

I dieci anni del Dipartimento di Bioingegneria Istituto Mario Negri di Bergamo

L'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri rappresenta una realtà particolare nel panorama della ricerca scientifica italiana, con una fondazione privata non-profit dedicata esclusivamente alla ricerca e alla formazione.

A partire dalla fondazione dell'Istituto, negli anni '60, l'attività di ricerca inizialmente avviata nell'ambito della farmacologia si è presto espansa a quasi tutti i settori della medicina, sia a livello sperimentale che clinico, con un costante aumento del numero di addetti che oggi sono più di 800 nelle varie sedi dell'Istituto.

Con un approccio integrato tra laboratorio e pratica clinica, detto "traslazionale", le attività di ricerca sono rivolte al trasferimento dei risultati ottenuti sperimentalmente alla pratica clinica e, al tempo stesso, partendo dalle esigenze della clinica vengono sviluppati progetti di ricerca sperimentale per approfondire i meccanismi responsabili delle malattie e le possibili cure. Con l'aumentare delle attività di ricerca già negli anni '80 e '90 l'Istituto ha costituito due nuove sedi, oltre a quella centrale di Milano, una a Bergamo e una a Ranica, proprio per incrementare le interazioni tra la ricerca sperimentale e la pratica clinica.

Più recentemente i gruppi di ricerca dell'Istituto sono stati organizzati in Dipartimenti, per affrontare in modo più efficiente le problematiche legate alle patologie oggetto di studio. Nell'anno 2000, le attività di ricerca svolte da alcuni ricercatori nel settore della bioingegneria sono state anch'esse riorganizzate, mediante la costituzione del Dipartimento di Bioingegneria. Il personale che appartiene a questo Dipartimento opera nelle due sedi di Bergamo, quella di nuova costruzione presso il parco scientifico del Kilometro Rosso, e quella di Ranica presso il Centro di Ricerche Cliniche di Villa Camozzi.

La bioingegneria è sorta e si è sviluppata nel mondo a partire dagli anni '80 con l'obiettivo di studiare, con tecniche proprie dell'ingegneria, le problematiche della biologia e della medicina in senso lato.

Questo approccio interdisciplinare ha dato un grosso impulso alla ricerca scientifica biomedica e ha permesso di sviluppare nuove strategie terapeutiche, di identificare meccanismi responsabili dello sviluppo di alcune patologie e di mettere a punto organi artificiali e dispositivi biomedicali sempre più in uso nella pratica clinica.

Nei maggiori atenei di quasi tutti i paesi più sviluppati si sono costituiti gruppi di ricerca operanti in questo settore e sono stati avviati numerosi programmi didattici orientati all'ingegneria biomedica.

Anche all'interno dell'Istituto Mario Negri sono state attivate ricerche in questo settore con l'obiettivo di impiegare tecniche ingegneristiche per lo studio dei processi fisiopatologici responsabili dello sviluppo di malattie renali e cardiovascolari.

A questo si sono affiancate ricerche per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative, sia di tipo farmacologico che basate sull'impiego di organi artificiali. In sintonia con lo sviluppo a livello internazionale della bioingegneria, le ricerche scientifiche svolte nel Dipartimento sono basate sullo sviluppo e l'utilizzo di modelli teorici, e sulla realizzazione di ricerche sperimentali.

Le linee di ricerca sviluppate in questo decennio di attività e ancora attualmente attive hanno coinvolto diverse aree della medicina. La principale area di ricerca ha riguardato lo studio dei meccanismi responsabili della progressione delle malattie renali croniche.

Il rene è un organo caratterizzato da processi di filtrazione e riassorbimento di sostanze che dipendono

localizzazione e nella progressione del danno vascolare. Già dall'inizio delle attività nell'ambito della bioingegneria dell'Istituto Mario Negri era stato dimostrato che il moto del sangue sulla superficie interna dei vasi sanguigni influenza la biologia delle cellule che rivestono la parete vascolare, le cellule endoteliali. Particolari condizioni di moto del sangue nei pressi della parete, come vorticosità o flussi disturbati sembrano essere coinvolti nello sviluppo di danni vascolari come l'aterosclerosi.

Sono state quindi attivati diversi studi per caratterizzare sia a livello sperimentale che teorico le condizioni di moto del sangue in alcuni distretti arteriosi come la biforcazione della carotide, l'arteria renale o gli aneurismi cerebrali. A partire da indagini strumentali di questi distretti vascolari mediante ecografia Doppler, tomografia assiale computerizzata (TAC) e risonanza magnetica, si possono generare serie di immagini digitali che vengono elaborate con sofisticate tecniche numeriche per la ricostruzione geometrica delle arterie e la simulazione al computer del campo di moto del fluido.

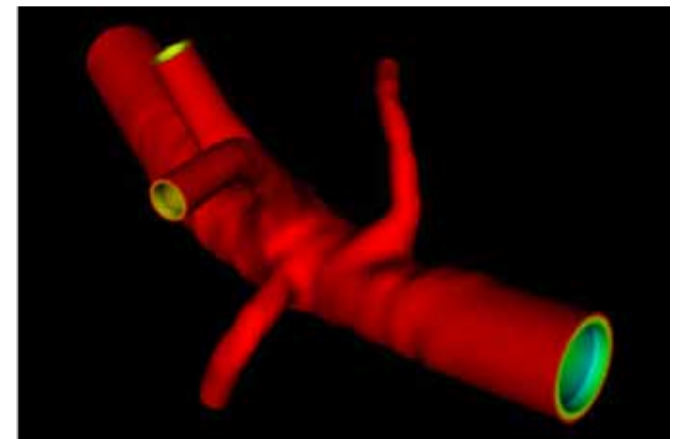


Figura 3 - Ricostruzione tridimensionale del tratto addominale dell'aorta a partire da immagini TAC. La geometria della parete dei vasi viene modellata a livello numerico mediante la generazione di una mesh di calcolo.

Queste analisi permettono di simulare le condizioni emodinamiche locali e le sollecitazioni meccaniche agenti sulla parete. L'obiettivo di queste indagini è quello di fornire al medico strumenti più efficienti per l'identificazione di placche ateromasiche a rischio di progressione che possono provocare patologie importanti come l'infarto del miocardio o l'ictus.

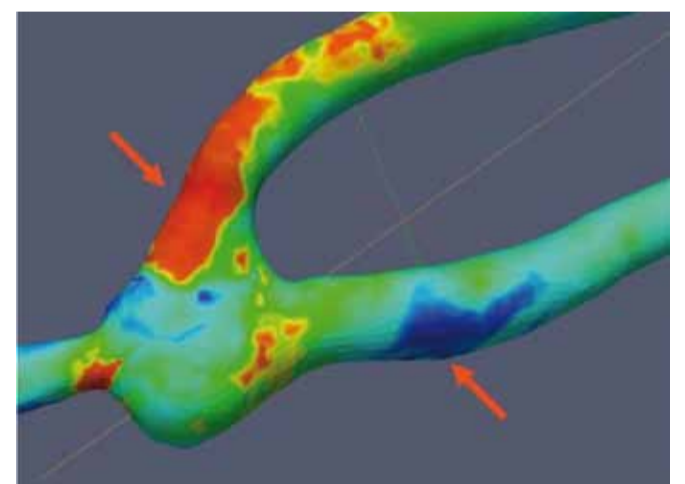


Figura 4 - Ricostruzione geometrica di uno shunt artero-venoso realizzato per l'accesso vascolare in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico. Rappresentazione grafica dello sforzo di taglio agente su una biforcazione arteriosa per effetto del flusso ematico calcolato mediante soluzioni numeriche del campo di moto del sangue.

Le zone colorate in rosso e in blu sono soggette rispettivamente ad alti e bassi valori di sforzo di taglio.

Lo sviluppo delle ricerche nel campo della biologia cellulare e molecolare degli ultimi decenni ha permesso di crescere in laboratorio cellule di diversi organi e tessuti e cellule progenitrici, fino alla ormai ben note cellule staminali.

Le tecniche di coltura e la crescita di queste in laboratorio è oggi alla base di una nuova disciplina denominata "ingegneria dei tessuti".



Figura 1 - Nuova realizzazione dei laboratori dell'Istituto Mario Negri a Bergamo all'interno del parco scientifico-tecnologico del kilometro rosso.



Figura 2 - Laboratori di microscopia elettronica del Dipartimento di Bioingegneria nella nuova sede dell'Istituto Mario Negri di Bergamo.

dai fenomeni di trasporto che si instaurano e che sono mantenuti dalla circolazione del sangue e dalla filtrazione e riassorbimento dell'acqua.

Lo studio della funzione renale è quindi basato su misure quantitative di concentrazione di soluti, di flussi e pressioni, e sull'impiego di modelli teorici. L'utilizzo di questi modelli si basa anche su dati provenienti da indagini istologiche e ricostruzioni tridimensionali della struttura dell'organo a livello macro e microscopico.

La combinazione dell'approccio sperimentale e della simulazione teorica ha permesso di approfondire lo studio dei meccanismi cellulari responsabili dello sviluppo e della progressione di queste patologie.

L'obiettivo di questi studi è quello di rallentare o arrestare la progressione di alcune malattie renali per evitare il ricorso alla dialisi o il trapianto di rene.

Un'altra area che ha caratterizzato in modo importante l'attività del Dipartimento è stata quella dello studio dell'effetto delle condizioni emodinamiche nella

Con questo approccio si intende l'attività di isolamento e coltura di cellule su particolari strutture biodegradabili di supporto (scaffolds) per generare in laboratorio tessuti bioartificiali con i quali sostituire tessuti danneggiati da patologie o da traumi.

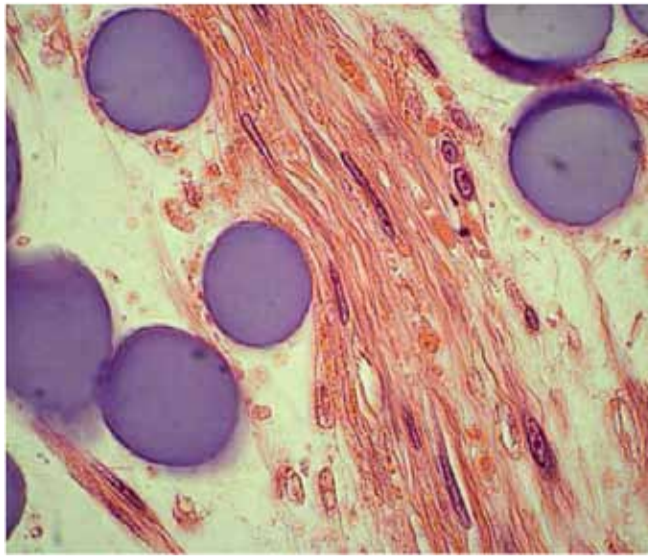
Un esempio di queste applicazioni sono la pelle artificiale e la cartilagine artificiale. In generale l'obiettivo è quello di aiutare la rigenerazione di questi tessuti mediante forme opportune di terapia cellulare. Queste tecniche, per poter manipolare in laboratorio cellule e tessuti in modo adeguato devono essere basate sull'analisi dei fenomeni di trasporto delle sostanze che permettono e regolano la funzione cellulare, a partire per esempio dall'ossigenazione.

Nell'ambito del Dipartimento è attivo un gruppo di ricerca che combina le tecniche sperimentali con gli studi teorici proprio per raggiungere l'obiettivo di rigenerare tessuti in laboratorio.

Un esempio di queste ricerche è costituito dallo sviluppo di un pancreas bio-artificiale, basato sul trapianto cellulare mediante dispositivi artificiali di immunoisolamento, nel tentativo di ripristinare il controllo glicemico in pazienti affetti da diabete insulino-dipendente.

Altri progetti di ricerca in questo settore comprendono l'ingegneria del tessuto vascolare con l'obiettivo di sviluppare protesi vascolari innovative di piccolo calibro, e la rigenerazione in laboratorio di un intero organo come il rene.

Figura 5 - Immagine al microscopio della struttura di un vaso arterioso bioartificiale. Si osserva la sezione di fibre di materiale riassorbibile (acido ialuronico esterificato) e del materiale cellulare intorno ad esse.



A fianco degli studi teorici e sperimentali, il Dipartimento è impegnato anche nello sviluppo di sistemi computerizzati per gestione dei dati clinici, sia a livello clinico che di ricerca.

Sono infatti attivi numerosi progetti basati sull'impiego di tecnologie informatiche per la raccolta e la gestione di dati prodotti durante l'esecuzione studi clinici controllati e di quelli generati dalla pratica clinica. Recentemente sono state sviluppate tecniche per la raccolta dati online e l'esecuzione di studi clinici controllati completamente informatizzati. L'obiettivo di queste ricerche è duplice. Da un lato si sviluppano sistemi sempre più efficienti per uno scambio immediato delle informazioni cliniche al fine di migliorare la qualità della cura. Dall'altro si implementano e analizzano basi di dati che sono preziose per valutare i risultati della pratica clinica, identificare le aree critiche e implementare protocolli

di cura sempre più efficaci e in grado di prevenire o curare le patologie. Durante questi dieci anni di attività il Dipartimento è stato coinvolto in diversi progetti di ricerca finanziati da organismi nazionali o internazionali, tra questi due progetti finanziati dalla Fondazione Cariplo, un progetto FIRB del MIUR e tre progetti di ricerca dell'Unione europea, due dell'FP6 e uno in corso dell'FP7 di cui viene svolto il ruolo di coordinamento. L'attività di ricerca del Dipartimento è stata svolta anche mediante collaborazioni con altri Dipartimenti dell'Istituto, con alcune Università, come il Politecnico di Milano e l'Università di Bergamo, e con ospedali, tra cui gli Ospedali Riuniti di Bergamo, l'Ospedale di Niguarda e l'Ospedale San Carlo.

Sono state anche attivate collaborazioni con centri di ricerca a livello internazionale, tra cui l'MIT, l'Università di Toronto, l'Università di Eindhoven e quella di medicina di Maastricht.

Le collaborazioni con le attività accademiche e i reparti degli ospedali hanno rivestito un ruolo strategico per accrescere il livello della ricerca, reclutare giovani motivati e raggiungere risultati importanti. Nei dieci anni di attività del Dipartimento sono state prodotte più di cento pubblicazioni apparse su riviste scientifiche internazionali e sono stati organizzati più di trenta convegni e seminari. Infine sono stati seguiti circa venti lavori di tesi di laurea magistrale in Ingegneria e in altri settori scientifici e sette studenti hanno conseguito il Dottorato di Ricerca in Bioingegneria e Biofisica.

Ing. Andrea Remuzzi

Responsabile Dipartimento di Bioingegneria
Istituto Mario Negri Bergamo

Il Primo Forum Globale sui Dispositivi Medici organizzato dall'OMS

Sarah Burgarella, ingegnere biomedico bergamasco e presidente della Commissione Bioingegneria dell'Ordine degli Ingegneri di Bergamo, ha partecipato al Primo Forum Globale per i Dispositivi Medici organizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità



Figura 1: Il Primo Forum Globale sui Dispositivi Medici

È stata invitata al forum per presentare un progetto al quale lavora con l'Università di Pavia per la realizzazione di un dispositivo medico a basso costo per la diagnosi della malaria e dell'AIDS nei paesi in via di sviluppo. Il progetto è stato riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità tra le 15 tecnologie innovative di ricerca per la salute globale: unica proposta italiana selezionata al concorso dagli esperti dell'OMS su un totale di 84 progetti provenienti da 29 nazioni.



Figura 2: La presentazione delle 15 tecnologie innovative di ricerca per la salute globale

Il Primo Forum Globale per i Dispositivi Medici si è svolto a Bangkok, Thailandia, dal 9 all'11 settembre.



Figura 3: La conferenza organizzata dall'OMS

Più di 350 esperti del mondo biomedicale provenienti da 119 nazioni si sono riuniti per condividere le loro conoscenze e costruire reti di collaborazioni internazionali: erano presenti funzionari dei Ministeri della Salute e stakeholders tra cui rappresentanti di organizzazioni internazionali, agenzie di supporto finanziario, istituzioni accademiche e industrie attive nella produzione di dispositivi medici. Obiettivo del forum, come dichiarato nel discorso di apertura dal Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, Dott.ssa Margaret Chan, trovare soluzioni tecniche ed economiche affinché anche i paesi in via di sviluppo possano accedere alle tecnologie biomedicali per la diagnosi e la cura: uno studio dell'OMS, "Medical devices: managing the mismatch", ha infatti evidenziato come troppo grande sia il divario che separa l'elevata disponibilità di apparecchiature biomedicali ad alto costo nei paesi ricchi e la mancanza dei più essenziali dispositivi medici nei paesi in via di sviluppo. Al termine del Forum di Bangkok, Sarah Burgarella ha proseguito verso Singapore dove ha visitato il Laboratorio di Biomeccanica Cellulare della National University di Singapore per concretizzare ulteriormente la costruzione di un network di collaborazioni internazionali per la ricerca sui dispositivi diagnostici innovativi, a basso costo, utilizzabili nei paesi in via di sviluppo.

Ing. S.B.
Commissione Bioingegneria