

[Massimo Pinzani](#), University College London, Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital,
London, United Kingdom

"Grow your own liver"

Il titolo di questa lettura e' volutamente provocativo e vuole rimarcare l'unicita' delle capacita' rigenerative de fegato che, tra tutti gli organi e sistemi, e' l'unico caratterizzato dalla possibilita' di una rigenerazione rapida, efficiente e contenuta nei limiti delle necessita' ma non oltre. Tuttavia, la mia lettura si sviluppa in varie direzioni e illustra diverse applicazioni biotecnologiche legate non necessariamente alla capacita' rigenerativa del fegato ma piuttosto alla perfezione della sua struttura stromale portante (lo scaffold).

Circa il 25% dei fegati donati per il trapianto non viene poi effettivamente usato per varie ragioni (piu' frequentemente superamento del limite temporale di ischemia e la presenza di una steatosi eccessiva, i.e. fegato bordeline). Questi organi, che normalmente vengono scartati e distrutti, possono essere decellularizzati fino ad ottenere uno scaffold in cui la struttura biochimica e biomeccanica della matrice extracellulare e' perfettamente conservata. Il processo di decellularizzazione con la tecnologia sviluppata da nostro gruppo permette inoltre di mantenere intatta la struttura dei dotti biliari e della rete vascolare intraepatica. Questa acquisizione costituisce la base fondamentale per la progressiva ricellularizzazione dello scaffold con cellule metabolicamente attive e possibilmente ricavate da iPSC (inducible pluripotent stem cells) del possibile paziente ricevente. In aggiunta alla procedura per ottenere la decellularizzazione di un intero fegato o di un suo lobo, e' stata messa a punto una decellularizzazione rapida mediante agitazione di piccole porzioni di parenchima epatico (cubi di 5 mm³). Questi cubi possono essere bio-ingegnerizzati con cellule epatiche per costituire strutture impiantabili in pazienti con deficit enzimatici congeniti o insufficienza epatica acuta.

Un utilizzo alternativo dei cubi di stroma epatico bio-ingegnerizzati e' il loro utilizzo come modelli tridimensionali (3D) per lo studio di malattie epatiche in alternativa alle tradizionali colture cellulari in monostrato (bidimensionali, 2D). Un' estesa rivalidazione dei principali possibili target farmacologici per ridurre il processo di fibrogenesi epatica ha rivelato che in piu' del 95% dei casi, l'entita' dell'espressione genica dei target suddetti e' significativamente diversa quando si confrontano colture 2D vs colture 3D.

Un ulteriore avanzamento tecnologico e' la produzione di un idrogel dalla matrice extracellulare dello scaffold, che combinato con polimeri termosensibili, puo' essere utilizzato come bio-inchiostro per la bio-stampa in 3D in cui, uno o piu' tipi cellulari epatici vengono stampati ed utilizzati come colture 3D o usati in alternativa come strutture impiantabili in pazienti.