

SPERIMENTAZIONE SU MODELLO ANIMALE DI SOSTITUTI OSSEI IN MEDICINA TRASLAZIONALE

Aurelio Muttini

Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Teramo

Si può affermare che la sperimentazione su modelli animali sia necessaria nello studio dei sostituti ossei che possono essere dapprima sperimentati poi utilizzati nella pratica in medicina umana. Infatti è evidente che la possibilità di impiegare *in vivo* un sostituto osseo, benché studiato *in vitro*, è necessariamente una ipotesi che deve essere sperimentata su modelli animali per verificarne la ripetibilità. Il modello animale è estremamente importante in quanto è possibile riprodurre sperimentalmente numerose patologie che interessano il paziente umano.

Benché i roditori (conigli, ratti, topi) mantengano, tra gli animali da esperimento, un ruolo importante nello studio dei biomateriali, l'impiego di animali domestici di grossa mole (maiali, pecore) offre indubbi vantaggi in quanto queste specie mostrano un metabolismo basale, dimensioni e durata della vita molto più simili alle caratteristiche umane (1-5). Il modello animale, inoltre, offre la possibilità di eseguire determinazioni importanti nella verifica dei risultati dell'impianto, ad esempio quelle istologiche, immuno-istochimiche di diagnostica per immagini, non su un campione biotipico di piccole dimensioni e non rappresentativo dell'intero innesto, ma bensì su tutto l'impianto. Un sostituto osseo deve necessariamente essere un biomateriale, intendendo per biomateriale l'insieme dei materiali applicati a sistemi biologici e in particolare, materiali bioassorbibili e bioattivi. È noto che un biomateriale deve possedere caratteristiche di osteoinduzione, osteoconduzione e osteointegrazione. Per osteoinduzione si intende il processo per il quale viene indotta l'osteogenesi e implica il reclutamento di cellule immature che vengono stimulate al differenziamento in senso osteogenico (preosteoblasti) (6); il termine osteoconduzione invece indica la crescita dell'osso su di una superficie (6): una buona osteoconduzione è tipica di sostanze biocompatibili; infine per osteointegrazione intendiamo il grado di stabilità dell'ancoramento dell'impianto mediante il contatto diretto osso-impianto (6) ed è di particolare rilievo in implantologia craniofacciale. È noto che dopo il sangue l'osso è il secondo tessuto più trapiantato e che la necessità di ricorrere a un sostituto osseo nasce quando le capacità rigenerative dell'individuo sono insufficienti qualitativamente e quantitativamente o quando è necessaria una maggiore velocità. Le principali applicazioni dei sostituti ossei sono quindi le fratture con gravi perdite di sostanza, le pseudoartrosi, i ritardi di consolidazione, le artrodesi intersomatiche vertebrali e, in chirurgia odontoiatrica, il rialzo del pavimento del seno mascellare. Come già riportato la sperimentazione su modelli animali riveste particolare importanza in questi ambiti. La necessità di ricorrere a un sostituto osseo nasce quando le capacità rigenerative dell'individuo sono insufficienti qualitativamente e quantitativamente o quando è necessaria una maggiore velocità. Un innesto osseo è quindi uno *scaffold*, ovvero una "impalcatura" che dovrebbe guidare, accelerare e sostenere la rigenerazione ossea. Il requisito principale per uno *scaffold* è la biocompatibilità, intesa come mancata produzione di risposte tossiche, pericolose tumorigeniche o immunologiche negli organismi viventi (7). Non devono inoltre essere distrutti dall'infiammazione, devono reagire a una appropriata risposta dell'ospite e devono avere proprietà meccaniche quali la permeabilità, la stabilità, l'elasticità, la flessibilità e l'assorbibilità a una velocità congruente con la sostituzione del tessuto osseo.

Numerosi studi sono stati e vengono effettuati per confrontare le prestazioni dei sostituti ossei "tal quale" con quelle di sostituti ossei sui quali vengono "seminate" cellule staminali. È del tutto

ovvio che tra le cellule staminali più idonee a questo impiego vi sono le cellule staminali mesenchimali ovvero quelle cellule che, sottoposte *in vitro* a stimolazioni idonee, possono differenziare in senso osteogenico, condrogenico e adipogenico. Tra le varie sorgenti di cellule staminali si segnala la membrana amniotica le cui cellule uniscono a spiccate caratteristiche di staminalità e capacità differenziativa, la completa assenza di complicazioni etiche e di morbilità per il tessuto donatore, essendo la placenta stessa un materiale di scarto (8).

Benché il trapianto osseo sia considerato il miglior metodo nel rialzo del seno mascellare (9) il rischio di trasmissione di malattie con tecniche di allo-xenotrapianto, la limitata disponibilità di materiale e la morbilità per il sito donatore, hanno aumentato la richiesta di sostituti ossei sintetici. Fino a oggi, tuttavia, i sostituti sintetici necessitano di molto tempo per indurre una rigenerazione ossea sufficiente; le medesime considerazioni possono essere fatte per altri impieghi terapeutici degli impianti.

Per quanto concerne il modello animale recenti indagini confermano che la pecora può essere considerata la specie ideale per la sperimentazione di procedure chirurgiche di rialzo del pavimento del seno mascellare (10). Analogamente, anche per quanto concerne la sperimentazione su difetti ossei dello scheletro appendicolare o dei segmenti vertebrali, la specie ovina, per le sue caratteristiche di peso, di carico e di metabolismo osseo, associate agli indubbi vantaggi economici e gestionali rispetto ad altre specie può essere considerata ideale per la sperimentazione dei sostituti ossei.

Bibliografia

1. Wagner JL, Storb R. Preclinical large animal models for hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 1996;3(6):410-15.
2. Bruns J, Kampen J, Kahrs J, Plitz W. Achilles tendon rupture: experimental results on spontaneous repair in a sheep-model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000;8(6):364-69.
3. Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 2006;39(9):1563-582.
4. McCarty RC, Gronthos S, Zannettino AC, Foster BK, Xian CJ. Characterisation and developmental potential of ovine bone marrow derived mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2009;219(2):324-33.
5. Parker HG, Shearin AL, Ostrander EA. Man's best friend becomes biology's best in show: genome analyses in the domestic dog. *Annu Rev Genet* 2010;44:309-36.
6. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001;10:S96-101. Suppl. 2.
7. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2008;15:88-99.
8. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, *et al.* Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem Cells* 2008;26:300-11.
9. Berardinelli, P, Valbonetti L, Muttini A, *et al.* Role of amniotic fluid mesenchymal cells engineered onMgHA/collagen-based *scaffold* allotransplanted on an experimental animal study of sinus augmentation. *Clin Oral Investig* 2013;17:1661-675.
10. Valbonetti L, Berardinelli P, Scarano A, Piattelli A, Mattioli M, Barboni B, Vulpiani MP, Muttini A. Translational value of sheep as animal model to study sinus augmentation. *J Craniofac Surg* 2015;26(3):737-40.