



**Progettazione, sintesi, sviluppo e realizzazione di supporti per la cura ed il riparo di tessuti danneggiati mediante un approccio di Ingegneria dei Tessuti**

**Design, synthesis, development and fabrication of scaffolds for treatment and repair of damaged tissues by Tissue Engineering approach**

#### **Dipartimento di Bioingegneria**

**Gruppo di ricerca** Maria Cristina Tanzi  
**Research group** Alberto Redaelli  
Sara Mantero  
Gianfranco Beniamino Fiore  
Silvia Farè  
Paola Petrini  
Sabrina Bozzini  
Lorenza Draghi  
Monica Soncini  
Simone Vesentini  
Stefania Riboldi

#### **Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta"**

Monica Moscatelli

---

**Anno di avvio attività** 1997  
**Beginning of activity**

---

#### **Cooperazioni nazionali e internazionali National and international collaboration**

Dipartimento di Biochimica, Università degli Studi di Pavia  
Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Bologna  
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze  
Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna  
Laboratorio di Ingegneria Biomedica, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
Laboratorio di Riconoscimento Molecolare, CNR Milano  
Unità Cardiochirurgica Ospedale Luigi Sacco, Milano

Laboratorio di Biologia e Genetica del Dipartimento di Scienze Precliniche Polo Vitalba, Milano  
Unità Cardiocirurgica IRCCS Fondazione Monzino, Università degli Studi di Milano  
Unità Cardiocirurgica e Divisione di Chirurgia Vascolare IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano  
Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Bortolo, Vicenza  
Università di Catania  
Università di Pisa  
Politecnico di Torino  
Università di Firenze  
Università di Bologna  
Tecres s.p.a., Verona  
Eurocoating, Pergine (TN)  
Plan1Health s.r.l., Amaro (UD)  
Samo, Bologna  
GiMac, Castronno (VA)  
Divisione di Cardiocirurgia Ospedali Riuniti di Bergamo  
Facoltà di Veterinaria, Università degli Studi di Milano  
Istituto di Ricerca per le Cellule Staminali (SCRI), IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano  
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Bergamo  
Department of Materials Engineering, Université Laval, Québec, Canada  
École Polytechnique de Montréal, Canada  
Laboratory for Surface Science and Technology, ETH, Zurich, Svizzera  
University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA  
Carnegie Mellon, Pittsburgh, PA, USA  
Polymer Technology Group, Berkeley, California, USA  
Max-Planck Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam, Germania  
BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germania  
European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Germania  
Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena, Germania  
GKSS Forschungszentrum Geesthacht GmbH Geesthacht, Germania  
Accelrys Ltd Cambridge, UK  
MatSim GmbH Zurich, Svizzera  
University of Edinburgh, UK

---

Hatsopoulos Microfluids Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA

---

**Sito web**

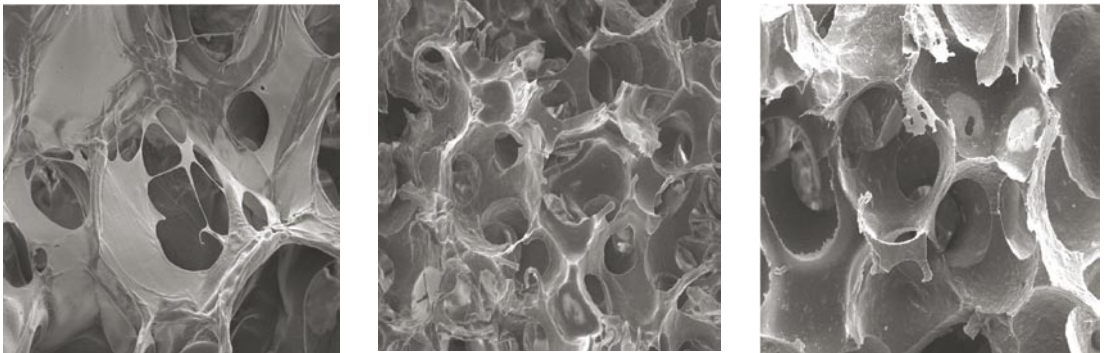
**Website**

<http://www.biomatlab.it><http://www.biomed.polimi.it/clab>

<http://www.biomed.polimi.it/cmb>

---

1.  
Strutture porose (scaffold) per la  
rigenerazione del tessuto osseo  
Porous structures (scaffolds)  
for bone regeneration



L'attività di ricerca è volta alla progettazione, sintesi, sviluppo e caratterizzazione di supporti per la cura e il riparo di tessuti danneggiati mediante un approccio di ingegneria dei tessuti. In questo senso è necessario anche lo sviluppo di tecnologie multiscala e multifisica finalizzate alla rigenerazione dei tessuti e alle terapie cellulari per uso clinico e farmacologico.

Gli enormi progressi ottenuti nell'ultimo decennio nel campo dei biomateriali e della biologia cellulare hanno consentito di passare dalla medicina riparativa, che opera tramite la chirurgia riparativa/sostitutiva e le terapie farmacologiche, alla medicina rigenerativa e alle terapie cellulari.

L'ultimo decennio ha visto un'evoluzione radicale di alcuni dei canoni su cui si fonda l'approccio tradizionale della medicina al trattamento di patologie fortemente invalidanti quali il diabete, le malattie degenerative delle strutture articolari, malattie cardiovascolari. Accanto alla medicina riparativa, che opera mediante la chirurgia riparativa/sostitutiva e le terapie farmacologiche, si sono fatti strada nuovi criteri terapeutici

The research activity is aimed at the development, synthesis and characterization of supports for treatment and repair of damaged tissues by a tissue engineering approach. With this respect, it is also necessary the development of multi-scale and multi-physics technologies aimed at tissue regeneration and cell therapies for clinical and pharmacological purposes.

The great progress achieved during the last decade in the fields of biomaterials and cell biology has concurred to move from reparative medicine (reparative/substitutive surgery and pharmacological therapies) to regenerative medicine and cell therapies. In this context, the development of synthetic materials overcame the concept of *biocompatibility because inert* and is now oriented to the development of carriers of cells and drugs, 3D scaffolds, in vitro or in vivo regeneration of tissues and organs and the preparation of biomimetic materials and smart materials, i.e. sensitive to physiological stimuli. These materials not only can respond to physiological stimuli, but can be also able to elicit favourable biological events after

basati sulla medicina rigenerativa e sulle terapie cellulari. In questo contesto sono stati di primaria importanza gli enormi progressi ottenuti nel campo dei biomateriali e della biologia cellulare. Lo sviluppo di materiali sintetici ha abbandonato il concetto di *biocompatibilità intesa come inerzia* ed è diretto verso la progettazione di sistemi di trasporto (carrier) di cellule o di farmaci, di sistemi di supporto (scaffold) per la rigenerazione in vitro o in vivo di tessuti e organi e verso la realizzazione di materiali biomimetici e di materiali “intelligenti” sensibili a stimoli fisiologici (e quindi a interazione programmata). Questi materiali non solo possono rispondere a stimoli fisiologici, ma anche provocare utili eventi biologici dopo l’impianto (o entrambe le cose, in modo sinergico). Tra gli esempi troviamo sistemi in grado di rispondere a variazioni di pH, temperatura, concentrazioni enzimatiche o anche sollecitazioni meccaniche e quindi capaci di rilasciare in modo controllato sostanze bioattive o di richiamare (recruiting) cellule specifiche come le staminali mesenchimali e di indurne la differenziazione.

Le attività di ricerca svolte si possono suddividere in diversi campi quali quello relativo alle tecnologie dei materiali, della progettazione di sistemi necessari per la coltura di cellule sulle strutture di supporto, e studi di fattibilità e progettazione mediante tecniche computazionali.

Per quanto riguarda l’area inerente alle tecnologie dei materiali, la ricerca è prevalentemente rivolta ai seguenti campi:

- lo studio delle micro- e nano-architetture;
- lo sviluppo di materiali sintetici intelligenti di nuova generazione (materiali a memoria di forma, materiali attivabili con stimoli chimico-fisici, materiali a rilascio controllato di farmaci e biomolecole, materiali a degradazione modulata, materiali a gradiente di funzionalità);
- la funzionalizzazione mediante sostanze bioattive (nanocoatings, deposito di recettori cellulari).

I prodotti realizzati in quest’area di ricerca devono essere analizzati per quanto riguarda le caratteristiche chimico-fisiche, morfologiche e meccaniche utilizzando tecniche di indagine mirate.

Relativamente alla progettazione di sistemi di coltura, il gruppo di ricerca è coinvolto nello sviluppo di

implantation (or even both, in a synergic way). Among different examples, there are systems able to response to change in pH, temperature, enzymatic concentration and also mechanical strain and consequently able to release in a controlled manner bioactive substances or to recruit specific cells, as mesenchymal stem cells, inducing cell differentiation. The research activities can be divided in different fields, as material technologies, design and development of systems for cell culture on 3D scaffolds, feasibility and project studies by computational tools.

In the material technologies area, research activity is mainly oriented to:

- the study of micro- and nano- architectures;
- the development of synthetic smart materials (shape memory materials, materials activable by chemico-physical stimuli, materials for controlled drugs and biomolecules release, modularly biodegradable materials, gradient functionality materials);
- material functionalization by means of nanoactive agents (e.g. nano-imprinting) capable to interact with the tissue at different scales.

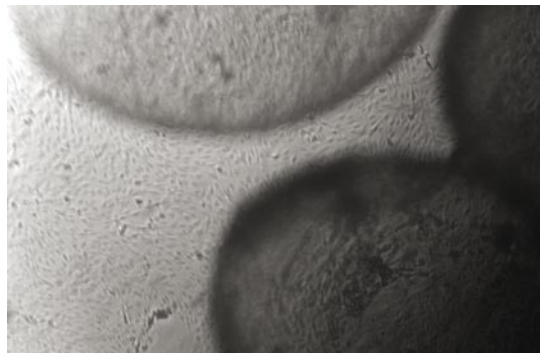
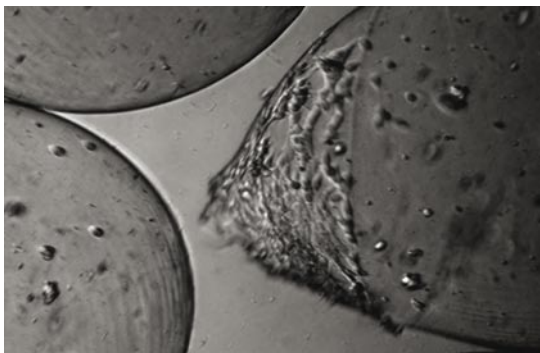
All the outcome from this research activities have to be analyzed for their chemico-physical, morphological and mechanical properties using appropriate investigation techniques.

Regarding the development of cell culture systems, the research group is involved in the design and realization of bioreactors, i.e. perfusion systems and systems for the application of mechanical, optical and electrical stimuli applied to the constructs (scaffold and cells), by means of experimental and computational (CAD, CFD, CSD, MD) techniques and integration with sensors and control systems (design of micro- and nano- sensors by using nanotubes, nanoparticles, etc.). Moreover, it is necessary the development of adequate cell culture protocols to obtain constructs to be implanted in the human body for the regeneration of damaged tissues. In particular, the research activity is aimed at the design and realization of bio-functionalized and/or biomimetic surfaces able to interact with the biological system at different scales (nano, micro, and meso) by means of techniques such as nano-imprinting, chemico-physical surface modifications

2.

Carrier di cellule per la rigenerazione di tessuto. Le microcapsule vengono iniettate nel sito di impianto (a) e le cellule possono migrare all'esterno della capsula in seguito alla degradazione del materiale di cui essa è costituita (b)

Cell carrier for tissue regeneration. The microcapsules are injected in the implant site (a) and cells can migrate outside the microcapsule due to material degradation (b)

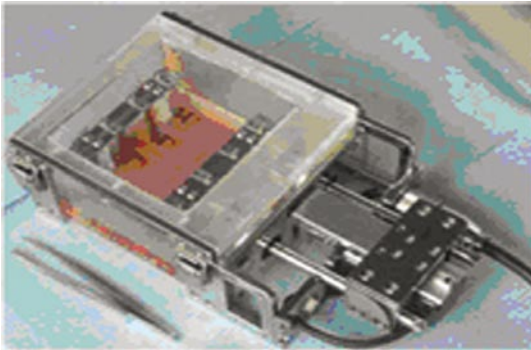


sistemi di perfusione e di sollecitazione meccanica, ottica, elettrica di costrutti (scaffold con cellule) mediante tecniche sperimentali e computazionali (CAD, CFD, CSD, MD) e integrazione con la sensoristica e il controllo (progettazione di micro e nano sensoristica specifica mediante nanotubi, nanoparticelle ecc.). In particolare, l'attività di ricerca è mirata alla progettazione e realizzazione di superfici biofunzionali e/o biomimetiche in grado di interagire con il sistema biologico a varie scale (molecole, cellule, tessuto extracellulare) tramite metodiche di tipo tecnologico (nanoimprinting) o chimico-fisico (deposizione di monostrati molecolari o funzionalizzazione organica), modifiche topologiche, per ottimizzare le prestazioni in vivo e guidare la crescita cellulare. Applicazioni in fase di studio includono la produzione di linfociti per soggetti immunodepressi, la realizzazione di strutture muscolari contrattili da utilizzarsi in presenza di patologie del sistema muscolare scheletrico (come ad esempio la distrofia muscolare di Duchenne) e di patch costituiti da miocardio ingegnerizzato coltivato su substrati biodegradabili

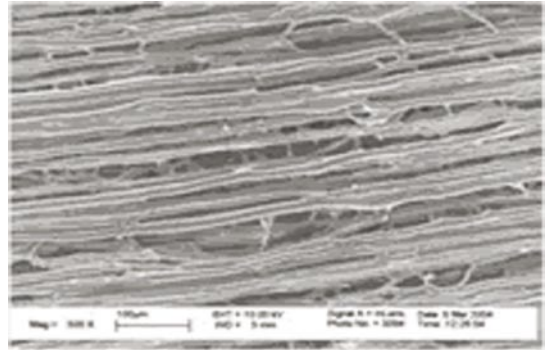
(deposition of molecular monolayer or organic functionalization), topographical modifications, to optimize the in vivo performance and guide cell proliferation and differentiation. Applications currently under investigation include the production of lymphocytes for immuno-depressed patients, the realization of contractile muscle structures for skeletal muscle system pathologies (as, for example, the Duchenne dystrophy) and engineered myocardium patches for the cardiac ischemia, tissue engineering of adipose tissue for the breast reconstruction, the realization of nerve guides for regeneration in the peripheral system.

Besides the fabrication of scaffolds, research activity is also aimed at performing feasibility and development studies, using computational tools (for example, molecular dynamics and micro-fluidynamics), of engineered systems for the transport of molecules, both at nano-scale level, as in the case of biological molecular motors (myosin, tubulkin, kinesin), or systems based on diffusion mechanisms (semi-permeable membranes and drug delivery systems), and at micro-scale level, using

3.  
Immagine di un bioreattore per  
l'ingegnerizzazione del tessuto  
muscolare scheletrico  
Image of a bioreactor for  
skeletal muscle engineering



4.  
Immagine al SEM di uno scaffold  
sul quale sono cresciute le  
cellule muscolari scheletriche  
SEM image of skeletal muscle  
cells growing onto a scaffold



per la cura di ischemie cardiache, ingegnerizzazione del tessuto adiposo per la ricostruzione del seno in seguito a mastectomia, - realizzazione di guide per la rigenerazione del sistema nervoso periferico. Accanto alla realizzazione di costrutti, l'attività di ricerca si rivolge anche a eseguire studi di fattibilità e di progettazione mediante tecniche computazionali (come ad esempio molecular dynamics e microfluidodinamica) di sistemi ingegnerizzati per il trasporto di molecole sia alla nanoscala, mediante motori molecolari biologici (miosina, chinesina, tubulina) e diffusione (membrane semipermeabili e dispositivi a rilascio controllato di farmaco), sia alla microscala, mediante fluidi vettore, per analisi di laboratorio effettuate con lab-on-a-chip (elettroforesi e PCR). Inoltre, l'analisi delle proprietà meccaniche di biomolecole caratteristiche di tessuti naturali e l'analisi delle interfacce tra queste biomolecole e i materiali protesici artificiali opportunamente funzionalizzati sono indispensabili per ottenere informazioni riguardanti le possibili interazioni in vivo.

vector-fluids, for laboratory analysis performed with lab-on-chip systems (electrophoresis and PCR). Moreover, the analysis of the mechanical properties of biomolecules of natural tissues and the analysis of interfaces between the biomolecules and the funzionalized artificial prosthetic material, are essential to obtain information about the possible interactions in vivo, when the scaffolds are implanted in the body.