

6. dicembre

Biorobot nella riparazione tessutale e tanto altro...

Omero nel libro XVIII dell' Iliade descrive l'inventore Efesto come un costruttore di macchine simili a robot. mentre è alla prese nella costruzione di qualcosa simile a montacarichi automatici aiutato da abili ragazze da lui forgiate in una lega d'oro e di un metallo dotato di poteri speciali

Erich Fromm lo aveva presagito: *la civiltà sta producendo macchine che si comportano come uomini e uomini che si comportano come macchine.*

Isaac Asimov definiva il **robot**, in maniera breve esaustiva, come *un oggetto artificiale che assomiglia ad un essere umano.* Oggi l'evoluzione tecnologica fa assomigliare "homo sapiens" all'anello di congiunzione fra la scimmia e il **robot**. Tuttavia il paradigma **robot-uomo** si sta invertendo in **uomo-robot**

Pochi giorni fa **Advanced Science** ha presentato una esaustiva rassegna dei nuovi **nanoscopici bio.robot viventi**, creati a partire da cellule umane, ribattezzati **anthrobot**

Gumuskaya G et al
Motile Living Biobots Self-Construct from Adult Human Somatic Progenitor Seed Cells.
Adv Sci (Weinh). 2023 Nov 30:e2303575.

Quella sugli automi infatti è diventata una branca di studio ormai ultraspecializzata, con numerosissime ramificazioni. Così, nell'epoca di **ChatGPT**, mentre c'è chi studia come sfruttare l'intelligenza artificiale per progettare **robot** magari per raccogliere i pomodori, c'è chi lavora ad automi da impiegare come assistenti presso musei e fabbriche, assistenti presso residenze per anziani, o a supporto della sicurezza dei lavoratori in cantieri.

La lista è pressoché infinita e in continuo aggiornamento. In mezzo a tutti un posto particolare trovano i **bio-robot** viventi, fatti cioè di cellule come gli organismi viventi e che proprio per questa caratteristica è (mio avviso) persino difficile definirli **robot** anche se effettivamente si parla di qualcosa che è possibile progettare a partire da cellule per svolgere dei compiti. Tra i pionieri della ricerca sul campo figura il team di



Micheal Levin della *Tufts University* e del *Wyss Institute dell'Università di Harvard* che nel 2020 aveva presentato al mondo i suoi **xenobots**, macchine biologiche programmabili fatti a partire da **cellule staminali di rana**.

Già allora l'idea non era di giocare a creare qualcosa di assimilabile a nuovi organismi, anche se le evoluzioni della tecnica avevano sollevato questioni etiche, quanto piuttosto quella di assemblare delle strutture in grado di muoversi all'interno del corpo umano per rimuovere inquinanti o trasportare farmaci laddove desiderato.

In questi ultimi due anni il *team di Levin* ha continuato a lavorare su un progetto non dissimile dagli **xenobots**, ma realizzando strutture fatte di cellule umane tollerabili da parte dell'organismo in cui potrebbero essere utilizzati (uso il condizionale, considerando il carattere preliminare della ricerca e i nodi da sciogliere è d'obbligo).

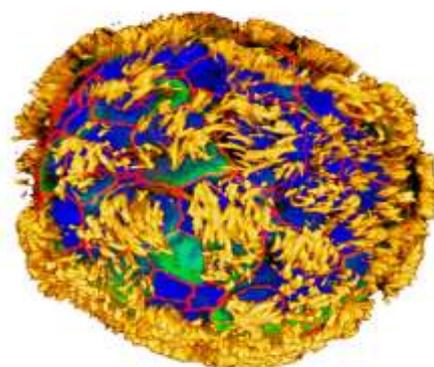
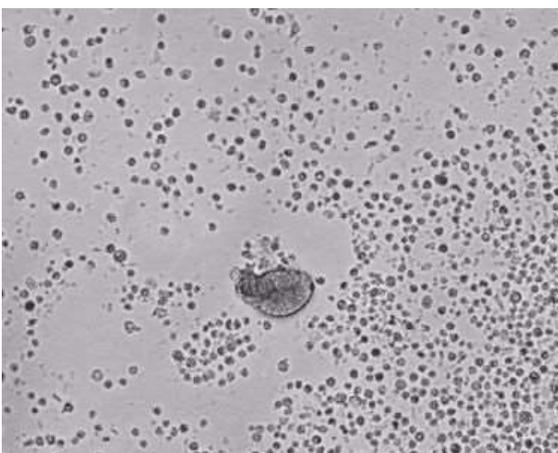
Il progetto infatti prevede la creazione di **anthrobots** a partire da cellule umane dell'epitelio cigliato della trachea, un epitelio dotato di **meccanociti accessoriati di ciglia** macchine molecolari capaci di svolgere una azione mecano propulsiva .

Queste cellule, opportunamente ingegnerizzate, possono organizzarsi in strutture tridimensionali (organoidi) che, opportunamente programmate (addestramento in vitro) possono svilupparsi in strutture diverse, con differenti capacità di movimento, in qualche modo prevedibili a seconda della forma. Il prodotto finale sono una sorta di **piccoli blob**, grandi da **30 a 500 micrometri** (mezzo millimetro) che al massimo possono percorrere **50 micron al secondo** (un micron o micrometro equivale a un millesimo di millimetro).

Ogni **anthrobot** inizia come una singola cellula, derivata **dall'epitelio della trachea umana** e si autocostruisce in un **organoide multicellulare** dopo essere stato coltivato in una matrice extracellulare per 2 settimane e trasferito in un habitat minimamente viscoso.

Gli **anthrobot** mostrano comportamenti diversi con schemi di motilità che vanno da anelli stretti a linee rette e velocità che vanno da **5 a 50 micron s⁻¹** .

Le indagini strutturali rivelano che questa diversità comportamentale è significativamente correlata alla loro diversità morfologica. Gli **anthrobot** possono assumere morfologie con corpi completamente polarizzati o interamente ciliati e forme sferiche o ellissoidali, ciascuna correlata a un tipo di movimento distinto.



Per avere un'idea se questi **anthrobot** siano in grado di interagire con i tessuti umani, il team di Levin ha utilizzato un metodo ben consolidato per valutare la guarigione delle ferite nel sistema

nervoso. I ricercatori coltivano un monolayer di cellule nervose in una piastra da laboratorio inducendo dei traumi che simulano una ferita.

Quando sono stati aggiunti gruppi di **anthrobot** a questa capsula da laboratorio, gli organoidi si sono spostati su e giù per il graffio. Poi, con sua sorpresa, un ponte di tessuto nervoso si formò attraverso il graffio dove si erano depositati gli antropobot, curando la ferita. Le sostanze non viventi, come l'amido o il silicone, non hanno avuto tale effetto sul graffio.

Il **team levine** pensa che, come tessuto vivente, gli antropobot abbiano aiutato le cellule nervose su un lato del graffio a percepire dove si trovava l'altro lato in modo che potessero iniziare una nuova crescita.

Il lavoro è stato parzialmente finanziato da una start-up biotecnologica chiamata **Astonishing Labs**, che mira a sfruttare la tecnologia per curare malattie neurologiche e lesioni dei nervi e del midollo spinale. E' in programma uno studio per verificare l'utilizzom degli antropobot per aiutare a guarire le ustioni.

Gli **anthrobot** aiutano anche a testare gli effetti delle infezioni virali e a determinare se un potenziale farmaco antivirale contrasta tali effetti, afferma **Salvatore Simmini**, biologo staminali presso STEMCELL Technologies Ltd., il cui team ha descritto un organoide simile l'anno scorso



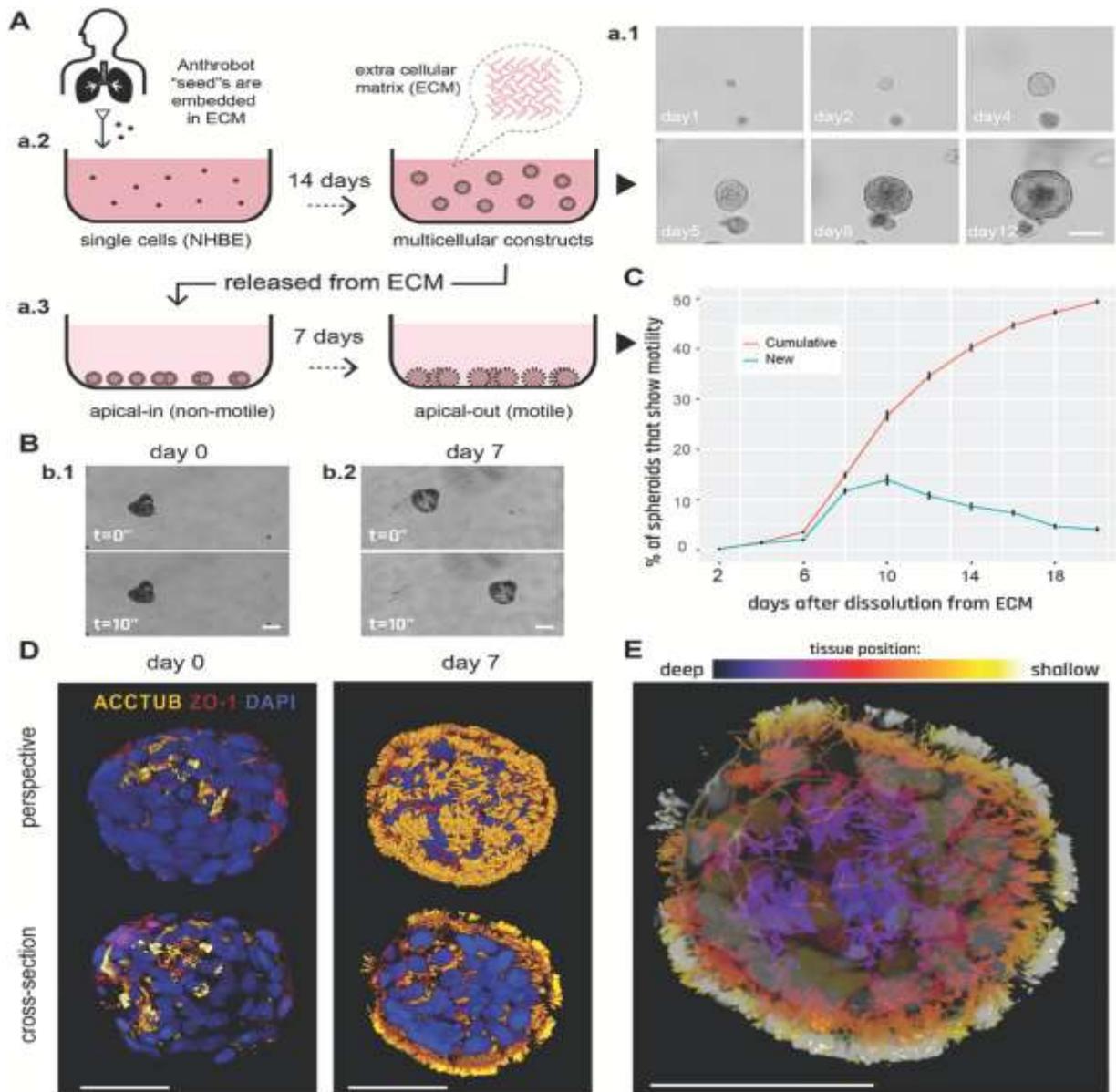
Stroulios G

**Et al Apical-out airway organoids as a platform
for studying viral infections and screening for antiviral drugs.**

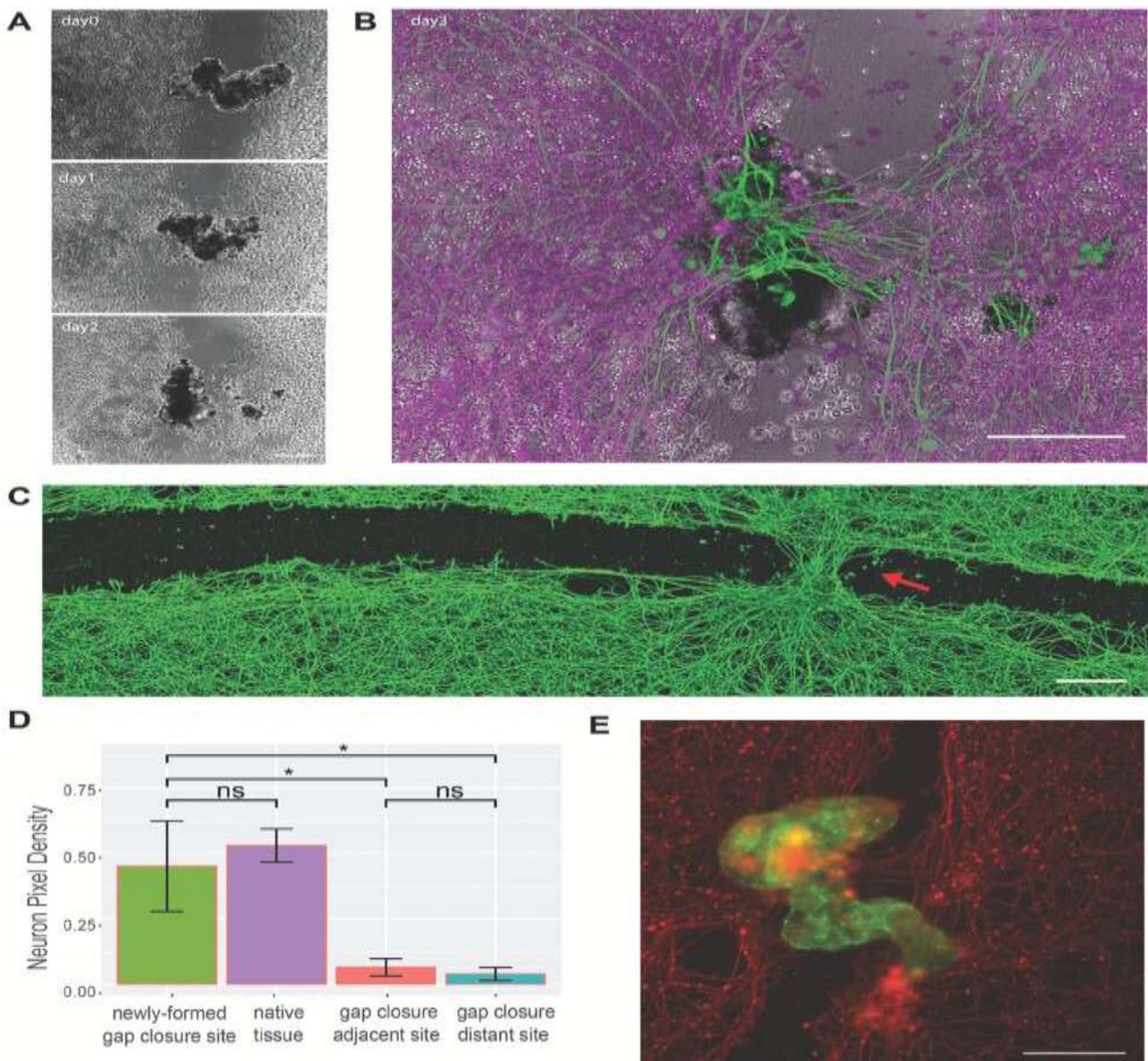
Sci Rep. 2022 May 10;12(1):7673.

Si tratta di un modalità scalabile, veloce ed efficiente per generare organoidi delle vie aeree con il lato apicale esposto esternamente. Questi organoidi delle vie aeree apicali sono generati in un ambiente privo di matrice extracellulare (ECM) da cellule epiteliali bronchiali espanse in 2D e differenziati in sospensione per sviluppare colture di organoidi di dimensioni uniformi con robusta ciliogenesi. Gli organoidi differenziati delle vie aeree apicali sono suscettibili all'infezione con i comuni virus respiratori e mostrano risposte variabili al trattamento con antivirali. Oltre alla facilità di accessibilità apicale, questi organoidi delle vie aeree apicali offrono un modello alternativo in vitro per studiare le interazioni ospite-patogeno con una produttività più elevata rispetto al tradizionale modello di interfaccia aria-liquido.

Tabelle riassuntive dei risultati presentati

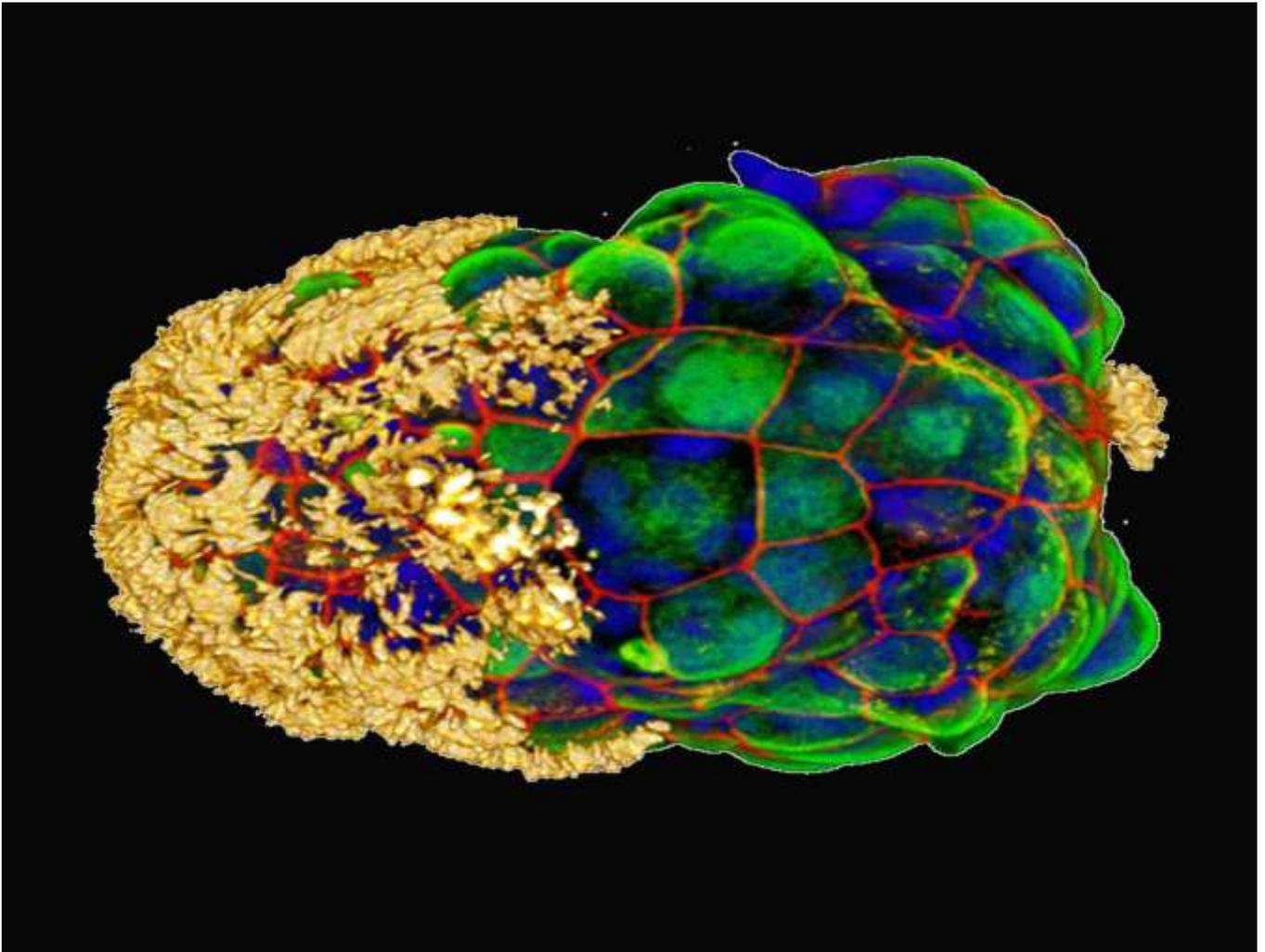


Le cellule epiteliali bronchiali umane si autoconstruiscono in architetture viventi mobili multicellulari. **A**) Flusso di lavoro per la produzione di Anthrobot. La transizione apicale-in-apicale-out delle cellule NHBE è facilitata coltivandole prima nella matrice extracellulare (ECM) in appropriate condizioni che inducono la differenziazione, durante le quali gli sferoidi apicali-in si autoconstruiscono da singole cellule a.1) e al completamento di questo periodo di 14 giorni a.2) rilasciando sferoidi maturi dall'ECM a.3) e continuando a coltivarli in un ambiente a bassa adesione. **B**) Immagini a contrasto di fase di sferoidi apicale-in b.1) e apicale-out b.2), catturate rispettivamente immediatamente dopo la dissoluzione dall'ECM (giorno 0) e 7 giorni dopo la dissoluzione (giorno 7). Gli sferoidi del giorno 0 non mostrano motilità, mentre gli sferoidi del giorno 7 mostrano una motilità drasticamente aumentata. **C**) Percentuale di sferoidi mobili cumulativi (frazione totale di sferoide mobile dal giorno 0) e recentemente mobili (frazione di sferoide mobile che ha raggiunto la motilità dal punto temporale precedente) nelle 3 settimane successive alla dissoluzione. Dei 2281 sferoidi caratterizzati in totale, ≈50% non ha mostrato costantemente segni di motilità (nonostante la maggior parte avesse ciglia) entro questo periodo di 3 settimane e sono indicati come non motori. I dati mostrati in questo grafico includono solo i robot mobili, N = 1127. **D**) Immunostaining di due sferoidi separati dal giorno 0 e dal giorno 7 con α -tubulina (marcatore di ciglia), Zonula occludens (ZO)-1 (marcatore di giunzione stretta) e la colorazione nucleare 4',6-diamidino-2-fenilindolo (DAPI). La quantità di cellule multiciliate sulla superficie sferoidale mostra un drastico aumento entro il giorno 7. **E**) Un Anthrobot del giorno 7 con informazioni di profondità per mostrare la copertura completa delle ciglia. I robot nei pannelli D,E sono stati immunocolorati con α -tubulina (marcatore di ciglia), ZO-1 (marcatore di giunzione stretta) e DAPI (colorazione nucleare). I colori rappresentano la profondità del tessuto. Tutte le barre di scala su questa figura presentano 50 μ m.



Gli anthrobot possono promuovere la chiusura degli spazi su monostrati neuronali vivi graffiati. **A)** Micrografia campione di un ponte attraverso un graffio neurale nel tempo dal giorno dell'inoculazione del ponte (giorno 0) ai giorni 1 e 2. **B)** Una sovrapposizione di un ponte bot e del "punto" indotto (ovvero, sito di chiusura del gap) alla fine dell'osservazione il giorno 3. **C)** Colorazione immunologica dei neuroni con beta III tubulina (Tuj1) dopo fissazione il giorno 3 dopo l'introduzione dei bot nel sistema, mostrando una chiusura del gap neurale indotta nel sito di insediamento dei bot. **D)** Tra N = 10 repliche sperimentali, il 50% dei bridge Anthrobot ha mantenuto la connettività su entrambi i lati dell'area di lavoro per tutti e tre i giorni dell'esperimento (ovvero, bridge completamente connessi), e tra questi bridge, il 100% ha prodotto un gap chiusura sottostante nel sito di graffio neuronale. Di seguito è mostrata una quantificazione del tessuto risultante al giorno 3 di tutti i ponti completamente connessi misurata dalla proporzione media della copertura neuronale in base al conteggio dei pixel per ciascuna categoria posizionale: sito di chiusura del gap, tessuto nativo non graffiato (calcolato dalla media dei due neuroni pesanti area di copertura dei pixel), siti adiacenti e distanti dalla chiusura del gap. La differenza tra il sito di chiusura dello spazio e il tessuto nativo è insignificante ($p = 0,37$), mentre la differenza tra il sito di chiusura dello spazio e i siti di graffio adiacenti e distali sono significativi ($w/p = 0,006$ e $p = 0,005$, rispettivamente); ciò suggerisce che il tessuto nel sito di chiusura dello spazio è denso quanto il tessuto nativo e l'effetto di chiusura dello spazio segue un profilo nitido anziché un profilo gradiente. L'intervallo del valore P da 0 a 0,0001 corrispondeva a ****, da 0,0001 a 0,001 corrispondeva a ***, da 0,001 a 0,01 corrispondeva a **, da 0,01 a 0,05 corrispondeva a * e da 0,05 a 1 corrispondeva a ns. Vedere la sezione metodi per l'esempio del frame di una regione di campionamento. La lunghezza dei graffi variava tra 150 e 500 μm . **E)** Colorazione immunologica di un altro superbota a ponte campione (verde) e del tessuto neuronale (rosso). Tutte le barre di scala su questa figura presentano 200 micron.

Si ritiene che in un futuro non lontano sarà possibile aumentare il potenziale di questi organoidi modificando i loro genomi per le funzioni desiderate, come la somministrazione di farmaci antitumorali. Levin osserva che i veicoli di consegna degli antrobot potrebbero essere meno tossici dei farmaci esistenti e meno propensi ad aggravare il sistema immunitario rispetto ai dispositivi impiantabili. Immagina persino di sfruttare le potenziali capacità di rilevamento e memoria degli antrobot, che mancano ai farmaci e ai dispositivi impiantabili, per monitorare lo stato di salute del corpo. Esistono molti altri potenziali usi. La biologia può fare molto di più di quanto ci si aspetterebbe.



In giallo le ciglia polarizzate e orientate imprimano
la locomozione e la direzione

sindrome di Sjögren

Una donna di 50 anni affetta dalla **sindrome di Sjögren** si presenta per la valutazione di un livello elevato di fosfatasi alcalina.

L'unico farmaco che usa è una pomata lubrificante per gli occhi. Nega dolore addominale, nausea, vomito o perdita di peso.

All'esame obiettivo, l'addome è molle, non dolente e non disteso, senza epatosplenomegalia.

L'esame della pelle non rivela eruzioni cutanee.

Ripetendo i test di laboratorio si ottengono i seguenti risultati:

Valore del paziente

(Intervallo di riferimento)

Fosfatasi alcalina (U/litro)

185

(30–120)

Alanina aminotransferasi (U/litro)

33

(0–35)

Aspartato aminotransferasi (U/litro)

31

(0–35)

Bilirubina totale (mg/dl)

0,8

(0,3–1,0)

Il frazionamento della fosfatasi alcalina ne conferma l'origine epatobiliare.

L'ecografia addominale non rivela anomalie biliari.

Quale dei seguenti test, se esiste, è più appropriato per valutare questo paziente?

- » **1. Test degli anticorpi immunoglobulina A contro la transglutaminasi tissutale**
- » **2. Test degli anticorpi anti-muscolo liscio**
- » **3. Test degli anticorpi antimitocondriali**
- » **4. Nessuna ulteriore valutazione**
- » **5. Test dell'antigene di superficie del virus dell'epatite**

Giulia

Per tutte le violenze consumate su di Lei
per tutte le umiliazioni che ha subito
per il suo corpo che avete sfruttato
per la sua intelligenza che avete calpestato
per l'ignoranza in cui l'avete lasciata
per la libertà che le avete negato
per la bocca che le avete tappato
per le ali che le avete tagliato
per tutto questo:
in piedi, Signori, davanti ad una Donna.

William Shakespeare

