

La fabbrica dei tessuti umani: il futuro bussa alle porte

La medicina rigenerativa si propone di sviluppare terapie innovative ed avanzate mirate alla ricostruzione dei tessuti (tissue factory) e di organi irrimediabilmente danneggiati da malattie, traumi o dal “semplice” invecchiamento, offrendo una nuova filosofia di approccio alla malattia: la rigenerazione biologica da parte del corpo del paziente del tessuto/organo deteriorato, anziché la sua sostituzione con una protesi o un trapianto. Questo nuovissimo settore delle biotecnologie rivoluzionerà la medicina, aprendo la strada a nuove possibilità di cura e a una migliore qualità della vita dei pazienti

■ *Laura Teodori, Luigi Ambrosio*

L'ingegneria tissutale rappresenta la nuova frontiera in ambito biomedico. Questa nuova scienza ad elevato contenuto tecnologico ha lo scopo di riparare i tessuti e gli organi danneggiati da malattie, traumi o semplice invecchiamento e quindi di ripristinare quelle funzioni perse degli organismi viventi. È una scienza fortemente multidisciplinare in cui si uniscono conoscenze di ingegneria, biologia cellulare/molecolare, matematica, scienze dei materiali, chimica e altre ancora, allo scopo di sviluppare, produrre e commercializzare sostituti biologici che consentano di migliorare il funzionamento, curare o riparare tessuti biologici o addirittura sostituire tessuti distrutti (ad esempio, muscoli, ossa, cartilagini, vasi sanguigni ecc.). L'obiettivo a lungo termine sarà quello di riuscire a coltivare tessuti complessi o addirittura organi interi.

Questo nuovissimo settore delle biotecnologie rivoluzionerà la medicina, aprendo la strada a nuove possi-

bilità di cura e a una migliore qualità della vita dei pazienti. Una nuova branca della medicina è così nata: la medicina rigenerativa. Le applicazioni cliniche dei risultati di questi studi sono incommensurabili. Nella medicina dei trapianti, ad esempio, in futuro, potrebbero volerci solo poche settimane perché il paziente ottenga il suo stesso organo di ricambio. Tuttavia, la medicina rigenerativa offre una nuova filosofia di approccio alla malattia: la rigenerazione biologica da parte del corpo del paziente del tessuto/organo deteriorato, anziché la sua sostituzione con una protesi o un trapianto.

Ogni malattia che dia luogo a una degenerazione dei tessuti è una potenziale candidata. La grande sfida è oggi rappresentata dalla terapia delle malattie cardiache, di quelle neurodegenerative (Alzheimer e Parkinson), delle ustioni, dei traumi, della distrofia muscolare, del diabete ecc., per le quali gli approcci tradizionali sono risultati insufficienti. Alcune applicazioni terapeutiche sono già realtà, come ad esempio nel caso degli epitelii, della cornea, della pelle. Sono in arrivo nuovi prodotti le cui applicazioni possono consentire il trattamento di patologie finora non curabili in maniera soddisfacente, come le malattie cardiovascolari (realizzazione di valvole cardiache con tecniche di ingegneria tissutale, innesto di vasi sanguigni, rigenera-

■ Laura Teodori

ENEA, Unità Tecnica Sviluppo di Applicazioni delle Radiazioni, Laboratorio di Diagnostica e Metrologia; Segretario dell'International Society for the Advancement of Cytometry, Bethesda, MD USA

■ Luigi Ambrosio

CNR, Direttore dell'Istituto per i Materiali Compositi e Biomedici; Presidente dell'European Society for Biomaterials; Fellow of the American Institute for Medical and Biological Engineering; Fellow of Biomaterial Science and Engineering

zione del tessuto muscolare cardiaco), le malattie neurodegenerative (ad es. il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson), le lesioni delle fibre nervose e del midollo spinale.

Protagoniste di questa nuova rivoluzione scientifica sono le cellule staminali che costituiscono le “armi” della medicina rigenerativa. Le cellule staminali sono le cellule progenitrici di tutti gli organi e i tessuti degli esseri viventi. Sono cellule indifferenziate che non hanno ancora assunto una specifica tipologia e funzione, ma che, in determinate condizioni, possono specializzarsi e svilupparsi in tessuti e organi. Le cellule staminali stanno già lasciando il laboratorio di ricerca per raggiungere il letto del malato, nonostante la conoscenza dei programmi di controllo che ne guidano il destino sia ancora incompleta. È necessario, quindi, che prima che le terapie basate sulle cellule staminali possano entrare nella pratica clinica, alcuni aspetti critici debbano essere ulteriormente indagati, come la sicurezza a lungo termine, la tollerabilità, l’efficacia ed il potenziale cancerogeno.

Se, da una parte, l’ingegneria tissutale si avvale di cellule staminali o progenitori cellulari che vengono espansi e differenziati secondo il fenotipo desiderato, dall’altra, si avvale di *scaffold* (contenitori) di materiale, forma e architettura ad hoc che forniscono il sup-

porto 2D o 3D in grado di ospitare e promuovere l’acrescimento e il differenziamento delle cellule staminali. Lo *scaffold* deve rispondere a caratteristiche meccaniche del tessuto che si vuole rigenerare, deve essere in grado di riorganizzarsi e promuovere la rigenerazione, essere riassorbito e sostituito dai nuovi tessuti.

La sfida dell’ingegneria tissutale è quindi duplice: da un lato si tratta di individuare un supporto adatto che contenga le cellule e nel quale le cellule siano in grado di orientarsi per formare strutture stratificate e, dall’altro lato, si tratta di studiare e di riprodurre le condizioni che consentano alle cellule di crescere, moltiplicarsi e differenziarsi nei diversi tipi di tessuti. Il materiale bioartificiale dello *scaffold* rappresenta quindi una struttura temporanea che fa da *homing* alle cellule, ne promuove la rigenerazione, la giusta direzione e l’orientamento. I requisiti per un *scaffold* sono numerosi, come essere bio-compatibili e citocompatibili, fornire adeguate proprietà meccaniche e adeguato tempo di degradazione. Viste le grandi difficoltà tecniche, il fabbisogno di ricerca nel settore dell’ingegneria tissutale rimane notevole. Molte conoscenze non sono ancora disponibili, e molte discipline biomediche e non, sono attivamente coinvolte in questa ricerca: l’ingegneria cellulare relativa al fenomeno rigenerativo di cellule staminali, cellule precursori e cellule differenziate; la biochimica, in relazione a fattori organici quali le proteine ed i geni che agiscono sull’induzione della differenziazione e sulla crescita di queste cellule; l’ingegneria di materiali per uso medico, che progetta e sintetizza il materiale per gli *scaffold* o il sistema per il rilascio controllato del fattore di crescita. Quindi, con un approccio interdisciplinare, la ricerca si propone di perfezionare questa nuova tecnologia ad elevato contenuto innovativo fino a farne un metodo terapeutico riconosciuto. È evidente, quindi, che al di là dei notevoli progressi e del grande impatto che la medicina rigenerativa avrà nella terapia di malattie gravi, questa nuova frontiera rappresenterà anche un notevole business, e le aziende si sono già messe sulla linea di partenza per poter presto produrre e commercializzare parti del corpo su scala industriale. Molti sono gli interessi economici che ruotano intorno a questa ultima frontiera della medicina. Enormi investimenti sono stati messi in campo per produrre e commercializzare i prodotti di queste nuove tec-

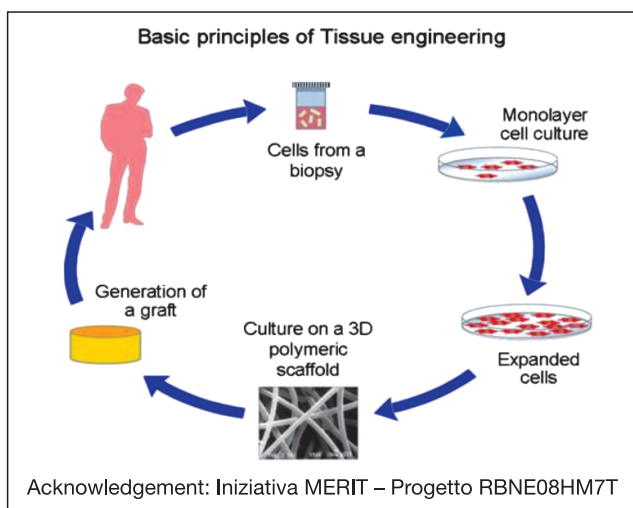


FIGURA 1 Basic principles of tissue engineering
Fonte: immagine tratta dalla rete

nologie su scala industriale. I progressi compiuti nella ricerca sull'ingegneria tissutale hanno già portato alla creazione di un nuovo settore commerciale delle biotecnologie in Europa. E la comunità europea ha stimato che nei prossimi 15 anni l'ingegneria dei tessuti e la medicina rigenerativa in generale muoveranno un giro d'affari di circa 300 miliardi di euro. Il National Institute of Health, l'agenzia governativa americana per la ricerca biomedica, che finanzia circa il 30% della ricerca biomedica americana (l'altra proviene quasi interamente dai privati), ha stimato che il business «*from Stem Cells to the Market Place*» quadruplicherà in 15 anni, ed è destinato a crescere in modo esponenziale. Per ora è ancora un settore giovane ma in piena espansione caratterizzato dalla presenza di imprese nuove e di piccole dimensioni, specializzate nella ricerca ad alto contenuto tecnologico. Un nuovo settore commerciale nel campo delle tecnologie si è quindi aperto in Europa e nel mondo. Saranno tuttavia necessarie: i) una opportuna standardizzazione delle procedure e ii) una regolamentazione sulle condizioni di immissione in commercio dei prodotti, con la necessità di un quadro normativo comunitario che regoli la circolazione dei prodotti e l'espansione del mercato. Per quanto riguarda il primo punto, sono molto attivi gli studi che riguardano la progettazione di ambienti

ad hoc, dove tutte le operazioni di "popolamento" dello *scaffold* in modo strutturalmente e fisiologicamente appropriato possano avvenire in modo controllato e standardizzato. Tali sistemi sono possibili solo in bioreattori opportunamente progettati.

Bibliografia

- [1] Review Article: *Critical issues in tissue engineering: biomaterials, cell sources, angiogenesis, and drug delivery systems*. Naderi H, Matin MM, Bahrami AR. *J Biomater Appl*. 2011 Sep 16.
- [2] *A multi-functional scaffold for tissue regeneration: The need to engineer a tissue analogue*. F Causa, P A. Netti, L Ambrosio, *Biomaterials* 28 (2007) 5093-5099.
- [3] *Bone Tissue Engineering Bioreactors - A Role in the Clinic?* Salter EK, Goh BC, Hung BP, Hutton DL, Ghone NV, Grayson WL. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011.
- [4] *Biomaterials to enhance stem cell function in the heart*. Segers VF, Lee RT. *Circ Res*. 2011 Sep 30;109(8):910-22.
- [5] *The pro-myogenic environment provided by whole organ scale acellular scaffolds from skeletal muscle*. Perniconi B, Costa A, Aulino P, Teodori L, Adamo S, Coletti D. *Biomaterials*. 2011 Oct;32(31):7870-82.
- [6] *Static magnetic fields enhance skeletal muscle differentiation in vitro by improving myoblast alignment*. Coletti D, Teodori L, Albertini MC, Rocchi M, Pristerà A, Fini M, Molinaro M, Adamo S. *Cytometry A*. 2007 Oct;71(10):846-56.
- [7] *Manipulating co-continuous polymer blends to create PCL scaffolds with fully interconnected and anisotropic pore architecture*. Guarino V, Guaccio A, Ambrosio L. *J Appl Biomater Biomech*. 2011 Jan-Apr;9(1):34-9. doi: 10.5301/JABB.2011.6473.
- [8] *Optimizing PANi doped electroactive substrates as patches for the regeneration of cardiac muscle*. Borriello A, Guarino V, Schiavo L, Alvarez-Perez MA, Ambrosio L. *J Mater Sci Mater Med*. 2011 Apr; 22(4):1053-62.
- [9] *The pro-myogenic environment provided by whole organ scale acellular scaffolds from skeletal muscle*. Perniconi B, Costa A, Aulino P, Teodori L, Adamo S, Coletti D. *Biomaterials*. 2011 Nov;32(31):7870-82.