



# Organi Artificiali e Bioartificiali

---

Amedeo Franco Bonatti  
[amedeofranco.bonatti@phd.unipi.it](mailto:amedeofranco.bonatti@phd.unipi.it)

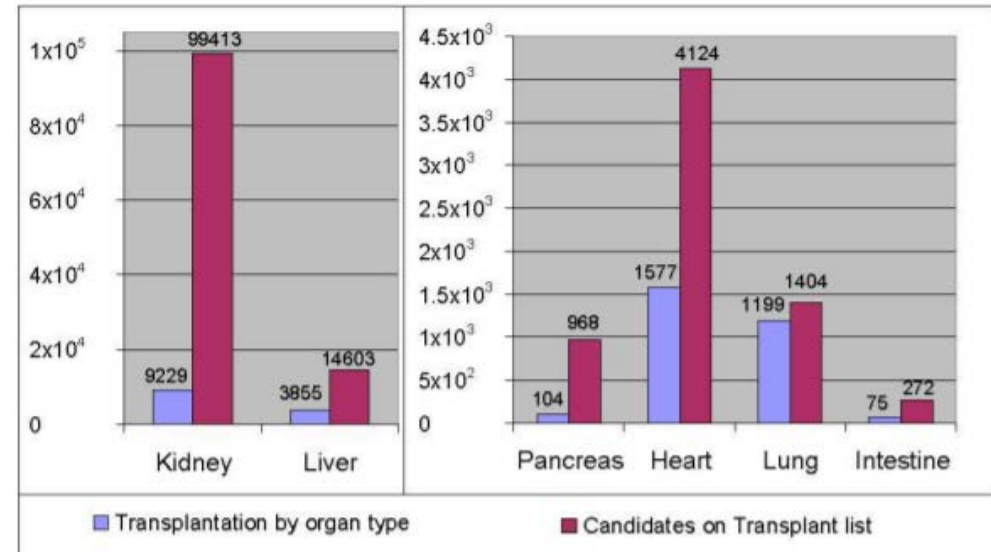
# + Organi Artificiali e Bioartificiali

- **Introduzione**
- Rene Artificiale e Bioartificiale
- Fegato Artificiale e Bioartificiale
- Pancreas Artificiale e Bioartificiale



# + Introduzione

- ✓ Definizione di organo artificiale:
- ✓ *“Human-made device designed to replace, duplicate or augment, functionally or cosmetically, a missing, diseased, or otherwise incompetent part of the body, either temporarily or permanently, and which requires a non-biologic material interface with living tissue”*



# + Introduzione

- ✓ Il problema principale è che gli organi artificiali non replicano a pieno le funzioni degli organi naturali
- ✓ Al fine di creare dei sostituti funzionali dell'organo nativo, la soluzione che si sta studiando è quella di integrare una componente cellulare → organi bioartificiali



# + Introduzione

- ✓ Il campo degli organi bioartificiali include diverse soluzioni, fra cui:
  - Terapia cellulare
  - Cellule autologhe su scaffold (approccio ingegneria tissutale)
  - Cellule integrate in dispositivi extracorporei o impiantabili



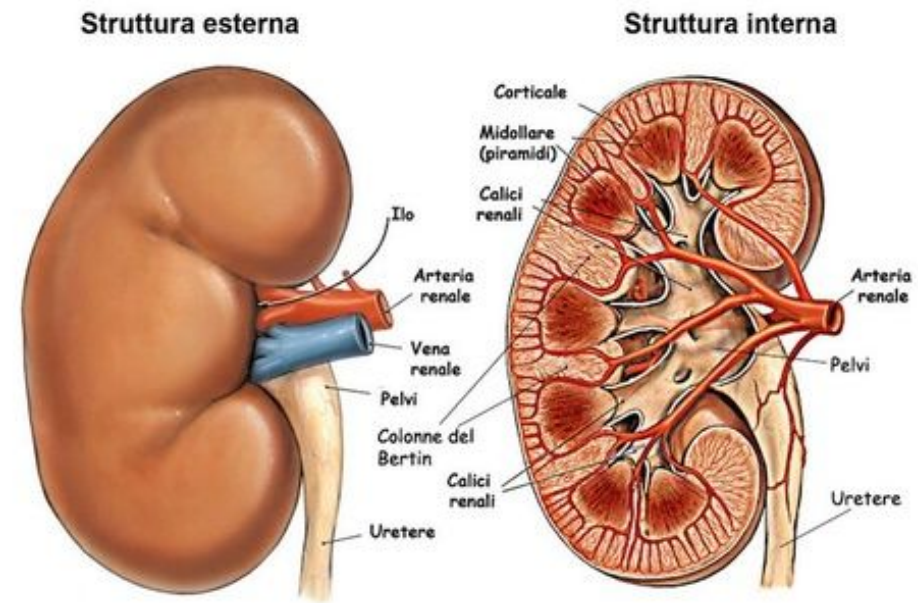
# + Organi Artificiali e Bioartificiali

- Introduzione e alcune definizioni
- **Rene Artificiale e Bioartificiale**
- Fegato Artificiale e Bioartificiale
- Pancreas Artificiale e Bioartificiale



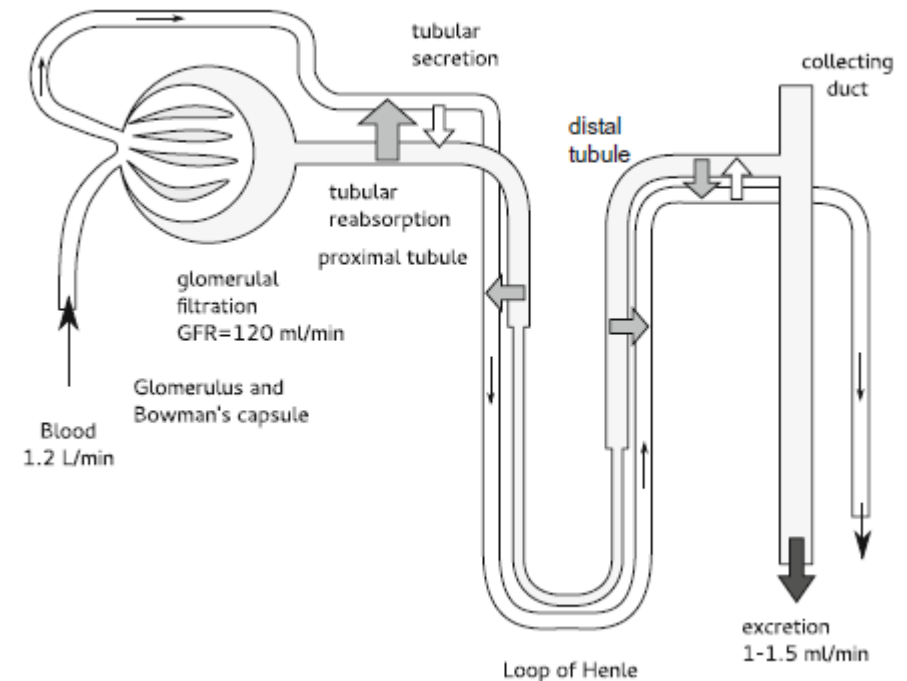
# + Il Rene – principali funzioni e fisiologia

- ✓ Rimozione dei prodotti finali del metabolismo, eliminazione eccesso d'acqua, controllo degli elettroliti, regolazione della pressione sanguigna, funzioni endocrine
- ✓ Processano il sangue proveniente dalle arterie renali, e lo riimettono in circolo a livello delle vene renali



# + Il Rene – principali funzioni e fisiologia

- ✓ Nefrone, diviso in vari segmenti:
  - Glomerulo, acqua e piccoli-medi soluti passano la parete capillare per pressione
  - Tubulo prossimale, dove la maggior parte dei componenti essenziali vengono riassorbiti. E' anche la parte più sensibile che si può danneggiare
  - Ansa di Henle, dove acqua e altri soluti (elettroliti) vengono riassorbiti
  - Tubulo distale, dove vengono assorbiti acqua e sodio, mentre vengono rilasciati ioni potassio e idrogeno

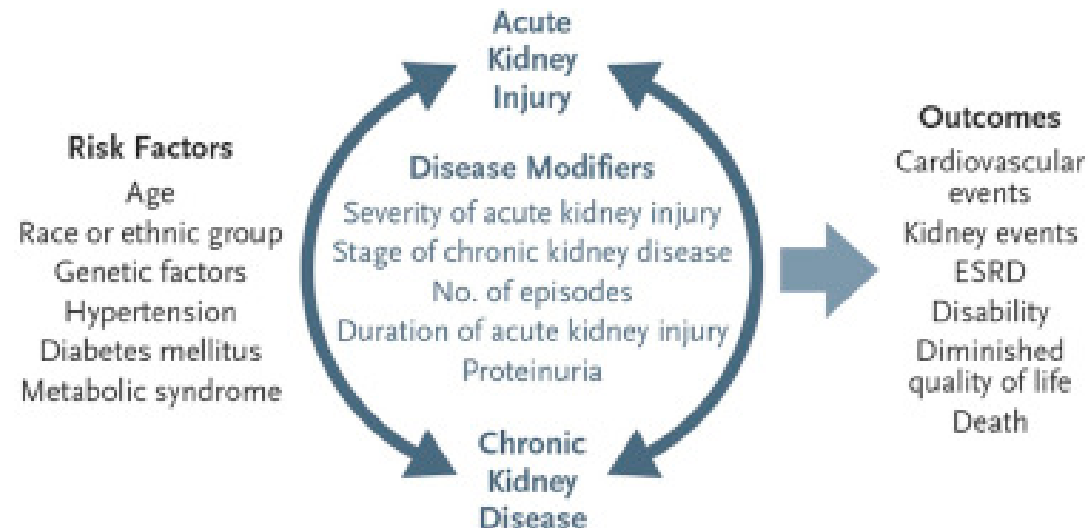




# + Rene – principali patologie e trattamenti

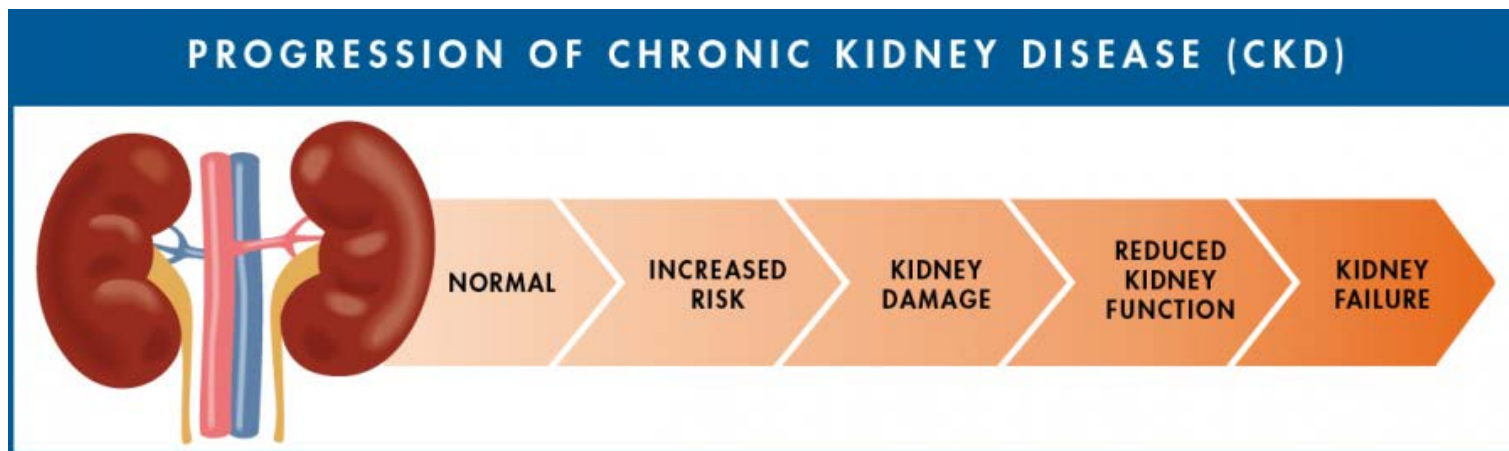
## ✓ Principali patologie:

- Danno acuto (Acute kidney Injury, AKI)
- Danno cronico (Chronic Kidney Disease, CKD)
- Fallimento completo delle funzioni renali



# + Rene – principali patologie e trattamenti

- ✓ Si stima che il 10% della popolazione mondiale soffra di CKD
- ✓ In aumento I fattori di rischio come l'ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete
- ✓ Dai 65 anni in su, 1 su 5 per gli uomini e 1 su 4 per le donne
- ✓ Principali trattamenti per CKD: dialisi, trapianto

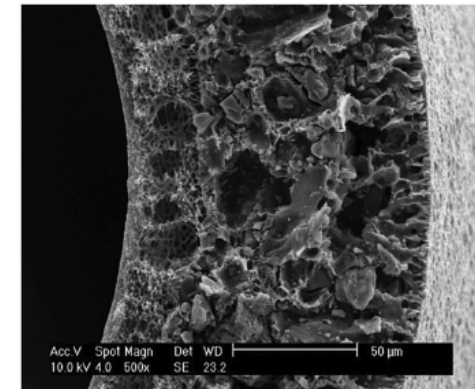
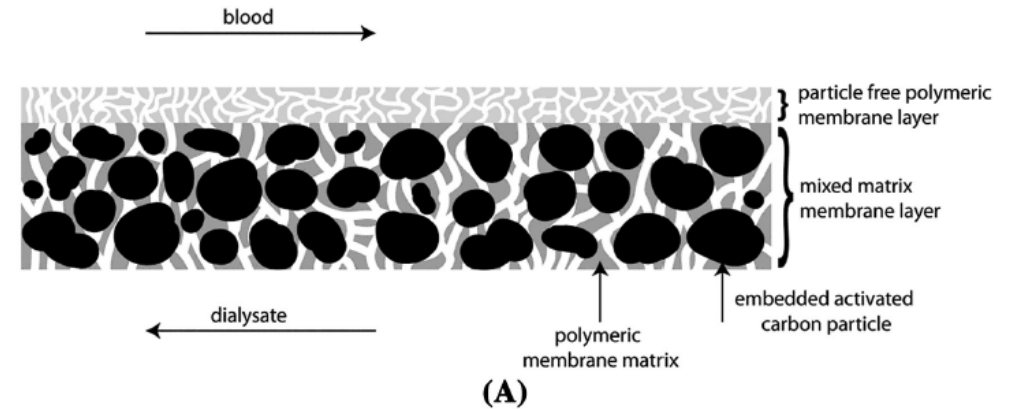


# + Rene – principali patologie e trattamenti

- ✓ Le principali strategie di dialisi sono classificate in:
  - Peritoneale, le tossine e l'eccesso di acqua vengono rimossi dal sangue attraverso la membrana peritoneale nel dializzato, posizionato nella cavità addominale
  - Il dializzato è cambiato 4-6 volte al giorno tramite un catetere addominale
  - Procedura semplice, può essere fatta a casa, meno costosa ma con più bassi rate di removal di tossine, rischi infezioni e di failure nel lungo periodo a causa di danni al peritoneo

# + Rene – principali patologie e trattamenti

- ✓ Le principali strategie di dialisi sono classificate in:
  - Extracorporea, posso avere emofiltrazione, emodiafiltrazione, emoperfusione o una combinazione dei tre
  - Emofiltrazione: convezione
  - Emodiafiltrazione: convezione + diffusione
  - Emoperfusione: uso di materiali assorbenti

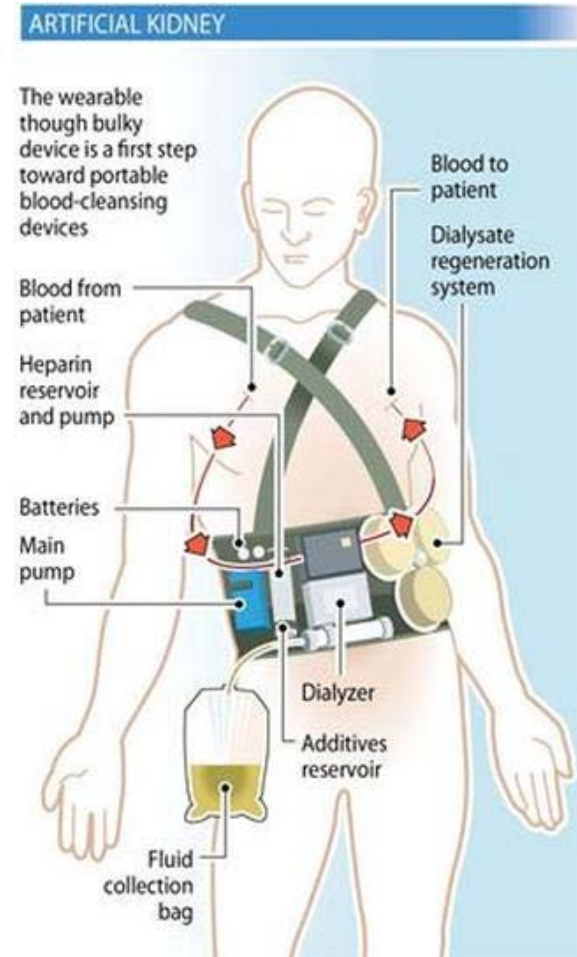


# + Rene – principali patologie e trattamenti

- ✓ Nonostante sia utilizzata nella pratica clinica, la procedura di dialisi non mima completamente le funzioni renali
  - ✓ Un primo problema: il trattamento è ‘intermittente’, mentre I reni funzionano in maniera continuata
- ❑ Possibile soluzione: rene artificiale indossabile

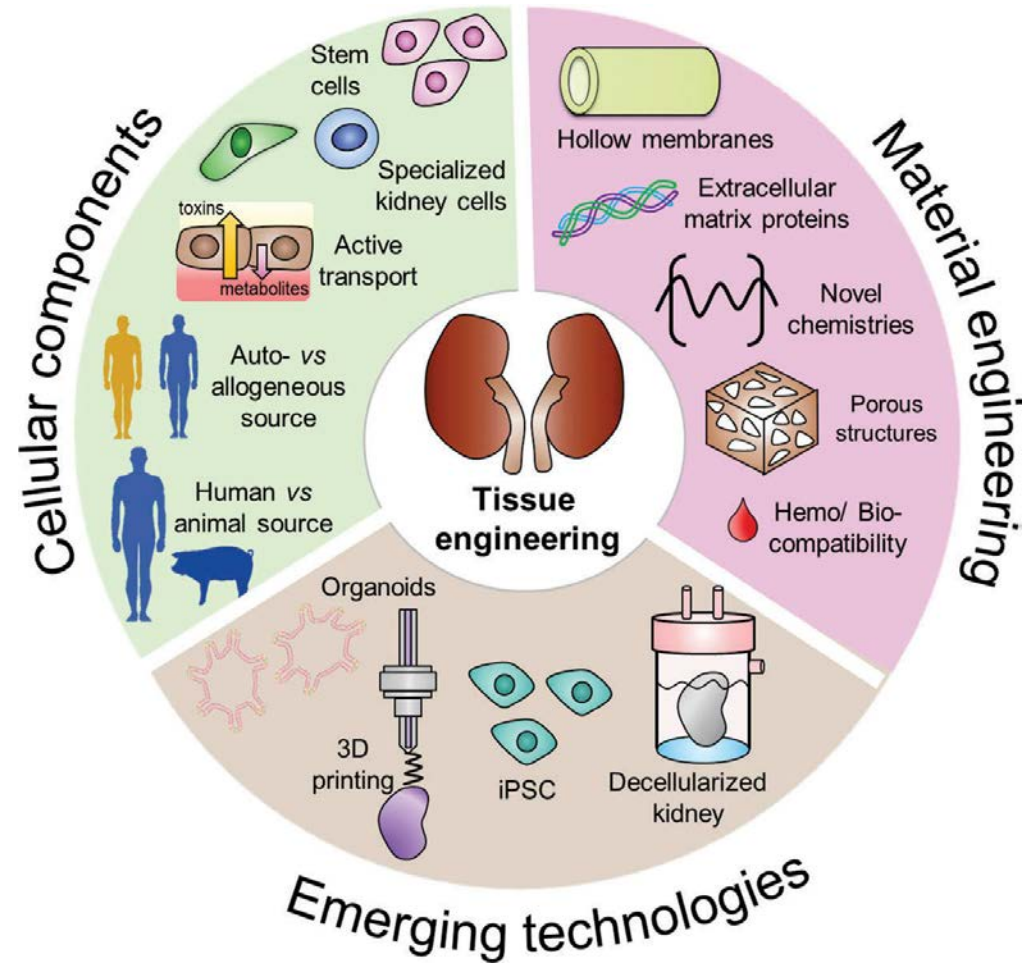
# + Rene – principali patologie e trattamenti

- ✓ Uso di piccoli volumi di dializzato che vengono rigenerati e riutilizzati
- ✓ Il problema maggiore è la rimozione dell'urea
- ✓ Attualmente, viene sfruttato l'enzima ureasi, ma i prodotti della reazione vanno a loro volta rimossi dal dializzato richiedendo elevate quantità di sorbente
- ✓ Ciò limita quanto si possa miniaturizzare il dispositivo



# + Rene Bioartificiale

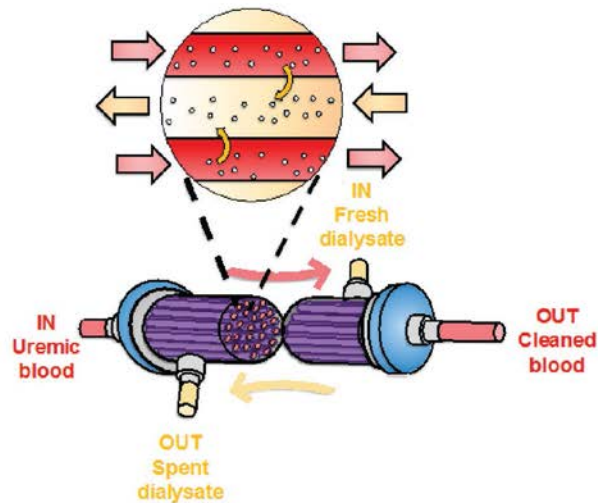
- ✓ Nonostante sia utilizzata nella pratica clinica, la procedura di dialisi non mima completamente le funzioni renali
- ✓ La dialisi permette di rimuovere soluti a basso/medio peso molecolare. Tuttavia, il rene naturale ha la capacità di riassorbire gli elementi essenziali nonché particelle legate a proteine
- ✓ Inoltre, il rene ha anche funzioni endocrine
- ❑ Possibile soluzione: rene bioartificiale (bioartificial kidney, BAK)



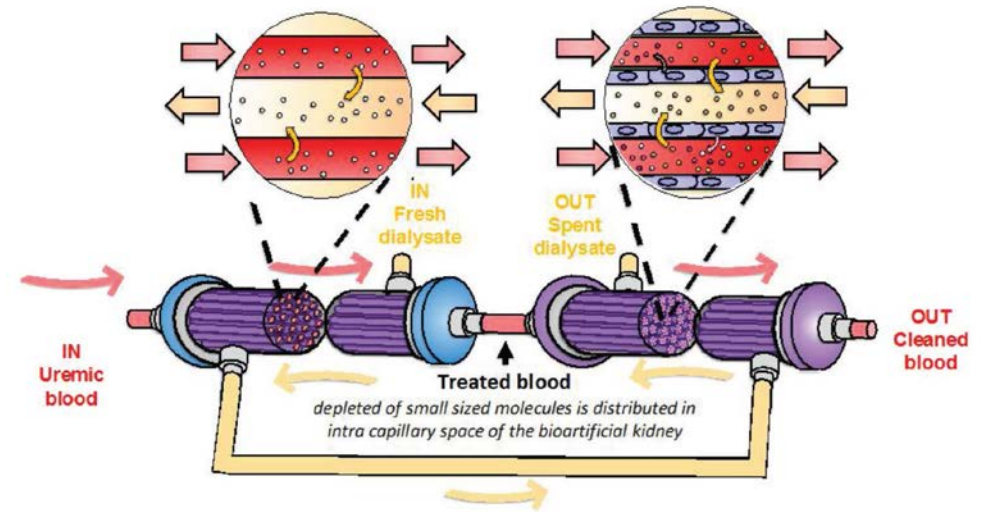
# + Rene Bioartificiale

- ✓ I primi dispositivi erano dati da una serie di un filtro per sangue e un bioreattore (renal assist device, RAD)
- ✓ Cellule umane del tubulo renale ( $10^8$ ) cresciute come mono-layer sulla superficie interna delle fibre cave

### Conventional dialysis



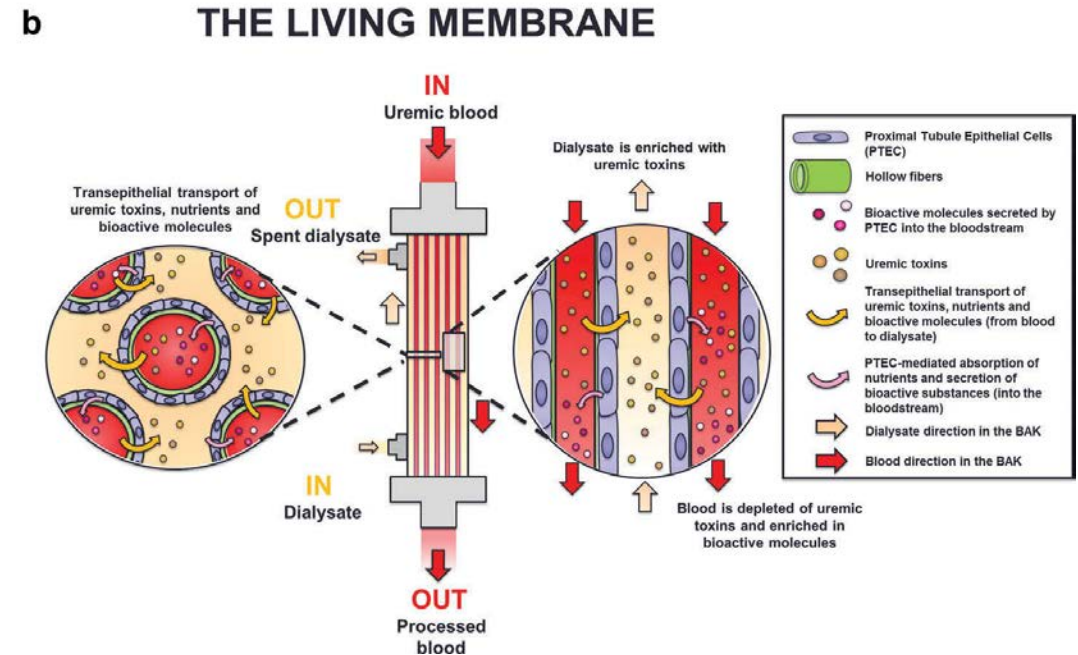
### Bioartificial kidney





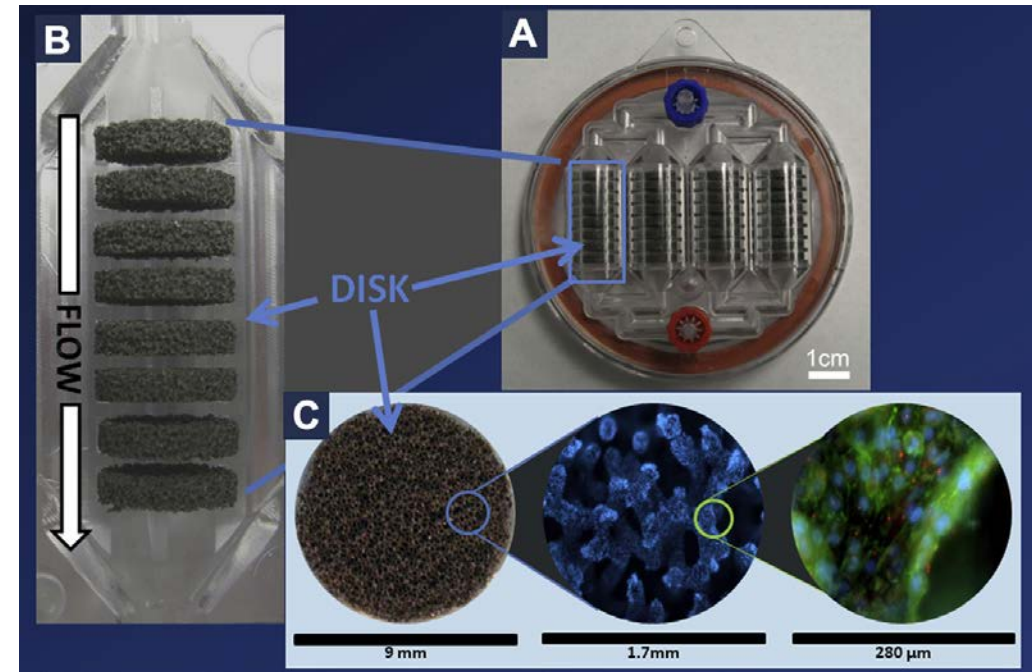
# + Rene Bioartificiale

- ✓ Il filtrato dalla prima cartuccia va nel bioreattore in contatto con le cellule
- ✓ Il filtrato del bioreattore viene eliminato, mentre il resto viene unito con il sangue dalla prima cartuccia e rimandato al paziente
- ✓ Il tutto è mantenuto a 37°C



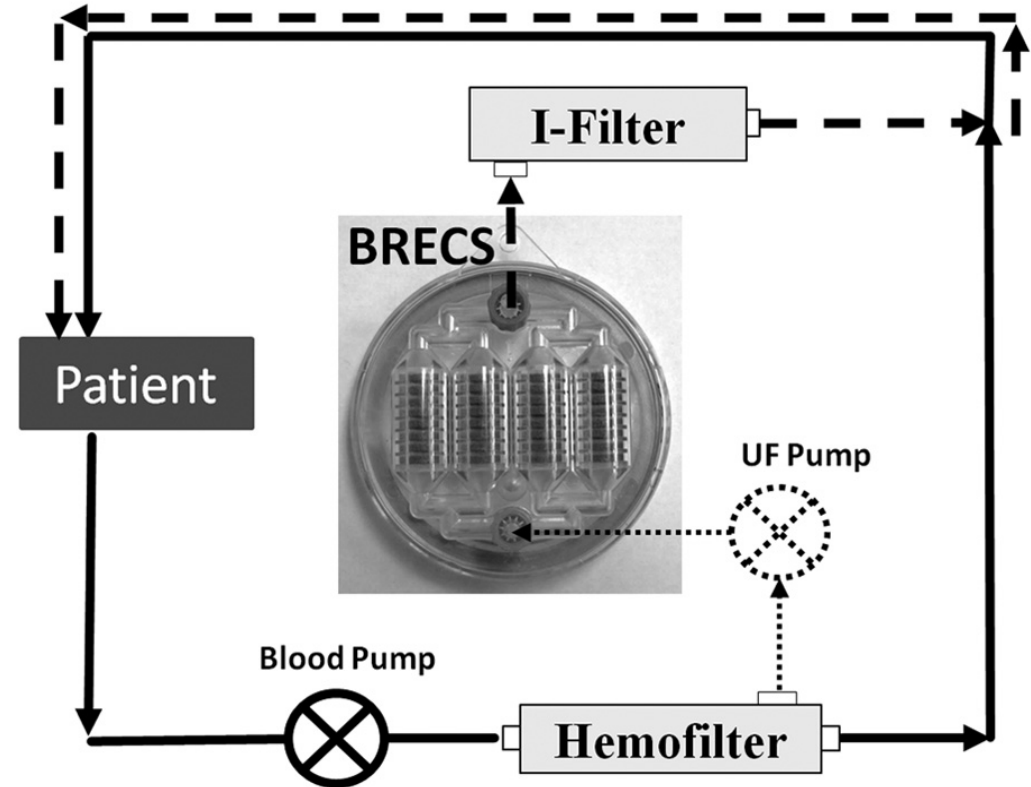
# + Rene Bioartificiale

- ✓ Un nuovo approccio alternativo al RAD: bioartificial renal epithelial cell system (BRECS)
- ✓ Circa  $10^8$  cellule epiteliali renali vengono coltivate su dei dischi porosi di carbonio
- ✓ Questi dischi sono pensati per entrare in contatto con sangue ultrafiltrato o in dialisi peritoneale



# + Rene Bioartificiale

- ✓ Principali vantaggi del BRECS rispetto al RAD:
  - Uso di criopreservazione risolve problemi di trasporto
  - Rapida fabbricazione e bassi costi
  - Migliore e più efficiente metodo per ottenere le cellule
  - Piccole dimensioni e basso volume morto



# + Rene Bioartificiale

- ✓ iRAD: versione miniaturizzata del RAD che è impiantabile e si auto-regola
- ✓ Due compartimenti: il primo è un filtro per il sangue per rimuovere tossine, acqua in eccesso e sali
- ✓ Il secondo un bioreattore che serve per riassorbire acqua e sostanze essenziali, in modo da mandare alla vescica solo tossine



# + Rene Bioartificiale

- ✓ Alcune considerazioni sul Rene Bioartificiale:
  - Il dispositivo è ancora in trial pre-clinici
  - E' importante che il BAK possa essere riutilizzato, e ciò dipende dalla vitalità cellulare nel lungo termine e dal recupero funzionale dopo un trattamento
  - Va determinato il metodo di produzione, in modo da avere un prodotto che sia riproducibile e di alta qualità
  - Va determinato il metodo di conservazione ottimale
  - Riduzione dei costi
  - Trovare la popolazione cellulare ottimale



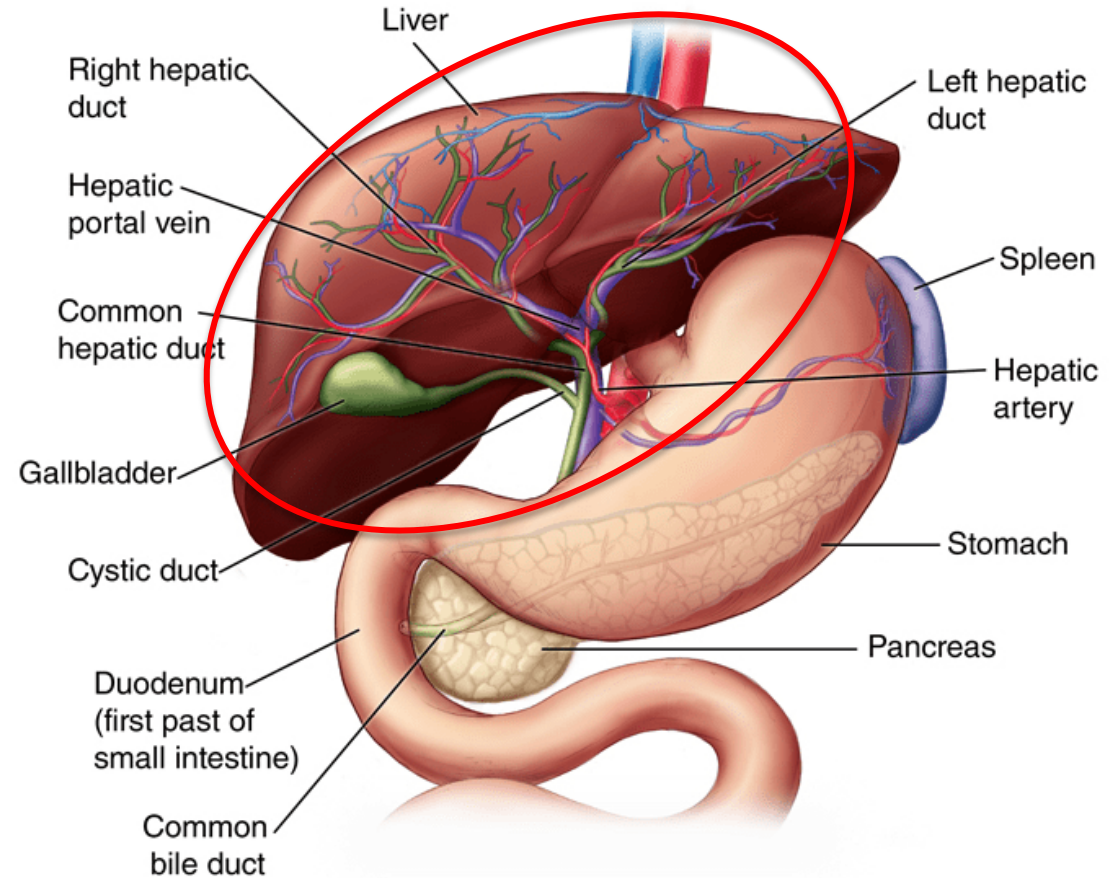
# + Organi Artificiali e Bioartificiali

- Introduzione e alcune definizioni
- Rene Artificiale e Bioartificiale
- **Fegato Artificiale e Bioartificiale**
- Pancreas Artificiale e Bioartificiale



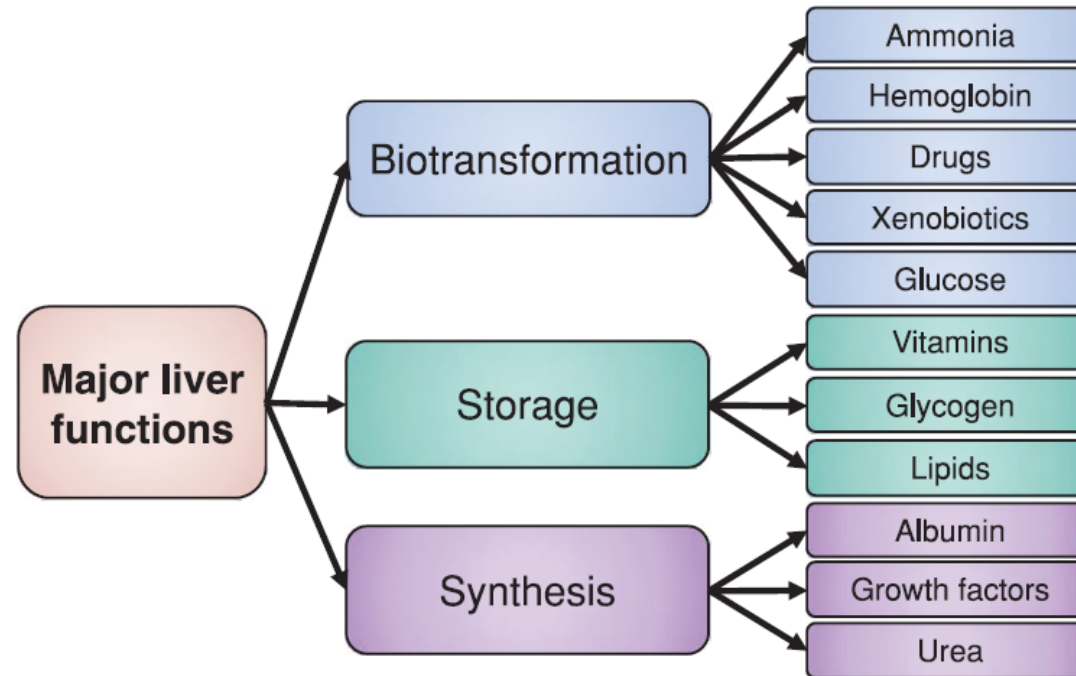
# + Fegato – funzioni e fisiologia

- ✓ La più grande ghiandola del corpo umano
- ✓ Diviso in due lobi maggiori (destro e sinistro) e due minori (quadrato e caudato)
- ✓ Il sangue entra dall'arteria epatica (20%) e dalla vena porta (80%), mentre esce dalle vene epatiche e dalla vena cava inferiore



# + Fegato – funzioni e fisiologia

✓ Organo complesso con più di 500 funzioni





# + Fegato – principali patologie e trattamenti

- ✓ Un malfunzionamento del fegato comporta l'accumulo di diverse sostanze endogene, che vanno a saturare la capacità di detossicazione e ne bloccano l'attività
- ✓ WHO stima 2 milioni di morti l'anno per problemi al fegato
- ✓ Nel caso di fallimento acuto (Acute Liver Failure, ALF), l'unico trattamento disponibile è il trapianto
- ✓ Problemi:
  - Carenza di donatori
  - Non tutti i pazienti possono usufruirne
  - Operazione complessa
  - Trattamento rischioso che richiede di prendere immuno-soppressivi per la vita

# + Fegato – principali patologie e trattamenti

- ✓ Alternativa al trapianto: uso di dispositivi extracorporei di supporto al fegato
- ✓ Vengono usati: i) prima di un trapianto per sostenere l'attività epatica, o ii) permettere al fegato di recuperare la propria attività autonomamente
- ✓ Due tipi principali:
  - Fegato artificiale (artificial liver, AL)
  - Fegato bioartificiale (bioartificial liver, BAL)



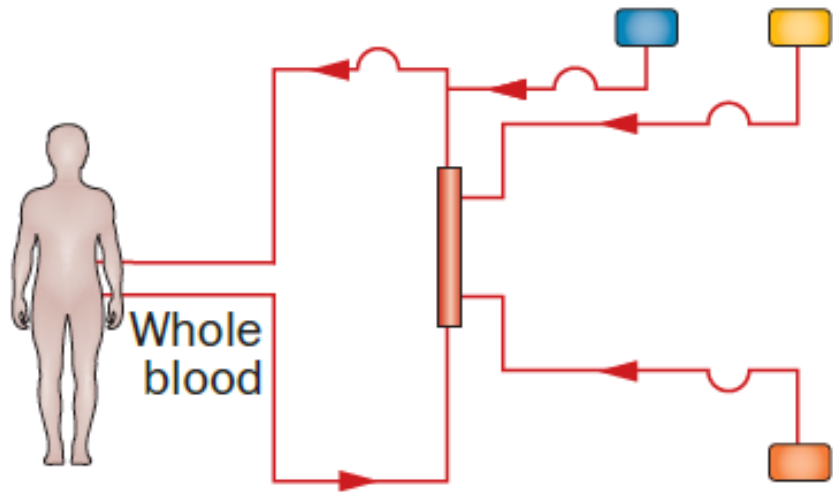
# + Fegato Artificiale

- ✓ L'idea è quella di rimuovere le tossine che si accumulano a causa di un malfunzionamento del fegato tramite dialisi
- ✓ A differenza del caso renale, la dialisi è più difficile in quanto bisogna rimuovere sostanze ad alto peso molecolare o legate a proteine (albumina)
- ✓ Alla base di questi dispositivi c'è la dialisi con albumina
- ✓ Alcuni esempi:
  - Single Pass albumin dialysis (SPAD)
  - Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS, Gambro Lundia, Lund, Svezia)
  - Prometheus (Fresenius Medical Care, Germania)



# + Fegato Artificiale

## c Single-pass albumin dialysis

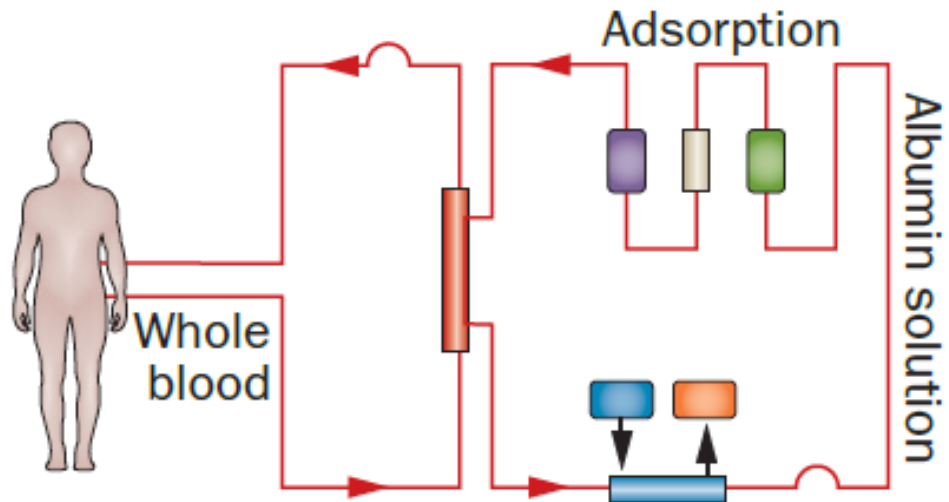


- Anion exchanger
- Neutral resin
- Waste
- Dialysis solution
- Albumin dialysis solution
- Filter
- High-flux dialysis filter
- Low-flux dialysis filter

- ✓ Due circuiti, uno primario e uno secondario con soluzione di albumina
- ✓ I due sono separati da una membrana impermeabile all'albumina
- ✓ Le tossine passano nel secondo circuito, dove si legano all'albumina
- ✓ La soluzione viene continuamente sostituita

# + Fegato Artificiale

## a Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)<sup>®</sup>

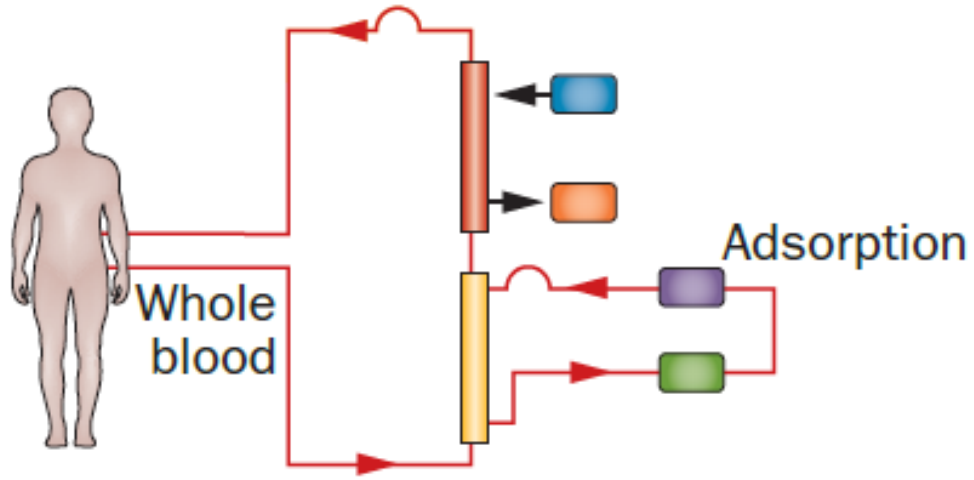


- Anion exchanger
- Neutral resin
- Waste
- Dialysis solution
- Albumin dialysis solution
- Filter
- High-flux dialysis filter
- Low-flux dialysis filter

- ✓ Modifica del sistema SPAD
- ✓ Aggiunta di un sistema di ricircolo per rigenerare parzialmente la soluzione di albumina

# + Fegato Artificiale

## b Fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus)<sup>®</sup>



- Anion exchanger
- Neutral resin
- Waste
- Dialysis solution
- Albumin dialysis solution
- Filter
- High-flux dialysis filter
- Low-flux dialysis filter

- ✓ Uso di una membrana permeabile all'albumina per separarla dal sangue
- ✓ L'albumina passa in un secondo circuito dove viene purificata dalle tossine e poi riimmessa in circolo
- ✓ Dopodichè, il sangue viene fatto passare attraverso un filtro a basso flusso

<https://www.freseniusmedicalcare.ae/en-ae/healthcare-professionals/therapeutic-apheresis/products/prometheus/>

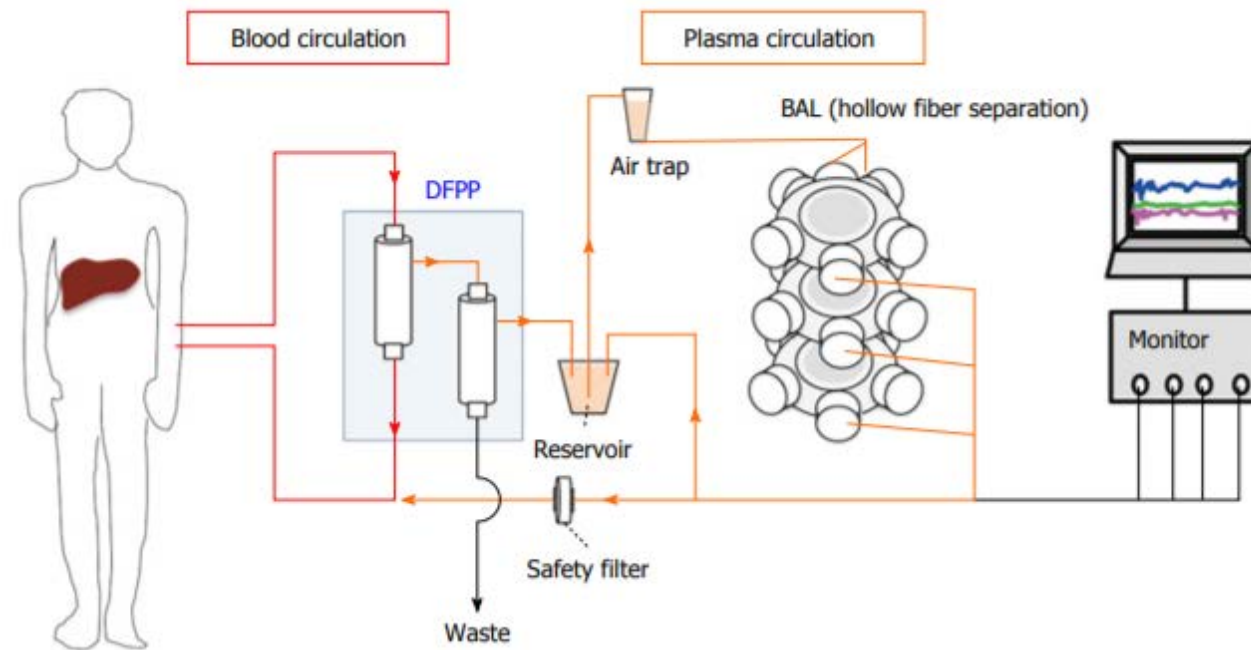
# + Fegato Bioartificiale

- ✓ I dispositivi di fegato artificiale hanno mostrato buoni risultati a livello clinico
- ✓ Sono adatti a replicare solo una funzione del fegato
- ❑ Alternativa: fegato bioartificiale, in grado di aggiungere funzioni di sintesi e regolazione a quella di detossicazione



# + Fegato Bioartificiale

- ✓ Fegato artificiale composto un sistema di circolo extracorporeo in cui il sangue viene fatto passare attraverso un bioreattore
- ✓ Il bioreattore contiene cellule coltivate su dei specifici supporti 3D perfusi con il sangue in circolo





# + Fegato Bioartificiale

## ✓ Requisiti:

- Cellule epatiche funzionali che devono essere isolate e immobilizzate su appositi supporti
- Il substrato deve permettere di preservare la morfologia e il metabolismo cellulare durante il trattamento
- Ossigeno e nutrienti accessibili alle cellule nelle concentrazioni appropriate
- Un materiale poroso deve fare da barriera fra il sangue e l'epatocita nel bioreattore in modo da bloccare immunoglobuline e leucociti
- Particelle più piccole devono essere in grado di attraversare la barriera
- Step di detossicazione prima di fare passare il sangue nel bioreattore per evitare la morte delle cellule

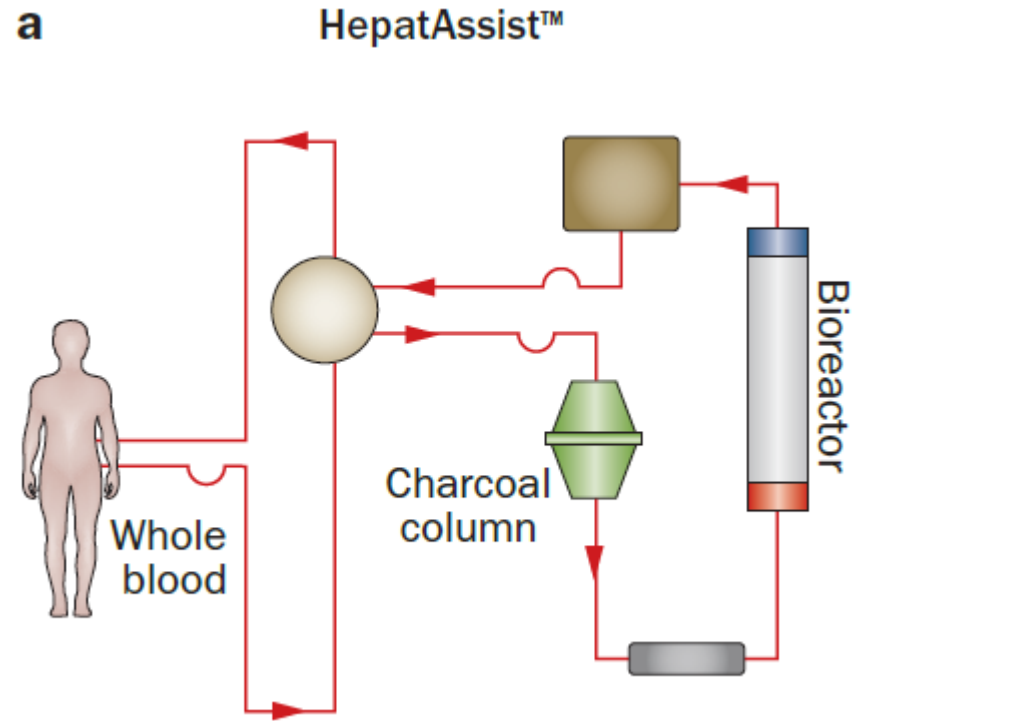


# + Fegato Bioartificiale

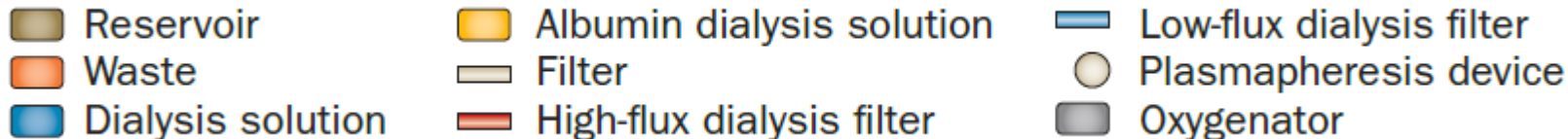
- ✓ Classificazione in base alla struttura del supporto in:
  - Fibre cave
  - Membrane multi-strato
  - Spugne o scaffold
  - Sistemi basati su incapsulamento



# + Fegato Bioartificiale

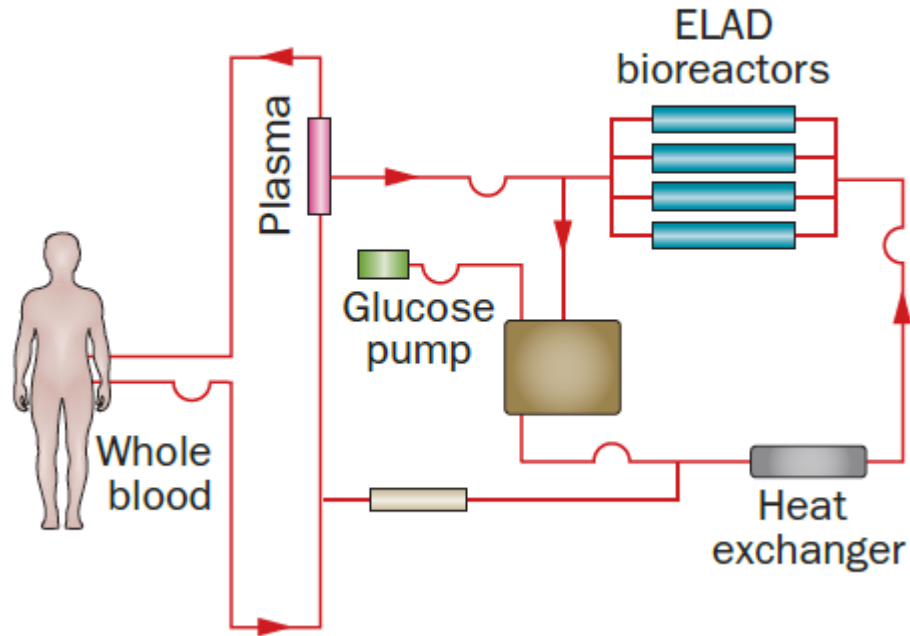


- ✓ Bioreattore a fibre cave
- ✓ Il sangue viene separato in plasma, che passa attraverso una colonna di materiale sorbente e un ossigenatore prima di passare attraverso il bioreattore

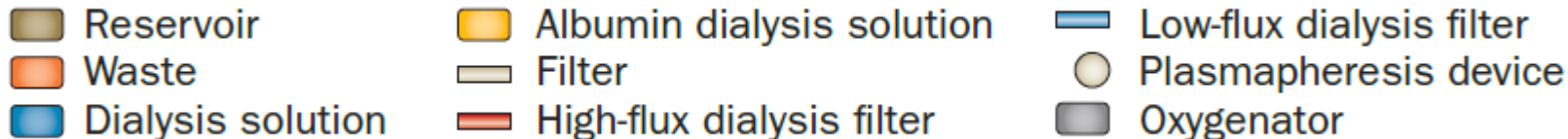


# + Fegato Bioartificiale

## b Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD)<sup>®</sup>

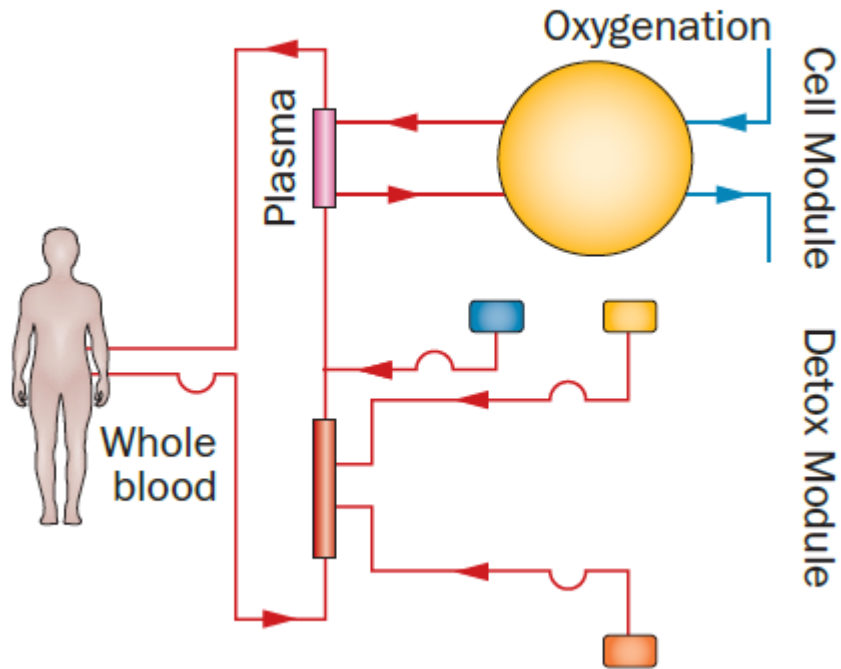


- ✓ Bioreattore a fibre cave
- ✓ Separazione del plasma dal sangue, passaggio attraverso materiale sorbente e ossigenatore



# + Fegato Bioartificiale

**c** Modular Extracorporeal Liver Support



- ✓ Bioreattore + step di detossicazione con dialisi albumina + modulo emodiafiltrazione
- ✓ Bioreattore: 3 bundles di fibre cave intrecciate a formare una rete 3D, lo spazio è riempito con cellule
- ✓ Perfondo con plasma

Reservoir

Waste

Dialysis solution

Albumin dialysis solution

Filter

High-flux dialysis filter

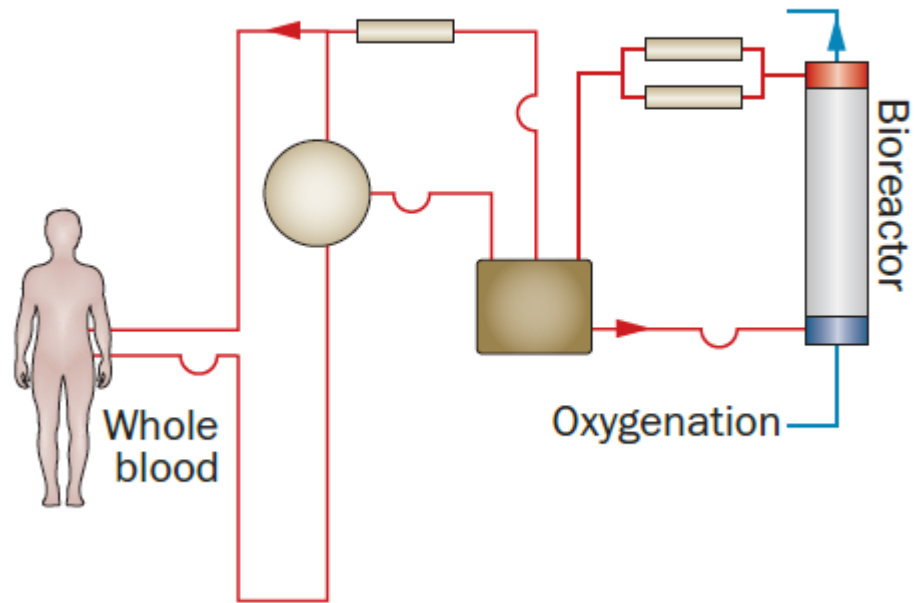
Low-flux dialysis filter

Plasmapheresis device

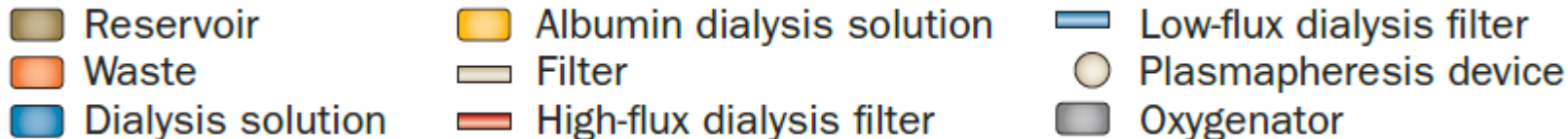
Oxygenator

# + Fegato Bioartificiale

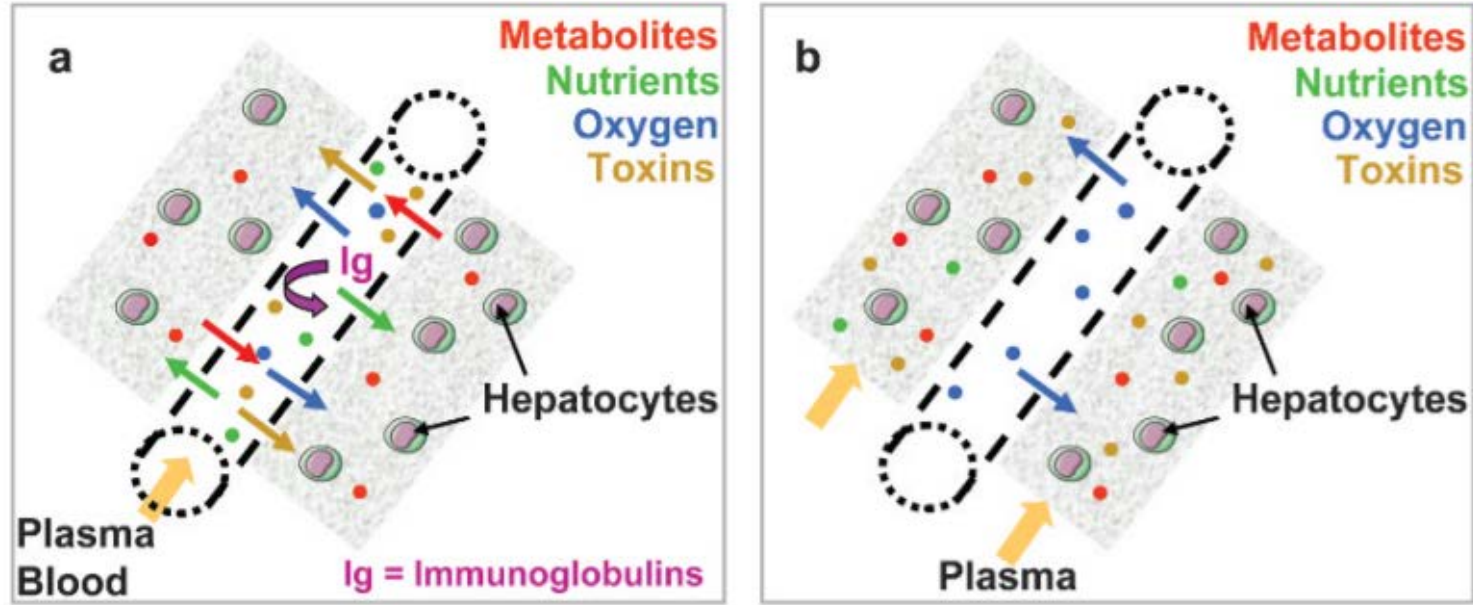
d AMC-Bioartificial Liver (AMC-BAL)



- ✓ Plasmaferesi
- ✓  $10^{10}$  epatociti su una matrice 3D costituita da fibre cave distribuite all'interno della matrice per supporto ossigeno e rimozione  $\text{CO}_2$



# + Fegato Bioartificiale



System	Perfusion	Blood filtration rate (ml/min)	Plasma filtration rate (ml/min)	Bioreactor flow rate (ml/min)	Oxygenation location	Anticoagulation
HepatAssist	Plasma	90–100	50	400	Pre-bioreactor	Citrate
ELAD	Blood/plasma ultrafiltrate	150–200	–	15–200	Pre-bioreactor	Heparin
BLSS	Blood	100–200	–	100–250	Pre-bioreactor	Heparin
MELS	Plasma	150–300	31	100–200	Inside bioreactor	Heparin
AMC-BAL	Plasma	100	40–50	150	Inside bioreactor	Heparin

System	Membrane type	Membrane cut-off	Retained cells/substances
HepatAssist	Polysulfone	3000 kDa	Blood cells
ELAD	Cellulose acetate	70 kDa	Above albumin
BLSS	Cellulose acetate	100 kDa	Above albumin/large molecules
MELS	Polyethersulfone	400 kDa	Very large molecules
AMC-BAL	Polysulfone	Hepatocytes in direct contact with plasma	–

# + Fegato Bioartificiale

- ✓ Principali problematiche:
  - Il limite principale dei BAL è il numero elevato di epatociti richiesti
  - Problema dell'apporto dell'ossigeno e dei nutrienti
  - Preservare il metabolismo e la funzione delle cellule
  - Problemi di conservazione
  - Costi





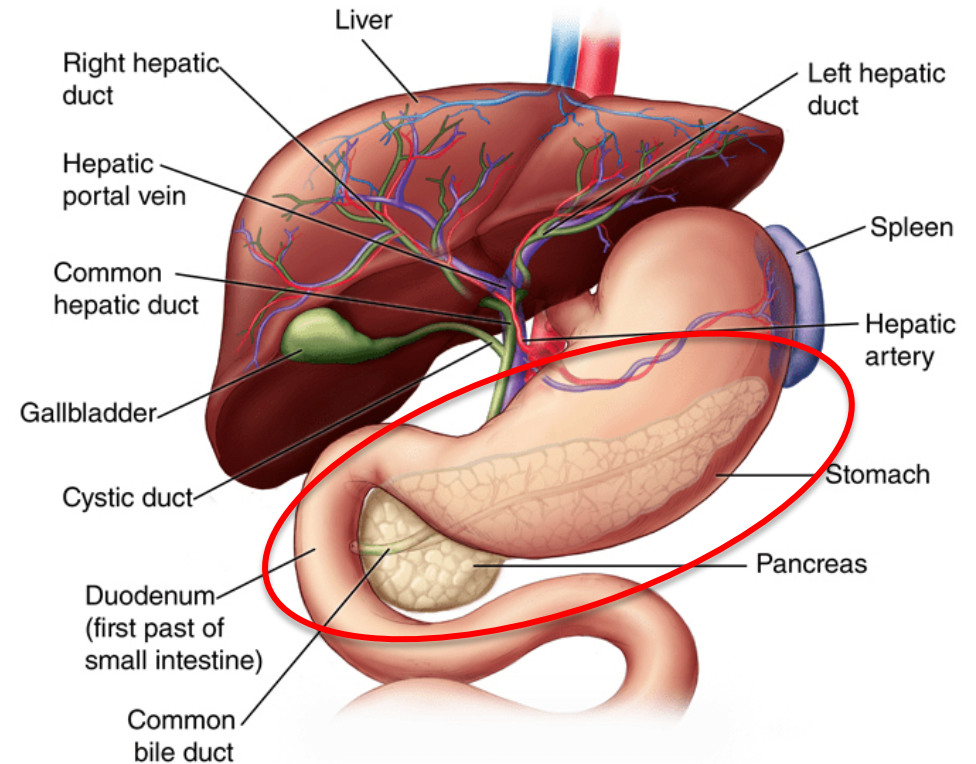
# + Organi Artificiali e Bioartificiali

- Introduzione e alcune definizioni
- Rene Artificiale e Bioartificiale
- Fegato Artificiale e Bioartificiale
- **Pancreas Artificiale e Bioartificiale**



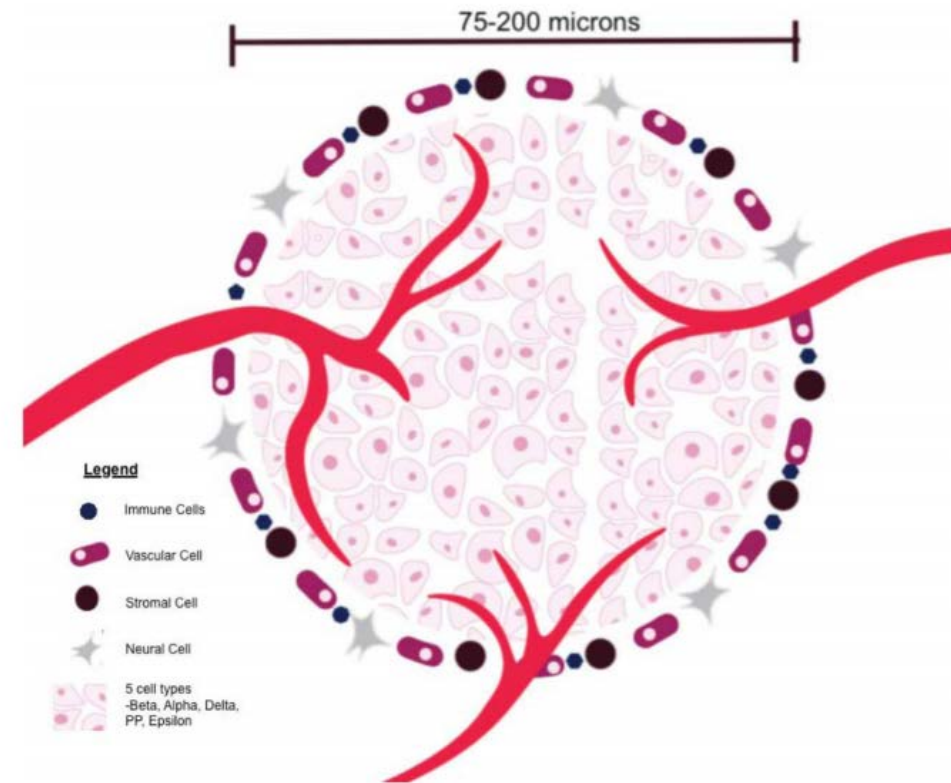
# + Pancreas – funzioni e fisiologia

- ✓ Funzione endocrina principale:  
regolazione della concentrazione di glucosio nel sangue
- ✓ Pancreas endocrino composto dalle isole del Langherans



# + Pancreas – funzioni e fisiologia

- ✓ Costituito da strutture a sferoide (70-200 um diametro) dette isole del Langerhans
- ✓ Queste sono composte da diversi tipi cellular, fra cui
  - ✓ Cellule beta → insulina
  - ✓ Cellule alfa → glucagone
  - ✓ Cellule delta → somatostatine



# + Pancreas – principali patologie e trattamenti

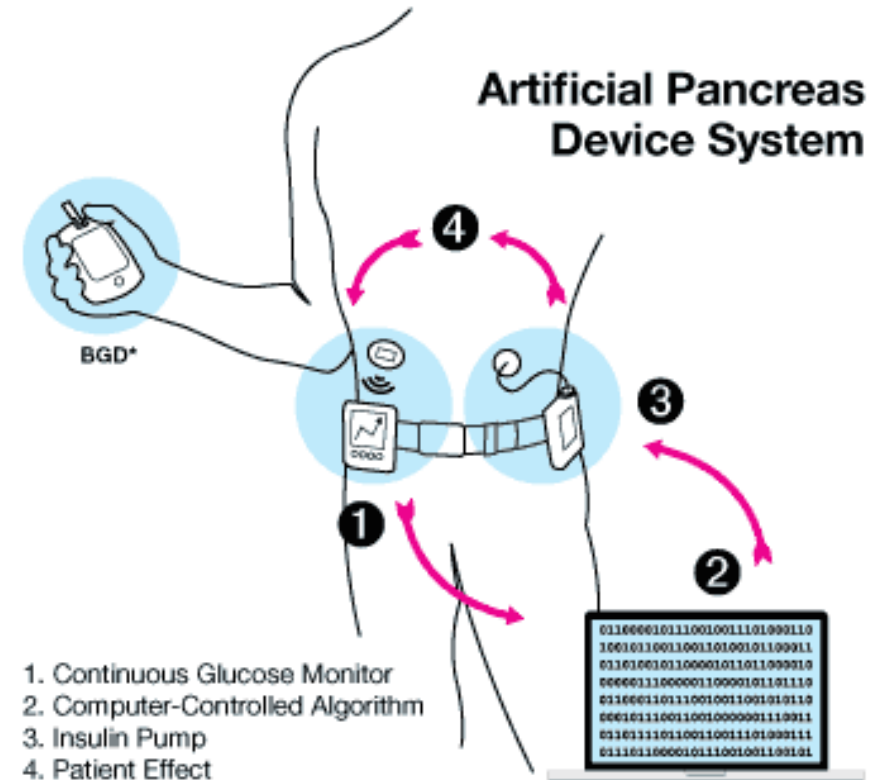
- ✓ Il problema fondamentale è quello del diabete mellito di tipo 1
- ✓ Deriva dalla distruzione autoimmune delle cellule beta che producono insulina, che risulta in problemi di regolazione del livello di glucosio nel sangue
- ✓ WHO stima più di 20 milioni di persone al mondo
- ✓ Tre soluzioni comunemente applicate:
  - Somministrazione ex-vivo di insulina
  - Artificial pancreas device system (APDS)
  - Trapianto

# + Pancreas – principali patologie e trattamenti

- ✓ Somministrazione ex-vivo di insulina:
  - Il problema principale è che non si riesce a riprodurre il complesso meccanismo di bilanciamento che mantiene l'omeostasi del glucosio
  - Spesso il paziente ha dei picchi di iper o ipoglicemia, che possono comportare problemi o in casi estremi la morte
  - Necessaria alta compliance del paziente al trattamento, ed è alto il rischio di errore

# + Pancreas – principali patologie e trattamenti

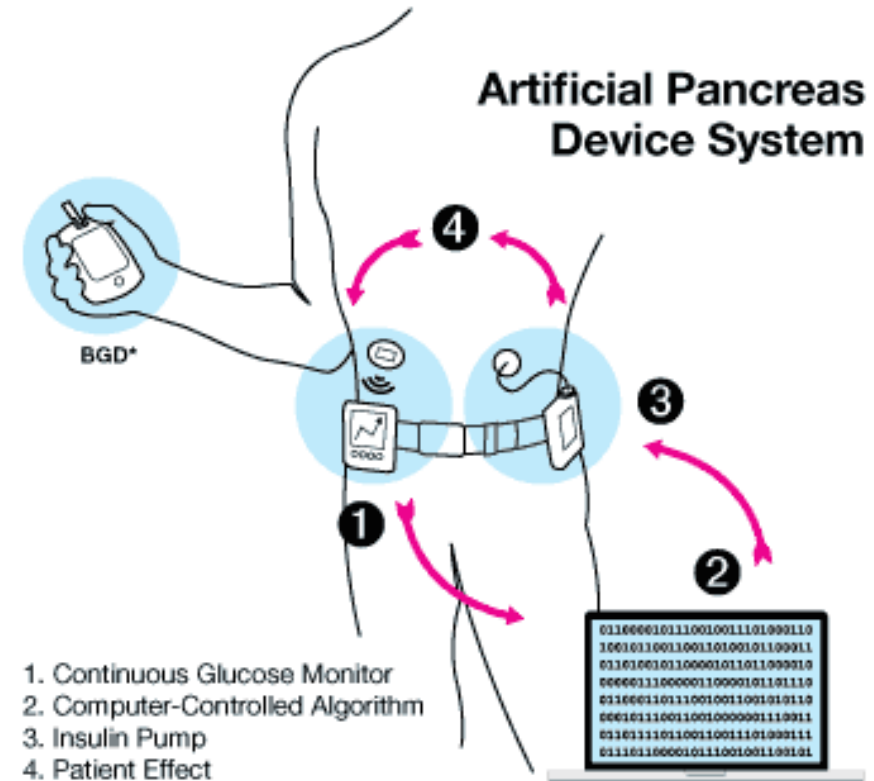
- ✓ Artificial pancreas device system (APDS): sistema costituito da monitoraggio continuo del glucosio + pompa a infusione + sistema di calibrazione
- ✓ Possono:
  - Aggiustare la dose di insulina in base ai picchi glicemici
  - Diminuire amministrazione durante esercizio fisico
  - Addattarsi a variabilità indotta da ormoni
  - Sistemi più recenti introducono anche il glucagone (biormonale)



# + Pancreas – principali patologie e trattamenti

## ✓ Problemi principali:

- Lag time non consente di seguire accuratamente i picchi glicemici postprandiali
- Problemi di accuratezza del sensore
- Calibrare frequentemente il sensore
- Cambio della batteria annuale, e del sensore ogni 3-14 giorni
- Il glucagone va sostituito giornalmente



# + Pancreas – principali patologie e trattamenti

- ✓ Un'altra possibile soluzione sono i trapianti, o dell'intero pancreas:
  - Pochi donatori
  - Operazione complessa e problemi post operatori
  - Uso di immunosoppressori
- ✓ Oppure delle isole del Langherans:
  - Pochi donatori
  - Uso di immunosoppressori
  - Risposta immunitaria ne uccide molte subito
  - Solo il 55% dei pazienti non deve prendere insulina dopo 2 anni, 15% dopo 5 anni
  - Numero elevato di cellule richiede di usare più pancreas



# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ Il pancreas bioartificiale (bioartificial pancreas, BAP) rappresenta una soluzione per ottenere un controllo metabolico preciso
- ✓ Diversi BAP in studi preclinici o all'inizio degli studi clinici
- ✓ Un BAP è composto da cellule incapsulate in materiale poroso e biocompatibile (idrogelo) che vengono impiantate nel corpo del paziente



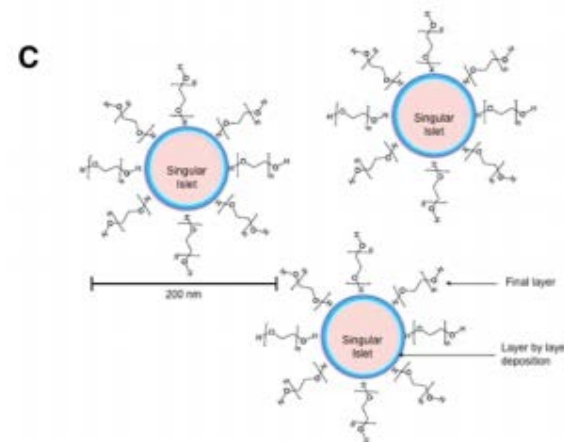
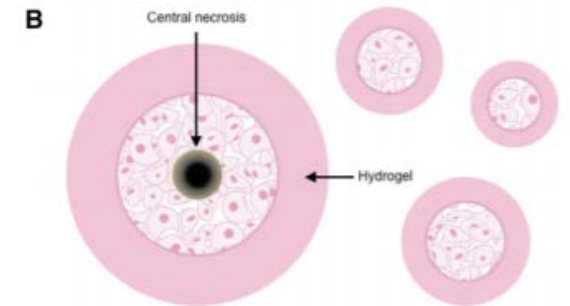
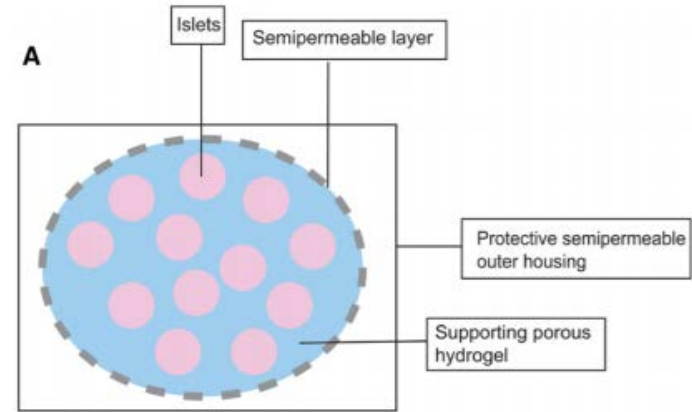
# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ Requisiti generali:
  - Membrana permeabile che dura nel tempo
  - Deve essere garantito lo scambio di nutrienti
  - Insulina deve uscire e glucosio deve entrare
  - La membrana deve escludere immunociti e anticorpi (immunoisolamento)
  - Il dispositivo deve essere facilmente recuperabile in caso di fallimento



# + Pancreas Bioartificiale

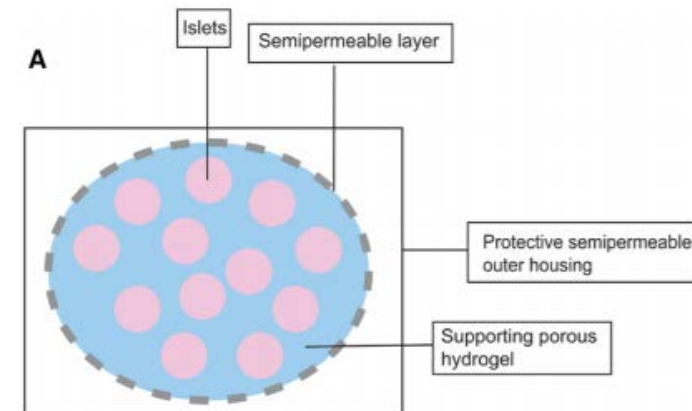
- ✓ Tre principali strategie per incapsulamento delle cellule:
  - Macro-incapsulamento
  - Micro-incapsulamento
  - Coating ultra-sottile



# + Pancreas Bioartificiale

## ✓ Macro-incapsulamento:

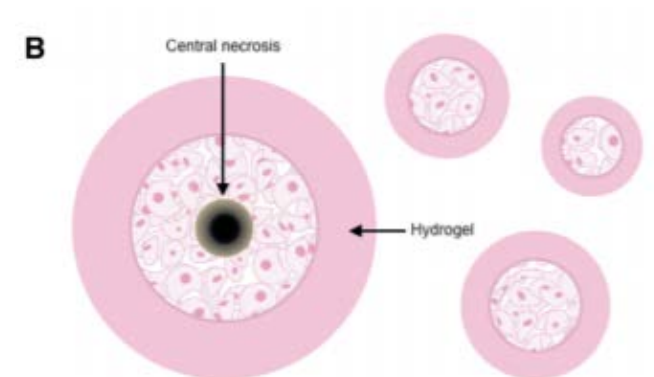
- Diversi centimetri, costituiti da fibre cave, fogli, dischi con una camera centrale dove risiedono le cellule
- E' importante che il device sia ben perfuso e bisogna limitare la crescita dei fibroblasti sulla superficie
- Da considerare che deve esserci diffusione, per cui ho il rischio di necrosi e ipossia al centro
- Alcuni materiali: PVA, agarosio, alginato



# + Pancreas Bioartificiale

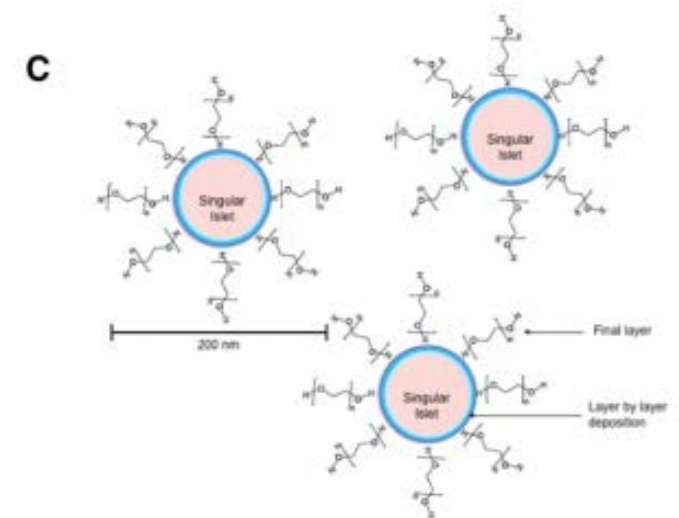
## ✓ Micro-incapsulamento:

- Incapsulare le isole con uno strato con spessore dell'ordine del micrometro di materiale poroso biocompatibile
- Il dispositivo viene poi immesso nel corpo, principalmente nella cavità peritoneale
- Lo scambio di sostanze è governato dalla diffusione e dai gradienti locali di concentrazione di insulina e glucosio, nonché dalla risposta immunitaria



# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ Coating ultra-sottile (o nano-incapsulamento):
  - Il coating prevede la deposizione di strati attorno alle isole dell'ordine del nanometro, al fine di limitare i problemi di diffusione
  - Fanno uso di auto-assemblamento delle molecole sulla superficie delle isole in modo da migliorare il trasporto e le proprietà meccaniche



# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ I principali siti di impianto sono:
  - Intravascolare: il sangue arterioso permette uno scambio efficiente di nutrienti, e inoltre essendo in circolo ho meno accumulo e quindi meno fibrosi
  - Problemi: l'operazione è più complessa, è difficile recuperare il BAP in caso di fallimento, e ho rischio trombosi e altre complicazioni, per cui il paziente deve usare farmaci anti-trombotici per tutta la vita
  - Per questi motivi, questo primo approccio è stato abbandonato



# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ I principali siti di impianto sono:
  - Extravascolare: tipicamente in tessuti sottocutanei oppure intraperitoneali
  - La procedura è semplice e poco rischiosa, e il BAP è facilmente accessibile in caso di fallimento
  - Problemi: a causa della poca vascolarizzazione ho scarsa performance, problema immunitario e fibrosi attorno al device



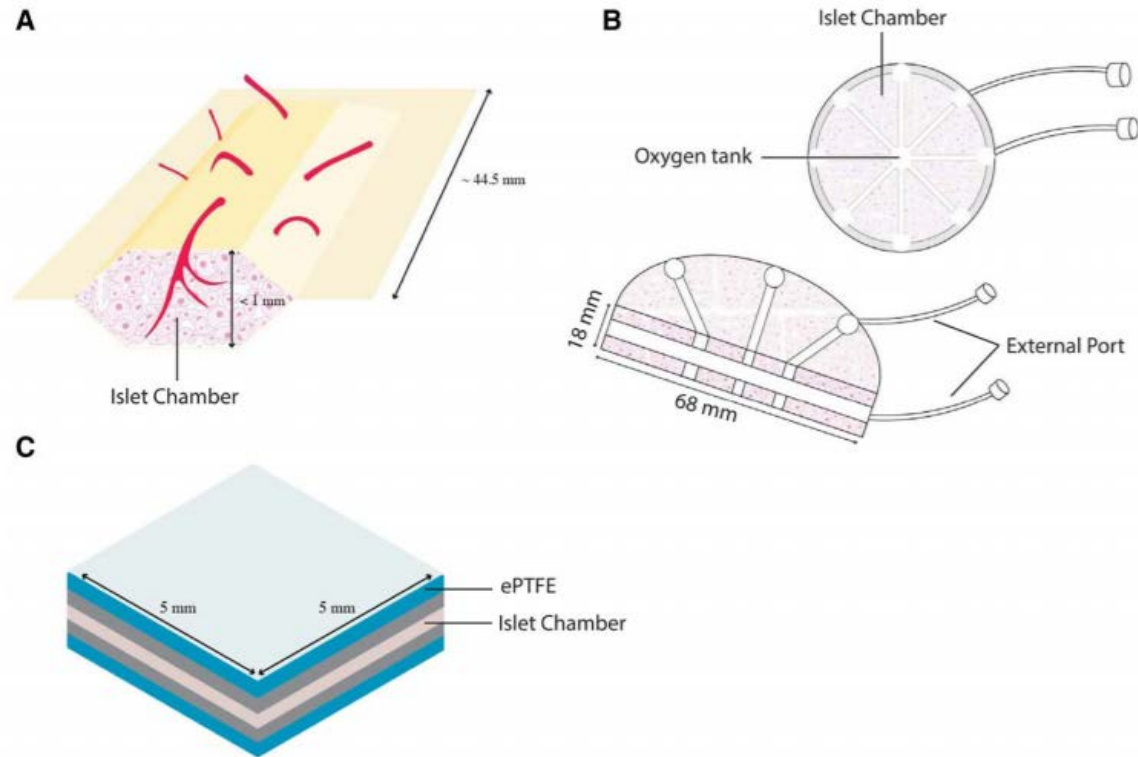


# + Pancreas Bioartificiale

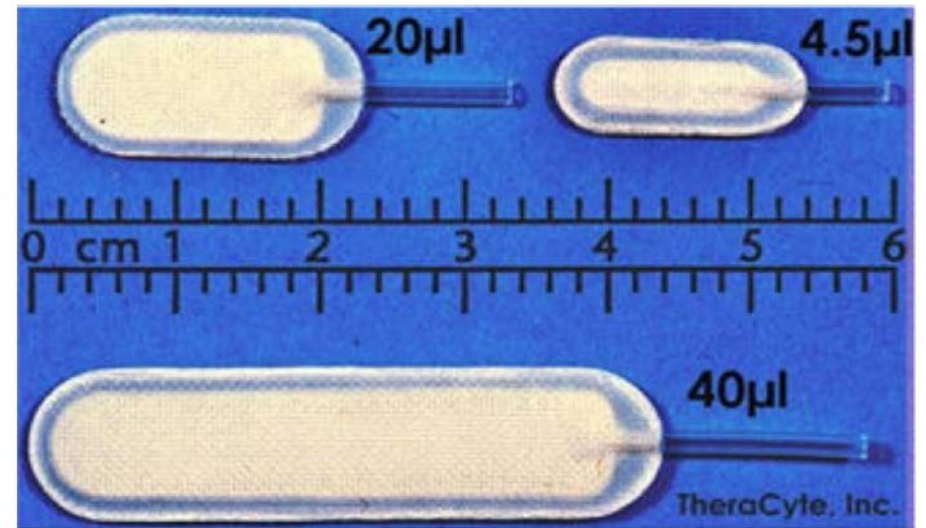
- ✓ Fattori importanti da tenere conto per la biocompatibilità delle capsule:
  - Presenza di contaminanti all'interno dei polimeri
  - Devono essere resistenti all'ambiente, e non subire modifiche fisico chimiche che possano provocare risposta immunitaria
  - La rugosità superficiale favorisce la risposta immunitaria, insieme alla chimica superficiale
  - Caratteristiche meccaniche
  - Poche protrusioni delle cellule all'interno
  - Se le cellule all'interno muoiono, possono rilasciare materiale che provoca forte risposta immunitaria



# + Pancreas Bioartificiale



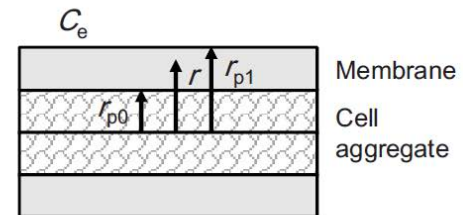
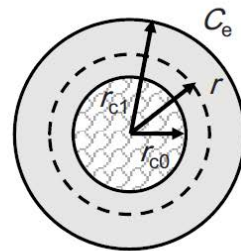
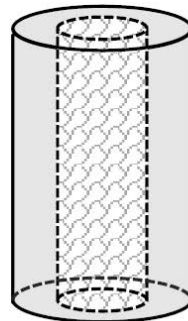
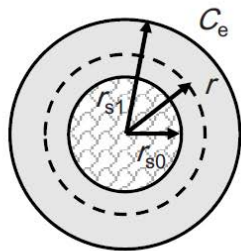
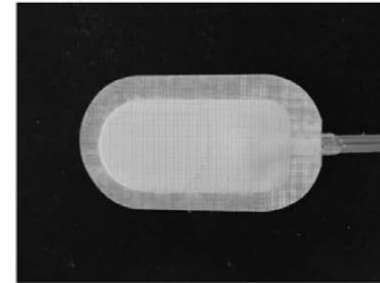
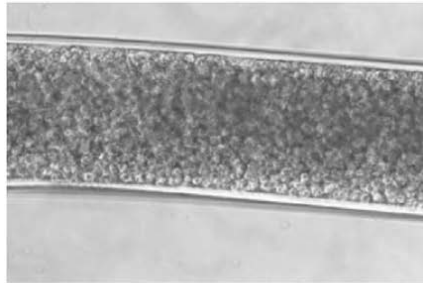
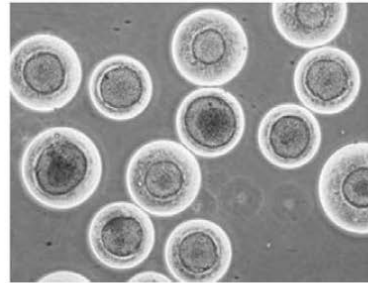
**Figure 6.** Bioartificial pancreas devices: (A) Viacyte's PEC-encaptra device: The PEC-encaptra device is a macroencapsulating structure that promotes neovascularization to support beta-like cells derived from hESCs. (B) Beta-Air device: The beta-air device features a central oxygen tank with two external ports that allow refilling the oxygen chamber and venting. Multiple islet chambers are supplied by the central oxygen tank with supplemental oxygen. (C) Nestle macro-sheets: Here, the islets are sandwiched between two layers of porous biocompatible materials. hESC, human embryonic stem cells; PEC, pancreatic endocrine cell. [full color online](#)



**Figure 4.** Diagram of TheraCyte devices (Lee et al., 2009b; Trivedi et al., 2000). The device was a planar pouch made of bilaminar polytetrafluoroethylene (PTFE) with its inner membrane for immunisolation, and the outer membrane for tissue integration. The inner membrane was 30 µm in thickness with 0.4 µm in pore size. The outer membrane was 15 µm in thickness with 5 µm in pore size. Image by courtesy of TheraCyte, Inc.

# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ Uno dei principali fattori da tenere conto nel progetto di un BAP è il trasporto di ossigeno all'interno del dispositivo



# + Pancreas Bioartificiale

- ✓ Progetto di un BAP, ipotesi semplificative:
  - La concentrazione di ossigeno esterna è costante e pari a  $C_e$
  - L'ossigeno diffonde attraverso la membrana (con  $D_1$ ) e il core cellulare (con  $D_0$ )
  - Il consumo di ossigeno da parte delle cellule non dipende dalla concentrazione, ed è pari a  $m$
  - Stato stazionario, per cui il consumo di ossigeno delle cellule è bilanciato dall'apporto di ossigeno per diffusione
  - Le cellule muoiono se la concentrazione locale di ossigeno raggiunge lo 0

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611212/>

# + Pancreas Bioartificiale

All'interno della membrana:

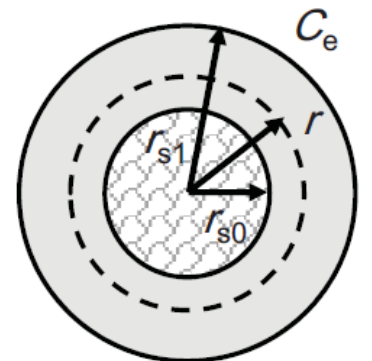
$$\underbrace{-4\pi r^2 D_1 \frac{dC(r)}{dr}}_{\text{Flusso di ossigeno attraverso una sfera di raggio } r} = \underbrace{m \frac{4}{3} \pi r_{s0}^3}_{\text{Rate di consumo di ossigeno da parte delle cellule}} \quad (r_{s0} \leq r \leq r_{s1})$$

All'interno del core cellulare:

$$\underbrace{-4\pi r^2 D_0 \frac{\partial C(r)}{\partial r}}_{\text{Flusso di ossigeno attraverso una sfera di raggio } r} = \underbrace{m \frac{4}{3} \pi r^3}_{\text{Rate di consumo di ossigeno da parte delle cellule}} \quad (0 \leq r \leq r_{s0})$$

Flusso di ossigeno attraverso una sfera di raggio  $r$

Rate di consumo di ossigeno da parte delle cellule



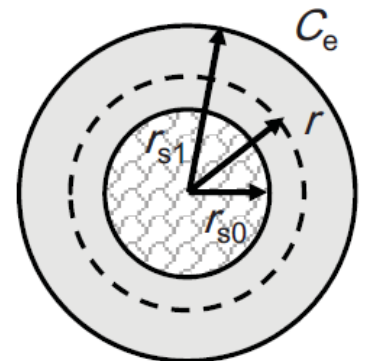
# + Pancreas Bioartificiale

$$-4\pi r^2 D_1 \frac{dC(r)}{dr} = m \frac{4}{3} \pi r_{s0}^3 \quad (r_{s0} \leq r \leq r_{s1})$$

All'interno della membrana:

→ Condizione al contorno:  $C(r_{s1}) = C_e$

$$\hookrightarrow C(r) - C_e = \frac{mr_{s0}^3}{3D_1} \left( \frac{1}{r_{s1}} - \frac{1}{r} \right)$$



# + Pancreas Bioartificiale

$$-4\pi r^2 D_0 \frac{\partial C(r)}{\partial r} = m \frac{4}{3} \pi r^3 \quad (0 \leq r \leq r_{s0})$$

All'interno della membrana:

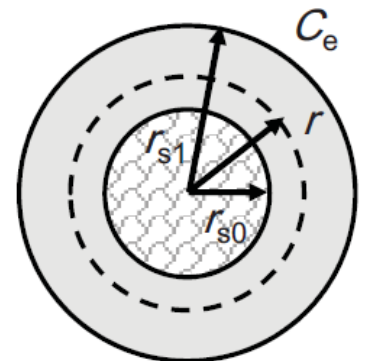
→ Condizione al contorno:  $C(r_{s1}) = C_e$

$$C(r) - C_e = \frac{mr_{s0}^3}{3D_1} \left( \frac{1}{r_{s1}} - \frac{1}{r} \right)$$

All'interno del core cellulare:

→ Condizione al contorno:  $C(r_{s0})$

$$C(r_{s0}) - C(r) = \frac{m}{6D_0} (r_{s0}^2 - r^2)$$



# + Pancreas Bioartificiale

All'interno della membrana:

→ Condizione al contorno:  $C(r_{s1}) = C_e$

$$C(r) - C_e = \frac{mr_{s0}^3}{3D_1} \left( \frac{1}{r_{s1}} - \frac{1}{r} \right)$$

All'interno del core cellulare:

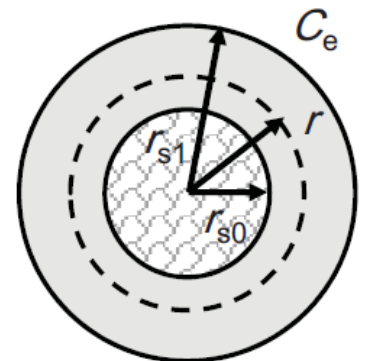
→ Condizione al contorno:  $C(r_{s0})$

$$C(r_{s0}) - C(r) = \frac{m}{6D_0} (r_{s0}^2 - r^2)$$

All'interfaccia:

→ Condizione di continuità

$$\frac{m}{6D_0} r_{s0}^2 - C_e = \frac{mr_{s0}^3}{3D_1} \left( \frac{1}{r_{s1}} - \frac{1}{r_{s0}} \right)$$





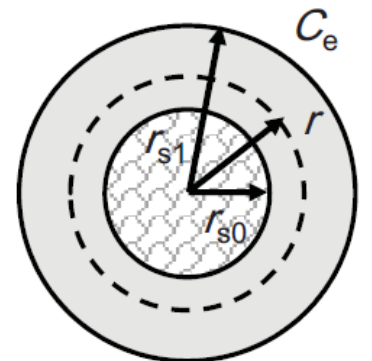
# + Pancreas Bioartificiale

$$C(r_{s0}) - C(r) = \frac{m}{6D_0} (r_{s0}^2 - r^2)$$

- ✓ Ho necrosi nel core cellulare quando:  $C(r=0) = 0$
- ✓ Con questa condizione, posso trovare il massimo raggio del core cellulare senza membrana, imponendo che:  $C(r_{s0}) = C_e$

$$C(r_{s0}) = \frac{m}{6D_0} r_{s0}^2 \quad \longrightarrow \quad r_{s00} = \left( \frac{6C_e D_0}{m} \right)^{1/2} \quad \longrightarrow \quad r_{s00} = 6^{1/2} \beta$$

$$\beta = \left( \frac{C_e D_0}{m} \right)^{1/2}$$



# + Pancreas Bioartificiale

$$\frac{m}{6D_0} r_{s0}^2 - C_e = \frac{m r_{s0}^3}{3D_1} \left( \frac{1}{r_{s1}} - \frac{1}{r_{s0}} \right)$$

- ✓ Quanto deve essere spessa al massimo la membrana per evitare la necrosi delle cellule per ipossia?
- ✓ Sfrutto la condizione di continuità, e tramite riarrangiamento ottengo che:

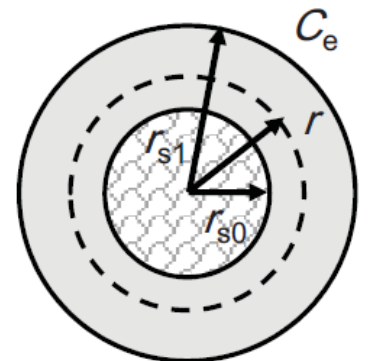
$$\frac{r_{s1} - r_{s0}}{\beta} = \frac{x(6 - x^2)}{(2/\rho + 1)x^2 - 6}$$

Con:

$$\rightarrow x = r_{s0}/\beta, 0 \leq x \leq 6^{1/2}$$

$$\rightarrow \rho = D_1/D_0$$

Massimo spessore della membrana per un certo raggio del core cellulare



# + Pancreas Bioartificiale

✓ Caso cilindrico:

$$-2\pi r D_1 \frac{\partial C(r)}{\partial r} = m\pi r_{c0}^2 \quad (r_{c0} \leq r \leq r_{c1})$$

Interno della membrana

$$-2\pi r D_0 \frac{\partial C(r)}{\partial r} = m\pi r^2 \quad (0 \leq r \leq r_{c0})$$

Interno del core

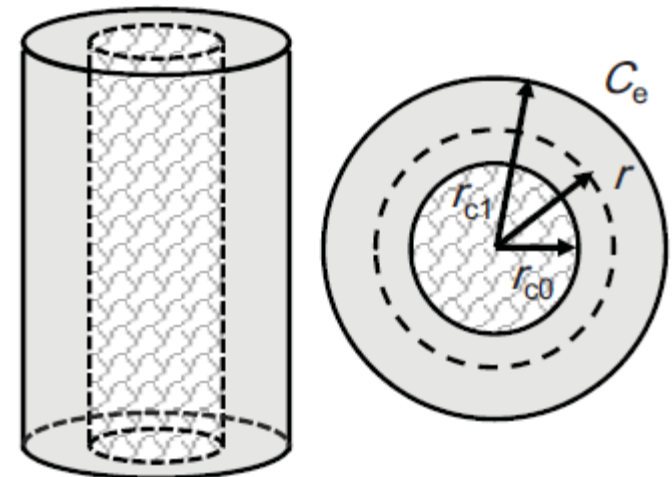
$$r_{c00} = \left( \frac{4C_e D_0}{m} \right)^{1/2} = 2\beta$$

Massimo raggio del core senza membrana

$$0 \leq x \leq 2$$

$$\frac{r_{c1} - r_{c0}}{\beta} = x \exp \left\{ \frac{\rho(4-x^2)}{2x^2} \right\} - x$$

Relazione spessore – raggio del core



# + Pancreas Bioartificiale

✓ Caso piano:

$$-D_1 \frac{dC(r)}{dr} = mr_{p0} \quad (r_{p0} \leq r \leq r_{p1})$$

Interno della membrana

$$-D_0 \frac{\partial C(r)}{\partial r} = mr \quad (0 \leq r \leq r_{p0})$$

Interno del core

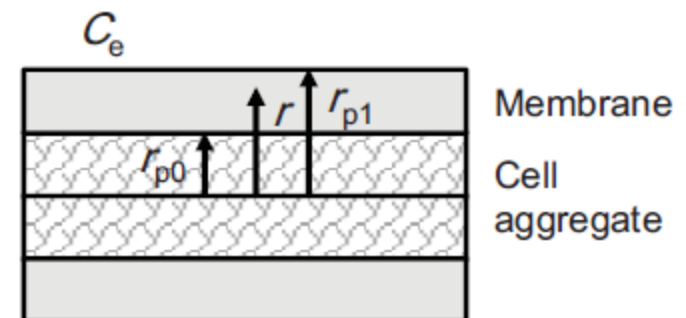
$$r_{p00} = \left( \frac{2C_e D_0}{m} \right)^{1/2} = 2^{1/2} \beta$$

Massimo raggio del core senza membrana

$$0 \leq x \leq 2^{1/2} = 1.41$$

$$\frac{r_{p1} - r_{p0}}{\beta} = \frac{\rho(2 - x^2)}{2x}$$

Relazione spessore – raggio del core



# + Pancreas Bioartificiale

✓ Confrontando le tre geometrie:

$$\text{Sphere : } r_{s00} = \left( \frac{6C_e D_0}{m} \right)^{1/2} = 6^{1/2} \beta$$

$$\text{Cylinder : } r_{c00} = \left( \frac{4C_e D_0}{m} \right)^{1/2} = 2\beta$$

$$\text{Slab : } r_{p00} = \left( \frac{2C_e D_0}{m} \right)^{1/2} = 2^{1/2} \beta$$

