کومش- جلد ۲۵، شماره ۶ (پیاپی ۹۸)، آذر و دی ۱۴۰۲

ارگانوییدها: از مهندسی تا کاربردهای پزشکی

رویا لاری [*](Ph.D)، فاطمه جامعی (B.Sc Student)، میلاد رضائی (B.Sc Student)

- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۵۱ ۳۸۸۰۵۵۱۱ rlari@um.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۵

چکیده

هدف: ارگانوئیدها ساختارهایی کوچک و سه‌بعدی هستند که از نظر اجزا و عملکرد مشابه با اندام طبیعی بدن در ابعاد کوچک می‌باشند. فن‌آوری استفاده از ارگانوئیدها بحث جدید و هیجان‌انگیزی است که این چشم‌انداز را ایجاد کرده که بتوان مجموعه‌های فردی و پیچیده از بافت‌ها را در محیط آزمایشگاه برای هر فرد بیمار ایجاد کرد. هدف از این مطالعه خلاصه کردن دانش موجود در زمینه طراحی ارگانوئیدها است. به این منظور فناوری تولید ارگانوئیدهای مختلف بافتی را بررسی کرده و در مورد چشم‌اندازها و معایب استفاده از ارگانوئیدها بحث می‌کنیم.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه مروری توصیفی است. دراین تحقیق مقالات منتشر شده مرتبط با این تحقیق در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus جست‌وجو شدند. مقالات در زمینه طراحی ماتریکس و سلول‌های مورد استفاده در مهندسی بافت ارگانوئید و هم‌چنین یافته‌های جدید در طراحی ارگانوئید در این مطالعه استفاده شدند.

نتیجه‌گیری: کشت بافت ارگانوئید به دانشمندان دیدگاه دقیقی از نحوه شکل‌گیری و رشد اندام‌ها و هم‌چنین بینش جدیدی در مورد رشد و بیماری انسان ارائه می‌دهد و هم‌چنین این فرصت را ایجاد می‌کند که چگونگی تداخل داروها با این "ارگان‌های کوچک" بررسی شود، که به طور بالقوه انقلابی را زمینه کشف دارو و گشودن رویکردهای جدید برای پزشکی شخصی ایجاد می‌کند. امید است که این مقاله راه را برای استفاده از این تکنولوژی در ایران هموار کند.

واژه‌های کلیدی: ارگانوئید، مهندسی بافت، سلول‌های بنیادی، ماتریکس خارج سلولی

مقدمه

مهندسی بافت علمی است که بر مبنای اصول مهندسی و علوم زیستی، از ترکیب داربست، سلول‌ها و مولکول‌های زیستی فعال برای ساخت بافت‌های بیولوژیکی مشابه با بافت‌های طبیعی بدن استفاده می‌کند [۱]. در مهندسی بافت از سلول‌های زنده، مواد زیست سازگار و عوامل بیوشیمیایی (مانند عوامل رشد) و فیزیکی (مانند بارگذاری چرخه‌ای مکانیکی) مناسب و هم‌چنین ترکیبی از آن‌ها استفاده می‌شود [۲]. اغلب، هدف نهایی ساخت بافت‌های مهندسی شده، جایگزینی یک اندام از کار افتاده یا ترمیم آسیب بافت است. علاوه بر کاربردهای بالینی، کاربردهای دیگر مهندسی بافت شامل: آزمایش دارو برای اثربخشی و سم‌شناسی و هم‌چنین مطالعات پایه در تکوین بافت و مورفوژنز می‌باشد [۳]. برای کاربردهای غیر بالینی می‌تواند نوع خاصی از مهندسی بافت، به نام مهندسی بافت ارگانوئید به کار گرفته شود. اصطلاح مدرن ارگانوئید به ساختارهای سلولی اشاره می‌کند که از بافت‌ها یا سلول‌های اولیه ایجاد شده‌اند و در محیط سه بعدی مشخص شده در شرایط آزمایشگاهی رشد می‌کنند و مجموعه‌های کوچکی از سلول‌ها را که مشابه با بافت‌های طبیعی را تشکیل می‌دهند. آن‌ها به انواع سلول‌های عملکردی تمایز می‌یابند و ساختار و عملکرد یک اندام را در داخل بدن مدل‌سازی می‌کنند [۵،۴]. از این‌رو به آن‌ها «ارگان‌های کوچک» نیز گفته می‌شود. ارگانوئیدها را می‌توان در عین حالی که پیچیدگی سلولی و ساختار سه بعدی خود را حفظ می‌کنند، برای مدت نسبتاً طولانی تکثیر کرد و در تحقیقات بسیار زیادی استفاده نمود [۵].

ارگانوئیدها اکنون به طور گسترده به عنوان یک ابزار آزمایشگاهی برای بررسی توسعه و عملکرد بیش‌تر بخش‌های بافت انسانی استفاده می‌شوند. ارگانوئیدها دارای مزایای متعددی در مقایسه با سیستم‌های کشت دوبعدی سنتی هستند. به طور کلی، آن‌ها ناهمگونی سلولی، سازمان‌دهی و ساختارهای بافت‌مانند بهتری را نشان می‌دهند که آن‌ها را به مدل آزمایشگاهی برای تحلیل‌های عملکردی یا درمان‌های شخصی مرتبط‌تر می‌کند [۶]. در تهیه ارگانوئیدها از سیستم کشت سه بعدی یا کشت سوسپانسیون استفاده می‌شود تا از

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

تماس فیزیکی مستقیم سلول‌ها با ظرف پلاستیکی جلوگیری کند. این روش را می‌توان با استفاده از داربست یا بدون داربست انجام شود. داربست‌های مورد استفاده در مهندسی ارگانوئید، ساختارهای بیولوژیکی یا مصنوعی مشابه با ماتریکس خارج سلولی (Extracellular Matrix, ECM) طبیعی هستند. متداول‌ترین داربست مورد استفاده در تولید ارگانوئید ماتریژل است که یک مخلوط پروتئینی ناهمگن و ژلاتینی است که توسط سلول‌های سارکوم موش ترشح می‌شود [۷]. ماتریژل عمدتاً شامل پروتئین‌های چسبنده مانند کلاژن، انتاکتین، لامینین و پروتئوگلیکان‌های سولفات هپارین است که شبیه محیط خارج سلولی، پشتیبانی ساختاری و سیگنال‌های ECM را به سلول‌ها ارائه می‌کنند. برای تکنیک‌های بدون داربست، سلول‌ها در یک سوسپانسیون محیط کشت مشخص کشت داده می‌شوند [۸]. هم‌چنین، ساختار سه بعدی ارگانوئیدها را می‌توان از طریق "رابط هوا-مایع(air-liquid-interface) " نیز ایجاد کرد. این سیستم از سه مولفه تشکیل شده است: ظرف پلاستیکی بیرونی، لایه سلولی و داربست ژل کلاژن. سطح ژل کلاژن در معرض گاز است و از لحاظ هموستاز محیط، مشابه سلول‌های اپیتلیال و مزانشیم که در معرض هوا هستند می‌باشد. در این حالت، سلول‌ها بر روی یک لایه پایه از فیبروبلاست‌ها یا ماتریژل کشت داده می‌شوند و در ابتدا در محیط غوطه‌ور هستند، ماتریژل به تدریج تبخیر می‌شود و لایه‌های سلولی بالایی را در معرض هوا قرار می‌دهد تا پلاریزاسیون و تمایز ایجاد شود [۹-۱۱]. ارگانوئیدها را می‌توان از سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs) و سلول‌های بنیادی نوزادی(Neonatal Stem Cells, NSCs) یا بالغ (Adult Stem Cells, ASCs)ایجاد کرد [۱۲].

ارگانوئیدهای مبتنی بر سلول‌های بنیادی انسانی قابلیت مدل‌سازی بیماری‌های مختلف انسانی را دارند. به عنوان مثال، ارگانوئیدهای انسانی برای مطالعه بیماری‌های عفونی، اختلالات ژنتیکی ارثی و سرطان استفاده می‌شود. علاوه بر این، با ظهور ابزارهای مختلف مهندسی ژنتیک، ژن‌های موثر و جهش‌های بیماری‌زا را می‌توان مستقیماً در ارگانوئیدهای ایجاد شده از سلول‌های جدا شده از اهداکنندگان سالم آزمایش کرد، این ما را قادر می‌سازد تا مطالعات ژنتیکی انسانی را در زمینه‌های ژنتیکی کنترل شده انجام دهیم [۱۳]. این تکنیک منجر به ایجاد چندین بانک ارگانوئید سرطانی از جمله سرطان‌های پانکراس، پروستات، تخمدان، مثانه، کبد، سینه، ریه، مری، معده، آندومتر، کلیه و سرطان‌های مغز شده است (جدول ۱) [۱۴-۲۰]. ارگانوئیدهای تومور می‌توانند به عنوان بخشی از یک پلتفرم غربالگری با کارایی بالا برای آزمایش حساسیت به داروهای ضد سرطان استفاده شوند [۲۱-۲۳].

جدول ۱) بافت‌هایی جهت ساخت ارگانوئیدهای اولیه انسانی از سلول‌های جنینی انسان و سلولهای بنیادی پس از تولد و انسان بالغ بکار رفته اند. (□ مواردی هستند که هنوز مطالعه نشده اند.)

Primary human organoids	Fetal	Postnatal / Adult
Lacrimal gland	□	□ [۶]
Tonsils	□	□ [۶]
Salivary gland	□	□ [۶]
Oesophagus	□	□ [۳۸]
Thyroid	□ [۷۱]	□ [۶]
Lung	□ [۶۸]	□ [۶۰]
Mammary gland	□	□ [۶]
Liver and Bile ducts	□ [۶۰]	□ [۷۹]
Stomach	□ [۷۲]	□ [۱۲۱]
Kidney	□ [۶]	□ [۱۱۵]
Pancreas	□ [۶]	□ [۳۹]
Small and Large Intestine	□ [۱۴۰]	□ [۳۳]
Endometrium	□	□ [۶]
Fallopian Tube	□	□ [۶]
Cervix	□	□ [۶]
Prostate and Bladder	□	□ [۱۳۵]
Placenta	□ [۶]	□

مقاله حاضر یک مطالعه مروری توصیفی بوده و مقالات متعدد نمایه شده در پایگاه‌های علمی مختلف، خصوصاً PubMed و Scopus در زمینه طراحی ماتریکس و سلول‌های مورد استفاده در مهندسی بافت ارگانوئید و هم‌چنین یافته‌های جدید در طراحی ارگانوئید در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند. پیشرفت‌های حاضر در جهت تولید ارگانوئید بافتی مختلف و هم‌چنین معایب و چشم‌اندازهای استفاده از ارگانوئیدها در این مطالعه مورد بحث قرار گرفتند.

طراحی ماتریکس در مهندسی بافت ارگانوئید

ECM یک پارامتر مهم برای خود نوسازی و تمایز در سلول‌های بنیادی بوده و تغییرات در ترکیب ECM مشخصه بسیاری از بیماری‌ها است [۲۵،۲۴]. بنابراین، ECM اساس تقریباً تمام سیستم‌های کشت ارگانوئید است. ماتریژل یا محصولات مشابه تجاری موجود مانند (Geltrex) غشای پایه غنی از لامینین ۱۱۱ استخراج شده از سارکوم موش (Engelbreth-Holm-Swarm)، متداول‌ترین ماتریکس مورد

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

استفاده برای ارگانوئیدها است که مجموعه پیچیده‌ای از ماکرومولکول‌های ECM بوده و علاوه بر آن استحکام مکانیکی مناسب برای ارگانوئیدها در شرایط آزمایشگاهی را فراهم می‌کند. با این حال ترکیب Matrigel کاملاً مشخص نیست که دلیل آن این است که از نزدیک به ۲۰۰۰ پروتئین منحصر به فرد تشکیل شده است [۲۷،۲۶]. بنابراین، تلاش‌هایی برای تولید هیدروژل‌های جدید جریان دارد [۲۸] و در این زمینه از: ماتریکس‌های تولید شده از مواد طبیعی، مانند فیبرین [۲۹]، کلاژن [۳۱،۳۰] اسید هیالورونیک [۳۲] و یا هیدروژل‌های مصنوعی می‌تواند استفاده شود [۲۷].

برای تولید بیومواد‌هایی که باعث کم‌ترین تنش و استرس در ارگانوئید می‌شوند، می‌توان از پلیمرهای شیمیایی پویا استفاده کرد که امکان ایجاد پیوندهای عرضی کووالانسی، ضعیف و برگشت‌پذیر را فراهم می‌کند. چنین بیومواد‌هایی قبلاً نتایج هیجان‌انگیزی را برای سیستم‌های کشت سلولی سه بعدی نشان داده‌اند [۳۳]. بیوپلیمرهای مبتنی بر پروتئین یا پلی‌ساکارید را می‌توان به صورت نوترکیب تولید کرد و این نوع ماتریکس‌ها نگرانی‌های ماتریکس‌های ایجاد شده از حیوانات مانند انتقال بیماری را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر، هیدروژل‌ها یا داربست‌های مصنوعی را می‌توان با طیف وسیعی از مولکول‌های فعال زیستی، از جمله مولکول‌های ECM یا قطعات ECM متصل کرد تا از لحاظ زیستی شباهت بیش‌تری با ساختارهای ماتریکس طبیعی سلول‌ها داشته باشد [۲۷]. به عنوان مثال، هیدروژل‌های مبتنی بر پلی‌اتیلن گلیکول (Polyethylene Glycol, PEG) که با پروتئین غشای پایه لامینین متصل شده‌اند، تشکیل ارگانوئید روده‌ای را ممکن می‌سازند [۳۴]. ماتریکس‌های مصنوعی را می‌توان توسط پپتیدهایی با توالی‌های اسید آمینه کوتاه پروتئین‌های ECM به جای پروتئین‌های کامل فعال کرد. به عنوان مثال، پپتیدهای مربوط به موتیف فیبرونکتین، موتیف کلاژن و موتیف لامینین می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند [۳۵]. استفاده از چنین ماتریکس‌هایی در جهت تشکیل ارگانوئیدهای روده‌ای از سلول‌های بنیادی موفقیت‌آمیز بوده است [۳۴]. بقای ارگانوئیدهای روده‌ای ایجاد شده از PSC در چنین ماتریکس‌های مصنوعی قابل مقایسه با زنده ماندن در ماتریژل است [۳۵].

ماتریکس‌های مصنوعی فرصتی را برای تنوع و پویایی محیط رشد ارگانوئید فراهم می‌کنند و این امکان را برای رویکردهای غربالگری برای بررسی اثرات هر پارامتر بر سرنوشت سلول‌های بنیادی باز می‌کنند. علاوه بر این، ماتریکس‌های مصنوعی را می‌توان برای کاربردهای ارگانوئیدی خاص طراحی کرد [۳۶،۳۴]. در واقع، ویژگی‌های فیزیکی، علاوه بر ویژگی‌های بیولوژیکی، باید در مهندسی ماتریکس‌های جدید برای کشت سلولی سه بعدی در نظر گرفته شود. سختی پارامتر مهمی است که بر رفتار سلول‌های بنیادی تأثیر می‌گذارد و به نظر می‌رسد تعیین‌کننده اصلی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به انواع مختلف سلول‌ها باشد [۲]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی خصوصیات منحصر به فردی از جمله داشتن حداقل پاسخ‌های ایمنی، توانایی تولید سلول‌های نظیر خود و قابلیت تمایز به انواع سلول‌ها را دارند که باعث می‌شود این سلول‌ها کارایی قابل توجهی در ترمیم و یا ساخت اکثر بافت‌ها در خارج از بدن داشته باشند [۳۷]. بنابراین، در ماتریکس‌های مهندسی شده برای کشت‌های ارگانوئیدی باید چنین ملاحظات فیزیکی در نظر گرفته شود، از جمله سختی، ویسکوالاستیسیته ماتریکس و تجزیه‌پذیری که باید برای هر سیستم ارگانوئیدی خاص بهینه شوند.

از سوی دیگر داربست‌های زیستی که از سلول‌زدایی بافت‌های حیوانی یا انسانی تهیه می شوند، ماتریکس‌های کاملاً زیست سازگار و القاکننده‌ای هستند. این داربست‌ها سبب تسهیل رشد و تمایز سلول می‌شوند. هم‌چنین در مهندسی بافت‌های مختلف از جمله بافت پوست با سلول‌های مختلف [۳۸،۱]، بافت استخوان [۲]، بافت مری [۳۹]، پانکراس [۴۰]، لثه [۴۱] و غیره مورد استفاده قرار گرفته‌اند و اثرات القایی این داربست‌ها در هدایت سلول‌ها نشان داده شده است. بنابراین ECM های طبیعی یکی از گزینه‌های اصلی برای تولید ارگانوئید محسوب می‌شوند [۴۲].

سلول‌های مورد استفاده در مهندسی ارگانوئید

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که با سه معیار اصلی خودتجدیدی، توانایی تمایز به انواع مختلف سلول‌ها و توانایی بازسازی یک بافت مشخص در بدن تعریف شده و از نظر منشاء به انواع سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی بالغین تقسیم می‌شوند. سلول‌های بنیادی بالغین، سلول‌های تمایز نیافته موجود در سراسر بدن هستند و برای جایگزین کردن سلول‌های در حال مرگ و بازسازی بافت آسیب‌دیده تقسیم می‌شوند. اعتقاد بر این است که اکثر بافت‌های بالغ، دارای سلول‌های بنیادی بالغین هستند که در بسیاری از بافت‌های تخصصی بدن از جمله مغز استخوان، کبد، شبکیه و قرنیه چشم، پالپ دندان، فولیکول مو و غیره وجود دارند [۴۳]. در طراحی و ساخت ارگانوئیدها می‌توان از سلول‌های بنیادی پرتوان (PSCs) یا سلول‌های بنیادی بزرگسال اختصاصی اندام (ASCs) استفاده کرد [۴].

۳-۱- سلول‌های بنیادی پرتوان (PSCs):

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

در طول سال‌ها، پیشرفت‌ها و اکتشافات عمده‌ای در تحقیقات سلول‌های بنیادی درباره PSCها صورت گرفته است. PSCها با ظرفیت خود تجدیدپذیری و قدرت تمایز به انواع سلول‌های تخصصی که از سه لایه زاینده مانند اکتودرم، اندودرم یا مزودرم به دست می‌آیند مشخص می‌شوند [۴۴]. سلول‌های بنیادی به طور کلی به پنج دسته اصلی شامل ESCها، سلول‌های بنیادی شبه جنینی بسیار کوچک (Very small embryonic-like stem cells)، سلول‌های بنیادی حاصل انتقال هسته‌ای (Nuclear transfer stem cells)، ASCها و سلول‌های بنیادی برنامه‌ریزی شده مجدد (Reprogrammed stem cells) تقسیم می‌شوند که شامل iPSCها می‌شود [۴۵].

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان (Human-induced pluripotent stem cells, hiPSCs)

اغلب از سلول‌های سوماتیکی مانند فیبروبلاست‌ها گرفته می‌شوند و با افزودن فاکتورهای رونویسی Oct3/4، Sox2، Klf4 و c-Myc [۴۶] به حالت جنینی برمی‌گردند. با این حال، برای استفاده از iPSCها از نظر بالینی، از رویکردهای غیر یکپارچه شامل episomal DNAs [۴۷]، adenovirus [۴۸]، Sendai virus [۴۹]، PiggyBac transposons [۵۰]، minicircles [۵۱]، پروتئین‌های نوترکیب [۵۲]، mRNA های اصلاح شده مصنوعی [۵۳]، microRNAها [۵۴] و مولکول‌های کوچک [۵۵] برای جلوگیری از جهش‌زایی و تغییرات ژنتیکی مرتبط با معرفی عوامل برنامه‌ریزی مجدد به واسطه رتروویروسی و لنتی‌ویروسی (retroviral and lentiviral) استفاده شده است [۵۶]. فناوری iPSC انسانی به سرعت پیشرفت کرده است و در مدل‌سازی بیماری، پزشکی بازساختی، ویرایش ژن، کشف دارو و فارماکولوژی به کار گرفته شده است [۵۸،۵۷]. iPSCها به دلیل در دسترس بودن، تکثیر فراوان، قدرت تمایز به انواع سلولی، کاربرد در پزشکی شخصی و اجتناب از نگرانی‌های اخلاقی مرتبط با ESC های انسانی، به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند [۵۹]. سرعت بالای پیشرفت در زمینه تولید iPSCs این چشم‌انداز را به‌وجود آورده که احتمالاً در آینده سلول (بنیادی) درمانی، منجر به پیشرفت توانایی ما در داشتن سلول‌های منحصر به فرد هر بیمار، اصلاح الل بیماری‌ها و در نهایت بازگشت بیمار به حالت اصلاح شده ژنتیکی و فیزیولوژیکی طبیعی گردد [۶۰]. iPSCها منبعی ضروری برای ایجاد شبکه‌های سلولی با مهندسی سه بعدی مانند ارگانوئیدها هستند [۱۳،۶۱]. در نتیجه، فناوری iPSC انسان برای مدل‌سازی بیماری‌های انسانی، ساخت دارو و درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی بسیار امیدبخش است [۶۲].

سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs):

نخستین بار در سال ۱۹۸۱، سلول‌های بنیادی جنینی از توده سلولی داخلی بلاستوسیست موشی توسط اوانس و کافمن تولید شدند. هم‌چنین تامسون و همکارانش هم در سال ۱۹۸۸ تولید سلول‌های بنیادی جنینی انسان را گزارش کردند. تاکنون سلول‌های بنیادی جنینی از گونه‌های مختلف جانوری مثل انسان، موش، میمون، نخستی‌ها و غیره بیش‌تر در مرحله بلاستوسیست تهیه شده و استفاده‌های وسیعی از آن‌ها در تحقیقات جدید بیوتکنولوژی حاصل شده است [۶۳]. ESCsها به طور خلاصه در جنین اولیه انسان یا موش، چند روز پس از لقاح شکل می‌گیرند. این ESCها دو ویژگی عمده و حیاتی دارند: خودنوزایی و پرتوانی. سلول‌های ESC، سلول‌های پرتوانی هستند که دارای توانایی خود تجدیدشوندگی و تولید انواع سلول‌های سوماتیک جنین می‌باشند. توانایی خود تجدیدپذیری نامحدود و قدرت تمایز آن‌ها و توانایی تولید انواع سلول‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی، آن‌ها را به کاندیدای ایده‌آلی برای درمان بازساختی و مدل‌سازی بیماری تبدیل می‌کند (جدول ۱) [۵۵،۵۴،۳۱].

ارگانوئیدهای ایجاد شده از ESC ساختارهایی را از طریق فرآیندهایی که فقط در طول رشد جنینی اتفاق می‌افتند، ایجاد می‌کنند تا تکوین مشابه in vivo را ایجاد کنند [۵]. به طور کلی، یک پروتکل چند مرحله‌ای برای تکثیر و تمایز ESCها مورد نیاز است و برای هر مرحله به ترکیب خاصی از عوامل رشد مورد نیاز است. تمایز هر نوع بافت به یک بازه زمانی خاص نیاز دارد، اما معمولاً حدود دو تا سه ماه طول می‌کشد. ارگانوئیدهای ایجاد شده از ESC پیچیده هستند و ممکن است شامل ترکیبات مزانشیمی، اپیتلیال و در موارد خاص اندوتلیال باشند. هم‌چنین، آن‌ها مدل‌های عالی برای بررسی رشد، اختلالات ژنتیکی و بیماری‌های عفونی، به‌ویژه برای اندام‌هایی هستند که فاقد توانایی بازسازی یا توانایی بازسازی اندک مانند مغز هستند [۶۴]. ارگانوئیدهای ایجاد شده از ESC عمدتاً برای ایجاد ارگانوئید بافت مغز و هم‌چنین برای سایر اندام‌ها مانند معده، کبد، روده، ریه و کلیه استفاده شده‌اند [۶۱].

سلول‌های بنیادی جنین انسان (Human Embryonic Stem Cells, hESCs) در سال ۱۹۹۸، اولین hESCها از بلاستوسیست‌های حاصل لقاح آزمایشگاهی جدا شدند [۵۸] که آغاز دوره مدرن پزشکی بازساختی بود. hESCها از بلاستوسیست‌های انسانی در مراحل اولیه جمع‌آوری می‌شوند [۳۲]. این ساختار پس از تقسیم‌های سلولی میتوزی متعدد به دنبال تشکیل یک زیگوت دیپلوئیدی [۶۵] یا از بافت‌ها در مراحل بعدی (سن حاملگی ۳ ماهه یا کم‌تر) ایجاد می‌شود

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

[۴۵]. تولید رده hESCs از توده سلولی داخلی در سطح بلاستوسیست، مسائل اخلاقی و سیاسی را مطرح کرده است زیرا این امر مستلزم تخریب جنین است [۶۵]. برای مقابله با این موضوع، تحقیقات زیادی روی جداسازی سلول‌ها از مراحل اولیه رشد جنینی بدون تخریب جنین از تک بلاستومرها [۶۷،۶۶] یا مرحله مورولا [۶۸] انجام شده است. سلول‌های بنیادی جنین انسان (hESCs): hESCها پتانسیل فوق‌العاده‌ای برای درمان بیماری‌های انسانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی دارند. کشت آزمایشگاهی سه‌بعدی تولید مدل‌های فیزیولوژیکی آزمایشگاهی رشد و بیماری‌های انسانی را تسهیل می‌کند. ارگانوئیدهای ایجاد شده از ESCs به عنوان یک تکنیک موثر برای مطالعه بیماری‌های انسانی و درمان‌های احتمالی پیشنهاد شده‌اند. Leibel و همکاران پروتکلی را توصیف کرده‌اند که اجازه تمایز hESCها را به ساختارهای سه بعدی می‌دهد، سلول‌های اپیتلیال، مزانشیمی و هم‌چنین سلول‌های مژک‌دار را در خود جای داده و سورفکتانت تولید می‌کند. این ترکیبات سه بعدی از رشد، مهندسی و عملکرد ریه شبیه‌سازی می‌کنند. از این ارگانوئیدهای ریه می‌توان برای ارزیابی اثر سموم مختلف و آزمایش داروها استفاده کرد. سپس می‌توان از این مدل برای بررسی بیماری‌های ریوی ناشی از ویروس‌های تنفسی مانند SARS-CoV-2استفاده نمود [۶۹].

موش (Murine Embryonic Stem Cells, mESCs): Tan و همکارانش پروتکلی منتشر کرده‌اند که در آن mESC ها به سلول‌های پیش‌ساز جوانه حالب تمایز یافت. هنگامی که این سلول‌ها با مزانشیم متانفریک اولیه کشت هم‌زمان می‌شوند، نفروژنز آغاز می‌شود [۷۰]. ارگانوئیدهای کلیه که به طور عملکردی فیزیولوژی خاص کلیه را ایجاد می‌کنند و می‌توانند توبول‌های پروگزیمال، پودوسیت‌ها و اندوتلیوم را تشکیل دهند [۷۱]. هم‌چنین فولیکول‌های عملکردی تیروئید با موفقیت ازmESCs ساخته شدند و ارگانوئیدهای عملکردی تیروئید تولید کردند که ویژگی‌های مورفولوژیکی و عملکردی فولیکول‌های تیروئید را داشتند. پس از پیوند آن‌ها به موش‌های فاقد تیروئید، فولیکول‌های تیروئید مشتق از ESC بافت تیروئیدی عملکردی ایجاد کردند که کمبود هورمون تیروئید را در داخل بدن جبران کرد [۷۲]. با دانستن این‌که معده انسان را می‌توان به دو بخش اصلی تقسیم کرد، آنتروم و تنه، ارگانوئیدهای معده باید بتوانند تقلید نسبتاً دقیقی از این بخش‌ها داشته باشند. Noguchi و همکاران تولید ارگانوئیدهای معده از mESCs را توصیف کرده‌اند. نویسندگان از یک تکنیک تمایز مبتنی بر بدن جنینی برای تولید اپیتلیوم اولیه معده استفاده کردند که با یک بخش مزانشیمی محصور شده است. اپیتلیوم حاصل در یک محیط سه بعدی کشت داده شد [۷۳].

۳-۲- سلول‌های بنیادی بالغ (ASCs):

ASCها که به عنوان سلول‌های بنیادی سوماتیک یا سلول‌های بنیادی خاص بافت نیز شناخته می‌شوند، جمعیت نادری از سلول‌های چندتوان با قابلیت بازسازی و خودتجدیدی هستند. آن‌ها در هموستاز بافتی و جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده و مرده نقش دارند. در بدن فرد بالغ جایگاه‌هایی (Niche) برای اسقرار سلول‌های بنیادی بزرگسال (ASCs) وجود دارد [۷۴]، در این جایگاه‌ها ریزمحیط‌های خاص که فاکتورهای ضروری برای تنظیم سرنوشت سلول را فراهم می‌کند وجود دارند [۷۵]. ASCها در چندین بافت از جمله مغز [۷۷،۷۶]، مغز استخوان [۷۹،۷۸]، کبد [۸۰]، بافت چربی [۸۱]، روده [۸۳،۸۲] و پوست [۸۴] یافت شده‌اند. تحقیقات نشان داده است که با افزایش سن، تعداد، توانایی بازسازی و رشد این سلول‌ها کاهش می‌یابد [۸۶،۸۵]. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، در حالی که ESCها پرتوان هستند و می‌توانند انواع سلول‌ها را تولید کنند، ASCها چند توان یا تک توان هستند، به این معنی که فقط می‌توانند انواع خاصی از سلول‌های تخصص‌یافته را تولید کنند [۸۷،۴۰،۲]. ارگانوئیدهای ایجاد شده از ASC پس از تولد یا بلوغ مستقیماً از بافت و از طریق فرآیند تمایز گام به گام تحت تاثیر القاکننده‌های سلولی درونی و بیرونی مسیرهای سیگنالینگ مختلف را ایجاد می‌کنند و در مسیر تمایزی خاصی القا می‌شوند (جدول ۱).

علاوه بر ارگانوئید بافت‌های طبیعی، (Patient-Derived Organoids PDO)های ASC ابزار مفیدی برای مدل‌سازی بیماری و پزشکی شخصی هستند [۱۲]. ارگانوئیدهای مبتنی بر ASCانسانی برای مدل‌سازی چندین بیماری از جمله سرطان، بیماری‌های عفونی و اختلالات ژنتیکی ارثی استفاده شده‌اند. در دهه‌های گذشته مطالعات زیادی انجام شده است که مسیرهای سیگنال‌دهی را از طریق مدل‌سازی بیولوژی بیماری‌های انسانی بررسی کرده‌اند. این امر درک گسترده‌ای از نگهداری و ترمیم بافت بالغ فراهم کرده است [۸۸].

۴- القای سلول‌ها در مهندسی ارگانوئید: تولید ارگانوئیدهای خاص بافت بر اساس اصول بیولوژیکی رشد اندام می‌باشد، که در آن سلول‌های بنیادی تنظیم می‌شوند تا تمایز پیدا کنند و به بافت‌ها و اندام‌های عملکردی تبدیل شوند. فراهم کردن این ویژگی‌ها برای تولید ارگانوئید سلول‌های بنیادی، به محرک‌های خارجی مناسب از ریزمحیط

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

سلولی و بافتی نیاز دارد. تصمیمات سرنوشت سلولی و سازماندهی بافتی که اندام‌زایی را هدایت می‌کنند با ترکیبی از عوامل بیوشیمیایی و محدودیت‌های بیوفیزیکی از محیط خارج سلولی و سلول‌های اطراف هدایت می‌شوند [۸۹]. به عنوان مثال، در مراحل اولیه جنین‌زایی، جنین بارور شده به سرعت در یک فضای محدود تقسیم می‌شود و یک توده سلولی را ایجاد می‌کند. سپس سلول‌ها دوباره سازماندهی می‌شوند و حفره‌های جنینی را تشکیل می‌دهند. در طول این مدت، یک تخمک لقاح یافته با تغییر کمی در اندازه کلی، به سلول‌های متعدد تقسیم می‌شود. در نتیجه، سلول‌ها کوچک‌تر و فشرده می‌شوند تا زمانی که بلاستوسیست تشکیل شود. علاوه بر این، پلاریزاسیون سلولی توسط سیگنال‌دهی پاراکرین و نیروهای مکانیکی اعمال شده از سلول‌های مجاور تسهیل می‌شود، که در نهایت منجر به تشکیل سه لایه اولیه زاینده و الگوبرداری بافت بعدی می‌شود [۹۰]. این اصول تکوین، پایه و اساس طرح‌های مهندسی ارگانوئید هستند که شامل کنترل اندازه تجمع سلولی و ورودی مورفوژن مناسب و در زمان مشخص است [۹۱].

با استفاده از اصول تکوین بافت و اندام برای مهندسی ارگانوئید، تحقیقات پیشرفت زیادی را برای مهندسی ارگانوئیدها برای طیف وسیعی از کاربردها، از جمله مدل‌سازی بیماری، غربالگری دارو و ترمیم بافت ایجاد کرده‌اند. اصول طراحی این سیستم‌ها برای مهندسی تولید ارگانوئیدهای مشابه با ارگان‌های طبیعی فرموله شده است. با توجه به طرح‌های مهندسی، این سیستم‌های ارگانوئیدی پیشرفته را می‌توان به چهار نوع عمده طبقه‌بندی کرد: فناوری مبتنی بر هیدروژل (hydrogel-based technology)، فناوری مبتنی بر ریزساخت (microfabrication-based technology)، ساخت زیستی در مونتاژ ارگانوئید (biofabrication in organoid assembly) و فناوری ارگانوئید روی تراشه (organoid-on-chip technology) [۹۱].

سیستم‌های هیدروژل سه بعدی شامل تشکیل و تمایز توده‌های سلولی و کروی‌ها در شرایط کشت سوسپانسیون است. تکنیک‌های مبتنی بر ریزساخت بر کنترل کلنی سلولی تکیه می‌کنند تا ایجاد ارگانوئیدهای سه‌بعدی از کشت دوبعدی را هدایت کنند. در پلتفرم‌های ارگانوئید روی تراشه، ارگانوئیدها را با فناوری‌های عضو روی تراشه ادغام می‌کنند تا پیچیدگی‌های بیوفیزیکی و بیوشیمیایی بدن را بهتر مدل‌سازی کنند [۹۱].

۵- ارگانوئیدهای رایج مهندسی شده:

ارگانوئید مغز: دانشمندان با موفقیت یک استراتژی برای تولید ارگانوئیدهای خاص ناحیه مغز از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) یا ESCs (hESCs) ایجاد کرده‌اند [۹۲-۹۴]. به طور خاص، ارگانوئیدهای پیش‌مغز (forebrain organoids) تولید شده، ساختارهای قشر مغز را با لایه‌های متمایز شبیه به نواحی درون‌تنی مغز، از جمله VZ (Ventricular Zone)، VZ داخلی و خارجی (iSVZ و oSVZ)، و CP (Cortical Plate)، در سطوح مولکولی، سلولی و ساختاری نشان می‌دهند [۹۵]. علاوه بر این، استفاده از فیبرهای پلی‌لاکتیک-گلایکولیک اسید (poly [lactide-coglycolide) copolymer (PLGA)] می‌تواند استقرار مجدد ارگانوئیدهای مغز را با مهندسی بافت قشر مشخص از جمله یک CP پلاریزه و واحدهای شعاعی تسهیل کند [۹۶]. دانشمندان ارگانوئیدهای خاص مناطق مختلف مغز را برای مدل‌سازی فعل و انفعالات بین منطقه‌ای ادغام کرده‌اند. به طور هم‌زمان گزارش شده است که مجموعه‌های کروی‌های یکپارچه پیش‌مغز انسان می‌توانند از طریق ادغام ارگانوئیدهای بخش پیشین یا میانی پیش‌مغز از hPSC ایجاد شوند و این ارگانوئیدهای ترکیب شده می‌توانند مهاجرت بین منطقه‌ای نورون‌های آزادکننده اسید γ-aminobutyric (GABAergic)را مدل‌سازی کنند [۹۸،۹۷]. هم‌چنین یک سیستم برای نقشه‌برداری in vivo (topography) در ارگانوئیدهای مغز ایجاد شده است. در این سیستم، محققان ابتدا توده‌های سلولیhPSC بیانگر Sonic Hedgehog (SHH)القایی تولید کردند و hPSC های طبیعی را در بالای آن‌ها برای تشکیل کروی‌های کایمریک تولید کردند. بنابراین، یک گرادیان غلظتی پروتئینSHH توسط توده‌های سلولی hPSCبیان‌کننده SHH ایجاد شد و نقشه‌برداری شبیه in vivo برای زیربخش‌های اصلی پیش مغز در طول تکوین ارگانوئیدهای جلوی مغز ایجاد شد [۹۹]. یافته‌های گزارش‌شده در این تحقیقات مدل‌های آزمایشگاهی هستند که می‌توانند در درک بهتر رشد، عملکرد و بیماری مغز کمک کنند. با این حال، فقدان یک ریزمحیط مناسب، مانند عروق، مانع از تقلید کامل این ارگانوئیدهای مغزی در داخل بدن می‌شود. برای حل این مشکل، محققان ارگانوئید مغز انسان را به مغز موش بالغ پیوند زدند [۱۰۰]. پس از پیوند in vivo به مغز بالغ موش، ارگانوئیدهای مغز انسان توانستند یک سیستم عروقی عملکردی ایجاد کنند که با مغز میزبان ارتباط برقرار کرد و فرآیندهای عملکردی مختلف in vivo، از جمله تمایز و بلوغ پیش‌رونده عصبی، گلیوژنز، ادغام میکروگلیا و هم‌چنین رشد آکسون‌ها در مناطق متعدد مغز میزبان را نشان داد. علاوه

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

بر این، برخی از مدل‌های ارگانوئیدی از سایر مناطق مغز، که حاوی چندین منطقه خاص از جمله هیپوکامپ [۱۰۱]، مغز میانی [۱۰۲]، هیپوتالاموس [۱۰۳]، مخچه [۱۰۵،۱۰۴]، هیپوفیز [۱۰۶] و شبکیه [۱۰۷] بودند، تولید شدند.

ارگانوئید پوست: پوست از اپیدرم و درم تشکیل شده است. درم عمدتاً از مزودرم منشا می‌گیرد و سایر اجزای پوست مانند فولیکول‌های مو (HFs)، غدد عرق و ناخن‌ها [۱۰۸] را تولید می‌کند. تولید جایگزین‌های پوست مصنوعی سابقه طولانی دارد و جایگزین‌های پوستی تولید شده در شرایط in vitro به عنوان دولایه پوست مانند، با کشت هم‌زمان سلول‌های مزانشیمی با سلول‌های اپیتلیال برداشت شده یا القا شده از PSCها ارائه می‌شوند [۱۱۰،۱۰۹] (شکل ۱).

با این حال، این مدل‌ها پتانسیل محدودی در ترسیم فرآیند خود سازمان‌دهی نشان می‌دهند و مدل‌های ارگانوئید توجه بیش‌تری را به خود جلب کرده‌اند. گروه Cheng-Ming Chuong ارگانوئیدهای پوست مودار را از تک سلول‌های جدا شده پوست پشتی موش نوزاد تولید کردند که بستری را برای تجزیه و تحلیل رفتارهای سلولی در زمان‌های مشخص و دست‌کاری‌های تجربی فراهم کرد [۱۱۱]. علاوه بر این، تیم تحقیقاتی Karl R. Koehler ارگانوئیدهای پوستی را با کشت سه بعدی از جمعیت مشابه PSC های موش گزارش دادند. این ارگانوئیدهای پوستی می‌توانند با القای تولید فولیکول‌های مو، فولیکولوژنز موی جنین را تقلید نمایند. سیستم‌های ارگانوئیدی برای بافت‌های ایجاد شده از اکتودرم، دیدگاه‌های متعددی را در مورد رشد، عملکرد و اختلال عملکرد بافت‌ها ایجاد می‌کنند و ایجاد مدل‌های ارگانوئیدی را برای بافت‌های دیگر تسهیل می‌کنند [۱۱۲] (شکل ۱).

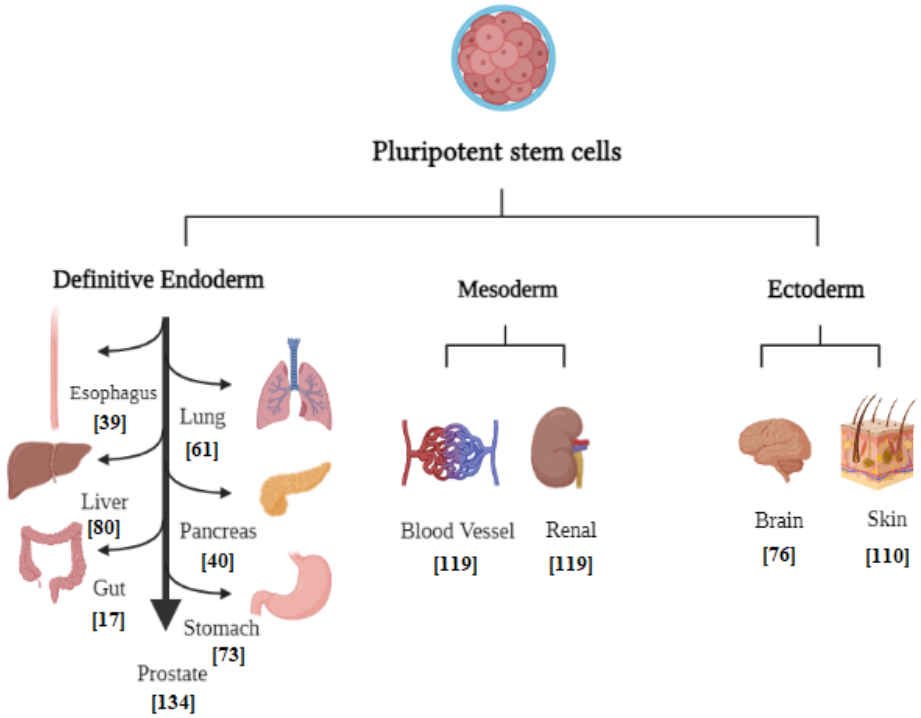
تمرکز آتی تحقیقات مبتنی بر ارگانوئید می‌تواند تعیین این باشد که چگونه مسیرهای سیگنالینگ مختلف (مانند FGF، WNT، TGF، و غیره) تمایز اولیه رده‌های سلولی اپیدرمی و تاج عصبی را کنترل می‌کنند که منجر به تمایز سایر ضمائم، مانند فولیکول مو می‌شود. اگرچه نقش القاءهای سیگنالینگ رشدی به طور گسترده در موش‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است، تعداد کمی از این مطالعات به طور مستقیم در رشد پوست انسان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. علاوه بر تحقیقات در مورد پیام‌رسان‌های سیگنال‌دهنده شیمیایی، مطالعات آینده در مدل‌های ارگانوئیدی می‌تواند نقش نیروهای مکانیکی، مانند نیروهای انقباض ناشی از درم را بر رشد پوست انسان روشن کند (جدول ۱) [۱۱۳-۱۱۵].

ارگانوئید کلیه: به عنوان یکی از پیچیده‌ترین اندام‌ها، کلیه از جوانه حالب (Ureteric Bud, UB) و مزودرم میانی مجاور (Intermediate Mesoderm, IM) تمایز می‌یابد. IM بیش‌تر باعث ایجاد مزانشیم متانفریک (Metanephric Mesenchyme, MM) می‌شود. MM می‌تواند نفرون‌ها، واحدهای ساختاری و عملکردی نفرون کلیه را تشکیل دهد. هر واحد از یک سلول کلیوی و یک لوله کلیوی تشکیل شده است. اولین ارگانوئیدهای کلیه با جمعیت‌های سلولی کلیدی مختلف ازhPSC ها ایجاد شدند. این مدل بر اساس یافته‌هایی است که‌hESC ها می‌توانند به UBs و MM متمایز شوند، که بیش‌تر در تولید نفرون‌ها پس از خود سازمان‌دهی نقش دارند (جدول ۱) [۱۱۶].

گروه‌های تحقیقاتی Melissa H. Little و Joseph V. Bonventre به طور هم‌زمان گزارش دادند که توده‌های hPSC می‌توانند ارگانوئیدهای کلیوی را که حاوی نفرون‌های مرتبط با شبکه‌های مجرای جمع‌آوری احاطه شده توسط سلول‌های بینابینی کلیوی و اندوتلیال هستند، از طریق یک فرآیند طراحی شده با القای گام به گام فاکتورهای رشد تعریف شده تولید کنند [۱۱۸،۱۱۷] (شکل ۱).

ارگانوئیدهای عروق خونی: گروه Josef M. Penninger با موفقیت پروتکلی را برای القای hPSCs به سلول‌های مزودرم ایجاد کردند که می‌توان آن‌ها را برای تشکیل ارگانوئیدهای عروق خونی تحریک کرد. این ارگانوئیدهای عروق خونی از دو نوع سلول اندوتلیال و پری سیت (pericytes) تشکیل شده بودند که ابتدا به صورت توده‌های سلولی اجتماع پیدا کردند. سپس شبکه‌های مویرگی به هم پیوسته پوشیده شده توسط غشای پایه در ارگانوئیدهای عروق خونی بالغ ایجاد شدند. پس از پیوند، ارگانوئیدهای عروق خونی می‌توانند یک شبکه عروقی شامل شریان‌ها، شریانچه‌ها و سیاهرگچه‌ها را تشکیل دهند. هم‌چنین با قرار گرفتن در معرض هیپرگلیسمی، این ارگانوئیدهای عروق خونی، می‌توانند مدل تغییرات میکروواسکولار موجود در بیماران دیابتی را ایجاد کنند و به عنوان ابزاری عملی برای شناسایی تنظیم‌کننده‌های عروق دیابتی عمل کنند. هم کلیه و هم رگ‌های خونی اندام‌های پیچیده‌ای هستند که مدل‌های ارگانوئیدی آن‌ها با موفقیت تولید شده‌اند و پتانسیل قدرتمند فناوری ارگانوئید را در مهندسی بافت نشان می‌دهند، اگرچه بهینه‌سازی برای تولید ساختارهای بالغ‌تر و پیچیده‌تر مورد نیاز است [۱۱۹].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]



شکل ۱. ارگانوئیدهای تولید شده از hPSCها. ارگانوئیدهای اندام‌های حاصل از سه لایه جنینی را می‌توان از PSC ها ایجاد کرد. PSC ها را می‌توان برای تشکیل سه لایه جنینی، از جمله اندودرم نهایی، مزودرم و اکتودرم تحریک کرد. این سه لایه زاینده را می‌توان به اندام‌های مختلفی مانند مری، ریه، کبد، پانکراس، روده، معده و پروستات برای آندودرم قطعی، کلیه و عروق خونی برای مزودرم و مغز و پوست برای اکتودرم تمایز داد.

ارگانوئید معده: معده انسان را از لحاظ بافتی می‌توان به چهار قسمت فوندوس، تنه، انتروم و پیلوری تقسیم‌بندی کرد و معده موش حاوی یک ناحیه پیش شکم اضافی است. مناطق مختلف حاوی جمعیت‌های مختلف سلول‌های بنیادی می‌باشند [۱۲۰]. نشان داده شد که سلول Lgr5+ve یک موش واقع در ناحیه آنتروم به طور مداوم برای مدت طولانی تحت شرایط کشت حاوی EGF، Noggin، و R-spondin1 می‌تواند ارگانوئیدهای مشابه اپیتلیوم پیلور بالغ را تشکیل دهد [۱۲۱]. علاوه بر ایجاد ارگانوئیدهای معده موش، ارگانوئیدهای معده انسان نیز با موفقیت توسط همین گروه تولید شد [۱۲۲]. به طور قابل توجهی، سلول‌های ارگانوئیدهای معده انسان می‌توانند به تعدادی از دودمان خاص غده معده تمایز داده شوند. علاوه بر سلول‌های بنیادی بالغ، hPSC را می‌توان به ارگانوئیدهای معده تمایز داد [۱۲۳]. این ارگانوئیدهای معده انسانی ایجاد شده از hPSC حاوی بسیاری از سلول‌های اپیتلیال معده شامل نواحی غده مانند و حفره مانند معده اولیه، مناطق پرولیفراتیو حاوی سلول‌های بیان‌کننده LGR5 و سلول‌های مخاطی سطحی و آنترال بودند. علاوه بر این، این ارگانوئیدها حاوی سلول‌های غدد درون‌ریز معده نیز بودند. این ارگانوئیدهای معده انسان یک مدل قدرتمند برای تحقیقات تکوین و بیماری‌های معده، مانند شناسایی مکانیسم‌های سیگنالی که تمایز سلول‌های غدد درون‌ریز معده را تنظیم می‌کنند، فراهم می‌کنند. علاوه بر این، پروتکل‌هایی برای تولید ارگانوئیدهای حاوی سلول‌های مخصوص تنه و محفظه از هر دو ESC یا PSC ایجاد شده‌اند (جدول ۱) [۱۲۴،۷۳].

۶- کاربردهای ارگانوئیدهای مهندسی شده:

ارگانوئیدهای مهندسی شده برای پاسخ دادن به سوالات مهم علمی و مدل‌سازی بیماری‌های انسانی استفاده می‌شوند. ارگانوئیدهای تولید شده را می‌توان برای مدل‌سازی فرآیندهای خاص در بیماری‌های مختلف اندام‌های خاص، سرطان‌های انسان و آزمایش داروها مورد استفاده قرار داد [۱۱۹].

Anahita Amiri و همکارانش گزارش دادند که ارگانوئیدهای قشر مغزی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان انسان می‌توانند روند پویای رشد قشر مغز انسان را مدل‌سازی کنند و برای به تصویر کشیدن تغییرات رونوشت و اپی‌ژنومیک در طول رشد قشر مغز مورد استفاده قرار گیرند. علاوه بر این، این ارگانوئیدهای قشر مغز مشتق شده از hPSC برای تجزیه و تحلیل ژن‌ها و تقویت‌کننده‌های فعال متفاوت در طول تبدیل سلول‌های بنیادی به سلول‌های اجدادی مورد استفاده قرار گرفتند [۱۲۵]. در واقع، در فناوری ارگانوئید از آنالیزهای مولکولی استفاده شده است، که به توضیح بیش‌تر مکانیسم‌های

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

مولکولی کمک می‌کند. علاوه بر این، از فناوری ارگانوئید می‌توان در مطالعات بر روی سایر بیماری‌های اندام‌ها استفاده کرد. دستاوردهای بسیاری با استفاده از این فناوری‌ها گزارش شده است. به عنوان مثال، ارگانوئیدهای مغزی را می‌توان برای مدل‌سازی عفونت ویروس زیکا (Zika Virus, ZIKV) و بیماری‌های روانی مورد استفاده قرار داد [۹۵،۹۲]. ارگانوئیدهای کلیه برای مدل‌سازی بیماری‌های شخصی مانند فیبروز کیستیک، بیماری کلیه پلی کیستسک و عفونت ویروس BK (یک پلیوما ویروس با شیوع ۶۰-۹۰ درصد می‌باشد. ویروس در اوایل زندگی انسان را آلوده نموده و به صورت نهفته در کلیه، خون محیطی و مغز باقی می‌ماند) تولید شده‌اند [۱۲۶،۱۱۷]. ارگانوئید عروق خونی در مدل‌سازی واسکولوپاتی دیابتی استفاده شدند [۱۲۷]. ارگانوئیدهای معده بستری را برای عفونت هلیکوباکترپیلوری فراهم کرده‌اند. ارگانوئیدهای ریه می‌توانند با ویروس سنسیشیال تنفسی (Respiratory Syncytial Virus) برای مدل‌سازی بیماری ریه آلوده شوند [۱۲۸]. ثابت شده است که ارگانوئیدهای کبدی ابزار قدرتمندی برای مطالعه استئاتوهپاتیت‌های کبد (Liver Steatohepatitis) هستند [۱۲۹]. علاوه بر این، فناوری ارگانوئید می‌تواند در مهندسی بافت سرطان، از جمله مدل‌سازی فرآیند تشکیل تومور یا تولید بانک‌های زیستی تومور به کار رود. ترکیبی از ویرایش ژن با واسطه CRISPR-Cas9 و فناوری ارگانوئید، بررسی ژن‌های محرک بالقوه در تشکیل تومور را با مدل‌های آزمایشگاهی تسهیل می‌کند در سرطان مغز [۱۳۰]، دستگاه گوارش [۱۳۱] و کبد [۱۳۲] مورد استفاده قرار گرفته شده است. بدون شک، این مدل از غربالگری با توان بالای ژن‌های هدف درگیر در فرآیند تومور قابل استفاده است و به رمزگشایی تغییرات پویا در طول تشکیل و پیشرفت تومور کمک می‌کند. علاوه بر این، بانک‌های ارگانوئیدی برای سرطان سینه [۱۳۳]، سرطان کبد [۱۳۴]، سرطان پروستات [۱۳۵] ایجاد شده است. ناهمگنی درون و برون توموری وجود دارد و این ناهمگونی بر اهمیت پزشکی شخصی تاکید دارد. بیوبانک‌های ارگانوئیدی از بافت‌های بیمار فرصتی برای آزمایش داروها برای بیماران خاص و کمک به نشان دادن چشم‌انداز ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی نمونه‌های سرطانی متعدد برای پیشبرد درک مکانیکی تومورها را ارائه می‌دهند. در آینده نزدیک، پیش‌بینی می‌شود که فناوری ارگانوئید نقش فزاینده‌ای در مدل‌سازی و ترسیم فرآیندها در طول رشد طبیعی اندام یا تحت شرایط بیماری آن ایفا کند [۱۱۹].

۷- معایب و محدودیت‌های فناوری ارگانوئید:

ارگانوئیدها پتانسیل ساخت مدل‌های بیماری بافت‌های انسانی را دارند. آن‌ها به عنوان ابزارهای مهم در تحقیقات بیولوژیکی شناخته می‌شوند و می‌توانند کاستی‌های رده‌های سلولی و مدل‌های حیوانی را در تحقیقات بالینی جبران کنند. پژوهش‌های مربوط به ارگانوئیدها هنوز در مراحل اولیه است و مشکلات زیادی هنوز در این زمینه وجود دارد. به عنوان مثال، مواد ماتریکس مشتق شده از حیوانات که برای پشتیبانی از رشد ارگانوئید استفاده می‌شوند، به دلیل اجزای پیچیده و متغیر، خطرات انتقال ایمونوژن و پاتوژن، برای ساخت ارگانوئیدهای مورد استفاده در کاربردهای بالینی مفید نیستند. از هیدروژل‌ها می‌توان در جهت تولید ماتریکس‌های شیمیایی که می‌توانند کارایی و قوام کشت ارگانوئید را بهبود بخشند و البته این هنوز مستلزم تحقیقات گسترده و دقیق در این زمینه است. در مقایسه با Matrigel، ماتریکس‌های سنتزی که در حال حاضر توسعه یافته‌اند، کارایی کمی در کشت ارگانوئیدی دارند، اما هنوز هم چشم‌انداز توسعه و کاربرد گسترده‌ای دارند [۱۳۶].

زمانی که ارگانوئیدها به عنوان جایگزین اندام‌های in vivo سنجیده می‌شوند، اندازه نامناسب ارگانوئیدهای تولید شده برای پیوند اعضا، تکرارپذیری ضعیف برای تولید انبوه و کمبود سیستم عروقی، عصبی و ایمنی برای نشان دادن برهمکنش بافتیin vivo از اشکالات آن است. در حال حاضر، همه ارگانوئیدهای تولید شده در شرایط آزمایشگاهی نمی‌توانند اندام‌ها را در تنوع و بلوغ سلولی به طور کامل تکمیل کنند. تقلید کامل از شرایط in vivo در شرایط in vitro هنوز دشوار است. با این حال، برای دستیابی به اهداف بلندمدت تولید ارگانوئیدهای بالغ برای همه اندام‌های مختلف، می‌توان بر مشکلات غلبه کرد. در این زمینه، در مطالعه ارگانوئیدهای مغزی گام‌هایی برداشته شده است [۱۱۹].

در حال حاضر بسیاری از ارگانوئیدها از iPSCها ایجاد می‌شوند. iPSCهایی که به طور ناقص تمایز یافته‌اند، پتانسیل ایجاد تومورهایی مانند تراتوم را دارند. به طور کلی، iPSCها می‌توانند محصولات جانبی زیادی مانند سلول‌های مزانشیمی را در طول فرآیند القاء تولید کنند. علاوه بر این، بیش‌تر بافت‌های ایجاد شده از iPSC هنوز در مرحله جنینی هستند و نسبت به بافت بزرگسال کم‌تر بالغ هستند. بنابراین، شناسایی و خالص‌سازی سلول‌های بنیادی بالغ برای تولید ارگانوئیدهای مختلف هنوز یک استراتژی ضروری برای تولید ارگانوئیدها در زمان حاضر است [۱۱۹].

مهم‌تر از آن، اکثر ارگانوئیدهای تولید شده در حال حاضر اندازه محدودی دارند که تا حدی به دلیل فقدان ساختارهای

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

عروقی برای جذب کافی مواد مغذی است. روش کنونی برای حل این مشکل، کشت هم‌زمان با سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان (Human Umbilical Vein Endothelial Cell, HUVEC) است که می‌توانند از iPSCها ایجاد شوند [۱۳۷]. با این حال، چنین روشی باید به طور گسترده آزمایش شود و در طول فرآیندهای تولید ارگانوئید اندام‌ها مختلف قابل استفاده شود. یک نگرانی این است که ترکیب HUVECs ممکن است منجر به عدم پذیرش سیستم ایمنی شود [۱۱۹]. علاوه بر این، برای کشت‌های ارگانوئیدی شرایط هنوز به طور کامل بهینه نشده است و می‌تواند منجر به درجه متفاوتی از تکثیر شود، حتی اگر در شرایط یکسان باشد. این پدیده در یک مطالعه با مقایسه جمعیت سلولی ارگانوئیدهای مغزی منحصربه فرد تولید شده با روش‌های مختلف مورد بحث قرار گرفت که نشان داد ارگانوئیدها فقط تحت یک شرایط بسیار کنترل شده، بسیار قابل تولید مجدد و تکرارپذیر هستند اما در حالت عادی به طور قابل توجهی متفاوت هستند [۱۳۸]. بنابراین، شناسایی عوامل تعیین‌کننده برای تولید ارگانوئیدهای با قابلیت تولید مجدد ضروری است که به طور کلی می‌توان از آن‌ها برای تولید ارگانوئیدهای تکرارپذیر برای همه اندام‌ها استفاده کرد. این یک نیاز اساسی برای ارگانوئیدهای آزمایشگاهی به عنوان منبع پیوند عضو است. در نهایت، فعالیت‌های بیولوژیکی در اندام‌ها معمولاً به ارتباط بین سلول‌های پارانشیم و سلول‌های ایمنی یا حتی سلول‌های سیستم عصبی محیطی نیاز دارند. با این حال، بیش‌تر ارگانوئیدهای تولید شده در حال حاضر هنوز فاقد سلول‌های سیستم ایمنی و سیستم عصبی محیطی هستند. این کمبود، ارگانوئیدها را از انعکاس کامل ویژگی‌های کاملاً طبیعی in vivoخود برای مدل‌سازی فرآیندهای رشد و آسیب‌شناسی بازمی‌دارد [۱۱۹].

۸- چشم‌انداز فناوری ارگانوئید:

در حال حاضر منابع بافتی محدودی از اهداکنندگان سالم برای پیوند بافت برای بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج در دسترس است [۴]. فن‌آوری مبتنی بر ارگانوئید، پتانسیل امیدوارکننده‌ای به عنوان یک رویکرد جایگزین برای درمان‌های حاضر می‌تواند در نظر گرفته شود. پیوند ارگانوئیدهای کلیه در مدل موش منجر به عروقی شدن کلیه موش و تشکیل لوله‌های کلیوی شد [۱۳۹]، و پیوند ارگانوئید روده در مدل موشی منجر به بازسازی کولون شد [۱۴۰]. پیوند ارگانوئیدهای کبدی نشان داد که ارگانوئیدهای کبدی جنین انسان کارایی پیوند بالایی را در مدل موش با نارسایی حاد کبدی ناشی از سم نشان می‌دهند [۱۴۱]. علاوه بر این، فناوری چاپ زیستی سه بعدی به عنوان یک استراتژی جدید برای معماری بافت سه بعدی جهت استفاده از ارگانوئیدها در پزشکی پیشنهاد شده است. Zhang و همکاران [۱۴۲] با موفقیت میوکارد قلب را روی آچیپ اندوتلیالیزه شده را با استفاده از پرینت زیستی ابداع کردند و مطالعات بیش‌تری در مورد ترکیب فناوری مهندسی سه بعدی و ارگانوئید برای تقلید از ساختار اندام‌های واقعی و ارائه اندام‌های کوچک قابل پیوند گزارش شده است [۱۴۴،۱۴۳] (جدول ۱).

در آینده، محدودیت‌های فوق به تدریج برطرف خواهند شد و کشت‌های ارگانوئیدی به طور بالقوه با استفاده از چاپ زیستی سه بعدی تسهیل خواهند شد. به عنوان یک فناوری جدید و بالقوه امیدوارکننده، پرینت زیستی سه بعدی امکان ساخت بیومواد را با توجه به ساختارهای طراحی شده فراهم می‌کند. این ساختارها توسط هیدروژل‌هایی به هم متصل می‌شوند که دارای مزایای بسیاری از جمله قابلیت چاپ، اتصال عرضی، زیست سازگاری و کنترل‌پذیری هستند [۱۴۶،۱۴۵]. مطالعات نشان داده است که فناوری چاپ زیستی سه بعدی می‌تواند داربست‌های کلاژنی با اشکال پیچیده [۱۴۷،۱۴۸] را با دقت بسیار زیاد چاپ کند. علاوه بر این، یافته‌های گزارش‌شده نشان داد که انواع یا زیرگروه‌های مختلف سلول را می‌توان در محیطی با ماتریکس‌های سلولی مختلف ترکیب کرد [۱۴۹-۱۵۱]. در ترکیب فناوری پرینت زیستی سه بعدی، ساختارهای طراحی شده با ویژگی‌های اختصاصی بیش‌تر چاپ خواهند شد که باید برای حمایت از رشد و بلوغ انواع مختلف سلول و حفظ تنوع سلولی کلی آن‌ها مناسب‌تر باشد. پرینت زیستی سه بعدی می‌تواند مقیاس‌های متعدد عروق را برای بهبود جذب مواد مغذی و بزرگ‌تر کردن اندازه ارگانوئیدها تولید کند [۱۴۸]. در حالت ایده‌آل، می‌توان انتظار داشت که ارگانوئید تولید شده به یک اندام عملکردی آزمایشگاهی با انواع سلول‌های پارانشیمی، رگ‌های خونی و سیستم عصبی و ایمنی در شرایط خاص تبدیل شود [۱۱۹].

بحث و نتیجه‌گیری

فناوری ارگانوئید در دهه اخیر پیشرفت زیادی داشته است و پتانسیل زیادی در تحقیقات بالینی دارد. برای مثال دستکاری ژنتیکی، مدل‌سازی بیماری، غربالگری دارو، سیستم‌های متنوع هم‌کشتی (co-culture) با باکتری‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها گسترش یافته است. در عین حال فناوری ارگانوئید کنونی هنوز دارای کاستی‌ها و محدودیت‌های زیادی در بلوغ، تکرارپذیری و پیچیدگی است و به طور کامل نمی‌تواند رشد اندام‌ها را در داخل بدن شبیه‌سازی کند. ما از

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

طریق مطالعات آتی و درک عمیق‌تر در زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی رشد و نمو و هم‌چنین پیشرفت در فناوری مواد مانند چاپ سه بعدی، می‌توانیم فناوری کشت سه بعدی را ارتقا دهیم و هم‌چنین با توجه به پیشرفت‌های فنی سریع در این زمینه باور داریم که سیستم‌های ارگانوئیدی فرصت‌های بی‌سابقه‌ای را برای بهبود سلامت انسان فراهم خواهد کرد.

منابع

[1] Roghan Nezhad M, Lari R, Mahdavi Shahri N, Izi L, Birjandi nejad A. Investigation of the interaction between L929 cell line with human 3D skin matrix. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2016; 21: 22-33. (Persian)

[2] Abedin E, Lari R, Mahdavi Shahri N, Fereidoni M. Development of a demineralized and decellularized human epiphyseal bone scaffold for tissue engineering: A histological study. Tissue Cell 2018; 55: 46-52. https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.09.003 PMid:30503059

[3] Amini Z, Lari R. A systematic review of decellularized allograft and xenograft-derived scaffolds in bone tissue regeneration. Tissue Cell 2021; 69: 101494. https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101494 PMid:33508650

[4] Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies. Science 2014; 345: 1247125. https://doi.org/10.1126/science.1247125 PMid:25035496

[5] Clevers H. Modeling development and disease with organoids. Cell 2016; 165: 1586-1597. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.082 PMid:27315476

[6] Calà G, Sina B, De Coppi P, Giobbe GG, Gerli MF. Primary human organoids models: Current progress and key milestones. Front Bioeng Biotechnol 2023; 11: 1058970. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1058970 PMid:36959902 PMCid:PMC10029057

[7] Orkin RW, Gehron P, McGoodwin EB, Martin GR, Valentine T, Swarm R. A murine tumor producing a matrix of basement membrane. J Exp Med 1977; 145: 204-220. https://doi.org/10.1084/jem.145.1.204 PMid:830788 PMCid:PMC2180589

[8] Timmins NE, Nielsen LK. Generation of multicellular tumor spheroids by the hanging-drop method. Methods Mol Med 2007; 140: 141-151. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-443-8_8 PMid:18085207

[9] Turner DA, Baillie-Johnson P, Martinez Arias A. Organoids and the genetically encoded self-assembly of embryonic stem cells. Bioessays 2016; 38: 181-191. https://doi.org/10.1002/bies.201500111 PMid:26666846 PMCid:PMC4737349

[10] Kalabis J, Wong GS, Vega ME, Natsuizaka M, Robertson ES, Herlyn M, et al. Isolation and characterization of mouse and human esophageal epithelial cells in 3D organotypic culture. Nat Protoc 2012; 7: 235-246. https://doi.org/10.1038/nprot.2011.437 PMid:22240585 PMCid:PMC3505594

[11] Aoki S, Takezawa T, Sugihara H, Toda S. Progress in cell culture systems for pathological research. Pathol Int 2016; 66: 554-562. https://doi.org/10.1111/pin.12443 PMid:27477924

[12] Corrò C, Novellasdemunt L, Li VSW. A brief history of organoids. Am J Physiol Cell Physiol 2020; 319: C151-c165. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00120.2020 PMid:32459504 PMCid:PMC7468890

[13] Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. Nat Rev Mol Cell Biol 2020; 21: 571-584. https://doi.org/10.1038/s41580-020-0259-3 PMid:32636524 PMCid:PMC7339799

[14] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature 2009; 459: 262-265. https://doi.org/10.1038/nature07935 PMid:19329995

[15] Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression. Cell Stem Cell 2018; 22: 454-467.e6. https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.12.009 PMid:29337182

[16] Maru Y, Hippo Y. Current status of patient-derived ovarian cancer models. Cells 2019; 8. https://doi.org/10.3390/cells8050505 PMid:31130643 PMCid:PMC6562658

[17] Seidlitz T, Merker SR, Rothe A, Zakrzewski F, von Neubeck C, Grützmann K, et al. Human gastric cancer modelling using organoids. Gut 2019; 68: 207-217. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314549 PMid:29703791 PMCid:PMC6352409

[18] Wang J, Li X, Chen H. Organoid models in lung regeneration and cancer. Cancer Lett 2020; 475: 129-135. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.01.030 PMid:32032677

[19] Wang Z, Wang SN, Xu TY, Miao ZW, Su DF, Miao CY. Organoid technology for brain and therapeutics research. CNS Neurosci Ther 2017; 23: 771-778. https://doi.org/10.1111/cns.12754 PMid:28884977 PMCid:PMC6492716

[20] Driehuis E, van Hoeck A, Moore K, Kolders S, Francies HE, Gulersonmez MC, et al. Pancreatic cancer organoids recapitulate disease and allow personalized drug screening. Proc Natl Acad Sci USA 2019; 116: 26580-26590. https://doi.org/10.1073/pnas.1911273116 PMid:31818951 PMCid:PMC6936689

[21] Hu LF, Yang X, Lan HR, Fang XL, Chen XY, Jin KT. Preclinical tumor organoid models in personalized cancer therapy: Not everyone fits the mold. Exp Cell Res 2021; 408: 112858. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112858 PMid:34600901

[22] Wensink GE, Elias SG, Mullenders J, Koopman M, Boj SF, Kranenburg OW, et al. Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients. NPJ Precis Oncol 2021; 5: 30. https://doi.org/10.1038/s41698-021-00168-1 PMid:33846504 PMCid:PMC8042051

[23] Zhou C, Wu Y, Wang Z, Liu Y, Yu J, Wang W, et al. Standardization of organoid culture in cancer research. Cancer Med 2023; 12: 14375-14386. https://doi.org/10.1002/cam4.5943 PMid:37081739 PMCid:PMC10358246

[24] Bateman JF, Boot-Handford RP, Lamandé SR. Genetic diseases of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations. Nat Rev Genet 2009; 10: 173-183. https://doi.org/10.1038/nrg2520 PMid:19204719

[25] Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. Dis Model Mech 2011; 4: 165-178. https://doi.org/10.1242/dmm.004077 PMid:21324931 PMCid:PMC3046088

[26] Kleinman HK, Martin GR. Matrigel: basement membrane matrix with biological activity. Semin Cancer Biol 2005; 15: 378-386. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.05.004 PMid:15975825

[27] Aisenbrey EA, Murphy WL. Synthetic alternatives to Matrigel. Nat Rev Mater 2020; 5: 539-551.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

2022; 15: 60-69.
https://doi.org/10.15283/ijsc21190
PMid:35220292 PMCid:PMC8889330
[43] Mohseni kouchesfahani H, Ebrahimi Barough S, Ai j, Anbar H. Endometrial stem cells differentiation into neural cells by LY294002 small molecule. Koomesh 1395; 18: 62-70. (Persian(
[44] Wobus AM, Boheler KR. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. Physiol Rev 2005; 85: 635-678.
https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2003
PMid:15788707
[45] Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies, and applications. Stem Cell Rev Rep 2020; 16: 3-32.
https://doi.org/10.1007/s12015-019-09935-x
PMid:31760627 PMCid:PMC6987053
[46] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663-676.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024
PMid:16904174
[47] Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. Nat Methods 2011; 8: 409-412.
https://doi.org/10.1038/nmeth.1591
PMid:21460823
[48] Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. Science 2008; 322: 945-949.
https://doi.org/10.1126/science.1162494
PMid:18818365 PMCid:PMC3987909
[49] Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2009; 85: 348-362.
https://doi.org/10.2183/pjab.85.348
PMid:19838014 PMCid:PMC3621571
[50] Woltjen K, Michael IP, Mohseni P, Desai R, Mileikovsky M, Hämäläinen R, et al. piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. Nature 2009; 458: 766-770.
https://doi.org/10.1038/nature07863
PMid:19252478 PMCid:PMC3758996
[51] Jia F, Wilson KD, Sun N, Gupta DM, Huang M, Li Z, et al. A nonviral minicircle vector for deriving human iPS cells. Nature Methods 2010; 7: 197-199.
https://doi.org/10.1038/nmeth.1426
PMid:20139967 PMCid:PMC2892897
[52] Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. Cell Stem Cell 2009; 4: 472-476.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.005
PMid:19481515 PMCid:PMC2705327
[53] Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. Cell Stem Cell 2010; 7: 618-630.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.012
PMid:20888316 PMCid:PMC3656821
[54] Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, et al. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. Cell Stem Cell 2011; 8: 633-638.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.05.001
PMid:21620789
[55] Hou P, Li Y, Zhang X, Liu C, Guan J, Li H, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. Science 2013; 341: 651-654.
https://doi.org/10.1126/science.1239278
PMid:23868920
[56] Hawley RG. Does retroviral insertional mutagenesis play a role in the generation of induced pluripotent stem cells? Mol Ther 2008; 16: 1354-1355.
https://doi.org/10.1038/s41578-020-0199-8
PMid:32953138 PMCid:PMC7500703
[28] Kratochvil MJ, Seymour AJ, Li TL, Paşca SP, Kuo CJ, Heilshorn SC. Engineered materials for organoid systems. Nat Rev Mater 2019; 4: 606-622.
https://doi.org/10.1038/s41578-019-0129-9
PMid:33552558 PMCid:PMC7864216
[29] Broguiere N, Isenmann L, Hirt C, Ringel T, Placzek S, Cavalli E, et al. Growth of epithelial organoids in a defined hydrogel. Adv Mater 2018; 30: e1801621.
https://doi.org/10.1002/adma.201801621
PMid:30203567
[30] Ootani A, Li X, Sangiorgi E, Ho QT, Ueno H, Toda S, et al. Sustained in vitro intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche. Nat Med 2009; 15: 701-706.
https://doi.org/10.1038/nm.1951
PMid:19398967 PMCid:PMC2919216
[31] Jabaji Z, Brinkley GJ, Khalil HA, Sears CM, Lei NY, Lewis M, et al. Type I collagen as an extracellular matrix for the in vitro growth of human small intestinal epithelium. PLoS One 2014; 9: e107814.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107814
PMid:25222024 PMCid:PMC4164635
[32] Lindborg BA, Brekke JH, Vegoe AL, Ulrich CB, Haider KT, Subramaniam S, et al. Rapid induction of cerebral organoids from human induced pluripotent stem cells using a chemically defined hydrogel and defined cell culture medium. Stem Cells Transl Med 2016; 5: 970-979.
https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0305
PMid:27177577 PMCid:PMC4922855
[33] Chaudhuri O, Cooper-White J, Janmey PA, Mooney DJ, Shenoy VB. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. Nature 2020; 584: 535-546.
https://doi.org/10.1038/s41586-020-2612-2
PMid:32848221 PMCid:PMC7676152
[34] Gjorevski N, Sachs N, Manfrin A, Giger S, Bragina ME, Ordóñez-Morán P, et al. Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture. Nature 2016; 539: 560-564.
https://doi.org/10.1038/nature20168
PMid:27851739
[35] Cruz-Acuña R, Quirós M, Farkas AE, Dedhia PH, Huang S, Siuda D, et al. Synthetic hydrogels for human intestinal organoid generation and colonic wound repair. Nat Cell Biol 2017; 19: 1326-1335.
https://doi.org/10.1038/ncb3632
PMid:29058719 PMCid:PMC5664213
[36] Ranga A, Gobaa S, Okawa Y, Mosiewicz K, Negro A, Lutolf MP. 3D niche microarrays for systems-level analyses of cell fate. Nat Commun 2014; 5: 4324.
https://doi.org/10.1038/ncomms5324
PMid:25027775 PMCid:PMC4104440
[37] Rashidi N, Tafazzoli-Shadpour M, Haghighipour N, Khani MM, Zali H. Effect of cyclic uniaxial strain on morphology of mesenchymal stem cells during differentiation to smooth muscle cells. Koomesh 1394; 17: 374-392. (Persian)
[38] Izi L, Lari R, Mahdavi shahri N, Rejhan Nejad M, Birjandi Nejad A. Preparation of human 3D skin matrix and investigation of the interaction between rat adherent bone marrow cells and prepared matrix. J Sabzevar Univ Med Sci 2016; 23: 241-252. (Persian(
[39] Mahdavi-Shahri N, Akbarzadeh-Niaki M, Moghadam-Matin M, Fereidoni M, Lari R. The histological study of the interactions between Rabbit decellularized esophagus scaffold and the blastema tissue obtained from the Pinna of New Zealand White Rabbit. J Isfahan Med School 2013; 31: 1865-1875. (Persian)
[40] Samaremousavi S, Saadatfar Z, Mahdavi SHahri N, Behnam Rassouli M, Lari R. Cell matrix interaction in decellularized pancreatic natural 3D scaffold with heparin sulfate. Int J Pharma Phytopharmacol Res 2019; 9.
[41] Alavi M, Mahdavi SHahri N, Moghaddam Matin M, Fereidoni M, Lari R, Rad SB. Preparation and evaluation of a three-dimensional natural bioscaffold from human gingival stroma for tissue engineering. 13th Iranian Congress of Biochemistry and 5th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology 2013. (Persian)
[42] Heo JH, Kang D, Seo SJ, Jin Y. Engineering the extracellular matrix for organoid culture. Int J Stem Cells

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

[71] Freedman BS, Brooks CR, Lam AQ, Fu H, Morizane R, Agrawal V, et al. Modelling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids. Nat Commun 2015; 6: 8715. https://doi.org/10.1038/ncomms9715 PMid:26493500 PMCid:PMC4620584

[72] Antonica F, Kasprzyk DF, Opitz R, Iacovino M, Liao XH, Dumitrescu AM, et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells. Nature 2012; 491: 66-71. https://doi.org/10.1038/nature11525 PMid:23051751 PMCid:PMC3687105

[73] Noguchi TK, Kurisaki A. Formation of stomach tissue by organoid culture using mouse embryonic stem cells. Methods Mol Biol 2017; 1597: 217-228. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6949-4_16 PMid:28361321

[74] Niapour N, Tagipour Z, Salehi H, Bagheri A, Rahani A, Talebi M, et al. Isolation and identification of mesenchymal and neural crest characteristics of dental pulp derived stem cells. Koomesh 1394; 16: 520-526. (Persian)

[75] Ferraro F, Celso CL, Scadden D. Adult stem cels and their niches. Adv Exp Med Biol 2010; 695: 155-168. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7037-4_11 PMid:21222205 PMCid:PMC4020242

[76] Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. Development 2019; 146. https://doi.org/10.1242/dev.156059 PMid:30777863 PMCid:PMC6398449

[77] Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. Cell 2016; 167: 897-914. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021 PMid:27814520

[78] Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. Cell 2008; 132: 631-644. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.025 PMid:18295580 PMCid:PMC2628169

[79] Li H, Ghazanfari R, Zacharaki D, Lim HC, Scheding S. Isolation and characterization of primary bone marrow mesenchymal stromal cells. Ann N Y Acad Sci 2016; 1370: 109-118. https://doi.org/10.1111/nyas.13102 PMid:27270495

[80] Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. Cell Stem Cell 2014; 14: 561-574. https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.010 PMid:24792114

[81] Mahmoudifar N, Doran PM. Mesenchymal stem cells derived from Human adipose tissue. Methods Mol Biol 2015; 1340: 53-64. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2938-2_4 PMid:26445830

[82] Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature 2007; 449: 1003-1007. https://doi.org/10.1038/nature06196 PMid:17934449

[83] Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. Nat Rev Mol Cell Biol 2014; 15: 19-33. https://doi.org/10.1038/nrm3721 PMid:24326621

[84] Boonekamp KE, Kretzschmar K, Wiener DJ, Asra P, Derakhshan S, Puschhof J, et al. Long-term expansion and differentiation of adult murine epidermal stem cells in 3D organoid cultures. Proc Natl Acad Sci USA 2019; 116: 14630-14638. https://doi.org/10.1073/pnas.1715272116 PMid:31253707 PMCid:PMC6642409

[85] Gurusamy N, Alsayari A, Rajasingh S, Rajasingh J. Adult stem cells for regenerative therapy. Prog Mol Biol Transl Sci 2018; 160: 1-22. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.07.009 PMid:30470288

[86] Goodell MA, Rando TA. Stem cells and healthy aging. Science 2015; 350: 1199-1204. https://doi.org/10.1038/mt.2008.142 PMid:18660799 PMCid:PMC2572214

[57] Wu SM, Hochedlinger K. Harnessing the potential of induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. Nat Cell Biol 2011; 13: 497-505. https://doi.org/10.1038/ncb0511-497 PMid:21540845 PMCid:PMC3617981

[58] Hockemeyer D, Jaenisch R. Induced pluripotent stem cells meet genome editing. Cell Stem Cell 2016; 18: 573-586. https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.013 PMid:27152442 PMCid:PMC4871596

[59] Chun YS, Byun K, Lee B. Induced pluripotent stem cells and personalized medicine: current progress and future perspectives. Anat Cell Biol 2011; 44: 245-255. https://doi.org/10.5115/acb.2011.44.4.245 PMid:22254153 PMCid:PMC3254878

[60] Ben Jehuda R, Shemer Y, Binah O. Genome editing in induced pluripotent stem cells using CRISPR/Cas9. Stem Cell Rev Rep 2018; 14: 323-336. https://doi.org/10.1007/s12015-018-9811-3 PMid:29623532

[61] McCauley HA, Wells JM. Pluripotent stem cell-derived organoids: using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish. Development 2017; 144: 958-962. https://doi.org/10.1242/dev.140731 PMid:28292841 PMCid:PMC5358106

[62] Azar J, Bahmad HF, Daher D, Moubarak MM, Hadadeh O, Monzer A, et al. The use of stem cell-derived organoids in disease modeling: An Update. Int J Mol Sci 2021; 22. https://doi.org/10.3390/ijms22147667 PMid:34299287 PMCid:PMC8303386

[63] Kadivar NF, Yagmaei P, Kargar S, Ghazizadeh L. Effects of rat mesenchymal stem cells as a feeder layer in isolation and culture of mouse embryonic stem cells. Koomesh 1388; 10: 161-170. (Persian)

[64] Schutgens F, Clevers H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases. Ann Rev Pathol Mechan Dis 2020; 15: 211-234. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611 PMid:31550983

[65] Vazin T, Freed WJ. Human embryonic stem cells: Derivation, culture, and differentiation: A review. Restorat Neurol Neurosci 2010; 28: 589-603. https://doi.org/10.3233/RNN-2010-0543 PMid:20714081 PMCid:PMC2973558

[66] Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu SJ, Lanza R. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. Nature 2006; 444: 481-485. https://doi.org/10.1038/nature05366 https://doi.org/10.1038/nature05142 PMid:16929302

[67] Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu SJ, Lanza R. Derivation of human embryonic stem cells from single blastomeres. Nat Protoc 2007; 2: 1963-1972. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.274 PMid:17703208

[68] Strelchenko N, Verlinsky O, Kukharenko V, Verlinsky Y. Morula-derived human embryonic stem cells. Reprod Biomed Online 2004; 9: 623-629. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61772-5 PMid:15670408

[69] Leibel SL, McVicar RN, Winquist AM, Niles WD, Snyder EY. Generation of complete multi-cell type lung organoids from human embryonic and patient-specific induced pluripotent stem cells for infectious disease modeling and therapeutics validation. Curr Protoc Stem Cell Biol 2020; 54: e118. https://doi.org/10.1002/cpsc.118 PMid:32640120 PMCid:PMC7361156

[70] Tan Z, Rak-Raszewska A, Skovorodkin I, Vainio SJ. Mouse embryonic stem cell-derived ureteric bud progenitors induce nephrogenesis. Cells 2020; 9. https://doi.org/10.3390/cells9020329 PMid:32023845 PMCid:PMC7072223

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

https://doi.org/10.1038/nbt.4127
PMid:29658944 PMCid:PMC6331203
[101] Sakaguchi H, Kadoshima T, Soen M, Narii N, Ishida Y, Ohgushi M, et al. Generation of functional hippocampal neurons from self-organizing human embryonic stem cell-derived dorsomedial telencephalic tissue. Nat Commun 2015; 6: 8896.
https://doi.org/10.1038/ncomms9896
PMid:26573335 PMCid:PMC4660208
[102] Monzel AS, Smits LM, Hemmer K, Hachi S, Moreno EL, van Wuellen T, et al. Derivation of human midbrain-specific organoids from neuroepithelial stem cells. Stem Cell Reports 2017; 8: 1144-1154.
https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.03.010
PMid:28416282 PMCid:PMC5425618
[103] Qian X, Jacob F, Song MM, Nguyen HN, Song H, Ming GL. Generation of human brain region-specific organoids using a miniaturized spinning bioreactor. Nat Protoc 2018; 13: 565-580.
https://doi.org/10.1038/nprot.2017.152
PMid:29470464 PMCid:PMC6241211
[104] 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: 537-550.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.051
PMid:25640179
[105] Muguruma K. Self-organized cerebellar tissue from human pluripotent stem cells and disease modeling with patient-derived iPSCs. Cerebellum 2018; 17: 37-41.
https://doi.org/10.1007/s12311-017-0905-2
PMid:29196977
[106] Zimmer B, Piao J, Ramnarine K, Tomishima MJ, Tabar V, Studer L. Derivation of diverse hormone-releasing pituitary cells from human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports 2016; 6: 858-872.
https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.05.005
PMid:27304916 PMCid:PMC4912387
[107] Eldred KC, Hadyniak SE, Hussey KA, Brenerman B, Zhang PW, Chamling X, et al. Thyroid hormone signaling specifies cone subtypes in human retinal organoids. Science 2018; 362.
https://doi.org/10.1126/science.aau6348
PMid:30309916 PMCid:PMC6249681
[108] Fuchs E. Scratching the surface of skin development. Nature 2007; 445: 834-842.
https://doi.org/10.1038/nature05659
PMid:17314969 PMCid:PMC2405926
[109] Zheng Y, Du X, Wang W, Boucher M, Parimoo S, Stenn K. Organogenesis from dissociated cells: generation of mature cycling hair follicles from skin-derived cells. J Invest Dermatol 2005; 124: 867-876.
https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23716.x
PMid:15854024
[110] Ehama R, Ishimatsu-Tsuji Y, Iriyama S, Ideta R, Soma T, Yano K, et al. Hair follicle regeneration using grafted rodent and human cells. J Invest Dermatol 2007; 127: 2106-2115.
https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700823
PMid:17429436
[111] Lei M, Schumacher LJ, Lai YC, Juan WT, Yeh CY, Wu P, et al. Self-organization process in newborn skin organoid formation inspires strategy to restore hair regeneration of adult cells. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114: E7101-e7110.
https://doi.org/10.1073/pnas.1700475114
PMid:28798065 PMCid:PMC5576784
[112] 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: 242-254.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.007
PMid:29298425 PMCid:PMC5806130
[113] Lee J, Koehler KR. Skin organoids: A new human model for developmental and translational research. Exp Dermatol 2021; 30: 613-620.
https://doi.org/10.1111/exd.14292
PMid:33507537 PMCid:PMC8265774
https://doi.org/10.1126/science.aab3388
PMid:26785478
[87] Grompe M. Adult versus embryonic stem cells: it's still a tie. Mol Ther 2002; 6: 303-305.
https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0687
PMid:12231164
[88] Huch M, Koo BK. Modeling mouse and human development using organoid cultures. Development 2015; 142: 3113-3125.
https://doi.org/10.1242/dev.118570
PMid:26395140
[89] Vogt N. Human embryogenesis in a dish. Nat Methods 2020; 17: 125.
https://doi.org/10.1038/s41592-020-0740-0
PMid:32020092
[90] Shahbazi MN. Mechanisms of human embryo development: from cell fate to tissue shape and back. Development 2020; 147.
https://doi.org/10.1242/dev.190629
PMid:32680920 PMCid:PMC7375473
[91] Hoang P, Ma Z. Biomaterial-guided stem cell organoid engineering for modeling development and diseases. Acta Biomater 2021; 132: 23-36.
https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.026
PMid:33486104 PMCid:PMC8629488
[92] Mariani J, Coppola G, Zhang P, Abyzov A, Provini L, Tomasini L, et al. FOXG1-Dependent dysregulation of GABA/Glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders. Cell 2015; 162: 375-390.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.034
PMid:26186191 PMCid:PMC4519016
[93] Jo J, Xiao Y, Sun AX, Cukuroglu E, Tran HD, Göke J, et al. Midbrain-like organoids from human pluripotent stem cells contain functional dopaminergic and neuromelanin-producing neurons. Cell Stem Cell 2016; 19: 248-257.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.07.005
PMid:27476966 PMCid:PMC5510242
[94] Zhou T, Tan L, Cederquist GY, Fan Y, Hartley BJ, Mukherjee S, 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: 274-283.e5.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.06.017
PMid:28736217 PMCid:PMC5553280
[95] Qian X, Nguyen HN, Song MM, Hadiono C, Ogden SC, Hammack C, et al. Brain-region-specific organoids using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure. Cell 2016; 165: 1238-1254.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.032
PMid:27118425 PMCid:PMC4900885
[96] Lancaster MA, Corsini NS, Wolfinger S, Gustafson EH, Phillips AW, Burkard TR, et al. Guided self-organization and cortical plate formation in human brain organoids. Nat Biotechnol 2017; 35: 659-666.
https://doi.org/10.1038/nbt.3906
PMid:28562594 PMCid:PMC5824977
[97] Xiang Y, Tanaka Y, Patterson B, Kang YJ, Govindaiah G, Roselaar N, et al. Fusion of regionally specified hPSC-derived organoids models human brain development and interneuron migration. Cell Stem Cell 2017; 21: 383-398.e7.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.007
PMid:28757360 PMCid:PMC5720381
[98] Bagley JA, Reumann D, Bian S, Lévi-Strauss J, Knoblich JA. Fused cerebral organoids model interactions between brain regions. Nat Methods 2017; 14: 743-751.
https://doi.org/10.1038/nmeth.4304
PMid:28504681 PMCid:PMC5540177
[99] Cederquist GY, Asciolla JJ, Tchieu J, Walsh RM, Cornacchia D, Resh MD, et al. Specification of positional identity in forebrain organoids. Nat Biotechnol 2019; 37: 436-444.
https://doi.org/10.1038/s41587-019-0085-3
PMid:30936566 PMCid:PMC6447454
[100] Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, Li H, Fernandes S, Quang D, et al. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. Nat Biotechnol 2018; 36: 432-441.
https://doi.org/10.1038/nbt0818-772e

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

development and disease from pluripotent stem cells. Nat Cell Biol 2017; 19: 542-549.
https://doi.org/10.1038/ncb3510
PMid:28436965 PMCid:PMC5777163

[129] Hu H, Gehart H, Artegiani B, LÖpez-Iglesias C, Dekkers F, Basak O, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids. Cell 2018; 175: 1591.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.013
PMid:30500538

[130] Bian S, Repic M, Guo Z, Kavirayani A, Burkard T, Bagley JA, et al. Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation. Nat Methods 2018; 15: 631-639.
https://doi.org/10.1038/s41592-018-0118-8
https://doi.org/10.1038/s41592-018-0070-7
PMid:30038414 PMCid:PMC6071863

[131] Li X, Nadauld L, Ootani A, Corney DC, Pai RK, Gevaert O, et al. Oncogenic transformation of diverse gastrointestinal tissues in primary organoid culture. Nat Med 2014; 20: 769-777.
https://doi.org/10.1038/nm.3585
PMid:24859528 PMCid:PMC4087144

[132] Artegiani B, van Voorthuijsen L, Lindeboom RGH, Seinstra D, Heo I, Tapia P, et al. Probing the tumor suppressor function of BAP1 in CRISPR-Engineered human liver organoids. Cell Stem Cell 2019; 24: 927-943.e6.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.04.017
PMid:31130514

[133] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, Gogola E, Bounova G, Weeber F, et al. A Living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. Cell 2018; 172: 373-386.e10.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.010
PMid:29224780

[134] Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen MM, Francies HE, Gavarró LM, Bradshaw CR, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. Nat Med 2017; 23: 1424-1435.
https://doi.org/10.1038/nm.4438
PMid:29131160 PMCid:PMC5722201

[135] Gao D, Vela I, Sboner A, Iaquinta PJ, Karthaus WR, Gopalan A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. Cell 2014; 159: 176-187.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.016
PMid:25201530 PMCid:PMC4237931

[136] Xie Z, Wang L, Zhang Y. Advances in organoid culture research. Glob Med Genet 2022; 9: 268-276.
https://doi.org/10.1055/s-0042-1756662
PMid:36530528 PMCid:PMC9750796

[137] Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. Nature 2013; 499: 481-484.
https://doi.org/10.1038/nature12271
PMid:23823721

[138] Velasco S, Kedaigle AJ, Simmons SK, Nash A, Rocha M, Quadrato G, et al. Individual brain organoids reproducibly form cell diversity of the human cerebral cortex. Nature 2019; 570: 523-527.
https://doi.org/10.1038/s41586-019-1289-x
PMid:31168097 PMCid:PMC6906116

[139] Takasato M, Er PX, Chiu HS, Maier B, Baillie GJ, Ferguson C, et al. Erratum: Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. Nature 2016; 536: 238.
https://doi.org/10.1038/nature17982
PMid:27120161

[140] Fordham RP, Yui S, Hannan NR, Soendergaard C, Madgwick A, Schweiger PJ, et al. Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. Cell Stem Cell 2013; 13: 734-744.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.09.015
PMid:24139758 PMCid:PMC3858813

[141] Hu H, Gehart H, Artegiani B, LÖpez-Iglesias C, Dekkers F, Basak O, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids.

[114] Mok KW, Saxena N, Heitman N, Grisanti L, Srivastava D, Muraro MJ, et al. Dermal condensate niche fate specification occurs prior to formation and is placode progenitor dependent. Dev Cell 2019; 48: 32-48.e5.
https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.11.034
PMid:30595537 PMCid:PMC6370312

[115] Martino PA, Heitman N, Rendl M. The dermal sheath: An emerging component of the hair follicle stem cell niche. Exp Dermatol 2021; 30: 512-521.
https://doi.org/10.1111/exd.14204
PMid:33006790 PMCid:PMC8016715

[116] Takasato M, Er PX, Becroft M, Vanslambrouck JM, Stanley EG, Elefanty AG, et al. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney. Nat Cell Biol 2014; 16: 118-126.
https://doi.org/10.1038/ncb2894
PMid:24335651

[117] 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: 1193-1200.
https://doi.org/10.1038/nbt.3392
PMid:26458176 PMCid:PMC4747858

[118] Takasato M, Er PX, Chiu HS, Maier B, Baillie GJ, Ferguson C, et al. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. Nature 2015; 526: 564-568.
https://doi.org/10.1038/nature15695
PMid:26444236

[119] He J, Zhang X, Xia X, Han M, Li F, Li C, et al. Organoid technology for tissue engineering. J Mol Cell Biol 2020; 12: 569-579.
https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa012
PMid:32249317 PMCid:PMC7683016

[120] Kim TH, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. Development 2016; 143: 554-565.
https://doi.org/10.1242/dev.124891
PMid:26884394 PMCid:PMC4760317

[121] Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, 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: 25-36.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.11.013
PMid:20085740

[122] Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, Huch M, Begthel H, Kujala P, et al. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. Gastroenterology 2015; 148: 126-136.e6.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.042
PMid:25307862 PMCid:PMC4274199

[123] McCracken KW, Catá EM, Crawford CM, Sinagoga KL, Schumacher M, Rockich BE, et al. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. Nature 2014; 516: 400-104.
https://doi.org/10.1038/nature13863
PMid:25363776 PMCid:PMC4270898

[124] Broda TR, McCracken KW, Wells JM. Generation of human antral and fundic gastric organoids from pluripotent stem cells. Nat Protoc 2019; 14: 28-50.
https://doi.org/10.1038/s41596-018-0080-z
PMid:30470820 PMCid:PMC7951181

[125] Amiri A, Coppola G, Scuderi S, Wu F, Roychowdhury T, Liu F, et al. Transcriptome and epigenome landscape of human cortical development modeled in organoids. Science 2018; 362.

[126] Schutgens F, Rookmaaker MB, Margaritis T, Rios A, Ammerlaan C, Jansen J, et al. Tubuloids derived from human adult kidney and urine for personalized disease modeling. Nat Biotechnol 2019; 37: 303-313.
https://doi.org/10.1038/s41587-019-0048-8
PMid:30833775

[127] Wimmer RA, Leopoldi A, Aichinger M, Wick N, Hantusch B, Novatchkova M, et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. Nature 2019; 565: 505-510.
https://doi.org/10.1038/s41586-018-0858-8
PMid:30651639 PMCid:PMC7116578

[128] Chen YW, Huang SX, de Carvalho A, Ho SH, Islam MN, Volpi S, et al. A three-dimensional model of human lung

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.007
PMid:31390564 PMCid:PMC6710009
[148] Lee A, Hudson AR, Shiwarski DJ, Tashman JW, Hinton TJ, Yerneni S, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. Science 2019; 365: 482-487.
https://doi.org/10.1126/science.aav9051
PMid:31371612
[149] Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell 2006; 126: 677-689.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.044
PMid:16923388
[147] Kang HW, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. Nat Biotechnol 2016; 34: 312-319.
https://doi.org/10.1038/nbt.3413
PMid:26878319
[150] Pek YS, Wan AC, Ying JY. The effect of matrix stiffness on mesenchymal stem cell differentiation in a 3D thixotropic gel. Biomaterials 2010; 31: 385-391.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.057
PMid:19811817
[151] Huang G, Li F, Zhao X, Ma Y, Li Y, Lin M, et al. Functional and biomimetic materials for engineering of the three-dimensional cell microenvironment. Chem Rev 2017; 117: 12764-12850.
https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00094
PMid:28991456 PMCid:PMC6494624
Cell 2018; 175: 1591-1606.e19.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.013
PMid:30500538
[142] Zhang YS, Arneri A, Bersini S, Shin SR, Zhu K, Goli-Malekabadi Z, et al. Bioprinting 3D microfibrous scaffolds for engineering endothelialized myocardium and heart-on-a-chip. Biomaterials 2016; 110: 45-59.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.003
PMid:27710832 PMCid:PMC5198581
[143] Creff J, Courson R, Mangeat T, Foncy J, Souleille S, Thibault C, et al. Fabrication of 3D scaffolds reproducing intestinal epithelium topography by high-resolution 3D stereolithography. Biomaterials 2019; 221: 119404.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119404
PMid:31419651
[144] Lee H, Im JS, Choi DB, Woo DH. Trends in the global organoid technology and industry: from organogenesis in a dish to the commercialization of organoids. Organoid 2021; 1: e11.
https://doi.org/10.51335/organoid.2021.1.e11
[145] Karthaus WR, Iaquinta PJ, Drost J, Gracanin A, van Boxtel R, Wongvipat J, et al. Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures. Cell 2014; 159: 163-175.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.017
PMid:25201529 PMCid:PMC4772677
[146] Crowell PD, Fox JJ, Hashimoto T, Diaz JA, Navarro HI, Henry GH, et al. Expansion of luminal progenitor cells in the aging mouse and human prostate. Cell Rep 2019; 28: 1499-1510.e6.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]

Organoids: from engineering to medical applications, a review article

Roya lari (Ph.D) *, Fatemeh Jameie (B.Sc Student), Milad Rezaei (B.Sc Student)
- Dept. of biology, Faculty of science, Ferdowsi university of Mashhad, Mashhad, Iran

* Corresponding author. +098 51-38805511 rlari@um.ac.ir Received: 19 Apr 2023; Accepted: 4 Feb 2024

Introduction*:* Organoids are small and three-dimensional structures that are similar to natural body organs in terms of components and functions. The technology of using organoids is a new and exciting issue that has created the prospect that individual and complex sets of tissues can be created in the laboratory environment for each patient. This review aims to summarise the current knowledge in the field of designing organoids. For this purpose, we examine the production technology of different tissue organoids and discuss the prospects and disadvantages of using organoids.

Materials and Methods*:* The present study is a descriptive review study. In this research, published articles related to this research were searched in PubMed and Scopus databases. Articles in the field of matrix design and cells used in organoid tissue engineering as well as new findings in organoid design were used in this study.

Conclusion: Organoid tissue culture provides scientists a detailed view of how organs form and grow, as well as new insights into human development and disease, Also the opportunity to study how drugs interact with these “small organs" potentially revolutionizes the field of drug development and opens new approaches for personalized medicine. It is hoped that this article will pave the way for the use of this technology in Iran.

Keywords*:* Organoids, Tissue Engineering, Stem Cells, Extracellular Matrix

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-09]