

Bioreattori per l'elaborazione e deposizione di matrice extra-cellulare (BE-ECM)

Antonio D'Amore, PhD
adamore@fondazionerimed.com

COLLABORAZIONI

- Politecnico di Milano, Milano, Italia
- University of Pittsburgh, Pittsburgh, Stati Uniti
- Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spagna

AREA TERAPEUTICA

- Insufficienze d'organo
- Patologie dell'invecchiamento
- Cancro

PIPELINE



BRIEF DESCRIPTION

Tema: modelli elastomerici in vitro per lo studio della mecano-biologia dei tessuti molli. Tre macro aree sono chiave per il paradigma dell'ingegneria di tessuto e restano al momento relativamente prive di efficaci strumenti di calcolo numerico e di modelli *in vitro*: I) capacità predittiva della meccanica e delle sue correlazione tra la macro scala e la meso-micro scala, II) modelli di crescita tessutale e della sua relazione con i carichi meccanici e le deformazioni, III) modelli di degradazione di materiale *in vivo* e della sua relazione con i carichi meccanici e le deformazioni. Questa linea di ricerca, integrata con le linee NET-IBA e NET-MTG, si prefigge di dare nuove risposte su questi tre differenti

fronti introducendo e perfezionando modelli fisici semplificati di crescita tessutale e degradazione di materiale.

BE-ECM: Integrated empirical and numerical approach to study extracellular matrix synthesis and elaboration in soft tissue. Electrospun polymeric scaffolds microintegrated with cells are generally accepted as *in vitro* model to elucidate the complex mechanism of extracellular matrix (ECM) synthesis *in vivo*. Examples of cardiac tissue surrogates based on biocompatible fibrous scaffolds include cardiac patches, vascular grafts, heart valves and engineered chordae tendineae processed by electrospinning and microintegrated by electrospray. Custom made bioreactors are used to investigate the influence of mechanical load on ECM elaboration. Both mechanical and topological cues are widely recognized as a decisive factors in ECM formation and elaboration. Previous results have shown that de novo collagen production is sensitive to the applied strain level and it is also a function of the mesoscopic niche created by the scaffold micro-architecture. ECM formation and elaboration is evaluated with a multi-scale empirical and numerical approach that includes in-plane mechanical response of the material, micro-architecture characterization via electron microscopy and digital image analysis, histological evaluation and nuclear aspect ratio estimate.

IMPATTO

I principali risvolti di questa ricerca riguardano potenzialmente i progressi nella: capacità di simulare crescita endogena su *scaffold* ingegnerizzati sottoposti a carico meccanico o deformazione alla scala dell'organo; capacità di simulare degradazione *in vivo* di *scaffold* ingegnerizzati; capacità di studiare impatto di segnali topologici e meccanici sull'elaborazione di ECM. Tale potenziale modellistico consente in sintesi di ampliare la conoscenza della mecano-biologia dei biomateriali progettati e consente di verificare, sebbene su sistemi semplificati, efficacia di diverse strategie di ingegneria di tessuto. Esempi di tali strategie includono: regimi di condizionamento per accelerare la crescita tessutale, modulazione dei profili di degradazione, orientare o influenzare la differenziazione cellulare.

RISULTATI RAGGIUNTI NEL 2019

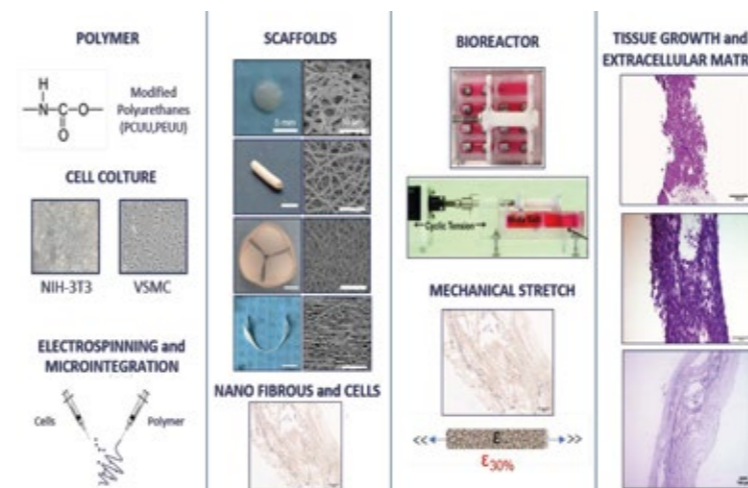
La piattaforma *in silico* sviluppata a partire dal 2009 dal PI ed i suoi collaboratori prevede l'impiego di *scaffold* polimerici di natura fibrosa in grado di sostenere larghe deformazioni combinati con cellule. In particolare, la linea di ricerca progettata a supporto dello sviluppo di valvole cardiache ingegnerizzate (TEHV), vasi sanguigni ingegnerizzati (TEVG) e patch cardiaco (TECP), utilizza bioreattori a carico uniaassiale e poliuretani degradabili (e.g. PEUU, PCUU, PECUU) micro-integrati con cellule via electro-spray. L'obiettivo raggiunto nel 2018 e' stato quello di rispondere a domande fondamentali riguardanti i meccanismi di trasduzione di carico *in vivo* utilizzando sistemi semplificati di sintesi di matrice extracellulare *in silico*. Permutazioni di questo concetto hanno concesso di: individuare un nuovo meccanismo per incrementare la formazione di ECM a parità di carico meccanico di macro scala, principio applicabile a: TECP e TEVG; implementare apparato di condizionamento meccanico di corde tendinee; implementare apparato per indurre degradazione accelerata di valvole cardiache polimeriche.

Awards

- University of Pittsburgh 43rd annual Honors Convocation as outstanding faculty member.

Attività di docenza

- Mentor for the Institute for Clinical Research Education (ICRE). Career development program training the next generation of clinical and translatio-



nal scientists, Univ. of Pittsburgh. Trainee: Casey, Tompkins-Rhoades 2019; - Mentor for BIOENG 1095 - Special projects. Individual research project under the guidance of a faculty member. Department of bioengineering, Univ. of Pittsburgh. Trainees: Daniel Jacobs Li-Ming 2017-2019.

Attività di tutoraggio

- A. Adamo, PhD candidate, University of Palermo Italy, engineering chordae tendineae, mechanical conditioning and mechano-biology;
- D. Jacobs Li-Ming, University of Pittsburgh USA, quantitative methods for ECM mass detection 2016-2019, modelling cell motility on fibrous substrate 2019.

Lezioni su invito

- "Bioinspired polymer processing: how improved control over biomaterial structure-function can facilitate translation", Chemical and petroleum engineering department, graduate seminar, Pittsburgh, July 29, 2019;
- "Bioengineered cardiac tissue: how improved control over biomaterial structure-function can facilitate translation", bioengineering department, graduate seminar, Pittsburgh, April 26, 2019;
- "How to improve control over biomaterials structure-function to design better performing tissue surrogates". Ecole Polytechnique, Paris, France.

OBIETTIVI PER IL 2020

Perfezionare e promuovere la piattaforma sperimentale BE-ECM, in particolare: Individuare regime di condizionamento per corde tendinee artificiali in grado di riprodurre massa e proprietà meccaniche delle corde tendinee native, sottomettere articolo come ultimo autore, progetto di ricerca di dottorato di A. Adamo; Valutare curve di degradazione di nuovi prototipi di valvole atrioventricolari ingegnerizzate sviluppate nella linea di ricerca TEHV; Valutare effetti della topologia dell'intima ingegnerizzata (linea TEVG) sulla proliferazione e stabilità delle cellule endoteliali, proteggere relativa potenziale IP.

CONFERENZE

- H. Mamiya, A. Sahu, A. Cheikhi, S. Shinde, S. Sivakumar, S. Luketich, G. Nasello, B. Van Houten, A. Wise, P. LeDuc, A. D'Amore, A. Barchowsky, F. Ambrosio. Exposure of muscle stem cells to a stiff microenvironment drives an "aged" mitochondrial phenotype. Biomedical engineering society annual meeting, (BMES) October 16- 19 2019, Philadelphia PA, USA.
- H. Mamiya, A. Sahu, A. Cheikhi, S. Shinde, S. Sivakumar, S. Luketich, G. Nasello, B. Van Houten, A. Wise, P. LeDuc, A. D'Amore, A. Barchowsky, F. Ambrosio. Exposure of muscle stem cells to a stiff microenvironment drives an "aged" mitochondrial phenotype. June 9 - 14 2019, Lucca, Italy Myogenesis, Gordon Research Conference.

PUBBLICAZIONI

- A. D'Amore, S. Luketich, R. Hoff, S-H. Ye, and W. Wagner. Blending polymer labile elements at differing scales to affect degradation profiles in heart valve scaffolds. Biomacromolecules, 2019, 20, 7, 2494-2505, IF 5.73.
- D. Pedersen, F. Madonia, C.Tompkins-Rhoades, A. D'Amore, W. R. Wagner. Tissue to Organ Level Evaluation of Heart Valve Scaffold Performance under Dynamic Loading Conditions. American Heart Association (AHA) 2019 Annual meeting November 16-18, Philadelphia PA, USA. Circulation 140 (Suppl. 1), A16249-A16249.