S&V FOCUS | Trapianto di organoidi cerebrali umani nell'animale: prime riflessioni etiche



Lo sviluppo delle tecniche di manipolazione delle cellule staminali e l'introduzione di tecnologie di ultima generazione, come la stampa 3D, hanno consentito la realizzazione di diversi modelli di organi umani, c.d. organoidi (tra i quali fegato, intestino, reni, pancreas, cuore, ovaio e anche cervello), da utilizzare per la ricerca di nuove terapie: i mini-organi permettono, infatti, di studiare i processi della biologia ma anche le diverse patologie, come le malattie cardiovascolari o oncologiche.

Tra gli organi coltivati in laboratorio, una particolare attenzione viene data agli organoidi cerebrali: strutture cellulari tridimensionali generate a partire da cellule staminali umane in grado di riprodurre diversi tipi di cellule nervose, ma anche l'architettura dell'encefalo. Nell'ultimo

decennio la ricerca sugli organoidi cerebrali si è intensificata, consentendo lo studio dello sviluppo neurologico e la ricerca su malattie neurodegenerative e psichiatriche.

I mini-cervelli non sono però in grado di sviluppare autonomamente vasi sanguigni e apparati sensoriali: anche per tale motivo la ricerca ha tentato il trapianto nella corteccia cerebrale degli animali (in particolare di roditori). La sperimentazione ha consentito lo sviluppo della vascolarizzazione e l'integrazione nei circuiti sensoriali. Tuttavia, non si è chiaro se l' possa influenzare (e in che modo) l'attività dell'organismo ricevente. In uno studio, pubblicato nel 2018 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. Nel 2019 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, un articolo pubblicato su *Nature,* riportava, invece, la notizia di organoidi cerebrali trapiantati sull'animale, cresciuti fino a occupare circa un terzo dell'emisfero del cervello dell'organismo ospite. Nello studio si riferiva che gli organoidi trapiantati sono stati integrati con circuiti neurali nella corteccia sensoriale e che la stimolazione optogenetica degli organoidi così trapiantati sembra aver cambiato il comportamento dell'animale.

Rispetto a tali ricerche si pongono importanti dilemmi etici. Le problematiche riguardano non solo il benessere e il possibile "potenziamento cognitivo" degli animali, ma anche problematiche legate al superamento del confine tra le specie. La "umanizzazione" dell'animale operata attraverso il trapianto dell'organoide cerebrale umano, porterebbe alla creazione di entità biologiche ambigue, sollevando non poche

preoccupazioni dal punto di vista etico.

Un articolo pubblicato di recente su *Neuroethics,* dal titolo *"The Ethics of Human Brain Organoid Transplantation in Animals",* tenta di analizzare le principali questioni etiche attraverso l'analisi delle diverse fasi del procedimento di trapianto. La prima fase consiste nella raccolta delle cellule umane utilizzate per generare cellule staminali pluripotenti, e, pertanto, cellule staminali embrionali e cellule staminali pluripotenti indotte. Già questa fase è molto problematica dal punto di vista etico per la manipolazione e l'uso di cellule staminali embrionali, quando comporta la distruzione dell'embrione umano. La fase successiva prevede la generazione *in vitro* di organoidi cerebrali umani: i ricercatori si sono chiesti se organoidi *in vitro* possano essere coscienti. Attualmente appare molto improbabile che possano avere una coscienza, ma questo potrebbe cambiare con lo sviluppo della tecnologia: in un prossimo futuro gli organoidi cerebrali umani potrebbero essere più sofisticati e, addirittura, coscienti.

La fase del trapianto nei cervelli animali porta alla creazione di animali chimerici e a "umanizzare la biologica" degli animali. Se il trapianto riguarda organoidi cerebrali umani incoscienti, il trapianto non sembra differire molto dal trapianto di altre cellule umane. In linea di principio, pertanto, il trapianto di organoidi cerebrali umani non coscienti, almeno nella fase di trapianto, non dovrebbe avere considerazioni etiche particolari. Nell'articolo si ritiene, invece, diverso il caso del trapianto di organoidi umani coscienti: per alcuni autori ai mini-cervelli umani dotati di sensibilità, dovrebbe essere dato uno specifico *status* morale e giuridico, in quanto potrebbe essere potenzialmente lesa la dignità umana.

L'integrazione dell'organoide cerebrale umano nel cervello ospite avviene, invece, gradualmente: si passa da una fase di pre-integrazione – in cui l'organoide il cervello ospite non

sono funzionalmente integrati, ma coesistono in modo indipendente – alla fase della vera e propria integrazione funzionale. Nella fase di pre-integrazione potrebbe verificarsi un deterioramento delle capacità e una diminuzione del benessere dell'animale ospite: anche se gli studi più recenti non riportano cambiamenti comportamentali o fisiologici nell'animale a seguito del trapianto, è importante, anche per le future ricerche, considerare tale aspetto, tentando di ridurre al massimo l'impatto negativo sul benessere degli animali coinvolti. Una questione fondamentale in tema di integrazione degli organoidi cerebrali coscienti con il cervello dell'animale ospite è: in tale caso coesisteranno nell'animale due soggetti di coscienza? Nel processo di integrazione, uno scomparirà e l'altro sarà "esteso" o scompariranno tutte e due per l'emersione di un terzo soggetto cosciente?

L'integrazione funzionale di un organoide cerebrale umano con un cervello ospite potrebbe, poi, far sì che l'animale chimerico acquisisca capacità potenziate o addirittura nuove: l'animale potrebbe acquisire una forma più sofisticata di coscienza. Ciò può comportare un diverso *status* morale? Le considerazioni etica del trapianto di organoidi cerebrali sono, così, per molti aspetti simili a quelle per le chimere cerebrali uomo-animale.

L'uso di tali organoidi nella ricerca solleva, pertanto, questioni etiche importanti legate alla possibile creazione di entità biologiche, dallo *status* morale (ma anche legale) incerto. Anche se gli organoidi cerebrali a oggi disponibili non sono senzienti, visto il rapido sviluppo biotecnologico nel settore, non sembra poi così astratto il riferimento all'uso del principio di precauzione in materia. Inoltre, il trapianto di organoidi cerebrali umani in animali sarebbe solo il primo passo della ricerca, che nel futuro porterebbe alla possibilità di trapiantare organoidi cerebrali da uomo a uomo, aprendo scenari ancora più incerti.

La finalità ultima dichiarata dai ricercatori, ovvero la ricerca per la cura di importanti patologie, sembra, in linea di principio, buona. A suscitare perplessità è, invece, la strada intrapresa: vi sono, infatti, seri dubbi sulla effettiva capacità di governare l'intero processo del trapianto degli organoidi cerebrali umani e il rischio di superare il confine tra le specie, umanizzando l'animale, creando entità che possano sfuggire al controllo degli stessi scienziati. Visti i rapidi sviluppi biotecnologici le criticità non sembrano solo teoriche, richiedendo, pertanto, il tema l'applicazione del principio di precauzione.

Infine, l'utilizzo di embrioni umani, per la "raccolta" di cellule staminali utili alla "creazione" dell'organoide, è eticamente inaccettabile quando ne comporta la manipolazione e/o la distruzione.

Per approfondire:

1. kataoka M, Gyngell C, Savulescu J, Sawai T. ***The Ethics of Human Brain Organoid Transplantation in Animals***. *Neuroethics*. 2023

2. Revah O, Gore F, Kelley KW, et al. ***Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids***. 2022

3. Chen HI, Wolf JA, Blue R, et al. ***Transplantation of Human Brain Organoids: Revisiting the Science and Ethics of Brain Chimeras***. Cell Stem Cell. 2019