეგენერაციული თერაპიების განვითარებისთვის.

ორგანოიდების ტექნოლოგიის მომავალი დიდწილად დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად წარმატებით დაიძლევა ინდივიდუალური მიდგომების შეზღუდვები ისეთი ტექნოლოგიების ინტეგრაციის გზით, როგორიცაა: რეალურ დროში გამოსახულების მიღება, გენური რედაქტირება, organ-on-a-chip ტექნოლოგია, ბიოპრინტინგი და მიკროფლუიდიკა [216,217]. მაგალითად, Geyer და თანაავტორებმა [218] გამოიყენეს მიკროფლუიდიკაზე დაფუძნებული ორგანოიდული სისტემა, რათა შეესწავლათ ჰიპოქსიის გავლენა პანკრეასის სადინრის ადენოკარცინომაზე, ხოლო Tran და თანაავტორებმა [219] რეალურ დროში ვიზუალიზაციის მეთოდის გამოყენებით შეაფასეს 247 პროტეაზის ინჰიბიტორი, რომლებიც ხელს უშლიდა კისტების ფორმირებას ისე, რომ არ აფერხებდა ორგანოიდების ზრდას. ეს ინოვაციები ნათლად აჩვენებს ორგანოიდების ტექნოლოგიის მნიშვნელოვან

პოტენციალს კომპლექსური ბიოლოგიური პროცესების უკეთ გააზრებაში. თუმცა, ამ მიმართულებების დიდი ნაწილი ჯერ კიდევ საწყის, ექსპლორაციულ ეტაპზეა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მათი სრული პოტენციალის რეალიზებისთვის აუცილებელია დამატებითი კვლევები. როგორც ეს სფერო განვითარდება, მოსალოდნელია, რომ სამგანზომილებიანი (3D) ორგანოიდული სისტემები არსებულ ექსპერიმენტულ მოდელებს შეავსებს, გაამდიდრებს კვლევით გარემოს და კიდევ უფრო გააძლიერებს საფუძველს როგორც ფუნდამენტური, ისე კლინიკური კვლევებისთვის. ტექნოლოგიების ამგვარი ინტეგრაცია გვპირდება დაავადების მექანიზმების შესახებ ჩვენი ცოდნის გაღრმავებას და მიზანმიმართული თერაპიების შემუშავების გაუმჯობესებას, რაც საბოლოოდ ხელს შეუწყობს უფრო ეფექტური მკურნალობის დანერგვას და პაციენტთა შედეგების გაუმჯობესებას.



სურათი 3. ორგანოიდური ტექნოლოგიების გამოწვევები და პერსპექტივები. მიუხედავად იმისა, რომ ორგანოიდები სრულყოფილად ვერ იმეორებს in vivo ორგანოების სტრუქტურასა და სიმწიფის დონეს, ამ მიმართულებით აღინიშნება მნიშვნელოვანი პროგრესი, რომლის მიზანიც არის მაღალი სიმწიფის მქონე ორგანოიდების შექმნა მათ ზრდასა და განვითარებისთვის საჭირო ნივთიერებების ზუსტი კონტროლის გზით. არსებული შეზღუდვები მნიშვნელოვანწილად დაკავშირებულია სისხლძარღვებისა და ვასკულარული სტრუქტურების არარსებობასთან, რაც ზღუდავს ორგანოიდების ზომასა და ფუნქციურ განვითარებას. მკვლევრები აქტიურად მუშაობენ ისეთი სტრატეგიების განვითარებაზე, რომლებიც გააუმჯობესებენ ჟანგბადით უზრუნველყოფას და ნუტრიენტების მიწოდებას, ხოლო ვასკულარული ქსელის ინტეგრაცია ამ მიმართულებით ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ნაბიჯად მიიჩნევა. გარდა ამისა, ცხოველური წარმოშობის ექსტრაცელულარული მატრიქსის ალტერნატივების მოძიება შეიძლება მნიშვნელოვანი წინაპირობა გახდეს ორგანოიდების კლინიკური გამოყენებისთვის. თანაკულტივირების ტექნოლოგიები შესაძლებელს ხდის სხვადასხვა უჯრედულ პოპულაციას შორის ურთიერთქმედების შესწავლას დროითა და სივრცით კონტექსტში. სამომავლოდ, მოსალოდნელია, რომ ორგანოიდების ტექნოლოგია კიდევ უფრო განვითარდება და სხვადასხვა ახალ ტექნოლოგიასთან ინტეგრაციის გზით შეძლებს არსებული შეზღუდვების ეტაპობრივ გადალახვას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Kamb A. What's wrong with our cancer models? Nat Rev Drug Discov. 2005;4(2):161–5.

2. Yao Q, Cheng S, Pan Q, Yu J, Cao G, Li L, Cao H. Organoids: development and applications in disease models, drug discovery, precision medicine, and regenerative medicine. MedComm (2020). 2024;5(10):e735.

3. Scarano A, Khater AGA, Gehrke SA, Inchingolo F, Tari SR. Animal models for investigating osseointegration: an overview of implant research over the last three decades. J Funct Biomater. 2024;15(4):83.

4. Kostic AD, Howitt MR, Garrett WS. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. Genes Dev. 2013;27(7):701–18.

5. Smith E, Cochrane WJ. Cystic organoid teratoma: (report of a case). Can Med Assoc J. 1946;55(2):151–2.

6. Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Science. 2014;345(6194):1247125.

7. Weiss P, Taylor AC. Reconstitution of complete organs from single-cell suspensions of chick embryos in advanced stages of differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1960;46(9):1177–85.

8. Clevers H. Modeling development and disease with organoids. Cell. 2016;165(7):1586–97.

9. Stoker AW, Streuli CH, Martins-Green M, Bissell MJ. Designer microenvironments for the analysis of cell and tissue function. Curr Opin Cell Biol. 1990;2(5):864–74.

10. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature. 2009;459(7244):262–5.

11. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Nanki K, Ohta Y, Toshimitsu K, Nakazato Y, Kawasaki K, Uraoka T, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. Cell Stem Cell. 2016;18(6):827–38.

12. Sugimoto S, Kobayashi E, Fujii M, Ohta Y, Arai K, Matano M, Ishikawa K, Miyamoto K, Toshimitsu K, Takahashi S, Nanki K, et al. An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome. Nature. 2021;592(7852):99–104.

13. Sprangers J, Zaalberg IC, Maurice MM. Organoid-based modeling of intestinal development, regeneration, and repair. Cell Death Differ. 2021;28(1):95–107.

14. Li X, Francies HE, Secrier M, Perner J, Miremadi A, GaleanoDalmau N, Barendt WJ, Letchford L, Leyden GM, Goffin EK, Barthorpe A, et al. Organoid cultures recapitulate esophageal adenocarcinoma heterogeneity providing a model for clonality studies and precision therapeutics. Nat Commun. 2018;9(1):2983.

15. Chen YH, Yang WH, Ni C. Using esophagus organoid to explore the role of c-Myc in esophageal cancer initiation. Yi Chuan. 2021;43(6):601–14.

16. Balak JRA, Juksar J, Carlotti F, Lo Nigro A, de Koning EJP. Organoids from the human fetal and adult pancreas. Curr Diab Rep. 2019;19(12):160.

17. Schuth S, Le Blanc S, Krieger TG, Jabs J, Schenk M, Giese NA, Büchler MW, Eils R, Conrad C, Strobel O. Patientspecific modeling of stroma-mediated chemoresistance of pancreatic cancer using a three-dimensional organoid-fibroblast co-culture system. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):312.

18. Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen MM, Francies HE, Gavarró LM, Bradshaw CR, Allen GE, Arnes-Benito R, Sidorova O, Gaspersz MP, Georgakopoulos N, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. Nat Med. 2017;23(12):1424–35.

19. Brooks A, Liang X, Zhang Y, Zhao CX, Roberts MS, Wang H, Zhang L, Crawford DHG. Liver organoid as a 3D in vitro model for drug validation and toxicity assessment. Pharmacol Res. 2021;169:105608.

20. Song H, Weinstein HNW, Allegakoen P, Wadsworth MH II, Xie J, Yang H, Castro EA, Lu KL, Stohr BA, Feng FY, Carroll PR, et al. Single-cell analysis of human primary prostate cancer reveals the heterogeneity of tumor-associated epithelial cell states. Nat Commun. 2022;13(1):141.

21. Elbadawy M, Abugomaa A, Yamawaki H, Usui T, Sasaki K. Development of prostate cancer organoid culture models in basic medicine and translational research. Cancers (Basel). 2020;12(4):777.

22. Sachs N, de Ligt J, Kopper O, Gogola E, Bounova G, Weeber F, Balgobind AV, Wind K, Gracanin A, Begthel H, Korving J, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. Cell. 2018;172(1–2):373–86.e10.

23. Lagoutte E, Villeneuve C, Fraisier V, Krndija D, Deugnier MA, Chavrier P, Rossé C. A new pipeline for pathophysiological analysis of the mammary gland based on organoid transplantation and organ clearing. J Cell Sci. 2020;133(12):jcs242495.

24. Wilson HV. A new method by which sponges may be artificially reared. Science. 1907;25(649):912–5.

25. Evans M. Origin of mouse embryonal carcinoma cells and the possibility of their direct isolation into tissue culture. J Reprod Fertil. 1981;62(2):625–31.

26. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78(12):7634–8.

27. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282(5391):1145–7.

28. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007;131(5):861–72.

29. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;126(4):663–76.

30. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science. 2007;318(5858):1917–20.

31. Huch M, Koo BK. Modeling mouse and human development using organoid cultures. Development. 2015;142(18):3113–25.

32. Garreta E, Kamm RD, Chuva de Sousa Lopes SM, Lancaster MA, Weiss R, Trepat X, Hyun I, Montserrat N. Rethinking organoid technology through bioengineering. Nat Mater. 2021;20(2):145–55.

33. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, Okuda S, Sekiguchi K, Adachi T, Sasai Y. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. Nature. 2011;472(7341):51–6.

34. Eiraku M, Watanabe K, Matsuo-Takasaki M, Kawada M, Yonemura S, Matsumura M, Wataya T, Nishiyama A, Muguruma K, Sasai Y. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. Cell Stem Cell. 2008;3(5):519–32.

35. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, Homfray T, Penninger JM, Jackson AP, Knoblich JA. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature. 2013;501(7467):373–9.

36. Takasato M, Er PX, Becroft M, Vanslambrouck JM, Stanley EG, Elefanty AG, Little MH. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney. Nat Cell Biol. 2014;16(1):118–26.

37. Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H, Nishinakamura R. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell. 2014;14(1):53–67.

38. Linnemann JR, Miura H, Meixner LK, Irmler M, Kloos UJ, Hirschi B, Bartsch HS, Sass S, Beckers J, Theis FJ, Gabka C, et al. Quantification of regenerative potential in primary human mammary epithelial cells. Development. 2015;142(18):3239–51.

39. Jamieson PR, Dekkers JF, Rios AC, Fu NY, Lindeman GJ, Visvader JE. Derivation of a robust mouse mammary organoid system for studying tissue dynamics. Development. 2017;144(6):1065–71.

40. Maimets M, Rocchi C, Bron R, Pringle S, Kuipers J, Giepmans BN, Vries RG, Clevers H, de Haan G, van Os R, Coppes RP. Long-term in vitro expansion of salivary gland stem cells driven by Wnt signals. Stem Cell Rep. 2016;6(1):150–62.

41. Ren W, Lewandowski BC, Watson J, Aihara E, Iwatsuki K, Bachmanov AA, Margolskee RF, Jiang P. Single Lgr5- or Lgr6- expressing taste stem/progenitor cells generate taste bud cells ex vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(46):16401–6.

42. Shi Y, Inoue H, Wu JC, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(2):115–30.

43. Qian X, Nguyen HN, Song MM, Hadiono C, Ogden SC, Hammack C, Yao B, Hamersky GR, Jacob F, Zhong C, Yoon KJ, et al. Brain-region-specific organoids using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure. Cell. 2016;165(5):1238–54.

44. Lancaster MA, Corsini NS, Wolfinger S, Gustafson EH, Phillips AW, Burkard TR, Otani T, Livesey FJ, Knoblich JA. Guided self-organization and cortical plate formation in human brain organoids. Nat Biotechnol. 2017;35(7):659–66.

45. Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, Li H, Fernandes S, Quang D, Johnston S, Parylak SL, Jin X, Gage FH. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. Nat Biotechnol. 2018;36(5):432–41.

46. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, van den Brink S, Geurts V, Beumer J, Clevers H. Establishment and culture of human intestinal organoids derived from adult stem cells. Curr Protoc Immunol. 2020;130(1):e106.

47. Xu H, Jiao D, Liu A, Wu K. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. J Hematol Oncol. 2022;15(1):58.

48. Rookmaaker MB, Schutgens F, Verhaar MC, Clevers H. Development and application of human adult stem or progenitor cell organoids. Nat Rev Nephrol. 2015;11(9):546–54.

49. Simmini S, Bialecka M, Huch M, Kester L, van de Wetering M, Sato T, Beck F, van Oudenaarden A, Clevers H, Deschamps J. Transformation of intestinal stem cells into gastric stem cells on loss of transcription factor Cdx2. Nat Commun. 2014;5:5728.

50. Cheng LK, O'Grady G, Du P, Egbuji JU, Windsor JA, Pullan AJ. Gastrointestinal system. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2010;2(1):65–79.

51. Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, Sato T, Stange DE, Begthel H, van den Born M, Danenberg E, et al. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. Cell Stem Cell. 2010;6(1):25–36.

52. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, Kuhar MF, Vallance JE, Tolle K, Hoskins EE, Kalinichenko VV, Wells SI, Zorn AM, Shroyer NF, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. Nature. 2011;470(7332):105–9.

53. McCracken KW, Catá EM, Crawford CM, Sinagoga KL, Schumacher M, Rockich BE, Tsai YH, Mayhew CN, Spence JR, Zavros Y, Wells JM. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. Nature. 2014;516(7531):400–4.

54. Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, Huch M, Begthel H, Kujala P, Vries R, Peters PJ, Clevers H. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. Gastroenterology. 2015;148(1):126–36.e6.

55. Schlaermann P, Toelle B, Berger H, Schmidt SC, Glanemann M, Ordemann J, Bartfeld S, Mollenkopf HJ, Meyer TF. A novel human gastric primary cell culture system for modelling Helicobacter pylori infection in vitro. Gut. 2016;65(2):202–13.

56. Brassard JA, Lutolf MP. Engineering stem cell self-organization to build better organoids. Cell Stem Cell. 2019;24(6):860–76.

57. McCracken KW, Aihara E, Martin B, Crawford CM, Broda T, Treguier J, Zhang X, Shannon JM, Montrose MH, Wells JM. Wnt/β-catenin promotes gastric fundus specification in mice and humans. Nature. 2017;541(7636):182–7.

58. Schumacher MA, Aihara E, Feng R, Engevik A, Shroyer NF, Ottemann KM, Worrell RT, Montrose MH, Shivdasani RA, Zavros Y. The use of murine-derived fundic organoids in studies of gastric physiology. J Physiol. 2015;593(8):1809–27.

59. DiMarco RL, Dewi RE, Bernal G, Kuo C, Heilshorn SC. Protein-engineered scaffolds for in vitro 3D culture of primary adult intestinal organoids. Biomater Sci. 2015;3(10):1376–85.

60. Gjorevski N, Sachs N, Manfrin A, Giger S, Bragina ME, Ordóñez-Morán P, Clevers H, Lutolf MP. Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture. Nature. 2016;539(7630):560–4.

61. Brassard JA, Nikolaev M, Hübscher T, Hofer M, Lutolf MP. Recapitulating macro-scale tissue self-organization through organoid bioprinting. Nat Mater. 2021;20(1):22–9.

62. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug metabolism in the liver. Clin Liver Dis. 2017;21(1):1–20.

63. Zaret KS. From endoderm to liver bud: paradigms of cell type specification and tissue morphogenesis. Curr Top Dev Biol. 2016;117:647–69.

64. Huch M, Dorrell C, Boj SF, van Es JH, Li VS, van de Wetering M, Sato T, Hamer K, Sasaki N, Finegold MJ, Haft A, et al. In vitro expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. Nature. 2013;494(7436):247–50.

65. Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, Ellis E, van Wenum M, Fuchs SA, de Ligt J, van de Wetering M, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. Cell. 2015;160(1– 2):299–312.

66. Hu H, Gehart H, Artegiani B, Löpez-Iglesias C, Dekkers F, Basak O, van Es J, Chuva de Sousa Lopes SM, Begthel H, Korving J, van den Born M, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids. Cell. 2018;175(6):1591–606.e19.

67. Peng WC, Logan CY, Fish M, Anbarchian T, Aguisanda F, Álvarez-Varela A, Wu P, Jin Y, Zhu J, Li B, Grompe M, et al. Inflammatory cytokine TNFα promotes the longterm expansion of primary hepatocytes in 3D culture. Cell. 2018;175(6):1607–19.e15.

68. Wang S, Wang X, Tan Z, Su Y, Liu J, Chang M, Yan F, Chen J, Chen T, Li C, Hu J, et al. Human ESC-derived expandable hepatic organoids enable therapeutic liver repopulation and pathophysiological modeling of alcoholic liver injury. Cell Res. 2019;29(12):1009–26.

69. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, Aoyama S, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. Nature. 2013;499(7459):481–4.

70. Shek D, Chen D, Read SA, Ahlenstiel G. Examining the gutliver axis in liver cancer using organoid models. Cancer Lett. 2021;510:48–58.

71. Sampaziotis F, Muraro D, Tysoe OC, Sawiak S, Beach TE, Godfrey EM, Upponi SS, Brevini T, Wesley BT, Garcia-Bernardo J, Mahbubani K, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver. Science. 2021;371(6531):839–46.

72. Kelley KW, Paşca SP. Human brain organogenesis: toward a cellular understanding of development and disease. Cell. 2022;185(1):42–61.

73. Qian X, Song H, Ming GL. Brain organoids: advances, applications and challenges. Development. 2019;146(8):dev166074.

74. Ishii K. Reconstruction of dissociated chick brain cells in rotation-mediated culture. Cytologia (Tokyo). 1966;31(1):89–8.

75. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science. 1992;255(5052):1707–10.

76. Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, Brüstle O, Thomson JA. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol. 2001;19(12):1129–33.

77. Elkabetz Y, Panagiotakos G, Al Shamy G, Socci ND, Tabar V, Studer L. Human ES cell-derived neural rosettes reveal a functionally distinct early neural stem cell stage. Genes Dev. 2008;22(2):152–65.

78. Kim JE, O'Sullivan ML, Sanchez CA, Hwang M, Israel MA, Brennand K, Deerinck TJ, Goldstein LS, Gage FH, Ellisman MH, Ghosh A. Investigating synapse formation and function using human pluripotent stem cell-derived neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(7):3005–10.

79. Li XJ, Zhang X, Johnson MA, Wang ZB, Lavaute T, Zhang SC. Coordination of sonic hedgehog and Wnt signaling determines ventral and dorsal telencephalic neuron types from human embryonic stem cells. Development. 2009;136(23):4055–63.

80. Seaberg RM, van der Kooy D. Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors. J Neurosci. 2002;22(5):1784–93.

81. Fasano CA, Chambers SM, Lee G, Tomishima MJ, Studer L. Efficient derivation of functional floor plate tissue from human embryonic stem cells. Cell Stem Cell. 2010;6(4):336–47.

82. Li XJ, Du ZW, Zarnowska ED, Pankratz M, Hansen LO, Pearce RA, Zhang SC. Specification of motoneurons from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol. 2005;23(2):215–21.

83. Watanabe K, Ueno M, Kamiya D, Nishiyama A, Matsumura M, Wataya T, Takahashi JB, Nishikawa S, Nishikawa S, Muguruma K, Sasai Y. A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells. Nat Biotechnol. 2007;25(6):681–6.

84. Kadoshima T, Sakaguchi H, Nakano T, Soen M, Ando S, Eiraku M, Sasai Y. Self-organization of axial polarity, insideout layer pattern, and species-specific progenitor dynamics in human ES cell-derived neocortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(50):20284–9.

85. Danjo T, Eiraku M, Muguruma K, Watanabe K, Kawada M, Yanagawa Y, Rubenstein JL, Sasai Y. Subregional specification of embryonic stem cell-derived ventral telencephalic tissues by timed and combinatory treatment with extrinsic signals. J Neurosci. 2011;31(5):1919–33.

86. Muguruma K, Nishiyama A, Ono Y, Miyawaki H, Mizuhara E, Hori S, Kakizuka A, Obata K, Yanagawa Y, Hirano T, Sasai Y. Ontogeny-recapitulating generation and tissue integration of ES cell-derived Purkinje cells. Nat Neurosci. 2010;13(10):1171–80.

87. Su HL, Muguruma K, Matsuo-Takasaki M, Kengaku M, Watanabe K, Sasai Y. Generation of cerebellar neuron precursors from embryonic stem cells. Dev Biol. 2006;290(2):287–96.

88. Jo J, Xiao Y, Sun AX, Cukuroglu E, Tran HD, Göke J, Tan ZY, Saw TY, Tan CP, Lokman H, Lee Y, et al. Midbrain-like organoids from human pluripotent stem cells contain functional dopaminergic and neuromelanin-producing neurons. Cell Stem Cell. 2016;19(2):248–57.

89. Sakaguchi H, Kadoshima T, Soen M, Narii N, Ishida Y, Ohgushi M, Takahashi J, Eiraku M, Sasai Y. Generation of functional hippocampal neurons from self-organizing human embryonic stem cell-derived dorsomedial telencephalic tissue. Nat Commun. 2015;6:8896.

90. Muguruma K, Nishiyama A, Kawakami H, Hashimoto K, Sasai Y. Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. Cell Rep. 2015;10(4):537–50.

91. Zeng Z, Huang B, Parvez RK, Li Y, Chen J, Vonk AC, Thornton ME, Patel T, Rutledge EA, Kim AD, Yu J, et al. Generation of patterned kidney organoids that recapitulate the adult kidney collecting duct system from expandable ureteric bud progenitors. Nat Commun. 2021;12(1):3641.

92. Little MH, Combes AN. Kidney organoids: accurate models or fortunate accidents. Genes Dev. 2019;33(19–20):1319–45.

93. Barnett LMA, Cummings BS. Nephrotoxicity and renal pathophysiology: a contemporary perspective. Toxicol Sci. 2018;164(2):379–90.

94. Unbekandt M, Davies JA. Dissociation of embryonic kidneys followed by reaggregation allows the formation of renal tissues. Kidney Int. 2010;77(5):407–16.

95. Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, Gallegos T, Suzuki K, Okamura D, Wu MZ, Dubova I, Esteban CR, Montserrat N, Campistol JM, et al. Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells. Nat Cell Biol. 2013;15(12):1507–15.

96. Takasato M, Er PX, Chiu HS, Maier B, Baillie GJ, Ferguson C, Parton RG, Wolvetang EJ, Roost MS, Sousa Chuva de Lopes SM, Little MH. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. Nature. 2015;526(7574):564–8.

97. Hale LJ, Howden SE, Phipson B, Lonsdale A, Er PX, Ghobrial I, Hosawi S, Wilson S, Lawlor KT, Khan S, Oshlack A, et al. 3D organoid-derived human glomeruli for personalised podocyte disease modelling and drug screening. Nat Commun. 2018;9(1):5167.

98. Homan KA, Gupta N, Kroll KT, Kolesky DB, Skylar-Scott M, Miyoshi T, Mau D, Valerius MT, Ferrante T, Bonventre JV, Lewis JA, et al. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids in vitro. Nat Methods. 2019;16(3):255–62.

99. Low JH, Li P, Chew EGY, Zhou B, Suzuki K, Zhang T, Lian MM, Liu M, Aizawa E, Rodriguez Esteban C, Yong KSM, et al. Generation of human PSC-derived kidney organoids with patterned nephron segments and a de novo vascular network. Cell Stem Cell. 2019;25(3):373–87.e9.

100. Morizane R, Lam AQ, Freedman BS, Kishi S, Valerius MT, Bonventre JV. Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury. Nat Biotechnol. 2015;33(11):1193–200.

101. Lemos DR, McMurdo M, Karaca G, Wilflingseder J, Leaf IA, Gupta N, Miyoshi T, Susa K, Johnson BG, Soliman K, Wang G, et al. Interleukin-1β activates a MYC-dependent metabolic switch in kidney stromal cells necessary for progressive tubulointerstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol. 2018;29(6):1690–705.

102. Czerniecki SM, Cruz NM, Harder JL, Menon R, Annis J, Otto EA, Gulieva RE, Islas LV, Kim YK, Tran LM, Martins TJ, et al. High-throughput screening enhances kidney organoid differentiation from human pluripotent stem cells and enables automated multidimensional phenotyping. Cell Stem Cell. 2018;22(6):929–40.e4.

103. Yousef Yengej FA, Jansen J, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Clevers H. Kidney organoids and tubuloids. Cells. 2020;9(6):1326.

104. Lawlor KT, Vanslambrouck JM, Higgins JW, Chambon A, Bishard K, Arndt D, Er PX, Wilson SB, Howden SE, Tan KS, Li F, et al. Cellular extrusion bioprinting improves kidney organoid reproducibility and conformation. Nat Mater. 2021;20(2):260–71.

105. van den Berg CW, Ritsma L, Avramut MC, Wiersma LE, van den Berg BM, Leuning DG, Lievers E, Koning M, Vanslambrouck JM, Koster AJ, Howden SE, et al. Renal subcapsular transplantation of PSC-derived kidney organoids induces neo-vasculogenesis and significant glomerular and tubular maturation in vivo. Stem Cell Reports. 2018;10(3):751–65.

106. Bantounas I, Ranjzad P, Tengku F, Silajdžić E, Forster D, Asselin MC, Lewis P, Lennon R, Plagge A, Wang Q, Woolf AS, et al. Generation of functioning nephrons by implanting human pluripotent stem cell-derived kidney progenitors. Stem Cell Reports. 2018;10(3):766–79.

107. Morrisey EE, Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. Dev Cell. 2010;18(1):8–23.

108. Deprez M, Zaragosi LE, Truchi M, Becavin C, Ruiz García S, Arguel MJ, Plaisant M, Magnone V, Lebrigand K, Abelanet S, Brau F, et al. A single-cell atlas of the human healthy airways. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(12):1636–45.

109. Alysandratos KD, Herriges MJ, Kotton DN. Epithelial stem and progenitor cells in lung repair and regeneration. Annu Rev Physiol. 2021;83:529–50.

110. Yoshida Y, Hilborn V, Freeman AE. Fine structural identification of organoid mouse lung cells cultured on a pigskin substrate. In Vitro. 1980;16(11):994–1006.

111. Longmire TA, Ikonomou L, Hawkins F, Christodoulou C, Cao Y, Jean JC, Kwok LW, Mou H, Rajagopal J, Shen SS, Dowton AA, et al. Efficient derivation of purified lung and thyroid progenitors from embryonic stem cells. Cell Stem Cell. 2012;10(4):398–411.

112. Wong AP, Bear CE, Chin S, Pasceri P, Thompson TO, Huan LJ, Ratjen F, Ellis J, Rossant J. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein. Nat Biotechnol. 2012;30(9):876–82.

113. Huang SX, Islam MN, O'Neill J, Hu Z, Yang YG, Chen YW, Mumau M, Green MD, Vunjak-Novakovic G, Bhattacharya J, Snoeck HW. Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol. 2014;32(1):84–91.

114. Dye BR, Hill DR, Ferguson MA, Tsai YH, Nagy MS, Dyal R, Wells JM, Mayhew CN, Nattiv R, Klein OD, White ES, et al. In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids. Elife. 2015;4:e05098.

115. Chen YW, Huang SX, de Carvalho ALRT, Ho SH, Islam MN, Volpi S, Notarangelo LD, Ciancanelli M, Casanova JL, Bhattacharya J, Liang AF, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. Nat Cell Biol. 2017;19(5):542–9.

116. Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen DD, Heo I, Böttinger L, Klay D, Weeber F, Huelsz-Prince G, Iakobachvili N, Amatngalim GD, de Ligt J, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling. EMBO J. 2019;38(4):e100300.

117. Archer F, Bobet-Erny A, Gomes M. State of the art on lung organoids in mammals. Vet Res. 2021;52(1):77.

118. Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, Lu Y, Clark CP, Xue Y, Randell SH, Hogan BL. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(31):12771–5.

119. Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, Randell SH, Noble PW, Hogan BL. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. J Clin Invest. 2013;123(7):3025–36.

120. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. Nature. 2014;507(7491):190–4.

121. Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, Brass DM, Auten RL, Hasegawa H, Wang F, Hogan BL. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. Cell Stem Cell. 2009;4(6):525–34.

122. Butler CR, Hynds RE, Gowers KH, Lee Ddo H, Brown JM, Crowley C, Teixeira VH, Smith CM, Urbani L, Hamilton NJ, Thakrar RM, et al. Rapid expansion of human epithelial stem cells suitable for airway tissue engineering. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(2):156–68.

123. Hild M, Jaffe AB. Production of 3-D airway organoids from primary human airway basal cells and their use in high-throughput screening. Curr Protoc Stem Cell Biol. 2016;37:Ie.9.1–Ie.9.15.

124. Chen H, Matsumoto K, Brockway BL, Rackley CR, Liang J, Lee JH, Jiang D, Noble PW, Randell SH, Kim CF, Stripp BR. Airway epithelial progenitors are region specific and show differential responses to bleomycin-induced lung injury. Stem Cells. 2012;30(9):1948–60.

125. Salahudeen AA, Choi SS, Rustagi A, Zhu J, van Unen V, de la O SM, Flynn RA, Margalef-Català M, Santos AJM, Ju J, Batish A, et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. Nature. 2020;588(7839):670–5.

126. Gonzalez RF, Allen L, Gonzales L, Ballard PL, Dobbs LG. HTII-280, a biomarker specific to the apical plasma membrane of human lung alveolar type II cells. J Histochem Cytochem. 2010;58(10):891–901.

127. Lamers MM, van der Vaart J, Knoops K, Riesebosch S, Breugem TI, Mykytyn AZ, Beumer J, Schipper D, Bezstarosti K, Koopman CD, Groen N, et al. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells. EMBO J. 2021;40(5):e105912.

128. Tiwari SK, Wang S, Smith D, Carlin AF, Rana TM. Revealing tissue-specific SARS-CoV-2 infection and host responses using human stem cell-derived lung and cerebral organoids. Stem Cell Reports. 2021;16(3):437–45.

129. Chiu MC, Li C, Liu X, Yu Y, Huang J, Wan Z, Xiao D, Chu H, Cai JP, Zhou B, Sit KY, et al. A bipotential organoid model of respiratory epithelium recapitulates high infectivity of SARS-CoV-2 Omicron variant. Cell Discov. 2022;8(1):57.

130. Spitalieri P, Centofanti F, Murdocca M, Scioli MG, Latini A, Di Cesare S, Citro G, Rossi A, Orlandi A, Miersch S, Sidhu SS, et al. Two different therapeutic approaches for SARS-CoV-2 in hiPSCs-derived lung organoids. Cells. 2022;11(7):1235.

131. Zomer HD, Trentin AG. Skin wound healing in humans and mice: challenges in translational research. J Dermatol Sci. 2018;90(1):3–12.

132. Sun BK, Siprashvili Z, Khavari PA. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds. Science. 2014;346(6212):941– 5.

133. Lee J, Böscke R, Tang PC, Hartman BH, Heller S, Koehler KR. Hair follicle development in mouse pluripotent stem cell-derived skin organoids. Cell Rep. 2018;22(1):242–54.

134. Sun H, Zhang YX, Li YM. Generation of skin organoids: potential opportunities and challenges. Front Cell Dev Biol. 2021;9:709824.

135. Lee J, Rabbani CC, Gao H, Steinhart MR, Woodruff BM, Pflum ZE, Kim A, Heller S, Liu Y, Shipchandler TZ, Koehler KR. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells. Nature. 2020;582(7812):399–404.

136. Spitalieri P, Talarico RV, Murdocca M, Fontana L, Marcaurelio M, Campione E, Massa R, Meola G, Serafino A, Novelli G, Sangiuolo F, et al. Generation and neuronal differentiation of hiPSCs from patients with myotonic dystrophy type 2. Front Physiol. 2018;9:967.

137. Rao L, Qian Y, Khodabukus A, Ribar T, Bursac N. Engineering human pluripotent stem cells into a functional skeletal muscle tissue. Nat Commun. 2018;9(1):126.

138. Lin CY, Yoshida M, Li LT, Ikenaka A, Oshima S, Nakagawa K, Sakurai H, Matsui E, Nakahata T, Saito MK. IPSCderived functional human neuromuscular junctions model the pathophysiology of neuromuscular diseases. JCI Insight. 2019;4(18):e124299.

139. Shahriyari M, Islam MR, Sakib SM, Rinn M, Rika A, Krüger D, Kaurani L, Gisa V, Winterhoff M, Anandakumar H, Shomroni O, et al. Engineered skeletal muscle recapitulates human muscle development, regeneration and dystrophy. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(6):3106–21.

140. Bannier-Hélaouët M, Post Y, Korving J, Trani Bustos M, Gehart H, Begthel H, Bar-Ephraim YE, van der Vaart J, Kalmann R, Imhoff SM, Clevers H. Exploring the human lacrimal gland using organoids and single-cell sequencing. Cell Stem Cell. 2021;28(7):1221–32.e7.

141. Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, Ishikawa Y, Imaizumi T, Suzuki K, Shibata S, Katayama T, Park SJ, Young RD, Quantock AJ, et al. Generation of 3D lacrimal gland organoids from human pluripotent stem cells. Nature. 2022;605(7908):126–31.

142. Conrady CD, Joos ZP, Patel BC. Review: the lacrimal gland and its role in dry eye. J Ophthalmol. 2016;2016:7542929.

143. Yu K, Bunya V, Maguire M, Asbell P, Ying GS; Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. Systemic conditions associated with severity of dry eye signs and symptoms in the dry eye assessment and management study. Ophthalmology. 2021;128(10):1384–92.

144. Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. Nat Rev Nephrol. 2022;18(12):745–61.

145. Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5^{+} stem cell. Nat Med. 2012;18(4):618–23.

146. Fordham RP, Yui S, Hannan NR, Soendergaard C, Madgwick A, Schweiger PJ, Nielsen OH, Vallier L, Pedersen RA, Nakamura T, Watanabe M, et al. Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. Cell Stem Cell. 2013;13(6):734–44.

147. Watson CL, Mahe MM, Múnera J, Howell JC, Sundaram N, Poling HM, Schweitzer JI, Vallance JE, Mayhew CN, Sun Y, Grabowski G, et al. An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells. Nat Med. 2014;20(11):1310–14.

148. Xiang T, Wang J, Li H. Current applications of intestinal organoids: a review. Stem Cell Res Ther. 2024;15(1):155.

149. Finkbeiner SR, Freeman JJ, Wieck MM, El-Nachef W, Altheim CH, Tsai YH, Huang S, Dyal R, White ES, Grikscheit TC, Teitelbaum DH, et al. Generation of tissueengineered small intestine using embryonic stem cell-derived human intestinal organoids. Biol Open. 2015;4(11):1462–72.

150. Kitano K, Schwartz DM, Zhou H, Gilpin SE, Wojtkiewicz GR, Ren X, Sommer CA, Capilla AV, Mathisen DJ, Goldstein AM, Mostoslavsky G, et al. Bioengineering of functional human induced pluripotent stem cell-derived intestinal grafts. Nat Commun. 2017;8(1):765.

151. Schweinlin M, Wilhelm S, Schwedhelm I, Hansmann J, Rietscher R, Jurowich C, Walles H, Metzger M. Development of an advanced primary human in vitro model of the small intestine. Tissue Eng Part C Methods. 2016;22(9):873–83.

152. Nie YZ, Zheng YW, Ogawa M, Miyagi E, Taniguchi H. Human liver organoids generated with single donor-derived multiple cells rescue mice from acute liver failure. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):5.

153. Sampaziotis F, Justin AW, Tysoe OC, Sawiak S, Godfrey EM, Upponi SS, Gieseck RL III, de Brito MC, Berntsen NL, Gómez-Vázquez MJ, Ortmann D, et al. Reconstruction of the mouse extrahepatic biliary tree using primary human extrahepatic cholangiocyte organoids. Nat Med. 2017;23(8):954–63.

154. Lakowski J, Welby E, Budinger D, Di Marco F, Di Foggia V, Bainbridge JWB, Wallace K, Gamm DM, Ali RR, Sowden JC. Isolation of human photoreceptor precursors via a cell surface marker panel from stem cell-derived retinal organoids and fetal retinae. Stem Cells. 2018;36(5):709–22.

155. Santos-Ferreira T, Völkner M, Borsch O, Haas J, Cimalla P, Vasudevan P, Carmeliet P, Corbeil D, Michalakis S, Koch E, Karl MO, et al. Stem cell-derived photoreceptor transplants differentially integrate into mouse models of cone-rod dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(7):3509–20.

156. Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, Wei Z, Oh TG, Tseng TW, Wang D, Cayabyab F, Dai Y, Yu RT, Liddle C, et al. Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes. Nature. 2020;586(7830):606–11.

157. Weiner AI, Jackson SR, Zhao G, Quansah KK, Farshchian JN, Neupauer KM, Littauer EQ, Paris AJ, Liberti DC, Scott Worthen G, Morrisey EE, et al. Mesenchyme-free expansion and transplantation of adult alveolar progenitor cells: steps toward cellbased regenerative therapies. NPJ Regen Med. 2019;4:17.

158. Myer H, Chupita S, Jnah A. Cystic fibrosis: back to the basics. Neonatal Netw. 2023;42(1):23–30.

159. Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NW, Bijvelds MJ, Scholte BJ, Nieuwenhuis EE, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. 2013;19(7):939–45.

160. Bershteyn M, Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Nene A, Wynshaw-Boris A, Kriegstein AR. Human iPSC-derived cerebral organoids model cellular features of lissencephaly and reveal prolonged mitosis of outer radial glia. Cell Stem Cell. 2017;20(4):435–49.e4.

161. Raja WK, Mungenast AE, Lin YT, Ko T, Abdurrob F, Seo J, Tsai LH. Self-organizing 3D human neural tissue derived from induced pluripotent stem cells recapitulate Alzheimer's disease phenotypes. PLoS ONE. 2016;11(9):e0161969.

162. Heo I, Dutta D, Schaefer DA, Iakobachvili N, Artegiani B, Sachs N, Boonekamp KE, Bowden G, Hendrickx APA, Willems RJL, Peters PJ, et al. Modelling Cryptosporidium infection in human small intestinal and lung organoids. Nat Microbiol. 2018;3(7):814–23.

163. Hui KPY, Ching RHH, Chan SKH, Nicholls JM, Sachs N, Clevers H, Peiris JSM, Chan MCW. Tropism, replication competence, and innate immune responses of influenza virus: an analysis of human airway organoids and ex-vivo bronchus cultures. Lancet Respir Med. 2018;6(11):846–54.

164. van Dijk LLA, Rijsbergen LC, Rubio BT, Schmitz KS, Gommers L, Comvalius AD, Havelaar A, van Amerongen G, Schepp R, Lamers MM, GeurtsvanKessel CH, et al. Virus neutralization assays for human respiratory syncytial virus using airway organoids. Cell Mol Life Sci. 2024;81(1):267.165. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimarães KP, Benazzato C, Almeida N, Pignatari GC, Romero S, Polonio CM, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. Nature. 2016;534(7606):267–71. 166. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R

, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, Nascimento JM, Brindeiro R, Tanuri A, Rehen SK. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. Science. 2016;352(6287):816–8.

167. Zhou J, Li C, Zhao G, Chu H, Wang D, Yan HH, Poon VK, Wen L, Wong BH, Zhao X, Chiu MC, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. Sci Adv. 2017;3(11):eaao4966.

168. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, Neill FH, Blutt SE, Zeng XL, Qu L, Kou B, et al. Replication of human noroviruses in stem cellderived human enteroids. Science. 2016;353(6306):1387–93.

169. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH, Van den Brink S, Van Houdt WJ, Pronk A, Van Gorp J, Siersema PD, Clevers H. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. Gastroenterology. 2011;141(5):1762–72.

170. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, Kennel KB, Ziegler PK, Szabó L, Bollrath J, Rieder D, et al. Colorectal cancer organoid-stroma biobank allows subtype-specific assessment of individualized therapy responses. Cancer Discov. 2023;13(10):2192–211.

171. Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Togasaki K, Matano M, Takahashi S, Kanai T, Sato T. Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer. Nat Chem Biol. 2022;18(6):605–14.

172. Yang H, Cheng J, Zhuang H, Xu H, Wang Y, Zhang T, Yang Y, Qian H, Lu Y, Han F, Cao L, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer. Cancer Cell. 2024;42(4):535–51.e8.

173. Ji S, Feng L, Fu Z, Wu G, Wu Y, Lin Y, Lu D, Song Y, Cui P, Yang Z, Sang C, et al. Pharmaco-proteogenomic characterization of liver cancer organoids for precision oncology. Sci Transl Med. 2023;15(706):eadg3358.

174. Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression. Cell Stem Cell. 2018;22(3):454– 67.e6.

175. Kopper O, de Witte CJ, Lõhmussaar K, Valle-Inclan JE, Hami N, Kester L, Balgobind AV, Korving J, Proost N, Begthel H, van Wijk LM, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity. Nat Med. 2019;25(5):838–49.

176. Seidlitz T, Merker SR, Rothe A, Zakrzewski F, von Neubeck C, Grützmann K, Sommer U, Schweitzer C, Schölch S, Uhlemann H, Gaebler AM, et al. Human gastric cancer modelling using organoids. Gut. 2019;68(2):207–17.

177. Yan HHN, Siu HC, Law S, Ho SL, Yue SSK, Tsui WY, Chan D, Chan AS, Ma S, Lam KO, Bartfeld S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening. Cell Stem Cell. 2018;23(6):882–97.e11.

178. Lo YH, Kolahi KS, Du Y, Chang CY, Krokhotin A, Nair A, Sobba WD, Karlsson K, Jones SJ, Longacre TA, Mah AT, et al. A CRISPR/Cas9-engineered ARID1A-deficient human gastric cancer organoid model reveals essential and nonessential modes of oncogenic transformation. Cancer Discov. 2021;11(6):1562–81.

179. Schafer ST, Mansour AA, Schlachetzki JCM, Pena M, Ghassemzadeh S, Mitchell L, Mar A, Quang D, Stumpf S, Ortiz IS, Lana AJ, et al. An in vivo neuroimmune organoid model to study human microglia phenotypes. Cell. 2023;186(10):2111–26.e20.

180. Novelli G, Spitalieri P, Murdocca M, Centanini E, Sangiuolo F. Organoid factory: the recent role of the human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) in precision medicine. Front Cell Dev Biol. 2022;10:1059579.

181. Crespo M, Vilar E, Tsai SY, Chang K, Amin S, Srinivasan T, Zhang T, Pipalia NH, Chen HJ, Witherspoon M, Gordillo M, et al. Colonic organoids derived from human induced pluripotent stem cells for modeling colorectal cancer and drug testing. Nat Med. 2017;23(7):878–84.

182. Qian X, Nguyen HN, Jacob F, Song H, Ming GL. Using brain organoids to understand Zika virus-induced microcephaly. Development. 2017;144(6):952–7.

183. Watanabe M, Buth JE, Vishlaghi N, de la Torre-Ubieta L, Taxidis J, Khakh BS, Coppola G, Pearson CA, Yamauchi K, Gong D, Dai X, et al. Self-organized cerebral organoids with human-specific features predict effective drugs to combat Zika virus infection. Cell Rep. 2017;21(2):517–32.

184. Zhou T, Tan L, Cederquist GY, Fan Y, Hartley BJ, Mukherjee S, Tomishima M, Brennand KJ, Zhang Q, Schwartz RE, Evans T, et al. High-content screening in hPSC-neural progenitors identifies drug candidates that inhibit Zika virus infection in fetal-like organoids and adult brain. Cell Stem Cell. 2017;21(2):274–83.e5.

185. Kozuka K, He Y, Koo-McCoy S, Kumaraswamy P, Nie B, Shaw K, Chan P, Leadbetter M, He L, Lewis JG, Zhong Z, et al. Development and characterization of a human and mouse intestinal epithelial cell monolayer platform. Stem Cell Rep. 2017;9(6):1976–90.

186. Qin X, Cao M, Peng T, Shan H, Lian W, Yu Y, Shui G, Li R. Features, potential invasion pathways, and reproductive health risks of microplastics detected in human uterus. Environ Sci Technol. 2024;58(24):10482–93.

187. Kasendra M, Luc R, Yin J, Manatakis DV, Kulkarni G, Lucchesi C, Sliz J, Apostolou A, Sunuwar L, Obrigewitch J, Jang KJ, et al. Duodenum Intestine-Chip for preclinical drug assessment in a human relevant model. Elife. 2020;9:e50135.

188. Zhang K, Xi J, Wang Y, Xue J, Li B, Huang Z, Zheng Z, Liang N, Wei Z. A microfluidic chip-based automated system for whole-course monitoring the drug responses of organoids. Anal Chem. 2024;96(24):10092–101.

189. Matthews JM, Schuster B, Kashaf SS, Liu P, Ben-Yishay R, Ishay-Ronen D, Izumchenko E, Shen L, Weber CR, Bielski M, Kupfer SS, et al. OrganoID: a versatile deep learning platform for tracking and analysis of single-organoid dynamics. PLoS Comput Biol. 2022;18(11):e1010584.

190. Ansaldo E, Farley TK, Belkaid Y. Control of immunity by the microbiota. Annu Rev Immunol. 2021;39:449–79.

191. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. World J Clin Cases. 2015;3(2):156–62.

192. Islam MM, Mahbub NU, Islam MA. Gut microorganism-mediated neutralization of mycotoxins: a promising approach to combat fungal toxicity. Adv Gut Microbiome Res. 2024;2024(1):8448547.

193. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. Methods Mol Biol. 2004;268:491–502.

194. Parker A, Lawson MAE, Vaux L, Pin C. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract. Environ Microbiol. 2018;20(7):2337–53.

195. Swanson HI. Drug metabolism by the host and gut microbiota: a partnership or rivalry? Drug Metab Dispos. 2015;43(10):1499–504.

196. Enright EF, Gahan CG, Joyce SA, Griffin BT. The impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. Yale J Biol Med. 2016;89(3):375–82.

197. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. Gastroenterology. 2014;146(6):1489–99.

198. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J. 2017;474(11):1823–36.

199. Shaffiey SA, Jia H, Keane T, Costello C, Wasserman D, Quidgley M, Dziki J, Badylak S, Sodhi CP, March JC, Hackam DJ. Intestinal stem cell growth and differentiation on a tubular scaffold with evaluation in small and large animals. Regen Med. 2016;11(1):45–61.

200. In JG, Foulke-Abel J, Estes MK, Zachos NC, Kovbasnjuk O, Donowitz M. Human mini-guts: new insights into intestinal physiology and host-pathogen interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(11):633–42.

201. Hou Q, Ye L, Liu H, Huang L, Yang Q, Turner JR, Yu Q. Lactobacillus accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22. Cell Death Differ. 2018;25(9):1657–70.

202. Engevik MA, Engevik KA, Yacyshyn MB, Wang J, Hassett DJ, Darien B, Yacyshyn BR, Worrell RT. Human Clostridium difficile infection: inhibition of NHE3 and microbiota profile. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015;308(6):G497–509.

203. Forbester JL, Goulding D, Vallier L, Hannan N, Hale C, Pickard D, Mukhopadhyay S, Dougan G. Interaction of salmonella enterica serovar Typhimurium with intestinal organoids derived from human induced pluripotent stem cells. Infect Immun. 2015;83(7):2926–34.

204. Takeishi K, Collin de l'Hortet A, Wang Y, Handa K, GuzmanLepe J, Matsubara K, Morita K, Jang S, Haep N, Florentino RM, Yuan F, et al. Assembly and function of a bioengineered human liver for transplantation generated solely from induced pluripotent stem cells. Cell Rep. 2020;31(9):107711.

205. Cederquist GY, Asciolla JJ, Tchieu J, Walsh RM, Cornacchia D, Resh MD, Studer L. Specification of positional identity in forebrain organoids. Nat Biotechnol. 2019;37(4):436–44.

206. Bhaduri A, Andrews MG, Mancia Leon W, Jung D, Shin D, Allen D, Jung D, Schmunk G, Haeussler M, Salma J, Pollen AA, et al. Cell stress in cortical organoids impairs molecular subtype specification. Nature. 2020;578(7793):142–8.

207. Mansour AA, Schafer ST, Gage FH. Cellular complexity in brain organoids: current progress and unsolved issues. Semin Cell Dev Biol. 2021;111:32–9.
208. Kozlowski MT, Crook CJ, Ku HT. Towards organoid culture without Matrigel. Commun Biol. 2021;4(1):1387.

209. Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids. Nat Rev Mater. 2021;6(5):402–20.

210. Sulaksono HLS, Annisa A, Ruslami R, Mufeeduzzaman M, Panatarani C, Hermawan W, Ekawardhani S, Joni IM. Recent advances in graphene oxide-based on organoid culture as disease model and cell behavior—a systematic literature review. Int J Nanomedicine. 2024;19:6201–28.

211. Lingard E, Dong S, Hoyle A, Appleton E, Hales A, Skaria E, Lawless C, Taylor-Hearn I, Saadati S, Chu Q, Miller AF, et al. Optimising a self-assembling peptide hydrogel as a Matrigel alternative for 3-dimensional mammary epithelial cell culture. Biomater Adv. 2024;160:213847.

212. Workman MJ, Mahe MM, Trisno S, Poling HM, Watson CL, Sundaram N, Chang CF, Schiesser J, Aubert P, Stanley EG, Elefanty AG, et al. Engineered human pluripotent-stem-cellderived intestinal tissues with a functional enteric nervous system. Nat Med. 2017;23(1):49–59.

213. Koike H, Iwasawa K, Ouchi R, Maezawa M, Giesbrecht K, Saiki N, Ferguson A, Kimura M, Thompson WL, Wells JM, Zorn AM, et al. Modelling human hepato-biliary-pancreatic organogenesis from the foregut-midgut boundary. Nature. 2019;574(7776):112–6.

214. Zhang C, Zhao Z, Abdul Rahim NA, van Noort D, Yu H. Towards a human-on-chip: culturing multiple cell types on a chip with compartmentalized microenvironments. Lab Chip. 2009;9(22):3185–92.

215. Zhang YS, Aleman J, Shin SR, Kilic T, Kim D, Mousavi Shaegh SA, Massa S, Riahi R, Chae S, Hu N, Avci H, et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(12):E2293–302.

216. Liu YC, Ansaryan S, Tan J, Broguiere N, Lorenzo-Martín LF, Homicsko K, Coukos G, Lütolf MP, Altug H. Nanoplasmonic single-tumoroid microarray for real-time secretion analysis. Adv Sci (Weinh). 2024;11(34):e2401539.

217. Kim J, Kim J, Jin Y, Cho SW. In situ biosensing technologies for an organ-on-a-chip. Biofabrication. 2023;15(4):2002.

218. Geyer M, Schreyer D, Gaul LM, Pfeffer S, Pilarsky C, Queiroz K. A microfluidic-based PDAC organoid system reveals the impact of hypoxia in response to treatment. Cell Death Discov. 2023;9(1):20.

219. Tran T, Song CJ, Nguyen T, Cheng SY, McMahon JA, Yang R, Guo Q, Der B, Lindström NO, Lin DC, McMahon AP. A scalable organoid model of human autosomal dominant polycystic kidney disease for disease mechanism and drug discovery. Cell Stem Cell. 2022;29(7):1083–101.e7