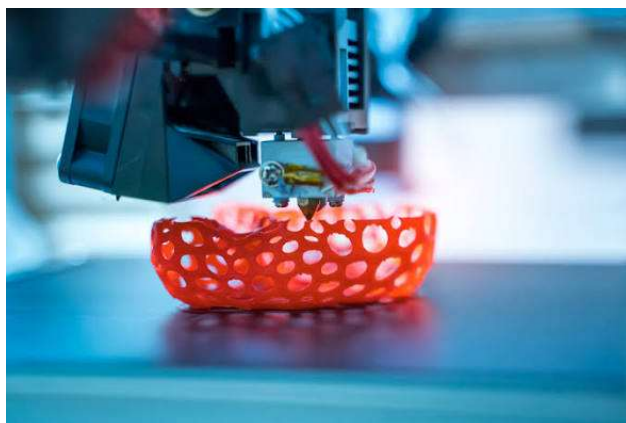


IL FASCINO DELLA MEDICINA RIGENERATIVA: STAMPARE GLI ORGANI

Anna Valerio



Fino a qualche anno fa, pensare di costruire organi umani in laboratorio era davvero fantascienza che traeva le sue radici dalla penna di una giovanetta inglese che intendeva dar voce alle paure inconfessate nei confronti del rapidissimo sviluppo delle scienze che quell'epoca non era ancora pronta ad accettare.

Ma oggi, grazie alla collaborazione di specialisti di altissimo livello in campi diversi del sapere scientifico, ci si sta avvicinando, a passi da

gigante, alla realizzazione di questo sogno. Sto parlando di quello strumento che viene chiamato *bioprinter*, realizzato dalla Organovo, società di Medicina Rigenerativa in partnership con l'australiana Invetech. Il nome scelto è legato al fatto che funziona proprio sul principio della stampante a getto d'inchiostro, nella quale ogni goccia di bio-inchiostro (bio-Ink) è composta da sferette che contengono decine di migliaia di cellule umane. Queste sfere vengono iniettate in una struttura di fogli biologici di acqua-gel che, in condizioni che riproducono quelle naturali, si fonderanno insieme. Una volta depositate sull'impalcatura biologica, le cellule, contenute in questo "inchiostro organico", fanno quello che normalmente farebbero in natura: si aggregano e si auto-organizzano per formare un tessuto. Sì, perché, usando le parole di Gabor Forgacs, biofisico dell'Università del Missouri, fondatore della Organovo, *"la materia biologica, da sola, sa esattamente cosa fare"*.

E così gli strati di tessuto vengono depositati uno dopo l'altro fino al completamento della struttura. Si parla di Bio-stampa o 3DBioprinting precisata dal Servizio di ricerca del Parlamento Europeo in questo modo: *"La biostampa 3D è definita come utilizzo di tecnologie di stampa in 3D per applicazioni correlate al corpo, indipendentemente dal fatto che i prodotti risultanti contengano o meno materiale biologico e che servano o meno a un fine medico. Questa definizione si riferisce a qualsiasi applicazione per la riabilitazione, il sostegno o il potenziamento di qualsiasi tipo di funzionalità biologica."* Parlando di 3DBioprinting si introduce il concetto di medicina rigenerativa che è *"quella branca della medicina relativamente nuova e fortemente interdisciplinare focalizzata sulla riparazione, rigenerazione e sostituzione di cellule, tessuti o organi per ripristinare funzionalità fisiologiche compromesse da cause quali difetti congeniti, malattie, traumi o invecchiamento."*

È avvincente l'idea di poter realizzare in laboratorio organi funzionanti, ciò vuol dire riduzione della sperimentazione farmacologica sugli animali e sugli esseri umani e, come target ultimo, la possibilità di fornire organi per il trapianto dando una nuova prospettiva alla soluzione delle problematiche connesse alla loro frequente carenza.

Il lavoro in 3D della "stampante" consiste, per semplificare, nella deposizione robotica tridimensionale, strato dopo strato, di micro tessuti viventi e funzionanti, usando come mattoni sferoidi di cellule. I micro tessuti e gli sferoidi di cellule sono tessuti viventi, con loro proprietà e caratteristiche biologiche ben definite e misurabili.

Secondo l'ipotesi di *adesione differenziale*, formulata qualche tempo fa da Steinberg, nella quale si assume che le cellule siano mobili e che i tessuti costituiti da tali cellule posseggano una tensione superficiale, è possibile costruire strutture tri-dimensionali delle dimensioni volute. Si parte da aggregati sferici di cellule di uguale diametro, con determinate proprietà di adesione, che vengono inseriti in gel biocompatibili. Se si scelgono opportunamente le proprietà delle cellule e del gel, oltre alla simmetria della configurazione iniziale, gli aggregati contigui si fonderanno all'interno delle strutture. Naturalmente, per scegliere le forze e le condizioni ottimali per il modello di struttura, vengono eseguite delle simulazioni al computer, che hanno dimostrato come il parametro di controllo, quindi il punto-chiave, del modello evolutivo è la tensione all'interfaccia tra gel e tessuto.

L'*organ printing*, tra i settori più promettenti dell'ingegneria dei tessuti che mette insieme biofisici, biologi cellulari e computerizzazione di alta precisione nonché supporto di AI, si ripromette, dunque, di realizzare *in vivo*, a partire da un prelievo di cellule umane, nuovi tessuti per riparare o sostituire parti danneggiate del nostro corpo. Questa tecnologia è destinata a cambiare in modo drammatico il settore dell'ingegneria tissutale, rendendo possibili le fabbricazioni robotiche su larga scala di tessuti e organi viventi umani. Un progetto estremamente ambizioso al quale il mondo della medicina guarda con grande interesse, considerando i problemi legati alla carenza d'organi da trapiantare e la conseguente lunga attesa, a volte fatale, per i pazienti.

La tecnica non è del tutto nuova infatti, già da tempo, le cellule vengono impiantate o seminate in strutture artificiali in grado di sostenere la formazione tri-dimensionale di tessuto. E proprio queste strutture, chiamate *scaffold* (impalcature), rappresentano spesso l'elemento critico dell'intero processo, in quanto devono permettere l'adesione e la migrazione delle cellule che vi sono state seminate, devono poter trattenere e rilasciare fattori biochimici e nutrienti cellulari di varia natura ed esercitare specifiche influenze di ordine meccanico e biologico per modificare il comportamento della componente cellulare. A questo proposito i nanotubi al carbonio sono tra i migliori candidati in quanto biocompatibili e biodegradabili. In queste strutture sono indispensabili, infatti, un'elevata porosità e uno specifico diametro dei pori per facilitare la semina e la diffusione delle cellule attraverso l'intera superficie. Infine, è importante che il materiale sia riassorbibile da parte dei tessuti circostanti perché non si rendano necessarie successive rimozioni chirurgiche dell'impalcatura, una volta che il tessuto è stato ripristinato.

Gli addetti ai lavori sostengono che è molto importante l'approfondimento proprio dello studio delle interazioni cellule-impalcatura. Infatti, usando diversi tipi di spettroscopi e tecniche di scansione con sonda, si può valutare quel ruolo specifico che hanno le interazioni nanomeccaniche, legate al costruito tissutale, nell'invasione cellulare, nella proliferazione e nell'espressione della funzione. A tal fine si applicano specifici principi ingegneristici per creare costrutti tissutali altamente efficienti che permettano trasferimenti intelligenti di fattori di crescita, proteine, nutrienti, ossigeno etc. e che siano capaci anche di fornire dati all'ingegneria tissutale sulla performance e la progressione della funzione dell'organo in divenire.

Hod Lipson, ingegnere della Cornell University, ha ideato una tecnologia simile al bioprinting che utilizza una stampante tri-dimensionale per "stampare" le cellule, strato dopo strato, fino a costituire una struttura 3D. Egli afferma che: "*Stampare organi, piuttosto che coltivarne le cellule entro un'impalcatura, è un modo migliore per indurre i vasi sanguigni a crescere all'interno dell'organo, cosa che è una delle sfide attuali più grandi nel campo della biologia rigenerativa.*" Egli è convinto di riuscire a "stamparli" direttamente all'interno della struttura dell'organo, in posizioni e decorsi corretti. La sfida si concentra ora all'estensione delle attuali potenzialità dell'ingegneria tissutale da un "organo laminare" come potrebbe essere la vescica a un organo tri-dimensionale come ad esempio il rene.

Sicuramente la stampa di tessuti e organi è lo scenario più suggestivo ma anche più sperimentale. Il primo passo nella realizzazione di un organo artificiale consiste nel creare un modello dell'originale utilizzando campioni provenienti da biopsie, immagini del paziente che necessita della struttura (TC, RMN). Solo successivamente si plasma una coltura di cellule e nutrienti (chiamata BioInk) mediante una modalità di strato su strato per realizzare strutture molto simili ai tessuti. La "stampante" pone in maniera accurata cellule, proteine, DNA e fattori di crescita appunto in una struttura spazialmente organizzata atta a guidare la formazione di un tessuto e/o quindi dell'organo. L'obiettivo è quello di tentare di rigenerare o riparare i tessuti. Al momento i progetti più promettenti riguardano la cute e la realizzazione di valvole cardiache.

Relativamente alla cute, uno dei settori della medicina che mostra particolare interesse riguardo al *bioprinting* è la cura delle ustioni in quanto questa tecnica pare essere abbastanza veloce da applicarsi tanto da poter arrivare in tempo a prevenire la perdita di preziosi fluidi corporei che si accompagna all'ustione. La "stampante" deve disporre di uno o più serbatoi di cellule di cute sana prelevate dal paziente da depositarsi sui tessuti lesi che scatenerebbero una sorta di reazione allergica capace di innescare il processo di guarigione. Oggi questo tipo di esperimenti sono avanzatissimi e, dopo essere stati portati a termine con successo sul maiale, guardano all'uomo. Ma la pelle è una struttura a strati, praticamente in due dimensioni e non sembra poi così difficile posizionare sulla lesione uno strato dopo l'altro di cellule. Altro è, invece, pensare di costruire un organo tridimensionale.

Esistono numerose aziende attive nell'esplosivo settore del 3DBioprinting, facendo una rapida ricerca su web vi imbatte ad esempio in alcune il cui principale obiettivo è quello di sviluppare tessuto epatico *in vivo* per il trattamento di una serie di patologie del fegato per le quali attualmente non esistono terapie efficaci in alternativa al trapianto d'organo. Il target finale dichiarato è quello di riuscire a posticipare o a ridurre la necessità del trapianto. Oggi sono addirittura commercializzate cellule epatiche e renali, ottenute con il 3DBioprinting, per essere utilizzate nella ricerca biomedica e farmacologica. In Giappone opera un'azienda che utilizza un approccio innovativo al 3DBioprinting: la loro tecnologia non utilizza 'impalcature' su cui utilizzare il *BioInk* ma piuttosto genera tessuti e organi fondendo le cellule tra di loro. Recentemente hanno biostampato tessuto epatico umano che ha mantenuto nel tempo capacità metaboliche funzionali alla sperimentazione di farmaci.

Un discorso a parte riguarda il cuore. Di recente alcuni ricercatori israeliani hanno realizzato un cuore vascolarizzato a partire da cellule riprogrammate e da altro materiale biologico fornito da un donatore. La sperimentazione riguarda la realizzazione di modelli 3D basati su pazienti reali per fornire modelli per la didattica avanzata e per la simulazione degli interventi cardiologici offrendo uno strumento per la simulazione esplorativa dell'anatomia e della funzionalità dei vasi e delle valvole, la pianificazione e simulazione di interventi emodinamici via catetere. Siamo ancora agli albori ma è in corso un grande sforzo nello studio dello sviluppo di tecnologie che permettano la produzione di valvole cardiache, cuori artificiali vascolarizzati, vasi sanguigni.

Un altro settore interessato a queste tematiche è quello ortopedico in cui la stampa 3D ha il vantaggio di permettere la produzione di dispositivi ortesici e protesici che si adattino perfettamente alla parte del corpo cui devono essere applicati in quanto sono stati modellati con precisione sulla persona che ne farà uso. Per il 3DBioprinting si deve pensare alle lesioni condrali od osteocondrali con la possibilità di sostituire il tessuto danneggiato con porzioni biostampate. La sperimentazione in questo settore è ancora agli inizi e le difficoltà che si incontrano per il momento sono ancora considerevoli.

In odontoiatria da tempo è possibile effettuare scansioni orali e stamparle direttamente in 3D attraverso stampanti 2D o service di stampa 3D. Le stampanti 3D per il settore dentale utilizzano

materiali (metallo, ceramica o resine fondibili) funzionali alle necessità del prodotto che si vuole ottenere (protesi fisse e rimovibili).

Lasciamo la soluzione dei molti problemi tecnici a quei pionieri di discipline così diverse che solo qualche anno fa non si pensava potessero interagire tra loro e guardiamo avanti ai benefici per l'umanità che potranno derivare dallo sviluppo di questo settore. Vincere il problema della carenza d'organi per i trapianti e, di conseguenza, allungare la vita e ridare speranza a coloro che si trovano "alla fine della lista d'attesa" fa diventare realtà il sogno di molti medici e di altrettanti pazienti. Anche se l'idea di poter avere a disposizione tessuti e organi "su richiesta" indubbiamente porta con sé molti interrogativi inquietanti.

RIFLESSI ON LINE

Iscrizione presso il Tribunale di Padova
n.2187 del 17/08/2009

Direttore Responsabile
Luigi la Gloria
luigi.lagloria@riflessionline.it

Vice Direttore
Anna Valerio
anna.valerio@riflessionline.it

Coordinatore Editoriale
Gianfranco Coccia

www.riflessionline.it