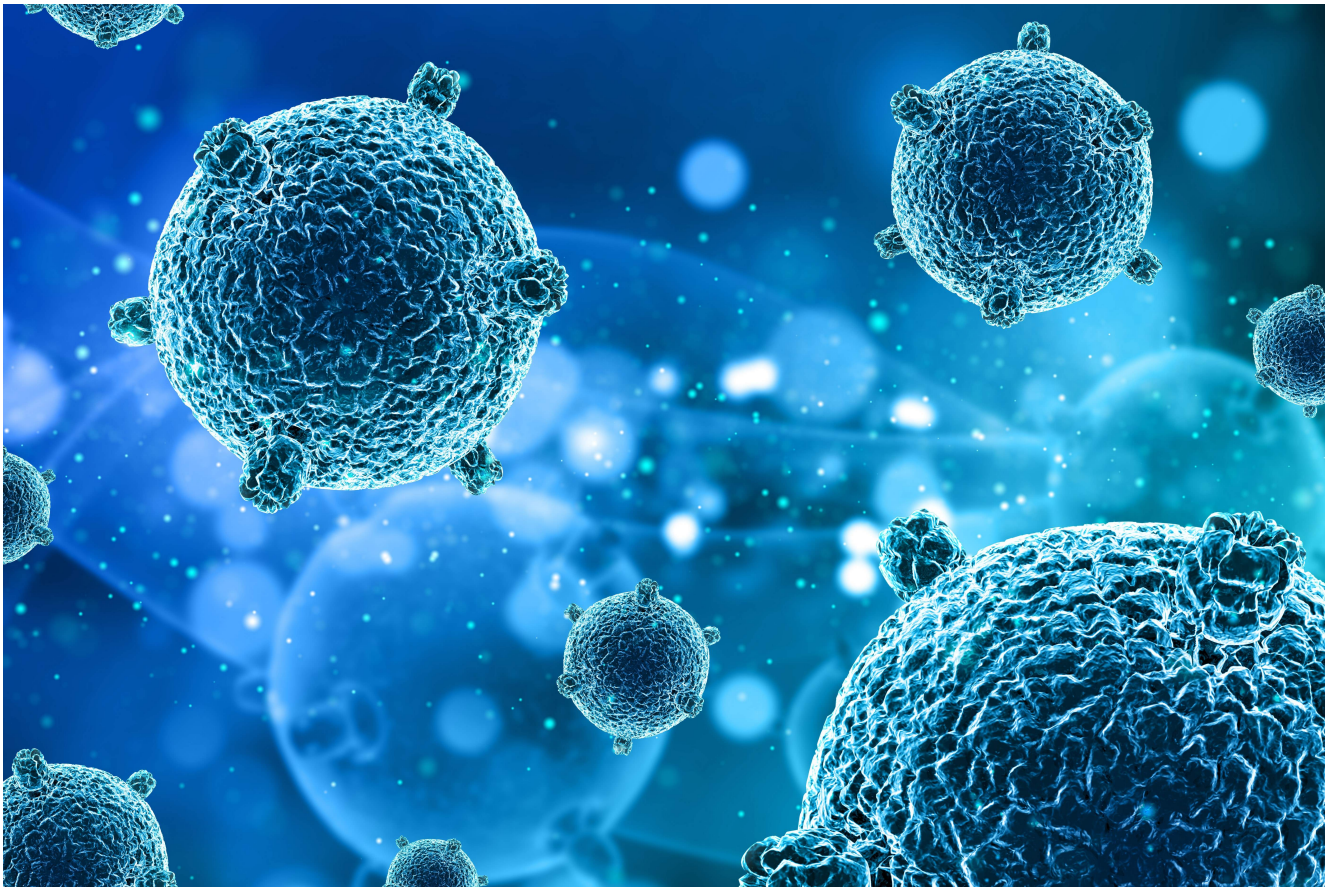
S&V FOCUS | Organoidi cerebrali umani: quali ricerche?



I progressi della ricerca sulle cellule staminali e l'uso di tecnologie di ultima generazione hanno consentito la realizzazione di modelli tridimensionali di organi, c.d. organoidi, da utilizzare per numerose applicazioni in biomedicina e biotecnologia, in particolare per la ricerca di nuove terapie. Si spera che gli organoidi possano fornire una fonte alternativa di organi da destinare al trapianto e sostituire gli animali nelle sperimentazioni, soprattutto in quelle più dannose per l'animale.

Le numerose applicazioni attuali e future sollevano però rilevanti interrogativi etici e giuridici, legati, ad esempio, ai profili del consenso informato alla donazione di cellule, alla privacy, allo status morale e legale, all'uso

dell’editing genetico, alla creazione di chimere, al trapianto, alla commercializzazione, alla brevettabilità, al potenziale uso improprio dell’organoide, alla ricerca e alla possibile distruzione di embrioni umani per ottenere cellule staminali.

Le principali preoccupazioni etiche riguardano, in particolare, la ricerca su organoidi cerebrali umani, e cioè modelli in miniatura del cervello umano coltivati in vitro. La ricerca sui mini-cervelli sta consentendo lo studio dello sviluppo neurologico e la ricerca su malattie neurodegenerative e psichiatriche: gli organoidi cerebrali consentono di indagare, infatti, i complessi processi del cervello, senza interferire con la sua integrità anatomo – funzionale. Ciò non sarebbe possibile utilizzando modelli animali, principalmente a causa della differente complessità e fisiologia. Sono stati, così, sviluppati vari organoidi cerebrali, tra cui organoidi del prosencefalo, del mesencefalo, dell’ipotalamo e dell’intero cervello.

L’organoide cerebrale è in grado di riprodurre diversi tipi di cellule nervose, ma anche l’architettura stessa dell’encefalo umano; non può invece sviluppare autonomamente vasi sanguigni e apparati sensoriali. Per tale motivo gli scienziati hanno tentato il trapianto nella corteccia cerebrale degli animali. Ma in tali casi, l’organoide potrebbe influenzare l’attività dell’organismo ricevente? In uno studio del 2018, pubblicato su *Nature Biotechnology,* i ricercatori dell’Università della California hanno dimostrato che gli organoidi di cervello umano sono in grado di creare connessioni con il cervello dell’animale e di rispondere a stimoli visivi; l’anno successivo è stato pubblicato su *Stem Cells* un articolo che riportava la creazione di organoidi la cui attività elettrica cerebrale veniva paragonata a quella di un feto di 12 settimane; nel 2022 *Nature* riportava la notizia di organoidi cerebrali trapiantati sull’animale, cresciuti fino a occupare circa un terzo dell’emisfero del cervello dell’organismo

ospite. Alla luce di queste ricerche è possibile parlare di "potenziamento cognitivo" degli animali? La "umanizzazione" dell'animale può portare al superamento dei confini tra le specie, attraverso la creazione di entità biologiche ambigue?

Le principali preoccupazioni sugli organoidi cerebrali riguardano il fatto che questi organi in miniatura costituiscono entità neurali di origine umana, che potrebbero in un prossimo futuro, visti i rapidi sviluppi della ricerca, avere caratteristiche sempre più umane e capacità cognitive. Sebbene i ricercatori non abbiano direttamente lo scopo di sviluppare organoidi senzienti, ciò potrebbe comunque verificarsi come una conseguenza indiretta: gli organoidi potrebbero avere una coscienza, provare dolore, rispondere agli stimoli o persino acquisire esperienze. Tali possibilità aprirebbero scenari molto preoccupanti.

Un recente articolo pubblicato su *Bioethics,* dal titolo "*Weighing the moral status of brain organoids and research animals*" affronta nello specifico la tematica degli organoidi cerebrali senzienti. L'autore riporta come il tema sia oggi molto divisivo: alcuni ritengono che la ricerca effettuata attraverso gli organoidi cerebrali senzienti o potenzialmente senzienti dovrebbe essere regolata secondo gli stessi principi della ricerca sugli animali; altri, invece, ritengono che gli organoidi cerebrali umani senzienti dovrebbero avere uno status morale "superiore" e una regolamentazione specifica, dal momento che riguardano l'essere umano.

Nello studio si rileva, inoltre, che ha poca attenzione in letteratura l'etica della ricerca su organoidi cerebrali non umani ma animali, nonostante i recenti tentativi di modellare lo sviluppo del cervello animale utilizzando modelli di organoidi. Mentre si discute sullo status morale dell'organoide cerebrale umano, non ci si interrogherebbe abbastanza sullo status dell'organoide cerebrale animale. Si ritiene, invece, che i modelli di organoidi cerebrali animali potrebbero rappresentare una valida alternativa per ridurre il

numero di animali utilizzati nella ricerca. Gli organoidi cerebrali animali, non essendo senzienti, potrebbero essere la soluzione al problema dell'uso di animali nella ricerca e sollevare meno problematiche anche rispetto all'uso di organoidi umani.

La tecnologia degli organoidi è molto promettente come alternativa agli sperimenti sugli animali, alla medicina rigenerativa, alla medicina di precisione, ai trapianti e agli xenotrapianti, tuttavia solleva anche complesse questioni etiche. Gli attuali organoidi sono strutture non in grado di sviluppare forme di coscienza. Tuttavia, i possibili scenari futuri obbligano, però, sin da ora a porsi interrogativi sulle ripercussioni sul consenso del donatore, sugli usi accettabili, sui limiti della ricerca, rispetto anche ai possibili interessi commerciali. Tali questioni diventeranno urgenti con lo sviluppo della tecnologia e richiederanno una protezione speciale, sul piano etico ma anche giuridico.

Si pensi solo al fatto che tecniche recenti hanno ottenuto organoidi a partire da cellule cerebrali prelevate da feti abortiti: la ricerca olandese, pubblicata su *Cell* nel gennaio 2024, è stata effettuata presso il Centro di Oncologia pediatrica Princess Máxima di Utrecht.

È già oggi urgente riaffermare che il progresso della tecnologia in tale ambito non può non essere guidato dal principio di precauzione e dal rispetto della dignità umana.

Per approfondire:

1. Koplin, J. J. (2024). *Weighing the moral status of brain organoids and research animals*. Bioethics, 38, 410–418.
2. *Human fetal brain self-organizes into long-term expanding organoids, Cell, 2024*
3. Società internazionale per la ricerca sulle cellule staminali, *Guidelines for Stem Cell Research and*

Clinical Translation, 2021