

## Organoidy – nowe narzędzie medycyny

Organoidy to kolejna wersja realizacji podstawowej potrzeby medycyny: lepszego, głębszego poznania człowieka, jego fizjologii i procesów patologicznych. Lekarzowi badającemu pacjenta przychodzą z pomocą naukowcy dysponujący różnymi metodami badawczymi: może to być biochemia w próbkach, mogą też być to organizmy modelowe. Wybór organizmów modelowych nie powinien budzić etycznych wątpliwości, a w określonym zakresie powinny one przypominać organizm człowieka. Lata badań pozwoliły na wyodrębnienie:

- drożdży *S. cerevisiae* (najwięcej osiągnięć z badań genetycznych),
- nicienia wolno żyjącego w glebie, *C. elegans* (poznanie mechanizmów kontrolowanej śmierci komórki, apoptozy, także działania układu nerwowego),
- rybki z gatunku danio przegowany, *D. rerio* (krótki cykl życiowy, badania etapów rozwoju kręgowców),
- muszki *D. melanogaster* (mutageneza),
- myszy domowej *M. musculus* (bardzo podobne do ludzkich geny i zespoły genów, choroby genetyczne, terapie).

Ograniczeniem takich badań jest często znaczna odległość ewolucyjna między człowiekiem a danym organizmem modelowym. Badania te wiążą się także z koniecznością budowania ukierunkowanych standardowych laboratoriów – różnych dla różnych modeli. Nic więc dziwnego, że trwają poszukiwania doskonalszych narzędzi doświadczalnych dla medycyny, jedną z takich propozycji stała się konstrukcja tworów nazwanych organoidami (2010). Nie będąc organami, są jednak bliskie strukturą i funkcją docelowego ludzkiego organu. Szybko i na standaryzowanej drodze można ich dużo nagromadzić.

Organoid to trójwymiarowy (3D) zespół komórek określonej tkanki, o specyficznym dla tej tkanki sposobie „życia”. Konstrukcję organoidu zaczyna się od komórek macierzystych (zarodkowych albo wydzielonych z dojrzałych tkanek) lub też macierzystych indukowanych. Takie komórki, hodowane w zdefiniowanych pożywkach, z dodatkami biologicznie aktywnych substancji, zdolne są do samoorganizacji i częściowego uporządkowania strukturalnego do postaci zadanej prawidłowej tkanki. Rozmiary? No cóż, na razie skromne – milimetrowe. Nauczono się powoływać do istnienia, a także przechowywać w bankach organoidy ludzkie wywiedzione z jelit, żołądka, siatkówki, gruczołu mlecznego, ślinianki, nerek, wątroby, płuc, trzustki, prostaty, pęcherza czy neuronów. Istnieją organoidy embrionalne, które można utworzyć z komórek macierzystych wczesnych stadiów zarodkowych człowieka (blastocysta). Te ostatnie, choć wyjątkowo pobudzające i fantazję, i pomysły doświadczalne, ograniczane są ze względów etycznych, i niewiele o nich wiadomo. NIE SĄ to malutkie zarodki ludzkie, choć wykazują ich pewne cechy charakterystyczne.

Oczywiście zaraz za embrionalnymi hodowlami wyjątkowym zainteresowaniem cieszą się różne wersje organoidów neuronalnych. Odpowiednio hodowane wykazują np. cechy kory mózgowej – warstwowość oraz aktywność elektryczną. Ta ostatnia przejawia się spontanicznie i w różnych momentach hodowli w postaci coraz bardziej złożonych oscylacji. Najciekawsza

obserwacja mówi, że oscylacje te przypominają widoczną w analizie EEG elektryczną aktywność mózgow wczesniaków, w dodatku starzejące się organoidy coraz bardziej przypominają cechy mózgow coraz starszych dzieci. I znowu należy wyraźnie podkreślić, że takie organoidy NIE SĄ małymi mózgami, są jedynie grupą neuronów (1 miliard = 1/4 liczby neuronów mózgu myszy) niezwiązaną z żadnym ciałem, ani nie są wyposażone w komunikację z żadnymi narządami zmysłów.

Nowym narzędziem w tych badaniach jest tworzenie układu różnych organoidów komunikujących się ze sobą za pośrednictwem przepływającej przez kolejne układy hodowlane cieczy, reprezentującej osocze krwi. Takie „ciało na płytce” opisano w 2020 roku. Składa się ono z sześciu organoidów odpowiadających wątrobie, sercu, płuc, naczyniom krwionośnym, mózgowi i jądru.

Ten stan wiedzy pozwala na zadanie pytania: I co dalej? Tematyka ta jest „delikatna” w różnych aspektach, więc też delikatnie formułuje się zadania na przyszłość, takie jak badania toksykologiczne i farmaceutyczne. Organoidy można tworzyć z indukowanych komórek macierzystych DANEGO pacjenta, a więc podjąć analizę indywidualną („twoje ciało na płytce”) jego reakcji na obce substancje. Można też je tworzyć z komórek macierzystych uprzednio poddanych mutagenezie metodą CRISPR/Cas – w celu poznania mechanizmów i perspektyw terapii chorób genetycznych. Szczególnie korzystne okazały się badania w zakresie chorób zakaźnych, zwłaszcza zakażeń wirusowych – warto wiedzieć, że użyto różnorodnych organoidów, przygotowując szczepionki przeciw pandemicznemu wirusowi SARS-Cov-2. Organoidy są także modelem w badaniach nowotworów i potencjalnych leków przeciwnowotworowych.

System organoidów, choć dopiero startuje w molekularnej biologii, już dziś przyczynia się do rozumienia indywidualnego rozwoju człowieka, pozwalając na zmniejszenie zakresu stosowania modeli zwierzęcych.

Magdalena FIKUS (magda.fikus@gmail.com)