

Gli organoidi alla base delle terapie del futuro

La squadra del nuovo direttore del Vimm di Padova, Nicola Elvassore, ha approfondito lo studio delle cellule staminali pluripotenti per indagare le fasi iniziali dello sviluppo umano, aprendo scenari per intercettare le fasi iniziali delle patologie

L'ECCELLENZA

La prima fase, presentata a dicembre e che ha suscitato grandissimo interesse in tutto il mondo, si focalizza sullo studio delle cellule staminali pluripotenti per indagare le fasi iniziali, finora inaccessibili, dello sviluppo umano. A effettuare la ricerca nei laboratori patavini del Vimm è stato il team del professor Nicola Elvassore, docente di Ingegneria Chimica all'Università di Padova, e direttore scientifico appunto del Veneto Institute of Molecular Medicine.

"3D ECM-rich environment sustains the identity of naive human iPSCs" è il titolo del lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica "Cell Stem Cell" che ha permesso di identificare le componenti della matrice extracellulare che caratterizzano il microambiente proprio delle staminali pluripotenti umane: queste ultime, ottenute tramite un processo di reprogramming, cioè di "ringiovanimento", sono il corrispettivo in vitro di quelle che si trovano nell'embrione umano prima che si impianti nell'utero materno, e che successivamente si differenziano, dando vita ai vari organi. E una volta individuati i componenti della matrice è possibile "sfruttarli" per ideare un nuovo sistema di coltura tridimensionale e studiare la formazione della placenta, oppure le fasi iniziali dell'insorgere di patologie legate all'inattivazione del cromoso-

ma X e altri processi epigenetici che avvengono in quella precisa fase dello sviluppo umano, patologie che non possono essere riprodotte utilizzando altri modelli cellulari.

Il progetto in poche settimane ha avuto un'ulteriore evoluzione e ora l'attenzione del luminaire della ricerca, un cervello in fuga rientrato in Italia dopo anni di lavoro in prestigiosi Atenei tra cui quelli di Berkeley in California, Harvard a Boston, Londra e Shanghai, è rivolta agli organoidi.

L'APPROFONDIMENTO

«In questo momento - spiega Elvassore - stiamo utilizzando la conoscenza e la tecnologia che abbiamo sviluppato nel lavoro pubblicato a dicembre per generare gli organoidi, organi in miniatura tridimensionali che rappresentano il sistema nervoso centrale, in particolare il cervello. E nello specifico stiamo avanzando verso la creazione di brain organoidi, strutture di qualche millimetro che all'interno hanno diverse cellule che compongono sempre il cervello, come i neuroni, organizzati in un'architettura in 3D che ricorda quella di un tessuto umano. Dalle colture tridimensionali, infatti, riusciamo a generare organoidi che crescono, maturano, si organizzano e hanno molti aspetti sovrapponibili alla biologia e alla fisiologia umana, e quindi diventano un modello di studio interessante».

In futuro questa metodologia potrà essere applicata anche in altri ambiti come il cuore, il polmone, o il fegato. «Il metodo parte da uno stato di pluripotenza che è precedente all'impianto della blastocisti e questo fa sì che le cellule staminali che utilizziamo generino tutti i tessuti del nostro corpo, compresi quel-

li cardiaci ed epatici».

Ed entrando nei dettagli delle ricerche riguardanti il cervello, Elvassore annuncia di avere appena avviato un grosso progetto. «Si tratta di un ERC advanced grant, focalizzato sullo studio sempre di organoidi per approfondire una malattia del neurosviluppo che è la sindrome dell'X Fragile. Li creiamo partendo da cellule staminali che derivano da fibroblasti della pelle, o da cellule del sangue di un individuo, attraverso un processo di riprogrammazione: il Dna è una sorta di libro che rappresenta una sequenza e quindi andiamo a "scollare le pagine" che contengono le informazioni delle fasi di sviluppo embrionale, in modo da riaprirle, così facendo una cellula adulta si trasforma in una cellula staminale pluripotente, e da qui passiamo agli organoidi. E se quel soggetto ha una mutazione genetica, quest'ultima viene mantenuta anche nelle cellule riprogrammate e il passaggio fondamentale è che poi anche l'organoide si ammala e diventa un modello specifico del paziente. Uno studio ad hoc, quindi, perché l'informazione genetica è perfettamente mantenuta. Nella fattispecie per sviscerare la sindrome dell'X Fragile siamo costretti a riprogrammarle in uno stato staminale pluripotente di pre impianto ed è questa la grossa novità che stiamo lanciando, mentre in precedenza venivano generate cellule in stati staminali più avanzati: ora, quindi, le cellule sono più plastiche e pertanto possiamo cancellare la loro memoria epigenetica, riproducendo il modello di malattia in modo specifico, riuscendo a scoprire pure i meccanismi patologici che ne hanno provocato l'insorgenza in fase precoce dello sviluppo».

Con il team direttore scientifi-

co del Vimm collabora il gruppo di lavoro della professoressa Alessandra Murgia, docente del Dipartimento di Salute della Donna e del bambino dell'Università di Padova, referente del centro multidisciplinare X Fragile dell'Università di Padova, in modo da mettere insieme i dati clinici del paziente con il la conoscenza microscopica generata dal modello.

Nicoletta Cozza



In alto il professor Nicola Elvassore, sopra con il team di ricerca del Vimm

