



Le 3R della ricerca

Novità nel panorama scientifico e divulgativo italiano, nasce il Centro 3R per promuovere gli approcci di riduzione e sostituzione dell'uso degli animali per scopi scientifici

Inaugurato il 14 marzo 2018, il Centro Interuniversitario 3R è stato avviato dall'iniziativa congiunta degli atenei di Pisa e Genova, a cui hanno recentemente aderito il Politecnico di Milano, il Politecnico di Torino e l'Università degli Studi di Pavia. Il Centro 3R ha sede presso il Dipartimen-

to di Ingegneria dell'Informazione dell'Università di Pisa e lo dirige Arti Ahluwalia, che presso l'ateneo pisano è ordinario di Bioingegneria e direttore del Centro di ateneo «E. Piaggio», per la ricerca nell'ambito di sistemi e materiali intelligenti naturali e artificiali. Vicedirettore del Centro

3R è Anna Maria Bassi, docente e ricercatore del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università di Genova.

Con Arti Ahluwalia parliamo degli obiettivi del Centro 3R nonché delle prospettive per la sostituzione dell'uso degli animali. Laureata in Fisica e Master in Strumentazione e Scienze Analitiche nel Regno Unito, consegue il dottorato di ricerca in Bioingegneria presso il Politecnico di Milano. Oggi si occupa di modelli di tessuti e organi umani in vitro, di bio-imaging cellulare e di nano e micro-sistemi bioibridi; inoltre, è impegnata in progetti per lo sviluppo di risorse umane in Ingegneria Biomedica in Africa ed è *visiting professor* alla Kenyatta University a Nairobi. Alle numerose pubblicazioni scientifiche nell'area della bioinformatica e dell'ingegneria biomedica si aggiungono i brevetti registrati per bioreattori e sistemi innovativi di coltura cellulare.

A quali aree si indirizza al momento la sua attività di ricerca?

Alla realizzazione di modelli in vitro che mimano la fisiologia e fisiopatologia dell'essere umano, per poter studiare i processi metabolici e funzionali degli organi umani e i meccanismi fisiologici, al fine di comprendere la fisiopatologia umana. Lavoriamo al momento su diabete, obesità e malattie metaboliche; inoltre su patologie dello sviluppo e degenerative che coinvolgono il cervello, come autismo e malattia di Alzheimer. In particolare mi sto dedicando allo sviluppo di bioreattori, una tecnologia che abbiamo brevettato. Si tratta di sistemi di coltura cellulare innovativi che ci permettono di studiare la risposta di organoidi o gruppi di organoidi a diversi tipi di stimoli, per comprendere quali fattori li influenzino e per studiare le interazioni fra organi. Una delle ricadute applicative di questo tipo di ricerca è ridurre la sperimentazione su animali.

Quali sono gli obiettivi del Centro 3R?

Promuovere i principi di *Replacement, Reduction e Refinement* (3R) nella didattica è tra gli scopi principali: lavoreremo per inserire le 3R nel piano di studi di tutti i corsi di laurea, dalle discipline mediche, biologia, ingegneria ai corsi di studi in filosofia, legge ecc. Intendiamo supportare le università e i docenti a garantire una trattazione concreta e sistematica, affinché i concetti delle 3R diventino parte del bagaglio culturale di tutti i laureati. In parallelo vogliamo accelerare l'adozione dei nuovi metodi da parte dei ricercatori, non solo sensibilizzandoli sugli aspetti etici e normativi ma aiutandoli a introdurre gli approcci 3R nelle loro ricerche: bioinformatica, colture 3d,

cellule staminali ecc., fornendo strumenti pratici su quali sono le tecnologie, le aziende che le producono, come trovare le risorse. Lo faremo attraverso la creazione di una infrastruttura online, oggi in costruzione, per l'accesso alle conoscenze necessarie. Dedicheremo inoltre una analoga piattaforma ai docenti per divulgare materiale didattico a supporto dell'insegnamento dei metodi alternativi. Affiancheremo anche gli Organismi Preposti al Benessere Animale delle Università nell'implementare nel modo più efficace le 3R nell'ambito dei dipartimenti che fanno uso di animali per scopi scientifici.

Gli studi sugli organoidi artificiali porteranno a mimare i sistemi fisiologici complessi?

Gli organoidi sono una tecnologia abbastanza nuova; i primi, sviluppati nel 2013, simulavano l'intestino. Al momento, con sistemi di coltura tecnologici come i nostri bioreattori, siamo in grado di studiare gruppi di organoidi dello stesso tessuto. Per esempio, abbiamo inserito nei bioreattori organoidi del cervello e abbiamo osservato come si differenziano, come consumano i nutrienti e l'ossigeno e le differenze rispetto a organoidi che non sono inseriti in queste colture dinamiche che mimano l'ambiente fisiologico. Ancora non sono stati connessi organoidi di tessuti diversi, probabilmente ci arriveremo. Per ora, cerchiamo di capire in che misura questi organoidi somigliano all'organo umano e quali processi portano al loro sviluppo. Uno dei problemi è come renderli riproducibili, una vera sfida perché il processo di differenziazione delle cellule staminali da cui si sviluppano è molto sensibile ai fattori ambientali: sviluppiamo organoidi di fe-

gato, cervello, intestino, retina, pancreas, ma ancora non ne controlliamo completamente lo sviluppo. Il numero di cellule o la morfologia interna, come anche l'espressione di molecole e l'organizzazione cellulare possono variare da un organoide all'altro.

La connessione fra organi per ora si studia su tessuti che noi ingegnerizziamo, utilizzando biomateriali e cellule specifiche o tessuti prelevati direttamente dall'uomo. Si tratta di due linee di ricerca che vanno in parallelo e che in un prossimo futuro speriamo di mettere insieme.

Quali saranno possibili applicazioni dei mini organi in tossicologia?

Per le valutazioni che riguardano le reazioni della pelle, sono già ampiamente in commercio sistemi cellulari in vitro che hanno la struttura tridimensionale della cute e ne mimano la risposta



Arti Ahluwalia.

CENTRO 3R L'INDUSTRIA COSMETICA CHIAMATA A COLLABORARE

«Cerchiamo l'appoggio e la collaborazione dell'industria cosmetica –rimarca il direttore Arti Ahluwalia -che invito a contattarci per capire la disponibilità ad attivare progetti e collaborazioni fra i reparti di ricerca e sviluppo in house e il Centro 3R. Intensificare i contatti con l'industria, infatti, è tra gli obiettivi del Centro 3R». L'industria è fra gli interlocutori del legislatore, sottolinea Ahluwalia «certamente potrebbe far sentire maggiormente la necessità di un cambio di registro in ambito regolatorio. L'interesse è grande e anche la parte del trasferimento tecnologico è vivace. Ci sono però alcune barriere alla diffusione dei metodi già disponibili, tra cui il fatto che sono tecnologie costose, così le aziende innovative che li sviluppano hanno difficoltà a vendere i loro prodotti. La strada è comunque avviata ed è importante che la nostra ricerca venga traslata all'industria e al mercato, un altro aspetto che rientra negli scopi del Centro 3R».

funzionale. Future applicazioni degli organoidi potrebbero essere messe a punto per la tossicologia generale, per capire effetti collaterali, meccanismi correlati alle interazioni fra organi, effetti sistemici delle sostanze. Dal punto di vista scientifico c'è un notevole aumento delle pubblicazioni. Il vero problema della tossicologia, oggi, riguarda la validazione ai fini regolatori, perché non abbiamo un contesto conoscitivo che ci permetta di valutare del tutto i nuovi metodi. Di conseguenza, ancora si ricorre alla sperimentazione su animali, che tuttavia sappiamo che non fornisce sempre informazioni complete riguardo agli eventuali effetti sull'uomo. C'è ancora molto lavoro da fare, sia dal punto di vista regolatorio sia scientifico, elaborando modelli in grado di valutare in quale misura l'effetto osservato in vitro sia predittivo dell'effetto sull'uomo.

Che tipo di modelli?

Modelli computazionali che, abbinati alle informazioni ottenute dai modelli sperimentali in vitro, ci permetteranno di estrapolare i dati all'uomo: abbiamo bisogno di

strumenti di estrapolazione bioinformatici. Diversi gruppi di ricerca, in Europa, negli Stati Uniti e qualcuno anche in Italia, stanno sviluppando modelli complessi in vitro accompagnati da mezzi computazionali. Non solo per la tossicologia, ma anche a supporto dello sviluppo di nuove terapie e farmaci. Diverso è il problema di disporre di sistemi validati e accettati dal punto di vista regolatorio. Qui, sarà necessario un cambio di mentalità, perché ancora molti ritengono l'animale insostituibile. In effetti, ci sono ambiti in cui per le alternative all'uso di animali la strada è lunga: investigare una tecnica chirurgica o il comportamento di dispositivi biomedicali da impianto e sonde invasive. Invece, per la tossicologia, l'eliminazione totale degli animali è possibile a breve, diciamo in una decina di anni. I maggiori ostacoli sono nell'approccio regolatorio attuale, troppo rigido nel richiedere la sperimentazione su animali anche nella validazione dei nuovi metodi. Senza un salto culturale in questo ambito, il progresso applicativo sarà più lento.

© FOTODIVER/REXUSA

