

# Revolutionizing cancer therapy: a scoping review of organoid based personalized immunotherapy

*Sahand Hedayati-Omami<sup>1</sup>, Negin Alidoost Zoghi<sup>2</sup>, Seyedeh Saba Mirian<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> School of Medicine, TMS, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Student Research Committee, School of Pharmacy, TMS, Islamic Azad University, Tehran, Iran

## Abstract

**Background:** Immunotherapy, an approach using the immune system to combat Cancers, has faced challenges with traditional models that do not fully represent the tumor's immune microenvironment (TIME). The limitations of conventional cancer drug testing on 2D cultures are being addressed by modern techniques that enable the growth of biopsy-derived cancer cells in 3D structures. More representative models, like patient-derived organoids (PDOs), fill this gap. These organoids can mimic the tumor environment, aiding in developing personalized immunotherapy strategies. This scoping review aimed to comprehensively assess the potential of PDOs in developing and personalizing cancer immunotherapy.

**Materials and methods:** Data were extracted from relevant articles by searching databases. Search terms included "Organoid", "patient-derived organoid", "cancer" and "immunotherapy".

**Results:** Based on the reviewed articles, PDOs facilitate research in adoptive cellular therapy, including the use of tumor-infiltrating lymphocytes, natural killer cells, and chimeric antigen receptor-T cell therapies. Organoids are presently employed as investigative instruments to assess the efficacy of diverse immunotherapeutic strategies. This utilization could aid in uncovering immune evasion mechanisms and elucidate the intricate intercommunication between tumor cells and immune cells, providing a deeper understanding of cancer immunotherapy.

**Conclusion:** PDOs accurately replicate tumor characteristics, including histology, genetic diversity, and microenvironments, which are vital for predicting immunotherapy efficacy in patients. They enhance the evaluation of treatment strategies, allowing scientists to test various immunotherapy agents and identify the best therapy for a specific tumor.

**Keywords:** Patient-derived organoids (PDOs), Cancer, Organoid, Immunotherapy.

**Cited as:** Hedayati-Omami S, Alidoost Zoghi N, Mirian SS. Revolutionizing cancer therapy: a scoping review of organoid based personalized immunotherapy. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(4): 383-395.

**Correspondence to:** Sahand Hedayati-Omami

**Tel:** +98 9334094991

**E-mail:** Sahand.hedayati2@gmail.com

**ORCID ID:** 0009-0006-0850-4731

**Received:** 14 Oct 2024; **Accepted:** 11 Feb 2025

## تحولی در درمان سرطان: مروری دامنه‌ای بر ایمنی‌درمانی شخصی‌سازی شده با استفاده از ارگانوئیدها

سه‌سند هدایتی امامی<sup>۱</sup>، نگین علی دوست ذوقی<sup>۲</sup>، سیده صبا میریان<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** ایمونوتراپی رویکردی است که سیستم ایمنی را برای مبارزه با سرطان به کار می‌گیرد. محدودیت‌های تست روش‌های ایمونوتراپی در کشت‌های دوبعدی که ریزمحیط ایمنی تومور را نمایش نمی‌دهند، توسط تکنیک‌های مدرن با امکان رشد سلول‌ها به طور سه‌بعدی، در حال برطرف شدن است. مدل‌هایی که به واقعیت نزدیکتر هستند، مانند ارگانوئیدهای مشتق شده از بیمار، این شکاف را پر می‌کنند. ارگانوئیدها، محیط تومور را بازتولید می‌کنند و مدل‌های پیش‌بالینی مناسبی برای تست ایمونوتراپی هستند. هدف این مرور دامنه‌ای، بررسی جامع پتانسیل ارگانوئیدها در توسعه ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان است.

**روش بررسی:** داده‌ها از مقالات مرتبط با جستجو در پایگاه‌های داده استخراج شدند. عبارات جستجو شامل "patient-derived", "organoid", "cancer" organoid و "immunotherapy" بودند.

**یافته‌ها:** براساس مقالات بررسی شده، PDOها تحقیقات در زمینه انواع ایمونوتراپی‌ها مثل سلول درمانی انطباقی، که شامل استفاده از نفوسیت‌های نفوذکننده به تومور، سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های T دارای گیرنده آنتی‌ژنی کایمیریک می‌شود را تسهیل می‌کنند. ارگانوئیدها به عنوان ابزار تحقیقاتی برای ارزیابی اثربخشی ایمونوتراپی‌ها استفاده می‌شوند و می‌توانند به کشف مکانیسم‌های فرار ایمنی کمک کنند، ارتباط پیچیده میان سلول‌های تومور و ایمنی بدن را روشن سازند و درک عمیق‌تری از ایمونوتراپی سرطان فراهم کنند. **نتیجه‌گیری:** PDOها به خوبی ویژگی‌های تومورها، مثل پیچیدگی بافت‌شناختی، تنوع ژنتیکی و ریز محیط‌های مختلف، را بازتولید می‌کنند و نقش مهمی در پیش‌بینی اثربخشی ایمونوتراپی در بیماران دارند. تست ایمونوتراپی‌ها بر روی PDOها به دانشمندان امکان می‌دهد تا موثرترین درمان را برای تومور خاص یک بیمار شناسایی کنند.

**واژگان کلیدی:** ارگانوئید، ارگانوئیدهای مشتق شده از بیمار، سرطان، ایمونوتراپی.

### مقدمه

جدید سرطان و ۶۰۶۵۲۰ مورد مرگ ناشی از سرطان گزارش شده است. روش‌های درمانی فعلی سرطان مانند جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، اگرچه موفق بوده‌اند اما همگی عوارض جانبی شدیدی دارند و خطر عود مجدد سرطان را نیز چندان کاهش نمی‌دهند (۱). بنابراین، نیاز فوری به یافتن استراتژی‌های طولانی‌مدت و موثرتر برای مبارزه با سرطان وجود دارد. اینجاست که ایمونوتراپی یا همان ایمنی‌درمانی وارد می‌شود؛ یک جایگزین امیدوارکننده که با تقویت یا سرکوب

سرطان یکی از اصلی‌ترین علل مرگ و میر در جهان است و سالانه موارد جدید ابتلا و تلفات قابل توجهی بر اثر آن گزارش می‌شود. تنها در ایالات متحده، در سال ۲۰۲۰، ۱۸۰۶۵۹۰ مورد

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران، دانشکده پزشکی، سه‌سند هدایتی امامی

(email: Sahand.hedayati2@gmail.com)

ORCID ID: 0009-0006-0850-4731

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۷/۲۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳

می‌گیرند و به قولی آینه تمام‌نمایی از تومور بیمار هستند. این توانایی قابل توجه در تقلید ساختار پیچیده و ناهمگونی سلولی تومورهای انسانی، PDOها را به یک مدل تحول‌آفرین برای ارزیابی‌های پیش‌بالینی ایمونوتراپی‌ها تبدیل می‌کند (۱۱، ۱۲).

PDOها با بازتولید دقیق ویژگی‌های تومور هر فرد، امکان تست روش‌های ایمونوتراپی هدفمند و شخصی‌سازی شده (Personalized) برای سرطان را فراهم می‌کنند. این ارگانوئیدها پروفایل ژنتیکی و پیچیدگی سلولی تومور اولیه که در بدن بیمار بوده را حفظ می‌کنند و امکان بررسی داروها و روش‌ها را با توجه به ترکیب مولکولی و آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های سرطانی منحصر به فرد هر بیمار میسر می‌سازند. همچنین با ادغام سلول‌های ایمنی خود بیمار، محققان می‌توانند تعامل تومور و سیستم ایمنی را شبیه‌سازی کنند و پاسخ‌های درمانی را با دقت بالاتری پیش‌بینی کنند (۱۳، ۱۴).

این مرور دامنه‌ای با هدف بررسی جامع پتانسیل ارگانوئیدهای مشتق شده از بیمار (PDOs) در توسعه ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان انجام شده است. در این مطالعه به بررسی مزایای منحصر به فرد PDOها به عنوان مدل‌های پیش‌بالینی پرداخته شده و بر قابلیت آن‌ها در بازسازی واقع‌گرایانه ریزمحیط تومور و تأثیر آن بر پاسخ‌های ایمونوتراپی تمرکز شده است. همچنین، به بررسی چگونگی استفاده از PDOها برای بهینه‌سازی استراتژی‌های مختلف ایمونوتراپی، از جمله درمان سلولی تطبیقی (Adaptive Cell Therapy)، مهار نقاط کنترل ایمنی (Immune Checkpoint Inhibition) و واکنش‌های سرطان پرداخته شده. علاوه بر این‌ها، چالش‌های موجود و جهت‌گیری‌های آینده در توسعه و کاربرد PDOها برای دستیابی به ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده و موثرتر در درمان سرطان مورد بحث قرار گرفته است. این مطالعه با هدف ارزیابی دامنه‌ای نقش PDOها در این حوزه انجام شده است و به دنبال روشن کردن راهکارهایی برای استفاده موثرتر از این مدل‌ها در تحقیقات و درمان سرطان است.

## مواد و روشها

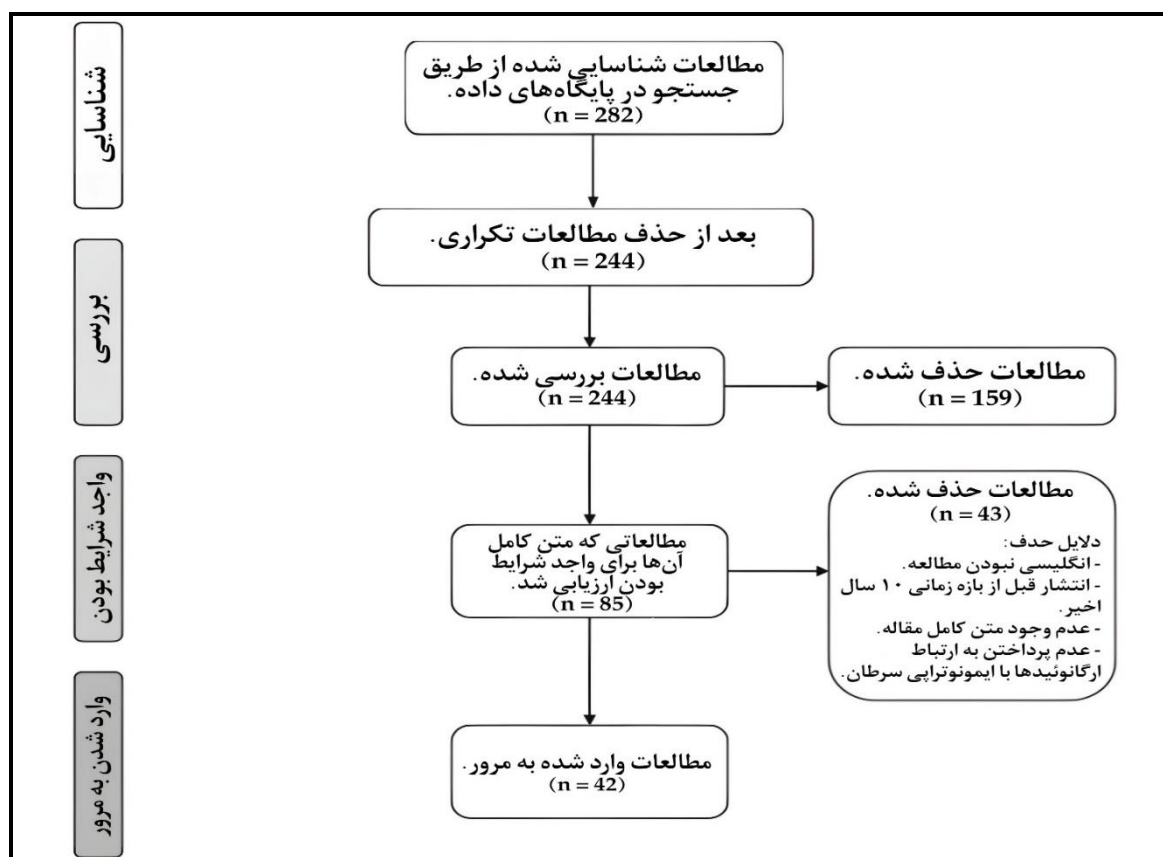
جستجوی جامعی برای شناسایی متون و مقالات مرتبط منتشر شده در دهه گذشته انجام شد. جستجو در سه پایگاه داده الکترونیکی اصلی PubMed، ScienceDirect و Scholar با استفاده از ترکیبی از واژگان و اصطلاحات کلیدی صورت گرفت. اصطلاحات اصلی جستجو شامل ("patient-derived Organoid"[tiab] یا "patient-derived

سیستم ایمنی بدن در مقابل سرطان و بسیاری دیگر از بیماری‌ها مبارزه می‌کند (۲).

ایمونوتراپی سیستم ایمنی فرد را قادر می‌سازد تا سلول‌های سرطانی را به خوبی شناسایی کند و حمله‌ای هدفمند انجام دهد و در نتیجه پتانسیل بهبودی طولانی مدت بیماران را ارائه می‌دهد (۳). با این حال، تبدیل یافته‌های نوین حوزه ایمونوتراپی به استراتژی‌های بالینی موثر با چالش‌های قابل توجهی روبرو است؛ عمده این چالش‌ها به دلیل محدودیت‌های موجود در مدل‌های پیش‌بالینی مورد استفاده برای ارزیابی روش‌های درمانی بالقوه است (۴).

کشت‌های سلولی دوبعدی (Two-Dimensional Cell Culture)، که مدت‌ها به عنوان سنگ بنای تحقیقات پیش‌بالینی سرطان در نظر گرفته می‌شدند، اغلب در به تصویر کشیدن تمام پیچیدگی‌های ریزمحیط تومور (TME: Tumor Microenvironment) ناکام می‌مانند (۵). این کشت‌ها تنها به نمایش تعاملات سلولی در یک سطح صاف می‌پردازند، پس طبیعتاً نمی‌توانند تمام ابعاد دینامیک محیطی و فیزیکی و فیزیولوژیکی درون یک تومور را منعکس کنند. در این کشت‌ها، سلول‌ها به صورت تک‌لایه‌ای روی یک سطح صاف رشد می‌کنند و فاقد ساختار سه‌بعدی و تعاملات پیچیده هستند. TME یک اکوسیستم پیوسته که متشکل از سلول‌های سرطانی و مجموعه متنوعی از سلول‌های ایمنی و استرومایی، رگ‌های خونی و اجزای ماتریکس خارج سلولی است (۶). این تعامل پیچیده بین انواع مختلف سلول‌ها در داخل TME، پیشرفت تومور، پاسخ ایمنی و در نهایت، اثربخشی درمان را هدایت می‌کند (۷). متأسفانه، کشت‌های دوبعدی فاقد این ساختار فضایی و ناهمگونی سلولی هستند که همین محدودیت منجر به نمایش ناقص نحوه تعامل تومورها با سیستم ایمنی و درمان‌های ایمونوتراپی می‌شود (۸).

پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌های کشت سلولی سه‌بعدی (Three-Dimensional Cell Culture) عصر جدیدی از تحقیقات پیش‌بالینی سرطان را آغاز کرده است. ارگانوئیدها یکی از اصلی‌ترین انواع کشت‌های سلولی سه‌بعدی هستند که معمولاً از سلول‌های بنیادی بدست می‌آیند و به خوبی می‌توانند ویژگی‌های بافت‌های انسانی را تقلید کنند (۹، ۱۰). ارگانوئیدهای مشتق شده از بیمار (Patient-derived Organoids: PDOs) یکی از اصلی‌ترین انواع ارگانوئیدها هستند. این ارگانوئیدها که به دقت از نمونه‌های بیوپسی تومور بیماران مبتلا به سرطان جداسازی شده و کشت داده می‌شوند و می‌توانند ویژگی‌های ژنتیکی و فنوتیپی تومور بیمار را به خوبی بازتولید کنند. همچنین اجزای سلولی متنوع TME، از جمله سلول‌های ایمنی و استرومایی را در بر



شکل ۱. نمودار جریان (Flow Diagram) مطالعه

بعد از حذف مطالعاتی که معیارهای ورود را نداشتند، استخراج داده‌ها از مقالات انتخاب شده با استفاده از یک جدول جمع‌آوری داده استاندارد انجام شد. در انتهای بخش نتایج این مقاله، جدول داده‌های مربوط به مطالعات بررسی شده قرار گرفته است. متغیرهایی که توسط جدول جمع‌آوری داده در هر مطالعه بررسی شدند به این صورت بودند؛ نوع سرطان، منشا سلولی PDO، مدت ایمنوتراپی بررسی شده و یافته‌های کلیدی مطالعه. داده‌های استخراج شده از مطالعات به صورت خلاصه شده در جدول ۱ نوشته و سپس تجزیه تحلیل و ترکیب شدند تا یک نمای کلی جامع از جایگاه فعلی PDOها در توسعه ایمنوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان ارائه شود.

### یافته‌ها

پس از جستجوی اولیه، ۲۴۸ مقاله شناسایی شد. از تکنیک گلوله برفی (Snow Balling) مراجع نیز برای شناسایی مطالعات مرتبط بیشتر که در مقالات ذکر شده بودند، استفاده شد که با کمک این روش نیز ۳۴ مطالعه مرتبط دیگر پیدا شد. بعد از حذف مطالعات تکراری، ۲۴۴ مطالعه

و "cancer" و "organoid"[tiab] immunotherapy" [tiab] بودند. از عملگر "AND" برای اطمینان از اینکه مقالات به هر دو موضوع PDOها و ایمنوتراپی سرطان می‌پردازند، استفاده شد. بعد از انجام جستجو و با کمک تکنیک گلوله برفی، ۲۸۲ مطالعه شناسایی شد.

معیارهای ورود برای اطمینان از اینکه مقالات پیدا شده به حیطه تمرکز تحقیق می‌پردازند، تعیین شدند. بر اساس معیارهای ورود تعیین شده، مطالعات منتشر شده در ده سال گذشته در اولویت قرار گرفتند تا جدیدترین پیشرفت‌ها در این زمینه را در بر گیرند. مقالاتی که به بررسی کاربرد ایمنوتراپی و PDOها در درمان سرطان می‌پرداختند، وارد مطالعه شدند. در حالی که مطالعاتی که صرفاً بر توسعه یا توصیف PDOها بدون زمینه ایمنوتراپی تمرکز داشتند، یا بیش از ده سال از انتشار آنها می‌گذشت، و یا متن کامل آنها در دسترس نبود از مطالعه خارج شدند. یکی دیگر از معیارهای ورود نیز انگلیسی بودن زبان مطالعات مورد بررسی بود.

بر اساس عناوین و چکیده‌ها غربالگری شدند و ۱۵۹ مطالعه به دلیل عدم مطابقت با معیارهای ورود، در این مرحله حذف شد. ۸۵ مقاله تایید شده با بررسی متن کامل برای اطمینان از انطباق با معیارهای ورود، به طور دقیق‌تر ارزیابی شدند که در این مرحله نیز ۴۳ مطالعه حذف شد. بدین صورت ۲۸۲ مطالعه شناسایی شده، در دو مرحله بررسی و ارزیابی شدند و در نهایت ۴۲ مطالعه شرایط ورود به مرور را به طور کامل داشتند. نمودار جریان (Flow Diagram) مربوط به این مراحل در شکل ۱ آمده است. مرور مطالعات چندین یافته کلیدی را آشکار کرد که کاربرد PDOها را در تحقیقات پیش بالینی ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان تأیید می‌کند. در ادامه این یافته‌های کلیدی در چند دسته اصلی بیان شده‌اند.

### ۱. ارزیابی اثربخشی ایمونوتراپی

PDOها کاربرد قابل توجهی در ارزیابی اثربخشی انواع مختلف ایمونوتراپی‌ها در ریزمحیطی بسیار شبیه به تومور انسانی در شرایط *in vivo* نشان داده‌اند (۱۵). برخی مطالعات نیز به بررسی استفاده از انواع سلول‌های ایمنی مثل لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور (TILs: Tumor-Infiltrating Lymphocytes)، سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer Cells: NK) و درمان با سلول‌های T دارای گیرنده آنتی‌ژنی کایمیریک (Chimeric Antigen Receptors: CAR)-T Cells علیه سلول‌های توموری PDO پرداخته‌اند. این تحقیقات نگرش ارزشمندی در مورد اثربخشی ایمونوتراپی‌ها فراهم کرده و شناسایی ترکیبات و روش‌های درمانی هم‌افزا (Synergic) را نیز تسهیل کرده‌اند (۱۶، ۱۷).

به عنوان مثال، Dijkstra و همکارانش (۲۰۱۸) از PDOها برای ارزیابی ترکیب درمان با مهار نقاط کنترل (Checkpoint Inhibitor Therapy) و سلول درمانی انطباقی ((Adaptive Cell Therapy (ACT) استفاده کردند و نشان دادند که فعالیت ضد توموری در مقایسه با تک‌درمانی افزایش می‌یابد. در این مطالعه پلتفرمی از ارگانوئیدها برای ایجاد و تحلیل پاسخ‌های T سل‌های اختصاصی تومور به سرطان سلول‌های اپیتلیال فراهم شد و با استفاده از کشت همزمان ارگانوئیدهای تومور و لنفوسیت‌های خونی محیطی، میزان حساسیت سلول‌های تومور به حمله لنفوسیت‌های T سنجیده شد (۱۷).

علاوه بر این، PDOها دیدگاه‌های ارزشمندی در مورد مکانیسم‌های مقاومت به ایمونوتراپی ارائه کرده‌اند. Neal و

همکارانش (۲۰۱۸) از PDOها برای شناسایی عواملی مانند مسیرهای سیگنالینگ سرکوب‌کننده ایمنی (Immunosuppressive Signaling Pathways) و مکانیسم‌های ویرایش آنتی‌ژن (Antigen Editing)، که سلول‌های سرطانی از آن‌ها برای فرار از حمله سیستم ایمنی استفاده می‌کنند، بهره بردند. در این مطالعه از روش واسط هوا-مایع (Air-liquid interface (ALI) برای تکثیر PDOها استفاده کردند و با استفاده از توالی‌یابی RNA (RNA Sequencing)، دیده‌اند که این PDOها گیرنده‌ها و آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های تومور اصلی را بر سطح خود حفظ می‌کنند؛ در نتیجه بستری برای بازسازی مکانیسم‌های فرار از سیستم ایمنی وابسته به PD-1/PD-L1 (Programmed Death 1 and Programmed Death 1 Ligand) را فراهم می‌کنند. نتایج نشان می‌دهد که PDOها با استفاده از موانع ایمنی (ICB: Immune Checkpoint Blockade) قادر به گسترش و فعال‌سازی TILهای اختصاصی آنتی‌ژن تومور و القای سیتوتوکسیته تومور می‌باشند. این ارگانوئیدها به عنوان مدلی برای بررسی موانع ایمنی و آزمایش‌های ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده مفید هستند (۱۸).

در مطالعه‌ای دیگر Dong و همکارانش (۲۰۲۳) از PDOها برای ارزیابی اثربخشی درمان ترکیبی با مهار نقاط کنترل و سلول درمانی انطباقی استفاده کردند و نشان دادند که فعالیت ضد توموری در مقایسه با درمان‌های تک‌درمانی افزایش می‌یابد. در این مطالعه، یک سیستم کشت مشترک T سل‌های  $\gamma\delta$  (Gamma Delta T Cells) با ارگانوئیدهای سرطان گردن رحم ایجاد شد تا به عنوان مدل جدیدی برای بهینه‌سازی ایمونوتراپی‌های شخصی‌سازی شده برای سرطان گردن رحم استفاده شود (۱۹).

PDOها می‌توانند به خوبی مکانیسم‌های مرگ سلول‌های سرطانی بر اثر عوامل ایمونوتراپی را به ما نشان دهند. در همین راستا Zhou و همکارانش (۲۰۲۲) از PDOها برای ارزیابی اثربخشی ایمونوتراپی با مهارکننده‌های نقاط کنترل و سلول‌های T افکتور در درمان کلانژیوکارسینوما (CCA) استفاده کردند. در این مطالعه، یک سیستم هم‌کشت PDOهای CCA با سلول‌های ایمنی برای مدل‌سازی پاسخ ایمنی ضد تومور ایجاد شد و نشان داد که این سیستم منجر به کاهش سلول‌های زنده ارگانوئید و افزایش میزان آپوپتوز ((Apoptosis (Programmed Cell Death) در

مقاومت در برابر ایمونوتراپی اثرگذار باشد. با ایجاد مدل‌های تحقیقاتی و استفاده از ابزارهای ژنتیکی و دارویی، مشاهده شد که مهار TBK1 با افزایش حساسیت به بلوک‌های PD-1 و کاهش حساسیت سلول‌های توموری به سایتوکسین‌های موثر مانند TNF و IFN $\gamma$  همراه است. نتایج نشان داد که مهار TBK1 می‌تواند استراتژی مؤثری برای مقاومت به ایمونوتراپی سرطان باشد (۲۴).

در مطالعات گوناگون ممکن است از انواع ارگانوئیدهای مختلفی استفاده شده باشد برای مثال Recaldin و همکارانش (۲۰۲۴) ارگانوئیدهای ایمنی روده‌ای انسانی (Intestinal-Immuno Organoids: IIOs) را تولید کردند که از سازماندهی خودبخودی ارگانوئیدهای اپیتلیال و سلول‌های T حافظه مقیم بافت (Tissue-Resident: TRM) Memory T Cells خودی تشکیل شده‌اند. این سیستم در نهایت با تشخیص واسطه‌های ایمنی و التهابی به شناسایی مسیرهایی به عنوان هدف جدید برای کاهش التهاب مرتبط با ایمونوتراپی کمک کرد (۲۵).

### ۳. درمان شخصی سازی شده

یک ویژگی تعیین‌کننده PDOها توانایی آن‌ها در به تصویر کشیدن ویژگی‌های ژنتیکی و فنوتیپی منحصر به فرد تومور هر بیمار است که امید زیادی برای آینده ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان به همراه دارد (۲۶). مطالعات از PDOها برای ارزیابی پاسخ تومورهای هر فرد به ایمونوتراپی‌های مختلف استفاده کرده‌اند. به عنوان مثال، Vlachogiannis و همکارانش (۲۰۱۸) PDOهای مشتق شده از بیماران مختلف را با عوامل مهار نقاط کنترل درمان کردند. آن‌ها پاسخ‌های متغیری را مشاهده کردند که همین موضوع پتانسیل PDOها برای هدایت انتخاب مناسب‌ترین درمان برای هر فرد را برجسته می‌کند (۱۲).

Huang و همکارانش (۲۰۲۳) نیز از PDOها به عنوان مدل‌های شخصی‌سازی شده برای ارزیابی ایمونوتراپی در سرطان گردن رحم استفاده کردند. با ایجاد یک بیوبانک از ۶۷ مورد سرطان گردن رحم ناهمگون که ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک و ژنومی تومورهای اصلی هر بیمار را تقلید می‌کنند، توانستند پاسخ‌های فردی به درمان‌های سلول‌درمانی انطباقی (ACT) را مدل‌سازی کنند. نتایج نشان داد که سیستم هم‌کشت PDOها و TILs می‌تواند پاسخ‌های واضحی را که با نشانگرهای کارایی ایمونوتراپی تطابق دارند، نمایش دهد (۲۷).

سلول‌ها می‌شود (۲۰). Yu و همکارانش (۲۰۲۳) نیز از PDOهای بیماران دارای سرطان مثانه (BCOs: Bladder Cancer Organoids) برای ارزیابی اثربخشی CAR-T سل‌ها علیه سرطان مثانه استفاده کردند و نشان دادند که فعالیت ضد توموری افزایش می‌یابد. در این مطالعه، یک پلتفرم با استفاده از ارگانوئیدهای سرطان مثانه و سلول‌های T مهندسی شده ایجاد شد که توانست به طور مؤثر فعالیت سایتوتوکسیک اختصاصی آنتی‌ژنی به نام MUC1 را مدل‌سازی کند (۲۱).

### ۲. رمزگشایی از دینامیک پاسخ ایمنی

PDOها به عنوان ابزاری ارزشمند برای تجزیه و تحلیل تعاملات پیچیده بین سلول‌های سرطانی و سیستم ایمنی در داخل ریزمحیط تومور (TME) ظهور کرده‌اند (۲۲). در تحقیقات از PDOها برای بررسی چگونگی تعدیل پاسخ ایمنی توسط ایمونوتراپی‌های مختلف در داخل ریزمحیط تومور استفاده کرده‌اند. به عنوان مثال، Gonzalez-Exposito و همکارانش (۲۰۱۹) از PDOها برای ارزیابی اثربخشی آنتی‌بادی دوقطبی (CEA-TCB) cibisatamab در درمان سرطان کولورکتال استفاده کردند. نتایج نشان داد که ناهمگنی بیان نوعی آنتی‌ژن خاص سرطانی (CEA: Carcino Embryonic Antigen) منجر به حساسیت کم به cibisatamab در PDOها می‌شود و مهار فارماکولوژیک مسیر WNT/ $\beta$ -catenin ممکن است استراتژی مناسبی برای افزایش حساسیت سرطان کولورکتال به cibisatamab باشد (۲۳).

به طور مشابه، محققان به بررسی چگونگی تأثیر عواملی مانند سایتوکاین‌ها یا حضور زیرمجموعه‌های خاص سلول‌های ایمنی در داخل PDO بر اثربخشی ایمونوتراپی‌ها پرداخته‌اند. Chakrabarti و همکارانش (۲۰۱۸) نشان دادند که چگونه محیط سایتوکاینی در داخل PDOها بر عملکرد سلول‌های CAR-T تأثیر می‌گذارد، آن‌ها همچنین برای بهینه‌سازی این درمان‌های سلولی دیدگاه‌های خوبی را ارائه دادند (۲۲).

سیگنالینگ‌های متفاوتی در ساز و کار سیستم ایمنی وجود دارد و ارگانوئیدها می‌توانند در کشف و شناسایی نحوه کارکرد این سیگنالینگ‌ها کمک شایانی کنند. Sun و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که سیگنالینگ TANK-binding kinase 1 (TBK1) با افزایش بیان PD-L1 باعث غیرفعال شدن عملکرد سلول‌های T موثر می‌شود و این مسیر ممکن است در توانایی تومورهای سرطانی برای

در مطالعه‌ای دیگر Forsythe و همکارانش (۲۰۲۲) نشان دادند که توسعه PDOهای مبتنی بر هیدروژل از سارکوم‌های نادر جراحی شده بیماران، بدون نیاز به ماتریکس‌های خارج سلولی خارجی یا عوامل رشد، امکان‌پذیر است و این ارگانوئیدها به عنوان آواتارهای شخصی‌سازی شده برای تحقیقات در زمینه پیدا کردن درمان‌های مناسب برای سارکوم‌های نادر قابل استفاده هستند (۲۸).

#### ۴. گسترش کاربردهای نوین در توسعه ایمونوتراپی

تحقیقات جاری در حال بررسی پتانسیل PDOها برای پیش‌بینی پاسخ بیمار به روش‌های خاص ایمونوتراپی هستند. Ooft و همکارانش (۲۰۱۹) الگوریتم‌های یادگیری ماشینی (Machine Learning Algorithms) را برای تجزیه و تحلیل ویژگی‌های PDOها و پاسخ‌های درمانی به کار گرفتند، با هدف توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده (Predictive Models) که می‌توانند تصمیمات درمانی را در کلینیک هدایت کنند (۲۹).

در مطالعه‌ای دیگر بدلیل حساس بودن حوزه سرطان و اهمیت سنجش و نظارت طولانی مدت بر درمان‌های آن Viergever و همکارانش (۲۰۲۳) از ارگانوئیدهای مشتق‌شده از ادرار بیماران دارای سرطان مثانه (urinoids) برای گسترش کاربردهای نوین در نظارت طولانی مدت بر پاسخ به سرطان و تطبیق درمان در سرطان مثانه استفاده کردند. آن‌ها با ایجاد ۱۲ خط urinoid از ۲۲ بیمار مبتلا به تومورهای غیرتهاجمی و تهاجمی مثانه، نشان دادند که این urinoidها ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک تومورهای اصلی را بازتولید می‌کنند و می‌توانند به عنوان یک پلتفرم غیرتهاجمی برای پیشرفت پزشکی دقیق در سرطان مثانه، نظارت بر پاسخ دارویی و تطبیق درمان‌ها استفاده شوند (۳۰).

#### بحث

یافته‌های این مرور، بر پتانسیل عظیم ارگانوئیدهای مشتق شده از بیمار (PDOs) به عنوان ابزاری تحول‌آفرین در توسعه ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان تاکید می‌کند. PDOها مزایای قابل توجهی نسبت به کشت‌های سلولی دو بعدی سنتی ارائه می‌دهند، زیرا ریزمحیط پیچیده تومور (TME) که عنصری تعیین‌کننده در پاسخ ایمونوتراپی است را به طور دقیق بازسازی می‌کنند (۳۱).

#### • نقاط قوت PDOها برای توسعه ایمونوتراپی

یکی از قوی‌ترین نقاط قوت PDOها در توانایی آن‌ها برای تقلید ناهمگونی سلولی پیچیده و سازمان فضایی TME نهفته است (۳۲). این تقلید امکان ارزیابی دقیق‌تر اثربخشی ایمونوتراپی را در مقایسه با مدل‌های سنتی فراهم می‌کند. همانطور که در مطالعات مرور شده نشان داده شده است، PDOها ارزیابی استراتژی‌های متنوع ایمونوتراپی، از جمله سلول درمانی انطباقی و مهار نقاط کنترل را تسهیل کرده‌اند (۳۳).

مزیت قابل توجه دیگر PDOها مربوط به ظرفیت آن‌ها برای انجام تست‌ها و مطالعات در زمینه پزشکی شخصی‌سازی شده است. با مشتق کردن ارگانوئیدها از هر یک از بیماران، محققان می‌توانند پاسخ تومور خاص یک بیمار را به ایمونوتراپی‌های مختلف ارزیابی کنند (۳۴). این رویکرد شخصی‌سازی شده برای هدایت انتخاب درمان و تطبیق ایمونوتراپی‌ها با ویژگی‌های منحصر به فرد سرطان هر بیمار بسیار امیدبخش است.

#### • چالش‌های موجود برای PDOها

علی‌رغم پتانسیل قابل توجه، PDOها بدون محدودیت نیستند. تولید PDOها می‌تواند فرآیندی زمان‌بر و از نظر فنی چالش‌برانگیز باشد و قابلیت زیستی و عملکرد آن‌ها می‌تواند بسته به نوع تومور متفاوت باشد (۳۵). علاوه بر این، ظرفیت فعلی برای ترکیب کامل پیچیدگی‌های TME، از جمله عروق و عملکرد سلول‌های ایمنی یا سایتوکاین‌ها و سایر مواد، همچنان یک چالش در این حوزه باقی مانده است (۳۶).

#### • جهت‌گیری‌های آینده

حوزه تحقیقات ایمونوتراپی مبتنی بر PDO به سرعت در حال تکامل است. پیشرفت‌های آینده احتمالاً بر غلبه بر محدودیت‌های فعلی PDOها تمرکز خواهند داشت. استانداردهای پروتکل‌های تولید و گسترش PDO برای پذیرش گسترده‌تر در تحقیقات پیش‌بالینی حیاتی خواهد بود (۳۷). علاوه بر این، تلاش‌های تحقیقاتی برای ترکیب کل مجموعه سلول‌های ایمنی و شبکه‌های عروقی در داخل PDOها، صحت و دقت ویژگی‌های فیزیولوژیکی آن‌ها را بیشتر افزایش خواهد داد (۳۸).

ادغام پروفایل‌های ژنومی و عملکردی PDOها با الگوریتم‌های یادگیری ماشینی امید به توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده‌ای را ایجاد می‌کند که می‌توانند پاسخ هر بیمار به ایمونوتراپی‌های خاص را با دقت پیش‌بینی کنند (۳۹). علاوه بر این، توسعه پلتفرم‌های غربالگری با توان عملیاتی بالا با

محدودیت‌ها، بر ضرورت انجام مطالعات جامع‌تر و با طراحی دقیق‌تر در این حوزه تأکید می‌کند تا درک بهتری از کاربردهای ایمونوتراپی مبتنی بر ارگانوئیدها فراهم شود.

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که PDOها بستر قدرتمند و امیدبخشی برای ارزیابی‌های پیش‌بالینی توسعه ایمونوتراپی شخصی‌سازی شده سرطان ایجاد می‌کنند. توانایی بازسازی دقیق TME و ویژگی‌های تومور خاص هر بیمار، PDOها را به ابزاری تحول‌آفرین برای بهینه‌سازی و شخصی‌سازی استراتژی‌های ایمونوتراپی تبدیل می‌کند. با رفع محدودیت‌های فعلی و پیگیری تلاش‌های تحقیقاتی، PDOها پتانسیل ایجاد یک انقلاب بزرگ در چشم‌انداز ایمونوتراپی سرطان را دارند و راه را برای گزینه‌های درمانی موثرتر و اختصاصی‌تر برای بیماران هموار می‌کنند.

ادغام PDOها در مسیر توسعه ایمونوتراپی، یک مدل بسیار دقیق‌تر و نزدیک‌تر از نظر فیزیولوژیکی را ارائه می‌دهد که شکاف بین نتایج بدست آمده از مدل‌های پیش‌بالینی سنتی (2D) و نتایج تست‌های بالینی را پر می‌کند. با پیشرفت تحقیقات، PDOها آماده هستند تا نقشی محوری در تسریع کشف، بهینه‌سازی و اجرای روش‌های ایمونوتراپی جدید ایفا کنند و در نهایت نتایج درمان را برای بیماران سرطانی در سراسر جهان بهبود بخشند.

استفاده از PDOها ممکن است کشف و بهینه‌سازی عوامل ایمونوتراپی جدید را تسریع کند (۴۰).

#### • محدودیت‌های این مطالعه

با وجود آنکه مرور دامنه‌ای دیدگاهی جامع از این حوزه ارائه می‌دهد، یکی از محدودیت‌های آن عدم ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده است که می‌تواند منجر به سوگیری‌های احتمالی در نتایج شود. علاوه بر این، عدم تحلیل کمی داده‌ها از طریق متاآنالیز امکان ارزیابی آماری دقیق از اثربخشی روش‌های مختلف ایمونوتراپی مبتنی بر ارگانوئیدها را فراهم نمی‌کند. همچنین، جستجوی مقالات به سه پایگاه داده الکترونیکی PubMed، ScienceDirect و Google Scholar محدود بوده است که ممکن است منجر به عدم شناسایی برخی مطالعات مرتبط شده باشد. علاوه بر این، محدود کردن جستجو به مقالات منتشرشده در ده سال اخیر، هرچند به تمرکز بر جدیدترین پیشرفت‌های این حوزه کمک کرده است، اما ممکن است باعث نادیده گرفتن مطالعات مهمی از سال‌های قبل‌تر شده باشد. فرآیند غربالگری و انتخاب مقالات، علی‌رغم تلاش برای عینیت، همچنان می‌تواند تورش انتخاب (Selection Bias) را در بر داشته باشد. محدودیت دیگر اینکه ما صرفاً به مقالات به زبان انگلیسی محدود شدیم، که ممکن است منجر به از دست دادن یافته‌های مهم در مطالعات با زبان‌های دیگر و سوگیری زبانی شده باشد. مجموع این

## REFERENCES

- 1- Gupta SL, Basu S, Soni V, Jaiswal RK. Immunotherapy: an alternative promising therapeutic approach against cancers. *Mol Biol Rep* 2022;49:9903-13.
- 2- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;20:651-68.
- 3- Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?. *BMC Med* 2016;14:1-8.
- 4- Peng M, Mo Y, Wang Y, Wu P, Zhang Y, Xiong F, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol Cancer* 2019;18:1-4.
- 5- Langhans SA. Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. *Front Pharmacol* 2018;9:6.
- 6- Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24:541-50.
- 7- Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19:1423-37.
- 8- Kapałczyńska M, Kolenda T, Przybyła W, Zajączkowska M, Teresiak A, Filas V, et al. 2D and 3D cell cultures—a comparison of different types of cancer cell cultures. *Arch Med Sci* 2018;14:910-9.
- 9- Zhao Y, Zhang B, Ma Y, Zhao F, Chen J, Wang B, et al. Colorectal Cancer Patient-Derived 2D and 3D Models Efficiently Recapitulate Inter- and Intratumoral Heterogeneity. *Adv Sci* 2022;9:2201539.
- 10- Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell* 2016;165:1586-97.
- 11- Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2018;18:407-18.

- 12- Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, Khan K, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*. 2018;359(6378):920-6.
- 13- Abbasian MH, Sobhani N, Sisakht MM, D'Angelo A, Sirico M, Roudi R. Patient-Derived Organoids: A Game-Changer in Personalized Cancer Medicine. *Stem Cell Rev Rep* 2024:1-5.
- 14- Grönholm M, Feodoroff M, Antignani G, Martins B, Hamdan F, Cerullo V. Patient-derived organoids for precision cancer immunotherapy. *Cancer Res* 2021;81:3149-55.
- 15- Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, Drost J. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J* 2019;38:e101654.
- 16- Yuki K, Cheng N, Nakano M, Kuo CJ. Organoid models of tumor immunology. *Trends Immunol* 2020;41:652-64.
- 17- Dijkstra KK, Cattaneo CM, Weeber F, Chalabi M, van de Haar J, Fanchi LF, et al. Generation of tumor-reactive T cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids. *Cell* 2018;174:1586-98.
- 18- Neal JT, Li X, Zhu J, Giangarra V, Grzeskowiak CL, Ju J, et al. Organoid Modeling of the Tumor Immune Microenvironment. *Cell*. 2018;175(7):1972-88.e16.
- 19- Dong J, Holthaus D, Peters C, Koster S, Ehsani M, Quevedo-Olmos A, et al.  $\gamma\delta$  T cell-mediated cytotoxicity against patient-derived healthy and cancer cervical organoids. *Front Immunol* 2023;14:1281646.
- 20- Zhou G, Lieshout R, van Tienderen GS, de Ruiter V, van Royen ME, Boor PP, et al. Modelling immune cytotoxicity for cholangiocarcinoma with tumour-derived organoids and effector T cells. *Br J Cancer* 2022;127:649-60.
- 21- Yu L, Li Z, Mei H, Li W, Chen D, Liu L, et al. Patient-derived organoids of bladder cancer recapitulate antigen expression profiles and serve as a personal evaluation model for CAR-T cells in vitro. *Clin Transl Immunol* 2021;10:e1248.
- 22- Chakrabarti J, Holokai L, Syu L, Steele NG, Chang J, Wang J, et al. Hedgehog signaling induces PD-L1 expression and tumor cell proliferation in gastric cancer. *Oncotarget* 2018;9:37439.
- 23- Gonzalez-Exposito R, Semiannikova M, Griffiths B, Khan K, Barber LJ, Woolston A, et al. CEA expression heterogeneity and plasticity confer resistance to the CEA-targeting bispecific immunotherapy antibody cibisatamab (CEA-TCB) in patient-derived colorectal cancer organoids. *J Immunother Cancer* 2019;7:1-4.
- 24- Sun Y, Revach OY, Anderson S, Kessler EA, Wolfe CH, Jenney A, et al. Targeting TBK1 to overcome resistance to cancer immunotherapy. *Nature* 2023;615:158-67.
- 25- Recaldin T, Steinacher L, Gjeta B, Harter MF, Adam L, Kromer K, et al. Human organoids with an autologous tissue-resident immune compartment. *Nature* 2024;633:165-73.
- 26- Pauli C, Hopkins BD, Prandi D, Shaw R, Fedrizzi T, Sboner A, et al. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine. *Cancer Discov* 2017;7:462-77.
- 27- Huang H, Pan Y, Huang J, Zhang C, Liao Y, Du Q, et al. Patient-derived organoids as personalized avatars and a potential immunotherapy model in cervical cancer. *iScience* 2023;26:108198.
- 28- Forsythe SD, Sivakumar H, Erali RA, Wajih N, Li W, Shen P, et al. Patient-specific sarcoma organoids for personalized translational research: unification of the operating room with rare cancer research and clinical implications. *Ann Surg Oncol* 2022;29:7354-67.
- 29- Ooft SN, Weeber F, Dijkstra KK, McLean CM, Kaing S, van Werkhoven E, et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Sci Transl Med* 2019;11:eaay2574.
- 30- Meng Q, Xie S, Gray GK, Dezfulian MH, Gandarilla O, Li W, et al. Empirical identification and validation of tumor-targeting T cell receptors from circulation using autologous pancreatic tumor organoids. *J Immunother Cancer* 2021;9: e003213.
- 31- Holokai L, Chakrabarti J, Broda T, Chang J, Hawkins JA, Sundaram N, et al. Increased programmed death-ligand 1 is an early epithelial cell response to *Helicobacter pylori* infection. *PLoS Pathog* 2019;15:e1007468.
- 32- Dijkstra KK, Monkhorst K, Schipper LJ, Hartemink KJ, Smit EF, Kaing S, et al. Challenges in establishing pure lung cancer organoids limit their utility for personalized medicine. *Cell Rep* 2020;31:107588.
- 33- Cattaneo CM, Dijkstra KK, Fanchi LF, Kelderman S, Kaing S, van Rooij N, et al. Tumor organoid–T-cell coculture systems. *Nat Protoc* 2020;15:15-39.
- 34- Tiriác H, Belleau P, Engle DD, Plenker D, Deschênes A, Somerville TD, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2018;8:1112-29.

- 35- Driehuis E, Kretschmar K, Clevers H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications. *Nat Protoc* 2020;15:3380-409.
- 36- Qian X, Zhao J, Yeung PY, Zhang QC, Kwok CK. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches. *Trends Biochem Sci* 2019;44:33-52.
- 37- Nuciforo S, Fofana I, Matter MS, Blumer T, Calabrese D, Boldanova T, et al. Organoid models of human liver cancers derived from tumor needle biopsies. *Cell Rep* 2018;24:1363-76.
- 38- Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH, Van Den Brink S, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 2011;141:1762-72.
- 39- Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology. *Science* 2019;364:952-5.
- 40- Broutier L, Mastrogianni G, Verstegen MM, Francies HE, Gavarró LM, Bradshaw CR, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med* 2017;23:1424-35..

## جدول ۱. جدول جمع آوری داده‌ها از مطالعات

|    | Cancer Type   | Origin of Organoid Cells  | Immunotherapy Method  | Key Findings  | Reference |
|----|---|---|---|---|-----------|
| 1  | Colorectal Cancer (CRC)   | Surgically resected tumor tissues and adjacent normal biopsies  | Drug testing with chemotherapeutics (5-FU, oxaliplatin, irinotecan) and targeted agents (e.g., gefitinib)   | PDOs maintain histological and genomic characteristics of parental tumors, reveal inter- and intratumoral heterogeneity in drug response, and are effective for preclinical drug testing.   | [۹]       |
| 2  | Metastatic colorectal cancer (mCRC), metastatic gastroesophageal cancer (mGOC), and metastatic cholangiocarcinoma | Patient-derived biopsies from: Liver metastases, Pelvic metastases, Peritoneal metastases, Nodal metastases   | Chemotherapy (paclitaxel, 5-FU/cisplatin, TAS-102) and Targeted therapies (regorafenib, cetuximab, lapatinib)   | PDOs from metastatic gastrointestinal cancers successfully replicated patient responses to various drugs with high predictive value (100% sensitivity, 93% specificity), while maintaining the original tumors' molecular and histological characteristics, suggesting their potential as reliable preclinical models for personalizing cancer treatment.   | [12]      |
| 3  | Mismatch repair-deficient colorectal cancer and non-small-cell lung cancer  | Autologous tumor organoids  | Co-culture of peripheral blood lymphocytes (PBMCs) and tumor organoids  | Platform enriches tumor-reactive T cells that do not recognize healthy organoids or tissue, allowing assessment of T-cell-mediated tumor killing efficiency.  | [17]      |
| 4  | Non-small cell lung cancer (NSCLC), clear cell renal carcinoma (ccRCC), melanoma, bladder urothelial carcinoma    | PDOs derived from surgically resected primary and metastatic tumors representing diverse histologies. Tumor tissues were prepared using the air-liquid interface (ALI) organoid method. | Anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade using nivolumab. Also included FACS-based assessments of T-cell profiles and cytokine induction after treatment. | PDOs successfully preserved tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and allowed their activation and expansion in response to anti-PD-1 therapy. Functional recapitulation of PD-1-dependent immune checkpoint responses, including increased TIL cytotoxicity markers (IFNG, PRF1, GZMB) within a 7-day timeframe. Concordance between the T-cell receptor (TCR) repertoire of fresh tumors and PDOs was demonstrated, supporting their use in personalized immunotherapy testing. | [18]      |
| 5  | Not specified   | Patient-derived tumor organoids (PDOs)  | Air-liquid interface (ALI) method with co-culture of primary tumor epithelia and endogenous immune cells (T, B, NK, macrophages)                            | PDOs retain immune cells, accurately preserve original tumor TCR spectrum, and recapitulate PD-1/PD-L1-dependent immune checkpoints, facilitating personalized immunotherapy testing.   | [19]      |
| 6  | Cervical cancer   | Patient-derived healthy and cancer cervical organoids   | Co-culture of $\gamma\delta$ T cells with organoids   | Healthy cervical organoids were less susceptible to $\gamma\delta$ T cell-mediated cytotoxicity compared to HPV-transformed and cancerous organoids. Identified pathways involved in cytotoxicity and validated involvement of key molecules for $\gamma\delta$ T cell activation, such as BTN3A1 and BTN2A1. Demonstrated significant reduction in cytotoxicity upon blocking MSH2.  | [20]      |
| 7  | Cholangiocarcinoma (CCA)  | Patient-derived CCA organoids   | Co-culture of CCA organoids with peripheral blood mononuclear cells or T cells  | Demonstrated effective anti-tumour response, decreased live organoid cells, increased apoptosis and CYFRA release, indicating potential for personalised immunotherapy by predicting effective ICIs for individual patients.  | [21]      |
| 8  | Bladder cancer  | Patient-derived bladder cancer organoids (BCOs)   | Co-culture of BCOs with engineered T cells targeting a specific antigen (MUC1)  | Demonstrated specific immune cytotoxicity in MUC1+ organoids, not in MUC1- organoids or control CAR-T cells, indicating potential for preclinical testing of CAR-T cells.   | [22]      |
| 9  | Colorectal cancer   | Patient-derived colorectal cancer organoids (PDOs)  | Co-culture of PDOs and allogeneic CD8 T cells   | Demonstrated that heterogeneity and plasticity of CEA expression confer low cibusatamab sensitivity. Pharmacological inhibition of WNT/ $\beta$ -catenin pathway may sensitize CRCs to cibusatamab.   | [24]      |
| 10 | Gastric cancer  | Mouse and human-derived gastric cancer organoids  | Co-culture of organoids with dendritic cells and CTLs   | Demonstrated that Hh signaling mediates PD-L1 expression and tumor cell proliferation. GANT-61 reduces PD-L1 expression and tumor proliferation, enhancing sensitivity to standard chemotherapeutic drugs.  | [23]      |

|    |   |   |  |   |      |
|----|---|---|--|---|------|
| 11 | Various cancers   | Patient-derived tumor models, organotypic tumor spheroids   | Genetic and pharmacological tools, PD-1 blockade   | Demonstrated that TBK1 inhibition enhances responses to PD-1 blockade by lowering cytotoxicity threshold to effector cytokines (TNF and IFN $\gamma$ ).   | [25] |
| 12 | Various cancers   | Human intestinal immuno-organoids (IIOs)  | Co-culture of IIOs with autologous tissue-resident memory T (TRM) cells  | Demonstrated the orchestration of TRM cell migration and interaction with epithelial cells, identifying the Rho pathway as a target for mitigating immunotherapy-associated intestinal inflammation.  | [26] |
| 13 | Uterine malignancies (carcinosarcoma and endometrial adenocarcinoma), Colon cancer (stage IV)   | Patient-derived tumor organoids (PDOs) from individual patients enrolled in the clinical trial  | High-throughput drug screening and targeted agents, including combinations of drugs (e.g., buparlisib, olaparib, vorinostat, trametinib, celecoxib, afatinib)          | Effective drugs and combinations were identified using 3D organoid cultures, with distinct drug-response profiles for different cancer types, leading to novel personalized therapeutic strategies for each patient. The platform enables testing beyond genomics alone to identify promising treatment options, including novel combinations.  | [27] |
| 14 | Metastatic colorectal and gastroesophageal cancers  | Patient-derived organoids (PDOs)  | Drug-screening matched to molecular profiling of PDOs  | Demonstrated that PDOs can recapitulate patient responses and could be implemented in personalized medicine programs.   | [28] |
| 15 | Cervical cancer   | Patient-derived organoids (PDOs)  | Co-culture of PDOs with expanded tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)   | Demonstrated clear responses corresponding to established immunotherapy efficiency markers like the proportion of CTLs, supporting the potential of the PDOs platform to guide personalized treatment in cervical cancer.   | [29] |
| 16 | Sarcoma   | Patient-derived sarcoma organoids (PDOs)  | Enrichment of organoids with immune system components derived from peripheral blood mononuclear cells or lymph node cells  | Demonstrated the feasibility of developing sarcoma organoids for personalized translational research, with varying responses to chemotherapy and immunotherapy.   | [30] |
| 17 | Metastatic colorectal cancer  | Patient-derived tumor organoids (PDOs)  | In vitro test for chemotherapy sensitivity using PDOs  | Demonstrated ability to predict response to irinotecan-based chemotherapy, suggesting potential to prevent ineffective treatments.  | [31] |
| 18 | Bladder cancer  | Urine-derived bladder cancer organoids (urinoids)   | Longitudinal drug-response monitoring and therapy adaptation   | Demonstrated similarity to original tumors and potential for non-invasive longitudinal response monitoring and therapy adaptation.  | [32] |
| 19 | Gastric Cancer  | Human gastric organoids (HGOs) and human fundic gastric organoids (huFGOs) derived from induced pluripotent stem cells and tissue samples | Co-culture of H. pylori-infected organoids with autologous patient cytotoxic T lymphocytes and dendritic cells; treatment with anti-PD-L1 antibodies                   | H. pylori infection raises PD-L1 expression in gastric organoids via the CagA virulence factor and Sonic Hedgehog (Shh) signaling pathway, protecting infected cells from immune attack and potentially contributing to gastric cancer.   | [33] |
| 20 | Non-small cell lung cancer (NSCLC)  | Patient-derived tumor organoids (PDOs) from intrapulmonary tumors   | Focused on the challenges in establishing pure tumor organoids for personalized medicine rather than immunotherapy specifically  | 80% of organoids from intrapulmonary lesions exhibited normal airway organoid overgrowth, leading to a low establishment rate of pure NSCLC organoids (17%). Histomorphology combined with p63 immunostaining helps distinguish tumor from normal organoids. The low purity of organoids limits their clinical utility, with recommendations for improving tumor organoid establishment rates, assessing tumor purity, and evaluating methods to purge normal airway organoids. | [34] |
| 21 | Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Microsatellite Instable (MSI) Colorectal Cancer (CRC), Colorectal Cancer (CRC), Various Epithelial Tumors | Patient-derived tumor organoids, including both primary and metastatic samples  | Co-culture of autologous peripheral blood lymphocytes (PBMCs) with tumor organoids, IFN $\gamma$ stimulation, and use of immune modulators (anti-PD1, anti-CD28, IL-2) | Tumor-reactive CD8+ T cells can be expanded from ~33-50% of patient samples, with variable cytotoxicity (20-80%) in killing assays. The method is applicable for personalized immunotherapy, with success rates varying by tumor type and sample (higher for primary tumors, lower for metastatic). Non-specific cell death and T cell enrichment can be controlled using MHC blocking antibodies.  | [35] |

|    |   |   |   |   |      |
|----|---|---|---|---|------|
| 22 | Pancreatic cancer (PDAC)  | Patient-derived tumor organoids (PDOs)  | Chemotherapy (Gemcitabine, Oxaliplatin, Paclitaxel, FOLFIRINOX), with some use of targeted agents for chemo-refractory PDOs | PDOs exhibit heterogeneous responses to chemotherapy, with PDO therapeutic profiles correlating with patient outcomes. The study identifies gene expression signatures that predict chemotherapy sensitivity, which can guide personalized treatment strategies. Some PDOs are resistant to standard chemotherapy but may respond to targeted therapies. The research suggests that PDO-based pharmacotyping can be used to optimize treatment decisions for PDAC patients, including the identification of actionable genetic alterations like ERBB2S310F and PIK3CAE110del, which suggest sensitivity to specific targeted therapies (Afatinib and Everolimus). | [36] |
| 23 | Hepatocellular carcinoma (HCC), Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC), Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (rare CCC variant)        | Tumor needle biopsies from patients with various liver cancer types and stages (Only poorly differentiated tumors (Edmondson grades III and IV) successfully generated organoids) | Drug testing with sorafenib, a multikinase inhibitor  | Organoid cultures retained key tumor characteristics, demonstrated the ability to form tumors in mice, showed varied sensitivity to sorafenib, and had a 26% success rate in organoid establishment.  | [39] |
| 24 | Primary Liver Cancer (PLC), specifically: Hepatocellular carcinoma (HCC), Cholangiocarcinoma (CC), Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (CHC) | Surgically resected liver tumor tissue from untreated patients with no history of viral-mediated hepatitis  | Focused on targeted therapies like ERK inhibitors   | PDOs maintain the original tumor's architecture, gene expression, and characteristics even after long-term culture, demonstrate metastatic potential, and are valuable for drug screening, identifying patient-specific drug sensitivities, and revealing ERK inhibitor SCH772984 as a potential therapeutic agent for PLC.   | [42] |