

Moab, una giovane società biotech milanese, sta cercando di sviluppare un modello in vitro per sostituire gli studi molto costosi di tumorigenicità in vivo sulla valutazione della sicurezza delle cellule staminali ematopoietiche umane geneticamente modificate. Un obiettivo ambizioso

# ORGANOIDI E BIOREATTORI LE FRONTIERE SCIENTIFICHE



di **SARA MORACA**

**A**lcune malattie monogeniche legate al sangue, come l'anemia falciforme, la talassemia e le immunodeficienze primarie, hanno il potenziale per essere curate con cellule staminali ematopoietiche umane modificate tramite gene editing. Ma se l'editing genetico delle staminali ematopoietiche - utilizzando tecnologie innovative tra cui la tecnologia CRISPR - offre un alto livello di precisione, potrebbe anche generare cellule con potenziale oncogeno. La sfida scientifica, dunque, è ancora da vincere.

Attualmente, gli studi con modelli animali per valutare la tumorigenicità dei prodotti modificati dal genoma sono un requisito normativo, ma sono lunghi, costosi, richiedono l'uso di un gran numero di animali e non sono sempre in grado di garantire un livello adeguato di protezione umana. Questa sfida è stata colta da MOAB, giovane società biotech che ha sede a Milano, presso Hub-Initio, grazie alla vincita del bando Crack-it con un progetto sviluppato da un team multidisciplinare di ricercatori coordinati da Manuela T. Raimondi, docente di bioingegneria al **Politecnico di Milano**.

Sponsorizzata da Bayer, Novartis e Takeda, la sfida mira a sviluppare in due fasi un modello in vitro per sostituire gli studi di tumorigenicità in vivo sulla valutazione della sicurezza delle cellule staminali ematopoietiche umane geneticamente modificate con gene editing. «Il progetto

nasce con l'obiettivo di creare una tecnologia e metodiche che permettano di trasferire sul piano industriale le nostre attività sperimentali. Questo prevede fin da subito il coinvolgimento dei partner verso un obiettivo ambizioso e comune: infondere nel paziente una terapia cellulare basata su staminali modificate geneticamente e sicure, che non causeranno tumori», spiega Alessandro Rotilio, ad di MOAB.

I bioreattori miniaturizzati sviluppati da MOAB permettono di superare uno dei principali problemi che ha caratterizzato l'ingegneria dei tessuti, ovvero la possibilità di ricreare e monitorare il processo di perfusione interstiziale di tessuti naturali come il midollo osseo e il linfonodo. Questo perché la coltura avveniva all'interno di bioreattori di grandi dimensioni, che ne impedivano l'ossigenazione omogenea e il monitoraggio in real time. «Abbiamo cambiato paradigma e sviluppato una lastra per microscopia, su cui sono state montate tre camere di coltura miniaturizzate per garantire anche la ripetibilità», spiega Raimondi. La tecnologia è già stata testata durante anni di studio di Raimondi e colleghi e può ottenere in vitro una risposta ai farmaci paragonabile a quella osservata negli animali, nei campi della chemioterapia per le metastasi, delle cellule staminali per la terapia della neurodegenerazione e nella terapia cellulare per la distrofia muscolare.

La sicurezza è solo uno dei vantaggi della tecnologia proposta. Nel migliore degli scenari, infatti, le aziende avranno una riduzione del 75% dei costi legati ai test preclinici e del 50% del time to market per molti nuovi farmaci biologici.

Lo sviluppo di un nuovo farmaco dura dieci anni e costa almeno un

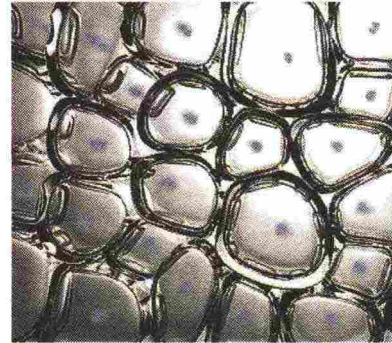
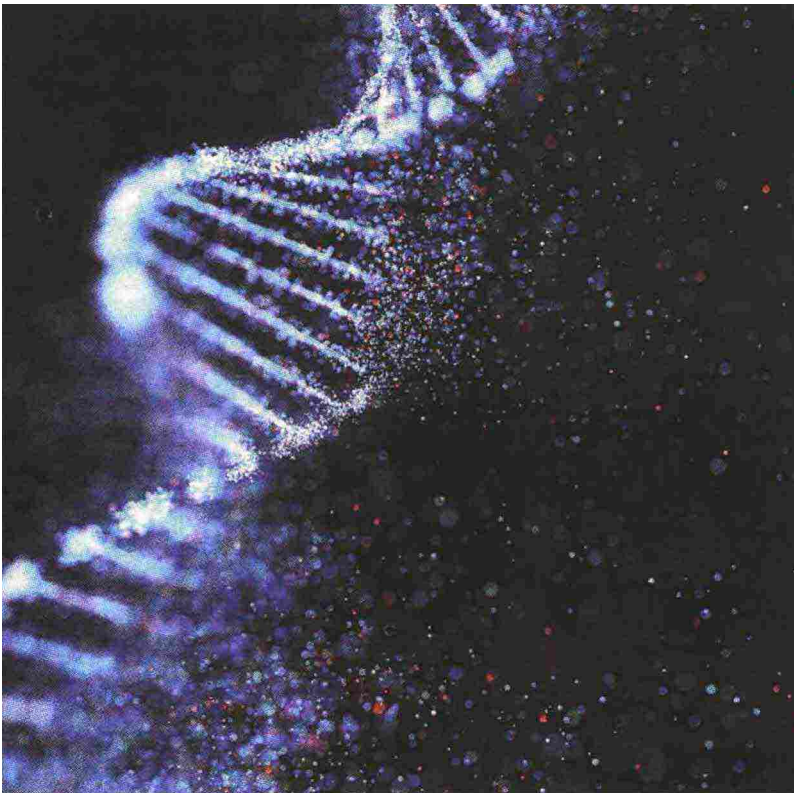
miliardo di euro, le aziende non sono sempre in grado di sostenere questi costi. Infatti, lo sviluppo di un agente terapeutico radicalmente nuovo, sia un farmaco chimico tradizionale o un biofarmaco avanzato come una terapia a base di cellule staminali, è sottoposto ad approvazioni normative basate su tre fasi: scoperta di laboratorio in vitro, test preclinici in vivo e sperimentazione clinica sui pazienti. Attualmente, tra diecimila nuovi agenti terapeutici, solo uno arriva sul mercato sotto forma di nuovo farmaco commercializzato. Pertanto, lo sviluppo di farmaci è attualmente un processo con una percentuale di fallimento complessivo pari al 99,9%. Di cui il 96,4% è dovuto al fallimento della fase di test preclinici, poiché l'efficacia del farmaco misurata in vitro è raramente confermata nell'animale.

«Uno dei problemi principali è che i test in vitro richiesti dagli enti regolatori sono obsoleti», chiarisce Raimondi. Si tratta spesso di un piattino di coltura in cui è presente una singola popolazione cellulare; il farmaco da testare viene aggiunto al terreno di coltura e viene misurata l'attivazione prevista di marcatori cellulari specifici. «Tuttavia, in questa condizione di coltura in vitro semplificata, il farmaco induce una risposta cellulare che non è rappresentativa della risposta in vivo, che si basa su interazioni cellulari che si verificano in ambienti tridimensionali, tra diverse popolazioni cellulari, e mai limitatamente a quella indrizzata dal farmaco», continua Raimondi. Si stanno quindi sviluppando tecniche di coltura più realistiche come organoidi, sferoidi e coltura in bioreattori umanizzati. Questi strumenti consentirebbero anche di rispondere meglio all'attuale normativa europea che spinge verso una ri-

duzione della sperimentazione animale, che resta comunque insostituibile per verificare la sicurezza dei farmaci. «Con questo progetto stiamo scrivendo un nuovo capitolo sulla sicurezza degli approcci di gene editing e delle biotecnologie del futuro», conclude Rotilio.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## La tecnologia sembra promettere sicurezza e risparmio di tempo



Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

165929