



ANGELO MONNE

## Uno stomaco artificiale per combattere l'ulcera

The Economist, Regno Unito

Un gruppo di ricercatori ha creato un "organoide gastrico" a partire da cellule staminali. Servirà a studiare le malattie dello stomaco e a capire come si forma l'organo nell'embrione

Poco più di un anno fa alcuni ricercatori austriaci hanno annunciato con grande clamore di aver trasformato delle cellule staminali pluripotenti indotte (ottenute a partire da cellule della pelle e non da embrioni) in cosiddetti organoidi. Anche se non sono organi veri e propri, gli organoidi hanno alcune caratteristiche scientificamente utili in comune con gli organi, come le cellule di cui sono fatti e i tratti anatomici. Madeline Lancaster, coordinatrice dello studio all'Istituto di biotecnologia molecolare di Vienna, aveva lavorato sull'organo principale: il cervello.

Ma il suo organoide non era il primo. Il primato, che risale a un paio di anni prima ed è passato perlopiù sotto silenzio, spetta a una parte del corpo più umile: l'intestino. Gli "intestinoidi" sono stati creati nel labo-

torio di James Wells, del Cincinnati children's hospital medical center, in Ohio, nel 2011. Oggi un altro gruppo di ricercatori dello stesso laboratorio ha prodotto un terzo tipo di organoide: su Nature, Kyle McCracken e i suoi colleghi hanno annunciato di aver creato uno stomaco.

Come l'intestino, ma a differenza del cervello, lo stomaco si sviluppa da uno strato dell'embrione chiamato endoderma (mentre il cervello dall'ectoderma). Lo stomaco è stato scelto per capire meglio lo sviluppo endodermico, perché quando l'équipe di ricerca ha cominciato lo studio, i dettagli sulla genesi dello stomaco erano ignoti. Il motivo più pratico, invece, è l'assenza di un buon modello animale per studiare le patologie dello stomaco (ulcera peptica e tumore) causate dal batterio *Helicobacter pylori*: visto che tra il 15 e il 20 per cento della popolazione soffre di ulcera almeno una volta nella vita e il 2 per cento si ammala di tumore, è una grave lacuna nell'arsenale della ricerca biomedica. Gli organoidi gastrici umani, come li chiamano il dottor McCracken e i suoi colleghi, potrebbero contribuire a colmare questo vuoto.

Il processo tramite cui un ovulo fecondato si trasforma in un animale, una perso-

na o altro è regolato dalle proteine chiamate fattori di crescita, che stimolano o sopprimono le funzioni di certi geni. Dosando opportunamente queste proteine e qualche altra sostanza chimica tra cui l'acido retinoico, importante in molti processi di sviluppo, si possono indirizzare le cellule staminali in modo da ottenere un particolare tipo di tessuto. Ed è proprio quello che ha fatto l'équipe del dottor McCracken.

Anche se sapevano poco dell'origine dello stomaco, i ricercatori sospettavano il coinvolgimento di elementi che contribuiscono alla formazione di altri organi, in particolare il fattore di crescita dell'epidermide (Egf), i fattori di crescita dei fibroblasti (Fgf), le proteine morfogenetiche ossee (Bmp, un altro tipo di fattore di crescita) e la Wnt, una via di segnalazione cellulare.

### Un modello contro l'*H. pylori*

Come chef che mettono a punto una ricetta, i ricercatori hanno aggiunto alle cellule staminali un tocco di questo e un pizzico di quello per farle diventare ciò che volevano. Per cominciare hanno scoperto di poter trasformare l'endoderma in un "generico intestino anteriore" (che può diventare stomaco o esofago) favorendo l'attività di determinate varianti di Fgf e Wnt e inibendo le Bmp. Poi hanno capito che per trasformare l'intestino anteriore in stomaco bisognava aggiungere dell'acido retinoico. Infine hanno scoperto che una punta di Egf produce l'epitelio, che riveste lo stomaco e secerne gli enzimi digestivi.

Dopo cinque settimane, il risultato esaminato al microscopio sembrava un vero tessuto gastrico. La conferma è arrivata quando l'équipe ne ha analizzato il profilo trascrizionale, cioè l'insieme delle molecole messaggere copiate dai geni di una cellula che le dicono quali proteine produrre. I profili degli organoidi corrispondevano a quelli di uno stomaco naturale.

Per molti, le staminali pluripotenti indotte hanno un brillante futuro nella riparazione dei tessuti usurati e addirittura, se gli organoidi aiuteranno a creare organi veri, nella sostituzione di intere parti del corpo malate o danneggiate. Nell'immediato, sono un passo avanti nell'analisi diagnostica, soprattutto grazie alla possibilità di fare esami che in passato erano complessi o impossibili. McCracken ha dimostrato che i suoi organoidi offrono un utile modello per studiare l'interazione tra *H. pylori* e tessuto gastrico umano. ♦ *sdf*