



ISTISAN CONGRESSI 15 | C1

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

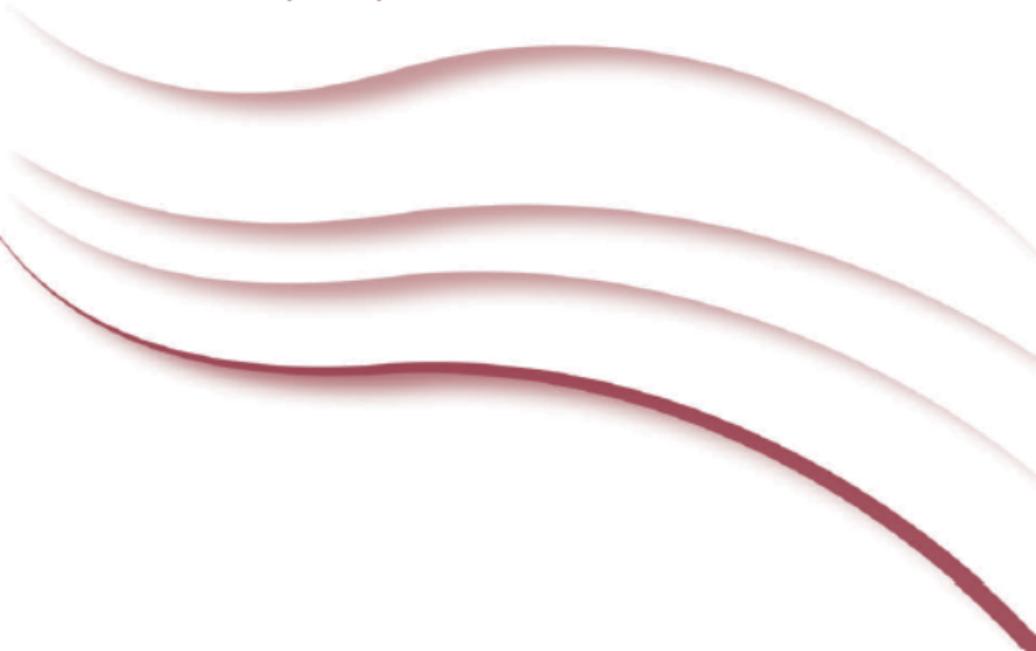
2° Convegno Nazionale FORM

Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel Servizio Sanitario Nazionale: applicazioni attualmente utilizzate

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 19-20 marzo 2015

RIASSUNTI

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



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

2° Convegno Nazionale FORM

**Forum On Regenerative Methods.
Le metodiche rigenerative nel Servizio Sanitario Nazionale:
applicazioni attualmente utilizzate**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 19-20 marzo 2015

RIASSUNTI

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

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

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
15/C1

Istituto Superiore di Sanità

2° Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel Servizio Sanitario Nazionale: applicazioni attualmente utilizzate. Roma, 19-20 marzo 2015. Riassunti.

A cura di Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo e Paola Meli
2015, VII, 33 p. ISTISAN Congressi 15/C1

Il Convegno proposto ha lo scopo di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili, sicure ed affidabili in ambito clinico, di fornire informazioni e di promuovere lo sviluppo di metodiche rigenerative innovative. Tale Convegno nasce nell'ambito del Forum On Regenerative Methods (FORM) che è stato generato da un accordo tra l'ISS, l'Università "Sapienza" di Roma, l'Università "Tor Vergata" di Roma e gli Istituti Ortopedici Rizzoli (IOR) di Bologna, finalizzato alla promozione di programmi di ricerca nell'ambito delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa nel settore odontoiatrico e maxillo-facciale. Il 2° Convegno Nazionale del FORM, che si terrà anche questo anno in ISS, vuole presentare una carrellata sulle metodiche rigenerative attualmente utilizzate nel Servizio Sanitario Nazionale senza però trascurare, in fase conclusiva, presentazioni di applicazioni per il futuro sia in campo odontostomatologico sia in quello ortopedico.

Parole chiave: Medicina rigenerativa, Biomateriali, Ingegneria tissutale, Sostituti ossei

Istituto Superiore di Sanità

2nd National FORM Conference. Forum On Regenerative Methods. The regenerative methods in the national health care system: applications actually used. Rome, March 19-20, 2015. Abstract book.

Edited by Rossella Bedini, Raffaella Pecci, Deborah Meleo and Paola Meli
2015, VII, 33 p. ISTISAN Congressi 15/C1 (in Italian)

The Conference aim is to enhance the dissemination and the assessment of the reliable and safe regenerative methods in clinical practice, and also providing information and promoting the development of innovative regenerative methods. This conference is generated from the Forum On Regenerative Methods (FORM), created in partnership between ISS, University "Sapienza" of Rome, University of Rome "Tor Vergata" and Rizzoli Orthopaedic Institute (IOR) of Bologna, joined together to promote research programs on the methods used in regenerative medicine in dentistry and maxillofacial surgery. The 2nd National Conference of FORM, which this year is held once more at ISS, wants to show an overview on regenerative methods currently used in the National Health Service without forgetting, in the final phase, to provide information about their future applications both in dentistry and in orthopedics.

Key words: Regenerative medicine, Biomaterials, Tissue engineering, Bone substitutes

Responsabile scientifico: Rossella Bedini

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

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

Citare questo documento come segue:

Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P (Ed.). 2° *Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel Servizio Sanitario Nazionale: applicazioni attualmente utilizzate. Roma, 19-20 marzo 2015. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015 (ISTISAN Congressi 15/C1).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 119 del 16/5/2014 (cartaceo) e n. 120 del 16/5/2014 (online)

Direttore Responsabile della serie: *Paola De Castro*
Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2015
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Programma	iii
Premessa	vii
Prima sessione	
Il presente delle metodiche di rigenerazione	1
Seconda sessione	
Il presente delle applicazioni di rigenerazione	11
Terza sessione	
Lo stato dell'arte in odontostomatologia e in ortopedia	19
Quarta sessione	
Il futuro in odontostomatologia e in ortopedia	27
Indice degli autori	33

PROGRAMMA

Giovedì 19 marzo 2015

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

Prima sessione

IL PRESENTE DELLE METODICHE DI RIGENERAZIONE

Moderatore: Rossella Bedini

- 10.00 *La rigenerazione dei siti perimplantari e l'utilizzo dei biomateriali più appropriati*
Michele Antonio Lopez
- 10.20 *Gli emocomponenti nella medicina rigenerativa*
Massimo Corigliano
- 10.40 *Nuove frontiere della radiologia volumetrica nella pianificazione della rigenerazione ossea dei mascellari*
Deborah Meleo
- 11.00 Intervallo
- 12.00 *Metodiche di osservazione tridimensionale per la ricrescita tissutale*
Raffaella Pecci
- 12.20 *Metodiche computazionali: studio di fattibilità per l'analisi di strutture osso-biomateriale*
Ilaria Campioni
- 12.40 *Risultati di Imaging 3D e microscopia nelle metodiche di rigenerazione*
Raffaele Sinibaldi
- 13.00 *Aspetti regolatori nella medicina rigenerativa*
Maria Cristina Galli
- 13.30 Pausa pranzo

Seconda sessione

IL PRESENTE DELLE APPLICAZIONI DI RIGENERAZIONE

Moderatori: Paola Meli

- 15.00 *La rigenerazione ossea ambulatoriale nelle atrofie mandibolari distali ai fini implantari*
Mirko Andreasi Bassi
- 15.20 *Modello preclinico di rigenerazione pulpale tramite cellule staminali mesenchimali della polpa dentale*
Francesca Mangione
- 15.40 *Nanoparticelle biopolimeriche caricate con dexametasone promuovono il differenziamento dei fibroblasti gengivali umani*
Laura Chronopoulou
- 16.00 *Scaffold elettrofilati di gelatina per potenziali applicazioni in ingegneria dei tessuti*
Costantino Del Gaudio
- 16.30 Discussione

Venerdì 20 marzo 2015

Terza sessione

LO STATO DELL'ARTE IN ODONTOSTOMATOLOGIA E IN ORTOPEDIA

Moderatori: Raffaella Pecci

- 9.45 *Consuntivo della prima giornata*
Rossella Bedini
- 10.00 *L'utilizzo dei biomateriali in chirurgia oro-maxillo-facciale: quale scelta*
Tiziano Di Carlo
- 10.20 *Cellule staminali e sostituti ossei: metodiche di rigenerazione nel Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche Sapienza Università di Roma*
Luciano Pacifici
- 10.40 *Normative e riflessioni medico-legali in materia di PRF*
Maria Sofia Rini
- 11.00 Intervallo

- 12.00 *I metodi rigenerativi: tra la legge e l'etica*
Paola Meli
- 12.20 *La terapia ortopedica mediante il distrattore RA.DI.CA. nei blocchi condilo discali dell'ATM*
Gianfranco Albergo
- 12.40 *La terapia ortopedica mediante la rieducazione attiva con l'anello linguale RI.P.A.RA. nei dolori e rumori condilo discali dell'ATM*
Alessandro Rampello
- 13.00 Pausa pranzo

Quarta sessione

IL FUTURO IN ODONTOSTOMATOLOGIA E IN ORTOPEDIA

Moderatori: **Deborah Meleo**

- 15.00 *Cellule staminali di derivazione amniotica: dal laboratorio alla medicina rigenerativa delle lesioni del tendine*
Valentina Russo
- 15.20 *Il futuro nella rigenerazione tissutale in chirurgia ortopedica*
Andrea Marinozzi
- 15.40 *Nuovi biomateriali per applicazioni in medicina rigenerativa*
Ilaria Cacciotti
- 16.00 *Il nanodiamante come piattaforma attiva per la crescita dell'idrossipatite*
Silvia Orlanducci
- 16.30 Discussione e chiusura del convegno

PREMESSA

Il 19 e 20 marzo, nell'aula Pocchiarri dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si svolgerà il Secondo Convegno Nazionale (FORM 2015) sulle metodiche di rigenerazione nel settore odontostomatologico e maxillo-facciale, applicate nell'ambito di iniziative, studi e ricerche svolte da diversi gruppi di ricerca universitari, ospedalieri e privati italiani in collaborazione con l'ISS. Il FORM (Forum On Regenerative Methods) è un Forum di studi scientifici, generato nell'ambito di un Accordo Quadro tra l'ISS, l'Università Sapienza di Roma, l'Università di Roma Tor Vergata e gli Istituti Ortopedici Rizzoli (IOR) di Bologna, finalizzato alla promozione di programmi di ricerca nell'ambito delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa nel settore odontoiatrico e maxillo-facciale. Tale Forum di studi si prefigge, negli anni futuri, di contribuire a disciplinare, regolamentare, ampliare e diffondere, in ambito sanitario pubblico, l'utilizzo di materiali e metodiche affidabili e sicure da utilizzare nell'ambito della rigenerazione tissutale in chirurgia rigenerativa al fine dell'ottimizzazione delle sue applicazioni in campo odontostomatologico e maxillo-facciale. In questo Convegno, il gruppo del FORM costituitosi con la promozione dell'ISS, si confronterà con altri ricercatori e clinici del settore al fine di perseguire gli scopi del Forum indicati nella frase precedente. Tale evento vuole rappresentare un momento informativo e di confronto per tutti gli operatori del settore e costituire un supporto al miglioramento dell'assistenza nei confronti del paziente dell'SSN. Gli scopi e gli obiettivi del Convegno saranno quelli di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili ed affidabili in ambito clinico, di fornire informazioni e promuovere lo sviluppo di metodiche rigenerative innovative ed, infine, fare il punto sulla situazione delle applicazioni di metodiche rigenerative per la riparazione e la ricrescita tissutale sia *in vitro* sia *in vivo*. Il Convegno è stato strutturato in modo da raccogliere, nella sessione iniziale della prima giornata, i contributi relativi alle metodiche di rigenerazione innovative e quelli relativi alle metodiche di osservazione, unitamente agli aspetti regolatori. Nella seconda sessione invece sono stati raccolti gli interventi riguardanti le applicazioni cliniche di rigenerazione molto diffuse in odontostomatologia, che vengono utilizzate sia in ambito pubblico sia in quello privato per un costruttivo confronto tra gli operatori del settore. Nella prima sessione della seconda giornata del Convegno, sono stati raccolti contributi inerenti la situazione attuale in odontostomatologia ed ortopedia unitamente ad una valutazione degli aspetti medico-legali ed etici nelle metodiche rigenerative. Nella seconda sessione invece sono stati raccolti contributi riguardanti metodiche rigenerative da sviluppare per applicazioni future nei settori odontostomatologico ed ortopedico. Per la divulgazione e consultazione delle attività del FORM è stato pubblicato anche un sito al seguente indirizzo: <http://www.iss.it/formdental/>

Bedini Rossella

Prima sessione

Il presente delle metodiche di rigenerazione

Moderatori

Rossella Bedini

LA RIGENERAZIONE DEI SITI PERIMPLANTARI E L'UTILIZZO DEI BIOMATERIALI PIÙ APPROPRIATI

Michele Antonio Lopez

Medico Chirurgo, Specialista in Odontostomatologia, Libero Professionista, Roma

L'obiettivo che gli implantologi sempre più si prefiggono oggi è quello di riuscire a risolvere i casi in cui severe atrofie ossee impediscono l'utilizzo di impianti. Una attenta valutazione può portare a decidere quali sono i casi in cui serve una rigenerazione ossea e quali sono quelli in cui è possibile riabilitare a pieno il paziente con tecniche meno invasive ma pur sempre opportune. Diverse sono le soluzioni proposte attualmente che sembrano essere efficaci tra cui tecniche rigenerative che permettono di aumentare le creste in senso orizzontale e verticale allo scopo di posizionare impianti. Allo stato attuale esistono diversi tipi di biomateriali che possono essere indicati a seconda del tipo di intervento di rigenerativa che si intende realizzare. Vengono quindi esaminati quelli più idonei agli interventi *inlay* e quelli *onlay* ed anche i criteri di scelta in rapporto al potenziale di rischio infettivo degli stessi. La attenta gestione chirurgica ed i *follow-up* successivi permetteranno il controllo dei risultati e la gestione delle peri-implantiti.

GLI EMOCOMPONENTI NELLA MEDICINA RIGENERATIVA

Massimo Corigliano

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Implantare, Università degli Studi, Sassari

L'uso degli emocomponenti è diffuso già dai tempi dell'antica Scienza Medica. È intuitivo come il sangue sia il vettore ed il supporto di ogni funzione fisiologica inclusa, ovviamente, la riparazione dei tessuti traumatizzati o ammalati. Nella moderna medicina rigenerativa, grazie ai supporti tecnologici, si riesce a parzializzare e frazionare le varie fasi del sangue per poterle usare in maniera terapeuticamente più efficace. Il metodo di frazionamento è molto semplice: si mette del sangue venoso in rotazione programmata in fasi dinamiche a seconda del risultato che si vuole ottenere. Le grandezze in gioco sono la velocità di rotazione, il tempo di rotazione e la posizione delle fiale che vengono fatte ruotare; questo perché i componenti accelerati possano sedimentare in base alla loro densità, natura chimica e al peso molecolare generando fasi ematiche e volumi con caratteristiche fisiche simili separati. Per ottenere queste caratteristiche i *devices* utilizzati hanno la capacità di modificare continuamente tutte le variabili sopraesposte. Questi emocomponenti vengono acquisiti separatamente e quindi reinseriti in forma semplice o complessa, addizionati ad osso autologo vivo o a molecole attive nelle tecniche di rigenerazione tissutale. Queste tecniche consentono, ad esempio, di trattare zone ossee atrofiche o lesionate ma anche di stimolare il *turn-over* cellulare superficiale in dermatologia e medicina estetica, di stimolare la rigenerazione delle strutture tendinee di collegamento o di rigenerare la pelle necrotica delle piaghe in pazienti con insufficienza venosa, ecc. In verità non abbiamo idea di quanto e come si evolverà questa tecnica in futuro; sicuramente ogni giorno si sviluppano nuove tecniche, tecnologie ed applicazioni degli emocomponenti a supporto della medicina rigenerativa ed estetica. Probabilmente quindi, sarà l'uso degli emocomponenti il futuro della medicina rigenerativa a supportare le tecniche di ricostruzione delle aree traumatizzate o ammalate.

NUOVE FRONTIERE DELLA RADIOLOGIA VOLUMETRICA NELLA PIANIFICAZIONE DELLA RIGENERAZIONE OSSEA DEI MASCELLARI

Deborah Meleo
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

Il successo di una riabilitazione rigenerativa e/o implantoprotesica dipende anche e soprattutto da una attenta diagnosi e da un'accurata pianificazione degli atti chirurgici. L'avvento della diagnostica per immagini tridimensionale e l'evoluzione delle tecniche e dei biomateriali hanno senz'altro contribuito a rendere tali interventi sempre più predicibili. La Tomografia Computerizzata con tecnologia Cone-Beam (CBCT) ha rivoluzionato la diagnostica radiologica volumetrica, soprattutto in campo odontoiatrico e maxillo-facciale. Dall'introduzione sul mercato ad inizio anni '90 del primo dispositivo dedicato all'odontostomatologia, si è assistito ad una notevole evoluzione tecnologica: grazie a specifici e potenti software di elaborazione, la CBCT consente di navigare in maniera dinamica all'interno del volume acquisito, inteso sia come immagini diagnostiche sui tre piani dello spazio sia come *Volume Rendering*, esponendo il paziente a dosi radianti bassissime. In particolare, in implantologia permette di valutare qualità e quantità di tessuto osseo disponibile e di realizzare simulazioni sia dell'inserimento di impianti sia di interventi di ricostruzione ossea dei mascellari a fini implantari.

METODICHE DI OSSERVAZIONE TRIDIMENSIONALE PER LA RICRESCITA TISSUTALE

Raffaella Pecci

Dipartimento Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'ingegneria dei tessuti è un innovativo e multidisciplinare campo di ricerca che ha come obiettivo quello di ricostruire i tessuti biologici coltivando le cellule del paziente su supporti artificiali chiamati *scaffold*; questi sono costituiti da biomateriali che devono consentire l'adesione, la proliferazione e la funzionalità cellulare sia *in vitro*, sia *in vivo* in risposta a stimoli biochimici e in presenza di un adeguato apporto vascolare. Una volta impiantati gli *scaffold* possono essere riassorbiti mediante processi metabolici, oppure rimanere *in loco* e continuare a fornire un supporto meccanico. Queste possibilità aprono nuovi scenari per la sostituzione di tessuti biologici e costituiscono le fondamenta della medicina rigenerativa. In questo scenario si pone l'attenzione della presente trattazione verso l'utilizzo di strumentazioni e metodologie ormai consolidate, come la microtomografia computerizzata a raggi X (micro-CT), per lo studio del tessuto osseo e dei biomateriali nonché delle interazioni che si verificano fra i dispositivi biomedicali e la componente cellulare dei tessuti biologici in contatto. La micro-CT è una metodica diagnostica per immagini non distruttiva che permette di ottenere immagini anatomiche ad altissima risoluzione (5 μ m) ed immagini di sezioni dell'oggetto indagato in modo non invasivo: la micro-CT permette di visualizzare la struttura interna senza dover trattare o sezionare i campioni in alcun modo ed è in grado di fornire la caratterizzazione di mezzi porosi. La quantità di immagini e dati prodotti permette la valutazione di numerosi parametri morfologici e meccanici sia in 2D che direttamente in 3D utilizzando specifici algoritmi. Tutte queste caratteristiche rendono la micro-CT una tecnica di analisi molto interessante nelle indagini sulla riparazione e sulla rigenerazione tissutale. Questa metodica di osservazione, vista la possibilità di controllare la porosità, la progettazione dei pori e la forma esterna del sostituto osseo, può essere utile per diverse tipologie di applicazioni in campo odontostomatologico ed ortopedico, per la valutazione del comportamento *in vivo* di un sostituto osseo sintetico utilizzato come *scaffold* per le procedure di aumento del seno in un modello animale, per l'analisi di innesti ossei sintetici con una buona prestazione clinica, per la definizione di informazioni affidabili inerentemente alle tecniche di terapia genica sperimentate in campo ortopedico al fine di migliorare la rigenerazione ossea in diverse condizioni patologiche. Questa metodica di osservazione tridimensionale è risultata essere, quindi, molto valida per l'analisi di studi *in vitro* e per caratterizzare le proprietà dei materiali al fine di poter ottimizzare le tecniche per la rigenerazione tissutale nella pratica clinica.

METODICHE COMPUTAZIONALI: STUDIO DI FATTIBILITÀ PER L'ANALISI DI STRUTTURE OSSO-BIOMATERIALE

Ilaria Campioni, Raffaella Pecci, Elisa Pepe, Rossella Bedini
Dipartimento Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le metodologie computazionali, quali l'analisi ad elementi finiti (FE), offrono notevoli vantaggi nell'ambito dello studio delle strutture ossee consentendo la determinazione delle caratteristiche meccaniche, delle sollecitazioni, degli stati di sforzo e deformazioni a cui la struttura è sottoposta. Nell'ambito biomedicale, la particolarità e complessità delle strutture anatomiche rappresentano degli aspetti fondamentali da tenere in considerazione per poter svolgere accurate analisi e caratterizzazioni di tipo strutturale. In tal senso, la tecnica di indagine microtomografica (micro-CT) rappresenta uno dei migliori metodi di acquisizione delle geometrie e la possibilità di combinarla con l'analisi FE, permette di ottenere modelli altamente definiti e specifici, rappresentando un valido supporto nello studio delle strutture ossee e con eventuale impianto di biomateriale. Per poter concretamente realizzare simulazioni FE e micro-FE è necessario effettuare delle post-elaborazioni delle geometrie acquisite da micro-CT, al fine di renderle interfacciabili con i software per le successive analisi. La fattibilità nell'implementazione di tali elaborazioni presso il Dipartimento di Tecnologie e Salute ISS, è stata valutata in uno studio preliminare, in cui sono stati presi in esame gli aspetti principali di cui occorre tener conto nella realizzazione di opportuni studi computazionali, partendo dalle immagini di *database* ISS in formato DICOM acquisite mediante microtomografia, e confrontando alcune tecniche ricostruttive. Tali tecniche spaziano dalle più tradizionali, mediante l'utilizzo di isosuperfici in ambiente CAD e creazione di modelli omogenei, alla realizzazione di *meshing* diretti e identificazione delle proprietà dei materiali sulla base del riconoscimento dei livelli di grigio dell'oggetto in esame, forniti dalla micro-CT, che consentono l'elaborazione di modelli non omogenei particolarmente utili per l'analisi di strutture reali quale l'osso trabecolare. Alcuni modelli ossei e con presenza di biomateriale sono stati presi in esame a titolo esemplificativo ed è stato possibile evidenziare gli aspetti caratterizzanti le varie tecniche e alcune criticità, tra le quali la necessità di contenere l'elevato costo computazionale; tali valutazioni andranno considerate in eventuali studi futuri, nell'ottica di poter arrivare ad esaminare correttamente strutture complesse. La fattibilità di questo approccio integrato che si esplica nella combinazione delle due metodiche, nel contesto attuale sempre più orientato alla personalizzazione delle cure, pone le basi per l'implementazione di studi a priori pre-impianto e di verifica post-impianto utili per lo studio del rimodellamento osseo e della rigenerazione tissutale, per la valutazione dell'efficacia degli impianti di biomateriale sulla base di parametri quantizzabili, per l'ottimizzazione delle tecniche e protocolli di impianto e per la loro riproducibilità nell'ambito del SSN.

LA MATURAZIONE 3D DELLE TRABECOLE A SEGUITO DEL RIALZO DEL SENO MASCELLARE: RAGGI X, NMR E UN PO' DI SOFTWARE

Raffaele Sinibaldi (1), Allegra Conti (2), Raffaella Pecci (3), Tonino Traini (2)

(1) *Multimodal 3D srl, Roma*

(2) *Dipartimento di Neuroscienze e Immagini, Università G. D'Annunzio, Chieti e Pescara, Pescara*

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

Nel caso d'impianti nella mascella è spesso necessario utilizzare dei Biomateriali Sostitutivi Ossei (BSO) per aumentarne lo spessore e la resistenza meccanica e diminuire la probabilità di perdita dell'impianto. I BSO devono soddisfare alcuni requisiti sia biologici, sia clinici: migliorare la riparazione tissutale, essere osteoconduttivi e osteoinduttivi, riassorbibili, integrabili con altri dispositivi e possedere buone proprietà meccaniche. Queste caratteristiche insieme alla qualità dell'osso concorrono al successo dell'impianto dentale, al riassorbimento del biomateriale e alla ricrescita del tessuto naturale. A tutt'oggi non esiste una metodologia per valutare la qualità dell'osso, quindi nemmeno per stimare il rischio di perdita dell'impianto. Le valutazioni *in vitro* della morfologia ossea sono effettuate con l'istologia morfometrica, basata sul sezionamento e la microscopia ottica. Questa tecnica invasiva e limitata all'osservazione di strutture 2D, ha il vantaggio di avere risoluzione sub micrometrica e un contrasto molto alto. Lo spessore del campione analizzato varia tra 10 e 50 micron ma parte del campione viene distrutta nella preparazione. La natura bidimensionale della microscopia ha motivato lo sviluppo di tecniche di micro-imaging tridimensionale come la tomografia a raggi X con Radiazione di Sincrotrone (SRmCT) e la Risonanza Magnetica Nucleare (MRI). La SRmCT può raggiungere una risoluzione simile alla microscopia. Il contrasto tra diversi tessuti ottenuto con la SRmCT è però inferiore a quello della microscopia, le informazioni ottenute sull'osso rigenerato potrebbero non essere esatte poiché un tessuto osseo poco mineralizzato risulta simile a un tessuto molle del midollo. Il nostro approccio è basato sull'uso combinato della SRmCT e del MRI, La MRI ha una risoluzione inferiore ma è in grado di fornire un elevato contrasto tra i diversi tessuti ossei: trabecole, osso neo-formato, midollo e vascolarizzazione. Gli esperimenti sono stati affiancati da un intenso sviluppo software per diminuire il gap tra la microscopia ottica 2D e la tomografia. Lo scopo principale è la caratterizzazione quantitativa in 3D dei tessuti ossei di nuova formazione a seguito d'interventi maxillofacciali. Un primo software permette di ottenere un *matching* tra le immagini ottenute con le tre diverse tecniche SRmCT, MRI e microscopia, il secondo è un algoritmo di *clustering* multivariato permette di combinare le informazioni ottenute con le tre tecniche in una nuova immagine 3D nella quale, in modo molto simile alle immagini istologiche, si possono distinguere 6 diverse fasi: osso calcificato, 2 diversi tipi di osso neo formato, cellule di grasso, tessuto vascolarizzato e spazi vuoti.

ASPETTI REGOLATORI NELLA MEDICINA RIGENERATIVA

Maria Cristina Galli

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I recenti sviluppi nella ricerca biomedica e nelle biotecnologie hanno aperto importanti prospettive di sviluppo per nuove terapie, note come Terapie Avanzate, potenzialmente molto utili e con forte impatto sulla salute pubblica. I medicinali per Terapie Avanzate (ATMP) sono una nuova categoria di farmaci basati sull'effetto terapeutico di geni o cellule (terapia genica e terapia cellulare) oppure sull'effetto riparativo e rigenerativo di tessuti (ingegneria tissutale, spesso detta anche medicina rigenerativa). Gli ATMP sono definiti e regolati dal Regolamento Europeo 1394/2007, essi sono diversi dai trapianti e dai dispositivi medici e sono molto più complessi dei farmaci tradizionali. Per queste ragioni tutte le agenzie regolatorie nel mondo hanno fissato specifici requisiti di cui i ricercatori devono tenere conto dall'inizio dello sviluppo preclinico. Combinando vari aspetti della biologia cellulare e molecolare con applicazioni mediche della bioingegneria dei materiali è stata sviluppata la cosiddetta medicina rigenerativa, che utilizza i prodotti per ingegneria tissutale con lo scopo di rigenerare, riparare o sostituire *in vivo* tessuti malati. Il primo ATMP registrato in Europa è in effetti un medicinale per ingegneria tissutale, per la riparazione della cartilagine articolare. Lo sviluppo clinico degli ATMP pone parecchi problemi che sono legati alla loro specifica natura, come per esempio la complessità della popolazione cellulare, il modello animale per gli studi preclinici, la capacità di proliferare *in vivo*, di aderire ai tessuti o di migrare verso una nicchia specifica. Essendo prodotti spesso disegnati per un singolo individuo (uso autologo) e che richiedono specifiche procedure chirurgiche per la somministrazione, è impossibile usare volontari sani per la sperimentazione clinica o effettuare un braccio di controllo in cieco. Infine, la produzione degli ATMP richiede strutture altamente specializzate, oltre che autorizzate. Le strategie di sviluppo degli ATMP devono prendere in considerazione fin dall'inizio i requisiti regolatori applicabili, per non subire ritardi che impedirebbero ai pazienti di beneficiare dell'alto potenziale espresso da questo tipo di farmaci. In questa presentazione verranno discussi lo specifico quadro regolatorio sviluppato in EU per gli ATMP, le differenze rispetto a trapianti e dispositivi medici, i requisiti scientifici di qualità e quelli legali su *follow-up* a lungo termine e tracciabilità.

Seconda sessione

Il presente delle applicazioni di rigenerazione

Moderatori

Paola Meli

LA RIGENERAZIONE OSSEA AMBULATORIALE NELLE ATROFIE MANDIBOLARI DISTALI AI FINI IMPLANTARI

Mirko Andreasi Bassi
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

La perdita dei denti crea inevitabilmente l'atrofia dell'osso alveolare, la cui funzione di sostegno viene meno. Nei settori latero-posteriori della mandibola la riduzione dei volumi ossei, dovuti all'atrofia, è complicata dalla presenza di una limitante anatomica: il nervo alveolare inferiore. L'atrofia ossea, in questo distretto anatomico è, nella fase iniziale, prevalentemente orizzontale e procede da vestibolare verso linguale, in una fase successiva compare anche la componente verticale, che può progressivamente portare al completo riassorbimento del processo alveolare, fino al coinvolgimento dell'osso basale con esposizione, nei casi gravi, del nervo alveolare inferiore. La scelta che indirizza il clinico tra le varie tecniche, finalizzate al recupero dei volumi ossei, nella mandibola distale, dipende dalle caratteristiche topografiche del sito, dalle dimensioni del difetto, dal numero di pareti che lo delimita e dal suo potenziale rigenerativo. Attualmente la procedure maggiormente impiegate allo scopo sono: innesti ossei *onlay* autologhi; innesti eterologhi o omologhi interposizionali; *split crest*; Guided Bone Regeneration (GBR); griglie in titanio in associazione ad innesti di osso autologo, eventualmente miscelato con xenoinnesto. I risultati ottenibili con le suddette metodiche risultano spesso operatore-dipendente e tra queste la GBR è quella con il maggior numero di pubblicazioni con *follow-up* a lungo termine. Le griglie in titanio inizialmente introdotte negli anni '60 per la contenzione di strutture anatomiche nei pazienti traumatizzati od oncologici sono state, a partire dagli anni '80, utilizzate come dispositivi per la contenzione di innesti di osso autologo particolato, nel trattamento delle atrofie dei mascellari. Il loro uso è ancora oggi attuale, sebbene non esplicano alcuna funzione di barriera e non proteggano dal riassorbimento l'innesto, cosa che invece si verifica nel caso si utilizzino membrane non riassorbibili in PTFE come nella GBR. Nella presente relazione viene proposto l'uso di lamine in titanio simili, per forma e spessore, alle griglie ma prive di fori, al fine di fornire, a questi dispositivi, anche la funzione di inibizione della colonizzazione competitiva delle cellule dei tessuti molli che si ottiene nella GBR.

MODELLO PRECLINICO DI RIGENERAZIONE PULPARE TRAMITE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI DELLA POLPA DENTALE

Francesca Mangione (1,2), Franck Decup (1,2), Claire Bardet (1), Julie Lesieur (1), Michel Bonneau (3), Chantal Kang (3), Dominique Le-Denmat (1), Didier Letourneur (4), Catherine Chaussain (1,2), François Rouzet (4,5), Sibylle Vital (1,2)

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

(2) AP-HP, Services Odontologie Albert Chennevier, Louis Mourier, Bretonneau and Charles Foix. Paris, France

(3) XP-Med, St-Germain-en-Laye, France

(4) Inserm U1148, Bio-ingénierie Cardiovasculaire, CHU X Bichat, Université Paris Diderot, Paris, France.

(5) AP-HP, Service de Médecine Nucléaire, Hôpital X Bichat, Université Paris Diderot, Paris, France

I denti sono particolarmente esposti alla carie, ai traumi o alle malformazioni, condizioni patologiche in cui la perdita di tessuto, spesso, richiede ricostruzioni difficili e provoca difetti estetici e funzionali che influenzano fortemente la qualità di vita del paziente. Attualmente la terapia delle lesioni pulpari è principalmente il trattamento endodontico che consiste nella rimozione della polpa, nell'alesaggio meccanico del canale radicolare e nell'otturazione tridimensionale dello spazio endodontico tramite guttaperca e cemento canalare. Tuttavia, tale procedura rivela un'elevata morbilità dentale soprattutto a causa dell'alterazione della sensibilità e della resistenza meccanica, nonché un potenziale rischio di determinazione di batteriemia sistemica. Considerando la presenza di cellule con proprietà staminali nella polpa dentale e la disponibilità e la semplicità di accesso delle stesse, grazie all'essfoliazione dei denti decidui e alle estrazioni programmate dei terzi molari o dei premolari per scopi ortodontici, proponiamo un'alternativa al tradizionale trattamento endodontico, sostituendo il tessuto pulpare lesionato con uno equivalente di ingegneria tissutale. Lo scopo di questo progetto di lavoro è, dunque, di verificare la possibilità di ottenere della rigenerazione pulpare in un grande modello animale considerabile preclinico quale il mini-pig che, difatti, offre analogie con l'uomo, in termini di difiodonzia, di sviluppo, di eruzione e di dimensioni degli elementi dentali, di anatomia e di dieta e, al contempo, supera i limiti di quello murino, finora utilizzato. La metodologia proposta prevede la sostituzione parziale del tessuto pulpare dei premolari e dei molari dell'animale da una polpa equivalente, composta da cellule staminali pulpari, ottenute precedentemente, grazie al prelevamento di due denti monoradicolarati non necessari alla masticazione, precondizionate o meno tramite ipossia, e installate in una matrice di collagene tridimensionale. La funzione della polpa ricostituita è monitorata nel tempo tramite angiografia; in seguito al sacrificio dell'animale, il tessuto rigenerato è

analizzato tramite microtomografia, istologia e differenti tecniche di biologia molecolare, ponendo particolare attenzione al riscontro di processi di neoangiogenesi e di neoneurogenesi.

NANOPARTICELLE BIOPOLIMERICHE CARICATE CON DEXAMETASONE PROMUOVONO IL DIFFERENZIAMENTO DEI FIBROBLASTI GENGIVALI UMANI

Laura Chronopoulou (1), Giuseppina Nocca (2,3), Adriana Amalfitano (1), Alessandro Arcovito (2), Cleofe Palocci (1)

(1) Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma

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

(3) Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare, CNR, Roma

Il principale scopo della medicina rigenerativa è quello di rigenerare cellule, tessuti ed organi per ripristinarne le normali funzioni, combinando *scaffold*, cellule e molecole biologicamente attive. Nell'induzione e nel mantenimento del differenziamento cellulare, la modalità attraverso cui questi ultimi vengono somministrati è particolarmente importante. L'erogazione localizzata di molecole biologicamente attive attraverso nanoparticelle biodegradabili può migliorare la funzionalità degli *scaffold*. Pertanto, l'applicazione delle nanotecnologie in medicina offre nuove possibilità che potrebbero - in un prossimo futuro - rivoluzionare il nostro modo di individuare e trattare tessuti ed organi danneggiati. Nanoparticelle a base biopolimerica possono essere utilizzate efficacemente per fornire molecole bioattive per numerose applicazioni sia *in vitro* che *in vivo*. Tra i numerosi materiali utilizzabili per questo scopo i poliesteri a base di acido polilattico, acido poliglicolico e loro copolimeri, acido poli-(lattico-co-glicolico) (PLGA), sono alcuni dei biomateriali più interessanti, grazie alla loro sicurezza e biodegradabilità. Inoltre, sistemi con carica negativa quale il PLGA possono essere facilmente modificati con polimeri mucoadesivi a carica positiva come i chitosani. In questo studio, abbiamo sviluppato un sistema in grado di rilasciare desametasone in modo controllato in colture di fibroblasti gengivali umani (HGFs). Il desametasone è un agente ben noto che contribuisce al differenziamento degli osteoblasti, perché è in grado di regolare l'espressione di Runx2, mentre gli HGFs sono stati scelti perché è stato recentemente dimostrato che possono differenziarsi come osteoblasti, inoltre queste cellule sono facilmente prelevabili. Come marcatori di differenziamento cellulare abbiamo utilizzato la fosfatasi alcalina (ALP) e il saggio alizarina rossa per valutare la mineralizzazione. Le cellule sono state fatte crescere in un terreno contenente 10 mmol/L β -glicerofosfato, 0.05 mg/mL acido ascorbico e 100 μ mol/L desametasone aggiunto direttamente al mezzo o tramite nanoparticelle. La concentrazione di desametasone è stata scelta sulla base di esperimenti preliminari. La cinetica di rilascio del desametasone da parte delle nanoparticelle ha evidenziato che il rilascio avviene in circa 7 giorni. I risultati ottenuti hanno dimostrato che - in assenza di qualunque effetto citotossico - gli HGFs trattati con le nanoparticelle contenenti desametasone acquisiscono il fenotipo osteoblastico più rapidamente rispetto a quelli trattati con il desametasone aggiunto al mezzo, probabilmente grazie al suo rilascio prolungato dalle nanoparticelle. Pertanto, tali formulazioni sembrano molto promettenti per

indurre il differenziamento cellulare, sia *in vitro* che *ex vivo*. Attualmente sono in corso studi per valutare la possibilità di utilizzare tali sistemi in applicazioni di ingegneria tissutale in associazione con *scaffold* biocompatibili.

SCAFFOLD ELETTROFILATI DI GELATINA PER POTENZIALI APPLICAZIONI IN INGEGNERIA DEI TESSUTI

Costantino Del Gaudio (1), Silvia Baiguera (2), Elena Lucatelli (1), Domenico Ribatti (3)
(1) *Dipartimento di Ingegneria dell'Impresa, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*
(2) *BIOAIRlab, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Università degli Studi, Firenze*
(3) *Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli Studi Aldo Moro, Bari*

La progettazione di uno *scaffold*, con caratteristiche specifiche ed idonee per poter essere positivamente impiegato in ingegneria dei tessuti, rappresenta un aspetto fondamentale in un potenziale processo terapeutico. Tale risultato è strettamente connesso con l'identificazione e superamento di diverse possibili limitazioni, legate ad un'opportuna selezione dei materiali e delle tecniche di fabbricazione. In quest'ottica, ad esempio, riprodurre la naturale matrice extracellulare (ECM) del tessuto che si intende rigenerare costituisce un punto di partenza di sicuro interesse poiché le proprietà morfologiche/strutturali influenzano direttamente la risposta cellulare. A tale scopo, l'architettura dell'ECM può essere riprodotta attraverso il processo di elettrofilatura potendo depositare fibre polimeriche di dimensioni micro - e nanometriche in funzione dell'applicazione richiesta. Tuttavia, questo approccio offre solo una parziale soluzione al problema poiché l'ECM, essendo una struttura complessa, non può essere considerata esclusivamente da un semplice punto di vista strutturale, essendo coinvolta in numerose funzioni biochimiche che regolano, ad esempio, l'angiogenesi, la proliferazione cellulare, la risposta infiammatoria e la capacità rigenerativa tissutale. Disporre, quindi, di *scaffold* realizzati mediante polimeri di origine naturale, opportunamente modificati, potrebbe favorire la risposta biologica attesa. Sulla base di tali considerazioni, la gelatina, derivante dalla denaturazione del collagene, essendo biorisorbibile, non citotossica né immunogenica, e disponibile a costi modesti, è stata selezionata come polimero da sottoporre al processo di elettrofilatura. Lo *scaffold* così ottenuto è stato valutato sia come possibile sistema per il rilascio del fattore di crescita vascolare umano (VEGF) al fine di stimolare l'angiogenesi, cruciale per il successo di un impianto, sia come piattaforma condizionata con ECM derivante da cervello decellularizzato murino per favorire l'adesione, proliferazione e differenziamento cellulare e, quindi, la rigenerazione del tessuto nervoso. Per rendere stabile la gelatina in ambiente acquoso è stato necessario trattarla con il genipin, un estratto naturale a bassa tossicità e risposta infiammatoria. La caratterizzazione dello *scaffold* proposto ha evidenziato un prolungato rilascio di VEGF e la formazione di nuovi vasi sanguigni, come dimostrato dal saggio della membrana corioallantoidea. Inoltre, la presenza di ECM nelle fibre di gelatina ha contribuito alla formazione di un ambiente idoneo per l'adesione e proliferazione di cellule mesenchimali stromali, mettendo in evidenza un iniziale differenziamento verso precursori neuronali.

Terza sessione

Lo stato dell'arte in odontostomatologia e in ortopedia

Moderatori

Raffaella Pecci

L'UTILIZZO DEI BIOMATERIALI IN CHIRURGIA ORO-MAXILLO-FACCIALE: QUALE SCELTA

Tiziano Di Carlo (1), Massimiliano Ricci (2)

*(1) UOD, Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche, Sapienza Università di Roma,
Roma*

(2) Istituto Stomatologico Toscano, Lido di Camaiore, Lucca

La chirurgia ricostruttiva a scopo implantare è una pratica oramai consolidata da anni, tuttavia è ancora difficile per il clinico indirizzarsi sulla scelta del materiale da innesto adatti per il singolo caso. Le opzioni terapeutiche possono prevedere l'utilizzo dell'osso autologo, con i conseguenti svantaggi del secondo atto chirurgico, o l'utilizzo dell'osso di banca sia esso fresco o liofilizzato. L'avvento dei biomateriali sembra avere apparentemente semplificato la vita al chirurgo orale, sebbene spesso il tipo di biomateriale può anzi avere un ruolo controproducente nella attività rigenerativa. Così questa presentazione vuole, in maniera critica, esaminare sia la letteratura, sia la realtà clinica, non sempre concordi al fine di dare una migliore indicazione sul tipo di innesto da attuare.

CELLULE STAMINALI E SOSTITUTI OSSEI: METODICHE DI RIGENERAZIONE NEL DIPARTIMENTO DI SCIENZE ODONTOSTOMATOLOGICHE SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

Luciano Pacifici, Andrea Pacifici, Antonella Polimeni

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciale, Sapienza Università di Roma, Roma

Traumi o infezioni nel distretto del cavo orale sono spesso causa di mobilità e conseguente avulsione degli elementi dentari. Nei casi di edentulia parziale o totale si assiste alla progressiva perdita di tessuto osseo nei mascellari e la riabilitazione morfofunzionale dell'apparato masticatorio costituisce la grande sfida dell'odontoiatria moderna. Grazie agli studi condotti da Gronthos e i suoi collaboratori che per primi isolano, caratterizzano e pongono in coltura cellule staminali derivanti da polpa dentaria (DPSCs) si è scoperto che queste tendono a differenziarsi in senso osteoblastico. Le DPSCs producono vere e proprie componenti di matrice mineralizzata, in particolar modo, quando associate a determinati tipi di *scaffold*. In questo lavoro è stato analizzato il loro differenziamento osteogenico indotto da due particolari tipi di superfici implantari. Ad oggi, inoltre, sono in via di sperimentazione un nuovo gruppo di cellule staminali presenti nel tessuto pulpale di elementi dentali decidui (SHED) per approfondire le loro capacità ai fini della rigenerazione ossea progettando un nuovo biocomplesso (biomateriale/staminali) onde implementare gli attuali standard qualitativi. Le superfici implantari scelte per lo studio sono: la TiUnite (Nobel Biocare), composta da ossido di titanio, trasformato in un biomateriale ceramico osteoconduttivo con un processo di anodizzazione a scintille, e la NanoTite (Biomet 3i), sinergia tra la OsseoTite e una Deposizione Cristallina Discreta (DCD) di Fosfato Tricalcico. Le DPSCs sono state prelevate da terzi molari di 10 pazienti di età compresa tra i 18 e i 30 anni. Ogni soggetto è stato sottoposto ad una seduta di igiene professionale una settimana prima dell'estrazione. La polpa estratta è stata sottoposta a digestione meccanica ed enzimatica, filtrata ed infine raccolta in *flask* T-25. Le DPSCs sortate sono state disposte a ridosso delle superfici implantari e poste poi in un apparato di coltura rotante per 7 e 15 giorni. Successivamente, le cellule sono state analizzate con metodi istologici e molecolari. Le DPSCs a contatto con le superfici implantari hanno espresso specifiche proteine (RUNX-2, BAP, OC e BSP) analogamente a quelle che si apprezzano durante la differenziazione osteoblastica e producono depositi extracellulari di calcio. Le analisi istologiche hanno rivelato positività all'Alizarin-Red delle superfici, dimostrando deposizione di matrice mineralizzata su entrambe le strutture implantari e la produzione di VEGF. Le cellule staminali provenienti dal cavo orale si presentano come nuovo *gold standard* nella rigenerazione dei tessuti duri dimostrando, maggiore predicibilità della terapia osteorigenativa, anche in difetti rilevanti, attraverso un ottimo compromesso costo biologico/benefici per il paziente.

NORMATIVE E RIFLESSIONI MEDICO-LEGALI IN MATERIA DI PRF

Maria Sofia Rini

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

Nel 2005 la legge 219/2005 - testo del 11 ottobre 2005 e pubblicato sulla G.U. del 27/10/2005, ha previsto che l'utilizzo di emocomponenti sia affidata a strutture che ne garantiscano la tracciabilità, l'eticità e l'appropriatezza e non siano fonte di lucro. La normativa consente, secondo un principio delega, attraverso un percorso convenzionato (già previsto per strutture che utilizzavano emocomponenti prodotti in centri trasfusionali) e un'adeguata e specifica formazione, che la produzione di concentrato piastrino autologo possa essere decentrata, utilizzando metodiche autorizzate e sicure, controllando qualità, appropriatezza e tracciabilità dei concentrati piastrinici prodotti, in conformità alle normative europee. Solo dopo tale norma di legge risulta consentito agli Odontoiatri in Italia la produzione, mediante apparecchiature marchiate CE e metodiche riconosciute, di concentrati piastrinici esclusivamente per uso autologo, non conservabili e di immediata applicazione endorale. La normativa prevede un percorso di convenzionamento e autorizzazione dell'odontoiatra con l'ASL regionale di competenza. Il responsabile dell'attività deve frequentare un corso abilitante di un giorno organizzato dalla Regione che individua la struttura erogante. Solo successivamente potrà presentare domanda di convenzionamento all'ASL sede di struttura trasfusionale territorialmente competente nell'ambito regionale. Acquisito il parere e firmata la convenzione il responsabile dell'attività nell'ambito dello studio odontoiatrico dovrà redigere un protocollo operativo secondo le indicazioni del disciplinare allegato al DGR, che dovrà essere approvato dal direttore della struttura trasfusionale di riferimento. Tuttavia, solo nel maggio 2011 alcune regioni italiane, tra cui Lombardia, Veneto e Piemonte, hanno prodotto specifiche delibere per l'utilizzo non in ambito ospedaliero di tali emocomponenti. In molte regioni si attendono ancora tali delibere, ne consegue l'impossibilità di utilizzo della metodica. Altra questione importante è quella del consenso. La normativa di legge prevede obbligatoriamente un consenso scritto su modulo specifico (DM 3 marzo 2005) in caso di manipolazione del sangue e dei suoi derivati o componenti, come appunto avviene con la metodica del PRF. Tale obbligo come sancito anche dal DM 15/01/1991, vale *ab substantiam* e non relativamente alle quantità o alla qualità del sangue o del componente trattato. La Regione Lombardia conferma della posizione Ministeriale con la L.R. 05/05 del 12/02/2009 art 6 comma 6 *Emocomponenti per uso non trasfusionale* (topico). Condotte non conformi a quanto previsto dalla norma, oltre a violare norme di legge, risulterebbero sanzionabili da un punto di vista disciplinare (Codice di Deontologia Medica) e potrebbero inficiare eventuali coperture assicurative in caso di eventuale contenzioso.

I METODI RIGENERATIVI: TRA LA LEGGE E L'ETICA

Paola Meli

Dipartimento Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Se lo scopo della Medicina è quello di curare le malattie, la Medicina Rigenerativa si prefigge il duplice obiettivo non solo della cura ma di prevenire l'alterata funzione tissutale. La rigenerazione biologica consentirà di intervenire sulle alterazioni cronico degenerative ma anche su patologie attualmente inguaribili o incurabili, in questo senso si prospetta come una medicina del futuro. La possibilità di riparare organi, tessuti danneggiati da malattie o dal "semplice" invecchiamento contribuirà a ripristinare la funzionalità degli organi a rinnovare i tessuti degenerati, a migliorare la qualità della vita aumentando il numero di anni liberi da disabilità restituendo la possibilità di vivere una vita dignitosa. La possibilità di rigenerare organi e tessuti, se da una parte solleva grandi speranze dall'altra rischia di alimentare false e illusorie speranze se non si adottano precisi principi etici e deontologici attenti a non precludere a priori la possibilità di investire intellettualmente ed economicamente in questo promettente settore. In un contesto così eterogeneo, in cui si intersecano competenze diverse è doveroso identificare politiche sanitarie capaci di garantire un'equa distribuzione delle risorse pubbliche e al tempo stesso vigilare affinché il ricorso alle innovazioni tecnologiche risponda a veri bisogni di salute delle popolazioni e non ad interessi di altra natura. Le nuove tecnologie sollevano quesiti etici, giuridici ed economico-sociali che spaziano dal diritto alla salute alla allocazione delle risorse, dalla libertà di ricerca alla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche. Tutto ciò a conferma della difficile separazione tra "ricerca pura" e "applicazione clinica" in un settore in cui la ricerca contribuisce a garantire criteri di trasparenza e responsabilità ispirandosi a regole di buona pratica clinica. Se la scienza è coinvolta nella definizione di parametri e linee guida, l'etica offre un contributo importante basato sulla responsabilità e sulla prudenza. Le questioni etiche nell'ambito della medicina rigenerativa che hanno come campo di applicazione il corpo umano intervengono negli aspetti più personali della vita, spaziando dalla donazione di tessuti/cellule, all'accurata informazione, al consenso, alla tutela del dato genetico. Le cellule staminali, gli organi bioartificiali, l'utilizzo di biomateriali, tessuti ingegnerizzati e fattori di crescita rappresentano il futuro della scienza. Bisognerà però fare attenzione a non lasciarsi tentare dalla potenziale possibilità di superare i limiti del lecito per non trovarci proiettati nella città di Bensalem abilmente descritta da Bacone nella "Nuova Atlantide" nel laboratorio scientifico in cui si prolunga la vita dell'uomo e si elaborano strumenti tecnici all'avanguardia.

LA TERAPIA ORTOPEDICA MEDIANTE IL DISTRATTORE RA.DI.CA. NEI BLOCCHI CONDILO DISCALI DELL'ATM

Gianfranco Albergo
Odontoiatra, Libero Professionista, Roma

Tra i disordini Temporo Mandibolari, il blocco della massima apertura della bocca dovuto alla dislocazione discale, è una delle problematiche più severe ed importanti che l'odontoiatra deve diagnosticare e trattare. Anticamente la terapia era esclusivamente manuale e si basava su manovre di distrazione ortopediche per ottenere la ricattura del disco cartilagineo e il conseguente riallineamento dei capi articolari Temporo Mandibolari. Da diversi anni invece sono stati proposti svariati dispositivi oclusali chiamati distrattori che tendono a distanziare i capi articolari per permettere il riallineamento del disco cartilagineo e favorire quindi la ristrutturazione e la rigenerazione dei tessuti. Nella presente trattazione si illustrerà tale metodica mediante l'utilizzo del distrattore oclusale RA.DI.CA., ideato e realizzato nel 1991 dal dott. Rampello, che i relatori di recente hanno ulteriormente testato, dopo più 1.000 casi trattati, presso l'Istituto Superiore della Sanità per migliorarne le caratteristiche e ottimizzarne le prestazioni.

LA TERAPIA ORTOPEDICA MEDIANTE LA RIEDUCAZIONE ATTIVA CON L'ANELLO LINGUALE RI.P.A.RA. NEI DOLORI E RUMORI CONDILO DISCALI DELL'ATM

Alessandro Rampello

Polo SBN, Università degli Studi del Molise, Isernia

Oltre al blocco della massima apertura della bocca dovuto alla dislocazione discale, a livello condilo mandibolare, possono evidenziarsi innumerevoli altre problematiche indicate come disturbi o dolori Cranio-Cervico-Mandibolari, anche queste più o meno invalidanti. L'odontoiatra quindi, ma anche il medico generico e altre figure professionali, devono essere in grado di riconoscerle per poter dare le indicazioni più giuste ad essere trattate in modo adeguato. Infatti, spesso, questi disturbi, sono misconosciuti o trattati in modo superficiale con BYTE generici inadeguati a risolverli. Nella presente trattazione sarà invece illustrato un innovativo BYTE, chiamato "Anello Linguale Ri.P.A.Ra." (Rieducatore Posizionale Attivo Rampello) che non è un semplice cuscinetto che distanzia i denti, ma è un dispositivo funzionale che tende a rieducare la posizione della lingua e a riposizionare in modo ortopedico il rapporto condilo discale all'interno dell'articolazione temporo mandibolare, promuovendo il riallineamento del disco cartilagineo e la ristrutturazione dei tessuti. Questo innovativo dispositivo è il risultato di più di 10 anni di studi e ricerche universitarie sul riposizionamento mandibolare associato alla rieducazione della lingua. È quindi un BYTE che tende a coniugare i concetti classici della Gnatologia con un nuovo approccio funzionale attraverso degli esercizi attivi. È il primo BYTE universale che ha due archi che formano "l'Anello Linguale". L'arco superiore serve come riferimento alla lingua per una nuova postura, l'arco inferiore guida invece la mandibola in avanti e invita la lingua ad andare in alto verso la papilla interincisiva. Con questa nuova postura, unitamente agli esercizi attivi, i muscoli non riescono più a stringere con forza sui denti, pertanto si riducono il serramento e i carichi sulle articolazioni che beneficiano di un nuovo riallineamento ortopedico e di un nuovo trofismo.

Quarta sessione

Il futuro in odontostomatologia e in ortopedia

Moderatori

Deborah Meleo

CELLULE STAMINALI DI DERIVAZIONE AMNIOTICA: DAL LABORATORIO ALLA MEDICINA RIGENERATIVA DELLE LESIONI DEL TENDINE

Valentina Russo, Barbara Barboni, Aurelio Muttini, Luca Valbonetti, Annunziata Mauro,
Lisa Di Marcantonio, Mauro Mattioli

*Dipartimento di Scienze Biomediche Comparate, Facoltà di Medicina Veterinaria,
Università degli Studi, Teramo*

Le tendinopatie hanno una elevata incidenza e rappresentano un importante problema per la Sanità Pubblica. Infatti, lesioni a carico del tendine insorgono non solo in soggetti praticanti sport ma anche in persone anziane causando dolore e, di conseguenza, una forte riduzione della qualità della vita. Gli scarsi risultati clinici ottenuti sulla riparazione delle lesioni tendinee e la limitata capacità rigenerativa di questo tessuto hanno aumentato l'interesse dell'utilizzo della terapia cellulare sia negli animali che nell'uomo. A tal riguardo, le cellule staminali di derivazione amniotica sono oggetto di un crescente interesse scientifico a causa della loro proprietà di pluripotenza, facile accessibilità, bassa immunogenicità e proprietà immunomodulatorie. Tutti questi aspetti le rendono candidate ideali per poter essere utilizzate anche in approcci di terapia cellulare: cellule immature dotate di proprietà immunomodulatorie che consentono un loro utilizzo anche in situazioni di allo-trapianto e xeno-trapianto. Studi su modelli preclinici eseguiti su difetti tendinei sperimentali hanno confermato il loro ruolo tenorigenerativo in modo sia indiretto che diretto. Queste cellule, una volta trapiantate, sono in grado di modulare la produzione di biomolecole cruciali per la rigenerazione tendinea, come il TGF beta 1, che regola la sintesi del collagene di tipo I, ed il VEGF, che modula la vascolarizzazione tissutale, ed inibiscono il processo infiammatorio locale. Le cellule staminali di derivazione amniotica hanno anche il potenziale di differenziarsi in senso tenogenico nel tessuto ospite producendo collagene di tipo I. Per confermare il loro transdifferenziamento osservato *in vivo*, abbiamo sviluppato sistemi colturali che simulassero *in vitro* il microambiente tenodifferenziativo ottenendo strutture tridimensionali tendino-simili. Sulla base di questi promettenti risultati nasce ora la necessità di traslare gli studi preclinici alla pratica clinica. Proprio perché una delle patologie più frequenti è la resezione parziale/totale del tendine, sarà necessario ampliare la conoscenza dei meccanismi di ingegnerizzazione tessutale attraverso l'uso di matrici biologiche o *scaffold* di polimeri sintetici biocompatibili coltivati con le cellule staminali di derivazione amniotica allo scopo di creare strutture tridimensionali immunologicamente accettate dall'ospite senza l'uso di farmaci anti-infiammatori ed immunosoppressivi.

PRINCIPI DI RIGENERAZIONE TISSUTALE IN CHIRURGIA ORTOPEDICA

Andrea Marinozzi

UOC di Ortopedia e Traumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

La chirurgia ortopedica e la traumatologia rappresentano specialità che ben si prestano all'applicazione dell'ingegneria tissutale. Numerosi sono i tessuti muscolo-scheletrici che vengono spesso danneggiati e lesionati, in seguito a traumi o malattie degenerative, e che mostrano una limitata capacità riparativa. Anche se la chirurgia ortopedica è riuscita a sostituire la cartilagine, bisogna ancora attendere i prossimi anni per stabilire se il passaggio dalla sostituzione verso la rigenerazione dei tessuti è un passo fattibile. L'ingegneria tissutale è un innovativo approccio basato sull'utilizzo di cellule staminali, *scaffold*, fattori di crescita o mediatori utilizzati singolarmente o in associazione tra loro. Tramite l'utilizzo di tecniche molecolari e cellulari, e di principi di ingegneria dei materiali, si cerca di generare il tessuto e poi sostituirlo chirurgicamente. Ciò può essere eseguito utilizzando cellule con o senza l'associazione di biomateriali. Molti progressi sono stati fatti in ingegneria tissutale per l'Ortopedia e ciò è in parte dovuto alla familiarità ed al sempre maggiore utilizzo delle cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo. L'obiettivo di questo lavoro è di studiare l'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali, *scaffold*, biomateriali e fattori di crescita utilizzati in ortopedia e traumatologia. In particolare ci concentreremo sull'utilizzo dell'ingegneria tissutale per la cartilagine, tendini, ossa e la rigenerazione del disco intervertebrale.

NUOVI BIOMATERIALI PER APPLICAZIONI IN MEDICINA RIGENERATIVA

Ilaria Cacciotti

Università degli Studi Niccolò Cusano, Roma

Lo studio e lo sviluppo di materiali innovativi e performanti per applicazioni nel settore della medicina rigenerativa e dell'ingegneria dei tessuti sono fortemente motivati dall'insorgere di nuove patologie, molto spesso non curabili con le terapie attuali, e dall'aumento della vita media e della percentuale di popolazione anziana, fattore che comporta la necessità di un miglioramento delle condizioni di efficienza fisica e mentale. Da queste considerazioni nasce la necessità di proporre nuove terapie efficaci e promettenti, finalizzate a sostituire/rigenerare organi danneggiati da eventi patologici, invecchiamento o traumi in maniera da ripristinare/migliorare il loro funzionamento biologico. In tale contesto si inserisce la medicina rigenerativa, disciplina intesa come insieme delle strategie mediche che fanno uso di cellule staminali, progenitori immaturi dotati del potenziale di differenziarsi nei diversi tipi cellulari. Tra i tre tipi di terapie avanzate, *i.e.* terapia genica, terapia cellulare somatica e ingegneria tissutale, questa ultima rappresenta un settore di ricerca multi- e inter-disciplinare, richiedendo di combinare le competenze specifiche della medicina, della biologia cellulare, della chimica, della scienza dei materiali e dell'ingegneria. In particolare, uno dei punti chiave è la selezione di un opportuno substrato (*scaffold*) che agisca simultaneamente da matrice per la proliferazione cellulare, deposizione della matrice extracellulare, successivo *tissue ingrowth*, e da *template* per la neo-vascularizzazione. Nella sua realizzazione devono essere considerati simultaneamente molti fattori, quali composizione, struttura, proprietà meccaniche e di superficie, influenzando in modo determinante l'interazione con le cellule e con i tessuti circostanti (trasduzione mecano chimica). In particolare, l'attenzione è attualmente rivolta al *design* di *scaffold* biomimetici multifunzionali che siano, quindi, in grado di simulare la composizione e /o la morfologia del tessuto da rigenerare. Al fine di conferire particolari funzionalità, tali strutture vengono inoltre caricate con opportuni farmaci, antimicrobici, fattori di crescita..., e le loro superfici funzionalizzate al fine di migliorarne la risposta biologica. Tra i materiali, vengono impiegati biopolimeri (e.g. policaprolattone, acido polilattico, poliidrossialcanoati...), calcio e fosfato (CaP), biovetri (BG), compositi a base di biopolimeri e CaP/BG, metalli e leghe biocompatibili, solitamente rivestiti con materiali bioattivi. Tra le tecnologie di processo volte a ottenere un'opportuna struttura, sono attualmente di notevole interesse l'*electrospinning*, metodo molto versatile, caratterizzato da una notevole semplicità del *set-up* sperimentale, volto a realizzare strutture fibrose, assimilabili alla matrice extracellulare nativa tipica di vari tessuti biologici, e il *3-D printing*, forma di *additive manufacturing* mediante cui poter creare strutture complesse multifunzionali basate su materiali biocompatibili, cellule e fattori di crescita e differenziamento.

IL NANODIAMANTE COME PIATTAFORMA ATTIVA PER LA CRESCITA DELL'IDROSSIAPATITE

Silvia Orlanducci, Giacomo Reina, Stefano Gay, Emanuela Tamburri, Teresa Lavecchia, Mariglen Angiellari, Rocco Carcione, Maria Letizia Terranova

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, MinimaLab, Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Tra i materiali più adatti ad essere utilizzati quali *scaffold* per crescita tissutale e piattaforme di cultura va annoverato certamente, in linea di principio, il diamante. Le eccellenti proprietà meccaniche, chimiche e biologiche della fase diamante infatti si accordano perfettamente ai molti stringenti requisiti, tra i quali biocompatibilità e affidabilità nel tempo, richiesti per processi di bio-ingegnerizzazione. Negli ultimi anni, la comunità scientifica biomedica è stata in grado di realizzare le potenzialità offerte dal carbonio strutturato a livello nanometrico, ed in particolare dal “nanodiamante”. Questo nanomateriale non solo mantiene le caratteristiche del diamante *bulk*, ma ha mostrato la capacità di incrementare l’adesione e la crescita di molte linee cellulari ed inoltre di sviluppare attività catalitiche nei confronti di varie reazioni, tra le quali la cristallizzazione di fosfati e carbonati di calcio. Attualmente nei nostri laboratori stiamo sviluppando metodologie che utilizzano l’azione catalitica del nanodiamante per la crescita di materiali sintetici in grado di sostituire tessuti dentali od ossei. Come sistema-modello abbiamo scelto l’idrossiapatite, un materiale largamente studiato per la rigenerazione o sostituzione ossea. Film di diamante nanocristallino ottenuti con tecniche CVD (Chemical Vapor Deposition) costituiscono la piattaforma scelta per la nucleazione e crescita di cristalliti di idrossiapatite in ambienti che simulano fluidi corporei. Una serie di esperimenti preliminari sono stati effettuati modificando le caratteristiche morfologiche e strutturali dei film di diamante, in termini di dimensione ed orientazione dei nanograni e della rugosità superficiale. Le analisi morfologiche, strutturali e composizionali (SEM, spettrometria Raman, XRD, EDX) hanno evidenziato come la modifica dell’architettura della piattaforma possa modulare la cinetica di cristallizzazione e la quantità di idrossiapatite che si deposita, ma non la qualità, come confermato dalla struttura cristallina che in ogni caso risulta identica a quella dell’idrossiapatite naturale. Questa presentazione illustrerà alcuni interessanti esempi di depositi cristallini di idrossiapatite, ottenuti utilizzando superfici di nanodiamante come piattaforma attiva. La possibilità di integrare l’idrossiapatite in bio-interfacce con morfologie modulabili rende l’approccio da noi proposto estremamente promettente per l’ingegnerizzazione di tessuti biomineralizzati.

INDICE DEGLI AUTORI

Albergo G.; 25
Amalfitano A.; 16
Andreasi Bassi M.; 13
Angjellari M.; 32
Arcovito A.; 16
Baiguera S.; 18
Barboni B.; 29
Bardet C.; 14
Bedini R.; 7
Bonneau M.; 14
Cacciotti I.; 31
Campioni I.; 7
Carcione R.; 32
Chaussain C.; 14
Chronopoulou L.; 16; 18
Conti A.; 8
Corigliano M.; 4
Decup F.; 14
Del Gaudio C.; 18
Di Carlo T.; 21
Di Marcantonio L.; 29
Galli M.C.; 9
Gay S.; 32
Kang C.; 14
Lavecchia T.; 32
Le-Denmat D.; 14
Lesieur J.; 14
Letourneur D.; 14
Lopez M.A.; 3
Lucatelli E.; 18
Mangione F.; 14
Marinozzi A.; 30
Mattioli M.; 29
Mauro A.; 29
Meleo D.; 5
Meli P.; 24
Muttini A.; 29
Nocca G.; 16
Orlanducci S.; 32
Pacifici A.; 22
Pacifici L.; 22
Palocci C.; 16
Pecci R.; 6; 7; 8
Pepe E.; 7
Polimeni A.; 22
Rampello A.; 26
Reina G.; 32
Ribatti D.; 18
Ricci M.; 21
Rini M.S.; 23
Rouzet F.; 14
Russo V.; 29
Sinibaldi R.; 8
Tamburri E.; 32
Terranova M.L.; 32
Traini T.; 8
Valbonetti L.; 29
Vital S.; 14

*Serie ISTISAN Congressi
gennaio-marzo 2015 (n.1)*

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