

# Biomateriali e Nanoscienze

## AA 2022 / 2023

**Pietro Favia**

Dipartimento di Chimica, Università di Bari

tel: 080 5443430

e-mail: [pietro.favia@uniba.it](mailto:pietro.favia@uniba.it)

[www.uniba.it/it/docenti/favia-pietro](http://www.uniba.it/it/docenti/favia-pietro)

**Roberto Gristina**

Istituto CNR di Nanotecnologie NANOTEC  
c/o Dipartimento di Chimica, Università di Bari

Roberto Romano

Simona Sebastiano

Francesco Napoletano

Chiara Federica De Palma

Monica Squicciarini

Melissa Sardano

Serena Spadone

[r.romano30@studenti.uniba.it](mailto:r.romano30@studenti.uniba.it)

[s.sebastiano2@studenti.uniba.it](mailto:s.sebastiano2@studenti.uniba.it)

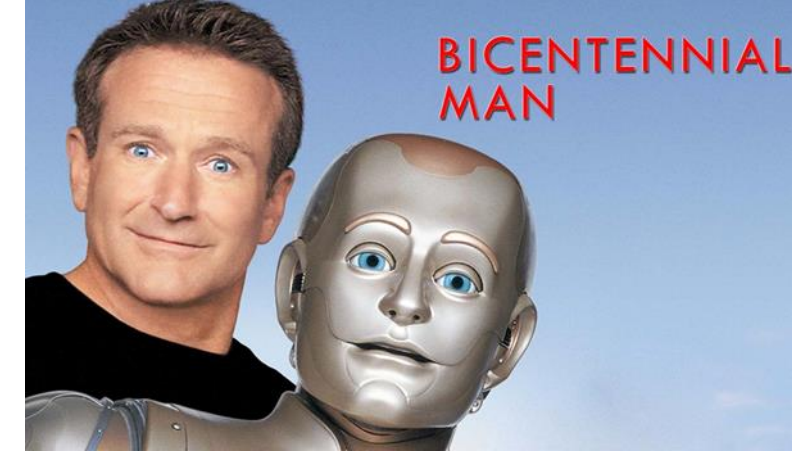
[f.napoletano8@studenti.uniba.it](mailto:f.napoletano8@studenti.uniba.it)

[c.depalma20@studenti.uniba.it](mailto:c.depalma20@studenti.uniba.it)

[m.squicciarini13@studenti.uniba.it](mailto:m.squicciarini13@studenti.uniba.it)

[m.sardano2@studenti.uniba.it](mailto:m.sardano2@studenti.uniba.it)

[s.spadone3@studenti.uniba.it](mailto:s.spadone3@studenti.uniba.it)



**Bicentennial Man (1999), Touchstone Pictures *da una storia di Isaac Asimov***

Un **biomateriale** è un materiale che si interfaccia bene con i sistemi biologici, siano essi tessuti viventi, microrganismi o organismi, **per svolgere una o più funzioni**.

si parla di doppia interazione tra il biomateriale e l'organismo ospite: **il biomateriale provoca una risposta biologica dell'organismo, e l'organismo "risponde" ad esso, ...** Le interazioni avvengono a diversi livelli: fisico-chimico, molecolare, cellulare.

L'ambiente operativo di un biomateriale è fisiologico, caratterizzato da attività chimica e da sollecitazioni meccaniche. I biomateriali sono in diretto contatto con i fluidi biologici, ovvero acqua con ioni in soluzione e co-presenza di enzimi, proteine e cellule.

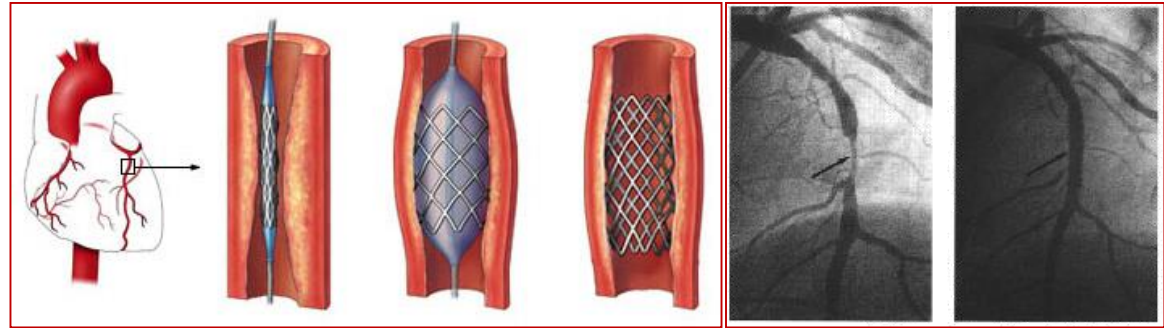
Concetto fondamentale per i biomateriali è quello della **biocompatibilità**, che è l'abilità di un materiale di agire **determinando una appropriata risposta dell'ospite** in una data applicazione.



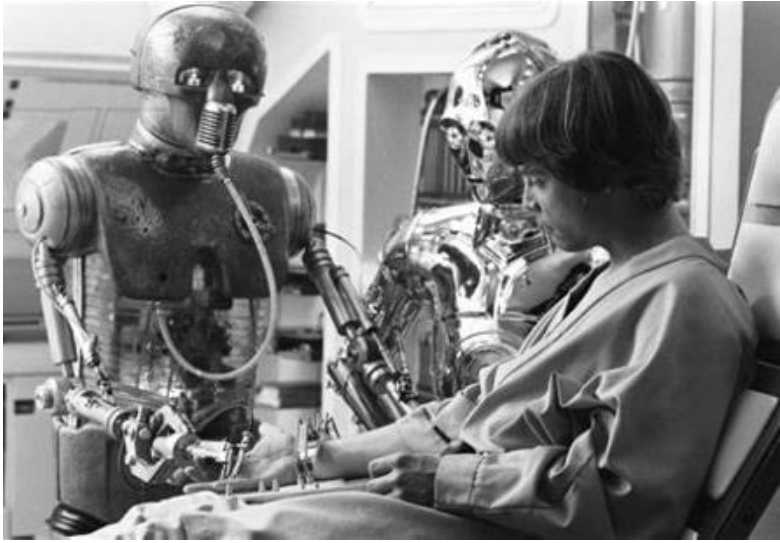




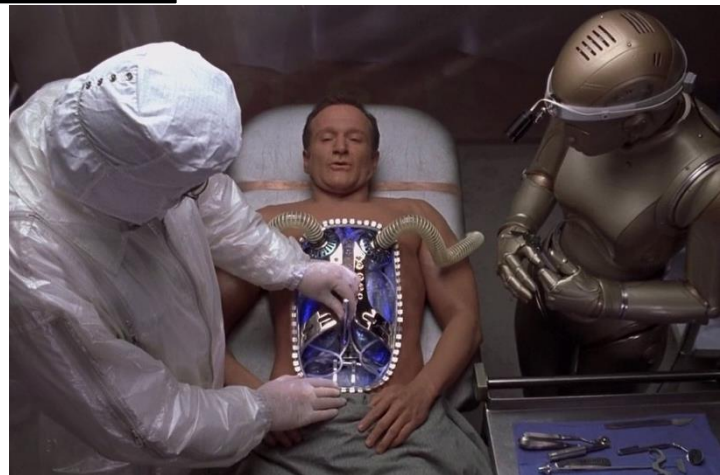
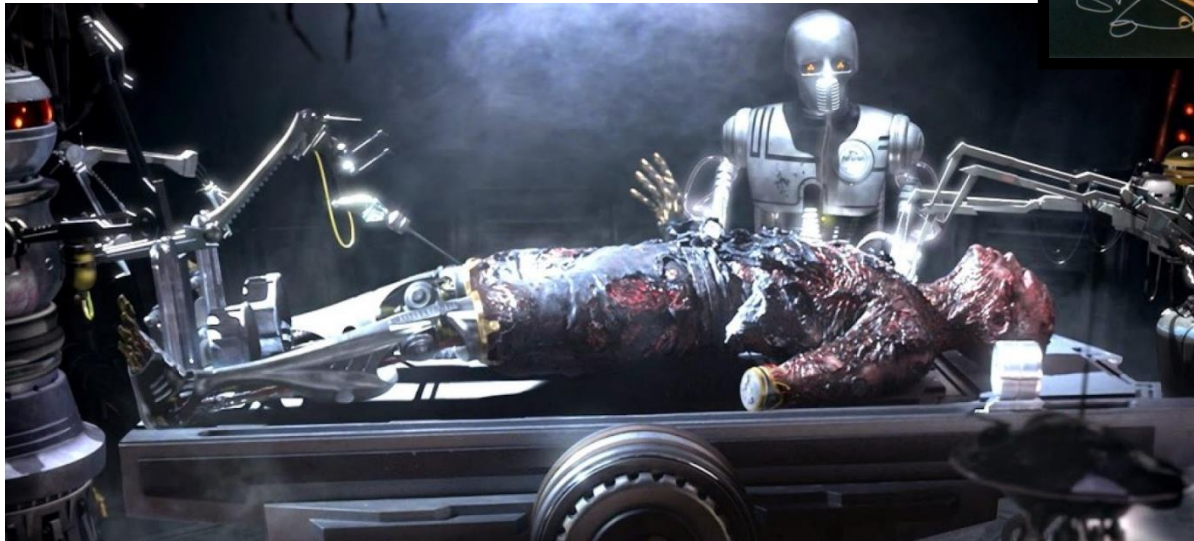
**OGGI**





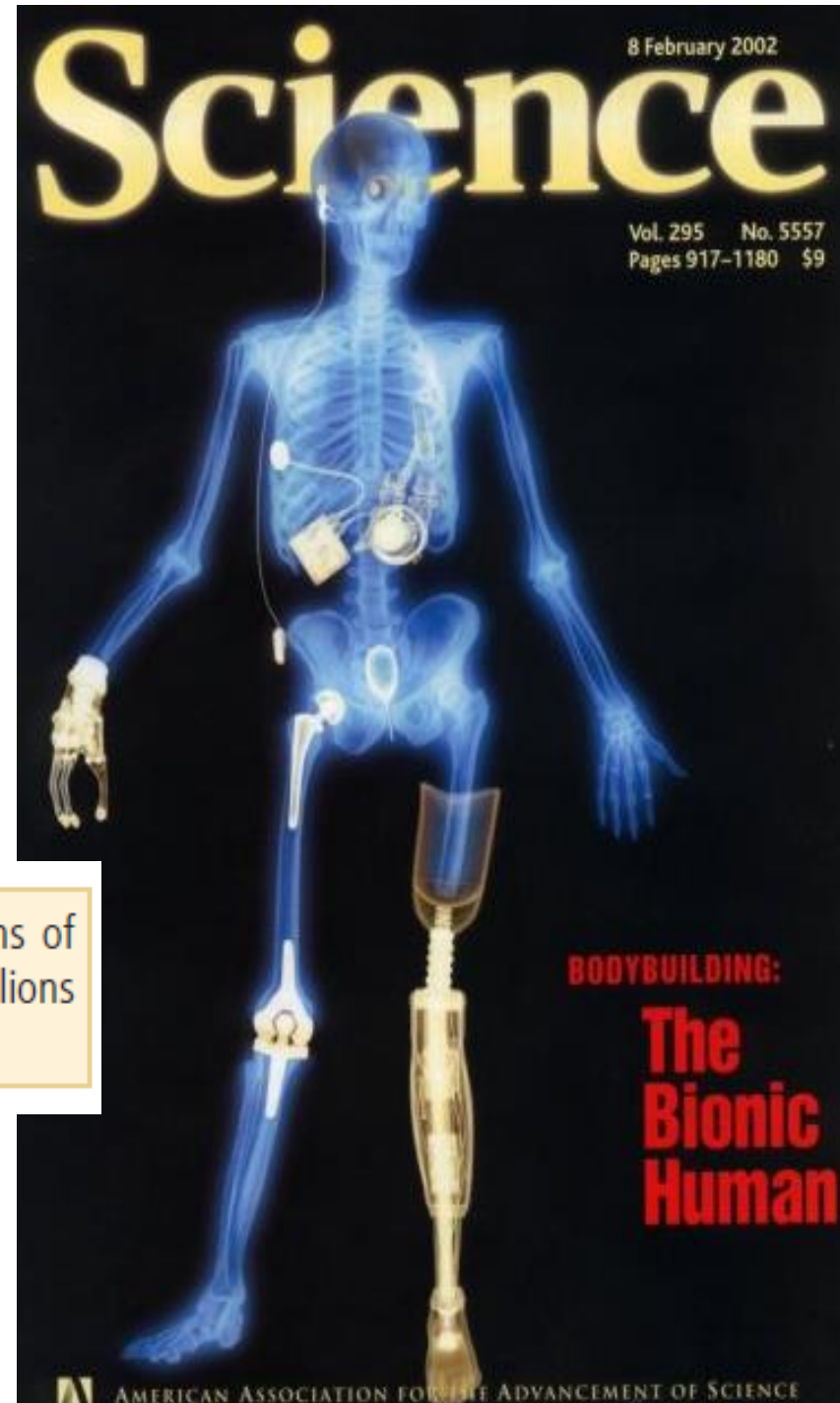


**DOMANI ?**



# I BIOMATERIALI OGGI

The compelling, human side to biomaterials is that millions of lives are saved, and the quality of life is improved for millions more.



The field of biomaterials is some 60–70 years old (or young).

It significantly impacts human health, the economy, and many scientific fields.

Biomaterials and the medical devices comprised of them are now commonly used as prostheses in cardiovascular, orthopedic, dental, ophthalmological, and reconstructive surgery, and in other interventions such as surgical sutures, bioadhesives, and controlled drug release devices.

The compelling, human side to biomaterials is that millions of lives have been saved, and the quality of life improved for millions more, based on devices fabricated from biomaterials.

The biomaterials field has seen accelerating growth since the first medical devices that were based on accepted medical and scientific principles made their way into human usage in the late 1940s and early 1950s. And the growth of the field is ensured, with the aging population, the increasing standard of living in developing countries, and the growing ability to address previously untreatable medical conditions.



Il termine **BIOMATERIALE** include tutti i materiali

**SINTETICI** (metalli, ceramiche, polimeri, compositi, ...) e

**NATURALI** (seta, cotone, collagene, acido ialuronico, ...)

usati in **contatto con sistemi biologici** per:

protesi, pratiche e terapie mediche, colture cellulari in laboratorio,  
test e analisi di laboratorio, dispositivi e strumentazione biomedica, sintesi e  
trattamento di biomolecole, .... e anche in biotecnologie, food processing, piscicoltura, ...

A **biomaterial** is a **non viable** system used in a **medical device**, intended to interact with biological systems (*from: Definitions in Biomaterials, Elsevier, 1987*)

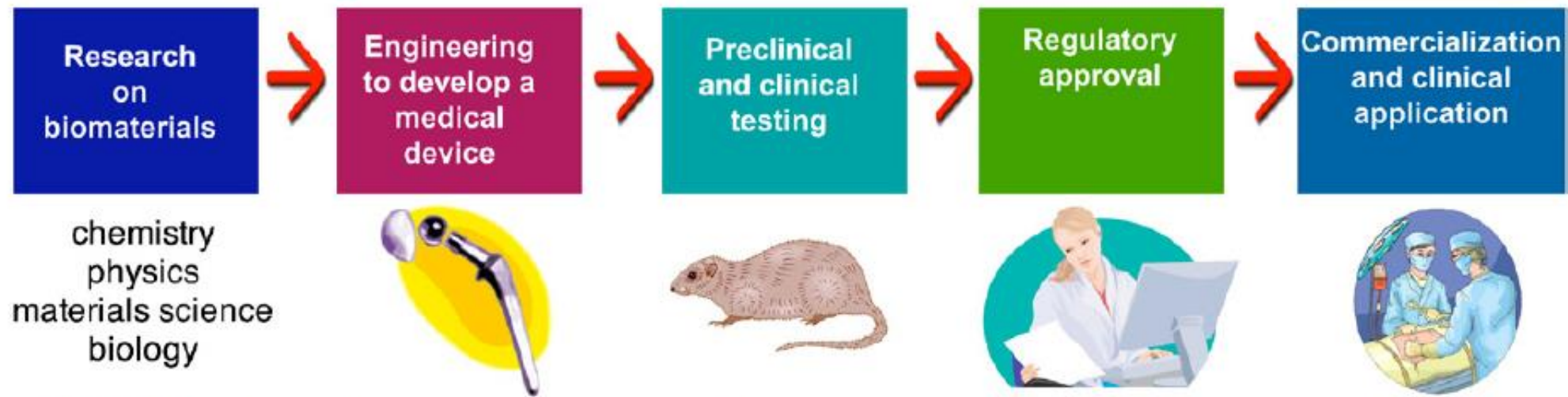
**if the word “medical” is removed, this definition becomes broader and can encompass a wider range of applications. If the word “nonviable” is removed, the definition becomes even more general, and can address many new tissue-engineering and hybrid artificial organ applications where living cells are used**

The common thread in biomaterials is the physical and chemical interactions between complex biological systems and synthetic or modified natural materials.



**Biomaterials Science addresses both therapeutics and diagnostics. It encompasses basic sciences (biology, chemistry, physics), and engineering and medicine. The translation of biomaterials science to clinically important medical devices is dependent on:**

- (1) sound engineering design;**
- (2) testing *in vitro*, in animals and in humans;**
- (3) clinical realities; and**
- (4) the involvement of industry permitting product development and commercialization.**



**FIGURE 1** The path from the basic science of biomaterials, to a medical device, to clinical application.

**TABLE 1 | Key Applications of Synthetic Materials and Modified Natural Materials in Medicine\***

Application	Biomaterials Used	Number/Year – World (or World Market in US\$)
<b>Skeletal system</b>		
Joint replacements (hip, knee, shoulder)	Titanium, stainless steel, polyethylene	2,500,000
Bone fixation plates and screws	Metals, poly(lactic acid) (PLA)	1,500,000
Spine disks and fusion hardware		800,000
Bone cement	Poly(methyl methacrylate)	(\$600M)
Bone defect repair	Calcium phosphates	–
Artificial tendon or ligament	Polyester fibers	–
Dental implant-tooth fixation	Titanium	(\$4B)
<b>Cardiovascular system</b>		
Blood vessel prosthesis	Dacron, expanded Teflon	200,000
Heart valve	Dacron, carbon, metal, treated natural tissue	400,000
Pacemaker	Titanium, polyurethane	600,000
Implantable defibrillator	Titanium, polyurethane	300,000
Stent	Stainless steel, other metals, PLA	1,500,000
Catheter	Teflon, silicone, polyurethane	1B (\$20B)
<b>Organs</b>		
Heart assist device	Polyurethane, titanium, stainless steel	4000
Hemodialysis	Polysulfone, silicone	1,800,000 patients (\$70B)
Blood oxygenator	silicone	1,000,000
Skin substitute	Collagen, cadaver skin, nylon, silicone	(\$1B)
<b>Ophthalmologic</b>		
Contact lens	Acrylate/methacrylate/silicone polymers	150,000,000
Intraocular lens	Acrylate/methacrylate polymers	7,000,000
Corneal bandage lens	hydrogel	–
Glaucoma drain	Silicone, polypropylene	(\$200M)
<b>Other</b>		
Cochlear prosthesis	Platinum, platinum-iridium, silicone	250,000 total users
Breast implant	Silicone	700,000
Hernia mesh	Silicone, polypropylene, Teflon	200,000 (\$4B)
Sutures	PLA, polydioxanone, polypropylene, stainless steel	(\$2B)
Blood bags	Poly(vinyl chloride)	–
Ear tubes (Tympanostomy)	Silicone, Teflon	1,500,000
Intrauterine device (IUD)	Silicone, copper	1,000,000

\*Data compiled from many sources – these numbers should be considered rough estimates that are changing with growing markets and new technologies. Where only US numbers are available, world usage is estimated at approximately 2.5× of US usage.

NOTE: M = millions, B = billions.

# INTERDISCIPLINARIETA'



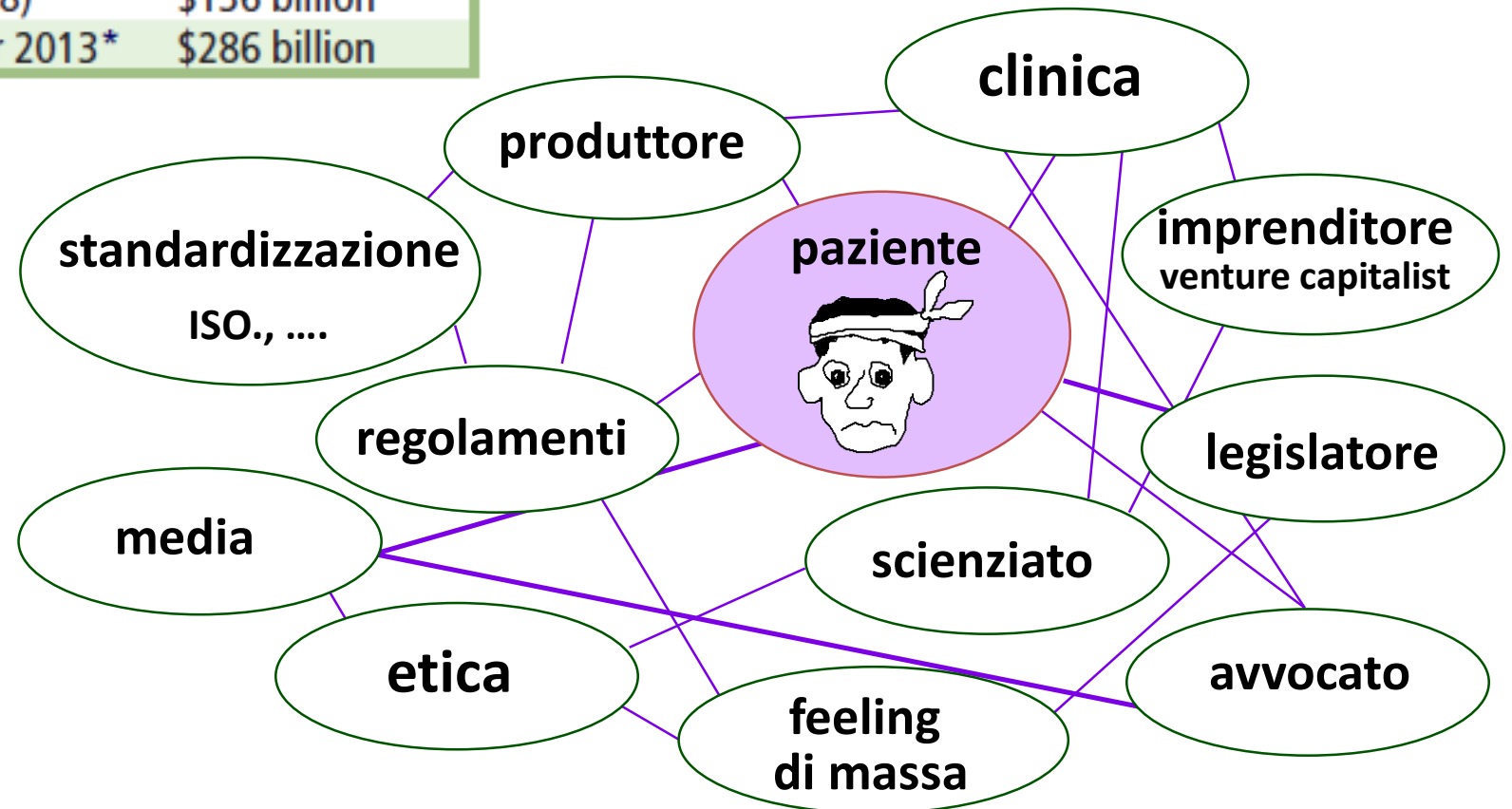


**TABLE 2 The Biomaterials and Healthcare Market: Facts and Figures (Per Year)**

Total US healthcare expenditures (1990)	\$714 billion
Total US healthcare expenditures (2009)	\$2.5 trillion
Total US health research and development expenditure (2009)	\$139 billion
Number of medical device companies in the US	12,000
Jobs in the US medical device industry (2008)	425,000
Sales by US medical device industry (2008)	\$136 billion
World medical device market forecast for 2013*	\$286 billion

\*Source: Medical Market Fact Book 2008.

## BIOMATERIALI: i protagonisti



# Contenuti del corso

1. ASPETTI GENERALI. Definizione di materiali biocompatibili. Classi di biomateriali. Storia dei biomateriali. Panoramica sulle applicazioni dei biomateriali. Problemi legati alla progettazione di dispositivi medici. Biocompatibilità.

2. PROPRIETA' DEI MATERIALI. Proprietà massive dei materiali. Proprietà superficiali dei materiali. Tecniche di caratterizzazione chimico-fisica e morfologica dei materiali.

3. CLASSI DI BIOMATERIALI. Metalli. Ceramiche. Polimeri artificiali. Polimeri naturali

4. MODIFICAZIONE SUPERFICIALE DEI BIOMATERIALI E LORO CARATTERIZZAZIONE CHIMICO-FISICA

5. INTERAZIONE CELLULA-MATERIALE E TESSUTO-MATERIALE. Meccanismi d'adesione cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare. I concetti di recettore e ligando nell'interazione cellula/matrice extracellulare. Integrine Interazione cellula-biomateriale. Interazione proteine-superficie biomateriali. Ingegnerizzazione dei biomateriali e concetto di biomimesi. Reazioni dell'organismo all'impianto di materiali estranei. Il processo di Infiammazione. La Foreign Body Reaction. Materiali Biodegradabili ed uso nell'Ingegneria tissutale. Esempi di Ingegneria Tissutale.

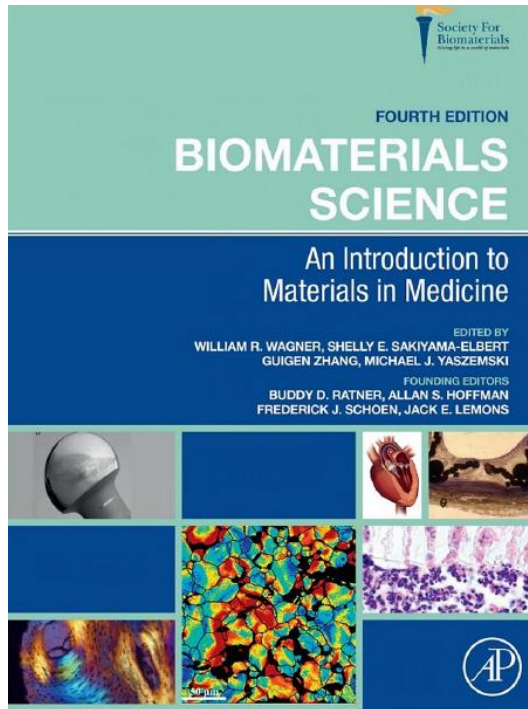
6. VALUTAZIONE DELLA CITOCOMPATIBILITA'. Valutazione *in vitro* della compatibilità cellulare. Conta cellulare. Metodi di fissazione cellulare. Colorazione con Coomassie Blue. Acquisizione immagini dal microscopio tramite macchina fotografica. Analisi Image J. Significatività statistica.

7. APPLICAZIONI DEI BIOMATERIALI IN MEDICINA

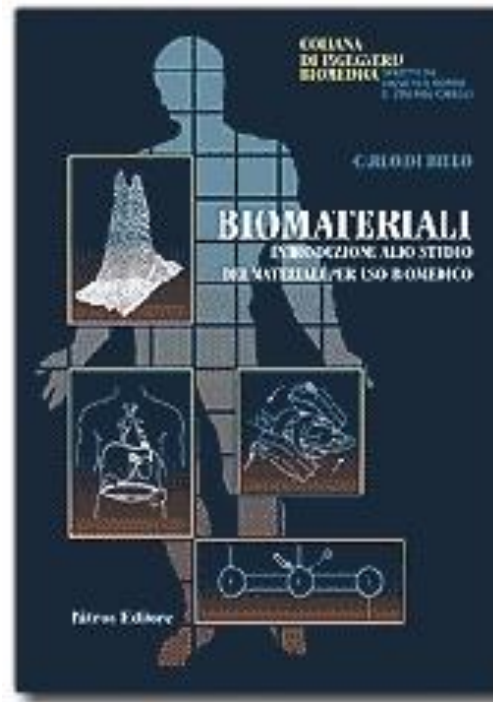
8. PLASMA MEDICINE

Modificazione superficiale via plasma di materiali per applicazioni biomediche. Analisi chimiche e morfologiche dei materiali modificati (XPS; FEG-SEM; AFM). **Citocompatibilità su materiali modificati via plasma.**

## Testi consigliati



Biomaterials science, 3°/4a° Edition. Elsevier.



Biomateriali. Introduzione allo studio dei materiali per uso biomedico. Patron Editore.

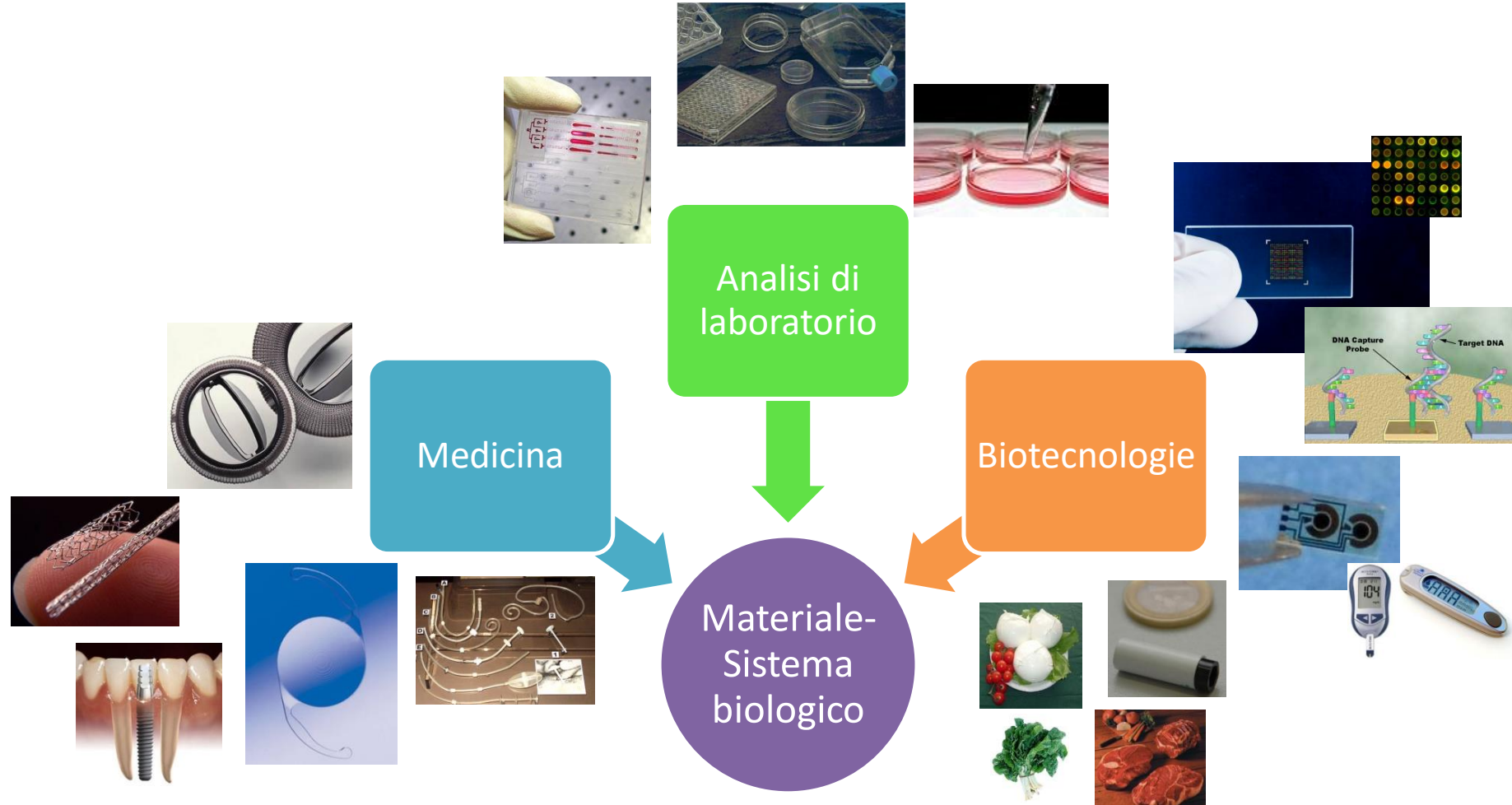


Biomateriali per protesi e organi artificiali. Patron Editore.

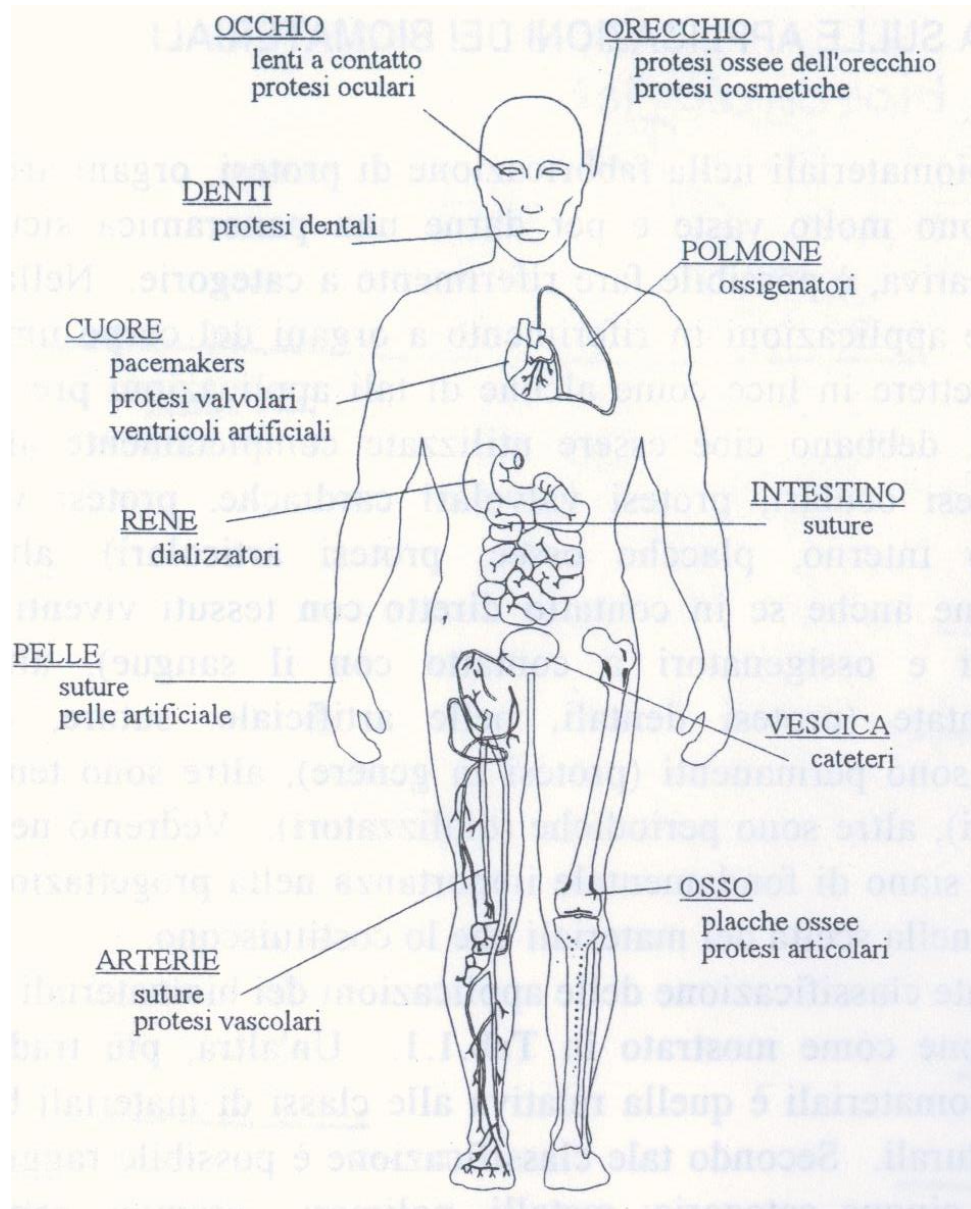


## Definizione di biomateriale

Un biomateriale è un **materiale che si interfaccia con i sistemi biologici** per valutare, trattare, implementare o sostituire un qualunque tessuto, organo o funzione dell'organismo (*Consensus Conference, Chester, UK, 1991*)



# Applicazioni biomateriali nel corpo umano



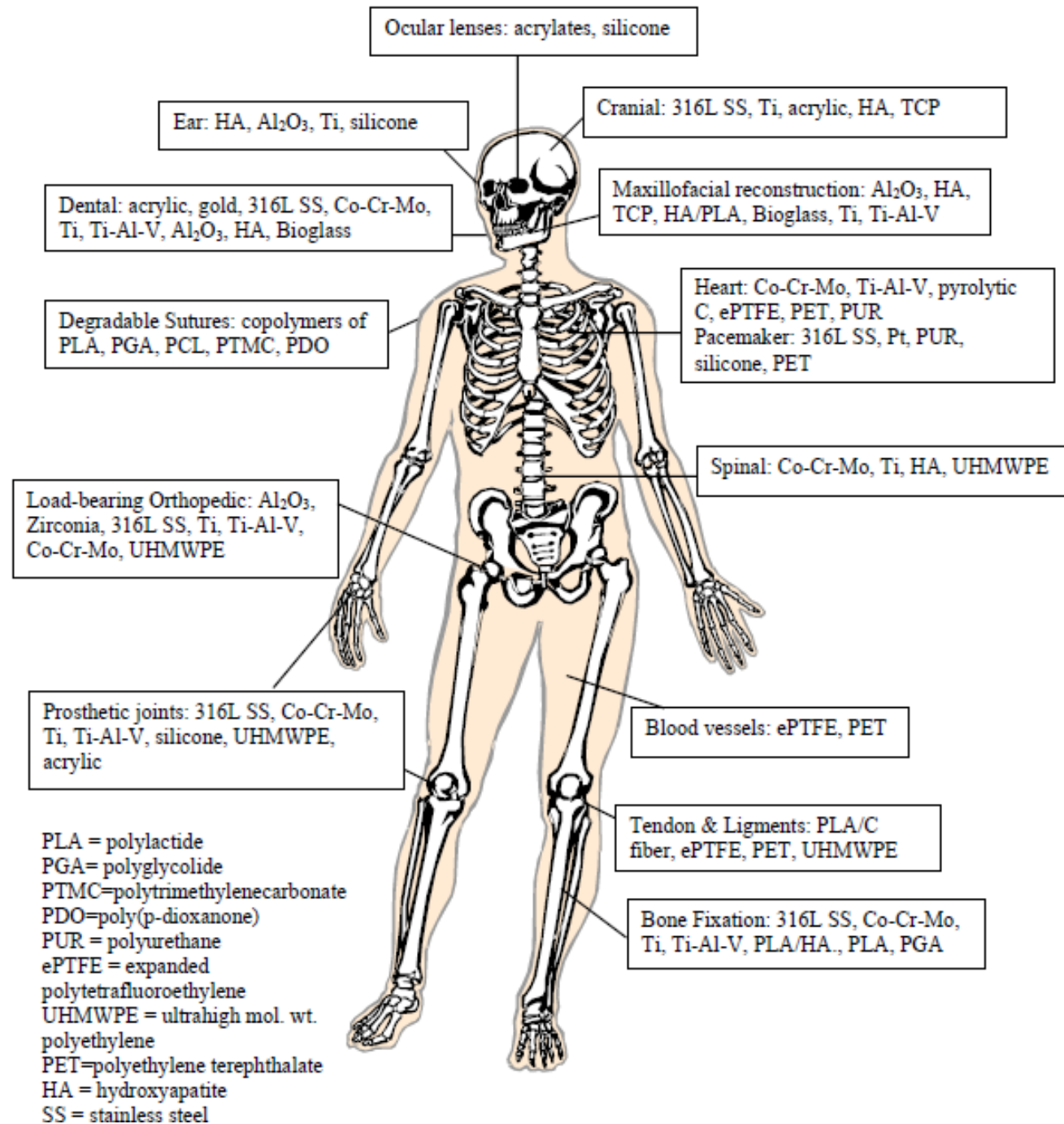
## CAMPO DI UTILIZZO

- CORPOREO (protesi oculari, vascolari, articolari, dell'orecchio interno, placche ossee)
- EXTRACORPOREO (lenti a contatto, dializzatori e ossigenatori a contatto con il sangue)
- in vitro
- ex vivo
- In vivo

## TEMPO DI CONTATTO

- TEMPORANEO (ossigenatori, cateteri)
- PERIODICO (dializzatori)
- PERMANENTE (protesi in genere)

*Tipologie di biomateriali  
in relazione  
alla loro applicazione*





## Classificazione dei biomateriali

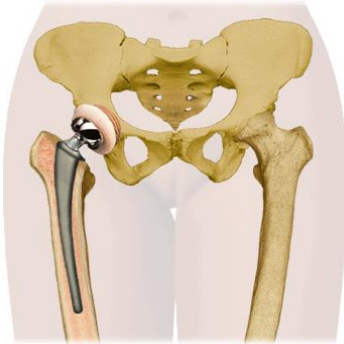
MATERIALI	VANTAGGI	SVANTAGGI	ESEMPI
METALLI acciai , Ti e leghe, leghe di Co	<ul style="list-style-type: none"><li>• elevate caratteristiche meccaniche</li><li>• elevata resistenza all'usura</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• scarsa biocompatibilità</li><li>• alta densità</li><li>• facilità corrosione in amb. fisiologico</li></ul>	Protesi per ortopedia e odontoiatria
POLIMERI siliconi, poliuretani, polietilene, acrilati, fluorurati, poliesteri	<ul style="list-style-type: none"><li>• tenaci</li><li>• bassa densità</li><li>• facili da lavorare</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• bassa resistenza meccanica</li><li>• degradazione nel tempo</li></ul>	Suture, cateteri, drenaggi, protesi cardiovascolari, cementi per ossa, dispositivi trattamento sangue
CERAMICI ossidi di Al, alluminati di Ca, ossidi di Ti, carboni	<ul style="list-style-type: none"><li>• buona biocompatibilità</li><li>• inerzia chimica</li><li>• elevata resistenza alla corrosione</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• bassa affidabilità meccanica</li><li>• alta densità</li><li>• fragilità</li><li>• difficile lavorabilità</li></ul>	Protesi d'anca, protesi dentali, dispositivi percutanei
COMPOSITI metalli rivestiti con ceramici, matrici rinforzate con fibre	<ul style="list-style-type: none"><li>• buona biocompatibilità</li><li>• inerzia chimica</li><li>• buone caratteristiche meccaniche</li><li>• resistenza alla corrosione</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• scarsa coesione tra i componenti</li><li>• difficile lavorabilità</li></ul>	Protesi valvolari cardiache, protesi di ginocchio
BIOLOGICI vene, pericardio, valvole cardiache	<ul style="list-style-type: none"><li>• ottima biocompatibilità</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• scarsa affidabilità</li><li>• difficoltà di trattamento e conservazione</li></ul>	Protesi vascolari, valvolari, rivestimenti

*dispositivi  
biomedici  
comuni*



### Valvola cardiaca (metallo, carbonio, polimeri, tessuti biologici modificati)

- ✓ Funzionalità cardiaca ripristinata subito dopo l'impianto
- ✓ Il paziente mostra rapidi segni di miglioramento
- ✗ Induzione di trombi
- ✗ Degenerazione dei tessuti
- ✗ Infezioni
- ✗ Rottura meccanica



### Protesi d'anca (Ti, Acciaio inox, ceramiche, compositi, PE)

- ✓ Buone funzionalità motorie ripristinate
- ✗ Periodo di guarigione per favorire l'integrazione dell'impianto nell'osso
- ✗ Dopo 10-15 giorni l'impianto può disallinearsi o mobilizzarsi rendendo necessario un nuovo intervento



### Impianti dentali (Ti)

- ✓ Buona osseointegrazione degli impianti in Ti con l'osso della mascella
- ✗ Infezioni
- ✗ Indebolimento dovuto a perdita di tessuto di supporto

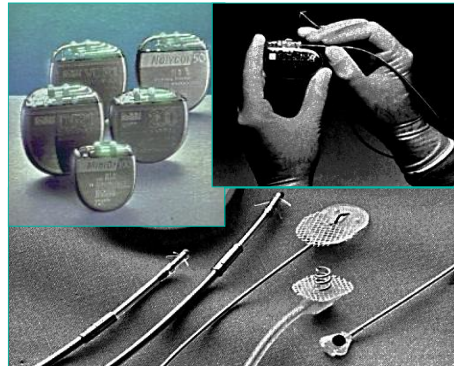
dispositivi  
biomedici  
comuni



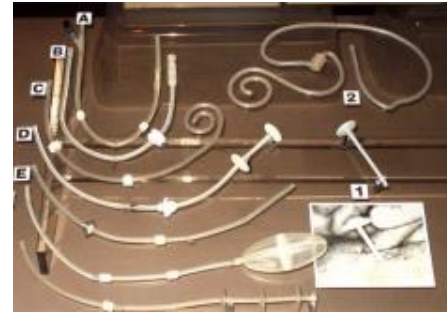
Lenti intraoculari (PMMA, silicone, idrogeli)

- ✓ Sostituzione del cristallino opacizzato a causa della cataratta
- ✓ Ripristino funzionalità visiva subito dopo l'intervento
- ✓ Intervento ambulatoriale in anestesia locale
- ✗ Opacizzazione della capsula posteriore del cristallino operato
- ✗ Infezioni

pacemaker



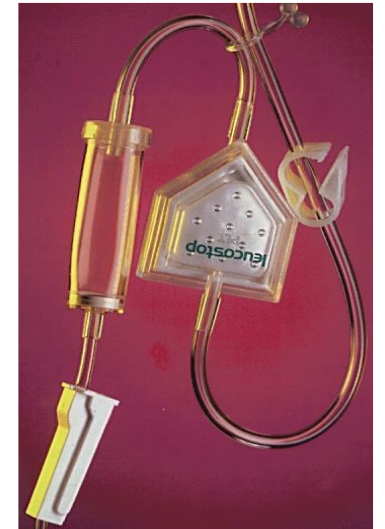
cateteri



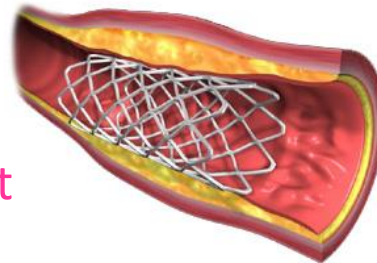
protesi mammarie



filtri  
ematici



stent





<u>Dispositivo</u>	<u>Numero/anno</u>	<u>Biomateriali</u>
Lenti intraoculari	2,700,000	PMMA
Lenti a contatto	30,000,000	Silicone acrilato
Protesi vascolari	250,000	Teflon, Dacron
Protesi d'anca e ginocchio	500,000	Titanio, PE
Cateteri	200,000,000	Silicone, Teflon
Valvole cardiache	80,000	Valvola maiale trattata
Impianti mammari	212,000	Silicone
Impianti dentali	300,000	Titanio
Pacemaker	130,000	Poliuretano
Dializzatore renale	16,000,000	Cellulosa
Stent (cardiovascolare)	1,700,000	Acciaio inox
Cuore artificiale	30,000	Poliuretano

**gran parte dei dispositivi medicali hanno successo**

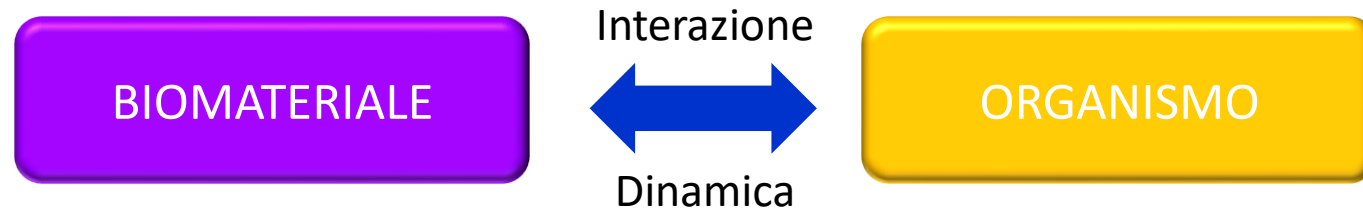
**salvano milioni di vite e migliorano la qualità della vita per milioni di persone**

**ma non sono privi di complicazioni che costano al sistema sanitario miliardi**

**e comportano traumi per i pazienti**

## Risposta dell'organismo ai biomateriali

Un qualunque biomateriale provoca una risposta biologica dell'organismo in cui opera, che a sua volta causa la degradazione del biomateriale stesso.



L'organismo umano attiva numerosi e complessi meccanismi biologici di **difesa** nei confronti di eventi ritenuti dannosi (evento traumatico)

I **meccanismi di difesa naturali**, sebbene indispensabili per la sopravvivenza dell'organismo, sono il **principale ostacolo all'applicazione di dispositivi medici**

Il risultato dei meccanismi di risposta ad un biomateriale ne determina la **compatibilità**

## *Risposta dell'organismo ai biomateriali*

### COMPATIBILITA' MORFOLOGICA

- Forma e massa. Inserimento al posto del tessuto naturale. Interfacciabile geometricamente con i tessuti circostanti. Massa tale da impedire migrazioni dovute a forze gravitazionali.

### COMPATIBILITA' FUNZIONALE

- Ruolo svolto vs atteso. Il comportamento può differire da quello naturale in eccesso o difetto di funzionalità.

### BIOCOMPATIBILITA'

- Risposta chimica e biologica che possono indurre alterazioni dannose sia per i tessuti naturali, sia per i biomateriali in contatto con tali tessuti.
- 
- La compatibilità non è quantificabile
  - Cambia nel tempo (interazione dinamica dispositivo – corpo )
  - Le esigenze di compatibilità e affidabilità dipendono dal tempo di contatto, dalla posizione e dalla funzione del dispositivo.

## Biocompatibilità: definizione

E' la capacità di un materiale di determinare, da parte di un sistema vivente, una **risposta opportuna** alla sua presenza in una specifica applicazione (Williams, 1987)

### Risposta opportuna

- Es. Resistenza alla coagulazione sanguigna, resistenza alla colonizzazione batterica, guarigione priva di complicazioni

### Specifica applicazione

- Es. Membrane per emodialisi, catetere urinario, protesi d'anca

La biocompatibilità di un biomateriale deve conservarsi per l'intera durata dell'applicazione a cui è destinato

Membrana per  
emodialisi

Tempi brevi  
(poche ore)

Cateteri

Tempi medi  
(settimane)

Protesi d'anca

Tempi lunghi  
(intera vita)



## *Altre definizioni utili*

**TROMBOGENICITA'.** La proprietà di un materiale che induce o favorisce la formazione di un trombo (coagulo di sangue).

**BIODEGRADAZIONE.** La progressiva disgregazione di un materiale mediata da attività biologiche.

**BIOASSORBIMENTO.** Il processo di dissoluzione o di rimozione, dovuto ad attività cellulare, di un materiale inserito in un ambiente biologico.

**DISPOSITIVO MEDICO.** Strumento, apparato, dispositivo, macchina, reagente in vitro o altro oggetto simile o correlato, compreso ciascun componente, ciascuna parte e ciascun accessorio per il quale è previsto l'uso in medicina. Tale uso può riferirsi alla diagnosi di una malattia o di un altro stato, o alla cura, alleviamento, trattamento o prevenzione di malattie dell'uomo.

**PROTESI.** Dispositivo che sostituisce un arto, un organo o un tessuto del corpo umano.

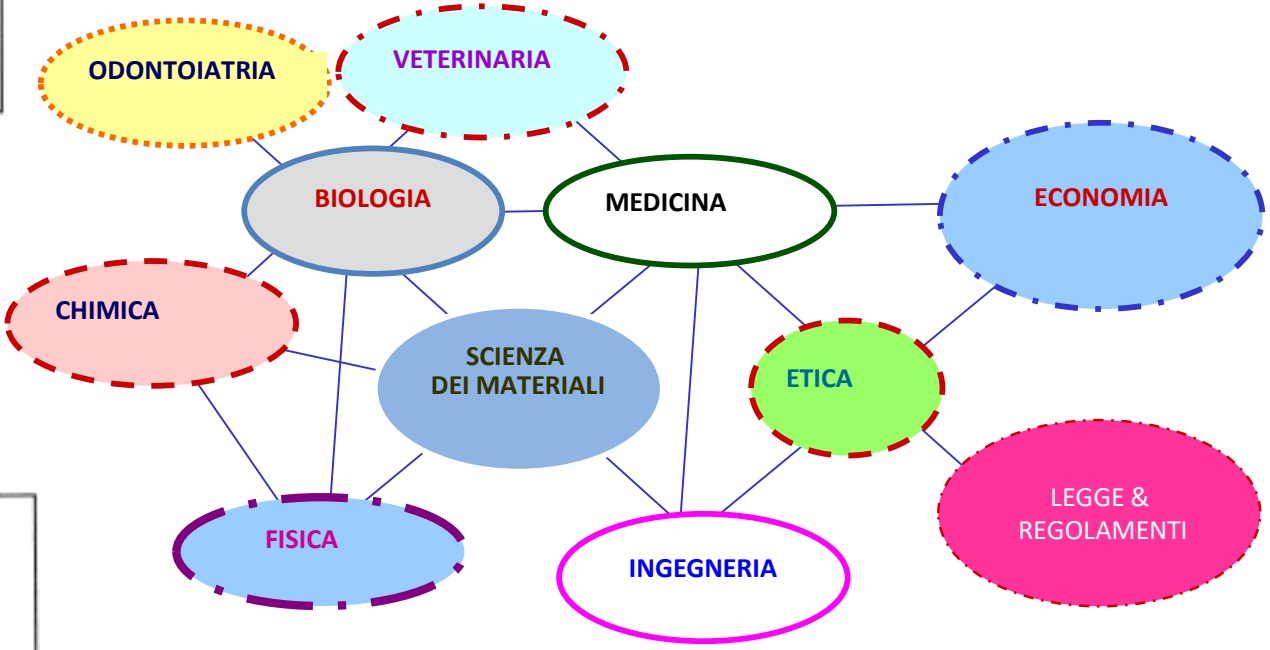
**IMPIANTO.** Dispositivo medico fabbricato con uno o più biomateriali posto intenzionalmente all'interno del corpo umano e totalmente o parzialmente inglobato al di sotto della superficie epiteliale cutanea o mucosa.

*Sviluppo di un dispositivo biomedico*

ACTION	FACILITATOR
<b>Identify a need</b> Treat a condition Replace an organ Cosmetic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician/Dentist</li> <li>• Researcher</li> <li>• Inventor</li> </ul>
<b>Device Design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician</li> <li>• Engineer</li> </ul>
<b>Materials Synthesis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceramicist</li> <li>• Metallurgist</li> <li>• Polymer Chemist</li> </ul>
<b>Materials testing</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mechanical properties</li> <li>• Toxicology</li> <li>• Bioreaction to the material protein interactions cell activation tissue reaction</li> <li>• Biostability mechanical chemical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioengineer</li> <li>• Mechanical Engineer</li> <li>• Biochemist</li> <li>• Veterinarian</li> </ul>
<b>Fabrication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Engineer</li> <li>• Machinist</li> </ul>
<b>Sterilization and Packaging</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioengineer</li> <li>• Industrial Designer</li> </ul>
<b>Device Testing</b> Toxicology In Vitro Biointeraction Animal Testing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioengineer</li> <li>• Physician/Dentist</li> </ul>
<b>Regulatory</b> pre-market approval limited clinical study clinical trials long-term follow-up	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulatory Specialist</li> <li>• Regulatory Agency</li> <li>• Congress</li> </ul>
<b>Clinical Use</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician</li> <li>• Dentist</li> <li>• Optometrist</li> </ul>
<b>Explant Analysis</b> explant registry pathological examination testing to understand failure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologist</li> <li>• Bioengineer</li> </ul>



**INTERDISCIPLINARIETA'**

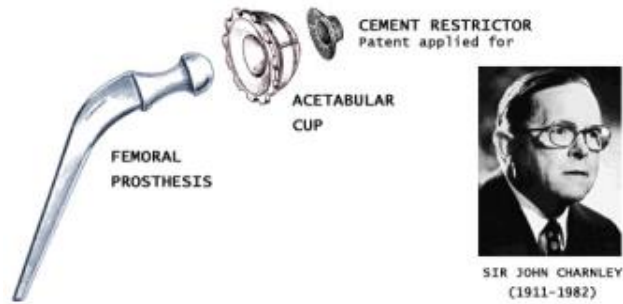
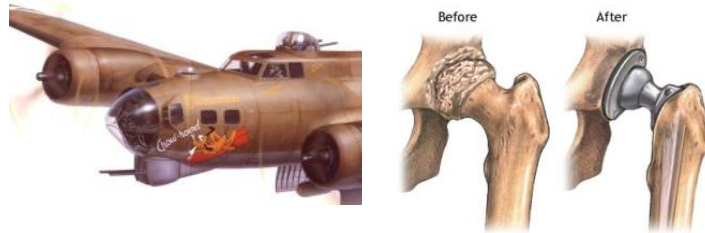


# un po' di storia dei biomateriali

## PREISTORIA

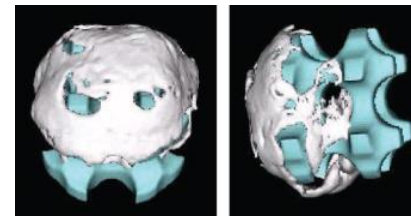
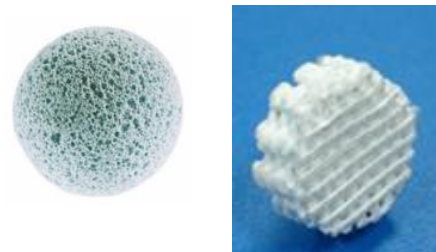
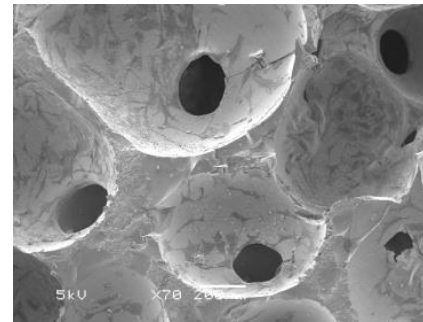


## I GENERAZIONE



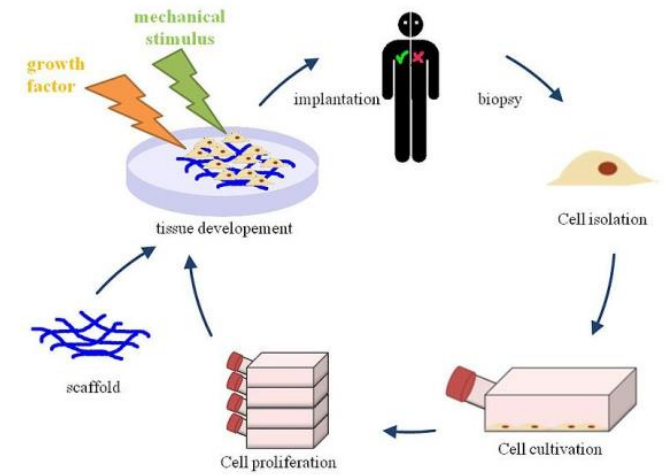
Bio-inerti

## II GENERAZIONE



Bio-attivi o Riassorbibili

## III GENERAZIONE



Bio-attivi e Riassorbibili

## Preistoria dei biomateriali

### Fin dal Neolitico l'uomo ha cercato mezzi e tecniche per migliorare la propria salute

- Più di 2000 anni fa i Romani, Cinesi ed Aztechi usavano l'oro in odontoiatria.
- Gli Egizi ancoravano i denti alla mascella con fili di oro. Per le suture usavano fili di lino.
- Gli Egizi usavano dita di legno
- I Maya del 600 d.C. sostituivano i denti mancanti con conchiglie (600 d.C)
- 1400-1600 : Galileo e Leonardo Da Vinci studiano biomeccanica in Italia





Materiali bioinerti, con proprietà fisiche corrispondenti a quelle del tessuto sostituito e tossicità minima

**Metodo "Trial and Error"**. I materiali venivano provati fino a trovarne uno che funzionasse. Molti dei biomateriali scoperti con questo metodo poco scientifico sono ancora oggi in uso.

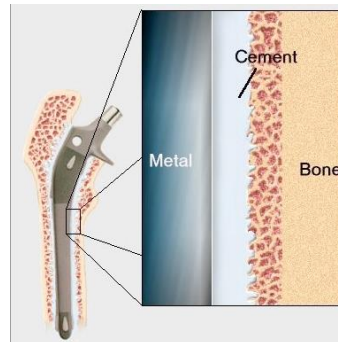
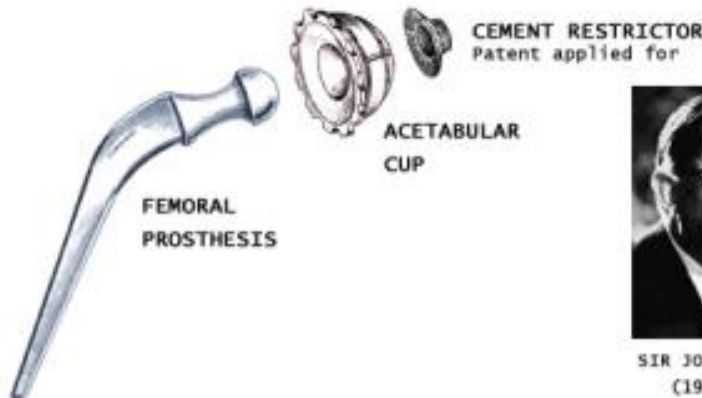
Durante la II GUERRA MONDIALE furono scoperti i POLIMERI. La disponibilità di materiali duraturi e inerti portò i chirurghi a pensare di poter utilizzarli per sostituire parti del corpo malate o danneggiate.

# I Generazione

- **Polimetilmetacrilato (o PMMA):** Aviatori feriti agli occhi da pezzi di PMMA della cabina. Nessun rigetto e nessuna infiammazione significativa.



- **Polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE):** Il Dr. Charnely sviluppò una protesi d'anca costituita da un fusto di acciaio e una testa montata in un alloggiamento di polimero (PTFE, logoramento → UHMWPE). Fissaggio: cemento PMMA.



## Il Generazione (parte I)

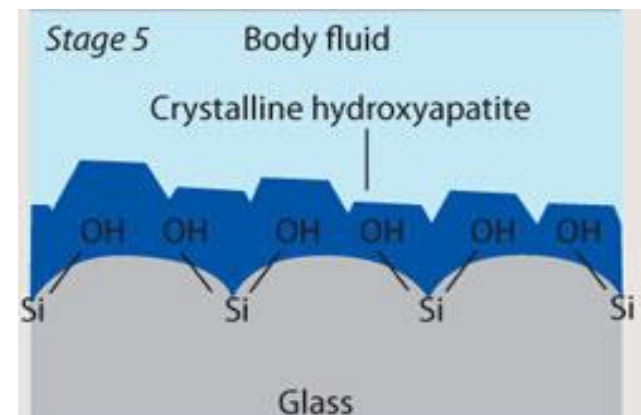
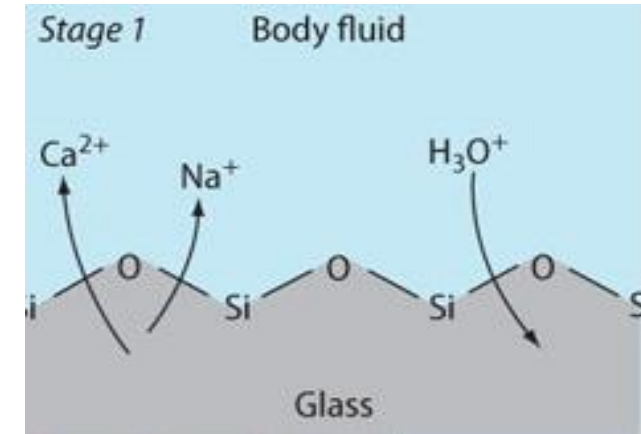
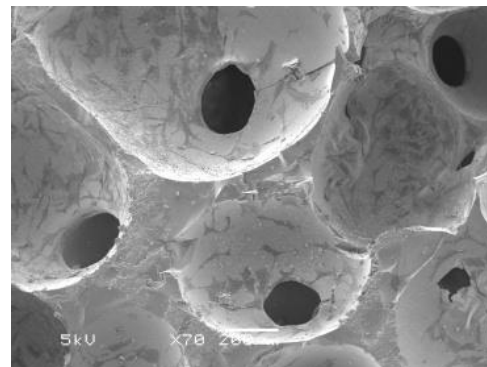
Materiali bioattivi in grado di provocare una azione-reazione controllata nell'ambiente fisiologico (dalla metà degli anni 80).

Es. Meccanismo di formazione del legame tra vetri bioattivi ( $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ ) e tessuto osseo

OSSO

- Collagene
- Idrossiapatite (HA),  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$

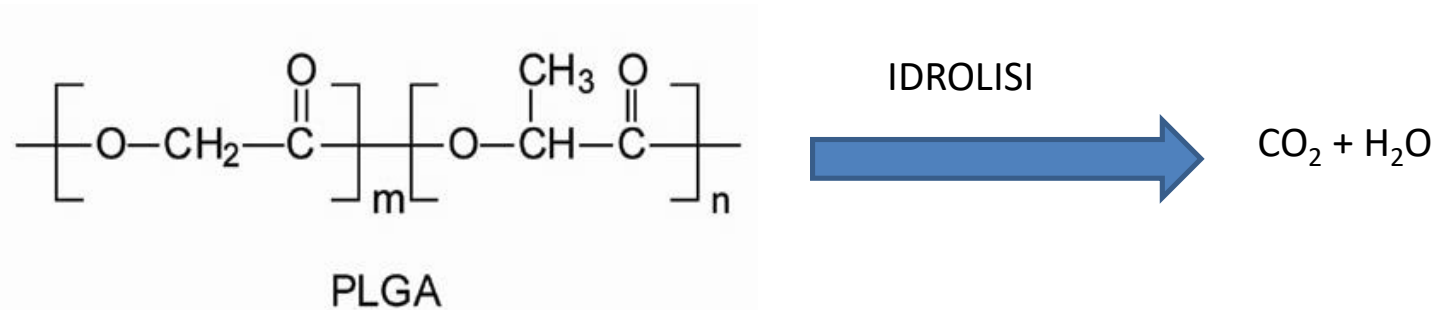
Lo strato di HA che precipita favorisce reazioni cellulari che includono l'adesione di cellule staminali e la differenziazione in osteoblasti che iniziano il processo di formazione dell'osso.



## II Generazione (parte II)

Materiali riassorbibili in grado di degradarsi chimicamente e riassorbirsi in maniera controllata, in modo da essere sostituiti dal tessuto che lo ospita.

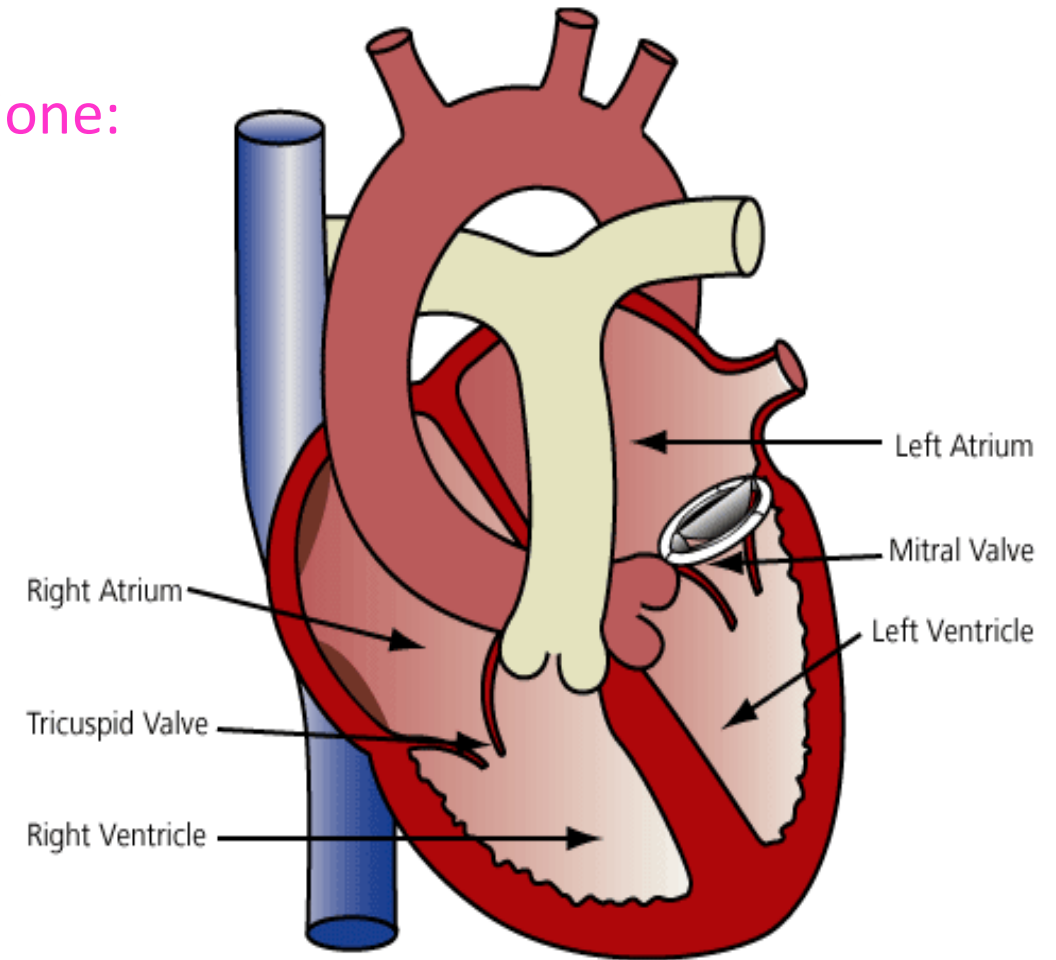
Es. Suture biodegradabili in acido polilattico (PLA) e acido poliglicolico (PGA)





## Verso la III Generazione

- ❑ Analisi della sopravvivenza- protesi e valvole cardiache artificiali – durata 10-25 anni – intervento di revisione necessario
- ❑ Limite principale dei biomateriali di I e II generazione:  
I tessuti viventi cambiano in risposta alle alterazioni fisiologiche e stimoli biochimici.  
I biomateriali artificiali NO.

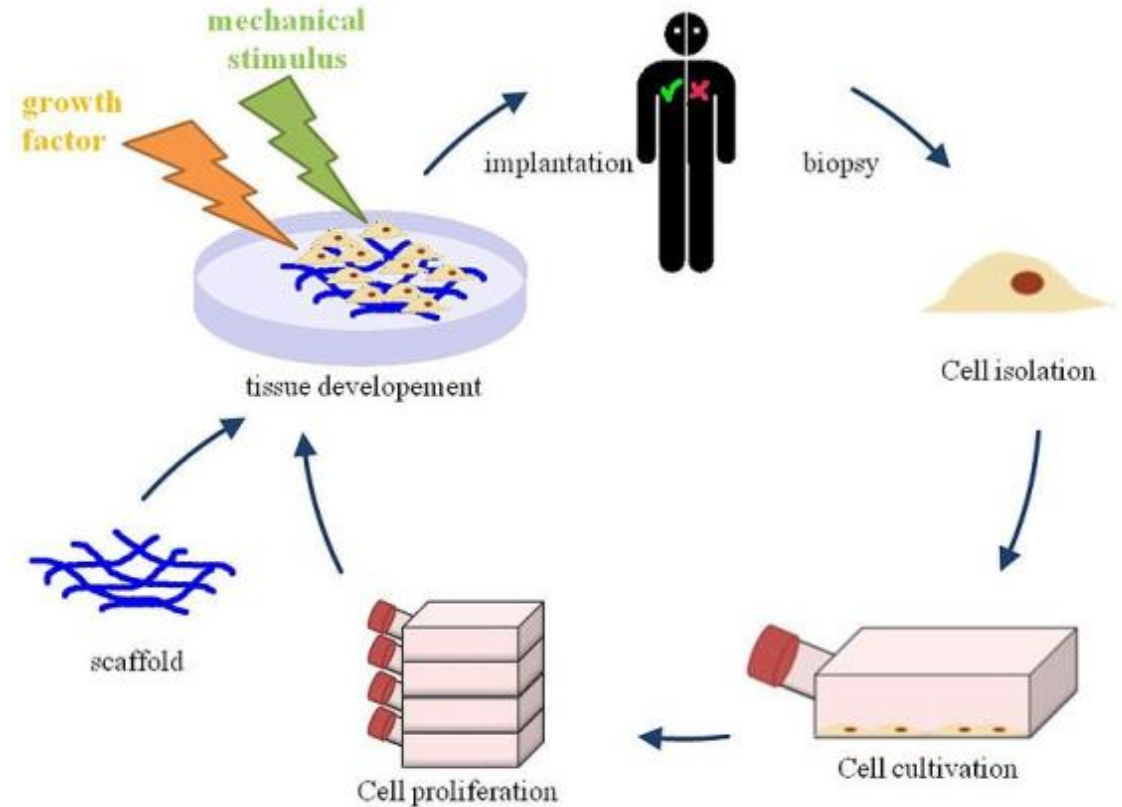


### III Generazione (presente e futuro)

Materiali bioattivi e riassorbibili, progettati per stimolare risposte cellulari specifiche a livello molecolare.

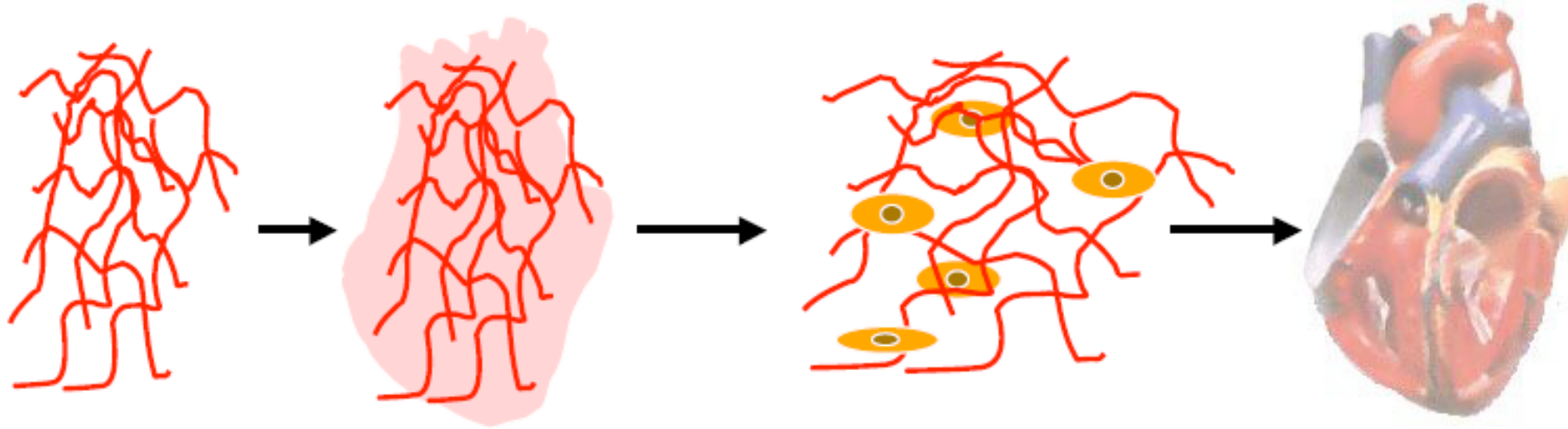
**INGEGNERIA TISSUTALE.** Procedure di rigenerazione di tessuti del corpo umano.

- In vitro*
1. Prelievo cellule dal paziente
  2. Proliferazione extracorporea
  3. Semina delle cellule su strutture (scaffold) riassorbibili
  4. Coltivazione in appositi reattori (bioreattori) → produzione nuovo tessuto
  5. Impianto del nuovo tessuto nel paziente
  6. Il tessuto vivente progettato si adatta all'ambiente fisiologico. Stabilità (?)



Es. Pelle, rigenerazione ossea, sistema vascolare

### III Generazione (presente e futuro)



Matrice  
porosa

Acido polilattico  
Acido poligliconico  
PGLA  
Collagene

Matrice modellata  
secondo la forma del  
tessuto o organo

Semina di cellule

Condrociti  
Epatociti  
Cardiomiociti  
Osteoblasti

Coltura cellulare e  
crescita del tessuto o  
organo

Cartilagine  
Fegato  
Cuore  
Osso

#### INGEGNERIA TISSUTALE

- ✓ Economica (specie se in vivo)
- ✓ Specifica per paziente

<https://www.bing.com/videos/search?q=tissue+engineering+movie&&view=detail&mid=579E8EE63D50B30DEB54579E8EE63D50B30DEB54&&FORM=VRDGAR>

**movie**  
**scaffold & cellule**

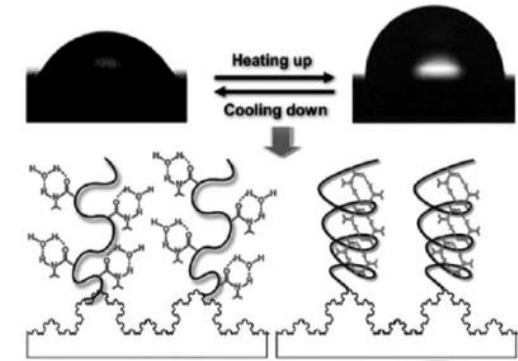
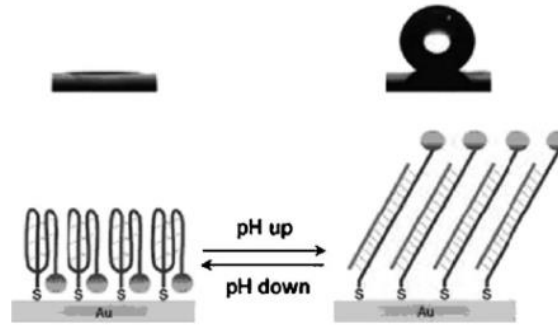


## *Criteria di selezione per biomateriali*

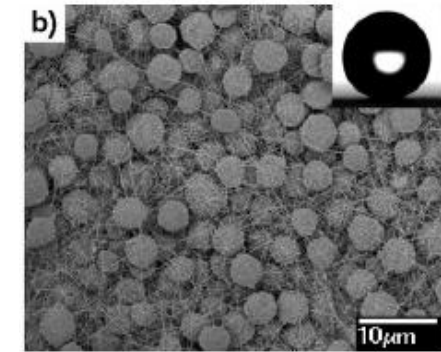
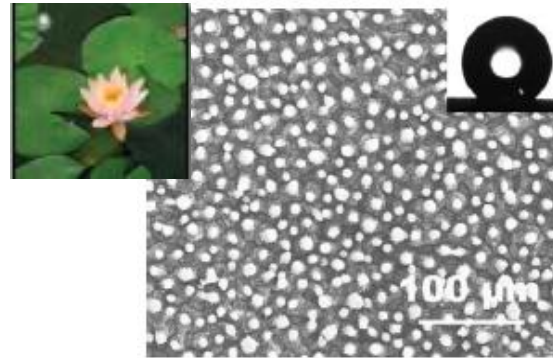
1. Ha le proprietà fisiche necessarie?  
forza, elasticità, permeabilità
2. Ha le proprietà di fissazione biologica adeguata?  
bio-adesivo, non adesivo
3. Può essere purificato, fabbricato e sterilizzato facilmente?
4. Mantiene le proprietà prefissate in vivo per il periodo di tempo richiesto (7 gg? 1 anno?)
5. Non induce reazioni indesiderate nell'organismo  
coagulazione sanguigna, necrosi del tessuto, carcinogenesi, allergie

# Biomateriali del futuro

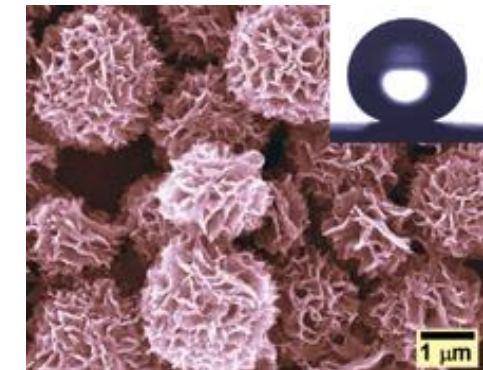
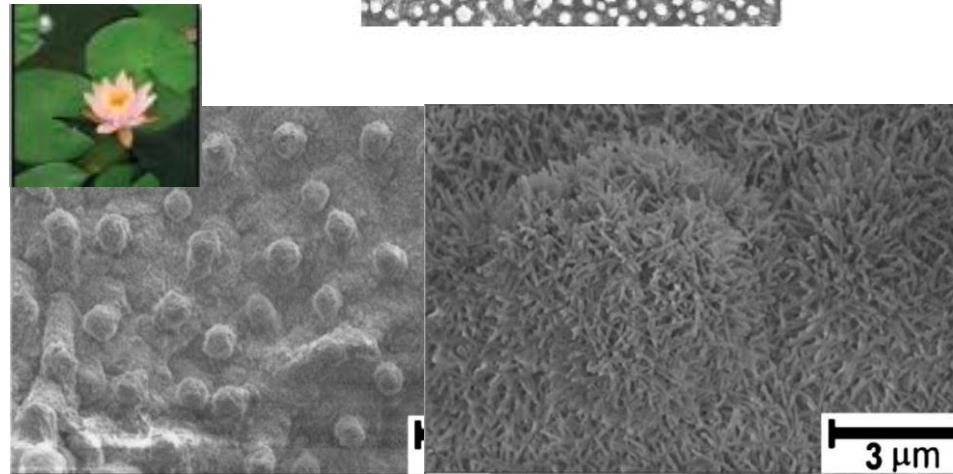
➡ Materiali intelligenti in grado di rispondere reversibilmente a stimoli ambientali (es. pH, T, meccanici)

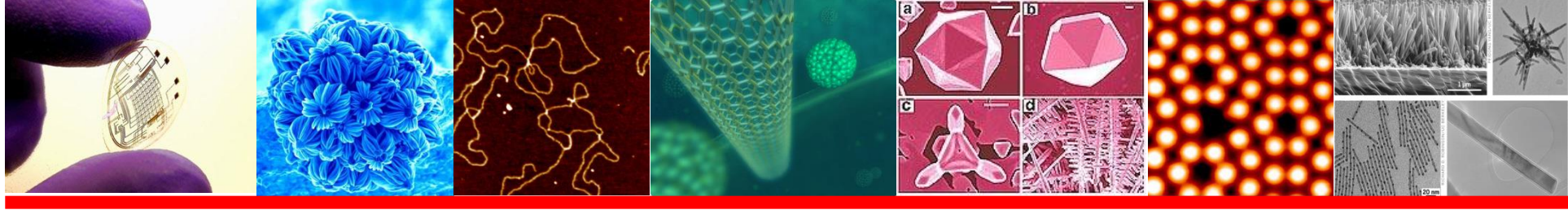


➡ Materiali che imitano i sistemi biologici nella funzione



➡ Materiali che imitano i sistemi biologici nella struttura gerarchica





# Nanotecnologie

l'arte di fabbricare materia con frammenti di dimensioni nanometriche

Le nanotecnologie sono un ramo della scienza applicata e della tecnologia che si occupa dello studio e del controllo della materia su scala dimensionale inferiore al micrometro e della progettazione e realizzazione di dispositivi in tale scala

I **nanomateriali** hanno componenti strutturali con **almeno una dimensione nell'intervallo 1-100 nm**



# The Scale of Things -- Nanometers and More

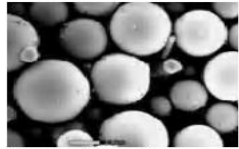
## Things Natural



Dust mite  
200  $\mu\text{m}$



Ant  
~ 5 mm

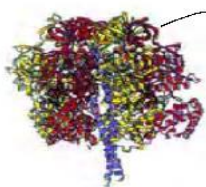


Fly ash  
~ 10-20  $\mu\text{m}$

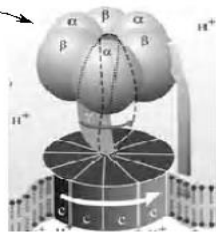


Human hair  
~ 10-50  $\mu\text{m}$  wide

Red blood cells  
with white cell  
~ 2-5  $\mu\text{m}$



~10 nm diameter



ATP synthase



DNA  
~2-1/2 nm diameter



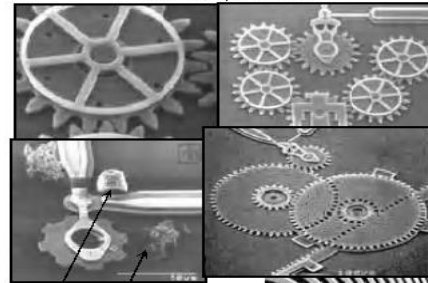
Atoms of silicon  
spacing ~tenths of nm

## Things Manmade



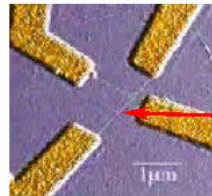
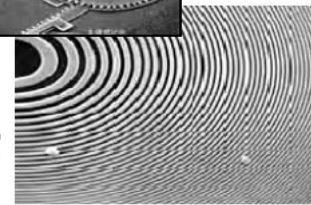
Head of a pin  
1-2 mm

MicroElectroMechanical devices  
10 -100  $\mu\text{m}$  wide

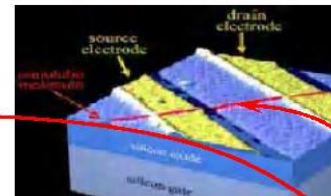


Red blood cells  
Pollen grain

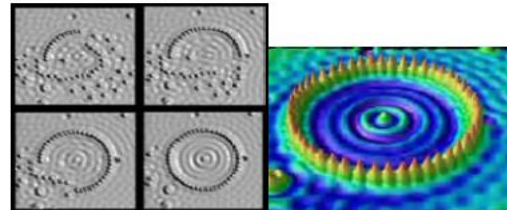
Zone plate x-ray "lens"  
Outermost ring spacing  
~35 nm



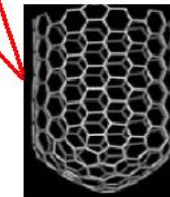
Nanotube electrode



Nanotube transistor

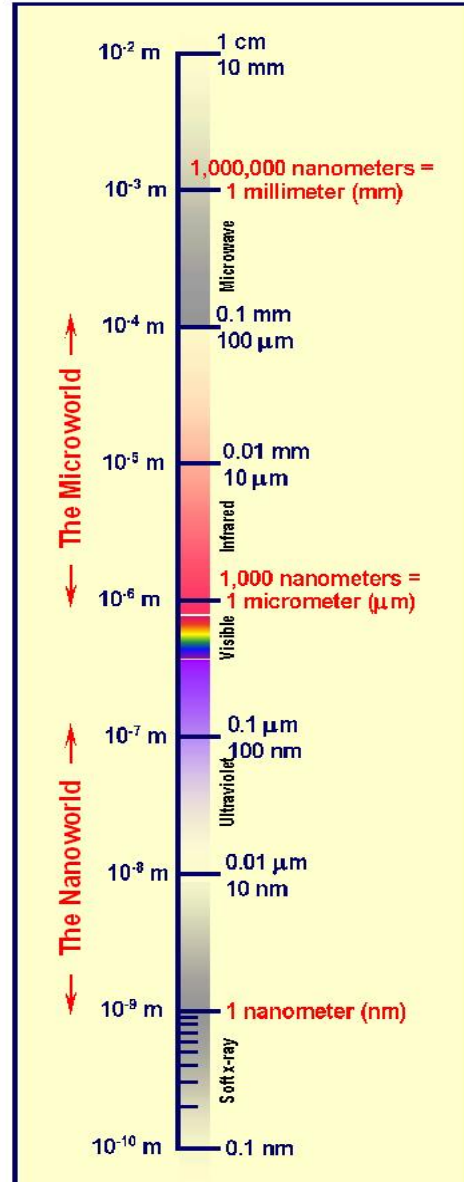


Quantum corral of 48 iron atoms on copper surface  
positioned one at a time with an STM tip  
Corral diameter 14 nm



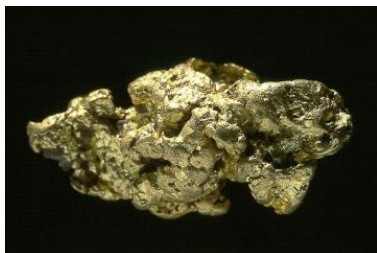
Carbon nanotube  
~2 nm diameter

nanoscala oggi  
1-100 nm





## Cosa accade su scala nanometrica ?

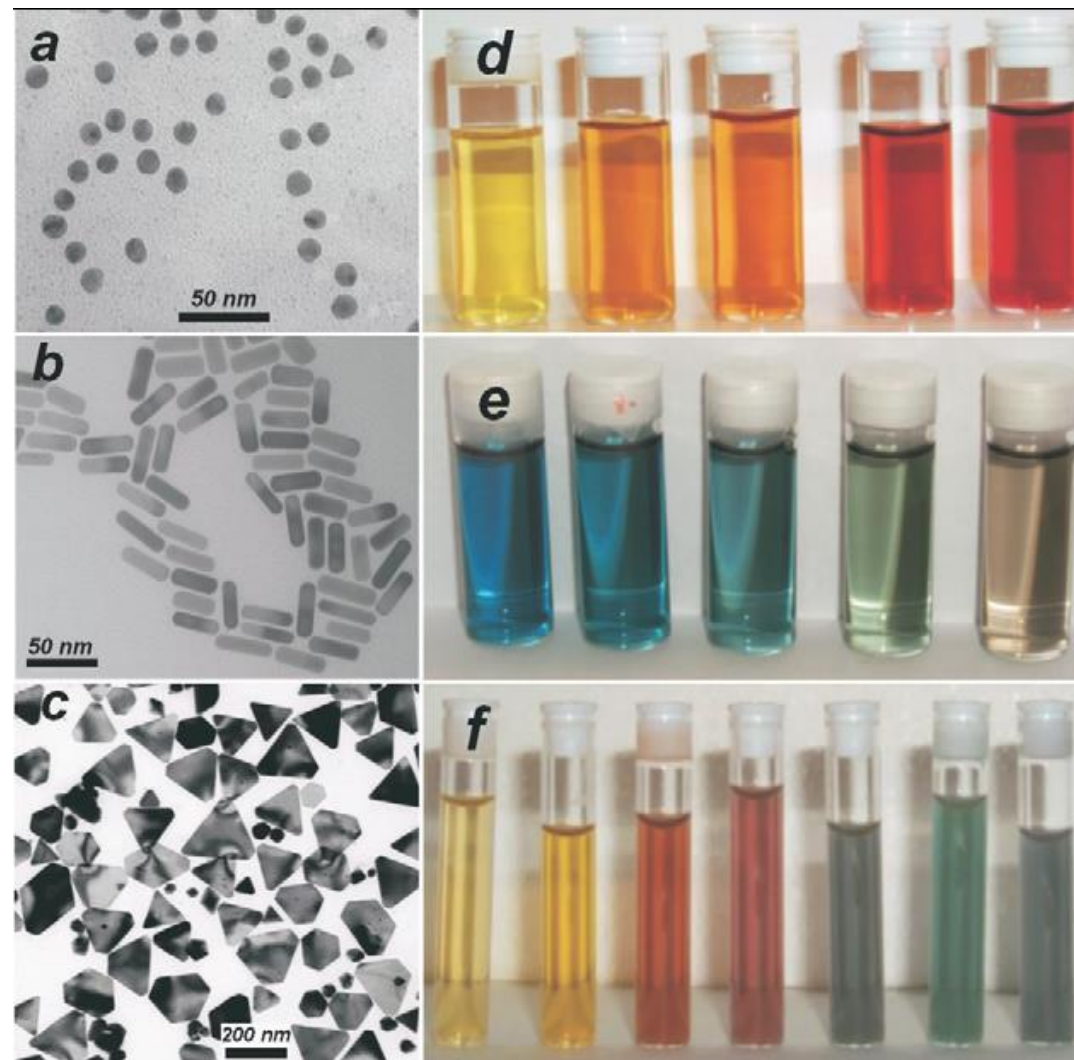


pepita d'oro

□ Su scala nanometrica, le proprietà fisiche, chimiche e biologiche dei materiali cambiano molto rispetto alle proprietà della materia su scala massiva (bulk)

□ La ricerca nel campo delle nanotecnologie è diretta alla comprensione della struttura e proprietà della materia su scala nanometrica, e a creare nuovi materiali dalle nuove proprietà per progettare nuovi dispositivi.

Dimensioni



Forma

Nanoparticelle di oro

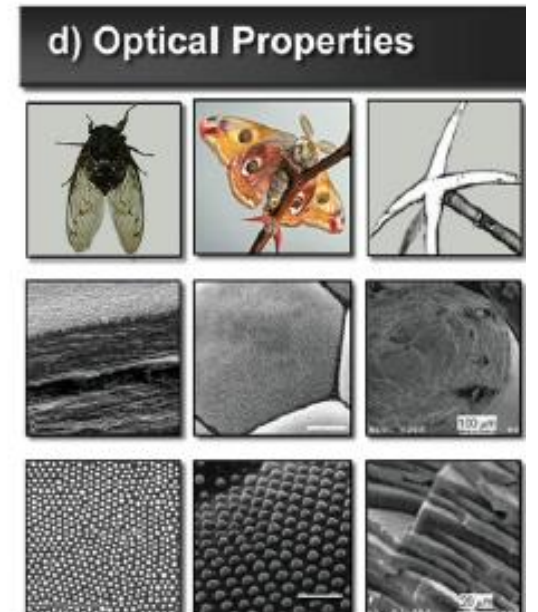
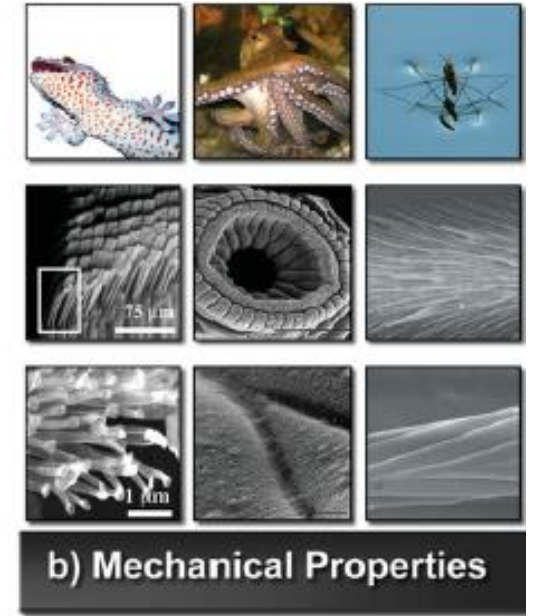
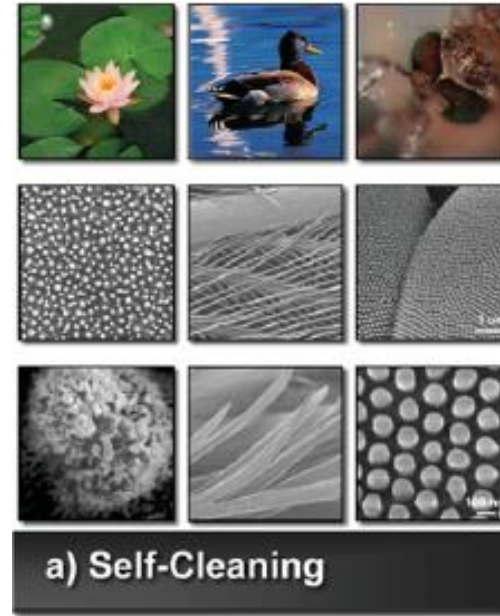
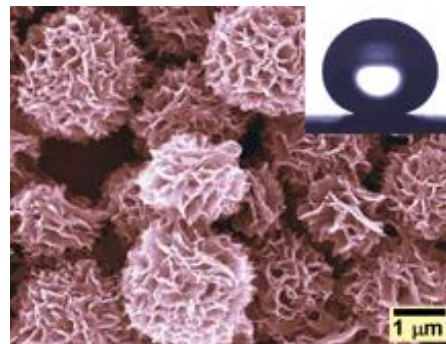
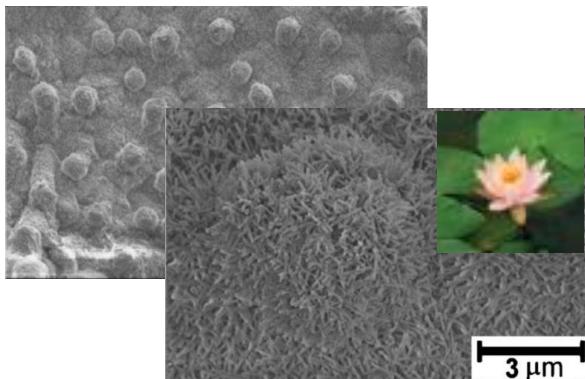
## Ispirarsi alla natura

La materia vivente è autostrutturata fino al livello atomico

I sistemi biologici presentano proprietà uniche, sono usati come fonte di ispirazione per la costruzione di superfici e materiali

Molte di queste proprietà uniche sono dovute alla presenza di una gerarchia morfologico/strutturale

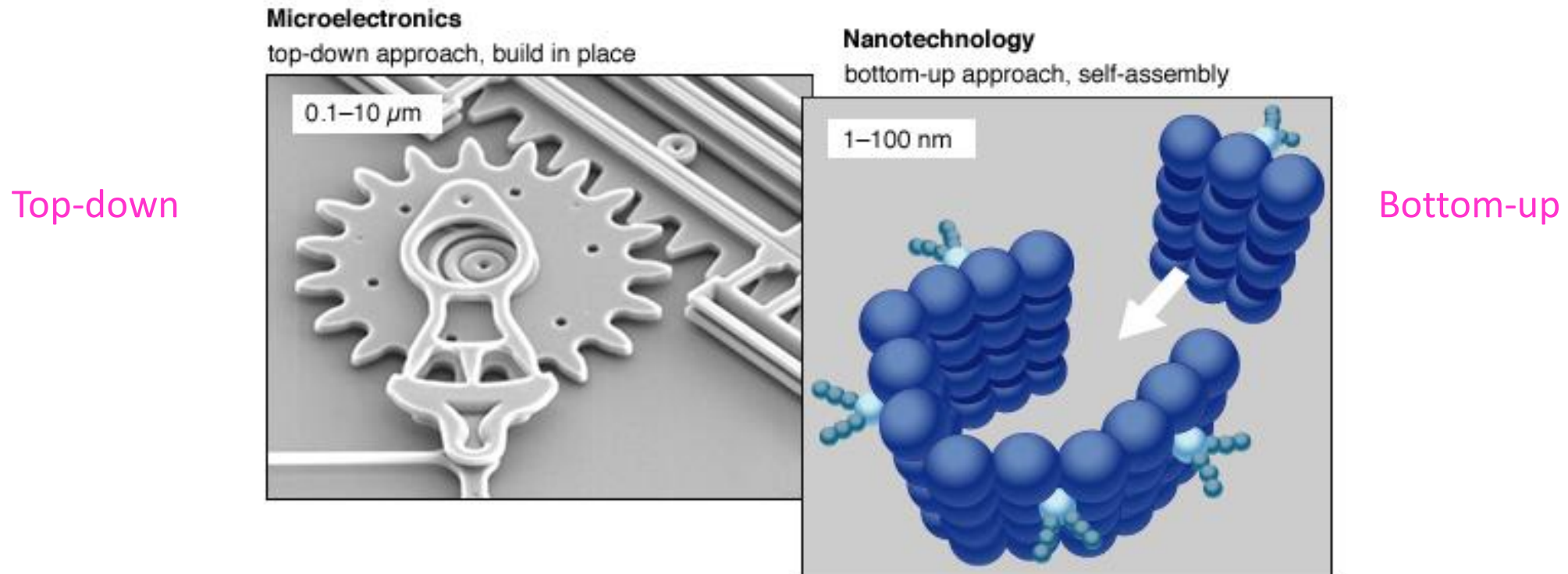
Le nanotecnologie manipolano la materia atomo per atomo e si ispirano spesso alla natura (**bio inspired**) per comprendere le relazioni struttura-funzione e imitarle



## Approcci alla fabbricazione dei nanomateriali

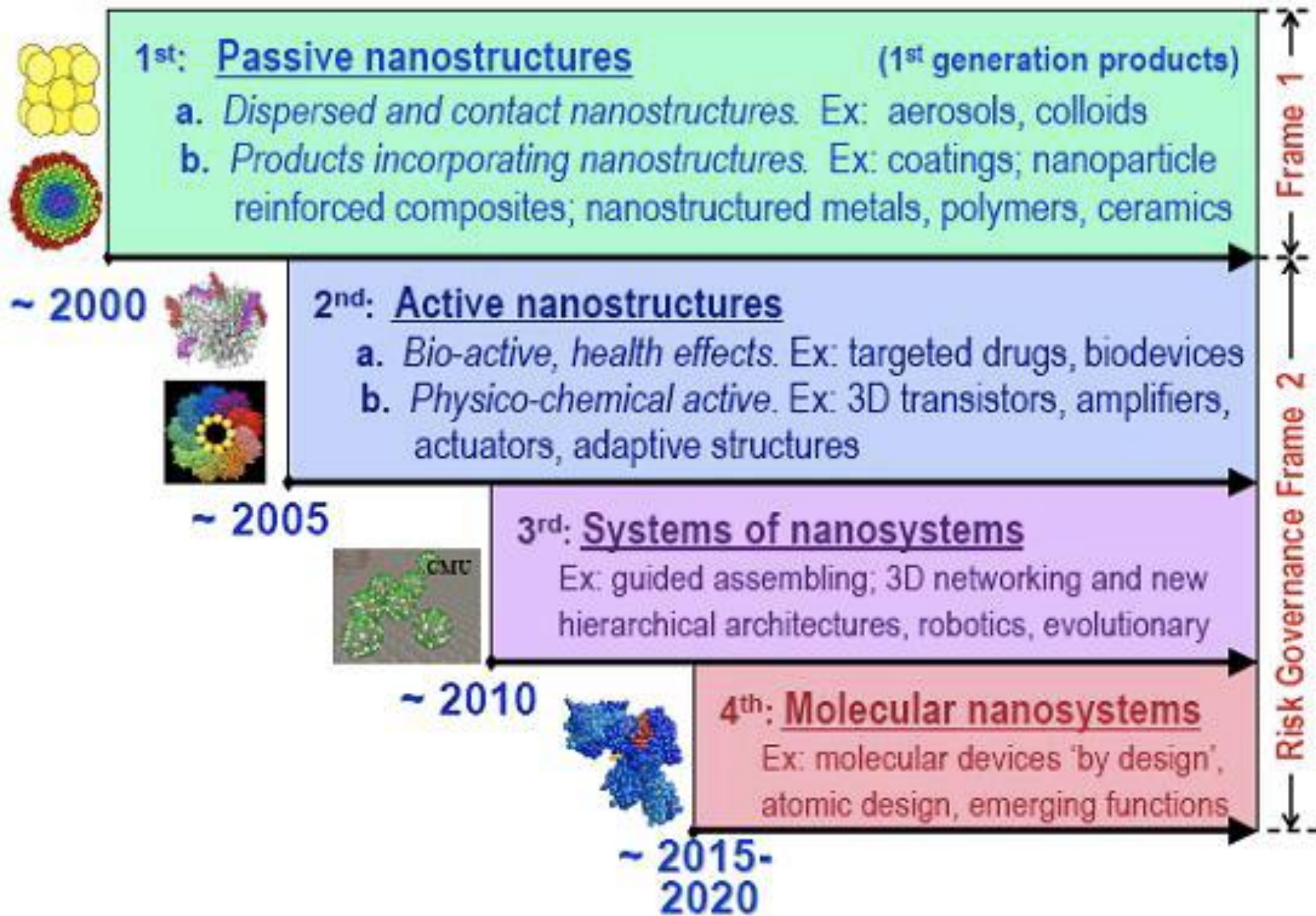
**top-down (approccio fisico):** i dispositivi sono fabbricati da materiali macroscopici attraverso un attento controllo dei processi di miniaturizzazione fino al livello atomico

**bottom-up (approccio chimico):** i materiali e i dispositivi sono realizzati partendo da componenti molecolari che si auto-assemblano tramite legami chimici, sfruttando principi di riconoscimento molecolare (chimica supramolecolare)





evoluzione  
nanomateriali



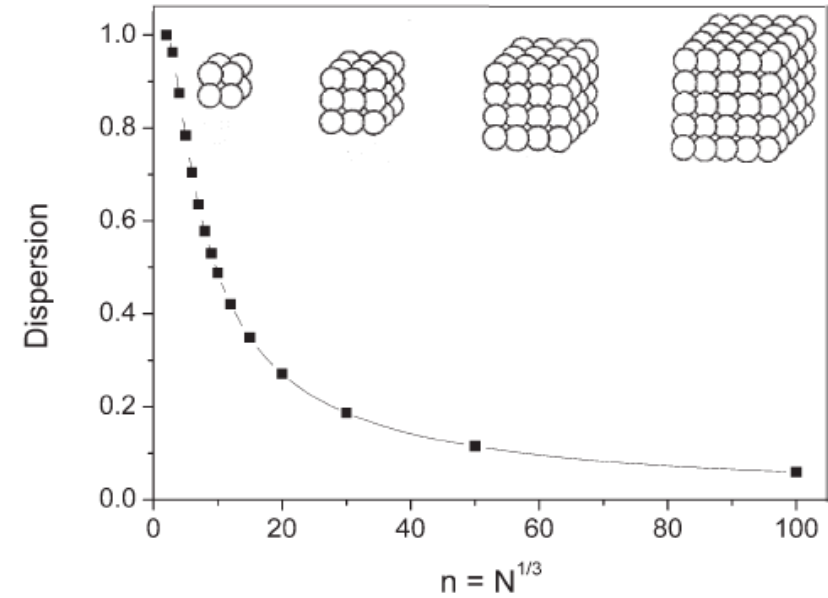
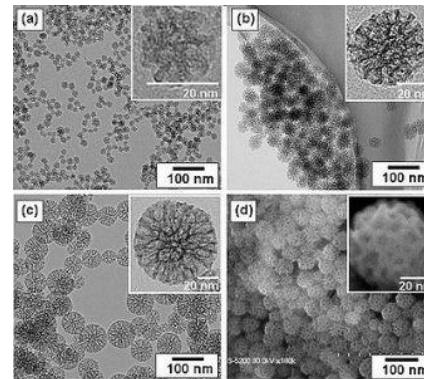
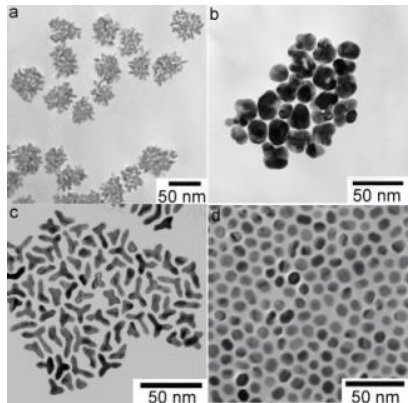
## *Innovazioni legate alle nanotecnologie*

- Progettare nuovi materiali ispirati a sistemi biologici con precisione atomica
- Creare circuiti che abbiano come elementi logici nanostrutture
- Assemblare DNA per costruire dispositivi molecolari
- Rilevare contaminanti e sostanze tossiche nell'aria, acqua e terreno con sensibilità efficienza velocità senza precedenti
- Studiare la struttura e reattività di singole molecole
- Costruire sistemi genetici artificiali
- Mettere a punto sistemi per il rilascio controllato di farmaci *in situ*
- Mettere a punto sistemi per diagnosticare il cancro

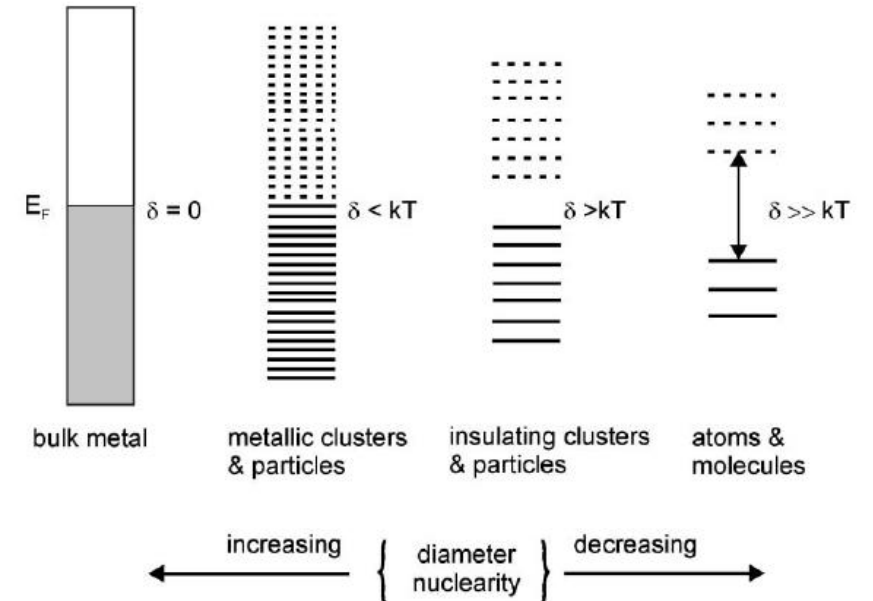


# I nanomateriali sono diversi dai materiali convenzionali

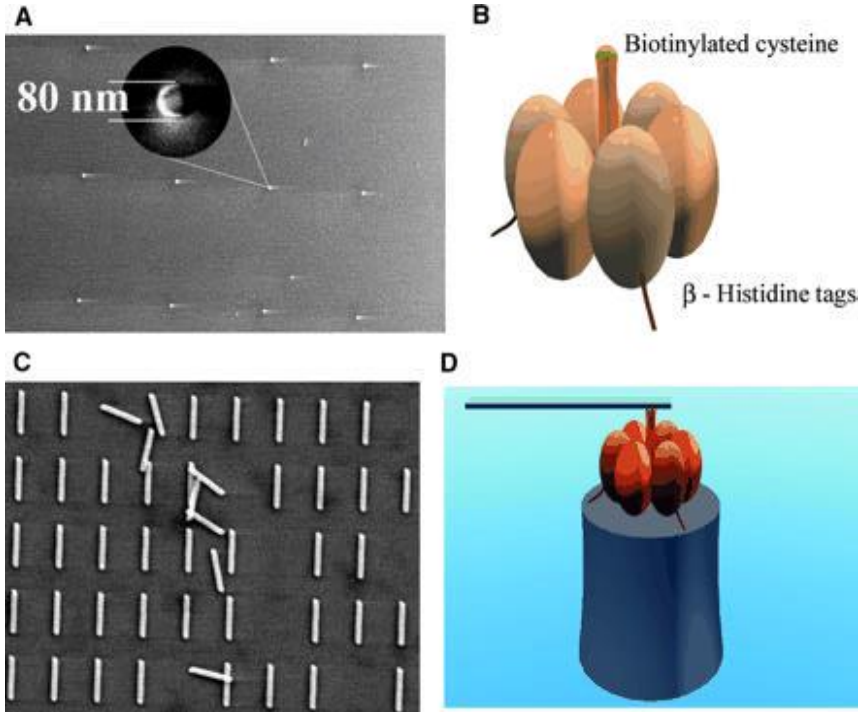
- Elevato rapporto area/volume
- Grande varietà di forma e dimensioni
- Elevata attività catalitica
- Elevata solubilità
- Funzionalità diversificate (se compositi)
- Proprietà elettriche funzione delle dimensioni



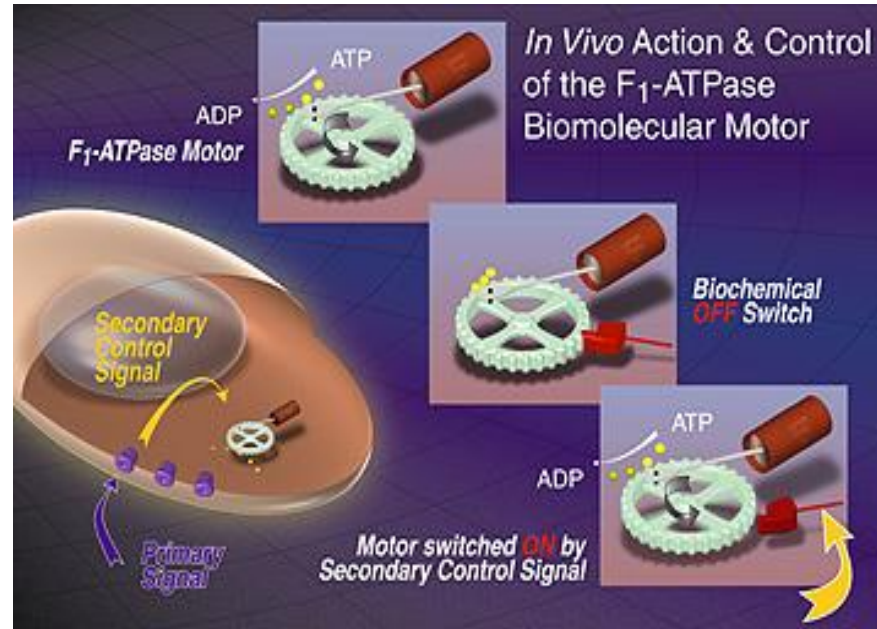
La frazione di atomi in superficie (atomi superficie/ atomi totali) aumenta al diminuire delle dimensioni



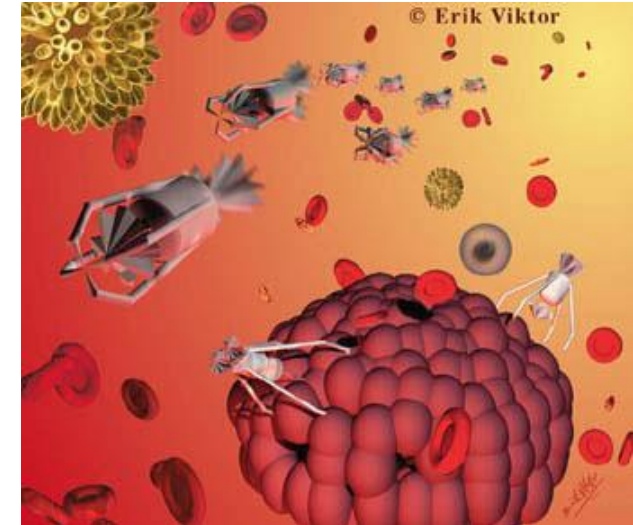
# Nanomedicina ... idee ancora un po' visionarie



(A) Nano rods di Ni, (B) il motore biomolecolare F1-ATPase, e (C) un nanopropulsore. (D) Dispositivo finale



Il sistema sensoriale cellulare potrebbe essere impiegato per controllare il nanodispositivo impiantato nelle cellule viventi

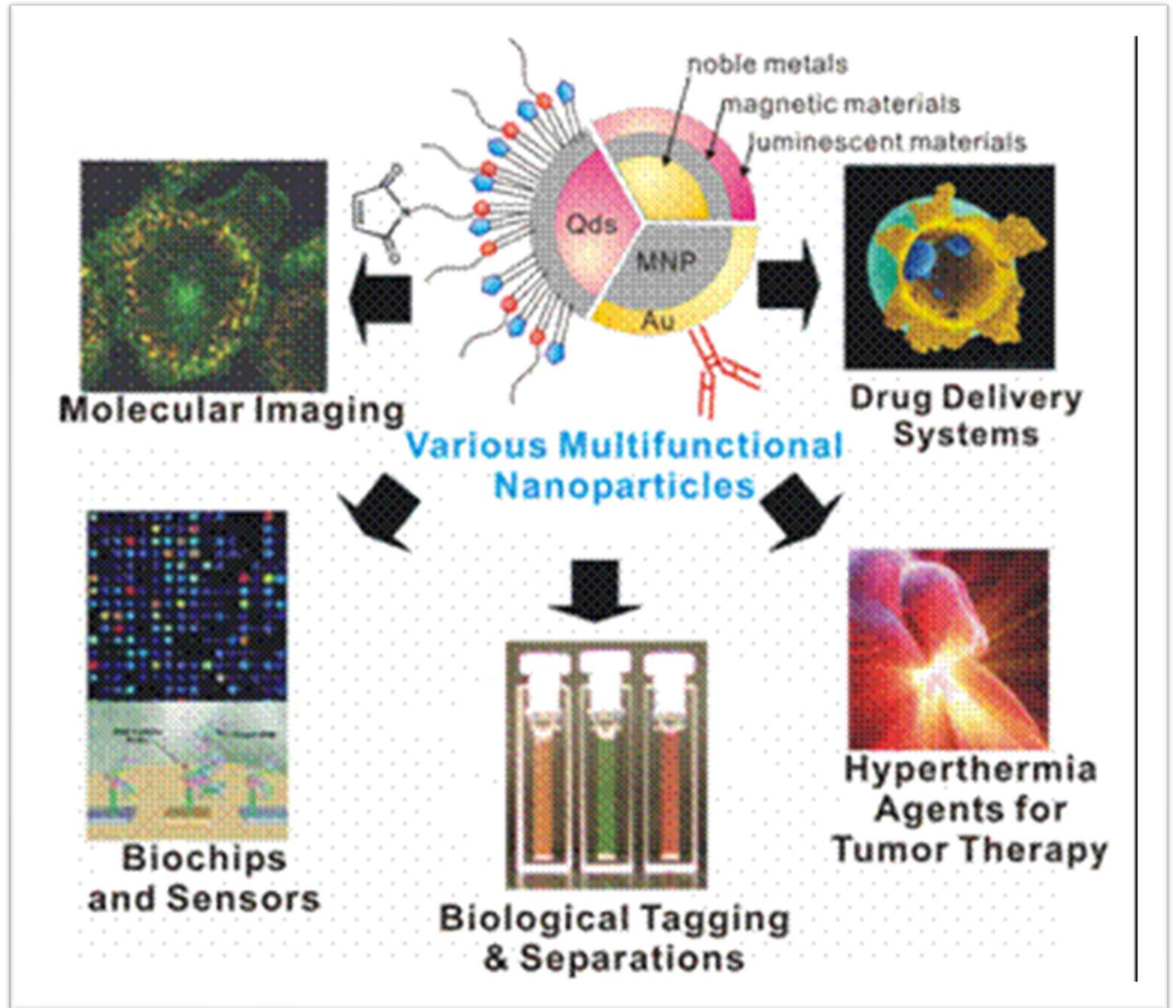


Questi motori molecolari potrebbero viaggiare nel corpo funzionando come farmacia mobile, per esempio per rilasciare la giusta dose di chemioterapico esclusivamente alle cellule tumorali.



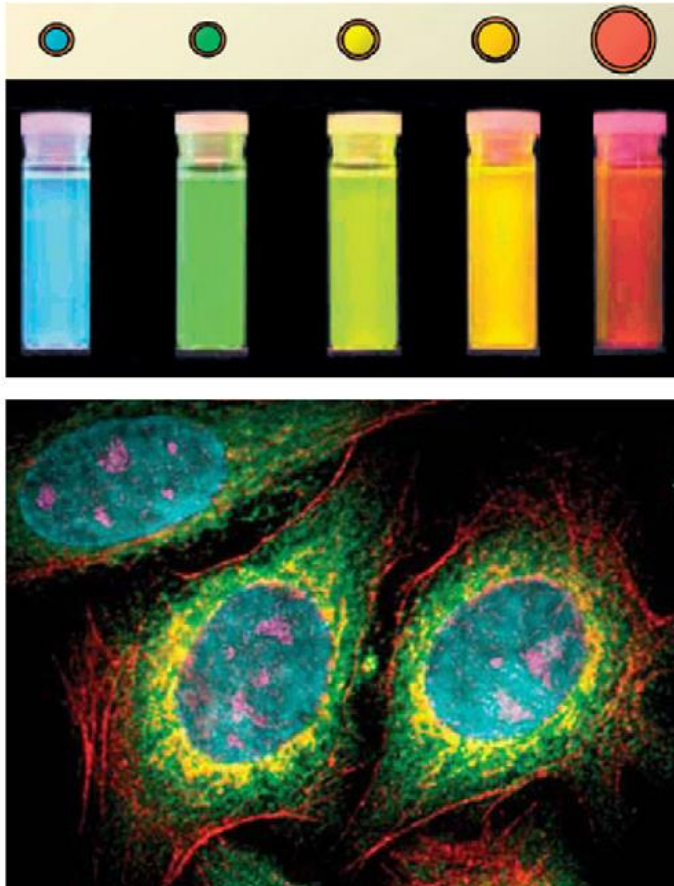
## *Nanobiotechnologie*

nanotecnologie con applicazioni o usi biologici e biochimici. Studia anche elementi esistenti in natura al fine di fabbricare nuovi dispositivi.

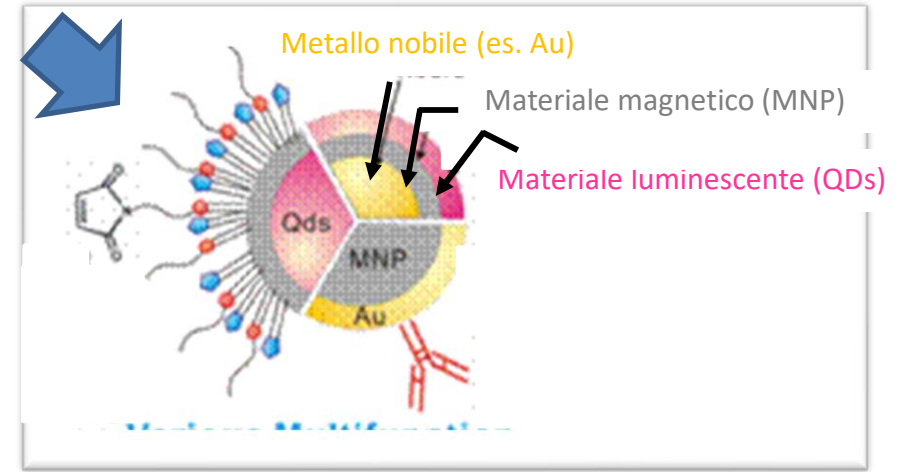


## Diagnostica per immagini (e terapia) TERANOSTICA

I quantum dot (QDs) sono particelle nanocristalline semiconduttori che si illuminano se esposte a luce UV. Il colore dipende da natura, forma e dimensioni dei n-cristalli.



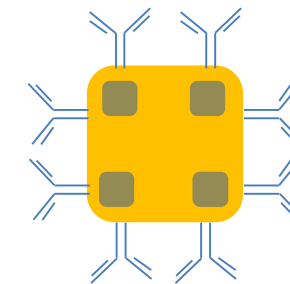
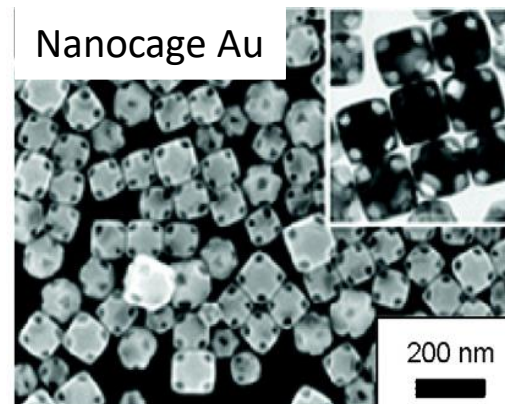
Immagini multicolore di cellule dopate con QDs



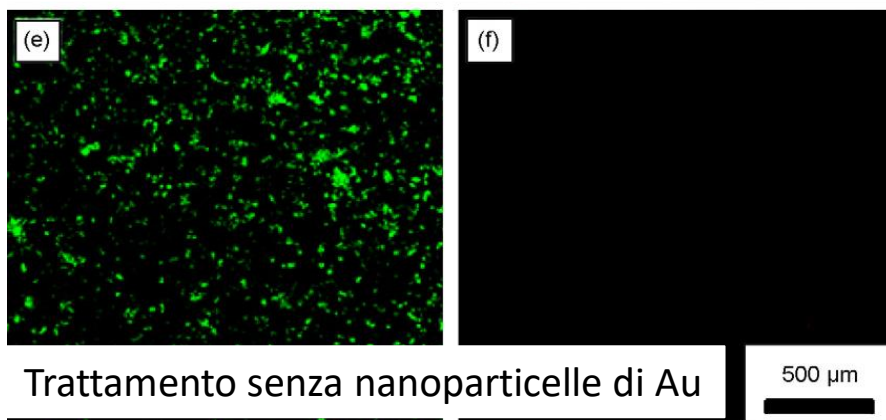
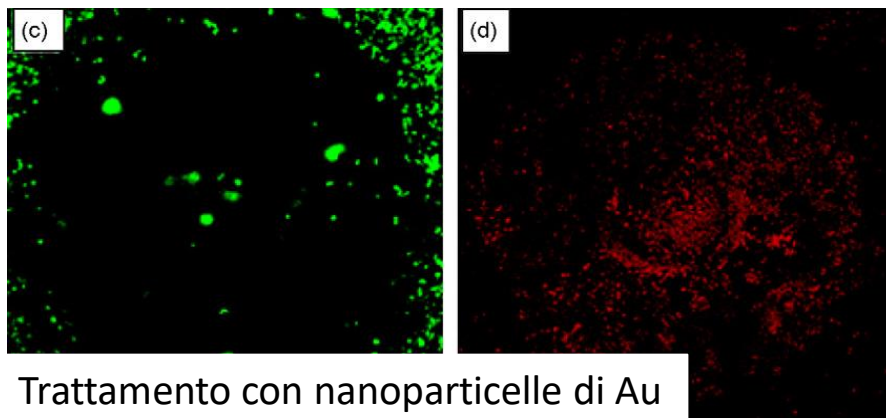
- Studio di processi subcellulari
- Elevata stabilità temporale e resistenza allo scolorimento rispetto ai comuni coloranti fluorescenti
- Opportunamente funzionalizzati in superficie possono legarsi in maniera specifica alle biomolecole e facilitare la visualizzazione selettiva di specifiche subunità cellulari.
- Possibilità di avere QDs solubili in acqua
- L'uso simultaneo di diversi QDs permette la visualizzazione multipla utile per sistemi biologici complessi come i tessuti

## Terapia fototermica di cellule tumorali

**Effetto fototermico:** Conversione di fotoni assorbiti in fononi (vibrazioni del reticolo di un cristallo) con conseguente aumento locale della temperatura



Nanocage Au +  
anti-HER2



Cellule verdi: vive

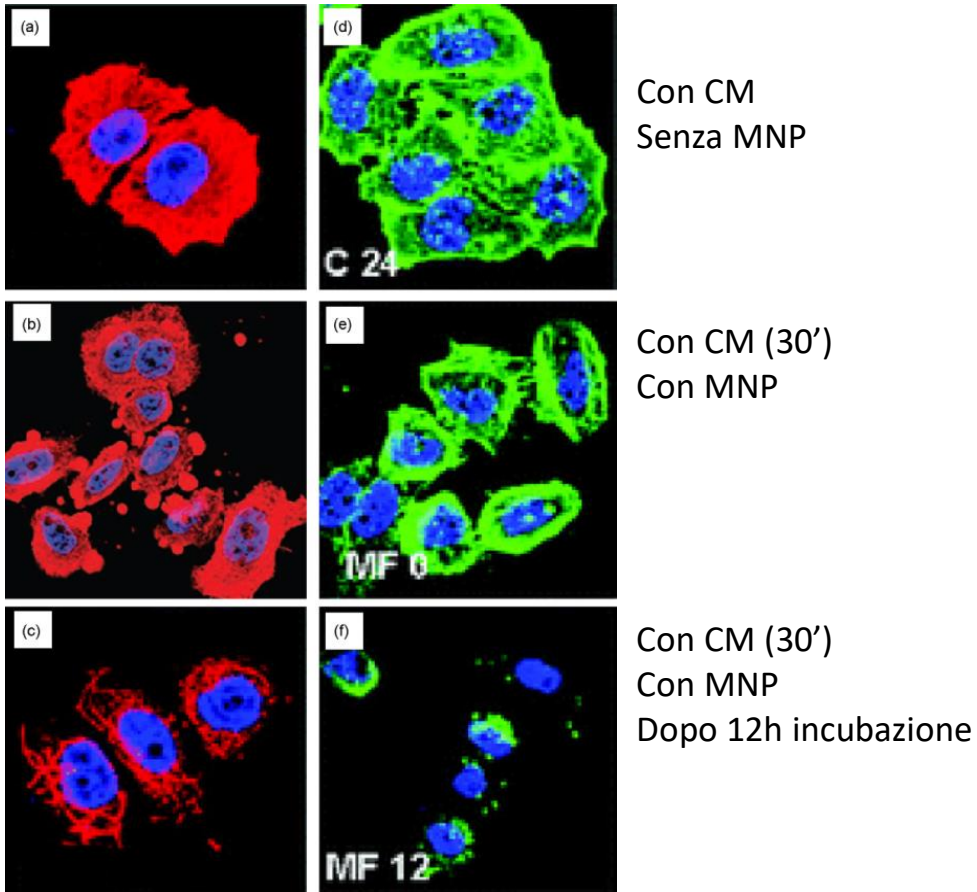
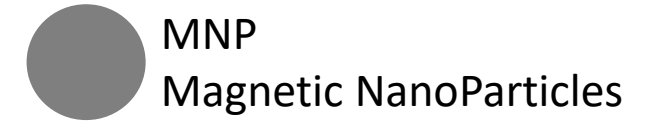
Cellule rosse: morte

- ❑ Le NPs di Au presentano elevato assorbimento nel vicino infrarosso (NIR) dove tessuti e sangue sono trasparenti
- ❑ Nanocage di Au funzionalizzate con anticorpo tumorale (anti-HER2) usate per distruggere *in vitro* le cellule del seno cancerogene
- ❑ La parte irradiata (laser 810 nm, 5 min) senza trattamento con Au nanocage mostra cellule tumorali ancora vive
- ❑ Meccanismo di penetrazione delle NPs nelle cellule ancora da chiarire



# Ipertermia oncologica

L'ipertermia consiste nel riscaldare in profondità uno o più organi malati esponendoli a radiazione a radiofrequenza (13.56 MHz). Le cellule tumorali, non riuscendo a smaltire il calore in eccesso vanno in apoptosi.

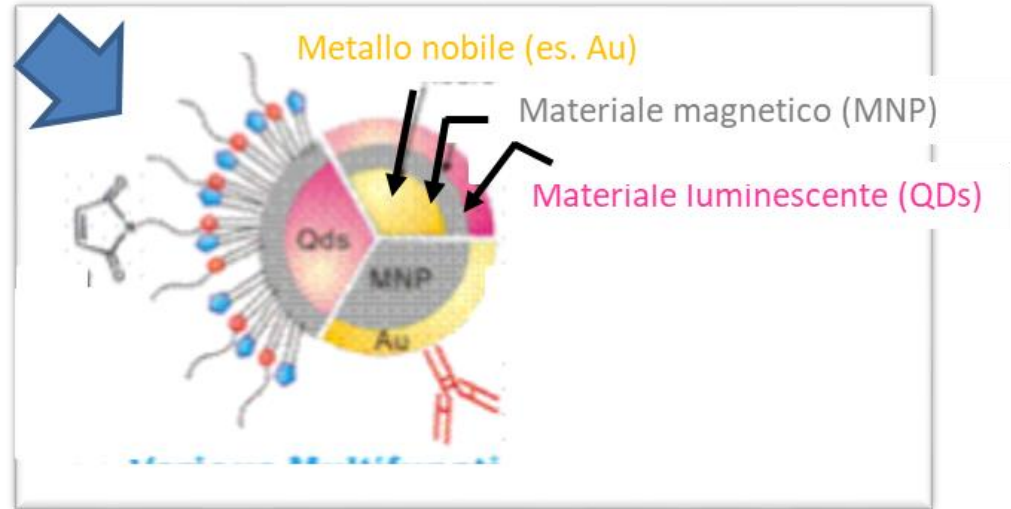
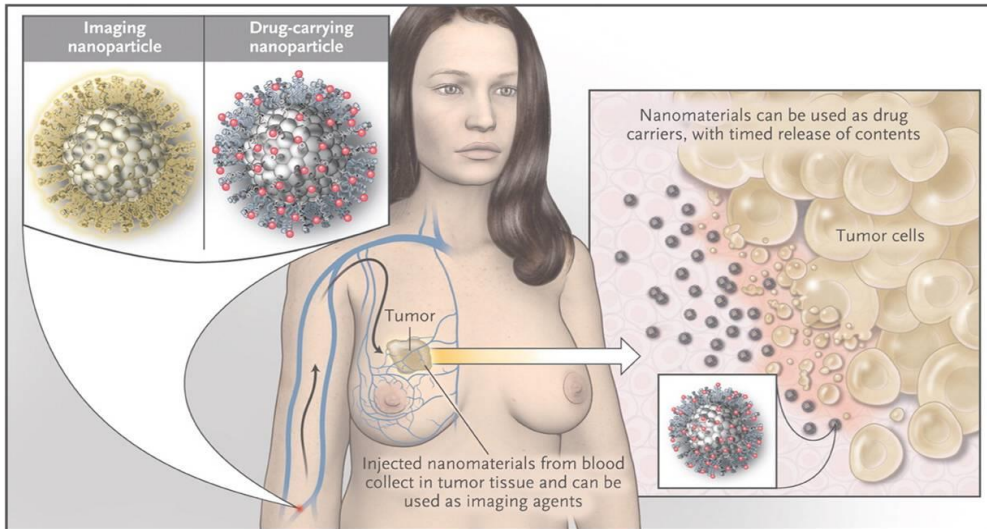


Microtubuli

Actina

- ❑ Le NPs magnetiche assorbono in modo molto efficace la radiazione elettromagnetica (CM) trasformandola localmente in calore (maggiormente nelle cellule cancerose)
- ❑ Permettono di studiare il meccanismo di ipertermia magnetica delle cellule con l'immunofluorescenza
- ❑ La formazione di vescicole sulla membrana cellulare indica l'apoptosi
- ❑ Da migliorare: stabilità delle NPs e localizzazione nelle cellule mediante funzionalizzazione

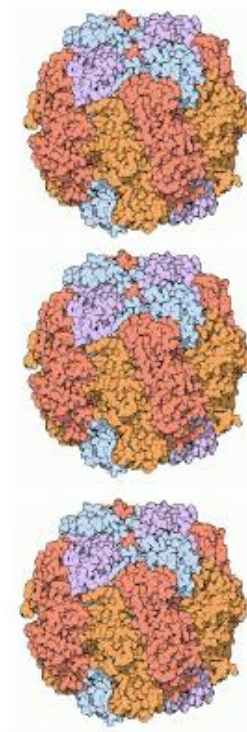
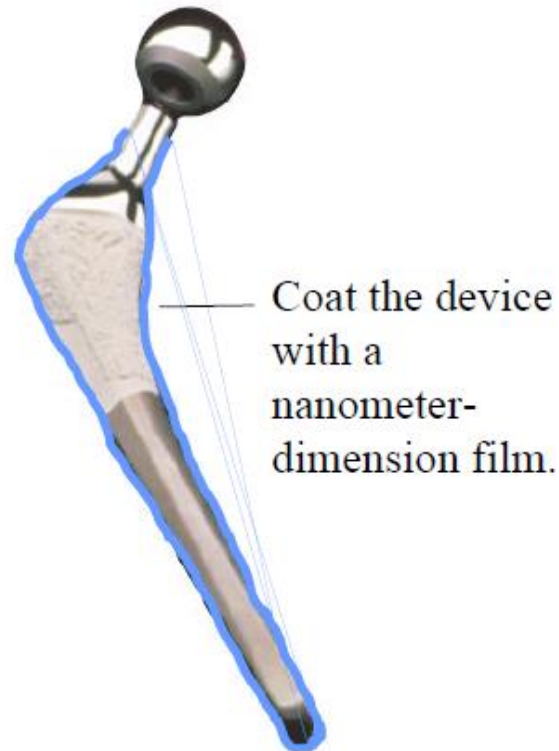
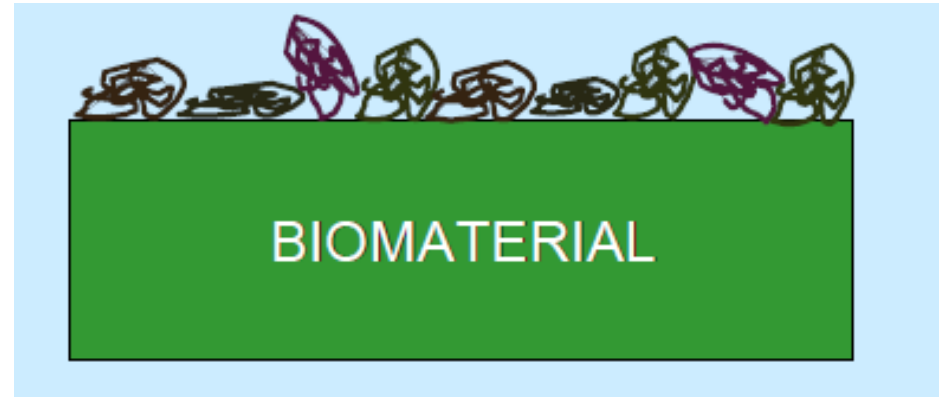
# Diagnosi di malattie e rilascio controllato di farmaci



- ❑ Distribuzione mirata di farmaco ai tessuti malati, per sviluppare minor resistenza all'uso cronico
- ❑ L'elevata area superficiale delle NPs permette il trasporto di un alto numero di molecole di farmaco
- ❑ I nanomateriali messi in circolo nel sangue si possono concentrare nelle masse tumorali in seguito alla maggiore vascolarizzazione (tessuti bersaglio)
- ❑ Risposta comandata (*triggered response*): i farmaci vengono rilasciati solo su comparsa di un certo segnale (es. un campo magnetico)

*Come si collega il nano ai biomateriali visti fin ora?*

La superficie del biomateriale determina la risposta biologica dei tessuti ospite tramite le sue caratteristiche chimico-fisiche-morfologiche su scala sub-micrometrica



Coat the device with proteins.