

Una delle maggiori difficoltà nello sviluppo di nuovi farmaci è nella fase preclinica, cioè quella fase che precede la sperimentazione sul paziente. Solo un farmaco su dieci riesce ad arrivare sul mercato anche dopo il successo nei test preclinici, senza considerare l'opposta possibilità, cioè che un farmaco che potrebbe funzionare nell'uomo fallisca un test preclinico e non arrivi mai ad essere testato, mentre i costi continuano ad aumentare.

Da qualche anno però ricercatori di tutto il mondo stanno lavorando con due nuovi strumenti che potrebbero permettere di testare più farmaci in minor tempo e persino ridurre in alcuni casi la necessità di ricorrere alla sperimentazione animale. Si tratta di "organs on a chip" e "organoidi", due tipi molto particolari di colture cellulari avanzate, che nel prossimo futuro potrebbero essere combinate per simulare l'essere umano in provetta come mai è stato fatto prima.

LA RIVOLUZIONE DEGLI ORGAN-ON-A-CHIP Gli "organi su un chip" nascono dal mondo dell'ingegneria biomedica e della biofisica: sono riproduzioni funzionali di organi costruiti con una combinazione di ingegneria e coltura cellulare. Non pensate all'informatica: per chip, in questo caso, si intende un vetrino da microscopio su cui vengono costruite con speciali siliciumi camerette e canali. In questo microambiente si coltivano tipi di cellule specifici per imitare la funzione di un organo.

Uno degli esempi più famosi è il "polmone su chip", che imita un alveolo, l'unità più semplice dell'anatomia del polmone. Due camerette parallele sono separate da una membrana che lascia passare i gas: su di un lato, esposte all'aria, vengono seminate le cellule del polmone e dall'altro il liquido di coltura e cellule dei vasi sanguigni. Poiché la struttura di siliciumi è elastica, pompando l'aria nei canali del chip si può simulare l'espansione e contrazione dovuta al respiro, proprio come succede in un alveolo. Una riproduzione funzionale impossibile con una coltura cellulare tradizionale.

«Il vantaggio è che sono molto semplificate, lo svantaggio è che sono molto semplificate» riassume in poche parole Diego Di Bernardo, coordinatore del gruppo di Medicina Genomica al Tigem, l'Istituto Telethon di Pozzuoli (Napoli) e professore associato di Ingegneria Biomedica all'Università Federico II di Napoli. «Dal momento che le strutture sono molto piccole posso utilizzare quantità molto piccole di materiali, e le cellule riescono a comunicare meglio rispetto ad una coltura cellulare tradizionale». Una semplice metafora può chia-

rare quest'ultima idea: «Se apro una lattina di aranciata in una piscina, l'effetto si vede poco: solo l'acqua più vicina resterà colorata, e l'effetto sarà subito diluito. Ma se la apro in un secchio, invece, l'effetto è molto più visibile e uniforme. Allo stesso modo le cellule, che rilasciano ormoni e altre sostanze per comunicare, potrebbero riuscire a farlo in un chip miniaturizzato ma non sempre in una condizione normale».

Questa semplificazione e miniaturizzazione rende gli "organs on a chip" relativamente economici e standardizzati. «Al momento siamo ancora lontani dal poter utilizzare questa tecnologia per sostituire il modello animale - precisa Di Bernardo - ma è già stata proposta e comincia ad essere utilizzata per gli screening di tossicità di farmaci per i primi step della ricerca». Ed è già fondamentale nella ricerca di base: «Con i gruppi di Paolo Netti dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Napoli e del collega del Tigem Luis Galletta stiamo lavorando per costruire un modello tridimensionale di polmone su chip per la fibrosi cistica. Il progetto è finanziato anche dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica per studiare come l'infiammazione cambia la comunicazione tra le cellule ma anche testare potenziali molecole terapeutiche».

I PREZIOSI ORGANOIDI Gli organoidi sono piccole colture cellulari tridimensionali ottenute a partire da cellule staminali che si auto-organizzano come avviene durante lo sviluppo embrionale. Non sono proprio organi in miniatura, ma ne replicano la complessità strutturale e la micro-anatomia.

Sono già preziosissimi per la ricerca di base, permettendo di studiare come le cellule si organizzano durante lo sviluppo dell'organo. Nella medicina rigenerativa e per lo sviluppo di farmaci aprono grandi prospettive, a prima vista fantascientifiche, come far crescere cervelli in vitro.

Non bisogna però far galoppare la fantasia: un organoide di cervello ha le dimensioni di una capocchia di spillo; inoltre, pur avendo la stessa struttura tridimensionale, gli organoidi non sempre riproducono la funzione dell'organo che imitano. Sono uno strumento che ci permette di studiare come specifiche mutazioni modificano lo sviluppo e la struttura tridimensionale di un organo, e di dare indicazioni sull'efficacia di un farmaco nell'impedire questi danni. Hanno però anche i loro limiti. «Gli organoidi sono molto piccoli rispetto all'organo che simulano, perché non avendo un sistema circolatorio i nutrienti possono passare solo per diffusione. Inoltre, richiedono molto sforzo e molto tempo per maturare: bisogna ricrea-

DI ALESSANDRO TAVECCHIO

ambiziosi
traguardi



re passo passo lo sviluppo dell'organo dando alla cultura gli ormoni e i fattori di crescita giusti al momento giusto. Questo può richiedere mesi e porta a organoidi molto poco standardizzati» spiega Di Bernardo.

IL FUTURO L'ambizione ora è quella di unire “organs on a chip” e organoidi in qualcosa che sia più della somma delle due parti. Ad esempio utilizzando i microcanali degli “organs on a chip” per portare nutrienti in varie parti dell'organotide, creando una vascolarizzazione artificiale che gli permetterebbe di crescere a dimensioni più realistiche, ma anche di simulare altre proprietà, come il movimento meccanico di un polmone o di un cuore. «Al momento questi due sistemi sono troppo semplificati in un caso e troppo poco standardizzati nell'altro. Siamo ancora agli inizi, ma la congiunzione di queste due tecniche potrebbe portarci a sistemi più rappresentativi, che potrebbero permetterci di sostituire alcuni tipi di sperimentazione che ora possiamo fare solo in animale» conclude Di Bernardo.

Importanti prospettive
per la medicina
rigenerativa grazie
all'utilizzo di
colture cellulari
avanzate



ALTRI PROGETTI

Nell'ambito del Bando generale (vedi pagine 16-17) sono stati finanziati 3 progetti che prevedono l'utilizzo di organoidi per studiare la sindrome di Williams (Università di Milano), la sindrome di Weaver (Istituto Europeo di Oncologia di Milano) e una grave forma di epilessia (Università di Bologna)

