

Sistemi organ-on-a-chip come modelli personalizzati di malattia

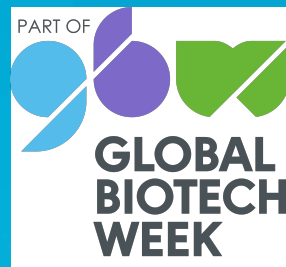
Francesca Gervaso – CNR Nanotec
Alessandro Polini – CNR Nanotec

EUROPEAN
BIOTECH
WEEK
INNOVATION IS IN OUR GENES



**FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC**

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie



Coordinated by



General Assembly led by



National Research
Council of Italy

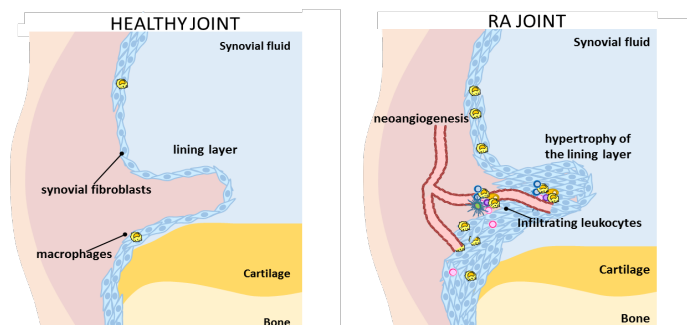
Scientific Committee led by



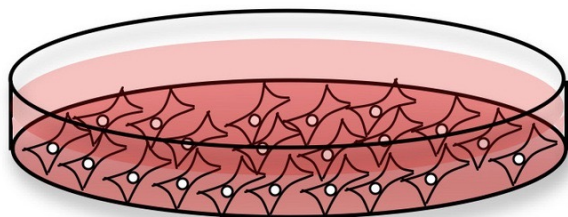
INCiPiT Italian Network for
Paediatric Clinical Trials

Modelli di organo o tessuti *in vitro* “tradizionali”

Come è possibile studiare i processi fisiopatologici e la risposta ai nuovi farmaci di un organo o un tessuto biologico in laboratorio?



Cellule su
piastra



Modelli animali



Lo sviluppo di nuovi farmaci: criticità

1ª considerazione - Nel Novembre del 2014 il “Tufts Center for the Study of Drug Development” ha calcolato che il costo per sviluppare un nuovo farmaco si aggirava intorno ai \$2.6 miliardi — rispetto ai \$802 milioni stimati nel 2003 [Avorn, N Engl J Med 2015].

2ª considerazione – Una percentuale considerevole di potenziali farmaci (>90%) non arriva alla fine del percorso di approvazione principalmente per problemi legati all'efficacia e alla sicurezza, (~75%) che emergono **durante gli studi clinici**, piuttosto che per altre ragioni (strategiche, commerciali e operative) [Harrison RK, Nature 2016]

3ª considerazione – Crescente attenzione per gli aspetti etici legati agli studi sugli animali.

Necessità di metodi alternativi (*in vitro*) per testare in sicurezza l'efficacia e la tossicità dei nuovi farmaci

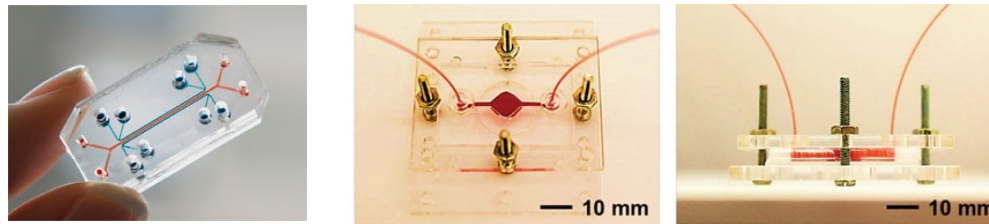


Organs-on-a-chip (OoC)

Cosa sono i sistemi OoC?

Scienze 238 1662 2010

Piattaforme **microfluidiche** come modelli fisiopatologici e **strumenti per testare farmaci**

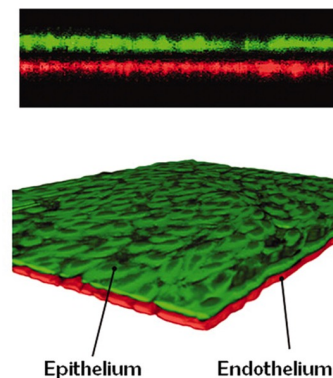
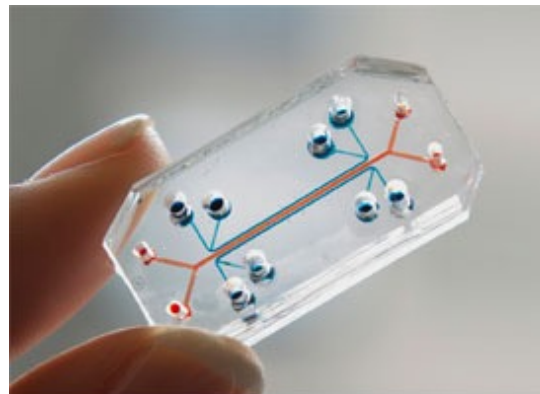
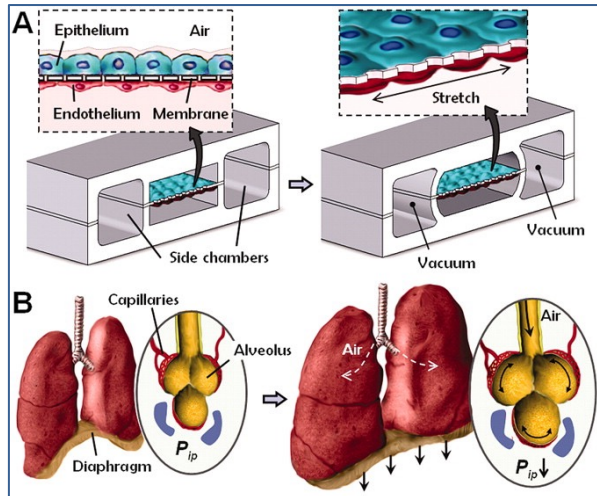


MODELLI IN VITRO FISIOLÓGICAMENTE RAPPRESENTATIVI DELLE FUNZIONI D'ORGANO

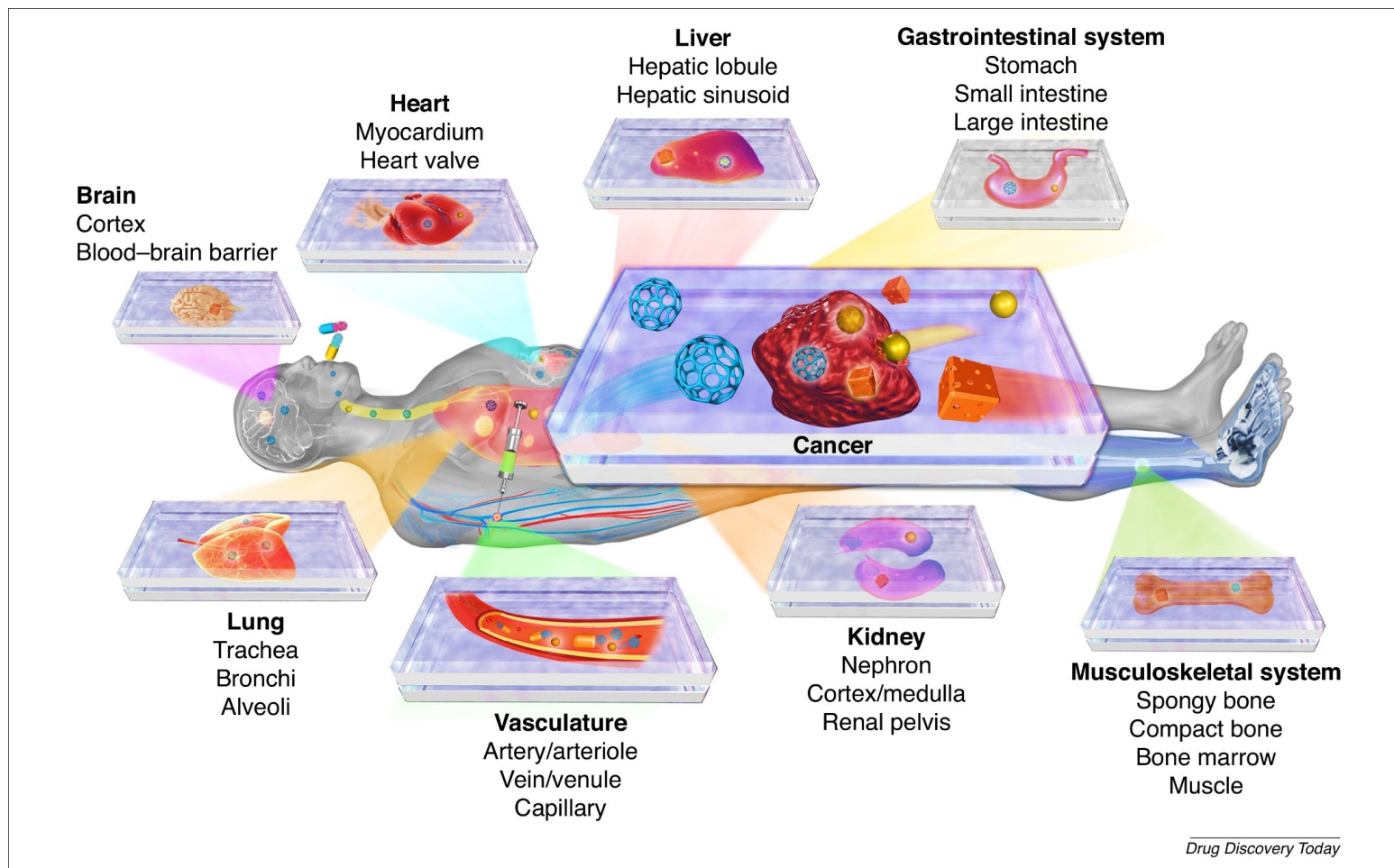
I sistemi **Organ-on-Chip** sono stati proposti come potenziali piattaforme per fornire dati preclinici di elevate qualità in termini di tossicità ed efficacia dei farmaci

I sistemi OoC – Un esempio importante

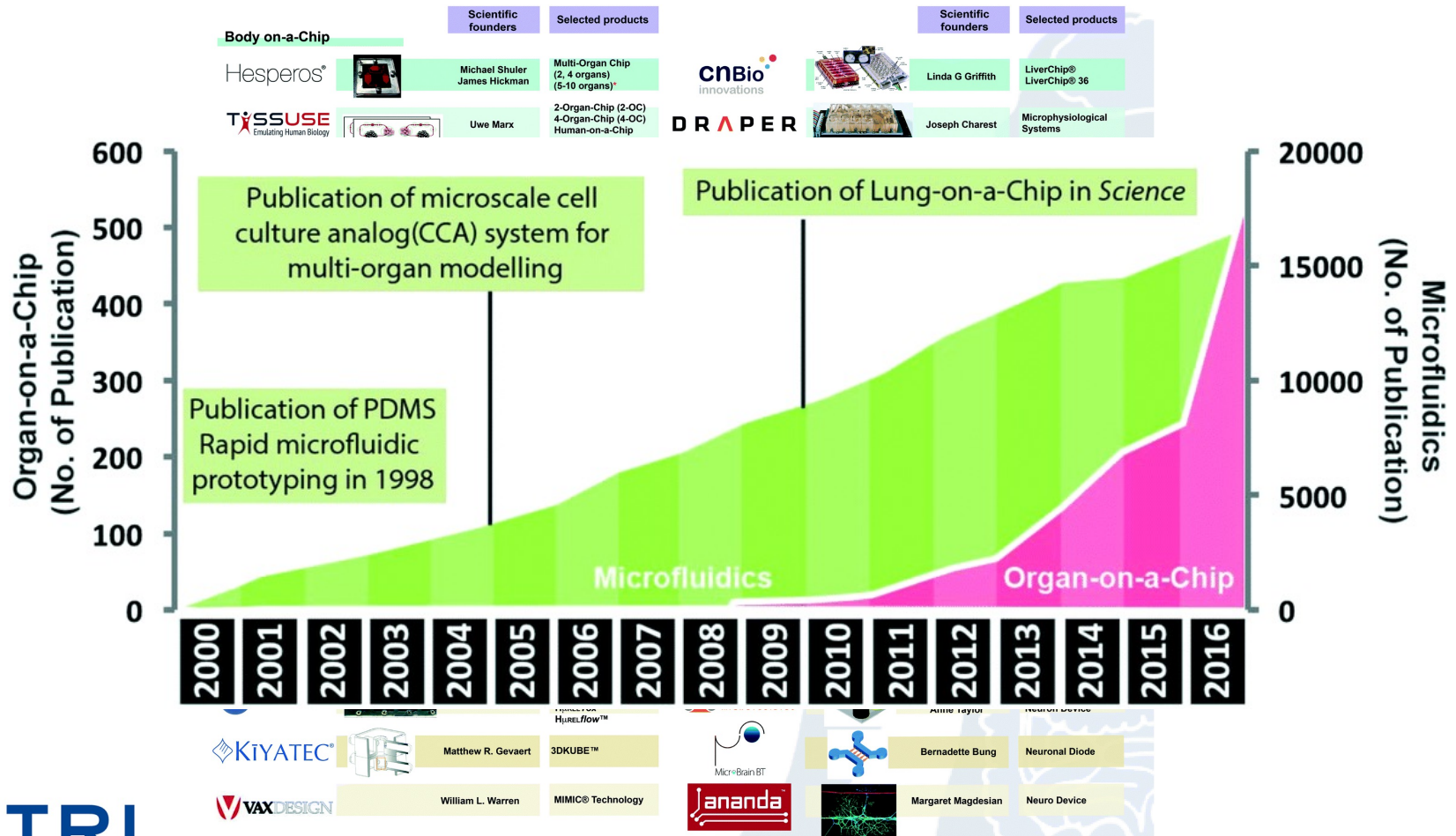
Science 338, 1662–1668 (2010)



Piattaforme OoC

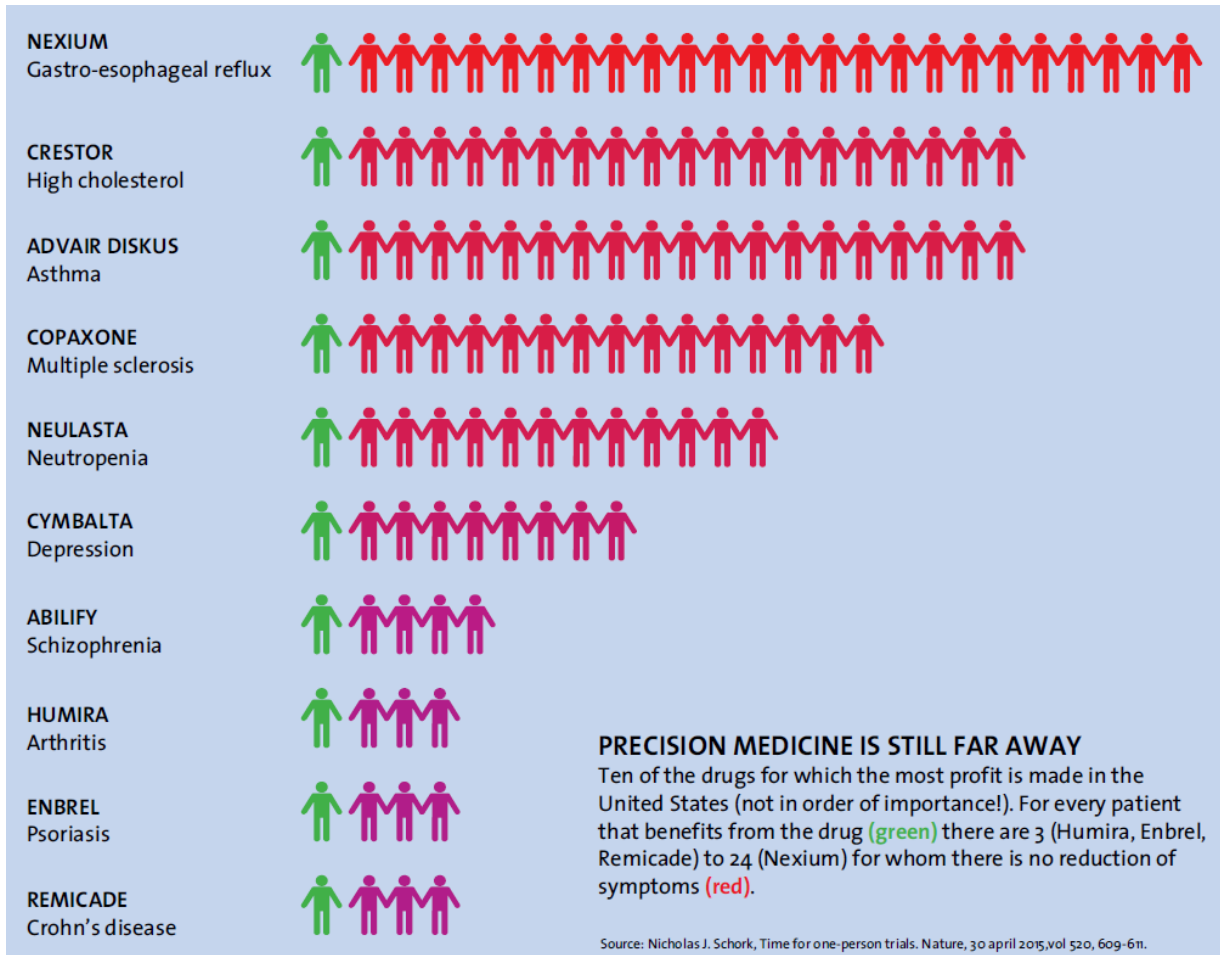


L'interesse accademico e industriale nei sistemi OoC



The current **im**precision medicine approach

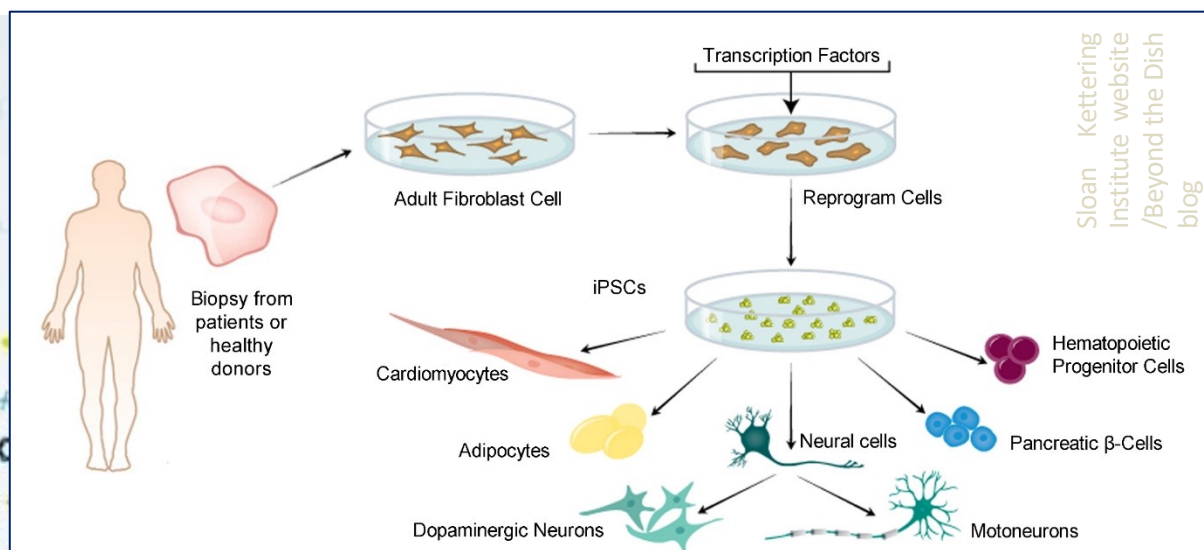
Schork, Nature 520, 2015



Piattaforme OoC verso la Medicina di Precisione

iPSCs, induced Pluripotent Stem Cells

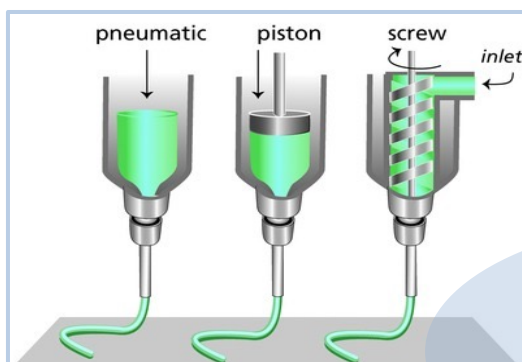
(2012 Nobel Prize in Physiology or Medicine)



**OoC platforms + iPSC technologies =
a revolutionary approach for
Precision Medicine**

Il nostro approccio verso modelli fisiologicamente rilevanti

IL NOSTRO APPROCCIO: COMBINARE TECNOLOGIE ALTAMENTE INNOVATIVE

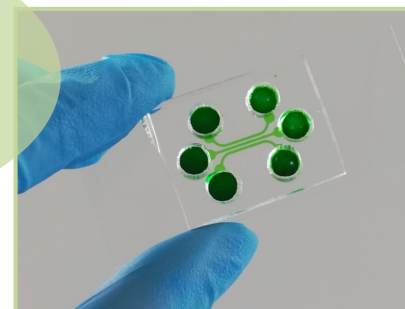
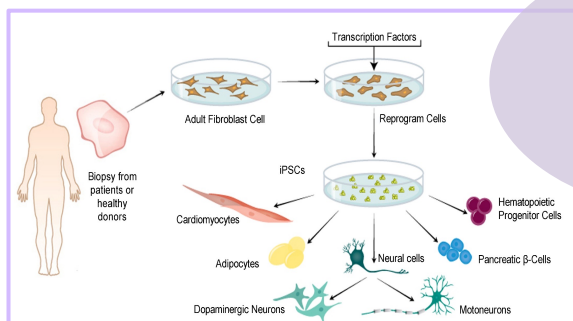


Bioprinting

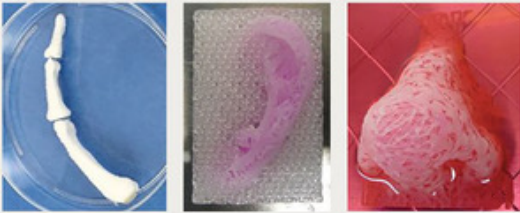
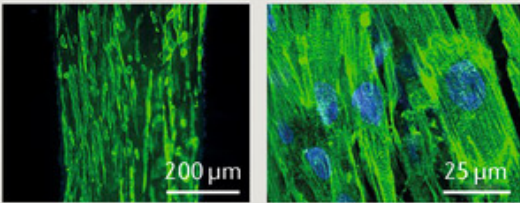
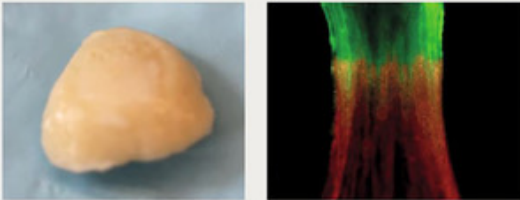
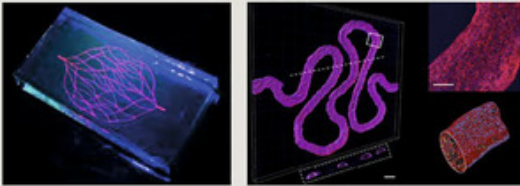


Cellule da
paziente

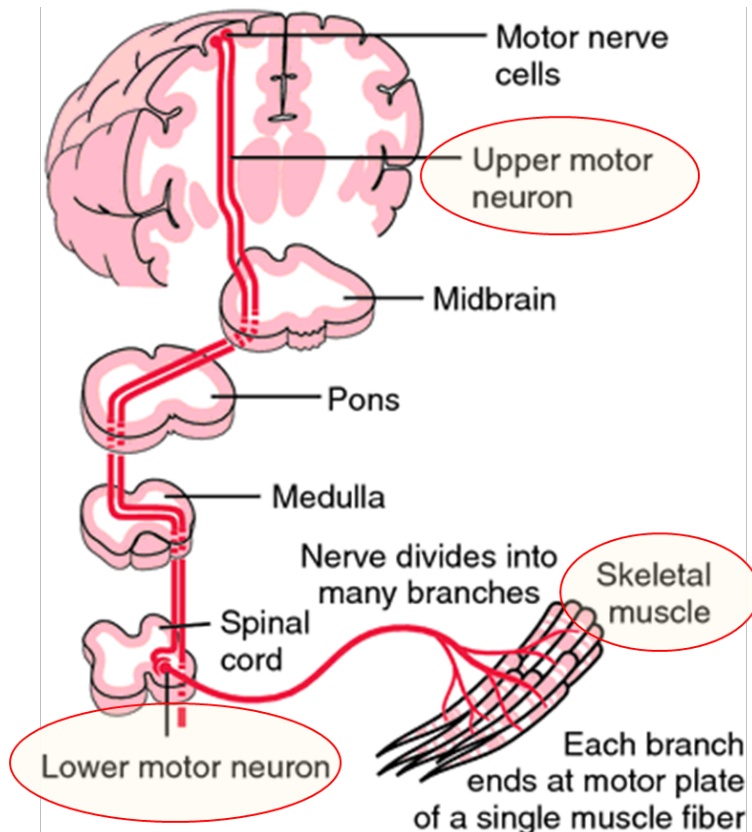
Organ-on-
Chip



3D bioprinting di tessuti e organi

Design concept	Tissues and organs	Resolution	Applications
Shape and size	• Bone • Ear • Nose	< 400 μm	
Tissue organization (for example, alignment)	• Skeletal muscle • Cardiac muscle	< 200–300 μm	
Composite tissues (for example, interface)	• Osteochondral tissue • Musculotendinous tissue	< 50–100 μm	
Functional inner structures (for example, vasculature, nephron)	• Microvasculature • Nephron	< 10 μm	

Un approccio Organ-on-Chip per lo studio delle malattie dell'unità motoria



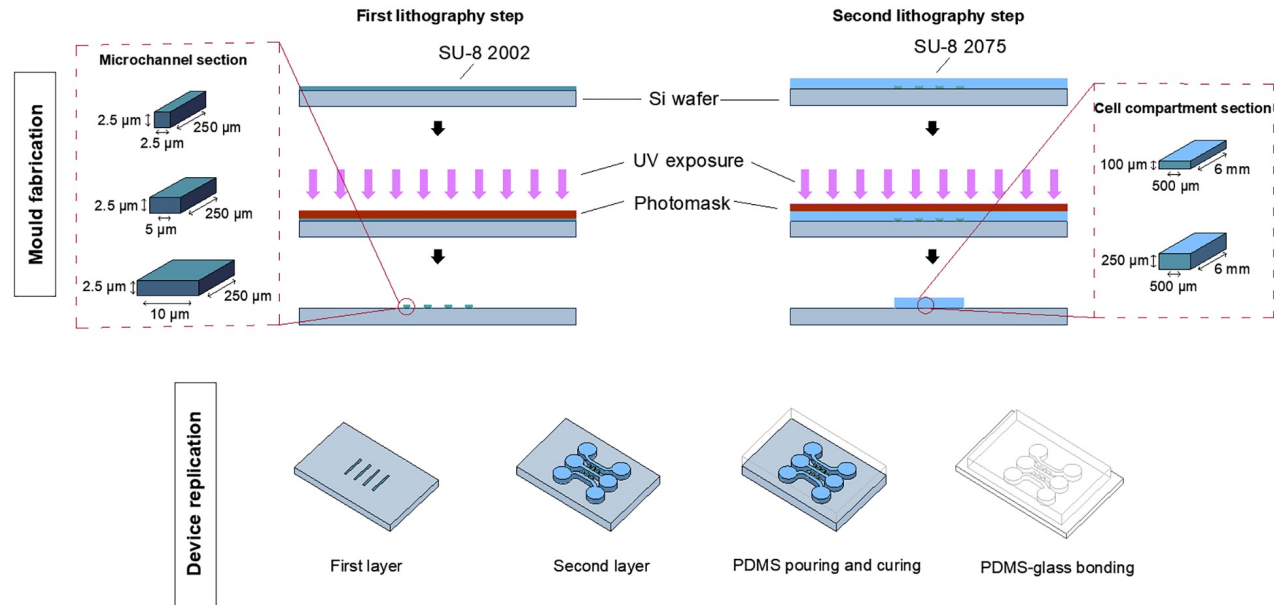
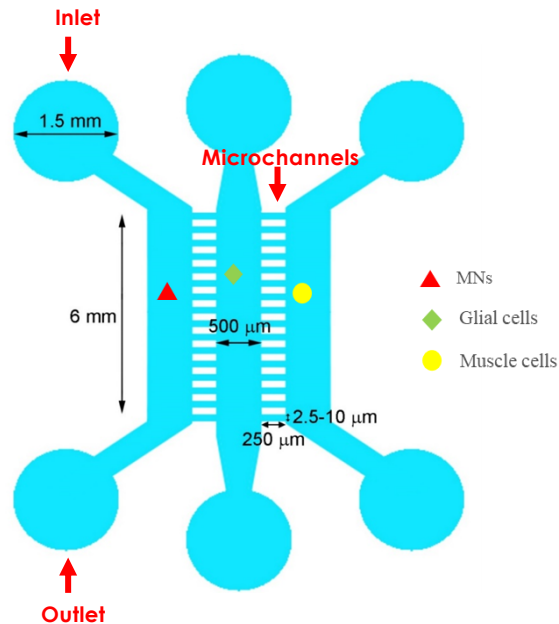
Pathology for the Health Professions, Damjanov, 2000

Non esiste un modello in vitro/in vivo in grado di ricapitolare la complessità dell'unità motoria umana...



...servono nuovi strumenti per rispondere ad alcune domande fondamentali riguardanti le malattie neurologiche come la malattia di Charcot-Marie-Tooth o la SLA

Un approccio Organ-on-Chip per lo studio delle malattie dell'unità motoria

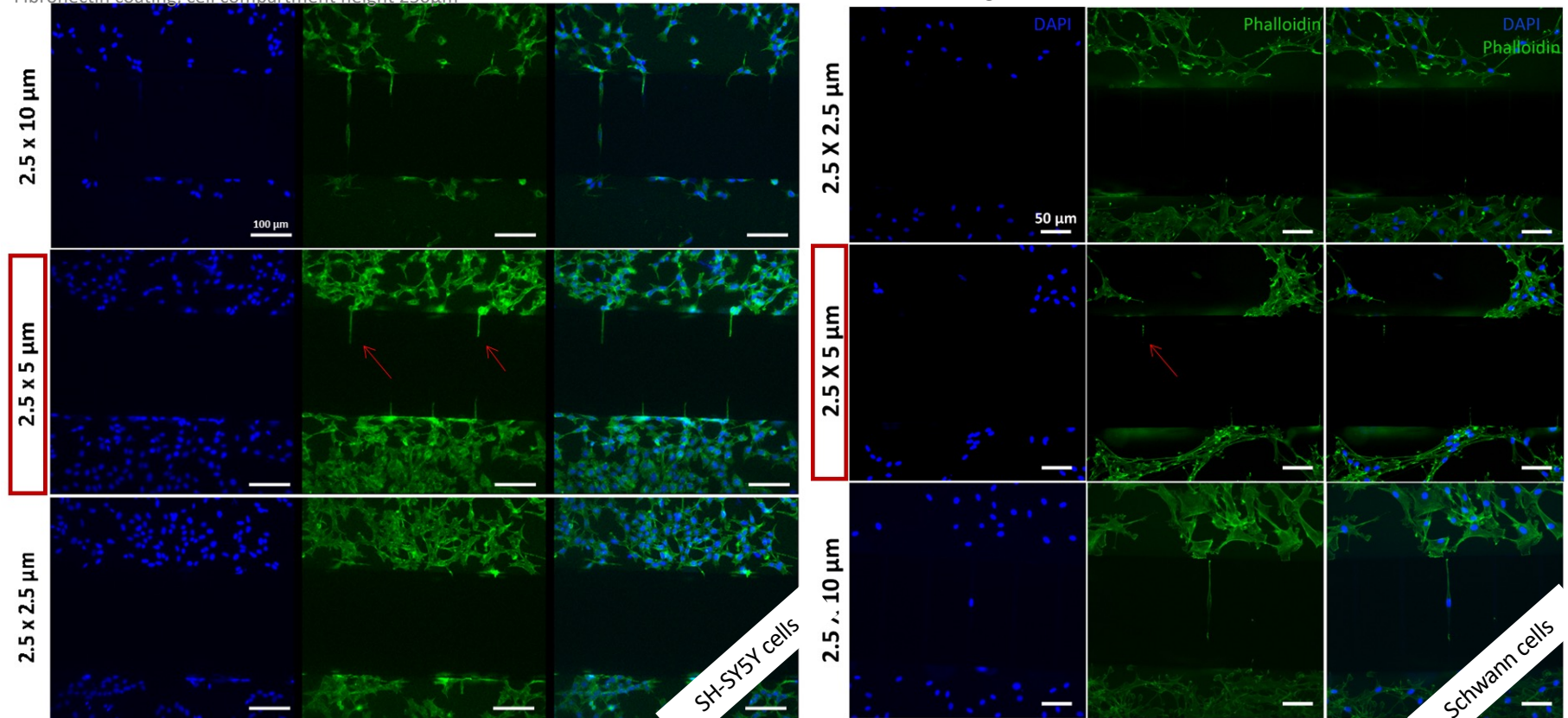


Tipi di cellule utilizzati per la validazione della piattaforma: SH-SY5Y e cellule di Schwann primarie

Un approccio Organ-on-Chip per lo studio delle malattie dell'unità motoria

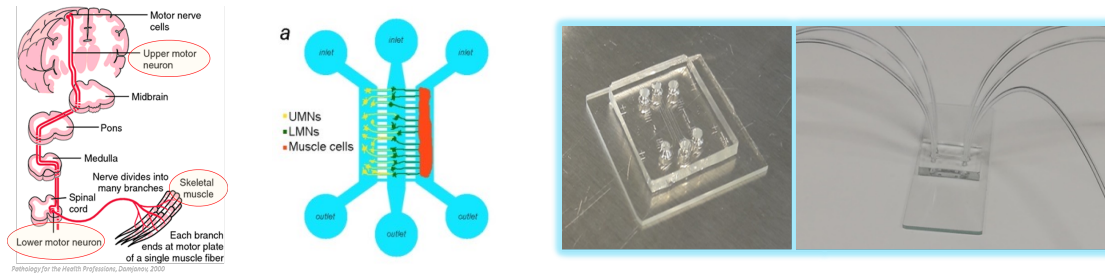
Fibronectin coating, cell compartment height 250 μm

Geometry-driven control of cell migration



De Vitis, E., et al., *A microfabricated multi-compartment device for neuron and Schwann cell differentiation*. Sci Rep, 2021. 11(1): p. 7019.

Sviluppo di hydrogels come sistemi iniettabili e bioink per bioprinting



Integrazione nei sistemi OoC di un microambiente 3D simile alla ECM per ottenere un comportamento cellulare più fisiologico

Matrici 3D per l'incapsulamento di cellule neuronali



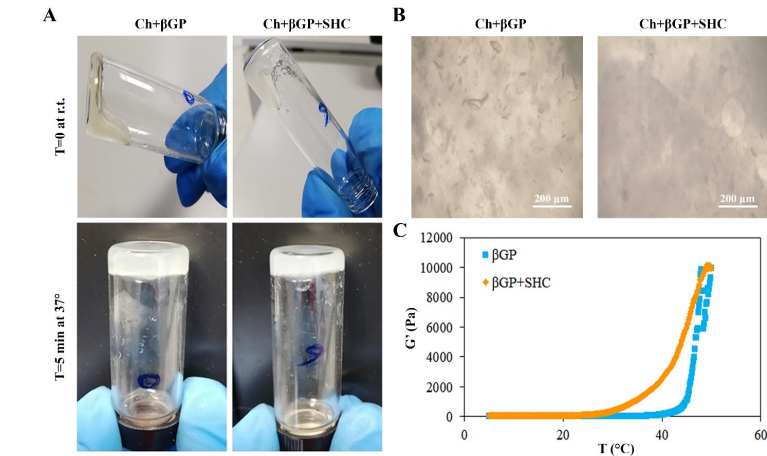
Caratteristiche richieste

1. Biocompatibili e biodegradabili
2. Iniettabili
3. Stimolo-responsivi: temperature, luce

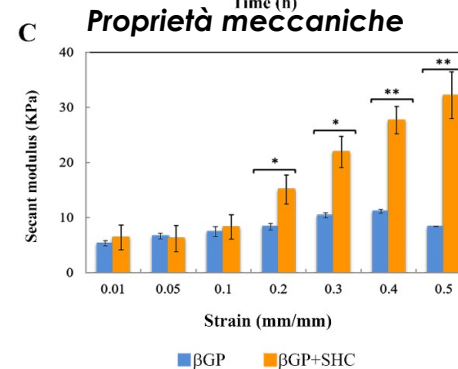
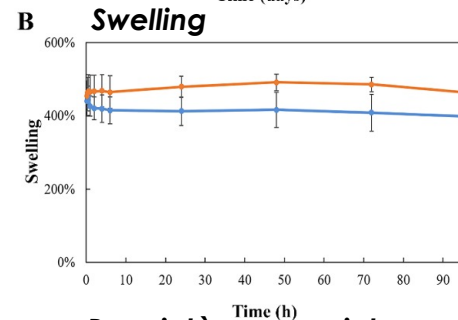
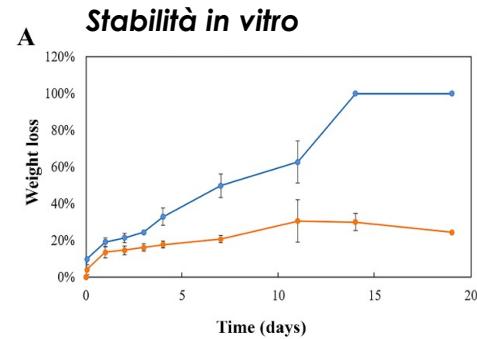
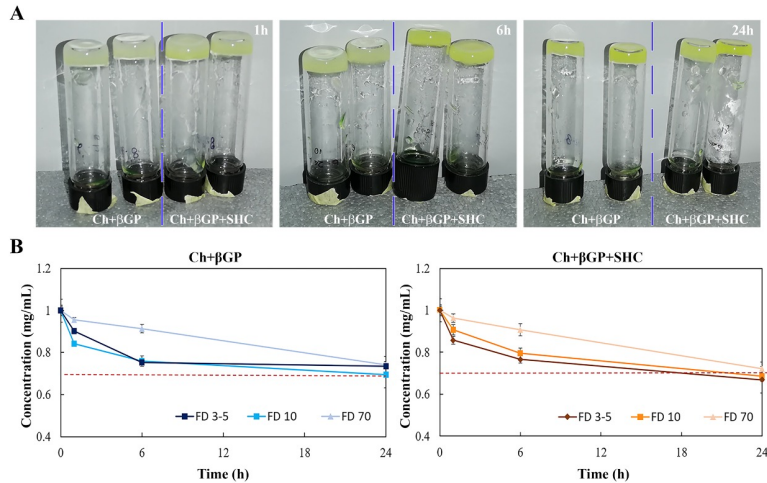
Nuove formulazioni di hydrogel

1. Termoresponsivi a base di chitosano
2. Reti polimeriche interpenetranti in pectina e chitosano
3. Chitosano/pectina/gelatina UV-sensibili

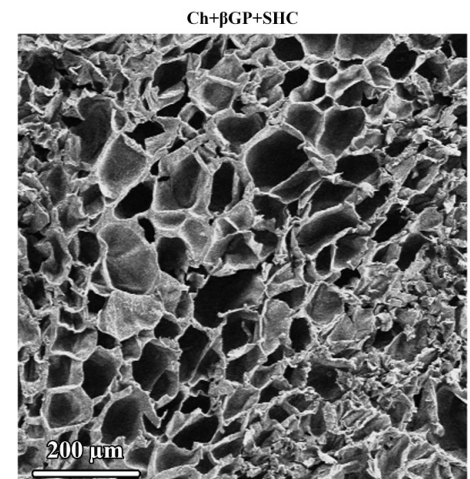
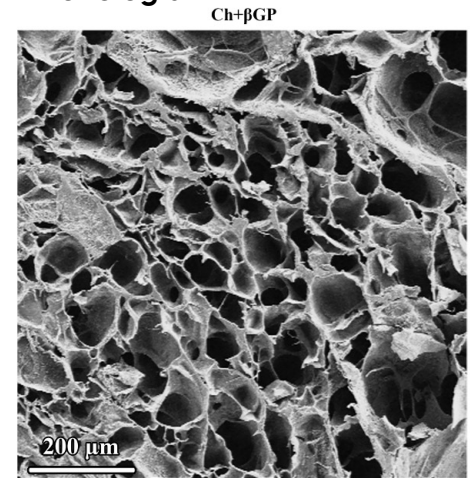
Sviluppo di hydrogels come sistemi iniettabili e bioink per bioprinting



Permeabilità al passaggio di nutrienti

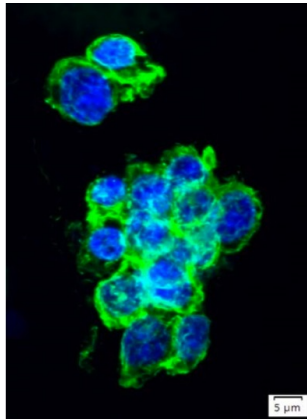


Morfologia



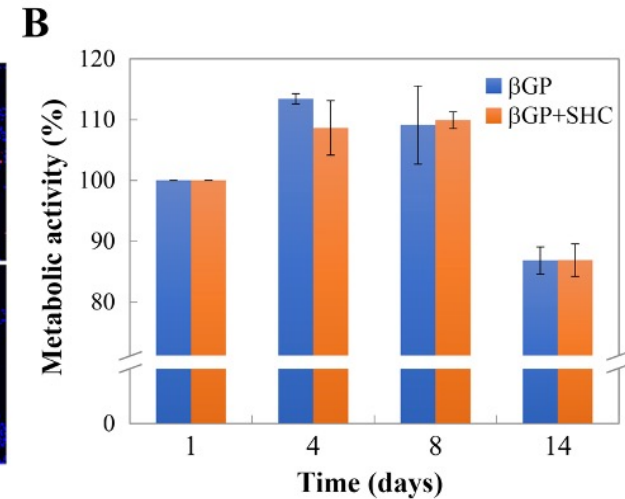
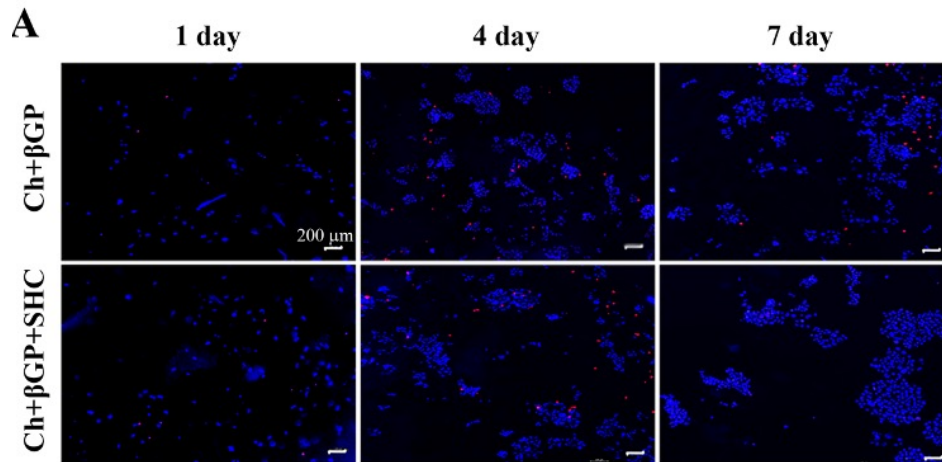
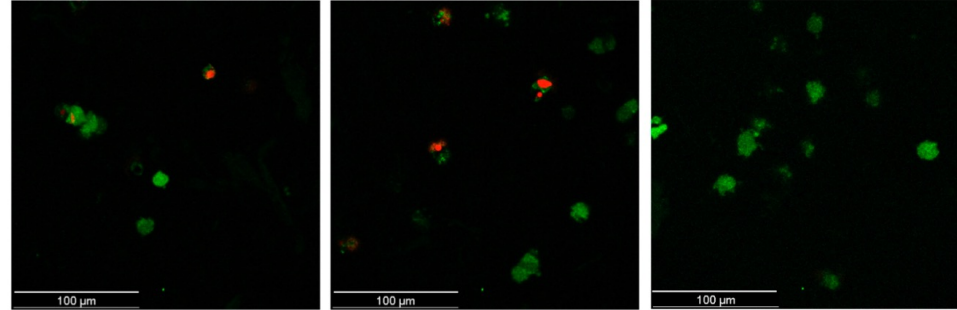
Sviluppo di hydrogels come sistemi iniettabili e bioink per bioprinting

Morfologia delle cellule SH-SY5Y (DAPI, Falloida)



t=24 h

Live/dead test. Cellule SH-SY5Y



Live/dead test. Cellule NSC-34

Attività metabolica. Cellule NSC-34

Conclusioni

- Identificate le caratteristiche geometriche del chip idonee alla coltura delle cellule dell'unità motoria;
- Sviluppate piattaforme di hydrogel in chitosano in grado di supportare la crescita di cellule neuronali;
- Ottimizzati i protocolli per l'ottenimento di motoneuroni e cellule muscolari da iPSC.

Next steps

- Integrazione delle due tecnologie di OoC e Bioprinting;
- Cellule di Schwann derivate da iPS;
- Motoneuroni, cellule muscolari e cellule di Schwann derivate da iPS in co-cultura;
- iPS derivation from patients

Coordinated by



General Assembly led by



Scientific Committee led by **GNR NANOTEC**
Istituto Nazionale di Nanotecnologia



Sistemi organ-on-a-chip come modelli personalizzati di malattia

TecnoMed*Puglia*



Giuseppe Gigli



Angelo Quattrini



FLAMIN-GO project

From pathobiology to synovia on chip:
driving rheumatoid arthritis
to the precision medicine goal



Annalisa Chiocchetti



Alessandro Polini



Eleonora De Vitis



Velia La Pesa



Alessandro Romano



Nora selicato



Francesca Scalera



Alessandro Polini