

## STORIA ED EVOLUZIONE DEI BIOMATERIALI

Paola Meli

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

Cosa è un biomateriale? Si definisce biomateriale un materiale concepito per interfacciarsi con i sistemi biologici per valutare, trattare, aumentare, dare supporto o sostituire un qualsiasi tessuto, organo, o funzione del corpo (1).

La storia dei biomateriali è antichissima. I fenici legavano insieme i denti artificiali a quelli naturali con fili d'oro. In antiche tombe egizie sono state scoperte mummie con protesi di vari metalli principalmente in ferro. Dati storici dimostrano che il ferro, usato per la prima volta sia in Mesopotamia che in Egitto, era probabilmente di origine meteoritica. Il metallo, chiamato dagli egiziani *baa-eu-pet* cioè il ferro del cielo, fece sorgere l'idea che il cielo, da cui esso proveniva, fosse composto da un piatto di ferro.

Fin dall'antichità, Egiziani, Greci e Romani hanno provato ad utilizzare diversi tipi di materiali dalle fibre vegetali ai materiali di origine animale per cucire le ferite, così come il legno per le prime protesi artificiali. Per quanto riguarda gli Egizi, sembrano aver realizzato la più antica protesi del mondo che risale al X-VII sec. a.C. Si tratta di un alluce in legno ritrovato ancora attaccato al piede di una mummia egizia. I rudimentali arti protesici erano fatti di fibra e si ritiene che fossero indossati più per un senso estetico e non funzionale. Comunque questa protesi sembrerebbe svolgere un ruolo funzionale oltre che estetico.

La protesi più antica in questo continente è italica. Si tratta di una gamba, realizzata in bronzo, legno e ferro venuta alla luce durante alcuni scavi in una tomba risalente al III secolo a.C. presso Capua nel 1858. Il reperto è andato però distrutto durante uno dei bombardamenti di Londra avvenuti nei primi anni quaranta. Si ritrova in testi scritti che il generale romano Marco Sergio, persa una mano nel 167 a.C., se ne fece costruire una in ferro che gli permetteva di sorreggere lo scudo (1).

Nel Medioevo, la maggior parte delle protesi del tempo sono state fatte per nascondere deformità o lesioni subite in battaglia. Non si pensava ancora a sopperire alla perdita della funzione. Al di fuori della battaglia, la possibilità di ricorrere alla protesi era privilegio delle persone facoltose. A rendere le protesi meccanizzate e semoventi hanno contribuito molto gli artigiani, come ad esempio gli orologiai che aggiunsero intricate funzioni interne gestite tramite molle e ingranaggi.

Nei primi del 1500, e più precisamente nel 1508, il mercenario tedesco Gotz von Berlichingen aveva un paio di mani di ferro tecnologicamente avanzate, realizzate dopo aver perso il suo braccio destro nella battaglia di Landshut. Le mani potevano essere controllate, dall'arto controlaterale, quest'ultimo collegato ad una serie di cavi e molle, sospeso con cinghie di cuoio. Götz von Berlichingen fu un cavaliere tedesco (*Deutscher Ritter*) e nel 1508, con la sua compagnia combatté per Alberto IV, Duca di Baviera. Durante l'assedio della città di Landshut, perse il braccio destro, a causa di una cannonata nemica. L'arto venne sostituito con una protesi di ferro al giorno d'oggi esposta nel castello di Jagsthausen. Questa protesi superiore rappresenta una delle più complesse fra quelle realizzate fino al XVI secolo. Le giunture della mano metallica permettevano a Gotz di combattere, cavalcare, prendere un bicchiere e addirittura scrivere con la piuma d'oca (2).

Intorno al 1512, un chirurgo italiano durante un viaggio in Asia, vide un amputato bilaterale che fu in grado di togliersi il cappello, aprire la sua borsa, e firmare il suo nome. Da alcune leggende è emersa la testimonianza circa un braccio d'argento che è stato fatto per l'ammiraglio

Barbarossa. Dalla metà alla fine del '500 Ambroise Paré, barbiere e chirurgo dell'esercito francese fu considerato da molti il padre della chirurgia protesica moderna. Ha introdotto le procedure di amputazione moderna (1529) e di costruzione delle protesi di arti inferiori (1536). Ha anche inventato una protesi sopra il ginocchio, una gamba di legno con ginocchio articolato e piede in posizione fissa, blocco di controllo al ginocchio e altre caratteristiche tecniche che sono utilizzate nei dispositivi di oggi. Il suo lavoro ha mostrato la prima vera idea di come dovrebbe funzionare una protesi. Un collega di Paré, il Lorrain, un fabbro francese, ha offerto uno dei contributi più importanti al campo protesico quando ha usato il cuoio, la carta e la colla al posto del ferro che risultava essere troppo pesante (3-5).

Purtroppo come accade anche oggi però, ricchi e poveri potevano usufruire di protesi molto differenti.

È un italiano a lasciarci il progetto più incredibile di quel periodo: Girolamo Fabrizi d'Acquapendente, professore di anatomia e chirurgia, padre dell'Embriologia moderna e docente di William Harvey, non era specializzato in amputazioni, ma aveva una grandissima esperienza con le dissezioni (nel 1594 progettò il primo teatro permanente per dissezioni didattiche). Prove in tal senso vengono date da diverse opere: nel *Pantateuchon Chirurgicum* (Acquapendente G.F., 1616) viene annesso il disegno di Gerolamo Fabrizi d'Acquapendente intitolato "Uomo delle protesi", dove è rappresentata una forma di uomo le cui membra e parti del corpo sono sostituite da apparecchi protesici.

Non si tratta di protesi per amputati, ma di soluzioni dettagliate dal medico italiano che hanno probabilmente contribuito allo sviluppo della scienza protesica (6 -8)

Nell'opera *De eruto e ammisso oculo*, Fabrizio d'Acquapendente (Venezia 1619) parla di occhio artificiale:

"Per correggere la deformità che residua all'enucleazione o la perdita di un occhio, bisogna rimpiazzarlo con un occhio di vetro, di pietra, d'argento o di un altro materiale che sia il più possibile rassomigliante per colore, forma e grandezza. Se l'occhio è rimosso interamente bisogna adattare uno sferico; se ne rimane una parte bisogna applicare un guscio concavo in vetro" (9).

Nell'opera di Ambroise Paré, intitolata *De Deficientium supplemento*, per la prima volta il problema dell'intervento protesico diventa un problema medico, sebbene si ricorra sempre all'artigiano del ferro per la realizzazione pratica. Sarà un fabbro francese, Lorrein, ad introdurre pelle, carta e colla per eliminare la maggior parte del metallo dalle protesi. In questa stessa opera vengono trattate e discusse una serie di protesi che riguardano occhi artificiali in oro, nasi corredati o meno di labbro superiore, protesi dentarie, protesi per il palato, per la lingua, per l'orecchio esterno, per l'apparato genito-urinario, oltre a svariate soluzioni riguardanti arti artificiali.

Bisogna ricordare che nel 1696, Pieter Verduyn (9) sviluppò la prima protesi con articolazione del ginocchio, che sarebbe poi diventata il modello per gli attuali dispositivi.

Particolarmente interessante nel 1800, un londinese, James Potts (10), progettò una protesi fatta da una gamba in legno e presa di corrente, un ginocchio in acciaio e un piede articolato controllato da tendini tracciati dal ginocchio alla caviglia. Durante il periodo del Rinascimento le protesi sono generalmente fatte di ferro, acciaio, rame e legno e acquistano oltre che un ruolo estetico anche un ruolo funzionale. Nel secolo XVI, in piena età rinascimentale, il mutilato, lo storpio è circondato da un nuovo interesse che tende a toglierlo dall'isolamento nel quale era confinato, non più abbandonato alla pietà cristiana del Medioevo o completamente ignorato come nel periodo greco-romano.

I passi successivi furono la nascita dell'ortopedia e il riconoscimento della necessità di affiancare al chirurgo e all'ortopedico il tecnico adatto a studiare, con i primi, il modo di

fabbricare una protesi idonea alle esigenze del malato. Per secoli, il ferro, il legno, il cuoio sono stati dominatori incontrastati in queste applicazioni. In rare occasioni si osserva l'apparizione anche di metalli nobili ai quali non si sono cercate alternative; ciò significa che non esistevano biomateriali, ma solo materiali confinati a opere all'esterno dell'organismo.

Nel 1843, Sir James Syme (11) scopre un nuovo metodo di amputazione della caviglia che non comportava l'amputazione alla coscia.

Nel 1846, Benjamin Palmer (10, 12), migliorò le protesi esistenti con l'aggiunta di una molla anteriore e tendini nascosti per simulare il movimento naturale.

Douglas Bly ha inventato e brevettato la gamba anatomica, denominata nel 1858 Bly Doctor's (10), da lui ritenuta come l'invenzione più completa e di successo mai raggiunta per la sostituzione degli arti artificiali.

L'uso dei metalli, invece, è molto più recente e risale alla guerra civile americana (1861-1865), quando sul campo si cominciarono a usare i chiodi da carpentiere per fissare le fratture del femore dei soldati (12).

A partire dal Novecento, la medicina ha poi sfruttato i nuovi materiali messi sul mercato dall'industria (acciaio inossidabile, leghe metalliche, plastiche, ceramiche, ecc), per quanto non progettati in modo specifico per scopi medicali. Per esempio, i primi cuori artificiali erano a base di sostanze particolarmente flessibili che, in origine, erano state messe a punto per la produzione delle calze da donna. Oppure, le prime protesi mammarie sono state a base di un materiale largamente utilizzato per fabbricare materassi. Alcune tappe costruttivamente significative possono essere rappresentate da:

- Dubois Parmlee, che nel 1863 inventa una protesi avanzata con una presa di aspirazione, ginocchio e piede policentrico multi-articolato (13);
- Gustav Hermann, che nel 1868 introduce l'uso di alluminio anziché dell'acciaio per fare arti artificiali più leggero e funzionali (10);
- Marcel Desoutter (aviatore inglese), che nel 1912, avendo perso una gamba in un incidente aereo, fece la prima protesi in alluminio con l'aiuto del fratello ingegnere (10).

L'utilizzo dei biomateriali è cresciuto rapidamente alla fine del 1800, principalmente dopo lo sviluppo e la diffusione delle tecniche chirurgiche antisettiche ideate e pubblicate dal Dr. Joseph Lister dopo il 1860 (14).

I primi dispositivi metallici per correggere fratture ossee furono introdotti agli inizi del diciannovesimo secolo; la prima protesi sostitutiva di un'intera anca fu impiantata nel 1938 e, nel periodo tra il 1950 e il 1960, furono introdotti i polimeri per la sostituzione della cornea e dei vasi sanguigni.

Quello che mancava per il raggiungimento del successo riguardante l'impiego dei biomateriali nell'uomo, era essenzialmente l'ampliamento dell'impegno cognitivo nella ricerca e sviluppo in tale settore, da parte non di singoli ma dell'industria. Uomini come Lister, Pauster, Klebs e Koch aprirono una nuova pagina della medicina e indirettamente crearono i primi presupposti perché l'interno dell'uomo diventasse una terra di conquista per il progresso della tecnologia al servizio dell'uomo stesso.

Una veloce scorsa alla letteratura sui biomateriali (15) mostra che c'è stata una transizione dal pragmatismo o casualità da parte dei ricercatori nell'utilizzo di tali materiali ad una ricerca più controllata e posta su basi più scientifiche.

Negli ultimi 35 anni, lo sviluppo e la diversificazione di dispositivi e impianti medicali basati sui biomateriali ha portato il mondo della medicina verso quella che è stata la più grande rivoluzione terapeutica dei nostri tempi. Tale sviluppo è stato possibile grazie al forte aumento delle conoscenze relative alle interazioni tra organismi viventi e materiali.

## Applicazioni dei biomateriali

Ai nostri giorni i biomateriali hanno applicazioni che riguardano l'intero corpo umano e consentono ogni anno il miglioramento della qualità di vita di milioni di persone; quello dei biomateriali è un campo di ricerca in costante crescita dove nuove applicazioni vengono continuamente sviluppate.

Nonostante ciò, molto resta ancora da capire, in particolare la risposta biologica da essi scatenata e il loro ruolo nel guidare la rigenerazione dei tessuti. Questo fattore continua a motivare i ricercatori nello sviluppo di nuovi prodotti (16).

Riassumendo, da tutto quello di cui abbiamo parlato fino adesso, la storia dei biomateriali può essere sintetizzata in tre tappe principali:

1. biomateriali di prima generazione, il cui requisito fondamentale è di essere bioinerti;
2. biomateriali di seconda generazione, il cui requisito fondamentale è di essere bioattivi;
3. biomateriali di terza generazione, i quali rappresentano il presente e il futuro dei biomateriali stessi, e i cui requisiti fondamentali sono di essere sia bioattivi sia riassorbibili.

Il numero delle loro applicazioni è cresciuto notevolmente in questi ultimi anni e la portata delle innovazioni terapeutiche ha consentito a molti pazienti la sopravvivenza o la restituzione di funzionalità compromesse dell'organismo (15).

## Ingegneria tissutale: cenni storici

L'ingegneria tissutale è stata definita come una scienza multidisciplinare che applica i principi dell'ingegneria e della medicina allo scopo di realizzare sostituti biologici in grado di ripristinare, mantenere o migliorare le funzioni di un tessuto o di un intero organo (17, 18).

L'ingegneria tissutale rappresenta una valida e promettente alternativa al trapianto di organi, perché questi, pur recuperando integralmente la funzionalità dell'organo da sostituire, si scontrano con due limiti: il rigetto, ossia la risposta immunitaria negativa dell'organismo e la scarsa disponibilità di organi, basti pensare che solo nel 2000, negli Stati Uniti, 72.000 pazienti erano in lista d'attesa per un trapianto; ma di trapianti ne sono stati effettuati solamente 23.000 (19).

Inoltre l'ingegneria tissutale prevede due tipologie di approcci:

1. la tipologia sostitutiva, il cui scopo è quello di costruire *ex vivo* tessuti o organi del tutto simili a quelli utilizzati nei trapianti;
2. la tipologia osteoinduttiva *in vivo*, il cui scopo è quello di ottimizzare la struttura e la composizione di materiali di origine naturale o semi-sintetica, di indurre la proliferazione di cellule *in vivo*, utilizzando fattori di crescita altamente specifici (20, 21).

Charles Vacanti, direttore del laboratorio di ingegneria dei tessuti del Massachusetts General Hospital di Boston, rappresenta, insieme al figlio Joseph, il pioniere, nonché il fondatore, della "Tissue Engineering Society" avvenuta a Boston nel 1994. La stretta collaborazione tra le scienze dei materiali, la biologia (cellulare, molecolare e genetica), la medicina (embriologia, anatomia, fisiologia) e l'imprenditoria industriale è un prerequisito fondamentale per sviluppare materiali applicabili alla ingegneria dei tessuti. Soltanto una conoscenza approfondita dei diversi componenti coinvolti, cioè dei biomateriali, delle cellule, dei geni e delle citochine, può portare al successo nella manipolazione dei processi riparativi (22, 23).

Vacanti considera il passo della Genesi che dice: "il Signore Iddio fece cadere un sonno profondo sull'uomo e, mentre dormiva prese una costola da lui e al posto di essa formò di nuovo la carne. E il Signore Iddio dalla costola tolta all'uomo formò la donna", una delle più antiche testimonianze scritta con riferimento all'ingegneria tissutale (24).

Attualmente, ogni giorno vi è una sempre più elevata richiesta di biomateriali, sia per essere utilizzati da soli sia nella produzione di diversi dispositivi medici. È un mercato, quello dei biomateriali, in continua espansione che, solo nel 2000, ha avuto un fatturato, a livello mondiale, di 160 miliardi di euro. L'Europa è il secondo mercato in termini di fatturato dopo gli Stati Uniti; nel 2000 il suo valore di mercato, nel settore dei dispositivi medici, è stato pari a 39 miliardi di euro.

Recentemente dei nuovi concetti ed esigenze stanno creando le direzioni future della scienza dei biomateriali, nelle sue due applicazioni: terapeutica e diagnostica.

Una nuova linea interessante è la Teranostica che, attualmente, si va sviluppando e il cui termine è stato coniato per una nuova serie di tecniche che sfruttano le proprietà di alcune particolari nanoparticelle per effettuare contemporaneamente diagnosi e terapia a uno stadio di precocità, mai raggiunto prima, di varie patologie tra cui i tumori (25-27).

Il futuro dei biomateriali potrà essere nelle nanotecnologie e nei bio-nanomateriali?

A questa domanda si potrà dare una risposta positiva solo se le Nanotecnologie e i nanomateriali saranno studiati nel rispetto della bioetica nel campo della medicina, della scienza e della tecnologia, per aiutare a informare la politica, la pratica e la comprensione del pubblico.

In Europa, il primo istituto di ricerca bioetica nel mondo fu fondato nel 1969 e denominato The Hastings Center. Il suo obiettivo è quello di guardare da vicino le questioni etiche pratiche nel campo della ricerca dei nuovi materiali, come anche di ampliare l'attenzione a considerare le implicazioni sulle questioni fondamentali dell'umanità. Solo perseguendo entrambi questi aspetti si potranno esercitare meglio la scienza e la tecnologia per migliorare la salute e la qualità della vita della comunità globale (28).

Un curioso riferimento a delle protesi è apparso anche nel mondo fantastico delle favole a cartoni, ed è stato possibile trovarlo nelle Avventure di Peter Pan, della Disney del 1953, in uno dei personaggi cattivi, rappresentato dal pirata Capitano Uncino, il capitano James Hook, che era stato nostromo del pirata Barbanera. Questo personaggio è chiamato così proprio per la presenza di un uncino al posto di una mano, che fu tagliata da Peter Pan e data in pasto ad un coccodrillo. Protesi un po' particolare, ma a quanto sembra, descritta molto frequentemente nella letteratura storica inglese che narra delle avventure di pirati anche esistiti realmente che avevano tale protesi (29).

## Bibliografia

1. Ferruti P. *Biomateriali. Enciclopedia della Scienza e della Tecnica*. Roma: Giovanni Treccani; 2004.
2. Stuart HSM. *The autobiography of Gotz von Berlichingen*. London: Gerald Duckworth & Co. Ltd; 1956.
3. De Maleissye J. *Storia dei veleni. Da Socrate ai giorni nostri*. Bologna: Odoya; 2008.
4. Thurston AJ. Paré and prosthetics: the early history of artificial limbs. *ANZ Journal of Surgery* 2007;77(12):1114-9.
5. Paget S. *Ambroise Paré and his times*. London: G.P. Putnam's Sons; 1897.
6. Comune di Acquapendente. *Girolamo Fabrizi da Acquapendente-Medico e Anatomista-La vita e le opere*. Acquapendente: Comune di Acquapendente; 1988.
7. Fabrizi d'Acquapendente G. *Operationes chirurgicae*. Padova: Giacomo Cadorino; 1685.
8. Scipio R. *Girolamo Fabrizi-L'Acquapendente*. Viterbo: Associazione Tuscia, Agnesetti; 1978.
9. Snyder C. Ambroise pare and ocular prosthesis. *Archives of Ophthalmology* 1963;70(1):130-2.
10. Norton KM. A brief history of prosthetics. *InMotion Magazine* 2007; 17(7):11-3.

11. Leimkuehler J. Syme's prosthesis-a brief review and a new fabrication technique. *Orthotics and Prosthetics* 1980;34(4):3-12.
12. Hasegawa GR, Schmidt JM. *Mending broken soldiers.the union and confederate programs to supply artificial limbs*. Carbondale, IL: Southern Illinois University; 2012.
13. Timperley J. *Step-by-step: prosthetic legs through the ages (gallery). An extra from DIY prosthetics: the extreme athlete who built a new knee. The evolution of prosthetic legs and knees over 500 years, and the innovators behind them. Mosaic - the science of life*. London: Mun-Keat Looi; 2015.
14. Timio M. *Lister fondatore della chirurgia moderna*. Brescia: La Scuola Ed; 1981.
15. Ratner B, Hoffmann AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials science. An introduction to materials in medicine*. San Diego, CA: Academic Press; 1996.
16. Kuhn, LT. Materials in medicine: from prosthetics to regeneration. In: Enderle J, Blanchard S, Bronzino (Ed.). *Introduction to biomedical engineering*. 2nd edition. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2005; p. 256-75.
17. Meyer U. The history of tissue engineering and regenerative medicine in perspective. In: Meyer U, Meyer Th, Handschel J, Wiesmann HP (Ed.). *Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2009. p. 5-12.
18. Fred Fox C, Skalak R. *Tissue engineering*. Mississauga (Canada): John Wiley & Sons Canada Ltd;1988.
19. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74(9):1281-6.
20. Walgenbach KJ, Voigt M, Riabikhin AW, Andree C, Schaefer DJ, Galla TJ and Stark GB. *Tissue engineering in plastic reconstructive surgery*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2001.
21. Baldassare JJ, Klaus J, Phillips PJ, Raben DM. PLD1b in IIC9 fibroblasts is selectively activated in the nucleus and not in the Golgi apparatus. *Cell Biol Int* 2001;25(12):1207-12.
22. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260(5110):920-6.
23. Langer RS, Vacanti JP. Tissue engineering: the challenges ahead. *Sci Am* 1999;280(4):86-9.
24. Vacanti CA. The history of tissue engineering. *J Cell Mol Med* 2006;10(3):569-76. Review.
25. Nair M. Personalized nanomedicine: towards new theranostic approach. *J Pers Nanomed* 2015;1(1):1-2.
26. Lee MY, Lee C, Jung HS, Jeon M, Kim KS, Yun SH, Kim C, Hahn SK. Biodegradable Photonic Melanoidin for Theranostic Applications. *ACS Nano* 2016;10(1):822-31.
27. Nottelet B, Darcos V, Coudane J. Aliphatic polyesters for medical imaging and theranostic applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;97(Pt B):350-70.
28. Trommelmans L. The challenge of regenerative medicine. *Hastings Center Report* 2010;40(6):24-6.
29. Barrie JM. *Peter Pan e Wendy*. Milano: Mursia;1964