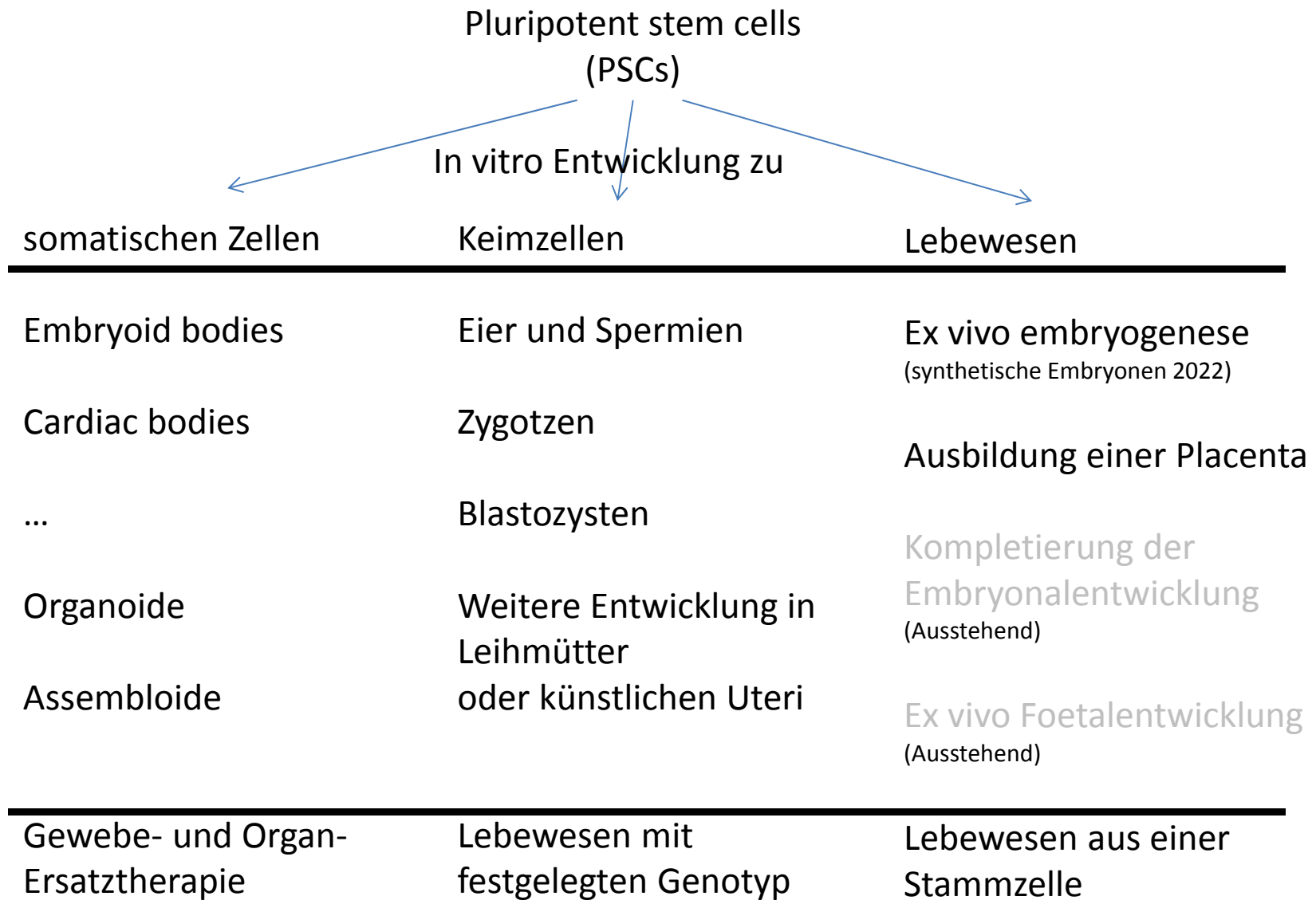


Inhalt

- Was sind Stammzellen ?
 - Welche Arten von Stammzellen gibt es?
 - Worin unterscheiden sich Stammzellen von anderen (somatischen) Zellen?
 - Wo spielen Stammzellen in unserem Körper eine Rolle?
 - Künstlich hergestellte Stammzellen
- Was kann man mit Stammzellen (nicht) machen?
 - Grundlagenforschung: Stammzellenbiologie: Wie funktionieren Stammzellen?
Erforschung von Entwicklungsprozessen
Erforschung von Krankheitsursachen
 - Medizin: Zelltherapie, Gewebe- und Organersatz,
Herstellung von Keimzellen und Embryonen
- Warum ist Stammzellenforschung und deren Anwendung einer ethischen Güterabwägung zu unterziehen?



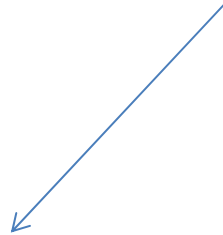
Was kann man mit Stammzellen machen?

Grundlagenforschung

Stammzellenbiologie: Wie funktionieren Stammzellen?

Erforschung von Entwicklungsprozessen

Erforschung von Krankheitsursachen



Zusammenfassung:

Stammzellen sind ein gutes Modell für grundlegende Arbeiten zur Zellbiologie zum Studium der

Genregulation (z.B. zum Erhalt der Selbsterneuerung)

Genexpression (z.B. zum Erhalt der Differenzierungsbereitschaft)

Regulation des Metabolismus (z.B. Warburg Effekt bei Krebsstammzellen) usw.

Und, um die Eigenschaften und Verhaltensweisen von allen Arten von Stammzellen zu erforschen.

Für weitere Details, siehe meine „Embryonen- und Stammzellforschung I + II“ Vorlesungen auf der Uni Wien.

Was kann man mit Stammzellen machen?

Grundlagenforschung

Stammzellenbiologie: Wie funktionieren Stammzellen?

Erforschung von Entwicklungsprozessen – in vivo und in vitro

Erforschung von Krankheitsursachen

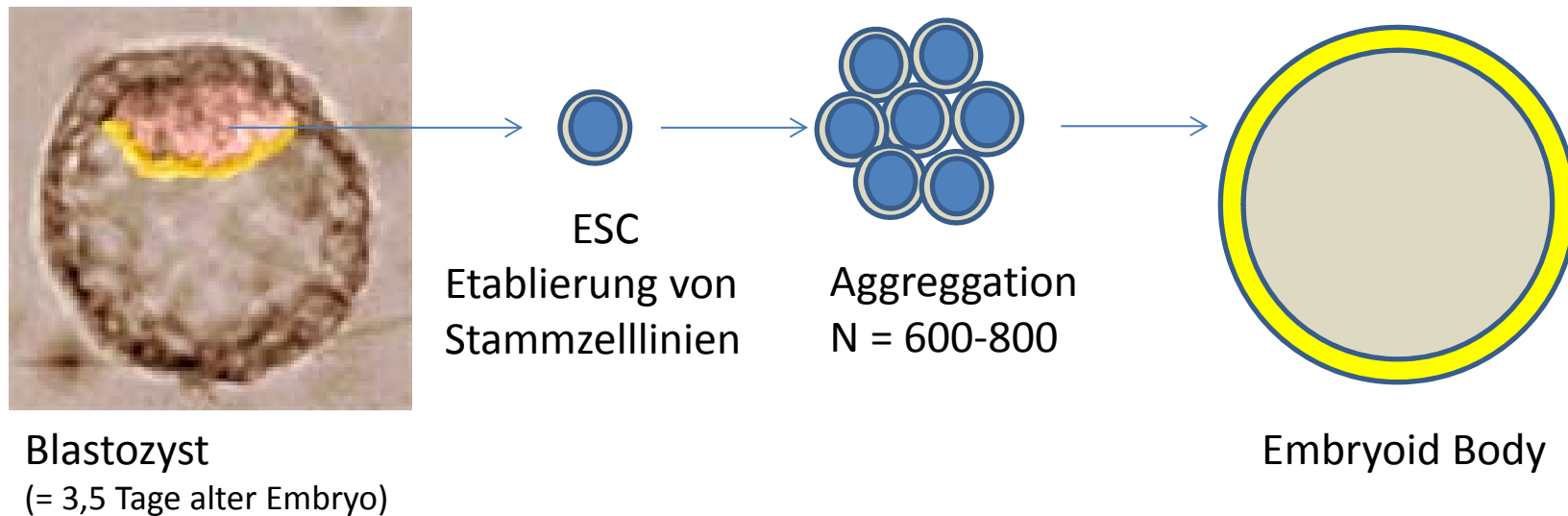
Die in vitro Differenzierung von Stammzellen

- Embryonale Stammzellen und iPSCs, snt-ESCs
 - Embryoid Bodies und Weiterentwicklung zu Organoiden
- Somatische Stammzellen
 - Herzstammzellen → Cardiac bodies / Cardiospheren
 - Hirnstammzellen → Neurospheren
 - Gezielte Transdifferenzierung durch Umprogrammieren von Fibroblasten etc. zu z.B. Kardiomyozyten-Vorläuferzellen = induzierte Herzzellen
- Organotide / Assembloide . Um die Wechselwirkungen zwischen Geweben untersuchen zu können.

Herstellen von Embryoid Bodies und Organoiden

In vitro

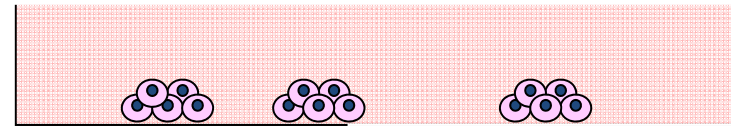
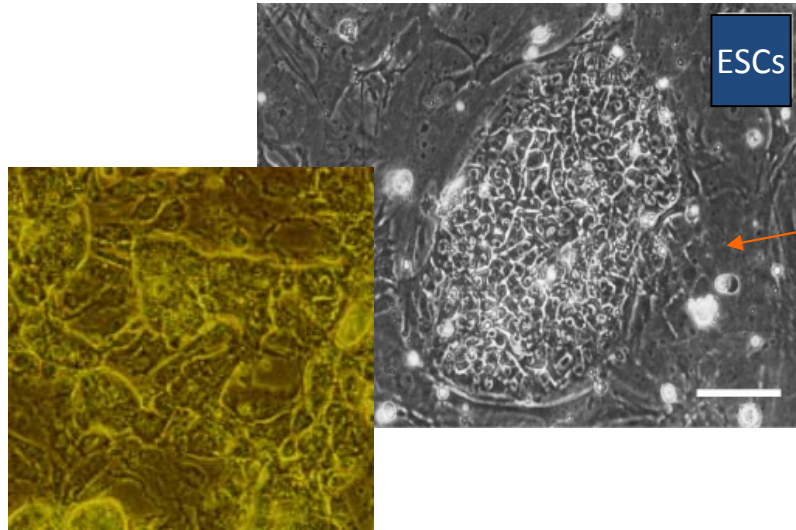
Durch Aggregation von wildtyp und genetisch veränderten embryonalen Stammzellen und spontaner autonomer aber regulierbarer Differenzierung dieser Zellen.



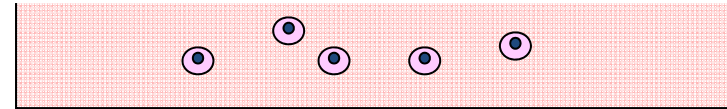
→ Erforschung der Funktionen der einzelnen Gene und des Entwicklungspotentials der verschiedenen Stammzellen wurde so möglich.

Herstellung von Embryoid Bodies

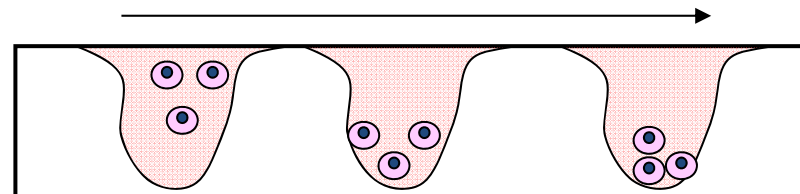
In vitro



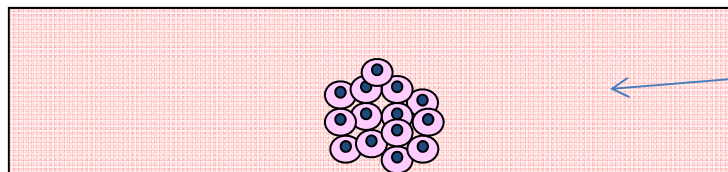
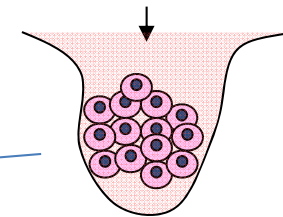
↓ 20 min. Trypsin



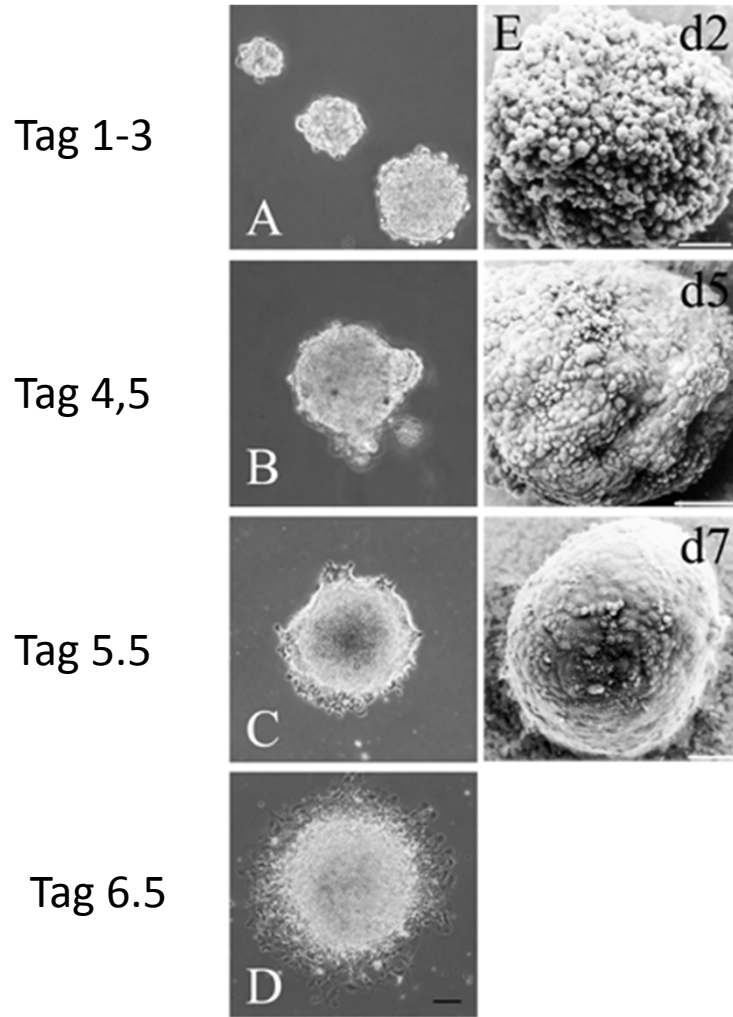
24 Stunden



4,5 Tage

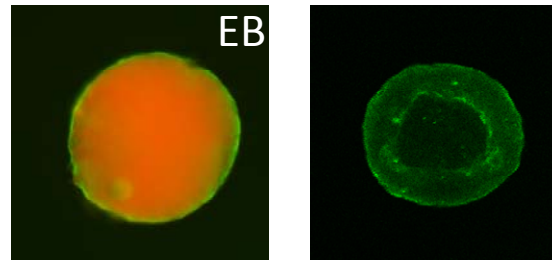


Embryoid Bodies

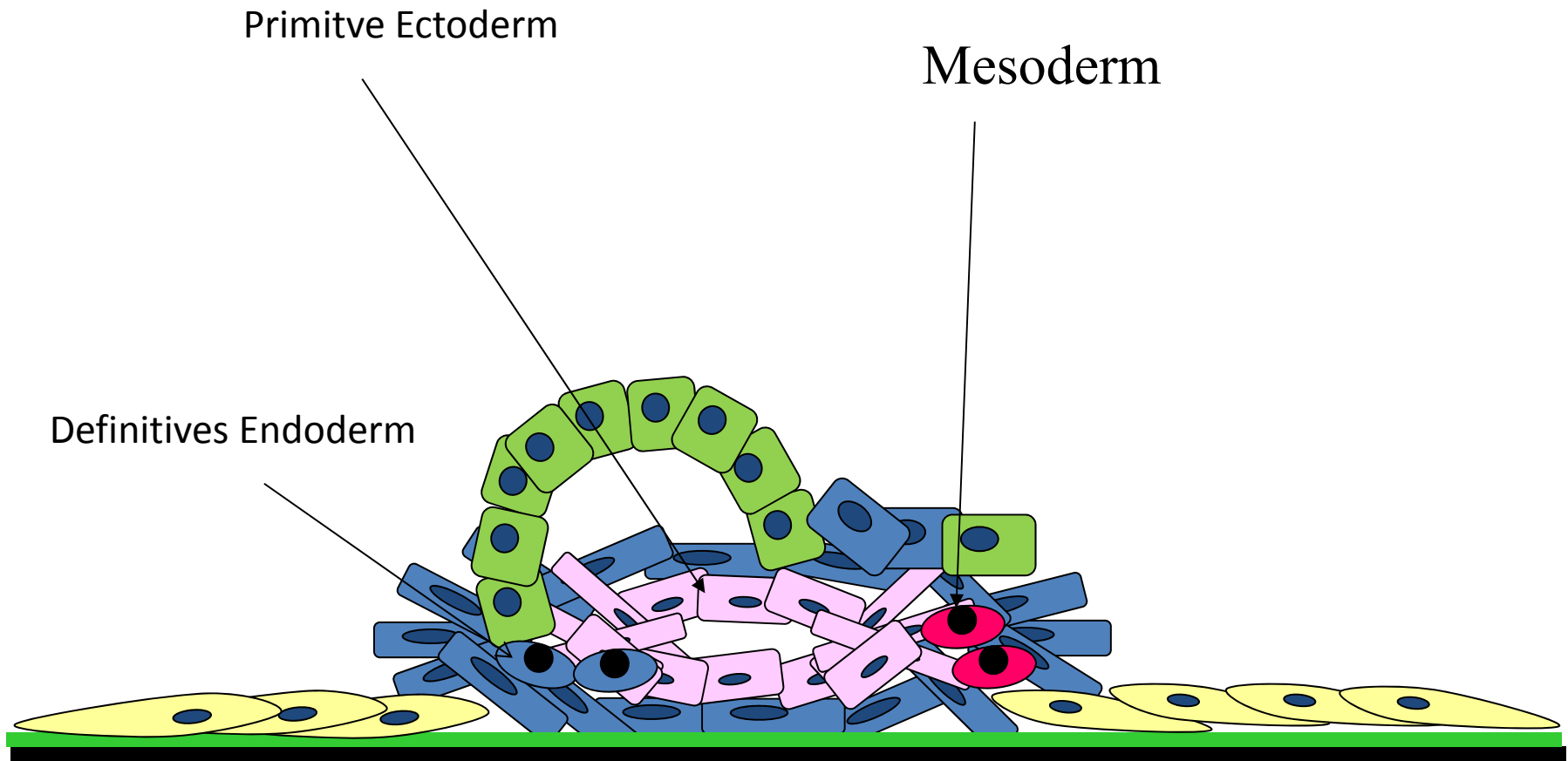


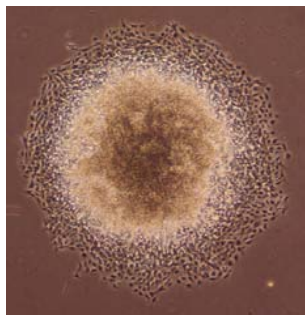
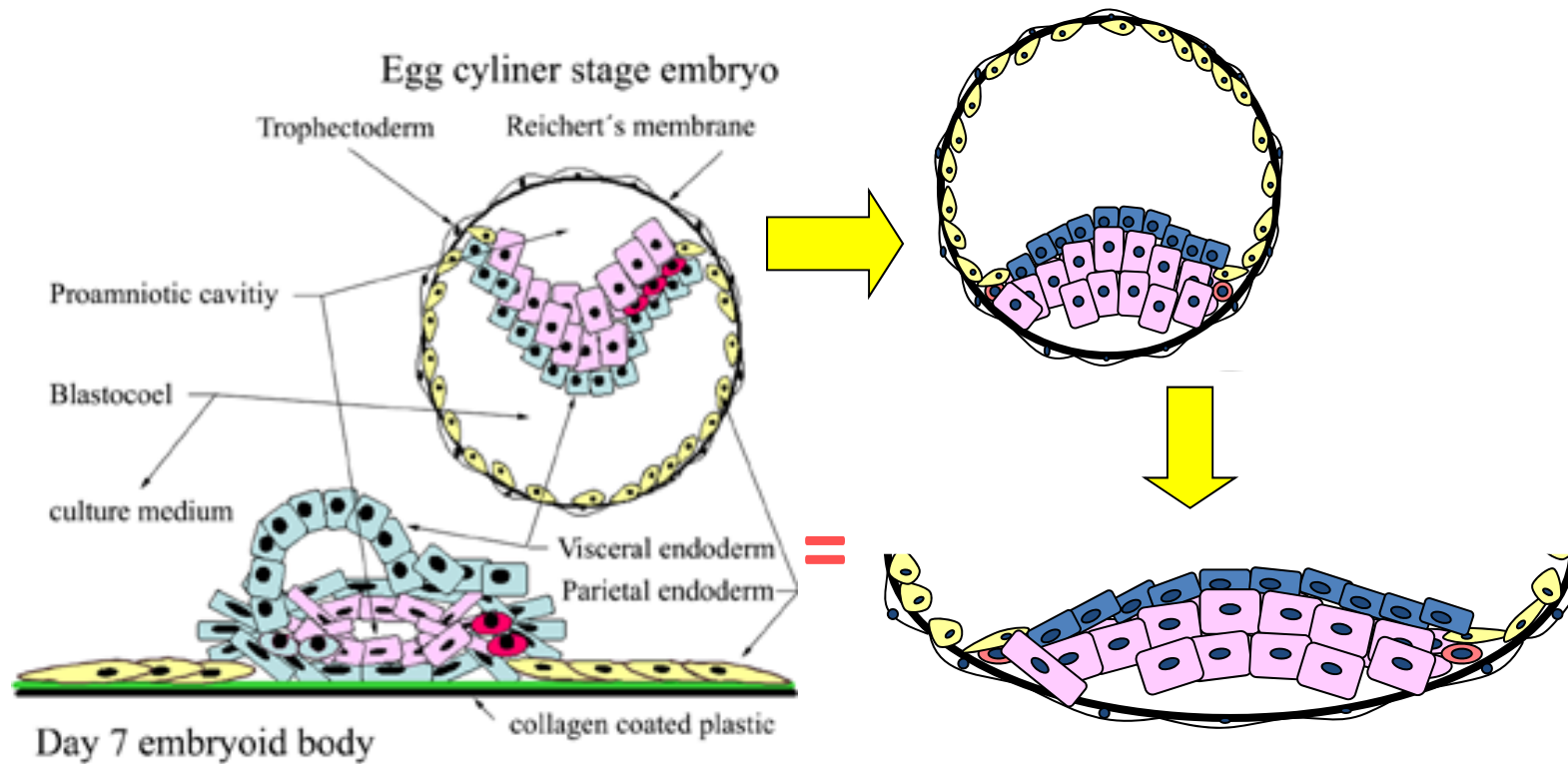
Anna Wobus, Gatersleben, D

Erfinderin der von ESC
abstammenden Embryoid Bodies

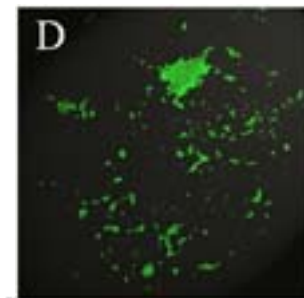


Quelle:CDvor2000





Ist die Entstehung der somatischen Zellen während der Gastrulation chaotisch?



2.1.4. Gerichtete in vitro Differenzierung von Stammzellen → Auf dem Weg zu Organoiden

Ohne Beeinflussung entstehen alle Zelltypen.

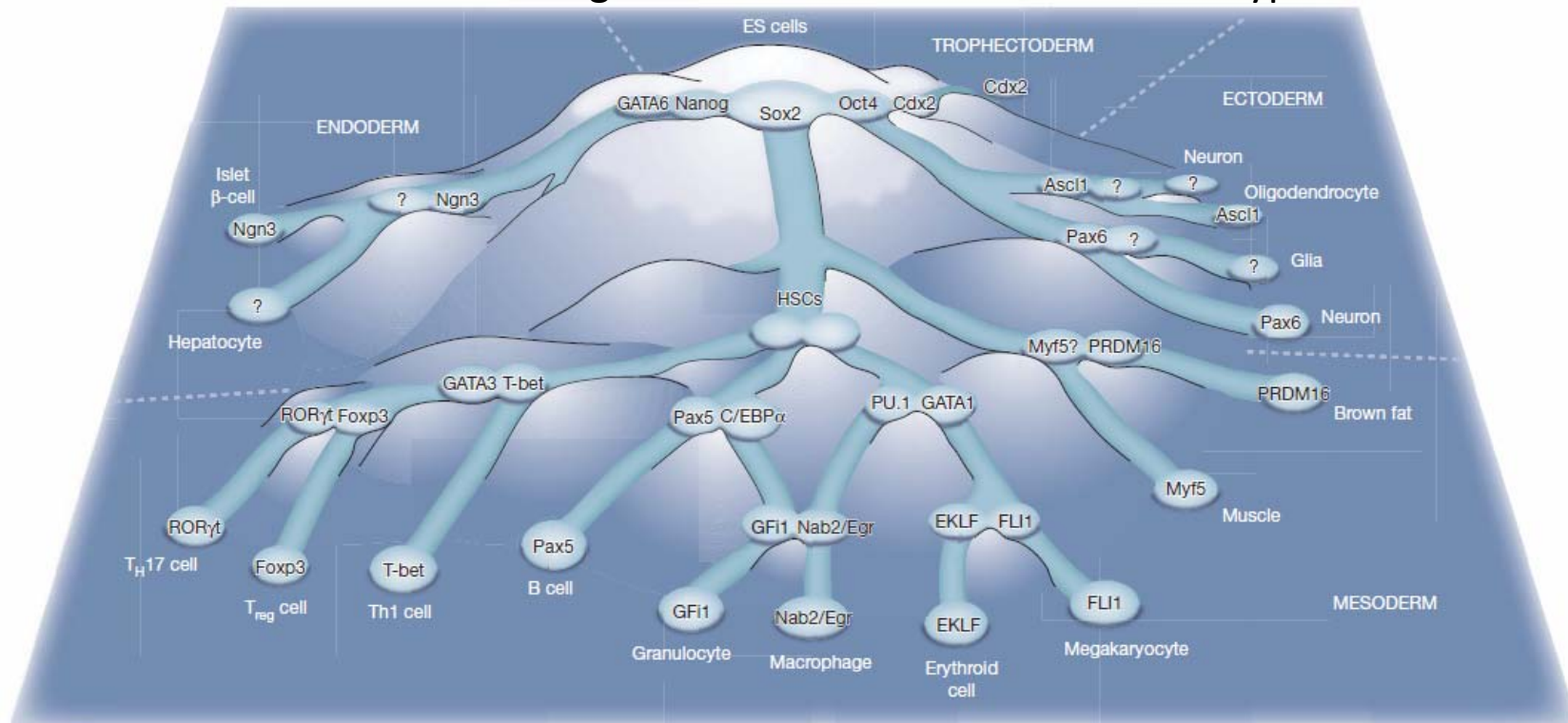


Figure 5 | Transcription factor cross-antagonisms in a cascading landscape of unstable and stable cell states. The territory, represented as a mountain range, depicts all possible solutions of a single regulatory network that specifies cell identity. Robust network states correspond to stably differentiated cell types (deep basins in the low-lying plains) whereas unstable solutions correspond to ridges and slopes in the landscape. The latter are only fleetingly occupied during development and thus unlikely to correspond to observable cell types. ES cells, embryonic stem cells; HSCs, haematopoietic stem cells.

Nach Konrad H. Waddington

BEISPIELE FÜR GERICHTETE DIFFERNZIERUNG

1. Blutzellen

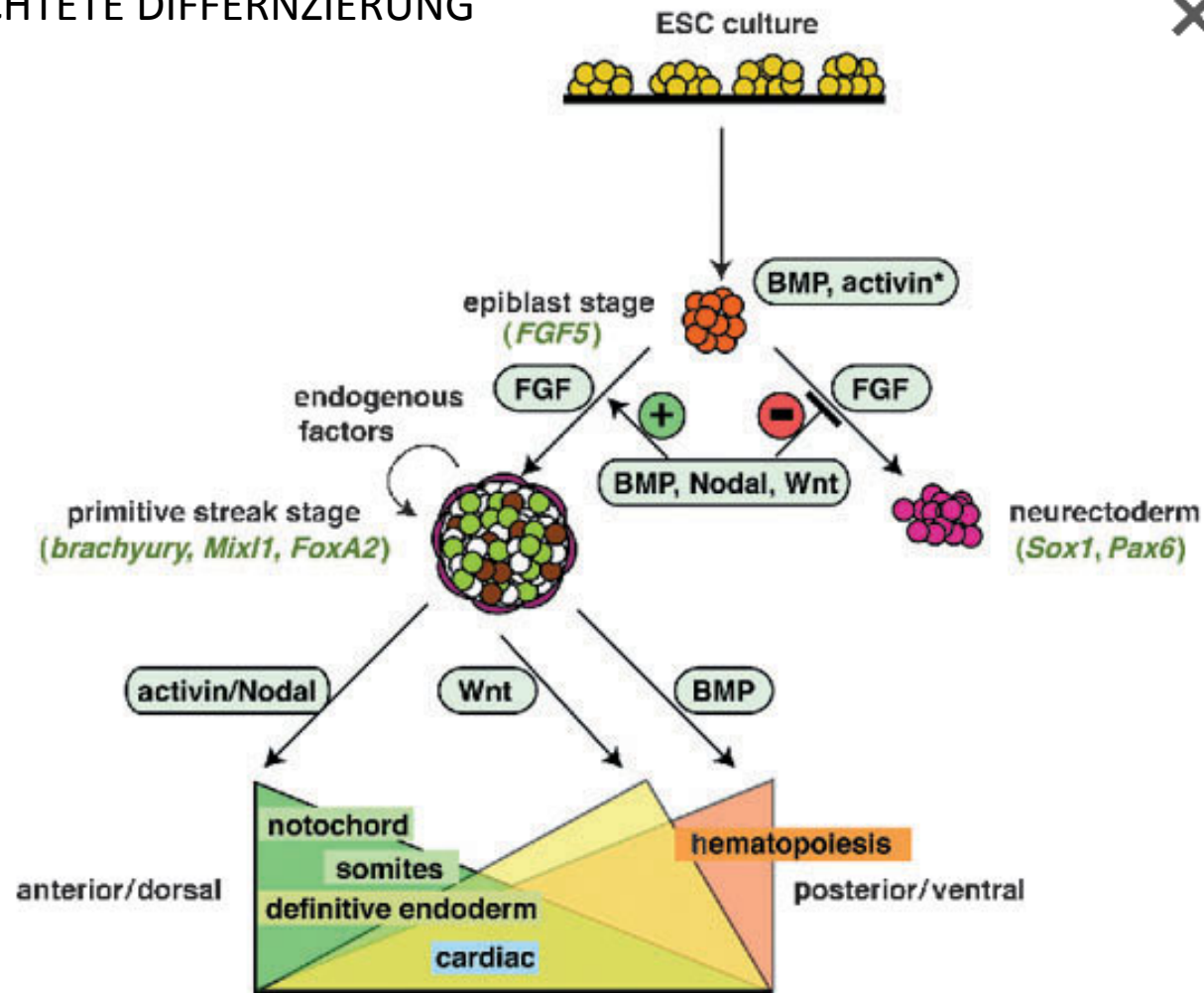


Figure 1D.1.2
Image 2 of 2

Gezielte Differenzierung von ESCs in vitro

2. Herzmuskelzellen

Aus: Mapping the first stages of mesoderm commitment during differentiation of human embryonic stem cells
 Denis Evseenkoa, Yuhua Zhua, Katja Schenke-Laylandb, Jeffrey Kuoa, Brooke Latoura, Shundi Gea, Jessica Scholesa, Gautam Dravida, Xinmin Lia, W. Robb MacLellanb, and Gay M. Crooksa,1
 13742–13747 | PNAS | August 3, 2010 | vol. 107 | no. 31

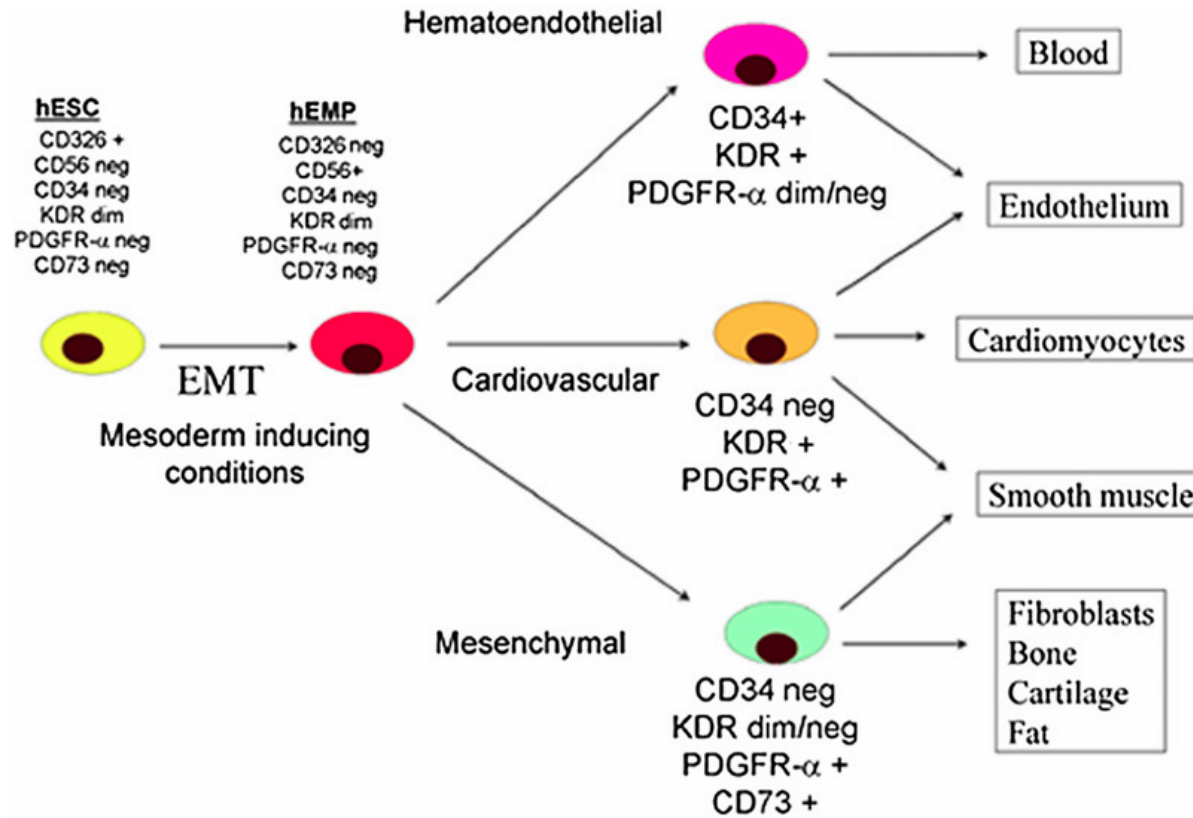
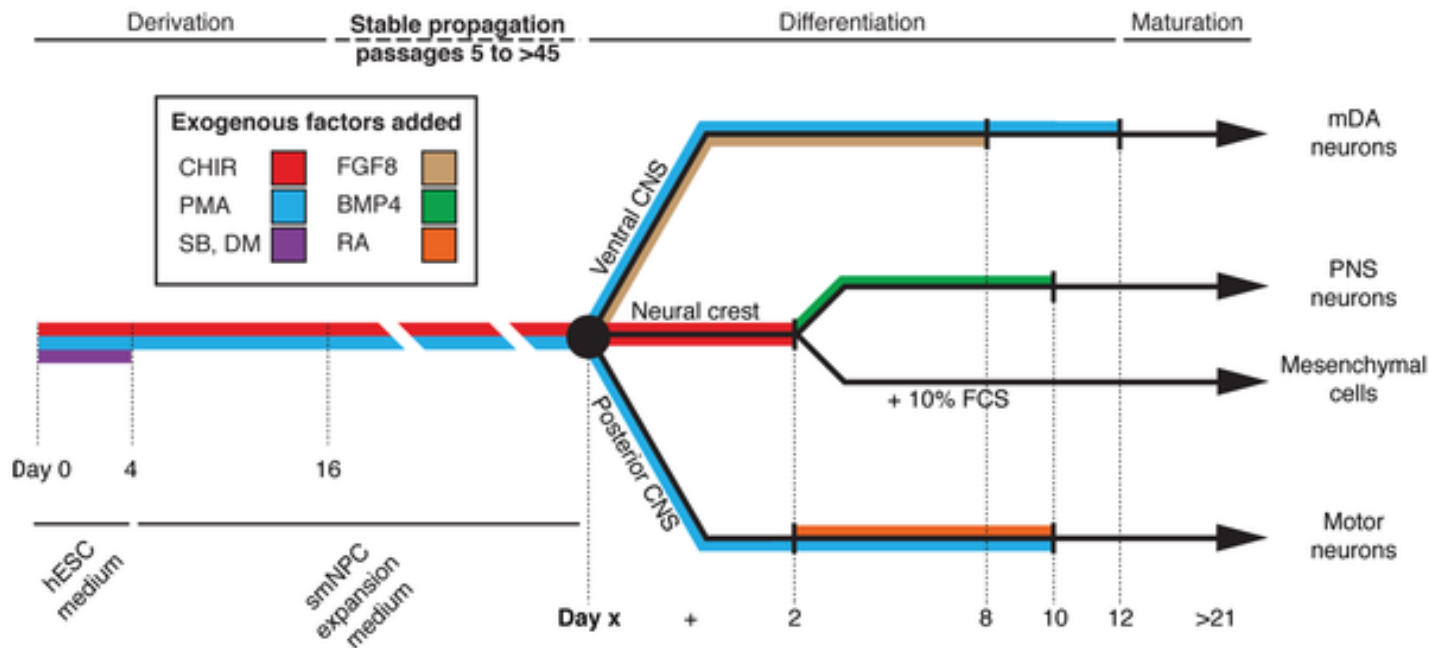


Fig. 4. Proposed model of cell surface marker expression during mesodermal specification from hESCs. The initial stage of mesoderm commitment is marked by the process of EMT during which the CD326–CD56+ population is generated. Subsequent commitment to mesoderm populations with more restricted potential is identified by day 7 of induction cultures by differential expression of the surface markers KDR, PDGFR- α , CD34, and CD73. The phenotype of precursors to the day 7 populations shown is yet to be delineated.

Gezielte Differenzierung von ESCs in vitro

3. Motorneuronen

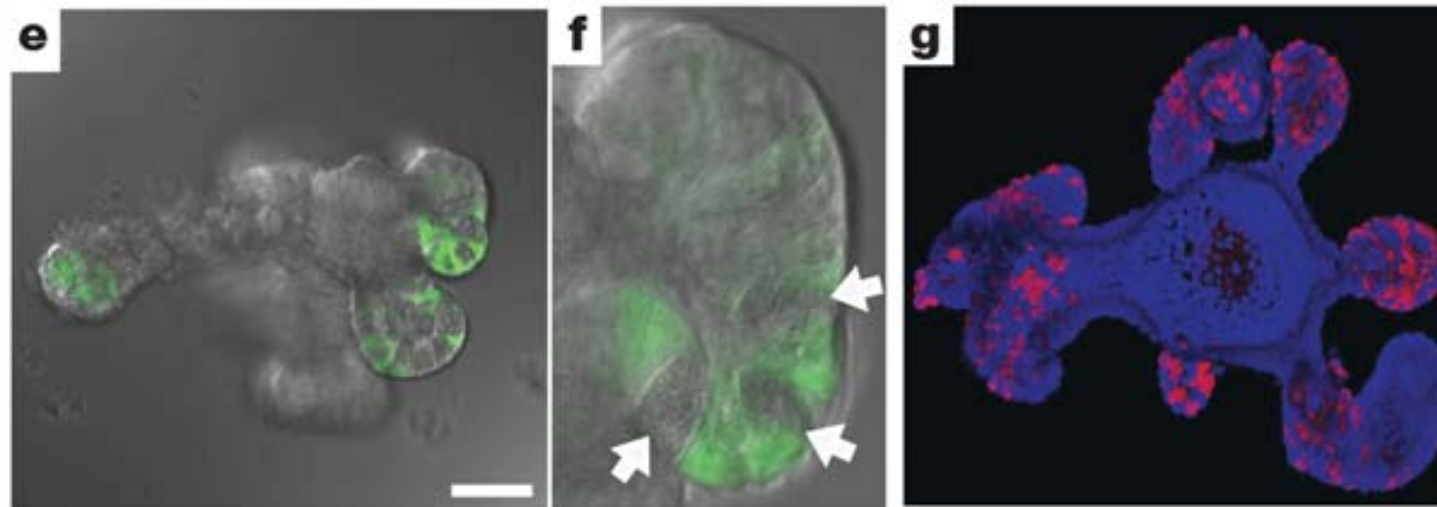
Figure 8. Summary of smNPCs.



Aus: Reinhardt P, Glatza M, Hemmer K, Tsytsyura Y, et al. (2013) Derivation and Expansion Using Only Small Molecules of **Human Neural Progenitors** for Neurodegenerative Disease Modeling. PLoS ONE 8(3): e59252. doi:10.1371/journal.pone.0059252
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0059252>

1. Mini Darm (Erstes Organoid) - Single Lgr5⁺ cells generate crypt–villus structures.

The intestinal epithelium is the most rapidly self-renewing tissue in adult mammals. We have recently demonstrated the presence of about six cycling Lgr5⁺ stem cells at the bottoms of small-intestinal crypts¹. Here we describe the establishment of long-term culture conditions under which single crypts undergo multiple crypt fission events, while simultaneously generating villus-like epithelial domains in which all differentiated cell types are present. Single sorted Lgr5⁺ stem cells can also initiate these crypt–villus organoids. Tracing experiments indicate that the Lgr5⁺ stem-cell hierarchy is maintained in organoids. We conclude that intestinal crypt–villus units are self-organizing structures, which can be built from a single stem cell in the absence of a non-epithelial cellular niche.



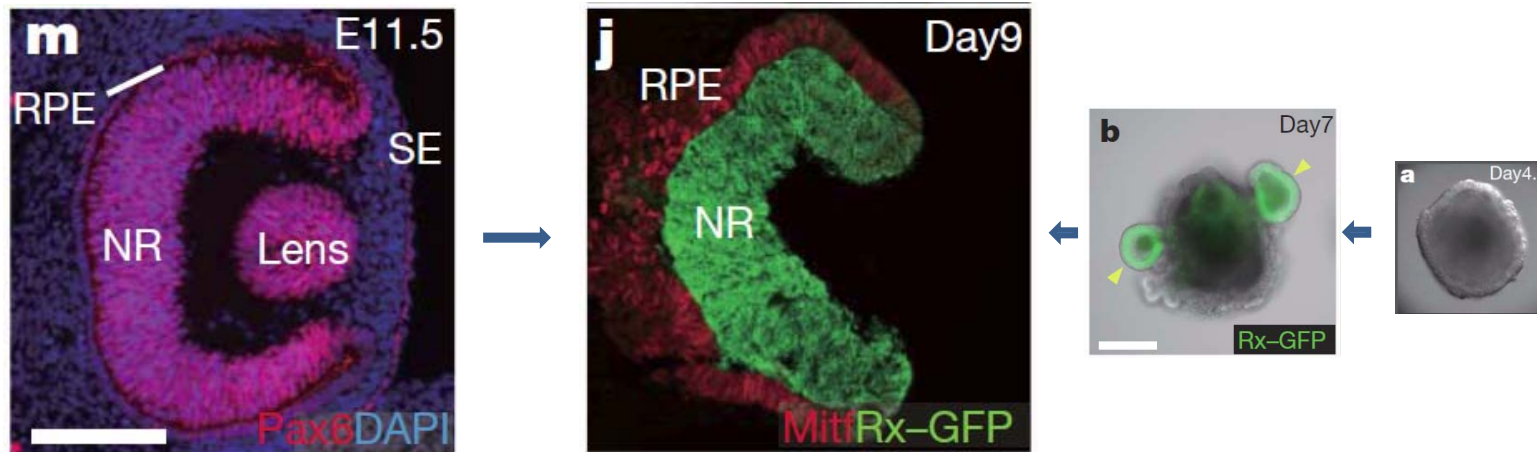
e, f, Fourteen days after sorting, single GFP^{hi} cells form crypt organoids, with Lgr5–GFP⁺ cells and Paneth cells (white arrows) located at crypt bottoms. Scale bar, 50 μ m. **f**, Higher magnification of **e**. **g**, Organoids cultured with the thymidine analogue EdU (red) for 1 h. Note that only crypt domains incorporate EdU. Counterstain, 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI; blue).

T Sato *et al. Nature* **000**, 1-4 (2009) doi:10.1038/nature07935 Hans Clevers Lab

2. Augen

Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture

Mototsugu Eiraku, Nozomu Takata, Hiroki Ishibashi, Masako Kawada, Eriko Sakakura, Satoru Okuda, Kiyotoshi Sekiguchi, Taiji Adachi & Yoshiki Sasai



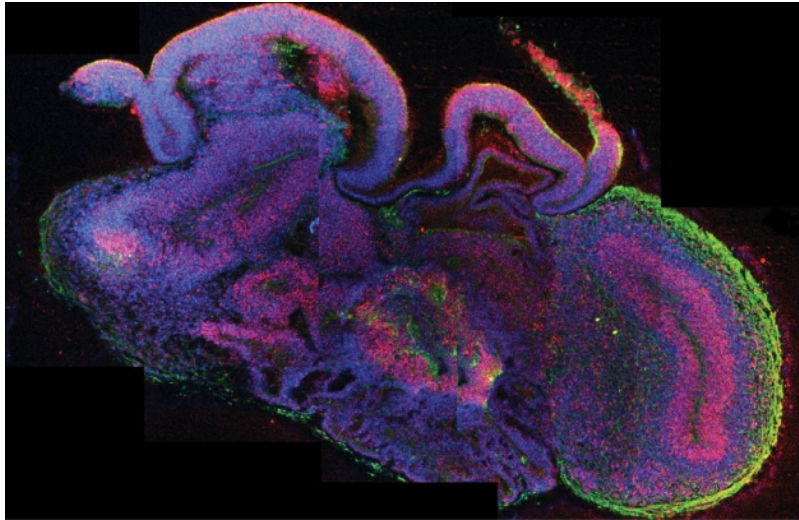
Maus

Embryoid bodies

doi:10.1038/nature09941

7 APRIL 2011 | VOL 472 | NATURE | 51

3. Hirn



Cerebral organoids model human brain development and microcephaly

[Madeline A. Lancaster](#),¹ [Magdalena Renner](#),¹ [Carol-Anne Martin](#),² [Daniel Wenzel](#),¹ [Louise S. Bicknell](#),² [Matthew E. Hurles](#),³ [Tessa Homfray](#),⁴ [Josef M. Penninger](#),¹ [Andrew P. Jackson](#)² & [Juergen A. Knoblich](#)¹

Nature Volume: 501, Pages: 373–379 Date published: (19 September 2013) DOI: doi:10.1038/nature12517

Published online 28 August 2013

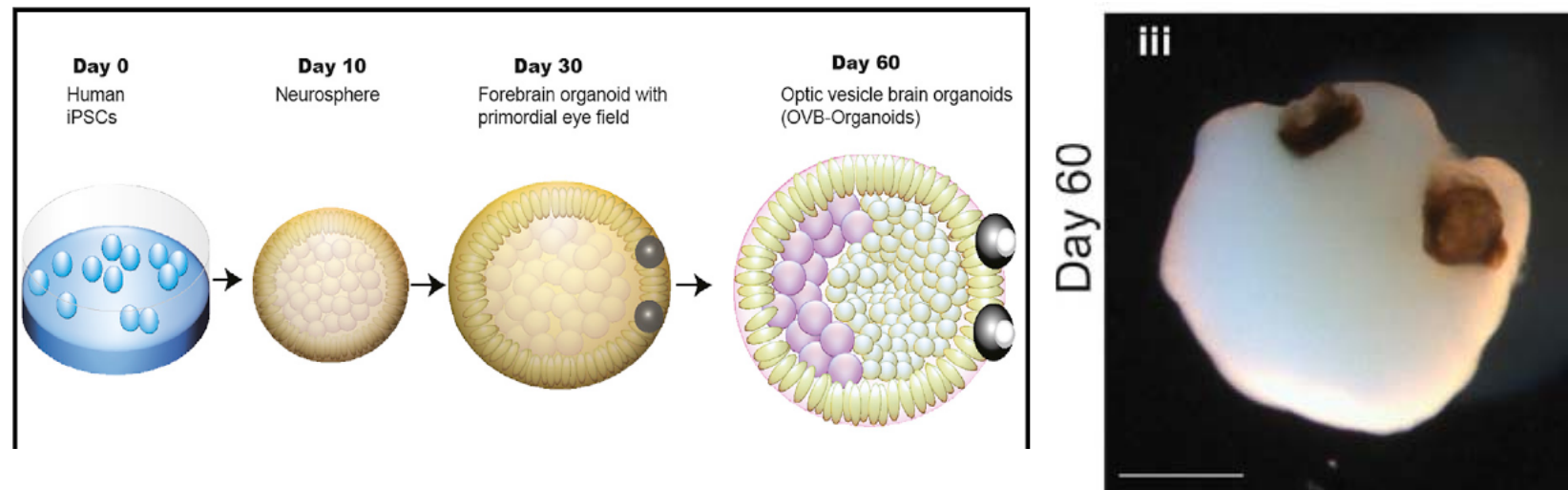
Cell Stem Cell

Human brain organoids assemble functionally integrated bilateral optic vesicles

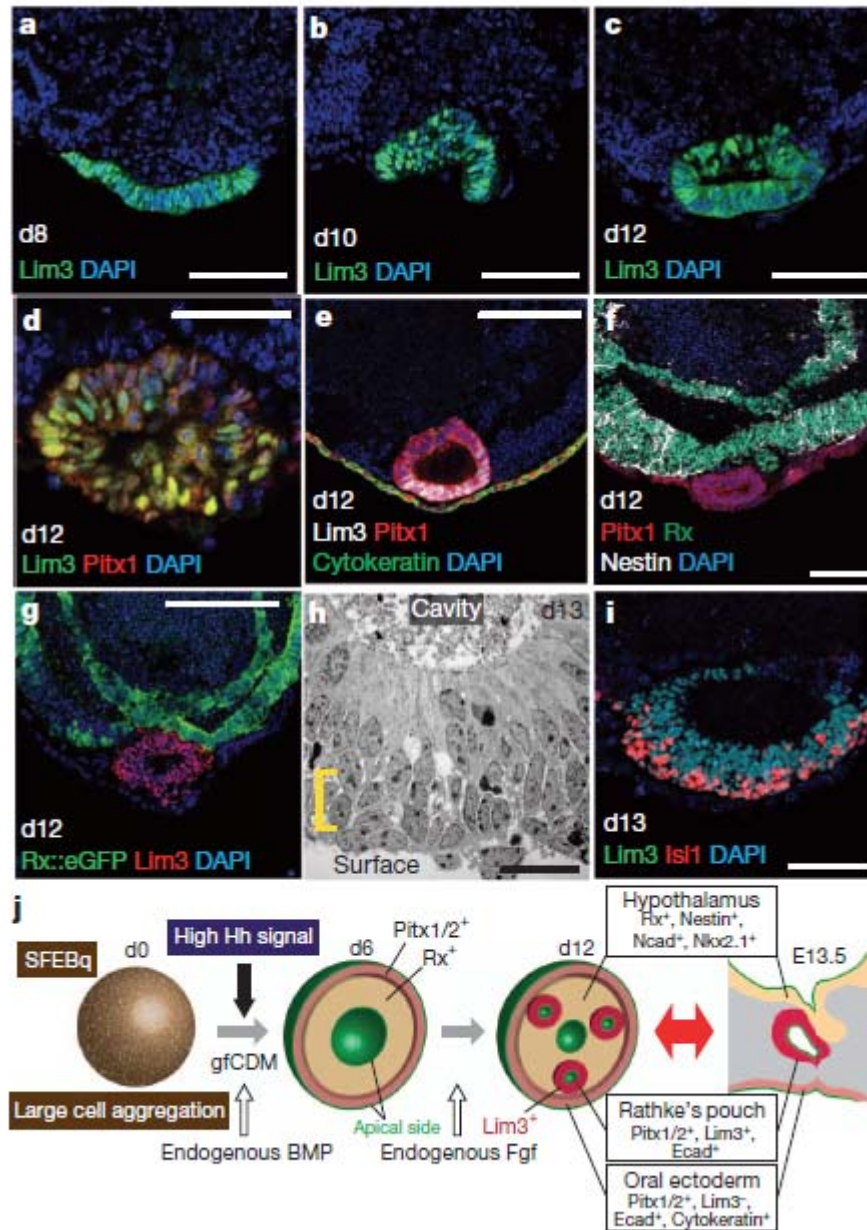
2021

Elke Gabriel,¹ Walid Albanna,^{2,3} Giovanni Pasquini,⁴ Anand Ramani,¹ Natasa Josipovic,^{5,12} Aruljothi Mariappan,¹ Friedrich Schinzel,¹ Celeste M. Karch,⁶ Guobin Bao,⁷ Marco Gottardo,¹ Ata Alp Suren,¹ Jürgen Hescheler,² Kerstin Nagel-Wolfrum,⁸ Veronica Persico,⁹ Silvio O. Rizzoli,⁷ Janine Altmüller,^{10,12} Maria Giovanna Riparbelli,⁹ Giuliano Callaini,⁹ Olivier Goureau,¹¹ Argyris Papantonis,⁵ Volker Busskamp,⁴ Toni Schneider,² and Jay Gopalakrishnan^{1,13,*}

¹Institute of Human Genetics, University Hospital, Heinrich-Heine-Universität, 40225 Düsseldorf, Germany



4. Adenohypophyse Hormonproduzierend!



Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture

Hidetaka Suga, Taisuke Kadoshima, Maki Minaguchi, Masatoshi Ohgushi, Miika Soen, Tokushige Nakano, Nozomu Takata, Takafumi Wataya, Keiko Muguruma, Hiroyuki Miyoshi, Shigenobu Yonemura, Yutaka Oiso & Yoshiki Sasai
Nature volume 480, pages 57–62 (01 December 2011)

Figure 2 Spontaneous generation of Rathke's pouch-like vesicles in ES cell culture.

a–c, Morphogenesis of Lim31 epithelia. d–g, Immunostaining of day-12 pouch vesicles and surrounding tissues for Pitx1 (red, d–f), Lim3 (green, d; white, e; red, g), pan-cytokeratin (green, e), nestin (white, f) and Rx (green, f, g) in ES cell culture. h, Electron microscopy of the day-13 pouch. Delaminating cells on the basal side (bracket). i, Islet11 cells in the basal zone of the day-13 pouch. j, Schematic of in vitro generation of Rathke's pouches. Scale bars, 100 μm (a–c, e–g); 50 μm (d, i); 20 μm (h).

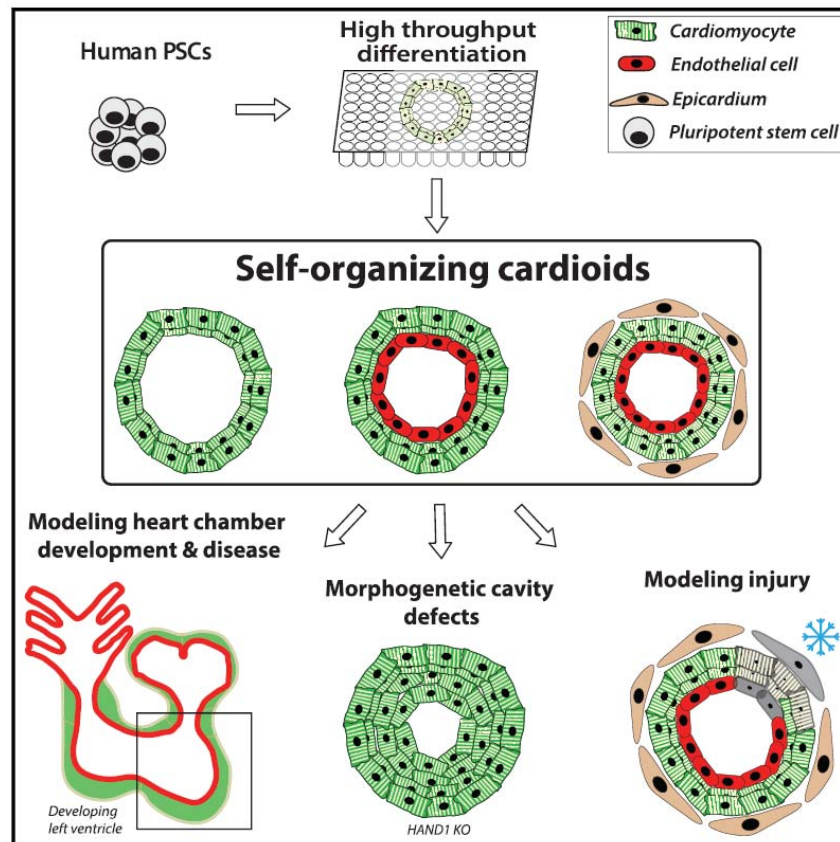
Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture

Suga et al., 2011 | VOL 480 | NATURE | 57 doi:10.1038/nature10637
 The adenohypophysis (anterior pituitary) is a major centre for systemic hormones. At present, no efficient stem-cell culture for its generation is available, partly because of insufficient knowledge about how the pituitary primordium (Rathke's pouch) is induced in the embryonic head ectoderm. Here we report efficient self-formation of three-dimensional adenohypophysis tissues in an aggregate culture of mouse embryonic stem (ES) cells. ES cells were stimulated to differentiate into non-neural head ectoderm and hypothalamic neuroectoderm in adjacent layers within the aggregate, and treated with hedgehog signalling. Self-organization of Rathke's-pouch-like three-dimensional structures occurred at the interface of these two epithelia, as seen *in vivo*, and various endocrine cells including **corticotrophs** and **somatotrophs** were subsequently produced. The corticotrophs efficiently secreted adrenocorticotrophic hormone in response to corticotrophin releasing hormone and, when grafted *in vivo*, these cells rescued the systemic glucocorticoid level in hypopituitary mice. Thus, functional anterior pituitary tissue self-forms in ES cell culture, recapitulating local tissue interactions.

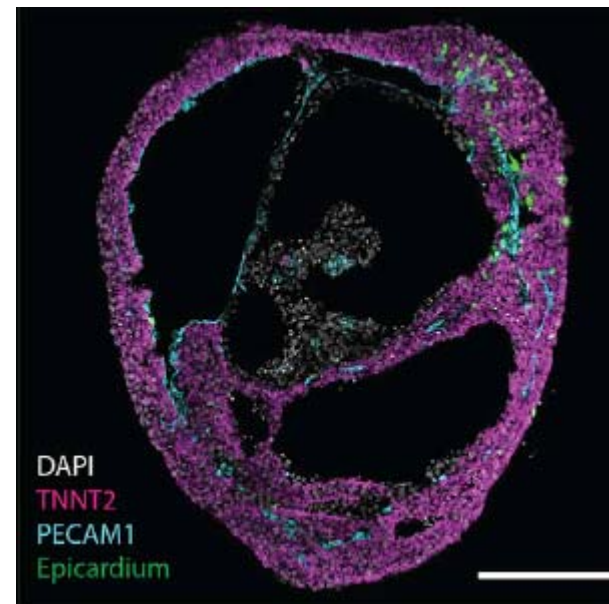
5. Herz-ähnliche Organoide - Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis.

Hofbauer P, Jahnel SM, Papai N, Giesshammer M, Deyett A, Schmidt C, Penc M, Tavernini K, Grdseloff N, Meledeth C, Ginistrelli LC, Ctortekca C, Šalic Š, Novatchkova M, **Mendjan S**. Cell. 2021 Jun 10;184(12):3299-3317.e22. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.034. Epub 2021 May 20. PMID: 34019794

Graphical abstract

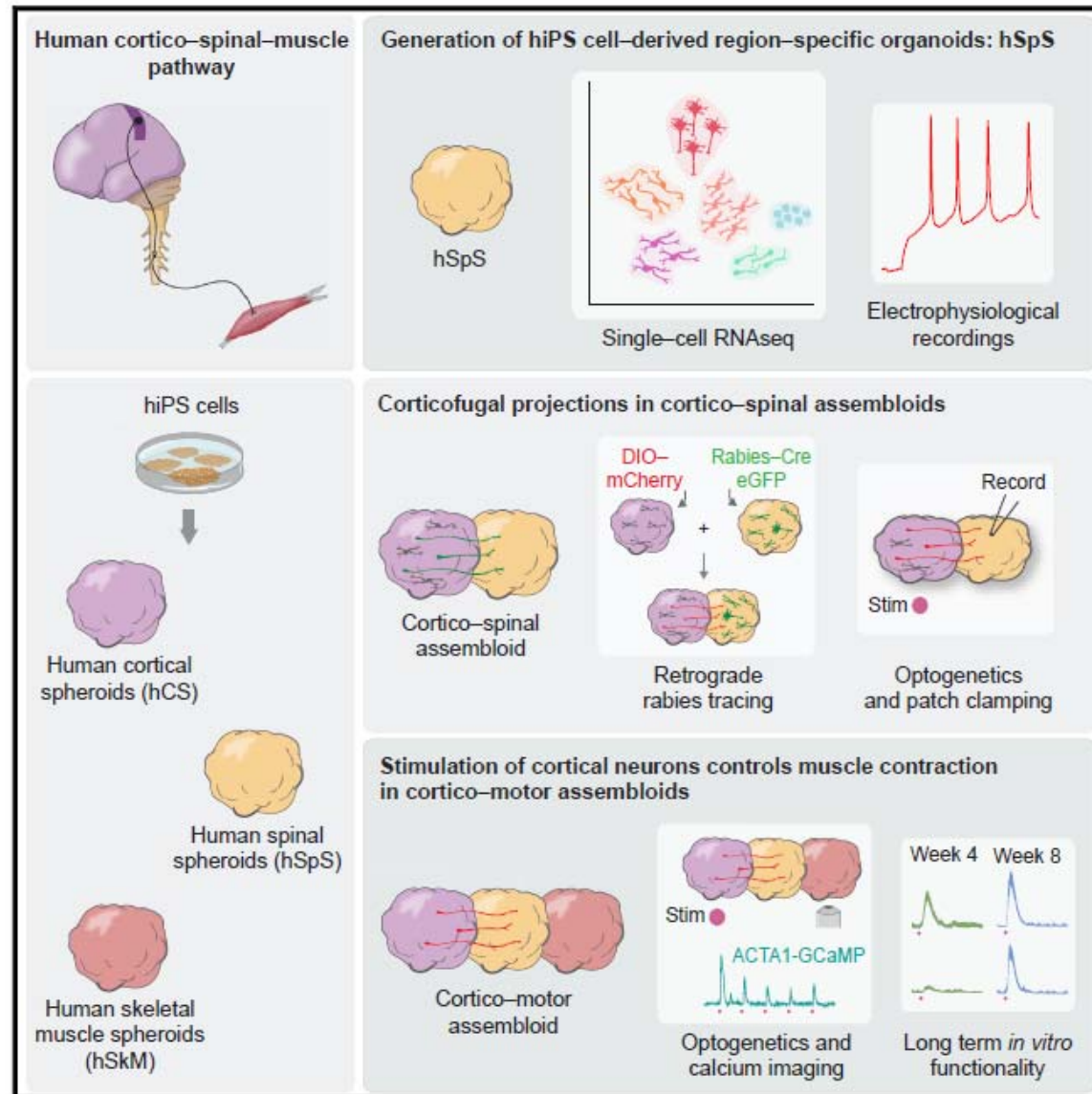


„Assemblöid“



Graphical Abstract

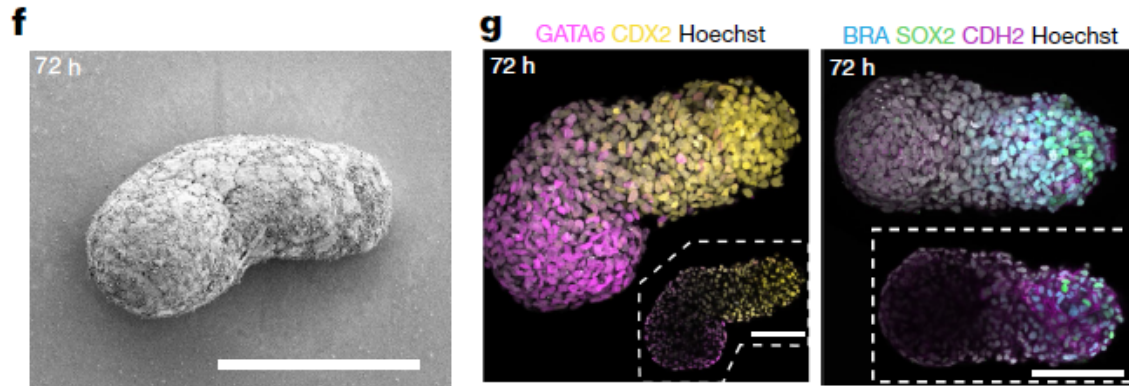
6. Assembloide



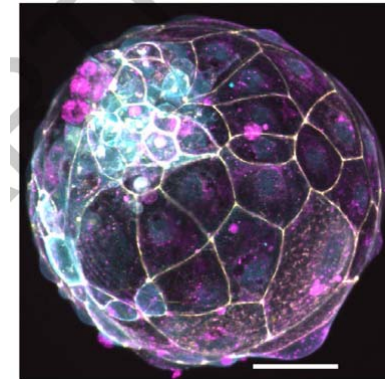
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.017>

7. Blastoids – Gastruloide – Embryoids – Synthetische Embryonen und EiTiX Embryoids

Brivanlou, 2016

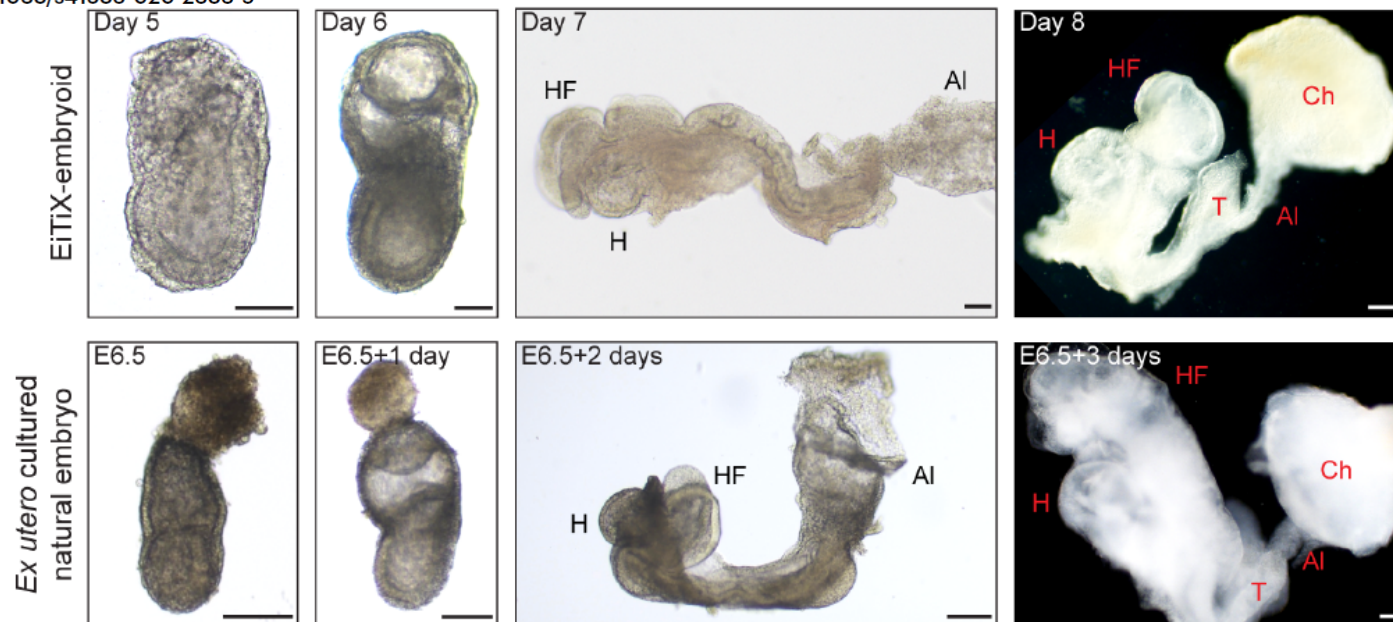


<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2383-9>



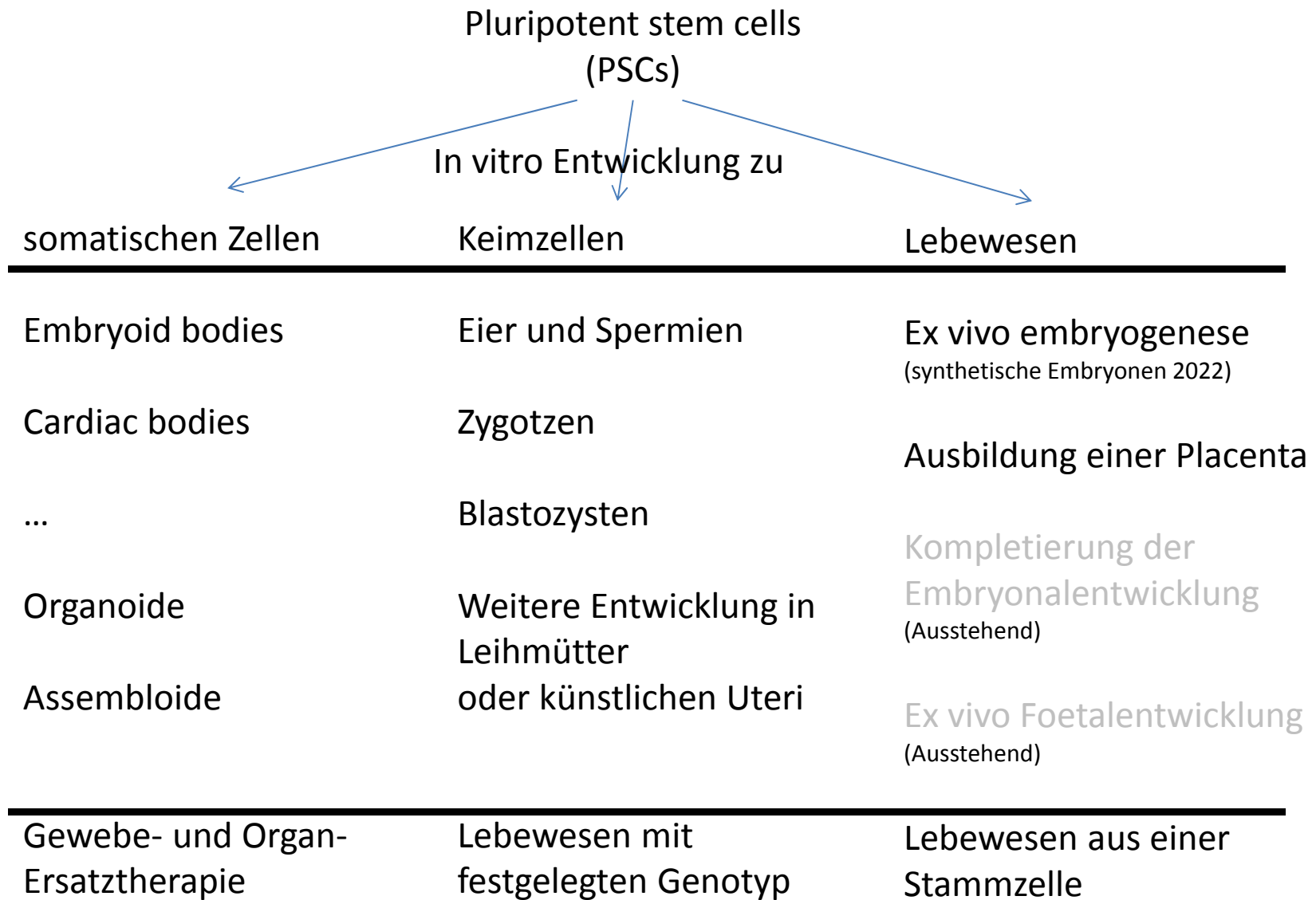
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04267-8>

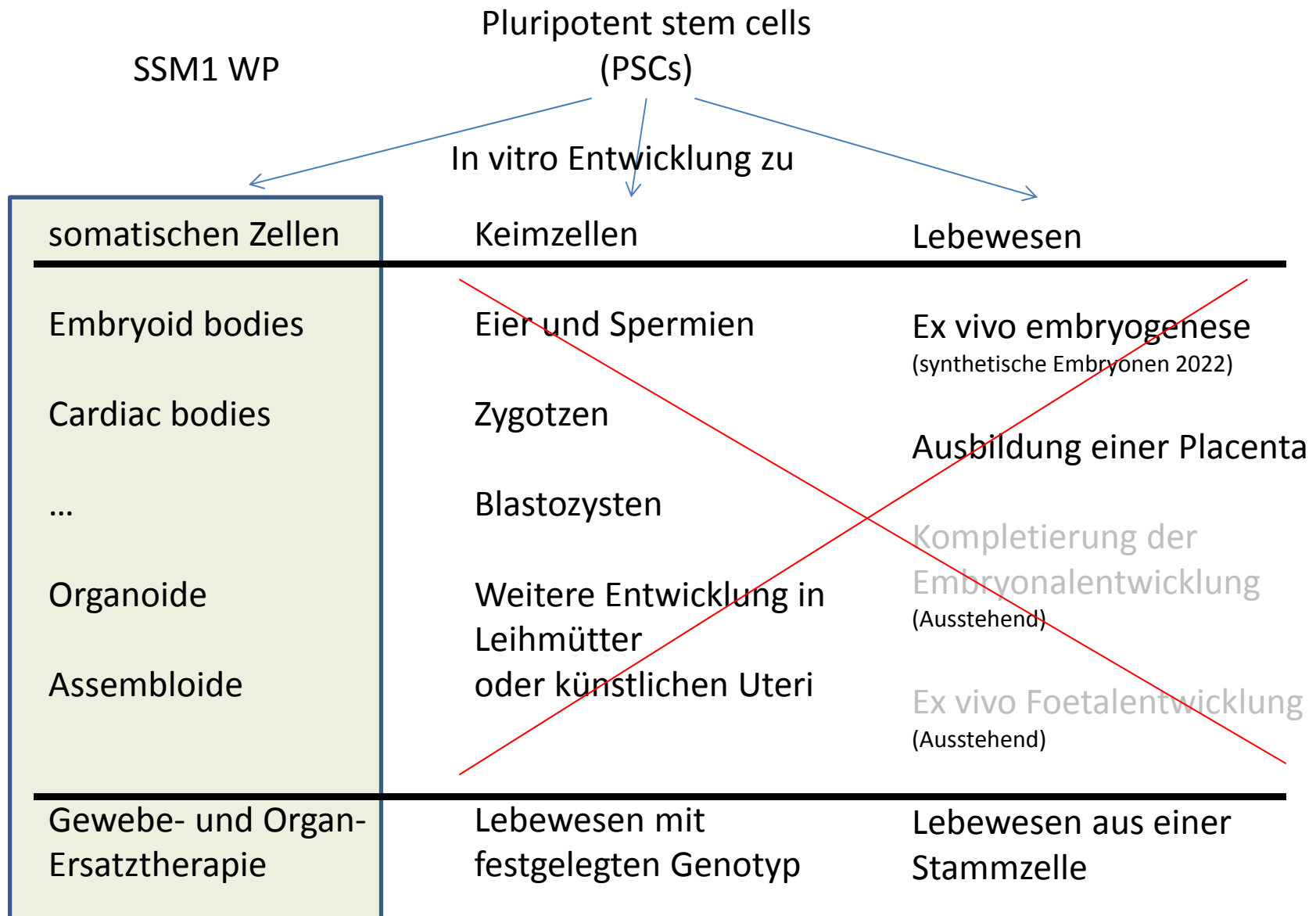
Rivron, 2018



Zernicka-Götz und Hanna, August 2022 Mouse 2023 human

<https://doi.org/10.1101/2022.08.01.502371>





Inhalt

- Was sind Stammzellen ?
 - Welche Arten von Stammzellen gibt es?
 - Worin unterscheiden sich Stammzellen von anderen (somatischen) Zellen?
 - Wo spielen Stammzellen in unserem Körper eine Rolle?
 - Künstlich hergestellte Stammzellen
- Was kann man mit Stammzellen (nicht) machen?
 - Grundlagenforschung: Stammzellenbiologie: Wie funktionieren Stammzellen?
Erforschung von Entwicklungsprozessen
Erforschung von Krankheitsursachen
 - Medizin: Zelltherapie, Gewebe- und Organersatz,
Herstellung von Keimzellen und Embryonen
- Warum ist Stammzellenforschung und deren Anwendung einer ethischen Güterabwägung zu unterziehen?

Zelltherapie funktioniert bei:

Knochenmarksstammzellen-Austausch bei Patienten mit Leukämie. Seit 1950

Eigene Knochenmarksstammzellen werden durch hohe tödlichen Dosen an Strahlung vernichtet und durch allogene gesunde Knochenmarksstammzellen ersetzt. Danach ist allerdings lebenslange Immunsuppression notwendig.

Alternative: Eigene Knochenmarksstammzellen genetisch reparieren, expandieren und nach Strahlenbehandlung den Patienten wieder einpflanzen. (geht derzeit nur bei der Maus)

Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells

Anwendung der iPSCs

Mason A. Israel^{1,2}, Shauna H. Yuan^{1,3}, Cedric Bardy⁴, Sol M. Reyna^{1,2}, Yangling Mu⁴, Cheryl Herrera¹, Michael P. Hefferan⁵, Sebastiaan Van Gorp⁶, Kristopher L. Nazor⁷, Francesca S. Boscolo⁸, Christian T. Carson⁹, Louise C. Laurent⁸, Martin Marsala^{5,10}, Fred H. Gage⁴, Anne M. Remes¹¹, Edward H. Koo³ & Lawrence S. B. Goldstein^{1,3}

Our understanding of Alzheimer's disease pathogenesis is currently limited by difficulties in obtaining live neurons from patients and the inability to model the sporadic form of the disease. It may be possible to overcome these challenges by reprogramming primary cells from patients into induced pluripotent stem cells (iPSCs). Here we reprogrammed primary fibroblasts from two patients with familial Alzheimer's disease, both caused by a duplication of the amyloid- β precursor protein gene¹ (*APP*; termed *APP^{DP}*), two with sporadic Alzheimer's disease (termed *sAD1*, *sAD2*) and two non-demented control individuals into iPSC lines. Neurons from differentiated cultures were purified with fluorescence-activated cell sorting and characterized. Purified cultures contained more than 90% neurons, clustered with fetal brain messenger RNA samples by microarray criteria, and could form functional synaptic contacts. Virtually all cells exhibited normal electrophysiological activity. Relative to controls, iPSC-derived, purified neurons from the two *APP^{DP}* patients and patient *sAD2* exhibited significantly higher levels of the pathological markers amyloid- β (1–40), phospho-tau(Thr 231) and active glycogen synthase kinase-3 β (aGSK-3 β). Neurons from *APP^{DP}* and *sAD2* patients also accumulated large RAB5-positive early endosomes compared to controls. Treatment of purified neurons with β -secretase inhibitors, but not γ -secretase inhibitors, caused significant reductions in phospho-Tau(Thr 231) and aGSK-3 β levels. These results suggest a direct relationship between *APP* proteolytic processing, but not amyloid- β , in GSK-3 β activation and tau phosphorylation in human neurons. Additionally, we observed that neurons with the genome of one *sAD* patient exhibited the phenotypes seen in familial Alzheimer's disease samples. More generally, we demonstrate that iPSC technology can be used to observe phenotypes relevant to Alzheimer's disease, even though it can take decades for overt disease to manifest in patients.

Herstellung von iPSCs von Alzheimer Patienten und gesunden Menschen.

Herstellung von Neuronen aus den iPSCs, die die gleichen (genetischen) Defekte haben, wie die Patienten und Vergleich mit denen der gesunden Menschen.

Analyse der molekularen Ursachen der Erkrankung nun möglich.

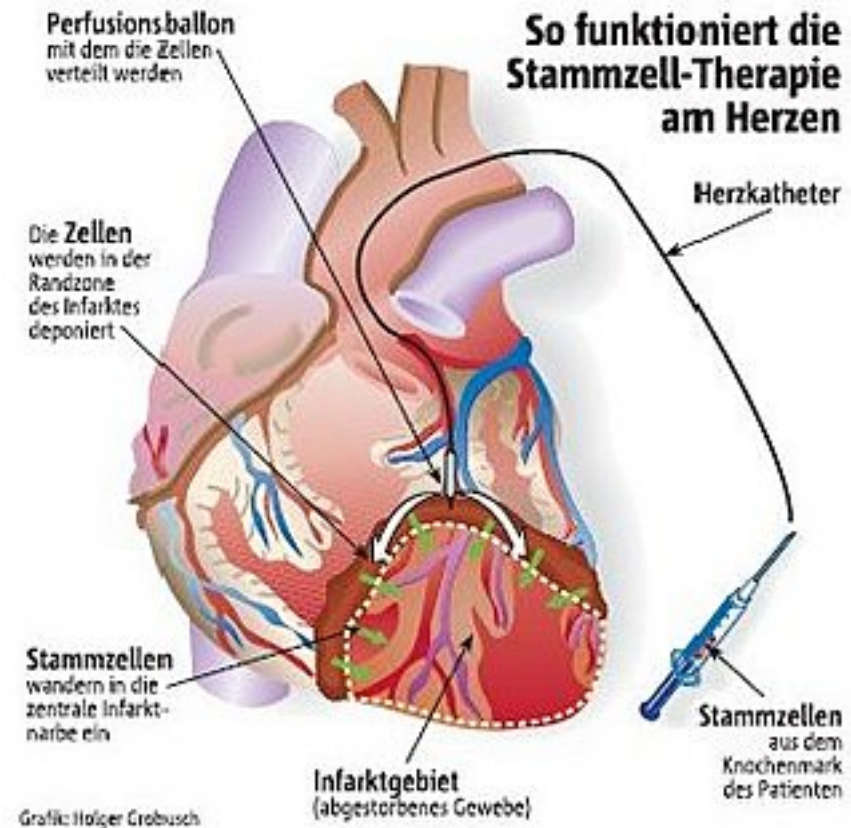
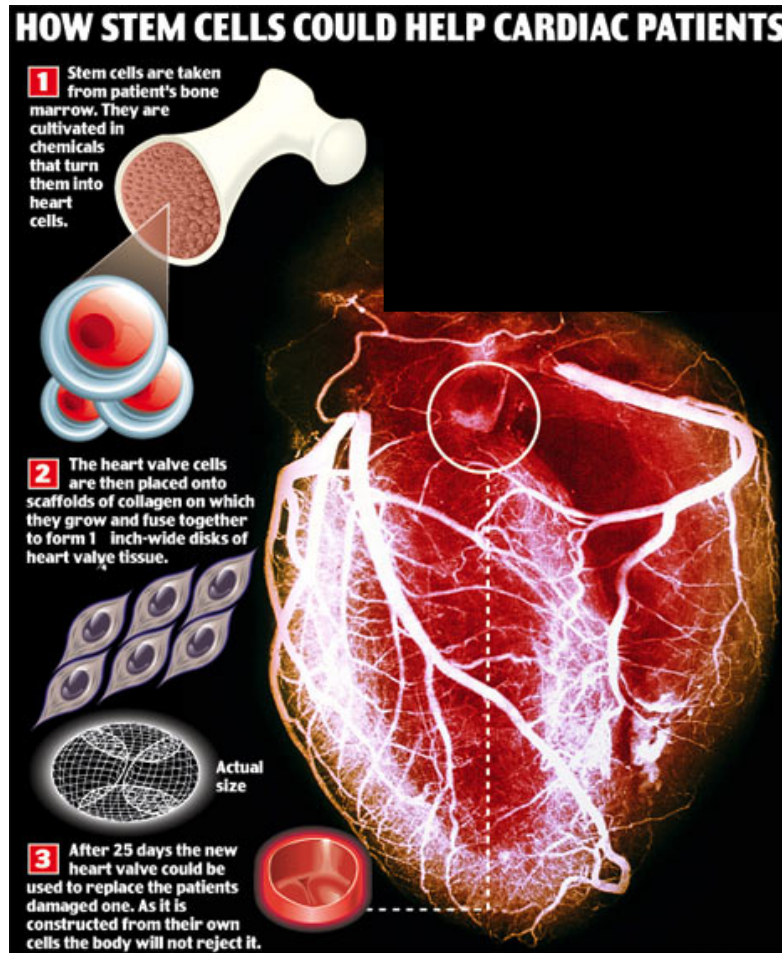
Implantation von genetisch reparierten Neurone

Warum wird man voraussichtlich mit den bis heute hergestellten geklonten ESCs und iPSCs keine Therapie durchführen können?

- Das epigenetische Gedächtnis der iPSCs kann nicht richtig gelöscht werden.
- Gefahr der Tumorbildung durch virale Vektoren und Proto-Onkogene in den Zellen.
- Derzeitige Unmöglichkeit reine somatische Zellen eines Typs herzustellen.

Heilung von Krankheiten?

Heilungsversuche von Herzkrankheiten mittels Knochenmark-Stammzellen.



Nach 19 Jahre noch immer kein Erfolg !

Stammzellentherapie mit aus embryonalen Stammzellen und iPSCs hergestellten somatischen Zellen:

- Geron 2009-2011 Oligodendrozyten aus humanen ESCs
- FDA approved dann abgebrochen (<http://www.geron.com/>)

- Advanced Cell Technology (ACT) 2010 – 2016
 - Makula degeneration (jetzt <https://www.ocata.com/>)
bis jetzt keine messbaren Erfolge
 - XCell Center
 - Deutsches Zentrum für Frischzellen-Therapie
 - Stem Tech Lab

 - Parkinson’s Disease and Macula degeneration therapies with autologous and allogenic iPSCs
 - → <https://www.japantimes.co.jp/news/2018/11/09/national/science-health/kyoto-university-performs-worlds-first-ips-cell-transplant-parkinsons/>
 - → <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304217300247>

Was kann man mit Stammzellen (nicht) machen?

Zusammenfassung

Herstellung von transgene Mäuse, von hiPSCs und hNT-ESCs für die Grundlagenforschung ist möglich.

Aufklärung von Genfunktionen und Entwicklungsprozesse ist möglich.

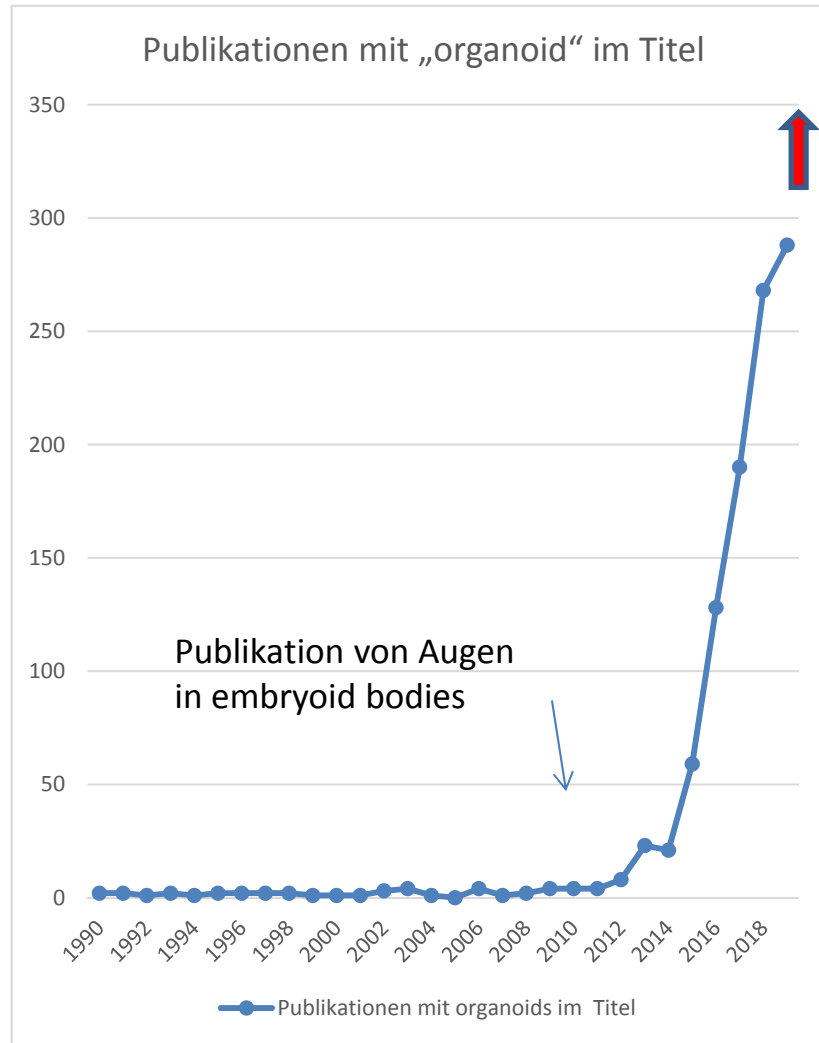
Aufklärung von Ursache von genetisch bedingten Erkrankungen ist möglich.

Aber:

Bis heute gibt es keine etablierte Therapie von Krankheiten.

Neue Hoffnung : Organoide

Erstmalige Verwendung
des Begriffs: 1950



29.9.2023
5562 Publikationen
10.10.2022
1342 Publikationen

Thema diese Seminars:

„Stammzellen für die Therapie: Gewebe, Organe, Keimzellen und Embryonen aus dem Reagenzglas“

Fragen:

Welche Arbeiten über Organoide wurden zwischen 2018 und 2023 publiziert?

Was sind die wesentlichen Fortschritte, die erzielt wurden?

Ist eine medizinische Anwendung von Organoiden als **Advanced therapy medical products (ATMPs)** vorstellbar?

Einfacher:

Kann man mit Organoiden Menschen therapieren und heilen?

Kann man bereits Keimzellen des Menschen herstellen?

Kann man menschliche synthetische Embryonen herstellen – und wie weit ist deren Entwicklung möglich?

Was ist ein Organ?

Ein Organ (von [altgriechisch](#) ὄργανον *órganon*, deutsch ‚Werkzeug, Sinneswerkzeug‘) ist ein spezialisierter Körperteil aus unterschiedlichen [Zellen](#) und [Geweben](#).

Ein Organ ist eine abgegrenzte Funktionseinheit in einem vielzelligen Lebewesen.

Ein Organ geht auf eine eigene Organanlage zurück und durchläuft eine spezifische [Organogenese](#) während der Ontogenese eines Organismus.

Das Zusammenspiel der Organe realisiert den [Organismus](#).

Organe sind funktional durch [Organsysteme](#) direkt miteinander verbunden.

Was ist ein Organoid?

Organoid sind künstlich hergestellte Gewebe und Organ-ähnliche Zellaggregate aus dem Reagenzglas.

Organoid entstehen aus Stammzellen durch (von außen beeinflusste) Selbstorganisationsprozesse.

Die gezielte Herstellung der Organoid entwickelte sich aus der Herstellung und Weiterentwicklung von embryoid bodies, und schon Gewebe-spezifischen Stammzellaggregaten, wie cardiac bodies, Cardiosphären und Neurosphären.

In einer bahnbrechenden Arbeit wurde 2011 erstmals, durch eine japanische Gruppe gezeigt, dass aus embryoid bodies funktionstüchtige Mäuseaugen entstehen können.

Seit diesem Zeitpunkt intensivierte sich die Forschung um Mini-brains, Mini-hearts, Mini-guts und Mini-pankreas.

Ein Mini-pankreas, wurden bereits in Mäusen zur Heilung von Diabetes Typ 1 getestet.

Advanced therapy medical products (ATMPs)

Advanced therapy (bio-) medical / -cinal products (ATMPs)

- **Arzneimittel für neuartige Therapien** (auch **ATMPs** für *Advanced Therapy Medicinal Products*) ist der Überbegriff dreier [Arzneimittel](#)-Produktklassen, den [somatischen Zelltherapeutika](#), den [Gentherapeutika](#) und den biotechnologisch bearbeiteten Gewebezubereitungen [auch [Tissue-Engineering-Produkte \(TEP\)](#)].^[1] Diese Arzneimittel enthalten oder bestehen meistens aus lebenden [Zellen](#) oder [Gewebe](#) und zeichnen sich daher durch eine hohe Komplexität aus. Die verwendeten Zellen werden oft einem Patienten entnommen, im Labor bearbeitet (zum Beispiel vermehrt oder gentechnisch verändert), und anschließend demselben Patienten wieder verabreicht.
- ATMPs sind aufgrund dessen häufig ein Beispiel für „[Personalisierte Medizin](#)“.
(<https://de.wikipedia.org> am 24.9.2018)

Was ist ein Advanced therapy (bio-) medical products (ATMPs)?

From Wikipedia, the free encyclopedia and <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

- **Advanced Therapy Medicinal Products**, or **ATMPs**, are advanced therapeutic [drugs](#) that are based on [cell therapy](#) or [gene therapy](#) (sometimes in combination with a [medical device](#)).
- **[Advanced therapy medicinal products](#) (ATMPs) are medicines for human use that are based on genes, tissues or cells.**
- The criteria to which a drug must conform to be classified as an ATMP, are defined in Article 17 of Regulation (EC) No 1394/2007 by the [European Commission](#).

Suchbegriffe zu dem Thema „Organoide als Advanced therapy (bio-) medical products (ATMPs) und ihre Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin“.

Organoid: 22218 (26.9.2023 Einträge in der Datenbank PUBMED (18980 am 21.9.2022; 16432 am 11.10.2021 & 12065 am 11.9.2019.)

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) 23,817 Einträge (10.10.2022)

Suchbegriff combination: atmp OR "atmps" 391 Einträge (365; 11.10.2021 & 208; 11.9.2019)

- zu wenig, weil zu Komplex - deshalb zB

"medicinal product" 1595 Einträge (10.10.2022) (1240 ; 11.10.2021& 895; 11.9.2019)

"medicinal product" AND organoid 2

organoid AND "medical product" 2 hits

→ Suche nach “organoids” in der Grundlagenforschung notwendig!

organoid[ti] 5562 Einträge (1342 ; 10.10.2022; 1027 ; 11.10.2021 & 537; 12.9.2019)

→ organoid[ti] AND <organ type>