

# Modelli numerici per la meccanica e la crescita tissutale di tessuti nativi ed ingegnerizzati (NET-MTG)

Antonio D'Amore, PhD  
adamore@fondazionerimed.com

## COLLABORAZIONI

- University of Pittsburgh, Pittsburgh, Stati Uniti
- UPMC, Pittsburgh, Stati Uniti
- Politecnico di Milano, Milano, Italia

## AREA TERAPEUTICA

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

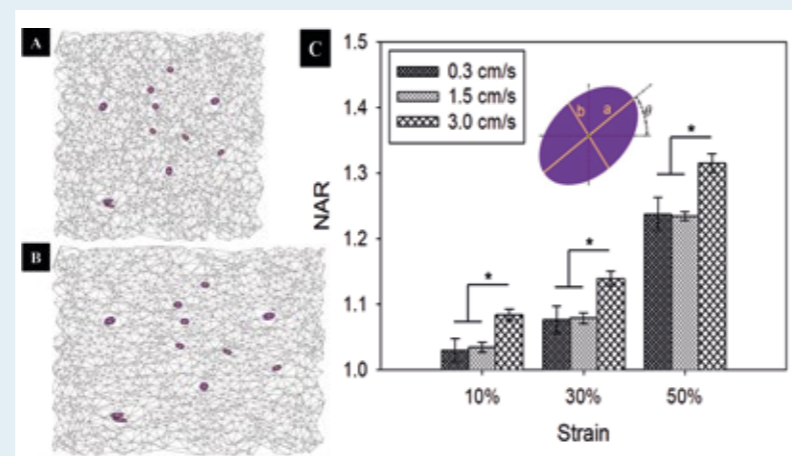
## PIPELINE



## BREVE DESCRIZIONE

**Tema: NET-MTG, sviluppo di modelli numerici strutturali deterministici per predizione della meccanica, crescita di tessuto endogena e degradazione di tessuti ingegnerizzati e nativi.**

Tre macro aree, riconosciute come chiave per il paradigma dell'ingegneria di tessuto, restano al momento relativamente prive di efficaci strumenti di calcolo numerico: I) capacità predittiva della meccanica e della correlazione tra la macro scala e la meso-micro scala, II) modelli di crescita tissutale 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. Questa linea di ricerca cerca di dare nuove risposte su questi tre differenti fronti introducendo e perfezionando modelli strutturali deterministici di tessuti ingegnerizzati e nativi.



**NET-MTG: Connecting scaffold large scale and cell meso scale deformations.** Fiber network model of polyurethane scaffold seeded with vascular smooth muscle cells showing both un-deformed (A) and strip-biaxial deformation at 30% strain (B). Cell nuclei are shown in purple. Quantification of Nuclear Aspect Ratio (NAR) for three different scaffolds (0.3, 1.5, 3.0 cm/s) fabricated via electrospinning at three different rastering speeds (C). Scaffolds differed only in terms of fiber intersection with the 0.3 cm/s being the most dense material in terms of fiber intersection density. This structural feature while not affecting the macro-scale mechanics affected the cellular deformations inducing a significantly higher deformation (NAR, defined as the ratio between the major and minor axis of the nucleus) for the least dense material.

## IMPATTO

Questa ricerca ha potenzialmente impatto su diversi temi di biomeccanica computazionale e la progettazione di biomateriali: creazione di strumenti per assistere la progettazione di tessuti ingegnerizzati e biomateriali; creazione di strumenti per comprendere l'interazione tra meccanica multi-scala, sintesi de-dovo di ECM e degradazione del materiale; creazione di strumenti e metodi per comprendere la relazione tra macro - meso e - micro scala in tessuti nativi i ingegnerizzati, applicazioni: TEHV, TEVG, TECP; creazione di strumenti numerici di indagine per comprendere i processi di invecchiamento di tessuto alla scala della matrice extracellulare; creazione di strumenti numerici di indagine per comprendere i processi di rimodellamento maladattativo e di formazione di tessuto fibroso.



## RISULTATI RAGGIUNTI NEL 2019

- Utilizzato algoritmo e metodi predittivi sviluppati negli anni 2010-2014 a supporto della linea BE-ECM. Correlata deformazione nuclei cellulari con meso-architettura dello *scaffold* e suo impatto sulla sintesi de novo di collagene su sistemi *scaffold* in poliuretano - *vascular smooth muscle cells*.
- Capacita' di predizione per: meccanica della macro scala (e.g. risposta biassiale), meccanica della meso-scala (e.g. variazioni di forma del nucleo cellulare, istogramma di deformazione di singola fibra su meso - scala), meccanica della micro-scala (e.g. caratteristica di deformazione a flessione di fibra singola). Attivita' a supporto di due NIH-RO1s attualmente in svolgimento in collaborazione con Dr F. Ambrosio
- Capacita' di riprodurre topologia di materiali a natura fibrosa.
- Sviluppati modelli numerici di predizione campo elettrico nei processi di elettrofilatura a componente doppia (DCD).

### Fondi di ricerca ottenuti e/o gestiti

- NIH RO1, Aging of the myomatrix and its effect on skeletal muscle regeneration, \$ 2 million for 2019-2023. PI: F. Ambrosio, University of Pittsburgh. Co-Investigator: A. D'Amore (15% efforts), University of Pittsburgh;
- NIH RO1, Dysfunctional muscle remodeling and regeneration in environmental disease, \$ 2.6 million for 2016-2021. PIs: F. Ambrosio, A. Barchowski, University of Pittsburgh. Co-Investigators: A. D'Amore (10% efforts), W. Wagner, D. Stolz, University of Pittsburgh.

### Premi conseguiti

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

### Attivita' di docenza

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

### Attivita' di tutoraggio

- P. Terranova, University of Palermo Italy, predictive models for electric voltage distribution in double component deposition;
- M. Traina, University of Palermo Italy, novel fiber deposition technique for biodegradable suture material;
- C. T. Rhoades, School of Medicine, University of Pittsburgh USA, engineered mitral valve optimization via FEM;

- 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

Gli obiettivi per i 2019-2021 sono in linea con il ruolo ancellare che questa linea di ricerca svolge nell'ambito del programma di ingegneria di tessuto cardiovascolare della Fondazione Ri.MED e delle azioni congiunte con i suoi partner di ricerca clinica, in particolare:

- supporto alla progettazione per linee di ricerca TEHV, TECP e TEVG;
- supporto alla modellazione *in vitro* prevista in BE-ECM;
- sviluppo (2018-2020) modelli predittivi di crescita tissutale sulla base degli studi *in vivo* completati:
  - D'Amore, T. Yoshizumi, S. K. Luketich, M. T. Wolf, X. Gu, M. Cammarata, R. Hoff, S.F. Badyak, and W. R. Wagner. Bi-layered polyurethane-extracellular matrix cardiac patch improves ischemic ventricular wall remodeling in a rat model. *Biomaterials* 2016 (107), 1-14, 5Y-IF 8.97;
  - D'Amore, M. Fazzari, H. Jiang, S. K. Luketich, M. E. Luketich, R. F. Hoff, D. L. Jacobs, X. Gu, S. F. Badyak, B. A. Freeman, W.R. Wagner. Nitro-oleic acid (NO<sub>2</sub>-OA) release enhances regional angiogenesis in a rat abdominal wall defect model. Accepted on *Tissue Engineering Part A*, IF 3.58;
- sviluppo (2018-2020) modelli di simulazione degradazione di *scaffold in vivo*;
- sviluppo (2018-2020) modelli di simulazione di migrazione cellulare al variare della topologia del biomateriale.



## 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. Barchowski, 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. Barchowski, 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 Nov. 16-18, Philadelphia PA, USA. *Circulation* 140 (Suppl. 1), A16249-A16249.