



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

MEDICINA RIGENERATIVA: ESPERIENZA BTM E SINERGIE REGIONALI

→ Laboratorio di Manipolazione Cellulare estensiva

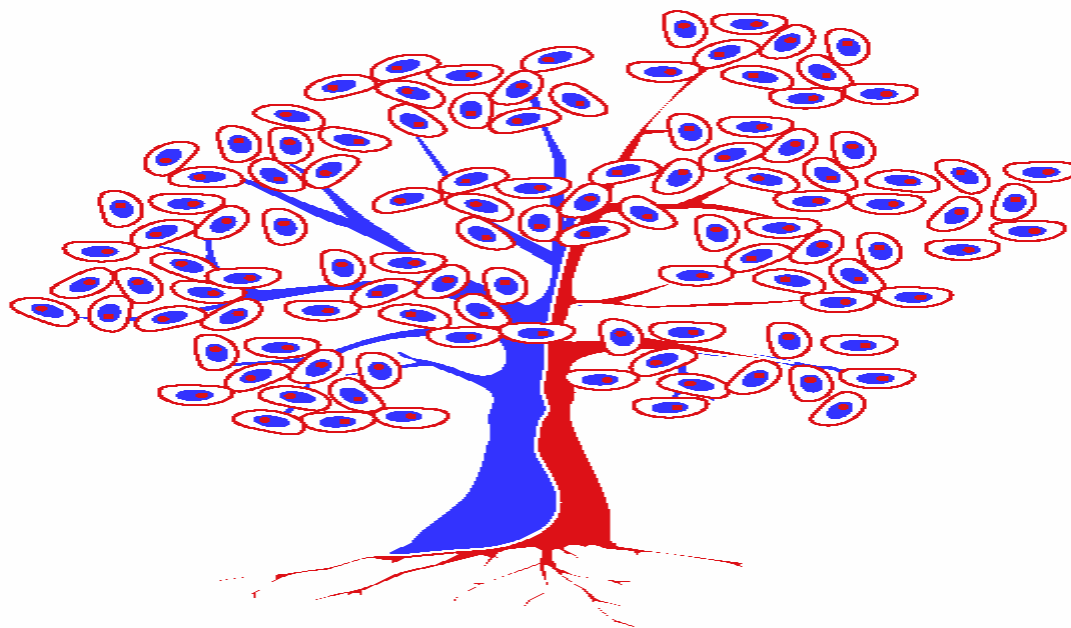


P.M. FORNASARI

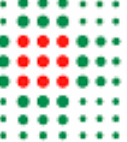


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna
Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

2020: A New Vision A Future for Regenerative Medicine



U.S. Department of Health and Human Services
Washington, DC

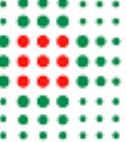


2020: A New Vision A Future for Regenerative Medicine

Regenerative medicine has the opportunity to begin producing complex skin, cartilage and bone substitutes in as little as 5 years.

Tissue and organ patches, designed to help regenerate damaged tissues and organs such as the heart and kidneys are within reach in 10 years.

Within 20 years, with appropriate Federal funding and direction, the goal of “tissues on demand” is realistic.



REGENERATIVE MEDICINE

Tissue engineering is a rapidly emerging component of the health care industry that participates in significant markets including wound healing, orthopedics, diabetes, cardiovascular disease and nerve repair.

Current methods for repairing or regenerating damaged tissue are often woefully inadequate, or exceptionally costly.

The economic cost of lost or damaged tissue and organs is estimated at \$800 billion in the United States.



REGENERATIVE MEDICINE

Organ transplantation costs hundreds of thousand of dollars in surgical costs and patients must remain on immunosuppressive drugs for the remainder of their lives. And this is in those cases where an organ is available for transplantation. Thousands die each year waiting for organ transplantation.



REGENERATIVE MEDICINE

Organ repair or replacement is just one potential application of tissue engineering.

Healing of wounds is estimated to cost an estimated \$10 billion worldwide.

Orthopedic repair is a \$15 billion market.

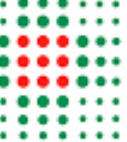
Over \$45 billion is spent on diabetes care in the US each year.

Tissue engineering, the use of biomaterials and cells to create new tissue, promises to provide a more effective alternative to current methods.



REGENERATIVE MEDICINE

Tissue engineered products require the scale-up of cell culture methods as well as the development of methods that enable production of three-dimensional tissues.



REGENERATIVE MEDICINE

Traditional two-dimensional methods of growing cells can be useful for producing cell populations to seed on scaffolds or for encapsulation.

However, in order to develop tissues that have the correct biophysical structure, it is necessary to mimic the stresses and cell-to cell interactions that occur naturally.



REGENERATIVE MEDICINE

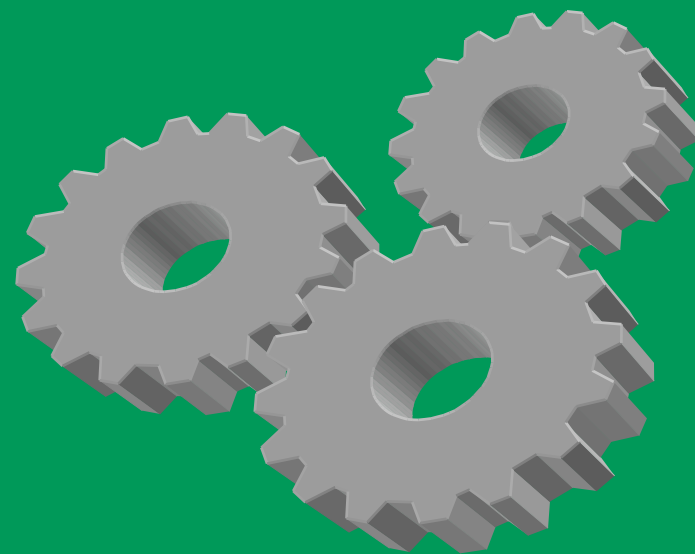
This requires the development of bioreactors that provide the correct growth environment. Additionally, high-throughput, automated methods must be developed so that production costs support reasonable profit margins.

The development of cost-effective manufacturing methods is a critically important factor to the long-term success of the industry.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico



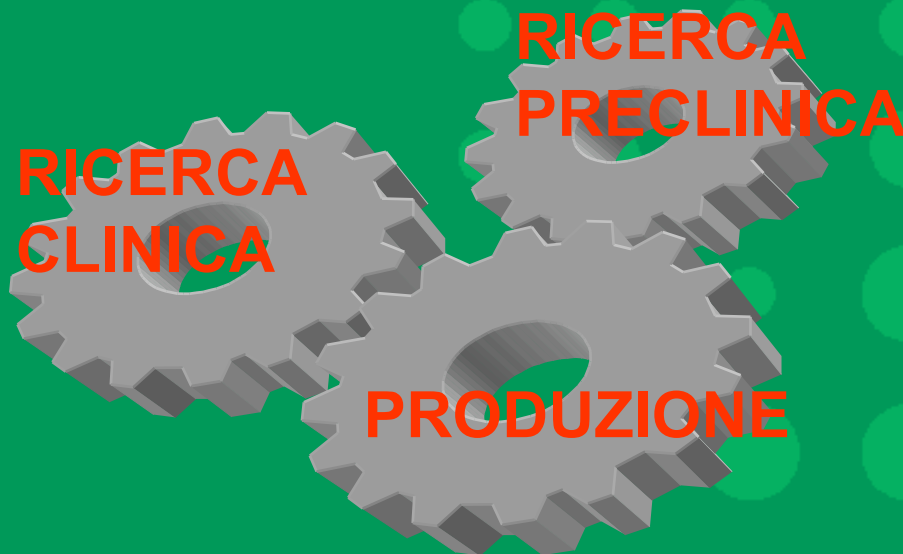
PROGETTO MEDICINA RIGENERATIVA REGIONE EMILIA ROMAGNA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

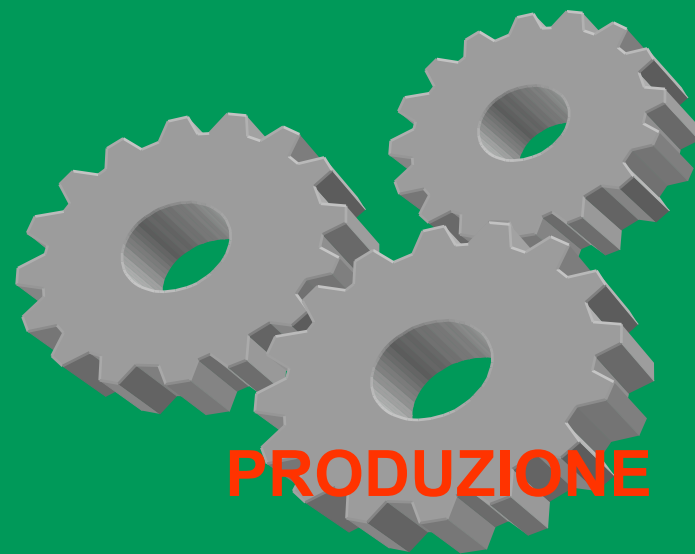
MEDICINA RIGENERATIVA MUSCOLOSCELETRICA REGIONE EMILIA ROMAGNA





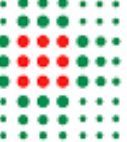
**STRUTTURE PRODUTTIVE
DEL PROGETTO
MEDICINA RIGENERATIVA
MUSCOLOSCELETRICA
REGIONE EMILIA ROMAGNA**

- 1) BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCELETRICO
- 2) BANCA DELLE CELLULE MESENCHIMALI
- 3) CELL FACTORY



**STRUTTURE PRODUTTIVE
DEL PROGETTO
MEDICINA RIGENERATIVA
MUSCOLOSCELETRICA
REGIONE EMILIA ROMAGNA**

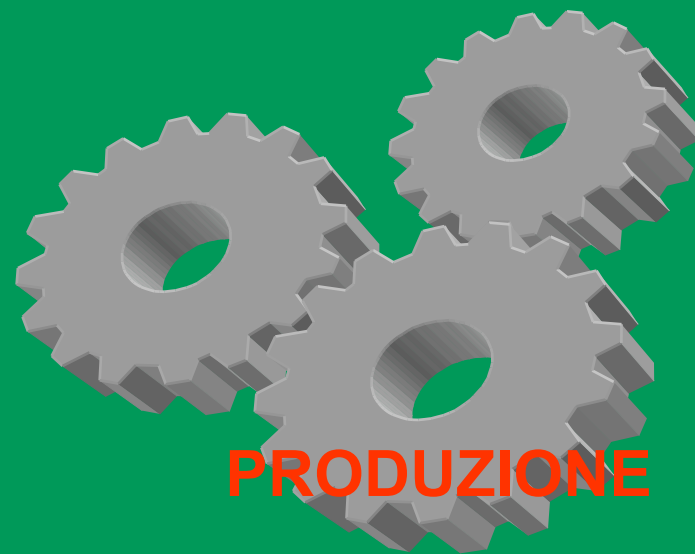
- 1) BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCELETRICO**
- 2) BANCA DELLE CELLULE MESENCHIMALI**
- 3) CELL-TISSUE FACTORY**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCHIELETRICO



PRODUZIONE

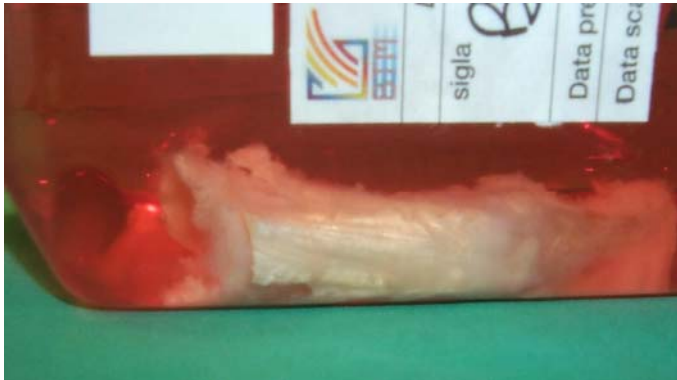
LA BTM RER AL 18/12/2006 HA DISTRIBUITO
2967 TESSUTI ASETTICI PER IMPIANTO E
156 PER TRAPIANTO
A SUPPORTO DELLA CHIRURGIA SOSTITUTIVA:

- ORTOPEDICA
- MAXILLO FACCIALE
- OTORINOLARINGOIATRICA
- IMPLANTOLOGICA DENTALE
- ONCOLOGICA

P.M. FORNASARI



Trapianto Osteocondrale fresco



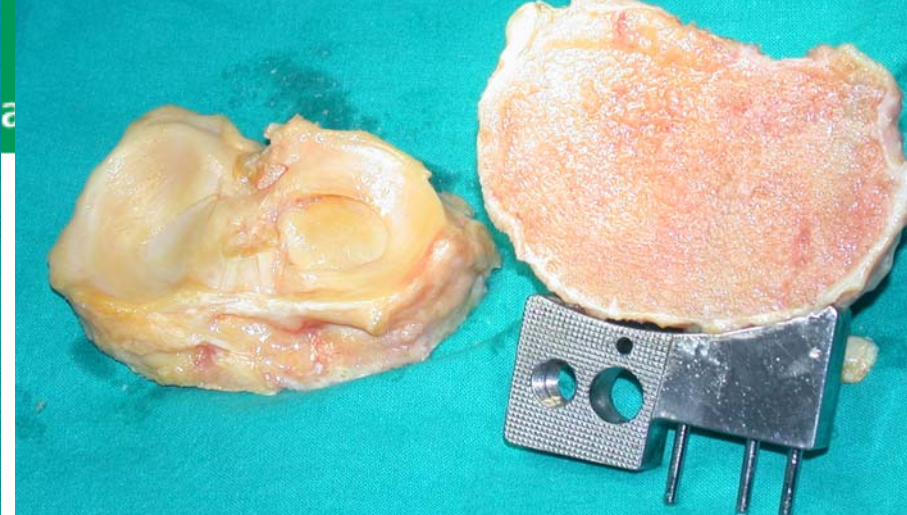
Articolazione inter-falangea mano



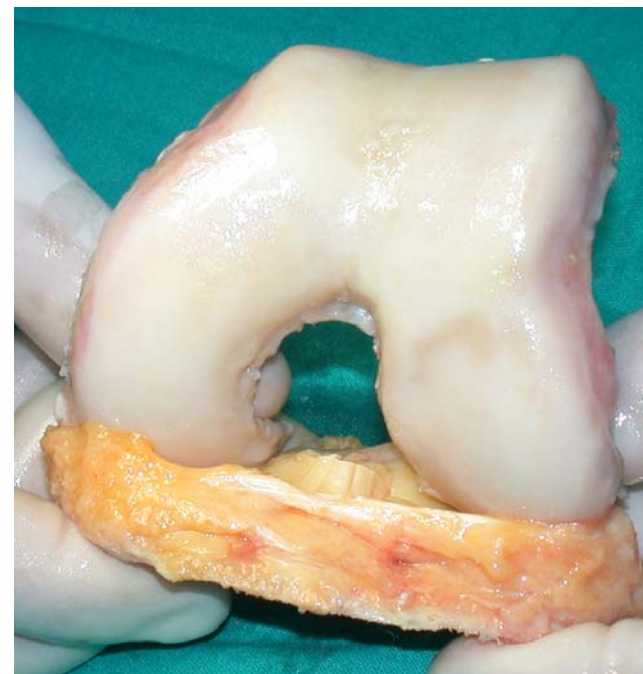
Articolazione tibio-astragalica caviglia



FEMIORE

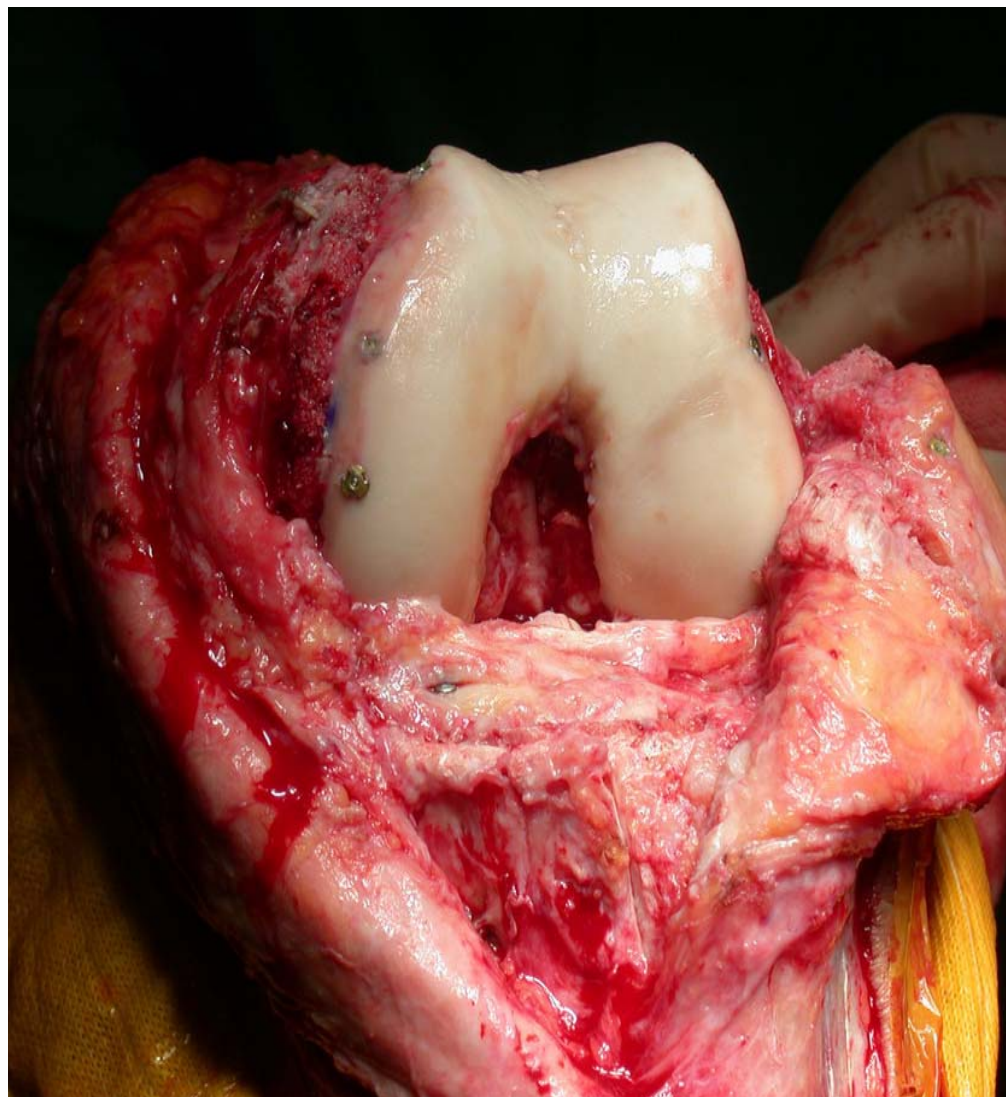
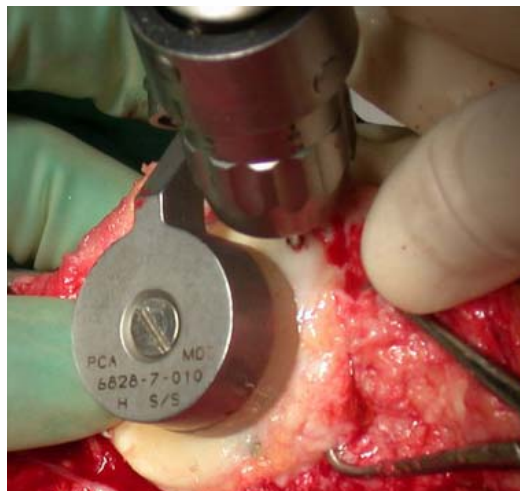


TIBIA





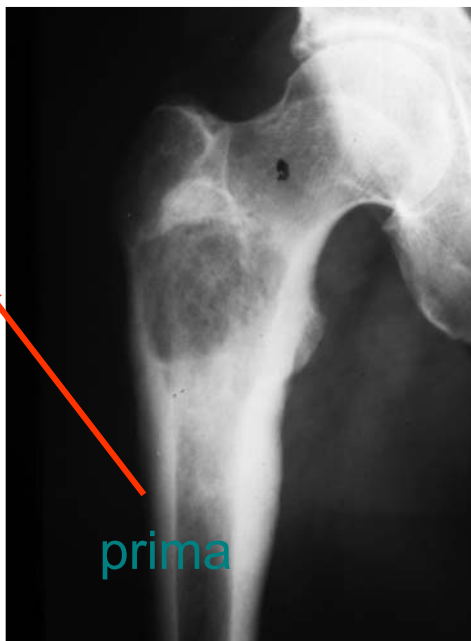
Michelangelo in Bologna
documentale I.R.C.C.S.



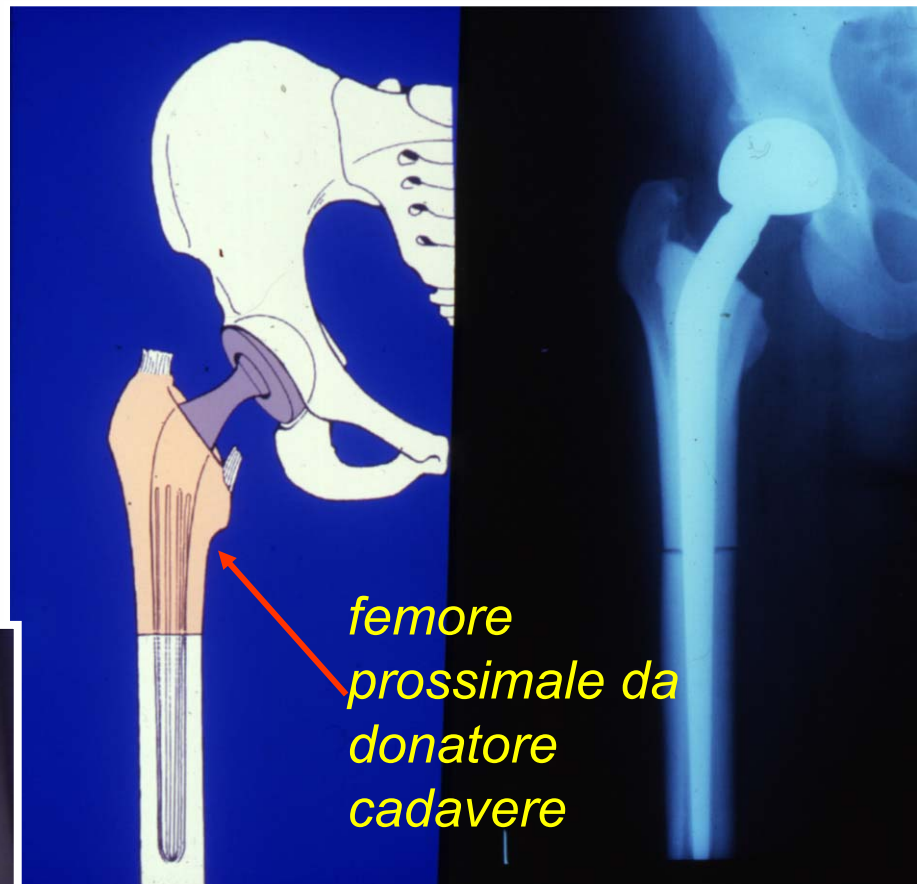


Michelangelo in Bologna
documentale I.R.C.C.S.

trapianto massivo per tumore



prima



femore
prossimale da
donatore
cadavere



dopo



• **TAGLIO-SEGMENTAZIONE** PER ADEGUAMENTO
ALLE ESIGENZE CHIRURGICHE (PUO' ESSERE SVOLTA
ANCHE DAL CHIRURGO IN S.O., MA COMPORTA PERDITA
DI TEMPO E DI TESSUTO E RISCHI DI CONTAMINAZIONE)



Michelangelo in Bologna
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna



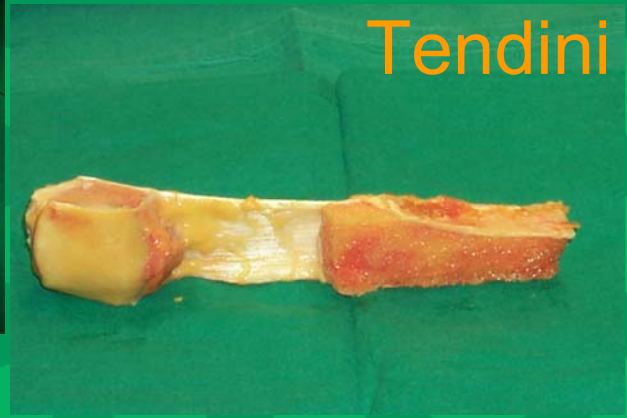
Stecche



Innesti massivi



Menischi



Tendini

altri tessuti

➤ fascia lata:

- ricostruzione della parete addominale
- ricostruzione della parete toracica
- ricostruzione della cuffia dei rotatori (spalla)
- interventi otorinolaringoiatrici

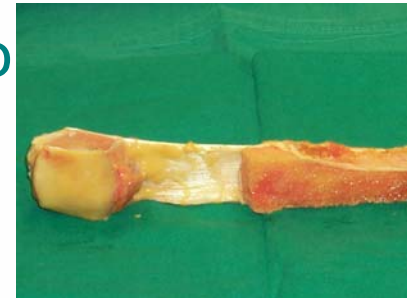
➤ cartilagine, menischi:

- ricostruzione in traumi sportivi



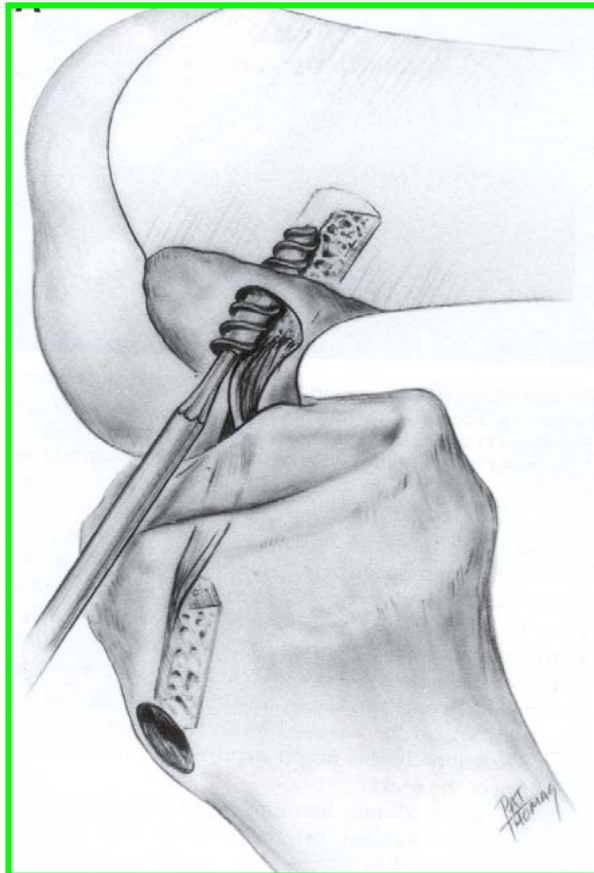
➤ tendini:

- ricostruzione legamenti del ginocchio
- ricostruzione dei tendini di caviglia e spalla



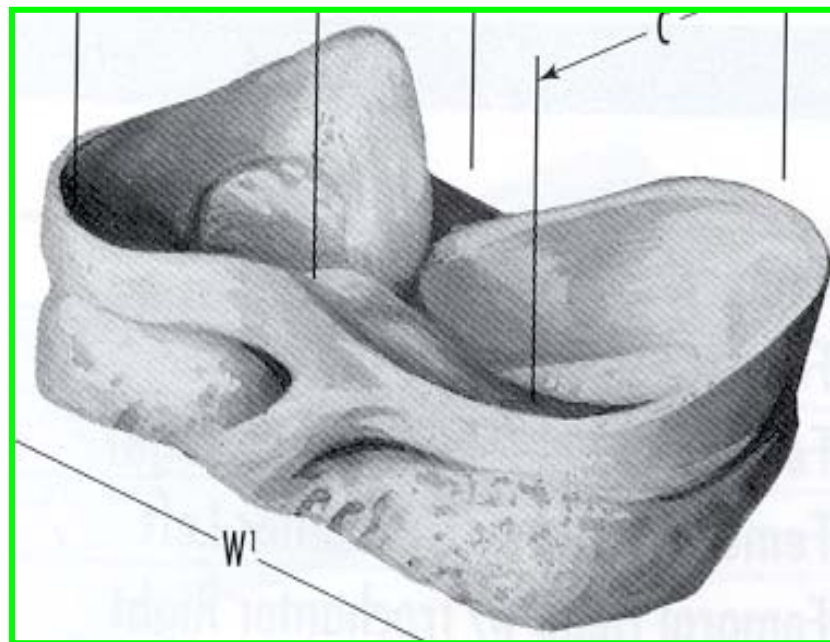
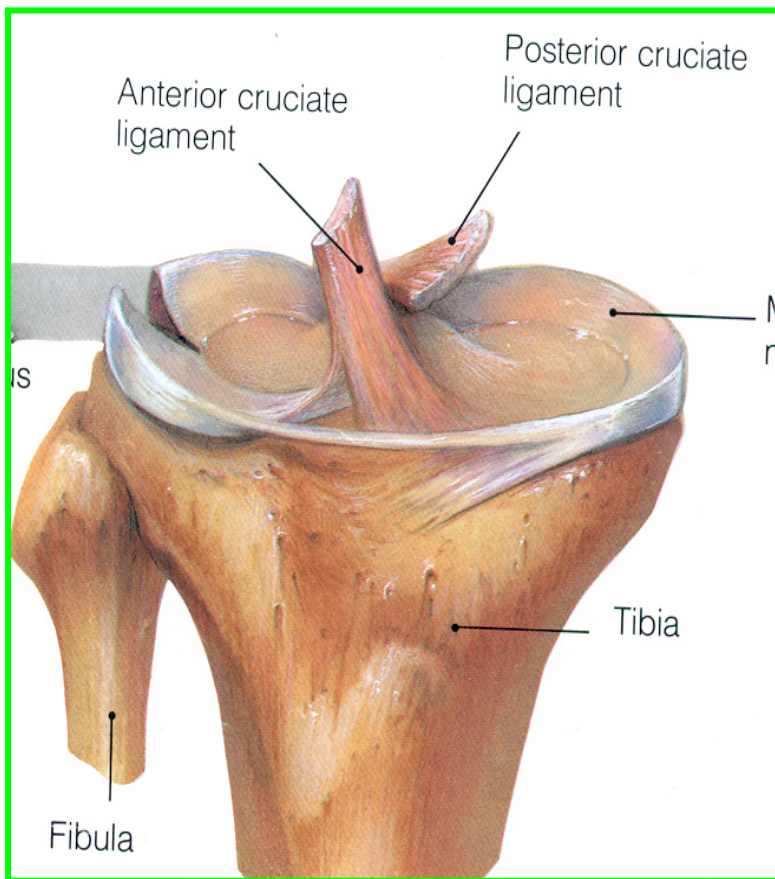


Michelangelo
documentale I.R.C.C.S.





Michelangelo in Bologna
documentale I.R.C.C.S.





Michelangelo in Bologna
Ortopedico I.R.C.C.S.

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico



Frammentazione di osso
corticospongioso in “bone mill”
→chips di 2-3 mm

Lavaggio in soluzione salina a 40°C
per rimuovere grasso e sangue



Confezionamento in tripla
busta sottovuoto e
congelamento a -80°C



Michelangelo in Bologna
documentale I.R.C.C.S.

reimpianto di protesi d'anca



chips di osso morcellizzato

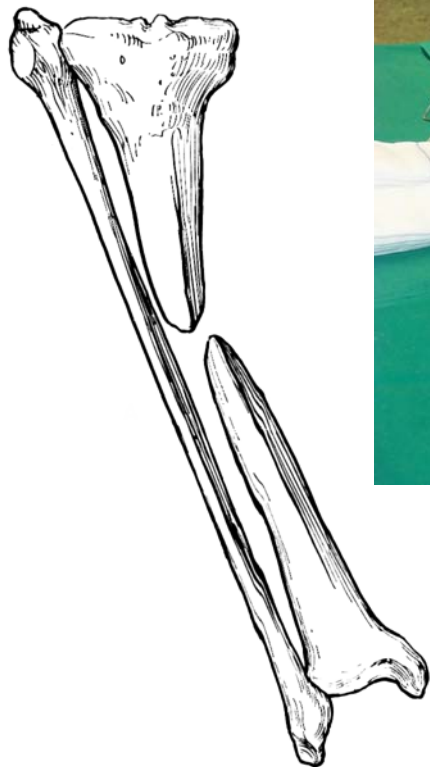


innesti ossei

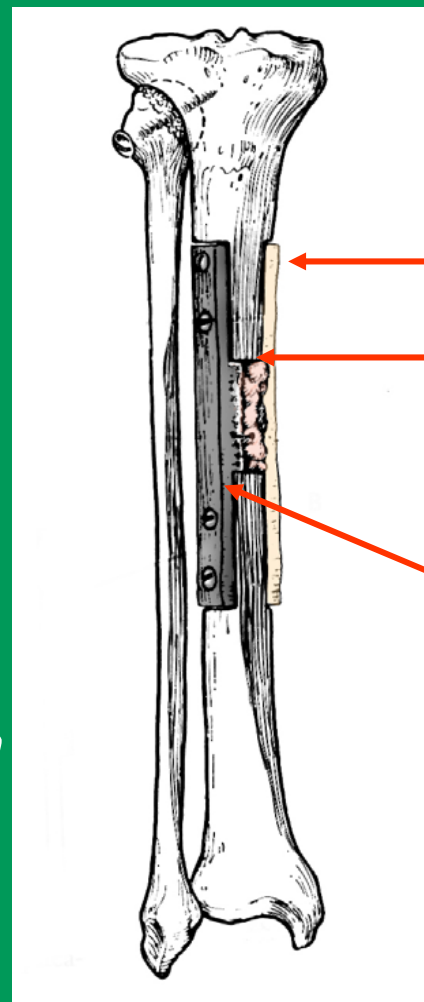


Michelangelo in Bologna
Ortopedico (R.C.C.S.)

pseudoartrosi di tibia (frattura malconsolidata)



*stecca di tibia
da donatore
cadavere*



placca ed
innesto
contrapposto

stecca

*osso
morcellizzato*

*placca
metallica*

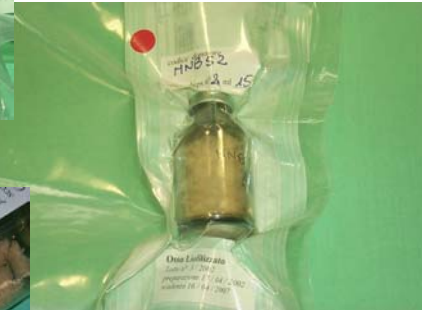
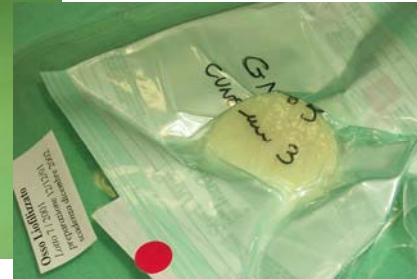
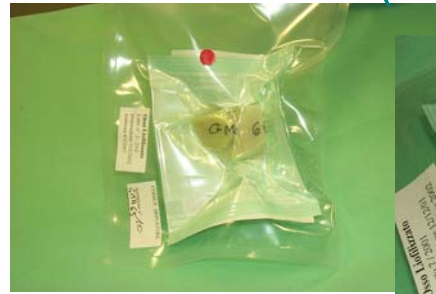


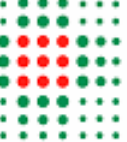
TRATTAMENTO CON PROCESSI DI LIOFILIZZAZIONE O DEMINERALIZZAZIONE



Osso Liofilizzato

- taglio e modellamento (chips, cunei, spongiosa)
- bagno in soluzione salina
- bagni in cloroformio, metanolo, H_2O_2
- congelamento a $-80^{\circ}C$
- sublimazione del ghiaccio a 3 mbar (4 ore) e 0,6 mbar (overnight)





Michelangelo in Bologna
documentale I.R.C.C.S.

osteotomia correttiva



cuneo fresco o liofilizzato
integrazione dopo 2 mesi

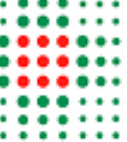
innesto osseo



Osso Demineralizzato (DBM)

- Macinazione di osso corticale in mulino ultracentrifugo → granuli di 0,5-1,5-2 mm
- bagni in acido cloridrico
- bagni in agenti liposolventi
- liofilizzazione
- Confezionamento sottovuoto

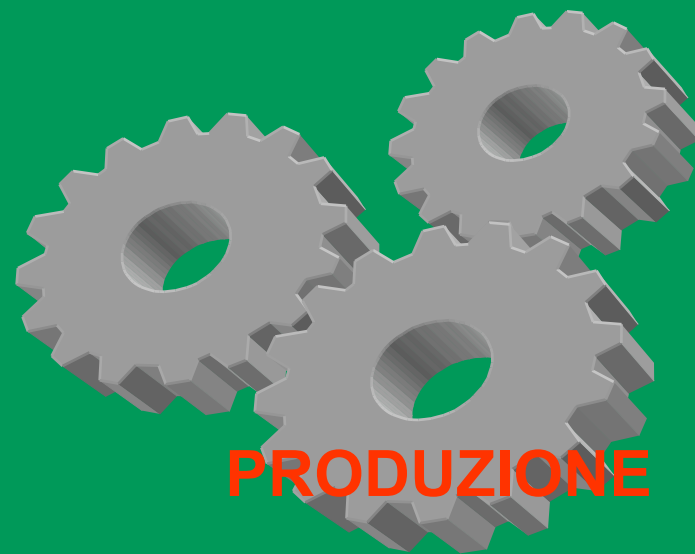




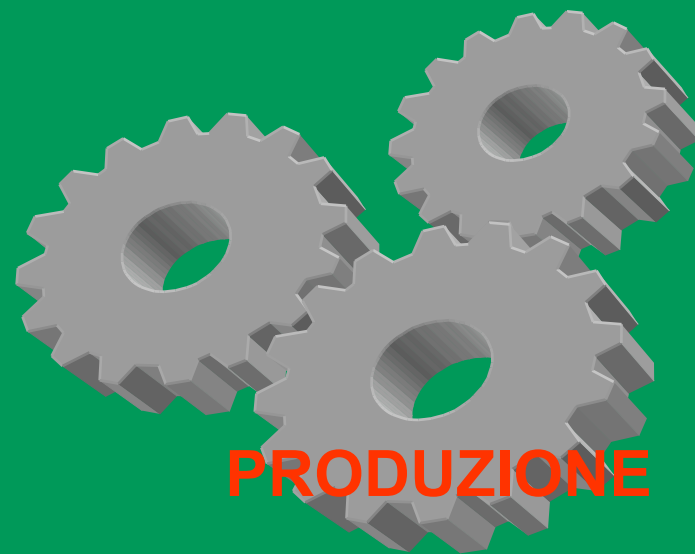
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

**STRUTTURE PRODUTTIVE
DEL PROGETTO
MEDICINA RIGENERATIVA
MUSCOLOSCELETRICA
REGIONE EMILIA ROMAGNA**



- 1) BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCELETRICO
- 2) BANCA DELLE CELLULE MESENCHIMALI
- 3) CELL-TISSUE FACTORY



CELL-TISSUE FACTORY

PRODUZIONE

PRODUZIONE SIMIL-FARMACEUTICA DI

A) TESSUTI COMBINATI INGEGNERIZZATI

B) CELLULE INGEGNERIZZATE

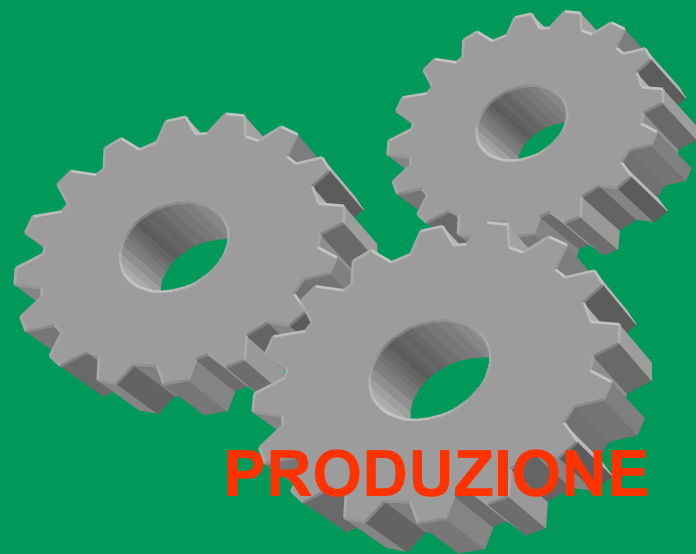
1) CONDROCITI

2) STAMINALI MESENCHIMALI

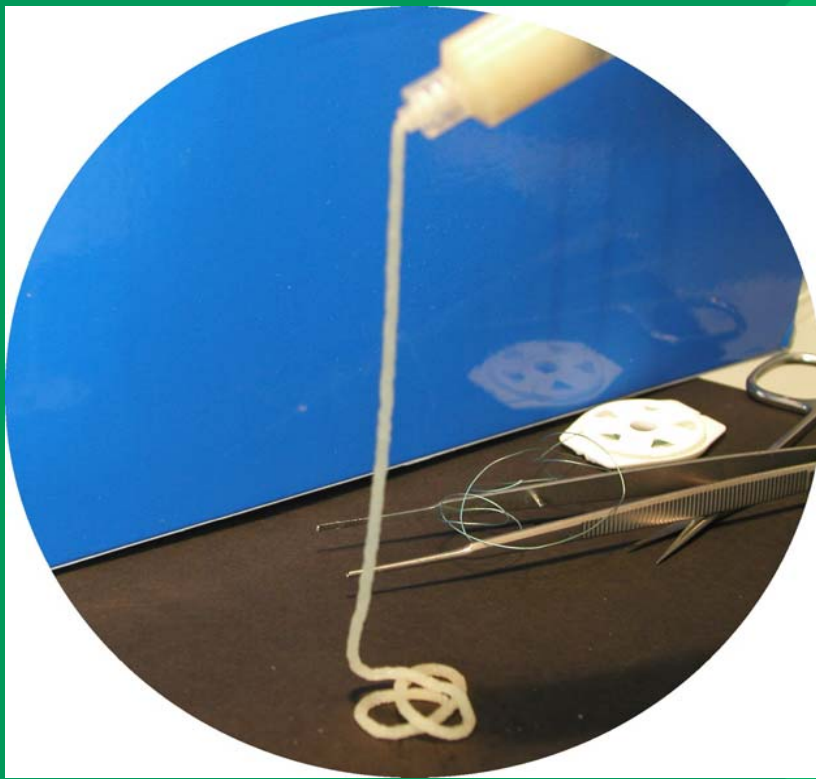


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna
Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

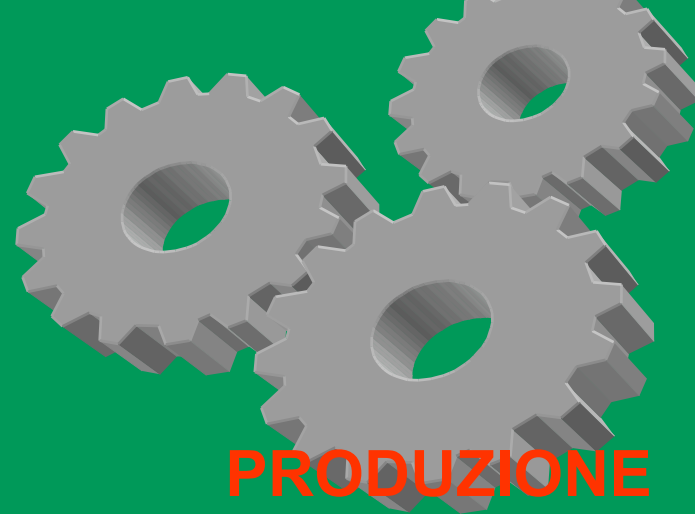
TESSUTI COMBINATI INGEGNERIZZATI



PRODUZIONE



**GEL ESTRUDIBILE A
BASE DI DBM E
IDROSSIAPATITE
COME CARRIER**



PRODUZIONE

**LA PASTA “DBM+ SINTlife” RAPPRESENTA IL MIGLIOR
TESSUTO COMBINATO DISPONIBILE A LIVELLO
INTERNAZIONALE:**

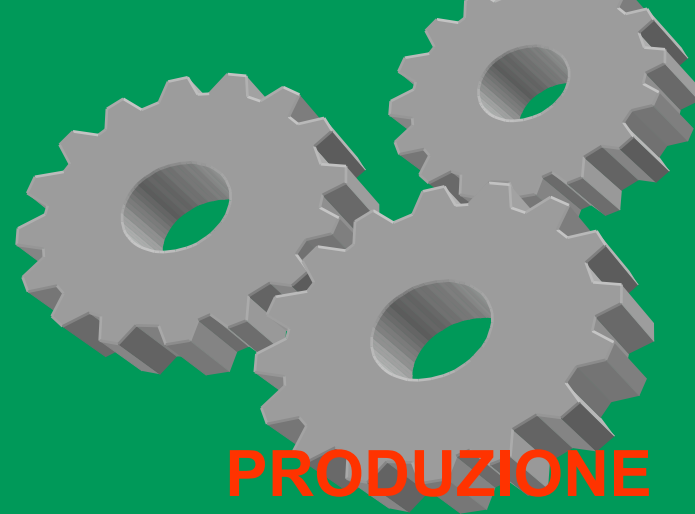
- 1) TUTTE LE PASTE ATTUALMENTE DISTRIBUITE NON HANNO UN BIOMATERIALE DIMOSTRATAMENTE OSTEOINDUTTIVO,**
- 2) LA DBM VIENE PRODOTTA DA DONATORI DI TESSUTO SELEZIONATI PER ETA' ED ANAMNESI,**
- 3) TUTTA LA PROCESSAZIONE VIENE CONDOTTA IN CLEAN ROOM IN CLASSE A E, QUINDI, NON SOTTOPOSTA A PESANTE IRRADIAZIONE.**



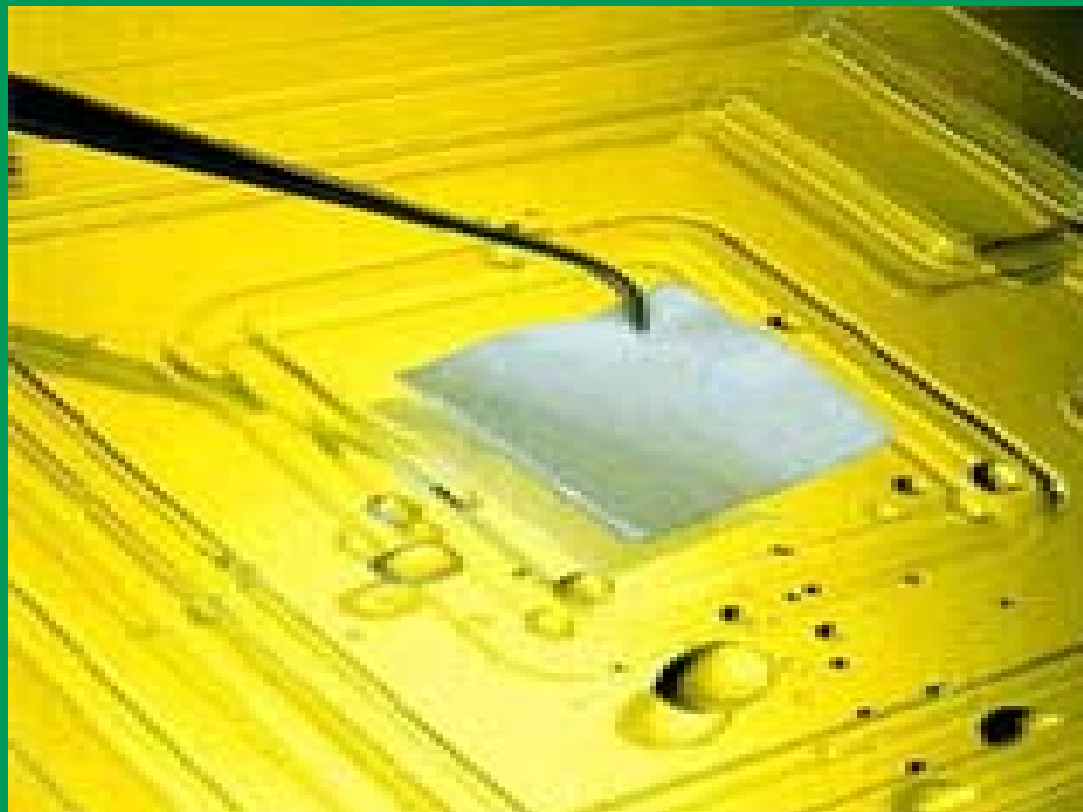
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

CELL-TISSUE FACTORY



PRODUZIONE



**CARTILAGINE
INGEGNERIZZATA
SU
BIOMATERIALE 3D**

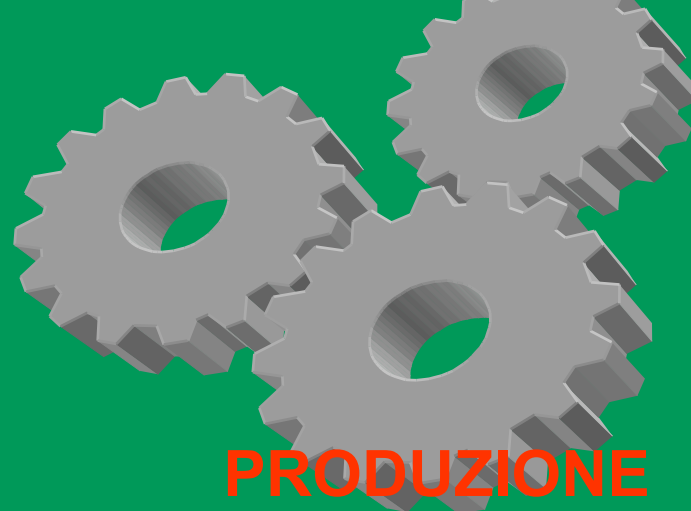
P.M. FORNASARI



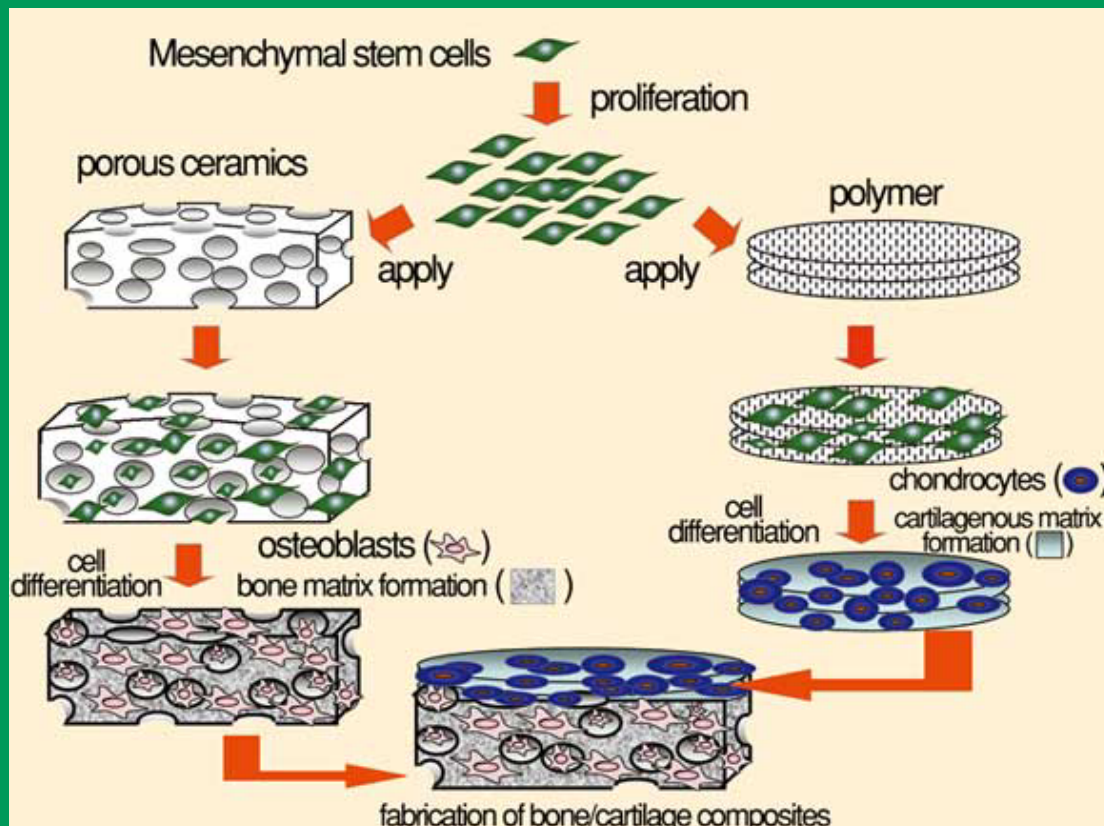
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

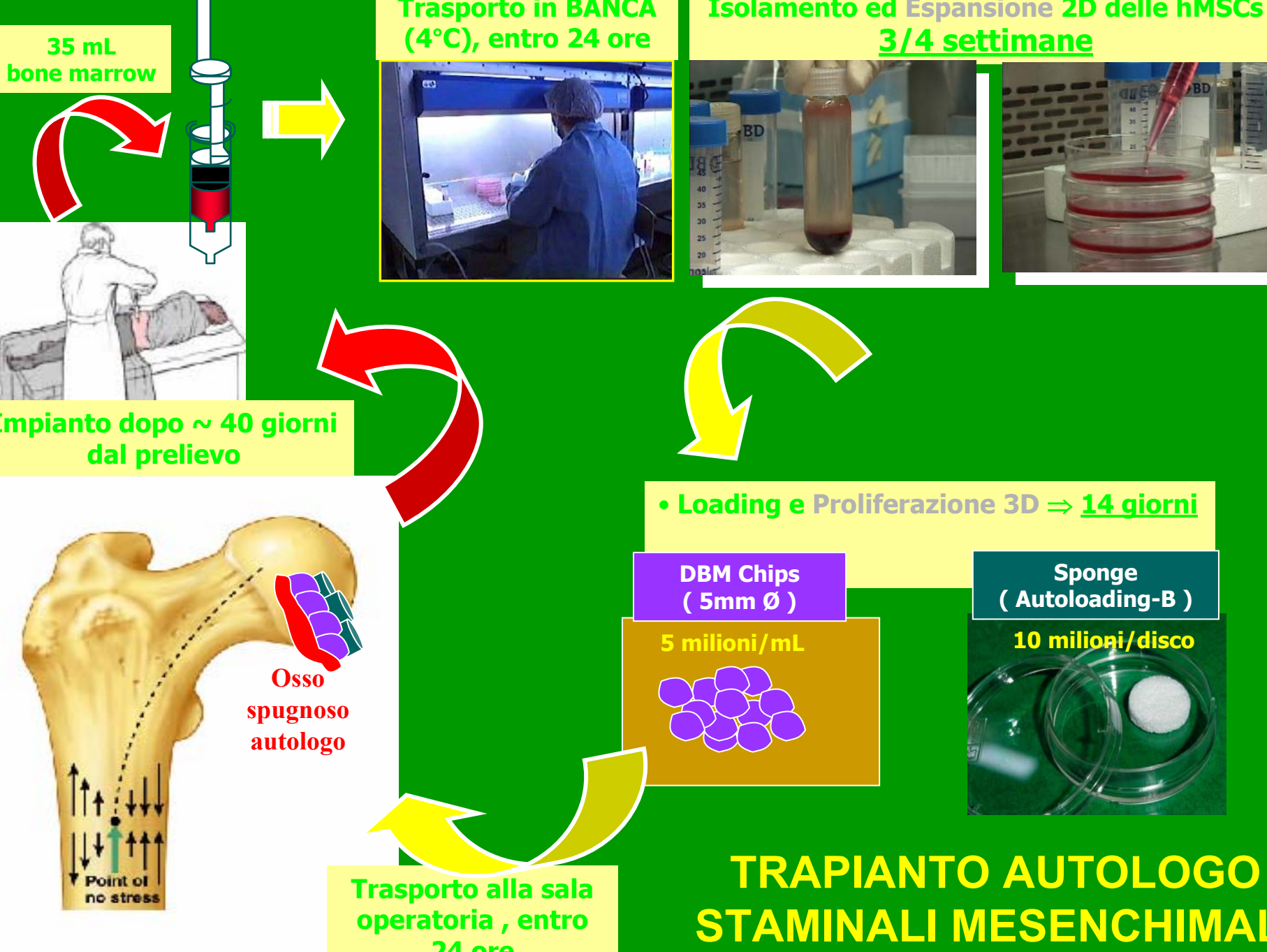
CELL-TISSUE FACTORY



PRODUZIONE



**STAMINALI
INGEGNERIZZATE
SU
BIOMATERIALE 3D**



35 mL
bone marrow

Trasporto in BANCA
(4°C), entro 24 ore

Isolamento ed Espansione 2D delle hMSCs
3/4 settimane

Impianto dopo ~ 40 giorni
dal prelievo

• Loading e Proliferazione 3D => 14 giorni

DBM Chips
(5mm Ø)

Sponge
(Autoloading-B)

5 milioni/mL

10 milioni/disco

Osso
spugnoso
autologo

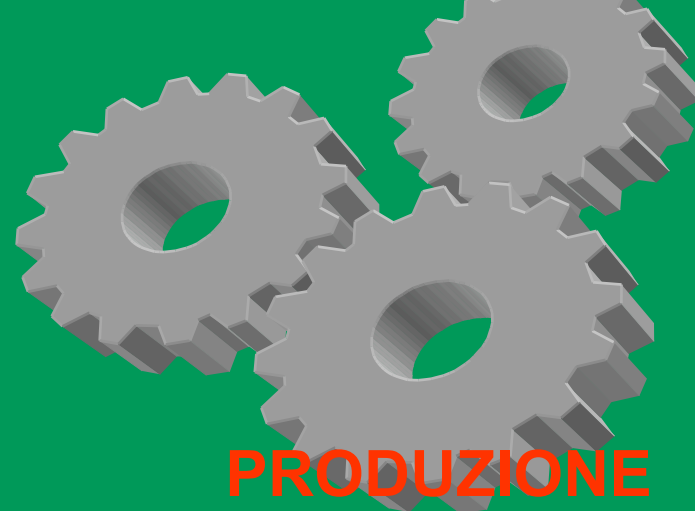
Trasporto alla sala
operatoria , entro
24 ore

TRAPIANTO AUTOLOGO
STAMINALI MESENCHIMALI

Point of
no stress



CELL-TISSUE FACTORY



PRODUZIONE

PERCORSO AUTORIZZATIVO IN CORSO:

- 1) NOMINA DIRETTORE TECNICO ED ORGANIGRAMMA(OK),
- 2) FORMAZIONE PERSONALE (OK),
- 3) MESSA A NORMA GMP AMBIENTI (OK),
- 4) CONVALIDA STRUMENTI E PROCESSI PRODUTTIVI (OK),
- 5) SITE MASTER FILE E VALIDATION MASTER PLAN (FINE 2006),
- 6) STESURA DEFINITIVA PROCEDURE E PROTOCOLLI CLINICI (OK),
- 7) ISPEZIONE AIFA ENTRO 2007



IL SISTEMA HVAC PRESENTA:

- un'unità principale per il trattamento dell'aria;
- un'ulteriore unità di trattamento, al fine di supportare l'ampliamento attuato;
- espulsioni d'aria connesse alla cappe biohazard (per proteggere da una potenziale contaminazione esterna);
- moduli di mandata aria, dotati di filtri assoluti con efficienza H14, posizionati sulla controsoffittatura degli ambienti;
- un sistema di controllo di temperatura ed umidità relativa con sonde poste sull'aria di ripresa degli ambienti.
- ΔP misurati con sonde (salti di classe) e manometri (ambienti comunicanti).





LE ATTREZZATURE





CONTROLLO DEGLI ACCESSI DATI SCARICABILI SU PC



PASS BOX FLUSSATI



AREE A FLUSSO UNIDIREZIONALE, LIMITATE DA CORTINE





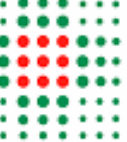
GLI ARREDI



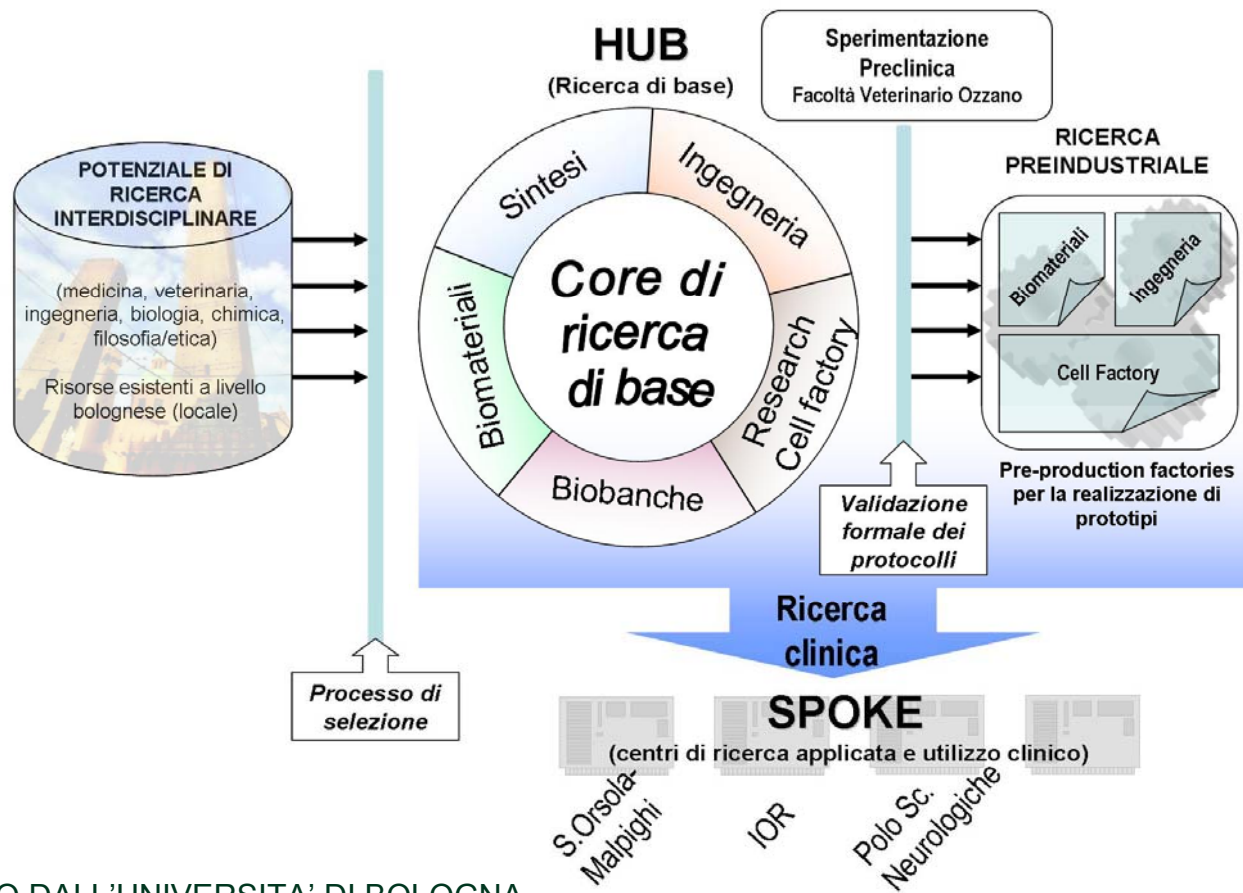


PROGETTO MEDICINA RIGENERATIVA REGIONE EMILIA ROMAGNA

- **MEDICINA RIGENERATIVA TEMA PRIORITARIO**
- **FINALIZZAZIONE FONDI RICERCA SCIENTIFICA
(30 MILIONI DI EURO IN 3 ANNI)**
- **NOMINA COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO**
- **COINVOLGIMENTO 4 SEDI UNIVERSITARIE
(BOLOGNA, FERRARA, MODENA E PARMA)**
- **POLARIZZAZIONE ATTIVITA' DI RICERCA E
PRODUZIONE**

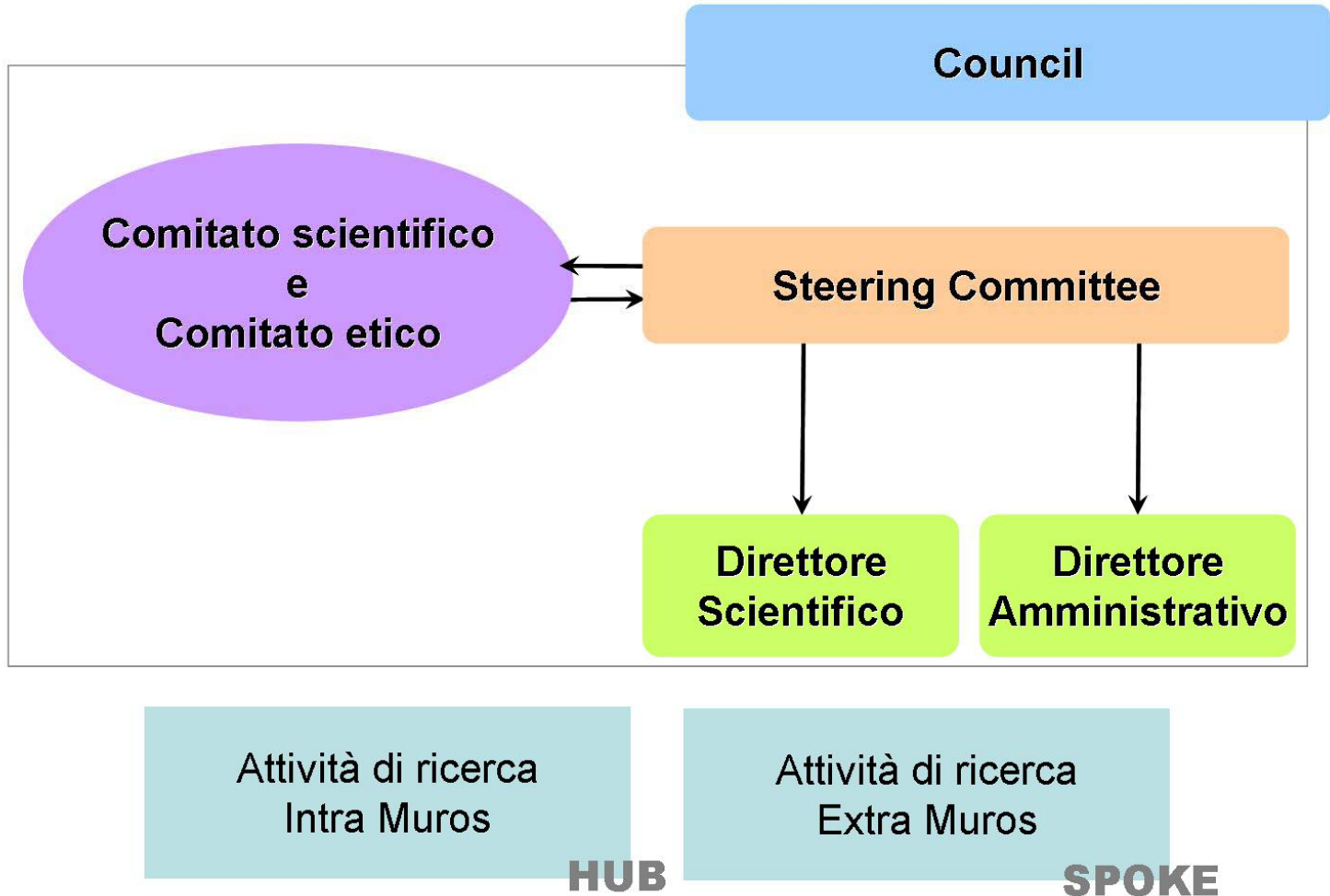


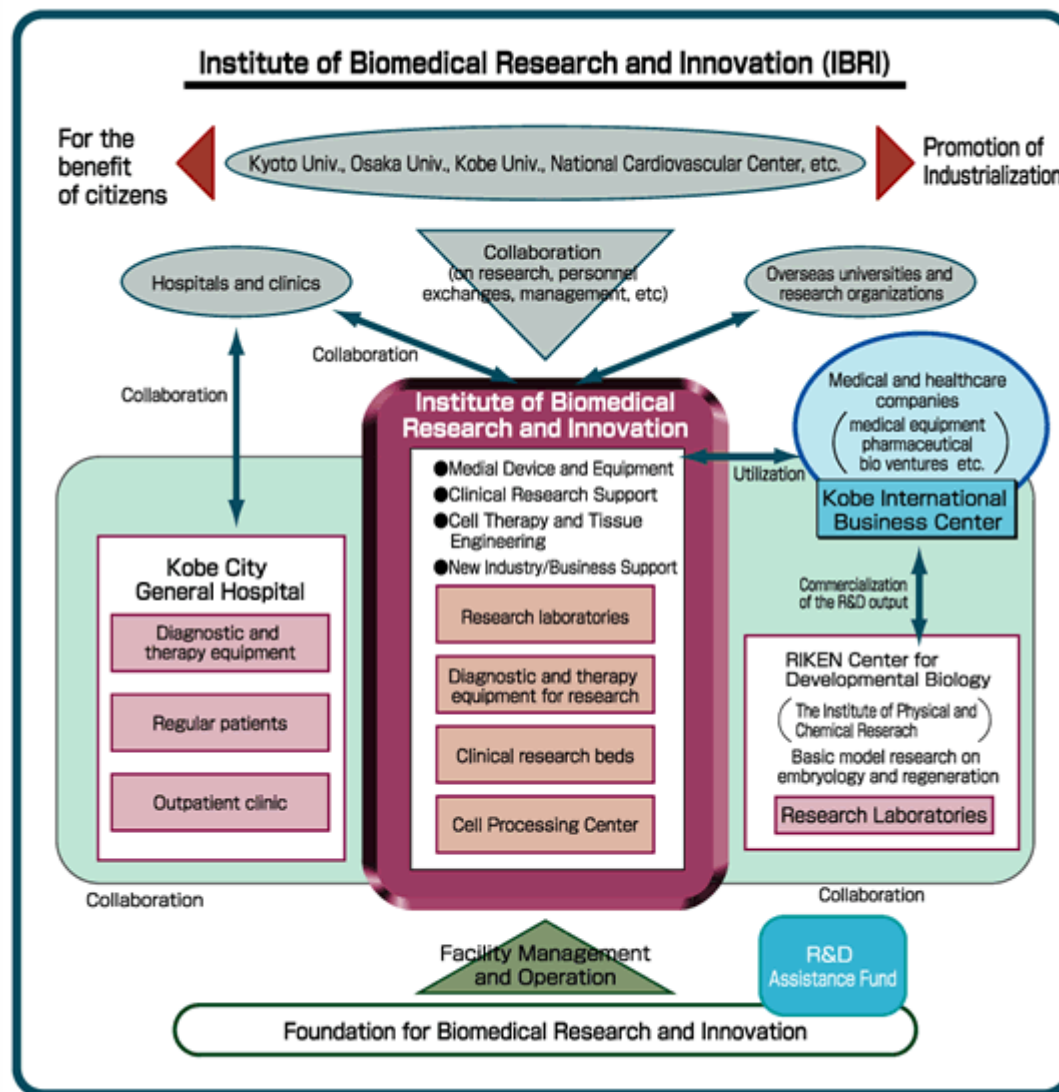
PROGETTO REGIONE EMILIA ROMAGNA Me.Ri.BO

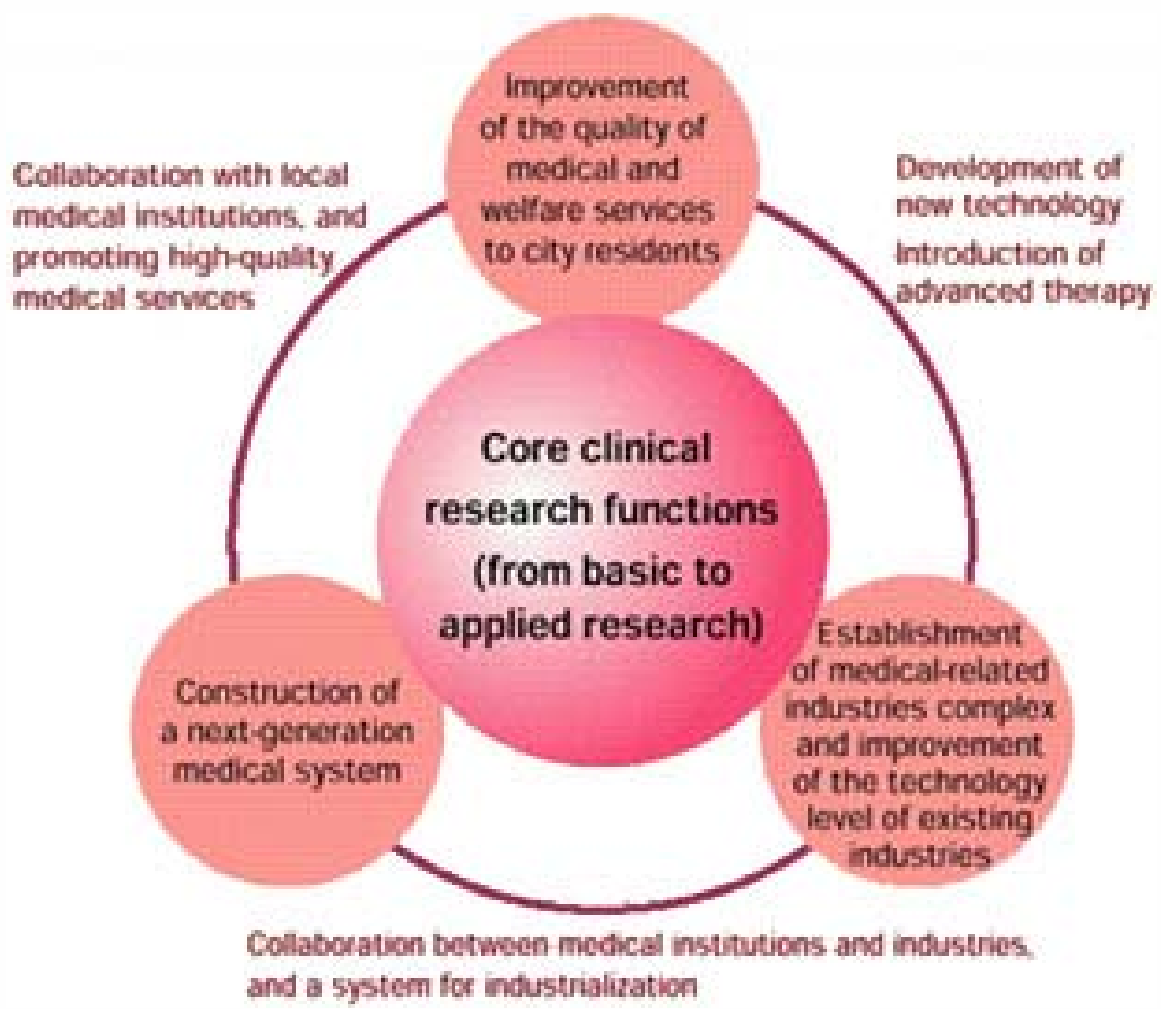




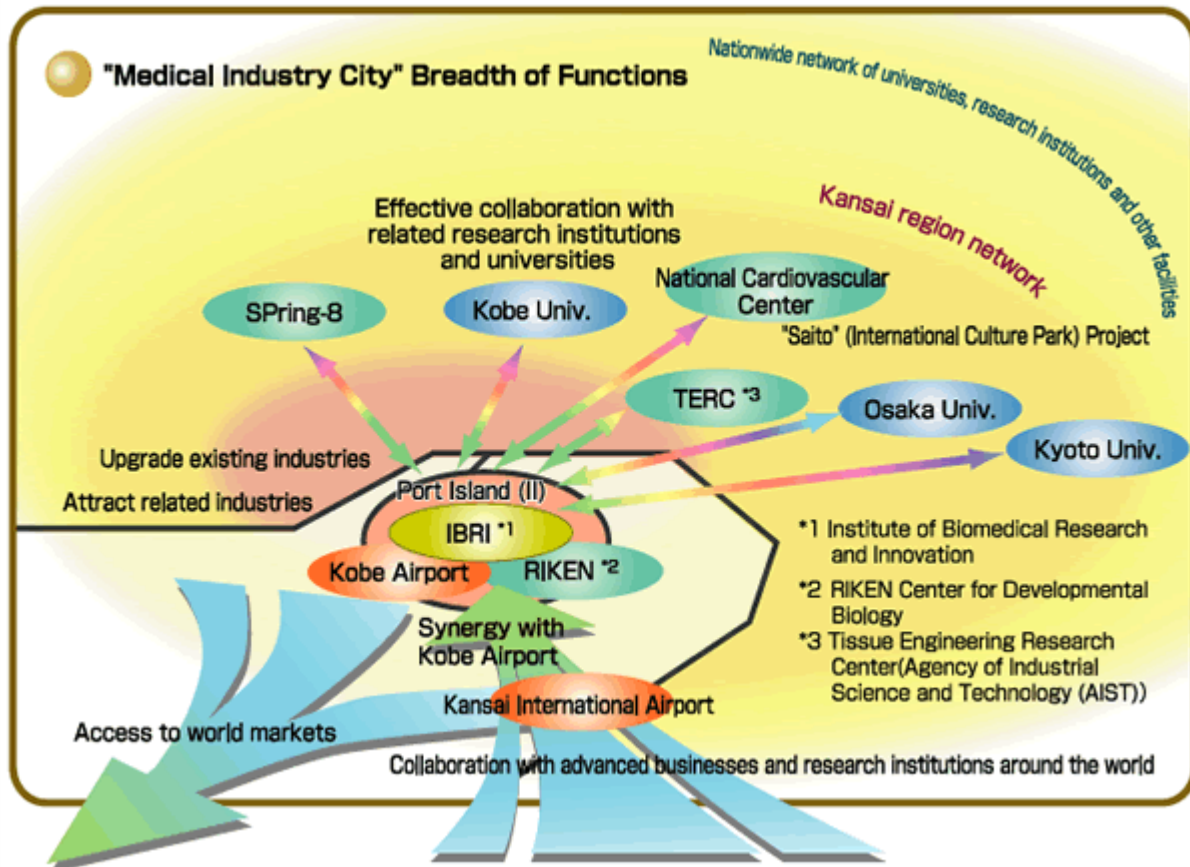
PROGETTO REGIONE EMILIA ROMAGNA Me.Ri.BO

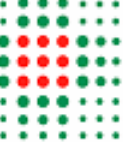












Fiscal year	Plans
1999	● Establish the Foundation for Biomedical Research and Innovation
2000	● Start construction of IBRI* on Port Island 2nd stage ● Start construction of CDB* ● Completion of IBRI Medical Device Bldg.
2001	● Start construction of KIBC* and partly complete ● Start construction of IBRI Research Bldg. ● Completion of CDB Research Bldg. and Animal Facility
2002	● Completion of whole IBRI Bldgs. ● Completion of whole CDB Bldgs. Other core facilities such as Medical Business Support Center and Training Center will be opened
2005	● Kobe Airport opens

※IBRI: Institute of Biomedical Research and Innovation
CDB: RIKEN Center for Developmental Biology
KIBC: Kobe International Business Center

