

La 'biologizzazione' della tecnologia medica

Una nuova dimensione nel progresso del mercato dell'assistenza sanitaria del Futuro

The Biologisation of Medical Technology A New Dimension in Progress for the Health Care Market of the Future



H. HÄMMERLE

Megatrends in technology bring about changes in the world's economy. The megatrend of the 21st century will bring about vast changes in the world of health technologies, catalysed by major progress in the fields of biotechnology and nanotechnology. Boosting factors are the longer life span of people in the majority of industrialised countries together with the universal need to cut costs for health services. The main aim of new health technologies is to alleviate illness, get to the roots of health problems with new forms of treatment and to combat wear or degenerative diseases with regenerative medicine. The German Federal

Le megatendenze tecnologiche introducono cambiamenti nell'economia mondiale. La mega-tendenza più diffusa del XXI secolo permetterà di introdurre importanti cambiamenti nel mondo delle tecnologie sanitarie, catalizzate degli incommensurabili progressi a livello di biotecnologia e nanotecnologia. I fattori trainanti sono rappresentati dalla maggiore aspettativa di vita della popolazione nella stragrande maggioranza dei paesi industrializzati oltre che dalla necessità universale di tagliare i costi dell'assistenza sanitaria.

Le tecnologie per la salute dovrebbero come obiettivo principale alleviare le sofferenze, arrivare alle fonda-

menta e radici dei problemi sanitari proponendo nuove forme di terapie, combattere le malattie degenerative o croniche con una medicina rigenerativa. Il Ministero Federale dell'Istruzione e della Sanità tedesco ha recentemente svolto un sondaggio attraverso la partecipazione di un centinaio di esperti di industria, ricerca, università, cliniche ed ha identificato una serie di tendenze rivelatrici per quanto riguarda la tecnologia medica. A seconda del tipo di malattia studiata, è possibile aspettarsi un rapido progresso nelle terapie per i pazienti grazie alle recenti innovazioni introdotte, quali l'imaging funzionale, la telemedicina, le dia-

gnosi computerizzate e i piani terapeutici definiti con il supporto di sistemi intelligenti.

La tecnologia medica in particolare diventerà sempre più importante nell'ambito della medicina rigenerativa a livello delle più diffuse patologie oggi.

Questo settore offre nuovi metodi innovativi per il trattamento dei pazienti. Lo scorso anno il NMI (Natural and Medical Sciences Institute presso l'Università di Tübingen) di Reutlingen ha interpellato i 13 direttori clinici dell'Ospedale Universitario di Tübingen affinché completassero il questionario. Lo studio ha permesso di rilevare che le tecnologie rigenerative sono già applicate nel caso di quasi tutte le patologie. I direttori intervistati sono convinti che queste applicazioni offrano tecnologie chiave per le future terapie (**Grafico 1**). Nel mondo di domani, la medicina rigenerativa avrà un ruolo importante nella protezione della salute in generale, mantenendo in condizioni di funzionamento ottimali gli organi interni. Per capire come, segue una breve descrizione del processo alla base della rigenerazione biologica.

La ricerca sui biomateriali è un ottimo esempio del progresso compiuto in questo ambito così importante. Uno dei fondatori della ricerca sui biomateriali, D.F. Williams, definiva biomateriale ogni materiale non vivente che può essere utilizzato come dispositivo medico interagente con i sistemi biologici. La definizione è valida per numerosi ambiti medici: dagli occhi di vetro alle sostanze carrier per le cellule utilizzate per rigenerare i tessuti. Tutti questi materiali condividono un'importante caratteristica: devono essere biocompatibili.

Tutti gli organi del nostro corpo sono composti di cellule. Lo spazio tra le cellule detto interstizio contiene una

Ministry of Education and Research recently carried out a survey involving several hundred experts from industry, research, universities and clinics and identified a number of revealing trends in medical technology. Depending on the type of illness under study, rapid progress in the treatment of patients can be expected from innovations such as functional imaging, telemedicine, computer-based diagnoses and therapy plans drawn up with the aid of expert systems.

Medical technology, in particular, will become more and more important in the field of regenerative medicine when it comes to today's major types of diseases. The field offers innovative new methods of curing patients. Last year, the NMI (Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tuebingen) in Reutlingen asked 13 clinical directors from the University Hospital in Tübingen to complete a questionnaire. The study discovered that regenerative technologies are already being applied towards nearly all medical conditions. The interviewed directors are convinced that these applications represent key technologies for future forms of treatment (**Graph 1**). In tomorrow's world, regenerative medicine will play an important role in safeguarding our general health and in keeping up the good working order of our inner organs. To understand just how, a short description of the processes underlying biological re-generation is given below. Research on biomaterials is a good example of the progress now being made in this important field. One of the founders of biomaterial research, D.F. Williams, defined biomaterial as each non-viable material that can be used as a medical device interacting with biological systems. This defini-

tion covers a wide range of medical fields - from glass eyes to carrier substances for cells which are to be used to generate tissue replacements. All these materials must have one aspect in common: they have to be biocompatible.

All the body's organs are composed of cells. The space between cells - called the interstitium - contains a highly complex substance, the extracellular matrix (ECM). The ECM is composed of families of collagens, elastins, proteoglycans and glycoproteins (such as laminin and fibronectin). The chemical composition is just as varied as its functions. For a long time, it was thought that the ECM provided the cells with a scaffold for transmitting mechanical forces. However, first systematic experiments have shown that ECM has a decisive influence on how cells are differentiating to organ-specific cell types. Here, matrix molecules attach to specific receptors on the cell surface activating the release of signal cascades in the cytoplasm which cause specific gene expression in the cell nuclei. ECM also binds growth factors and influences the regeneration of tissue by encouraging the migration of cells. What can be expected from functional biomaterials depends on the molecular functions of the extracellular matrix. The concept of functional biomaterials is relatively new and is gaining fast in impetus due to the requirements arising from the field of regenerative medicine. The researchers' vision is to design biomaterials which can completely take over the tasks of the extracellular matrix. This is why researchers are concentrating on functional biomaterials with active components which can actually steer cell and tissue behaviour in the desired fashion. A basic scaffold is provided by natural mate-

GRAF. 1 ALLA FINE DEL 2008, NMI HA CHIESTO AD UNA SERIE DI DIRETTORI SELEZIONATI DI CLINICHE APPARTENENTI A DIVERSE SPECIALIZZAZIONI DI CITARE I SETTORI NEL QUADRO DELLA TECNOLOGIA MEDICA CON IL FUTURO PIÙ PROMETTENTE. FONTE: NMI

MALATTIE/ DISTURBI RELATIVI A	BioMEM S	IMAGING FUNZIONALE E CELLULARE BIOLOGICO	CHIRURGIA ED INTERVENTI MINIMAMENTE INVASIVI	DIAGNOSI COMPUTE- RIZZATA, PIANIFICAZIO- NE E SUPPORTO ALLA TERAPIA	E-HEALTH, TELEMEDICINA, NETWORKING	TECNOLOGIA MEDICA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA
Apparato circolatorio	4	4	6	2	5	7
Apparato digerente	n.s.	3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Apparato muscolo scheletrico	3	3	7	4	n.s.	11
Salute e comportamento mentale	1	n.s.	n.s.	2	n.s.	2
Tumori, nuove crescite	7	19	14	10	5	4
Apparato endocrino Nutrizione e metabolismo	5	4	2	4	4	5
Apparato respiratorio	3	3	3	4	1	4
Incidenti e intossicazione	n.s.	n.s.	2	3	3	n.s.
Sistema nervoso	9	3	n.s.	5	3	11
TOTALE	32	39	34	34	21	44

NUMERO DI CASI

n.s. non precisato

Tra i primi della graduatoria tra gli ambiti più promettenti citati dai direttori è possibile annoverare

1) Tecnologia medica per la medicina rigenerativa

Seguita da

2) Imaging funzionale e cellulare-biologico

3) Chirurgia ed interventi minimamente invasivi

4) Diagnosi computerizzata, pianificazione e supporto alla terapia.

Imaging e MIC sono stati citati con maggiore frequenza nella terapia tumorale mentre la medicina rigenerativa primeggia per quanto riguarda le malattie dell'apparato muscolo-scheletrico.

rials - such as animal skin or bones, crab shells and sea weed etc. - or researchers of the future can choose synthetic or recombinant materials such as peptide hydrogels or recombinant human collagen. Biochemists can link specific molecules to this basic scaffold to further influence the cell behaviour as required. Natural materials have certain built in advantages such as proteolytic degradability and bio-logical recognition functions (ligands for cell receptors) whereas synthetic or recombinant materials can be made to measure

sostanza altamente complessa, la matrice extracellulare (MEC). La MEC è composta da famiglie di collagene, elastine, proteoglicani e glicoproteine (ad esempio la laminina e la fibronectina). La sua composizione chimica è tanto varia quanto le sue complesse funzioni. Per molto tempo, si è ritenuto che la MEC fornisse alle cellule un supporto per la trasmissione delle forze meccaniche. Tuttavia i primi esperimenti sistematici hanno dimostrato che la MEC influenza in maniera decisa la modalità seguita dalle cellule per differenziarsi nei di-

versi tipi di cellule specifiche per i singoli organi. In questo caso le molecole della matrice si attaccano a specifici recettori sulla superficie cellulare attivando il rilascio di cascate di segnali nel citoplasma, che a sua volta sollecita una specifica espressione genica nel nucleo cellulare. La MEC si lega anche ai fattori della crescita e influenza la rigenerazione del tessuto incoraggiando la migrazione cellulare.

Le aspettative sui biomateriali funzionali dipendono dalle funzioni molecolari della matrice extracellulare. Il

GRAF. 1 AT THE END OF 2008, THE NMI ASKED SELECTED DIRECTORS OF CLINICS FROM VARIOUS BRANCHES TO NAME TOPICS FROM THE FIELD OF MEDICAL TECHNOLOGY WITH THE MOST PROMISING FUTURE. SOURCE: NMI

DISEASES/ DISORDERS PERTAINING TO	BioMEM S	FUNCTIONAL AND CELLBIOLOGICAL IMAGING	MINIMALLY INVASIVE SURGERY AND INTERVENTIONS	COMPUTER-BASED DIAGNOSIS, THERAPY PLANNING AND SUPPORT	E-HEALTH, TELEMEDICINE, NETWORKING	MEDICAL TECHNOLOGY FOR REGENERATIVE MEDICINE
<i>The circulatory system</i>	4	4	6	2	5	7
<i>The digestive system</i>	n.s.	3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<i>The musculoskeletal system</i>	3	3	7	4	n.s.	11
<i>Mental health and behaviour</i>	1	n.s.	n.s.	2	n.s.	2
<i>Tumours, new growths</i>	7	19	14	10	5	4
<i>Endocrines, nutrition and metabolism</i>	5	4	2	4	4	5
<i>The respiratory system</i>	3	3	3	4	1	4
<i>Injuries and toxication</i>	n.s.	n.s.	2	3	3	n.s.
<i>The nervous system</i>	9	3	n.s.	5	3	11
TOTALE	32	39	34	34	21	44

NUMBER OF NOMINATIONS

n.s. not specified

Top of the list of most promising topics rated by the directors are

- 1) Medical technology for regenerative medicine followed by
- 2) functional and cellbiological imaging
- 3) minimally-invasive surgery and intervention
- 4) computer-based diagnosis, therapy planning and support.

Imaging and MIC topics were named most often for treating tumours while regenerative medicine was top of the list for diseases of the musculoskeletal system.

concetto di biomateriali funzionali è relativamente nuovo e sta velocemente guadagnando terreno proprio sulla base delle necessità espresse dalla medicina rigenerativa.

I ricercatori vorrebbero progettare biomateriali che si sostituiscano completamente alla funzionalità della matrice extracellulare. Ecco perché si stanno concentrando sui biomateriali funzionali con componenti attivi che effettivamente possono guidare il comportamento cellulare e tessutale nella modalità richiesta. La struttura di base è garantita dai materiali

naturali ad esempio la pelle o le ossa animali, il carapace del granchio e le alghe, o simili oppure i ricercatori del futuro potranno scegliere materiali sintetici o ricombinanti come gli idrogel peptidici o il collagene umano ricombinante. I biochimici sono in grado di collegare molecole specifiche allo scheletro di base per influenzare ulteriormente il comportamento cellulare a seconda delle necessità. I materiali naturali presentano vantaggi propri quali la degradabilità proteolitica e funzioni di riconoscimento biologico (leganti dei recettori cellu-

according to the actual task on hand and are chemically defined. Following are some examples from current NMI research to show the paths research and application are presently taking in this field. They deal with functional biomaterials combined with cells to treat damage of articular cartilage and spinal discs and with the regeneration of peripheral nerves and blood vessels.

Regeneration of Articular Cartilage

About 5 million Germans have ar-

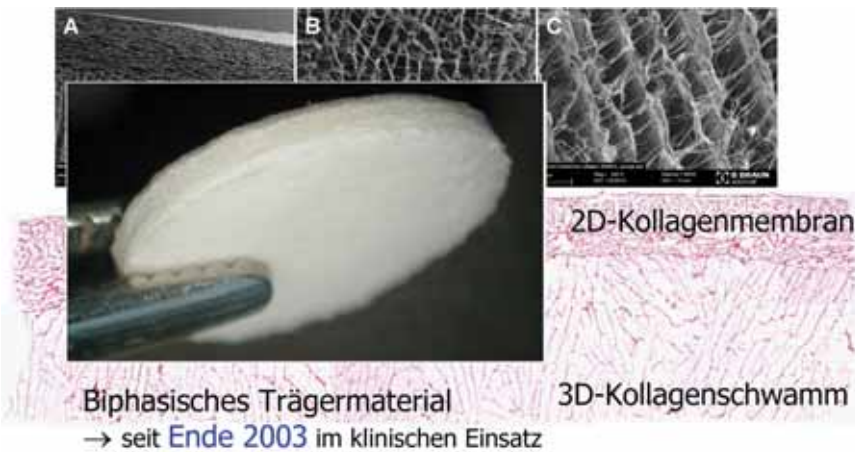


FIG. 1



FIG. 2

FIGURE 1, 2, 3, 4: NOVOCART®-3D È UNA SPUGNA A BASE DI COLLAGENE CON PORI APERTI SU CUI SONO SEMINATE LE CELLULE DEL PAZIENTE. IL CARRIER SU CUI SONO STATE SEMINATE LE CELLULE VIENE INVIATO AL MEDICO RICHIEDENTE ALL'INTERNO DI UN MEZZO DI TRASPORTO. IL MEDICO RIMUOVE L'IMPIANTO A FORMA DI DISCO CHE UTILizzerà POI PER COPRIRE L'AREA CARTILAGINEA DANNEGGIATE. IL METODO DEL COSIDDETTO "TRAPIANTO CELLULARE ASSISTITO DA MATRICE" (ICAM), UN ULTERIORE SVILUPPO DEL TCA, HA RIDOTTO LA LUNGHEZZA DELL'INTERVENTO E LA CO-MORBIDITÀ

throsis, with increasing numbers to be expected. Even only in Europe and USA, 350.000 knee prostheses are implanted every year due to problems with degenerative cartilage. Over the past years, a new therapy called autologous chondrocyte implantation (ACI) has become popular for treating cartilage damage induced by injuries.

A small piece of cartilage is taken to cultivate the patient's own cells. Two weeks later, the number of cells has increased in the laboratory from a few hundred thousand to some 10 millions, to treat cartilage damage of up to 10 square centimetres.

TETEC AG, a spin-off from NMI and the BG Clinics in Tübingen, has become market leader for ACI in Germany with NOVOCART®-3D, a three dimensional articular cartilage replacement. The number of operations using this product will exceed 1000 cases by the end of this year (Fig.1,2,3,4).

Now that cartilage transplantations for

lari) mentre i materiali sintetici o ricombinanti possono essere plasmati in base all'attività specifica che dovranno svolgere e sono chimicamente perfettamente definiti.

Segue una serie di esempi desunti dall'attuale ricerca del NMI che intende chiarire i percorsi della ricerca e le applicazioni attualmente implementate.

Si tratta sempre di biomateriali funzionali che combinati con le cellule permettono di trattare la cartilagine articolare e i dischi spinali oltre che di biomateriale che facilitano la rigenerazione dei nervi periferici e dei vasi sanguigni.

Rigenerazione della cartilagine articolare

Circa 5 milioni di tedeschi soffrono di artrosi, con previsioni addirittura peggiori per il futuro. Considerando semplicemente l'Europa e gli Stati Uniti, ogni anno sono impiantate oltre 350.000 protesi al ginocchio a causa di problemi legati alla degenera-

zione della cartilagine. Negli ultimi anni, una nuova terapia detta trapianto condrocitario autologo (TCA) è stata proposta per il trattamento dei danni cartilaginei indotti da incidenti. La terapia prevede il prelievo di una piccola porzione di cartilagine su cui coltivare le cellule proprie del paziente. Due settimane dopo, il numero di cellule in coltura passa da poche centinaia a oltre 10 milioni, cellule che saranno utilizzate per trattare un danno cartilagineo di soli 10 centimetri quadrati.

TETEC AG, uno spin-off di NMI e BG Clinics di Tübingen, sono diventati leader di mercato per il TCA in Germania con NOVOCART®-3D, un sostituto cartilagineo articolare tridimensionale. Il numero di interventi in cui sia previsto l'utilizzo di questo prodotto dovrebbe superare i 1000 entro la fine dell'anno.

Ora che i trapianti cartilaginei per trattare gli incidenti alle articolazioni del ginocchio sono pratica diffusa, i ricercatori stanno cercando di affrontare



FIG. 3



FIG. 4

FIGURE 1, 2, 3, 4: NOVOCART®-3D IS A COLLAGEN SPONGE WITH OPEN PORES INTO WHICH THE PATIENT'S CELLS ARE SEEDED. THE CELL-SEEDED CARRIER IS SENT TO THE ORDERING DOCTOR IN A TRANSPORT VESSEL. THE DOCTOR TAKES OUT THE DISC-SHAPED IMPLANT WHICH HE THEN USES TO COVER THE DAMAGED CARTILAGE AREA. THIS METHOD OF SO-CALLED "MATRIX-ASSISTED CELL IMPLANTATION" (MACI), A FURTHER DEVELOPMENT OF ACI, HAS REDUCED THE LENGTH OF OPERATIONS AND MINIMISED THE COMORBIDITY

treating injuries to knee joints have been successfully established, researchers are tackling the problem of therapies for degenerative (arthrotic) cartilage defects. Success in such cases depends very much on the quality of the cells harvested from the diseased cartilage tissue and on the biomaterial itself. Our studies have shown that the quality of cells isolated from arthritic cartilage tissue is - after cultivation in the laboratory - not significantly poorer than that of cells from otherwise healthy joints (aside from the injury) used for ACI.

This means that sources of cells to regenerate cartilage are readily available so that nothing stands in the way of further research and development.

Even if the surrounding tissue has negative influences, functional bio-

il problema delle terapie dei difetti cartilaginei degenerativi (artrosici). Il successo in questi casi dipende molto dalla qualità delle cellule coltivate a partire dal tessuto cartilagineo malato e dal biomateriale stesso. I nostri studi hanno dimostrato che la qualità delle cellule isolate dal tessuto cartilagineo artritico non risulta essere dopo coltivazione in laboratorio - particolarmente inferiore rispetto alla qualità delle cellule di articolazioni sane (lontane dalla zona interessata dall'incidente) utilizzate per il TCA. Questo significa che le fonti cellulari per la rigenerazione cartilaginea sono prontamente disponibili, per cui nulla ostacola un'ulteriore ricerca e sviluppo.

Anche se il tessuto circostante ha influenze negative, i biomateriali funzionali possono ovviare a tale problema rilasciando fattori biologicamente attivi nel corso del processo di degrado nel corpo del paziente, cioè combattendo l'infiammazione. In altre parole, i pazienti che soffrono di artro-

FIGURA 5: QUANDO UN DISCO SI SPOTA, IL NUCLEO ACQUOSO DELLA CONSISTENZA DEL GEL VIENE ESPULSO CON UN DIFETTO NELL'ANELLO FIBROSO ESTERNO E PREME CONTRO I NERVI CIRCOSTANTI.

WHEN A DISC SLIPS, THE AQUEOUS GEL-LIKE CORE IS EJECTED OUT THROUGH A DEFECT IN THE SURROUNDING RING OF FIBROUS TISSUE AND PRESSES ON THE SURROUNDING NERVES.



materials can cope with those by releasing biologically active factors during the degradation process in the patient's body, e.g. to combat inflammation. In other words, patients suffering from arthrosis due to old-age may now be treated and join the others already benefitting from ACI.

Regeneration of Intervertebral Discs

The German economy incurred a loss of more than 48.96 billion euros for direct and indirect back pain-related expenditures, which equates 2.2% of the German GDP (European Journal of Pain 13 (2009) 280-286). The most frequent cause of back pain is degeneration of the intervertebral disc.

The intervertebral disc is a cartilage tissue which differs considerably from articular cartilage regarding its function.

One consequence is the difference in the composition of the extracellular matrix. The Intervertebral disc is made up of an inner section of aqueous gel-like consistency surrounded by a ring of fibrous tissue.

The inner section contains a lot of water and acts like a cushion. Under pressure, the gel distributes the water evenly onto the ring of fibrous tissue which reacts by exerting a counteracting force.

This protects the adjacent vertebrae from harm.

With advancing age, tissue defects and degeneration of the Intervertebral discs become more and more frequent causing back pain so that increasing numbers of the world's population will be looking to scientists and doctors for relief (Figure 5).

A cell therapy for the regeneration of damaged tissue is to be established in order to be able to treat disturbances in function as well as sources of



FIG. 6

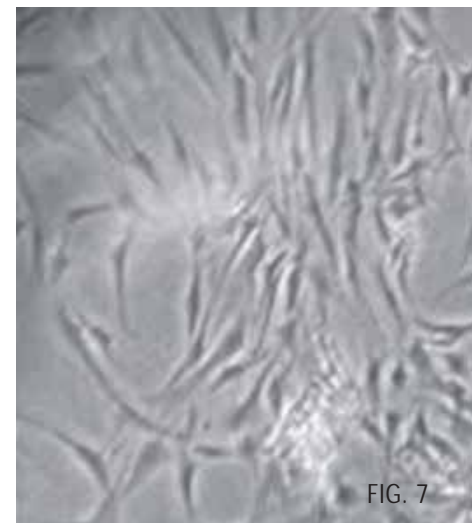


FIG. 7

FIGURA 6, 7, 8, 9: E' POSSIBILE COLTIVARE LE CELLULE DAL TESSUTO GELATINOSO DI UN DISCO ESPULSO (6) COLTIVATO IN COLTURE CELLULARI (7). LE CELLULE SONO POI INIETTATE NEL DISCO INTERVERTEBRALE CON UN BIOMATERIALE LIQUIDO POLIMERIZZANTE (8). IL GEL FORNISCE ALLE CELLULE IL SUPPORTO PER SINTETIZZARE LA LORO MATRICE, CHE SOSTITUISCE IL BIOMATERIALE NEL GIRO DI POCHÉ SETTIMANE (9).

si a causa dell'invecchiamento potrebbero oggi essere trattati e avere gli stessi benefici dei pazienti che hanno subito un incidente con TCA.

Rigenerazione dei dischi intervertebrali

L'economia tedesca ha subito una perdita superiore a 48,96 miliardi di euro a causa delle spese correlate direttamente o indirettamente con il mal di schiena, una cifra che corrisponde in parole povere al 2.2% del PIL tedesco (European Journal of Pain 13 (2009) 280-286). La causa più frequente del mal di schiena è da attribuirsi alla degenerazione dei dischi intervertebrali. Il disco intervertebrale è un tessuto cartilagineo molto diverso dalla cartilagine articolare in termini di funzionalità. Infatti, presenta una diversa composizione della matrice extracellulare. Il disco intervertebrale è composto da una sezione interna dalla consistenza acquosa simile al gel, circondato da un anello di tessuto fibroso. La sezio-

ne interna contiene molta acqua e agisce da ammortizzatore. Sotto pressione il gel distribuisce equamente acqua all'anello di tessuto fibroso che reagisce esercitando una forza contraria. In questo modo protegge la vertebra circostante evitando che si danneggi. Con l'aumentare dell'età, difetti cellulari e degenerazioni dei dischi intervertebrali sono sempre più frequenti, accompagnati da mal di schiena tanto che un numero sempre maggiore di persone in tutto il mondo si rivolge a scienziati e medici affinché le loro sofferenze siano alleviate (Figura 5).

Deve essere implementata una terapia cellulare per la rigenerazione del tessuto danneggiato per poter trattare disturbi a livello di funzionalità così come le fonti del dolore sin dalle origini. Per farlo, sono isolate cellule discali dal disco espulso che dopo essere state coltivate in colture cellulari sono immediatamente iniettate nel nucleo del disco insieme ad un biomateriale di ancoraggio.



FIG. 8

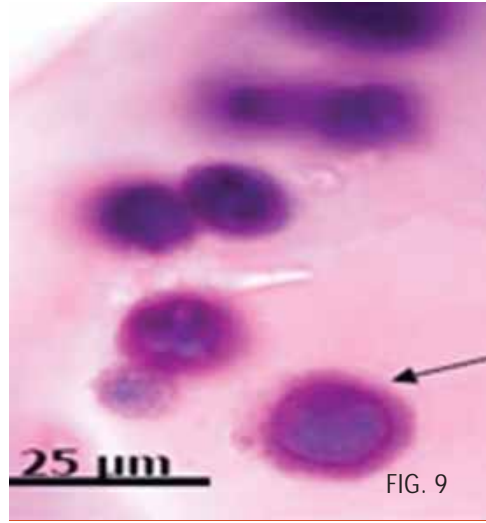


FIG. 9

FIGURE 6, 7, 8, 9: CELLS CAN BE HARVESTED FROM THE GELOUS TISSUE OF A SLIPPED DISC (6) AND CULTIVATED IN CELL CULTURES (7). THE CELLS ARE THEN INJECTED INTO THE INTERVERTEBRAL DISC IN A LIQUID POLYMERIZING BIOMATERIAL (8). THE GEL PROVIDES CELLS WITH A BASIS TO SYNTHESISE THEIR OWN MATRIX WHICH REPLACES THE BIOMATERIAL WITHIN A FEW WEEKS (9).

Nel giro di qualche minuto il materiale assume la consistenza di un idrogel in cui le cellule sintetizzano una matrice specifica del disco e gradualmente sostituiscono il biomateriale (Figura 6,7,8,9).

Alla fine del 2008, TETEC AG ha ottenuto la licenza per produrre il carrier cellulare che è stato sviluppato insieme da NMI e TETEC AG con la collaborazione delle Orthopaedic University Clinics di Tübingen e Heidelberg. Un primo round di pazienti sarà sottoposto a studi clinici in questa direzione nei prossimi mesi.

La rigenerazione dei nervi

In tutto il mondo oltre 100.000 pazienti con affezione nervosa periferica si sottopongono a neurochirurgia ogni anno. Hanno una buona chance di riprendersi visto che i nervi periferici potenzialmente sono in grado di rigenerarsi. Tuttavia la rigenerazione non è possibile se mancano tratti nervosi. Oggi fibre cave possono essere

impiantate per colmare questi vuoti (10). I nervi potranno crescere al di sopra di tali fibre e rinnovare il tessuto originale, cioè ad esempio un muscolo di un braccio.

Dopo un lasso di tempo definito, la fibra cava viene assorbita per cui non rimane alcun corpo estraneo nel corpo del paziente. Attualmente però è possibile trattare solo difetti minimi, di lunghezza variabile da uno a due centimetri con gli impianti di nervi già concessi in licenza che per ora presentano una struttura particolarmente semplice (Figura 10).

Saranno seguite due strategie essenziali per lo sviluppo della prossima generazione di impianti. Prima di tutto la rapida vascolarizzazione della periferia dell'impianto dovrebbe fornire al nervo che si sta rigenerando tutte le sostanze nutritive trasportate dal sangue così come l'ossigeno rendendo possibile la rigenerazione anche di difetti di lunghezza superiore. In secondo luogo le diverse centinaia di fibre nervose che si stan-

pano a loro radici.

To do so, disc cells isolated from the slipped disc are cultivated in cell cultures then injected into the disc core soon after with an anchoring biomaterial.

Within minutes this material becomes a hydrogel in which cells synthesize a disc-specific matrix and gradually replace the biomaterial. (Figure 6,7,8,9)

At the end of 2008, TETEC AG was granted permission to produce such a cell-carrying device which was developed by NMI and TETEC AG together with the Orthopaedic University Clinics of Tübingen and Heidelberg. A first round of patients is being treated in clinical studies coming months.

The Regeneration of Nerves

Worldwide, over 100,000 patients with peripheral nerve injury must undergo neurosurgery every year. They stand a good chance of recovery as peripheral nerves have the potential to regenerate. However, regeneration is not possible if parts of the nerve tract are missing. Now, hollow fibres can be implanted to bridge these gaps (10). The nerves may grow across those bridges and re-innovate the original tissue, e.g. an arm muscle. After a defined period of time, the hollow fibre is absorbed so that nothing foreign remains in the patient's body.

At present, however, only short defects from one to two centimetres can be treated with the already licensed nerve implants which are - as yet - of a very simple structure (Figure 10). Two strategies will be followed for the development of the next generation of implants.

First of all, rapid vascularisation in the implant periphery should provide

the regenerating nerve with blood-borne nutrients and oxygen making the regeneration of longer defects possible.

Secondly, the several thousand regenerating nerve fibres - so-called axons - are to be guided through the implant for uni-directional growth to achieve a faster connection with damaged nerve tracts (Figure 11).

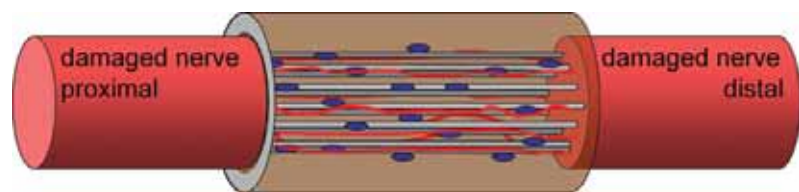
Based on a modified three-dimensional biomatrix, our Institute, in partnership with Gelita AG from Eberbach near Heidelberg, was already successful in identifying an implant material with good vascularization properties which is therefore especially suitable for integration in a nerve implant. Progress has also been made with regard to the second approach.

Hundreds of micro-structured polymer filaments can now be drawn through the implanted hollow fibre and glia cells then settle on the filaments in long chains.

The highly ordered chains improve the growth of axons. These research projects, which are carried out jointly with several partners such as the University Hospital Tübingen and the Occupational Trauma Clinic (Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik) in Tübingen together with experts in materials sciences from the Institute for Textile Research in Denkendorf, could very possibly soon lead to new therapy approaches perhaps even for damage which has been untreatable to the present day such as e.g. nerve damage following prostate cancer operations. These few examples highlight the importance of functional biomaterials. However, before they can be sold on the market, they must be licensed by the responsible authorities. Biomaterials without cell parts are classified in Germany as class 3 me-

FIGURA 10: SCHEMA DI UN SUPPORTO NERVOSO. LE FIBRE NERVOSE DALLE CELLULE NERVOSE CHE SI TROVANO DIETRO I GANGLI ORIGINALI DEL MIDOLLO INTERVERTEBRALE CRESCONO AL DI SOPRA DI UN MONCONE NERVOSO PROSSIMALE DANNEGGIATO GUIDATI ATTRAVERSO LE STRUTTURE IMPIANTATE AGLI ORGANI E MUSCOLI RICHIESTI IN PERIFERIA.

DIAGRAM OF A NERVE GUARD RAIL. NERVE FIBRES FROM NERVE CELLS LOCATED IN THE BEHIND ROOT GANGLIA OF THE INTERVERTEBRAL MARROW GROW OVER THE DAMAGED PROXIMAL NERVE STUMP GUIDED THROUGH IMPLANT STRUCTURES TO THE REQUIRED ORGANS AND MUSCLES IN THE PERIPHERY



no rigenerando - i cosiddetti assoni - dovranno essere guidate attraverso l'impianto per garantire una crescita uni-direzionale per velocizzare il collegamento con i tratti nervosi danneggiati (**Figura 11**).

Partendo da una biomatrice modificata tridimensionale, il nostro Istituto, in partnership con Gelita AG di Eberbach in prossimità di Heidelberg, è riuscito ad identificare con successo un materiale per impianti con buone proprietà di vascolarizzazione che quindi risulta particolarmente adatto per essere integrato nell'impianto nervoso.

Sono stati fatti passi da gigante anche per quanto riguarda il secondo approccio. Centinaia di filamenti polimerici microstrutturati possono essere fatti scorrere all'interno della fibra cava impiantata, con le cellule dei gangli che si fissano ai filamenti in catene lunghe. Queste catene altamente ordinate migliorano la crescita assonica. Tali progetti di ricerca che sono stati sviluppati congiunta-

mente con partner diversi tra cui l'University Hospital Tübingen e l'Occupational Trauma Clinic (Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik) di Tübingen insieme con esperti nelle scienze dei materiali dell'Institute for Textile Research di Denkendorf, potrebbero ben presto sfociare in nuovi approcci terapeutici, forse anche per danni che attualmente non sono trattabili, quali ad esempio i danni cellulari in seguito ad interventi per carcinoma prostatico. E' evidente come questi pochi esempi evidenzino l'importanza dei biomateriali funzionali. Tuttavia, prima che possano essere venduti sul mercato, devono essere approvati dalle autorità competenti. I biomateriali senza porzioni cellulari sono classificati in Germania come dispositivi di classe 3, la cui approvazione si conforma con la medesima legislazione dei dispositivi medici. Il Federal Institute for Drugs and Medical Devices valuta tutte le richieste. Se i biomateriali sono combinati con le

cellule, sono classificati come farmaci nella categoria prodotti medici per terapie avanzate o ATMP. Tali farmaci potranno essere approvati da EMEA a Londra a partire del 2012 conformemente alla procedura di approvazione europea. In questo modo sarà possibile garantire la massima sicurezza del prodotto per tutte le parti in causa.

Alla fine i biomateriali risulteranno utili non solo per i pazienti ma per l'intero sistema di assistenza sanitaria perché questi materiali intelligenti migliorano le possibilità offerte ai pazienti di poter recuperare in maniera permanente, alla fine quindi tagliando i costi.

Il mercato sanitario globale dipenderà sempre di più da terapie innovative compresa la medicina rigenerativa, tanto che i biomateriali funzionali insieme alle tecniche cellulari e tessutali entreranno a giusto titolo a far parte delle più importanti e eccitanti tecnologie chiave del futuro.

Prof. Dr. Hugo Hämmerle
Biologist

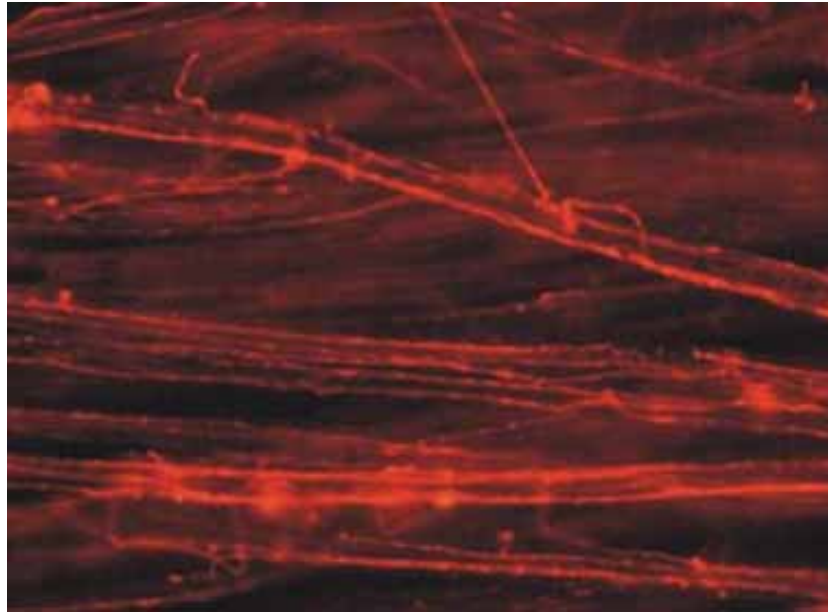
Managing Director of NMI Natural and Medical Institute at the University of Tübingen

Reutlingen, Germany

Professor at the Faculty of Medicine, University of Tuebingen, Germany

FIGURA 11: COLTURE CELLULARI DI CELLULE NERVOSA LE CUI FIBRE CRESCONO LUNGO STRUTTURE GUIDA..

CELL CULTURES OF NERVE CELLS WHOSE FIBRES ARE GROWING ALONG GUIDING STRUCTURES



dical devices whose approval is governed by the law for medical devices. The Federal Institute for Drugs and Medical Devices processes all applications. If biomaterials are combined with cells, they are classified as parts of drugs in the category of advanced therapy medicinal products or ATMP.

Such drugs must be licenced by EMEA in London from 2012 under the European approval procedure. This will ensure product safety for all involved. In the end, biomaterials will pay off not only for patients but also

for the entire health system as a whole because these intelligent materials improve a patient's chance of permanent recovery, thus cutting costs. The global health market will depend more and more on innovative treatments involving regenerative medicine so that functional biomaterials in combination with cell and tissue techniques have rapidly become one of the most important and exciting key technologies of the future.

Curriculum vitae Hugo Hämmerle

2008 - present Managing Director of NMI, Reutlingen, Germany

2004 - present Honorary Professor at the Faculty of Medicine, University of Tuebingen, Germany

1998-2008 Deputy Managing Director of NMI, Reutlingen, Germany

1997-1998 Head of Life Sciences department at NMI Reutlingen, Germany

1994 Visiting research scientist and assistant professor at Rush Presbyterian St. Luke's Medical Center, Chicago, USA,

1987-1997 Research scientist at NMI, Reutlingen, Germany

1987 Ph. D. in biochemistry at the Institute of Physiological Chemistry, University Tuebingen, Germany

Thesis: "Growth and Differentiation of Arterial Smooth Muscle Cell During Atherosclerosis and in Cell Cultures"

1982-1987 Research scientist at the Institute of Physiology I, University Tuebingen, Germany

1982 Diploma thesis at the Institute of Physical Chemistry, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

1978-1982 Study of biology and chemistry at the University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

1974-1978 Technician at the Genetics Institute, Department of Cell Biology and Virology, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany