

# INTRODUZIONE

# **ALCUNI ESEMPI DI BIOMATERIALI**



Primo trapianto in Italia di  
mandibola artificiale  
eseguito dall'équipe di  
Chirurgia Maxillo-Facciale  
dell'Azienda Ospedaliera /  
Università di Padova.



# Che cos'è?



**È una vite in  
acciaio  
per ridurre  
una frattura**



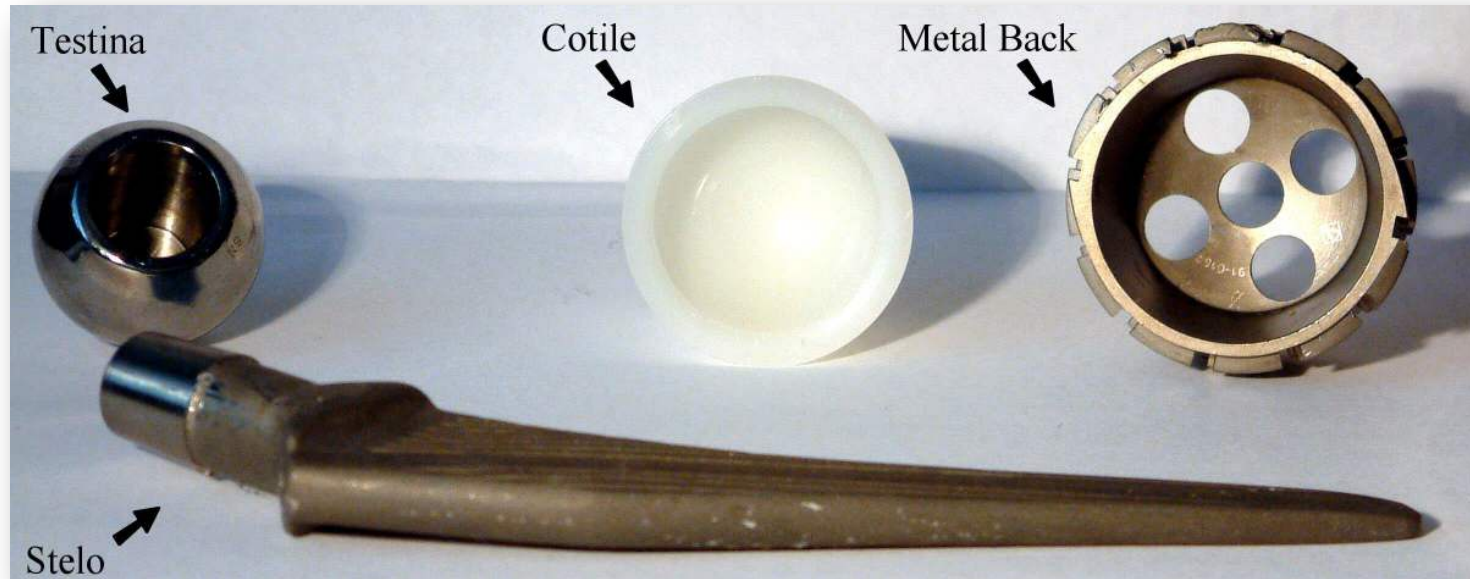


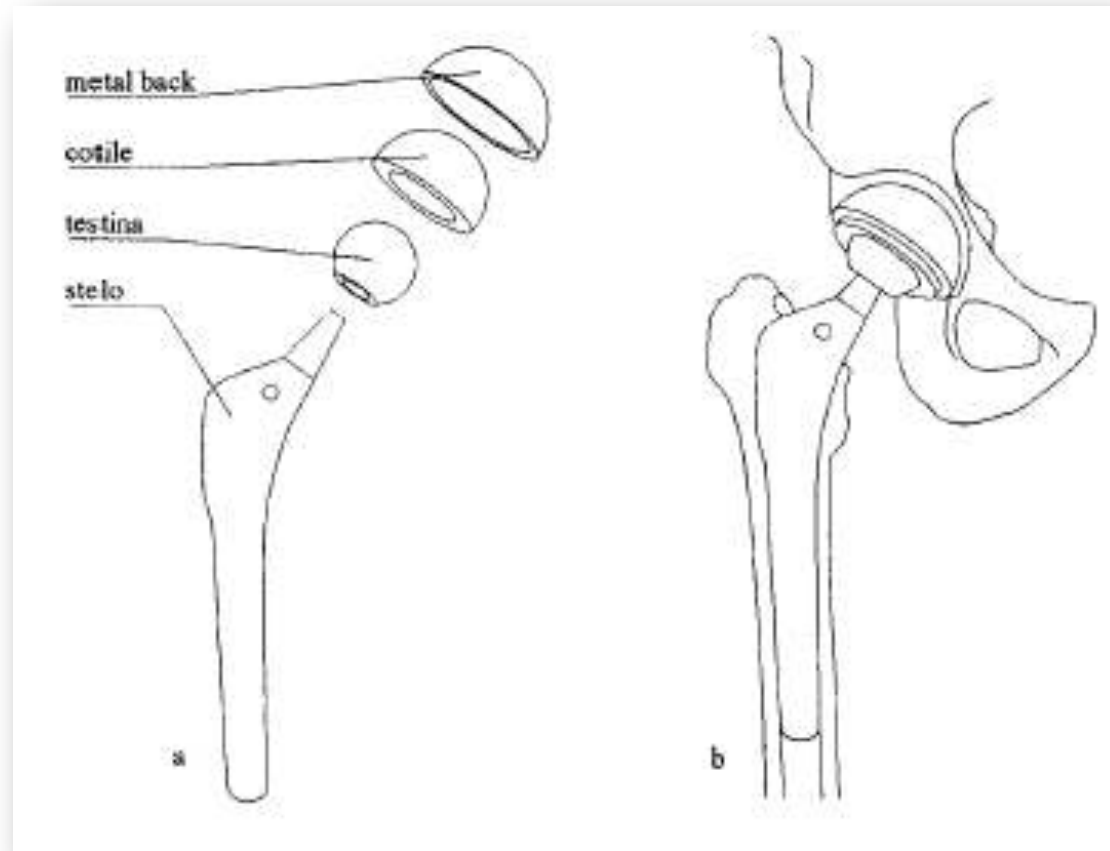
**Che cos'è?**



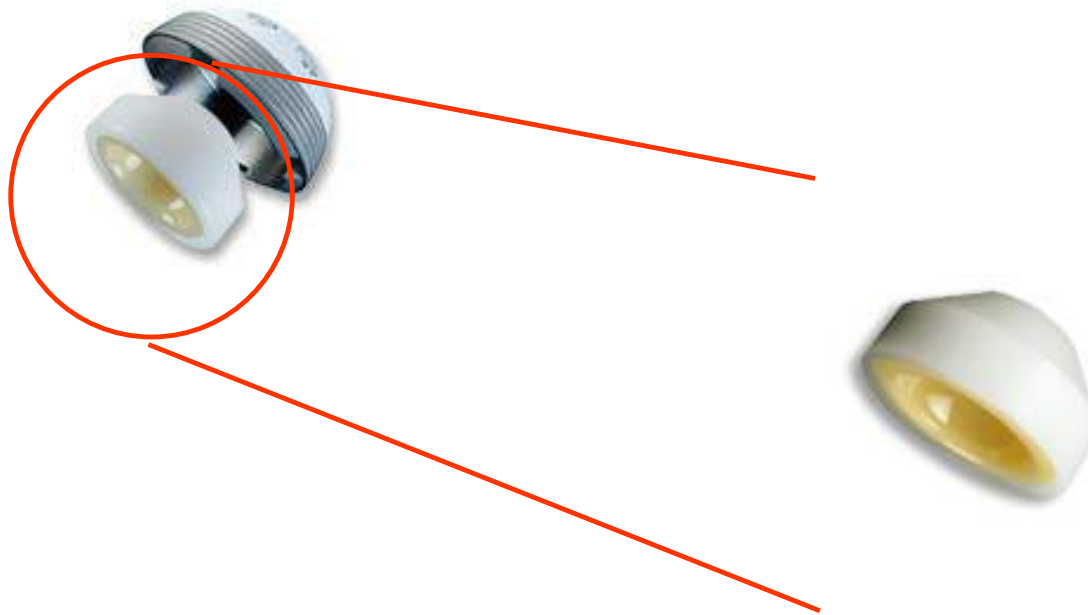
**È ciò che rimane di un  
inserto accoppiato di  
polietilene e ceramica  
in una protesi d'anca**







In questo caso l'inserto cotiloideo era formato da polietilene UHMWPE e ceramica

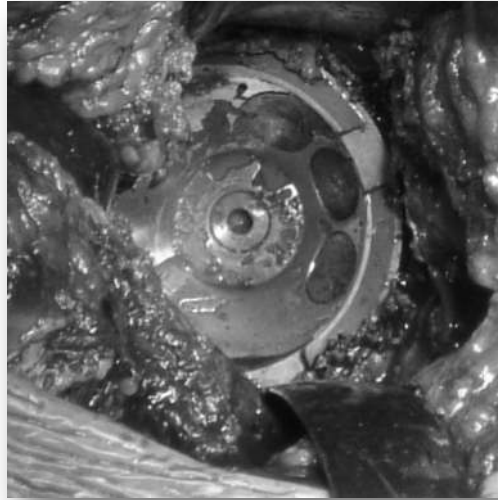




Il paziente, ad un anno di  
distanza dall'intervento di  
sostituzione totale dell'anca,  
non avvertiva sintomi  
particolari;  
solo l'esame radiografico  
ha permesso di sospettare  
ciò che il chirurgo  
ha poi visto con i suoi occhi



Non c'è più la ceramica  
e la testa femorale “balla” nel polietilene



Il metal back non è danneggiato ma è  
presente materiale fibroso



# **E la ceramica dell'inserto?**



Questo è il pezzo  
più grande, circa  
metà ...



... l'altra metà è stata frammentata in pezzi più piccoli,  
che sono stati “attaccati” dall’organismo e ricoperti da  
tessuti fibrosi

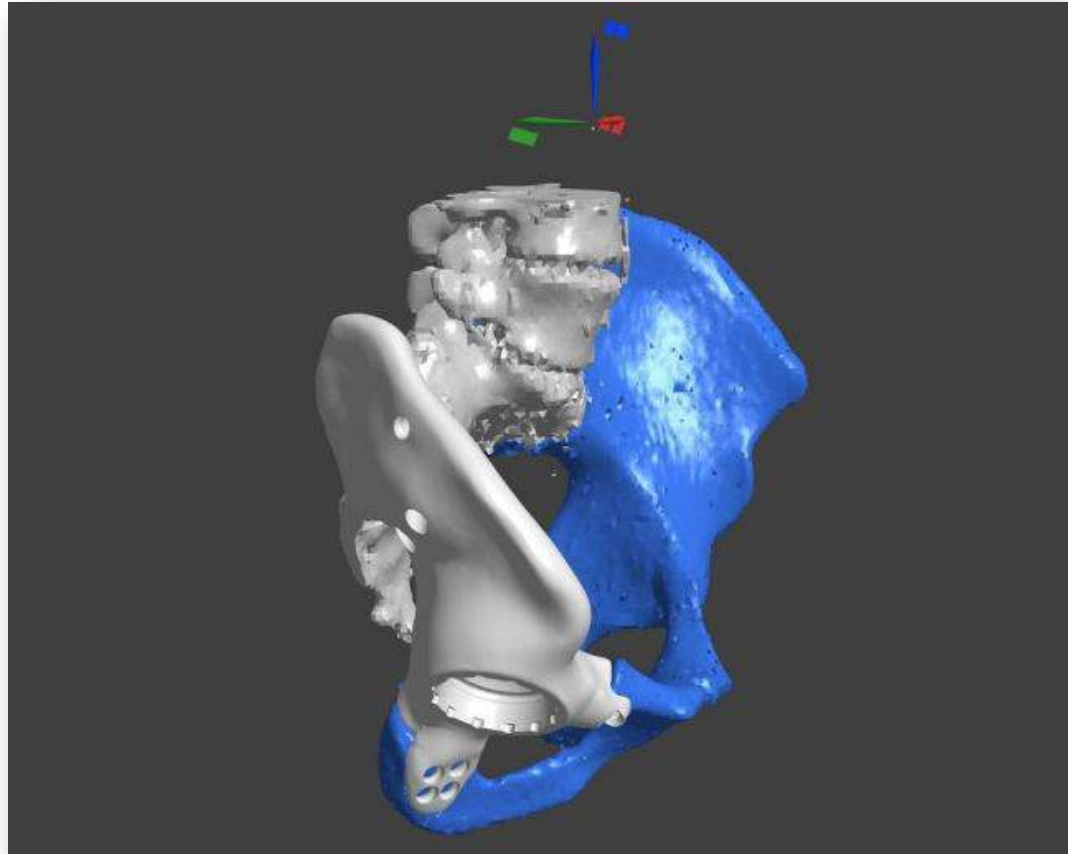


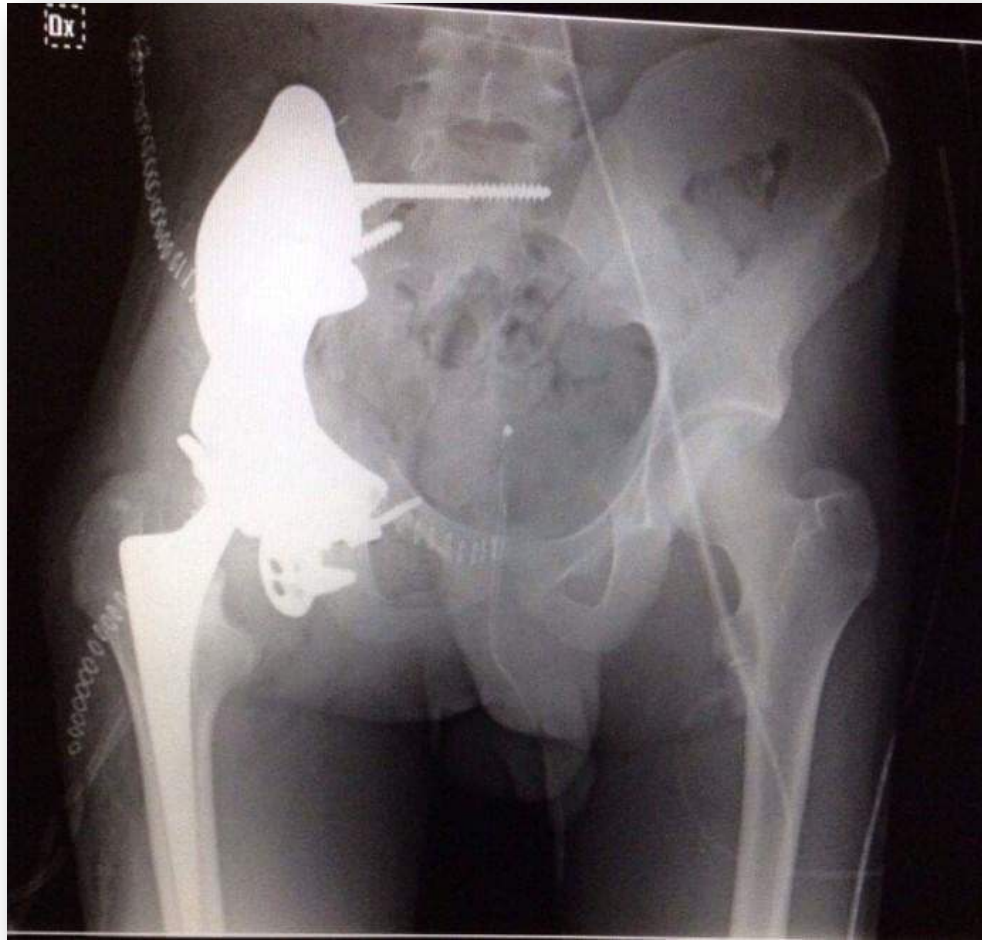
Che cos'è?

Protesi artificiale - semibacino e anca - realizzata in titanio e tantalio (quest'ultimo materiale "lega" bene con le ossa umane) impiantata su un diciottenne torinese malato di tumore osseo all'ospedale Cto della Città della Salute di Torino (febbraio 2015)

L'intervento, durato dodici ore, è il primo al mondo di questo genere ed è frutto della collaborazione fra tre diverse équipes della Città della Salute

La protesi arriva dagli Usa: è stata realizzata sulla base di un calco ricavato da una Tac ad altissima definizione

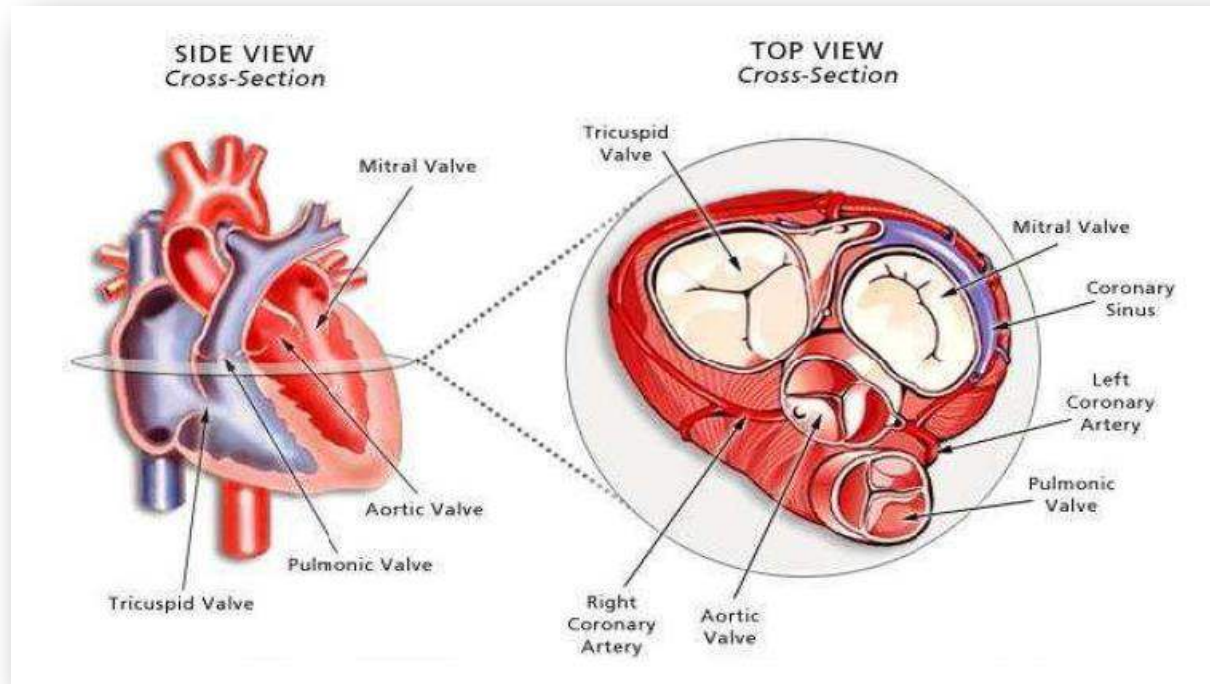




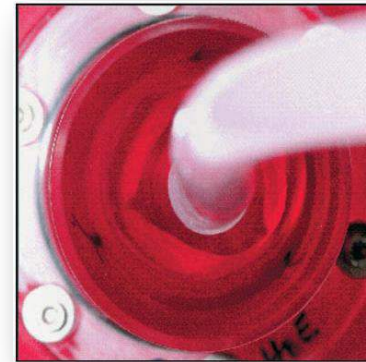
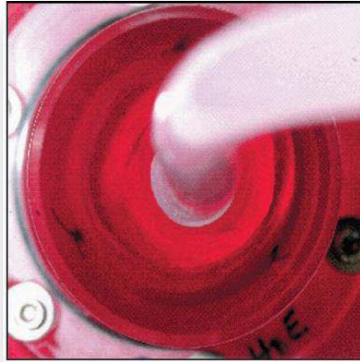


**Che cos'è?**

È una valvola cardiaca ricostruita con le tecniche di ingegneria tissutale



La valvola protesica biologica è stata riseminata con MSCs dopo 14 giorni di trattamento *in vitro* con un bioreattore a flusso pulsatile

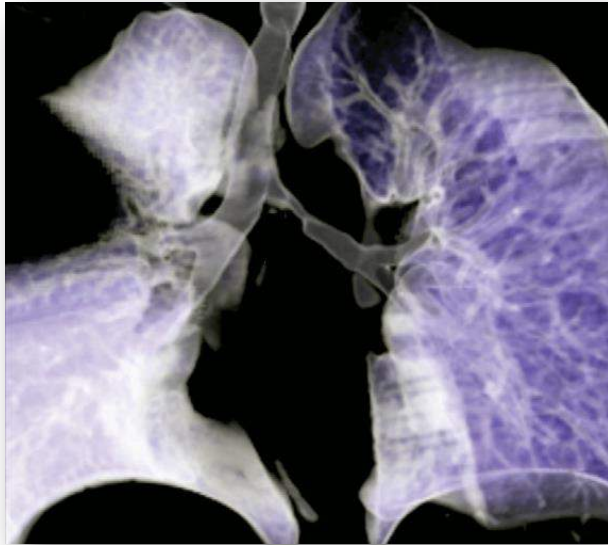






**Che cos'è?**

È un costrutto ingegnerizzato, ottenuto *in vitro* a partire dall'organo di un cadavere, per sostituire il tratto stenotico del bronco extra-polmonare sinistro di una giovane paziente per la quale ogni altro approccio terapeutico era risultato inefficace



L'immagine CT evidenzia la stenosi del tratto di trachea

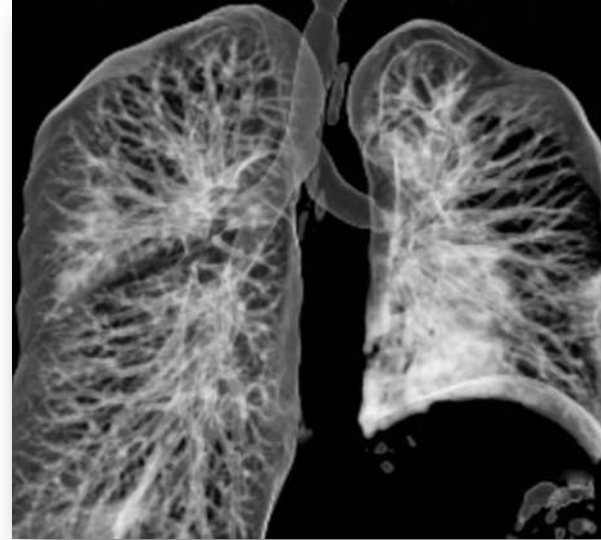
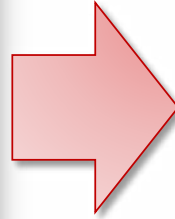
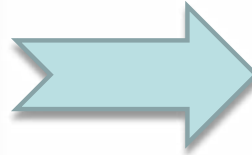


Immagine CT dopo l'intervento chirurgico: la funzionalità del bronco è stata ripristinata



**Che cos'è?**

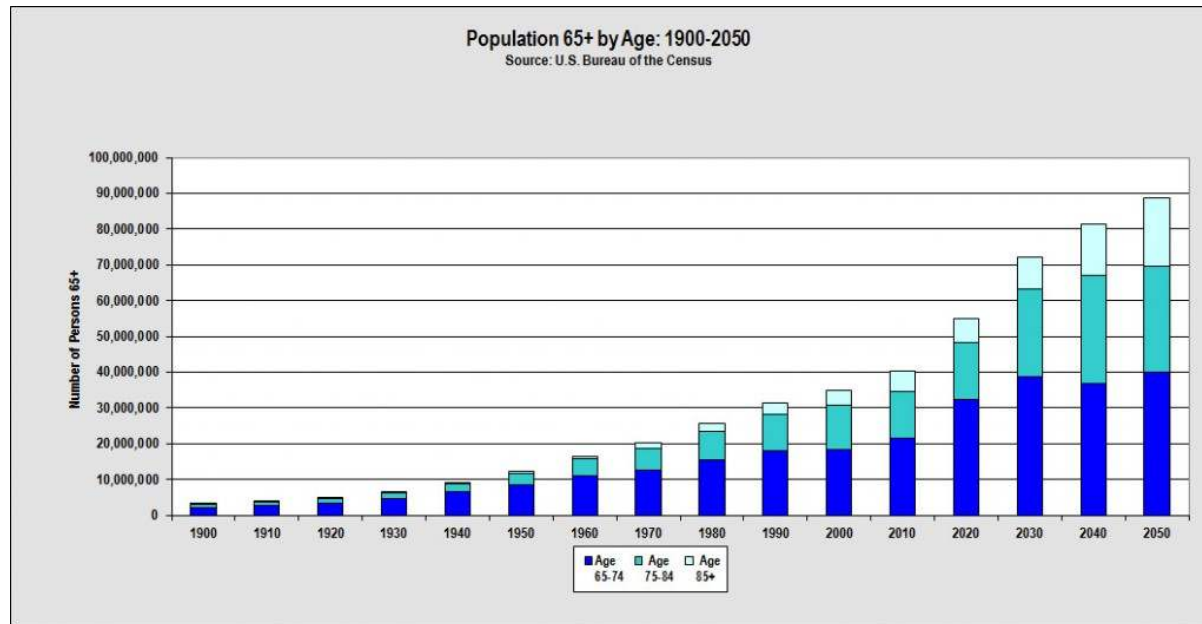
Si tratta di un cuore di ratto sottoposto a decellularizzazione, per ricavarne uno “scaffold” da ripopolare con cellule autologhe

Si vuole “rigenerare” un organo intero!





# Perché la popolazione invecchia!





## **Agli inizi dello scorso secolo:**

Aspettativa di vita: 58 anni

Cause di decesso prevalenti: malattie infettive (influenza, polmonite, tubercolosi)

## **Dagli anni '40 (prima generazione di antibiotici) fino agli anni '90:**

Aspettativa di vita: 78 anni

Cause di decesso prevalenti: patologie legate allo stile di vita (malattie cardiovascolari, tumori, ...)

## **Entro il 2050:**

- Progressivo declino della popolazione tra 0 e 25 anni
- Aumento della popolazione anziana (oltre i 65 anni)

**La medicina dovrà tenere conto delle nuove necessità di carattere sociale volte al miglioramento della qualità della vita: gli impianti biomedicali avranno crescente importanza e dovranno garantire prestazioni sempre migliori**

## **Mercato mondiale dei biomateriali**

- 25.5 miliardi di dollari nel 2008
- > 28 miliardi di dollari nel 2009
- 58.1 miliardi di dollari nel 2014

## **Mercati locali**

USA: 22.8 miliardi di dollari per il 2014 (crescita 13.6%)

Europa: 17.7 miliardi di dollari per il 2014 (crescita 14.6%)

Asia: crescita del 18.2%

# **ALCUNE DEFINIZIONI**

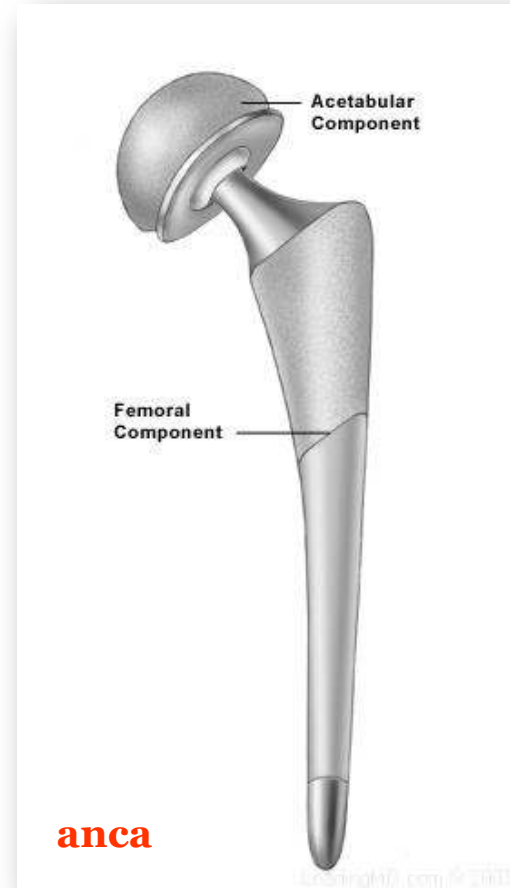
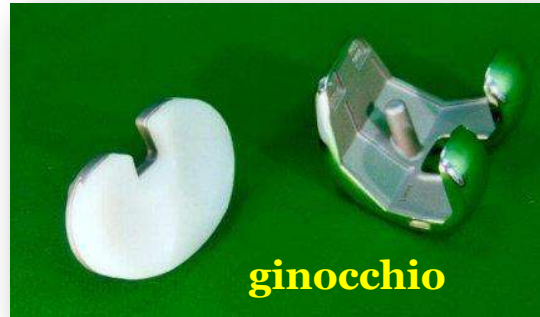
Sono indicati come **biomateriali** quei particolari materiali che, per una serie di importanti proprietà, vengono comunemente utilizzati per la costruzione di dispositivi medici (ad esempio, protesi, impianti endossei, tessuti ed organi artificiali)

La medicina e la chirurgia fanno ricorso in maniera crescente a materiali estranei all'organismo al fine di porre rimedio, in via provvisoria o definitiva, al deficit di una funzione fisiologica

Tali materiali hanno la capacità di sostituire parzialmente o completamente le funzioni di un organismo vivente; devono possedere perciò il requisito fondamentale della **biocompatibilità**, vale a dire non devono interagire in maniera dannosa con l'organismo (almeno)



Naturalmente i biomateriali non comprendono solamente i dispositivi destinati ad essere impiantati nel corpo umano (protesi articolari, vascolari, valvolari, mammarie e osteosintetiche), ma anche materiali che hanno un contatto con tessuti della mucosa (lenti a contatto e dispositivi intrauterini) oppure destinati a trattare il sangue (rene artificiale); sono compresi in questa classificazione anche i sistemi che consentono il rilascio controllato dei farmaci







**protesi mammaria**



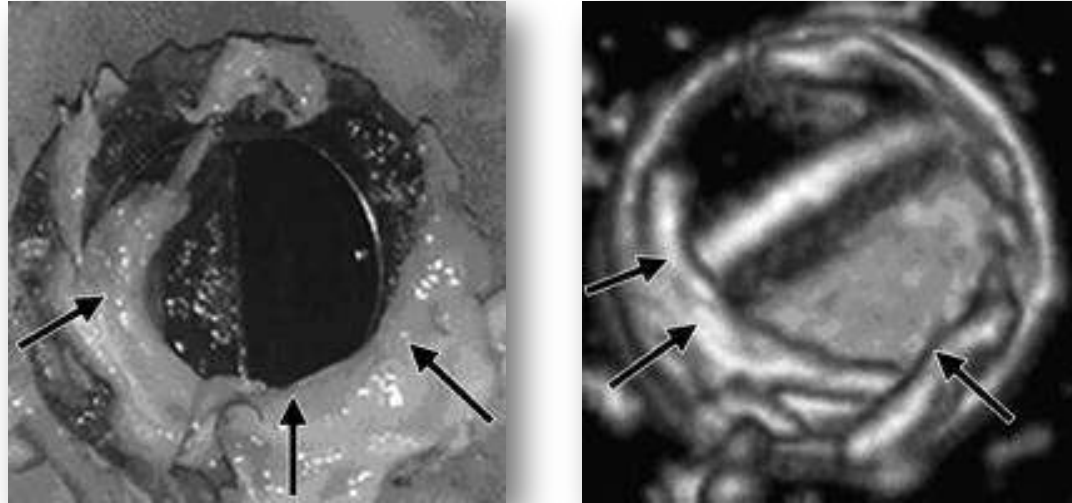
**placca**

**valvola cardiaca**





esempi di protesi bileaflet

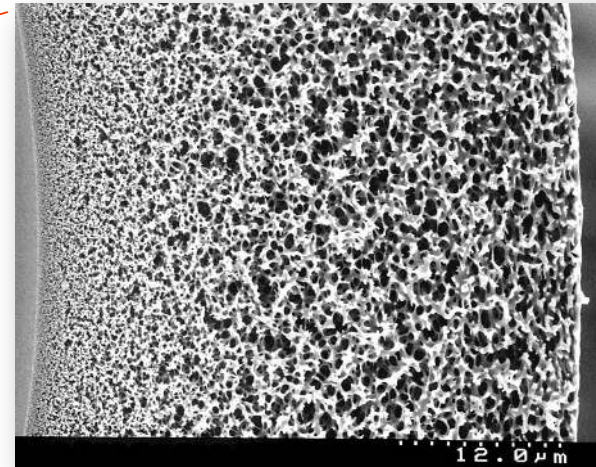


esempi di trombosi valvolare



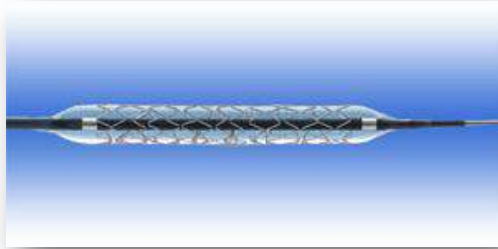
protesi mammarie e capsula fibrotica

## filtro per emodialisi

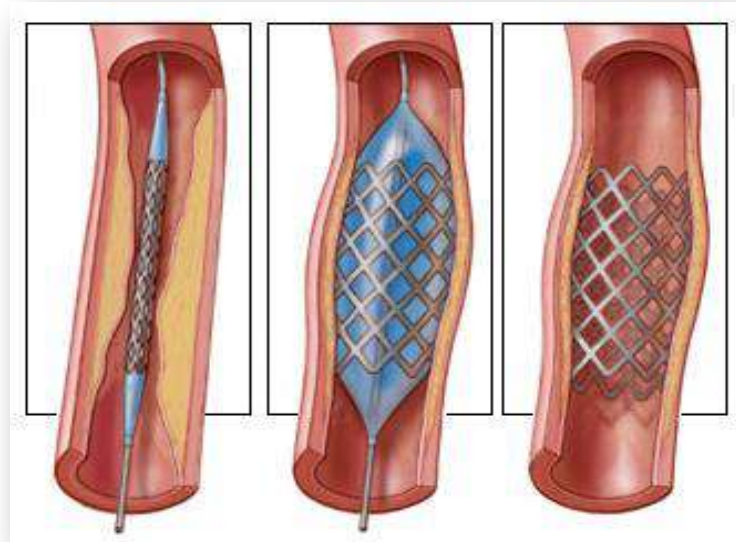
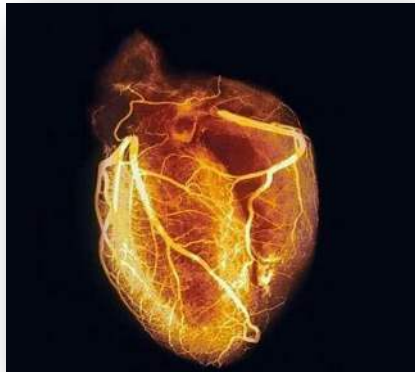


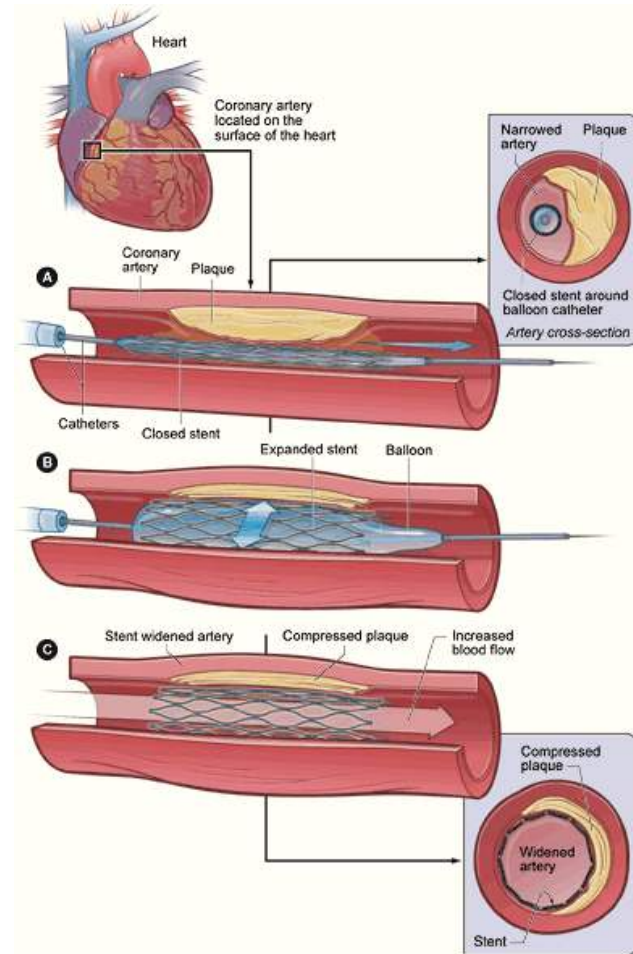
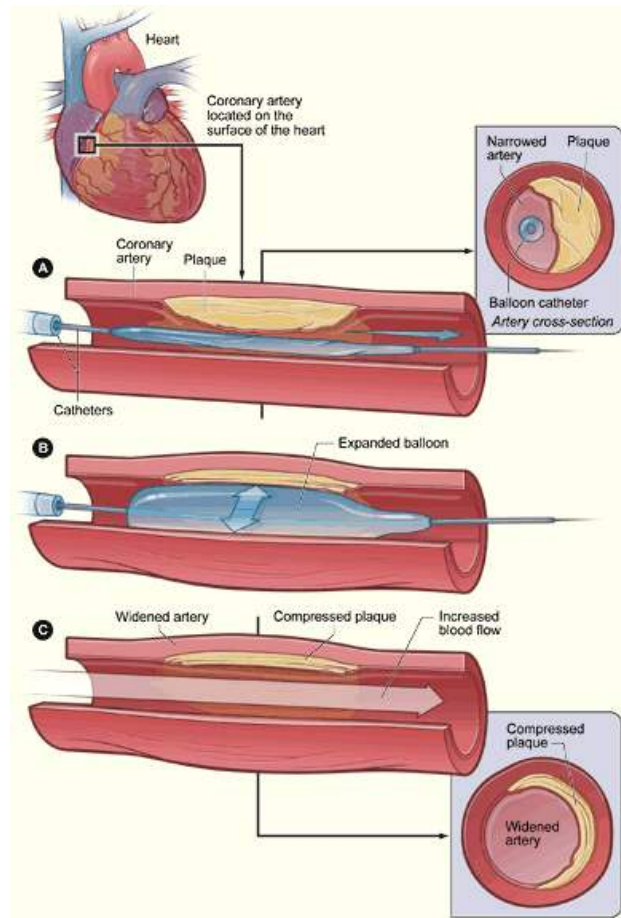






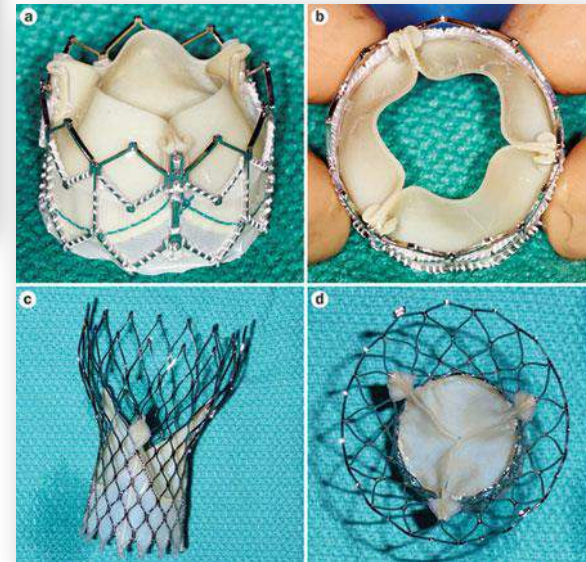
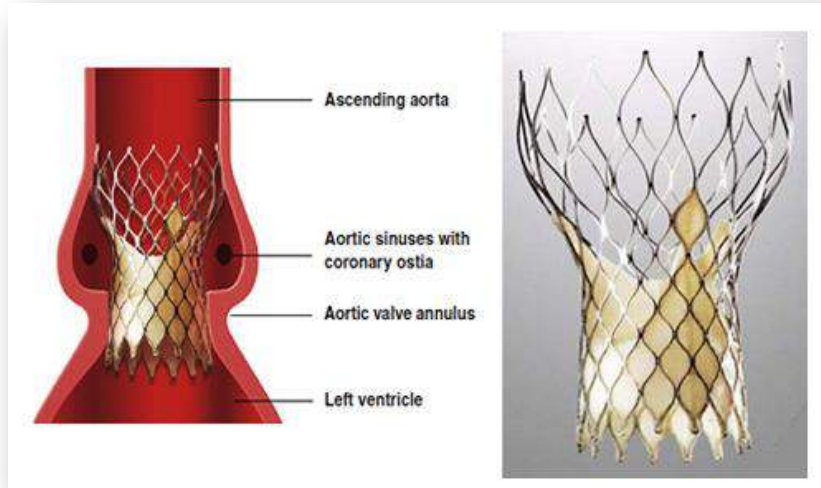
## cateteri e stent per angioplastica



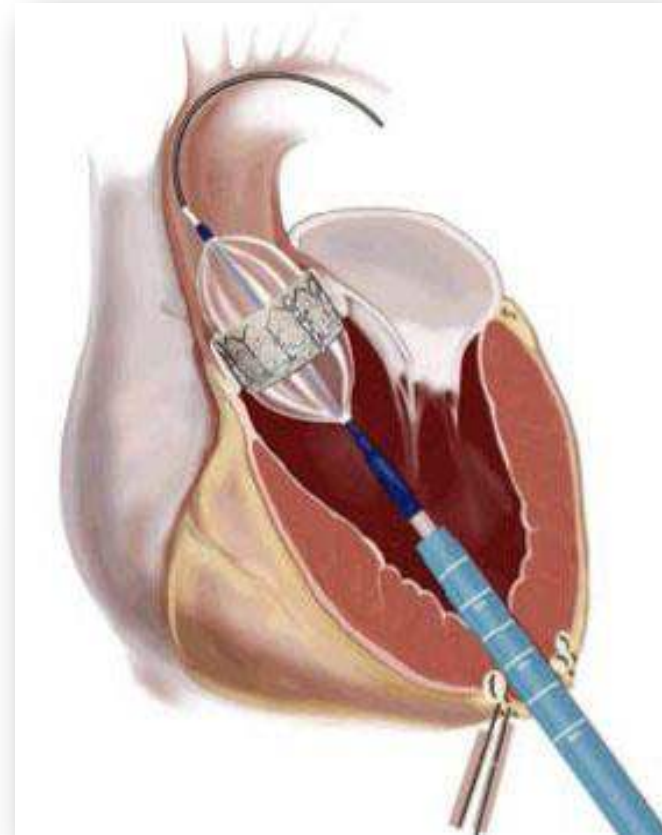
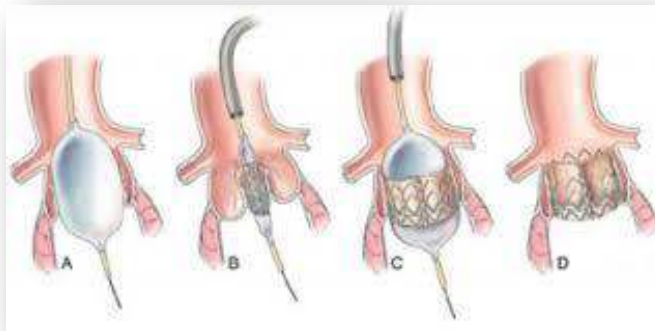
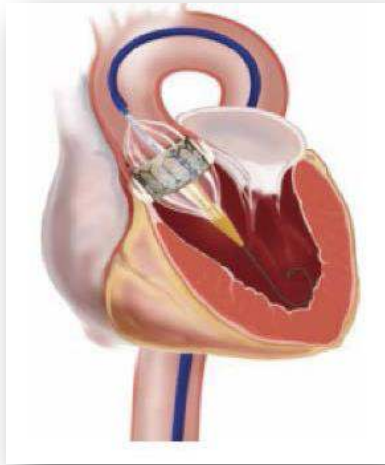


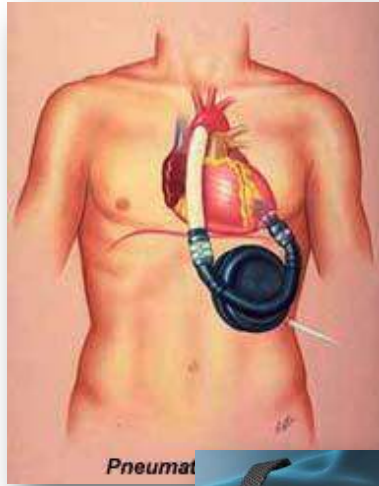


# Valvole cardiache transcutanee



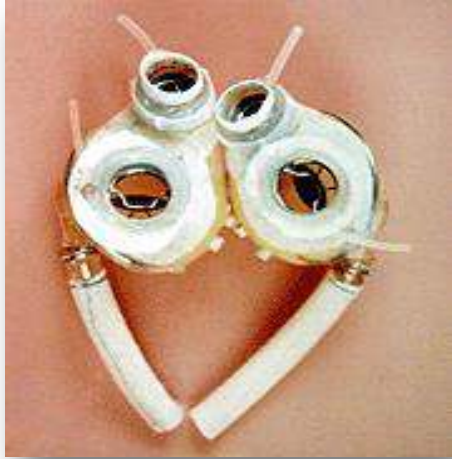
## Valvole cardiache transcutanee



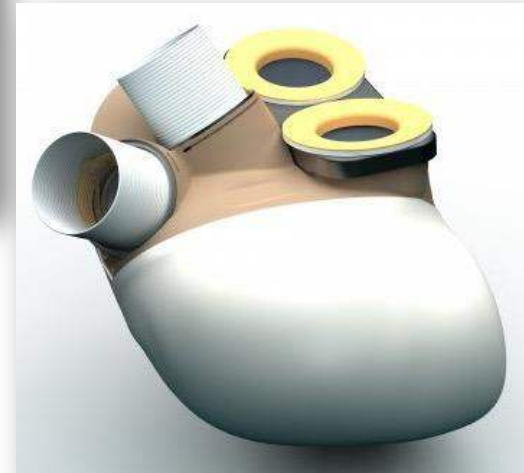
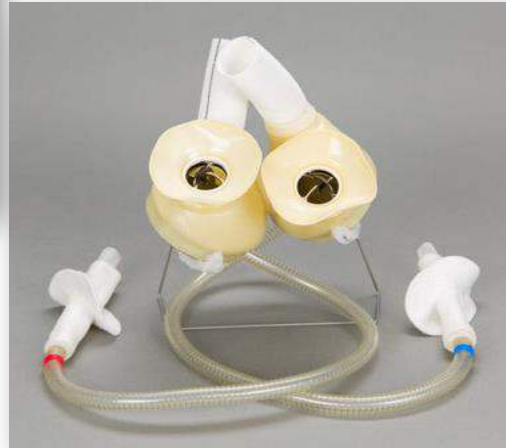


## dispositivi di assistenza ventricolare (VAD)





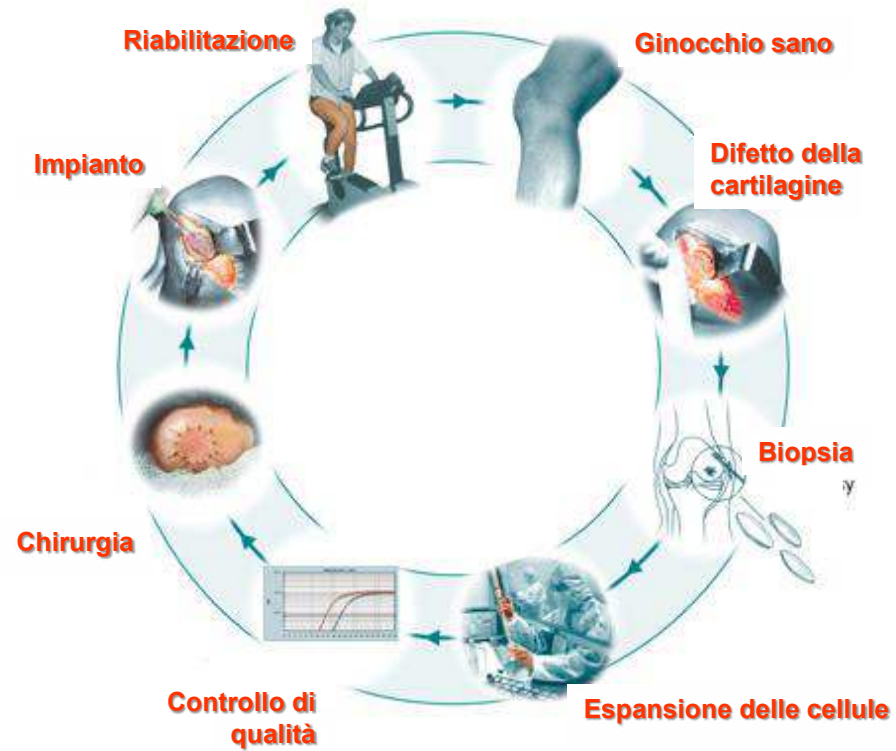
## **cuore totale artificiale (TAH)**



Per la verità, la ricerca nel settore dei biomateriali sta oggi evolvendo nella direzione della cosiddetta **“medicina rigenerativa”**

Ciò significa che il biomateriale potrà avere un utilizzo diverso: non più solo legato alla costruzione di dispositivi medici o di tessuti ed organi artificiali per trapianti, ma dedicato alla crescita di tessuti ed organi **a partire da cellule dello stesso paziente**

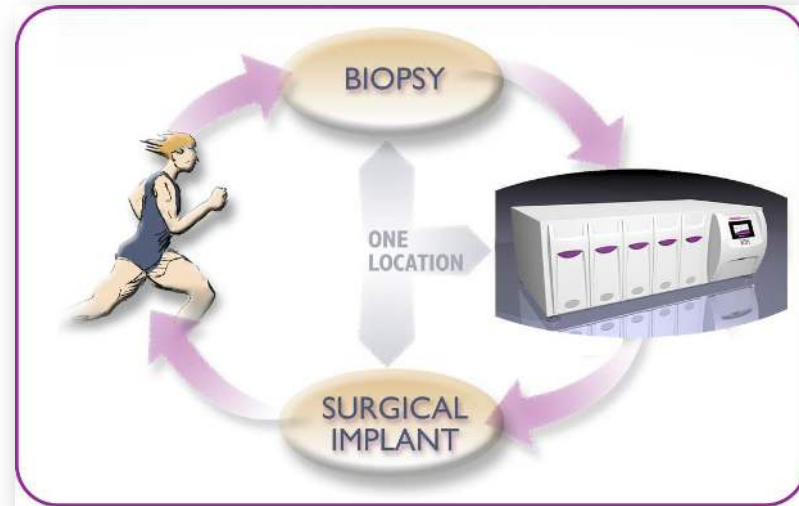




© TiGenix 15/12/2002



L'obiettivo finale di questo approccio è quello di “personalizzare” ogni trattamento terapeutico arrivando ad automatizzare il processo di produzione del tessuto (e in futuro dell'organo) da sostituire





Tutte le applicazioni della **medicina rigenerativa** saranno sviluppate quando si potranno conoscere (e controllare) diversi aspetti tra i quali:

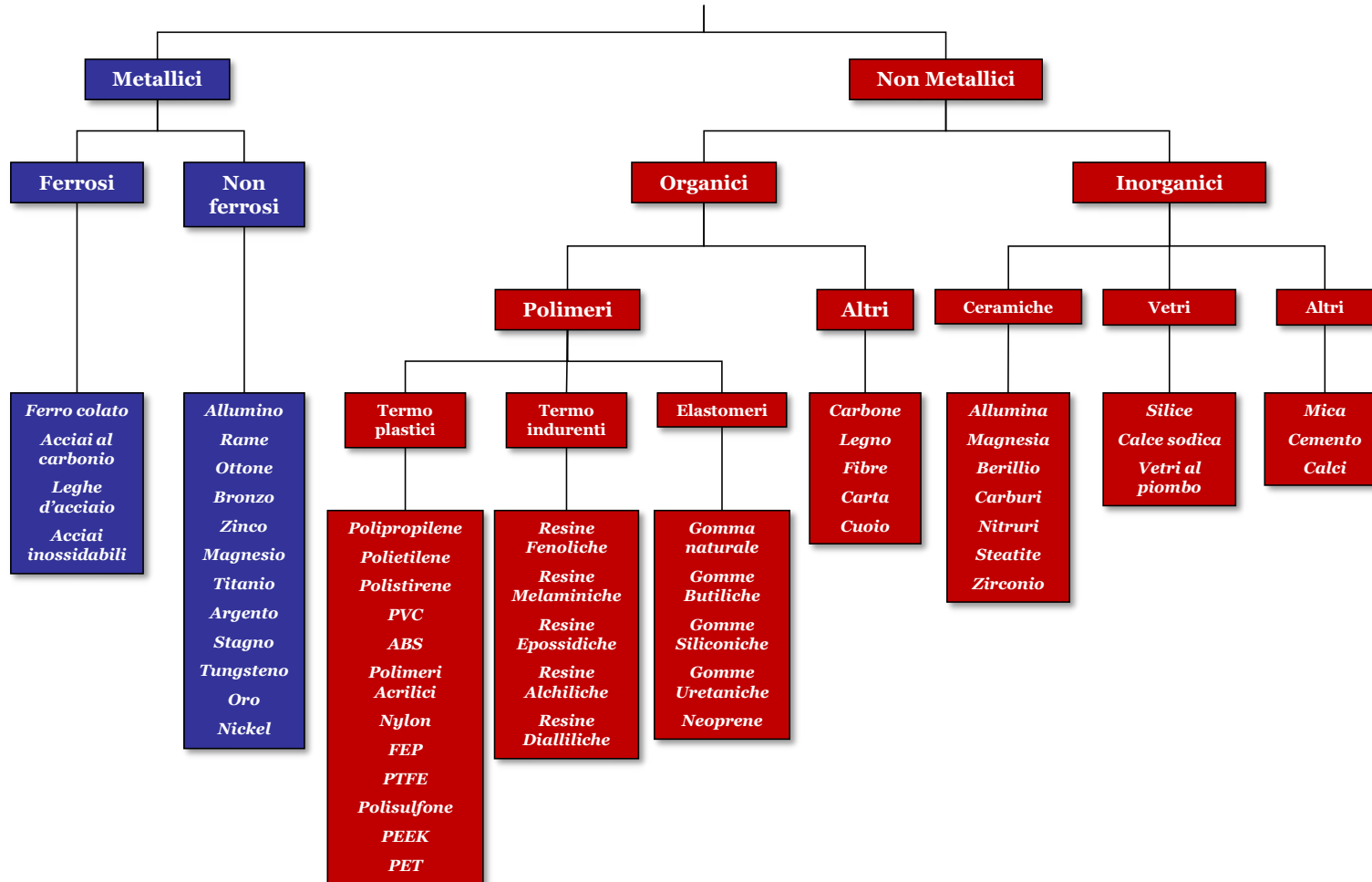
- **proprietà delle cellule e proprietà dei materiali** di supporto;
- **interazioni tra cellule e superficie** dei materiali di supporto;
- **adesione e crescita** delle cellule sulla superficie e all'interno del materiale di supporto;
- **promozione** di adesione/crescita/differenziazione delle cellule mediante l'utilizzo di segnali molecolari specifici;
- **interazioni tra materiali di supporto ed ambiente biologico** (biocompatibilità, biodegradabilità, etc.)

# INTRODUZIONE

Si definisce **materiale** una **sostanza fisica**, generalmente solida, manipolata e/o usata dall'uomo per la realizzazione di specifici manufatti, non soggetti a significative trasformazioni durante l'uso

In base a questa definizione, molte sostanze, pur importanti dal punto di vista industriale ed applicativo, come ad esempio, i materiali grezzi dell'industria chimica, gli alimenti, i farmaci, i carburanti, non vengono considerate in tale ambito

# MATERIALI



# **COSA SONO I BIOMATERIALI?**

## Una prima definizione

*The 6<sup>th</sup> Annual International Biomaterial Symposium, 1974*

“**Biomateriale** è una sostanza inerte, sia nei confronti dell’organismo che dal punto di vista farmacologico, progettata per essere impiantata o incorporata in un sistema vivente”

## Un'altra definizione

*Consensus Conference on the Clinical Application  
of Biomaterials, National Health Institutes, Bethesda, USA,  
1984*

**“Biomateriale** è ogni sostanza o combinazione di sostanze di origine sintetica o naturale, diversa da un farmaco, che può essere impiegata per qualsiasi periodo di tempo da sola o come parte di un sistema, che tratta, aumenta o sostituisce un qualsiasi tessuto organo o funzione del corpo”

° farmaco è una sostanza esogena, organica o inorganica, naturale o sintetica, capace di indurre modificazioni funzionali in un organismo vivente, positivamente o negativamente, attraverso un'azione fisica, chimica o fisico-chimica

## **... ancora una definizione**

*Società Europea dei Biomateriali, Chester, UK, 1986*

**“Biomateriale** è una sostanza non vivente utilizzata nella fabbricazione di un dispositivo medico che ha in qualche punto un’interfaccia con un tessuto vivente”



## Una definizione pratica ed attuale ...

I biomateriali sono i materiali in diretto contatto con i fluidi biologici

## ... ed una funzionale

**I biomateriali sono speciali materiali** che operano **in intimo contatto con i tessuti viventi**, minimizzando le eventuali reazioni avverse o di rigetto da parte dell'organismo

UN CONCETTO  
FONDAMENTALE:  
**BIOCOMPATIBILITÀ**  
BIOCOMPATIBILITÀ

La **biocompatibilità** di un materiale consiste nella caratteristica di **stabilire interazioni non sfavorevoli** con i sistemi viventi con i quali viene in contatto

La **biocompatibilità** è un **requisito fondamentale**, legato alla necessità di migliorare e/o ripristinare una determinata funzione biologica, **senza interferire o interagire in modo dannoso** con le attività fisiologiche

# **A COSA SERVONO I BIOMATERIALI?**

## **Utilizzo pratico dei biomateriali**

I biomateriali servono per costruire dispositivi e impianti biomedici, specificamente progettati per esplicare determinate funzioni nell'organismo

## Alcuni esempi

- **Dispositivi ortopedici:** protesi di ginocchio, protesi d'anca, impianti spinali, sistemi di fissaggio osseo
- **Impianti cardiaci:** valvole artificiali, pacemakers
- **Impianti per tessuti molli:** protesi mammarie, collagene iniettabile
- **Impianti dentali:** sostituzione di denti, radici, tessuto osseo nella cavità orale

## **I biomateriali servono anche per...**

- Ferri ed attrezzature chirurgiche
- Costruzione di biomacchine e organi bioartificiali
- Dispositivi impiantabili per il rilascio controllato di farmaci

## **Attualità dei biomateriali**

L'iniziale interesse accademico per i biomateriali, ha dato origine negli ultimi trent'anni ad un settore tecnologico avanzato che coinvolge in modo sinergico la ricerca e l'industria

La domanda di protesi per la sostituzione di organi e sistemi logorati da malattie, da traumi, ma soprattutto dall'uso, è in continua crescita, con ripercussioni di carattere sociale, tecnologico, economico



## Qualche dato

L'uso di materiali estranei all'organismo in odontoiatria, ortopedia e nelle più diverse applicazioni chirurgiche, è ormai diventato pratica comune in tutto il mondo

Gli interventi di protesi d'anca e l'innesto di valvole cardiache artificiali sono sempre più attuali; nei soli Stati Uniti, oltre **10 milioni di persone** sono portatori di protesi o di impianti medicali di una certa importanza

**In Italia, si stimano in circa 2 milioni i portatori di protesi valvolari cardiache meccaniche**

## **I tessuti biologici come biomateriali**

L'irrompere sulla scena dell'ingegneria tessutale rende attuale l'utilizzo di tessuti ingegnerizzati come sostituti di pelle, cartilagine, osso, vasi sanguigni ed anche di tessuto nervoso

# BIOMATERIALI TRADIZIONALI ED INNOVATIVI

Sino dai tempi più remoti, la necessità ha indotto il medico ad utilizzare i materiali più disparati, in circostanze spesso drammatiche per le condizioni fisiche del paziente e per l'ambiente operatorio

Medici Egiziani, Greci, e poi Romani, usavano spesso fibre vegetali e materiali di derivazione animale per cucire le ferite; le prime protesi artificiali erano modellate in legno, con risultati sorprendenti

L'uso dei metalli è molto più recente: risale alla guerra civile americana il caso, divenuto classico, di un chiodo da carpentiere in ferro usato, sul campo, per fissare la frattura del femore di un soldato



Mummia egiziana di 3000 anni fa:  
alluce in legno

Dagli inizi del secolo scorso, i metalli hanno cominciato ad essere usati comunemente in odontoiatria; in seguito, la disponibilità degli acciai inossidabili e delle leghe, resistenti alla corrosione, ha reso possibile la fabbricazione di protesi di tutti i tipi; in cascata, sono stati usati i materiali polimerici più diversi, i ceramici ed i compositi

È importante sottolineare che il medico ha spesso utilizzato per le protesi i materiali che l'industria, mano a mano, rendeva disponibili, ma che non erano specificamente progettati per usi biomedicali

I primi cuori artificiali contenevano materiali polimerici messi a punto per la fabbricazione delle calze da donna

Il primo materiale usato per fabbricare protesi mammarie è stato un materiale polimerico largamente utilizzato per la fabbricazione di materassi

La crescente domanda per le diverse applicazioni biomedicali ha stimolato la realizzazione di materiali specificatamente progettati tenendo conto dei complessi meccanismi che regolano le interazioni tra materiali e tessuti biologici

Questi materiali innovativi sono denominati **biomateriali** “**intelligenti**” o, anche, **biomimetici**



# **BIOMATERIALI ED AMBIENTE BIOLOGICO**

L'interazione dei biomateriali con l'organismo è a due vie:

- ❑ ogni materiale impiantato **provoca** una reazione nell'organismo
- ❑ allo stesso tempo **subisce** l'attacco da parte dell'organismo

## **La risposta dell'organismo** **Nessun materiale è del tutto inerte in ambiente biologico**

Le risposte dell'organismo dipendono dalla natura, dalle caratteristiche e dalla localizzazione del materiale stesso, e dallo stato di salute del ricevente

Gli eventuali fenomeni di integrazione tra tessuto e materiale innestato sono strettamente correlati alle proprietà superficiali dell'impianto

# **CLASSIFICAZIONE DEI BIOMATERIALI**

In base agli effetti  
prodotti sul materiale

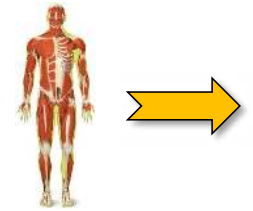
- **Biostabili**
- **Biodegradabili**

In base agli effetti  
sull'organismo

- **Biotossici**
- **Bioattivi**
- **Bioinerti**
- **Bioriassorbibili**

In base alla natura  
chimica

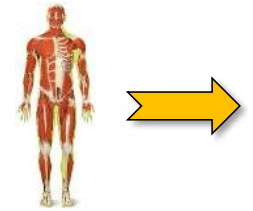
- **Polimerici**
- **Metallici**
- **Ceramici**
- **Compositi**
- **di derivazione  
biologica**



## **Materiali biostabili**

Vengono definiti biostabili i materiali che, una volta impiantati, non subiscono sostanziali trasformazioni chimiche e/o fisiche nel tempo

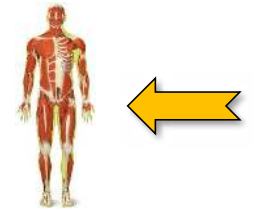
(➔ presentano alcune affinità con i materiali bioinerti)



## **Materiali biodegradabili**

Vengono definiti biodegradabili i materiali che, una volta impiantati, subiscono sostanziali trasformazioni chimiche e/o fisiche che li portano a scomparire nel tempo

(→ presentano alcune affinità con i materiali biorassorbibili)

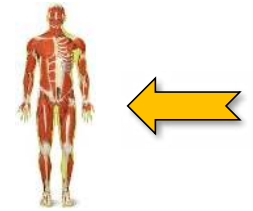


## Materiali biotossici

I materiali **biotossici** provocano una reazione avversa da parte del tessuto biologico a causa di processi di tipo chimico e/o galvanico

Appartengono a questa classe alcune leghe a base di nichel, cadmio, vanadio e altri elementi tossici, alcuni acciai, carburi e metilmetacrilati

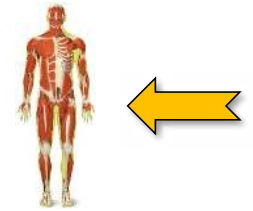




## Materiali bioinerti

I materiali **bioinerti** sono stabili dal punto di vista chimico-fisico e presentano interazioni minime con i tessuti circostanti: consentono una buona coesistenza tra organismo e impianto

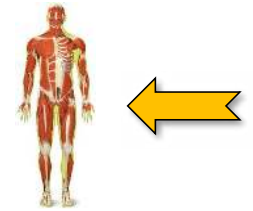
Appartengono a questa classe gli ossidi di tantalio, titanio, alluminio e zirconio, il polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE)



## Materiali bioattivi

I materiali **bioattivi** favoriscono le interazioni dirette di tipo biochimico con il tessuto biologico, che può crescere sulla superficie del materiale stesso: ciò permette l'instaurarsi di un solido legame dal punto di vista meccanico tra il tessuto naturale e l'impianto protesico

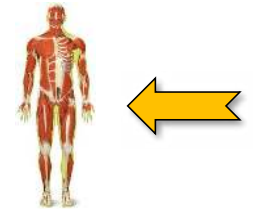
Tipici esempi di materiali bioattivi sono alcuni materiali ceramici, come l'idrossiapatite ed i biovetri



## **Materiali bioriassorbibili (1)**

Questi materiali subiscono una progressiva degradazione all'interno del sistema biologico, senza che questo provochi reazioni di rigetto o effetti tossici

Appartengono a questa classe i fosfati di calcio come il fosfato tricalcico e l'idrossiapatite porosa, alcuni biovetri



## Materiali bioriassorbibili (2)

I materiali **bioriassorbibili** possono essere anche **bioattivi** (p. es., i copolimeri acido lattico/acido glicolico) e vengono gradualmente rimpiazzati dal tessuto biologico

Per queste loro caratteristiche, sono particolarmente utili nel caso in cui la protesi sostitutiva debba occupare uno spazio limitato; vengono anche usati per il rilascio controllato di farmaci

# ALCUNE CONSIDERAZIONI SU **BIOMATERIALI** ED IMPIANTI

Alcuni tra i principali inconvenienti relativi ai dispositivi biomedici ed agli impianti, dipendono strettamente dalla natura chimico-fisica del biomateriale e possono essere ricondotti a problemi di:

- **biocompatibilità**
- **usura/durata**
- **contaminazione batterica**
- **mobilizzazione asettica**

## **Usura**

Il normale uso della protesi di giuntura comporta la ciclica articolazione della testa (metallica o ceramica) nella cavità ospitante (materiale polimerico)

Le notevoli forze di contatto localizzate all'interfaccia tra la sfera e la cavità corrispondente, provocano un danno progressivo: dalla superficie del polimero si distaccano fibrille che, a loro volta vengono frantumate, dando luogo alla formazione di microscopici frammenti



Radiografia di una protesi d'anca prima della revisione per la sostituzione della componente in UHMWPE ormai usurata

La posizione della testa femorale non è più centrata a causa dell'eccentricità della componente in UHMWPE





Eccentricità dell'inserto cotiloideo per effetto dell'usura



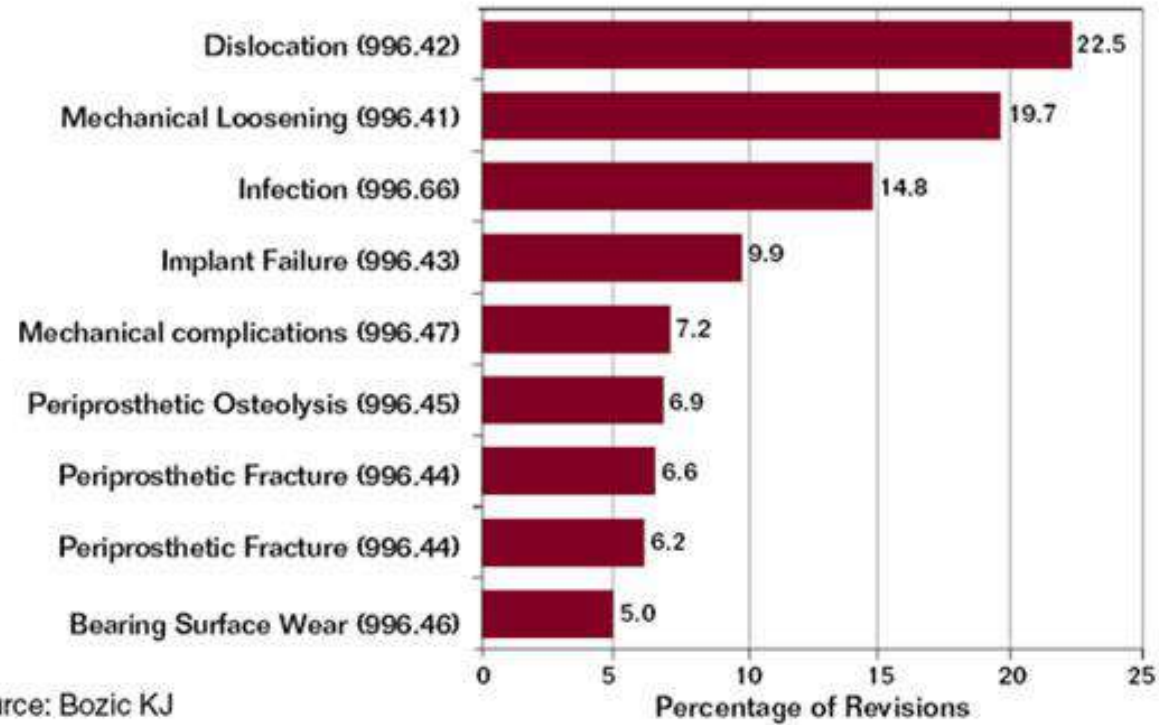
Radiografia di una protesi  
d'anca dopo la revisione: la  
posizione della testina  
femorale è centrata nella  
componente nuova in  
UHMWPE

## **Durata**

La vita media di una protesi articolare artificiale è di circa 8-12 anni: purtroppo la durata si riduce per le persone più giovani ed attive

Le protesi usurate debbono essere rimosse e sostituite con un nuovo impianto (revisione)

### The most common causes of THA revision in the United States 2005-2006



## **Crescita batterica sui biomateriali**

La carica batterica presente sulle protesi prima dell'impianto può essere eliminata (sterilizzazione), mentre la crescita batterica sulle protesi dopo l'impianto rappresenta un problema critico

I batteri, data la loro capacità di aderire ai tessuti, formano complesse strutture multistrato, denominate **biofilm**, che agiscono come vere e proprie barriere chimico-fisiche capaci di proteggere i batteri localizzati al loro interno dall'attacco degli antibiotici

La formazione di biofilm batterici sui biomateriali impiantati rappresenta un grave problema per tubi endotracheali, cateteri intravenosi ed urinari, lenti a contatto e per gli impianti protesici in generale; uno dei contaminanti più comuni è lo *Staphylococcus epidermis*

La contaminazione batterica è la causa più comune delle infezioni acute e delle infezioni croniche; la formazione di biofilm batterici può anche essere causa di infezioni irreversibili che obbligano alla **rimozione** della protesi o dell'impianto

Si possono riconoscere tre tipi di infezione associati agli impianti:

**1 - infezione immediata superficiale:** ha luogo sulla (o vicino alla) pelle e può essere causata dai batteri che normalmente popolano la pelle o l'ambiente esterno

**2 – infezione immediata in profondità:** tende ad avvenire poco dopo le procedure chirurgiche invasive e sembra essere dovuta ai batteri inavvertitamente trasferiti dalla pelle o dall'ambiente esterno

**3 - infezione ritardata in profondità:** ha luogo a mesi (o anni) di distanza dall'intervento chirurgico che pure non ha dato precedenti problemi; può essere imputata ad una comparsa ritardata della contaminazione che è stata effettivamente prodotta nel corso dell'intervento, ma che si sviluppa lentamente

Può anche essere il risultato di batteri che erano presenti in un altro sito anatomico e che, una volta entrati nel flusso sanguigno, hanno colonizzato il nuovo sito



Le infezioni ritardate sono un grosso problema in molte procedure di impianto, non perché abbiano luogo frequentemente, ma perché è assai difficile trattarle

La rimozione di suture infette è facile; la rimozione di una valvola cardiaca o di una protesi d'anca con nuovi materiali è molto più complicata

L'applicazione locale di antibiotici è il rimedio per trattare le infezioni superficiali; si ricorre a blandi antibiotici sistemici anche per la cura di infezioni immediate, quando i batteri non abbiano ancora avuto tempo di sviluppare colonie estese



Immagine di valvola cardiaca meccanica quasi completamente occlusa per la presenza di un fungo

## **La “mobilizzazione asettica” dell’impianto**

Non associata a fenomeni infettivi, è dovuta a cause prevalentemente meccaniche

L’usura provoca la delaminazione del materiale polimerico con formazione di miliardi di piccolissime particelle di polimero che diffondono nel liquido sinoviale e nei tessuti circostanti

Il sistema immunitario tenta inutilmente di digerire le particelle estranee liberando enzimi che, con il tempo, possono provocare la morte delle cellule del tessuto osseo adiacente

La progressiva osteolisi è causa della mobilitazione meccanica dell'impianto che, alla fine, deve essere sostituito



Evidenza di lesioni osteolitiche del femore a seguito di un primo intervento sostituzione totale dell'anca



Radiografia post-operatoria: la protesi è ben inserita nel canale e ben fissata



Radiografia a 10 settimane dall'intervento: l'impianto è ben ancorato nella sede e vi è evidenza di rigenerazione ossea attorno alla lesioni osteolitiche del femore

## **Un esempio classico: le protesi mandibolari**

Un esempio classico, che illustra l'importanza della scelta e dell'ingegnerizzazione dei biomateriali usati per le prestazioni dell'impianto, è rappresentato dalle protesi sostitutive dell'articolazione temporo-mandibolare

