



ISTISAN CONGRESSI 22|C1

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

8° Convegno Nazionale FORM 2022

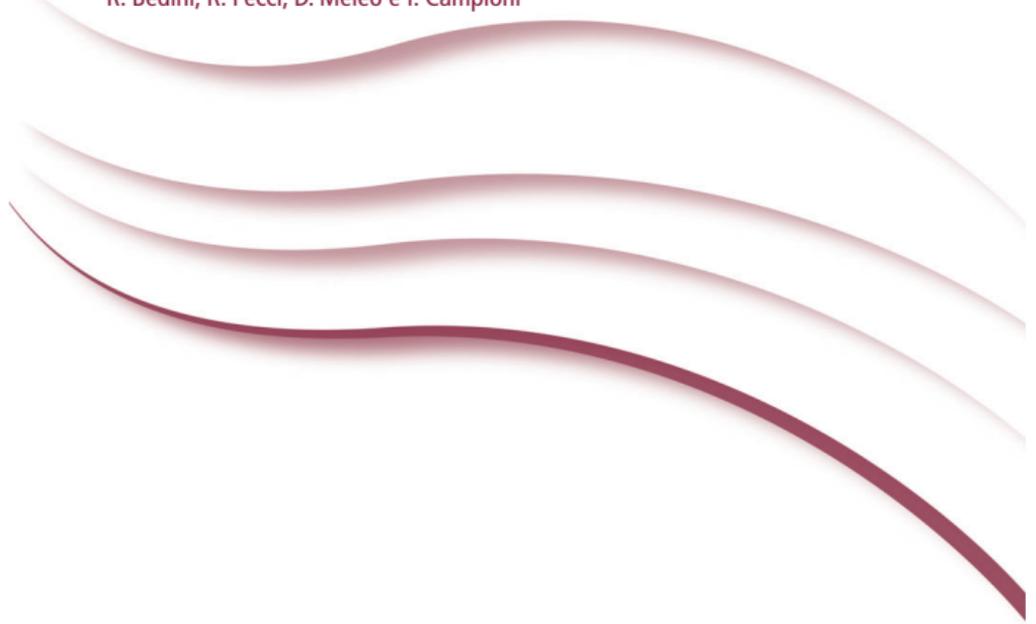
Forum On Regenerative Methods

in videoconferenza

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 26-27 maggio 2022

RIASSUNTI

A cura di
R. Bedini, R. Pecci, D. Meleo e I. Campioni



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

8° Convegno Nazionale FORM 2022

Forum On Regenerative Methods
in videoconferenza

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 26-27 maggio 2022

RIASSUNTI

A cura di
Rossella Bedini (a), Raffaella Pecci (a),
Deborah Meleo (b) e Ilaria Campioni (c)

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

(b) Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

(c) Ingegnere biomedico, Roma

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
22/C1

Istituto Superiore di Sanità

8° Convegno Nazionale FORM (in videoconferenza). Forum On Regenerative Methods. Roma, 26-27 maggio 2022. Riassunti.

A cura di Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo e Ilaria Campioni
2022, viii, 31 p. ISTISAN Congressi 22/C1

Il FORM (*Forum On Regenerative Methods*) è un accordo di ricerca istituito da alcuni anni 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. I principali scopi del FORM sono quelli 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, favorendo lo sviluppo e il miglioramento delle applicazioni in odontostomatologia e ortopedia. Nel Convegno annuale ci si prefigge di informare e di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili ed affidabili in ambito clinico, nonché 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 dei tessuti, Odontostomatologia, Ortopedia, Aspetti regolatori e legali.

Istituto Superiore di Sanità

8th National FORM Conference (by videoconference). Forum On Regenerative Methods. Rome, 26-27 May 2022. Abstract book.

Edited by Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo and Ilaria Campioni
2022, vii, 31 p. ISTISAN Congressi 22/C1

FORM (*Forum On Regenerative Methods*) is a research agreement established few years ago by the National Institute of Health in collaboration with several national universities and aimed at promoting methodologies used in regenerative medicine in the odontostomatology and orthopedic sector. The main aims of the FORM are to contribute to supervising, regulating, expanding and spreading the use of reliable and safe materials and methods to be used in the field of tissue regeneration in regenerative medicine, promoting the development and improvement of applications in odontostomatology and orthopedics. In the annual Conference, we aim to inform and expand the dissemination and the evaluation of reliable and feasible applications of regenerative methods in the clinical context as well as the development of innovative regeneration methods, in order to improve care for patients of the National Health Service.

Key words: Regenerative medicine, Biomaterials, Tissue engineering, Odontostomatology, Orthopedics, Regulatory and 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, Campioni I (Ed.). *8° Convegno Nazionale FORM, Forum On Regenerative Methods. Roma, 26-27 maggio 2022. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2022 (ISTISAN Congressi 22/C1).

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 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 | vii |
| Lectio Magistralis | ix |
| Prima sessione | |
| Aspetti normativi e medico legali | 1 |
| Seconda sessione | |
| Innovazioni nel campo della rigenerazione | 7 |
| Terza sessione | |
| Applicazioni in odontostomatologia | 19 |
| Quarta sessione | |
| Applicazioni in ortopedia e maxillo-facciale | 25 |
| Indice degli autori | 31 |

PROGRAMMA

Giovedì 26 Maggio 2022

09.45 Presentazione dell'evento FORM 2022
Rossella Bedini

10.00 **LECTIO MAGISTRALIS**
Studio della biomeccanica ossea mediante micro-CT e prove meccaniche
Egon Perilli

Prima sessione

ASPETTI NORMATIVI E MEDICO LEGALI

Moderatore: Rossella Bedini

10.30 *Biomateriali, rigenerazione dei tessuti e dispositivi medici*
Carla Daniele

10.50 *Regolamento (UE)2017/745: ricadute Medico-Legali sulla pratica quotidiana*
Maria Sofia Rini

Seconda sessione

INNOVAZIONI NEL CAMPO DELLA RIGENERAZIONE

Moderatore: Rossella Bedini

11.10 *Stampa 3D di scaffold per il trattamento delle stenosi laringo-tracheali dell'età pediatrica: dalla scelta del biopolimero alla funzionalizzazione cellulare in vitro*
Luca Borro

11.30 *Applicazioni di stampa 3D per il sistema cardiovascolare*
Giuseppe d'Avenio

11.50 *La chirurgia rigenerativa computer pianificata: prospettive attuali*
Michele Antonio Lopez e Pier Carmine Passarelli

12.10 *Sviluppo di scaffold biomimetici per l'ingegneria del tessuto osseo*
Eleonora Zenobi

12.30 Discussione

- 13:00 Pausa
- 14.00 *Scaffold in fibrina di seta per la medicina rigenerativa* **Raffaella Pecci e Ilaria Campioni**
- 14.20 *Medicina Rigenerativa: strategie ed interazioni tra il microambiente ed i principali co-fattori della rigenerazione tissutale*
Marco Tatullo
- 14.40 *Acido Ialuronico: nuovi orizzonti in Medicina Rigenerativa*
Francesco Rossani
- 15.00 *Biosintesi di idrogeli peptidici compositi iniettabili per applicazioni biomediche*
Laura Chronopoulou
- 15.20 *Impianti Sviluppo di trattamenti superficiali per il miglioramento della resistenza alla corrosione della lega di magnesio AZ31 per applicazioni biomedicali*
Alessia Vicini
- 15.40 Discussione
- 16.00 Chiusura della giornata

Venerdì 27 Maggio 2022

Terza sessione

APPLICAZIONI IN ODONTOSTOMATOLOGIA

Moderatore: Rossella Bedini

- 10.00 *Consuntivo della prima giornata*
Rossella Bedini
- 10.10 *L'utilizzo di scaffold composito e CMF nella rigenerazione ossea*
Massimo Corigliano
- 10.30 *Approccio multidisciplinare per l'analisi dei tessuti dentali e dei biomateriali impiegati per la loro riparazione*
Giovanna Orsini
- 10.50 *Flussi di lavoro digitali in odontoiatria: strumentazioni e soluzioni software per il ripristino della funzione masticatoria*
Deborah Meleo

- 11.30 *Campi magnetici complessi per il trattamento delle infezioni da Candida albicans*
Morena Petrini
- 11.50 Discussione
- 12.30 Pausa

Quarta sessione

APPLICAZIONI IN ORTOPEDIA E MAXILLO-FACCIALE

Moderatore: Rossella Bedini

- 14.00 *La nostra esperienza nell'utilizzo delle MSC prelevate dal grasso addominale nella coxartrosi*
Andrea Marinozzi
- 14.20 *Blocco dell'invecchiamento e rigenerazione tessutale: i fattori ematici nel ringiovanimento multi-tessutale e discale*
Deborah Colangelo
- 14.40 *Scaffold innovativi per applicazioni in cranioplastica: da CRANIMA a SISMAC*
Ilaria Cacciotti
- 15.00 Discussione
- 16:00 Chiusura del Convegno

PREMESSA

Il 26 e 27 Maggio 2022, da remoto in modalità videoconferenza tramite piattaforma StarLeaf, si svolgerà l'ottavo Convegno Nazionale (FORM 2022) sui materiali e sulle metodiche di rigenerazione tissutale nei settori odontostomatologico, maxillo-facciale ed ortopedico, nell'ambito dell'Accordo di collaborazione scientifica tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Università degli Studi di Teramo, Università degli Studi Campus Bio-Medico, Università degli Studi G. D'Annunzio Chieti-Pescara e la Fondazione E. Amaldi denominato *Forum On Regenerative Methods* (FORM), approvato con la delibera n.7, verbale n.40 del CdA del 18.06.2020 (Responsabile Scientifico: Rossella Bedini).

Questo Accordo si prefigge di contribuire a disciplinare, regolamentare, ampliare e diffondere, in ambito sanitario pubblico, l'utilizzo di materiali e di metodiche affidabili e sicure per la rigenerazione dei tessuti e al fine di ottimizzare le sue possibili applicazioni. L'evento del 2022 vuole rappresentare un momento informativo e di formazione per tutti gli operatori del settore e costituire un supporto al miglioramento dell'assistenza nei confronti dei pazienti del Servizio Sanitario Nazionale.

In questo Convegno gli scopi principali saranno quelli di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili ed affidabili in ambito clinico, e allo stesso tempo rappresentare un momento di formazione e di informazione sulla situazione delle applicazioni di metodiche rigenerative per la riparazione e la ricrescita tissutale sia *in vitro* sia *in vivo*.

Il Convegno si articolerà in quattro sessioni, in cui verranno trattati inizialmente gli aspetti ed eventuali aggiornamenti normativi e medico legali, quindi si illustreranno alcune innovazioni nella ricerca e sviluppo di metodiche di rigenerazione. Nella seconda giornata, verranno esposti contributi riguardanti alcune applicazioni cliniche emergenti e diffuse in ambito pubblico e privato nei principali settori di interesse.

Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo e Ilaria Campioni

Lectio Magistralis

STUDIO DELLA BIOMECCANICA OSSEA MEDIANTE MICRO-CT E PROVE MECCANICHE

Egon Perilli

Biomedical Engineering, Medical Device Research Institute, College of Science and Engineering, Flinders University, Adelaide, SA, Australia

I sistemi di microtomografia computerizzata (micro-CT) permettono di esaminare campioni in tre dimensioni (3D) con risoluzioni spaziali dell'ordine di 10-50 μm , *ex vivo* per l'umano o *in vivo* su piccoli animali. Con i sistemi odierni aventi dimensioni del campione scansionabile maggiori rispetto al passato, è possibile ottenere una descrizione della microarchitettura interna di interi segmenti di arti asportati in 3D, precedentemente possibile solo su piccole biopsie. Combinando l'imaging micro-CT con le prove meccaniche del campione esaminato, si possono studiare le relazioni tra i parametri strutturali e le proprietà meccaniche. L'utilizzo della Digital Volume Correlation (DVC) sulle immagini ottenute prima e dopo l'applicazione del carico consente di calcolare le deformazioni, utili per validare le previsioni agli elementi finiti. Questo permette lo studio ad alta risoluzione della meccanica di frattura dell'osso sotto carichi progressivi e apre la strada per lo studio della stabilità primaria di impianti ortopedici sotto carico. Saranno anche discussi gli aspetti dell'utilizzo di scansioni ad alta risoluzione, che generano grandi volume di dati, in relazione alla applicazione specifica.

Prima sessione
Aspetti normativi e medico legali

Moderatore
Rossella Bedini

BIOMATERIALI, RIGENERAZIONE DEI TESSUTI E DISPOSITIVI MEDICI

Carla Daniele

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

Un prodotto di ingegneria tessutale contiene o consiste di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tessutale ed è presentato, nel Regolamento Europeo n.1394/2007, come avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine. Questo prodotto può contenere cellule o tessuti di origine umana, animale o entrambe e le cellule o i tessuti possono essere vitali o non vitali. I prodotti fabbricati utilizzando derivati di tessuti o cellule di origine umana, non vitali o resi non vitali e quelli fabbricati utilizzando tessuti o cellule di origine animale, o loro derivati, non vitali o resi non vitali ricadono nel Regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici, che vede l'estensione del suo campo di applicazione rispetto alla Direttiva 93/42/CEE. Nel settore della rigenerazione dei tessuti, inoltre, si ha spesso a che fare con la combinazione di cellule o tessuti di origine umana o animale vitali e un dispositivo medico utilizzato come supporto. Grande importanza rivestono i supporti che fanno da substrato alla crescita delle cellule che daranno origine al nuovo tessuto. Molti supporti sono realizzati con biomateriali; esistono biomateriali prodotti a partire da polimeri di sintesi e biomateriali naturali ossia realizzati con tessuto animale reso non vitale, prelevato da specie diversa da quella del ricevente come per esempio da bovini, suini, equini. I biomateriali sintetici e quelli costituiti da tessuto di origine animale, opportunamente trattato e reso non vitale, sono dispositivi medici e la struttura e il materiale dei supporti devono permettere l'adesione delle cellule alla superficie e devono poter interagire per la generazione di nuovo tessuto. In merito ai biomateriali, il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici, ha introdotto la definizione di nanomateriale, a cui seguono le definizioni di particella, aggregato, agglomerato, conferendo alla Commissione Europea il potere di adottare atti delegati per modificare tali definizioni, alla luce del progresso tecnico e scientifico e tenendo conto delle definizioni concordate a livello dell'Unione e internazionale. Questo perché viene evidenziata, nel settore dei dispositivi medici, una situazione di incertezza sul piano scientifico in merito ai rischi e ai benefici dei nanomateriali utilizzati per i dispositivi medici con la conseguente considerazione che bisognerebbe procedere con particolare cautela al momento di utilizzare nanoparticelle in relazione alle quali sussiste un potenziale medio o alto di esposizione interna. Le preoccupazioni sulla sicurezza dei nanomateriali riguardano soprattutto le nanoparticelle. La Commissione Europea (CE) e il suo Comitato scientifico sui rischi sanitari emergenti e recentemente identificati (SCENIHR - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) hanno pubblicato la "Guida alla determinazione dei potenziali effetti sulla salute dei nanomateriali utilizzati nei dispositivi medici". La Guida fornisce informazioni su come valutare il rischio quando un nanomateriale viene utilizzato in un dispositivo medico. Il documento afferma che "il rischio potenziale derivante dall'uso di nanomateriali nei dispositivi medici è associato principalmente alla possibilità di rilascio di nanoparticelle libere dal dispositivo e alla durata dell'esposizione".

REGOLAMENTO (UE) 2017/745: RICADUTE MEDICO-LEGALI SULLA PRATICA QUOTIDIANA

Maria Sofia Rini (a), Diego D'Urso (b)

(a) Università degli Studi, Bologna e Università Guglielmo Marconi, Roma

(b) Odontoiatria e Protesi Dentaria, Università degli Studi, Bologna

Il Regolamento (UE) 2017/745 in materia di Dispositivi Medici (DM) rappresenta la chiave di un cambiamento epocale in Europa e in Italia in termini di incremento di sicurezza per i pazienti, gli operatori sanitari e tutti i soggetti coinvolti nella produzione, importazione, commercializzazione e utilizzo dei DM. Grandi e importanti saranno le ricadute teoriche e pratiche del regolamento, che i clinici e gli addetti ai lavori non possono ignorare. Non si esclude un irrigidimento del sistema e un aumento dei costi. Giustificate appaiono la perplessità di molti operatori del settore, ma l'incremento della sicurezza e della tracciabilità dei dispositivi e il riferimento a regole univoche e aggiornate determinerà, in tempi più o meno lunghi, maggiori tutele e, con alta probabilità, un sostanziale controllo dei costi, anche in termini di gestione di eventuali contenziosi. Diventerà più facile documentare il proprio operato e dar atto della propria estraneità a ipotesi causative di danno e conseguentemente di risarcimento. Tracciabilità e sicurezza saranno gli elementi vincenti. Una qualità dei dispositivi che va oltre alla messa in commercio, attraverso sorveglianza e indagini *post-market* in grado di portare a modifiche, talora anche sostanziali, del DM stesso e dei DM equivalenti o similari. Se da un lato il livello di tutela della salute della collettività risulterà incrementato, dall'altro sarà necessario conoscere le regole e la loro applicazione (applicabilità) e coinvolgere in questo processo anche i pazienti. Importanti saranno anche le ricadute economiche, che, probabilmente, saranno le prime ad impattare sul mondo della salute, tanto più in un momento storico quale quello che stiamo vivendo. Esiste, tuttavia, la consapevolezza che ne deriveranno nuove e impagabili tutele. I clinici oltre a familiarizzare con nuovi acronimi dovranno prendere coscienza di nuove obbligazioni di cui rispondere, non solo nel contesto della scelta e/o della prescrizione/utilizzo dei DM, ma anche nella necessità di segnalare eventuali difformità, problemi, malfunzionamenti e/o incidenti. Il concetto di indicazione d'uso diviene più rigido ed esclude la possibilità di usi impropri o non codificati (anche come *off-label*) del DM. Evidenza che aprirebbe la strada al riconoscimento di condotte erranee non tutelate o tutelabili dal sistema assicurativo. Il ricorso ai DM conforme ai requisiti previsti dal Regolamento 2017/745 apporta elementi di efficacia clinica, utili al fine del miglioramento prestazionale dei DM, della prevenzione degli incidenti e di un costante possibile aggiornamento e modifica di schede tecniche, istruzioni d'uso, indicazioni d'uso, ecc. attraverso cui raggiungere livelli prestazionali più elevati e maggiore sicurezza. Nascono così nuove obbligazioni per gli utilizzatori sanitari non solo in termini di scelte e di condivisione con il paziente. Di corretto e adeguato utilizzo/prescrizione, ma anche di costante e continuo aggiornamento mediante un'attenta lettura dei documenti essenziali che accompagnano i DM, delle eventuali segnalazioni di difformità e delle evidenze

scientifiche attuali. Proprio alla luce delle evidenze, dello stato dell'arte e delle buone prassi convalidate, alla luce delle evidenze di sorveglianza e vigilanza previste dal regolamento, indicazioni e modalità di utilizzo, appropriatezza e bilanciamento rischi/benefici possono variare e migliorare nel tempo, a sostegno di condotte cliniche e di scelte terapeutiche.

Seconda sessione
Innovazioni nel campo della rigenerazione

Moderatore
Rossella Bedini

STAMPA 3D DI SCAFFOLD PER IL TRATTAMENTO DELLE STENOSI LARINGO-TRACHEALI DELL'ETÀ PEDIATRICA: DALLA SCELTA DEL BIOPOLIMERO ALLA FUNZIONALIZZAZIONE CELLULARE *IN VITRO*

Luca Borro

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La stenosi laringo-tracheale dell'età pediatrica è una patologia a carico delle vie aeree che si manifesta con un restringimento del lume aereo delle vie respiratorie con importanti conseguenze sulla fisiologia respiratoria del paziente. Le cause principali della stenosi laringo-tracheale sono rappresentate dalle intubazioni prolungate, da trattamenti laser e chirurgici a carico delle alte vie aeree oltre che da patologie di tipo oncologico. Le attuali strategie terapeutiche delle stenosi tracheali dell'età pediatrica riguardano esclusivamente un approccio di tipo chirurgico che prevede l'utilizzo di stent siliconici per la dilatazione della stenosi, l'uso di sistemi di chirurgia laser oppure il ricorso alla chirurgia tradizionale con l'intervento di laringo-tracheo-plastica. Nel corso degli anni si è visto che tutte le strategie terapeutiche a disposizione del clinico comportano una serie di rischi non trascurabili e, soprattutto, sono interessate da alti tassi di recidiva della malattia. La chirurgia tradizionale prevede l'esecuzione di un intervento invasivo che comporta un prelievo di cartilagine costale che, opportunamente sagomato, viene usato per la ricostruzione del tratto di trachea interessato dalla patologia. Questo approccio, sebbene rappresenti ad oggi l'unica soluzione terapeutica, predispone il paziente ad una serie di rischi dovuti al prelievo della cartilagine costale e al prolungamento dei tempi di intervento che potrebbero causare un aumento del rischio infettivo e del sanguinamento intraoperatorio. La tecnologia di produzione additiva, in particolare la stampa 3D, risulta essere una delle tecnologie più promettenti nel settore medicale, pertanto l'obiettivo di questo lavoro è proporre una evoluzione della tecnica chirurgica in grado di eliminare completamente il passaggio di prelievo di cartilagine costale producendo un innesto cartilagineo paziente-specifico direttamente tramite stampa 3D attraverso l'uso del policaprolattone. Si presentano i risultati preliminari di uno studio condotto su modello ovino che ha riguardato la stampa 3D e il successivo impianto di uno *scaffold* in policaprolattone finalizzato alla valutazione dell'integrazione tissutale dello scaffold, all'analisi della risposta immunitaria conseguente all'impianto e la quantificazione della risposta infiammatoria espressa in termini di formazione di tessuto di granulazione.

APPLICAZIONI DI STAMPA 3D PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Giuseppe d'Avenio

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

L'impiego di Dispositivi Medici (DM) per il sistema cardiovascolare sta riscuotendo crescente successo già da molti anni. Sono disponibili in particolare DM di tipo impiantabile (valvole cardiache, vasi protesici, stent, dispositivi di supporto alla circolazione, ecc.), costruiti con biomateriali innovativi, progettati per ottenere un'integrazione ottimale con i tessuti nativi dell'ospite. Nonostante i continui progressi a partire dal primo impianto valvolare sull'uomo (risalente agli anni '50 del secolo scorso), va riconosciuta la presenza di problemi clinici residui associati ai DM per il sistema cardiovascolare, ad es. 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, derivante principalmente da calcificazione dei tessuti valvolari. Il loro vantaggio è che non necessitano di un continuo trattamento anticoagulante, a differenza delle valvole di tipo meccanico, la cui robustezza strutturale, sicuramente maggiore rispetto alle protesi biologiche, le rende preferibili nel caso di paziente più giovane. Come accennato, non esiste ancora la protesi valvolare "ideale"; tale situazione vale anche nel caso più generale di DM per il sistema cardiovascolare. Per migliorare ulteriormente la biocompatibilità di tali dispositivi, c'è un notevole sforzo di ricerca nel campo della ingegneria dei tessuti. Si parla quindi di TEHV, o *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. Risulta di grande importanza poter disporre di metodologie di fabbricazione di costrutti (*scaffold*) adatti alla colonizzazione da parte di cellule del paziente, in grado pertanto di migliorare significativamente la biocompatibilità delle attuali protesi cardiovascolari. In questo ambito, la stampa 3D offre prospettive di grande interesse, potendo controllare la topografia locale dei vari strati di cui è costituito lo *scaffold* prodotto con tali metodologie. Ciò potrebbe permettere di migliorare l'integrazione fra *scaffold* e cellule rispetto a quanto ottenuto finora. Inoltre, i progressi della stampa 3D consentono ormai di poter stampare contemporaneamente biomateriali e cellule, pertanto le prospettive di integrazione strutturale e funzionale fra parte cellulare e *scaffold* sono ulteriormente migliorate da tali aspetti innovativi. Pur rimanendo ancora aperte questioni di tipo biomeccanico (robustezza, resistenza alla fatica) dei costrutti ottenuti con stampa 3D, si può sicuramente anticipare che tali metodi di fabbricazione otterranno un crescente successo anche in applicazioni critiche come la produzione di valvole cardiache protesiche.

LA CHIRURGIA RIGENERATIVA COMPUTER PIANIFICATA: PROSPETTIVE ATTUALI

Michele Antonio Lopez (a), Pier Carmine Passarelli (b)

(a) Università Campus Biomedico, Roma

(b) Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

L'aumento della vita media dei pazienti e l'utilizzo predicibile di impianti di ridotta lunghezza permettono al clinico di riabilitare regioni nelle quali l'osso è volumetricamente atrofico. Lo sviluppo dei biomateriali che, attraverso il loro graduale riassorbimento portano alla nuova formazione di osso, permette di ottenere degli aumenti di volume tali da rendere possibili i posizionamenti implantari. Al fine di ottenere un risultato efficace è necessario che l'innesto dei biomateriali, autologhi o eterologhi, possa essere stabilizzato e fissato in prossimità dell'osso basale per far sì che possa essere riassorbito e trasformato in osso in un periodo di circa sei mesi. È inoltre indispensabile che la neoformazione ossea avvenga esattamente nel sito che verrà utilizzato per posizionare il futuro impianto. Una corretta pianificazione tridimensionale della chirurgia rigenerativa potrà permettere una chirurgia implantare protesicamente guidata. Particolare attenzione deve essere posta ai sistemi digitali di pianificazione di chirurgia rigenerativa ed implantare che utilizzano modelli stereolitografici tridimensionali e dime chirurgiche ossee per guidare l'intervento e posizionare l'innesto in maniera del tutto stabile. Verranno mostrate le linee di flusso digitale che portano ad un intervento di chirurgia rigenerativa computer guidata.

SVILUPPO DI SCAFFOLD BIOMIMETICI PER L'INGEGNERIA DEL TESSUTO OSSEO

Eleonora Zenobi (a), Federico Mochi (a), Miriam Merco (b), Raffaella Pecci (c), Giovanni Longo (d), Marco Girasole (d), Rossella Bedini (c), Mario Ledda (b), Costantino Del Gaudio (a)

(a) *Consorzio di Ricerca Hypatia, Fondazione E. Amaldi, Roma*

(b) *Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFT-CNR), Roma*

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

(d) *Istituto di Struttura della Materia, Consiglio Nazionale delle Ricerche (ISM-CNR), Roma*

Complice l'invecchiamento della popolazione, l'incidenza delle patologie del tessuto osseo sta notevolmente aumentando, portando conseguenze più o meno gravi come difetti ossei critici, disabilità e deformazioni dello scheletro. I protocolli terapeutici ad oggi utilizzati per alcune patologie, come ad esempio l'impiego di autograft, allograft e xenograft, presentano ovviamente molti vantaggi, ma anche diverse limitazioni legate al rischio di infezioni, rigetto, non completa guarigione del tessuto e condizione di non-comfort del paziente. Per questi motivi, l'ingegneria dei tessuti promuove la definizione di soluzioni terapeutiche alternative mediante strutture biodegradabili impiantabili (*scaffold*) atte a sostenere la rigenerazione del tessuto. In una visione prospettica, questa soluzione porterebbe al recupero completo del sito danneggiato, limitando o, nella migliore delle ipotesi, eliminando eventuali complicanze. Sulla base delle considerazioni introduttive, sono stati inizialmente progettati degli scaffolds morfologicamente biomimetici al fine di renderli più simili possibile all'osso trabecolare umano. Tali strutture sono state realizzate in acido polilattico attraverso la tecnica di stampa 3D *Fused Deposition Modeling* (FDM). I risultati acquisiti dalla caratterizzazione sperimentale hanno evidenziato che il modello con una migliore risposta cellulare era proprio quello con i parametri istomorfometrici più simili al tessuto osseo trabecolare. Alla prima fase di analisi è seguita quindi un'ottimizzazione ulteriore del modello introducendo l'ossido di grafene, tuttora in via di valutazione e producendo preliminarmente un filamento composito, con basse percentuali di nanofiller, per la stampa FDM. Lo studio è stato indirizzato verso l'ossido di grafene per molteplici aspetti di interesse applicativo nel campo dell'ingegneria del tessuto osseo. Diversi dati di letteratura evidenziano infatti che piccole percentuali di tale materiale incrementano l'adesione e la proliferazione cellulare, le proprietà meccaniche del campione e rendono la superficie dello *scaffold* maggiormente idrofilica. Diversamente, elevate percentuali di ossido di grafene hanno mostrato segni di citotossicità e di inibizione della crescita cellulare. Sono già in corso ulteriori caratterizzazioni mediante microtomografia, spettroscopia Raman, microscopia a forza atomica e saggi biologici utilizzando cellule staminali mesenchimali di placenta umana. Tali analisi mirano ad una verifica più completa possibile per determinare l'idoneità di tale proposta. Il presente studio è sostenuto dal progetto di ricerca "Dispositivi biomimetici realizzati mediante stampa 3D per il trattamento di patologie del sistema scheletrico (BioBone3D)" - Gruppi di Ricerca 2020 POR FESR LAZIO 2014-2020.

SCAFFOLD IN FIBRINA DI SETA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA

Raffaella Pecci (a), Luisa Milazzo (b), Francesca Vulcano (b), Rossella Bedini (a), Ilaria Campioni (c)

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

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

(c) *Ingegnere biomedico, Roma*

La fibrina di seta (Silk Fibroin - SF), una proteina fibrosa prodotta dai bachi da seta, è stata considerata in tempi recenti come un rilevante biomateriale biocompatibile, naturalmente dotato di interessanti proprietà biofisiche, configurabile in diversi formati quali idrogel, film e spugne. Il ricorso a strutture di supporto quali scaffold rimane ancora spesso necessario per molte applicazioni di rigenerazione tissutale. *Scaffold* SF in forma di spugna precedentemente realizzati mediante metodo *salt-leaching* sono stati valutati dal punto di vista strutturale e morfologico. In particolare, l'analisi morfometrica svolta mediante micro-tomografia computerizzata (X-Ray Micro-CT) ha consentito di verificare quantitativamente le proprietà dello scaffold ed effettuare un confronto delle stesse anche dopo un usuale tempo di conservazione. Alti livelli di porosità, interconnessioni e alto rapporto superficie-volume rilevati hanno confermato l'appropriatezza della struttura porosa in SF per possibili future specifiche applicazioni in medicina rigenerativa.

MEDICINA RIGENERATIVA: STRATEGIE ED INTERAZIONI TRA IL MICROAMBIENTE ED I PRINCIPALI CO-FATTORI DELLA RIGENERAZIONE TISSUTALE

Marco Tatullo

Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Scuola di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

La medicina rigenerativa è un campo innovativo delle scienze mediche in continua espansione, con numerose applicazioni traslazionali ad elevato potenziale clinico. In condizioni ideali, i principali co-fattori della rigenerazione tissutale sono le cellule staminali, gli *scaffolds* ed i segnali intercellulari, come i fattori di crescita. Il ruolo del micro-ambiente è sempre più importante nella gestione delle interazioni tra i co-fattori che inducono ed indirizzano i processi rigenerativi e riparativi. Negli ultimi anni, gli approcci più promettenti sono stati basati sulle nano- e micro-vescicole, spesso rappresentate genericamente dagli esosomi: essi portano con sé messaggi funzionali, che possono avere un ruolo determinante nel comportamento cellulare. Recentemente sono stati introdotti nuovi modelli del già noto interattoma, basati sui segnali portati da micro-RNA e circolari-RNA ottenuti da vescicole extracellulari: queste molecole sono molto attive nelle fasi principali dei processi infiammatori e nella loro modulazione. Le cellule staminali di origine dentale oggi sono una realtà scientificamente solida e ben dimostrata in campo sperimentale: numerose sono le pubblicazioni che ne analizzano il comportamento osteogenico e neurogenico di queste cellule, oltre al tradizionale atteggiamento immunomodulante. La gestione in assenza di scaffolds di tali cellule renderebbe molto più semplice il loro utilizzo sul modello umano. Inoltre, esiste una indubbia correlazione fisiopatologica tra i principali processi infiammatori su base infettiva ed una alterazione dei processi riparativi in medicina rigenerativa: queste evidenze potrebbero essere utili in un modello patologico sperimentale, poi traslabile su numerose patologie sistemiche su base infiammatoria.

ACIDO IALURONICO: NUOVI ORIZZONTI IN MEDICINA RIGENERATIVA

Francesco Rossani

Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

L'acido ialuronico (Hyaluronic Acid - HA) è un glicosaminoglicano sintetizzato dai fibroblasti ed è il principale componente della matrice extracellulare (ExtraCellular Matrix - ECM) dei tessuti connettivi. L'HA è un polimero ad alto peso molecolare composto da unità disaccaridiche ripetute di N-acetilglucosamina e acido glucuronico; la sua carica negativa dovuta a numerosi gruppi polari gli conferisce una elevata affinità per l'acqua, interagendo con la quale dà luogo ad una sostanza in stato di gel, responsabile della resilienza e dell'elasticità della ECM. Se era da tempo noto che la sua forma ad alto peso molecolare (>500 kDa) fosse la responsabile di tali caratteristiche meccaniche, in tempi più recenti si stanno indagando le caratteristiche di segnalazione cellulare sia della forma ad alto peso molecolare sia di quella a basso peso molecolare (10-500 kDa). Dai primi utilizzi passivi dell'HA sotto forma di supplemento viscomeccanico in oftalmologia e di volumizzante nelle terapie estetiche cutanee (*filler*), la migliore conoscenza dei meccanismi di segnalazione cellulare apre nuovi orizzonti per l'impiego in medicina rigenerativa come principio attivo o come coadiuvante. Grazie a diverse tecniche di modifica della struttura e del peso molecolare dell'HA e alle conseguenti diverse caratteristiche meccaniche e biologiche, le nuove applicazioni riguardano numerosi ambiti, dalla rigenerazione ossea e dei tessuti molli, al trattamento delle ustioni, alla veicolazione di sostanze in chemioterapia.

BIOSINTESI DI IDROGELI PEPTIDICI COMPOSITI INIETTABILI PER APPLICAZIONI BIOMEDICHE

Laura Chronopoulou (a), Roya Binaymotlagh (a), Sara Cerra (a), Enea Gino Di Domenico (b), Ilaria Fratoddi (a), Cleofe Palocci (a)

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

(b) *Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, Sapienza Università di Roma, Roma*

Gli idrogeli possiedono caratteristiche chiave, quali biocompatibilità e biodegradabilità, che li rendono materiali molto promettenti per lo sviluppo di *scaffold* per la crescita cellulare, la rigenerazione e il rilascio controllato di farmaci. Negli ultimi anni sono state studiate e caratterizzate molecole peptidiche a basso peso molecolare che possono fungere da idrogelatori, capaci di autoassemblare in strutture nanofibrillari che intrappolano acqua, determinando la formazione dell'idrogel. Un'alternativa alla sintesi chimica per la formazione di idrogelatori, in grado di dare strutture supramolecolari, prevede l'utilizzo di reazioni catalizzate da enzimi come stimolo biologico per avviare l'assemblaggio di precursori in grado di formare idrogeli. Gli idrogeli peptidici sono sistemi versatili che possono essere utilizzati anche per la realizzazione di sistemi compositi avanzati per applicazioni specifiche. La nostra attività di ricerca si è sviluppata intorno alla biosintesi di sistemi compositi a base di idrogeli peptidici grazie all'impiego di enzimi lipolitici. E' infatti possibile condurre il processo che porta alla gelazione in presenza di diversi tipi di *filler* e/o biomolecole, che possono conferire al gel nuove caratteristiche. Una delle linee di ricerca più recenti riguarda la biosintesi di idrogeli compositi contenenti Nanoparticelle di Argento (AgNPs), dalle proprietà antibatteriche. È infatti ormai noto come l'argento abbia un'azione battericida nei confronti di molti ceppi batterici. L'intrappolamento in una matrice allo stato gel favorisce il trasporto nel sito target dove svolgere la propria azione, la protezione delle nanoparticelle dall'ambiente esterno e la riduzione della dispersione in siti indesiderati. L'utilizzo di un idrogel che contenga le AgNPs risulta interessante soprattutto per applicazioni biomediche ad uso topico. Ad oggi, tra i prodotti in commercio utilizzati per combattere le infezioni che si sviluppano nelle ferite, ci sono diversi antimicrobici a base di argento, come argento ionizzato o sulfadiazionico, pomate a base di argento sulfadiazina come ad esempio il Sofargen, o medicazioni contenenti argento microionizzato in grado di ridurre la recidiva settica dovuta ad ulcere degli arti inferiori. Nella nostra attività stiamo studiando la possibilità di preparare il composito contenente AgNPs a partire da sali di Argento (Ag) utilizzando anche reagenti *green* quali zuccheri riducenti.

SVILUPPO DI TRATTAMENTI SUPERFICIALI PER IL MIGLIORAMENTO DELLA RESISTENZA ALLA CORROSIONE DELLA LEGA DI MAGNESIO AZ31 PER APPLICAZIONI BIOMEDICALI

Alessia Vicini (a), Guiseppina Nocca (b), Roberto Chiesa (c), Cinzia Calla (b), Fabrizio Sarasini (a)

(a) Dipartimento di Dipartimento di Ingegneria Chimica Materiali e Ambiente, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Cliniche Intensivologiche e Perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(c) Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica G. Natta, Politecnico, Milano

Le leghe di magnesio sono la nuova frontiera di materiali biodegradabili per applicazioni biomediche di riparazione o sostituzione ossea in campo ortopedico e odontoiatrico. Infatti, grazie alle loro buone proprietà meccaniche, compatibili con quelle dell'osso naturale in termini di modulo elastico e densità, permettono una buona osteointegrazione e forniscono un supporto temporaneo adeguato. Il loro svantaggio principale è, però, una elevata sensibilità alla corrosione in ambiente biologico. L'eccessiva rapidità della degradazione non permette il mantenimento della stabilità delle proprietà meccaniche per il tempo necessario al completo recupero dell'osso è, quindi, necessario lo sviluppo di meccanismi di controllo del tasso di corrosione in modo che l'impianto si mantenga stabile e fornisca il supporto necessario durante la fase di guarigione attraverso tecniche di rivestimento. Scopo del presente lavoro è stato valutare due tecniche di rivestimento per la lega di magnesio AZ31: il MicroArc-Oxidation (MAO) o Plasma Electrolytic Oxidation (PEO) e il trattamento idrotermico (Hydrothermal Treatment - HT) attraverso analisi morfologica e microstrutturale dei rivestimenti, valutando la porosità e le fasi costituenti. A seguire è stata studiata la citotossicità dei campioni di AZ31 *as cast* e dei campioni rivestiti: sono stati posti a contatto (indiretto e per eluizione) con le colture cellulari e il terreno di coltura ed è stata indagata la mortalità cellulare. I risultati ottenuti con i trattamenti MAO e HT hanno evidenziato un incremento della resistenza alla corrosione ed un miglioramento della citocompatibilità del materiale.

Terza sessione
Applicazioni in odontostomatologia

Moderatore
Rossella Bedini

L'UTILIZZO DI SCAFFOLD COMPOSITO E COMPLEX MAGNETIC FIELDS NELLA RIGENERAZIONE OSSEA

Massimo Corigliano
Università Politecnica delle Marche, Ancona

La rigenerazione ossea in odontoiatria è praticata da oltre un ventennio con risultati apprezzabili ma sicuramente migliorabili. Un ausilio alla tecnica abbiamo la possibilità di utilizzare, in combinazione, più di una risorsa rigenerativa per generare un innesto che funga sia da substrato rigenerativo che da *scaffold*. Per questo, utilizziamo un innesto eterogeneo multistrato, tipo sandwich, composto da diversi materiali sovrapposti iniziando dall'osso autologo miscelato con biomateriale ed emocomponenti concentrati, le membrane di fibrina e, per finire con membrane di pericardio. Durante il periodo di riparazione e di rigenerazione, l'innesto viene sottoposto a Campi Magnetici Combinati (Complex Magnetic Fields - CMF), che hanno capacità angiogenetica, stimolante e consolidante. In questo modo si sottopone il campo ricevente ad una stimolazione endogena ed esogena di tipo globale che coinvolge tutte le componenti fisiologiche a partire dalla neoangiogenesi, la modulazione anticorpale e cellulomediata per la gestione dell'innesto e, l'induzione della duplicazione cellulare. La nostra tecnica è stata applicata, osservata e documentata per un periodo di oltre otto anni in differenti centri, in diversi paesi. Attualmente possiamo considerare il livello di successo sicuramente più elevato della tecnica convenzionale ma comunque da approfondire nell'uso di ulteriori risorse sia fisiche che biotecnologiche.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER L'ANALISI DEI TESSUTI DENTALI E DEI BIOMATERIALI IMPIEGATI PER LA LORO RIPARAZIONE

Giovanna Orsini

*Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università
Politecnica delle Marche, Ancona*

I denti rappresentano un sistema molto complesso in cui i componenti organici e inorganici svolgono un ruolo cruciale, influenzandone le funzioni meccaniche, strutturali e fisiologiche. Durante la vita, i denti umani sono soggetti a diversi cambiamenti, possono presentare difetti genetici ed essere esposti a traumi e a specifiche patologie che provocano dei danni a carico dei tessuti della corona dentale e/o dei tessuti di supporto. Oggigiorno, grazie all'introduzione di sofisticati biomateriali, implementati dalla nanotecnologia, e di procedure cliniche altamente performanti, è possibile riparare i tessuti dentali in maniera estetica e funzionale. Allo scopo di migliorare le conoscenze nella progressione delle patologie, e chiarire l'interazione tra i tessuti dentali lesionati ed i materiali utilizzati per il loro restauro, è fondamentale raccogliere informazioni ad alta risoluzione sulle strutture sane e patologiche di smalto, dentina, polpa e parodonto, nonché sull'interazione di tali strutture con i diversi biomateriali. Questa relazione offrirà una panoramica sulle principali tecniche analitiche impiegate nell'analisi dei processi riparativi in ambito odontoiatrico, evidenziando l'importanza di un approccio multidisciplinare al fine di ottenere informazioni affidabili e complete a livello molecolare sulla micro e macrostruttura dei tessuti dentali, e, ancora, sulle proprietà chimiche e fisiche dei biomateriali di nuova generazione. I dati ottenuti saranno una preziosa base di partenza sia per migliorare le metodiche di prevenzione e diagnosi delle diverse patologie dentali, che per sviluppare nuovi protocolli personalizzati, semplificati e non invasivi nel campo del trattamento conservativo. Nell'ultima parte saranno analizzate le potenzialità offerte dall'applicazione di nuove piattaforme biologiche e nanotecnologiche, al fine di implementare le procedure di rigenerazione dei tessuti dentali grazie all'impiego di terapie cellulari con cellule staminali dentali e di tecniche di ingegneria tissutale.

FLUSSI DI LAVORO DIGITALI IN ODONTOIATRIA: STRUMENTAZIONI E SOLUZIONI SOFTWARE PER IL RIPRISTINO DELLA FUNZIONE MASTICATORIA

Deborah Meleo

Medico Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

La tecnologia digitale in odontoiatria è presente da oltre vent'anni. I sistemi digitali si sono evoluti esponenzialmente ma, nonostante i molteplici vantaggi, sono ancora utilizzati in una percentuale piuttosto bassa dagli operatori del settore, attestandosi intorno al 15-20%. L'impronta digitale rappresenta il punto di partenza del flusso di lavoro digitale odontoiatrico, diventando così il punto nodale del *workflow* virtuale. Il flusso digitale, in ambito odontoiatrico, consiste nell'ottimizzazione delle procedure e dei protocolli necessari alla realizzazione di un trattamento riabilitativo della funzione masticatoria utilizzando strumenti di lavoro digitali e non analogici. Il nuovo ruolo dell'odontoiatra sarà l'acquisizione dei dati in formato digitale e la loro elaborazione al computer, per integrare diagnosi e dati clinico-strumentali necessari per progettare un piano di trattamento con probabilità di successo migliori rispetto al passato. Migliorare non è solamente la qualità delle tecnologie e dei dispositivi utilizzati, ma anche la sicurezza di alcuni interventi, a partire dalla chirurgia, e la dinamica medico-paziente, perché quest'ultimo sarà sempre più in grado di comprendere l'iter diagnostico-terapeutico, previsualizzare il risultato e di conseguenza accettare con maggiore facilità il costo di trattamenti anche complessi.

CAMPI MAGNETICI COMPLESSI PER IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA *CANDIDA ALBICANS*

Morena Petrini, Simonetta D'Ercole

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

È stato largamente dimostrato come l'utilizzo di campi elettromagnetici deboli, abbia la capacità di promuovere la proliferazione, l'orientamento e la migrazione di cellule simili agli osteoblasti ed indurre la differenziazione osteogenica nelle cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo. Studi istologici hanno, inoltre, mostrato come i campi magnetici potenzino l'attività delle cellule ossee, attivando il rimodellamento dell'osso alveolare. Tuttavia, gli effetti biologici di questi dispositivi dipendono da vari parametri, quali la durata di applicazione, la frequenza, l'intensità, la modalità di emissione, la forma d'onda. Recentemente sono stati introdotti nel mercato nuovi emettitori di campi magnetici complessi caratterizzati da programmi contenenti onde dalla diversa forma, intensità bassissima dell'ordine di micro-Tesla e diversa frequenza. Questi dispositivi hanno mostrato risultati incoraggianti non solo per quanto riguarda la rigenerazione ossea, ma anche per il trattamento di *Candida albicans*. *Candida albicans* normalmente vive come commensale della cavità orale; tuttavia, in alcuni casi può trasformarsi in un patogeno, capace di indurre diverse patologie, tra cui le Candidosi orali. Inoltre, *Candida albicans* può associarsi ai batteri parodontopatogeni per formare biofilm misti, resistenti ad antibiotici e antimicotici, capaci di disattivare il sistema immunitario dell'ospite. In tale associazione, *Candida* è stata rilevata anche nei siti con malattia peri-implantare. Attualmente, il trattamento delle infezioni da *Candida albicans* prevede l'utilizzo di sostanze antifungine, che tuttavia, mostrano sempre più minore efficacia, a causa del problema crescente dell'antifungino-resistenza. Al fine di ovviare a questa problematica è fondamentale trovare metodi alternativi o additivi per il trattamento di questo patogeno. Dopo l'applicazione di campi magnetici complessi su forme planctoniche di *Candida albicans*, è stata rilevata una riduzione significativa delle Unità Formanti Colonie (UFC), dell'attività metabolica, della formazione dei tubi germinativi e della capacità del microrganismo di aderire sia su resina poliacrilica, che su superfici in titanio.

Quarta sessione
Applicazioni in ortopedia e maxillo-facciale

Moderatore
Rossella Bedini

LA NOSTRA ESPERIENZA NELL'UTILIZZO DELLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI PRELEVATE DAL GRASSO ADDOMINALE NELLA COXARTROSI

Andrea Marinozzi

UOS Chirurgia Arti Superiori e Inferiori, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

L'OsteoArtrosi (OA), che rappresenta una degenerazione progressiva della cartilagine articolare risulta più comune negli anziani ma si può manifestare anche in soggetti più giovani come conseguenza di un trauma articolare di varia natura. Un trattamento conservativo non è sufficiente e permette un miglioramento del quadro clinico solo temporaneo, per questo i pazienti non hanno altra scelta se non il trattamento chirurgico con artroplastica. Come annunciato lo scorso anno da diverso tempo si è cercato di ottimizzare terapie innovative e non invasive che permettano la “rigenerazione” dell’articolazione e non la sua sostituzione, ad esempio utilizzando le cellule stromali multipotenti che vengono utilizzate sempre più spesso per trattare l'OA. Le cellule staminali progenitrici mesenchimali (Mesenchymal Stem Cells - MSC), che risiedono all'interno del midollo osseo e del grasso, sono cellule stromali che possono differenziarsi in cellule ossee, grasse e cartilaginee. Quando si vuole utilizzarle come terapia in un qualsiasi trattamento, la preferenza è stata sulle MSC autologhe, ma anche le cellule allogeniche di donatori sani stanno emergendo come un'altra fonte possibile ed affidabile. Le prime esperienze con MSC sono state tramite l'utilizzo di una matrice ricca di cellule, somministrata con procedura chirurgica invasiva, che produceva cartilagine ialina e fibrocartilagine. In seguito, la necessità di utilizzare tecniche meno invasive ha condotto all'uso di iniezioni intra-articolari, in cui una grande quantità di cellule viene inoculata direttamente nella sede del difetto. L'esperienza che verrà esposta si è svolta tra il 2018 e il 2021, comprendente 25 pazienti affetti da artrosi iniziale dell'anca che sono stati trattati con iniezione intra-articolare di cellule staminali mesenchimali autologhe derivate da tessuto adiposo. I pazienti sono stati dimessi a casa il primo giorno post-operatorio con indicazione di scarico totale dell'arto operato per 4 giorni e ripresa graduale del carico totale entro i 15 giorni successivi. Allo stesso tempo, la flessione e l'estensione dell'anca sono state concesse immediatamente. Sono stati raccolti i dati post-operatori a distanza di 3, 6 e 12 mesi utilizzando i punteggi ottenuti tramite dei codici standardizzati (Harris Hip Score - HHS, Western Ontario and McMaster - WOMAC e Visual Analogue Scale - VAS), che danno la possibilità di misurare la evoluzione della situazione clinica e che hanno mostrato un miglioramento di tutti i dati. In conclusione possiamo affermare che tale trattamento risulta sicuro e che, nonostante la grande complessità delle interazioni biologiche che sono alla base delle tecniche di medicina rigenerativa, è possibile affermare che attualmente rappresentano una possibilità di trattamento estremamente promettente e sicuro.

BLOCCO DELL'INVECCHIAMENTO E RIGENERAZIONE TESSUTALE: I FATTORI EMATICI NEL RINGIOVANIMENTO MULTI-TESSUTALE E DISCALE

Deborah Colangelo (a), Paul D. Robbins (b,c), Laura Niedernhofer (b,c), Nam Vo (d), Enrico Pola (a)

(a) Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(b) The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

(c) University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

(d) University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

La parabiosi è un prototipo sperimentale che permette di studiare gli effetti di fattori ematici di un organismo su un altro, quella eterocronica in particolare permette di analizzare l'effetto di fattori giovani sierici su un organismo con tessuti degenerati dall'invecchiamento. Attraverso il chimerismo ematico tra un topo giovane Wild Type (WT) ed un modello murino con invecchiamento precoce (*Ercc1/-Δ*) si è in grado di ritardare o addirittura regredire il processo di invecchiamento. Sono stati utilizzati topi in parabiosi isocronica e in parabiosi eterocronica che sono stati sacrificati a distanza di 4 settimane. Cinque dischi lombari per ogni topo sono stati analizzati attraverso una quantificazione proteica normalizzata per il DNA. La colonna toracica è stata analizzata istologicamente. I livelli di senescenza cellulare sono stati valutati tramite l'immunofluorescenza. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra topi giovani ed i rispettivi controlli. Dall'analisi istologica è stato evidenziato un miglioramento nell'organizzazione del disco intervertebrale, un aumento di altezza del nucleo polposo e un minore numero di fessurazioni dell'anello fibroso. In alcuni animali è stata osservata, inoltre, una migrazione di cellule staminali e un miglioramento della qualità dell'osso. Pertanto, l'esposizione di topi anziani alla circolazione sanguigna giovane ha notevolmente soppresso la senescenza cellulare del disco e degli altri organi vitali. Gli effetti non autonomi dei fattori circolanti sulla senescenza cellulare del disco e sull'omeostasi della matrice sono complessi e suggeriscono che l'omeostasi sia modulata da fattori sistemici oltre che da fattori locali. Si presume che sia possibile ridurre la degenerazione discale intervertebrale attraverso l'esposizione del topo progeroide a siero derivante da un organismo più giovane. Tramite l'identificazione di questo fattore, si potrà giungere alla somministrazione dell'elisir di giovinezza anche nell'uomo per combattere la causa più comune di invalidità nei giovani adulti

SCAFFOLD INNOVATIVI PER APPLICAZIONI IN CRANIOPLASTICA: DA CRANIMA A SISMAC

Ilaria Cacciotti (a), Valerio Papa (a), Alessia D'Andrea (a), Ilaria Favuzzi (b), Marianna Messina (a), Giuseppina Nocca (b)

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

(b) *Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Cliniche Intensivologiche e Perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

La cranioplastica è un intervento chirurgico atto a riparare difetti strutturali o morfologici del cranio. Tali difetti possono essere originati da traumi con fratture esposte, incidenti, infezioni con osteomieliti, craniectomie decompressive, resezioni di tumori, malformazioni congenite, ecc. La cranioplastica può essere effettuata utilizzando, in base alle necessità cliniche, tessuto autologo, eterologo o tramite l'impianto di una protesi *ad hoc* in materiale artificiale biocompatibile. Il materiale sintetico ideale, tra le altre cose, deve essere: biocompatibile, con minimo potenziale infettivo, facilmente modellabile, resistente e sterilizzabile. Tra i materiali sintetici, i polimeri giocano un ruolo centrale, ma presentano diversi limiti, quali possibile induzione di infiammazione, possibili danni ai tessuti (nel caso di reazioni di polimerizzazione esotermiche), scarse proprietà meccaniche, significativa contrazione *post placement*, assenza di bioattività e osseointegrazione. In tale contesto rientra il progetto "SISMAC - Sistemi Innovativi Sensorizzati mediante Manifattura Additiva per la Cranioplastica", finanziato nella procedura di selezione dei progetti presentati a valere sull'Avviso Pubblico della Call POR FESR 2014-2020 "Progetti di Gruppi di Ricerca". SISMAC parte dai risultati ottenuti in un precedente progetto, "CRANIMA-Impianti a base di compositi innovativi per applicazioni in CRANIoplastica: dall'elaborazione delle immagini tomografiche alla realizzazione del prototipo mediante Manifattura Additiva", finanziato nell'ambito della Call POR FESR 2014-2020 "KETs-Tecnologie Abilitanti", e si propone di ottimizzare aspetti precedentemente non considerati e/o sviluppati in modo completo e ottimale. In particolare, è incentrato sulla formulazione e realizzazione di *scaffold* compositi biomimetici, realizzati mediante *additive manufacturing*, al fine di superare i limiti riscontrati nei sistemi attualmente sviluppati per la cranioplastica. Tale approccio di produzione *custom made* consente di superare i limiti sopra illustrati, relativi al processo tradizionale di produzione, oltre che di ridurre il tempo dell'operazione e limitare la perdita di sangue. Il processo di stampa di diversi polimeri idonei per tale applicazione è stato messo a punto, come anche approcci volti a migliorarne l'osteointegrazione. Tutti gli *scaffold* prodotti sono stati caratterizzati dal punto di vista microstrutturale, spettroscopico termico, meccanico e biologico.

INDICE DEGLI AUTORI

Bedini R; 12; 13
Binaymotlagh R; 16
Borro L; 9
Cacciotti I; 29
Calla C; 17
Campioni I; 13
Cerra S; 16
Chiesa R; 17
Colangelo D; 28
Corigliano M; 21
D'Andrea A; 29
D'Avenio G; 10
D'Ercole S; 24
D'Urso D; 4
Daniele C.; 3
Del Gaudio C; 12
Di Domenico EG; 16
Favuzzi I; 29
Girasole M; 12
Ledda M; 12
Longo G; 12
Lopez MA; 11
Marinozzi A.; 27
Meleo D.; 23
Merco M; 12
Messina M; 29
Milazzo L; 13
Mochi F; 12
Niedernhofer L; 28
Nocca G; 17; 29
Orsini G; 22
Papa V; 29
Passarelli PC; 11
Pecci R; 12; 13
Perilli E; ix
Petrini M; 24
Pola E; 28
Rini M.S.; 4
Robbins PD; 28
Rossani F; 15
Sarasini F; 17
Tatullo M.; 14
Vicini A; 17
Vo N; 28
Vulcano F; 13
Zenobi E; 12

*Serie ISTISAN Congressi
gennaio-giugno 2022 (n. 1-2)*

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