



Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca

Rendiconto di spesa fondi 5 per mille
Enti della Ricerca Scientifica
ANNO FINANZIARIO 2020¹

Ente beneficiario

Denominazione sociale	FONDAZIONE BANCA DEGLI OCCHI DEL VENETO ONLUS
Codice fiscale	02320670272
Sede legale	VIA PACCAGNELLA 11 – 30174 ZELARINO VENEZIA
Indirizzo posta elettronica (NO PEC)	amm@fbov.it
Scopo dell'attività sociale	a) sensibilizzazione della pubblica opinione sull'alto valore morale e sociale dell'atto di donazione delle cornee a scopo di trapianto; b) promozione, sviluppo e organizzazione delle attività di prelievo e innesto di cornee, in attuazione di quanto previsto dall'art.4 della Legge 12 agosto 1933 n. 301 anche mediante intese tecnico - scientifiche con altri Enti e Istituti; c) raccolta, esame, selezione, conservazione delle cornee, eventuale trattamento e distribuzione delle stesse ad Ospedali e Enti autorizzati agli innesti corneali, con preferenza per quelli della Regione Veneto; d) elaborazione e messa a disposizione di Enti e Istituti autorizzati dei dati clinici acquisiti; e) promozione della ricerca e degli studi nel campo della chirurgia corneale, anche in collaborazione con Istituti Universitari e ULSS.
Nominativo legale rappresentante	Dott. GIUSEPPE DI FALCO

Contributo percepito

Data percezione	13 NOVEMBRE 2021
Importo	18.058,31

¹ Indicare l'anno finanziario al quale si riferisce l'erogazione.



Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca

Spese sostenute ²

PROGETTO DI RICERCA FINANZIATO CON I CONTRIBUTI DEL 5 PER MILLE

“Sviluppo di un *Advanced Therapy Medicinal Product* (ATMP) per la rigenerazione *in vitro* dell'endotelio corneale”

Lo scopo di questo progetto è di mettere a punto un prodotto di terapia cellulare (ATMP) che possa offrire nuove opportunità nella cura delle patologie che coinvolgono l'endotelio corneale.

Negli ultimi anni la cheratoplastica endoteliale e la cheratoplastica perforante hanno costituito le principali soluzioni chirurgiche al trattamento di tali patologie tuttavia, le difficoltà comunemente presenti nei vari paesi del mondo nel reclutare cornee per trapianto, non permettono ai pazienti un facile accesso alla cura di questa patologia. Un prodotto di terapia cellulare disponibile su larga scala potrebbe ovviare a questa mancanza.

La fase dello studio finanziata con questo contributo si prefigge l'obiettivo di fare chiarezza relativamente alle colture di endotelio corneale derivante da donatore cadavere, individuare il protocollo di coltura più efficace fra quelli disponibili, determinarne i limiti ed eventualmente individuare delle strategie migliorative per la rigenerazione *in vitro* di endoteli corneali a densità ottimale. Tale processo permetterebbe il recupero di cornee provenienti dal processo di donazione che vengono comunemente scartate perché non idonee.

Tale attività rientra tra gli scopi di Fondazione Banca degli Occhi del Veneto Onlus tra i quali vi è la promozione e lo svolgimento di attività di ricerca in ambito oculare.

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. n. 1 ricercatore senior (Ore dedicate * CMO) 2. ...	10.654,08	10.000,00
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. Materiali per ricerca e sviluppo (i costi sono comprensivi della quota pro rata dell'Iva) 2. ...	16.932,36	8.058,31

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.



Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca

ALTRE VOCI DI SPESA ³		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. ... 2. ...		
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. ... 2. ...		
TOTALE	27.586,44	18.058,31

Il seguente rendiconto è pubblicato al seguente indirizzo web

<https://www.fbov.org/rendicontazione-5permille>

Zelarino, 17 novembre 2022

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs.196/2003 e al Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR).

Il Legale Rappresentante

³ Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

⁴ Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca

Relazione scientifica
Fondi 5 per mille ANNO 2020
Enti della Ricerca Scientifica

**SVILUPPO DI UN *ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT* (ATMP)
PER LA RIGENERAZIONE *IN VITRO* DELL'ENDOTELIO CORNEALE**

Introduzione del progetto

L'endotelio corneale rappresenta lo strato più profondo della cornea. Si tratta di un singolo strato di cellule con morfologia esagonale, adese tra loro attraverso giunzioni strette e comunicanti. Tale struttura è essenziale per il corretto funzionamento della cornea e la sua trasparenza. Queste cellule non si rigenerano *in vivo* e il loro numero diminuisce con l'età. L'alterazione di queste cellule rappresenta una delle principali cause che portano al trapianto di cornea. Tra le patologie più comuni vi è la distrofia di Fuchs, una disfunzione corneale che provoca una riduzione drammatica del numero di cellule endoteliali funzionanti ed un'alterazione della membrana di Descemet, supporto su cui le cellule sono ancorate, con formazione di escrescenze della membrana chiamate *gutte*. Tali disfunzioni comportano opacizzazione della cornea ed una graduale perdita della vista. Negli ultimi anni le cheratoplastiche endoteliale e perforante hanno costituito le principali soluzioni chirurgiche al trattamento di tali patologie. Tuttavia, in alcuni paesi dell'Asia orientale, ma anche in molti dell'Europa, il numero di cornee da donatore non soddisfa la domanda. Un prodotto di terapia cellulare potrebbe pertanto ovviare a questa mancanza.

Le cellule dell'endotelio corneale però non replicano *in vivo* e una volta isolate da cornee di donatore possono essere mantenute *in vitro* con una modesta capacità mitotica. Tali colture sembrano avere dei limiti molto forti legati soprattutto all'età del donatore, alla densità endoteliale della cornea di partenza, alle caratteristiche del donatore, al *post-mortem time* (tempo che intercorre tra il decesso e il prelievo della cornea) e ai protocolli di isolamento/coltura delle cellule stesse. Questi limiti si traducono in colture con morfologie non conformi (Endothelial-to-Mesenchymal Transition) e con ridotte capacità proliferative. L'ottenimento di protocolli di espansione e proliferazione delle cellule endoteliali corneali è ancora ampiamente discusso nella comunità scientifica, così come l'individuazione di un marcatore specifico.

Scopo del progetto

Lo scopo finale di questo progetto è pertanto di mettere a punto un prodotto di terapia cellulare (ATMP – Advanced Therapy Medicinal Product) che possa offrire nuove opportunità nella cura delle patologie che coinvolgono l'endotelio corneale. Il progetto è diviso in 3 Work Packages (WPs) come di seguito indicato:

WP1: culture cellulari endoteliali derivanti da donatore cadavere:

WP2: Isolamento di cellule mesenchimali e differenziazione in cellule dell'endotelio corneale:

WP3: Scaffold 3D per la rigenerazione dell'endotelio corneale in pazienti affetti da distrofia di Fuchs.

Saranno oggetto di questa relazione scientifica i risultati ottenuti a seguito dello svolgimento del WP1 il cui obiettivo è stato il cercare di migliorare la qualità delle colture di endotelio corneale derivante da donatore cadavere. Gli obiettivi invece, che ci si prefigge di conseguire nelle fasi



**Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca**

WP2 e WP3 saranno oggetto di successiva ricerca, finanziata con i fondi del 5x1000 (anno 2020) per gli Enti della Ricerca Sanitaria (Ministero della Salute).

Risultati

Il WP1 del progetto ha richiesto 3 serie di esperimenti.

La prima serie di esperimenti ha avuto come obiettivo quello di migliorare il protocollo in uso per l'isolamento e la coltura *in vitro* delle cellule endoteliali corneali. È stata eseguita pertanto un'accurata ricerca bibliografica e individuate alcune strategie/condizioni ritenute vantaggiose. Tale ricerca ha evidenziato una importante diversità del materiale biologico di partenza utilizzato fra i diversi gruppi di ricerca: la quasi totalità dei gruppi che lavorano in questo campo utilizza per lo più cornee da donatore cadavere ad alte densità endoteliali (>2000 cells/mm²) e provenienti da donatori giovani (< 40 anni e pertanto con densità endoteliale elevata). Le ricerche del nostro gruppo a Fondazione Banca degli Occhi del Veneto possono invece essere condotte utilizzando solamente cornee scartate dal processo trapianto che sono, per la maggior parte, cornee provenienti da donatori anziani (media > 60 anni) a basse densità endoteliali. Poiché è risaputo che età del donatore e densità cellulare della cornea del donatore possono alterare le capacità di crescita *in vitro* di queste cellule, sono stati eseguiti dei test atti a verificare se condizioni di coltura ritenute vantaggiose per colture endoteliali provenienti da cornee di donatore ad alta densità siano vantaggiose anche per le nostre colture endoteliali provenienti da cornee di donatore anziano a bassa densità.

Queste le condizioni testate (con riportato un riferimento bibliografico):

- utilizzo dell'agente chelante EDTA per l'estrazione delle cellule al posto dell'enzima collagenasi (Mathieeu theriault & Stephanie Proulx 2018 [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(17\)31043-X/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(17)31043-X/fulltext));
- utilizzo della Biolaminin 521 LN (BM521 – Biolamina) al posto del FNC (by United States Biologicals) come coating per facilitare l'adesione delle cellule (Naoki Okumura, 2015, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024079>);
- utilizzo del "dual media approach" (Gary S L Peh & Jodhbir S Mehta, 2015, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268186/>);
- utilizzo del terreno di coltura usato da Stephanie Proulx (Stephanie Proulx 2018 [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(17\)31043-X/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(17)31043-X/fulltext)).
- utilizzo di feeder-layer in coltura o di terreno condizionato con feeder-layer (Stéphanie Proulx, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2652016/>; Gaëtan Le-Bel, 2018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003884/>)
- inclusione nel medium del TGF-β inhibitor (Naoki Okumura, 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581499/>)

Tutti i test sono stati eseguiti almeno in triplicato (ossia su tre colture ottenute da 3 donatori differenti al fine di escludere ogni variabilità biologica). Ogni test ha previsto un controllo effettuato piastrando le cellule secondo il protocollo standard usato da anni in Fondazione Banca degli Occhi del Veneto. Le nuove condizioni sono state valutate confrontando la morfologia, i tempi di crescita e la densità cellulare delle colture ottenute rispetto alla coltura di controllo.

I risultati di questi test sono stati sorprendenti in quanto nessuna delle condizioni di estrazione e di coltura testate ha dimostrato di apportare un evidente e significativo miglioramento alle colture endoteliali ottenute da cornee di donatore anziano a bassa densità endoteliale. Solo l'applicazione del "dual medium approach" ha dimostrato di portare dei vantaggi pur introducendo una modifica



**Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca**

al protocollo proposto da Peh. Il protocollo di Peh & Metha dimostra miglioramenti nelle colture da donatore giovane ad alta densità cellulare mantenendo le cellule in 3 step: prime 24 ore in terreno non addizionato di fattori di crescita, poi in terreno di crescita completo fino alla sub confluenza delle cellule, infine di nuovo in terreno non addizionato per alcuni giorni. I nostri test hanno dimostrato che le colture endoteliali derivanti da donatore cadavere anziano con basse densità soffrono molto il primo step (elevata mortalità), mentre l'introduzione di uno step finale di mantenimento della coltura con un terreno povero ha dimostrato, come già descritto da Peh & Metha, vantaggi significativi per più parametri cellulari, quali, minor numero di cellule polimorfiche (ossia cellule non esagonali, $34\% \pm 8$ versus $47\% \pm 8$, $p=0.02$) e miglior circolarità delle cellule (1.27 ± 0.03 versus 1.39 ± 0.09 , $p=0.017$). Non sono invece state registrate differenze nel Coefficiente di Variazione dell'area cellulare (ossia il rapporto tra la Deviazione Standard SD dell'area cellulare e la superficie cellulare media - alterazioni di questo valore stanno ad indicare un aumento/diminuzione di cellule con area di dimensioni diverse l'una dall'altra). Riassumendo, il protocollo in uso nei nostri laboratori a Fondazione Banca degli Occhi del Veneto ha dimostrato di essere il più performante per le colture endoteliali derivanti da donatore anziano a bassa densità cellulare, soprattutto se viene introdotto uno step finale di mantenimento della coltura con un terreno povero non addizionato di fattori di crescita.

I risultati di questi test hanno portato a fare interessanti osservazioni:

- 1) mentre per le cellule provenienti da donatore giovane è possibile agire sulla coltura per mantenerne la morfologia e la funzionalità a lungo, le cellule provenienti da cornee di donatore anziano a bassa densità, una volta messe in coltura, tendono a perdere precocemente la loro morfologia e funzionalità, qualsiasi siano le condizioni di coltura utilizzate;
- 2) l'età e la densità cellulare del donatore, e non le condizioni di coltura, sono i parametri che possono veramente influenzare l'esito delle colture;
- 3) solo un'elevata densità di piastramento cellulare può ritardare questo fenomeno.

La ricerca bibliografica svolta e i test di verifica eseguiti su colture di donatore anziano hanno quindi evidenziato 3 principali parametri in grado di influenzare la qualità delle colture endoteliali: l'età del donatore, la densità cellulare della cornea del donatore e la densità di piastramento.

Con la **seconda serie di esperimenti** quindi, abbiamo cercato di investigare meglio come questi parametri possano invalidare o garantire l'ottenimento di colture ad alta densità cellulare. L'analisi è stata eseguita tenendo conto che l'obiettivo finale è sempre quello di ottimizzare l'utilizzo delle cornee donate. Il trapianto di cornea prevede attualmente un rapporto 1:1 tra donatore e ricevente (1 cornea donata e idonea riesce a sopperire alle necessità chirurgiche di 1 paziente). L'ottimizzazione del processo potrà pertanto avvenire come di seguito indicato:

1) aumentando il rapporto donatore/ricevente da 1:1 a 1:2 (o più), ossia facendo sì che una cornea (idonea o non idonea, e quindi con alta o bassa densità endoteliale) sia in grado di dare origine a più tessuti per soddisfare più pazienti. Se questo fosse davvero possibile, risulterebbe per assurdo più conveniente che tutte le cornee donate (anche quelle idonee per chirurgia e quindi ad alta densità) fossero usate per terapia cellulare invece che essere trapiantate direttamente.

2) facendo sì che le cornee non idonee per trapianto (che sono per lo più cornee provenienti da donatore anziano a bassa densità) possano essere utilizzate per ottenere almeno 1 tessuto di terapia cellulare per almeno 1 paziente. Il piastramento di pool di cellule provenienti da più cornee non idonee per l'ottenimento di anche un solo epitelio rigenerato può essere in questo senso valutato: sebbene il rapporto donatore/ricevente sia in questo caso svantaggioso (2:1, 3:1, etc.), questa condizione utilizzerebbe cornee che verrebbero in ogni caso scartate a causa della bassa densità endoteliale.



**Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca**

Affinché questo/i nuovo/i tessuto/i possano essere considerato/i idoneo/i, la loro densità cellulare deve essere necessariamente alta (>2000 cellule/mm²). È risaputo infatti, che il successo del trapianto di cornea è strettamente legato a questo valore. In questa seconda serie di test, abbiamo cercato di capire meglio come questi 3 parametri (età, densità cellulare della cornea del donatore e densità di piastramento) possano garantire l'ottenimento di colture endoteliali ad alta densità.

L'età. Non è stato possibile investigare questo parametro: la disponibilità di cornee per ricerca provenienti da donatore giovane è un evento (fortunatamente) molto raro. Nel corso del progetto abbiamo avuto a disposizione una sola cornea proveniente da donatore giovane (donatore pediatrico di 5 anni con densità endoteliale di 2800 cellule/mm²). Questa cornea è stata usata come controllo e impiegata quindi, per verificare l'ottenimento delle performance riscontrate in letteratura. Utilizzando il nostro protocollo di coltura abbiamo ottenuto le stesse performance riportate in letteratura: le cellule sono state coltivate per parecchi passaggi in coltura, la transizione delle cellule endoteliali a cellule mesenchimali (endothelial-to-mesenchymal transition, ETM) è stata registrata solo intorno al 4°-5° passaggio in coltura e le densità cellulari delle colture ottenute ai vari passaggi sono state le seguenti (in cellule/mm²): P0=2400±385, P1= 1830±237, P2= 1502±157; P3= 1296±243, P4= 1333±246, P5= 1005±210, P6= 787±228).

La densità cellulare di piastramento e la densità endoteliale delle cornee. Per capire l'influenza di questi due parametri abbiamo eseguito due test i cui risultati sono illustrati nelle Figura 1 e Figura 2. Abbiamo, prima di tutto, allestito un test per verificare se esistesse una potenziale correlazione tra il numero di cellule piastrate e la densità cellulare delle rispettive colture ottenute. A questo scopo, cellule endoteliali corneali isolate e raggruppate da più cornee ottenute da donatori anziani (età media 67,7±8,9) sono state piastrate alle seguenti densità: 500, 1000, 2000 e 4000 cellule/mm². Il test è stato ripetuto 5 volte da 5 diversi pool di cellule. Sono state ottenute colture primarie con densità cellulare media rispettivamente di 1247±315, 1743±284, 2163±359 e 2512±533 cellule/mm² (Figura 1).

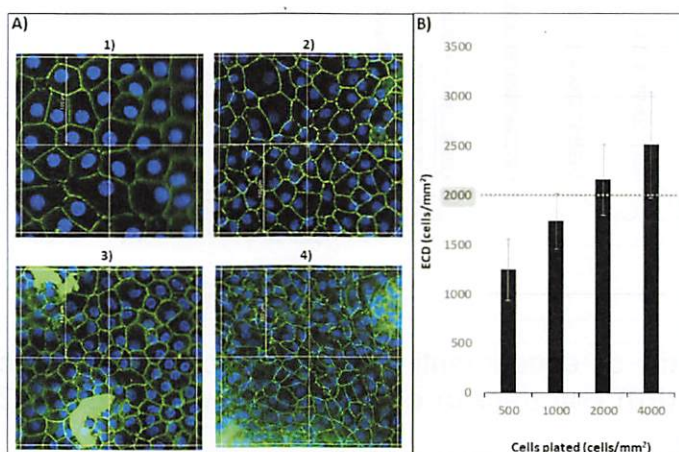


Figura 1

Questi risultati portano ad alcune considerazioni:

- esiste una correlazione diretta tra il numero di cellule piastrate e la densità cellulare delle colture primarie ottenute;
- è necessario piastrare un numero elevato di cellule per riuscire ad ottenere colture primarie con densità cellulare elevata;
- piastrare 2.000 cellule/mm² potrebbe non essere sufficiente al fine di ottenere una coltura primaria desiderata con un numero di cellule maggiore di 2000 cellule/mm²;
- è improbabile che una sola cornea ottenuta da donatore anziano e avente densità endoteliale bassa (<2000 cellule/mm²) possa dare origine a una coltura primaria con densità



**Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca**

alta (>2000 cellule/mm²) utilizzabile per un ipotetico tessuto di terapia cellulare su un ipotetico paziente (la cornea posteriore ha una superficie di 1 cm², l'ipotetico tessuto rigenerato per essa è pertanto qui sempre calcolato di 1 cm²);

- per ottenere colture a densità elevate, sembra necessario piastrare un pool cellule ottenute da più cornee di donatore anziano.

Per confermare tale ipotesi, abbiamo quindi cercato di definire quali (e quanti) fossero i tipi le cornee le cui cellule possano essere raggruppate e piastrate insieme al fine di ottenere colture endoteliali primarie (P0) con densità cellulare desiderata (cioè >2000 cellule/mm²). Abbiamo utilizzato sia cornee provenienti da donatore anziano con densità cellulare bassa (<2000 cellule/mm², cioè cornee non idonee per il trapianto) sia cornee provenienti da donatore anziano con densità cellulare alta (>2000 cellule/mm², cioè idonee al trapianto per densità cellulare). Il test ha visto il piastramento su piastre da colture cellulari (di 1 cm², corrispondenti all'area di 1 tessuto per trapianto) di cellule ottenute da 1, 2 e 3 cornee, distinguendo tra cornee da donatore anziano con densità bassa e cornee da donatore anziano con densità alta. Ogni condizione del test è stata ripetuta 5 o 6 volte, e i risultati confrontati con quelli ottenuti dalla coltura di controllo del donatore giovane (5 anni, n=1, densità endoteliale della cornea della cornea 2800 cellule/mm², densità endoteliale della coltura primaria ottenuta 2400 ±237 cellule/mm²). I risultati di questo test sono mostrati in Figura 2 (P0=colture primarie, campioni neri).

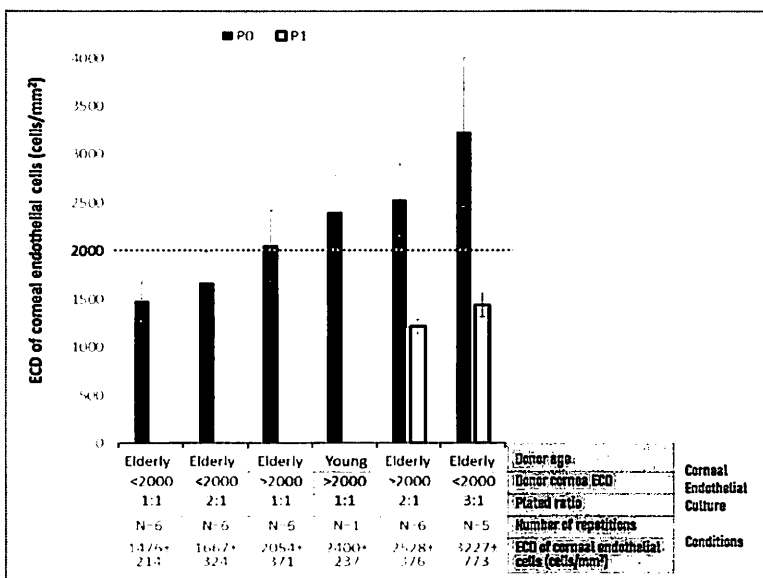


Figura 2

Questa seconda serie di esperimenti ha permesso di definire chiaramente che una coltura endoteliale primaria (P0) con densità endoteliale elevata (ECD > 2000 cellule/mm²) può essere ottenuta solo quando:

- le cellule sono isolate da cornee di giovani donatori;
- le cellule sono isolate e raggruppate insieme da almeno 2 cornee di donatori anziani (nei test eseguiti l'età media è stata 62,3±9,2, range 47-71), ma solo se le cornee hanno densità >2000 cellule/mm²;
- le cellule sono isolate e raggruppate insieme da almeno 3 cornee di donatori anziani (età media 72,6±8,4, range 52-79) con densità endoteliale <2000 cellule/mm² (tenendo presente che questa condizione può portare alla presenza in coltura di un elevato numero di pezzi di membrana che ostacolano una crescita uniforme).

Questi risultati portano ad alcune importanti considerazioni. Avendo in mente il goal prefissato dalla nostra ricerca e precedentemente descritto, i dati appena illustrati dimostrano chiaramente che esistono più condizioni di coltura che permettono di ottenere colture ad alta densità, tuttavia



**Ministero dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale della Ricerca**

nessuna di queste è in grado di apportare alcun vantaggio in termini di utilizzo delle cornee. Si evince infatti che:

- una cornea da donatore anziano a bassa densità non è in grado di generare uno o più tessuti di coltura primaria (P0) ad alta densità, nemmeno mettendo insieme le cellule provenienti da 2 donatori anziani con bassa densità;
- è possibile farlo mettendo insieme in coltura le cellule provenienti da due cornee con alte densità, ma a questo punto non ci sono vantaggi in termini di rapporto donatore/ricevente;
- è possibile farlo anche mettendo insieme in coltura le cellule provenienti da tre cornee di donatore anziano a bassa densità, ma questa condizione comporta un elevato rischio di rigetto post-trapianto;
- è' possibile invece sviluppare più colture endoteliali lavorando con cornee da donatore giovane, ma questa casistica non può essere investigabile in Fondazione Banca degli Occhi del Veneto visto il ridotto numero di cornee di questa tipologia scartate dal processo trapianto e quindi disponibili per effettuare i test di messa a punto.

Un terzo e ultimo gruppo di esperimenti è stato condotto al fine di verificare se una coltura primaria (P0) ad alta densità possa essere ulteriormente espansa per un successivo passaggio in coltura (P1) per ottenere più culture secondarie (P1) ad alte densità (processo che porterebbe ad un incremento del rapporto donatore/ricevente). Poiché la densità cellulare tende naturalmente a diminuire all'aumentare dei passaggi in coltura, il test è stato eseguito solo sulle colture primarie (P0) che hanno dimostrato di essere in grado di generare una coltura ad alta densità (>2000 cellule/mm²). I dati di questo gruppo di ricerche sono riportati nella Figura 2 (P1= coltura secondaria, campioni bianchi). Il test ha tuttavia evidenziato come non sia possibile espandere colture provenienti da donatore anziano (avente sia bassa che alta densità endoteliale) ed ottenere più colture ad alte densità cellulari (>2000 cellule/mm²).

Anche questo terzo gruppo di esperimenti ha pertanto dimostrato che l'obiettivo che ci eravamo prefissati inizialmente non può essere raggiunto. In altre parole, le conoscenze attuali non permettono di utilizzare la terapia cellulare per incrementare il processo di donazione e trapianto, né utilizzando la strategia di ottenere da una cornea idonea più tessuti di terapia cellulare rigenerati per più pazienti, né utilizzando la strategia di mettere insieme le cellule di più cornee non idonee (per bassa densità cellulare) per ottenere almeno un tessuto di terapia cellulare per trapianto.

Riteniamo pertanto che, ad oggi, approcci completamente diversi debbano pertanto essere presi in considerazione e saranno oggetto degli studi del WP2 e WP3 di questo progetto di ricerca.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a surname.

Il Legale Rappresentante