



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA INGEGNERIA BIOMEDICA

**"INNOVAZIONE NEI PROCESSI RIGENERATIVI DEL TESSUTO TENDINEO:
DALLA CHIRURGIA TRADIZIONALE ALL'INGEGNERIA TISSUTALE"**

Relatore: Prof. Carniel Emanuele Luigi

**Laureanda: Benetti Anita
Matricola: 2054994**

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 22/10/2024

INDICE:

ABSTRACT

1. ANATOMIA DEI TENDINI

1.1. Composizione

1.1.1. Proteoglicani

1.1.2. Collagene

1.1.3. Elastina

1.2. Struttura tendinea

1.3. Comportamento biomeccanico

1.3.1. Proprietà meccaniche

1.3.2. Comportamento viscoelastico

2. LESIONE AI TENDINI

2.1. Processi di guarigione

2.2. Limiti nei tradizionali processi di guarigione e nuove terapie

3. INGEGNERIA TISSUTALE

3.1. Strategie

3.1.1. Scaffolds

3.1.2. Cellule

3.1.3. Fattori di crescita

3.2. Stimolazione meccanica

3.3. Nuovi metodi

3.3.1. Biostampa

3.3.2. Nanotecnologie

3.4. Limiti attuali e prospettive future

4. APPROFONDIMENTO NEL CASO DEL TENDINE DI ACHILLE

4.1. Anatomia

4.2. Biomeccaniche

4.3. Lesioni e riparazioni tradizionali

4.4. Ingegneria tissutale

4.4.1. Scaffolds

4.4.2. Cellule

4.4.3. Fattori di crescita

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

ABSTRACT

Le lesioni tendinee hanno registrato un aumento negli ultimi anni, specialmente tra i lavoratori manuali, gli sportivi e gli anziani. Questo ha portato a un miglioramento scientifico delle tecniche di riparazione, con risultati clinici significativi. Sebbene la chirurgia tradizionale sia stata a lungo il trattamento standard, presenta diverse limitazioni, tra cui una ridotta capacità di ripristinare le condizioni biomeccaniche originali del tendine.

Lo scopo di questa tesi è quello di fornire un quadro chiaro sull'ingegneria tissutale del tessuto tendineo. Infatti data l'ingente richiesta di trovare una soluzione più promettente per una riparazione ottimale post-lesione del tendine, ho deciso di approfondire l'argomento.

L'elaborato presenta l'anatomia, la biomeccanica e i processi di guarigione dei tendini, con particolare attenzione agli sviluppi dell'ingegneria tissutale. L'ultimo capitolo è dedicato ad un approfondimento sul tendine di Achille, dove vengono esaminati i recenti progressi nel campo dell'ingegneria tissutale, che superano i limiti della chirurgia tradizionale.

I risultati di questa analisi evidenziano come le barriere della chirurgia tradizione stiano per essere superate dall'ingegneria tissutale, contribuendo al progresso nella riparazione delle lesioni tendinee.

1. ANATOMIA DEI TENDINI

I tendini sono strutture connettive fibroelastiche che ancorano i muscoli alle ossa, formando così un'unità chiamata unità muscolo-tendinea (UMT). La loro funzione è quella di trasmettere la forza generata nella contrazione muscolare ad elementi scheletrici, rendendo possibile il movimento del corpo.

Esistono diversi tipi di tendini, che si distinguono per forma, lunghezza, vascolarizzazione e rivestimento sinoviale, a seconda del ruolo che devono svolgere. Ad esempio, i tendini corti e larghi sono destinati a muscoli che esercitano molta forza, come il tendine rotuleo, che collega la rotula alla tibia. Invece, i tendini lunghi e sottili permettono movimenti più delicati, come i flessori delle dita della mano.

Il comportamento meccanico dei tendini è fortemente condizionato da parametri quali la composizione e la struttura, le interazioni fibre-matrice e le interazioni fibre-fibre. [2]

1.1. Composizione

I tendini sono costituiti da una componente cellulare e da una matrice extracellulare (ECM). La componente cellulare è costituita circa al 90-95% da fibroblasti, chiamati anche tenociti, e la restante parte da condrociti, le cellule sinoviali e le cellule vascolari.

I tenociti sono cellule che si presentano con una forma ovali e fusiforme, generalmente allungata in modo longitudinale lungo direzione di estensione del tendine. Sono responsabili del mantenimento della ECM e rispondono ai carichi meccanici subiti dal tendine adattandosi.

L'ECM occupa lo spazio tra le cellule e svolge numerose funzioni fondamentali, tra cui il supporto biomeccanico, particolarmente importante per resistere a urti e sollecitazioni meccaniche. Oltre a questo ruolo strutturale, l'ECM regola processi cruciali come lo sviluppo, la migrazione, la proliferazione, la forma e la funzione delle cellule che sono in stretto contatto con essa.

È costituita principalmente di acqua e da tre tipi di macromolecole extracellulari:

- Proteoglicani
- Collagene
- Elastina

1.1.1. Proteoglicani

I proteoglicani sono una classe di glicoproteine ad alto peso molecolare e svolgono diverse funzioni fondamentali grazie alla loro capacità di interazione con le altre componenti della ECM. Essi svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento della

struttura, della resistenza meccanica e nell'adattamento del tessuto tendineo alle forze di trazione. Inoltre i proteoglicani sono fondamentali nella regolazione dei processi di riparazione e rigenerazione.

I glicosamminoglicani (GAGs), polimeri lineari formati da unità disaccaridiche ripetute, sono legati covalentemente ai proteoglicani contribuendo alle loro principali funzioni. I principali GAGs includono acido ialuronico, condroitina solfato, dermatan solfato, cheratan solfato ed eparina/eparan solfato. Il proteoglicano più abbondante nel tessuto tendineo è la decorina, che regola la formazione delle fibre di collagene, permettendo al tessuto di adattarsi alle forze di trazione. [1]

1.1.2. Collagene

Il collagene costituisce circa il 25% di tutte le proteine del corpo umano.

Le molecole di collagene sono formate da una tripla elica: tre catene polipeptidiche, denominate catene α , strettamente intrecciate tra loro a formare una tripla elica compatta (struttura terziaria).

La struttura primaria delle singole catene è composta da oltre 1400 amminoacidi, caratterizzata dalla ripetizione continua, ma non esclusiva, di glicina, prolina e idrossiprolina (Gly-Pro-Hyp). Ogni filamento assume una struttura terziaria elicoidale sinistrorsa, la quale fornisce forza di trazione grazie alla rigidità.

Tre singoli filamenti elicoidali si organizzano quindi in una superelica destrorsa, che costituisce il tropocollagene, una proteina quaternaria, compatta e non estensibile. Questa solidità è dovuta a legami particolari, come quelli a idrogeno e ionici, e alle reticolazioni intercatena.

La prolina e l'idrossiprolina facilitano la formazione della superelica, mentre la glicina si posiziona all'interno della tripla elica.

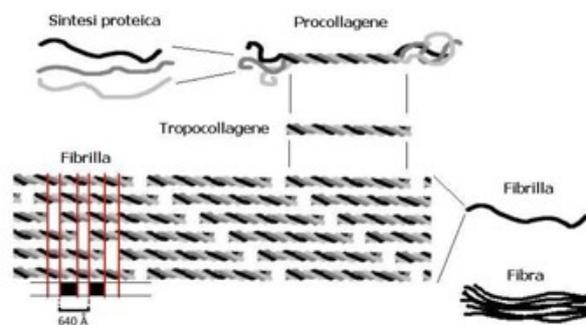


Figura 1

Le molecole di tropocollagene si legano tra loro mediante legami crociati idrossipiridinici per formare fibrille di collagene. A loro volta, le fibrille si legano tra loro per formare le fibre di collagene. (Figura 1). [1] [2]

1.1.3. Elastina

L'elastina è una proteina fibrosa, la sua funzione è quella di conferire elasticità alla struttura. Essa è ricca di glicina (gly) che permette grande mobilità alla catena e la possibilità di adottare diverse configurazioni energeticamente equivalenti questo grazie al ridotto ingombro sterico.

Lo scheletro dell'elastina adotta una conformazione spiralfornne ad avvolgimento disordinato (random coil), applicando una forza esterna e stirando le fibre si diminuisce l'entropia della molecola, mentre al contrario rilasciando il carico e ritorno alla configurazione iniziale riporta un aumento dell'entropia, come si può vedere nella *Figura 2*.

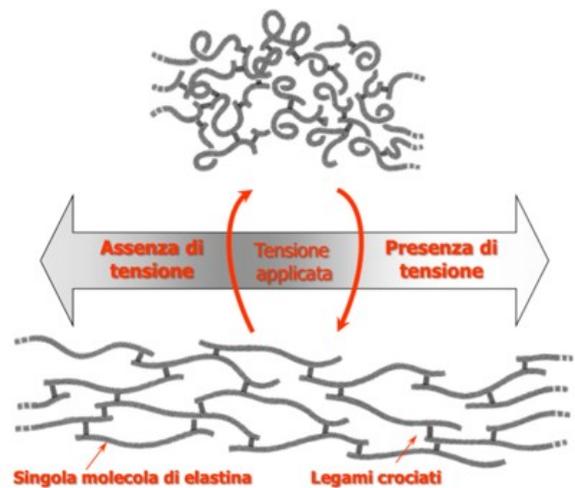


Figura 2

Questa particolare configurazione comporta un comportamento elastico.

In natura le fibre dell'elastina sono intrecciate con le fibrille di collagene che, essendo invece dotate di scarsa elasticità, limitano l'entità della deformazione, evitando così la lacerazione dei tessuti. Le fibre di elastina, sono più sottili delle fibre di collagene, non sono organizzate in fasci ma in modo da formare estesi reticoli. [1]

1.2. Struttura del tendine

I tendini sono caratterizzati da una struttura modulare che è composta sequenzialmente da: molecole di tropocollagene, fibrille, fibre, fascicoli e infine dall'unità tendinea (*Figura 3*).

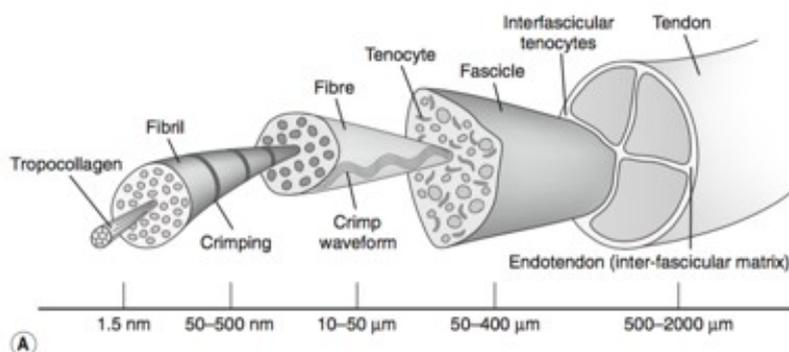


Figura 3

La fibrilla è la più piccola unità strutturale del tendine, è composta da molecole di tropocollagene perfettamente allineate. Nel successivo livello strutturale troviamo le fibre che sono composte da fibrille legate da endotenoni, un sottile strato di tessuto connettivo nel quale si trovano vasi sanguigni, linfatici e nervi. Fasci di fibre formano fascicoli e fasci di fascicoli formano l'unità tendinea.

Le unità tendinee sono racchiuse nell'epitenone, una guaina di tessuto connettivo che racchiude il sostentamento vascolare, linfatico e nervoso per i tendini. L'epitenone assieme al paratenone, altra guaina sinoviale che racchiude l'unità tendinea, costituisce il peritendo, una membrana che riduce l'attrito con i tessuti adiacenti.

Questo tipo di struttura allinea i fasci di fibre lungo la direzione del tendine, favorendo la resistenza alla trazione. [3]

1.3. Comportamento biomeccanico

L'aspetto biomeccanico rappresenta una delle aree di maggiore rilevanza per comprendere il comportamento funzionale dei tendini durante le attività quotidiane e in condizioni di carico. I tendini non sono semplici elementi passivi, ma svolgono un ruolo dinamico fondamentale nel trasferimento delle forze muscolari alle ossa, contribuendo alla stabilità e al movimento articolare. Questi tessuti, grazie alla loro peculiare composizione strutturale, mostrano caratteristiche meccaniche specifiche, quali resistenza e capacità di recuperare la forma originale dopo essere stati sottoposti a tensione. A tal proposito, l'analisi delle proprietà biomeccaniche ci permette di definire i fattori che influenzano il comportamento

dei tendini in condizioni fisiologiche e patologiche, fornendo informazioni preziose per applicazioni cliniche e terapeutiche. [3] [4]

1.3.1. Proprietà meccaniche

Le proprietà meccaniche dei tendini, come la rigidità e la tensione limite, vengono studiate attraverso prove sperimentali che, nel caso dei tendini, si distinguono in:

Prove uni-assiali: sono tra i metodi più comuni per studiare le proprietà meccaniche dei tendini. In queste prove il tendine è sottoposto a un carico in una singola direzione, solitamente lungo la sua lunghezza, per misurare la resistenza alla trazione, all'allungamento e altre caratteristiche come il modulo di elasticità. Questo tipo di prova è utile per modellare le condizioni in cui i tendini sono sottoposti ad una forza mono-direzionale, come ad esempio nel caso della contrazione di un muscolo per estendere un arto, in questo caso il tendine che collega il muscolo all'osso è sottoposto a una trazione uni-direzionale.

Prove a taglio: le prove a taglio implicano l'applicazione di una forza parallela alla superficie del tendine, inducendo lo scorrimento delle fibre l'una rispetto all'altra. Questo tipo di sollecitazione è comune in situazioni in cui il tendine è soggetto a una torsione o a movimenti trasversali. Le prove a taglio sono utili poiché rivelano quando le fibre sono in grado di sopportare le sollecitazioni non assiali e il punto in cui esse iniziano a cedere. Le condizioni di carico multi-assiali, come quelle a taglio, sono tipiche nei movimenti complessi che coinvolgono più articolazioni e piani di movimento, il tendine deve gestire forze che non si sviluppano lungo un'unica direzione, ma che si distribuiscono lungo più assi, causando sollecitazioni complesse che, se non correttamente gestite, possono portare a lesioni.

Per ogni tipologia di prova si ottengono curve che riportano l'andamento di specifiche componenti di tensione rispetto a misure di deformazione. Queste curve descrivono il comportamento meccanico dei tendini.

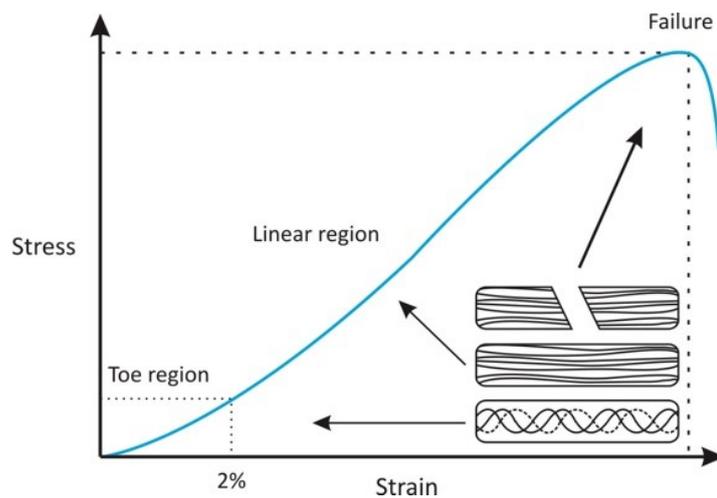


Figura 4

La curva tensione-deformazione del tendine, rappresentata nella *Figura 4*, mostra le tre principali fasi che descrivono il comportamento del tendine sotto carico: regione iniziale, chiamata toe region, regione lineare e regione di cedimento.

Nella Toe region, il tendine si allunga rapidamente a causa della desincrimatura delle fibrille di collagene. Infatti inizialmente le fibrille di collagene mostrano una struttura ondulata, detta “crimped conformation”, vengono esposte ad una tensione finché le fibre hanno perso completamente l’ondulazione, questo allineamento avviene fino a circa il 2% della deformazione (*Figura 5*). La resistenza alla trazione durante questa fase è influenzata dall'angolo di increspatura iniziale delle fibrille.

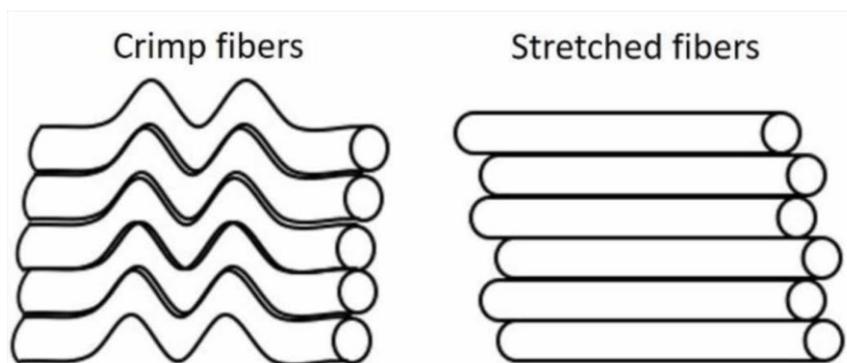


Figura 5

Superata questa fase, nella regione lineare la deformazione è proporzionale alla tensione applicata. Fino a una certa deformazione, solitamente al 4%, il tendine è in grado di recuperare la sua forma originale una volta rimosso il carico, ritornando al suo stato iniziale.

Quando la deformazione si estende sopra questo limite entriamo nella regione di danno o cedimento, il tendine inizia a subire danni microscopici alle fibre di collagene. Le

fibre cominciano a scivolare l'una sull'altra a causa della rottura dei legami tra le fibrille e tra le molecole di tropocollagene. Oltre a una deformazione di circa 8%-10% il tendine subisce un cedimento strutturale che portano ad una deformazione irreversibile [4][5][6].

Una delle principali caratteristiche dei tendini è il loro comportamento elastico, hanno infatti la capacità di deformarsi in risposta a una forza applicata e di tornare alla forma originale quando la forza viene rimossa

Il modulo di Young dei tendini descrive la rigidità di un materiale. Esso rappresenta il rapporto tra la tensione applicata a un materiale e la deformazione risultate, indica la resistenza di un materiale a deformarsi elasticamente. Nei tendini il modulo di Young è elevato, questo perché sono relativamente rigidi e resistenti alle deformazioni. [5][6]

1.3.2. Comportamento viscoelastico

I tendini mostrano un comportamento viscoelastico, ovvero la loro risposta meccanica dipende esclusivamente dall'entità della sollecitazione applicata, ma anche dalla modalità di applicazione nel tempo della sollecitazione stessa.

Vengono utilizzate tre prove per studiare la viscoelasticità dei tendini:

Prove di creep:

Il materiale viene sottoposto a un carico costante. La curva di creep, *Figura 6*, misura la deformazione rispetto al tempo, la possiamo dividere in tre parti. Durante il creep primario, le fibrille di discespano e con il trascorrere del tempo le strutture si deformano sempre più.

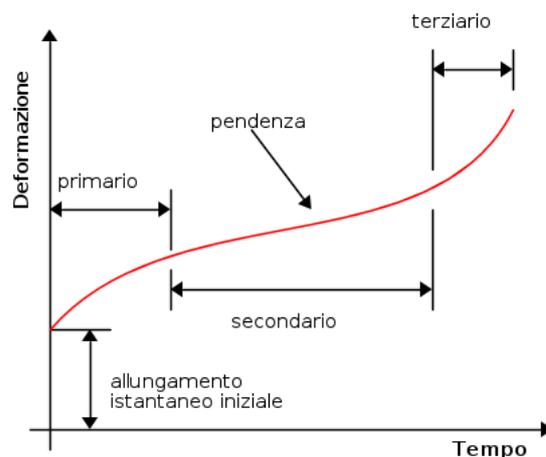


Figura 6

Nella regione primaria, il materiale viene sottoposto al carico e possiamo osservare l'aumento iniziale e rapido della deformazione.

Nella regione secondaria, regione asintotica, viene rappresentata l'avanzare della deformazione nel tempo.

Infine nella regione terziaria troviamo l'accumulo della deformazione nel tempo. Qui troviamo un danno della struttura, questo comporta una diminuzione della rigidità e della forza del tendine.

Prove di stress-relaxation

Il materiale viene sottoposto ad una deformazione costante nel tempo e viene analizzata la tensione allo scorrere del tempo. Il tendine viene allungato e viene mantenuta una lunghezza costante, la forza necessaria per mantenere la lunghezza diminuirà nel tempo.

Figura 7

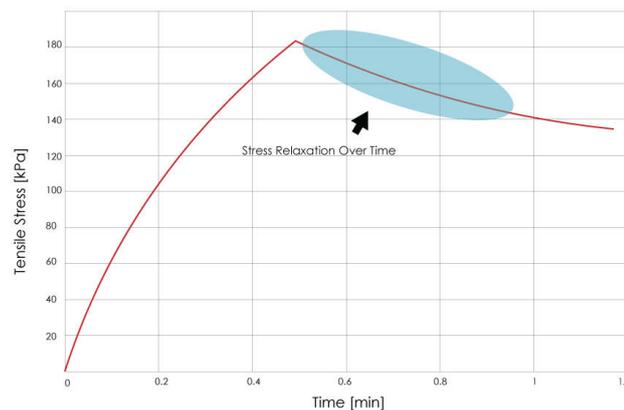


Figura 7

Qui si osserva la capacità del tendine di adattarsi a deformazione costante riducendo lo stress nel tempo, un comportamento tipico dei materiali viscoelastici.

Prove di carico-scarico:

le prove di carico e di scarico generano due curve, l'area sottesa da queste curve si chiama area di isteresi. L'isteresi è rappresentata la dissipazione dell'energia durante le prove di carico-scarico.

Tutti questi aspetti rappresentano l'analisi un tendine sano, ma i dati cambiano in base all'età e all'attività fisica che influenza notevolmente le proprietà fisiche e meccaniche. [4][5][6]

2. LESIONI AI TENDINI

Le lesioni dei tendini possono essere suddivise in due categorie: acute e croniche. Le lesioni acute sono causate da un evento traumatico, mentre quelle croniche derivano da sollecitazioni meccaniche ripetute, che non superano la soglia di rottura ma provocano una risposta infiammatoria. Questo processo porta il tendine a una progressiva incapacità di tollerare ulteriori tensioni, rendendo spesso necessaria una operazione chirurgica.

Diversi fattori possono portare alla lesione tendinea come l'eccessivo e ripetuto carico, tipico negli atleti professionisti, l'invecchiamento, la sedentarietà, l'obesità o anche l'uso di determinati farmaci, come gli steroidi che riducono l'ossigeno presente in essi, e diete particolarmente ristrette. [3] [7]

2.1. Processi di guarigione

La guarigione può essere articolata in tre fasi: infiammazione, riparazione e rimodellamento.

La prima fase di infiammazione è la più breve, in questo stadio le cellule responsabili della risposta infiammatoria come piastrine, eritrociti, monociti, neutrofili, migrano nel sito danneggiato. Oltre a pulire la ferita, queste cellule rilasciano fattori vasoattivi e chemiotattici per iniziare la rigenerazione del collagene danneggiato.

Nella fase successiva i fibroblasti sintetizzano abbondante quantità di collagene e componenti della ECM, come proteoglicani ed elastina, che vengono depositati nella zona danneggiata per permettere il recupero della forza del tendine.

Infine, durante il rimodellamento, che è la fase più lunga del processo di riparazione, la produzione di collagene e di glicosamminoglicani diminuisce progressivamente. Il tessuto diventa più fibroso e, dopo circa 10 settimane, il collagene cerca di allinearsi così il tessuto fibroso si trasforma in tessuto tendineo, simile a quello cicatriziale. Con il trascorrere delle settimane per riparare completamente la lesione il tessuto tendineo si mostra più rigido e resistente alla trazione, inoltre viene ridotta la vascolarizzazione e il metabolismo dei tenociti.

Per favorire il recupero delle proprietà biomeccaniche del tendine, è fondamentale integrare il processo di guarigione con fisioterapia e allenamenti mirati, i quali si sono rivelati particolarmente efficaci nel recupero post-lesione. Inoltre, un adeguato apporto di nutrienti cellulari contribuisce a migliorare la vascolarizzazione, accelerando così il processo di recupero. [3] [7]

2.2. Limiti nei tradizionali processi di guarigione e nuove terapie

È molto difficile ripristinare le condizioni originarie del tendine a causa della formazione di piccole cicatrici (scar tissue) nel sito della ferita. Queste cicatrici compromettono in modo rilevante le proprietà meccaniche del tendine rendendole inferiori rispetto a quelle originali.

Il danno è dovuto principalmente al disallineamento delle fibre di collagene e alla composizione alterata della ECM nella zona cicatrizzata. Per migliorare la qualità della riparazione tendinea sono state sviluppate nuove tecniche di riparazione chirurgica, ma queste non hanno portato ad un ripristino completo delle capacità biomeccaniche del tessuto pre-lesione.

Attualmente esistono diverse terapie per la riparazione tendinea:

- Innesti biologici: utilizzabili solo in gravi, poiché possono provocare infezioni o rigetti
- Protesi artificiali: richiedono l'uso di materiali duraturi, ma spesso conduce ad un peggioramento meccanico nel tempo
- Ingegneria Tissutale: mira ad una piena rigenerazione del tendine piuttosto che una sostituzione con materiali estranei al corpo.

L'ingegneria Tissutale, grazie al suo approccio interdisciplinare, rappresenta attualmente la soluzione più promettente per trattare tessuti in cui la riparazione risulta particolarmente complessa, come il tessuto tendineo.

3. INGEGNERIA TISSUTALE

Gli approcci di ingegneria tissutale sono promettenti in quanto possono fornire risultati superiori inducendo la crescita del tessuto ospite e la rigenerazione dei tendini durante il degrado, riducendo così i tassi di fallimento e la morbilità.

Le strategie di ingegneria tissutale per migliorare la guarigione della riparazione dei tendini includono l'uso di scaffolds, fattori di crescita, cellule per la rigenerazione o una combinazione di questi approcci per creare sostituzioni funzionali o per rafforzare la guarigione innata dei difetti tendinei. In definitiva, l'ingegneria tissutale mira a migliorare la qualità della guarigione al fine di promuovere il pieno ripristino della funzione tendinea.

3.1. Strategie

Esistono strategie utilizzate nell'ingegneria tissutale che di seguito vengono analizzate.

3.1.1. Scaffolds

Gli scaffolds sono strutture tridimensionali che funzionano come modelli che fungono da supporto temporaneo per le cellule, promuovendo la formazione di nuovo tessuto e facilitando il processo di guarigione. Gli scaffolds sono progettati per imitare la matrice extracellulare naturale dei tendini, offrendo un ambiente adatto per l'adesione, la proliferazione e la differenziazione delle cellule. Sono progettati per un degrado graduale man mano che il tessuto naturale si rigenera.

Questi materiali devono soddisfare specifici requisiti, quali la biocompatibilità, la corretta risposta biomeccanica e la degradabilità controllata vicine alle proprietà del tessuto di destinazione, in modo da adattarsi al tessuto tendineo ed integrarsi in modo efficiente all'organismo del paziente.

Gli scaffolds sono disponibili in tre diverse forme: biologica, sintetica e composita. Tutte mostrano diversi punti di forze e punti di debolezza.

I materiali sintetici presentano ottime qualità di versatilità e un'ottima resistenza meccanica, senza considerare il fatto che la produzione industriale è di grande volume, rispetto a quello che offrono i materiali biologici. Tuttavia non presentano buone proprietà idrofile e sono immunogene.

I materiali biologici, raccolti da mammiferi quali uomini, equini, suoni e bovini, presentano proprietà inverse, infatti: hanno ottime proprietà idrofile, di adesione cellulare e basse proprietà immunologiche, di contro non presentano un'ottima resistenza meccanica e grande versatilità.

Mentre per quando riguarda i materiali compositi si cerca di combinare le proprietà migliori di entrambi i materiali, infatti presenta una buona biocompatibilità e

biodegradazione e mentre per quanto riguarda le proprietà meccaniche la discussione è ancora aperta e presenta molte sfide per il futuro. [8][9]

3.1.2. Cellule

Le cellule utilizzate per la rigenerazione del tessuto tendineo sono: fibroblasti tendinei (tenociti), fibroblasti dermici e le cellule staminali mesenchimali (MSC).

I tenociti umani isolati sintetizzano il collagene e regolano lo sviluppo dei geni chiave coinvolti nello sviluppo, nella funzione e nella rigenerazione del tessuto dei tendini. Dagli esperimenti condotti su animali, come gallina e conigli, hanno riscontrato una migliore resistenza meccanica e deposizione della matrice rispetto agli scaffolds sviluppati senza l'utilizzo di cellule, inoltre mostravano uno sviluppo del modulo elastico uguale a quello dei tendini originali, ma uno stress finale diminuito.

Merita attenzione l'utilizzo dei tenociti in quanto riduce la biodegradabilità degli scaffolds.

Nonostante i rilevanti pregi dell'utilizzo di questo materiale è necessario sottolineare che prelevare tenociti autologhi potrebbe causare dei difetti tendinei nel sito del donatore, per questo un valido sostituto sono i fibroblasti dermici. Infatti sono stati condotti degli studi i quali mostrano che i fibroblasti dermici sono molto simili ai tenociti sia dal punto di vista istologico che dalla resistenza alla trazione. Analogamente, è stato ottenuto un neotessuto simile al tendine umano impiegando fibroblasti dermici sottoposti a deformazione statica, i quali hanno prodotto fibre di collagene allineate longitudinalmente e cellule fusiformi.

Le MSC sono cellule multipotenti e rappresentano una fonte molto rilevante per l'ingegneria tissutale.

Le MSC si differenziano in varie tipologie a seconda del tessuto di origine. Tra queste, troviamo le ASC (cellule staminali derivate dal tessuto adiposo), le TDSC (cellule staminali derivate dal tessuto tendineo) e le più studiate, le BMSC (cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo).

Gli studi condotti sull'ultima tipologia di cellule mostrano che una combinazione di BMSC con i materiali di sutura o nello sviluppo di scaffolds, nella ricostruzione di tendini porta ad una maggiore produzione di collagene e ad una maggiore resistenza meccanica. Gli studi invece condotti con le ASC, sono minori, ma mostrano anche essi

gli stessi risultati. In più serve sottolineare che la procedura di raccolta è meno invasiva e la disponibilità è maggiore.

Infine le cellule TDSC presentano un potenziale rigenerativo più elevato e possiedono un'alta capacità rigenerativa. Ci sono studi che mostrano che l'utilizzo di queste cellule permette una capacità di guarigione maggiore sia dal punto di vista istologico che meccanico rispetto ad una riparazione senza di esse. È però importante sottolineare che il prelievo di queste cellule, come del caso di tenociti, potrebbe portare ad una morbosità del sito del donatore. [9][10]

3.1.3. Fattori di crescita

I fattori di crescita sono molecole di segnalazione che inducono la chemiotassi cellulare, favorendo la proliferazione, la sintesi della matrice extracellulare e la differenziazione cellulare sia in condizioni fisiologiche normali che patologiche. Questi segnali hanno un ruolo chiave nel controllo della formazione di tessuto cicatriziale, contribuendo al processo di guarigione e rigenerazione tissutale. Sebbene vi sia una conoscenza ancora limitata sull'applicazione di questi fattori alla riparazione clinica dei tendini, alcuni studi hanno dimostrato che il loro utilizzo può accelerare il processo di guarigione e migliorare la qualità del tessuto riparato.

La somministrazione dei fattori di crescita può avvenire tramite iniezione diretta o con l'uso di suture e scaffolds impregnati. L'iniezione rappresenta una soluzione meno invasiva, più facile e più veloce, ma può causare una lesione sul sito di somministrazione e una durata limitata dell'effetto dei fattori di crescita. Mentre l'utilizzo di suture e scaffolds impregnati offre il vantaggio di un rilascio prolungato dei fattori di crescita senza creare lesioni locali, migliorando l'efficacia e la durata del trattamento.

Nell'ambito dell'ingegneria tissutale vengono utilizzati diversi fattori di crescita. Tra questi, uno dei più studiati è l'IGF-1, fattore di crescita insulino-simile 1, che verrà analizzato in questa trattazione.

Studi hanno evidenziato che l'IGF-1 stimola la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti nel sito di lesione, promuovendo la produzione di collagene e altre componenti della MEC durante le fasi di rimodellamento. Inoltre, l'IGF-1 gioca un ruolo importante nella riduzione dei deficit funzionali associati all'infiammazione. Questi risultati sono stati evidenziati in studi condotti sul tendine di Achille di ratto, supportando il potenziale terapeutico dell'IGF-1 nella rigenerazione dei tendini.

Inoltre, è stato osservato che IGF-1 migliora il processo di guarigione stimolando la produzione di DNA, collagene e glicosaminoglicani. Altri studi condotti sia in vivo che in vitro hanno dimostrato le capacità di questo fatto di crescita nel ridurre il gonfiore e, allo stesso tempo, aumentare la proliferazione cellulare, la sintesi del collagene e il contenuto di DNA. [9][10]

3.2. Stimolazione meccanica

La stimolazione meccanica svolge un ruolo centrale nella guarigione e nel rimodellamento dei tendini. Poiché i tendini trasmettono forze dai muscoli alle ossa, le loro proprietà biomeccaniche sono essenziali per il recupero post-lesione. La mobilizzazione controllata dei tendini lesionati è ampiamente riconosciuta come un elemento fondamentale per migliorare gli esiti funzionali, anche se rimane ancora aperto il dibattito sul momento e sulla quantità di carico ideale. È stato dimostrato che un'assenza totale di carico durante la guarigione può compromettere le proprietà meccaniche del tessuto, portando a una diminuzione della resistenza e della flessibilità, mentre un carico eccessivo o troppo precoce può avere effetti dannosi, causando ulteriori lesioni o infiammazioni. Tuttavia, il carico progressivo e controllato contribuisce positivamente al rimodellamento dei tendini, promuovendo la sintesi di collagene e la proliferazione cellulare, oltre a limitare la risposta infiammatoria.

A livello cellulare, l'esposizione delle cellule tendinee a sollecitazioni meccaniche, sia statiche che cicliche, è stata associata a un incremento dell'espressione genica specifica per i tendini, come la proteina Scx (Scleraxis), e della sintesi di matrice extracellulare, migliorando così le proprietà funzionali del tessuto rigenerato. Questo fenomeno, osservato sia nei fibroblasti che nelle cellule staminali mesenchimali (MSC), sembra essere mediato da meccanismi biochimici complessi che coinvolgono percorsi di segnalazione come l'integrina e il TGF- β (Transforming Growth Factor- β , un fattore di crescita).

La stimolazione meccanica non solo ottimizza la guarigione naturale, ma è stata anche sfruttata per preconditionare costrutti ingegnerizzati del tessuto tendineo, migliorando così i risultati dopo l'impianto.

Recenti studi hanno mostrato che l'utilizzo di dispositivi innovativi come bioreattori meccanici o l'applicazione di tecniche di stimolazione non invasive, come gli ultrasuoni a bassa intensità o le onde d'urto, è efficace nel migliorare ulteriormente la qualità del tessuto riparato. Queste tecnologie promuovono l'attivazione cellulare e la produzione di fattori di crescita, accelerando i processi di guarigione e potenziando la generazione di tessuto tendineo. È stato osservato che la stimolazione meccanica è associata a un aumento della

produzione di DNA, collagene e glicosaminoglicani, favorendo una rigenerazione del tessuto tendineo più robusta e funzionale.

Inoltre, l'applicazione di carichi meccanici controllati è emersa come strategia promettente per ottimizzare l'integrazione dei costrutti impiantati. L'evidenza suggerisce che l'interazione tra il carico meccanico e la matrice extracellulare è cruciale per migliorare le caratteristiche meccaniche e istologiche del tendine guarito, favorendo il rimodellamento della matrice e l'allineamento delle fibrille di collagene. Pertanto, è fondamentale comprendere come le variabili meccaniche possano influenzare la guarigione dei tendini e la risposta ai trattamenti ingegnerizzati, per massimizzare i risultati clinici e garantire una riparazione ottimale. [9]

3.3. Nuovi metodi

Negli ultimi anni, l'ingegneria tissutale ha visto l'emergere di nuove tecnologie, come la biostampa e le nanotecnologie, che stanno trasformando il modo in cui vengono approcciati i processi di rigenerazione tissutale. Questi strumenti innovativi stanno aprendo nuove possibilità soprattutto nella rigenerazione dei tessuti tendinei, un campo in cui le tecniche tradizionali spesso non riescono a soddisfare le esigenze cliniche. La biostampa 3D, attraverso l'uso di cellule, biomateriali e fattori di crescita, permette la creazione di strutture complesse simili a quelle dei tendini naturali, migliorando la funzionalità e l'integrazione biologica. Allo stesso tempo, le nanotecnologie consentono di manipolare materiali su scala molecolare, facilitando la creazione di scaffold altamente funzionali e favorendo l'interazione cellulare. L'integrazione di queste tecnologie potrebbe rappresentare una svolta significativa per lo sviluppo di terapie rigenerative avanzate e per il trattamento delle lesioni tendinee. [10]

3.3.1. Biostampa

La biostampa è una tecnica avanzata di fabbricazione additiva che sfrutta tecnologie di stampa 3D per realizzare strutture complesse, utilizzando cellule, biomateriali e molecole bioattive. Questa metodologia consente di costruire modelli tridimensionali capaci di riprodurre l'architettura dei tessuti biologici. L'applicazione principale di questa tecnologia si riscontra nell'ingegneria tissutale e nella medicina rigenerativa, poiché offre la possibilità di creare tessuti artificiali o persino organi.

La biostampa offre notevoli vantaggi come la versatilità e l'accessibilità per non considerare la velocità e il volume di produzione. Lo svantaggio maggiore è la vitalità e la riduzione della funzione quando si viene esposti allo stress da taglio.

La biostampa 3D dei tendini, ad oggi, presenta ancora pochi studi, ma uno studio in vitro ha creato una struttura unitaria muscolare-tendinea complessa in 3D utilizzando la biostampa. In letteratura sono poi presenti diversi studi in vivo su animale che hanno mostrato un risultato positivo.

Il processo di biostampa tendinea 3D inizia con acquisizione dei dati, attraverso raggi X, tomografia computerizzata e tecniche di risonanza magnetica o con software computerizzati. Successivamente si seleziona il bioinchiostro in modo da garantire la biocompatibilità, stampabilità e le proprietà meccaniche. Si procede poi con la biostampa, dopo aver confermato la configurazione dei parametri, e infine attraverso la stimolazione fisica e chimica si verifica che le cellule creano dei legami e generano strutture e funzioni tessuto/organo naturale.

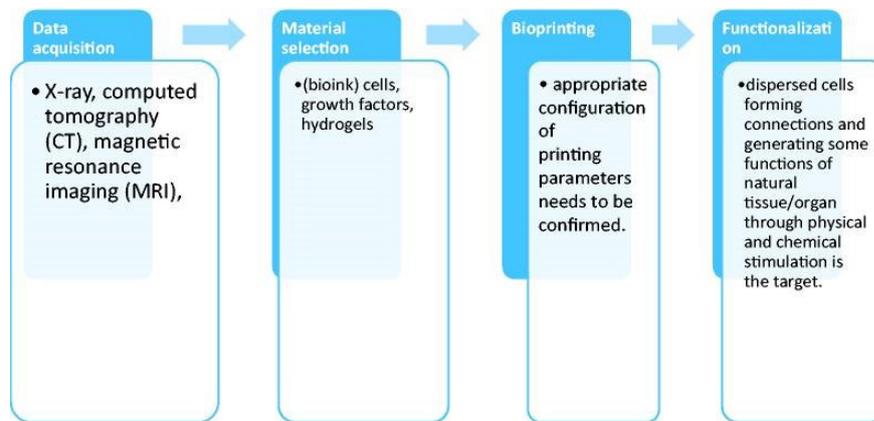


Figura 8

Il limite maggiore per la stampa 3D è la sua indipendenza dal tempo, quindi una creazione di tessuti non animati e quindi una maggiore difficoltà nell'imitazione di tessuti dinamici. Questi limiti sono superati dalla biostampa 4D, la quale utilizza materiali intelligenti che esposti ad uno stimolo esterno mostrano dei cambiamenti nelle proprietà fisiche o chimiche. Purtroppo la stampa 4D è ancora poco utilizzata, ma porterà ad uno sviluppo notevole nell'ortopedia. [10]

3.3.2. Nanotecnologie

La nanotecnologia viene definita dal National Science Foundation "la capacità di comprendere, controllare e manipolare la materia a livello di singoli atomi e molecole, nonché a livello "supramolecolare" che coinvolge gruppi di molecole (nell'intervallo da circa 0,1 a 100 nm) per creare materiali, dispositivi e sistemi con proprietà e funzioni fondamentalmente nuove a causa della loro piccola struttura".

La nanomedicina si sta rivelando un'opzione promettente nella rigenerazione e riparazione dei tendini, grazie alle proprietà uniche delle nanoparticelle, che consentono di migliorare il processo di guarigione, riducendo al contempo le adesioni post-operatorie.

Le nanofibre, come quelle elettrospinte a base di poli(caprolattone), hanno già mostrato risultati positivi in vari campi della rigenerazione dei tessuti, inclusi ossa, cartilagine, pelle, tendini e nervi. Tra le nanoparticelle più utilizzate, le nanoparticelle d'argento (AgNP) sono particolarmente apprezzate per le loro proprietà antimicrobiche e antiadesione, oltre a promuovere la proliferazione dei tenociti e la produzione di matrice extracellulare.

Un aspetto interessante della nanotecnologia è la possibilità di integrarla con terapie geniche: per esempio, plasmidi complessi con nanoparticelle sono stati utilizzati per modulare l'espressione genica e migliorare il processo di guarigione, riducendo ulteriormente le adesioni post-lesione. Questi sviluppi suggeriscono che la nanotecnologia rappresenta una componente fondamentale nelle tecniche avanzate di rigenerazione dei tendini. [10]

3.4. Limiti attuali e prospettive future

Il principale ostacolo allo sviluppo dell'ingegneria tissutale riguarda aspetti economici, pratici e la mancata ricerca traslazionale efficace, che potrebbe migliorare la collaborazione multidisciplinare. La ricerca traslazionale viene divisa in cinque fasi:

1. La prima fase consiste in attività di ricerca preliminare
2. La seconda fase permette di modellare nuove idee basandosi su studi condotti su esseri umani.
3. La terza fase prevede la creazione di linee guida umane e cliniche
4. La quarta fase, la ricerca viene applicata nella parte clinica
5. La quinta e ultima fase si occupa dell'analisi dei risultati sulla popolazione.

Molti progetti di ricerca non riescono a completare tutte le fasi. Tra gli ostacoli principali vi sono problematiche amministrative, come la carenza di volontari negli studi clinici, e la mancanza di competenze interdisciplinari già nelle prime fasi di ricerca, che non permettono l'ottenimento di risultati affidabili.

Un esempio rilevante è la biostampa, nonostante le sue grandi potenzialità, è ferma nelle fasi iniziali di studio. La stampa 3D richiede ancora approfondimenti in vivo e in vitro, tipici

della terza fase, mentre la stampa 4D è ancora in gran parte teorica, quindi ferma alla prima fase.

Per permettere lo sviluppo dell'ingegneria tissutale tendinea, è essenziale migliorare l'integrazione tra le varie discipline, per tradurre le teorie attuali in applicazioni pratiche e potenziare le strategie utilizzate. Il futuro di questa disciplina risiede in approccio combinato tra le diverse strategie, che includa terapia cellulare, fattori di crescita e scaffolds, e lo sviluppo delle nuove tecnologie, come biostampa e nanotecnologie.

Solo così sarà possibile rispondere alla crescente richiesta di un corretto ripristino dei tendini, sia dal punto di vista istologico che biomeccanico. [9][10]

4. APPROFONDIMENTO NEL CASO DEL TENDINE D'ACHILLE

Il tendine d'Achille è responsabile della flessione plantare, indispensabile per la deambulazione. Nonostante il tendine d'Achille è il tendine il più robusto e forte del nostro corpo la sua rottura di è molto frequente infatti il tasso di lesioni è stimato a 12 su 100'000 individui. Circa il 75% delle rotture del tendine d'Achille che colpiscono uomini tra i 30 e i 49 anni sono legate allo sport

4.1. ANATOMIA

Il tendine d'Achille, o tendine calcaneare, è il tendine più grande e più forte del corpo umano. Origina a metà del polpaccio, nel punto di giunzione tra il muscolo gastrocnemio e soleo, e termina nel calcagno.

Questi muscoli sono situati nella parte posteriore della gamba, il polpaccio. Quello più superficiale, il gastrocnemio, è un muscolo fusiforme composto da due capi: gemello mediale e gemello laterale. Più internamente si trova il soleo, muscolo piatto e pennato, che origina alla testa di tibia e perone. Gastrocnemio e soleo assieme compongono il tricipite sutura e sono collegati al calcagno dal tendine d'Achille.

Tramite la contrazione dei muscoli e collaborando assieme alla fascia plantare e alla muscolatura del piede, il tendine d'Achille è il principale responsabile della plantarflessione del piede. Svolge di conseguenza un ruolo fondamentale durante l'esecuzione di diversi movimenti come la deambulazione, la corsa, il salto e permette la stabilizzazione e la flessione plantare della caviglia



Figura 9

Il tendine d'Achille ha una lunghezza media di 15 cm e una larghezza media di 6,8 cm alla sua origine, per poi restringersi nella sezione centrale fino a 1,8 cm di media. Al punto di inserzione sulla superficie del calcaneo è di circa 3,4 cm. L'area di maggiore rottura è di 2-6 cm prossimale all'inserimento. [11][12]

4.2. BIOMECCANICA

Gli aspetti strutturali tendinei, come l'elasticità non lineare, la viscoelasticità e l'anisotropia determinano le proprietà biomeccaniche specifiche del tessuto.

La curva tensione-deformazione (*Figura 9*) riporta l'ansamento di diversi valori di tensione rispetto alla deformazione misurata.

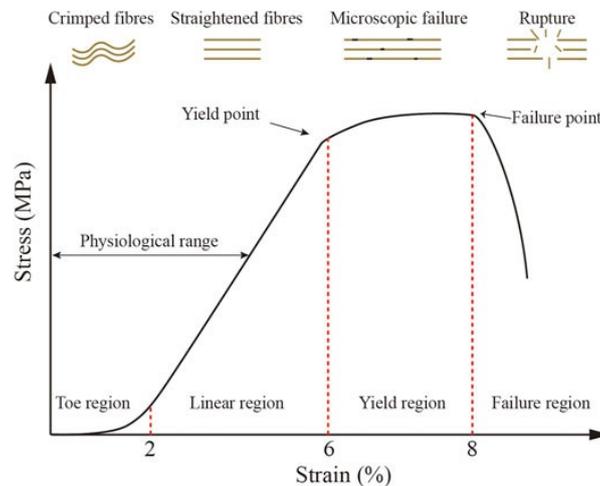


Figura 10

Come detto già nel paragrafo 1.3., la curva viene divisa in tre fasi distinte: Toe regioni, regione lineare e regione di cedimento.

La prima fase mostra le deformazioni tendinee a meno del 2%, in questa zona si riducono l'angolo di crimpature delle fibrille di collagene senza indurre un allungamento.

Nella regione lineare le fibrille si allungano fino ad una deformazione al massimo del 4%, il tendine in questa fase ha un comportamento elastico reversibile.

Alla fine di questa regione si trova la fase di cedimento, dove le fibre di collagene cominciano a scivolare l'una sull'altra e causare dei danni microstrutturali, provocando una deformazione permanente. Superata una deformazione dell'8% o superiore, si supera il limite fisiologico del tendine e viene rotto.

Durante il funzionamento, il tendine d'Achille può essere sottoposto a carichi fino a 110 Mpa.

Le proprietà elastiche del tendine variano con l'avanzare dell'età, implicando una diminuzione dello spessore e un aumento della rigidità. Gli stessi effetti li troviamo anche dopo uno stato di immobilizzazione e in caso di mancanza di attività fisica. Nei giovani e negli sportivi, invece, si ha una rigidità (modulo di Young ^{dato}) e uno stress di rottura più elevato.

Lo studio delle proprietà meccaniche può avvenire in vivo o in vitro. La maggior parte degli studi è avvenuta in vitro, su materiale derivante da cadavere. Questi studi hanno permesso

di svolgere prove a trazione, per analizzare i limiti di rottura dei tendini sotto diversi carichi e a diverse velocità di esecuzione. I risultati trovati sono:

- un modulo di Young: 1-2 GPa
- Limite di tensione massima: 100 Mpa
- Percentuale di deformazione effettiva: 4-10%

Studi in vivo, invece, permettono di misurare le forze espresse dal tendine d'Achille durante di diversi tipi di attività fisiche e i seguenti dati mostrano i gradi di produzione di forza del tendine:

- durante la camminata lenta 2,6 kN,
- durante il salto 3,8 kN
- durante la corsa 9 kN, circa 12 volte il peso corporeo.

Queste misure vengono prese mediante ecografia, ultrasuoni, risonanza magnetica e dinamometria. Vengono utilizzati per capire come variano le proprietà meccaniche sotto diverse condizioni, come l'invecchiamento, le tendinopatie e diversi metodi di allenamento. [13][16]

4.3. LESIONE E RIPARAZIONE TRADIZIONALE

Il tendine d'Achille è uno dei tendini con il tasso di lesione maggiore. Le cause della rottura del tendine sono diverse, come per esempio un evento traumatico, una ridotta o compromessa vascolarizzazione, errori negli allenamenti sportivi, per cause degenerative o all'età, oppure a microtraumi accumulativi. Il microtrauma altro non è che il risultato di uno stress non uniforme nel tendine causato da diversi contributi di forza da gastrocnemio e soleo che creano forze di attrito e danni localizzati alle fibrille di collagene portano ad una definitiva rottura.

Altri fattori di rischio che possono predisporre alla rottura dell'AT includono scarsa flessibilità e forza nella caviglia, superfici inadatte e dure alla corsa, conformazioni particolari del piede, come il piede cavo, o l'assunzione di farmaci, come corticosteroidi. Questi e altri sono fattori che portano ad una degenerazione della struttura tendinea e alla conseguente rottura.

La gestione delle lesioni del tendine può avvenire in modo conservativo o con un'operazione chirurgica questo dipende dalla gravità e dallo stato di salute del paziente. Il metodo conservativo consiste nell'immobilizzazione dell'arto per circa 60 giorni ed è preferibile in soggetti anziani. L'approccio chirurgico, invece, viene preferito e consigliato

dai medici se le condizioni di recupero del paziente sono favorevoli. Inoltre, questo approccio riduce i casi di recidività di lesione al tendine.

In ogni caso il tendine lesionato, anche con un adeguata terapia e riabilitazione presenterà una struttura morfologicamente e biomeccanicamente inferiore rispetto a quella del tendine sano. Per questo anche nel caso del tendine d'Achille si stanno studiando delle soluzioni di ingegneria tissutale per permettere un migliore recupero. [13][14][15]

4.4. INGEGNERIA TISSUTALE

L'ingegneria tissutale mira a ricostruire il tessuto del tendine d'Achille che si integri completamente con l'ambiente circostante e possieda proprietà funzionali e meccaniche paragonabili a quelle del tendine nativo. Questi approcci offrono il potenziale per ridurre la morbilità, migliorare le caratteristiche biomeccaniche del tessuto, oltre a risolvere problematiche economiche e relative alla disponibilità di materiali.

In seguito vengono analizzate le tre strategie principali, riportare anche nel capitolo precedente, applicate al tendine d'Achille. [15]

4.4.1. Scaffolds

Gli scaffolds sono strutture tridimensionali, la loro funzione è quella di prestarsi come modelli di supporto temporaneo per le cellule. Aiutano il processo di guarigione e permettono la formazione di un nuovo tessuto tendineo.

Uno scaffold ottimale deve avere la resistenza meccanica per consentire un carico immediato e integrarsi con il tessuto ospite e promette una buona biodegradazione. Gli scaffolds sono creati per imitare la formazione e la funzione dell'ECM del tessuto tendineo e generare interazioni cellulari che contribuiscano alla formazione del nuovo tessuto.

Uno studio condotto sul tendine d'Achille da Sun et al. (2018) utilizzando un modello di ratto con uno scaffold di collagene caricato SDF-1 α fabbricati da collagene di bovino di tipo I e III per la rigenerazione del tendine. I risultati hanno mostrato che, con questa strategia, il diametro della fibrilla di collagene è migliorato, inoltre ha facilitato l'espressione del collagene di tipo I e permesso un migliore recupero delle caratteristiche meccaniche del tendine d'Achille post intervento. [16]

4.4.2. Cellule

Il tendine d'Achille ha una limitata capacità di rigenerazione cellulare, a causa del suo scarso contenuto cellulare. Queste cellule sono responsabili per la sintesi dei componenti di ECM e della produzione di molecole attive che regolano i processi fisiologici. Per tanto l'ingegneria tissutale propone infiltrazioni di cellule staminali o, per una maggiore efficacia, l'integrazione delle cellule a scaffold. Le cellule staminali subiscono incorporazioni e proliferazione nel corpo ospite e possono promuovere la rigenerazione durante la guarigione del tendine.

Sono stati condotti diversi tipi di riparazioni su tendine d'Achille di ratti. Il primo gruppo ha subito una riparazione chirurgica standard, il secondo la riparazione è avvenuta con una sutura con iniezione di MSC e l'ultimo gruppo con una sutura caricata con MSC. I risultati mostrano che nella casistica del secondo e del terzo gruppo, entrambi i gruppi riparati con presenza di MSC si ottiene una forza di rottura finale significativamente maggiore rispetto al primo gruppo e una migliore manutenzione della forza e dell'istologia nel terzo gruppo.

Un altro studio condotto con TDSC, cellule staminali adulte derivanti dai tendini, applicate sul tendine d'Achille di coniglio ha dimostrato che queste cellule sono in grado di differenziarsi in adipociti, condrociti e osteociti in vitro e formare tessuti simili al tendine in vivo, permettendo una riparazione superiore sia dal punto di vista istologico che meccanico. [14][16]

4.4.3. Fattori di crescita

I fattori di crescita svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella riparazione del tessuto del tendine d'Achille. Infatti, controllano la proliferazione, la differenziazione e la deposizione in matrice delle cellule.

L'applicazione di IGF-1, fattore di crescita insulino-simile, al sito di infiammazione in un tendine di Achille di ratto ha dimostrato che IGF-1 era in grado di migliorare i deficit funzionali indotti dall'infiammazione, stimolando la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti nel sito di lesione. Successivamente, aumenta la sintesi di collagene, proteoglicani, ed altre strutture della ECM durante la fase di rimodellamento del tendine.

I benefici terapeutici dell'utilizzo di questa strategia hanno mostrato notevoli vantaggi nella regolazione del comportamento cellulare, quali il controllo della quantità e la permeabilità cellulare, inoltre ha dimostrato un'efficienza dei costi e del tempo impiegato. Ciononostante ci sono ancora sfide nel loro utilizzo. [9][16]

Le strategie appena analizzate per la riparazione del tendine d'Achille vengono utilizzate singolarmente o, per un miglior risultato, in combinazione.

Gli attuali studi hanno mostrato un miglior risultato per quanto riguarda il recupero delle proprietà biomeccaniche e istologiche post-lesione, ma ci sono ancora diverse sfide aperte, prima tra tutte una maggiore conduzione di studi clinici sull'uomo. Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sulla fattibilità di queste strategie per la rigenerazione del tendine d'Achille umano. Inoltre, devono essere sviluppati biomateriali più performanti per gli scaffolds, determinare la migliore fonte di cellule staminali e i fattori di crescita necessari per permettere all'ingegneria tissutale di avanzare nella ricerca. Il successo della rigenerazione del tendine d'Achille significherebbe una riduzione importante del carico medico e una migliore qualità della vita delle persone. [15]

5. CONCLUSIONI

Questa tesi ha fornito una panoramica sulla letteratura riguardante le innovazioni dell'ingegneria tissutale applicate alla riparazione tendinea, evidenziando i progressi recenti in questo campo e i limiti delle tecniche tradizionali. Il crescente interesse per approcci che possano migliorare la guarigione rispetto alla riparazione chirurgica convenzionale testimonia la necessità di soluzioni più efficaci e durature.

Inizialmente, è stata esaminata l'anatomia del tendine sano, con particolare attenzione alle sue proprietà biomeccaniche, elastiche e viscoelastiche, al fine di comprendere meglio il comportamento fisiologico del tendine e le implicazioni di eventuali lesioni. È stato poi analizzato come i tendini rispondono alle lesioni e i processi di guarigione spontanea, che spesso presentano limiti significativi, tra cui il mancato ripristino completo della struttura istologica e delle proprietà meccaniche originali.

L'ingegneria tissutale si pone come un approccio promettente per superare tali limiti, consentendo una rigenerazione del tessuto tendineo più vicina a quella nativa e riducendo i tassi di fallimento. Le tre principali strategie analizzate, ovvero l'utilizzo di scaffold, cellule e fattori di crescita, rappresentano i pilastri della ricerca in questo ambito. Gli scaffold hanno mostrato risultati promettenti, anche se la sfida risiede ancora nell'identificazione dei biomateriali più idonei. L'uso di cellule, attualmente la strategia più studiata, ha dimostrato un buon potenziale nella promozione della guarigione, mentre l'uso dei fattori di crescita è ancora in fase iniziale, ma con prospettive di sviluppo interessanti.

Oltre a queste, nuove tecnologie come la biostampa e le nanotecnologie aprono orizzonti ancora inesplorati, proponendo soluzioni che potrebbero superare i limiti attuali dell'ingegneria tissutale.

Nel capitolo finale è stato approfondito il caso del tendine di Achille, un esempio della sfida nella riparazione tendinea. La revisione di studi relativi all'applicazione dell'ingegneria tissutale su questo tendine ha evidenziato risultati incoraggianti, suggerendo la possibilità futura di una rigenerazione tendinea che ripristini la funzione meccanica e la istologia del tendine.

In conclusione, l'ingegneria tissutale rappresenta una frontiera cruciale nella medicina rigenerativa e nella riparazione tendinea. Sebbene vi siano ancora diverse sfide da affrontare, come l'ottimizzazione dei biomateriali e delle fonti cellulari, i risultati attuali suggeriscono un

potenziale significativo per migliorare le tecniche di riparazione e aprire nuove prospettive per la cura delle lesioni tendinee. Con un'organizzazione più strutturata della ricerca e il progresso delle tecnologie, è possibile immaginare un futuro in cui l'ingegneria tissutale diventi lo standard nella riparazione tendinea.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Appunti di Biomateriali 2023, Università degli Studi di Padova, professor Bagno A.
- [2] Lee M., Tendon Anatomy. Ottobre 2024. *Physiopedia*.
- [3] James H., Wang C. Mechanobiology of tendon. *J.Biomech*, 2006. Volume 39, Numero 9, pp 1563-1582. PMID: 16000201 DOI: 10.1016/j.jbiomech.2005.05.011
- [4] Evans T. Tendon Biomechanics. Ottobre 2024. *Physiopedia*.
- [5] Appunti di Meccanica dei Materiali 2024, Università degli Studi di Padova, professor Carniel E. L.
- [6] Jaiswal D., Yousman L., Neary M., Fernschild E., Zolnoski B., Ketabifar S., Rudralah S., Mazzocca A. D., Kumbar S. G. Tendon Tissue engineering: biomechanical considerations. *Biomeccanical Materials*, 2020. Volume 15, Numero 5. PMID: 32235051 DOI:10.1088/1748-605X/ab852f
- [7] Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanisms of tendon injury and repair. *J Orthop Res*. 2015 Jun;33(6):832-9. doi: 10.1002/jor.22806. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25641114; PMCID: PMC4418182.
- [8] Longo UG, Lamberti A, Petrillo S, Maffulli N, Denaro V. Scaffolds in tendon tissue engineering. *Stem Cells Int*. 2012; 2012:517165. doi: 10.1155/2012/517165. Epub 2011 Dec 11. PMID: 22190961; PMCID: PMC3236365.
- [9] Yang G, Rothrauff BB, Tuan RS. Tendon and ligament regeneration and repair: clinical relevance and developmental paradigm. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2013 Sep;99(3):203-222. doi: 10.1002/bdrc.21041. PMID: 24078497; PMCID: PMC4041869.
- [10] Makuku R, Werthel JD, Zanjani LO, Nabian MH, Tantuoyir MM. New frontiers of tendon augmentation technology in tissue engineering and regenerative medicine: a concise literature review. *J Int Med Res*. 2022 Aug;50(8):3000605221117212. doi: 10.1177/03000605221117212. PMID: 35983666; PMCID: PMC9393707.

- [11] Del Buono, A., Chan, O. & Maffulli, N. Achilles tendon: functional anatomy and novel emerging models of imaging classification. *International Orthopaedics (SICOT)* **37**, 715–721 (2013).
- [12] Doral, M.N., Alam, M., Bozkurt, M. *et al.* Functional anatomy of the Achilles tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **18**, 638–643 (2010).
- [13] Winnicki K., Ochala-Klos A., Rutowick B., Pekala P.A., Tomaszewski K.A. Functional anatomy, histology and biomechanics of the human Achilles tendon – A comprehensive review. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, May 2020. Volumer 229, 151461
- [14] Perrone V., Meg W., Esposito D. La riparazione della lesione del tendine d’Achille con artificiale (Poly-Tape). *Giornale italiano di ortopedia e traumatologia*, Agosto 2009. Volume 35 (4) p129-137.
- [15] DS Pillai, BS Dhinsa, WS Khan. *Tissue Engineering in Achilles Tendon Reconstruction; The Role of Stem Cells, Growth Factors and Scaffolds*. Bentham science publisher, 2017. Volume 12, Numero 6, pp-506-512(7)
- [16] Zhu S, He Z, Ji L, Zhang W, Tong Y, Luo J, Zhang Y, Li Y, Meng X, Bi Q. Advanced Nanofiber-Based Scaffolds for Achilles Tendon Regenerative Engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jun 30;10:897010. doi: 10.3389/fbioe.2022.897010. PMID: 35845401; PMCID: PMC9280267.