

GLI ORGANOIDI

Hans Clevers

di GABRIELE BECCARIA

Sono ancora piccoli, non possiedono vasi sanguigni e nemmeno cellule immunitarie.

«Però le funzioni chiave ci sono tutte. E ci aiuteranno nella lotta a tante malattie, dai tumori fino al Covid».

Hans Clevers sta parlando degli organoidi. Scorrete le loro fotografie (le trovate su Internet), ingrandite e variamente colorate, a volte dai toni accesi e addirittura fosforescenti. Assomigliano ad apparizioni globulari e suggeriscono una segreta attività pulsante. Ricordano spugne o alludono alle silhouette di creature intrappolate nelle profondità marine. Disegnano contorni sinuosi oppure si espandono in infinite moltiplicazioni frattali. Per chi specialista non è, si manifestano in forma di macchie d'autore e di prove d'artista. Per gli specialisti come Clevers sono estrapolazioni del nostro "Io biologico" e promesse di meraviglie diagnostiche

e terapeutiche. Come suggerisce il termine vagamente gothic - "organoidi" - sono organi in miniatura. Per esempio, intestini, fegati e polmoni, oltre che pelle. Sono tutt'altro che copie perfette degli originali, eppure...

«Consideriamoli degli avatar», aggiunge subito Clevers e la parola, così cool, non fa che accrescerne la fascinazione. Se ci stiamo volentieri abituando all'idea di possedere avatar digitali, per rappresentarci adeguatamente nel cangiante universo del Web, non è lontana l'era in cui avatar cellulari, coltivati in laboratorio, rappresenteranno la nostra salvezza. Ci guariranno e, probabilmente, ci aiuteranno a prevenire malattie e i contagi di potenziali pandemie. Faranno da banco di prova per test personalizzati e, adeguatamente progettati e cresciuti, potrebbero essere trapiantati. Chi non vorrebbe, in caso di necessità, un perfetto organo di ricambio, su misura e a prova di rigetto?

Olandese, con una lunga car-

riera accademica alle spalle, pioniere nello studio delle cellule staminali dell'intestino, vincitore di numerosi premi e autore di oltre 600 articoli scientifici, Clevers è da appena tre mesi una delle menti al lavoro per la società Roche, in qualità - recita una voce del lunghissimo curriculum - di "Head of pharma research&early development", vale a dire responsabile della ricerca farmacologica. Proprio gli organoidi, di cui è considerato uno dei padri, rappresentano - e rappresenteranno - una nuova strada per creare i prossimi farmaci, mirati sull'individuo, sul suo DNA e sulle sue specifiche caratteristiche metaboliche. Con l'ulteriore e doppio vantaggio - è l'auspicio condiviso da un numero



Crescente di studiosi - di accorcio -

Sono ricostruzioni in laboratorio del nostro "Io biologico". Che ci permettono di manipolare tessuti e ricostruire quelli malati. Organi in miniatura cresciuti da staminali e che hanno le funzioni di quelli umani. Sono il banco di prova per le terapie più avanzate. Parla il loro ideatore

re i tempi di sperimentazione e di ridurre i costi.

Abbandonate le immagini che invitano alla contemplazione di un possibile futuro in cui potremo accedere a biobanche con tessuti e organi per cure rigenerative e trascurata, per qualche momento, la cascata delle spiegazioni tecniche, si arriva subito al punto. Spiega Clevers che la realtà degli organoidi è tutt'altro che aleatoria. Questi vivaci frammenti e questi potenziali cloni sono già al lavoro per noi e la lotta alla fibrosi cistica è l'esempio di un'impresa in progress.

«Attualmente - racconta Clevers - la dimostrazione è data da un progetto europeo». Siglatò Hit-Cf, è un consorzio di università, laboratori e aziende con lo scopo di ideare trattamenti personalizzati a chi soffre di questa malattia ereditaria dal doppio volto. È terribile per chi ne è colpito, a causa dell'eccesso di muco che ostruisce i polmoni e spesso invade anche altri organi, con effetti a catena, dolorosi e sempre più invalidanti. È invece interessante come modello di studio per i ricercatori, perché contiene molti enigmi, racchiusi nella scatola nera della sua peculiarità: alla base ci sono le oltre 2 mila mutazioni del gene Cfr e questa sconcertante variabilità fa sì che soltanto in alcuni casi i farmaci oggi in uso dimostrino di essere efficaci, mentre in presenza di altre alterazioni, più rare, tutte le strategie terapeutiche continuano a rivelarsi inutili.

È in Olanda, da oltre un decennio, nell'istituto Hub, a Utrecht, a lungo diretto da Clevers, che ha visto la luce la strategia ora sostenuta dall'Unione Europea. «Individuare i gruppi di pazienti che non sono qualificabili per le cure standard e utilizzare gli organoidi per ciascuno di loro, testando possibili alternative», spiega Clevers. In questi casi si cercano inediti bersagli molecolari, che finora sono sfuggiti ai farmaci disponibili, e i test vengono realizzati a

partire dalle cellule dei malati stessi. «Eseguiamo una biopsia dall'intestino e ne facciamo crescere uno mini in laboratorio. In questo modo è possibile valutare la risposta di potenziali nuovi trattamenti». Talmente mini da raggiungere, sì e no, il diametro di una matita e tuttavia da essere pienamente efficiente e in grado di rispondere, con le sue reazioni, alle sollecitazioni dei biologi, dei genetisti e dei medici.

«Quello degli organoidi rappresenta un settore complesso, il cui sviluppo è stato lento e di cui soltanto di recente è stato compreso davvero tutto il potenziale», osserva Clevers. Tanto che lui, in numerose occasioni, ha ricordato la propria solitudine di ricercatore, quando, agli inizi della carriera, circa 35 anni fa, si

inoltrava in un territorio ancora inesplorato, lasciandosi alle spalle altri obiettivi di indagine che a molti colleghi sembravano ben più concreti. «Gli organoidi di laboratorio - dice - appartengono a due categorie distinte. Ci sono quelli derivati a partire dalle cellule staminali epiteliali, che si trovano nella maggior parte dei nostri organi, e quelli, invece, derivati dalle cellule staminali note come Ips, le pluripotenti». Sono le Ips a essere generate artificialmente così da ottenere tessuti "a richiesta", compresi mini-cuori e mini-cervelli, e che sono considerate l'emozionante frontiera della medicina rigenerativa. Non a caso la loro scoperta - ricorda Clevers - ha conferito il Premio Nobel al biologo giapponese Shinya Yamanaka.

Altrettanto decisiva ed emozionante, comunque, è la prima categoria, quella originaria, portata alla luce da Clevers e dal suo team. A partire da esili "mucchiotti" di cellule si creano piccole "parti" di noi: l'intestino, come avviene nelle ricerche sulla fibrosi cistica, e poi, in altrettante conformazioni tridimensionali, la pelle oppure

il fegato, lo stomaco o i polmoni.

Si possono far crescere tessuti sani e altri a partire da campioni malati, così da riprodurre processi differenti e paralleli e ogni organoide, poi, è l'oggetto di una serie di analisi condivise in tanti laboratori nel mondo: come reagisce, o non reagisce, a una sostanza o a un cocktail di medicine e come può essere eventualmente ripara-

to attraverso la potenza del "gene editing", vale a dire la tecnica di taglia e incolla del genoma che grazie alla scoperta delle sequenze Crispr nel DNA ha fatto vincere il Nobel a Isabelle Charpentier e Jennifer Doudna.

«Un altro obiettivo è e sarà lo studio del cancro», osserva Clevers. «Diventa infatti possibile far crescere i tumori e analizzarne i processi». Un settore di studio ancora più sfidante, dato che - come è diventato via via evidente negli ultimi anni - ogni tumore nasce e cresce in un habitat specifico, che è quello prodotto dalle labirintiche interazioni all'interno dell'organismo umano. Ignorare un simile network di azioni e reazioni, in costante conflitto, significa smarrire una serie di indizi e di elementi necessari sia alla diagnosi sia alla cura. Ecco perché la tecnologia degli organoidi dovrà compiere ulteriori salti e richiederà, aggiunge Clevers: «Tempi più lunghi di coltivazione e di crescita».

Intanto, però, si stanno collezionando successi significativi. Gli organoidi hanno già permesso di raccogliere una sorta di archivio biologico sul tumore del colon retto e di dare luce verde a uno screening allargato. Lo scopo è identificare un gruppo di bersagli terapeutici e di passare, rapidamente, a immaginare come costruire "armi" anticancro più intelligenti.

Al cuore di tutto, quindi, appare una costante. Utilizzare gli organoidi come super-lente con cui

osservare il progredire di una patologia e come palcoscenico dove mettere alla prova tante molecole, una dopo l'altra, con un approccio considerato affidabile e veloce. Se i farmaci, soprattutto quelli di ultima generazione, tendono a essere sempre più cari, è perché il processo con cui vengono individuati, testati e finalmente validati è non solo necessariamente lungo, ma terribilmente accidentato. E, ricco di incidenti. In media - rivelano, impietose, le cifre - il 90% di quelli messi alla prova fallisce in qualche fase dei test e non si materializzerà mai sul mercato. Gli organoidi - si augura, perciò, Clevers - potrebbero rappresentare una soluzione a un problema da sempre dibattuto e sul quale ci si continua a scontrare. Relativamente facili da generare, con costi contenuti, facilmente moltiplicabili e conservabili per lunghi periodi, «sono indicati per verificare i livelli di sicurezza e di tossicità». E, inoltre, «potrebbero un giorno arrivare a rimpiazzare i test sugli animali, oltre che trasformare quelli che si realizzano sugli esseri umani».

Ora la sfida è rendere queste pulsanti mini-repliche di noi stessi decisamente più sofisticate e ancora più simili agli organi che l'evoluzione ci ha consegnato attraverso le istruzioni contenute nel DNA. Fino a renderli, chissà, indistinguibili a tutti gli effetti dagli originali. È l'universo futuribile che nel gergo della ricerca è rappresentato dagli "organs-on-a-chip". Coltivati con mix di fattori di crescita, costruiti con tecnologie 3D, interconnessi in reti digitali, gli organoidi di prossima generazione saranno in grado di svelare la complessità biologica che ancora elude molte osservazioni, costrette a una snervante settorialità: mentre le strutture e le funzioni diventeranno evidenti in ogni particolare, si chiariranno anche le relazioni tra un organo e un altro. E allo stesso tempo si potrà riprodurre la ricchezza cellulare di ciascuno. La medicina personalizzata, a quel punto, potrebbe davvero diventare addirittura una pratica standard. Considerata normale.

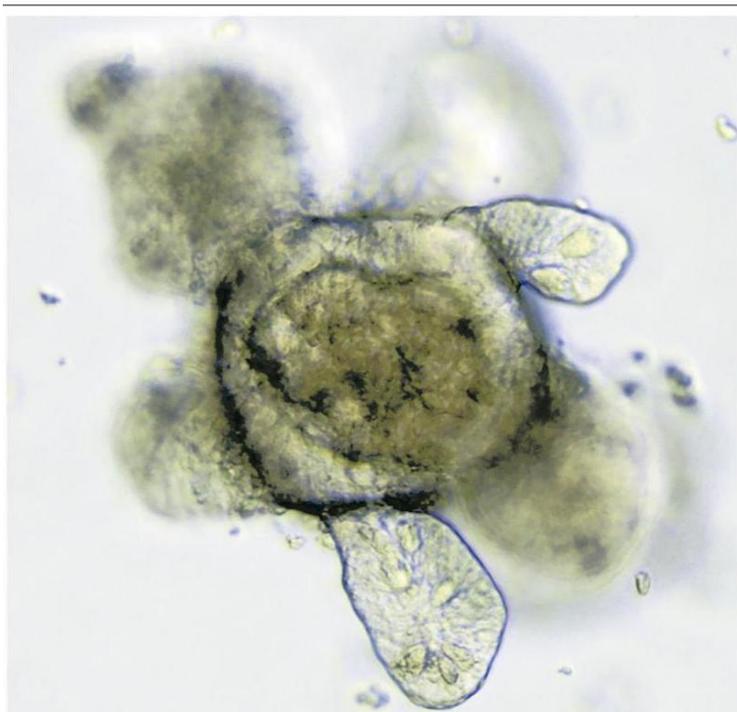
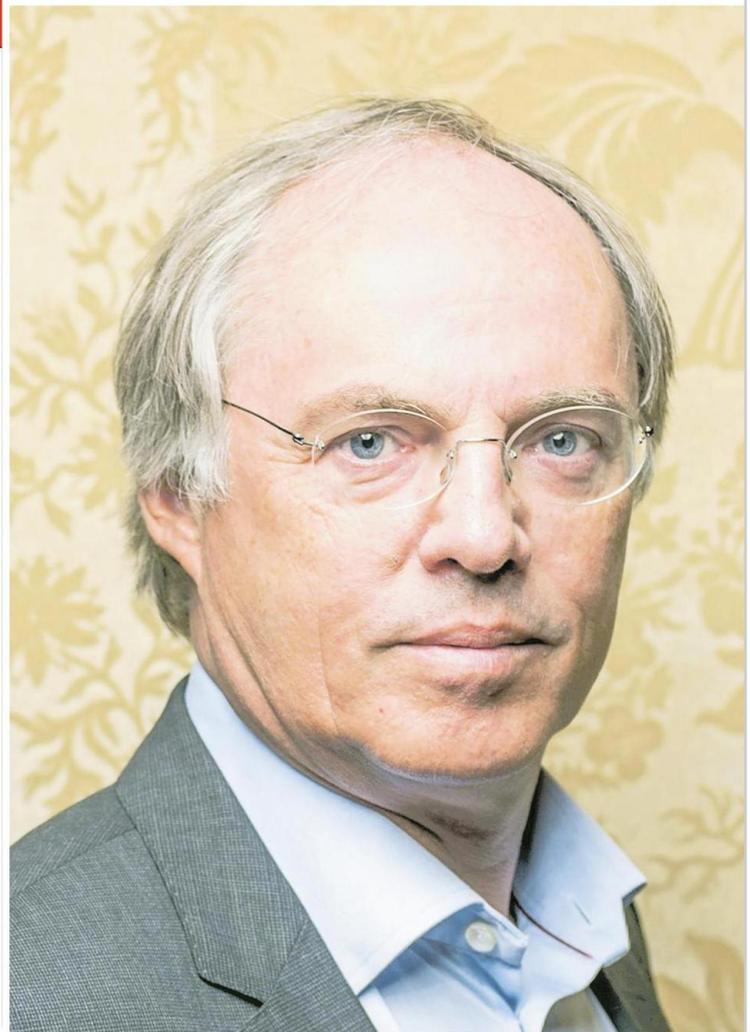
Ma gli organoidi, come sembrano suggerire le loro forme sognanti, celano opportunità multiple. E non smetteranno di sorprenderci. Tra le loro manifestazioni più recenti ci sono i mini-pancreas in vitro, destinati a migliorare i trattamenti dei diabetici, i mini-cervelli dotati di occhi rudimentali, con cui generare cornee e retine per

chi soffre di forme degenerative della vista, e anche i mini-stomaci che consentono di analizzare l'impatto del Covid-19 sul sistema gastrointestinale. «Le applicazioni - commenta Clevers - saranno sempre più numerose».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'EVENTO

Hans Clevers è stato uno dei protagonisti del Tabouk Festival 2022, la kermesse ideata e diretta da Antonella Ferrara che si è tenuta a Taormina dal 16 al 20 giugno. Il biologo olandese, pioniere nel campo degli organoidi, è stato premiato con il Tabouk Da Vinci Award 2022 per le sue ricerche d'avanguardia, domenica 19 giugno, durante la sessione dedicata al futuro della scienza medica intitolata "Dalle terapie avanzate agli umanoidi, le nuove frontiere". L'evento si è interrogato sulle caratteristiche della verità scientifica e sulle ragioni di uno scetticismo sempre più diffuso. Al centro l'incontro con Clevers e la sua lecture "Lo sviluppo degli organoidi per la ricerca sul cancro: un metodo scientifico straordinario". Il Festival di questa edizione era dedicato proprio al controverso tema della verità, dalla ricerca scientifica arrivando alle arti, fino alle realtà della geopolitica.

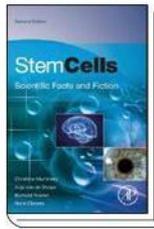


In vitro
Un organoide intestinale 3D cresciuto da cellule staminali. È una versione semplificata e miniaturizzata di un organo

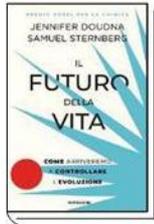
CHI È

Hans Clevers, olandese, nato nel 1957, è biologo di formazione: professore alla Utrecht University, ha diretto i laboratori dell'Hubrecht Institute. Attualmente è alla guida del Roche Pharma Research and Early Development dopo una lunga carriera come ricercatore. Autore di oltre 600 articoli scientifici, è considerato tra i massimi esperti al mondo nel settore degli organoidi. È membro della Royal Dutch Academy of Sciences e della Royal Academy di Londra e fa parte del board di numerose istituzioni, tra cui il Francis Crick Institute di Londra.

DA LEGGERE



Stem Cells: Scientific Facts and Fiction di Mummy, van de Stolpe, Roelen e Clevers, Academic Press, 2021 (terza edizione), 96€, pp. 424, lingua inglese



Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione di Doudna e Sternberg, trad. di Parizzi, Rizzo, Mondadori, 2022, 22€, pp. 312