

Organoides intestinales: fundamentos moleculares, aplicaciones y perspectivas en la investigación biomédica

Intestinal organoids: molecular foundations, applications, and perspectives in biomedical research

Gabriela Salomé Morales Ramos*

Profesional Independiente
Ambato - Ecuador
gabriela.morales.pro@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-4608-2202>

Samantha Vanessa Gómez Morales

Profesional Independiente
Ambato - Ecuador
gomezamy28@yahoo.com
<https://orcid.org/0009-0000-3957-2813>

*Correspondencia:

gabriela.morales.pro@gmail.com

Cómo citar este artículo:

Morales, G., & Gómez, S. (2025). Organoides intestinales: fundamentos moleculares, aplicaciones y perspectivas en la investigación biomédica. *Esprint Investigación*, 4(2), 288-309.
<https://doi.org/10.61347/ei.v4i2.163>

Recibido: 9 de julio de 2025

Aceptado: 18 de agosto de 2025

Publicado: 28 de agosto de 2025

Resumen: Los organoides intestinales han emergido recientemente como modelos tridimensionales avanzados capaces de replicar con alta fidelidad la arquitectura y funcionalidad del epitelio intestinal humano. Derivados de células madre adultas o pluripotentes, estos sistemas permiten el estudio de diversos procesos fisiológicos y patológicos in vitro en condiciones controladas, superando muchas de las limitaciones conocidas de los modelos bidimensionales y animales. La investigación tuvo como objetivo examinar los fundamentos moleculares, las aplicaciones y las perspectivas futuras de los organoides intestinales, con el propósito de valorar su relevancia como modelo biomédico y su potencial de aplicación en medicina regenerativa y personalizada. Se trató de una revisión narrativa de enfoque cualitativo, realizada en bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Scholar, considerando publicaciones en inglés y español entre 2020 y 2025. Se incluyeron investigaciones sobre organoides intestinales derivados de distintas fuentes celulares que abordaran protocolos, caracterización o aplicaciones biomédicas, y se excluyeron estudios de cultivos 2D, organoides de otros órganos, editoriales y duplicados. Esta revisión expone los fundamentos biológicos y técnicos de la generación de organoides intestinales, así como sus aplicaciones en el estudio del desarrollo y mantenimiento tisular, la modelización de enfermedades, la medicina regenerativa y de precisión, el desarrollo de fármacos y el análisis de las interacciones huésped-patógeno. Asimismo, se abordan las limitaciones actuales de este modelo, los desafíos técnicos y bioéticos persistentes, y las perspectivas futuras, incluyendo la integración con inteligencia artificial y tecnologías de bioingeniería.

Palabras clave: Biomédica, investigación, medicina regenerativa, organoides intestinales.

Abstract: *Intestinal organoids have recently emerged as advanced three-dimensional models capable of faithfully replicating the architecture and functionality of the human intestinal epithelium. Derived from adult or pluripotent stem cells, these systems enable the study of diverse physiological and pathological processes in vitro under controlled conditions, overcoming many of the well-known limitations of two-dimensional and animal models. The aim of this research was to examine the molecular foundations, applications, and future perspectives of intestinal organoids, in order to assess their relevance as a biomedical model and their potential applications in regenerative and personalized medicine. This was a narrative review with a qualitative approach, carried out in databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, and Google Scholar, considering publications in English and Spanish between 2020 and 2025. Studies on intestinal organoids derived from different cellular sources addressing protocols, characterization, or biomedical applications were included, while 2D cultures, organoids from other organs, editorials, and duplicates were excluded. This review highlights the biological and technical foundations of intestinal organoid generation, as well as their applications in studying tissue development and maintenance, disease modeling, regenerative and precision medicine, drug development, and host-pathogen interaction analysis. Furthermore, it discusses the current limitations of this model, persistent technical and bioethical challenges, and future perspectives, including integration with artificial intelligence and bioengineering technologies.*

Keywords: Biomedical, intestinal organoids, regenerative medicine, research.

Copyright: Derechos de autor 2025 Gabriela Salomé Morales Ramos, Samantha Vanessa Gómez Morales.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NonComercial 4.0.

1. Introducción

Los organoides son estructuras tridimensionales (3D) cultivadas *in vitro* a partir de células madre embrionarias (ESCs), pluripotentes inducidas (iPSCs) o tejidos primarios. Tienen la capacidad de organizarse de manera autónoma, renovarse y diferenciarse en distintos tipos celulares, replicando las propiedades estructurales y funcionales de los órganos originales (Corrò et al., 2020; Almeqdadi et al., 2019; Fair et al., 2018; Meng et al., 2025; Yi et al., 2021; Gu et al., 2023; Rauth et al., 2021; Sánchez, 2023).

A diferencia de las líneas celulares convencionales, los organoides reproducen la arquitectura tridimensional de los tejidos, pueden mantenerse durante largos periodos y derivarse de muestras sanas o tumorales, lo que los hace modelos versátiles para distintas aplicaciones biomédicas (Almeqdadi et al., 2019). Durante su desarrollo, reflejan procesos del crecimiento embrionario, como la clasificación celular y la especialización de linajes, lo que les permite representar funciones fisiológicas complejas (Meng et al., 2025).

El término “organoide” se introdujo en 1946 para describir estructuras con características similares a un órgano. Con el tiempo, su definición se limitó a formaciones tridimensionales (3D) generadas *in vitro* a partir de células madre o tejido primario, que muestran organización celular y funciones comparables a las de los órganos en el organismo (Yi et al., 2021; Gu et al., 2023; Rauth et al., 2021).

Los organoides pueden derivarse de células madre embrionarias (ESCs), pluripotentes inducidas (iPSCs) o células madre adultas (ASCs) mediante protocolos que reproducen las etapas de formación de órganos durante el desarrollo. En el caso de las ASCs, se obtienen directamente de tejidos neonatales o adultos, ya sea a partir de una célula madre individual o de fragmentos de tejido. Su cultivo requiere combinaciones de factores de crecimiento que imitan las señales de homeostasis tisular.

Además, los organoides pueden generarse a partir de muestras de pacientes, lo que permite su uso en estudios de enfermedades y medicina personalizada. Por su parte, los organoides derivados de ESCs o iPSCs necesitan protocolos de diferenciación secuencial basados en factores de crecimiento e inhibidores que simulan las señales embrionarias de gastrulación y organogénesis. La pluripotencia de estas células permite generar organoides correspondientes a los tres linajes germinativos (Corrò et al., 2020).

El avance de esta tecnología se benefició de los progresos en el conocimiento de la biología de la matriz extracelular (ECM) y en las técnicas de cultivo celular. Antes de estos desarrollos, inducir a las células madre a formar estructuras tridimensionales presentaba limitaciones relacionadas con la inmunogenicidad y la integración funcional (Gu et al., 2023).

La autoorganización de los organoides ocurre mediante procesos como la especialización espacial de linajes y el ordenamiento celular. Estos mecanismos dependen tanto de señales del entorno de cultivo como la matriz extracelular (ECM) y el medio condicionado como de componentes intracelulares (Corrò et al., 2020; Rauth et al., 2021). Una vez formadas, estas estructuras pueden mantenerse durante largos periodos, criopreservarse y ser modificadas genéticamente (Rauth et al., 2021).

Actualmente, se han generado organoides a partir de tejidos humanos y murinos, incluyendo esófago, intestino, colon, riñón, hígado, mama y cerebro, lo que ha proporcionado información importante sobre la fisiología de los mamíferos (Almeqdadi et al., 2019).

Los organoides derivados de células madre constituyen una herramienta fundamental en la investigación biomédica. Su capacidad para reproducir aspectos del desarrollo embrionario, la fisiología y la patología humana los convierte en modelos *in vitro* valiosos, especialmente cuando el acceso a tejido humano primario es limitado (Corrò et al., 2020). Estas estructuras permiten estudiar

los mecanismos moleculares del desarrollo temprano, la progresión de enfermedades y la respuesta a fármacos, lo que resulta útil tanto en investigación básica como traslacional, en campos como la biología intestinal y el cáncer (Almeqdadi et al., 2019; Yi et al., 2021; Gu et al., 2023).

Gracias a su complejidad celular y similitud con los órganos reales, los organoides permiten realizar intervenciones genéticas y farmacológicas en condiciones más próximas a la fisiología humana. Además, el uso de material derivado de pacientes posibilita avances en medicina de precisión, el desarrollo de terapias para enfermedades complejas o raras, y aplicaciones en medicina regenerativa orientada al trasplante de estructuras funcionales (Bock et al., 2021).

El principal desafío en la investigación con organoides intestinales es reproducir de manera completa la complejidad estructural, celular y microambiental del intestino humano. Aunque se han logrado avances, todavía existen limitaciones relacionadas con la falta de estandarización de los protocolos, la dependencia de matrices extracelulares poco definidas y la ausencia de componentes inmunológicos, vasculares y neuronales. Estas limitaciones reducen la aplicabilidad clínica de los organoides y dificultan su traslado del laboratorio a la medicina traslacional y regenerativa. Superar estos desafíos es fundamental para establecer a los organoides intestinales como una herramienta de referencia en la investigación biomédica.

Con base en ello, el presente artículo tiene como objetivo general, examinar los fundamentos moleculares, las aplicaciones y las perspectivas futuras de los organoides intestinales, con el propósito de valorar su relevancia como modelo biomédico y su potencial de aplicación en medicina regenerativa y personalizada. En coherencia con este planteamiento, se establecen los siguientes objetivos específicos: (1) describir los principios biológicos y técnicos que sustentan la generación de organoides intestinales; (2) analizar sus principales aplicaciones en el estudio de enfermedades, el desarrollo de fármacos y la medicina traslacional; (3) identificar las limitaciones técnicas, metodológicas y explorar los desafíos y oportunidades que configuran su futuro en la investigación biomédica y en la práctica clínica.

2. Metodología

Este artículo se desarrolló mediante una revisión narrativa de enfoque cualitativo, destinada a resumir los avances recientes sobre organoides intestinales. Se consultaron bases de datos internacionales como PubMed, Scopus y Web of Science, complementadas con SciELO y Google Scholar, considerando publicaciones en inglés y español entre 2020 y 2025, sin excluir trabajos previos de relevancia fundamental.

Los criterios de inclusión consideraron estudios originales y revisiones sobre organoides intestinales derivados de células madre adultas, embrionarias o pluripotentes inducidas, que detallaran protocolos de cultivo, métodos de caracterización o aplicaciones en modelado de enfermedades, cribado farmacológico, medicina regenerativa y personalizada. Se excluyeron investigaciones centradas exclusivamente en cultivos 2D, organoides de otros órganos sin relevancia comparativa, editoriales, resúmenes sin acceso al texto completo y trabajos duplicados.

La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases: primero se revisaron títulos y resúmenes, y posteriormente se analizó el texto completo de los artículos preseleccionados. De cada publicación se recopiló información sobre tipo de estudio, fuente celular, condiciones de cultivo, técnicas de caracterización, aplicaciones reportadas, limitaciones y perspectivas futuras. Los resultados se organizaron en un análisis descriptivo dividido en tres ejes: fundamentos de obtención, aplicaciones y limitaciones con sus desafíos correspondientes.

3. Resultados

Procedimiento general para la obtención de organoides

El desarrollo de cultivos de organoides se basa en la capacidad de un grupo de células homogéneas para autoorganizarse y recrear la estructura y función del tejido de origen. Este proceso incluye eventos de autodiferenciación celular regulados por señales morfogénicas específicas. Generalmente, la formación de organoides inicia con la digestión del tejido mediante colagenasa para aislar las células madre, que luego se cultivan en un andamio tridimensional con un medio suplementado con factores de crecimiento como Wnt-3a, R-spondina, EGF, FGF, noggin y gastrina (Rauth et al., 2021).

Además de los factores de crecimiento, la matriz extracelular (ECM) es fundamental para el desarrollo adecuado de los organoides. En su entorno natural, la ECM está formada principalmente por proteínas fibrosas como colágeno, elastina, laminina y fibronectina, así como por glicosaminoglicanos, que regulan la homeostasis y el desarrollo tisular mediante la liberación de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas. Por ello, al cultivar organoides *in vitro*, es esencial reproducir estas propiedades.

El material más utilizado es Corning Matrigel, una matriz gelatinosa secretada por células del sarcoma de ratón Engelbreth-Holm-Swarm, rica en laminina, colágeno IV, entactina, proteoglicanos de heparán sulfato y factores como TGF β y FGF (Corrò et al., 2020). También se han desarrollado hidrogeles sintéticos, redes poliméricas hidratadas de origen natural o artificial. Aunque son personalizables, no permiten la remodelación mediada por las células, lo que limita su eficacia frente a Matrigel. Además, al estar constituidos por redes elásticas lineales, no reproducen completamente las características físicas de la ECM, lo que puede generar un crecimiento y morfogénesis inmaduros de los organoides (Rauth et al., 2021).

Las características de los organoides dependen del tipo celular de origen, pudiendo generarse a partir de células madre adultas (ASCs), células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) o células madre embrionarias (ESCs), cada una siguiendo vías de desarrollo distintas. Los organoides derivados de ASCs reproducen con mayor precisión la homeostasis y la capacidad regenerativa del tejido adulto, por lo que se utilizan ampliamente en la modelización de enfermedades como cáncer y patologías neurodegenerativas. En contraste, los organoides derivados de iPSCs reflejan más fielmente el estado fetal, lo que los convierte en modelos idóneos para estudiar procesos embrionarios y defectos del desarrollo, como la microcefalia (Rauth et al., 2021; Zhang et al., 2021).

A pesar de sus múltiples aplicaciones, ambos tipos de organoides presentan limitaciones relevantes. Los derivados de iPSCs enfrentan dificultades asociadas a la maduración y la escalabilidad, puesto que su tamaño suele restringirse de micras a milímetros por la limitada difusión de oxígeno y nutrientes hacia el núcleo, lo que compromete su longevidad y funcionalidad. Además, dependen en gran medida de procesos de autoorganización y requieren protocolos extensos y rigurosos, lo que incrementa la heterogeneidad celular y la variabilidad entre lotes.

Por su parte, los organoides derivados de ASCs exhiben mayor estabilidad genética a largo plazo; sin embargo, aquellos obtenidos de tumores muestran menor eficiencia de crecimiento en comparación con los provenientes de tejidos sanos o de estadios tempranos de cáncer. También se ha observado que las condiciones óptimas de cultivo difieren entre tejidos normales y tumorales. Finalmente, la dependencia del uso de Matrigel como matriz extracelular representa una barrera para su aplicación en medicina regenerativa. En conjunto, las técnicas actuales para la generación de organoides a partir de iPSCs o ASCs continúan en fase de perfeccionamiento (Rauth et al., 2021; Yang et al., 2023).

Una vez establecido el marco general para la generación de organoides y los principios biotecnológicos que sustentan su desarrollo, resulta pertinente examinar en profundidad uno de los modelos más consolidados y representativos en el campo: los organoides intestinales.

Orgnoides intestinales, breve historia y métodos de obtención

El intestino, órgano vital derivado del endodermo definitivo, se compone del intestino delgado y el intestino grueso, ambos esenciales para la digestión, la absorción de nutrientes y la eliminación de desechos (Fair et al., 2018). El intestino delgado se subdivide en duodeno, yeyuno e íleon, y se caracteriza por una superficie altamente plegada que incluye vellosidades, microvellosidades y criptas intestinales, lo que incrementa de forma notable el área de absorción.

Las criptas intestinales albergan células madre LGR5+, que, a pesar de su ciclo lento, originan una población progenitora multipotente y altamente proliferativa conocida como células de tránsito amplificador (TA). A medida que estas migran hacia las vellosidades, se diferencian en células epiteliales maduras, entre ellas células caliciformes, enteroendocrinas y enterocitos. En la base de las criptas se ubican tanto las células madre LGR5+ como las células de Paneth, seguidas por las células TA y, posteriormente, el epitelio diferenciado (Fair et al., 2018).

El intestino grueso comprende el colon ascendente, transverso, descendente y sigmoide. A diferencia del intestino delgado, carece de vellosidades y está formado únicamente por criptas. En la base de estas residen las células madre LGR5+ y las células Reg4+, seguidas de las células TA y de un epitelio caracterizado por una alta densidad de células caliciformes. Aunque la digestión se lleva a cabo principalmente en el intestino delgado, el colon desempeña un papel esencial en la absorción de agua, iones, vitaminas y ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota (Fair et al., 2018; Tonini & Ahn, 2025).

En conjunto, el intestino cumple funciones digestivas, motoras, hormonales e inmunológicas. Esta diversidad funcional se refleja en su complejidad estructural y reguladora, lo que lo hace vulnerable a una amplia gama de enfermedades, incluidas infecciones, patologías inflamatorias, alteraciones estructurales y procesos neoplásicos. En 2019, las infecciones entéricas y el cáncer colorrectal representaron la primera y tercera causa de muerte, respectivamente, entre las enfermedades digestivas a nivel mundial. Muchas de estas patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), carecen todavía de tratamientos eficaces, lo que puede derivar en múltiples resecciones intestinales y en la aparición del síndrome de intestino corto (Sugihara et al., 2025).

Durante décadas, el estudio de la fisiología intestinal se sustentó principalmente en modelos murinos in vivo, cuya transferencia de conocimiento a la fisiología humana resultaba limitada, y en modelos in vitro tumorales, que presentaban alteraciones genéticas y metabólicas. Este paradigma comenzó a transformarse a finales de la década del 2000 e inicios de la de 2010, con el desarrollo de sistemas de cultivo de organoides intestinales derivados de células madre adultas (ASC) y de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) (Sugihara et al., 2025).

Antes del establecimiento de cultivos de organoides intestinales, múltiples intentos buscaron reproducir in vitro la arquitectura criptas-vellosidades en condiciones de largo plazo. En 1974, Cheng y Leblond identificaron las células columnares de la base de las criptas (CBC) como células de rápido ciclo. A partir de entonces, los esfuerzos se orientaron hacia el aislamiento y cultivo de criptas intestinales; sin embargo, estas sufrían apoptosis rápidamente al separarse de la membrana basal, fenómeno conocido como anoikis, que suele ocurrir en menos de cuatro horas.

La evidencia acumulada señaló la necesidad de factores de crecimiento específicos para mantener cultivos prolongados: (1) el anoikis ocurre incluso si las criptas se incrustan en matrices similares al colágeno; (2) las criptas aisladas sobreviven apenas 10 días en medios estándar; (3) los cultivos embrionarios tridimensionales se limitan a 14 días; y (4) las criptas humanas o de rata solo logran formar epitelios diferenciados cuando son trasplantadas en ratones inmunodeficientes o ratas sinérgicas. Posteriores investigaciones confirmaron que las señales paracrinas Wnt y Notch, presentes en estos modelos *in vivo*, resultan esenciales para la regeneración intestinal.

Un hito fundamental en este campo fue la identificación del receptor LGR5 como marcador de las células madre de las criptas intestinales. Posteriormente, se reconocieron otros marcadores asociados a células madre localizadas por encima de la última célula de Paneth (+4), entre ellos *Bmi1*, *Tert*, *Hopx* y *Lrig1*, lo que facilitó el estudio directo de las células madre intestinales (ISC) en modelos *in vitro* e *in vivo* (Almeqdadi et al., 2019; Huang et al., 2025).

En 2009, el grupo de Calvin Kuo superó las limitaciones del cultivo de criptas intestinales murinas al desarrollar un sistema basado en la cocultura de tejidos epiteliales y mesenquimales del intestino delgado, colon y estómago neonatal en una matriz colágenoide bajo condiciones de interfase aire-líquido (ALI). Este modelo permitió conservar las interacciones epitelio-mesenquimatosas y mantener el cultivo de organoides con proliferación y diferenciación multilineal durante al menos un año. Además, se confirmó la importancia de las señales Wnt —particularmente R-spondina 1— y de la vía Notch para sostener el crecimiento prolongado de los organoides (Almeqdadi et al., 2019; Kasendra et al., 2021).

En este sistema, criptas intestinales aisladas se cultivaron en Matrigel con un medio suplementado con R-spondina 1, EGF y Noggin (medio WNR). Bajo estas condiciones, las criptas forman estructuras cerradas con células apoptóticas en la luz y recrean unidades semejantes a criptas y vellosidades, que incluyen células madre LGR5+, células de Paneth, enterocitos, células caliciformes y enteroendocrinas. Los organoides derivados de células madre LGR5+ aisladas por FACS resultaron indistinguibles de aquellos obtenidos a partir de criptas completas.

En trabajos posteriores, el mismo grupo mostró que las células de Paneth favorecen la actividad de las células madre *in vitro* al aportar Wnt3a, EGF y Dll4, y que su cocultivo con células madre incrementa la formación de organoides. También evidenciaron que los organoides de colon requieren Wnt3a exógeno para su expansión, a diferencia de los del intestino delgado (Almeqdadi et al., 2019; Wang et al., 2024).

Un aporte relevante fue la posibilidad de inducir diferenciación dirigida en los organoides. La adición de Wnt3a mantiene un estado indiferenciado, mientras que su eliminación favorece la diferenciación y la formación de estructuras tipo cripta. Las vías Wnt y Notch controlan la autorrenovación y diferenciación de las ISC. CHIR99021 (inhibidor de GSK3- β) y el ácido valproico (inhibidor de la histona desacetilasa) estimulan en conjunto la autorrenovación de las ISC LGR5+ murinas. Además, diferentes combinaciones de activadores e inhibidores de Wnt, Notch y ROCK permiten inducir la diferenciación hacia enterocitos, células caliciformes, de Paneth y enteroendocrinas. Más recientemente, se observó que la diferenciación de una sola célula madre hacia células de Paneth está mediada por YAP1 y DLL1 (Almeqdadi et al., 2019).

Las criptas intestinales y colónicas humanas pueden cultivarse como organoides empleando medios similares a los utilizados en modelos murinos, que incluyen factores como EGF, Noggin, R-spondina 1, Wnt3a, nicotinamida, e inhibidores de Alk, MAPK y p53. Alternativamente, las criptas derivadas de pacientes pueden crecer en medios condicionados suplementados con suero fetal, inhibidores de

ROCK y TGFBR1. La adición de gastrina, inhibidores de p38 MAPK y PGE2 favorece específicamente el desarrollo de organoides colónicos, mientras que IGF-1 y FGF-2 permiten su expansión prolongada y diferenciación multilineal. Asimismo, los organoides disociados pueden sembrarse en monocapas sobre filtros Transwell recubiertos con colágeno IV, lo que facilita estudios sobre la barrera intestinal, la interacción con la microbiota y las funciones apicales (Almeqdadi et al., 2019).

Con el progreso de la investigación y la integración multidisciplinaria, se han desarrollado organoides derivados de pacientes (PDO), organoides tumorales y organoides diseñados mediante microfluidos, chips y nuevos hidrogeles. Actualmente, los organoides intestinales se aplican de forma amplia en el estudio de enfermedades como la enfermedad de Crohn y el cáncer colorrectal, en la evaluación de fármacos, el análisis de microbiota y la administración de biomoléculas. Además, la medicina regenerativa basada en organoides ha emergido como una estrategia terapéutica prometedora en casos de colitis ulcerosa y síndrome de intestino corto (Xiang et al., 2024).

Aplicaciones

Enfermedades genéticas

Uno de los primeros casos de uso de organoides intestinales en la modelización de enfermedades genéticas fue la fibrosis quística (FQ), un trastorno autosómico recesivo provocado por mutaciones en el gen CFTR, que codifica un canal de cloruro. Se han descrito más de 1900 variantes de este gen, muchas de las cuales presentan respuestas particulares a fármacos (Sugihara et al., 2025). En 2013, Dekkers et al. (2021) generaron organoides intestinales derivados de pacientes (PDIOs) con la mutación F508del y desarrollaron un ensayo de hinchazón inducida por forskolina: los organoides sanos se expandieron rápidamente, mientras que los de FQ mostraron una respuesta reducida (Corrò et al., 2020). Este método ha probado ser una herramienta fiable para predecir la eficacia de moduladores de CFTR y se consolidó como una aplicación temprana de medicina personalizada en los Países Bajos (Corrò et al., 2020; Almeqdadi et al., 2019).

Posteriormente, Schwank et al. restauraron la función de CFTR en PDIOs mediante edición génica con CRISPR/Cas9, abriendo nuevas posibilidades para terapias genéticas. Recientemente, se han aplicado tecnologías de base editing y prime editing para corregir distintas mutaciones del gen CFTR en organoides, ampliando el potencial terapéutico de este modelo. En un estudio a gran escala se evaluaron 28 genotipos, incluyendo mutaciones poco frecuentes, cuantificando la actividad residual de CFTR y la respuesta a fármacos en organoides. Estos resultados respaldan su uso como herramienta preclínica para seleccionar tratamientos personalizados. Además, se ha comprobado que la función de CFTR medida en este ensayo predice mejor la evolución clínica que los biomarcadores convencionales (Sugihara et al., 2025; Almeqdadi et al., 2019).

Los organoides intestinales también permiten reproducir las manifestaciones gastrointestinales de la FQ, como la obstrucción del íleon terminal o del colon proximal, complicaciones que pueden derivar en sepsis si no se interviene a tiempo. Gracias a la expresión funcional del gen CFTR en estos organoides, junto con técnicas como la hinchazón inducida por forskolina y la medición de canales iónicos dependientes de voltaje, es posible cuantificar el transporte de iones y líquidos, reflejando la función fisiológica de CFTR. De este modo, se puede evaluar la eficacia de distintos fármacos, identificar tratamientos óptimos para la FQ y utilizar el modelo como herramienta diagnóstica (Fair et al., 2018).

Más allá de la fibrosis quística, los organoides intestinales se han utilizado para estudiar otras enfermedades monogénicas. Por ejemplo, las mutaciones en el gen DGAT1, responsables de trastornos

congénitos con diarrea, generan alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Estas mutaciones se han replicado tanto en organoides derivados de pacientes como mediante edición génica en organoides sanos, confirmando que provocan intolerancia a las grasas (Almeqdadi et al., 2019).

En la atresia intestinal hereditaria múltiple (HMIA), causada por mutaciones en el gen *TTC7A*, los organoides derivados de pacientes mostraron inversión de la polaridad apicobasal y activación de la vía de RhoA. Estos defectos pudieron revertirse mediante inhibidores específicos de Rho, como Y-27632 (Corrò et al., 2020; Meng et al., 2025).

Por otra parte, los organoides intestinales también se han utilizado para estudiar la disqueratosis congénita, un trastorno monogénico provocado por la disfunción de la telomerasa que afecta diversos tejidos, incluido el tracto gastrointestinal. Woo et al. generaron organoides intestinales humanos (HIOs) a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) de pacientes y de líneas isogénicas corregidas genéticamente. Los organoides derivados de pacientes mostraron fenotipos típicos de la enfermedad, como acortamiento de telómeros, déficit de células madre intestinales y deterioro de la integridad de la barrera epitelial (Sugihara et al., 2025; Yi et al., 2021).

Un hallazgo importante fue la disminución de la actividad de la vía de señalización Wnt en los organoides afectados, lo que contribuyó a la pérdida de función de las células madre intestinales. También se detectó una reducción en la expresión de TRF2, una proteína esencial para el mantenimiento de los telómeros y regulada por la vía Wnt. La restauración de TRF2, ya sea mediante sobreexpresión directa o mediante activadores de Wnt como CHIR99021 o sales de litio (aprobadas clínicamente), permitió revertir los defectos celulares observados en los organoides (Sugihara et al., 2025; Yi et al., 2021).

Este modelo reprodujo con precisión los mecanismos moleculares de la disqueratosis congénita y permitió identificar posibles tratamientos sistémicos mediante la modulación de la vía Wnt, evidenciando el valor de los organoides como plataforma para terapias personalizadas (Yi et al., 2021). Además, los organoides derivados de iPSCs se han utilizado para estudiar fibrosis intestinal, al exponerlos a TGF- β , lo que induce la expresión de componentes de la matriz extracelular en células mesenquimales (Sugihara et al., 2025).

Cáncer

El desarrollo de la tecnología de organoides ha transformado la modelización del cáncer, permitiendo recrear tumores humanos con alta fidelidad en sistemas *in vitro*. En particular, los organoides derivados del tejido tumoral del colon, denominados colonoides tumorales, se han consolidado como modelos fundamentales para el estudio del cáncer colorrectal (CRC), al conservar las características genéticas, moleculares e histológicas de los tumores originales durante el cultivo y trasplante (Corrò et al., 2020; Idris et al., 2021; Almeqdadi et al., 2019).

Sato et al. (2011) demostraron que es posible cultivar colonoides a partir de adenomas o adenocarcinomas intestinales, reproduciendo con precisión la diversidad genética y el perfil proteómico de los tumores de origen, incluyendo las particularidades de cada paciente con CRC. Gracias a su estabilidad en cultivo, estas líneas de colonoides tumorales se han usado ampliamente y actualmente están disponibles comercialmente. No obstante, al derivar de tumores ya establecidos, presentan limitaciones para el estudio de las etapas iniciales de la carcinogénesis (Idris et al., 2021).

Para abordar esta limitación, se han aplicado técnicas de manipulación genética, como CRISPR/Cas9, transducción viral y sistemas Cre-lox, para introducir mutaciones en genes impulsores del cáncer (*APC*, *KRAS*, *TP53*, *SMAD4* y *PIK3CA*) en organoides sanos. Esto ha permitido recrear la

secuencia adenoma-carcinoma y analizar vías de señalización clave en el CRC, como TGF- β , WNT, P53 y RAS-RAF (Corrò et al., 2020; Idris et al., 2021).

A diferencia de las líneas celulares 2D tradicionales, que presentan baja eficiencia de cultivo, aparición de mutaciones inducidas y pérdida de heterogeneidad, los organoides de CRC conservan la estructura histológica, el perfil genético y la diversidad celular del tumor original. Estudios de los laboratorios de Clevers y Sato lograron generar organoides a partir de más del 90% de las muestras tumorales, manteniendo la respuesta a terapias dirigidas, como cetuximab, en organoides con mutaciones en KRAS (Almeqadi et al., 2019).

Los organoides también facilitan el estudio de la evolución tumoral y la heterogeneidad intratumoral. Fujii et al. encontraron que organoides derivados de tumores primarios y de lesiones metastásicas del mismo paciente compartían mutaciones impulsoras, evidenciando un origen común. Por otro lado, Roerink et al. generaron organoides clonales a partir de células individuales de tumores primarios y criptas sanas adyacentes, revelando una amplia diversificación mutacional en células de CRC, la mayor parte de la cual se adquirió en fases tardías de la expansión clonal del cáncer (Corrò et al., 2020).

Los organoides de CRC han permitido estudiar procesos como la iniciación tumoral, la invasión y la metástasis. Plattner realizó análisis proteómicos funcionales y espaciales en una biblioteca de muestras de pacientes, identificando señales oncogénicas y microambientales que regulan el destino celular. Qin, mediante análisis unicelular de 1 107 organoides, mostró que mutaciones oncogénicas alteran la diferenciación homeostática al interferir con señales externas que controlan la plasticidad celular (Xiang et al., 2024).

Además, los organoides se han empleado en cribado genético. En 2020, se utilizó una biblioteca CRISPR de genoma completo en organoides intestinales para identificar genes implicados en las alteraciones inducidas por TGF- β en CRC (Xiang et al., 2024). Organoides derivados de tumores de pacientes y cultivados en sistemas air-liquid interface (ALI) han conservado no solo estructuras epiteliales y mesenquimales, sino también componentes neuronales, gliales, endoteliales e inmunitarios. Neal et al. demostraron que estos organoides, al mantener el repertorio de receptores de células T, permiten estudiar la actividad de linfocitos específicos contra antígenos tumorales, ofreciendo un modelo útil para predecir la respuesta a terapias inmunológicas personalizadas tras cirugía (Idris et al., 2021).

En conjunto, los organoides tumorales intestinales ofrecen una herramienta valiosa para reproducir el cáncer, analizar su evolución genética, estudiar la interacción con el microambiente tumoral e inmunitario, y diseñar estrategias de medicina personalizada con mayor exactitud.

Otras enfermedades

Los organoides intestinales se han consolidado como herramientas innovadoras para estudiar diversas enfermedades intestinales complejas, especialmente aquellas con componentes inflamatorios o inmunológicos, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el síndrome de intestino corto (SIC) y la enfermedad celíaca.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), consiste en trastornos inflamatorios crónicos y recurrentes del tracto gastrointestinal, cuya incidencia y prevalencia han aumentado en todo el mundo. Aunque su etiopatogenia no está completamente esclarecida, se reconoce que la alteración de la barrera intestinal desempeña un papel central en el inicio de la inflamación (Parente et al., 2024).

Hasta ahora, los modelos *in vitro* se han basado en líneas celulares inmortalizadas de adenocarcinoma colorrectal, con limitaciones como la falta de diferenciación y de especificidad segmentaria. En este contexto, los organoides derivados de pacientes (PDOs) constituyen una alternativa más representativa de la fisiología intestinal, útil para estudiar tanto la EII aguda como la crónica (Parente et al., 2024).

Los organoides derivados del epitelio colónico de pacientes con colitis ulcerosa (CU) conservan firmas transcriptómicas características de los tejidos inflamados, así como una reducción de proteínas de uniones estrechas (zonulina-1, ocludina, claudina-1), menor tasa de crecimiento y polarización alterada, en comparación con organoides controles. No obstante, estos rasgos tienden a disminuir tras varias semanas de cultivo, a menos que se mantenga un ambiente inflamatorio (Parente et al., 2024).

El uso de cultivos 3D (esferoides) y 2D (monocapas derivadas de enteroides y colonoides) ha permitido recrear condiciones fisiológicas e inflamatorias mediante la exposición a citocinas proinflamatorias. Por ejemplo, Arnauts et al. demostraron que las microbiotas de pacientes con CU afectan de forma marcada la integridad de la barrera epitelial en las monocapas de organoides, en comparación con microbiotas de individuos sanos, mostrando cómo las muestras microbianas asociadas a la EII inducen respuestas de estrés en células epiteliales primarias (Parente et al., 2024).

Los estudios funcionales han mostrado que los organoides responden con mayor sensibilidad a estímulos inflamatorios que las líneas celulares como Caco-2. Ante la acción de TNF- α , IFN- γ e IL-1, los organoides presentan pérdida de adhesión celular, redistribución de proteínas de unión, deterioro de la barrera intestinal y muerte celular epitelial. Además, la IL-20 actúa como moduladora de la resolución de la colitis experimental a través de la vía IFN/STAT2, y la interacción uPA-uPAR ha sido propuesta como objetivo terapéutico para fortalecer la barrera epitelial (Xiang et al., 2024).

Asimismo, se ha evidenciado la contribución de la hipoxia local en la patogénesis de la EII. Organoides derivados de células madre pluripotentes (iPSCs) muestran un aumento de TNF bajo condiciones hipóxicas, lo que concuerda con observaciones en pacientes y modelos murinos. Estos organoides también permiten investigar la fibrosis intestinal inducida por TGF- β y su reversión mediante tratamientos antifibróticos (Meng et al., 2025).

Modelos más avanzados han integrado el co-cultivo de organoides con células inmunes, adipocitos, neuronas entéricas y vasos sanguíneos, lo que permite analizar las interacciones intercelulares y la influencia del microambiente en la progresión de la EII. Por ejemplo, estudios recientes mostraron que fibroblastos inflamatorios inducen alteraciones celulares y genómicas en colonoides mediante señalización paracrina mediada por prostaglandina E2 (Parente et al., 2024).

Por otra parte, el síndrome del intestino corto (SIC) puede desarrollarse tras resecciones intestinales por EII, cáncer colorrectal o isquemia, o presentarse de forma congénita. Esta condición provoca una reducción marcada de la superficie de absorción intestinal, lo que genera malnutrición. Organoides derivados del intestino delgado de pacientes permiten estudiar la susceptibilidad genética y los mecanismos moleculares que subyacen a este desarrollo anómalo. Combinados con técnicas de ingeniería tisular, estos organoides representan una estrategia prometedora para la regeneración funcional del intestino (Fair et al., 2018).

La enfermedad celíaca es una enteropatía inmunomediada provocada por la ingestión de gluten, caracterizada por dos hallazgos clave: atrofia de las vellosidades duodenales y yeyunales, y hiperplasia de criptas. Los organoides duodenales derivados de biopsias de pacientes celíacos han permitido estudiar la predisposición genética y los mecanismos que llevan a la alteración de la barrera intestinal. Estos modelos también evidencian una inflamación epitelial de bajo grado que contribuye a la

activación de la enfermedad (Fair et al., 2018; Parente et al., 2024). Además, se perfilan como plataformas útiles para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Interacciones Huesped-Patogeno

Los organoides intestinales han transformado el estudio de las interacciones entre el huésped y distintos patógenos, incluidos virus, bacterias y parásitos. Estos modelos tridimensionales permiten observar con detalle procesos como la adhesión, invasión, infección y replicación de los agentes infecciosos en células epiteliales humanas (Xiang et al., 2024). Además, funcionan como una plataforma avanzada para analizar la patogénesis y evaluar posibles estrategias terapéuticas (Sugihara et al., 2025).

El tracto intestinal constituye un sitio crítico para múltiples enfermedades infecciosas, y los organoides, que reproducen diversas características del epitelio humano, se han consolidado como modelos adecuados para estudiar infecciones virales, bacterianas y parasitarias (Meng et al., 2025). En el caso de los virus, a diferencia de los modelos celulares tradicionales o animales, que a veces no permiten una replicación viral eficiente, los organoides facilitan la infección y replicación sostenida. Tras la diferenciación, expresan tipos celulares maduros del epitelio veloso, como enterocitos, células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth, lo que permite analizar el tropismo viral con precisión (Xiang et al., 2024).

Por ejemplo, los organoides humanos son altamente susceptibles a la infección por rotavirus humano, reproduciendo fenómenos observados *in vivo*, como la citotoxicidad y el flujo de líquidos característicos de las diarreas secretoras (Blutt et al., 2019). Además, Finkbeiner et al. demostraron que los organoides derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) permiten la replicación eficiente del rotavirus (Xiang et al., 2024). En 2019, también se reportó la replicación de la norovirus en organoides intestinales, lo cual resulta útil para determinar la infectividad viral en muestras clínicas (Meng et al., 2025). Asimismo, Ettayebi et al. evidenciaron que norovirus humanas aislados de heces se replican en organoides, provocando redondeo celular, destrucción del epitelio y aumento de células muertas, siendo los enterocitos el principal sitio de replicación (Xiang et al., 2024; Blatt et al., 2019). Además, se ha observado que el tratamiento con nitazoxanida inhibe la replicación de la norovirus mediante la activación de la respuesta antiviral celular (Corrò et al., 2020).

Por otro lado, otros virus entéricos, como astrovirus, adenovirus y enterovirus, también han sido estudiados en organoides. Kolawole et al. (2019) demostraron que los organoides obtenidos de diferentes regiones intestinales humanas pueden ser infectados por astrovirus de la cepa VA1, afectando desde células madre hasta enterocitos maduros (Xiang et al., 2024). Asimismo, los adenovirus mostraron tropismo por células caliciformes, lo cual representa un hallazgo novedoso. Finalmente, los enterovirus se replicaron en enterocitos, generando efectos citotóxicos, disrupción de uniones estrechas y pérdida de la función de la barrera epitelial (Blutt et al., 2019).

Los organoides también son muy utilizados para comprender las infecciones relacionadas con las vías respiratorias. Durante la pandemia de COVID-19, los organoides pulmonares e intestinales fueron fundamentales para estudiar la infección por SARS-CoV-2. Se observó que el receptor ACE2, vía de entrada del virus, se expresa fuertemente en el borde en cepillo de los enterocitos en los organoides intestinales, y que el virus puede infectar células con alta o baja expresión de ACE2. Lamers et al. revelaron que el virus infecta principalmente células ciliadas y no células caliciformes (Rauth et al., 2021).

Además, se demostró que la infección activa genera una respuesta antiviral mediada por el interferón tipo III, crucial para controlar la infección. También se identificaron factores esenciales para la entrada viral mediante edición génica con CRISPR/Cas9, como ACE2, mencionado anteriormente, y las serin-

proteasas TMPRSS. Sin embargo, variantes recientes del SARS-CoV-2 muestran baja replicación en organoides intestinales, lo que limita su uso como modelo de estudio para estas nuevas cepas (Sugihara et al., 2025). Por otro lado, Brevini et al. demostraron que el inhibidor del receptor activado por ácido farnesóico (FXR), el ácido ursodesoxicólico, puede prevenir la infección por SARS-CoV-2 al reducir la expresión de ACE2 (Xiang et al., 2024). Otro estudio con organoides sugirió que el tracto intestinal humano también podría ser una vía alternativa de entrada para el MERS-CoV (Corrò et al., 2020).

Los organoides también se han utilizado ampliamente para estudiar infecciones relacionadas con las vías respiratorias. Durante la pandemia de COVID-19, los organoides pulmonares e intestinales fueron fundamentales para analizar la infección por SARS-CoV-2. Se observó que el receptor ACE2, vía de entrada del virus, se expresa fuertemente en el borde en cepillo de los enterocitos en los organoides intestinales, y que el virus puede infectar células con alta o baja expresión de ACE2. Además, Lamers et al. revelaron que el virus infecta principalmente células ciliadas y no células caliciformes (Rauth et al., 2021).

Asimismo, se demostró que la infección activa genera una respuesta antiviral mediada por el interferón tipo III, necesaria para controlar la replicación viral. Mediante edición génica con CRISPR/Cas9 se identificaron factores esenciales para la entrada viral, como ACE2 y las serin-proteasas TMPRSS. Sin embargo, variantes recientes del SARS-CoV-2 muestran baja replicación en organoides intestinales, lo que limita su uso como modelo para estas cepas (Sugihara et al., 2025).

Por otro lado, Brevini et al. demostraron que el inhibidor del receptor activado por ácido farnesóico (FXR), el ácido ursodesoxicólico, puede prevenir la infección al reducir la expresión de ACE2 (Xiang et al., 2024). Además, otro estudio con organoides sugirió que el tracto intestinal humano podría funcionar como vía alternativa de entrada para el MERS-CoV (Corrò et al., 2020).

En cuanto a infecciones parasitarias, se han establecido cultivos exitosos con *Cryptosporidium*, *Nippostrongylus brasiliensis* y *Toxoplasma gondii* en organoides, reproduciendo fielmente la patogénesis observada in vivo (Rauth et al., 2021). Heo et al. demostraron que la microinyección de *Cryptosporidium parvum* en organoides intestinales y pulmonares permite completar su ciclo vital, algo que no es posible en cultivos 2D convencionales (Corrò et al., 2020). Asimismo, en organoides de ratón, la infección con *Cryptosporidium* redujo la gemación del organoide y la expresión del marcador LGR5+ de células madre, efectos similares a los observados in vivo, probablemente mediadas por la inhibición de la vía de señalización Wnt (Blutt et al., 2019). Además, *Toxoplasma gondii* se ha replicado exitosamente en organoides intestinales bovinos y porcinos (Corrò et al., 2020).

Por otro lado, los organoides intestinales han sido empleados para estudiar bacterias patógenas como *Vibrio cholerae*, *Shigella*, *Salmonella* y *Escherichia coli* (Corrò et al., 2020). Se ha evidenciado que la toxina colérica inhibe el intercambiador sodio-hidrógeno 3, provocando dilatación de la cavidad de los organoides (Meng et al., 2025). En 2015, se reportó que *Salmonella enterica* serovar Typhimurium invade la barrera epitelial en organoides derivados de iPSCs. Además, Nickerson confirmó que *Shigella flexneri* se adhiere eficazmente al ciego y al colon, mientras que *S. Typhi* infecta con mayor eficacia el ciego que el íleon (Xiang et al., 2024). Por último, un estudio de 2020 demostró que la toxina Shiga induce necrosis y apoptosis en células epiteliales y mesenquimales (Meng et al., 2025).

También también han sido útiles para estudiar la colonización microbiana que tiene lugar después del nacimiento en el intestino inmaduro. Por ejemplo, organoides colonizados con *E. coli* comensal permitieron observar cambios epiteliales a lo largo de varios días. Se identificaron patrones transcripcionales relacionados con la inmunidad innata, la maduración tisular y la hipoxia (Holloway et al., 2019).

Una aplicación especialmente relevante de los organoides intestinales es el estudio prolongado de los efectos genéticos de patógenos, como *Escherichia coli* portador del operón pks, responsable de la producción de la toxina genotóxica colibactina. En un estudio, organoides intestinales humanos fueron co-cultivados con pks⁺ *E. coli* durante cinco meses, observándose una acumulación progresiva de mutaciones en las células huésped. Estas mutaciones presentaron firmas específicas (SBS88 e ID18), asociadas con el cáncer colorrectal (CCR) y detectadas en el 5 % de los casos analizados mediante secuenciación genómica.

La mutagénesis inducida por la colibactina afectó genes clave como APC y BRAF, y está presente en el 12 % de los casos de CCR, especialmente en aquellos de aparición temprana. Además, estas firmas se identificaron incluso en criptas intestinales aparentemente normales, lo que sugiere un efecto genotóxico difuso (Corrò et al., 2020; Sugihara et al., 2025). Por otro lado, se han desarrollado sistemas de co-cultivo hemi-anaeróbicos para mantener bacterias anaerobias como *Bifidobacterium adolescentis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium butyricum* y *Akkermansia muciniphila* en colonoides. Sin embargo, el crecimiento de bacterias estrictamente anaerobias sigue siendo un desafío técnico, abordado parcialmente mediante el uso de bacterias inactivadas por calor, como en estudios con *Faecalibacterium prausnitzii* (Adeniyi-Ipadeola et al., 2023).

Desarrollo de fármacos

Las células epiteliales intestinales desempeñan un papel central en la absorción y el metabolismo de fármacos, nutrientes y agua. Tradicionalmente, los modelos animales y las líneas celulares convencionales se emplearon como plataformas principales para el análisis farmacológico, aunque presentan limitaciones importantes en su capacidad para reproducir las características humanas. En este contexto, los organoides, especialmente los derivados de pacientes (PDOs), han surgido como modelos tridimensionales que replican con precisión la arquitectura y función del epitelio intestinal, así como la heterogeneidad tumoral. Su uso permite anticipar la toxicidad, la eficacia terapéutica y los mecanismos de resistencia a fármacos (Corrò et al., 2020; Xiang et al., 2024; Meng et al., 2025).

Se han creado biobancos de organoides derivados de tumores colorrectales y gastroesofágicos metastásicos con el propósito de evaluar una biblioteca de 55 medicamentos en uso clínico o en ensayos clínicos (Fase I–III), incluyendo inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), BRAF y de PI3K/mTOR. Estos estudios mostraron que los PDOs reproducen la respuesta farmacológica de los pacientes y permiten anticipar los resultados clínicos (Corrò et al., 2020).

Gracias a su amplia variedad de aplicaciones en el desarrollo de fármacos contra el cáncer, los organoides se han utilizado para pruebas de sensibilidad a cientos de compuestos. Por ejemplo, Kondo et al. evaluaron 2.427 medicamentos en PDOs de cáncer colorrectal (CRC), observando distintos perfiles de sensibilidad según mutaciones específicas. De manera similar, Xinaris y colaboradores analizaron 85 fármacos empleados en quimioterapia y terapias dirigidas, encontrando que mutaciones como TP53, KRAS y RNF43 modulaban la respuesta, lo que permitió identificar blancos terapéuticos concretos, como los inhibidores de la vía WNT en organoides con mutaciones en RNF43 (Meng et al., 2025).

El uso de organoides también ha favorecido el estudio de los mecanismos de resistencia. Se observó, por ejemplo, que mutaciones en KRAS confieren resistencia a inhibidores de EGFR, mientras que la pérdida de función en TP53 genera resistencia a inhibidores de MDM2. Asimismo, Pauli et al. mostraron que la combinación de afatinib y vorinostat frena el crecimiento tumoral en modelos con mutaciones en APC, y Shen y colaboradores identificaron que el inhibidor ML264 puede restaurar la sensibilidad al oxaliplatino en organoides resistentes (Meng et al., 2025).

Estudios como los de Schütte y colaboradores han validado la relación entre biomarcadores genéticos y la sensibilidad a fármacos utilizando organoides de CRC, mientras que Cartry et al. demostraron que los resultados de pruebas en PDOs predicen la respuesta clínica con un 75 % de sensibilidad y especificidad (Xiang et al., 2024; Meng et al., 2025). En conjunto, estos hallazgos consolidan a los organoides como modelos preclínicos eficientes para la identificación de candidatos terapéuticos y la personalización de tratamientos oncológicos.

Además, los organoides permiten realizar cribado de fármacos de alto rendimiento (high-throughput screening). Desde 2015, varios grupos han desarrollado bibliotecas de PDOs para evaluar grandes volúmenes de compuestos de forma automatizada. Lukonin et al. estudiaron perfiles fenotípicos y efectos reguladores de fármacos sobre la proliferación y diferenciación de organoides intestinales. Norkin et al. crearon "TORNADOseq", un sistema capaz de identificar moléculas pequeñas que inducen la diferenciación celular. Por otro lado, Luo y colegas desarrollaron un banco de PDOs tipo adenoma colorrectal de alto riesgo y realizaron cribados de gran escala para evaluar la eficacia de distintos compuestos. Finalmente, Lin et al. integraron la tecnología CRISPR con organoides para identificar factores de transcripción clave en la diferenciación de células enteroendocrinas humanas (Meng et al., 2025).

No obstante, el diseño esférico cerrado de los organoides puede dificultar el acceso de fármacos y microorganismos a la luz, lo que limita la evaluación de la absorción y permeabilidad intestinal. Además, la matriz extracelular que los rodea puede restringir la penetración de compuestos o nanopartículas (Xiang et al., 2024).

Para superar estas limitaciones, se ha combinado la tecnología de organoides con sistemas microfluídicos, dando lugar a los chips intestinales. Estos modelos reproducen funciones como absorción, metabolismo y barrera intestinal en un microambiente dinámico más cercano al fisiológico. Por ejemplo, Kasendra desarrolló un chip duodenal adulto con expresión de enzimas CYP450, más representativo del tejido humano que los modelos tradicionales como Caco-2.

Asimismo, Wu diseñó un sistema de cribado de alto rendimiento basado en chips de microgotas superhidrofóbicas, reduciendo el consumo de reactivos y muestras. Por su parte, Kulkarni y colaboradores combinaron organoides con células endoteliales en compartimientos separados del chip, lo que permite la exposición luminal a fármacos, bacterias u otros agentes y facilita el estudio de la microecología intestinal y el transporte epitelial (Xiang et al., 2024).

Finalmente, Toden et al. demostraron por primera vez el potencial de compuestos naturales, como las proantocianidinas oligoméricas, para atacar células madre cancerígenas en modelos de CRC derivados de pacientes, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, resaltaron la importancia de incluir organoides sanos en los ensayos farmacológicos para desarrollar fármacos selectivos y predecir la eficacia del tratamiento (Dou et al., 2022).

En resumen, los organoides intestinales constituyen una plataforma versátil y potente para el análisis farmacológico, abarcando desde la identificación de nuevos blancos terapéuticos hasta la personalización de tratamientos. Su aplicación está acelerando el desarrollo de fármacos más seguros, eficaces y específicos.

Medicina regenerativa

Actualmente, el trasplante alogénico es la principal terapia para reemplazar tejidos intestinales dañados, pero presenta limitaciones importantes, como la escasez de donantes compatibles y los riesgos asociados a la inmunosupresión prolongada. En este contexto, la tecnología de organoides,

especialmente los derivados de pacientes (PDOs), constituye una alternativa prometedora debido a su estabilidad genética y su alta capacidad de expansión (Corrò et al., 2020).

Estudios preclínicos han mostrado que los organoides intestinales pueden integrarse funcionalmente al tejido lesionado. Yui et al. lograron expandir e injertar organoides colónicos murinos en colon dañado de ratones, formando criptas funcionales; resultados similares se obtuvieron con organoides derivados de progenitores fetales. De manera comparable, organoides derivados de células madre pluripotentes humanas (iPSCs) se han trasplantado con éxito en modelos murinos, reproduciendo las estructuras de criptas-vellosidades y demostrando funciones de permeabilidad de barrera y absorción de péptidos, lo que respalda su potencial terapéutico en síndromes como el intestino corto (Corrò et al., 2020; Sugihara et al., 2025).

Además, los organoides pueden combinarse con andamios sintéticos o biológicos para generar injertos intestinales. Por ejemplo, se han desarrollado injertos yeyunales funcionales al cultivar organoides junto con fibroblastos humanos en andamios intestinales descelularizados. También se ha logrado reemplazar epitelios colónicos con organoides ileales, restaurando funciones intestinales en modelos de síndrome de intestino corto (Sugihara et al., 2025).

En modelos de colitis, los organoides murinos trasplantados han promovido la regeneración epitelial y la recuperación funcional. Incluso organoides humanos han mostrado integración estable y funcional en intestinos murinos durante más de 10 meses, sin generar riesgo tumorigénico. Estos resultados llevaron en 2022 al primer ensayo clínico en humanos con trasplante autólogo de organoides para colitis ulcerosa refractaria, con un seguimiento de seguridad de un año (Sugihara et al., 2025).

Desde 2012, se han desarrollado diversos enfoques para optimizar el trasplante, incluyendo el uso de tejido submucoso como andamio natural, el trasplante in situ vía rectal y la utilización de organoides derivados de iPSCs. Algunos estudios han demostrado que ciertos organoides pueden transmitir funciones específicas, como la producción de sulfomucinos, favoreciendo la reparación en modelos de colitis ulcerosa (Xiang et al., 2024; Meng et al., 2025; Liu et al., 2024; Zhu et al., 2025).

Medicina personalizada

La medicina personalizada busca identificar el tratamiento más eficaz para un paciente específico evaluando la respuesta de su propio organoide derivado de tejido (PDIO) frente a múltiples fármacos. A diferencia de los estudios de cribado masivo de fármacos, este enfoque requiere una correlación estrecha entre la respuesta in vitro del organoide y los resultados clínicos del paciente (Sugihara et al., 2025; Tang et al., 2022).

En el caso de la fibrosis quística (FQ), los PDIOs han demostrado una notable capacidad predictiva. Debido a la existencia de aproximadamente 2.000 variantes del gen CFTR, la eficacia de los tratamientos varía entre individuos. Estudios han mostrado que los organoides intestinales permiten evaluar con precisión combinaciones de moduladores de CFTR, identificando diferencias interindividuales en la respuesta (Meng et al., 2025). Un ensayo inicial con tres pacientes con genotipos raros evidenció que los dos pacientes clasificados como respondedores según los PDIOs mejoraron su función pulmonar y los niveles de cloruro en sudor, mientras que el paciente categorizado como no respondedores no presentó cambios clínicos (Sugihara et al., 2025; Rauth et al., 2021).

Estudios posteriores, incluyendo uno con 24 pacientes y otro más amplio, confirmaron la correlación entre la respuesta in vitro y la evolución clínica, con un poder predictivo alto ($AUC = 0,853$). Además, se han reportado casos individuales de éxito clínico en pacientes con genotipos raros, respaldando el potencial de este enfoque para reducir la carga de la enfermedad y del sistema de salud.

Sin embargo, aún se requieren ensayos clínicos prospectivos a gran escala para su adopción generalizada como estrategia terapéutica (Sugihara et al., 2025).

En el caso del cáncer colorrectal (CCR), donde ya existen protocolos clínicos establecidos, se requiere una comparación rigurosa entre la medicina convencional y la basada en organoides antes de su implementación clínica (Sugihara et al., 2025). No obstante, los organoides tumorales derivados de pacientes reproducen con fidelidad las características genéticas y funcionales del tumor original, lo que permite evaluar con precisión la eficacia de distintos tratamientos oncológicos. En un estudio clave, se observó que el 90 % de las mutaciones somáticas presentes en los organoides de CCR coincidían con las de las biopsias de origen, y se lograron tasas de predicción del efecto de fármacos dirigidos o quimioterapia con alta sensibilidad (100 %), especificidad (93 %) y valor predictivo positivo (88 %) (Meng et al., 2025).

Los organoides también han sido útiles para evitar tratamientos ineficaces, como en casos con mutaciones en los genes KRAS^{G12D} o BRAF^{V600E}, que no respondieron al cetuximab in vitro, reflejando lo observado clínicamente en los pacientes (Meng et al., 2025). Ensayos observacionales han mostrado de igual manera que los PDIOs pueden predecir con precisión la respuesta a regímenes quimioterapéuticos como FOLFOX o FOLFIRI. Además, estudios con cohortes más grandes han establecido valores de corte específicos para determinar la sensibilidad de los PDIOs, alcanzando una precisión predictiva del 85 % (Sugihara et al., 2025).

Aunque estos resultados son alentadores, los ensayos clínicos intervencionales siguen siendo limitados y con resultados variables. Un estudio pionero en seis pacientes con CCR metastásico utilizó terapias basadas en PDIOs, pero solo dos mostraron mejoría. Otro ensayo de fase II con 34 pacientes reportó una mayor tasa de no progresión (50 %) a los dos meses en comparación con controles históricos. No obstante, ambos estudios enfrentaron bajas tasas de éxito en el cultivo de organoides (57 %) y limitaciones en el tamaño de la muestra. Por ello, se requieren estudios controlados más amplios y aplicables a etapas tempranas del CCR para validar esta estrategia (Sugihara et al., 2025; Verstegen et al., 2025).

En resumen, los organoides intestinales en 3D constituyen una herramienta prometedora para la medicina de precisión, con aplicaciones clínicas emergentes, especialmente en fibrosis quística y cáncer colorrectal. Su capacidad para reflejar la biología individual del paciente los posiciona como una plataforma clave en el desarrollo de terapias personalizadas; sin embargo, se necesitan estudios adicionales para consolidar su implementación clínica (Meng et al., 2025).

Limitaciones, desafíos y perspectivas futuras

A pesar de los importantes avances tecnológicos en el cultivo y uso de organoides intestinales, este modelo presenta limitaciones técnicas, desafíos metodológicos y consideraciones éticas que deben abordarse para lograr su plena implementación en la investigación básica, la medicina traslacional y las aplicaciones clínicas (Flood et al., 2024).

Uno de los principales retos es la variabilidad y la reproducibilidad de los cultivos, puesto que los organoides se derivan de células madre de individuos específicos, lo que introduce diferencias genéticas y ambientales desde el inicio. Además, las condiciones de cultivo, los medios de crecimiento y la variabilidad del donante pueden modificar de manera significativa el perfil transcripcional, más allá del estadio patológico de origen (Flood et al., 2024). Esto, a su vez, dificulta la comparación entre estudios y compromete la reproducibilidad de los resultados.

Otro aspecto crítico es el uso generalizado de Matrigel, una matriz extracelular de origen animal, mal definida y heterogénea. Su composición variable entre lotes introduce incertidumbre y limita la fidelidad fisiológica del modelo. Además, puede modificar la arquitectura de los organoides trasplantados, afectando su correspondencia con el tejido de origen. Aunque se han desarrollado hidrogeles sintéticos como alternativa, su adopción aún requiere validación en la comunidad científica (Almeqdadi et al., 2019). A esto se suma la necesidad de emplear suero fetal bovino en medios condicionados, lo que incrementa tanto el costo como la variabilidad.

La manipulación técnica de los organoides también representa un desafío. Al estar embebidos en matrices tridimensionales, la extracción de ARN o ADN, así como la aplicación de técnicas de inmunotinción, demanda pasos adicionales que pueden comprometer la integridad del cultivo. Lo mismo ocurre con procedimientos como la transfección o la edición génica mediante CRISPR/Cas9, que exigen la remoción previa de la matriz (Fair et al., 2018; Wang et al., 2022).

Otro obstáculo importante es la falta de estandarización en los reportes experimentales, lo que dificulta la interpretación de resultados. Variables críticas como el estado inflamatorio del tejido de origen, la región intestinal específica o la duración del cultivo no siempre se describen de manera adecuada (Flood et al., 2024).

Desde el punto de vista fisiológico, los organoides intestinales tampoco reproducen completamente el microambiente *in vivo*. En la mayoría de los casos carecen de componentes esenciales como sistema inmunológico, vasos sanguíneos, células mesenquimales, sistema nervioso entérico, microbiota y estímulos mecánicos, entre ellos el flujo luminal y la peristalsis. Incluso los organoides cultivados en condiciones de interfaz aire-líquido (ALI), que preservan parcialmente el microambiente inmunológico, presentan limitaciones, puesto que solo pueden derivarse de tejido embrionario y no permiten un cultivo prolongado.

Como alternativas, se han planteado estrategias como la cocultivación con fibroblastos o el uso de andamios microscópicos que generan invaginaciones semejantes a las criptas intestinales, favoreciendo gradientes de señalización. Sin embargo, estas aproximaciones se encuentran aún en fase experimental (Almeqdadi et al., 2019; Lee et al., 2024).

El avance de la bioingeniería marca el inicio de una nueva era para los organoides intestinales, con modelos cada vez más sofisticados capaces de reproducir la arquitectura multicelular y la función integral de la pared intestinal. Sin embargo, la transición hacia aplicaciones clínicas aún es limitada. Hasta la fecha, los reportes de éxito se restringen a casos aislados, como en pacientes con fibrosis quística tratados con fármacos validados mediante organoides. La ausencia de protocolos estandarizados para el cultivo, almacenamiento, control de calidad y evaluación de resultados clínicos constituye una barrera crítica. Asimismo, la dependencia de matrices biológicas como Matrigel representa una limitación por su falta de consistencia (Sugihara et al., 2025).

Más allá de los retos técnicos, también emergen cuestiones éticas y legales vinculadas al origen de los organoides en células madre humanas. Aunque los modelos animales han permitido avances significativos, su traslado al ámbito clínico humano abre debates sobre manipulación genética, patentes de biotecnologías y el estatus legal de estos modelos. En la actualidad, los marcos regulatorios y los comités de ética requieren ser actualizados para responder a esta nueva realidad biotecnológica, tomando en cuenta además las diferencias culturales en la gobernanza ética global (Meng et al., 2025).

Un campo emergente que promete mitigar de manera significativa las limitaciones de este modelo es la integración de los organoides con la inteligencia artificial (IA). Esta combinación tiene el potencial de revolucionar áreas como la medicina personalizada, el cribado de fármacos, la investigación de

mecanismos patológicos, la evaluación toxicológica y la medicina regenerativa. Por ejemplo, mediante la IA es posible analizar rápidamente grandes volúmenes de datos sobre la respuesta a fármacos en organoides derivados de pacientes, lo que permite desarrollar tratamientos individualizados más efectivos (Meng et al., 2025). Además, la IA puede optimizar programas de edición génica, analizar imágenes celulares de forma sistemática y precisa, y acelerar la interpretación de resultados experimentales.

No obstante, esta sinergia también enfrenta desafíos, como la adquisición de datos fiables, la calidad de las muestras y la interpretación de los modelos algorítmicos. Por ello, para avanzar hacia una medicina más precisa y eficiente será necesaria una colaboración multidisciplinaria que integre la biología, la informática, la ingeniería y la ética (Meng et al., 2025).

4. Discusión

Los resultados obtenidos sobre la obtención y aplicación de organoides intestinales reflejan un consenso general entre distintos autores sobre la importancia de la autoorganización de células madre y la necesidad de señales morfogénicas específicas para su desarrollo. Rauth et al. (2021) destacan el papel crucial de factores como Wnt-3a, R-spondina, EGF, FGF y Noggin en la proliferación y diferenciación celular, coincidiendo con Corró et al. (2020), quienes también subrayan la relevancia de la matriz extracelular, especialmente Matrigel, en la replicación de la arquitectura tisular original.

Sin embargo, mientras Rauth et al. enfatizan las limitaciones de los hidrogeles sintéticos debido a la falta de remodelación mediada por células, Corró et al. reconocen su potencial personalizable, aunque limitado, para aplicaciones específicas de ingeniería tisular, mostrando una discrepancia en la evaluación del potencial de estas matrices alternativas.

En relación con los tipos de células madre, la literatura concuerda en que los organoides derivados de ASCs reproducen mejor la homeostasis y regeneración del tejido adulto, siendo ideales para modelar enfermedades como cáncer y patologías neurodegenerativas (Rauth et al., 2021; Zhang et al., 2021). En contraste, los organoides de iPSCs reflejan el estado fetal, útiles para estudiar procesos embrionarios y defectos del desarrollo. No obstante, Rauth et al. mencionan limitaciones en la maduración y escalabilidad de los organoides iPSC, mientras que Yang et al. (2023) destacan la alta heterogeneidad entre lotes como un desafío persistente, coincidiendo parcialmente con los hallazgos previos, pero subrayando distintos aspectos de la variabilidad.

El desarrollo histórico de los organoides intestinales también muestra convergencia entre autores sobre los avances metodológicos clave. La identificación de células madre LGR5+ como marcador de criptas intestinales y el uso de medios suplementados con R-spondina, EGF y Noggin han sido universalmente reconocidos como hitos fundamentales (Almeqdadi et al., 2019; Kasendra et al., 2021).

Sin embargo, existen discrepancias en la dependencia de Wnt3a exógeno entre colon y intestino delgado; algunos autores, como Wang et al. (2024), enfatizan esta diferencia, mientras que trabajos anteriores generalizaban la necesidad de Wnt3a, mostrando cómo la especificidad tisular modula la interpretación de resultados experimentales.

En cuanto a aplicaciones, los organoides se consolidan como modelos robustos para enfermedades genéticas, cáncer, infecciones y patologías inflamatorias. En fibrosis quística, la eficacia de los PDIOs para predecir la respuesta a moduladores de CFTR ha sido confirmada por Dekkers et al. (2021) y Schwank et al., mostrando consistencia en la literatura sobre la utilidad de los organoides para medicina personalizada. Los estudios de Yi et al. (2021) sobre disqueratosis congénita evidencian que la restauración de la vía Wnt puede revertir defectos celulares, aportando un enfoque terapéutico que

algunos estudios previos no habían evaluado, mostrando un aporte novedoso en comparación con trabajos más antiguos.

En el ámbito oncológico, la modelización del cáncer colorrectal mediante colonoides tumorales presenta una fuerte coincidencia entre autores en cuanto a la conservación de la heterogeneidad tumoral y la respuesta a terapias dirigidas (Almeqdadi et al., 2019; Idris et al., 2021). No obstante, mientras Sato et al. (2011) destacan la facilidad de establecer colonoides a partir de tumores, Idris et al. resaltan la limitación de estos modelos para estudiar etapas iniciales de carcinogénesis, mostrando un matiz que refleja la importancia de seleccionar cuidadosamente el modelo según el objetivo experimental.

En enfermedades inflamatorias y del intestino corto, los organoides derivados de pacientes han permitido reproducir fielmente la fisiología y la patología intestinal (Parente et al., 2024; Fair et al., 2018). La literatura coincide en la utilidad de organoides para estudiar interacciones huésped-microbiota y procesos inflamatorios; sin embargo, se observan discrepancias en la duración de la conservación de características inflamatorias en cultivo, donde Parente et al. (2024) enfatizan la pérdida progresiva de rasgos inflamatorios sin un estímulo externo, mientras que otros autores no reportan esta limitación de manera explícita.

Finalmente, los estudios sobre infecciones por virus, bacterias y parásitos muestran que los organoides replican con precisión la patogénesis observada in vivo (Xiang et al., 2024; Blutt et al., 2019). Existe consenso sobre la ventaja de estos modelos frente a cultivos 2D tradicionales, aunque algunas discrepancias emergen en la susceptibilidad de organoides a variantes recientes de SARS-CoV-2 (Sugihara et al., 2025), lo que indica que la evolución viral puede alterar la aplicabilidad de estos modelos.

En conclusión, la comparación de distintos autores revela que, si bien existe un consenso amplio sobre los principios fundamentales de los organoides intestinales y su potencial como modelos de estudio, persisten discrepancias en aspectos metodológicos, la evaluación de matrices extracelulares alternativas, la interpretación de la heterogeneidad y la respuesta a estímulos específicos. Estos contrastes reflejan la necesidad de estandarización y optimización continua de protocolos para maximizar la reproducibilidad y aplicabilidad clínica de los organoides.

5. Conclusiones

La generación de organoides intestinales se basa en la capacidad de las células madre para autoorganizarse y recrear la estructura y función del tejido intestinal, regulada por señales morfogénicas y factores de crecimiento. Matrices tridimensionales como Matrigel o hidrogeles sintéticos proporcionan soporte físico y bioquímico, mientras que el tipo celular de origen determina sus características funcionales, permitiendo estudiar desde procesos embrionarios hasta patologías tumorales.

Estos organoides constituyen modelos robustos para investigar fisiología intestinal, enfermedades digestivas, cáncer colorrectal, interacción con la microbiota y medicina regenerativa. Su uso se ha ampliado mediante modelos derivados de pacientes y sistemas de microfluidos, fortaleciendo su aplicabilidad en investigación biomédica y medicina traslacional.

A pesar de su potencial, presentan limitaciones como heterogeneidad celular, dependencia de matrices biológicas, maduración incompleta y replicación parcial del microambiente intestinal. La estandarización insuficiente y los desafíos éticos limitan su aplicación clínica. No obstante, avances en bioingeniería, matrices sintéticas, diferenciación dirigida e inteligencia artificial ofrecen oportunidades para superar estas barreras y avanzar hacia medicina personalizada y regenerativa.

Referencias

- Adeniyi-Ipadeola, G., Nwanosike, H., & Ramani, S. (2023). Human intestinal organoids as models to study enteric bacteria and viruses. *Current opinion in microbiology*, 75, 102362. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102362>
- Almeqdadi, M., Mana, M., Roper, J., & Yilmaz, Ö. (2019). Gut organoids: mini-tissues in culture to study intestinal physiology and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 317(3), C405-C419. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00300.2017>
- Blutt, S., Klein, O., Donowitz, M., Shroyer, N., Guha, C., & Estes, M. (2019). Use of organoids to study regenerative responses to intestinal damage. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 317(6), G845-G852. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00346.2018>
- Bock, C., Boutros, M., Camp, J., Clarke, L., Clevers, H., Knoblich, J., ... & Human Cell Atlas 'Biological Network' Organoids organoids@humancellatlas.org. (2021). The organoid cell atlas. *Nature biotechnology*, 39(1), 13-17. <https://www.nature.com/articles/s41587-020-00762-x>
- Corrò, C., Novellasdemunt, L., & Li, V. (2020). A brief history of organoids. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00120.2020>
- Dekkers, J., Van Vliet, E., Sachs, N. et al. (2021). Cultivo a largo plazo, manipulación genética y xenotrasplante de organoides humanos normales y de cáncer de mama. *Nat Protoc* 16, 1936-1965. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00474-1>
- Dou, Y., Pizarro, T., & Zhou, L. (2022). Organoids as a model system for studying notch signaling in intestinal epithelial homeostasis and intestinal cancer. *The American Journal of Pathology*, 192(10), 1347-1357. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.06.008>
- Fair, K., Colquhoun, J., y Hannan, N. (2018). Intestinal organoids formodelling intestinal development and disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373, 20170217. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2017.0217>
- Flood, P., Hanrahan, N., Nally, K., & Melgar, S. (2024). Human intestinal organoids: Modeling gastrointestinal physiology and immunopathology current applications and limitations. *European Journal of Immunology*, 54(2), 2250248. <https://doi.org/10.1002/eji.202250248>
- Gu, Y., Zhang, W., Wu, X., Zhang, Y., Xu, K., & Su, J. (2023). Organoid assessment technologies. *Clinical and Translational Medicine*, 13(12), e1499. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1499>
- Holloway, E., Capeling, M., & Spence, J. (2019). Biologically inspired approaches to enhance human organoid complexity. *Development*, 146(8), dev166173. <https://doi.org/10.1242/dev.166173>
- Huang, W., Jeong, S., Kim, W., & Chen, L. (2025). Biomedical applications of organoids in genetic diseases. *Medical Review*, 5(2), 152-163. <https://doi.org/10.1515/mr-2024-0077>
- Idris, M., Alves, M., Hofstra, R., Mahe, M., & Melotte, V. (2021). Intestinal multicellular organoids to study colorectal cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1876(2), 188586. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188586>
- Kasendra, M., Troutt, M., Broda, T., Bacon, W., Wang, T., Niland, J., & Helmrich, M. (2021). Intestinal organoids: roadmap to the clinic. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 321(1), G1-G10. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00425.2020>

- Kolawole, A., Mirabelli, C., Hill, D., Svoboda, S., Janowski, A., Passalacqua, K., ... & Clevers, H. (2019). Astrovirus replication in human intestinal enteroids reveals multi-cellular tropism and an intricate host innate immune landscape. *PLoS Pathogens*, 15(10), e1008057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008057>
- Lee, H., Yang, S., Lee, K., Kim, S., Jeong, J., Kim, K., ... & Son, M. (2024). Standardization and quality assessment for human intestinal organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1383893. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1383893>
- Liu, W., Wang, Q., Bai, Y., Xiao, H., Li, Z., Wang, Y., Wang, K., Yang, J., & Sun, H. (2024). Potential application of intestinal organoids in intestinal diseases. *Stem Cell Reviews and Reports*, 20(1), 124-137. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-023-10651-w>
- Meng, Q., Yi, H., Wang, P., Liu, S., Liang, W., Chi, C., Mao, C., Liang, W., Xue, J., & Lu, H. (2025). Avances en la investigación sobre la construcción y aplicación de organoides intestinales. *Ciencias Biomédicas y Ambientales*, 38 (2), 230-247. <https://doi.org/10.3967/bes2025.010>
- Parente, I., Chiara, L., & Bertoni, S. (2024). Exploring the potential of human intestinal organoids: Applications, challenges, and future directions. *Life Sciences*, 352(1) 122875. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122875>
- Rauth, S., Karmakar, S., Batra, S., & Ponnusamy, M. (2021). Recent advances in organoid development and applications in disease modeling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1875(2), 188527. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188527>
- Sánchez, C. (2023). Organoides intestinales: Presente y futuro de la investigación biomédica. *Salux: revista de ciencias y humanidades*, 9(15), 21-26. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9268461>
- Sato, T., Stange, D., Ferrante, M., Vries, R., van Es, J., van den Brink, S., van Houdt, W., Pronk, A., van Gorp, J., Siersema, P., & Clevers, H. (2011). Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology*, 141(5), 1762-1772. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.050>
- Sugihara, H., Okamoto, R., & Mizutani, T. (2025). Intestinal organoids: the path towards clinical application. *European Journal of Cell Biology*, 104(1), 151474. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2024.151474>
- Tang, X., Wu, S., Wang, D., Chu, C., Hong, Y., Tao, M., Hu, H., Guo, X., & Liu, Y. (2022). Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 168. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01024-9>
- Tonini, L., & Ahn, C. (2025). Latest Advanced Techniques for Improving Intestinal Organoids Limitations. *Stem Cell Reviews and Reports*, 21, 1631-1647. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-025-10894-9>
- Verstegen, M., Coppes, R., Beghin, A., De Coppi, P., Gerli, M, de Graeff, N., Pan, Q., Saito, Y., Shi, S., Zadpoor, A., & Van Der Laan, L. (2025). Clinical applications of human organoids. *Nature medicine*, 31(2), 409-421. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03489-3>
- Wang, Q., Guo, F., Jin, Y., & Ma, Y. (2022). Applications of human organoids in the personalized treatment for digestive diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 336. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01194-6>
- Wang, Q., Guo, F., Zhang, Q., Hu, T., Jin, Y., Yang, Y., & Ma, Y. (2024). Organoids in gastrointestinal diseases: from bench to clinic. *MedComm*, 5(7), e574. <https://doi.org/10.1002/mco2.574>

- Xiang, T., Wang, J., & Li, H. (2024). Current applications of intestinal organoids: a review. *Stem Cell Research & Therapy*, 15(1), 155. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-024-03768-3>
- Yang, S., Hu, H., Kung, H., Zou, R., Dai, Y., Hu, Y., Wang, T., Lv, T., Yu, J., & Li, F. (2023). Organoides: Estado actual y aplicaciones biomédicas. *MedComm*, 4(3), e274. <https://doi.org/10.1002/mco2.274>
- Yi, S., Zhang, Y., Rathnam, C., Pongkulapa, T., & Lee, K. (2021). Bioengineering approaches for the advanced organoid research. *Advanced Materials*, 33(45), 2007949. <https://doi.org/10.1002/adma.202007949>
- Zhang, M., Yang, K., Cui, Y., Zhou, Y., Zhang, H. R., Wang, Q., ... & Jiang, K. (2021). Current trends and research topics regarding intestinal organoids: an overview based on bibliometrics. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 609452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414174/>
- Zhu, Z., Cheng, Y., Liu, X., Ding, W., Liu, J., Ling, Z., & Wu, L. (2025). Advances in the Development and Application of Human Organoids: Techniques, Applications, and Future Perspectives. *Cell Transplantation*, 34, 09636897241303271. <https://doi.org/10.1177/09636897241303271>

Transparencia

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

Los autores financiaron completamente la investigación.

Contribución de autoría

Gabriela Salomé Morales Ramos: Conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Samantha Vanessa Gómez Morales: Metodología, software, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - revisión y edición, financiamiento, recursos, supervisión.

Los autores contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.