

Indice Generale

Capitolo 1 Introduzione	p. 11
1.1 Necessità e i limiti della rigenerazione dei tessuti biologici	» 11
1.1.1 Gli sviluppi della medicina rigenerativa	» 11
1.1.2 Le prospettive offerte dalla terapia cellulare e dalla medicina rigenerativa	» 14
1.2 I fattori limitanti dell'ingegneria dei tessuti	» 15
1.2.1 La vascolarizzazione	» 15
1.2.2 I fenomeni di trasporto	» 17
1.2.3 La differenziazione cellulare	» 18
1.2.4 La coltura cellulare in vitro senza componenti di origine animale . .	» 18
1.2.5 La reazione dell'organismo all'impianto di cellule e tessuti	» 19
Riferimenti Bibliografici	» 20
Capitolo 2 Biologia tessutale e cellulare quantitativa	» 21
2.1 Organizzazione del tessuto	» 21
2.1.1 L'unità funzionale biologica	» 22
2.1.2 La cellula	» 22
2.1.3 La matrice extra cellulare	» 24
2.1.4 I tessuti	» 25
2.1.5 Le grandezze nei sistemi biologici	» 26
2.2 Trasduzione del segnale nella cellula	» 27
2.2.1 Recettori transmembrane	» 27
2.2.2 Modello del legame tra recettore e ligando all'equilibrio	» 29
2.2.3 Modello tempo-dipendente	» 32
2.2.4. La regolazione dell'attività recettoriale e l'internalizzazione	» 35
2.2.5 La distanza di comunicazione cellulare: secrezione proteica	» 38
2.3 Meccanismi di adesione e migrazione	» 40
2.3.1 I recettori per l'adesione cellulare	» 40
2.3.2 Adesioni focali	» 42
2.3.3 Il controllo della motilità cellulare	» 44
2.3.4 Migrazione e motilità cellulare	» 45
2.3.5 Gradienti Chemio e Aptotattici	» 47
2.4 Forze del microambiente	» 48
2.4.1 Le forze di adesione e coesione	» 48
2.4.2 La costante di dissociazione ed il tempo caratteristico del legame . .	» 50
2.4.3 Meccanotrasduzione: Forma, Funzione e Fenotipo	» 52

2.4.4 La cellula come una struttura tensegrity	p. 53
2.5 Meccanismi e modelli di morfogenesi	» 54
2.5.1 Concetti di Base	» 55
2.5.2 I gradienti morfogenetici	» 56
2.5.3 Organizzazione delle strutture embrionali	» 57
2.5.4 L'organizzazione di strutture embrionali: l'ipotesi di adesione differenziale.	» 58
2.6 Meccanismi di riparo e rigenerazione tissutale.	» 61
2.6.1 I meccanismi di riparo.	» 61
2.6.2 La risposta immunitaria nell'ingegneria tissutale	» 63
2.6.3 Guarigione nell'embrione	» 63
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	» 65
Capitolo 3 Gli elementi di base per la rigenerazione dei tessuti	» 67
3.1 Introduzione.	» 67
3.1.1 Le cellule.	» 69
3.1.2 Le cellule primarie differenziate	» 71
3.1.3 Le cellule di linea	» 72
3.1.4 Le cellule staminali	» 74
3.1.4.1 La potenza delle cellule staminali.	» 77
3.1.4.2 Fonti potenziali	» 78
3.1.4.3 Le cellule staminali adulte	» 80
3.1.5 La clonazione	» 81
3.1.5.1 La clonazione riproduttiva	» 83
3.1.5.2 La clonazione terapeutica	» 83
3.2 Tecniche di manipolazione cellulare	» 85
3.2.1 Tipologie di colture cellulari	» 85
3.2.2 Le regole di GLP (Good Laboratory Practice) e GCCP (Good Cell Culture Practice)	» 87
3.2.3 Cinetica di crescita cellulare	» 89
3.2.4 Isolamento, separazione, espansione e conservazione cellulare	» 90
3.2.5 Il mezzo di coltura: l'ambiente chimico	» 94
3.3 Lo scaffold e gli stimoli.	» 96
3.3.1 Introduzione	» 96
3.3.2 Citocompatibilità e adesione cellulare	» 97
3.3.3 Tridimensionalità e porosità	» 99
3.3.4 Provenienza: lo scaffold può essere realizzato utilizzando materiali di origine biologica o sintetica	» 100
3.3.5 Prestazioni meccaniche e biodegradabilità	» 102
3.4 Gli stimoli	» 104
3.4.1 Introduzione	» 104
3.4.2 I bioreattori e la medicina rigenerativa	» 106
3.4.3 Specifiche generali di progetto dei bioreattori per la medicina rigenerativa.	» 108
3.5 Considerazioni conclusive.	» 109

Capitolo 4 Metodi ingegneristici per la rigenerazione dei tessuti	p. 111
4.1 Introduzione.	» 111
4.1.1 Generalità sul trasporto di massa nell'ingegneria dei tessuti	» 111
4.1.2 Parametri di progettazione di tessuti ingegnerizzati	» 112
4.2 Condizioni ambientali di tessuti naturali ed ingegnerizzati	» 112
4.2.1 Il consumo di ossigeno delle popolazioni cellulari.	» 113
4.2.2 La solubilità dell'ossigeno	» 114
4.2.3 Modelli compartimentali di diffusione-reazione.	» 116
4.3 Calcolo dei processi diffusivi in tessuti naturali ed ingegnerizzati	» 117
4.3.1 La diffusione molecolare nel tessuto.	» 117
4.3.2 Calcolo del flusso diffusivo in regime stazionario	» 119
4.3.3 Calcolo del campo di concentrazione in regime non stazionario	» 119
4.3.4 Simmetrie	» 120
4.3.5 Ossigenazione del monostrato cellulare nella piastra di coltura	» 121
4.3.6 Diffusione associata a reazione chimica	» 123
4.3.7 Il bilancio tra diffusione e reazione chimica	» 123
4.3.8 Dimensionamento di costrutti bioartificiali extra-vascolari impiantabili	» 124
4.4 Calcolo dei processi diffusivo-convettivi in tessuti naturali ed ingegnerizzati	» 126
4.4.1 Il trasporto diffusivo-convettivo nel tessuto	» 126
4.4.2 Il bilancio tra convezione e diffusione	» 127
4.4.3 Progettazione di un tessuto vascularizzato	» 128
4.4.4 Dimensionamento di costruttori bioartificiali intra-vascolari	» 130
4.4.5 Diffusione associata ad un campo di velocità nel fluido.	» 131
4.4.6 Dimensionamento della camera di perfusione per monostrati cellulari	» 132
4.4.7 Calcolo della frazione di molecole rimosse	» 133
4.4.8 Dimensionamento di dispositivi extra-corporei bioartificiali a fibre cave	» 134
4.5 Calcolo dei processi convettivi in tessuti naturali ed ingegnerizzati.	» 136
4.5.1 Calcolo dello sforzo di taglio idrodinamico	» 136
4.5.2 Calcolo del campo di velocità in un fluido in moto	» 137
4.5.3 Calcolo dello sforzo di taglio agente sul monostrato cellulare.	» 137
4.5.4 Moto del terreno di coltura nella perfusione interstiziale	» 139
4.5.5 Stima della permeabilità di un mezzo poroso	» 140
4.5.6 Calcolo dello sforzo di taglio idrodinamico nei costrutti tessutali perfusi	» 141
4.6 Considerazioni conclusive.	» 143
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	» 143
Capitolo 5 Applicazioni cliniche dell'ingegneria dei tessuti	» 145
5.1 Ingegneria del tessuto cutaneo.	» 145
5.1.1 Il problema clinico e la terapia convenzionale	» 146
5.1.1.1 Sostitutivi Bioattivi della cute	» 147
5.1.1.2 La cute artificiale	» 148
5.1.1.3 La valutazione clinica.	» 155

5.1.1.4 Le prospettive future	p. 156
5.1.2 Ingegneria della cartilagine	» 156
5.1.2.1 Il tessuto cartilagineo	» 156
5.1.2.2 Il danneggiamento della cartilagine e gli interventi convenzionali	» 158
5.1.2.3 L'autotrapianto di condrociti secondo la tecnica di Peterson	» 158
5.1.2.4 Aspetti ingegneristici della cartilagine ingegnerizzata	» 160
5.1.2.5 Sistemi di coltura dinamica di costrutti cartilaginei	» 160
5.1.2.6 Le problematiche cliniche della cartilagine ingegnerizzata	» 163
5.1.3 Ingegneria del tessuto osseo	» 164
5.1.3.1 Il problema clinico e la terapia convenzionale	» 165
5.1.3.2 Sostituti ossei non cellularizzati	» 166
5.1.3.3 Sostituti ossei cellularizzati	» 167
5.2 Ricerche in corso sull'ingegneria dei tessuti	» 168
5.2.1 Ingegneria del tessuto vascolare	» 168
5.2.1.1 Il problema clinico e la terapia convenzionale	» 169
5.2.1.2 Generazione in vitro di protesi biologiche	» 171
5.2.1.3 Gli studi clinici in corso	» 175
5.2.2 Il pancreas bioartificiale	» 177
5.2.2.1 Il problema clinico e i limiti della terapia convenzionale	» 177
5.2.2.2 I sistemi di immunoisolamento	» 178
5.2.3 Il rene bioartificiale	» 181
5.2.3.1 Le problematiche del rene artificiale	» 181
5.2.3.2 Il rene artificiale cellularizzato	» 181
5.2.4 Il fegato bioartificiale	» 183
5.2.4.1 Aspetti costruttivi del fegato bioartificiale	» 183
5.2.4.2 Valutazione della funzionalità del fegato bioartificiale	» 185
5.2.4.3 Considerazione e sviluppi futuri	» 186
5.3 Aspetti normativi dell'ingegneria dei tessuti	» 187
5.3.1 Definizione di rapporto per terapia cellulare (PTC)	» 187
5.3.2 Rischi specifici per pazienti legati all'uso di PTC e controlli di qualità richiesti	» 188
5.3.3 Aspetti etici dell'ingegneria dei tessuti	» 189
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	» 190
Capitolo 6 Problemi numerici	» 193
6.1 Problemi di biologia quantitativa di cellule e tessuti	» 193
6.1.1 Costante di dissociazione Recettore-ligando	» 193
6.1.2 Legame Recettore-ligando in presenza di un inibitore	» 193
6.1.3 Limitata disponibilità del ligando ("ligand depletion")	» 193
6.1.4 Forze di adesione e numero di integrine per cellula	» 194
6.1.5 L'interpretazione di un gradiente morfogenetico da un embrione	» 195
6.1.6 Diagramma di fase dello stato di aggregazione cellulare in base all'adesività e coesità	» 195
6.1.7 Stima della distanza di comunicazione	» 196
6.2 Problemi di elementi di base per la rigenerazione dei tessuti	» 196
6.2.1 Cuore Bioartificiale	» 196

6.2.2 Introduzione di pluripotenza	» 197
6.2.3 Semina di costrutti cartilaginei	» 198
6.2.4 Progettazione di Scaffold Porosi	» 200
6.3 Problemi di metodi ingegneristici per la rigenerazione dei tessuti	» 201
6.3.1 Stima del consumo di ossigeno nei compartimenti corporei	» 201
6.3.2 Consumo di ossigeno nella cartilagine in-vitro.	» 201
6.3.3 Diffusione dell'ossigeno nel monostrato cellulare	» 202
6.3.4 Pancreatogenesi.	» 203
6.3.5 Progettazione di un tessuto vascolarizzato	» 204
6.3.6 Bioreattore per perfusione interstiziale.	» 205
6.4 Problemi di applicazioni cliniche dell'ingegneria dei tessuti	» 206
6.4.1 Definizione di terapia tessutale	» 206
6.4.2 Trachea ingegnerizzata	» 206
6.4.3 Osseo ingegnerizzato	» 208
6.4.4 Trapianto di isole pancreatiche	» 210
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	» 212