

Innovative strategies for tendon and ligament regeneration: exploring the potentiality of bioactive materials in restoring musculoskeletal function



Francesca Romano

francesca.romano13@unipa.it
fraromano@fondazionerimed.com

Musculoskeletal tissue engineering

Concept

Tendons and ligaments (T/L) injuries represent about 50% of musculoskeletal injuries worldwide ⁽¹⁾, with an increasing trend due to growing sports activities, and population aging. Nowadays, T/L injuries are treated by surgical approaches, which fail to ensure appropriate biocompatibility, and mechanical resistance. Luckily, tissue engineering (TE)-based approaches relying on scaffolds mimicking native tissues offer promising alternatives. Hence, the goal of this research is to biofabricate advanced 3D scaffolds mimicking either the microarchitecture, and the mechanical strength of native tendons/ligaments. To achieve this, different biofabrication approaches will be applied, and several chemical-physical, morphological, and biological characterizations will be employed as support.

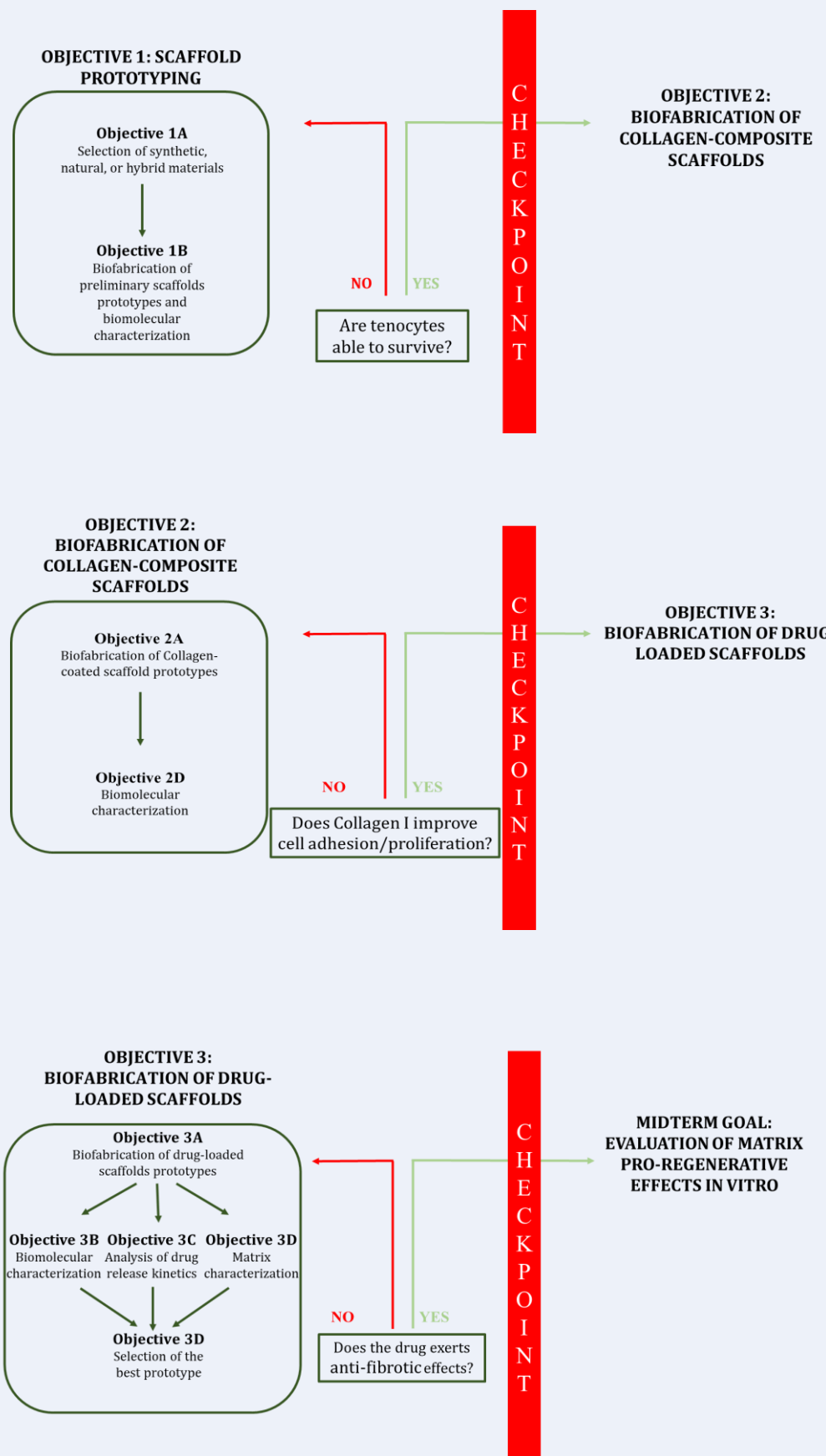
Scientific approach

The most promising materials used in tendon tissue engineering (TTE) will be preliminarily screened through an extensive literature review. Then, a small group of them will be selected (considering synthetic, natural, or hybrid materials), and used for the scaffold prototyping through different biofabrication techniques. Prototypes will be coated with type I collagen, a key component of the tendon extracellular matrix (ECM) that is expected to enhance the overall biocompatibility. Recognizing the potential of antifibrotic drugs in reducing scar tissue formation, the study will investigate the role of drug-delivering scaffolds in the inhibition of inflammatory and fibrotic responses in tenocytes. A smart combination of different characterization methods to analyze scaffold morphology, mechanical properties and *in vitro* cell behavior will be required for a successful regeneration. Based on this comprehensive analysis, the most suitable prototype for T/L application will be selected.

Research objectives

This project will focus on the biofabrication of a tendon-like scaffold cellularized with tenocytes (either from pig tendinous tissues or human-derived). Specifically, we will perform biomolecular characterization based on tendon-related markers, and a comprehensive mechanical characterization to assess the scaffold's strength and fatigue resistance under physiological conditions.

The midterm goal is the creation of an *in vitro* model to work as a bench test for the study of tendon injury repair.



(1) Kane SF, Olewinski LH, Tamminga KS. Management of Chronic Tendon Injuries. Am Fam Physician. 2019 Aug 1;100(3):147-157. PMID: 31361101



Concetto

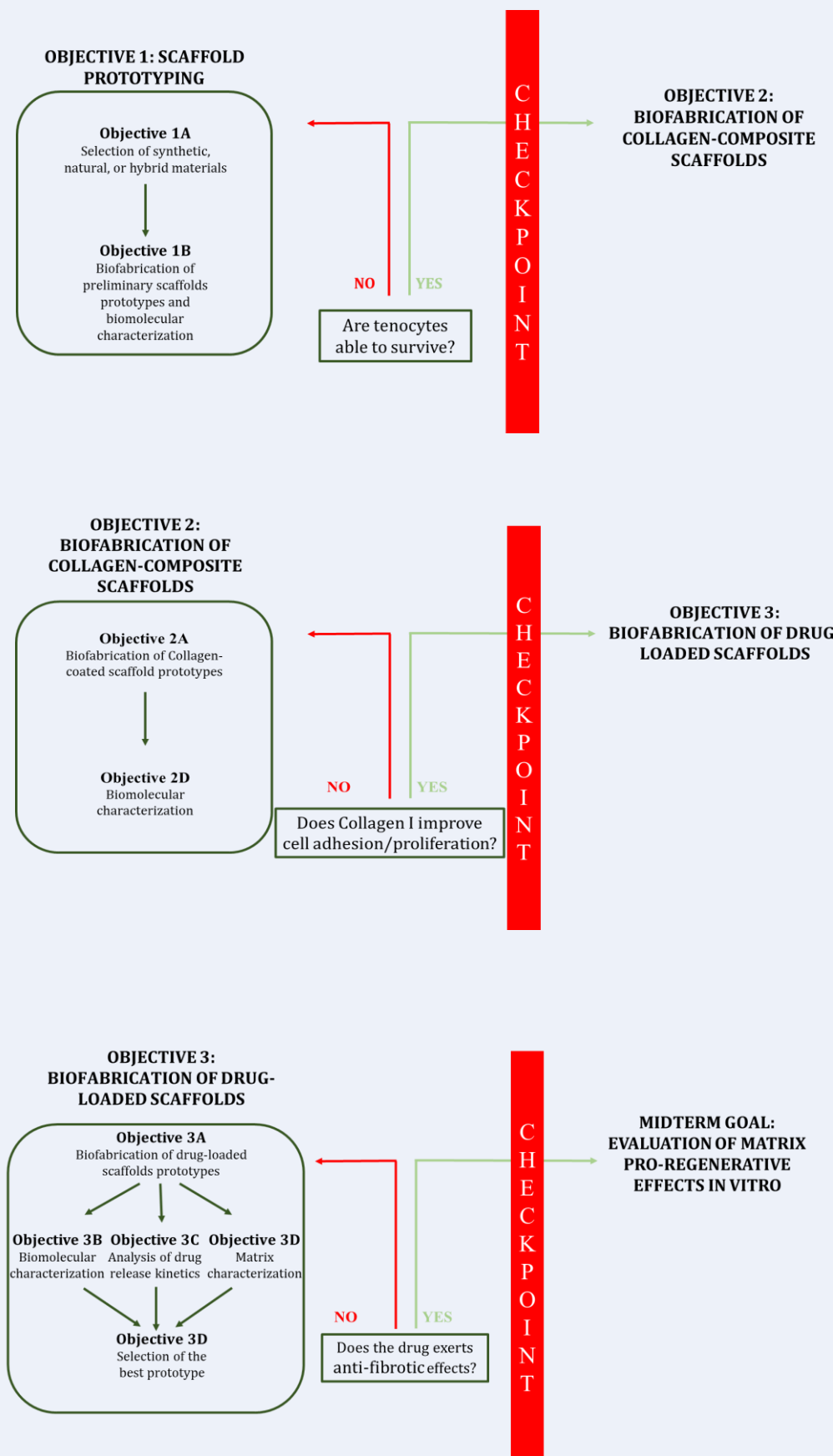
Le lesioni di tendini e legamenti (T/L) rappresentano circa il 50% delle lesioni muscolo-scheletriche in tutto il mondo (1), con una tendenza in aumento a causa delle crescenti attività sportive e dell'invecchiamento della popolazione. Attualmente, queste lesioni sono trattate con approcci chirurgici, che non riescono a garantire un'adeguata biocompatibilità e resistenza meccanica. Fortunatamente, gli approcci basati sull'ingegneria tissutale (TE), che si basano su scaffold che imitano i tessuti nativi, offrono un'alternativa promettente. L'obiettivo di questa ricerca è quindi quello di biofabbricare scaffold 3D avanzati che imitino la microarchitettura e la resistenza meccanica dei tendini/legamenti nativi. Per raggiungere questo obiettivo, saranno applicati diversi approcci di biofabbricazione e saranno impiegate diverse caratterizzazioni chimico-fisiche, morfologiche e biologiche a supporto.

Approccio scientifico

I materiali più promettenti usati nell'ingegneria del tessuto tendineo (TTE) saranno selezionati mediante una revisione sistematica della letteratura. Un sottoinsieme ristretto di materiali (sintetici, naturali o ibridi) verrà selezionato e utilizzato per la prototipazione dello scaffold mediante diverse tecniche di fabbricazione. I prototipi saranno rivestiti con Collagene I, un componente chiave della ECM del tendine. Riconoscendo il potenziale dei farmaci antifibrotici nel ridurre la formazione di tessuto cicatriziale, questo studio esaminerà l'impatto di scaffold coniugati con tali farmaci sull'inibizione delle risposte infiammatorie e fibrotiche nei tenociti. Una combinazione mirata di metodi di caratterizzazione sarà fondamentale per valutare la morfologia dello scaffold, le sue proprietà meccaniche e il comportamento cellulare *in vitro*, al fine di favorire una rigenerazione tissutale efficace. Al termine di questa analisi, verrà selezionato il prototipo più idoneo per l'applicazione.

Obiettivi

Lo studio si focalizzerà sulla biofabbricazione di uno scaffold cellularizzato con tenociti derivanti da tessuti tendinei sia suini che umani. Lo scaffold verrà sottoposto ad una caratterizzazione biomolecolare completa, basata su marcatori tendinei, e ad una valutazione meccanica per determinare la sua resistenza in condizioni fisiologiche. L'obiettivo a medio termine è quello di creare un modello *in vitro* da utilizzare per lo studio della riparazione delle lesioni tendinee.



(1) Kane SF, Olewinski LH, Tamminga KS. Management of Chronic Tendon Injuries. Am Fam Physician. 2019 Aug 1;100(3):147-157. PMID: 31361101