

MEDICINA, SCIENZA E RICERCA

LE PROTESI BIOISPIRATE CHE MIRANO A RIVOLUZIONARE IL CARDIOVASCOLARE

La ricerca di Antonio D'Amore, partita con lo studio di valvole mitraliche bioingegnerizzate, è stata premiata con grant dai National institutes of health e dall'European research council. Oggi punta a portare il rivoluzionario approccio di ingegneria dei tessuti anche in altre aree

■ **Cristina Tognaccini**
AboutPharma
ctognaccini@aboutpharma.com

La planimetria di quello che fra circa due anni sarà il nuovo Centro per le Biotecnologie e la Ricerca Biomedica della Fondazione **Ri.Med** di Palermo è appesa alla parete, sopra la bandiera americana. È lì da circa quindici anni, da quando Antonio D'Amore è arrivato all'**Università di Pittsburgh** grazie al programma post-doc dell'istituzione siciliana. Da allora la ricerca di D'Amore, partita con lo studio di valvole mitraliche bioingegnerizzate, ha preso il volo, ottenendo anche importanti riconoscimenti dai National institutes of health (Nih) statunitensi e dall'European research council (Erc). Oggi lo scienziato punta ad andare oltre l'ambito cardiovascolare, coprendo più aree possibili con la tecnologia sviluppata tra Nord America e Italia. "Cuore e sangue sono evocativi e la mia passione per questo filone di ricerca nasce anche da ragioni personali" afferma D'Amore, attualmente Group leader in ingegneria tissutale cardiovascolare per la Fondazione **Ri.Med** e professore di Surgery and Bioengineering all'**Università di Pittsburgh** (l'ateneo è tra i soci fondatori della stessa istituzione insieme a Governo italiano, Regione Sicilia, Consiglio nazionale delle ricerche e al **University of Pittsburgh** medical center). "Ma l'obiettivo è curare lo sviluppo dell'ingegneria del tessuto in toto, che è anche lo scopo per cui sono stato assunto".

UNA VALVOLA MITRALICA BIOISPIRATA

Il primo riconoscimento importante per D'Amore arriva nel dicembre del 2020 quando l'Erc gli conferisce un "Consolidator Grant" da due milioni di euro per il progetto "Biomitral". Si tratta, come racconta il bioingegnere da Pittsburgh, di una ri-



Antonio D'Amore

cerca che mira a sviluppare un'innovativa valvola ingegnerizzata che possa superare i limiti delle valvole attualmente utilizzate (la dipendenza da terapie anticoagulanti richiesta dalle valvole meccaniche e la tendenza a calcificare che si verifica per le bioprotesi) e in linea potenziale possa rigenerarsi e quindi adattarsi alla crescita somatica del paziente. A differenza di tutte le altre protesi inoltre, Biomitral è anche in grado di ricostruire il continuum meccanico naturale. Spiega D'Amore: "Nel nostro organismo cuspidi della valvola mitralica, corde tendinee, muscoli papillari del ventricolo sinistro, costituiscono un unicum con il resto del cuore. Ci sono alcune malattie cardiache in cui le cuspidi sono sane, ma essendo il cuore malato subiscono un rimodellamento adattativo in negativo, che le porta ad allungarsi, perdere la forma sana e non chiudersi più nella maniera corretta. Si crea così un prolasso che non è legato a una pato-



logia delle cuspidi come nel rigurgito primario ma a una patologia cardiaca". In questo caso si parla di rigurgito funzionale della valvola mitrale. Le tec-

“L'idea innovativa consiste nel riprodurre ciò che esiste in natura applicando il biomimetismo alla struttura macroscopica del sistema. La nostra protesi è dotata di un apparato subvalvolare che copia quello nativo: un complesso sistema di corde tendinee, piccoli tendini che collegano la valvola al ventricolo mantenendola in posizione durante il ciclo cardiaco”

nologie commerciali oggi disponibili per trattare tale condizione vengono impiantate nel ventricolo

sinistro, recidendo le corde tendinee, ma se il cuore è malato e continua a peggiorare – situazione molto frequente per almeno la metà dei pazienti – il problema rimane, con conseguenze anche letali. “L'idea innovativa – continua D'Amore – consiste nel riprodurre ciò che esiste in natura applicando il biomimetismo alla struttura macroscopica del sistema. La nostra protesi è infatti dotata di un apparato subvalvolare che copia quello nativo: un complesso sistema di corde tendinee, piccoli tendini che collegano la valvola al ventricolo mantenendola in posizione durante il ciclo cardiaco”.

POLIMERI DEGRADABILI MICROSTRUTTURATI

Per farlo D'Amore e colleghi utilizzano polimeri degradabili – quindi destinati a scomparire nel tempo – microstrutturati. Cioè un materiale poroso fino al 94% costituito da fibre micrometriche, che riproduce l'architettura della valvola. Le cellule lo percepiscono come parte dell'organismo e gli spazi permettono loro di infiltrarsi al suo interno. Chiarisce lo scienziato: “Le cellule non hanno occhi e orecchie e la loro realtà senziente arriva attraverso i punti focali. Sono come ragni che toccano l'ambiente circostante e quando sentono le fibre della valvola hanno la percezione di trovarsi nel loro ambiente naturale. Iniziano così a metabolizzare collagene e nel frattempo il polimero va via e viene sostituito dal tessuto organico. Il materiale ingegnerizzato è in grado di offrire un ambiente favorevole alla rigenerazione del tessuto del paziente, facilitandone quindi il rimodellamento, limitando l'uso di farmaci e il rischio di ulteriori chirurgie”.

MEDICINA, SCIENZA E RICERCA



IL PROGETTO BIOCHORD

Sulla scorta di Biomitral è germinata poi anche un'altra idea, orientata però a trattare un problema clinico differente, cioè il riparo delle corde tendinee. È nato così il progetto BioChord, che lo scorso maggio si è aggiudicato un Erc "Proof of Concept". Un programma di finanziamento in ambito traslazionale, accessibile solo ai ricercatori che hanno già ottenuto un finanziamento Erc, che foraggia il collegamento tra ricerca e mercato premiando le innovazioni scientifiche in grado di rivoluzionare il settore di riferimento e di tradursi concretamente in terapie efficaci per i pazienti. La ricerca – guidata da Arianna Adamo, ricercatrice del laboratorio di D'Amore presso la Fondazione **Ri.Med** – mira a sviluppare una protesi bioingegnerizzata per il riparo delle corde tendinee. Anche in questo caso la tecnologia si ispira alla struttura e alla funzione dell'organo nativo permettendo la crescita di tessuto del paziente mentre offre supporto meccanico alla valvola.

L'obiettivo è superare i limiti delle soluzioni oggi disponibili per la rottura delle corde, una condizione che frequentemente causa il prolasso di valvola. Attualmente infatti le tecniche riparative chirurgiche si avvalgono di semplici fili di sutura in ePTFE che non mimano né la struttura né la meccanica delle corde tendinee native. L'uso di tali materiali in alcuni casi può portare a complicazioni tra cui rottura e calcificazione, impattando profondamente sulla vita del paziente. "Mentre lavoravamo all'ingegnerizzazione della valvola mitrale, abbiamo sviluppato una tecnologia che consente di sviluppare i tendini" ricorda D'Amore.

"A volte le cuspidi della mitrale o della tricuspide nel ventricolo destro sono completamente sane e il danno è nelle corde che si rompono e vanno sostituite. È una fetta di mercato coperta da alcune aziende che hanno sviluppato per esempio un sistema minimamente invasivo per inserire le corde con una procedura chirurgica altamente semplificata. Queste sostituzioni però avvengono con punti di sutura che sono più rigidi rispetto alle corde native e creano una risposta fibrotica e un disaccoppiamento meccanico con i muscoli papillari e le cuspidi che sono soffici, che può portare a un'ischemia dei primi. La conseguenza è che la terapia funziona, ma non al 100 per cento".

UNA VALVOLA POLMONARE PER I BAMBINI

La grande adattabilità della tecnologia messa a punto dal gruppo di D'Amore ne fa uno strumento potenzialmente utile anche nella popolazione pediatrica che va incontro alla crescita somatica e che necessita quindi di operazioni ripetute nel tempo per adeguare di volta in volta la valvola o i componenti sostituiti. Un problema sia per i bambini che devono affrontare diverse operazioni in pochi anni con tutti i rischi associati, ma anche per il sistema sanitario. "Una rioperazione costa il 16% in più della precedente" quantifica D'Amore. "E se la ripeto due o tre volte l'impatto economico diventa notevole".

Da queste considerazioni è nato un altro progetto – sovvenzionato questa volta con un grant Nih da oltre mezzo milione di dollari (lo Small business technology transfer program) – che mira allo sviluppo di una valvola polmonare pediatri-



ca bioingegnerizzata. La ricerca in questo caso è svolta in collaborazione anche con la startup Neolife, di cui D'Amore è fondatore, e che uti-

“La grande adattabilità della tecnologia messa a punto dal gruppo di D'Amore ne fa uno strumento potenzialmente utile anche nella popolazione pediatrica che va incontro alla crescita somatica e che necessita quindi di operazioni ripetute nel tempo per adeguare di volta in volta la valvola o i componenti sostituiti”

lizza la proprietà intellettuale congiunta tra la Fondazione **Ri.Med** e l'**Università di Pittsburgh**. “Ci sono diversi esempi di malattie dell'infanzia

in cui la valvola polmonare va sostituita” fa notare l'esperto. “Una è la tetralogia di Fallot, una patologia complessa, dove quasi tutto il cuore è compromesso. Lo scopo del nostro progetto in particolare è raffinare gli spessori delle cuspidi della valvola da impiantare. Perché i materiali attualmente in commercio hanno spessori irregolari che nel tempo portano a deterioramento strutturale delle cuspidi e calcificazioni. Noi abbiamo una tecnologia, che vorremmo sviluppare ulteriormente, che permette di avere un'omogeneità nella distribuzione degli spessori all'interno delle cuspidi”.

Al momento tutti e tre i progetti si trovano in uno stadio di ricerca preclinica, ma le previsioni di D'Amore sono di passare a breve alla fase clinica, (“ragionevolmente in due anni, anche se non c'è niente di ufficiale”), anche grazie alla neonata startup.

IL PROGETTO INDUSTRIALE

C'è un quarto progetto infine che D'Amore ha messo in piedi, dal sapore più industriale, che combina la stampa 3D con l'elettrofilatura. Una tecnica quest'ultima meno nota, ma che consente di ottenere materiali microstrutturali due scale più piccoli rispetto a quelli che si possono ottenere con la stampa tridimensionale. Ne è nato un nuovo metodo di stampa a doppia componente che permette di sviluppare protesi anche molto piccole. La nuova mano robotica (sviluppata in collaborazione con la Fondazione **Ri.Med** e Advanced Solutions Life Sciences, azienda statunitense che sviluppa stampanti 3D ad alte prestazioni) sarà pronta a ottobre e la sua proprietà in-

MEDICINA, SCIENZA E RICERCA

I tre "big killer" delle startup

Forte di oltre 150 pubblicazioni scientifiche, 17 domande di brevetto internazionali, di cui sei già concessi e del ruolo di fondatore della startup Neoolife dove ricopre la carica di chief technology officer, Antonio D'Amore non è solo un ricercatore ma anche un imprenditore. Un passaggio non scontato che in alcuni Paesi (come l'Italia) può essere più difficile compiere. Non per mancanza di menti brillanti (anzi) ma di fondi e cultura imprenditoriale. Secondo la sua esperienza di startupper infatti sono tre i "big killer" che impediscono spesso la traslazione della ricerca in un prodotto commerciale: 1) La mancanza di venture capital cioè grandi finanziamenti e non pubblici; 2) un riconoscimento per chi fa traslazione, oggi assente nel mondo accademico; 3) la mancanza di fondi che coprano il gap tra l'avvio dell'attività e l'investimento privato forte.

Va più nel dettaglio D'Amore: "Il primo limite è che in Italia non esiste un venture capital pubblico, mentre quello privato è concentrato in alcune zone del Paese e il Sud è desertificato. Il secondo è la cosiddetta 'valle della morte', l'arco di tempo tra quando una startup riceve i seed funding dalla propria istituzione a quando cerca fondi pubblici per fare il salto successivo. C'è veramente poco e molte si fermano qui. Infine manca un riconoscimento nel mondo accademico per la proprietà intellettuale. La sottomissione di un brevetto costa tempo, fatica e denaro e va ripetuta per ogni Paese, ma non viene praticamente considerata nei concorsi pubblici. È normale quindi che i ricercatori preferiscano concentrarsi su altro, come la produttività scientifica. Infine vi è anche una questione di input che arriva dai ministeri. Passeranno anni prima che cambi il trend culturale e che incoraggi la traslazione. Questo però non è un problema solo italiano, ma generalizzato un po' ovunque, anche agli Stati Uniti".

telletuale è già stata acquisita dall'azienda stessa. "È un caso virtuoso nel quale uno studio scientifico genera una proprietà intellettuale che va già in commercializzazione" sottolinea D'Amore. "Questa mano sarà un accessorio che altri centri potranno comprare per il robot di stampa di biomateriali".

VERSO ALTRE AREE

Tornando al nuovo Centro per le Biotecnologie e la Ricerca Biomedica della Fondazione [Ri.Med](#), dove fra qualche anno apriranno le porte dei nuovi laboratori di ingegneria tissutale, l'idea, come già anticipato, è che al loro interno il team continui a lavorare alla tecnologia di processing messa a punto da D'Amore espandendosi anche in altre aree oltre il cardiovascolare. "Dovendo coprire più distretti anatomici, stiamo esplorando nuove applicazioni

delle nostre tecnologie – ammette il ricercatore e imprenditore – e per farlo stiamo sfruttando l'Istituto mediterraneo per i trapianti e terapie ad alta specializzazione ([Ismett](#)) di Palermo, che è il nostro partner numero uno per la clinica. Due esempi di questa collaborazione sono lo stent esofageo bioingegnerizzato che stiamo sviluppando per trattare le lesioni benigne e maligne di questo tratto del canale alimentare e un dispositivo per controllare il flusso della vena porta in modo adattivo. Siamo impegnati poi su aree più concettuali, come l'istologia quantitativa oggetto di una collaborazione col Policlinico di Milano finanziato nell'ambito del Pnrr. Il progetto prevede la messa a punto di software da utilizzare anche in oncologia, per l'analisi automatica dell'angiogenesi, che indichino quali vasi sanguigni stanno crescendo, di che tipo, con che densità e forma. Informazioni fondamentali per caratterizzare tessuti soggetti a flogosi. Un altro progetto in collaborazione con l'Università di Rosario in Argentina mira invece a sviluppare una "mesh" (una sorta di reticolo, n.d.r.) capace di conferire supporto meccanico e spessore al sistema fasciale superficiale del seno, che dovrebbe inoltre ridurre l'accumulo di sieroma e stimolare la crescita di nuovo tessuto sopra le protesi commerciali in silicone che non hanno una porosità che ne consente il drenaggio. Sono alcuni esempi di applicazioni in qualche modo avvicinabili con le tecniche di processing che stiamo sviluppando".

ORGANI NUOVI

Nonostante le ampie prospettive che la tecnologia italoamericana promette di svolgere è praticamente impossibile che un giorno possa permettere di ingegnerizzare un organo intero. Almeno nel ciclo di vita del suo "papà" che oggi ha 46 anni. "Per me è impensabile che nei prossimi quaranta anni possa sviluppare un organo bioingegnerizzato completamente funzionale e funzionante come un fegato, un pancreas o un cuore battente" conclude D'Amore. "Quello che possiamo realizzare sono soluzioni ibride, parziali, che possono attenuare il problema del trapianto d'organo. Terapie ponte che non hanno minore importanza e che per esempio danno il tempo necessario per trovare un organo da trapiantare". ■

Aziende/Istituzioni

Fondazione [Ri.Med](#), National Institutes of Health (Nih), European Research Council (ErC), Regione Sicilia, Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr), [Università di Pittsburgh](#), [University of Pittsburgh medical center](#), ([Upmc](#)), [Istituto mediterraneo per i trapianti e terapie ad alta specializzazione \(Ismett\)](#), Neoolife, Università di Rosario