




Derleme/Review

Organoidler ve Organoidlerin Kanser Araştırmalarındaki Önemi *Organoids and Their Importance in Cancer Research*

Yağmur UZUNDURKAN¹, Handan YAŞAR², Murat IHLAMUR^{3*}

¹ Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye; uzundurkany@gmail.com

² Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye; hndn.ysr@gmail.com

³ Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye; ihlamurmurat@gmail.com

* Sorumlu Yazar; ihlamurmurat@gmail.com

Article Information / Makale Bilgisi

Citation / Atıf: Uzundurkan, Y., Yaşar, H., Ihlamur, M 2024. Organoidler ve Organoidlerin Kanser Araştırmalarındaki Önemi. *Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7, 31-41. / Uzundurkan, Y., Yaşar, H., Ihlamur, M 2024. Organoids and Their Importance in Cancer Research. *Sırnak University Journal Of Science*, 7, 31-41.

| | |
|--|--|
| Date of Submission (<i>Geliş Tarihi</i>) | 08. 08. 2024 |
| Date of Acceptance (<i>Kabul Tarihi</i>) | 10. 10. 2024 |
| Date of Publication (<i>Yayın Tarihi</i>) | 23.12. 2024 |
| Article Type (<i>Makale Türü</i>) | Derleme (<i>Review</i>) |
| Peer-Review (<i>Değerlendirme</i>) | Double anonymized – At Least Two External (<i>Çift Taraflı Körleme / En az İki Dış Hakem</i>). |
| Ethical Statement (<i>Etik Beyan</i>) | It is declared that scientific, ethical principles have been followed while carrying out and writing this study, and that all the sources used have been properly cited. (<i>Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.</i>) |
| Plagiarism Checks (<i>Benzerlik Taraması</i>) | Yes (Evet) – Ithenticate/Turnitin. |
| Conflicts of Interest (<i>Çıkar Çatışması</i>) | The author(s) has no conflict of interest to declare (<i>Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.</i>) |
| Complaints (<i>Etik Beyan Adresi</i>) | sufbd@gmail.com |
| Grant Support (<i>Finansman</i>) | The author(s) acknowledge that they received no external funding in support of this research. (<i>Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.</i>) |
| Copyright & License (Telif Hakkı ve Lisans) | Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the CC BY-NC 4.0. (<i>Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.</i>) |

ÖZET

Tümörler, hem neoplastik hücreleri hem de tümör mikroçevresi (TME) olarak adlandırılan, kanserin ilerlemesini teşvik eden çeşitli bileşenleri içeren, anormal büyüme gösteren ve kansere sebep olabilen hücre topluluğudur. Malign tümörlerde ilaç geliştirme sürecindeki ana zorluk, bilimsel bulguların klinik uygulamaya kolay dönüşmemesidir. Bu engeli aşmak için klinik öncesi modeller geliştirmek gerekmektedir. PDTX'ler (hasta türevli tümör ksenograftları), birincil hasta tümör materyalinin bağışıklığı baskılanmış farelere nakledilmesi ile üretilmektedir. Böylelikle PDTX modelleri, fare kökenli bir tümör stromasının kendiliğinden gelişmesine ve metastaz oluşumunun araştırılmasına olanak tanımaktadır. PDTX tabanlı yaklaşımlar, tümörün ve onun mikro ortamının bazı kritik yönlerini modellemektedir. Ancak PDTX'ler, insana özgü bağışıklık bileşenlerinden yoksun, hayvanların kullanılmasını gerektiren, pahalı ve zaman alıcı yöntemlerdir ve insan kanserlerinin karmaşıklığını tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar, hastaların özelliklerini daha doğru yansıtan 3D organoidleri geliştirmiştir. Organoidler (PDO), kısa sürede üretilmelerini ve üretildikleri tümörün moleküler özelliklerini korumaları nedeniyle avantaj sunmaktadır. Ancak stromal hücrelerin kaybı ve organ spesifik ekstraselüler matriks eksikliği gibi sınırlamaları vardır. Tümör organoidleri, bireysel tedavi yanıtlarını anlamaya yardımcı olabilmekte ve yeni immünoterapi yaklaşımlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Neoplastik ve enflamatuvar hücreler arasındaki tümör mikroçevresi kanserle ilişkili enflamasyonu ve tümör oluşumunu düzenleyen bileşenleri içermektedir. Bu sebeple, organoid modellerin, kanserle ilişkili enflamasyon için tedavi fırsatı sağlayabileceği düşünülmektedir. Tümör immün hücre etkileşimini yakalamak için üç ana strateji geliştirilmiştir; matrigel kültürü, mikroakışkan 3D kültür ve hava-sıvı arayüz. Matrigel kültür, TME'yi yeniden oluştururken; mikroakışkan veya hava-sıvı arayüz kültürleri, orjinal tümörün doğal TME'sini içermektedir. Tümör organoidleri, bireysel düzeyde tedavi yanıtını anlamaya yardımcı olabilmekte ve yeni immünoterapi yaklaşımlarını değerlendirmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Organoid, Kanser, Mikroçevre, Ekstraselüler Matriks

ABSTRACT

Tumors are abnormally growing and cancer-causing populations of cells that contain both neoplastic cells and various components that promote cancer progression, called the tumor microenvironment (TME). The main challenge in drug development in malignant tumours is that scientific findings do not easily translate into clinical practice. To overcome this obstacle, it is necessary to develop preclinical models. PDTXs (patient-derived tumour xenografts) are produced by transplanting primary patient tumour material into immunocompromised mice. Thus, PDTX models allow spontaneous growth of a mouse-derived tumour stroma and investigation of metastasis formation. PDTX-based approaches model some critical aspects of the tumour and its microenvironment. However, PDTXs are expensive and time-consuming methods that lack human-specific immune components, require the use of animals, and cannot fully reflect the complexity of human cancers. Therefore, researchers have developed 3D organoids that more accurately reflect the characteristics of patients. Organoids (PDO) have the advantage that they can be produced in a short time and preserve the molecular characteristics of the tumour from which they are derived. However, they have limitations such as loss of stromal cells and lack of organ-specific extracellular matrix. Tumour organoids can help to understand individual treatment responses and can be used to evaluate novel immunotherapy approaches. The intermingling of the tumour microenvironment between neoplastic and inflammatory cells involves dynamic components that cooperatively regulate cancer-related inflammation and tumour formation. Therefore, organoid models may provide therapeutic opportunities for cancer-associated inflammation. Three main strategies have been developed to capture tumour immune cell interaction; matrigel culture, microfluidic 3D culture and air-liquid interface. Matrigel culture reconstitutes the TME, while microfluidic or air-liquid interface cultures contain the native TME of the original tumour. Tumour organoids can help to understand treatment response at the individual level and can be used to evaluate novel immunotherapy approaches.

Keywords: Organoid, Cancer, Microenvironment, Extracellular Matrix

1. GİRİŞ

Tümör, anormal büyüme gösteren ve kansere sebep olabilen hücre topluluğudur (Pan ve ark., 2022). Tümörler, hem neoplastik hücreleri hem de tümör mikroçevresi (TME) olarak adlandırılan, karsinogenez, tümör ilerlemesi ve malign hücrelerin metastazlarını teşvik eden çeşitli neoplastik olmayan konakçı bileşenleri içermektedir (Zengin ve ark., 2022). Karmaşık TME; mezankimal kökenli hücreleri, endotel yapıyı, hücrel bağışıklık ağını içermektedir (Palucka ve Coussens, 2016). Malign tümörlerin üzerinde ilaç geliştirilmesinin önündeki temel engel ise bilimsel sonuçların klinik tercümesidir ve bu engeli aşmak için yüksek kalitede klinik öncesi araştırma modelleri seçilmelidir (Elbadawy ve ark., 2021). Geleneksel klinik öncesi modellerden biri olan hastadan türetilmiş ksenogreftler (PDTX'ler); tümör başlatan hücrelerin eksikliği, insana özgü tümör mikroçevresi (TME) ve ekstrasellüler matriksin (ECM) bulunmaması nedeniyle insan kanserlerinin karmaşıklığını doğru bir şekilde özetleyememektedir. Bu nedenlere bağlı olarak araştırmacılar, hastaların özelliklerini gerçekten yansıtabilecek klinik öncesi 3D bir model olan organoidleri geliştirmişlerdir (Byrne ve ark., 2017).

Organoidler (PDO), insan kök hücrelerinden, organa özgü progenitör hücrelerden ve hatta ilişkisiz tümör dokularından kaynaklanan ve nispeten yüksek başarı oranlarıyla uygun ekstrasellüler matriks (ECM) bazlı ortamda kültürlenmiş in vitro dokulardır (Xu ve ark., 2022). Tümöröidler, türetildikleri tümörün moleküler özelliklerini koruyarak, uzun kültür periyotları boyunca genetik stabilite sergiledikleri için kanser araştırmalarında yararlı olmakla birlikte bugüne kadar tümöröid yaklaşımlar öncelikle epitelyal hücrelerden türetilen kanserlere (karsinomlara) uygulanmıştır. 'Son çalışmalar epitelyal olmayan kanserden tümör modellerinin türetilmesinin mümkün olduğunu ancak bunun saf mezankimal kanserler için henüz başarısız olduğunu göstermiştir (Meister ve ark., 2022). Tümör organoidlerinin gelişimiyle birlikte şu anda birçok akademik ve ticari grup kendi PDO (hastadan türetilmiş tümör organoid) biyobankalarını kurmaya başlamıştır (Xie ve ark., 2023). PDO'ların PDTX'e göre en büyük avantajlarından biri, PDO üretimi için gereken sürenin daha kısa olmasıdır. Bu, sınırlı yaşam süresine sahip ilerlemiş kanserli hastalarda tedavi yanıtlarını tahmin etmede kritik olabilmektedir. Farklı histolojik alt tiplerle PDO oluşturulmasındaki değişken başarı oranları, PDO'ların PDTX'e göre önemli bir dezavantajı olmaktadır (Lo ve ark., 2020).

2D kültürlerdeki hücreler, tek katman şeklinde büyümektedir. 2D kültürde meme epitel hücreleri, fonksiyonel olarak farklılaşamaz, bazal membran sinyali ve hücre polaritesi bozulduğu için süt proteini ekspresyonunu kaybetmektedir. Yapılan bir çalışmada meme bezi

farklılaşmasını ve meme kanseri ilerlemesini araştırmak için 3 boyutlu bir organoid kültür modeli geliştirilmiştir. 3D kültürdeki meme epitel hücreler, ekstraselüler matrikse gömülmüştür. 2D kültürün aksine normal meme epitel hücrelerinin süt proteini ekspresyonu ile polarize asin benzeri küresel yapılar oluşturduğu ve kötü huylu hücrelerin düzensiz yıldız benzeri yapılar oluşturduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark., 2018). Stromal hücreler birincil PDO'larda mevcuttur ancak bu hücreler uzun süreli kültür sırasında yavaş yavaş kaybolmaktadır. Büyüme faktörleri ve çeşitli takviyelerin eklenmesi, stromal hücre fonksiyonunu kısmen özetleyebilmektedir. Fakat TME'deki çok hücreli bileşen eksikliği, mevcut PDO modelleri için en önemli sınırlama olarak kabul edilmektedir (El Harane ve ark., 2023). Yapılan çalışmalara göre ekstraselüler matriks bileşiminin organa özgü olduğunu ve kanserin ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Organa özgü ekstraselüler matriks birikimi, kanser gelişiminin ve ilerlemesinin spesifik matris bağlamı gerektirdiğini göstermektedir. Geliştirilen çok sayıda 3D kültür modeli yaygın olarak kullanılsa da çoğu modelin belirli organlardan gelen doğal ekstraselüler matriks bileşiminden yoksun olması, biyofiziksel ve biyolojik taklit etmekte yetersiz kalmaktadır. Bu durum PDO'lar için bir başka sınırlamayı ifade etmektedir (Xu ve ark., 2021). Organoid kullanımının önündeki engellerden bir diğeri ise, çok sayıda kanser alt tipi için organoid türetmenin ve in vitro genişlemenin düşük ve öngörülemezlikten kaynaklanmaktadır. Ek olarak, yerleşik organoid kültürler genellikle yalnızca neoplastik kanser hücrelerini içermektedir ve tümör mikroçevresindeki diğer hücre tipleriyle uzun vadeli ortak kültürü kolaylaştıramaması da sınırlamalar arasındadır (Guo ve ark., 2024). Bu derleme, organoidleri ve organoidlerin tümör immünoterapisindeki önemini vurgulamak, çalışmalarını bir araya toplamak ve ilgili araştırmacıların bilgisine anlaşılır bir halde sunmak amacıyla hazırlanmıştır.

2. KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE TÜMÖR ORGANOİDLERİ

Kanser, dünya çapında morbidite ve mortalite riskleri açısından önemli bir tehdit olmayı sürdürmektedir (Ihlamur ve ark., 2024b; Ihlamur ve ark., 2022). Kanser türleri olan akciğer veya kolorektal kanserin görülme sıklığı kısmen azalırken geçtiğimiz yıllarda kanser araştırmalarında önleme, tespit ve tedavide kaydedilen olağanüstü ilerlemelere rağmen karaciğer veya ağız kanserleri gibi diğer kanser türlerinin görülme oranları her geçen gün artmaktadır (Ihlamur ve ark., 2024a; Ward ve ark., 2019). Kanser, anatomik yerleşimine, histolojik görünümüne ve genetik yapısına göre tanımlanabilecek çok çeşitli tip ve alt tiplere sahip multifaktöriyel bir hastalıktır. İyileştirilmiş hedefe yönelik tedaviye giden yolu yönlendirmek amacıyla, tümörler arası ve tümör içi heterojeniteyi daha iyi yakalamak için

klirik öncesi model sistemler mevcuttur (Cheon ve Orsulic, 2011). Kanser hücre dizileri ve hastadan türetilmiş ksenogreftler (PDTX'ler) gibi insan kanser modelleri kullanılarak bu sınırlamalardan bazılarının üstesinden gelinmiştir.

Neoplastik ve enflamatuar hücreler arasındaki tümör mikroçevresi kanserle ilişkili enflamasyonu ve tümör oluşumunu düzenleyen bileşenleri içermektedir. Bu sebeple, organoid modellerin, kanserle ilişkili enflamasyon için tedavi fırsatı sağlayabileceği düşünülmektedir (Yuki ve ark., 2020). Tümör immün hücre etkileşimini yakalamak için üç ana strateji geliştirilmiştir; matrigel kültürü, mikroakışkan 3D kültür ve hava-sıvı arayüz. Matrigel kültür, TME'yi yeniden oluştururken; mikroakışkan kültürleri, orjinal tümörün doğal TME'sini içermektedir. Tümör organoidleri, bireysel düzeyde tedavi yanıtını anlamaya yardımcı olabilmekte ve yeni immünoterapi yaklaşımlarını değerlendirmek için kullanılabilir (Veninga ve Voest, 2021).

Kanser hücre dizileri, tümör stromasının yanı sıra bağışıklık sızıntısı da dahil olmak üzere tümörün in vivo hücrel mikro ortamından yoksundur. Çoğu durumda, kanser hücre dizileri aynı zamanda referans kontrol olarak normal dokudan oluşturulan uyumlu hücre dizilerinden de yoksun olmaktadır (Junttila ve de Sauvage, 2013). PDTX'ler, birincil hasta tümör materyalinin bağışıklığı baskılanmış farelere nakledilmesi ile üretilmektedir. Böylelikle PDTX modelleri, fare kökenli bir tümör stromasının kendiliğinden gelişmesine ve metastaz oluşumunun araştırılmasına olanak tanımaktadır (Hoffman, 2015). Bu nedenle PDTX tabanlı yaklaşımlar, tümörün ve onun mikro ortamının bazı kritik yönlerini modellemektedir. Ancak PDTX'ler hala insana özgü bağışıklık bileşenlerinden yoksun, hayvan kullanılmasının zorunlu olduğu, hem pahalı hem de zaman alıcı modellerdir (Bleijs ve ark., 2019). Geleneksel kanser modellerine umut verici bir alternatif olarak, yetişkin kök hücrelerin (ASC'ler) kültür ortamında çoğaldığı ve burada üç boyutlu (3D) organotipik hücrel yapılara (organoidler) dönüşerek kendiliğinden organize olduğu keşfedilmiştir. Organoid teknolojisinin temel unsuru, kültüre sağlanan dokuya özgü büyüme faktörü karışımıdır. İlk organoid model sisteminde (Lgr5+ bağırsak epitelyal kök hücrelerinden üretilen fare ince bağırsak organoidleri) büyüme ortamı, Wnt yolu agonisti, LGR5 R-spondin-1 ligandı, epidermal büyüme faktörü ve kemik morfogenetik proteinini içermekteydi (Kretschmar, 2021). Her kök hücre tipine, dokusuna ve türüne özel bir büyüme faktörü karışımı tasarlanarak protokol, diğer fare ve insan epitel dokularından organoid kültürlerinin üretilmesine olanak verecek şekilde uyarlanmıştır.

Hastadan elde edilen kanser organoidleri, hem birincil hem de metastatik kanser dokularından türetilebilirken, normal organoidler ise normal dokudan oluşturulabilmektedir. Gen düzenleme teknikleri kullanılarak, normal organoidler kansere dönüştürülebilmekte ve hatta in vitro ortamda malign dönüşüm gözlemlenebilmektedir. Bu yöntemler, genotoksik bakterilerle etkileşime giren organoidlerde kanserle ilişkili genetik özelliklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Pleguezuelos-Manzano ve ark., 2020). Öte yandan, doğrudan tümör biyopsilerinden elde edilen organoidler, genetik olarak kanser özelliklerini korurken, tıbbi verilerden modellenmiş görüntüler biyobankacılık ve ilaç taraması için daha az uygun olabilmektedir. Ancak, gelecekteki gelişmiş yöntemler, PSC'den (pluripotent kök hücre) türetilmiş organoidlerin daha geniş bir kullanım alanına sahip olmasına olanak tanıyabileceği öngörülmektedir (Kretzschmar ve Clevers, 2016).

Kanser, kanser sürücüsü genler olarak adlandırılan somatik mutasyonların edinilmesiyle normal dokudan çok adımlı bir süreçte gelişmektedir (Kelleci ve ark., 2023; Stratton ve ark., 2009). Vücudumuzdaki hücreler, DNA'larına zarar verebilecek farklı endojen veya ekzojen genotoksik faktörler tarafından sürekli olarak zorlanmaktadır (Roos ve ark., 2016). İndüklenen DNA hasarının çoğu, DNA onarım yollarından biri tarafından sürekli olarak onarılırken, DNA onarım sürecindeki hatalar, düşük frekansta mutasyonların kazanılmasına neden olabilmektedir (Brégeon ve Doetsch, 2011).

Genotoksik maddelere uzun süre maruz kalmak kanser riskini artırabilmektedir. Hayvan modelleri, bu tür maddelerin kanser riskini araştırmada yaygın olarak kullanılsa da, etkilerini belirlemek için zor olabilmektedir. Bu nedenle, genotoksik potansiyeli değerlendirmek için uzun vadede stabil kalan epitelyal organoid kültürler etkili bir model sistem olarak öne çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, etil metansülfonat (EMS), akrilamid (AA) ve 7,12-dimetilbutilamin (DMBA) gibi genotoksik kimyasalların fareden türetilmiş epitelyal organoidler üzerindeki etkileri test edilmiştir. DMBA ile tedavi edilen Trp53 eksikliği olan fare meme bezi organoidleri, transplantasyon sonrası tümör oluşturuldu. Ancak normal Trp53'e sahip organoidler böyle bir gelişim göstermedi. Murin akciğer organoidleri, EMS ve AA'ya maruz kalınca tümörler geliştirdi. Bu bulgular, organoidlerin kimyasal karsinogenesis çalışmalarında kullanılabileceğini göstermektedir. Daha ileri iyileştirmeler, insan dokusundan türetilmiş organoidlerde genotoksik maddelerin etkilerinin tamamen in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlamaktadır (Naruse ve ark., 2020).

Tümör hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçmak için çeşitli mekanizmalar kullanmaktadır. Tümör öldürücü aktivite gösterebilmeleri için yapılan bir çalışmada tümör

organoidleri ve periferik kan lenfositlerinden oluşan ortak bir kültür sistemi geliştirilmiştir. Bu protokol, üç farklı bağlamda araştırma aracı olarak kullanılmayı hedeflemiştir. İlk olarak, immüno-onkoloji alanında yeni ilaçların etkinliğini değerlendirmek için bir yöntem olarak işlev görebilmektir. İkinci olarak, klinik denemelerde istisnai yanıtlar gösteren hastalar üzerine translasyonel çalışmalar yapmak amacıyla kullanabilmektir. Üçüncü olarak ise, fizyolojik olarak önemli ortamlarda direnç mekanizmalarını belirlemek veya doğrulamak için uygulayabilmektir. Çalışmanın sonucu, çalışmanın periferik kandan tümör reaktif T hücreleri üretmek için etkili bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır (Cattaneo ve ark., 2020). Bir başka yapılan çalışmada ise bağışıklığa en dirençli kanser türlerinden biri olan pankreas duktal adenokarsinomu (PDA) ile mücadele için tümör mikroçevresindeki immün infiltrasyonu tamamen özetleyen yeni T hücre içeren pankreas tümör organoid modeli geliştirilmiştir. Bu çalışmada tümör organoidleri, PDA tümörünün T hücreleri infiltrasyonunu taklit ederek orijinal tümörün hem hücresel hem histolojik yapısını korumaktadır. Bu taklit yeteneği tedavi için kullanılacak epigenetik ilaçların keşfini hızlandırabileceği düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2023).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organoid araştırmaları, kanser biyolojisi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Organoidlerin, hastalık özelliklerini ve tümör heterojenliğini in vitro olarak başarılı bir şekilde modelleyebilme yetenekleri, onları hem temel araştırmalar hem de klinik uygulamalar için değerli kılmaktadır. Tümör organoidleri, kanserin farklı moleküler alt tiplerini temsil edebilme ve kanser içindeki klonal dinamikleri inceleyebilme kapasitesi sayesinde, kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Organoid modellerinin geliştirilmesi, özellikle immünoterapi ve genetik araştırmalar için yeni kapılar açmıştır. Örneğin, farklı organlardan türetilmiş organoidler, genotoksik faktörlerin kanser gelişimi üzerindeki etkilerini inceleme ve kanser sürücüsü genlerin mutasyonlarını modelleme konularında önemli bulgular sağlamıştır. Ayrıca, hİPSC'den (insan indüklenmiş pluripotent kök hücreler) türetilmiş organoidlerin kullanımı, otizm ve mikrosefali gibi nörolojik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasına da katkıda bulunmuştur. Gelecekteki çalışmalar, bu modellerin daha da iyileştirilmesi ve yaygın kullanımıyla, kanser biyolojisi ve tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Elde edilen bulgular, organoidlerin (PDO) geleneksel PDTX modellerine göre birçok avantaja sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle PDO'ların türetildikleri tümörlerin moleküler özelliklerini koruyarak, bireysel düzeyde tedavi yanıtlarını

değerlendirme imkanı sunmaları, kişiselleştirilmiş tıp alanında önemli bir gelişmedir. Ancak, organoidlerin stromal hücreleri uzun süreli kültürde kaybetmeleri ve organ spesifik ECM eksikliği gibi sınırlamaları, bu modellerin kullanımı üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Organoid modelleri hala tam anlamıyla tümör mikro çevresini (TME) yeniden oluşturamamaktadır. Bu, kanserle ilişkili immünolojik yanıtların incelenmesini zorlaştırabilmektedir. Ayrıca, bazı kanser alt tipleri için organoid türetme oranlarının düşük olması, bu modellerin geniş çaplı kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu sınırlamalara rağmen, organoid teknolojisinin gelişimi, kanser biyolojisi ve tedavi yöntemlerinin ilerlemesinde devrim niteliğinde bir potansiyele sahiptir. Gelecekteki araştırmalar, organoid modellerinin daha da iyileştirilmesi ve TME'nin daha iyi taklit edilmesi üzerine odaklanmalıdır. Özellikle, immünoterapi ve gen düzenleme teknolojileri ile kombinasyon halinde organoidlerin kullanımı, daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, genotoksik faktörlerin kanser gelişimi üzerindeki etkilerini anlamak için daha geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Bleijis, M., van de Wetering, M., Clevers, H., Drost, J. (2019). Xenograft and organoid model systems in cancer research. *Embo j*, 38(15), e101654.
- Brégeon, D., & Doetsch, P. W. (2011). Transcriptional mutagenesis: causes and involvement in tumour development. *Nat Rev Cancer*, 11(3), 218-227.
- Byrne, A. T., Alférez, D. G., Amant, F., Annibaldi, D., Arribas, J., Biankin, A. V., Trusolino, L. (2017). Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer*, 17(4), 254-268.
- Cattaneo, C. M., Dijkstra, K. K., Fanchi, L. F., Kelderman, S., Kaing, S., van Rooij, N., Voest, E. E. (2020). Tumor organoid-T-cell coculture systems. *Nat Protocols*, 15(1), 15-39.
- Cheon, D. J., & Orsulic, S. (2011). Mouse models of cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 95-119.
- Elbadawy, M., Hayashi, K., Ayame, H., Ishihara, Y., Abugomaa, A., Shibutani, M., Sasaki, K. (2021). Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids. *Biomed Pharmacother*, 142, 112043.
- El Harane, S., Zidi, B., El Harane, N., Krause, K. H., Matthes, T., Preynat-Seauve, O. (2023). Cancer spheroids and organoids as novel tools for research and therapy: state of the art and challenges to guide precision medicine. *Cells*, 12(7), 1001.
- Guo, L., Li, C., Gong, W. (2024). Toward reproducible tumor organoid culture: focusing on primary liver cancer. *Front Immunol*, 15, 1290504.
- Hoffman, R. M. (2015). Patient-derived orthotopic xenografts: better mimic of metastasis than subcutaneous xenografts. *Nat Rev Cancer*, 15(8), 451-452.
- Ihlamur, M., Başıarı, H., Zengin, Y., Abamor, E.Ş. (2022). Evaluation Of Immunostimulant/Cytotoxic Activity Of Human Breast Cancer Prepared By Different Antigen Preparation Methods With Adjuvants Combination. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(1), 96–110. doi: 10.29233/sdufeffd.940806.
- Ihlamur, M., Akgul, B., Zengin, Y., Korkut Ş, V., Kelleci, K., Abamor, E. (2024a). The mTOR Signaling Pathway and mTOR Inhibitors in Cancer: Next-generation Inhibitors and Approaches. *Curr Mol Med*, 24(4), 478-494.
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Zengin, Y., Allahverdiyev, M. A., Abamor, E. (2024b). Applications of Exosome Vesicles in Different Cancer Types as Biomarkers. *Curr Mol Med*, 24(3), 281-297.
- Junttila, M. R., & De Sauvage, F. J. (2013). Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 501(7467), 346-354.
- Kelleci, K., Allahverdiyev, A., Başırova, M., Ihlamur, M., Abamor, E. (2023). Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *J Vector Borne Dis*, 60(2), 125-141.
- Kretzschmar, K. (2021). Cancer research using organoid technology. *J Mol Med (Berl)*, 99(4), 501-515. doi:10.1007/s00109-020-01990-z
- Kretzschmar, K., & Clevers, H. (2016). Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish. *Dev Cell*, 38(6), 590-600.
- Li, S., Zhou, J., Wu, H., Lu, Q., Tai, Y., Liu, Q., Wang, C. (2018). Oncogenic transformation of normal breast epithelial cells co-cultured with cancer cells. *Cell Cycle*, 17(16), 2027-2040. doi:10.1080/15384101.2018.1511510
- Lo, Y. H., Karlsson, K., & Kuo, C. J. (2020). Applications of Organoids for Cancer Biology and Precision Medicine. *Nat Cancer*, 1(8), 761-773.

- Meister, M. T., Groot Koerkamp, M. J. A., de Souza, T., Breunis, W. B., Frazer-Mendelewska, E., Brok, M., Holstege, F. C. P. (2022). Mesenchymal tumor organoid models recapitulate rhabdomyosarcoma subtypes. *EMBO Mol Med*, *14*(10), e16001.
- Naruse, M., Masui, R., Ochiai, M., Maru, Y., Hippo, Y., Imai, T. (2020). An organoid-based carcinogenesis model induced by in vitro chemical treatment. *Carcinogenesis*, *41*(10), 1444-1453.
- Palucka, A. K., & Coussens, L. M. (2016). The Basis of Oncoimmunology. *Cell*, *164*(6), 1233-1247.
- Pan, W., Song, K., Zhang, Y., Yang, C., Zhang, Y., Ji, F., Wang, K. (2022). The molecular subtypes of triple negative breast cancer were defined and a ligand-receptor pair score model was constructed by comprehensive analysis of ligand-receptor pairs. *Front Immunol*, *13*, 982486.
- Pleguezuelos-Manzano, C., Puschhof, J., Rosendahl Huber, A., van Hoeck, A., Wood, H. M., Nomburg, J., Clevers, H. (2020). Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) E. coli. *Nature*, *580*(7802), 269-273.
- Roos, W. P., Thomas, A. D., Kaina, B. (2016). DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer*, *16*(1), 20-33.
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. *Nature*, *458*(7239), 719-724.
- Veninga, V., & Voest, E. E. (2021). Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine. *Cancer Cell*, *39*(9), 1190-1201.
- Ward, E. M., Sherman, R. L., Henley, S. J., Jemal, A., Siegel, D. A., Feuer, E. J., Cronin, K. A. (2019). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *J Natl Cancer Inst*, *111*(12), 1279-1297.
- Xie, X., Li, X., Song, W. (2023). Tumor organoid biobank-new platform for medical research. *Scientific Reports*, *13*.
- Xu, H., Jiao, D., Liu, A., Wu, K. (2022). Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *J Hematol Oncol*, *15*(1), 58.
- Xu, R., Zhou, X., Wang, S., Trinkle, C. (2021). Tumor organoid models in precision medicine and investigating cancer-stromal interactions. *Pharmacol Ther*, *218*, 107668.
- Yuki, K., Cheng, N., Nakano, M., Kuo, C. J. (2020). Organoid Models of Tumor Immunology. *Trends Immunol*, *41*(8), 652-664.
- Zengin, Y., Ihlamur, M., & Başarı, H. (2022). Immunostimulant/Cytotoxic Effect of Cardamom Extract with Adjuvant Combination on Breast Cancer Cell Line. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, *5*(2), 229-234.
- Zhou, Z., Van der Jeught, K., Li, Y., Sharma, S., Yu, T., Moulana, I., Lu, X. (2023). A T Cell-Engaging Tumor Organoid Platform for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*, *10*(23), e2300548.