



ISTISAN CONGRESSI | 16 | C1

ISSN: 0393-5620 (cartaceo) • 2384-857X (online)

3° Convegno Nazionale FORM

Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 7-8 aprile 2016

RIASSUNTI

A cura di
R. Bedini, R. Pecci, D. Meleo e P. Meli



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

3° Convegno Nazionale FORM

**Forum On Regenerative Methods.
Metodiche rigenerative: applicazioni innovative
in odontostomatologia e ortopedia**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 7-8 aprile 2016

RIASSUNTI

A cura di
Rossella Bedini (a), Raffaella Pecci (a),
Deborah Meleo (b) e Paola Meli (a)

*(a) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità
(b) Odontoiatra, Libero Professionista, Roma*

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
16/C1

Istituto Superiore di Sanità

3° Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia. Roma, 7-8 aprile 2016. Riassunti.

A cura di Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo e Paola Meli

2016, v, 37 p. ISTISAN Congressi 16/C1

Il FORM (Forum On Regenerative Methods) è un forum di studi scientifici che da anni vengono svolti nel dipartimento di Tecnologie e Salute dell'ISS in collaborazione con diverse Università nazionali e finalizzato alla promozione di programmi di ricerca nell'ambito delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa nel settore odontostomatologico ed ortopedico. Questo forum di studi ha l'obiettivo di contribuire a disciplinare, regolamentare, ampliare e diffondere l'utilizzo di materiali e metodiche affidabili e sicure da impiegare nel campo della rigenerazione tissutale in medicina rigenerativa per cercare di migliorare le sue applicazioni in campo odontostomatologico e ortopedico. Il Convegno ha lo scopo di informare e di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili ed affidabili in ambito clinico, di promuovere lo sviluppo di metodiche rigenerative innovative, al fine del miglioramento dell'assistenza nei confronti dei pazienti del SSN.

Parole chiave: Medicina rigenerativa, Biomateriali, Ingegneria tissutale, Aspetti medico-legali

Istituto Superiore di Sanità

3rd National FORM Conference. Forum On Regenerative Methods. Regenerative methods: innovative applications in dentistry and orthopedics. Rome, April 7-8, 2016. Abstract book.

Edited by Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo and Paola Meli

2016, v, 37 p. ISTISAN Congressi 16/C1 (in Italian)

FORM (Forum On Regenerative Methods) is a scientific-based forum, developed inside the Technology and Health department of ISS, which has been carrying on several different studies throughout the years. These studies have been brought out in partnership with many of our National Universities, and its aim is to promote research programs concerning Regenerative Medicine Methods, specifically used in orthopedics and odontostomatology. The FORM main objective is to contribute in regulating, supervising and promoting the use of reliable and safe materials and methods, about tissue regeneration in regenerative medicine, trying to improve its applications in odontostomatology and orthopedics. The annual meeting has the purpose of spreading out information and support an increment in the distribution and evaluation of reliable and acceptable regenerative methods in clinical environment. Furthermore, it also promotes the development of innovative methods of regeneration, in order to provide NHS patients with a better and improved service of assistance.

Key words: Regenerative medicine, Biomaterials, Tissue engineering, Medico-legal aspects

Responsabile scientifico: Rossella Bedini

Per informazioni su questo documento scrivere a: rossella.bedini@iss.it

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P (Ed.). 3° *Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia. Roma, 7-8 aprile 2016. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016 (ISTISAN Congressi 16/C1).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 119 del 16/5/2014 (cartaceo) e n. 120 del 16/5/2014 (online)

Direttore Responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2016

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Premessa	ii
Programma	iii
Giovedì 7 aprile 2016	
Prima sessione	
Nuove metodiche a fini di rigenerazione	1
Seconda sessione	
Applicazioni innovative in medicina rigenerativa	11
Venerdì 8 aprile 2016	
Prima sessione	
Materiali e metodi innovativi in odontostomatologia e in ortopedia	19
Seconda sessione	
Aggiornamenti sul lato normativo ed evoluzione del quadro medico legale	29
Indice degli autori	37

PREMESSA

Il 7 e 8 aprile, nell'aula Pocchiari dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si svolgerà il Terzo Convegno Nazionale (FORM 2016) sulle metodiche di rigenerazione nel settore odontostomatologico ed ortopedico, applicate nell'ambito di iniziative, studi e ricerche svolte da diversi gruppi di Enti di ricerca, universitari, ospedalieri e privati italiani in collaborazione con l'ISS.

Il FORM (Forum On Regenerative Methods) è un Forum di studi scientifici che da anni è sviluppato dall'ISS in collaborazione con diverse Università Nazionali e finalizzato alla promozione di programmi di ricerca nell'ambito delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa nel settore odontostomatologico ed ortopedico. Tale Forum di studi si prefigge, negli anni, di contribuire a disciplinare, regolamentare, ampliare e diffondere, in ambito sanitario pubblico, l'utilizzo di materiali e metodiche affidabili e sicure da utilizzare nell'ambito della rigenerazione tissutale al fine dell'ottimizzazione delle sue applicazioni in campo odontostomatologico ed ortopedico.

L'evento del 7 e 8 aprile vuole rappresentare un momento informativo e di confronto per tutti gli operatori del settore e costituire un supporto al miglioramento dell'assistenza nei confronti dei pazienti del SSN.

Gli scopi e gli obiettivi del Convegno saranno quelli di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili ed affidabili in ambito clinico, di fornire informazioni e promuovere lo sviluppo delle stesse ed anche essere un momento di informazione sulla situazione delle applicazioni di metodiche rigenerative per la riparazione e la ricrescita tissutale sia *in vitro* sia *in vivo*.

In questo Convegno, che si articolerà in quattro sessioni, verranno inizialmente esposte alcune nuove metodiche finalizzate al continuo miglioramento dei processi rigenerativi.

Nella seconda sessione verranno invece mostrate delle possibili ed innovative applicazioni di metodiche riguardanti le applicazioni cliniche di rigenerazione ancora non molto diffuse in odontostomatologia e ortopedia, ma sicuramente molto promettenti.

Nella prima sessione della seconda giornata del Convegno, verranno mostrati contributi inerenti l'applicazione di alcuni materiali e metodi di recente generazione in odontostomatologia ed ortopedia. Nella seconda sessione, della seconda giornata saranno presentati interventi riguardanti una valutazione legislativa istituzionale sulle metodiche rigenerative e la responsabilità professionale, insieme alla presentazione di alcuni aspetti medico-legali ed etici da tenere in considerazione nell'utilizzo delle metodiche rigenerative applicate ai settori odontostomatologici ed ortopedici.

Per la divulgazione e consultazione delle attività del FORM è stato pubblicato anche un sito al seguente indirizzo: <http://www.iss.it/formdental/>

Rossella Bedini

PROGRAMMA

Giovedì 7 aprile 2016

- 9.00 Registrazione dei partecipanti
- 9.40 Saluto di benvenuto ed apertura dei lavori
Responsabili del gruppo FORM
- 9.50 Introduzione
Umberto Agrimi
Direttore *ad interim* del Dipartimento di Tecnologie e Salute

Prima sessione

NUOVE METODICHE A FINI DI RIGENERAZIONE

Moderatore: Rossella Bedini

- 10.00 *Rialzo crestale del seno mascellare con l'aiuto della chirurgia computer-guidata: presente e futuro*
Michele Antonio Lopez
- 10.20 *Il rialzo fluido-dinamico del pavimento del seno mascellare: evidenze cliniche, endoscopiche ed istomorfometriche*
Mirko Andreasi Bassi
- 10.40 *Rivestimento antimicrobico per impianti bifasici: studio in vitro*
Francesco Carinci
- 11.00 Intervallo
- 12.00 *Rigenerativa ossea in endodonzia chirurgica: MTA e Super-EBA a confronto*
Stefano Loghi
- 12.20 *Sistemi multifunzionali a base di acido polilattico e filler naturali: proprietà termiche, meccaniche e antimicrobiche*
Ilaria Cacciotti
- 12.40 *Scaffold da stampa 3D per rigenerazione ossea: caratterizzazione strutturale e interazione cellulare*
Paolo Cardelli
- 13.00 Pausa pranzo

Seconda sessione

APPLICAZIONI INNOVATIVE IN MEDICINA RIGENERATIVA

Moderatori: **Paola Meli**

- 15.00 *Implantologia computer assistita: la tecnologia al servizio della semplificazione delle riabilitazioni implanto-protesi*
Deborah Meleo
- 15.20 *Rilascio controllato in vitro di desametasone da nanoparticelle polimeriche su fibroblasti e cellule staminali mesenchimali umane*
Adriana Amalfitano
- 15.40 *Biosintesi di idrogeli peptidici per applicazioni di tissue engineering e medicina rigenerativa*
Laura Chronopoulou
- 16.00 *Strategie basate sul diamante per applicazioni in medicina*
Mariglen Angjellari
- 16.30 Discussione

Venerdì 8 aprile 2016

Prima sessione

MATERIALI E METODI INNOVATIVI IN ODONTOSTOMATOLOGIA E IN ORTOPEDIA

Moderatori: **Raffaella Pecci**

- 9.45 *Consuntivo della prima giornata*
Rossella Bedini
- 10.00 *La rigenerazione tissutale in chirurgia ortopedica*
Andrea Marinozzi
- 10.20 *La medicina bio-rigenerativa associata all'utilizzo dei mezzi fisici*
Massimo Corigliano
- 10.40 *Valore traslazionale del modello ovino per lo studio del rialzo del seno*
Luca Valbonetti
- 11.00 Intervallo

- 11:30 *Fusione 3D di immagini TAC e Risonanza: “qualità” dell’osso rigenerato con e senza biomateriale*
Raffaele Sinibaldi
- 12.00 *Prospettive dell’angiografia 3D per sottrazione nei modelli di rigenerazione oro-facciale*
Francesca Mangione
- 12.20 *Gnatologia mio comportamentale integrata nei disturbi temporo-mandibolari (I^a parte)*
Gianfranco Albergo
- 12.40 *Gnatologia mio comportamentale integrata nei disturbi temporo-mandibolari (II^a parte)*
Alessandro Rampello
- 13.00 Pausa pranzo

Seconda sessione

AGGIORNAMENTI SUL LATO NORMATIVO ED EVOLUZIONE DEL QUADRO MEDICO LEGALE

Moderatori: **Deborah Meleo**

- 15.00 *Metodiche rigenerative e responsabilità professionale: analisi del contenzioso e prospettive di riforma*
Antonio Federici
- 15.20 *I materiali dentali e la difendibilità del prodotto*
Maria Sofia Rini
- 15.40 *Implantologia e metodiche rigenerative: quali le scelte e quali le responsabilità del professionista?*
Andrea Spota
- 16.00 *La sperimentazione animale nelle discipline odontoiatriche*
Paola Meli
- 16.30 Discussione e chiusura del convegno

Giovedì 7 aprile 2016

Prima sessione

Nuove metodiche a fini di rigenerazione

Moderatori

Rossella Bedini

RIALZO CRESTALE DEL SENO MASCELLARE CON L'AIUTO DELLA CHIRURGIA COMPUTER-GUIDATA: PRESENTE E FUTURO

Michele Antonio Lopez

Medico Chirurgo in Odontostomatologia, Libero Professionista, Roma

Per ridurre l'incidenza della rottura della membrana è necessario assottigliare la corticale del seno mascellare con estrema accuratezza cercando di salvaguardare il tessuto molle. L'accuratezza delle misurazioni pre-intervento attraverso radiografie endorali e Cone Beam permettono di raggiungere la corticale del seno mascellare in maniera estremamente cauta e precisa. I recenti sviluppi della chirurgia computer pianificata rendono oggi possibile una programmazione e svolgimento dell'intervento con minor quantità di rischi. In questo studio viene proposto e valutato l'utilizzo della chirurgia computer guidata per effettuare il rialzo crestale del pavimento del seno mascellare attraverso una tecnica fluidodinamica. Le fasi di svolgimento dell'intervento sono controllate e i dispositivi da inserire nel seno mascellare passano attraverso una dima chirurgica. Vengono utilizzati biomateriali fluidi che possano essere distribuiti attraverso degli appositi dispenser. Questo sistema, grazie alla scarsa invasività e all'estrema precisione, può essere di supporto alle tecniche crestali di rialzo del seno mascellare.

IL RIALZO FLUIDO-DINAMICO DEL PAVIMENTO DEL SENO MASCELLARE: EVIDENZE CLINICHE, ENDOSCOPICHE ED ISTOMORFOMETRICHE

Mirko Andreasi Bassi
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

In questi ultimi anni le indicazioni del rialzo del seno mascellare, per via crestale, si sono ampliate in virtù della sua ridotta morbilità ed invasività rispetto al tradizionale rialzo per via laterale. Nella presente relazione viene descritta una recente metodica caratterizzata dallo scollamento idraulico della mucosa ed il simultaneo riempimento dello spazio sottoschneideriano, con un materiale da innesto di consistenza pastosa. È utilizzato allo scopo uno strumentario specifico, appositamente realizzato, costituito da una siringa con controllo del pistone micrometrico in grado di connettersi ad un dispenser usato per iniettare in maniera calibrata e precisa volumi noti di biomateriale. Grazie all'endoscopia è possibile valutare direttamente gli effetti del rialzo fluido-dinamico, all'interno del seno mascellare. Vengono inoltre analizzati i risultati isto-morfometrici di carote ossee prelevate da siti rigenerati con la suddetta metodica.

RIVESTIMENTO ANTIMICROBICO PER IMPIANTI BIFASICI: STUDIO *IN VITRO*

Francesco Carinci (a), Carlo Alberto Bignozzi (b)

(a) *Cattedra di Chirurgia Maxillo-facciale, Università degli Studi, Ferrara*

(b) *Professore Ordinario di Chimica Generale e Inorganica, Università degli Studi,
Ferrara*

Gli impianti bifasici si caratterizzano per la presenza di una connessione fra impianto e moncone uniti tramite una vite di serraggio. Le connessioni possono essere di tipo interno o esterno con varia morfologia di accoppiamento. In tutti i casi esiste una camera corrispondente allo spazio di serraggio del moncone all'impianto contenente l'alloggiamento della vite. Questo spazio è aperto all'ambiente esterno (non esistono connessioni a tenuta stagna), è ricettacolo di liquidi salivari e rappresenta una zona di proliferazione batterica responsabile del riassorbimento osseo peri-implantare e potenzialmente di peri-implantiti. Recentemente abbiamo creato un composto che può essere chimicamente legato alle superfici in titanio fra cui la camera di serraggio, la vite passante ed il moncone (domanda di brevetto n. PCT/IT2015/000142 depositata il 27/05/2015 dal titolo: "*Antimicrobial coating composition for dental implants*"). Vengono illustrati i risultati della sperimentazione.

RIGENERATIVA OSSEA IN ENDODONZIA CHIRURGICA: MTA E SUPER-EBA A CONFRONTO

Stefano Loghi
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

Una lesione periapicale odontogena di dente trattato endodonticamente che non va incontro a guarigione, malgrado il ritrattamento ortograde, deve essere affrontata chirurgicamente. La lesione stessa prima e l'aggressione chirurgica poi, causano una riduzione del pH della zona interessata. Questo ambiente condiziona fortemente i materiali utilizzati per la chiusura retrograda della cavità endodontica e del conseguente processo di rigenerazione tissutale. I cementi comunemente usati nella clinica sono il Super-Eba e l'MTA (Mineral Trioxide Aggregate) che hanno caratteristiche chimiche e di utilizzo differenti. Lo studio delle durezza dei due materiali a differenti profondità porta a considerare l'uso dell'MTA come un ottimo materiale per apicectomie con l'unico aspetto negativo legato alla difficoltà d'impiego.

SISTEMI MULTIFUNZIONALI A BASE DI ACIDO POLILATTICO E FILLER NATURALI: PROPRIETÀ TERMICHE, MECCANICHE E ANTIMICROBICHE

Ilaria Cacciotti (a,b), Francesca Nanni (b,c), Sonia Melino (d)

(a) *Dipartimento di Ingegneria, Università degli Studi Niccolò Cusano, Roma*

(b) *Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Scienza e Tecnologia dei Materiali, INSTM, Firenze*

(c) *Dipartimento di Ingegneria dell'Impresa, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(d) *Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

Nell'ambito dell'ingegneria tissutale, settore di ricerca multi- e inter-disciplinare, basato sulla combinazione delle conoscenze proprie della medicina, della biologia, dell'ingegneria, della chimica, della scienza e tecnologia dei materiali, uno degli elementi strategici è rappresentato dalla progettazione di un substrato (*scaffold*) in grado di agire simultaneamente da matrice per la proliferazione cellulare, deposizione della matrice extracellulare, successivo *tissue ingrowth*, e da *template* per la neo-vascularizzazione. Attualmente notevoli sforzi sono indirizzati al design di *scaffold* biomimetici multifunzionali che siano, quindi, in grado di simulare la composizione e /o la morfologia del tessuto da rigenerare e di esplicare simultaneamente diverse funzioni, grazie alla presenza di opportuni farmaci, agenti antiossidanti/antimicrobici, fattori di crescita e cellule. Tra le tecnologie di processo, ha attirato grande interesse l'electrospinning, in grado di realizzare strutture fibrose, assimilabili alla matrice extracellulare (ECM) nativa tipica di vari tessuti biologici. In tale contesto, sono stati preparati sistemi multifunzionali nanocompositi a matrice biopolimerica in forma sia di film (mediante *solvent casting*) sia di membrane fibrose (mediante *electrospinning*). È stato selezionato tra i biopolimeri l'acido polilattico, in quanto biocompatibile, biodegradabile e dotato di marchio CE e FDA, e sono stati impiegati diversi filler naturali al fine di conferire specifiche proprietà meccaniche, termiche, antimicrobiche, antiossidanti e biologiche. Sono stati identificati come opportuni filler inorganici il carbonato di calcio da guscio d'uovo e da conchiglie e la diatomite (farina fossile derivata dalla sedimentazione sui fondali marini dei gusci silicei delle diatomee (famiglia di alghe), come agenti antiossidanti acido ascorbico e acido tannico e come agenti antimicrobici nanoparticelle di argento, estratti dell'aglio (GaOS) e diallil disolfuro (DADS), composto naturalmente presente all'interno dell'aglio. I filler inorganici sono stati impiegati al fine di svolgere la duplice funzione di rinforzo meccanico e *carrier* di agenti antimicrobici/antiossidanti fisi-/chemi-sorbiti sulla loro superficie, sfruttando l'elevata area superficiale del carbonato di calcio e la caratteristica struttura porosa nanostrutturata gerarchica della diatomite. Gli agenti antiossidanti e antimicrobici sono stati anche impiegati da soli e in co-presenza dei filler inorganici selezionati, oltre che immobilizzati sulla superficie delle particelle al fine di stabilizzarli. L'efficacia dei trattamenti e dei

protocolli di fisi-/chemi-sorbimento seguiti è stata verificata mediante osservazione al microscopio elettronico a scansione (SEM), analisi di spettroscopia a raggi infrarossi (FT-IR) e misure e di diffrazione a raggi X (XRD). La morfologia di tutti i sistemi preparati è stata analizzata mediante osservazione al SEM, le proprietà termiche determinate tramite misure di calorimetria differenziale a scansione (DSC) e termogravimetria differenziale in simultanea (STD), le proprietà meccaniche mediante prove di trazione uniassiale. Per alcuni campioni selezionati a base di argento, estratti di aglio e DADS, sono stati eseguiti test antimicrobici preliminari utilizzando ceppi batterici Gram-negativi *E. coli*. Per valutarne il potenziale impiego come supporti per la rigenerazione tissutale, nel caso di sistemi caricati con estratti dell'aglio e DADS, è stato, inoltre, studiata la produzione di H₂S, fondamentale *gas transmitter* coinvolto in numerosi processi metabolici, ed è stata stimata la citotossicità mediante culture di cellule progenitrici delle cellule cardiache umane (hCPC), saggio MTT e osservazione al microscopio a fluorescenza.

SCAFFOLD DA STAMPA 3D PER RIGENERAZIONE OSSEA: CARATTERIZZAZIONE STRUTTURALE E INTERAZIONE CELLULARE

Paolo Cardelli (a), Giovanna Murmura (a), Francesca Diomede (a), Nicola Serafini (a), Raffaella Pecci (b), Rossella Bedini (b), Ilaria Merciaro (a), Oriana Trubiani (a), Sergio Caputi (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara*

(b) *Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Le tecniche di rigenerazione dei tessuti ossei sono da tempo documentate in ambito orale e maxillo-facciale. L'avvento delle tecnologie CAD-CAM e *additive manufacturing* - come la stampa 3D - ha reso possibile la realizzazione di *scaffold* specifici per il singolo difetto osseo; tra i vari materiali documentati, l'acido poli-lattico (PLA) è stato usato con varie tecniche di deposizione, ma in un numero limitato di differenti porosità. L'obiettivo dello studio è stato quindi verificare come diverse porosità degli *scaffold* in PLA da stampa 3D influenzassero le *performance* meccaniche di base e durante la degradazione, nonché la replicazione e differenziazione in senso osteogenico di cellule staminali del legamento parodontale umano (hPDLSCs). Sono stati progettati *scaffold* con cinque diverse porosità interne comprese tra 250µm e 1mm. La caratterizzazione strutturale si è avvalsa di microscopia elettronica a scansione, microCT e microscopia a forza atomica; dal punto di vista meccanico, è stata eseguita un'analisi mediante una macchina universale di prova a T_0 e a vari tempi di degradazione idrolitica sino a 112 giorni. La coltura cellulare su *scaffold*, sia in terreno standard che di differenziazione, ha permesso di valutare i livelli di espressione di RUNX2 (anche con Western Blot) e ALP a 1-3 settimane di coltura mediante RT-PCR, con l'aggiunta di Alizarin Red S. I risultati mostrano una riduzione nella dimensione reale dei pori rispetto al design iniziale; le proprietà meccaniche sono ampiamente sufficienti ad una applicazione oro-maxillofacciale, anche a distanza di tempo. La coltura cellulare ha dimostrato come, già a partire da una settimana, sugli *scaffold* progettati con porosità di 500-750 µm si stia verificando una sensibile differenziazione in senso osteogenico. Gli *scaffold* in PLA da stampa 3D possono quindi rappresentare un valido supporto per la rigenerazione ossea, a patto di un attento controllo del design a fini meccanici e biologici.

Giovedì 7 aprile 2016

Seconda sessione

Applicazioni innovative in medicina rigenerativa

Moderatori

Paola Meli

IMPLANTOLOGIA COMPUTER ASSISTITA: LA TECNOLOGIA AL SERVIZIO DELLA SEMPLIFICAZIONE DELLE RIABILITAZIONI IMPLANTO-PROTESICHE

Deborah Meleo
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

L'implantologia moderna si prefigge il compito di migliorare tecniche e materiali a disposizione dell'odontoiatra per rendere gli interventi di riabilitazione implanto-protesica sempre più predicibili. Semplificare e velocizzare gli approcci chirurgici nonché i processi di guarigione dei tessuti è oggi possibile anche grazie al contributo di strumenti di navigazione virtuale con i quali è possibile interagire dinamicamente con il modello 3D del paziente e simulare il risultato della chirurgia. La fase diagnostica può essere poi trasferita nella pratica clinica attraverso l'utilizzo di guide chirurgiche che consentono l'inserimento dell'impianto nella posizione progettata sul paziente virtuale. In questa sede verrà discusso uno dei protocolli attualmente disponibili in implantologia computer assistita attraverso la risoluzione di un caso clinico complesso: una riabilitazione implanto supportata e con protesi fisse a carico immediato di due arcate totalmente edentule a seguito di grave malattia parodontale.

RILASCIO CONTROLLATO *IN VITRO* DI DESAMETASONE DA NANOPARTICELLE POLIMERICHE SU FIBROBLASTI E CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI UMANE

Adriana Amalfitano (a), Giuseppina Nocca (a,b), Laura Chronopoulou (c), Alessandro Arcovito (a,b), Cinzia Callà (a), Massimo Cordaro (d), Federico Barelli Corbo (d), Cleofe Palocci (c)

(a) *Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(b) *Centro di Ricerca sulle Biotecnologie Applicate alla Cosmetologia, CRBA, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(c) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*

(d) *Istituto di Odontoiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Introduzione: Come è noto i materiali nanostrutturati rappresentano sistemi ideali per il rilascio controllato di biomolecole in quanto potenzialmente in grado di risolvere i problemi legati alla scarsa solubilità di alcuni farmaci o alla permeabilità di membrana. Inoltre, la sintesi di nuovi materiali porosi per l'ingegneria tissutale può trarre beneficio dall'utilizzo combinato di micro/nano particelle rilascianti in situ fattori di crescita. In questo lavoro è stato studiato un sistema di rilascio controllato di desametasone (DXM) in cellule pulpari umane (HPC), cellule staminali mesenchimali (MSC) e cellule staminali pulpari (DPSC) coltivate *in vitro*.

Metodi: Preparazione delle sfere di Poli-d,l-lattato-co-glicolico (PLGA) contenenti DXM: 40 mg di PLGA e 20 mg di DXM sono stati dissolti in 5 mL di DMSO. La soluzione è stata dializzata vs 100 mL di acqua. Differenziamento cellulare: MSC, HPC e DPSC sono state fatte crescere in DMEM contenente 10 mM β -Glicerofosfato e 50 μ g/mL di acido ascorbico e con concentrazioni di DXM comprese tra 0.01-10 μ M. Il fenotipo osteogenico è stato assegnato valutando l'attività dell'enzima fosfatasi alcalina (ALP) e la concentrazione del calcio tramite in Alizarin red test, a 7, 14 e 21 giorni di coltura. In base ai risultati ottenuti sono state scelte le concentrazioni di DXM in grado di indurre il differenziamento cellulare, gli esperimenti sono stati quindi ripetuti con il DXM aggiunto tramite nanoparticelle.

Analisi Statistica: I dati sono espressi come media \pm SD. L'analisi statistica è stata eseguita tramite ANOVA, $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati: Le nanoparticelle non hanno indotto citotossicità. L'attività dell'ALP ed il contenuto di calcio incrementavano più rapidamente quando il DXM era aggiunto tramite nanoparticelle.

Conclusioni: Queste formulazioni sembrano essere molto promettenti per l'induzione del differenziamento cellulare. Futuri studi si focalizzeranno sulla possibilità di utilizzare tali nanoparticelle all'interno di *scaffolds* porosi per applicazioni di ingegneria tissutale.

BIOSINTESI DI IDROGELI PEPTIDICI PER APPLICAZIONI DI *TISSUE ENGINEERING* E MEDICINA RIGENERATIVA

Laura Chronopoulou (a), Adriana Amalfitano (b), Giuseppina Nocca (b), Simona Sennato (c), Federico Bordi (c), Alessandro Arcovito (b), Yosra Toumia (d), Gaio Paradossi (d), Cleofe Palocci (a)

(a) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(c) *Dipartimento di Fisica, Sapienza Università di Roma, Roma*

(d) *Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

Gli idrogeli attualmente sono tra i biomateriali più interessanti per applicazioni biomediche. Grazie alla loro capacità di intrappolare grandi quantità di acqua e alla loro struttura microporosa, questi materiali riescono a mimare l'ambiente extracellulare risultando allo stesso tempo altamente biocompatibili e biodegradabili. Recentemente è emersa la possibilità che piccoli idrogelatori riescano ad interagire attraverso un processo di autoassemblaggio per dare origine ad aggregati macromolecolari e network tridimensionali in grado di intrappolare grandi quantità d'acqua. In particolare idrogelatori di tipo peptidico possono dare origine, in funzione della loro struttura chimica, a strutture tridimensionali con conformazioni quali eliche superavvolte e foglietti β . Gli idrogeli che ne derivano sono materiali particolarmente interessanti sia per applicazioni in ingegneria tissutale che nel rilascio controllato di molecole bioattive. È inoltre noto come la crescita e il differenziamento di cellule in approcci di ingegneria tissutale richieda la presenza all'interno degli *scaffolds* di fattori di crescita, citochine, ma anche molecole per mantenere lo stato differenziato e controllare la crescita cellulare. Tali molecole possono essere intrappolate all'interno di vettori biopolimerici micro/nanostrutturati e rilasciati secondo cinetiche che seguono profili di rilascio controllato. Il nostro gruppo di ricerca è attivo in questo settore da diversi anni. Abbiamo dimostrato la possibilità di utilizzare enzimi lipolitici di diversa origine per la preparazione di idrogeli a base peptidica. Gli Fmoc-tripeptidi sintetizzati sono in grado di autoassemblare in acqua formando strutture nanofibrillari altamente interconnesse. I materiali preparati sono sistemi iniettabili, i cui precursori, liquidi a temperatura ambiente, possono dar luogo alla formazione di un gel alla temperatura fisiologica nell'arco di circa 10 minuti. Le caratteristiche meccaniche di tali materiali, studiate attraverso misure reologiche, sono paragonabili a quelle ottenute a partire da materiali di tipo polimerico, con valori del modulo elastico di circa 10 kPa. È stata inoltre indagata la possibilità di migliorare le proprietà meccaniche degli idrogeli attraverso l'uso di reticolanti di origine naturale, quale la genipina, nonché l'utilizzo di peptidi non convenzionali per la preparazione di materiali che posseggano una migliore stabilità *in vivo*. Gli idrogeli preparati si sono dimostrati in grado di intrappolare diverse molecole ad

attività biologica (antiinfiammatori, corticosteroidi) e rilasciarle secondo profili di rilascio controllato. Attualmente, il nostro lavoro è volto all'utilizzo di tali biomateriali come *scaffold* per la crescita e il differenziamento cellulare.

STRATEGIE BASATE SUL DIAMANTE PER APPLICAZIONI IN MEDICINA RIGENERATIVA

Mariglen Angiellari (a,b), Rocco Carcione (a), Teresa Lavecchia (a), Silvia Orlanducci (a), Giacomo Reina (a), Emanuela Tamburri (a,b), Maria Letizia Terranova (a,b)

(a) *Minimalab, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(b) *Nanoshare S.r.l., Roma*

Questo contributo intende presentare recenti risultati relativi all'utilizzo del diamante nel campo della medicina rigenerativa, in particolare per la fabbricazione di substrati e *scaffold* bi- e tri-dimensionali per crescita ossee. Il diamante, prodotto attualmente a basso costo con tecniche ormai collaudate, viene largamente proposto come un eccellente biomateriale per l'adesione e la crescita di molte linee cellulari, per la protezione di protesi e per la stabilizzazione di impianti. Studi condotti nei nostri laboratori hanno evidenziato l'efficiente azione catalitica del diamante sulla crescita di materiali sintetici in grado di sostituire tessuti ossei. È stata scelta l'idrossiapatite come sistema-modello, dal momento che questo materiale sta aprendo enormi possibilità nel campo della rigenerazione o sostituzione ossea. Per la crescita della idrossiapatite in ambienti che simulano fluidi corporei si sono utilizzati substrati attivi formati da strati di diamante policristallino con varie morfologie ed organizzazioni strutturali. Gli studi hanno evidenziato come la modifica dell'architettura della piattaforma di diamante influenzi la cinetica di crescita dell'idrossiapatite, che mantiene comunque la struttura cristallina tipica dell'idrossiapatite naturale. Un'altra linea di ricerca riguarda la produzione di nanocompositi (in forma di strati o fibre) a matrice polimerica contenenti dispersioni di diamante nanocristallino. Per i primi studi è stato scelto il biopolimero idrofilico Poly Vinyl Alcohol (PVA) che per le sue interessanti proprietà chimiche (idrofilicità, stabilità, facilità di *film forming*), la biocompatibilità con tessuti e fluidi e le eccellenti prestazioni meccaniche, è già ampiamente adoperato in campo farmaceutico (*drug delivery*) ed in campo ortopedico. L'introduzione del nanodiamante (NDIA), dotato anch'esso di elevata biocompatibilità, contribuisce fortemente a migliorare le proprietà meccaniche del polimero. I nanocompositi PVA/NDIA offrono una serie di vantaggi, quali l'elevata processabilità del materiale finale, la sua eccezionale capacità di organizzarsi in forma di film di diverso spessore, la facilità di deposizione su superfici. Queste caratteristiche rendono i sistemi PVA/NDIA estremamente interessanti per l'integrazione con bio-interfacce. La processabilità di questo nanomateriale offre inoltre il vantaggio di poterlo utilizzare per la stampa 3D, metodologia che sta attirando molta attenzione nel campo della medicina rigenerativa. A questo scopo nei nostri laboratori abbiamo disegnato ed assemblato un apparato specifico per l'*additive manufacturing* di nanocompositi rinforzati con nanodiamante. La metodologia 3D ci sta permettendo di ingegnerizzare i depositi PVA/NDIA, partendo da dispersioni con varia viscosità, e di fabbricare con estrema precisione piattaforme e *scaffold* per crescita tissutali. Questa presentazione mostrerà alcuni interessanti esempi di sistemi a base-diamante per applicazioni in medicina rigenerativa.

Venerdì 8 aprile 2016

Prima sessione

**Materiali e metodi innovativi
in odontostomatologia e in ortopedia**

Moderatori

Raffaella Pecci

LA RIGENERAZIONE TISSUTALE IN CHIRURGIA ORTOPEDICA

Andrea Marinozzi

UOS di Chirurgia Arti Superiori e Inferiori, Università Campus Bio-Medico, Roma

La popolazione al di sopra degli 85 anni è in forte crescita; si stima che in 40 anni si quintuplicherà. Questo implica un aumento delle patologie degenerative a carico delle articolazioni con, necessariamente, un “dovere”, da parte dell’ortopedico, ad affinare le tecniche terapeutiche per questo tipo di patologie. Attualmente il trattamento d’eccellenza è la sostituzione dell’articolazione malata, ciononostante la chirurgia ortopedica e la traumatologia rappresentano specialità che ben si prestano all’applicazione dell’ingegneria tissutale. La medicina rigenerativa rappresenta un nuovo approccio terapeutico finalizzato alla rigenerazione biologica del tessuto, anziché alla sua sostituzione. Anche se la chirurgia ortopedica è riuscita a sostituire la cartilagine, bisogna ancora attendere i prossimi anni per stabilire se il passaggio dalla sostituzione verso la rigenerazione dei tessuti è un passo fattibile. In chirurgia è noto l’utilizzo separato di *scaffold* sintetici o biologici, di fattori di crescita (PRP) o di cellule staminali; l’ingegneria tissutale intraoperatoria è un innovativo approccio basato sull’utilizzo contemporaneo di tutti e tre per stimolare la rigenerazione tissutale con metodo *one step*. Tramite l’utilizzo di tecniche molecolari e cellulari, e di principi di ingegneria dei materiali, si cerca di generare il tessuto e poi sostituirlo chirurgicamente. Molti progressi sono stati fatti in ingegneria tissutale per l’ortopedia e ciò è in parte dovuto alla familiarità ed al sempre maggiore utilizzo delle cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo. L’obiettivo di questo lavoro è di studiare l’utilizzo delle cellule staminali mesenchimali, *scaffolds*, biomateriali e fattori di crescita utilizzati in ortopedia e traumatologia. In particolare ci concentreremo sull’utilizzo dell’ingegneria tissutale intraoperatoria per la cartilagine, tendini, ossa e la rigenerazione del disco intervertebrale.

LA MEDICINA BIO-RIGENERATIVA ASSOCIATA ALL'UTILIZZO DEI MEZZI FISICI

Massimo Corigliano, Edoardo Baldoni
Cattedra di Materiali Dentari, Università degli Studi, Sassari

La Medicina Bio Rigenerativa (MBR) si è sviluppata parallelamente a scienze e arti complementari come l'ingegneria tissutale, la biochimica, la chimica-fisica, la biofisica, le biotecnologie, la genetica ecc. che studiano come poter stimolare la riparazione tissutale attraverso le capacità proprie del tessuto o per riprodurre tessuti *in vitro* innestabili sull'organo leso. La MBR sviluppa ricerche sul ruolo delle cellule staminali progenitrici o differenziate, nello sviluppo, rigenerazione, riparazione e trasformazione dei diversi tessuti, danneggiati da traumi, malformazioni congenite, patologie degenerative e neoplasie. In campo odontoiatrico, per il potenziamento di queste attività, si è associato alla capacità rigenerativa e riparativa delle cellule staminali circolanti e dei fattori di crescita (GF), l'applicazione di osso autologo vivo e l'uso di mezzi fisici capaci di aumentarne la capacità di espressione. I mezzi fisici facilmente reperibili in ambito bio-medico sono i LASER e i Campi Magnetici Combinati (CMF). Riprendendo il concetto biologico enunciato da Badylak: "Ogni tessuto dotato di cellule è capace di rigenerarsi: tutto ciò che bisogna fare è individuare le cellule e "dirigerle" verso la ricrescita" possiamo dire che i mezzi fisici hanno le potenzialità per "indirizzare" e accelerare i processi riparativi. L'Osteo Neo Morfo Genesi (OGMG) può essere quindi indotta in tempi fisiologici e con risultati prevedibili mediante l'applicazione nel sito ricevente di osso autologo vivo e attraverso l'utilizzo di campi magnetoelettrici di vario tipo per l'induzione dell'osteogenesi e per il controllo dell'osteoclastogenesi, ottenendo come risultato finale una riparazione tissutale rapida e qualitativamente accettabile. I campi ultradeboli sono in grado di pilotare molte funzioni biologiche e reazioni chimiche cellulari fra le quali i sistemi di comunicazione intercellulare che sono alla base dello sviluppo corretto e del controllo di un tessuto che deve mantenere le caratteristiche isto-anatomo-fisiologiche proprie. Questo avviene *in vivo* innestando staminali o fattori di crescita concentrati mediante separazione per rotazione miscelate ad osso autologo vivo (bCGF), inviando segnali riconoscibili alle cellule ed incrementando l'espressione genica dei fattori di crescita e delle proteine nonché accelerando le reazioni enzimatiche ed attivando i morfogeni. Questo però avviene con il controllo contemporaneo dell'osteoclastogenesi, ossia si ha un effetto di modulazione funzionale. Oltre a ciò è molto importante l'effetto dei CMF sulla comunicazione cellulare, quindi sulle *Gap Junction* e sul *signaling* complessivo. Bisogna poi notare dalla bibliografia internazionale come le diverse specie cellulari costitutive dell'osso sono tutte magnetosensibili ed ognuna di loro è in grado di aumentare la duplicazione e la produzione specifica di proteine. I LASER completano il processo biostimolando il tessuto, creando un'atmosfera energeticamente attiva e potenziando mediante energia radiante l'efficienza del tessuto ricevente che viene aiutato ad attivarsi nella fase di duplicazione cellulare e quindi di rigenerazione. La nostra esperienza ormai decennale ci induce a pensare che approfondendo lo studio

dell'uso dei mezzi fisici associati a bio componenti attivi, si potrà produrre tessuto ingegnerizzato *ad hoc* per le terapie rigenerative anche di tessuti più complessi dell'osso.

VALORE TRASLAZIONALE DEL MODELLO OVINO PER LO STUDIO DEL RIALZO DEL SENO

Luca Valbonetti (a), Paolo Berardinelli (a), Antonio Scarano (b), Adriano Piattelli (b),
Mauro Mattioli (a), Barbara Barboni (a), Michele Podaliri Vulpiani (c), Aurelio Muttini (a)

*(a) Dipartimento di Scienze Biomediche Compare, Facoltà di Medicina Veterinaria,
Università degli Studi, Teramo*

*(b) Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università degli Studi G.
d'Annunzio, Chieti*

(c) Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise G. Caporale, Teramo

Ci sono molti modelli animali per studiare il rialzo di seno in medicina odontoiatrica. In particolare, per la prima volta, abbiamo eseguito uno studio morfometrico sul Seno Mascellare (SM) di pecora, utilizzando la tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT). L'obiettivo era quello di definirne con precisione l'anatomia e confrontare i parametri morfometrici con il seno mascellare umano al fine di standardizzare questo modello sperimentale. Sono state sottoposte ad indagine sei teste fresche di ovino adulto femmina. CBCT offre informazioni dettagliate per lo studio normale del seno mascellare, dell'uomo e delle pecore, mettendo in evidenza differenze anatomiche che devono essere prese in considerazione nelle procedure sperimentali.

FUSIONE 3D DI IMMAGINI TAC E RISONANZA: “QUALITÀ” DELL’OSSO RIGENERATO CON E SENZA BIOMATERIALE

Raffaele Sinibaldi (a), Allegra Conti (b), Raffaella Pecci (c), Tonino Traini (d)

(a) *Multimodal 3D s.r.l.*

(b) *Dipartimento di Neuroscienze e Imaging, Università degli Studi G. d’Annunzio, Chieti e Pescara*

(c) *Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Dipartimento di Odontostomatologia, Università degli Studi G. d’Annunzio, Chieti e Pescara*

Lo spessore dell’osso è sempre valutato durante la pianificazione di un atto chirurgico di ricostruzione ossea o per l’inserimento di impianti dentari. La Tomografia Computerizzata con tecnologia Cone-Beam (CBCT) ha rivoluzionato la diagnostica radiologica volumetrica, soprattutto in campo odontoiatrico e maxillo-facciale. La valutazione dei volumi rappresenta una stima della quantità dell’osso; la CBCT fornisce informazioni anche sulla densità dell’osso che sono difficilmente utilizzabili. La densità è legata al grado di rigenerazione dell’osso, alla presenza di biomateriale residuo, allo sviluppo d’infezioni e quindi più in generale alla struttura microscopica 3D dell’osso trabecolare che ne determina le proprietà meccaniche. A tutt’oggi non esiste una metodologia per valutare *in vivo* tali parametri, quindi nemmeno per stimare il rischio di perdita dell’impianto. Le valutazioni *in vitro* della morfologia ossea sono effettuate con l’istologia morfometrica, basata sul sezionamento, e la microscopia ottica. Questa tecnica invasiva e limitata all’osservazione di strutture 2D, ha il vantaggio di avere risoluzione sub micrometrica e un contrasto molto alto. La fusione di due potenti tecniche di *micro-imaging* tridimensionale come la tomografia a raggi X con Radiazione di Sincrotrone (SRmCT) e la Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) ci ha permesso di distinguere all’interno del volume 3D dell’osso rigenerato sei diversi tessuti: osso calcificato, 2 diversi tipi di osso neo formato, depositi di grasso, tessuto molle vascolarizzato e spazi vuoti. La determinazione quantitativa della morfologia dei diversi tessuti che compongono l’osso ha permesso di determinare una dipendenza lineare tra le frazioni di volume dei due diversi tipi di osso neo formato e la frazione di osso calcificato. Maggiore è la frazione di osso maturo, minore è la frazione relativa dei due nuovi tessuti. Potrebbe essere utile studiare tale dipendenza nel tempo e con diversi approcci rigenerativi per comprendere se questi valori possono essere utilizzati come marker del processo di rigenerazione.

PROSPETTIVE DELL'ANGIOGRAFIA 3D PER SOTTRAZIONE NEI MODELLI DI RIGENERAZIONE ORO-FACCIALE

Francesca Mangione (a,b), Mostafa EzEldeen (c), Franck Decup (a,b), Claire Bardet (a), Julie Lesieur (a), Michel Bonneau (d), Reinhilde Jacobs (c), Benjamin Salmon (a,b), Catherine Chaussain (a,b), Sibylle Vital (a,b)

(a) *Faculté de Chirurgie Dentaire, EA 2496, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Montrouge, France*

(b) *AP-HP, Services d'Odontologie Albert Chennevier, Louis Mourier, Bretonneau and Charles Foix. Paris, France*

(c) *Department of Imaging & Pathology/OMFS-IMPACT Research Group KU Leuven, Group Biomedical Sciences Oral and Maxillo-facial Surgery, UZ Leuven, Belgio*

(d) *XP-Med, St-Germain-en-Laye, France*

Introduzione. Il potenziale di riparazione dei tessuti dipende dalla vascolarizzazione e dal processo di neoangiogenesi locoregionali. A livello orofacciale, il ruolo della componente vascolare è essenziale nelle strategie di rigenerazione. Tuttavia, la complessità anatomica e l'eterogeneità dei tessuti rendono complessa l'esplorazione radiologica del processo di neovascolarizzazione. Questo studio propone un nuovo metodo per la visualizzazione della componente vascolare craniofacciale attraverso l'angiografia 3D per sottrazione.

Materiali e metodi. Le angiografie sono state eseguite, in primo luogo, nel ratto (Lewis-6 mesi), previa iniezione del mezzo di contrasto iodato nella carotide, e l'altro nel mini-pig (18 mesi - COMITHEA 45 / INRA), in seguito all' iniezione selettiva nell'arteria alveolare inferiore. La diffusione del mezzo di contrasto è stata esplorata attraverso la microCT-*in vivo*, nel ratto (Quantum FX microCT, Perkin Elmer) e la Tomografia Computerizzata Cone-Beam (CBCT) in modalità di sottrazione, nel mini-pig (GE Discovery IGS 730). L'analisi dei dati è stata effettuata, utilizzando un algoritmo dedicato di MeVisLab (MeVis Research, Brema, Germania).

Risultati. Le acquisizioni hanno permesso una dettagliata visualizzazione e caratterizzazione della vascolarizzazione del corpo mandibolare e dell'osso alveolare. In seguito alla binarizzazione delle strutture coinvolte, un'analisi quali-quantitativa è stata eseguita, permettendo la quantificazione dei vasi sanguigni e la caratterizzazione delle loro interconnessioni. Le rappresentazioni in volume del sistema vascolare in forma isolata e sovrapposta all'osso sono state altresì ottenute.

Discussione. L'angiografia delle strutture anatomiche del distretto orofacciale è una sfida, a causa della forte mineralizzazione e dell'eterogeneità dei tessuti e della presenza di una vascolarizzazione di tipo terminale che limitano la sensibilità e la specificità di raccolta del segnale radiografico. Evidenziando la componente vascolare della regione mandibolare, questo nuovo approccio offre la possibilità di uno studio longitudinale della neovascolarizzazione, nell'ambito dello studio della riparazione e della rigenerazione dei tessuti ossei e dentali, in modelli preclinici.

Conclusion. Questo studio non solo dimostra la fattibilità di visualizzazione e caratterizzazione della rete vascolare orale-facciale, attraverso l'angiografia per sottrazione in modelli pre-clinici, ma offre anche nuove prospettive, per il monitoraggio dell'angiogenesi durante la guarigione e la rigenerazione dei tessuti. Uno sviluppo di questa tecnica potrebbe essere coinvolto nell'approccio diagnostico e terapeutico, per integrare le informazioni concernenti la componente vascolare, nelle strategie di medicina rigenerativa.

GNATOLOGIA MIO COMPORTAMENTALE INTEGRATA NEI DISTURBI TEMPORO-MANDIBOLARI

Gianfranco Albergo (a), Alessandro Rampello (b)

(a) Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

(b) Polo SBN, Università degli Studi del Molise, Isernia

I disordini dell'articolazione temporo mandibolare sono un fenomeno osservato su una sempre maggiore percentuale della popolazione occidentale. Tra i disordini più frequenti riconosciamo quelli che coinvolgono i tessuti e le strutture che si trovano all'interno della capsula articolare. Le terapie finora applicate, alla luce della letteratura scientifica, hanno previsto l'utilizzo di sistemi conservativi definiti bite che ben hanno assolto allo scopo. Tuttavia ancora oggi molti casi non sono pienamente riabilitati per via di un coinvolgimento più ampio di tessuti e organi che promuovono errati equilibri posturali del tratto cervicale e per una azione solo passiva dei suddetti sistemi terapeutici. Una visione più ampia dei singoli disordini, che chiameremo più correttamente cranio-cervico-mandibolari, ha permesso la realizzazione di un sistema terapeutico che oltre ad agire ortopedicamente sull'ATM agisce come riprogrammatore di tutti gli engrammi che portano ad una disarmonia dei sistemi neuromuscolari sopra e sotto ioidei. Il dispositivo RIPARA attraverso esercizi di riposizionamento della lingua e della mandibola agisce sul *feed-back* cognitivo del paziente riarmonizzando gli squilibri neuromuscolari precedentemente riscontrati. Gli autori presentano, attraverso le dinamiche fisiopatologiche dei disturbi temporo mandibolari, l'evoluzione dei sistemi terapeutici per introdurre al concetto moderno di "Gnatologia mio comportamentale integrata".

Venerdì 8 aprile 2016

Seconda sessione

**Aggiornamenti sul lato normativo
ed evoluzione del quadro medico legale**

Moderatori

Deborah Meleo

METODICHE RIGENERATIVE E RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE: ANALISI DEL CONTENZIOSO E PROSPETTIVE DI RIFORMA

Antonio Federici

Direzione Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale, Ministero della Salute, Roma

La scienza medica non è una scienza esatta e non è retta da principi di verità assoluti: l'insuccesso è una sua variabile che non solo e non sempre è dipendente dalla condotta umana. Nonostante ciò, sotto il profilo legale spesso si pone un'equazione tra insuccesso ed errore. Questo è l'effetto della rappresentazione della responsabilità sanitaria in termini di inadempimento: tale qualificazione non pone una specie di responsabilità oggettiva, ma più semplicemente di responsabilità aggravata perché inverte l'onere della prova: l'insuccesso si identifica sempre con l'errore, salvo che non si fornisca la prova del fatto impeditivo (c.d. prova contraria). Questa è la congiuntura che, sotto il profilo giuridico, ha concorso in maniera determinante alla crescita esponenziale del contenzioso in materia; tra i maggiori fattori extra-giuridici che ulteriormente lo hanno alimentato vi sono:

- la conflittualità tra medico e paziente;
- la spettacolarizzazione di ciò che è negativo;
- una concezione miracolistica della sanità.

Lo snodo del problema è che il rapporto tra il professionista ed il paziente/cliente ha carattere asimmetrico per la mancanza da parte di quest'ultimo di strumenti cognitivi per verificare l'esattezza della prestazione, stante l'elevato tecnicismo che connota la professione. L'asimmetria che caratterizza il rapporto professionale è soprattutto informativa: è questa la ragione per cui l'area della responsabilità si è recentemente sviluppata in relazione all'obbligo del cd. consenso informato. In virtù di esso ogni professionista, prima di assumere l'incarico, è onerato di una funzione consulenziale, in quanto è tenuto a fornire al cliente una corretta informazione sugli aspetti e, soprattutto, sui rischi della pratica. L'acquisizione del consenso informato è oggetto di una prestazione accessoria, cosa che comporta un incremento dei margini di responsabilità in quanto l'attività preparatoria o preliminare si pone nell'area del contratto e non in quella del pre-contratto. Nel campo della implantologia, come in quello delle protesi, la responsabilità si specifica ulteriormente perché può essere generata dai difetti dei dispositivi medici. Diversa può essere la responsabilità a seconda che si tratta di: dispositivi fabbricati in serie; dispositivi su misura; dispositivi fabbricati in serie e adattati al paziente. Per i dispositivi fabbricati in serie l'operatore sanitario è consumatore e su di lui ricade l'obbligo di verificarne la conformità agli standard normativi; quanto alla responsabilità per vizi, essa ricade sia sul produttore che sul venditore; sul professionista, invece, ricade la responsabilità in caso di danno causato da inosservanza delle istruzioni fornite dal produttore. Per i dispositivi medici su misura prodotti in laboratorio, la posizione di consumatore è assunta dal paziente. Diversa è la soluzione per i dispositivi fabbricati sulla base della prescrizione del professionista indicante, sotto la sua responsabilità, le caratteristiche specifiche della

progettazione del dispositivo medesimo destinato ad essere utilizzato per un determinato paziente: in questa ipotesi dei vizi e difetti nei confronti del paziente risponde il professionista, che ha rivalsa sul fabbricante qualora essi non siano dipesi dalla prescrizione.

I MATERIALI DENTALI E LA DIFENDIBILITÀ DEL PRODOTTO

Maria Sofia Rini

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Scuola di Medicina, Università degli Studi, Bologna

L'attività odontoiatrica oggi prevede il ricorso e l'utilizzo di prodotti e dispositivi sempre più tecnologicamente avanzati, ma che proprio per questo presentano punti di vulnerabilità e limiti che il professionista clinico o tecnico devono conoscere a partire dalla merceologia dei materiali utilizzati. La conoscenza dei materiali si deve associare ad una profonda conoscenza del processo produttivo e ad una scelta consapevole, specifica e mirata ad ogni caso singolo (su/di misura). Un'approfondita e documentata conoscenza merceologica dei materiali utilizzati ed utilizzabili in odontoiatria è di fatto la base della difendibilità del prodotto dentale. Non è un caso il riferimento alla Direttiva Europea 93/42 ed alle sue rivisitazioni. Oggi la giurisprudenza comunitaria in buona sostanza equipara i prodotti dentali ai prodotti alimentari, identificandone caratteristiche e qualità certificate e certificabili alla base delle tutele dovute al consumatore. Le grandi valenze estetiche richieste al prodotto dentale e le altissime aspettative del paziente non escludono scelte consapevoli, che tenendo conto dei limiti del prodotto e delle caratteristiche del paziente ne riducano i limiti attraverso una scelta mirata e ne garantiscano un livello di qualità minimo accettabile. Il trattamento e la cura dei tessuti duri e molli dell'apparato stomatognatico possono prevedere l'utilizzo di dispositivi protesici definiti di misura applicati al paziente. La realizzazione di tali dispositivi è regolata dalla direttiva europea (43/912), ma non è escluso il riscontro di errori o di elementi di criticità che coinvolgono una responsabilità oggettiva del prestatore d'opera intellettuale (odontoiatra). Elemento sempre più pregnante a fronte di scelte a volte troppo economiche o comunque dettate da necessità economiche. Ne consegue, talora, la necessità di dover accettare e condividere di correre dei rischi, rischi che pur tuttavia non giustificano una cattiva, erronea, inappropriata esecuzione e finalizzazione del dispositivo. Da qui la necessità di "conoscere" per evitare scelte indifendibili moralmente, eticamente e da un punto di vista medico-legale nel caso di un eventuale giudizio o di una contestazione. Più alto sarà il valore del bene prodotto, installato e finalizzato in cavità orale, più alto sarà il suo costo e più alta sarà la richiesta di assenza di difettosità, compatibilmente con un'adeguata "manutenzione" e con un idoneo utilizzo. Elemento quest'ultimo non indifferente. Nel contesto di atto negoziale e di un negozio giuridico quale quello che si instaura tra medico e paziente entrambe le parti si assumono precisi obblighi. Oneri che non escludono le responsabilità dei controparte. (rif Art. 1227cc -concorso del fatto colposo del creditore). Se il fatto colposo del creditore ha concorso a cagionare il danno lamentato e provato/allegato, il risarcimento è diminuito secondo la gravità della colpa e l'entità delle conseguenze che ne sono derivate. Il risarcimento non è dovuto per i danni che il creditore avrebbe potuto evitare usando l'ordinaria diligenza (art. 1176 cc). Può essere difficoltoso stabilire il ruolo di un comportamento iatrogeno o supposto tale, la componente genetica o la scarsa collaborazione del paziente possono avere nel determinare o nel concorrere

all'evoluzione di una patologia o della mancanza di esiti positivi, il professionista, tuttavia deve produrre elementi di difendibilità del suo operato. In questo contesto si inserisce il discorso della scelta merceologica difendibile. Di fatto il manufatto non viene realizzato in prima persona dal clinico, ma da questi risulta progettato e prescritto sulla base di una specifica diagnosi, oltre che provato ed infine finalizzato. Errori di realizzazione del dispositivo non possono ricadere solo su chi materialmente lo ha realizzato (odontotecnico), ma su chi ne ha richiesto la realizzazione facendosi garante della sua congruità ed idoneità. Non di rado a fronte di liti e discussioni con il paziente il professionista ritiene di poter scaricare in toto le proprie responsabilità su chi ha materialmente realizzato l'opera protesica, ma di fatto nei confronti del paziente è solo l'odontoiatra a dover rispondere di eventuali inadempienze o danni. È lui che ha progettato, prescritto, provato, controllato, verificato e finalizzato l'opera, seppur rimane fatto salvo il diritto del professionista di rivalersi sul produttore/fabbricante. È solo l'odontoiatra che risponde nei confronti del paziente di eventuali inadempienze o danni. Rimane fatto salvo il diritto del professionista di rivalersi sul produttore/fabbricante. Ne consegue che la conoscenza della merceologia e dei processi produttivi sono alla base, anche in campo medico, di scelte a rischio controllato. Ripristino protesico eseguito nel rispetto degli standard di "Calibrazione Prodotto" porta proprio la controllabilità del rischio.

IMPLANTOLOGIA E METODICHE RIGENERATIVE: QUALI LE SCELTE E QUALI LE RESPONSABILITÀ DEL PROFESSIONISTA?

Andrea Spota, Ylenia Di Russo

Dipartimento di Odontostomatologia, Università Sapienza di Roma, Roma

La scelta di una metodica rigenerativa ossea o di un sistema implantare include risvolti non direttamente correlati con l'aspetto tecnologico, ma piuttosto consigliati da una valutazione prudente e diligente dell'operatore.

Questa relazione ha l'obiettivo di focalizzare l'attenzione del chirurgo operatore sui possibili rischi connessi con la scelta di una metodica implantare o rigenerativa ossea non sufficientemente testata dal punto di vista clinico e/o sperimentale.

La forzata commercializzazione ha condotto, infatti, ad una politica industriale di forte "caratterizzazione" del prodotto, impianto o sostituto osseo che sia, al fine di ottenere una spiccata identità commerciale indispensabile per il marketing, con il risultato che sono state proposte le più diverse soluzioni, talora anche molto fantasiose, senza un'adeguata analisi clinico-scientifica di supporto.

Allo stato attuale solo poche case produttrici possono vantare studi clinici randomizzati validati da più autori.

Questo diverso livello qualitativo inevitabilmente ed automaticamente si riflette nelle percentuali di successo delle metodiche stesse, con risultati a volte molto diversi tra i differenti produttori.

Attraverso l'analisi della letteratura scientifica nazionale ed internazionale vengono analizzati i trial clinici dei più accreditati sistemi implantari e sostituti ossei, analizzandone il numero e la validità scientifica.

I dati ottenuti sono contestualizzati sotto l'aspetto medico-legale per fornire una guida, in termini di validità ed affidabilità del prodotto, dal punto di vista di un eventuale possibile contenzioso per Responsabilità Professionale Medica.

LA SPERIMENTAZIONE ANIMALE NELLE DISCIPLINE ODONTOIATRICHE

Paola Meli

Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La validità della sperimentazione scientifica sugli animali in tutti gli ambiti, inclusa l'implantologia, è a tutt'oggi oggetto di accesi dibattiti tra posizioni apparentemente inconciliabili e ricco di notevoli controversie tra i sostenitori e gli oppositori. I primi ritengono che la sperimentazione animale è stata ed è determinante per gli sviluppi moderni della ricerca e, quindi, della medicina, sottolineando inoltre che la sperimentazione sull'animale è tassativamente imposta dalle autorità sanitarie per l'approvazione della maggior parte dei nuovi medicinali, alcuni dei quali sono essenziali per la stessa sopravvivenza. Gli oppositori, per contro, sottolineano quanto sia difficile trasferire all'uomo i risultati ottenuti su esseri viventi profondamente diversi sul piano anatomico, fisiologico e, conseguentemente, farmacologico ritenendo i modelli animali fuorvianti. Un margine d'incertezza permane soprattutto in merito alla validità scientifica della metodologia sperimentale sul modello animale. Le domande intorno alle quali può essere incentrata la discussione corrente sono:

- La sperimentazione sull'animale è necessaria e insostituibile oppure esistono modalità realmente alternative di ricerca?
- Nel caso di prodotti destinati all'uomo, la trasposizione a quest'ultimo dei risultati ricavati attraverso la sperimentazione sull'animale è automatica o soggetta a riserve, ovvero potrebbe riuscire anche fallace?
- Con quali avvertenze deve essere condotta la sperimentazione animale?

Queste questioni sono state affrontate più volte anche in ambito bioetico. Senza voler ricostruire tutta la storia del dibattito è utile vedere come negli anni i pareri sul tema risultano essere piuttosto eterogenei; nel caso specifico già dal 2005 il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) ha elaborato un documento "Bioetica in Odontoiatria" che offre interessanti spunti per riflettere sulla sperimentazione animale in odontoiatria. Senza voler trarre conclusioni sull'argomento sarebbe importante sollevare alcune riflessioni quali la necessità di monitorare gli esiti delle sperimentazioni là dove ritenute utili, la necessità di un rigoroso *follow-up*, l'implementazione delle conoscenze dei metodi alternativi e le indicazioni della legislazione europea sul tema. Fondamentale risulta essere l'aggiornamento delle diverse figure professionali coinvolte nella sperimentazione animale affinché vengano applicate tutte le procedure volte a tutelare l'animale indipendentemente dalle scelte che ogni professionista deciderà liberamente di fare coniugando la libertà della ricerca alla responsabilità etico deontologica verso tutte le forme di vita.

INDICE DEGLI AUTORI

Albergo G.; 28
Amalfitano A.; 14; 15
Andreasi Bassi M.; 4
Angjellari M.; 17
Arcovito A.; 14; 15
Baldoni E.; 22
Barboni B.; 24
Bardet C.; 26
Barelli Corbo F.; 14
Bedini R.; 9
Berardinelli P.; 24
Bignozzi C.A.; 5
Bonneau M.; 26
Bordi F.; 15
Cacciotti I.; 7
Callà C.; 14
Caputi S.; 9
Carcione R.; 17
Cardelli P.; 9
Carinci F.; 5
Chaussain C.; 26
Chronopoulou L.; 14; 15
Conti A.; 25
Cordaro M.; 14
Corigliano M.; 22
Decup F.; 26
Di Russo Y.; 35
Diomedea F.; 9
EzEldeen M.; 26
Federici A.; 31
Jacobs R.; 26
Lavecchia T.; 17
Lesieur J.; 26
Loghi S.; 6
Lopez M.A.; 3
Mangione F.; 26
Marinozzi A.; 21
Mattioli M.; 24
Meleo D.; 13
Meli P.; 36
Melino S.; 7
Merciaro I.; 9
Murmura G.; 9
Muttini A.; 24
Nanni F.; 7
Nocca G.; 14; 15
Orlanducci S.; 17
Palocci C.; 14; 15
Paradossi G.; 15
Pecci R.; 9; 25
Piattelli A.; 24
Podaliri Vulpiani M.; 24
Rampello A.; 28
Reina G.; 17
Rini M.S.; 33
Salmon B.; 26
Scarano A.; 24
Sennato S.; 15
Serafini N.; 9
Sinibaldi R.; 25
Spota A.; 35
Tamburri E.; 17
Terranova M.L.; 17
Toumia Y.; 15
Traini T.; 25
Trubiani O.; 9
Valbonetti L.; 24
Vital S.; 26

*Serie ISTISAN Congressi
gennaio-marzo 2016 (n.1)*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali - Istituto Superiore di Sanità, Roma*