



ISTISAN CONGRESSI 23 | C3

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

9° Convegno Nazionale FORM 2023

Forum On Regenerative Methods

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 27-28 giugno 2023

A cura di
R. Pecci e I. Campioni



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

9° Convegno Nazionale FORM 2023

Forum On Regenerative Methods

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 27-28 giugno 2023

RIASSUNTI

A cura di
Raffaella Pecci (a) e Ilaria Campioni (b)

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

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
23/C3

Istituto Superiore di Sanità

9° Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27-28 giugno 2023. Riassunti.

A cura di Raffaella Pecci e Ilaria Campioni
2023, vii, 35 p. ISTISAN Congressi 23/C3

Il 9° Convegno Nazionale Forum On Regenerative Methods (FORM) è organizzato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione scientifica, FORM, istituito da alcuni anni dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con diverse Università nazionali. L'Accordo è finalizzato alla divulgazione e allo sviluppo di programmi di ricerca nell'ambito dei biomateriali e delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa, ingegneria tissutale e delle loro applicazioni cliniche. Gli argomenti trattati in questa nona edizione del convegno riguarderanno principalmente aspetti regolatori e legali, biomateriali, metodi, tecniche e le applicazioni della rigenerazione tissutale in campo odontostomatologico, maxillo-facciale, ortopedico e in medicina spaziale.

Parole chiave: Medicina rigenerativa, Ingegneria tissutale, Biomateriali, Aspetti regolatori e legali, Odontostomatologia, Maxillo-Facciale, Ortopedia, Medicina spaziale

Istituto Superiore di Sanità

9th National FORM Conference. Forum On Regenerative Methods. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 27-28, 2023. Abstract book.

Edited by Raffaella Pecci and Ilaria Campioni
2023, vii, 35 p. ISTISAN Congressi 23/C3 (in Italian)

The 9th National Conference Forum On Regenerative Methods (FORM) is organized within the framework of the scientific collaboration agreement, established for several years by the Italian National Institute of Health in collaboration with various national Universities. The agreement aims at disseminating and developing research programs about biomaterials and methods used in regenerative medicine, tissue engineering and their clinical applications. The topics covered in this ninth edition of the conference will mainly concern regulatory and legal aspects, biomaterials, methods, techniques and tissue regeneration applications in odontostomatology, maxillofacial, orthopedic and space medicine fields.

Key words: Regenerative medicine, Tissue engineering, Biomaterials, Regulatory and legal aspects, Odontostomatology, Maxillo-Facial, Orthopedics, Space medicine.

Responsabile scientifico: Raffaella Pecci

Per informazioni su questo documento scrivere a: raffaella.pecci@iss.it

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

Citare questo documento come segue:

Pecci R, Campioni I (Ed.). *9° Convegno Nazionale FORM, Forum On Regenerative Methods. Roma, 27-28 giugno 2023. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2023 (ISTISAN Congressi 23/C3).

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 |
| Sessione I | |
| Aspetti regolatori, normativi e medico legali | 1 |
| Sessione II | |
| Applicazioni in odontostomatologia e maxillo-facciale | 7 |
| Sessione III | |
| Rigenerazione in ortopedia | 17 |
| Sessione IV | |
| Applicazioni nel campo della rigenerazione: medicina spaziale ed altri settori | 27 |
| Indice degli autori | 35 |

PROGRAMMA

Martedì 27 giugno 2023

- 10:00 Presentazione dell'evento FORM 2023
Raffaella Pecci
- 10:15 Saluti
Mauro Grigioni
Direttore del Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica

Sessione I

ASPETTI REGOLATORI, NORMATIVI E MEDICO LEGALI

Moderatrici: Raffaella Pecci, Ilaria Campioni

- 10:30 *Rigenerazione dei tessuti e dispositivi medici: regolamentazione e innovazione*
Carla Daniele
- 10:50 *Regolamentazione dei sostituti ossei: caso applicativo*
Cecilia Poli
- 11:10 *Il digitale e le biotecnologie per la tutela medico legale dell'odontoiatra*
Maria Sofia Rini
- 11:30 Pausa

Sessione II

APPLICAZIONI IN ODONTOSTOMATOLOGIA E MAXILLO-FACCIALE

Moderatrici: Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

- 11:45 *L'uso della real-time PCR nella valutazione del rischio parodontale: nuovi orizzonti*
Francesco Rossani
- 12:15 *“Full digital workflow” nel protocollo di riabilitazione implanto-protetica*
Michele Antonio Lopez
- 12:45 *Strategie ecosostenibili, antimicrobiche e rigenerative per il trattamento delle patologie orali*
Morena Petrini

- 13:15 Pausa
- 14:30 *Medicina rigenerativa nella riabilitazione dei tessuti oro-facciali: dalla biologia alla clinica*
Marco Tatullo
- 15:00 *L'utilizzo dell'apg nel trattamento delle comunicazioni oro-sinusali*
Sergio Rexhep Tari
- 15:30 *Guarigione dei difetti ossei periapicali di natura odontogena*
Vincenzo Campanella
- 16:00 *Nuove sfide rigenerative in odontoiatria restaurativa*
Giovanna Orsini, Riccardo Monterubbianesi
- 16:30 Discussione
- 17:00 Chiusura della giornata

Mercoledì 28 giugno 2023

Sessione III

RIGENERAZIONE IN ORTOPEDIA

Moderatrici: Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

- 09:50 Consuntivo della prima giornata
Raffaella Pecci
- 10:00 *Biomeccanica ossea e articolare mediante imaging micro-CT e prove meccaniche*
Egon Perilli
- 10:30 *Lesioni cartilaginee femoro-rotulee trattate con perforazioni e membrana xenoderivata (tecnica amic)*
Andrea Fidanza
- 11:00 *Rigenerazione del disco intervertebrale basata sulle cellule staminali mesenchimali: dalla ricerca di base alla pratica clinica*
Gianluca Vadalà
- 11:30 Pausa
- 11:45 *Le cellule staminali nel ringiovanimento multi-organo: l'elisir di giovinezza in un modello murino progeroide*
Debora Colangelo

12:15 *Nutraceutica e alimenti funzionali applicati alla guarigione dei difetti ossei: nuove prospettive nei modelli di terapia adiuvante*
Felice Lorusso

12:45 *Cobot per elettrofilatura 3D applicata alla risuperficializzazione dell'interfaccia cartilagine-osso*
Salvatore D'Alessandro

13:15 Pausa

Sessione IV

APPLICAZIONI NEL CAMPO DELLA RIGENERAZIONE: MEDICINA SPAZIALE ED ALTRI SETTORI

Moderatrici: Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

14:30 *Lo spazio come modello accelerato per lo studio dell'osteoporosi*
Eleonora Zenobi

15:00 *Effetto pro-osteogenico sinergico di perfusione e stimolazione elettromagnetica pulsata su modelli biomimetici di tessuto osseo*
Stefano Gabetti

15:30 *Deep learning applicato all'imaging di sincrotrone per la caratterizzazione microstrutturale dei tessuti molli peri-implantari*
Michele Furlani

16:00 *Applicazioni di metodologie per rigenerazione tessutale in ambito cardiovascolare*
Giuseppe D'Avenio

16:30 Discussione

17:00 Chiusura del Convegno

PREMESSA

Il 9° Convegno Nazionale Forum On Regenerative Methods - FORM 2023 si svolgerà il 27 e 28 giugno 2023, presso la sede in Roma dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il Convegno è organizzato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione scientifica, FORM, tra ISS e l'Università degli Studi di Teramo, l'Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti e Pescara, la Fondazione E. Amaldi di Roma e l'Università degli Studi dell'Aquila. L'Accordo è finalizzato alla divulgazione, allo sviluppo e alla promozione di programmi di ricerca e dei loro risultati nell'ambito dei biomateriali e delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa, delle loro applicazioni cliniche, e degli aspetti regolatori e legali di riferimento per gli operatori del settore.

L'evento annuale rappresenta un momento informativo per gli operatori del settore, proponendosi di costituire un supporto al miglioramento dell'assistenza sanitaria dei pazienti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Convegno si articolerà in quattro sessioni costituite da presentazioni orali e discussioni. Una prima sessione è dedicata a delineare i principali aspetti e i recenti aggiornamenti regolatori, normativi e medico legali rilevanti per lo sviluppo di tecniche, metodi ed applicazioni proprie della rigenerazione tissutale. Le sessioni successive riguarderanno la presentazione di studi di ricerca ed applicazioni cliniche nel contesto della medicina rigenerativa e dell'ingegneria tissutale, in particolare applicate al settore odontostomatologico, maxillo-facciale, ortopedico e alla medicina spaziale.

Il presente lavoro raccoglie tutti i contributi (*abstract*) presentati dai relatori seguendo l'ordine del programma.

Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

Sessione I
Aspetti regolatori, normativi e medico legali

Moderatrici
Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

RIGENERAZIONE DEI TESSUTI E DISPOSITIVI MEDICI: REGOLAMENTAZIONE E INNOVAZIONE

Carla Daniele

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

Il Regolamento (CE) n.1394/2007, definisce un “prodotto di ingegneria tessutale”, come “un prodotto avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine. Il 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 tessuti o cellule di origine animale, o loro derivati, non vitali o resi non vitali e quelli fabbricati utilizzando derivati di tessuti o cellule di origine umana, non vitali o resi non vitali ricadono nel Regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici, la cui piena applicazione decorre dal 26 maggio 2021. La rigenerazione dei tessuti, si basa infatti spesso sull’impiego combinato di cellule o tessuti di origine umana o animale vitali e un dispositivo medico utilizzato come supporto. Pertanto, assume rilevanza il ruolo dei supporti che fanno da substrato alla crescita delle cellule che daranno poi 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. In merito ai biomateriali dispositivi medici, il Regolamento (UE) 2017/745, ha introdotto la definizione di nanomateriale, a cui seguono le definizioni di particella, aggregato, agglomerato e, nell’articolo 3, viene conferito 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 Considerando 15 del Regolamento, 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 e la Commissione Europea (CE) e il suo Comitato scientifico sui rischi sanitari emergenti e recentemente identificati, hanno pubblicato la "Guida alla determinazione dei potenziali effetti sulla salute dei nanomateriali utilizzati nei dispositivi medici". che fornisce informazioni su come valutare il rischio quando un nanomateriale viene utilizzato in un dispositivo medico. Il Regolamento 2017/745 è aperto all’innovazione tecnologica e tra le tecnologie innovative in ambito sanitario, si sta sempre di più affermando la stampa tridimensionale (3D) dei dispositivi medici, nota anche come produzione additiva (*additive manufacturing*), che costituisce un’alternativa ai metodi di produzione tradizionali aprendo nuove prospettive. Un settore di impiego della produzione additiva, è proprio quello dell’ingegneria dei tessuti.

REGOLAMENTAZIONE DEI SOSTITUTI OSSEI: CASO APPLICATIVO

Cecilia Poli

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

L'uso di sostituti ossei in odontoiatria è aumentato notevolmente negli ultimi anni grazie ai progressi dell'implantologia dentale e alla crescente necessità di riparare i difetti ossei cranio-facciali o scheletrici che possono derivare ad esempio da traumi, malattia parodontale, cranioplastica, infezioni, malformazioni congenite o tumori del cavo orale. Un sostituto osseo è un materiale naturale o sintetico in grado di fornire un supporto meccanico e stimolare l'osteorigenerazione, con l'obiettivo finale di sostituire l'osso. I sostituti ossei rientrano nella definizione di dispositivo medico definito a livello europeo dal Regolamento 2017/745 relativo ai dispositivi medici. Verrà illustrata la regolamentazione europea dei dispositivi medici nel caso applicativo relativo ai sostituti ossei con particolare riferimento alle nuove disposizioni indicate dal nuovo regolamento europeo sui dispositivi medici Regolamento 2017/745.

IL DIGITALE E LE BIOTECNOLOGIE PER LA TUTELA MEDICO LEGALE DELL'ODONTOIATRA

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

(a) Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

(b) Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, DIBINEM, Facoltà di Medicina e Chirurgia-Odontoiatria, Università degli Studi, Bologna

Il dato digitale e le biotecnologie rappresentano un grande supporto all'attività clinica e di ricerca. Ampliano le possibilità diagnostiche e terapeutiche, con nuove prospettive di risultato e di predicibilità dello stesso. Da un punto di vista clinico-pratico datano l'attività svolta e individuano con precisione il punto di partenza ed il punto d'arrivo. Danno prova oggettiva di come si opera e dei risultati attraverso dati digitali che occupano poco spazio, sebbene richiedano notevoli attenzioni nel corso del trattamento (riferimento normativa europea in materia di Privacy, *General Data Protection Regulation* (GDPR), Regolamento (UE) 2016/679. Dati che aiutano a ricordare e a far ricordare, che danno prova oggettiva di ciò che siamo e di cosa facciamo e come. Attraverso le nuove tecnologie si rendono possibili diagnosi precoci e interventi tempestivi, mirati, meno invasivi e di maggior efficacia, che aiutano a comprendere situazioni e condizioni e/o a ridimensionare esiti negativi e/o eventuali errori di percorso. La possibilità di ripercorrere il proprio operato, attraverso il dato documentale, aiuta a trovare soluzioni. La valutazione a distanza del proprio operato e dei suoi esiti rappresenta un fondamentale processo di crescita attraverso l'analisi, il riconoscimento e la gestione del rapporto rischi/benefici dei diversi biomateriali e delle tecnologie innovative. Un procedimento che mira a ridurre anche i rischi considerati accettabili e ad eliminare, per quanto possibile, il ricorso a procedure e tecnologie eccessivamente invasive e rischiose. Lo sviluppo digitale e le biotecnologie avanzate nel mondo odontoiatrico rappresenta il fondamento della nuova odontoiatria a supporto della Competenza, dell'Appropriatezza e della Professionalità, di una Clinica più efficace, documentata e sicura. Efficace perché più avanzata, consapevole, mirata e documentata. Il digitale permette una più facile archiviazione e una maggiore tracciabilità, che rende più sicuri e predicibili i processi terapeutici. Non si escludono a priori rischi residui, ma la possibilità di tracciare e mantenere memoria un iter diagnostico-terapeutico, aiuta a inquadrare concrete possibilità, aspettative e soluzioni in caso di eventi indesiderati. È un nuovo mezzo per comunicare attraverso l'acquisizione dei dati: la fotografia digitale, il 3D, i nuovi biomateriali, il flusso digitale, gli interventi computer guidati, gli scanner avvicinano il paziente e ci avvicinano al paziente. Un sistema che offre la possibilità di un rapido confronto e favorisce il miglioramento dei risultati e che, non ultimo, offre anche maggiori tutele igieniche. In tutto questo è necessario conoscere mezzi e regole, è necessario saper guidare e indirizzare la tecnologia: la tecnologia deve supportarci senza comandarci. L'odontoiatra dovrà conoscere le proprie esigenze, sapere dove e come ritrovare le informazioni e gli strumenti e i mezzi necessari. Dovrà saper guidare il progresso tecnologico verso Intelligenze Artificiali (IA) che dovrà sapientemente e scientemente indirizzare e guidare, senza lasciarsi sopraffare dalle stesse. IA che dovranno supportare nel processo diagnostico e nelle terapie senza sostituirsi al clinico. IA che dovranno aiutare a vivere con una professione al servizio della Salute, tutelando pazienti

e operatori. Nuove tecnologie come complemento all'attività quotidiana e come mezzo per dimostrare l'idoneità di condotte e scelte. Nella pratica quotidiana odontoiatri e pazienti possono dimenticare molti particolari importanti: i dati restano e il digitale aiuta anche a ricomporre rapporti di cura e a ridefinire responsabilità.

Sessione II

Applicazioni in odontostomatologia e maxillo-facciale

Moderatrici

Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

L'USO DELLA *REAL-TIME* PCR NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO PARODONTALE: NUOVI ORIZZONTI

Francesco Rossani
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

Nel complesso processo di valutazione di rischio parodontale, oltre alle valutazioni prettamente cliniche (profondità di sondaggio, indici di placca e sanguinamento, ecc.), sono stati proposti nell'ultimo ventennio vari metodi di analisi qualitativa e/o quantitativa della composizione del biofilm batterico nell'ambiente parodontale. In questo studio pilota è stata compiuta l'analisi *real-time Polymerase Chain Reaction* (r-t PCR) per individuare il DNA batterico relativo a 6 ceppi patogeni putativi per il Cluster B (più grave) della malattia parodontale (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* e *T. denticola*). L'originalità di questo studio riguarda il fatto che il campionamento è stato effettuato in tasche recidivanti su un gruppo di pazienti parodontali (n=10) già sottoposti a terapia causale, a T=0, T=9d e T=30d. Lo scopo della ricerca era di valutare la coerenza dei risultati della r-t PCR ottenuti nei tre T; i risultati evidenziano una coerenza significativa della tecnica, che viene pertanto valutata affidabile e adatta ad un impiego clinico quotidiano presso realtà odontoiatriche. Dall'analisi dei risultati emerge che alcune lesioni sembrano supportate da uno o due ceppi patogeni, mentre altre hanno natura multi-infettiva (fino a sei ceppi contemporaneamente); i risultati sembrano anche suffragare l'ipotesi di correlazione tra la severità della malattia parodontale e fattori sistemici (sindrome metabolica, insulino-resistenza, eccetera). In conclusione, la tecnica r-t PCR risulta un elemento utile per la tipizzazione diagnostica del paziente e per la stima multiparametrica del suo rischio parodontale; ciò è di rilevante importanza clinica e medico-legale sia nel paziente asintomatico, sia nel paziente candidato a terapie causali e/o rigenerative.

“FULL DIGITAL WORKFLOW” NEL PROTOCOLLO DI RIABILITAZIONE IMPLANTO-PROTESICA

Michele Antonio Lopez

Dipartimento di Testa-Collo e Organi di Senso, Divisione di Chirurgia Orale e Implantologia, Divisione di Chirurgia Orale e Implantologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La relazione pone l'accento sull'importanza che la pianificazione digitale attualmente ha sulle procedure odontoiatriche implanto-protesiche attraverso una valutazione quantitativa, qualitativa e tridimensionale della struttura ossea utile a posizionare gli impianti. In questo modo è possibile pianificare prima dell'intervento la protesi ideale per il paziente. Questi elementi permettono di raggiungere un risultato clinico ottimale sia dal punto di vista chirurgico che dal punto di vista protesico. L'integrazione delle diverse figure che fanno parte di un team odontoiatrico è indispensabile per controllare i singoli step del *digital workflow* ed arrivare ad un risultato ottimale. Oggi non è più sufficiente pensare solo ad una protesi che sia prima ragionata e studiata in modo che gli impianti possano essere posizionati nel modo ideale ma anche alla progettazione e creazione di innesti nel luogo più appropriato a poter posizionare impianti. È possibile valutare la posizione, i sistemi di fissaggio, il volume degli innesti e preparare una guida chirurgica che ci permetta di guidare l'intervento. È possibile avere una mascherina chirurgica costruita per guidare la posizione delle lamine eterologhe o autologhe utilizzate per chirurgia rigenerativa. La implantologia protesicamente guidata si integra con la chirurgia rigenerativa protesicamente guidata.

STRATEGIE ECOSOSTENIBILI, ANTIMICROBICHE E RIGENERATIVE PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ORALI

Morena Petrini (a), Silvia Di Lodovico (b), Emira D'amico (a), Giovanna Iezzi (a), Simonetta D'Ercole (a)

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

(b) *Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, Chieti*

Tra le maggiori sfide della medicina vi sono la lotta alla resistenza antimicrobica (AMR) e lo sviluppo di procedure rigenerative, che possano ripristinare i tessuti danneggiati a seguito di patologie o traumi. Attualmente le sostanze antimicrobiche hanno l'obiettivo di eliminare i funghi ed i batteri, senza danneggiare i tessuti sani. Tuttavia, l'increscente problema della AMR ha determinato la perdita di efficacia delle strategie tradizionali, causando circa 1,27 milioni di morti nel 2019. AMR è dovuta a mutazioni naturali di batteri e funghi, ma anche all'uso sproporzionato di queste sostanze in tutti i settori della produzione, dalla medicina alle colture, all'allevamento intensivo, alla perdita di efficacia di antibiotici comuni, antivirali, antiparassitari e sostanze antifungine. Un piano d'azione globale per affrontare il crescente problema della resistenza agli antibiotici e ad altri farmaci antimicrobici è stato approvato alla Sessantottesima Assemblea Mondiale della Sanità nel maggio 2015. L'obiettivo è quello di sviluppare nuove strategie efficienti ed a basso impatto ambientale, tra queste l'apporto fornito dalle nuove tecnologie, quali i campi magnetici complessi (CMF). Questi sono generati da energia elettrica di diversa tensione e possono essere prodotti trattamenti terapeutici, diversi per frequenza, intensità, durata dell'esposizione, impulsi e forma d'onda. In studi preliminari abbiamo dimostrato come particolari programmi di CMF determinano una inibizione della crescita planctonica di *Candida albicans*, una ridotta transizione nella sua forma filamentosa virulente, e nella sua capacità di aderire alle superfici del titanio e della resina poliacrilica. Obiettivo del presente studio è quello di valutare gli effetti di due diversi programmi di CMF sia sul biofilm di *Candida albicans*, ceppo clinico di origine salivare, sia sui fibroblasti gengivali (HGF) prelevati da pazienti odontoiatrici durante gli interventi di chirurgia orale, al fine di accrescere le conoscenze sulle modalità in cui queste tecnologie esplicano un effetto antifungino, ma nello stesso tempo rigenerativo. I risultati di questo studio potrebbero apportare un significativo contributo al trattamento delle mucositi del cavo orale. Il presente studio è sostenuto dal progetto Finanziato da *Next Generation UE*, MUR, Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara.

MEDICINA RIGENERATIVA NELLA RIABILITAZIONE DEI TESSUTI ORO-FACCIALI: DALLA BIOLOGIA ALLA CLINICA

Marco Tatullo

Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze, DiBraiN, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

La medicina rigenerativa si basa sulla capacità di supportare i chirurghi ed i clinici nella rigenerazione/riparazione/sostituzione di tessuti persi o danneggiati a seguito di patologie o traumi. Da alcuni anni, le cellule staminali mesenchimali (MSC) rappresentano un *pivot* nella medicina rigenerativa, e la cavità orale ha dimostrato di celare al proprio interno numerose nicchie di staminalità, come la polpa dentale, il legamento parodontale, la papilla apicale, il follicolo dentale e recentemente anche le cisti infiammatorie periapicali. Il gruppo di ricerca del Prof. Marco Tatullo ha sviluppato numerose strategie per valorizzare la presenza di cellule staminali anche in tessuti di scarto, come nel caso delle *human periapical cyst-MSCs* (hPCy-MSCs), isolate dalle cisti odontogene, sviluppate a seguito di necrosi della polpa dentale. Le hPCy-MSCs sono state indotte a rigenerare il tessuto osseo, dove hanno avuto risultati più promettenti delle cellule staminali da polpa dentale, ben più note ed utilizzate nella letteratura mondiale. Inoltre, le hPCy-MSCs hanno recentemente riportato un utilizzo promettente anche nei casi di patologie neurodegenerative, rappresentando un modello di studio per condizioni croniche come la malattia di Parkinson o il morbo di Alzheimer. L'utilizzo di cellule staminali in medicina rigenerativa consente un approccio autologo e fortemente personalizzato, rispetto alle tecniche con sostituti e biomateriali. Nel prossimo futuro, le innovazioni nello sviluppo tecnologico, nella biologia cellulare e molecolare, nell'immuno-biologia e nei biomateriali apriranno nuove immense potenzialità, al fine di perfezionare le terapie rigenerative già esistenti e di svilupparne nuove: la sfida è utilizzare le conoscenze odierne per apportare vantaggi al medico, ma soprattutto al paziente che sarà sempre di più al centro della medicina personalizzata e della medicina traslazionale.

L'UTILIZZO DELL'APG NEL TRATTAMENTO DELLE COMUNICAZIONI ORO-SINUSALI

Sergio Rexhep Tari, Felice Lorusso, Antonio Scarano

Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, Chieti

La Comunicazione Oro-Sinusale (COS) è sovente una complicanza secondaria a traumi, infezioni ed estrazione di premolari e molari mascellari in prossimità anatomica con la regione del seno mascellare. Nonostante siano state descritte diverse tecniche chirurgiche per il trattamento delle COS, la gestione clinica ottimale rappresenta un momento critico al fine di una completa risoluzione e riduzione del rischio di recidiva. Nella pratica chirurgica ed anche nel trattamento delle COS, trova un sempre maggiore consenso in letteratura l'utilizzo dei concentrati piastrinici. Nella famiglia degli emo componenti, il Gel Piastrinico Autologo (APG), ha dimostrato di promuovere e stimolare la guarigione e riparazione dei tessuti molli e duri. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di studiare l'APG come opzione terapeutica nel trattamento di COS e nella prognosi funzionale ed estetica valutandone l'efficacia, i tempi di guarigione e il dolore post-operatorio.

Materiali e Metodi: sono stati arruolati 22 pazienti affetti da COS, non fumatori, in buone condizioni di salute sistemica, da febbraio 2015 a luglio 2022, presso il Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria, Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara. Il protocollo di risoluzione della COS prevedeva: per il gruppo Test lembo di Rehmann e applicazione di APG (UBGEN, Vigonza PD, Italia). Nei pazienti del gruppo controllo il solo lembo di Rehmann. L'APG è stato ottenuto prelevando il sangue mediante venipuntura e sottoponendolo ad un processo di doppia separazione. Infine la membrana è stata posizionata all'interno della comunicazione. È stata pertanto valutata la sintomatologia post operatoria mediante somministrazione della scala analogica del dolore (VAS) ripetuta a 3, 7 e 14 giorni; mentre la ricorticalizzazione ossea mediante *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), analizzando la densità ossea valutando la scala di grigi, pre e post trattamento, con *follow-up* a 6 e 12 mesi.

Risultati: sia i pazienti del gruppo test che del gruppo controllo hanno evidenziato una prognosi positiva, con completa chiusura della comunicazione oro-sinusale. I siti del gruppo test, alla CBCT di controllo a sei mesi hanno mostrato l'assenza di aspetti flogistici ed ispessimenti a carico della membrana del seno mascellare, con pervietà del complesso osteomeatale. Inoltre nel gruppo test si è evidenziata, già a 6 mesi, in maniera statisticamente significativa, una buona ricorticalizzazione ossea dei siti trattati rispetto al gruppo controllo dove era evidenziata una ricorticalizzazione discontinua e disomogenea. Tutti i pazienti hanno riferito un decorso sintomatologico positivo a 3, 7 e 14 giorni, in cui i valori medi della scala VAS si attestavano rispettivamente a $6,25 \pm 3,81$ (DS) $3,75 \pm 1,18$ (DS), $0,50 \pm 0,25$ (DS) per il gruppo test; contro i $8,25 \pm 3,70$ (DS), $5,20 \pm 2,00$ (DS), $2,0 \pm 0,7$ (DS) per il gruppo controllo.

Conclusione: i risultati evidenziano che il trattamento chirurgico delle COS con APG produce un notevole miglioramento della sintomatologia già nei primi giorni del post operatorio; ma soprattutto una buona ricorticalizzazione ossea nonché un'elevata predicibilità del trattamento esente da recidive.

GUARIGIONE DEI DIFETTI OSSEI PERIAPICALI DI NATURA ODONTOGENA

Vincenzo Campanella, Luca Ciani, Francesco Campanella
*Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma
Tor Vergata, Roma*

La parodontite apicale è una malattia associata ad un'infezione batterica persistente nel canale radicolare o nei tessuti periradicolari. Diversi studi hanno riportato che la grande maggioranza dei casi con trattamento non chirurgico o chirurgico hanno una buona prognosi e i casi di fallimento sono circa il 5%-15%; in questi casi di conseguenza il trattamento non è riuscito a controllare adeguatamente l'infezione del canale radicolare, anche quando adeguatamente eseguito, perché lascia inalterate alcune regioni anatomiche, come istmi, canali laterali, recessi e tubuli dentinali, che di solito sono inaccessibili agli strumenti e agli agenti antimicrobici utilizzati durante il trattamento canalare. Il relatore mostrerà alcuni casi clinici e con l'ausilio della letteratura scientifica di riferimento, cercherà di fornire alcune indicazioni al trattamento ortograde o chirurgico finalizzato alla guarigione del difetto osseo anche in casi di lesioni molto estese, ai mascellari o alla mandibola, analizzando le modalità di guarigione in funzione della lesione iniziale e del trattamento eseguito.

NUOVE SFIDE RIGENERATIVE IN ODONTOIATRIA RESTAURATIVA

Giovanna Orsini, Riccardo Monterubbianesi
*Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università
Politecnica delle Marche, Ancona*

L'odontoiatria rigenerativa è un campo di ricerca in rapido sviluppo che si concentra sulla riparazione e la rigenerazione dei tessuti del cavo orale danneggiati o persi a causa di traumi, patologie genetiche e diverse malattie su base infettiva con l'impiego di avanzate tecnologie di ingegneria tissutale, cellule staminali e sofisticati biomateriali. Uno degli obiettivi principali della terapia rigenerativa è quello di sviluppare metodi per stimolare i processi naturali di guarigione e promuovere la crescita di tessuto *ex novo* che abbia le stesse caratteristiche e proprietà del tessuto sano perso. La combinazione di cellule staminali e fattori di crescita con *scaffold* bioattivi e materiali nanostrutturati si rivela sempre più vantaggiosa nei processi riparativi dei tessuti dentali. In particolare, nel campo dell'odontoiatria restaurativa, gli approcci rigenerativi basati sulle cellule staminali di origine dentale e su nuove piattaforme tecnologiche potranno migliorare significativamente i trattamenti e avranno un impatto importante nella pratica odontoiatrica. Ad oggi non esistono strategie terapeutiche consolidate e affidabili basate sulle cellule staminali che abbiano un'indiscussa traslabilità clinica, tuttavia, i progressi e le implementate conoscenze tecnologiche sono molto promettenti e stanno aprendo nuovi orizzonti per trovare soluzioni efficaci e sicure da utilizzare in un prossimo futuro. L'obiettivo di questa relazione sarà di riassumere le evidenze scientifiche attuali e prospettare le nuove sfide nel campo dell'applicazione delle terapie rigenerative in odontoiatria restaurativa.

Sessione III
Rigenerazione in ortopedia
Moderatrici
Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

BIOMECCANICA OSSEA E ARTICOLARE MEDIANTE *IMAGING* MICRO-CT E PROVE MECCANICHE

Egon Perilli

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

La microtomografia Computerizzata (micro-CT) permette 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 visualizzare e quantificare la microarchitettura interna di interi segmenti di arti in 3D *ex vivo*, 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 biomeccanica dell'osso sotto carichi progressivi, il che 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 volumi di dati, in relazione all'applicazione specifica.

LESIONI CARTILAGINEE FEMORO-ROTULEE TRATTATE CON PERFORAZIONI E MEMBRANA XENODERIVATA (TECNICA AMIC)

Andrea Fianza (a), Aurelio Picchi (a), Francesco Allegra (b), Marco Ratano (a), Michela Saracco (c), Giandomenico Logroscino (a)

(a) *Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi, L'Aquila*

(b) *Ortopedia e Traumatologia, Istituto M. Pasquali, ICOT, Latina*

(c) *Ortopedia e Traumatologia, ASL Napoli 2 Nord, Napoli*

Introduzione: non è ancora chiaro quale tecnica chirurgica rappresenti il *gold standard* per il trattamento delle lesioni cartilaginee traumatiche isolate a tutto spessore (*full-thickness*) dell'articolazione femoro-rotulea. L'obiettivo di questo studio è indagare i risultati clinici e strumentali a medio termine della tecnica di condrogenesi autologa indotta da matrice (AMIC) per il trattamento di queste lesioni.

Materiali e Metodi: in uno studio prospettico sono stati arruolati 25 pazienti consecutivi affetti da lesioni della cartilagine femoro-rotulea e trattati con tecnica AMIC. I pazienti sono stati valutati pre-operatoriamente, e poi ad un anno e a due anni dall'intervento con score clinici, (*Visual Analogue Scale, VAS; International Knee Documentation Committee, IKDC; Lysholm Knee Scoring Scale*) e radiodiagnostici eseguendo risonanza magnetica (RMN) (1,5T) utilizzando il *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART)* score per lo studio del rigenerato cartilagineo.

Risultati: l'età media dei pazienti è stata di 47,3 anni. Le lesioni trattate erano distribuite come segue: 3 lesioni al condilo femorale laterale, 5 lesioni al condilo femorale mediale, 12 difetti patellari, 5 trocleari. Le lesioni riportate sono state misurate tramite RMN e classificate tutte al IV grado secondo *Outerbridge* con un'estensione media di 2,9 cm². Le schede di valutazione clinica hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi sia al primo anno che al secondo anno di *follow-up* rispetto ai valori pre-operatori (IKDC 2000 $p < 0,001$, LYSHOLM SCORE $p < 0,001$, VAS $p < 0,001$). Il MOCART score ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo tra il primo e il secondo anno (1 anno: $M=60,0$ e 2 anno $M=63,8$; $p < 0,001$). Al primo anno il MOCART score è risultato essere correlato sia con l'IKDC 2000 ($r=0,193$) che con la Lysholm ($r=0,223$) ma ad un'intensità debole e non statisticamente significativa.

Discussione: in letteratura numerosi autori hanno presentato risultati clinici e strumentali discordanti nel trattamento con tecnica AMIC delle lesioni condrali isolate. Nel nostro studio, i pazienti hanno evidenziato un significativo miglioramento delle funzionalità cliniche a 2 anni. L'*imaging* ha mostrato il progressivo riempimento del difetto.

Conclusioni: la tecnica chirurgica di condrogenesi autologa indotta da matrice, nel nostro campione, è risultata sicura ed efficace per il trattamento delle lesioni cartilaginee femoro-rotulee a tutto spessore.

RIGENERAZIONE DEL DISCO INTERVERTEBRALE BASATA SULLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI: DALLA RICERCA DI BASE ALLA PRATICA CLINICA

Gianluca Vadalà (a,b), Andrea Marinozzi (a,b), Vincenzo Denaro (a)

*(a) Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico
Universitario Campus Bio-Medico, Roma*

*(b) Unità di Ricerca in Ortopedia e Traumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina e
Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma*

La lombalgia causata dalla degenerazione del disco intervertebrale (IDD) rappresenta un importante problema clinico per la grande dimensioni e le ricadute socio-economiche. Attualmente, non esiste una terapia efficiente. Nei casi cronici si ricorre spesso alla chirurgia, che può comportare problemi biomeccanici e una degenerazione accelerata dei segmenti adiacenti. La terapia rigenerativa basata sulle cellule staminali mesenchimali (MSC) del midollo osseo ha mostrato risultati incoraggianti in studi *in vitro*, modelli animali e in studi clinici di fase 1 e 2. Il nostro gruppo ha dedicato 15 anni di ricerca passando dagli studi sulle cellule *in vitro* e sugli organi coltivati agli studi preclinici e ai trial clinici randomizzati. La relazione mira a presentare lo stato dell'arte della rigenerazione del disco intervertebrale basata sulle cellule staminali mesenchimali del midollo osseo, concentrandosi sul nostro contributo in questo campo di ricerca.

LE CELLULE STAMINALI NEL RINGIOVANIMENTO MULTI-ORGANO: L'ELISIR DI GIOVINEZZA IN UN MODELLO MURINO PROGEROIDE

Debora Colangelo (a,b), Paul D. Robbins (c), Laura Niedernhofer (c), Nam Vo (d), Changbin Lei (d,e,f), Enrico Pola (g)

(a) *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

(b) *Department of Metabolism and Aging, The Scripps Research Institute, Jupiter, USA*

(c) *Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, The Institute on the Biology of Aging and Metabolism, University of Minnesota, Minneapolis, USA*

(d) *Ferguson Laboratory for Orthopaedic Research, Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh, Biomedical Science Tower, Pittsburgh, USA*

(e) *Department of Orthopaedic Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangdong, China*

(f) *Department of Orthopaedic Surgery, Affiliated Hospital of Xiangnan University, Hunan, China*

(g) *Clinica Ortopedica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli*

Se l'invecchiamento del disco intervertebrale sia influenzato da fattori circolanti al di là del suo ambiente locale è un'importante questione irrisolta alla base del dolore alla colonna vertebrale che interessa il 90% dei giovani adulti nell'arco della propria vita nel mondo. La tecnica della parabiosi è una metodica sperimentale che permette di studiare gli effetti di fattori ematici, fattori di crescita e cellule staminali di un organismo su un altro. Quando si parla di parabiosi eterocronica ci si riferisce agli effetti che si ottengono unendo le componenti ematiche di un organismo giovane e di un organismo con degenerazione multiorgano (da invecchiamento, da citotossicità o da stress ossidativo). Attraverso il chimerismo ematico tra un topo giovane *Wild Type* (WT) ed un modello murino con invecchiamento precoce affetto da sindrome progeroide (*Ercc1/-Δ*) si è in grado di ritardare o addirittura regredire il processo di invecchiamento. Per validare tale ipotesi sono stati utilizzati topi in parabiosi isocronica e in parabiosi eterocronica sacrificati a distanza di 4 settimane dalla procedura chirurgica. Cinque dischi lombari per ogni topo sono stati analizzati attraverso una quantificazione proteica normalizzata per il DNA. La colonna toracica è stata analizzata istologicamente ed immunoistologicamente con diverse colorazioni. 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 fissurazioni dell'anello fibroso. In alcuni animali è stata osservata, inoltre, una migrazione di cellule staminali e un miglioramento della qualità dell'osso. Rispetto alle giovani coppie isocroniche, i topi giovani accoppiati con i topi vecchi hanno mostrato aumenti significativi nei livelli delle metalloproteinasi del disco, in particolare di *Matrix metalloproteinase-13* (MMP-13) e *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin*

motifs (ADAMTS4) del disco. Rispetto alle vecchie coppie isocroniche, i topi degenerati in parabiosi eterocronica hanno mostrato una significativa diminuzione dell'espressione dei marcatori di senescenza cellulare (p16, p21, p53) e diminuzioni più lievi nei livelli di MMP-13 e di ADAMTS4 nel disco. 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 è giunti alla validazione della teoria alla base della ricerca secondo la quale sia possibile ridurre la degenerazione discale intervertebrale attraverso l'esposizione del topo progeroide a siero derivante da un organismo più giovane. Il fattore in grado di mediare il processo di richiamo di cellule staminali giovani in tessuti degenerati ed in grado di riattivare nicchie di cellule staminali in tessuti senescenti sembra essere il GDF11. Attualmente si sta procedendo all'analisi quantitativa del fattore di crescita in gruppi di topi di età diverse per valutarne il peso specifico in base alla degenerazione dell'organismo in esame. Nella prossima fase sperimentale tale fattore verrà estratto e somministrato per via ematica e attraverso la terapia genica per valutarne l'applicabilità *in vivo* nell'animale e nell'uomo per combattere la principale causa di invalidità del giovane adulto ossia la degenerazione del disco intervertebrale.

NUTRACEUTICA E ALIMENTI FUNZIONALI APPLICATI ALLA GUARIGIONE DEI DIFETTI OSSEI: NUOVE PROSPETTIVE NEI MODELLI DI TERAPIA ADIUVANTE

Felice Lorusso, Sergio Rexhep Tari, Antonio Scarano

Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, Chieti

Introduzione: le recenti applicazioni in medicina rigenerativa sono orientate verso nuove applicazioni di molecole comunemente presenti in alimenti o *superfood*. Tali composti rivelano proprietà biologiche di modulazione metabolica e di protezione da patologie sistemiche, fra cui malattia di Alzheimer, neoplasie, diabete, patologie vascolari e cardiache. La guarigione dei difetti ossei è una procedura clinica che si realizza lungo una sequenza di eventi riparativi orientati al ripristino morfologico e funzionale dei tessuti danneggiati. Lo scopo dello studio è quello di valutare il differenziamento osteogenico delle cellule mesenchimali e la neoformazione ossea *in vivo* con terapia adiuvante a base di curcumina, apigenina e resveratrolo.

Materiali e Metodi: lo studio ha previsto una fase in coltura *in vitro* con cellule staminali mesenchimali ed *in vivo* in difetti critici in calvaria. I diversi gruppi di studio sono stati così suddivisi: Gruppo I, terapia adiuvante con somministrazione di resveratrolo; Gruppo II, terapia adiuvante con somministrazione di apigenina; Gruppo III, terapia adiuvante con somministrazione di curcumina; Gruppo IV, terapia con placebo. *In vitro*, la valutazione dell'effetto dose-risposta è stata realizzata mediante saggi MTT e Alizarin Red e mediante Real Time-PCR (RT-PCR) dell'espressione genica di *runt-related transcription factor2* (RUNX2), *collagen type I* (COL1), *collagen type IV* (COL4), *collagen type V* (COL5), *histone deacetylase 4* (HDAC4) e *suppressor of mothers against decapentaplegic type 5* (SMAD5). *In vivo*, è stata realizzata una valutazione istologica dei difetti ossei critici in calvaria nel ratto dopo 30 giorni di trattamento adiuvante giornaliero.

Risultati: è riportato nel modello *in vitro* un incremento dell'espressione dei geni COLL1, COLL4 e COLL5 in seguito alla somministrazione di apigenina, curcumina e resveratrolo. *In vivo*, il gruppo apigenina ha indotto un incremento significativo del potenziale di guarigione ossea in calvaria rispetto al controllo.

Conclusioni: I risultati dello studio incoraggiano una potenziale applicazione dei protocolli adiuvanti nutraceutici per favorire il processo di riparazione ossea *in vivo*.

COBOT PER ELETTROFILATURA 3D APPLICATA ALLA RISUPERFICIALIZZAZIONE DELL'INTERFACCIA CARTILAGINE-OSSO

Salvatore D'Alessandro (a,b), Franco Marinozzi (a), Fabiano Bini (a), Gianluca Cidonio (b)
(a) *Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale, Sapienza Università di Roma, Roma*
(b) *Center for Life Nano & Neuro-Scienze, CLN2S, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Roma*

I trattamenti clinici per i Difetti Osteocondrali (DOC) sono solo palliativi, pertanto lo sviluppo di nuovi approcci di Ingegneria Tissutale (IT) per la riparazione attiva delle interfacce cartilagine-osso danneggiate è di estrema importanza e ad oggi rimangono ancora una sfida clinica irrisolta. La risuperficializzazione di articolazioni compromesse da particolari condizioni patologiche è obbligatoria per distribuire il carico durante il movimento mantenendo le funzionalità della cartilagine. Le strutture convenzionali bidimensionali (2D) e tridimensionali (3D) degli impianti IT non sono ancora in grado di riprodurre la complessa architettura del tessuto nativo. Perciò, il progetto si pone come obiettivo lo sviluppo di una tecnologia innovativa in grado di generare impianti per la rigenerazione tissutale che riproducano superfici complesse del paziente, con lo scopo di ingegnerizzare e funzionalizzare impianti IT che riproducano la morfologia dei tessuti malati da rigenerare. Il progetto prevede l'utilizzo di un braccio robotico a cinque gradi di libertà, a cui è stata sostituita la sezione finale con una testina di stampa per elettrofilatura (ES) 3D. Il setup sperimentale ha un collettore sferico che, date le sue dimensioni, può essere posto internamente ad un supporto a guscio che simula la superficie complessa di un distretto anatomico. Tale supporto è realizzato in alcol polivinilico (PVA), un polimero biocompatibile ed idrosolubile. Le fibre elettrofilate vengono depositate sul guscio in PVA, il quale, al termine del processo di stampa additiva, viene rimosso con un bagno d'acqua per estrarre l'impianto elettrofilato. In particolare, la soluzione polimerica utilizzata è composta da policaprolattone (PCL) e diclorometano (DCM). Il processo di deposizione additiva è realizzabile a mezzo di una accurata pianificazione della traiettoria del braccio robotico, con la quale è possibile depositare le fibre elettrofilate sul supporto irregolare in PVA. La traiettoria è calcolata con *Robotics System Toolbox* di Matlab mentre i movimenti del braccio sono controllati con uno *script* LabView implementato *ad hoc*. Il setup sperimentale e la traiettoria del braccio sono ottimizzati con un controllo fine a retroazione negativa per aumentare la capacità del sistema di riprodurre le irregolarità e generare impianti con caratteristiche compositive, strutturali e funzionali paragonabili a quelle della matrice extracellulare. In conclusione si è riportata l'applicazione di un braccio robotico innovativo, dotato di un apparato di elettrofilatura 3D, in grado di funzionalizzare superfici anatomiche specifiche. Inoltre, si è dimostrata la capacità dell'elettrofilatura 3D di risuperficializzare distretti anatomici utilizzando supporti idrosolubili in PVA, i quali sono risultati adatti a favorire temporaneamente la deposizione di fibre. Come sviluppo progettuale, gli Autori si sono posti l'obiettivo sia di aumentare le prestazioni dell'apparato che caratterizzare la capacità del materiale PCL di trattenere i fattori di crescita nel sito della lesione utilizzando diverse macromolecole per verificarne il comportamento.

Sessione IV

**Applicazioni nel campo della rigenerazione:
medicina spaziale ed altri settori**

Moderatrici

Raffaella Pecci e Ilaria Campioni

LO SPAZIO COME MODELLO ACCELERATO PER LO STUDIO DELL'OSTEOPOROSI

Eleonora Zenobi (a), Federico Mochi (b), Elisa Scatena (a), Luca Panizza (c), Raffaella Pecci (d), Antonella Lisi (e), Mario Ledda (e), Costantino Del Gaudio (f)

(a) *Fondazione E. Amaldi, Roma*

(b) *Consorzio di Ricerca Hypatia, Roma*

(c) *Sapienza Università di Roma, Roma*

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

(e) *Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma*

(f) *Agenzia Spaziale Italiana, Roma*

È ormai ben noto che l'esposizione alla gravità ridotta, come quella sperimentata dagli astronauti sulla Stazione Spaziale Internazionale, influisce sui principali meccanismi biologici del corpo umano con importanti conseguenze, come ad esempio la riduzione di massa ossea. Da alcuni studi è emerso che le risposte cellulari innescate dalla microgravità, che portano alla demineralizzazione dell'osso, presentano delle similitudini con le condizioni strutturali del tessuto osseo caratteristiche dell'osteoporosi, rendendo lo spazio un possibile e funzionale modello accelerato per lo studio di questa condizione patologica. Il lavoro presentato ha avuto come obiettivo l'analisi dell'interazione cellule-*scaffold* in condizioni di microgravità. In particolare, sono stati progettati tramite *software Computer-Aided Design* (CAD) degli *scaffold* biomimetici in grado di imitare la microarchitettura del tessuto osseo trabecolare in condizioni fisio-patologiche con differenti gradi di porosità compresi in un intervallo tra il 45% e l'81%. Gli *scaffold* sono stati prodotti in acido polilattico (PLA), un polimero biodegradabile e biocompatibile approvato dalla *Food and Drugs Administration* (FDA), utilizzando la tecnica di stampa tridimensionale (3D) *Fused Deposition Modelling* (FDM). Successivamente è stata eseguita l'analisi strutturale tramite microtomografia computerizzata (micro-CT), paragonando i valori ottenuti con quelli riportati in letteratura per determinati distretti ossei (come ad esempio la testa di femore), in modo da verificare che le diverse morfologie degli *scaffold* replichino efficacemente la struttura dell'osso trabecolare sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Gli *scaffold* seminati con le cellule sono stati introdotti all'interno di un bioreattore in grado di simulare una condizione di microgravità ridotta. Nello specifico, è stato utilizzato un bioreattore *Rotatory Cell Culture System* (RCCS) dove gli *scaffold* vengono tenuti in sospensione grazie alla velocità di rotazione della cameretta che viene scelta a seconda delle dimensioni e del peso del modello. Sono state studiate la crescita, l'adesione e la proliferazione delle cellule staminali mesenchimali (hMSCs) derivate da placenta umana e delle cellule umane simil-osteoblastiche SaOS-2 sia in condizioni di normo- che di microgravità. Infine, è stata valutata anche l'eventuale risposta infiammatoria dovuta all'interazione cellule-*scaffold*. I risultati preliminari ottenuti hanno confermato la biocompatibilità degli *scaffold* e l'assenza di risposta infiammatoria innescata dai substrati proposti, come atteso. La risposta cellulare è risultata essere migliore nello *scaffold* maggiormente poroso (80,56%) in condizioni di microgravità. Questi risultati sembrano suggerire che l'adeguamento della fluidodinamica

potrebbe rappresentare una delle possibili contromisure per il miglioramento delle condizioni dovute alle patologie del tessuto osseo, sia sulla terra che nello spazio. 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.

EFFETTO PRO-OSTEOGENICO SINERGICO DI PERFUSIONE E STIMOLAZIONE ELETTROMAGNETICA PULSATA SU MODELLI BIOMIMETICI DI TESSUTO OSSEO

Stefano Gabetti (a), Farah Daou (b), Beatrice Masante (a,c), Giovanni Putame (a), Eleonora Zenobi (d), Elisa Scatena (d), Federico Mochi (e), Alessandro Sanginario (f), Costantino Del Gaudio (g), Cristina Bignardi (a), Lia Rimondini (b), Andrea Cochis (b), Diana Massai (a)

(a) *Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale e PolitoBIOMed Lab, Politecnico di Torino, Torino*

(b) *Dipartimento di Scienze della Salute e Centro di Ricerca Traslazionale sulle Malattie Autoimmuni e Allergiche, Università del Piemonte Orientale, Novara*

(c) *Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Torino, Torino*

(d) *Fondazione E. Amaldi, Roma*

(e) *Consorzio Hypatia, Roma*

(f) *Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni, Politecnico di Torino, Torino, Italia*

(g) *Agenzia Spaziale Italiana, Roma*

A livello globale, il trattamento delle fratture ossee comporta un onere socioeconomico crescente per i sistemi sanitari. Il tessuto osseo ha capacità di auto-rigenerazione, ma per ampi difetti questo processo può fallire, causando dolore e immobilità ai pazienti. L'ingegneria del tessuto osseo, che ha l'obiettivo di creare *in vitro* sostituti tridimensionali (3D) funzionali impiantabili, rappresenta una promettente alternativa ai trattamenti convenzionali. È stato dimostrato che, *in vivo*, la proliferazione e il differenziamento cellulare e la mineralizzazione ossea sono fortemente influenzati dagli stimoli fisici, quali per esempio lo sforzo di taglio indotto dal liquido interstiziale o l'applicazione esterna di campi elettromagnetici pulsati (PEMF). Per investigare i *pathways* genetici attivati da specifici stimoli fisici e potenzialmente coinvolti nella guarigione ossea *in vivo* e nella formazione di osso *in vitro*, è stata sviluppata una piattaforma di ricerca avanzata per coltivare modelli biomimetici di tessuto osseo in perfusione diretta e applicando stimolazione PEMF. La piattaforma, basata su un bioreattore, è stata sviluppata con il supporto di simulazioni numeriche ed è composta da 3 camere di coltura indipendenti, collegate a un'unità di perfusione automatizzata, combinabili con uno stimolatore PEMF commerciale (intensità =1,5 mT, frequenza =75 Hz). Ciascuna camera di coltura, realizzata mediante stampa 3D, consente di alloggiare un costrutto (diametro =7-10 mm, altezza =1-15 mm), esporlo a perfusione diretta e, se posizionata tra le bobine dello stimolatore, di applicare stimolazione PEMF. Per realizzare i modelli di tessuto osseo, sono stati sviluppati *scaffold* biomimetici di acido polilattico stampati in 3D, che replicano la microarchitettura dell'osso trabecolare (porosità media =65,4%±3,3%), seminati con cellule staminali mesenchimali umane. Dopo 12 ore di coltura statica, i costrutti sono stati trasferiti nelle camere di coltura ed esposti a flusso unidirezionale (portata =0,3 ml/min) per 21 giorni, con o senza stimolazione PEMF (4 ore/giorno) e utilizzando terreno di coltura di base (BM) o osteogenico (OM) (n =3). I costrutti di controllo sono stati coltivati in statico. L'espressione del collagene di tipo-I (COL1A1) e di tipo-II (COL2) è stata valutata mediante PCR

quantitativa *real-time*. Le simulazioni hanno confermato che la camera di coltura promuove un profilo di flusso simmetrico e che il posizionamento tra le bobine espone i costrutti a un campo magnetico uniforme (intensità =1,5 mT). Nei modelli coltivati con il BM, la coltura in condizione di perfusione diretta e stimolazione PEMF ha prodotto un aumento rilevante dell'espressione di COL1A1 (~6,5 volte) e COL2 (~4,3 volte) rispetto al controllo. Nei modelli coltivati in OM, la stimolazione fisica combinata ha prodotto un lieve aumento nell'espressione di COL1A1 (~1,2 volte) e COL2 (~1,7 volte) rispetto al controllo. Analisi trascrittomiche sono in corso. Questo studio ha dimostrato l'effetto pro-osteogenico sinergico di perfusione diretta e stimolazione PEMF per la generazione di modelli di tessuto osseo, confermando inoltre il potenziale terapeutico della stimolazione PEMF per applicazioni cliniche sulla terra e nello spazio. Infine, la piattaforma di ricerca sviluppata rappresenta un potente strumento di indagine e produzione di modelli biomimetici di tessuto osseo.

DEEP LEARNING APPLICATO ALL'IMAGING DI SINCROTRONE PER LA CARATTERIZZAZIONE MICROSTRUTTURALE DEI TESSUTI MOLLI PERI-IMPLANTARI

Michele Furlani (a), Nicole Riberti (b), Alessandra Giuliani (a)

(a) Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche e Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

(b) Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, Chieti

Lo studio delle cinetiche di organizzazione tridimensionale (3D) del tessuto connettivo attorno agli impianti dentali promette di fornire un monitoraggio accurato del processo di guarigione, in termini di integrazione e successo implantare a lungo termine. In questa presentazione analizzeremo le caratteristiche morfologiche, qualitative e quantitative di immagini 3D di fasci di collagene ottenute mediante tomografia a raggi X ad alta risoluzione basata sulla luce di sincrotrone. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando anche algoritmi di *deep learning*, reti neurali che venivano applicate su più volumi, estratti da porzioni connettivali di diversi pazienti. Le reti sono state addestrate non solo a distinguere le fibre di collagene dallo sfondo, ma anche a suddividere i fasci di collagene in base all'orientamento delle fibre. Abbiamo così ottenuto nuove informazioni; infatti, poiché i fasci di collagene sono organizzati secondo uno schema intrecciato, questi parametri morfometrici e di complessità 3D, distinti in direzioni trasversali e longitudinali, hanno fornito indicazioni precise sulla quantità e sulla distribuzione delle forze che il tessuto connettivo esercita durante il processo di guarigione.

APPLICAZIONI DI METODOLOGIE PER RIGENERAZIONE TESSUTALE IN AMBITO CARDIOVASCOLARE

Giuseppe D'Avenio

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

Le patologie del sistema cardiovascolare sono una delle maggiori cause di mortalità e morbilità nel mondo. In Italia, le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. Un notevole apporto alla terapia di tali patologie è stato tradizionalmente fornito dal mondo dei Dispositivi Medici (DM) impiantabili: si possono ricordare a tale riguardo dispositivi come valvole cardiache, vasi protesici, *stent*, dispositivi di supporto alla circolazione. Chiaramente, l'impianto di tali dispositivi è possibile solo in seguito alla opportuna verifica del soddisfacimento, da parte dello specifico dispositivo, dei requisiti generali di sicurezza e prestazioni, in accordo con il Regolamento sui dispositivi medici 2017/745. Stante il fatto che tali dispositivi sono destinati a permanere in un ambiente critico (infatti, devono essere continuamente a contatto con il sangue), essi hanno rappresentato un banco di prova per la sperimentazione di biomateriali innovativi, progettati per ottenere la massima biocompatibilità. Nonostante i continui progressi a partire dal primo impianto valvolare sull'uomo (risalente agli anni '50 del secolo scorso), va riconosciuto che i DM per il sistema cardiovascolare, pur essendo uno strumento imprescindibile, sono tuttora affetti da alcuni problemi clinici non completamente risolti, come la biocompatibilità non ideale (possibilità di rigetto/problemi infiammatori) e il comportamento a lungo termine del dispositivo (costanza di prestazioni nel tempo). Al fine di ottenere un migliore esito a lungo termine rispetto alle valvole cardiache protesiche tradizionali (valvole meccaniche oppure biologiche), si stanno sperimentando soluzioni alternative, basate principalmente sull'ingegneria dei tessuti, per cui si parla sempre più spesso di *tissue-engineered heart valve* (TEHV). Altri approcci tecnologicamente avanzati sono dati dagli *Organ-on-Chip* (OoC) che, pur non essendo ancora arrivati a un grado di maturazione tecnologica sufficiente per poter competere con i DM impiantabili in termini di possibilità terapeutiche, rappresentano in ogni caso una promettente piattaforma di sperimentazione per lo studio e il controllo del microambiente cellulare, che è da tempo riconosciuto come un fattore critico per il successo dell'integrazione fra ospite e dispositivo cardiovascolare. Si può quindi anticipare che gli OoC permetteranno in un prossimo futuro di caratterizzare effetti rilevanti per le malattie valvolari (ad es. fibrosi), e di offrire quindi utili informazioni per il contrasto di queste ultime.

INDICE DEGLI AUTORI

Allegra F.; 20
Bignardi C.; 31
Bini F.; 25
Campanella F.; 14
Campanella V.; 14
Ciani L.; 14
Cidonio G.; 25
Cochis A.; 31
Colangelo D.; 22
D'Alessandro S.; 25
D'amico E.; 11
D'Avenio G.; 34
D'Ercole S.; 11
D'Urso D.; 5
Daniele C.; 3
Daou F.; 31
Del Gaudio C.; 29; 31
Denaro V.; 21
Di Lodovico S.; 11
Fidanza A.; 20
Furlani M.; 33
Gabetti S.; 31
Giuliani A.; 33
Iezzi G.; 11
Ledda M.; 29
Lei C.; 22
Lisi A.; 29
Logroscino G.; 20
Lopez M.A.; 10
Lorusso F.; 13; 24
Marinozzi A.; 21
Marinozzi F.; 25
Masante B.; 31
Massai D.; 31
Mochi F.; 29; 31
Monterubbiansi R.; 15
Niedernhofer L.; 22
Orsini G.; 15
Panizza L.; 29
Pecci R.; 29
Perilli E.; 19
Petrini M.; 11
Picchi A.; 20
Pola E.; 22
Poli C.; 4
Putame G.; 31
Ratano M.; 20
Rexhep Tari S.; 13; 24
Riberti N.; 33
Rimondini L.; 31
Rini M.S.; 5
Robbins P.D.; 22
Rossani F.; 9
Sanginario A.; 31
Saracco M.; 20
Scarano A.; 13; 24
Scatena E.; 29; 31
Tatullo M.; 12
Vadalà G.; 21
Vo N.; 22
Zenobi E.; 29; 31

*Serie ISTISAN Congressi
aprile-giugno 2023 (n. 2)*

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