

# Un pulsante sul PC per rivoluzionare la medicina

Nell'ambito delle innovazioni tecnologiche destinate a rivoluzionare la medicina dei prossimi decenni, è annoverabile la tecnica del Bioprinting 3D.

Già dagli inizi degli anni 90, il cosiddetto Sistema 3D introdusse la nuova generazione di materiali "nano composti", rivenienti dalla fusione di plastica e metalli robusti, con l'obiettivo di ottenere nuovi materiali più durevoli. Nessun medico avrebbe potuto immaginare i potenziali sviluppi connessi all'utilizzo di questa tecnologia nella cura delle persone.

Il Bioprinting nasce dalla sinergia tra le scienze ingegneristiche e biologiche e consiste nell'utilizzo di apposite stampanti 3D di ultima generazione che in maniera automatica e riproducibile, senza richiesta di biomateriali o impalcature, siano in grado di creare organi completi e personalizzati o riprodurre tessuti di ogni genere.

Le Biostampanti costruiscono artificialmente tessuti viventi attraverso la sovrapposizione strato su strato di cellule viventi. Queste fuoriescono da una "Bioprint head" che muovendosi in tutte le direzioni le posiziona esattamente dove richiesto dalla programmazione. Dopo alcune ore il tessuto viene realizzato grazie ad una grande quantità di strati sottili assemblati da un gel di collagene che li supporta e li protegge durante la stampa.

In una fase iniziale, l'utilizzo di questa tecnica era sperimentale.

La prima applicazione risale al 1999, quando alcuni scienziati del Wake Forest Institute for Regenerative Medicine utilizzarono la stampante 3D per costruire un'impalcatura sintetica per una vescica umana. Successivamente la rivestirono con cellule prelevate dal loro paziente, che col tempo si riprodussero creando l'organo.

Nel 2002 gli stessi studiosi stamparono un rene funzionale in miniatura capace di filtrare sangue e produrre urine in un modello animale.

Nello stesso periodo il Professor Makoto Nakamura si interessava a questa tecnologia e nel 2008 creava una Biostampante in grado di produrre biotubi simili ai vasi sanguigni.

La svolta innovativa nella ricerca si ebbe con un gruppo di scienziati guidato dal Professor Gabor Forgacs dell'Università del Missouri che costituì ORGANOVO.

Nel Marzo del 2008 questi studiosi ottennero vasi sanguigni funzionali e tessuto cardiaco biostampati, utilizzando cellule appartenenti ad una gallina. La stampante si avvaleva di tre "print heads"; le prime due per la produzione di cellule cardiache e endoteliali, mentre la terza rilasciava l'impalcatura di collagene chiamato "Bio-paper" a protezione delle cellule.

Dopo questo esperimento, Organovo iniziò un rapporto di collaborazione con la INVETECH che portò alla commercializzazione della più elaborata ed innovativa Biostampante NovoGen MMX. L'intento era quello di avviare la riproduzione di tessuti umani utilizzando cartucce per stampanti modificate provenienti da biopsie di pazienti. Le cellule erano coltivate utilizzando tecniche standard e un terreno di coltura che consentisse loro di moltiplicarsi. Una volta cresciute erano raccolte sotto forma di sferoidi per essere inserite nelle cartucce e creare "Bioink", ovvero le sfere bioniche.

Il sistema di stampa inizialmente realizzava un sottile strato di Bio-paper fatto di collagene, acqua, gelatine e altri Hydrogels. Successivamente venivano iniettate nello strato una serie di sfere bioniche, ciascuna contenente un aggregato di decine di migliaia di cellule. Altri strati similari andavano poi a sovrapporsi al primo, fino a realizzare l'oggetto finale. A questo punto, le sfere bioniche lentamente si fondevano e il Bio-paper si dissolveva dando vita al tessuto finale vivente.

Con questo nuovo sistema Organovo per la prima volta dimostrò che non era necessario stampare ogni dettaglio di un organo, poiché sistemando approssimativamente le cellule, la Natura riesciva a completare il lavoro.

Il Dr Luiz Bertassoni dell'Università di Sydney è tra i più accaniti sostenitori di queste "Biostampanti" che attraverso il semplice utilizzo di un PC rappresentano ormai il futuro della medicina. Unitamente al suo staff e in collaborazione con le Università di Harvard e Stanford e il MIT, hanno lavorato ad un progetto per la realizzazione di tessuti tridimensionali con funzionalità sanguigne attive.

Nello stesso ambito, anche un gruppo di ricercatori del Brigham and Women's Hospital, è riuscito a stampare in 3D dei vasi sanguigni molto simili a quelli presenti nel corpo umano.

Il processo inizia con la stampa di fibre di agarosio (molecole a base di zucchero), utilizzate per realizzare modelli di vasi sanguigni, successivamente ricoperti con Hydrogel gelatinoso. Grazie alla robustezza conferita dall'agarosio, questi possono essere utilizzati per creare canali adatti a trasportare liquidi, con un comportamento simile a quello dei reali vasi sanguigni umani.

Nuovi orizzonti nell'utilizzo del Bioprinting si sono delineati anche grazie agli studi di un gruppo di ricerca che ha progettato la stampante "Envisiotec Bioplatter". In aggiunta alle tecniche di produzione già utilizzate dalla NovoGen MMX, questo sistema è in grado di elaborare una vasta gamma di biomateriali che includono polimeri biodegradabili e ceramiche. Si estende così l'ambito di applicazione anche al campo ortopedico, contribuendo alla rigenerazione della cartilagine e alla realizzazione di ossa artificiali.

A tale riguardo, anche il gruppo guidato dal Dottor Jeremy Mao del laboratorio "Tissue Engineering and Regenerative Medicine" della Columbia University sta lavorando all'applicazione del Bioprinting per la riparazione dei denti e delle ossa.

Restando nello stesso ambito di applicazione, grazie alla stampa tridimensionale, è persino possibile ricreare una frattura o una lesione fedele alla realtà, in modo da poterla studiare nei minimi dettagli ed effettuare simulazioni circa l'intervento da eseguire sui pazienti.

Questo metodo innovativo è già in uso presso l'ospedale di Borgo Trento, dove un team di giovani specializzandi guidati dal direttore della clinica ortopedica dell'Università di Verona, Bruno Magnan, utilizza le potenzialità della TAC ad alta definizione e di una stampante 3D per la riproduzione perfetta delle lesioni riguardanti calcagno, ginocchio e mano.

In Kentucky è recente la realizzazione 3D di un modello di cuore simile a quello del paziente, che ha permesso di simulare l'intervento sul modello per provare le manovre da effettuare in sala operatoria.

Nei Paesi Bassi, è stato trapiantato per la prima volta un cranio completo in plastica progettato con la stampa 3D in una donna di 23 anni che soffriva di un ispessimento anormale della calotta cranica.

I medici del Medical Center Utrecht, hanno usato la stampante 3D per costruire una protesi plastica per sostituire l'osso che aveva raggiunto tre volte le dimensioni di un cranio normale. Questo, oltre a portare un vantaggio estetico, ha anche evitato una fatale compressione del cervello e compromissione delle espressioni facciali.

Una storia molto interessante che sottolinea come la stampa 3D sarà fondamentale nel futuro della chirurgia, è quella di un giovane ventottenne di Cardiff, Stephen Power, il quale è stato uno dei primi pazienti politraumatizzati al mondo a cui è stata applicata la tecnologia della stampa 3D ad ogni fase della terapia. A seguito di un grave incidente, Stephen si ruppe il naso, zigomi, mandibola e cranio. Dopo 4 mesi di coma farmacologico, è stato sottoposto all'intervento di riparazione dei danni multipli presso il Morreston Hospital di Swansea, in Galles. La Gran Bretagna è all'avanguardia nel mondo per l'uso della tecnologia 3D in chirurgia, ma fino a quel momento gli impianti stampati in 3D erano usati solo per correggere condizioni congenite.

Dopo diverse ore di intervento, durante le quali è stata ricostruita la simmetria del viso tramite stampa in 3D del cranio di Stephan e di tutte le linee guida delle fasi dell'intervento da eseguire, i chirurghi hanno dovuto fratturare di nuovo gli zigomi del giovane, per rimodellare il suo viso e posizionare i nuovi volumi.

Al fine di tenere salda e ferma l'ossatura nella nuova posizione, viene utilizzato un impianto di titanio, stampato in Belgio.

Oltre ad un beneficio estetico, questi dispositivi, da semplici creatori di prototipi sono diventati dei salvavita. Recente è il caso di due bambini curati all'ospedale dell'Università del Michigan che soffrivano di tracheobroncomalacia, una patologia che provoca la riduzione dei bronchi non consentendo una respirazione autonoma. Il rischio di soffocamento e di dipendenza dalle macchine artificiali è stato scongiurato grazie alla stampa di due bronchi artificiali a supporto di quelli naturali non funzionanti.

L'ultimo evento che ha avuto una risonanza mediatica a livello mondiale è sicuramente quello avvenuto nel recente mese di giugno. Nel laboratorio della Colorado State University, è stato creato un casco

dell'esoscheletro innovativo che ha permesso ad un ragazzo paraplegico di camminare e di dare il calcio di inizio ai Mondiali 2014 in Brasile. Questo esoscheletro è stato costruito da una collaborazione di 125 Paesi in due anni di lavoro e rappresenta una speranza per milioni di disabili che per la prima volta nella loro vita potranno alzarsi, camminare e perfino calciare un pallone.

Sotto il profilo etico e morale, diverse sono le eccezioni sollevate a livello mondiale da alcuni enti preposti al controllo sulla sanità e sulla produzione degli organi. Buona parte di esse riguardano dubbi sulla garanzia di qualità degli organi e sul diritto ad esercitare l'attività di produzione. Alcuni sostengono che stampare materiale umano in 3D riduca la linea di demarcazione tra l'uomo e la macchina dando all'uomo il diritto di sostituirsi a Dio, aprendo scenari senza precedenti. Altri evidenziano il permanere del rischio di rigetto con l'inserimento dei tessuti prelevati da una parte del corpo ed impiantati in un altro locus del medesimo corpo.

Non si possono tralasciare però i tangibili benefici che rivengono dall'applicazione di queste tecnologie innovative.

In primis il vantaggio di ridurre i tempi di attesa di eventuali donatori e i minori rischi di incompatibilità o rigetto dei tessuti trapiantati, grazie all'utilizzo di cellule appartenenti al paziente stesso.

La possibilità di pianificare gli interventi chirurgici, grazie alla stampa preventiva degli organi compromessi, riduce notevolmente la durata dell'operazione e i rischi di insuccesso.

Eticamente interessante è anche l'opportunità di testare farmaci e sostanze su modelli preventivamente stampati, evitando la sperimentazione su cavie animali o ancor peggio umane (drugs discovery and development).

Consistenti potrebbero essere infine i vantaggi economici rivenienti dall'applicazione della nuova tecnologia nell'ambito della ricerca, da sempre carente di fondi. Per anni, infatti, gli scienziati hanno riprodotto tessuti in laboratorio utilizzando terreni di coltura o piastre Petri. L'utilizzo del 3D è destinato a sostituire queste tecniche di produzione, riducendo i costi dei materiali e le tempistiche.

Non si può negare che il Bioprinting abbia il potenziale per rivoluzionare ulteriormente la medicina con sviluppi futuri ad oggi ancora solo immaginabili.

Un primo ambito di applicazione potrà riguardare il "Bioprinting in situ", ovvero la stampa di tessuti o cellule direttamente sopra o dentro una parte danneggiata del corpo umano. Allo studio dei prossimi decenni sarà la realizzazione di robots capaci di intervenire localmente, effettuare gli interventi e ricostituire le parti superficiali della ferita.

Anche nel settore cosmetico, una profonda innovazione potrebbe essere introdotta dall'utilizzo di "face printers" in grado di rigenerare o sostituire le cellule malate o rimuovere le imperfezioni del viso.

Interessante è l'opportunità di utilizzare già dal prossimo anno, supporti tecnologici per la soluzione di problemi respiratori come l'apnea del sonno. Ricalcando con precisione la forma della bocca del paziente, è possibile stampare un boccaglio rivoluzionario in titanio che evita l'ostruzione delle vie respiratorie durante il sonno.

Gli sviluppi più importanti riguarderanno però il settore oncologico e cardiaco.

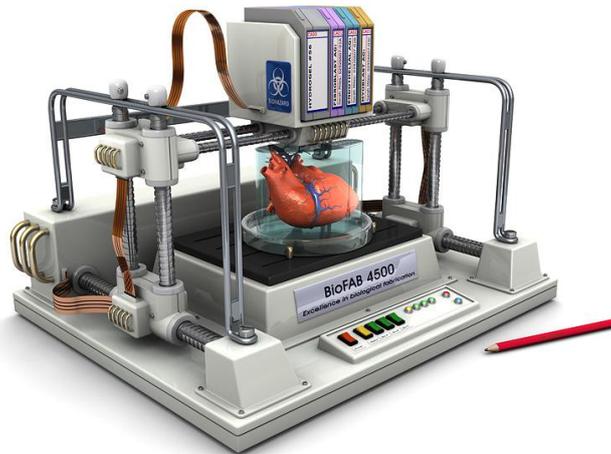
Grazie alla stampa 3D di alcune cellule tumorali, i ricercatori della Drexel University hanno potuto osservare le modalità di proliferazione del cancro e la sua reazione alla chemioterapia. Il modello, che consiste in un'impalcatura di proteine fibrose rivestite di cellule del tumore del collo uterino, ha fornito una rappresentazione realistica dell'ambiente tumorale e potrebbe facilitare le scoperte di nuovi farmaci e dei meccanismi di sviluppo della malattia nel corpo.

Anche l'utilizzo di estratti di alga per riprodurre l'osso umano, potrà trovare applicazione nella cura di malattie gravi come il cancro e la schizofrenia. Esperimenti medici condotti presso l'Università di Wollongong in Australia, hanno dimostrato la capacità di rigenerare la cartilagine della rotula di ginocchio iniettando cellule staminali in una colla di gel estratto dalle alghe.

Il progetto più ambizioso dell'intero programma di studi 3D resta però quello di ricreare in laboratorio i tessuti vascolari del cuore. Secondo il Prof. Di Nardo, cardiologo dell'Università Tor Vergata di Roma, "I ricercatori in futuro saranno in grado di creare parti del cuore di pazienti colpiti da scompenso cardiaco per salvare la loro vita". Pezzi di cuore in 3D salveranno più vite di trapianti e farmaci.

Con questo messaggio di speranza, si avvia a conclusione lo studio oggetto di disamina.

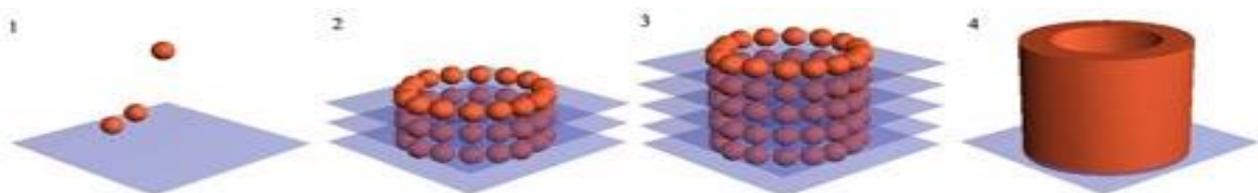
## Componenti della Biostampante 3D



- **Print head mount** : Le “print heads” sono attaccate a un piatto metallico scorrevole lungo una pista orizzontale. Il motore spinge il piatto insieme alle “print heads” da un lato all’altro, permettendo al materiale di essere depositato in direzione orizzontale lungo l’asse x.
- **Elevator** : Una specie di ascensore posto sul retro della macchina, mosso da un motore, sposta le “print heads” sopra e sotto in verticale lungo l’asse z.
- **Platform** : Un contenitore in fondo alla macchina fornisce una piattaforma che stabilizza l’organo durante il processo di produzione. Un terzo motore sposta la piattaforma avanti e indietro lungo l’asse y.
- **Reservoirs** : Sono attaccate alla “print head” e permettono ai biomateriali di essere depositati durante la stampa. Esse corrispondono agli equivalenti delle cartucce delle stampanti tradizionali.
- **Print heads/syringes** : Una pompa spinge il materiale dalle cartucce attraverso un piccolo ugello (“nozze”) o siringa, posizionato sopra la piattaforma.
- **Triangulation sensor** : Si tratta di un sensore posto sulla punta della “print head”, sensibile agli spostamenti della stessa lungo l’asse x,y e z.
- **Microgel** : A differenza dell’inchiostro di una stampante tradizionale, il “bioink” è costituito da cellule vive, quindi bisognose di sostanze nutritive, acqua e ossigeno per sopravvivere. L’ambiente nutritivo è fornito dal microgel caratterizzato da gelatina arricchita di vitamine, proteine e altre sostanze indispensabili per la vita cellulare.
- **Bioink** : I tessuti sono caratterizzati da cellule. Per stampare un organo, queste cellule formano uno speciale materiale chiamato “Bioink”, il quale è posizionato nella cartuccia della stampante e poi estruso attraverso la “print head”. Quando le cellule si accumulano sulla piattaforma e vengono incorporate nel microgel, esse assumono una forma 3D simile ad un organo umano.

Alternativamente, gli scienziati possono usare “Bioink” caratterizzate da cellule staminali, le quali, dopo il processo di stampa, avrebbero il potenziale di differenziarsi nelle cellule desiderate.

## Fasi di produzione della Biostampante 3D



1. Sfere bioniche stampate nello strato di Bio-paper gel
2. Ulteriori strati sovrapposti per costruire l’oggetto
3. Le sfere bioniche si fondono e il Bio-paper si dissolve
4. Tessuto vivente finale