

Cómo los organoides están transformando la ciencia y los estudios en salud

How organoids are transforming science and health studies

10.53435/funj.01008

Cómo los organoides están transformando la ciencia y los estudios en salud

Irene Besné-Eseverri ^{1,2,3}, Maria P. Portillo ^{1,2,3}, Maitane González-Arceo ¹

¹Grupo Nutrición y Obesidad, Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y Centro de Investigación

²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 01006 Vitoria, España.

³Instituto de Investigación Sanitario BIOARABA, 01006 Vitoria, España.

Correspondencia: Maitane González Arceo, maitane.gonzalez@ehu.eus



bmi journal
seco-seedo

Cómo los organoides están transformando la ciencia y los estudios en salud

Resumen

Los organoides son estructuras tridimensionales cultivadas *in vitro* a partir de células madre o de células tumorales que imitan la fisiología de órganos humanos. En las últimas décadas, se han convertido en una valiosa herramienta para investigación de enfermedades y desarrollo de nuevas terapias. Las características de los organoides dependen de su origen celular, que puede ser embrionario, pluripotente inducido, células madre adultas o células tumorales, y de las condiciones específicas de cultivo empleadas durante su desarrollo. En comparación con los cultivos bidimensionales tradicionales, los organoides reflejan mejor la fisiología, permitiendo estudios avanzados en medicina personalizada, de eficacia y toxicidad de fármacos, en medicina regenerativa e ingeniería tisular. En el contexto de la obesidad y trastornos metabólicos relacionados, proporcionan modelos valiosos para profundizar en su fisiopatología y explorar estrategias terapéuticas. No obstante, a pesar de los beneficios asociados, esta tecnología presenta limitaciones, como una replicación insuficiente de la fisiología orgánica y un coste relativamente alto. A pesar de estas ventajas, actualmente existen ciertos desafíos como la replicación incompleta de las funciones complejas de los órganos y los altos costes de producción. Sin embargo, esta tecnología demuestra un potencial significativo en la investigación biomédica y sigue abierta a futuros avances.

Palabras clave: organoides, cultivos 3D, modelo de enfermedades, medicina de precisión, medicina regenerativa

Definición y conceptos

En ciencia, es fundamental trabajar con modelos que permitan estudiar cómo funciona nuestro organismo y las enfermedades, hacer ensayos con nuevos medicamentos o testar su seguridad. En este sentido, los organoides han surgido como una herramienta con gran potencial para avanzar en el estudio de enfermedades, en el desarrollo de nuevas terapias y la investigación biomédica en general.

Los organoides son estructuras tridimensionales (3D), similares a órganos o tejidos, cultivadas *in vitro* a partir de células madre o de células tumorales. Los organoides constan de varios tipos de células que son capaces de auto organizarse y de reproducir de manera simplificada la estructura, la organización y algunas funciones de los órganos y tejidos correspondientes⁽¹⁾. El término organoide se acuñó por primera vez en 1946 para describir un teratoma quístico desarrollado en un bebé de 2 meses; sin embargo, no fue hasta el año 2008 cuando el desarrollo de técnicas de cultivo de células madre permitió el establecimiento de organoides tal como los conocemos hoy⁽²⁾. Desde que comenzó su uso hasta hoy en día se han desarrollado diferentes tipos de organoides, por ejemplo, de intestino, retina, pulmón, próstata, cerebro, riñón, hígado, páncreas y glándula mamaria, entre otros⁽³⁾.

Generación de organoides

Fuentes de células

Los organoides pueden formarse a partir de distintos tipos de células, en su mayoría células madre, que se caracterizan por su estado indiferenciado y su capacidad de diferenciarse y especializarse en diferentes tipos de células. Por otro lado, las células tumorales también representan una fuente para la creación de organoides. A continuación, se detallan los tipos celulares que pueden emplearse para la generación de organoides⁽¹⁾:

- Células madre embrionarias (ESC del inglés, Embryonic Stem Cells): estas células derivan de embriones que se encuentran en las etapas más tempranas del desarrollo, en concreto, provienen de la masa celular interna del blastocisto (embrión de 5-6 días de desarrollo tras la fecundación). Estas células madre son pluripotentes, es decir, tienen la capacidad de diferenciarse en células de cualquiera de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo).
- Células madre pluripotentes inducidas (iPSC del inglés, induced Pluripotent Stem Cells): se obtienen mediante la reprogramación de células somáticas adultas utilizando un cóctel de factores de transcripción. De esta manera, pueden desdiferenciarse y volver a un estado pluripotente. Por ello, al igual que las ESCs, pueden derivar en células de las tres capas germinales.
- Células madre adultas (ASC del inglés, Adult Stem Cells): también se conocen como células madre somáticas y se encuentran en distintos órganos y tejidos. Dado que su función consiste en reemplazar las células dañadas del tejido en el que residen, su capacidad de diferenciación es limitada, y solamente pueden diferenciarse en aquellos tipos de células que conforman el tejido en el que se encuentran.
- Células tumorales: los tejidos tumorales también pueden emplearse para generar organoides, que, en este caso, también pueden denominarse “tumoroides”. Las células tumorales pueden aislarse directamente de un tumor de un paciente y así, establecer un organoide con las características específicas del tumor del que proviene.

Cada uno de estos tipos de células es capaz de alcanzar un cierto nivel de maduración, por lo que la elección de uno u otro dependerá del objetivo que se quiera conseguir. En este sentido, los organoides derivados de células madre pluripotentes (iPSCs y ESCs) tienen una determinada esperanza de vida; pierden su capacidad de proliferación y no alcanzan un estado de madurez completo, por lo que son modelos

más apropiados para el estudio de la organogénesis. Además, también existen diferencias entre las ESCs y las iPSCs. Las primeras alcanzan un nivel de madurez mayor en comparación a las iPSCs, siendo modelos más adecuados de la organogénesis más tardía, mientras que las iPSCs representan con más fidelidad las etapas tempranas de la organogénesis⁽¹⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las ESCs se derivan de tejido embrionario, lo que implica cuestiones éticas, que se pueden evitar con el uso de las iPSCs, ya que provienen de tejidos adultos⁽⁴⁾.

Por el contrario, los organoides derivados de las ASCs pueden semejarse más a los tejidos adultos, debido a su capacidad para diferenciarse completamente, es decir, de alcanzar un nivel de maduración mayor. Por lo tanto, son más adecuadas para estudiar cuestiones relacionadas con la biología de los tejidos adultos o para emplearlos en medicina regenerativa⁽⁵⁾.

Cultivo de organoides

Como se ha mencionado al inicio del artículo, el cultivo de organoides se basa en la capacidad de auto organización de las células y en la capacidad de reproducir ciertos procesos clave que se dan en los organismos, pero para ello, hay que tener en cuenta tres aspectos fundamentales: las características físicas del entorno de cultivo, las señales internas (endógenas) y/o externas (exógenas) y el tipo de población celular de partida. La elección de cada uno de estos componentes influirá en las características finales del organoide⁽⁵⁾.

En cuanto a las características físicas del entorno de cultivo, y con el objetivo de promover que las células se desarrollen en 3D, las células suelen cultivarse en un medio que imita la matriz extracelular. El Matrigel es la matriz más común para el cultivo en 3D. Es un hidrogel de origen animal formado por proteínas que proporciona los factores de crecimiento necesarios y sirve de estructura de apoyo para promover el correcto crecimiento y diferenciación celular. Sin embargo, debido a su origen natural, la composición puede variar de un lote a otro, puede

inducir la respuesta del sistema inmune y puede impedir la infiltración adecuada de sustancias exógenas necesarias para el correcto crecimiento de los organoides. Por ello, se han desarrollado hidrogeles sintéticos, con una composición química definida que permite controlar el entorno de cultivo. Otra forma de generar organoides es en forma de agregados celulares en suspensión o mediante el interfaz aire-líquido (ALI del inglés, air-liquid interface). Mediante este último método las células que se encuentran en la zona basal crecen en contacto con el medio de cultivo, mientras que las capas externas están expuestas al aire, lo que permite un mayor suministro de oxígeno en comparación a los cultivos en suspensión^(1,5).

Para poder activar las vías de señalización que promueven el correcto desarrollo y organización de los organoides, la población celular inicial tiene que ser expuesta a señales químicas específicas, en momentos concretos. En algunos casos, la derivación de los organoides puede depender casi exclusivamente de señales endógenas, que ya contiene la población celular inicial, sin necesidad de añadir factores exógenos. No obstante, la mayoría de protocolos de derivación de organoides requieren señales exógenas, ya que las células iniciales no contienen todos los factores necesarios para la correcta organización⁽⁵⁾.

Otro aspecto a tener en cuenta es el tipo de población celular inicial. Así, los organoides pueden formarse a partir de una sola célula, de un conjunto multicelular homogéneo, es decir, que contiene un solo tipo de célula, o de un co-cultivo heterogéneo, donde pueden encontrarse diferentes tipos de células que han sido pre-diferenciadas previamente. En función de las condiciones de partida, los protocolos de derivación serán distintos, ya que cuando se parte de una sola célula es necesario que, tras la expansión, las células se diferencien y se rompa la simetría, creando dominios espacialmente separados. Mientras que cuando inicialmente co-existen distintos tipos de células, los protocolos se centran más bien en reorganizar las células espacialmente⁽⁵⁾.

Aplicaciones de los organoides

Modelos para el estudio de enfermedades

Los organoides permiten replicar la fisiología humana, algo que no puede lograrse con los cultivos bidimensionales (2D) tradicionales. Aunque los cultivos en 2D son más fáciles de mantener y más económicos, carecen de la complejidad de los sistemas *in vivo* y tampoco reproducen las interacciones que se dan en ellos. En este sentido, los organoides permiten una mejor comprensión de la funcionalidad de la biología del organismo y también ayudan a entender mejor como se producen y desarrollan ciertas enfermedades⁽⁶⁾. Aunque todavía hoy el uso de animales de experimentación es imprescindible, los avances en la tecnología de los organoides están contribuyendo a reducir la experimentación con animales. En esta línea, los organoides se han postulado como un enfoque alternativo para reducir la brecha entre los cultivos tradicionales en 2D y los modelos animales.

Dado que los organoides imitan las características de su tejido de origen y, por lo tanto, replican rasgos patológicos, el desarrollo de organoides que albergan una mutación particular que causa una determinada enfermedad sirve para estudiar los mecanismos subyacentes de enfermedades genéticas específicas. Por ejemplo, se han establecido modelos organoides de fibrosis quística o modelos de organoides retinianos a partir de humanos y roedores^(1,7). Del mismo modo, los organoides también se pueden utilizar para generar modelos de enfermedades infecciosas, lo que permite estudiar la interacción entre microorganismos como bacterias, virus o protozoos, y sus células huésped. En esta línea, por ejemplo, se ha logrado cultivar organoides hepáticos infectados por los virus de la hepatitis B, C y E, y organoides bronquiales para mimetizar la infección por SARS-CoV-2.

Además, la tecnología de organoides permite el desarrollo de modelos para la investigación del cáncer que capturan con mayor fidelidad la heterogeneidad genética del tumor original en comparación con los

modelos tradicionales células tumorales primarias, al mismo tiempo que reflejan las características específicas del tumor del paciente⁽¹⁾. Algunos de los tipos de cáncer que se han estudiado utilizando la técnica de cultivos 3D son el de pulmón, pecho, hígado, páncreas, colorrectal, riñón, próstata y vejiga⁽⁷⁾.

Tratamientos personalizados, cribado de fármacos y evaluación de la eficacia y toxicidad de los fármacos

Actualmente, la investigación médica de enfermedades humanas cuenta con varias limitaciones, como las diferencias interindividuales entre pacientes, los resultados impredecibles y testar los fármacos, lo que conlleva mucho tiempo⁽⁸⁾.

En relación a los tratamientos personalizados y de acuerdo a la medicina de precisión, cada paciente debe ser tratado de forma diferente en función de sus características genéticas y transcriptómicas. La falta de personalización de los tratamientos puede conllevar que los éstos no sean efectivos o que se genere resistencia a ellos. La mayoría de los estudios para testar fármacos se realizan en cultivos 2D, pero debido a las limitaciones que implica utilizar esta técnica, se ha impulsado la mayor aplicación de organoides para el desarrollo de tratamientos personalizados⁽⁹⁾. En particular, el uso de organoides derivados de pacientes permite predecir la respuesta de un paciente individual a un compuesto o fármaco específico, ya que son capaces de reproducir con mayor exactitud la fisiología del órgano o tejido propio de la persona, además de proporcionar información más precisa sobre los mecanismos de acción de los fármacos. Esto, permite el desarrollo de tratamientos personalizados, lo que ha llevado a avances significativos en el campo de la medicina de precisión⁽⁷⁾.

Por otro lado, el uso de cultivos 3D basados en una enfermedad ha demostrado tener un gran potencial en el cribado de fármacos. Este es un proceso crucial para el descubrimiento de nuevos fármacos y consiste en testar grandes colecciones de compuestos para identificar aquellos con actividad biológica. En esta línea, se han desarrollado

organoides derivados de iPSCs de pacientes con cánceres primarios o enfermedades infecciosas que muestran fenotipos similares a las características clínicas y se han empleado como plataforma para testar nuevos fármacos y evaluar su eficacia^(4,8).

La evaluación de la toxicidad de un compuesto es otro aspecto a tener en cuenta a la hora de estudiar nuevos fármacos. Los ensayos toxicológicos tradicionales tienen ciertas limitaciones y las reacciones tóxicas de muchos fármacos suelen ser descubiertas en ensayos clínicos (estudios en humanos). Los organoides podrían ser utilizados para evaluar las reacciones farmacológicas debido a su similitud con las reacciones fisiológicas del tejido⁽⁸⁾.

Medicina regenerativa

La medicina regenerativa busca reparar, regenerar o reemplazar tejidos u órganos dañados o ausentes con el objetivo de restablecer su función y estructura originales. Para ello, el trasplante de órganos es una estrategia clave, pero existen dos grandes limitaciones. Por un lado, la falta de donantes de tejido sano y, por otro lado, el riesgo de rechazo inmunológico, lo que compromete la supervivencia del paciente trasplantado. La tecnología de organoides se postula como una solución prometedora para abordar estas limitaciones, ya que proporcionan una fuente potencialmente ilimitada de organoides isogénicos, es decir, compatibles genéticamente, ya que pueden desarrollarse a partir de pequeñas biopsias del propio paciente. Por ejemplo, se han trasplantado con éxito láminas de retina generadas a partir de células madre embrionarias y células madre pluripotentes inducidas en ratones con degeneración reticular. En humanos, tras obtener células madre de pacientes y modificarlas mediante edición genética, se han formado organoides funcionales que han sido utilizados en trasplantes para tratar la fibrosis quística^(1,7).

Desarrollo de los tejidos

Debido a que los organoides recapitulan los procesos de organización celular y formación de los tejidos, suponen una herramienta clave en el campo de la biología del desarrollo ya que permiten estudiar en condiciones *in vitro* la organogénesis, la diferenciación de los linajes celulares y la homeostasis tisular. Por ejemplo, se han creado organoides intestinales humanos que imitan el desarrollo intestinal en la etapa embrionaria. Tras 28 días de cultivo, los organoides expresaban marcadores de células madre intestinales y estaban formadas por un epitelio con una morfología similar a la del epitelio intestinal humano. Otros investigadores también recrearon el desarrollo del estómago mediante organoides gástricos⁽⁷⁾.

Utilidad de los organoides en el manejo de la obesidad y sus comorbilidades

La obesidad es una enfermedad crónica compleja con una etología multifactorial, en la que intervienen factores intrínsecos de cada individuo, como la genética y la fisiología. Además, los factores ambientales y sociales también contribuyen a su desarrollo. La acumulación excesiva de tejido adiposo provoca la disfunción de este tejido, lo que a su vez genera alteraciones metabólicas en otros tejidos y órganos, como los músculos, el hígado y el páncreas. Esta disfunción metabólica aumenta el riesgo de desarrollar otras patologías como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia o la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD), entre otras⁽¹⁰⁾. Las enfermedades metabólicas afectan a un alto porcentaje de la población, con una prevalencia superior al 30% en España que sigue en aumento⁽¹¹⁾. Aunque se ha avanzado en su estudio, los mecanismos celulares y moleculares aún no se comprenden por completo. Además, la mayoría de los estudios utilizan modelos animales y cultivos 2D, que presentan limitaciones. Por ello, los organoides emergen como una herramienta valiosa para comprender mejor la fisiopatología y explorar nuevas terapias.

Organoides de tejido adiposo

Los organoides de tejido adiposo blanco pueden reproducir las características del tejido adiposo funcional⁽¹²⁾. Recientemente, se ha desarrollado un modelo de organoide de tejido adiposo a partir de células madre adiposas humanas, empleando técnicas de cultivo tridimensional que favorecen la diferenciación y maduración de adipocitos funcionales. Estos organoides exhiben características fisiológicas relevantes, como acumulación lipídica, expresión de marcadores adipogénicos clave y secreción de adiponectina, además de mantener una población de células madre quiescentes⁽¹³⁾. Asimismo, los organoides de tejido adiposo son capaces de simular procesos patológicos de la obesidad al exponerlos a ácidos grasos, lo que incrementa la lipólisis y la secreción de citocinas inflamatorias, e induce resistencia a la insulina. Además, el co-cultivo con macrófagos ha permitido reproducir de manera más fiable el microambiente inflamatorio que contribuye a la disfunción metabólica^(12,13).

Organoides intestinales

El intestino desempeña un papel clave en la absorción de nutrientes y en la comunicación entre el sistema digestivo, la microbiota y el metabolismo general. Dado que la obesidad está estrechamente ligada a alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y en la barrera intestinal que contribuyen a la disfunción metabólica, los organoides intestinales son una herramienta potencial para estudiar la obesidad y sus comorbilidades. Los organoides intestinales han demostrado la capacidad de replicar la compleja estructura y función del epitelio intestinal, incluida la absorción de nutrientes y la secreción hormonal, fundamentales para el metabolismo energético. Estos modelos permiten estudiar la interacción entre la microbiota y el epitelio intestinal, así como la regulación de hormonas que influyen en la homeostasis metabólica⁽¹⁴⁾. Además, se ha observado que los organoides derivados de células madre de pacientes con obesidad mantienen características fenotípicas asociadas a esta condición⁽¹⁵⁾.

Gracias a estas características, los organoides intestinales representan una plataforma avanzada para investigar enfermedades metabólicas y desarrollar terapias dirigidas.

Organoides hepáticos

El hígado desempeña un papel crucial en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos. En personas con obesidad es frecuente el desarrollo de MASLD, por lo que los organoides hepáticos resultan útiles para comprender mejor las comorbilidades a nivel hepático. Los organoides hepáticos son capaces de reproducir la arquitectura y la función del hígado, permitiendo un estudio detallado de procesos como la acumulación de lípidos o el desarrollo de inflamación y fibrosis hepática. Además, ofrecen una plataforma para el desarrollo de terapias dirigidas y personalizadas orientadas a prevenir y tratar las complicaciones asociadas a la obesidad^(16,17).

Modelos combinados

Una nueva línea de investigación prometedora es la creación de sistemas integrados de organoides interconectados que simulan la comunicación entre distintos órganos, como el hígado, el intestino y el tejido adiposo. Mediante una tecnología conocida como “órganos en chip”, se puede estudiar la obesidad como una enfermedad sistémica, ya que permite analizar cómo las alteraciones en un órgano o tejido afectan a otros, proporcionando una visión más completa de la fisiopatología y abriendo nuevas vías para el desarrollo de terapias integradas⁽¹⁸⁾.

Consideraciones éticas

La tecnología de los organoides ofrece un enorme potencial en biomedicina; sin embargo, su aplicación está intrínsecamente ligada a diversos desafíos éticos. Abordar estas cuestiones es fundamental para garantizar el avance del campo, así como para asegurar beneficios

para los pacientes y la sociedad. A continuación, se describen aspectos éticos más relevantes.

Fuente de células madre

La procedencia de las células es un aspecto fundamental en la ética de los organoides. Aunque las células madre embrionarias (ESCs) ofrecen un gran potencial científico, su uso plantea importantes cuestiones éticas y legales debido a la destrucción del embrión humano durante su obtención. Esto ha dado lugar a limitaciones estrictas, como la regla de los 14 días adoptada en algunas jurisdicciones (que prohíbe el cultivo e investigación de embriones humanos *in vitro* más allá de los 14 días tras la fecundación), además de exigir un consentimiento informado explícito. Por el contrario, las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), derivadas de células adultas, constituyen una alternativa revolucionaria y éticamente preferible. Las iPSCs alcanzan una pluripotencia comparable sin destruir embriones, sorteando así los principales desafíos legales y morales asociados a las ESCs, lo que las convierte en una fuente más adecuada para la tecnología de organoides⁽¹⁹⁾.

Biobancos e información y consentimiento de los donantes

La conservación de organoides es esencial, ya que facilita futuras investigaciones y aplicaciones clínicas. No obstante, el biobanco de organoides conlleva implicaciones éticas. El estatus legal ambiguo de los organoides impide definir claramente su propiedad y complica las directrices sobre su comercialización. Además, se requieren procedimientos adecuados de consentimiento informado, ya que los métodos tradicionales suelen ser insuficientes. Aún no existe un consenso sobre el tipo de consentimiento más adecuado para los biobancos de organoides, debido a la probabilidad de investigaciones futuras novedosas e impredecibles y a la sensibilidad inherente de la información genética. Las estrategias de consentimiento deberían proporcionar suficiente información a los donantes, siendo a la vez lo

suficientemente amplias como para no limitar los potenciales beneficios sociales derivados del uso de organoides⁽¹⁹⁾.

Quimerismo

La trasplantación de células humanas en modelos animales y la consiguiente creación de quimeras humano-animal se ha utilizado ampliamente en determinados campos de investigación. La introducción de organoides de origen humano en el sistema nervioso central o en el sistema reproductor de animales plantea importantes dilemas éticos debido al riesgo de humanización del animal receptor. La principal preocupación radica en la humanización biológica del animal. En particular, la transferencia de organoides cerebrales en un tema central, ya que podría inducir cambios conductuales o cognitivos perceptibles en el hospedador. Además, dichos organoides podrían adquirir atributos humanos, capacidades cognitivas o incluso un cierto grado de consciencia, lo que exigiría supervisión y protección especiales. La confirmación de un mínimo estado de consciencia o sensibilidad en organoides cerebrales requeriría la creación de protocolos específicos de vigilancia y protección. De manera similar, la implantación de organoides similares a gónadas introduce la posibilidad de una fertilización cruzada involuntaria entre especies. Por ello, toda investigación quimérica debe ser rigurosamente monitorizada, ya sea para detectar cambios físicos y conductuales en el animal receptor o, en el caso de organoides gonadales, para garantizar que los animales quiméricos no puedan reproducirse^(19,20).

Trasplante de organoides

La tecnología de organoides representa una solución prometedora a la escasez mundial de tejidos y órganos trasplantables. Para lograr su aplicación clínica, primero deben garantizarse altos estándares de tamaño, madurez, funcionalidad y seguridad de los organoides. Sin embargo, con las mejoras continuas en esta tecnología, se espera que algunos de estos obstáculos se vayan superando gradualmente. Otro aspecto relevante es que el trasplante de organoides se considera una

alternativa potencialmente más aceptable que la xenotrasplante (trasplante de órganos de animales a humanos). La xenotrasplante plantea importantes preocupaciones éticas relacionadas con el bienestar animal, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y la posibilidad de que el trasplante de órganos animales altere la naturaleza humana. Los organoides de origen humano (potencialmente autólogos, derivados de las propias células del receptor) evitan por completo estos problemas: eliminan el riesgo de transmisión de enfermedades animales, reducen al mínimo el riesgo de rechazo inmunitario y no suscitan preocupaciones sobre una posible alteración de la naturaleza humana⁽²⁰⁾.

Limitaciones y perspectivas futuras

A pesar de que en las últimas décadas la tecnología de los organoides ha avanzado notablemente y ha supuesto una transformación en muchos campos de la investigación biomédica, a día de hoy existen todavía ciertos desafíos que tienen que ser abordados. Como se ha explicado a lo largo de este artículo, aunque los organoides permiten replicar en gran medida la funcionalidad de los órganos, no lo hacen todavía en su totalidad. Esto se debe, en parte, a que tienen una vida útil limitada, lo que restringe su capacidad para alcanzar un estado de madurez completo y, por tanto, diferenciarse en la totalidad de los tipos celulares que pueden encontrarse *in vivo*. El problema es más evidente en el caso de los organoides derivados de células madre pluripotentes. Además, a medida que los organoides crecen, la accesibilidad de los nutrientes, así como la eliminación de los desechos disminuyen, lo que reduce aún más su vida útil, también como consecuencia del uso de soportes como el Matrigel. En algunos casos, estas consecuencias pueden mitigarse mediante la fragmentación y resiembra de los organoides, con el uso de biorreactores o mediante el

co-cultivo de células endoteliales ya que promueven la vascularización durante la formación de los organoides^(1,6).

Otro aspecto limitante a tener en cuenta, es el alto coste económico de los factores de crecimiento y de los aditivos necesarios para enriquecer el medio de cultivo⁽¹⁾, además de la falta de protocolos estandarizados que dificulta la reproducibilidad de los resultados contribuyen a que el uso de sistemas de organoides esté muy limitado⁽⁴⁾.

Aunque a día de hoy estemos ante una tecnología emergente, la bioimpresión 3D de organoides puede suponer una oportunidad para continuar avanzando en el desarrollo de los sistemas de organoides. Esta tecnología permite bioimprimir células madre indiferenciadas o diferenciadas o incluso los propios organoides, permitiendo controlar con mayor precisión la configuración espacial de las células o ajustar las señales bioquímicas para promover el crecimiento⁽²¹⁾.

A pesar de los obstáculos que todavía existen, la tecnología de los organoides ha demostrado el gran potencial que tiene tanto en el ámbito de la investigación básica como clínica. Gracias al progreso en las técnicas de cultivos y otras tecnologías, los organoides supondrán una herramienta indispensable en la medicina y la investigación biomédica.

Bibliografía

1. Yang S, Hu H, Kung H, et al. Organoids: The current status and biomedical applications. *MedComm* 2023; 4(3), e274.
2. Don FK, Huch M. Organoids, where we stand and where we go. *Trends in molecular medicine* 2021; 27(5), 416-418.
3. Corrà C, Novellademunt L, Li VS. A brief history of organoids. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2020; 319(1), C151-C165.

4. Silva-Pedrosa R, Salgado AJ, Ferreira, PE. Revolutionizing disease modeling: the emergence of organoids in cellular systems. *Cells* 2023; 12(6):930.
5. Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet* 2018; 19(11), 671–687.
6. Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids. *Nat Rev Mater* 2021; 6(5), 402–420.
7. Xu H, Jiao Y, Qin S et al. Organoid technology in disease modelling, drug development, personalized treatment and regeneration medicine. *Exp Hematol Oncol* 2018; 7, 1-12.
8. Tang XY, Wu S, Wang D et al. Human organoids in basic research and clinical applications. *Sig Transduct Target Ther* 2022; 7(1), 168.
9. Rauth S, Karmakar S, Batra SK, Ponnusamy MP. Recent advances in organoid development and applications in disease modeling. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1875(2), 188527.
10. Yang M, Liu S, Zhang C. The Related Metabolic Diseases and Treatments of Obesity. *Healthcare (Basel)* 2022;10(9):1616.
11. Cuesta M, Fuentes M, Rubio M, et al. Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: results of the cohort di@bet.es study. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2020; 8:e001715.
12. Liu X, Yang J, Yan Y, Li Q, Huang, RL Unleashing the potential of adipose organoids: A revolutionary approach to combat obesity-related metabolic diseases. *Theranostics* 2024;, 14(5), 2075–2098.
13. Mandl M, Viertler HP, Hatzmann FM, et al. An organoid model derived from human adipose stem/progenitor cells to study adipose tissue physiology. *Adipocyte* 2022; 11(1):164-174.

14. Zietek T, Rath E, Haller D, Daniel H. Intestinal organoids for assessing nutrient transport, sensing and incretin secretion. *Sci Rep* 2015; 5:16831.
15. Hasan NM, Johnson KF, Yin J, et al. Intestinal stem cell-derived enteroids from morbidly obese patients preserve obesity-related phenotypes: Elevated glucose absorption and gluconeogenesis. *Mol Metab* 2021; 44:101129.
16. Zhu L, Liu S, Wang Z, et al. Modeling hepatic steatosis with human adult stem cell-derived liver organoids. *iScience* 2025; 28(5):112344.
17. Wang L, Li M, Yu B et al. Recapitulating lipid accumulation and related metabolic dysregulation in human liver-derived organoids. *J Mol Med (Berl)* 2022; 100(3), 471–484.
18. Kim JJ, Bae M, Cho DW. Multi-Organ Microphysiological Systems Targeting Specific Organs for Recapitulating Disease Phenotypes via Organ Crosstalk. *Small Sci* 2024; 4(11):2400314.
19. Mollaki V. Ethical Challenges in Organoid Use. *BioTech (Basel)*. 2021; 10(3):12.
20. Munsie M, Hyun I, Sugarman J. Ethical issues in human organoid and gastruloid research. *Development* 2017; 144(6):942-945.
21. Maharjan S, Ma C, Singh B et al. Advanced 3D imaging and organoid bioprinting for biomedical research and therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2024; 115237.