

**SELEZIONE PUBBLICA PER TITOLI E COLLOQUIO PER IL CONFERIMENTO DI N. 1 ASSEGNO EARLY STAGE DI 12 MESI PER LO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' DI RICERCA AI SENSI DELL'ART. 22 DELLA LEGGE N. 240/2010 PRESSO IL DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA GESTIONALE, DELL'INFORMAZIONE E DELLA PRODUZIONE - SC 09/G2 - BIOINGEGNERIA - SSD ING-IND/34 - BIOINGEGNERIA (CUP: F56C18000450006 (GRANT AGREEMENT N. 825159) - TIPO B**

bandito con Decreto del Rettore Rep. n. 63/2019 del 28.01.2019, pubblicato all'Albo di Ateneo il 28.01.2019

**PROGETTO DI RICERCA**

***"Fluidodinamica computazionale di una matrice microstrutturata per colture cellulari"***

**Struttura di ricerca:** Dipartimento di Ingegneria gestionale, dell'informazione e della produzione

**Durata dell'assegno:** 12 mesi

**Area scientifica:** 09 - Ingegneria industriale e dell'informazione

**Settore concorsuale:** 09/G2 - Bioingegneria

**Settore scientifico disciplinare:** ING-IND/34 - Bioingegneria

**Responsabile scientifico:** Prof. Andrea Remuzzi

Le attività del presente progetto di ricerca sono strumentali per lo sviluppo del progetto ERC ERC-2018-PoC (MOAB - Miniaturised optically accessible bioreactor for drug discovery and biological research), un progetto collaborativo tra il Politecnico di Milano e l'Università di Bergamo. Il problema affrontato dal progetto ERC-PoC è legato alle difficoltà dell'industria farmaceutica di sviluppare nuovi farmaci. Lo sviluppo di un nuovo farmaco dura dieci anni e costa circa un miliardo di euro, quindi la maggior parte delle aziende non è in grado di sostenere un così grande sforzo di investimento. Infatti, lo sviluppo di un agente terapeutico radicalmente nuovo, un farmaco tradizionale o un bio-farmaco avanzato come una terapia a base di cellule staminali, è soggetto ad approvazioni normative basate su tre fasi: 1) scoperta in laboratorio in vitro, 2) pre -analisi clinica su animali e 3) test clinici su pazienti. Questo processo richiede al momento anche più di dieci anni. Attualmente, tra diecimila nuovi agenti terapeutici, solo uno arriva sul mercato. Lo sviluppo di farmaci è attualmente un processo con fallimento del 96,4% nella fase dei test preclinici, il che significa che l'efficacia del farmaco misurata in vitro non è quasi mai confermata negli animali. La maggior parte delle tecnologie attualmente utilizzate per testare agenti terapeutici in vitro è obsoleta. È spesso una piastra di coltura piana, in cui una popolazione di cellule singole viene coltivata sul fondo, il farmaco da testare viene aggiunto al terreno di coltura e l'attivazione prevista di specifici marcatori cellulari viene misurata nelle cellule in coltura. Tuttavia, in questa condizione di coltura semplificata, il farmaco induce una risposta cellulare che non è rappresentativa della risposta in vivo, che si basa invece su diverse interazioni cellulari che si verificano: a) in ambienti tridimensionali (3D); b) tra diverse popolazioni cellulari e mai limitatamente a quella indirizzata dal farmaco.

Lo scopo del progetto ERC-PoC è quello di generare uno strumento in vitro innovativo per testare la risposta ai farmaci mediante un dispositivo economico ma altamente performante, che consenta di coltivare equivalenti tissutali 3D invece di cellule isolate. Il sistema si basa su una nuova matrice microstrutturata nano-ingegnerizzata per la coltura di cellule staminali (denominato "nichoid") in un bioreattore otticamente accessibile di dimensioni millimetriche (millifluidico, denominato "MOAB"). Ci sono già lavori in letteratura che dimostrano che il micro-scaffold nicoid, nanofabbricato sul fondo di un pozzetto di coltura, è in grado di guidare l'auto-organizzazione di diversi tipi di cellule staminali e di cellule progenitrici in organoidi che mimano funzioni, molto difficili da imitare in vitro, e che questo sistema è cruciale per testare nuovi farmaci. Il MOAB consente di mantenere cellule in vitro in tre dimensioni (3D) sotto perfusione continua di terreno di coltura e sotto infusione del farmaco da testare e permette di indagare la risposta cellulare otticamente in tempo reale o anche dopo coltivazione, fissazione e staining. L'obiettivo principale del progetto PoC è di dimostrare la fattibilità tecnica e commerciale del sistema e poterlo spostare sul mercato. In caso di successo, il sistema MOAB potrebbe ridurre drasticamente i tempi di sviluppo e i costi di farmaci e biofarmaci di nuova concezione, riducendo drasticamente al tempo stesso l'uso di animali da laboratorio.

Lo scopo del presente progetto è quello di confermare la fattibilità tecnica e le prestazioni del sistema MOAB. L'obiettivo è quello di aumentare il livello di maturità del dispositivo mediante la caratterizzazione della fluidodinamica della camera di coltura che ospita il substrato microstrutturato nicoid. Le attività saranno suddivise nelle seguenti fasi.

1) Implementazione di un modello di fluidodinamica computazionale che includerà la camera di coltura con il substrato di nichoid in esso integrato. Utilizzando l'imaging al microscopio, a livello ottico ed elettronico, saranno generati i modelli numerici di micro-geometria dello scaffold cellulare nella camera di coltura e saranno validati. Questi modelli numerici saranno importati in un software CFD (OpenFOAM, <https://openfoam.org>) per risolvere il campo di moto del fluido di coltura imponendo diversi valori di portata in condizioni crescenti.

2) In una fase successiva le simulazioni CFD includeranno modelli geometrici di popolazioni cellulari, per stimare le forze di taglio locali che agiscono sulla membrana cellulare e influenzano la funzione e la struttura cellulare. A questo scopo, le immagini 3D del substrato nichiod seminato con cellule staminali mesenchimali verranno riprese mediante marcatura con fluorescenza e microscopia confocale. Usando queste immagini 3D, i modelli numerici dello scaffold microstrutturato e delle cellule all'interno di essi verranno elaborati per ottenere modelli numerici di superfici, a diversi tempi di coltura cellulare.

3) Infine, i risultati delle analisi CFD verranno utilizzati per ottimizzare la geometria millimetrica dell'assemblaggio del MOAB e dello scaffold (nicoid).

Le attività del progetto saranno strumentali alla progettazione finale del sistema MOAB e alla sua caratterizzazione per l'uso commerciale. Sulla base dei dati ottenuti, i potenziali utenti saranno in grado di scegliere le migliori condizioni ottimali per l'uso di questo bioreattore per le indagini relative alle funzioni cellulari e per lo screening dei composti chimici destinati allo sviluppo di nuovi farmaci. Il progetto avrà la durata complessiva di un anno. I risultati saranno oggetto di pubblicazione riguardante le tecniche sperimentali e numeriche compatibilmente con la protezione della proprietà intellettuale dei sistemi sviluppati nell'ambito del progetto ERC-PoC MOAB.