



ISTISAN CONGRESSI 19 | C2

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

6° Convegno Nazionale FORM 2019

Forum On Regenerative Methods

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 9-10 maggio 2019

RIASSUNTI

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

6° Convegno Nazionale FORM 2019

Forum On Regenerative Methods

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 9-10 maggio 2019

RIASSUNTI

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

*(a) Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

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

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
19/C2

Istituto Superiore di Sanità

6° Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9-10 maggio 2019. Riassunti.

A cura di Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo e Paola Meli
2019, vii, 37 p. ISTISAN Congressi 19/C2

Il FORM (*Forum On Regenerative Methods*) è un forum di studi scientifici che da anni vengono svolti dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con diverse Università nazionali e finalizzato alla promozione 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. Inoltre promuove anche lo sviluppo di metodiche rigenerative innovative, al fine del miglioramento dell'assistenza nei confronti dei pazienti del Servizio Sanitario Nazionale.

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

Istituto Superiore di Sanità

6th National FORM Conference. Forum On Regenerative Methods. Istituto Superiore di Sanità. Rome, May 9-10, 2019. Abstract book.

Edited by Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo and Paola Meli
2019, vii, 37 p. ISTISAN Congressi 19/C2 (in Italian)

FORM (Forum On Regenerative Methods) is a scientific-based forum, developed inside the Istituto Superiore di Sanità, 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 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 and ethical 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.). *6° Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9-10 maggio 2019. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2019 (ISTISAN Congressi 19/C2).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

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: *Patrizia Mochi, Katia Colombo e Cristina Gasparrini*

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

© Istituto Superiore di Sanità 2018

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Premessa	vi
Prima sessione	
Aspetti e/o aggiornamenti normativi ed etici	1
Seconda sessione	
Novità e/o innovazioni in R&D nel campo delle metodiche rigenerative	7
Terza sessione	
Applicazioni di rigenerazione in odontostomatologia	19
Quarta sessione	
Applicazione di rigenerazione in ortopedia	29
Indice degli autori	37

PROGRAMMA

Giovedì 9 maggio 2019

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto ed apertura dei lavori
Rossella Bedini
- 9.10 Introduzione al Convegno
Mauro Grigioni
Direttore del Centro Nazionale Tecnologie in Sanità Pubblica

Prima sessione

ASPETTI E/O AGGIORNAMENTI NORMATIVI ED ETICI

Moderatore: **Rossella Bedini**

- 9.20 *Regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici e rigenerazione tissutale*
Carla Daniele
- 9.40 *Dispositivi Medici e responsabilità dell'utilizzatore in odontoiatria*
Maria Sofia Rini
- 10.00 *La medicina rigenerativa: una riflessione bioetica*
Paola Meli

Seconda sessione

MATERIALI E METODICHE PER LA RIGENERAZIONE TISSUTALE IN MEDICINA RIGENERATIVA

Moderatore: **Raffaella Pecci**

- 10.20 *Funzionalizzazione di scaffolds 3D per la rigenerazione ossea*
Luca Borro
- 10.40 *Possibilità e limiti nella terapia rigenerativa*
Massimo Corigliano
- 11.00 Intervallo
- 12.00 *Procedure endodontiche rigenerative usando materiali endodontici contemporanei*
Simone Staffoli e Bárbara Núñez Torrijos

- 12.20 *Additive Manufacturing in ambito medicale: valutazione di prototipi di dispositivi di fissaggio per chirurgia maxillo-facciale*
Ilaria Campioni
- 12.40 *L'ingegneria tissutale scaffold-free: dalle human-Periapical Cyst-Mesenchymal Stem Cells al Nanobioma*
Marco Tatullo
- 13.00 Pausa pranzo
- 14.20 *Scaffold a microstruttura random realizzati mediante stampa 3D per l'ingegneria dei tessuti*
Costantino del Gaudio
- 14.40 *La proliferazione di cellule di osteoblasti MG-63 su scaffold formati da strati di diamante drogato con Titanio: un nuovo approccio alla medicina rigenerativa*
Rocco Carcione
- 15.00 *Scaffold in fibrina di seta come biomateriale per colture in 3D*
Luisa Milazzo
- 15.20 *Metodiche di rigenerazione tissutale nelle terapie per il sistema cardiovascolare*
Giuseppe D'Avenio
- 15.40 *Scaffold multifunzionali e biomimetici per la medicina rigenerativa*
Ilaria Cacciotti
- 16.00 Discussione e chiusura della giornata

Venerdì 11 maggio 2018

Terza sessione

APPLICAZIONI DI RIGENERAZIONE IN ODONTOSTOMATOLOGIA

Moderatore: Deborah Meleo

- 9.15 *Consuntivo della prima giornata*
Rossella Bedini
- 9.20 *Il Tooth Transformer: la nuova visione della Chirurgia Rigenerativa con materiale autologo osteoinduttivo*
Mauro Libertucci

- 9.40 *La Chirurgia rigenerativa attraverso l'inserimento di packaging di biomateriali*
Michele Antonio Lopez
- 10.00 *Valutazione della risposta biologica e dell'osteointegrazione di Superfici biomimetiche rivestite di Collagene Tipo I applicate in Implantologia Osteointegrata.*
Felice Lorusso
- 10.20 *Grande rialzo di seno mascellare con approccio laterale mediante due diversi disegni di lembo, trapezoidale e triangolare modificato: uno studio pilota randomizzato sul dolore post-operatorio valutato mediante termocamera*
Francesca Postiglione
- 10.40 *La Fotobiomodulazione in odontoiatria*
Morena Petrini
- 11.00 Intervallo
- 12.00 *Possibilità applicative in odontoiatria digitale*
Deborah Meleo
- 12.20 *I Polidesossiribonucleotidi (PDRN) nella rigenerazione gengivale*
Francesco Rossani

Quarta sessione

APPLICAZIONE DI RIGENERAZIONE IN ORTOPEDIA

Moderatore: Paola Meli

- 12.40 *Uso del PRP in associazione alla stimolazione mesenchimale nelle condropatie di ginocchio: studio clinico e prospettive future*
Vittorio Calvisi
- 13.00 Pausa pranzo
- 14.30 *L'effetto dell'acido tranexamico su condrociti umani: studio ex vivo*
Giandomenico Logroscino
- 14.50 *L'utilizzo delle cellule mesenchimali nelle infiltrazioni intra-articolari*
Andrea Marinozzi
- 15.10 Discussione
- 15:30 Chiusura del Convegno

PREMESSA

Il 9 e 10 maggio, nell'aula Pocchiari dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si svolgerà il Sesto Convegno Nazionale (FORM 2019) sui materiali e sulle metodiche di rigenerazione tissutale in medicina rigenerativa sia nel settore odontostomatologico sia in quello ortopedico, nell'ambito dell'Accordo di collaborazione scientifica tra ISS e Università degli Studi di Teramo, Università degli Studi Campus Biomedico, Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti e Pescara, denominato "Forum On Regenerative Methods" (36 mesi); delibera n. 5, verbale n. 8 del CdA del 06.09.2016 (Responsabile Scientifico: Rossella Bedini). Il FORM (Forum On Regenerative Methods) è un Forum di studi scientifici che da diversi anni è stato 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 di metodiche affidabili e sicure da utilizzare per la rigenerazione tissutale al fine di ottimizzare le sue possibili applicazioni. L'evento del 2019 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 Servizio Sanitario Nazionale.

Gli scopi principali di questo Convegno saranno quelli di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili ed affidabili in ambito clinico, 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 trattati inizialmente gli aspetti e gli eventuali aggiornamenti normativi ed etici, quindi si illustreranno alcune novità ed innovazioni nella ricerca e sviluppo di metodiche di rigenerazione.

Nella seconda giornata del Convegno, verranno mostrati contributi riguardanti le applicazioni cliniche innovative nel campo della rigenerazione tissutale, che si vanno diffondendo, sia in ambito pubblico sia in quello privato, nei due settori presi in considerazione cioè quello odontostomatologico e quello ortopedico.

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, Raffaella Pecci

Prima sessione

Aspetti e/o aggiornamenti normativi ed etici

Moderatore

Rossella Bedini

REGOLAMENTO (UE) 2017/745 RELATIVO AI DISPOSITIVI MEDICI E RIGENERAZIONE TISSUTALE

Carla Daniele

*Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità,
Roma*

Nella rigenerazione tissutale grande importanza hanno gli *scaffold* o impalcature di supporto, in quanto favoriscono l'adesione e la proliferazione cellulare fino alla formazione del nuovo tessuto. I biomateriali sintetici e quelli costituiti da tessuto di origine animale, opportunamente trattato e reso non vitale, sono dispositivi medici e sono regolati dalle disposizioni relative a questo settore. Nell'ambito normativo europeo dei dispositivi medici c'è stata un'evoluzione con il Regolamento (UE) 2017/745. Questo Regolamento, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il 5 maggio 2017, entrato in vigore il 25 maggio 2017 e la cui completa applicazione è prevista dal 26 maggio 2020, ha introdotto importanti novità rafforzando il ruolo della Commissione Europea nelle decisioni sullo stato regolatorio dei prodotti ed introducendo il Gruppo di Coordinamento per i Dispositivi Medici (MDCG). Il Regolamento presenta un'apertura all'innovazione: vi sono nuove regole di classificazione dedicate ai nanomateriali e maggiore trasparenza ed attenzione dei pazienti con la creazione di una banca dati europea dei dispositivi medici (EUDAMED) con gran parte delle informazioni rese disponibili al pubblico. Sono stati introdotti controlli più stringenti pre-commercializzazione per i dispositivi con il coinvolgimento di gruppi di esperti a livello europeo (articolo 106), sono state introdotte regole di classificazione più rigorose (allegato VIII), ed è stato previsto il sistema di identificazione unica dei dispositivi medici, sistema UDI (articolo 28), per la trasparenza e tracciabilità dei prodotti (allegato VI). Il Regolamento si occupa di una miglior protezione della salute pubblica e sicurezza dei pazienti anche grazie al rafforzamento delle disposizioni sulla valutazione clinica e *follow-up* clinico post-commercializzazione e l'introduzione di una valutazione coordinata delle sperimentazioni cliniche condotte in più di uno Stato Membro.

DISPOSITIVI MEDICI E RESPONSABILITÀ DELL'UTILIZZATORE IN ODONTOIATRIA

Maria Sofia Rini

Università degli Studi di Bologna, Bologna e Università degli Studi G. Marconi, Roma

Il 2020 sarà l'anno dell'entrata in vigore Regolamento (Ue) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai Dispositivi Medici (DM) per uso umano e degli accessori per tali DM. Seppur si attendano le relative specifiche, sicuramente tale norma condizionerà il mondo della medicina e non solo. La nascita dell'Unione Europea ha obbligato i vari stati membri a tener conto delle decisioni comuni e ad applicarle, secondo parametri diversi di valenza, allo Stato membro. Regolamenti, Direttive, Decisioni, Raccomandazioni, Pareri sono atti normativi comunitari caratterizzati da pesi e ricadute diversi, ma a cui è necessario che gli stati membri si adeguino e che rispettino. Il regolamento 745/2017 E U, diversamente dai precedenti riferimenti normativi (Direttive che indicano ai vari Stati membri gli obiettivi da raggiungere) è un atto legislativo vincolante che deve essere applicato in tutti i suoi elementi in tutta l'intera UE e, pertanto, non ammette deroghe o "adattamenti loco regionali". Tale regolamento prevede obblighi identici in tutta la UE per chi fabbrica, sponsorizza, utilizza, notifica e verifica i DM; raggruppa in se e uniforma molte delle precedenti normative con lo scopo di individuare elementi di tutela e sicurezza attraverso il controllo e la tracciabilità dei DM. Per gli utilizzatori (e gli odontoiatri sono tra questi) le obbligazioni sono ancora più cogenti sia in materia di corretto ed idoneo acquisto (marchio CE e UDI) e utilizzo (schede tecniche di riferimento nella lingua stabilita dal singolo stato), sia in materia di segnalazione di incidenti gravi o eventi avversi.

LA MEDICINA RIGENERATIVA: UNA RIFLESSIONE BIOETICA

Paola Meli

*Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità,
Roma*

La medicina rigenerativa richiede competenze interdisciplinari finalizzate alla riparazione, rigenerazione e sostituzione di cellule o organi per ripristinare funzionalità fisiologiche compromesse da diverse cause quali difetti congeniti, malattie traumi o invecchiamento. È un settore ampio che include diverse tecniche rigenerative che anche attraverso l'ingegneria tissutale, l'impiego di nanomateriali, materiali di nuova generazione tendono a riparare cellule colpite da una malattia, a sostituire un gene mal funzionante.

I termini "ingegneria dei tessuti" e "medicina rigenerativa" sono diventati in gran parte intercambiabili. La medicina rigenerativa grazie ai continui progressi scientifici consentirà di superare le limitazioni del trapianto d'organo, di contrastare il problema del rigetto dei trapianti, evitare l'immunosoppressione, ridurre le liste d'attesa, così come permetterà in un futuro non molto lontano di recuperare funzioni compromesse o perdute quali al vista, l'udito la deambulazione. In quest'ottica non si può che incoraggiare studi e ricerche capaci di implementare i risultati della medicina rigenerativa, facilitando il passaggio dalla fase sperimentale all'applicazione clinica. Per consentire lo sviluppo di un approccio scientifico della rigenerazione è però necessario rispettare chiare indicazioni deontologiche ed etiche affinché si possa disporre di informazione adeguata che possano consentire ai pazienti di esprimere un consenso o dissenso realmente informato. Sarà necessario richiamare i principi di beneficenza-non maleficenza, rispetto della persona e principio di giustizia; principi etici alla base della protezione dei soggetti umani nella ricerca che dovranno essere attentamente salvaguardati soprattutto quando si propongono trattamenti innovativi che pongono delicate questioni bioetiche. Il ricercatore, il medico, l'ingegnere biomedico devono proporre le diverse possibilità di intervento alternative alle metodiche rigenerative consentendo alla persona di poter esprimere un reale consenso informato così come deve essere tutelato l'equo accesso alle terapie o trattamenti. Diritti dei pazienti che devono essere assolutamente garantiti anche grazie all'attività dei Comitati Etici. Nel 2007, il biogerontologo Aubrey de Grey nel suo libro: "Ending Aging" affrontava la questione della medicina rigenerativa non soltanto sotto il profilo tecnico, ma anche sotto il profilo etico-politico ponendo il problema di riuscire o no a sconfiggere l'invecchiamento. Nella versione italiana pubblicata nel 2016 "la fine dell'invecchiamento ovvero come la scienza potrà esaudire il sogno dell'eterna giovinezza" l'autore afferma che l'invecchiamento è una malattia che va curata quando inizia a manifestarsi e non quando è troppo tardi per intervenire. La medicina rigenerativa non deve essere considerata come la scienza che potrà esaudire il sogno dell'eterna giovinezza quanto un insieme d'interventi che contribuiranno a mantenere una qualità della vita degna di essere vissuta.

Seconda sessione
Novità e/o Innovazioni in R&D nel campo
delle metodiche rigenerative

Moderatore
Raffaella Pecci

FUNZIONALIZZAZIONE DI SCAFFOLDS 3D PER LA RIGENERAZIONE OSSEA

Luca Borro, Andrea Del Fattore
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'uso del bioprinting e delle tecnologie di produzione additiva con materiale biologico pone le basi per lo sviluppo di interessanti costrutti biologici che vedono ampia applicabilità nel contesto della rigenerazione del tessuto osseo. L'uso di biopolimeri biorisorbibili e di componenti cellulari adeguatamente funzionalizzate consente la bio-stampa di *scaffold* con rilevante potere osteoinduttivo. La ricerca in oggetto ha previsto la stampa 3D di *scaffold* in PCL (Policaprolattone) funzionalizzati con vescicole extracellulari isolate dal terreno condizionato di osteoblasti e coltivati con cellule staminali mesenchimali (MSC). Il risultato ottenuto dimostra come le MSC siano in grado di aderire allo *scaffold* e di proliferare adeguatamente. Inoltre la funzionalizzazione con vescicole extracellulari isolate da osteoblasti determina un incremento dell'espressione di geni coinvolti nell'osteoblastogenesi e nei processi di osteosintesi. L'evoluzione di questa ricerca sarà orientata allo studio di tali *scaffold* relativamente alla capacità di rimodellamento osseo da parte di popolazioni di osteoclasti.

POSSIBILITÀ E LIMITI NELLA TERAPIA RIGENERATIVA

Massimo Corigliano
Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

La medicina rigenerativa è attualmente il *gold standard* nella terapia ricostruttiva. Per le differenti tecniche di ricostruzione e di rigenerazione si utilizzano molteplici materiali spesso di sintesi ma, sempre più frequentemente autologhi e derivanti dal sangue circolante. Il vantaggio dell'uso degli emocomponenti è che sono sempre freschi, già titolati e mai soggetti a reazioni anticorpali e mai deperibili.

Questo evita il problema dello stoccaggio e riduce drasticamente i costi di esercizio.

Gli emocomponenti forniscono alle tecniche rigenerative un elevatissimo contributo biologico in fase di attivazione dei tessuti da rigenerare. A questa tecnologia concorre la fibrina polimerizzata, i fattori di crescita di derivazione piastrinica e quelli liberi circolanti. Con l'aggiunta diretta di emocomponenti ai materiali da innesto oppure la semplice applicazione genera una risposta che migliora sistematicamente il livello e la quantità di riparazione a parte la riduzione dei tempi di attesa.

L'unico limite che incontriamo nella preparazione e nella gestione degli emocomponenti è lo stato di salute generale del paziente che, se presenta problemi ematologici, epatici o generali interferenti con la produzione dei fattori concorrenti alla loro produzione, non sono realizzabili con le tecniche di rotazione, anche in presenza di coagulanti o polimerizzati.

PROCEDURE ENDODONTICHE RIGENERATIVE USANDO MATERIALI ENDODONTICI CONTEMPORANEI

Simone Staffoli, Gianluca Plotino, Bárbara Núñez Torrijos, Nicola Maria Grande, Alessandro Salucci, Maurizio Bossù, Gianluca Gambarini, Antonella Polimeni
Sapienza Università di Roma, Roma

L'apacificazione con l'idrossido di calcio e con il Mineral Trioxide Aggregate (MTA) sono trattamenti classici per denti permanenti immaturi necrotici. La prima tecnica tende al fallimento per mancanza di *compliance* dovuta all'elevato numero di sedute necessarie; la seconda presenta difficoltà tecniche come la difficile e poco ripetibile manipolazione del materiale e il sovrariempimento. Con entrambe le tecniche si interrompe lo sviluppo radicolare lasciando il dente con una struttura radicolare fragile, un povero rapporto corono-radicolare, collasso parodontale ed elevato rischio di frattura, compromettendo la prognosi a lungo termine dell'elemento dentario. È stata descritta nella letteratura scientifica attuale una procedura che permette lo sviluppo radicolare completo di questi denti in particolare. Questa procedura endodontica rigenerativa (REP) propone l'utilizzo di una combinazione di antimicrobici e irriganti, senza strumentazione delle pareti canalari, l'induzione del sanguinamento apicale per formare un coagulo sanguigno e un sigillo stretto verso il canale radicolare per promuovere la guarigione. Il materiale più utilizzato per effettuare questo sigillo è l'MTA, ma linee guida aggiornate consigliano l'utilizzo di altri cementi endodontici bioattivi che incorporano nelle loro composizioni calcio e silicato. Questi cementi condividono la maggior parte delle caratteristiche con l'MTA però vantano di avere meno effetti indesiderati riguardo la manipolazione e l'estetica. Lo scopo del presente articolo è quello di revisionare la letteratura pertinente e descrivere il protocollo della procedura clinica con le diverse variazioni, e la loro applicazione clinica.

ADDITIVE MANUFACTURING IN AMBITO MEDICALE: VALUTAZIONE DI PROTOTIPI DI DISPOSITIVI DI FISSAGGIO PER CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

Ilaria Campioni (a), Ilaria Cacciotti (a), Nikhil Gupta (b)

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

*(b) Dipartimento di Ingegneria Meccanica ed Aerospaziale, Tandon School of Engineering,
New York University, Brooklyn, New York, USA*

La manifattura additiva (Additive Manufacturing - AM) può considerarsi una tecnologia innovativa e promettente in ambito medicale. Negli ultimi anni è stata utilizzata per diverse applicazioni, dalla realizzazione di modelli anatomici per la pianificazione chirurgica, per fini educativi del personale medico, fino ad arrivare alla realizzazione di dispositivi medici specifici per il paziente.

La chirurgia cranio-maxillofacciale e la medicina rigenerativa rappresentano i settori in cui è possibile individuare le maggiori e molteplici applicazioni della manifattura additiva o stampa 3D.

La veloce diffusione di questi nuovi processi di manifattura, versatili e facilmente fruibili per gli operatori coinvolti, si accompagna anche ad una mancanza di evidenza relativa alla qualità, all'adeguatezza delle metodologie di indagine, nonché alla sicurezza ed efficacia dei dispositivi, di primaria importanza per poterne considerare l'applicazione diretta e reale in ambito medicale. La variabilità dei processi, dei parametri, così come delle varie tipologie di sistemi AM, comportano la necessità di controllare e verificare le diverse fasi del processo manifatturiero fino al prodotto finito.

A tal fine, vista la particolarità dei prodotti realizzati mediante AM, le analisi non distruttive tese ad analizzare la qualità dei prodotti stampati senza alterarne la struttura, hanno acquisito sempre maggiore rilevanza. Allo stesso tempo, indagini quali il tradizionale svolgimento di prove meccaniche, restano di primaria importanza nella verifica finale dello specifico prodotto.

Lo studio, svolto presso la New York University, ha consentito di valutare la qualità di prototipi di dispositivi di fissaggio per osteosintesi maxillo-facciali e mandibolari realizzati mediante le più rilevanti metodologie di manifattura additiva sia per materiali polimerici che metallici applicando tecniche non distruttive quali la microtomografia e distruttive quali le prove di trazione. L'accuratezza, l'integrità strutturale, la presenza di difetti, la finitura superficiale e le proprietà meccaniche sono state esaminate in relazione ai diversi parametri di stampa, ai materiali e alle tecnologie impiegate.

L'INGEGNERIA TISSUTALE SCAFFOLD-FREE: DALLE HUMAN-PERiapical CYST-MESENCHYMAL STEM CELLS AL NANOBIOMA

Marco Tatullo

Direttore Scientifico, Tecnologica Research Institute, Sezione di Biomedicina e Medicina Rigenerativa, Crotone

La parabola concettuale che viene descritta dalla evoluzione degli approcci in ingegneria tissutale sta regalando dei concetti molto entusiasmanti e sempre più *bio-friendly*.

Da principio, la ingegneria tissutale prevedeva la commistione di cellule da siti tradizionali, come il midollo o da cordone, e di biomateriali dalle caratteristiche sempre più biomimetiche e bioattive. La ricerca di nuovi siti biologici, facilmente accessibili, privi di morbilità per il paziente, ricchi di cellule staminali, ha portato alla ricerca e scoperta di numerose nuove linee di cellule staminali innovative e, spesso, alternative a quelle considerate "gold standard". L'articolo "Cells Isolated from Human Periapical Cysts Express Mesenchymal Stem Cell-like Properties" ha descritto per la prima volta le cellule staminali mesenchimali da cisti dentali umane, le human-Periapical Cyst-Mesenchymal Stem Cells (hPCy-MSCs), che rappresentano un tipo di cellule staminali mesenchimali prezioso, perché ottenuto da un "rifiuto biologico" ad un costo biologico pari a zero.

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono ben note per il loro grande potenziale nelle applicazioni cliniche, infatti, esse possono differenziarsi in diversi *lineages* cellulari e possono altresì mostrare un comportamento paracrino, rilasciando fattori endogeni che stimolano la riparazione dei tessuti e modulano la risposta immunitaria locale. Le vescicole extracellulari (EV) includono un gruppo di vescicole di 150-1.000 nm che vengono rilasciate dalla membrana plasmatica nei mezzi biologici e/o nel mezzo di coltura. Gli esosomi sono vescicole extracellulari e rappresentano una porzione importante del secretoma cellulare: le loro numerose proprietà possono essere utilizzate per scopi diagnostici, prognostici e terapeutici, e recentemente gli esosomi derivati da MSC hanno assunto una entità strutturale definita "NANOBIOME", ossia il Nanobioma. Le MSC innovative possono, attraverso la gestione degli stimoli esterni, l'uso di *cell-sheets* e lo sviluppo di terreni arricchiti con Nanobioma, essere considerati come *tools* di ingegneria tissutale *scaffold-free* innovativi e smart.

SCAFFOLD A MICROSTRUTTURA RANDOM REALIZZATI MEDIANTE STAMPA 3D PER L'INGEGNERIA DEI TESSUTI

Costantino Del Gaudio (a), Raffaella Pecci (b), Rossella Bedini (b)

(a) *Fondazione E. Amaldi, Roma*

(b) *Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

La realizzazione di *scaffold* biorisorbibili, rispondenti a determinati requisiti, rappresenta un tema centrale nel campo dell'ingegneria dei tessuti e medicina rigenerativa. In particolare, la riproduzione morfologica della matrice extracellulare naturale ha un ruolo funzionale nel processo di rigenerazione di nuovo tessuto biologico, dovendo fornire al contempo un supporto temporaneo che contribuisca a superare le limitazioni in genere connesse con gli impianti convenzionali.

A tale scopo la tecnica di fabbricazione incide notevolmente sul risultato finale e l'interesse per le possibilità offerte dalla stampa 3D, in tal senso, è in costante aumento potendo produrre degli *scaffold* altamente riproducibili e controllabili in ogni fase realizzativa, seppur con dei limiti. Sono ormai rintracciabili numerosi esempi in letteratura, ma tutti caratterizzati da un'elevata regolarità geometrica nella disposizione dei singoli elementi strutturali, indipendentemente dal tipo di materiale selezionato e tecnica di stampa. È necessario però rilevare che le strutture biologiche non mostrano in genere una struttura ordinata e questo può rappresentare un limite sia realizzativo sia, in misura maggiore, terapeutico. L'architettura morfologica dei tessuti e organi è solitamente di tipo "casuale" e sarebbe quindi idoneo cercare di avvicinarsi il più possibile a questa configurazione.

Con l'obiettivo di ridurre questa discrepanza e continuare ad investire sulle potenzialità della stampa 3D, si propone un modello di *scaffold* non più costituito da una distribuzione regolare degli elementi costitutivi, ma random come sembra essere, ad esempio, quella del tessuto osseo. Sono stati quindi realizzati dei campioni in acido polilattico per *fused deposition modelling* e caratterizzati principalmente mediante microtomografia 3D per una prima valutazione, e selezione, delle variabili di processo al fine di individuare le più opportune condizioni che consentano di riprodurre, nella maniera più simile possibile, la struttura biologica di interesse.

LA PROLIFERAZIONE DI CELLULE DI OSTEOBLASTI MG-63 SU SCAFFOLD FORMATI DA STRATI DI DIAMANTE DROGATO CON TITANIO: UN NUOVO APPROCCIO ALLA MEDICINA RIGENERATIVA

Rocco Carcione (a), Emanuela Tamburri (a), Cristina Potrich (b), Lorenzo Lunelli (b), Maria Letizia Terranova (a,c)

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

(b) Centro Materiali e Microsistemi, Fondazione Bruno Kessler, Trento

(c) Centro Interdipartimentale per la Medicina Rigenerativa, CIMER, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Nello scenario dei nuovi biomateriali proposti per la medicina rigenerativa e l'ingegneria tissutale, gli strati di diamante policristallino ottenuti con tecnica CVD occupano un ruolo centrale. La possibilità di modulare in termini di topografia, chimica, struttura, conduzione e potenziale le caratteristiche di superficie di un materiale di per sé caratterizzato da eccezionali proprietà chimico/fisiche e meccaniche, consente infatti l'assemblaggio di materiali altamente funzionali per una vasta gamma di applicazioni biomediche. Nel presente contributo vengono presentate strategie, basate su tecniche CVD, in grado di inserire nel diamante impurezze di titanio e di produrre strati elettricamente conduttivi, che mantengono la struttura cristallina del diamante. Il controllo delle caratteristiche superficiali degli strati Ti-diamante si è dimostrato fondamentale nel supportare l'adesione e la crescita di cellule. Nello specifico abbiamo monitorato la crescita di osteoblasti MG-63 mediante saggi MTT ed analisi di microscopia confocale, confrontando i risultati ottenuti su superfici di diamante puro e di Ti-diamante, con quelli conseguiti utilizzando substrati commerciali di polistirene e dischi di lega di titanio (Ti-6Al-4V), comunemente usato per impianti ortopedici. Lo studio ha mostrato che al quarto giorno dall'inizio dell'incubazione si verifica un netto incremento della velocità di crescita cellulare su entrambi i tipi di diamante, rispetto ai substrati di controllo. Al sesto giorno di incubazione sui substrati Ti-diamante si raggiungono addirittura valori di proliferazione cellulare del 150% rispetto a quelli dei substrati di polistirene. Sui substrati Ti-diamante le analisi effettuate con microscopia confocale hanno rivelato un'elevata densità di osteoblasti MG-63 ed hanno inoltre evidenziato per tali cellule la forma ovoidale peculiarmente assunta durante i processi di duplicazione. I risultati conseguiti durante questo studio indicano che la combinazione di caratteristiche morfologiche, chimiche, strutturali, elettriche e di potenziale di superficie degli strati di diamante prodotti tramite questo particolare approccio CVD, fornisce un ambiente particolarmente favorevole per la crescita e proliferazione degli osteoblasti MG-63.

SCAFFOLD IN FIBRINA DI SETA COME BIOMATERIALE PER COLTURE DI MSC IN 3D

Luisa Milazzo (a), Francesca Vulcano (a), Giampiero Macioce (a), Raffaella Pecci (b), Adele Giampaolo (a), Giovanna Marziali (a)

(a) *Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Le cellule stromali/staminali mesenchimali (MSC), per la loro capacità di differenziare in senso condrogenico, adipogenico e osteogenico, la capacità di migrazione, la bassa immunogenicità e la facilità di isolamento e di espansione, sono di grande interesse in medicina rigenerativa e in ambito oncologico. Il nostro gruppo di ricerca dispone di una banca di MSC isolate da midollo osseo, tessuto adiposo e gelatina di Wharton del cordone ombelicale, caratterizzate fenotipicamente e per le loro capacità differenziali.

La rigenerazione di un tessuto tridimensionale è favorita dall'utilizzo degli *scaffold*, supporti tridimensionali di varia natura, che sostengono l'architettura cellulare. Sono attualmente utilizzati con successo nel campo dell'ingegneria tissutale per favorire la rigenerazione ossea e cartilaginea. Diversi materiali, naturali e sintetici, biodegradabili e permanenti, sono stati studiati per la loro produzione. La fibroina di seta (SF), una proteina fibrosa prodotta dai bachi da seta, grazie alle sue straordinarie proprietà meccaniche, fisiche e di biodegradabilità, è un promettente biomateriale utilizzato per generare *scaffold* in vari formati quali idrogel, sfere, capsule, film, e spugne. Nel nostro laboratorio sono stati costruiti *scaffold* SF in forma di spugna che abbiamo caratterizzato mediante microtomografia computerizzata a raggi X, microscopia SEM e immagini di microscopia confocale.

L'utilizzo degli *scaffold*, come supporto per colture 3D di MSC, permetterà studi di rigenerazione tissutale della cartilagine e dell'osso.

Inoltre, il sistema 3D di co-cultura di MSC e cellule staminali tumorali di diversa origine, consentirà di valutare il contributo della componente stromale sulla crescita delle cellule tumorali e potrebbe consentire lo studio di nuovi farmaci antitumorali.

Dati preliminari indicano che le MSC seminate su *scaffold* SF aderiscono, si infiltrano e rimangono vitali per almeno tre settimane. Sono in corso le analisi per valutare le loro capacità differenziali all'interno dello *scaffold*.

METODICHE DI RIGENERAZIONE TISSUTALE NELLE TERAPIE PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Giuseppe D'Avenio

*Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità,
Roma*

La terapia delle patologie del sistema cardiovascolare si avvale già da molto tempo di strumenti ad alta tecnologia, quali sono i Dispositivi Medici (DM), in particolare quelli di tipo impiantabile (valvole cardiache, vasi protesici, stent, dispositivi di supporto alla circolazione, ..). Tali DM hanno sfruttato (e in molti casi sollecitato) i continui progressi maturati nel campo dei biomateriali, al fine di ottenere un'integrazione ottimale con i tessuti nativi dell'ospite. Nonostante la lunga esperienza clinica (ormai sono trascorsi più di 60 anni dal primo impianto valvolare sull'uomo), va riconosciuto come i DM per il sistema cardiovascolare sono ancora associati ad alcuni problemi che ne limitano il pieno successo clinico, come la biocompatibilità non ideale (possibilità di rigetto/problemi infiammatori e il comportamento a lungo termine del dispositivo (costanza di prestazioni nel tempo).

Nel caso delle valvole cardiache protesiche impiantabili chirurgicamente, il mercato è suddiviso in valvole di tipo meccanico e di tipo biologico; le caratteristiche di ciascun tipo di valvola rendono tali DM in qualche modo complementari: le valvole biologiche sono maggiormente biocompatibili, ma sono spesso oggetto di degradazione strutturale, come ad es. calcificazione dei lembi. Per contro, non necessitano di un continuo trattamento anticoagulante, a differenza delle valvole di tipo meccanico, che hanno evidentemente una robustezza strutturale che le rende preferibili nel caso di paziente più giovane. Per quanto riguarda le protesi impiantabili con procedura minimamente invasiva (TAVI), si inquadrano nella tipologia di valvole di tipo biologico, con i problemi associati a queste ultime.

Come accennato, non esiste ancora la protesi ideale, o in generale il DM cardiovascolare "ideale". Al fine di migliorare le proprietà dei sostituti valvolari protesici attualmente disponibili, è in corso un notevole sforzo di ricerca nell'ambito delle TEHV (Tissue Engineered Heart Valves). Una TEHV, a differenza delle valvole protesiche tradizionali, mira a ottenere valvole la cui architettura sia il più vicina possibile a quella delle valvole native, tramite tecniche di ingegneria dei tessuti. Oltre alla maggiore biocompatibilità delle TEHV, dovuta alla presenza di cellule dell'ospite che vanno a ripopolare un opportuno supporto, tali prodotti possono - in linea di principio - gradualmente rimodellarsi: le TEHV potranno quindi, in un futuro non lontano, offrire una risposta terapeutica anche in casi finora non soddisfacentemente risolti, come il paziente pediatrico. Va sottolineato come le TEHV sono solo un esempio di medicina rigenerativa in campo cardiovascolare: la fabbricazione di tessuti con opportune proprietà contrattili condurrà al trattamento di specifiche patologie (ad es., insufficienza cardiaca) tramite patch di tipo attivo. Si può pertanto anticipare che nel prossimo futuro assisteremo a importanti risultati terapeutici in campo cardiovascolare, grazie alla similitudine strutturale e funzionale con gli organi e i tessuti nativi offerta dalle metodiche di rigenerazione tissutale.

SCAFFOLD MULTIFUNZIONALI E BIOMIMETICI PER LA MEDICINA RIGENERATIVA

Ilaria Cacciotti

Dipartimento di Ingegneria, Università degli Studi Niccolò Cusano, Roma

Nella medicina rigenerativa e ingegneria dei tessuti, discipline inter-/multi-disciplinari, basate sulla combinazione e la sinergia di competenze specifiche della medicina, della biologia cellulare, della chimica, della scienza dei materiali e dell'ingegneria, risultano cruciali la formulazione, lo sviluppo e la realizzazione di un opportuno substrato (*scaffold*) che agisca simultaneamente da matrice per l'adesione e la proliferazione cellulare, la deposizione della matrice extracellulare, la successiva crescita del tessuto, e da template per la neo-vascularizzazione. Attualmente il design di *scaffold* biomimetici, in grado di simulare la composizione e /o la morfologia, la microstruttura e le proprietà superficiali, in termini di topografia e bagnabilità, del tessuto da rigenerare, e multifunzionali, caratterizzati dalla simultanea presenza di specifiche funzionalità, quali, ad esempio, antiossidanti e antimicrobiche, sta attirando notevoli attenzioni. Al fine di conferire particolari funzionalità, tali sistemi sono caricati con opportuni farmaci, antimicrobici, fattori di crescita..., e le loro superfici funzionalizzate al fine di migliorarne la risposta biologica. Tra i materiali, a seconda del tessuto da rigenerare, sono, comunemente, impiegati calcio e fosfato (CaP), biovetri (BG), biopolimeri (e.g. policaprolattone, polimetilmetacrilato, acido polilattico, poliidrossialcanoati,..), compositi a base di biopolimeri e CaP/BG, metalli e leghe biocompatibili, solitamente rivestiti con materiali bioattivi. Tra le tecnologie di processo maggiormente impiegate al fine di ottenere opportune piattaforme per la proliferazione cellulare, come anche per il differenziamento mirato di cellule staminali verso fenotipi cellulari specifici, sono attualmente di notevole interesse l'electrospinning, metodo molto versatile e user-friendly, capace di produrre membrane fibrose, assimilabili alla matrice extracellulare nativa tipica dei tessuti biologici, facilmente funzionalizzabili e capaci di intrappolare sia tra le maglie sia all'interno delle singole fibre biomolecole, quali fattori crescita, agenti antimicrobici, agenti antiossidanti e ulteriori molecole bioattive, garantendone un rilascio controllato nel tempo e un'azione maggiormente prolungata e efficace.

Terza sessione
Applicazioni di rigenerazione
in odontostomatologia

Moderatore
Deborah Meleo

IL TOOTH TRANSFORMER: LA NUOVA VISIONE DELLA CHIRURGIA RIGENERATIVA CON MATERIALE AUTOLOGO OSTEOINDUTTIVO

Mauro Libertucci

Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Tivoli, Roma

La relazione è incentrata sull'utilizzo di particolato prodotto da triturazione di elementi dentari oggetto di precedenti estrazioni con forte Attività Osteoinduttiva oltre che Osteoconduttiva da utilizzare come materiale da innesto in tutte le tecniche di chirurgia rigenerativa in Odontoiatria. (Socket Preservation, GBR (Guide Bone Regeneration) orizzontale/verticale, Rialzi di Seno ed in Chirurgia Parodontale). Il dente è un elemento che deriva dalle stesse strutture embriologiche da cui derivano le ossa mascellari e pertanto ne preserva le caratteristiche in senso di composizione organica ed inorganica. In particolare all'interno delle strutture mineralizzate del dente sono presenti discrete quantità di proteine morfogenetiche come le BMP2 che possono essere rese disponibili sottoponendo il dente stesso ad una triturazione ed il contatto con diversi bagni chimici.

Il *Tooth Transformer, device* di Ideazione Progettazione e Realizzazione Italiana, è in grado di effettuare tutto il processo per la trasformazione del dente in particolato STERILE da inserire direttamente nel difetto osseo senza ulteriori aggiunte di sostanze chimiche. Questo nuovo approccio permette di ottenere risultati a due mesi dall'intervento di rigenerazione (istologicamente dimostrati) tali da permettere l'inserimento di impianti in un tessuto già sufficientemente mineralizzato.

Tale metodica già estremamente performante di suo può poi essere abbinata con ulteriori accorgimenti per l'amplificazione dell'effetto osteoinduttivo come il CGF e la Fibrina Sigillante Umana.

LA CHIRURGIA RIGENERATIVA ATTRAVERSO L'INSERIMENTO DI *PACKAGING* DI BIOMATERIALI

Michele Antonio Lopez
Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

Uno degli obiettivi che ci si prefigge attualmente è quello di ridurre il trauma delle procedure chirurgiche al fine di permettere per il paziente una riduzione del *discomfort* post-operatorio e di ridurre le complicanze dovute alla guarigione.

L'inserimento di biomateriali nel sito ricevente va fatto in maniera tale da stabilizzare l'innesto ed evitare micromovimenti che possano disturbare la neo-formazione ossea. Nel seno mascellare è altresì importante che l'innesto di biomateriale sia stabilizzato e che, in caso di rottura accidentale della membrana di Schneider durante l'intervento, non venga disperso nella cavità antrale.

Contenere l'innesto in un *packaging* costituito da una membrana in a rapido riassorbimento permette di evitare il rischio di dispersione dello stesso e, contestualmente, stabilizzare il biomateriale nelle prime settimane di guarigione. Verranno discusse metodiche di tunnelizzazione sottoperiostale e di rialzo di seno con inserimento di biomateriale contenuto in *packaging* riassorbibili.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA BIOLOGICA E DELL'OSTEOINTEGRAZIONE DI SUPERFICI BIOMIMETICHE RIVESTITE DI COLLAGENE TIPO I APPLICATE IN IMPLANTOLOGIA OSTEOINTEGRATA

Felice Lorusso (a), Tiziana Orsini (b), Antonio Scarano (a)

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

(b) *CNR-Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, IBCN, Roma*

L'implantologia osteointegrata rappresenta ad oggi la soluzione riabilitativa di elezione per il trattamento dei mascellari edentuli, con una elevata predicibilità per quel che concerne il ripristino della funzione masticatoria e ed estetica. Il processo di osteointegrazione degli impianti dentali è caratterizzato da una serie di eventi fisiologici che si realizzano a carico dell'interfaccia fra l'osso e la superficie implantare durante la fase di guarigione. La formazione di osso all'interfaccia osso-impianto è un processo che implica la migrazione e proliferazione delle cellule, seguita dalla sintesi, dalla deposizione e mineralizzazione della matrice ossea. La neoapposizione di osso può essere influenzata positivamente dalla rugosità superficiale, dall'energia di superficie e dalle proprietà chimiche della superficie implantare. Negli ultimi anni sono stati proposti differenti trattamenti di superficie e di *coating* degli impianti dentari in allo scopo di ridurre i tempi di guarigione ossea, influenzando in maniera biologicamente attiva il comportamento delle cellule osteoblastiche. Il collagene di Tipo I è una proteina che, applicata sotto forma di rivestimento delle *fixture* implantari, è in grado di agire da promotore per l'osteointegrazione dell'impianto e induce un'azione chemiotattica sulla linea cellulare dei monociti/macrofagi, stimolando l'angiogenesi e agevolando l'organizzazione del coagulo ematico. Inoltre, promuove l'ancoraggio delle cellule progenitrici staminali mesenchimali, su cui esercita la sua attività chemiotattica, e ne induce il differenziamento osteoblastico. Non per ultimo il collagene di tipo I è in grado di aumentare la velocità di proliferazione degli osteoblasti e di guidare la rigenerazione del tessuto connettivo. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare *in vivo* l'influenza e la risposta sulla guarigione ossea di un innovativo rivestimento biofunzionale in Collagene di Tipo I applicato ad impianti dentali in titanio sotto forma di *coating*. La superficie implantare rivestita è stata analizzata su modello cunicolo mediante valutazione istologica, spettroscopia fotoelettronica a raggi X (XPS), microscopia a forza atomica (AFM), micro-TC. Su modello cunicolo valutazioni istologiche sono state condotte a 15, 30 e 60 giorni, in cui la superficie sperimentale ha evidenziato una stretta interazione con l'osso neoformato. Il *coating* di rivestimento implantare in collagene di tipo I della superficie in titanio rappresenta una tecnologia promettente in grado di migliorare l'osteointegrazione, soprattutto in regioni anatomiche dei mascellari con una bassa qualità ossea.

GRANDE RIALZO DI SENO MASCELLARE CON APPROCCIO LATERALE MEDIANTE DUE DIVERSI DISEGNI DI LEMBO: UNO STUDIO PILOTA RANDOMIZZATO SUL DOLORE POST-OPERATORIO VALUTATO MEDIANTE TERMOCAMERA

Francesca Postiglione, Felice Lorusso, Pantaleo Lorusso, Luigi Genzano, Antonio Scarano
*Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologie Università degli Studi G.
d'Annunzio, Chieti-Pescara, Chieti*

L'intervento di grande rialzo di seno mascellare è frequentemente associato ad una elevata morbilità per il paziente che si traduce in dolore e gonfiore post-operatori. Lo scopo di tale studio è la valutazione clinica di questi parametri attraverso una scala visuo-analogica (VAS), una scala quantitativa verbale (VRS) e l'analisi termografica mediante termocamera a infrarossi al fine di evidenziare eventuali differenze nel decorso, in relazione all'utilizzo di due differenti disegni di lembo: un lembo trapezoidale e un lembo triangolare modificato. Abbiamo condotto un trial clinico controllato e randomizzato su 15 pazienti, per un totale di 30 siti chirurgici, distribuiti casualmente in due gruppi. Nel gruppo I è stato utilizzato il lembo trapezoidale classico mentre nel gruppo II è stato eseguito il lembo triangolare modificato, che non prevede né l'incisione di scarico mesiale né la sutura dell'incisione di rilascio distale. Per il dolore post-operatorio, registrato rispettivamente a 2, 4, 6 e 14 giorni post-chirurgici, abbiamo assegnato un punteggio sulla scala VAS millimetrata da 0 (assenza di dolore) a 100 (dolore massimo). Il gonfiore è stato registrato attraverso la scala quantitativa verbale (VRS) e classificato in quattro categorie: un punteggio di 1 per assenza di gonfiore, di 2 per gonfiore intra-orale limitato al sito chirurgico, di 3 per gonfiore intra ed extra-orale limitato al sito operatorio, di 4 per gonfiore extra-orale intenso ed esteso oltre il sito chirurgico. Abbiamo infine registrato la temperatura facciale prima ed immediatamente dopo l'intervento e poi a 2, 4, 6 e 14 giorni per valutare la guarigione. Nel gruppo I il picco di dolore è stato registrato al secondo giorno dopo la chirurgia con un punteggio medio di $38,67 \pm 6,4$ mm. Il gonfiore era maggiore al secondo e quarto giorno e assente al sesto. La differenza di temperatura facciale prima e subito dopo l'intervento risultava di $1,55^\circ\text{C}$, aumentava il secondo giorno per poi ridursi in maniera significativa il sesto giorno. Nel gruppo II il picco di dolore si presentava nel secondo giorno con un valore medio di $29,33 \pm 7,03$, ma risultando sempre inferiore rispetto ai valori registrati nel gruppo I ($p < 0,05$). Il punteggio medio del gonfiore era di 2 nel primo e secondo giorno e si riduceva nel quarto. La differenza di temperatura facciale prima e subito dopo l'intervento era di $0,51^\circ\text{C}$, aumentava il secondo giorno per ridursi significativamente già al quarto giorno. I risultati di tale studio mostrano un'efficacia significativamente maggiore del lembo triangolare modificato nel ridurre dolore e gonfiore nel grande rialzo di seno mascellare, probabilmente dovuta alla possibilità di drenaggio passivo dell'essudato infiammatorio permessa dalla mancata sutura dello scarico distale.

LA FOTOBIMODULAZIONE IN ODONTOIATRIA

Morena Petrini, Antonio Scarano

Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologie Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, Chieti

Ad Il termine fotobiomodulazione (PBM) comprende sia la Low Level Laser Therapy (LLLT) ma anche irraggiamenti effettuati con altri dispositivi, ad esempio i LED. La luce impiegata durante questi trattamenti è rossa o vicino all'infrarosso (NIR), con lunghezza d'onda compresa tra i 600-1.100 nm, power *output* di 1-10.000 mW ed una densità di potenza talmente bassa che non riscalda i tessuti ($1\text{W}/\text{cm}^2$, a seconda della lunghezza d'onda e del tipo di tessuto).

Durante la PBM, la selezione dei parametri appropriati come la lunghezza d'onda, la fluenza, la densità di potenza, la struttura dell'impulso e il tempo di applicazione sono fondamentali al fine di evitare un esito meno efficace (o addirittura negativo) della terapia. Infatti, è stata frequentemente osservata una dose-risposta bifasica in cui bassi livelli di luce hanno una migliore capacità di stimolare e riparare i tessuti rispetto a quelli più alti.

Diversi studi hanno dimostrato la capacità della fotobiomodulazione di accelerare la guarigione delle ferite, diminuire l'infiammazione, stimolare l'attività linfatica, ridurre lo spasmo muscolare, favorire il ringiovanimento e la rigenerazione dei tessuti nervosi, tuttavia negli ultimi anni anche un effetto antibatterico è stato descritto.

POSSIBILITÀ APPLICATIVE IN ODONTOIATRIA DIGITALE

Deborah Meleo

Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

Il flusso di lavoro digitale dentale ha lo scopo di migliorare il livello di qualità in odontoiatria. Nello specifico consente una maggiore precisione diagnostica, una standardizzazione delle procedure terapeutiche e una semplificazione dell'operatività in poltrona per un maggior comfort del paziente. Negli ultimi anni lo sviluppo delle tecnologie di *Computer-Aided Design* e *Computer-Aided Manufacture* (CAD-CAM) ha reso possibile la digitalizzazione del design dentale e la produzione di numerosi dispositivi odontoiatrici. In questa sede verranno presentate nuove tecnologie e illustrati alcuni casi clinici per dimostrare l'ampio ventaglio di applicazioni del *workflow* digitale.

I POLIDESOSSIRIBONUCLEOTIDI (PDRN) NELLA RIGENERAZIONE GENGIVALE

Francesco Rossani

Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

La parodontite, com'è noto, è una malattia infiammatoria cronica di origine batterica caratterizzata da alterazioni istologiche dei tessuti molli parodontali e da riassorbimento osseo. Nella sua patogenesi giocano un ruolo chiave le citochine pro-infiammatorie prodotte dall'ospite in risposta alla presenza dei patogeni; tra tali citochine è riconosciuto il ruolo del Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), in quanto iniziatore e promotore delle fasi successive della cascata infiammatoria. In questo studio viene presentata un'opzione terapeutica complementare alla terapia causale tradizionale avente il vantaggio di accelerare e potenzialmente di stabilizzare nel tempo la guarigione gengivale dopo la rimozione meccanica del biofilm e del tartaro. Tale metodica è basata sull'impianto intragengivale di prodotti a base di Polidesossiribonucleotidi (PDRN). I PDRN sono già stati impiegati in medicina rigenerativa, con particolare riferimento al tessuto osseo. Il meccanismo di azione è verosimilmente multifattoriale. In parte è dovuto all'affinità dei PDRN con i recettori per l'adenosina A2A, che conferisce ai PDRN un'azione anti-infiammatoria diretta. In secondo luogo i PDRN apportano un'integrazione intratissutale di nucleotidi e nucleosidi, rendendoli disponibili per la *salvage pathway* e contribuendo alla normale proliferazione cellulare; questo meccanismo, unito ad una potenziale azione di *scaffold* conferisce alla tecnica potenzialità di rigenerazione tissutale.

L'impianto di prodotti a base di PDRN, integrato in un protocollo parodontale, apre le porte ad una terapia più rapida ed efficace, con un recupero della salute dei tessuti molli in un tempo minore (1-2 settimane) ed una immediata soddisfazione dei pazienti.

Vengono presentati alcuni case report con descrizione della metodica e del relativo *timing* messi a punto dall'autore.

Quarta sessione

Applicazione di rigenerazione in ortopedia

Moderatore

Paola Meli

IL GEL PIASTRINICO E LE CELLULE STAMINALI DA TESSUTO ADIPOSO NEL TRATTAMENTO DELLE CONDROPATIE DI GINOCCHIO

Vittorio Calvisi, Remo Goderecci

Chirurgia Ortopedica Mininvasiva e Computer Assistita, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila

L'uso dell'acido Tranexamico (TXA) rappresenta una strategia efficace per ridurre la perdita di sangue e la successiva trasfusione dopo gli interventi chirurgici di Protesi Totale dell'Anca (PTA) e Protesi Totale del Ginocchio (PTG). Sebbene la somministrazione endovenosa di TXA sia accettata come metodo sicuro, vi sono alcune preoccupazioni riguardo ai suoi possibili effetti sistemici, come eventi tromboembolici; per questo ed altri motivi (come l'aumento della concentrazione nel sito operatorio e un migliore controllo da parte del chirurgo), in campo ortopedico è aumentato l'interesse nell'uso topico di TXA, specialmente nelle artroplastiche articolari totali. Pochi sono invece gli studi sull'uso del TXA topico in altri tipi di interventi chirurgici come ricostruzioni di legamenti, artroscopie, emiartroplastiche e protesi unicompartimentali del ginocchio dove l'uso, nel sito locale di chirurgia, potrebbe essere molto utile nel controllo della perdita di sangue; le tecniche menzionate sono caratterizzate dalla conservazione della cartilagine nativa, la cui salute costituisce l'indicazione e la cui conservazione costituisce l'obiettivo di questi interventi chirurgici "minimamente" invasivi. Poiché ancor più limitate sono le evidenze scientifiche riportate in letteratura circa l'effetto della TXA sulla cartilagine, senza alcuna risposta definitiva sulla sua citotossicità, molti chirurghi evitano l'uso topico di TXA quando la cartilagine nativa deve essere conservata, anche se si verifica come complicazione una perdita di sangue. Il presente studio di laboratorio ha l'obiettivo di valutare, *in vitro*, se il TXA ha un effetto citotossico sui condrociti umani e se la concentrazione e il tempo di esposizione influenzano questo effetto valutando se il meccanismo della morte cellulare avvenga per apoptosi o necrosi. Gli esperimenti sono stati eseguiti isolando condrociti umani ottenuti da pazienti che si sono sottoposti a protesi totale di ginocchio. La vitalità cellulare è stata determinata mediante il XTT *assay* ed è stata verificata a dopo 24 e 48 ore di trattamento prolungato e dopo trattamento di 10 minuti e successivo lavaggio del farmaco. Ogni momento di controllo è stato saggiato a diverse concentrazioni (20, 50, 70 e 100 mg/ml). Le alterazioni del ciclo cellulare e la distinzione tra morte per necrosi ed apoptosi è stata saggiata mediante citofluorometria. I risultati ottenuti hanno mostrato una mortalità cellulare molto elevata quando l'esposizione è stata prolungata per 24 e 48 ore con meccanismo di apoptosi; al contrario quando l'esposizione è stata limitata a 10 minuti, per concentrazioni inferiori a 70 mg/ml, non è stata evidenziata una riduzione della vitalità cellulare. In questo studio di laboratorio, in cui si è cercato di riprodurre le variabili che possono essere presenti *in vivo* sul campo operatorio (diverse concentrazioni a seconda della preferenza del chirurgo e possibilità di eseguire lavaggi per la rimozione del farmaco), si è dimostrato che una esposizione prolungata del TXA danneggia la vitalità della cartilagine e che, per espandere la sua applicazione topica in quegli interventi ortopedici

che prevedono la preservazione della cartilagine nativa, bisogna essere molto oculati nell'utilizzare il prodotto a concentrazioni inferiori a 70 mg/ml limitando ad un massimo di 10 minuti il tempo di esposizione.

L'EFFETTO DELL'ACIDO TRANEXAMICO SU CONDROCITI UMANI: STUDIO EX VIVO

Giandomenico Logroscino, Remo Goderecci
Chirurgia Ortopedica Mininvasiva e Computer Assistita, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila

L'uso dell'acido Tranexamico (TXA) rappresenta una strategia efficace per ridurre la perdita di sangue e la successiva trasfusione dopo gli interventi chirurgici di Protesi Totale dell'Anca (PTA) e Protesi Totale del Ginocchio (PTG). Sebbene la somministrazione endovenosa di TXA sia accettata come metodo sicuro, vi sono alcune preoccupazioni riguardo ai suoi possibili effetti sistemici, come eventi tromboembolici; per questo ed altri motivi (come l'aumento della concentrazione nel sito operatorio e un migliore controllo da parte del chirurgo), in campo ortopedico è aumentato l'interesse nell'uso topico di TXA, specialmente nelle artroplastiche articolari totali. Pochi sono invece gli studi sull'uso del TXA topico in altri tipi di interventi chirurgici come ricostruzioni di legamenti, artroscopie, emiartroplastiche e protesi unicompartimentali del ginocchio dove l'uso, nel sito locale di chirurgia, potrebbe essere molto utile nel controllo della perdita di sangue; le tecniche menzionate sono caratterizzate dalla conservazione della cartilagine nativa, la cui salute costituisce l'indicazione e la cui conservazione costituisce l'obiettivo di questi interventi chirurgici "minimamente" invasivi.

Poiché ancor più limitate sono le evidenze scientifiche riportate in letteratura circa l'effetto della TXA sulla cartilagine, senza alcuna risposta definitiva sulla sua citotossicità, molti chirurghi evitano l'uso topico di TXA quando la cartilagine nativa deve essere conservata, anche se si verifica come complicazione una perdita di sangue. Il presente studio di laboratorio ha l'obiettivo di valutare, *in vitro*, se il TXA ha un effetto citotossico sui condrociti umani e se la concentrazione e il tempo di esposizione influenzano questo effetto valutando se il meccanismo della morte cellulare avvenga per apoptosi o necrosi. Gli esperimenti sono stati eseguiti isolando condrociti umani ottenuti da pazienti che si sono sottoposti a protesi totale di ginocchio. La vitalità cellulare è stata determinata mediante il XTT assay ed è stata verificata a dopo 24 e 48 ore di trattamento prolungato e dopo trattamento di 10 minuti e successivo lavaggio del farmaco.

Ogni momento di controllo è stato saggiato a diverse concentrazioni (20, 50, 70 e 100 mg/ml). Le alterazioni del ciclo cellulare e la distinzione tra morte per necrosi ed apoptosi è stata saggiata mediante citofluorometria. I risultati ottenuti hanno mostrato una mortalità cellulare molto elevata quando l'esposizione è stata prolungata per 24 e 48 ore con meccanismo di apoptosi; al contrario quando l'esposizione è stata limitata a 10 minuti, per concentrazioni inferiori a 70 mg/ml, non è stata evidenziata una riduzione della vitalità cellulare.

In questo studio di laboratorio, in cui si è cercato di riprodurre le variabili che possono essere presenti *in vivo* sul campo operatorio (diverse concentrazioni a seconda della preferenza del chirurgo e possibilità di eseguire lavaggi per la rimozione del farmaco), si è dimostrato che una esposizione prolungata del TXA danneggia la vitalità della cartilagine e che, per espandere la sua applicazione topica in quegli interventi ortopedici che prevedono

la preservazione della cartilagine nativa, bisogna essere molto oculati nell'utilizzare il prodotto a concentrazioni inferiori a 70 mg/ml limitando ad un massimo di 10 minuti il tempo di esposizione.

L'UTILIZZO DELLE CELLULE MESENCHIMALI NELLE INFILTRAZIONI INTRA-ARTICOLARI

Andrea Marinozzi, Nicola Papapietro
*UOS Chirurgia Arti Superiori e Inferiori, Università degli Studi Campus Bio-Medico,
Roma*

L'Osteoartrite (OA) è una degenerazione progressiva della cartilagine articolare. È più comune negli anziani dove i pazienti avvertono dolore e riducono l'attività fisica. Si può manifestare anche in soggetti più giovani come conseguenza di un trauma articolare di varia natura, determinando una artrosi secondaria.

Spesso il trattamento conservativo non è sufficiente o permette un miglioramento del quadro clinico solo temporaneo, pertanto spesso i pazienti non hanno altra scelta se non il trattamento chirurgico con artroplastica.

Da molti anni si è cercato di ottimizzare terapie innovative e non invasive che permettano la "rigenerazione" dell'articolazione e non la sua sostituzione. Negli ultimi anni, le cellule stromali multipotenti sono state utilizzate per trattare l'OA.

Le cellule staminali/progenitrici mesenchimali (MSC) sono cellule stromali che possono differenziarsi in cellule ossee, grasse e cartilaginee. Risiedono all'interno del midollo osseo e del grasso. Le MSC si possono trovare anche all'interno delle articolazioni influenzando sulla progressione dell'OA.

Quando si tratta di trattamento, l'enfasi è stata finora sulle MSC autologhe, ma le cellule allogene di donatori sani stanno emergendo come un'altra fonte di cellule. I primi adattamenti delle MSC ruotavano nell'uso di una matrice ricca di cellule, somministrata come procedura chirurgica invasiva, che portava alla produzione di cartilagine ialina e fibrocartilagine. Tuttavia, la necessità di utilizzare tecniche meno invasive ha portato all'uso di iniezioni intra-articolari, in cui una grande quantità di cellule viene inoculata direttamente nella sede del difetto.

Con questo lavoro vi presentiamo la nostra esperienza nell'utilizzo di infiltrazioni intraarticolari di MSC autologhe prelevate dal grasso, in pazienti affetti da gonartrosi e coxartrosi.

INDICE DEGLI AUTORI

Bedini R.; 14
Borro L.; 9
Bossù M.; 11
Cacciotti I.; 12; 18
Calvisi V.; 31
Campioni I.; 12
Carcione R.; 15
Corigliano M.; 10
D'Avenio G.; 17
Daniele C.; 3
Del Fattore A.; 9
Del Gaudio C.; 14
Gambarini G.; 11
Genzano L.; 24
Giampaolo A.; 16
Goderecci R.; 31; 33
Grande N.M.; 11
Gupta N.; 12
Libertucci M.; 21
Logroscino G.; 33
Lopez M.A.; 22
Lorusso F.; 23; 24
Lorusso P.; 24
Lunelli L.; 15
Macioce G.; 16
Marinozzi A.; 35
Marziali G.; 16
Meleo D.; 26
Meli P.; 5
Milazzo L.; 16
Núñez Torrijos B.; 11
Orsini T.; 23
Papapietro N.; 35
Pecci R.; 14; 16
Petrini M.; 25
Plotino G.; 11
Polimeni A.; 11
Postiglione F.; 24
Potrich C.; 15
Rini M.S.; 4
Rossani F.; 27
Salucci A.; 11
Scarano A.; 23; 24; 25
Staffoli S.; 11
Tamburri E.; 15
Tatullo M.; 13
Terranova M.L.; 15
Vulcano F.; 16

*Serie ISTISAN Congressi
aprile-giugno 2019 (n.2)*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica - Istituto Superiore di Sanità, Roma*