

## GLI ORGANOIDI CEREBRALI POSSONO SVILUPParsi NEL CERVELLO DEI RATTI

A ottobre scorso Nature ha pubblicato i risultati di uno studio della Stanford University secondo cui i neuroni umani sono in grado di maturare e integrarsi nel cervello degli animali, arrivando a ricevere stimoli e a trasmettere informazioni. Buone prospettive per testare i farmaci?

■ **Michela Parise**



**I**ricercatori della Stanford University, guidati dal neuroscienziato Sergiu P. Paşca, hanno per la prima volta impiantato degli organoidi cerebrali derivati da cellule umane nel cervello di ratti appena nati. Nel lavoro, pubblicato dalla rivista Nature il 12 ottobre scorso, gli autori mostrano come i neuroni umani siano in grado di maturare e integrarsi nel cervello degli animali, arrivando a ricevere stimoli e a trasmettere informazioni ai neuroni del ratto. Questo nuovo modello di laboratorio potrebbe rappresentare una svolta per la comprensione delle patologie del neurosviluppo (e non solo) e fungere da piattaforma per il test e il riposizionamento dei farmaci.

“Lo studio condotto da Paşca e colleghi è indubbiamente pionieristico. Gli autori non solo dimostrano che i neuroni derivati da cellule

umane possono crescere e manifestano caratteristiche di espressione genica, di morfologia e di differenziazione cellulare simili a quelle tipiche dei neuroni in sviluppo nel cervello umano, ma anche che tali cellule sono perfettamente integrate nel cervello dell'animale”, commenta Silvia Di Angelantonio, professore associato di Fisiologia presso il Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia della Sapienza Università di Roma e ricercatrice affiliata del Center for life nano e neuro science, Istituto italiano di tecnologia. “Questo approccio potrebbe diventare uno strumento efficace per superare i limiti dei modelli delle malattie di cui disponiamo attualmente (linee cellulari, organoidi, animali) e offrire un respiro molto più ampio alla ricerca di base e pre-clinica”, continua la ricercatrice.

### OLTRE I LIMITI DELLA RICERCA

Una delle principali sfide con cui si confrontano i ricercatori che si occupano di neuroscienze e di condizioni neurologiche e psichiatriche consiste proprio nel fatto che i modelli messi a punto in laboratorio per studiare le patologie umane non rappresentano in modo abbastanza fedele la patologia in studio. “I topi geneticamente modificati presentano importanti vantaggi rispetto alle cellule coltivate in laboratorio, permettono di studiare il comportamento animale, di valutare il funzionamento cerebrale e l’interazione tra il cervello e altri organi. Ma è evidente che lo sviluppo cerebrale umano sia molto diverso da quello murino”, osserva Di Angelantonio.

*“Questo approccio potrebbe diventare uno strumento efficace per superare i limiti dei modelli di cui disponiamo attualmente delle malattie e offrire un respiro molto più ampio alla ricerca di base e preclinica”*

Gli organoidi d’altra parte, per quanto mimino in modo abbastanza accurato lo sviluppo dell’organo umano, non rappresentano la complessità dell’intero organismo e non permettono di studiare l’interazione tra il cervello e gli altri organi. Sono come piccoli organi, mini-strutture tridimensionali composte da cellule umane. Per produrli vengono usate cellule staminali pluripotenti indotte (iPS), ossia cellule differenziate del corpo umano (della pelle o del sangue per esempio) riportate alla staminalità attraverso fattori di riprogrammazione cellulare. Dalle iPS si può virtualmente produrre qualunque tipo di cellula dell’organismo. Attraverso particolari sistemi di coltura, a partire dal differenziamento delle iPS si ottengono strutture tridimensionali che, formandosi, mimano lo sviluppo embrionale: gli organoidi. “Il punto di partenza per la produzione di

organoidi cerebrali sono i progenitori neurali che, nel corso dello sviluppo del mini-organo, si differenziano in neuroni, astrociti e oligodendrociti”, spiega Di Angelantonio. “Il cervello umano però è composto anche da altre cellule e da vasi sanguigni. Studi recenti hanno mostrato la possibilità di inserire negli organoidi cerebrali anche le microglia (le cellule immunitarie del sistema nervoso centrale) e un lavoro dell’Università di Yale pubblicato nel 2021 ha mostrato la possibilità di creare assembloidi, in cui all’organoide cerebrale viene associato il sistema vascolare”.

Sergiu Paşca si occupa di organoidi dal 2011 e il suo ultimo lavoro si inserisce perfettamente in questo tentativo di rendere tali strutture sempre più vicine a quanto si osserva nel corpo umano. Nello studio, Paşca e colleghi hanno impiantato organoidi cerebrali derivati da iPS umane nella corteccia somatosensoriale di ratti neonati, che avevano dai tre ai sette giorni. Gli organoidi si sono sviluppati nella maggior parte dei ratti e, una volta che gli animali sono diventati adulti, questa struttura è arrivata a occupare circa un terzo dell’emisfero cerebrale in cui era impiantata. I ricercatori hanno dimostrato che le cellule umane erano in grado di produrre risposte in seguito a stimoli sensoriali e che l’attivazione dei neuroni degli organoidi poteva guidare il comportamento dei topi.

### LA SINDROME DI TIMOTHY

Gli scienziati hanno anche valutato la possibilità di usare i ratti modificati come modello per lo studio di patologie neurologiche. Si sono concentrati sulla sindrome di Timothy, una malattia genetica e rara del neurosviluppo che comporta malformazioni anatomiche (anomalie facciali, fusione dita delle mani e dei piedi), disfunzioni cardiache e disordini psichiatrici (provoca una sorta di autismo). “Sappiamo che gli organoidi cerebrali derivati da cellule di pazienti con sindrome di Timothy sono più piccoli rispetto a quelli prodotti a partire da cellule di soggetti sani. Usando solo gli organoidi però non otteniamo alcuna informazione sulle ricadute da un punto di vista funzionale e comportamentale della patologia”, commenta Di Angelantonio. Gli autori dello studio hanno analizzato tre ratti in cui sono stati impiantati organoidi “sani” e li hanno confrontati con tre ratti in cui hanno impiantato tre organoidi prodotti con cellule di pazienti affetti da sindrome di Timothy. Hanno osservato che gli organoidi derivati da



pazienti e impiantati nei ratti avevano sviluppato il doppio dei dendriti rispetto a quelli presenti negli impianti prodotti a partire da cellule di persone non affette dalla condizione. I dendriti, oltre a essere più numerosi, erano anche più corti e presentavano una maggiore densità di “spine” (componenti fondamentali delle sinapsi) rispetto a quelli dei controlli. Tali differenze suggeriscono che le cellule coinvolte stiano ricevendo troppe informazioni da troppe altre cellule e questo può avere un enorme effetto sul loro comportamento.

“Con questo esperimento gli scienziati hanno dimostrato che il modello messo a punto permette di apprezzare le caratteristiche della patologia. Tale modello potrebbe essere un modo per portare avanti una ricerca preclinica human-based”, sostiene Di Angelantonio.

#### UN MODELLO PER LE MALATTIE RARE

Secondo la ricercatrice le potenziali applicazioni di questa piattaforma sono innumerevoli. “Penso prima di tutto alle malattie rare. Coinvolgono un numero molto limitato di pazienti e questo le rende particolarmente difficili da studiare e di scarso interesse per le case farmaceutiche. È molto difficile creare un modello animale per queste patologie e il sistema basato sugli organoidi potrebbe risultare rivoluzionario”.

Anche molte malattie del neurosviluppo neces-

sitano di modelli di laboratorio più adatti per poter essere comprese. Un esempio è la Sindrome X fragile, una condizione genetica rara che provoca disabilità cognitive, problemi di apprendimento e relazionali. La malattia è causata da una ripetizione trinucleotidica CGG all’interno del gene FMR1, che codifica per la proteina FMRP, coinvolta in importanti processi neuronali. “Il modello murino della malattia è un topo privo del gene FMR1”, spiega Di Angelantonio. “Con il tempo però è emerso che tale modello non funziona come dovrebbe: tutti i farmaci testati in laboratorio, che sono risultati efficaci sugli animali non lo sono stati altrettanto negli studi clinici di fase 1 condotti sugli esseri umani”.

#### POSSIBILI APPLICAZIONI PER LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

I ratti di Paşca potranno diventare anche un valido strumento per la ricerca sulle malattie neurodegenerative. “Può sembrare contro-intuitivo: gli organoidi mimano le prime fasi dello sviluppo cerebrale, mentre le malattie neurodegenerative sono quasi sempre associate all’invecchiamento. In realtà sta prendendo corpo un numero sempre maggiore di evidenze che mostra come le mutazioni genetiche coinvolte nella neurodegenerazione siano implicate anche nel neurosviluppo. I due processi, che si trovano agli antipodi (neurodegenerazione e neurosviluppo), sembrano essere strettamen-



te correlati”, dice Di Angelantonio. “Un’ipotesi plausibile per spiegare tale associazione è che alcuni difetti del neurosviluppo vengano compensati nel corso della vita, ma con l’avanzare dell’età, la perdita del controllo omeostatico

sul neurosviluppo, usando gli organoidi umani impiantanti nei ratti”.

#### LO SCREENING E IL REPURPOSING

Negli ultimi anni gli organoidi si sono rivelati una buona piattaforma per lo screening di farmaci. Se il modello messo a punto dai ricercatori di Stanford avesse successo, secondo Di Angelantonio, le nuove molecole potrebbero essere testate prima sugli organoidi cerebrali (riducendo così in parte le sperimentazioni sui topi) e poi su organoidi trapiantati nel cervello dei topi. “Un’altra applicazione interessante in termini di sviluppo farmacologico potrebbe essere il riposizionamento dei farmaci. L’uso di questi topi potrebbe far risparmiare tempo nel valutare se i farmaci approvati per una patologia possano essere efficaci anche con altre indicazioni”.

Si apre quindi la prospettiva di usare una piattaforma di screening più affidabile sia delle colture cellulari sia dei modelli animali, per una ricerca preclinica innovativa. ■

*“Un’altra applicazione interessante potrebbe essere il riposizionamento dei farmaci. L’uso di questi topi potrebbe far risparmiare tempo nel valutare se i farmaci approvati per una patologia possano essere efficaci anche con altre indicazioni”*

faccia riemergere tali difetti, che portano alla neurodegenerazione.

Sarebbe interessante osservare l’impatto delle mutazioni tipiche della neurodegenerazione

#### Aziende/Istituzioni

Università di Harvard, Columbia University, Allied Market Research, Istituto di nanotecnologie del Cnr, Società italiana Organi su Chip, IvTech, Biomimx, React4life, Iss, Politecnico di Milano, Politecnico di Torino, Ospedale San Raffaele, Università Campus Bio-Medico, Università Tor Vergata, Università Federico II, Università Ca’ Foscari, Parlamento europeo, Commissione europea, InSphero, TissUse, Mimetas, Università di Genova, MOAB, Università di Verona, Stanford University, Università di Roma La Sapienza, Istituto Italiano di Tecnologia