

Organoidler

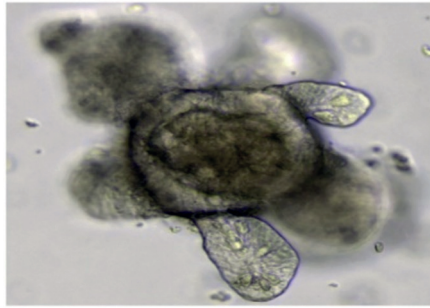
3. BÖLÜM

Sami AÇAR¹

Özge KARABIYIK ACAR²

GİRİŞ

Organoid, laboratuvar ortamında (invitro), kök hücrelerin çeşitli dönüşüm faktörlerinin muamelesi ile geliştirilmiş, küçültülmüş ve basitleştirilmiş organlara verilen isimdir (**Figür 1**). Literatüre 2000'li yıllarda girmiş yeni bir kelimedir. Bilindiği gibi ilaç çalışmalarında, pre-klinik aşamada hayvan, klinik aşamada insan denekler yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Deneklerde yan etkiler, istenmeyen durumlar yaşanabilmektedir. Organoidlerin bu tür çalışmalarda, denek sayısının ve yan etki / komplikasyon oranlarının azaltılmasına önemli katkılar sağlaması beklenmektedir. Ayrıca doku ve organ düzeyinde fizyolojik, patolojik süreçlerin anlaşılmasında kullanılması amaçlanmaktadır.



Figür 1: Prof. Hans Clevers'in geliştirdiği ilk organoid (ince bağırsak). Bu çalışma Clevers'e 2017'de Avrupa Bilimsel Buluş ödülünü kazandırmıştır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi, Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu acarssami@yahoo.com / sami.acar@nisantasi.edu.tr

² Uzm. Hekim, Yeditepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Bölümü ozge.acar@yeditepe.edu.tr

Organoid nakli ne işe yarar?

- Donör bulma sorununa kalıcı çözüm üretebilir
- Nakilde yaşanan uyum sorununa kalıcı çözüm sağlayabilir (%100 uyumlu otolog organ)
- Immüsupresyonsuz nakil mümkün olacaktır. Maliyet düşecek, yan etkiler görülmeyecektir.
- Nakil endikasyonları genişleyecektir. Tam organ yetmezliği beklenmeden organ yenileme mümkün olacaktır. Destek tedavi süresi ve maliyeti azalacaktır.
- Hayat kalitesi artacaktır.

2021 yılı itibarıyla literatüre baktığımızda henüz insana tam bir organoid nakli yapılmamıştır. Bu konuda henüz hem teknoloji yetersizdir, hem de yasal ve etik engeller söz konusudur. Ancak Amerika Gıda ve İlaç Dairesi 2017 yılında retinal hasara bağlı körlüğü olan hastalarda, retina pigment epiteline ve geniş deri kayıpları olan hastalarda epidermise otolog kök hücre nakline onay vermiştir. Görülebileceği gibi bunlar organoid düzeyinde değil, kök hücre düzeyinde nakillerdir.

SONUÇ

Günümüzde en sık yapılan organ nakilleri böbrek ve karaciğerdir. Bu organlar hem boyut olarak büyüktür hem de çok sayıda hücre tipinden (parenkim, damar, sinir, duktus, bağ doku, vs) oluşmaktadır. İn vitro şartlarda üretilmeleri şimdilik mümkün görünmemektedir. Oysa endokrin organlar böyle değildir. Birçok endokrin organın özgün arteri, veni, duktusu, siniri yoktur. Beslenmesi pasif difüzyonla olmaktadır. Yapıları sıklıkla bir ya da iki fonksiyonel hücreden oluşmaktadır. Salgısını özgün bir duktusa değil, buldukları ortama bırakmaktadırlar. Boyutları küçüktür, kültürleri kolaydır. Bu sebeplerden organiod kökenli organ nakillerinde endokrin organlar ön plana çıkmaktadırlar.

KAYNAKÇA

1. Rossi, G., Manfrin, A. & Lutolf, M. P. Progress and potential in organoid research. *Nat. Rev. Genet.* 19, 671–687 (2018).
2. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature.* 197 (4866). ss. 452–4.
3. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *Journal of Cellular and Comparative Physiology.* 62 (3). ss. 327–36.
4. Tuch BE. Stem cells—a clinical update. *Australian Family Physician.* 2006 Sep;35(9):719-21.

5. Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W, et al. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. *Leukemia*. 21 (5). ss. 860–7.
6. Huang GT-J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res*. 2009 Sep;88(9):792-806.
7. Ishkitiev N, Yaegaki K, Imai T, et al. High-purity hepatic lineage differentiated from dental pulp stem cells in serum-free medium. *J Endod*. 2012 Apr;38(4):475-80.
8. Arnaoutova I, George J, Kleinman HK, et al. *Angiogenesis*. 2009;12(3):267-74.
9. Xu C, Inokuma MS, Denham J, et al. Feeder-free growth of undifferentiated human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2001 Oct;19(10):971-4.
10. Capeling MM, Czerwinski M, Huang S, et al. Nonadhesive Alginate Hydrogels Support Growth of Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Organoids. *Stem Cell Reports*. 2019 Feb 12;12(2):381-394.
11. Dhamecha D, Movsas R, Sano U, et al. Applications of alginate microspheres in therapeutics delivery and cell culture: Past, present and future. *Int J Pharm*. 2019 Oct 5; 569: 118627.
12. Lui, J. H., Hansen, D. V. & Kriegstein, A. R. Development and evolution of the human neocortex. *Cell* 146, 18–36 (2011).
13. Blokzijl F, De Ligt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 2016 538:260–64
14. Salama NR, Hartung ML, Müller A. 2013. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat. Rev. Microbiol*. 11: 385–99
15. Huang JY, Sweeney EG, Sigal M, et al. 2015. Chemodetection and destruction of host urea allows *Helicobacter pylori* to locate the epithelium. *Cell Host Microbe* 18: 147–56
16. Shukla VK, Singh H, Pandey M, et al. 2000. Carcinoma of the gallbladder—Is it a sequel of typhoid? *Dig. Dis. Sci*. 45: 900–3
17. Scanu T, Spaapen RM, Bakker JM, et al. 2015. Salmonella manipulation of host signaling pathways provokes cellular transformation associated with gallbladder carcinoma. *Cell Host Microbe* 17: 763–74
18. Ramani S, Atmar RL, Estes MK. 2014. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 30: 25–33
19. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. 2016. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science* 353:1387–93
20. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. 2005. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 79: 1277–86
21. Bohl DL, Brennan DC. 2007. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2(Suppl. 1): S36–46
22. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. 2010. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 375:1545–55
23. Mueller NJ, Kuwaki K, Knosalla C, et al. 2005. Early weaning of piglets fails to exclude porcine lymphotropic herpesvirus. *Xenotransplantation* 12: 59–62

24. WHO (World Health Organ.). 2018. Human infection with avian influenza A(H7N9) virus—China: update. WHO. <https://www.who.int/csr/don/05-september-2018-ah7n9-china/en/>
25. WHO (WorldHealth Organ.). 2016. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). Geneva:WHO
26. Zhou J, Li C, Sachs N, et al. 2018. Differentiated human airway organoids to assess infectivity of emerging influenza virus. *PNAS* 115:6822–27
27. Hui KPY, Ching RHH, Chan SKH, et al. 2018. Tropism, replication competence, and innate immune responses of influenza virus: an analysis of human airway organoids and ex-vivo bronchus cultures. *Lancet Respir. Med.* 6: 846–54
28. Dang, J. et al. Zika virus depletes neural progenitors in human cerebral organoids through activation of the innate immune receptor TLR3. *Cell Stem Cell* 19, 258–265 (2016).
29. Garcez, P. P. et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 352, 816–818 (2016).
30. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
31. Zhao, B. et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell* <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6> (2020).
32. Monteil, V. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 181, 905–913 (2020).
33. Lamers, M. M. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abc1669> (2020).
34. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).
35. Checkley W, White AC Jr., Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, et al. 2015. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect. Dis.* 15: 85–94
36. Heo I, Dutta D, Schaefer DA, et al. 2018. Modelling *Cryptosporidium* infection in human small intestinal and lung organoids. *Nat. Microbiol.* 3: 814–23
37. Huch M, Gehart H, van Boxtel R, et al. 2015. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* 160:299–312
38. Wiegeler CL, Janecke AR, Schneeberger K, et al. 2014. Loss of syntaxin 3 causes variant microvillus inclusion disease. *Gastroenterology* 147: 65–68.e10
39. Bigorgne AE, Farin HF, Lemoine R, et al. 2014. TTC7A mutations disrupt intestinal epithelial apicobasal polarity. *J. Clin. Investig.* 124:328–37
40. Dekkers JF, Wiegeler CL, de Jonge HR, et al. 2013. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat. Med.* 19: 939–45
41. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, et al. 2019. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis. *Cell Rep.* 26: 1701–8.e3
42. Sondo E, Caci E, Galiotta LJV. 2014. The TMEM16A chloride channel as an alternative therapeutic target in cystic fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 52: 73–76
43. Sato T, Stange DE, Ferrante M, et al. 2011. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 141:1762–72

44. Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science*. 2010 Jan 8;327(5962):167-70.
45. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea. *Nat Rev Genet*. 2010 Mar;11(3):181-90.
46. de Sousa e Melo F, Kurtova AV, et al. 2017. A distinct role for Lgr5+ stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature* 543:676–80
47. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, et al. 2017. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. *Nature* 545:187–92
48. Fumagalli A, Drost J, Suijkerbuijk SJE, et al. 2017. Genetic dissection of colorectal cancer progression by orthotopic transplantation of engineered cancer organoids. *PNAS* 114: E2357–
49. Roper J, Tammela T, Cetinbas NM, et al. 2017. In vivo genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis. *Nat. Biotechnol.* 35: 569–76
50. Inoue, T. et al. CYP2C9-catalyzed metabolism of S-warfarin to 7-hydroxywarfarin in vivo and in vitro in chimeric mice with humanized liver. *Drug. Metab. Dispos.* 36, 2429–2433 (2008).
51. McCauley, H. A. & Wells, J. M. Pluripotent stem cell-derived organoids: using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish. *Development* 144, 958–962 (2017).
52. Kuzawa, C. W. et al. Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 13010–13015 (2014).