

UN NUEVO MODELO PRECLÍNICO: **LOS ORGANOIDES**

En el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa en Madrid cultivan organoides cerebrales. Se trata de tejidos que se generan in vitro utilizando células madre y que emulan el comportamiento de un órgano en miniatura. Los organoides servirán para investigar con mayor precisión enfermedades y el comportamiento de nuestros órganos. Este tipo de avances aportan importantes conocimientos sobre el funcionamiento de los órganos sanos y enfermos y prometen tener un gran impacto en el desarrollo de fármacos personalizados.



Marina Rodríguez Rubio, investigadora predoctoral Marie Curie en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

MUCHOS ENSAYOS CLÍNICOS SE VEN TRUNCADOS PORQUE LOS RESULTADOS OBSERVADOS

en el laboratorio, no se observan al testar los prometedores compuestos en humanos. La falta de translacionalidad es un problema bien conocido en el ámbito de la generación de fármacos por parte de la industria farmacéutica. Una de las razones por las que esto ocurre son las importantes diferencias que existen entre las especies que se usan como modelo (principalmente ratones) y los humanos. A pesar de la enorme utilidad de los modelos animales en investigación, no hay que olvidar que los humanos somos diferentes y nuestras células y tejidos pueden comportarse de forma distinta a las células y tejidos de los demás animales. Dependiendo del tejido estas

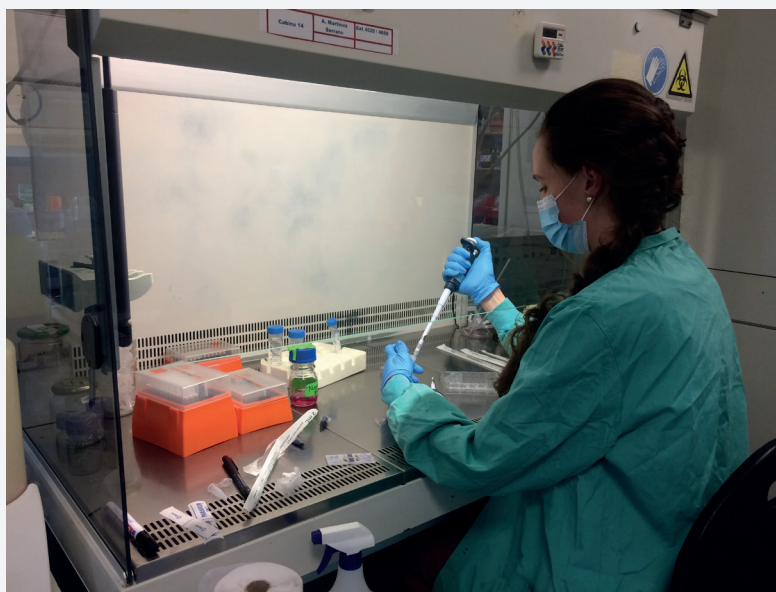
diferencias pueden ser más acuciantes, como en el caso del cerebro. Ciertas características del cerebro humano no están en absoluto presentes en el modelo de ratón, ciertos tipos celulares como las células glia radiales, o los pliegues de la corteza cerebral, o por supuesto, los genes de las células de ratón que no son los genes de las células humanas. Por ello, el desarrollo de fármacos en el campo de la neurociencia, es particularmente difícil, porque lo que funciona en ratones luego no funciona en humanos.

Para generar mejores modelos, que permitan estudiar mejor el cuerpo humano y sus enfermedades, hoy en día se pueden utilizar células madre. Las células madre tienen la capacidad de generar cualquier célula del cuerpo. Para ello, los investigadores tienen que ver

qué alimento y moléculas químicas hay que dar a las células madre para que generen las células que nos interesan, basándonos en cómo funciona este proceso durante el desarrollo embrionario. De esta forma durante los últimos años se han desarrollado protocolos que nos permiten obtener cualquier tipo celular a partir de células madre. Estos protocolos permiten generar células humanas de piel, de cerebro, de ojo ... en el laboratorio, para así poder estudiar cómo funcionan los órganos en el cuerpo. Sin embargo, este modelo es muy simplificado comparado con el cuerpo humano, por lo que para ciertos estudios hacen falta modelos más complejos que se asemejen más a la complejidad del cuerpo humano.

Por esta razón, se han desarrollado los organoides como nuevos modelos basados en el uso de células madre, pero con mayor complejidad que la "simple" generación de un tipo celular de interés. Un organoide por definición, es un conjunto de células que se organizan en tres dimensiones (3D) para generar distintos tipos celulares característicos de un órgano de interés, que interactúan entre sí y que permiten estudiar hasta cierto punto la funcionalidad de ese órgano. En el caso de organoides de cerebro, por ejemplo, se generan neuronas de distintos tipos y otras células del cerebro y se puede estudiar cómo se comunican entre sí. En el caso de organoides de intestino, por ejemplo, se generan células del epitelio intestinal y se puede estudiar la absorción de distintas sustancias a través de la pared intestinal de los organoides. En el caso de organoides de páncreas, por ejemplo, se generan las células responsables de la secreción de insulina y glucagón, y se puede estudiar cómo pueden influir distintos parámetros sobre la secreción de insulina. Actualmente se pueden generar organoides de todos los órganos del cuerpo. El uso de estos organoides en investigación tiene enormes ventajas ya que se generan a partir de células humanas por lo que los genes, las proteínas y las células en sí mismas presentes en los organoides, son humanos.

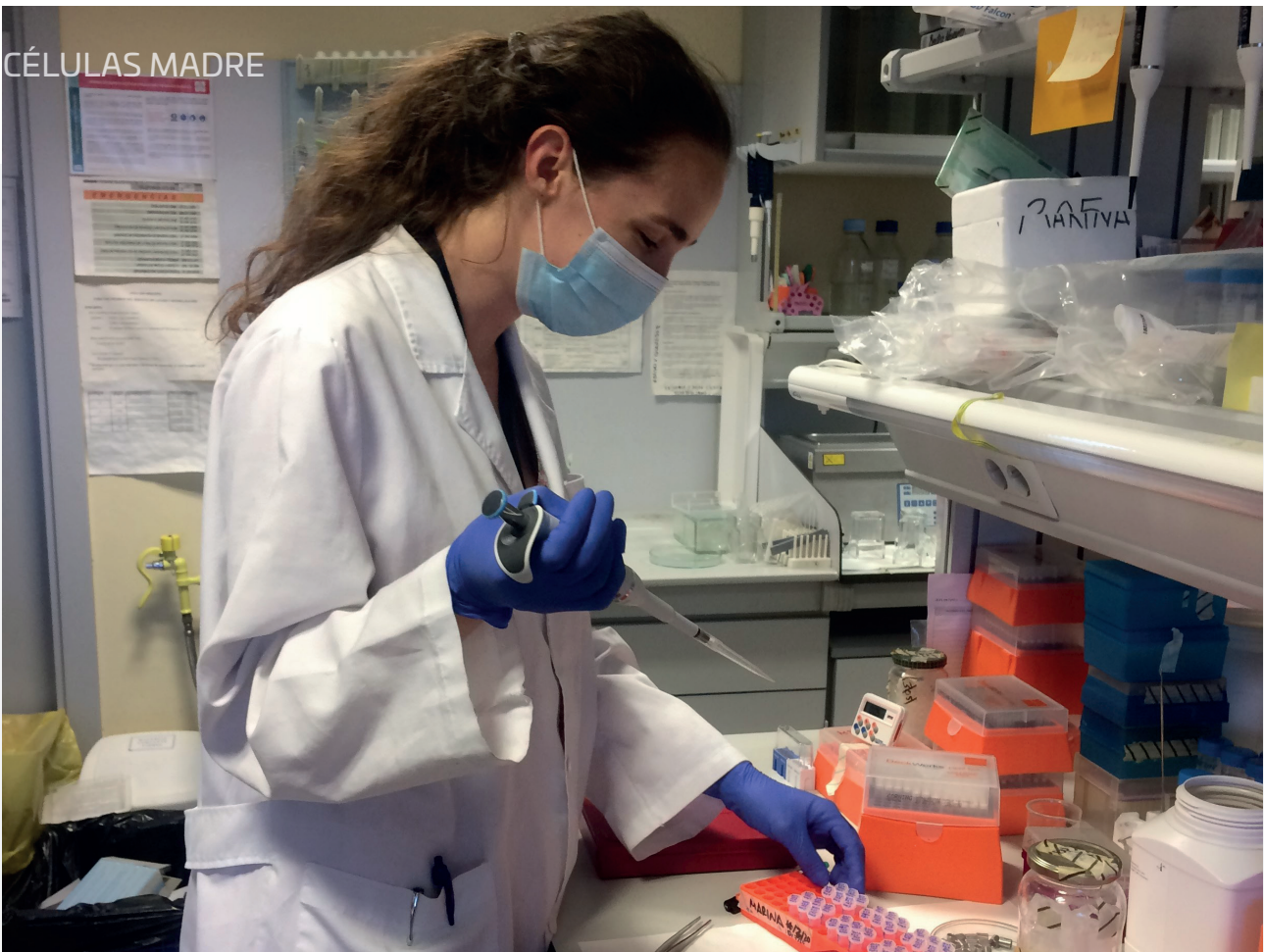
Los organoides, además de servir como modelo de los órganos sanos, se pueden modificar para que sirvan de modelo de ciertas enfermedades. En el caso de enfermedades monogénicas esto resulta muy sencillo, porque se pueden modificar las células de inicio para que contengan la mutación responsable de la enfermedad y se generan organoides con esas células. De esta forma



los organoides "enfermos" tienen características que se observan en el tejido enfermo. Por ejemplo, se han utilizado organoides para estudiar la microcefalia, que se caracteriza por un crecimiento reducido del cerebro y en los organoides con la mutación que genera microcefalia, se observa una reducción de la proliferación de los progenitores neurales. También se pueden modelar enfermedades más complejas, de las que no se conoce el responsable genético. En estos casos se utilizan células de la piel del paciente para generar células madre (estas células se llaman células pluripotentes inducidas, iPSCs), y esas células madre son las que se utilizan para generar los organoides. Por lo tanto, los organoides tienen los mismos genes que el individuo enfermo. Este procedimiento se ha utilizado para estudiar el síndrome de Miller-Dieker (MDS), por ejemplo, que es una forma de lisencefalia severa (el cerebro pierde gran parte de sus pliegues). De nuevo, en este caso, los organoides enfermos presentan características de la enfermedad y se observan organoides más lisos y con pérdida de células que se sabe que se pierden en esta enfermedad.

DEBIDO A ESTAS PROPIEDADES, LOS ORGANOIDES SE PUEDEN UTILIZAR PARA TESTAR POSIBLES FÁRMACOS

e intuir cómo respondería el cuerpo, sin el problema de estar usando células de otra especie, como en el caso de los modelos de ratón. Además, de cara al estudio de enfermedades y el desarrollo de fármacos, otra gran ventaja es la versatilidad del modelo. En el ámbito de la empresa farmacéutica se pueden generar cientos de organoides para testar multitud de posibles fármacos y analizando los organoides adecuadamente



se pueden obtener respuestas rápidas que permiten reducir enormemente la cantidad de moléculas interesantes para estudiar luego en profundidad. Por ejemplo, se podrían generar organoides con microcefalia, testar distintos compuestos y ver si alguno permite al organoide crecer como los organoides normales. Este tipo de estudios se están empezando a realizar. Sin embargo, especialmente para ciertos estudios todavía es necesario optimizar la generación de organoides.

Un ejemplo son los organoides cerebrales, todavía tienen ciertas limitaciones que es necesario abordar para poder aprovechar al máximo su potencial. Los organoides cerebrales no contienen todos los tipos celulares presentes en el cerebro humano; no tienen microglia por lo que no son un buen modelo para estudiar enfermedades donde estas células estén implicadas, (por ejemplo, el Alzheimer). Tampoco tienen vasculatura, que es un problema común a todos los organoides, por esta razón, el intercambio de nutrientes y la oxigenación de la parte central del organoide no es adecuada y se acaba muriendo parte del tejido en la zona central. Además, otro problema común a todos los organoides es que son muy heterogéneos entre sí, esto ocurre en parte por la naturaleza del modelo, en el que nos interesa que las células se organicen por sí mismas. Pero, por otro lado, porque hay varios pasos manuales en los protocolos tradicionales, lo cual potencia la heterogeneidad. Por último, no hay que olvidar que los organoides modelan

especialmente bien los momentos tempranos del desarrollo, por lo que pueden no ser un modelo adecuado si queremos estudiar por ejemplo como se desarrollan enfermedades degenerativas.

Actualmente, la comunidad científica está realizando muchos esfuerzos para optimizar la generación de organoides. Entre ellos, en nuestro grupo de investigación en el centro de Biología Molecular Severo Ochoa, nos centramos en el uso de la estimulación eléctrica para optimizar la generación de organoides neurales. Se sabe que el papel de las señales eléctricas durante el desarrollo embrionario es esencial y de forma especial en el desarrollo del cerebro, ya que es la forma que utilizan las neuronas para comunicarse entre sí. Por tanto, el uso de señales eléctricas puede contribuir a generar organoides se asemejen un poco más al cerebro humano. Otros grupos se centran en generar una vasculatura que irrigue los organoides o en añadir ciertos tipos celulares que faltan, una vez que el organoide está formado. De esta forma, en poco tiempo se podrán utilizar los organoides para más y más aplicaciones.

Para la industria farmacéutica en particular, el modelo de los organoides es sin duda muy prometedor y ya se está empezando a utilizar para el descubrimiento de nuevos fármacos. Por tanto, conviene estar alerta para ver qué nuevos avances aparecen para poder aprovechar al máximo el enorme potencial de este nuevo modelo ●