

MEDICINA, SCIENZA E RICERCA

UN IDROGEL RIVOLUZIONARIO DARÀ FORMA AGLI ORGANOIDI?

Una nuova tecnica messa a punto presso l'**università di Padova** sembra capace di istruire l'insieme di cellule e quindi indurne attività e proprietà

■ Giulia Annovi

Il nome "organoidi" richiama l'idea di un insieme di cellule che ricalcano la forma di un organo. Ma tali modelli che riproducono in vitro la struttura tridimensionale di organi e tessuti umani, spesso sono proprio privi della capacità di riprodurre la forma degli organi. Ciascun organo del nostro corpo ha una sua forma caratteristica che concorre alla peculiare funzione dell'organo stesso. Tralasciare la forma, significa mimare con meno perfezione la funzione. Per superare il limite che ancora rallenta lo sviluppo e la piena funzionalità degli organoi-

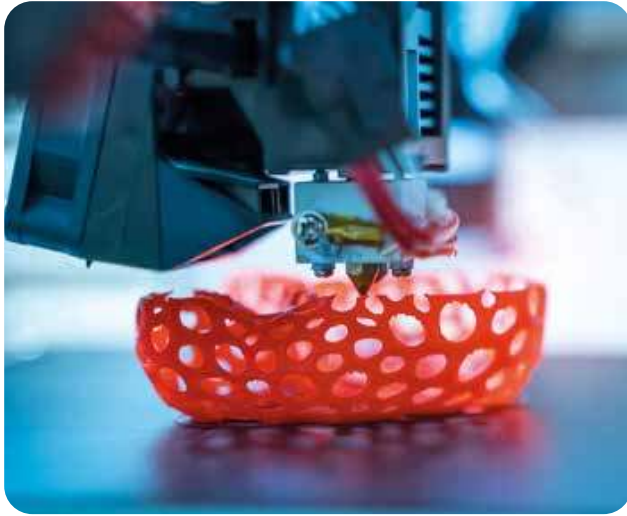
dova, ha chiamato la tecnica "hydrogel-in-hydrogel live bioprinting". Si tratta di una nuova tecnica di stampa biologica tridimensionale in grado di modificare la forma delle matrici in cui sono coltivati gli organoidi per influenzarne la crescita, la forma e quindi l'attività. La forma influenza largamente l'attività e la funzione cellulare. Riuscire a intervenire sulla forma significa, quindi, aprire nuove prospettive per lo studio di attività cellulari in sistemi complessi, come quelli degli organoidi. Finora, infatti, l'unica alternativa possibile per poter indagare attività cellulari specifiche era il ricorso a modelli animali.

"In laboratorio gli organoidi si sviluppano per un meccanismo di auto-assemblamento, durante il quale formano delle strutture sferoidali la cui forma finora è poco controllabile"

GLI ORGANOIDI E IL PROBLEMA DELLA FORMA

Ma perché il controllo della forma degli organoidi è una sfida ancora aperta? In laboratorio, gli organoidi si sviluppano per un meccanismo di auto-assemblamento, durante il quale formano delle strutture sferoidali la cui forma è poco controllabile. Il limite è dato principalmente dal fatto che gli organoidi crescono all'interno di matrici tridimensionali solide (chiamate hydrogels) che sono inaccessibili dall'esterno e la cui forma è difficilmente modificabile. L'unica strada percorribile per intervenire sulla forma è quella che permette di modificare l'ambiente che circonda gli organoidi. A patto che l'intervento possa essere effettuato in qualsiasi momento durante la crescita degli organoidi. Finora, infatti, si poteva controllare forma geometrica e proprietà meccaniche dell'hydrogel solo nella prima fase di fabbricazione del supporto. Un limite che impedisce di seguire l'evoluzione della coltura dell'organo in vitro. Quest'ultima è, infatti, largamente influenzata da stimoli biomeccanici e biochimici provenienti dall'ambiente circostante, forniti in determinate finestre temporali.

di nella ricerca biomedica e traslazionale, un gruppo di ricerca di **Padova** ha trovato una soluzione in una nuova applicazione della stampa biologica tridimensionale. Il Team di ricerca del laboratorio di Nicola Elvassore, direttore scientifico dell'Istituto veneto di medicina molecolare e professore ordinario dell'**Università di Padova** e di Anna Urciuolo, responsabile del laboratorio di ingegneria neuromuscolare dell'Istituto di ricerca pediatrica Città della Speranza e ricercatrice dell'**Università** di Pa-



DARE FORMA ALL'AMBIENTE

Lo studio recentemente pubblicato sulla rivista *Nature Communications* ha dimostrato che è possibile controllare la forma degli organoidi. Il gruppo di **Padova** ha dimostrato che si può sfruttare un hydrogel che si assembla in modo dinamico, cioè che può cambiare forma. A guidare il cambiamento di forma è la luce. Per illuminare il gel si usa un laser con una frequenza d'onda nel vicino infrarosso. L'elemento base che costituisce l'idrogel di nuova invenzione è un polimero fotosensibile, che forma o rompe legami con una matrice solida utilizzata comunemente per la cultura degli organoidi. A determinare il cambiamento dei legami con la matrice di partenza è l'assorbimento di due tipi differenti di fotoni.

Cambiare la struttura delle maglie che costituiscono la matrice significa modificare la forma del supporto in cui crescono le cellule. Nello studio si parla di "live bioprinting" perché gli effetti dei mutamenti dinamici della matrice si possono seguire in tempo reale. Basta, infatti, osservare gli organoidi tramite tecniche di imaging.

UNA TECNICA VERSATILE

Per dimostrare la stabilità e l'efficacia di tale matrice dinamica, i ricercatori di **Padova** hanno deciso di testare vari tipi di organoidi e diverse condizioni di coltura. L'utilizzo del hydrogel-in-hydrogel live bioprinting ha permesso così di dimostrare come la forma degli organoidi sia in grado di regolare processi biologici come dimensione, forma, identità cellulare, migrazione e morfogenesi. In particolare, una matrice dinamica influisce sulla direzione di crescita dei prolungamenti dei

neuroni del midollo spinale. Consente, inoltre, una corretta maturazione di alcune tipologie cellulari, come quelli epatiche e intestinali. Gli organoidi, se dotati di una sovrastruttura geometrica costituita da un hydrogel dinamico, acquisiscono la corretta morfologia.

Infine, per la prima volta è stato possibile controllare la crescita di un modello tridimensionale di polmone per mimarne la morfogenesi durante lo sviluppo embrionale.

LE FUTURE APPLICAZIONI

Tale tecnologia ha il potenziale per migliorare gli attuali metodi di modellazione di organi in vitro. Il design di strutture, forme e compartimenti che concorrono alla maturazione cellulare all'interno degli organi, è una condizione essenziale per creare un modello in vitro funzionale e affidabile.

L'hydrogel-in-hydrogel live bioprinting ispirerà anche la creazione di modelli innovativi per lo studio di complessi processi dinamici, che coinvolgono più cellule. Quindi, un'applicazione attesa è senz'altro la creazione di organoidi più evoluti e più utili ai fini della ricerca.

L'hydrogel-in-hydrogel live bioprinting apre la possibilità unica di modulare nel tempo e con precisione, tramite segnali ambientali, complesse risposte cellulari in strutture simili a organi 3D. Per esempio, la comprensione della direzione di crescita degli assoni neurali è di straordinaria importanza durante la rigenerazione del midollo spinale. La possibilità di creare un modello tridimensionale in vitro apre nuove prospettive per una caratterizzazione e una comprensione più approfondite dei principali attori che regolano la crescita degli assoni.

Infine, la tecnologia del hydrogel-in-hydrogel live bioprinting apre nuove prospettive anche sugli organoidi tumorali. I ricercatori di **Padova** hanno osservato come le proprietà meccaniche influiscono sulla migrazione cellulare in organoidi tumorali. Indagare l'attività che è coinvolta nella formazione di metastasi tramite modelli in vitro permetterà di approfondire la conoscenza degli stimoli che promuovono la migrazione delle cellule tumorali.

Non da ultimo, l'hydrogel-in-hydrogel live bioprinting riporta il termine "live" in quanto permette di eseguire immagini dal vivo di colture 3D simili a organi. Un punto di vista inedito. ■

Aziende/Istituzioni
Università di Padova