

Attualità e prospettive delle superfici implantari

Marco Morra, Clara Cassinelli, Giovanna Cascardo

La finitura superficiale delle viti da impianto è ritenuta non a torto una delle prerogative fondamentali di un sistema implantare. La riconosciuta importanza delle caratteristiche della superficie degli impianti è testimoniata dalla notevole mole di studi di base ad esse dedicate, dal significativo sforzo evolutivo da molti anni in corso nel settore e dall'ampio ricorso a tematiche legate alle superfici anche in sede di marketing e promozione. Il fascino e l'importanza di questi argomenti nel processo di osteointegrazione e, in ultima analisi, nella pratica clinica, sono ben racchiusi in una frase tratta da un recente testo a riguardo: "quando un impianto viene posto in una ferita chirurgica, proteine, ioni, zuccheri e lipidi presenti nel fluido extracellulare si adsorbono sulla superficie del materiale, ed è questa superficie biologica adsorbita che controlla il richiamo, la migrazione e l'a-

In questo lavoro vengono analizzati alcuni aspetti legati allo sviluppo recente e alla possibile evoluzione futura delle superfici implantari. In particolare, i benefici introdotti dalle tecniche di irruvidimento della topografia superficiale di più recente concezione sono discussi sulla base della notevole letteratura a riguardo. Vengono discussi gli interventi sulla composizione chimica superficiale, a partire dal ruolo della pulizia superficiale fino ad arrivare all'introduzione di elementi inorganici come fluoro, calcio o fosforo. Infine, vengono presentate alcune evidenze di quella che promette di essere la vera rivoluzione della prossima generazione di superfici implantari, cioè la modifica della composizione chimica superficiale mediante l'uso di molecole biologiche.

Parole chiave: Impianti; Modifiche superficiali; Rugosità.

Introduzione

IMPLANTOPROTESI

desione di cellule mesenchimali. Questi eventi avvengono in un ambiente che è ricco in fattori di crescita e citochine¹. Questa frase è altamente esemplificativa dell'attuale spirito degli studi nel settore e racchiude due dei pilastri fondamentali del moderno sforzo di ricerca e sviluppo sulle superfici implantari:

1. poiché la risposta biologica comincia dalla superficie, la superficie deve avere proprietà tali da indirizzarla correttamente;
2. l'ambiente in cui impianto e ospite interagiscono, tramite la superficie, ha una propria dotazione biochimica, che può e deve essere correttamente sfruttata mediante il controllo delle caratteristiche superficiali delle viti da impianto.

Il quadro delineato da queste affermazioni è chiaramente molto diverso da quello che poteva apparire non molti anni addietro, quando il ruolo principale dei processi di modifica superficiale, in particolare, dei processi di irruvidimento, era teso ad aumentare l'area di contatto con l'osso e a fornire ritenzione micromeccanica. Questa visione, che è stata alla base dell'introduzione, fin dagli anni settanta, di processi come il plasma spray e la sabbiatura, sottintende una concezione dell'osso quasi come materiale inerte, la cui interazione con l'impianto deve essere controllata con un approccio puramente meccanico. Quanto affermato non vuol dire, sia chiaro, che i processi citati non siano validi o non forniscano risultati apprezzabili. Piuttosto, è importante rimarcare lo spostamento del centro di interesse della ricerca attuale nel settore da un ambito meccanico ad un contesto più squisitamente biologico e biochimico. Questo spostamento ha a sua volta origine nella richiesta clinica di tempi di carico sempre più veloci, di possibilità di successo anche in osso di bassa qualità e di gestione di tessuti sempre migliore: esaurito da tempo il contributo che poteva venire dal semplice approccio meccanico, aumentati enormemente i metodi di indagine e le conoscenze di base sulla biologia dell'osso e sul comportamento cellulare, le superfici attuali sono concepite per stimolare la guarigione dialogando ed influenzando direttamente il decorso dei fenomeni all'interfaccia osso-impianto. E se è vero, come spesso si sente dire, che anche gli impianti a superficie liscia si integrano benissimo, è anche vero, come già ricordato, che le possibili aree di miglioramento non vanno tanto ricercate nel raggiungimento dell'osteointegrazione, caratteristica ovviamente nota fin dal fondamentale lavoro di Brånemark, ma nella velocità del processo, nella riproducibilità della risposta e nell'aumento di probabilità di successo anche in situazioni di osso particolarmente difficili.

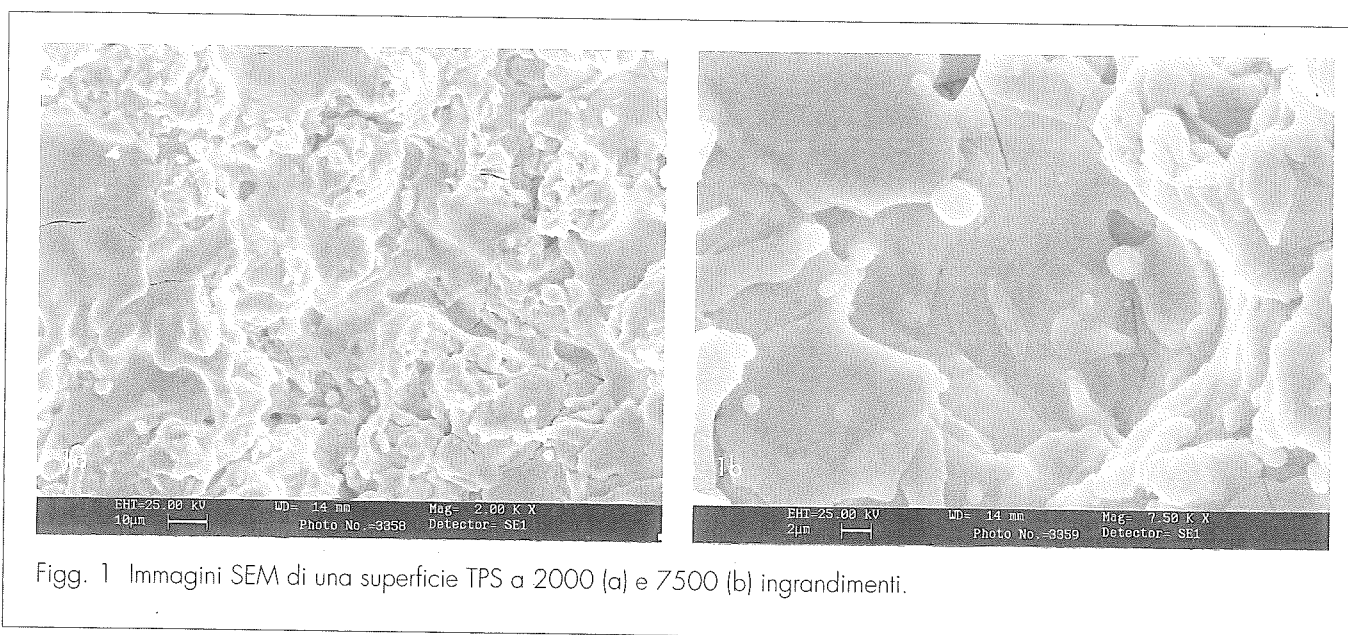
Sulla base di queste premesse, il presente lavoro vuole descrivere le caratteristiche principali delle superfici di recente concezione, analizzandone gli aspetti salienti e le proprietà fondamentali. Inoltre, esso vuole presentare una veloce panoramica di quei processi attualmente in fase di sperimentazione e che in un futuro non lontano saranno probabilmente la norma, ovvero le superfici ottenute mediante legame di molecole biologiche alla superficie.

*L'irruvidimento superficiale
mediante trattamento
con acidi*

Se si deve stabilire un punto di partenza per definire le superfici di moderna concezione, è senz'altro possibile partire da due sigle: SLA (sandblasted and acid-attacked) e DAE (double acid-etching). È proprio con queste superfici che il paradigma puramente meccanico ha lasciato il posto ad una visione più strettamente biologica. A partire da studi iniziati negli anni ottanta, come descritto, ad esempio, negli articoli di Barbara Boyan e

IMPLANTOPROTESI

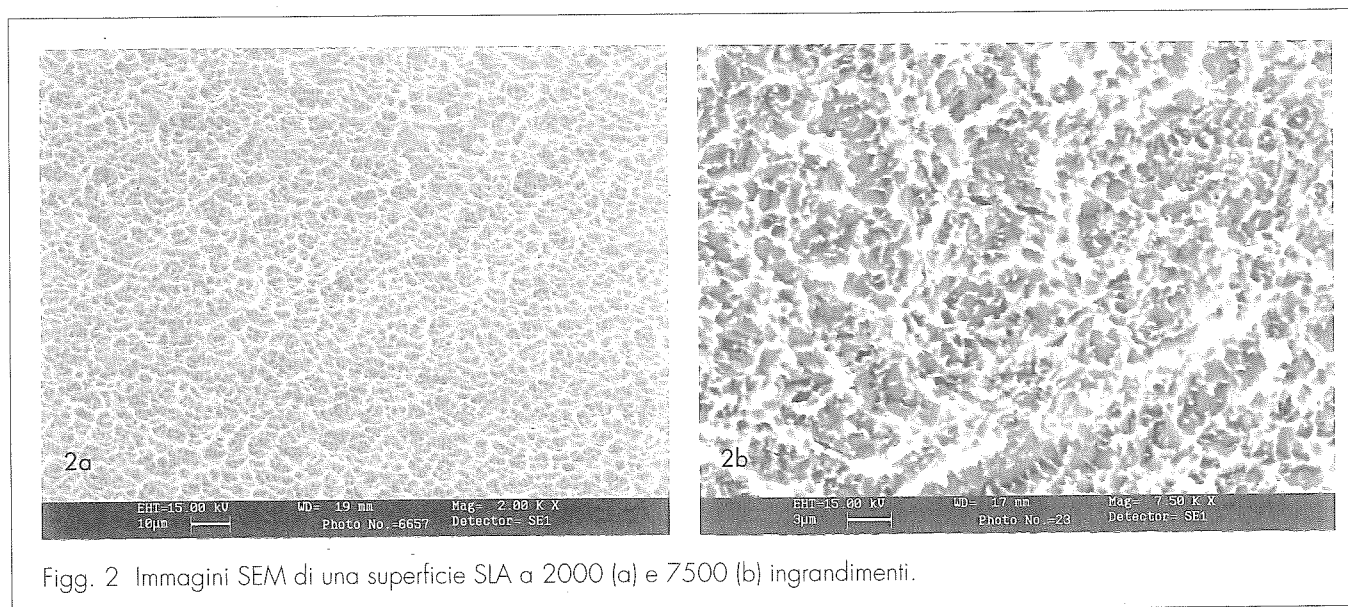
collaboratori²⁻⁵, è infatti emerso da indagini in vitro con colture cellulari che le cellule osteogeniche rispondono alla microrugosità. Perché questo avvenga, è necessario che le cellule percepiscano che la superficie non è liscia, in altri termini essa deve essere rugosa su scala cellulare. Questo si verifica quando le altezze dei picchi sono superiori a 2 μm e quando la distanza tra picchi è inferiore alla dimensione cellulare, cioè è di pochi micron. L'elevata frequenza di picchi è la vera novità topografica che ha introdotto il concetto di modulazione dell'osteogenesi a livello cellulare con il controllo della topografia superficiale. Questo approccio ha richiesto l'introduzione di nuovi processi di lavorazione superficiale (nuovi, almeno, per il settore specifico) ed ha portato alla piena affermazione delle superfici ottenute mediante trattamento con acidi. Dal punto di vista topografico, le figure da 1 a 4 presentano un confronto, a 2000 e 7500 ingrandimenti, di una superficie più tradizionale (plasma spray, TPS), della superficie SLA, della superficie DAE e di una superficie di analoga concezione ottenuta con trattamento a base di acido fosforico. Come noto, la superficie TPS viene ottenuta con un processo additivo, in cui "gocce" di titanio fuso solidificano sull'impianto prelaborato, impartendo la tipica topografia e rugosità. I trattamenti di irruvidimento con acidi operano invece per sottrazione di materiale, dissolvendo e rimuovendo parte del titanio della superficie, con dipendenze piuttosto complesse dal tipo e concentrazione di acido, dal tempo di trattamento e dalla temperatura. Rispetto alla superficie TPS, le strutture più recenti sono caratterizzate da una rugosità più "fitta", cioè da una distanza minore tra picco e picco. Per quanto riguarda il confronto tra superfici SLA e DAE, i parametri salienti sono riportati nella tabella 1. SLA è, come valore assoluto, decisamente più elevato rispetto a DAE. Ricordiamo che i parametri riportati in tabella descrivono, secondo formule matematiche diverse, l'ampiezza del-



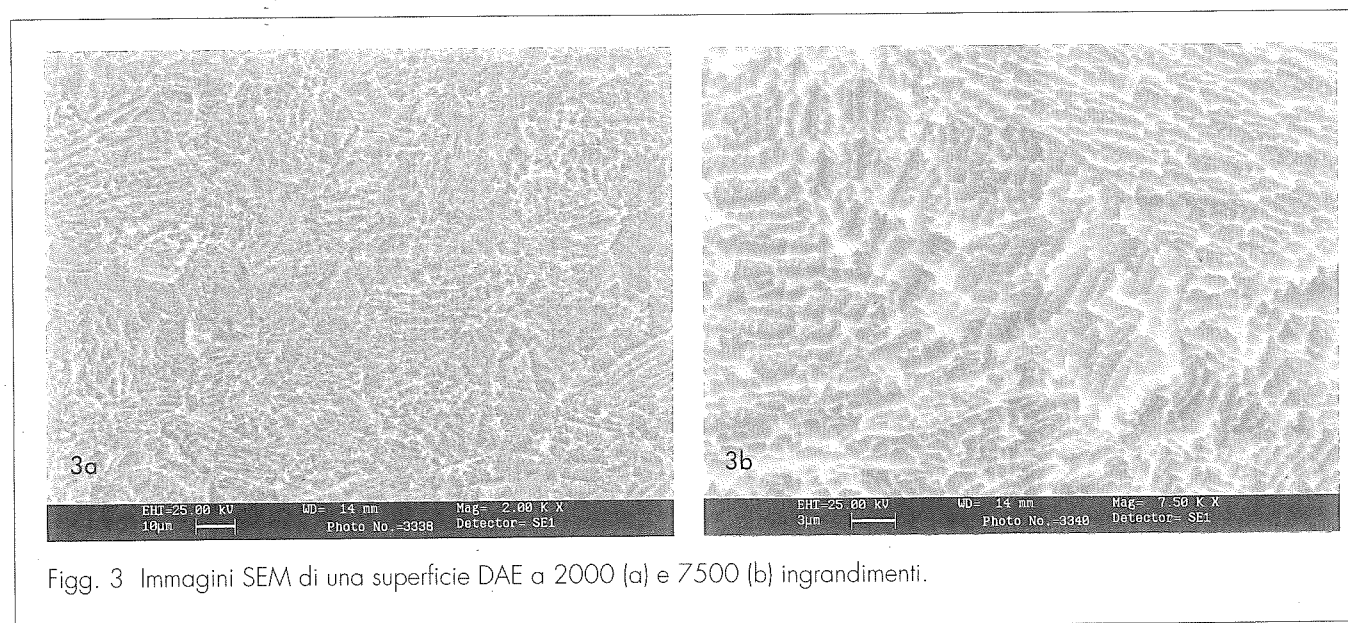
Figg. 1 Immagini SEM di una superficie TPS a 2000 (a) e 7500 (b) ingrandimenti.

IMPLANTOPROTESI

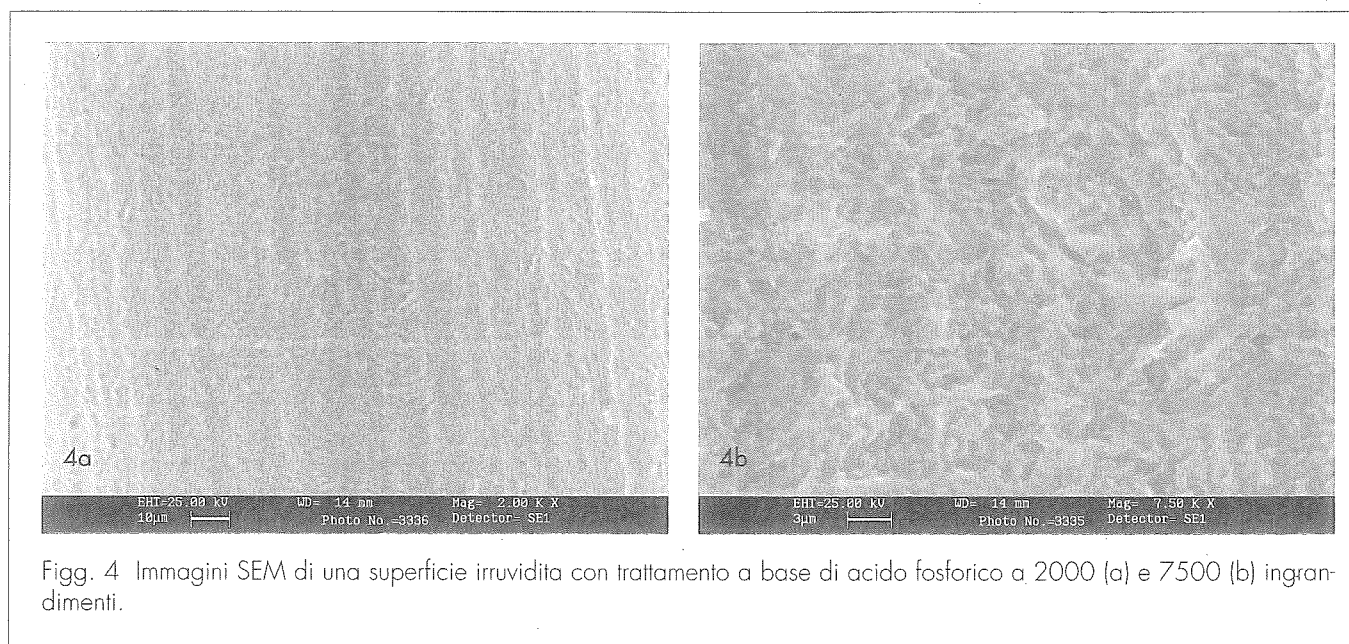
la rugosità, cioè un valore di rugosità in verticale, inteso come distanza massima tra picchi e valli (Rt) o la media aritmetica di tutti i punti del profilo di rugosità (Ra). I valori assoluti maggiori riscontrati su SLA riflettono sostanzialmente il contributo di macrorugosità impartito a questa superficie dal processo di sabbiatura che, come ricordato anche dalla sua definizione, precede il processo di trattamento con acido. In effetti, nell'immagi-



Figg. 2 Immagini SEM di una superficie SLA a 2000 (a) e 7500 (b) ingrandimenti.



Figg. 3 Immagini SEM di una superficie DAE a 2000 (a) e 7500 (b) ingrandimenti.



Figg. 4 Immagini SEM di una superficie irruvidita con trattamento a base di acido fosforico a 2000 (a) e 7500 (b) ingrandimenti.

ne a minore ingrandimento della figura 2a, è possibile percepire come il profilo di rugosità microscopico creato dal trattamento con acido sia sovrapposto ad un profilo di rugosità più macroscopico, generato nel processo preliminare di sabbiatura.

La figura 5 mostra il confronto tra l'aspetto di cellule osteoblastiche cresciute in coltura su una superficie acidata (la superficie di figura 4) e su una liscia: si può osservare come, secondo i principi sopra esposti, sulla prima le cellule siano disposte su un "letto di chiodi", essendo la frequenza tra picchi decisamente inferiore alla dimensione cellulare. Le

Tabella 1 Dati comparativi di rugosità (tutti i dati sono espressi in micron).

	Ra	Rq	Rt
TPS	9,10±4,86	12,70±4,60	81,60±23,30
SLA	3,93±0,93	4,69±1,19	12,76±4,10
DAE	0,489±0,079	0,619±0,097	5,29±1,21
Machined	0,308±0,036	0,386±0,014	2,98±0,05

IMPLANTOPROTESI

evidenze in vitro indicano che le cellule di tipo osteoblastico (la definizione racchiude un gran numero di tipi cellulari, la descrizione che segue viene fatta riassumendo le evidenze riportate nei riferimenti²⁻⁵), assumono morfologie e quindi comportamenti diversi in funzione della rugosità superficiale. Su superfici del tipo di quelle descritte in precedenza, con distanze picco-picco di pochi micron e quindi inferiori a quelle del corpo cellulare, viene privilegiata una morfologia cuboidale e le cellule si ancorano con lunghi filopodi. In contrasto, su superfici più lisce, le cellule si appiattiscono ed assumono un aspetto più marcatamente fibroblastico. La diversa morfologia cellulare si riflette in un diverso metabolismo ed influenza il grado di differenziazione, cioè determina quanto, in effetti, le cellule si comportino da osteoblasti e non perdano la loro funzione specializzata. Gli indicatori biochimici di comportamento osteoblastico (cioè la produzione, da parte delle cellule, di molecole tipiche delle cellule osteoblastiche) sono bassi per cellule cresciute su superfici lisce, mentre sono notevolmente più elevati su superfici con la topografia rugosa, nel senso descritto più sopra. In altre parole, e questo è il concetto che sta alla base del controllo del comportamento cellulare via micropografia, l'architettura microscopica della superficie forza la morfologia cellulare in uno stato che ne favorisce il comportamento osteoblastico. In ossequio alle linee delineate nell'introduzione, la superficie non è più solamente mero strumento di interazione meccanica con l'osso, ma ne indirizza il comportamento tramite l'influenza sui suoi componenti cellulari.

Al di là dell'effetto sulla morfologia cellulare, studi recenti condotti da Davies e collaboratori hanno messo in evidenza un'altra strada mediante la quale la topografia superficiale influenza la risposta biologica, cioè l'effetto della topografia microrugosa sull'attivazione piastrinica. Le caratteristiche di rugosità amplificano la risposta piastrinica al contatto con il titanio, provocandone l'attivazione ed il rilascio di fattori di crescita in misura decisamente maggiore rispetto a quanto avviene su una superficie liscia o su una con rugosità non ben concepita. In un articolo di Davies vengono confrontate la superficie DAE con superfici irruvidite mediante abrasione o superfici machined. Esperimenti di contatto con plasma arricchito in piastrine mostrano un notevole incremento del numero di piastrine adese in funzione dell'aumento della rugosità e, in particolare, una maggiore espressione di P-selectina, un indicatore dello stato di attivazione piastrinica, sulla superficie DAE⁶.

Diversi studi in vivo documentano le prestazioni offerte dalle superfici di nuova generazione. L'ampio panorama di studi presenti nella letteratura fornisce risultati non sempre direttamente confrontabili⁷ a causa della notevole variabilità di modelli animali, geometrie, tempi sperimentali e metodi di valutazione usati. Il più volte citato testo curato dal professor Davies è una ricca fonte di informazioni a riguardo¹. In questa sede è importante ricordare il significativo studio di Cordioli, Piattelli e collaboratori, che hanno confrontato la superficie DAE con superfici TPS, machined e sabbiate (con biossido di titanio), mediante valutazione istologica e funzionale in tibia di coniglio a 5 settimane⁸. Sia il dato istologico (% di contatto osso/impianto), sia quello funzionale (misura del torque) hanno rivelato una significativa superiorità del dato relativo a DAE, almeno per il tempo e nel modello sperimentale adottato. Un'altra coppia di interessanti studi illustra due punti fondamentali già rimarcati in precedenza: Klokewold e collaboratori hanno valutato il torque di rimozione in femore di coniglio di impianti DAE, TPS e machined, dopo uno, due e

IMPLANTOPROTESI

tre mesi⁹. L'impianto DAE si è mostrato superiore nel tempo sperimentale più breve, per essere poi raggiunto (e anche superato) dalla superficie TPS nei tempi più lunghi: in altre parole, l'eventuale vantaggio clinico non viene tanto in termini assoluti di osteointegrazione, come riportato nell'introduzione, quanto in termini di velocità di risposta del tessuto osseo e quindi di tempo di carico. Il secondo aspetto importante è stato evidenziato dagli studi di Lazzara mediante istologia di impianti di dimensioni ridotte in uomo¹⁰. Il confronto tra superficie DAE e superficie machined ha evidenziato migliori prestazioni per la prima, ma il divario tra le due superfici viene amplificato in osso di scarsa qualità. In sostanza, i vantaggi introdotti dalla finitura superficiale emergono in modo più marcato nelle situazioni difficili, dove la migliorata risposta biologica riesce a sopperire al ridotto contributo meccanico. Anche l'altra fondamentale superficie acidata (SLA) è stata oggetto di notevoli studi in vivo, ben riassunti, ad esempio, in un lavoro di Cochran e Buser¹¹. Anche in questo caso le evidenze supportano un più veloce decorso dei processi di rigenerazione ossea nel caso della superficie SLA, rispetto a superfici caratterizzate da approcci più tradizionali al controllo della topografia superficiale.

I concetti e le idee alla base delle superfici SLA e DAE hanno rappresentato un notevole avanzamento nella concezione della topografia superficiale delle viti da impianto. Sulla scorta del loro esempio sono state sviluppate ulteriori variazioni sul tema del controllo del comportamento cellulare mediante controllo della microtopografia, come ad esempio la già citata superficie delle figure 4 e 5. Le superfici ottenute mediante trattamento con acido sono oggi molto diffuse e, sulla base della letteratura del settore, possono essere considerate un effettivo miglioramento nel corso dell'evoluzione delle superfici implantari.

Nel chiudere questa sezione, è importante ricordare come, malgrado si sia discusso solamente in termini di topografia, esista una variabile che gioca un ruolo altrettanto importante e che viene spesso dimenticata nella visione "topocentrica" delle superfici implantari, cioè la composizione chimica superficiale. Abbiamo affrontato questo tema recentemente in altre sedi^{12,13} e non è il caso di ripetersi. Quello che è importante ricordare, comunque, è che la composizione superficiale delle viti da impianto, malgrado l'origine comune da titanio commercialmente puro (cpTi), non è mai scontata ma dipende in modo complesso dal processo di produzione della vite, dai trattamenti di modifica superficiale eseguiti, dall'accuratezza dei processi di pulizia e decontaminazione, dal confezionamento. La presenza di contaminazione residua altera sicuramente la risposta cellulare in vitro¹² e verosimilmente, anche se a questo proposito non esistono studi definitivi, influenza la risposta in vivo all'impianto. Per questo motivo, un ragionamento o uno studio basato sul solo dato topografico, senza il supporto di un'adeguata analisi chimica superficiale (dove per il significato di adeguata si può consultare la referenza¹²), può essere molto limitativo. A questo proposito è comunque importante ricordare che il controllo della composizione chimica superficiale, in particolare in quella fase fondamentale che è il processo di decontaminazione, ha oggi raggiunto notevoli livelli di efficacia e riproducibilità, grazie all'introduzione di processi avanzati e specifici. Un altro aspetto importante riguarda la volontaria modifica della composizione chimica, per incorporare nella superficie implantare ioni ed elementi ritenuti importanti ai fini del processo di osteointegrazione. Un caso tipico è dato dall'incorporazione di fluoro, con ovvie impli-

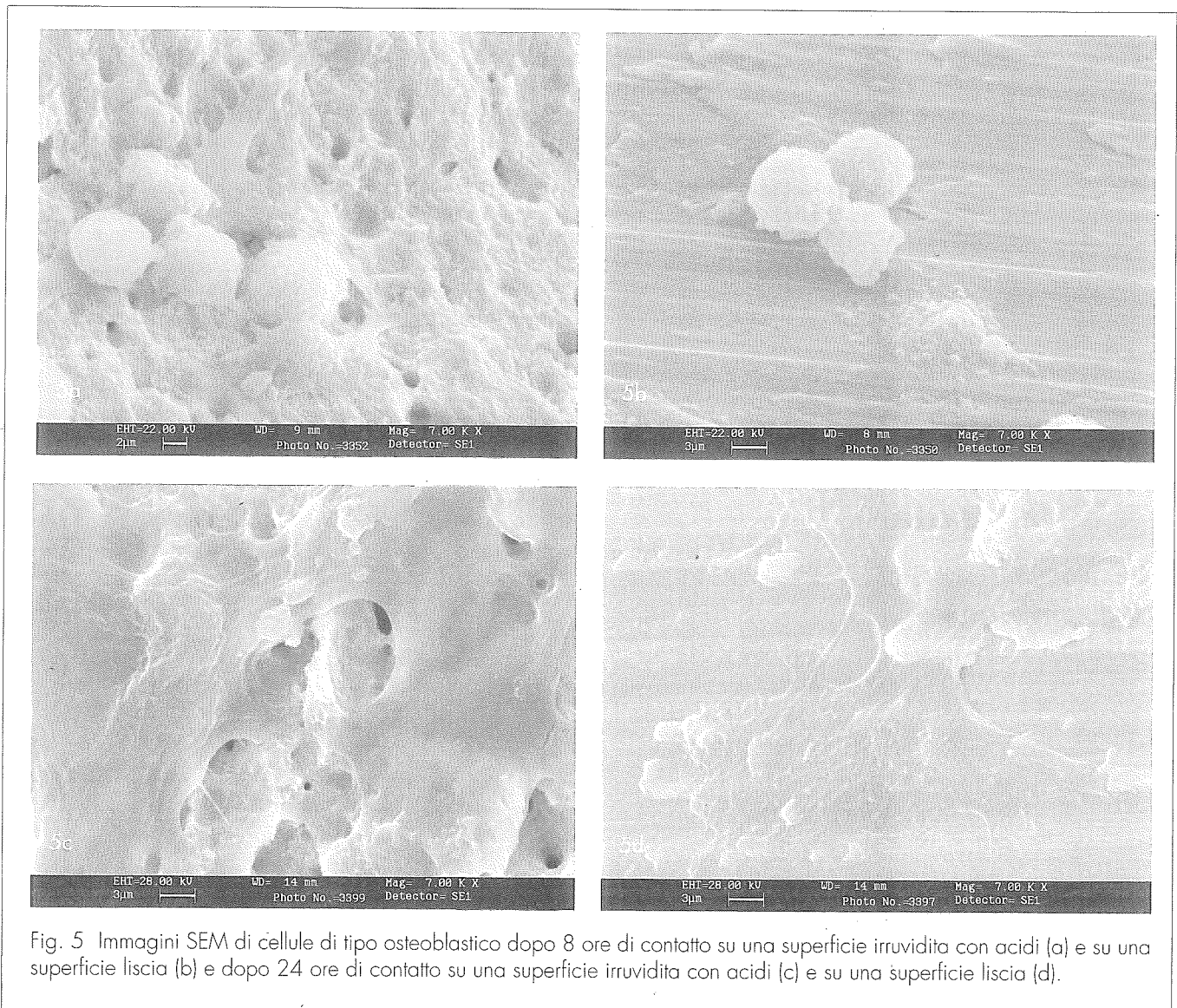


Fig. 5 Immagini SEM di cellule di tipo osteoblastico dopo 8 ore di contatto su una superficie irruvidita con acidi (a) e su una superficie liscia (b) e dopo 24 ore di contatto su una superficie irruvidita con acidi (c) e su una superficie liscia (d).

cazioni, in linea di principio, sulla componente minerale dell'osso. In questo caso, il discorso diventa delicato, in quanto non è solo importante la presenza di fluoro, ma anche la sua disponibilità ed il suo stato chimico nell'ambito dell'impianto. Molte superfici trattate (o sovra-trattate) con acido fluoridrico, ad esempio, presentano fluoro in superficie, senza che questo sia stato correlato ad effetti sul comportamento clinico. Sono state tuttavia presentate evidenze di letteratura a suffragio di un ruolo positivo del fluoro incorporato in superficie: in particolare, Ellingsen e collaboratori, hanno documentato con studi in tibia di coniglio un miglioramento delle caratteristiche funzionali (torque di rimozione e sforzo di taglio) e istologiche (percentuale di contatto osso-impianto) su superfici contenenti

IMPLANTOPROTESI

fluoro¹⁴. Il meccanismo invocato sarebbe lo scambio, nel sito implantare, tra ioni fosfato e ioni fluoro sulla superficie implantare. Gli ioni fosfato prenderebbero il posto degli ioni fluoro, innescando un processo di interazione con il calcio e provocando, sulla superficie, la formazione di fosfato di calcio, una tesi non completamente condivisa dal Professor Davies¹. Le implicazioni biologiche dell'incorporazione di elementi sulla superficie implantare verranno riprese nella sezione seguente, sulle superfici ottenute con metodi elettrochimici.

La storia recente delle superfici implantari vede, accanto ai processi di trattamento con acidi descritti nella sezione precedente, un altro notevole filone di sviluppo nell'affermazione delle superfici ottenute mediante processi elettrochimici. L'uso di campi elettrici per aumentare lo spessore dello strato di ossido superficiale del titanio è sfruttato da molto tempo, nei sistemi implantologici, per colorare aiuti di montaggio e componentistica varia, in modo da definire dei comodi ed esteticamente piacevoli codici di colore. Questo processo viene eseguito applicando una differenza di potenziale (metodo potenziostatico) tra un elettrodo ed il particolare da colorare, che si comporta da anodo, immerso in una soluzione conduttiva. Lo spessore dello strato di ossido di titanio generato e di conseguenza il colore di interferenza ottenuto, sono funzione del potenziale applicato, generalmente compreso tra 20 ed 80 Volt. L'applicazione di potenziali decisamente più elevati, superiori a 100-150 Volt, in genere in condizioni di corrente costante (metodo galvanostatico), comporta la crescita "esplosiva" dello strato di ossido, generando una superficie porosa, in cui dimensione e, in qualche misura, forma dei pori sono funzione delle condizioni di processo, come la differenza di potenziale applicata e composizione del bagno. Per la verità, superfici di questo tipo erano già state introdotte a metà degli anni '80, ed il loro uso in settori affini risale più o meno alla stessa epoca. Tuttavia è solo negli ultimi anni, probabilmente per il prestigio delle case che l'hanno adottato e l'ampia diffusione dei loro prodotti, che le superfici "anodizzate" hanno acquisito notevole notorietà. Le figure 6 e 7 rappresentano, a 2000 e 7500 x, due notevoli esempi di questo approccio al controllo della topografia superficiale. In particolare, la figura 6 mostra l'aspetto di una superficie a nanopori, con pori, cioè, di dimensioni dell'ordine delle decine-centinaia di nanometri, comunque inferiori al micron. La figura 7 illustra invece una superficie microporosa, con crateri di dimensioni decisamente superiori ai precedenti, con dimensioni tipiche dell'ordine di qualche micron.

I processi di genesi di queste interessanti topografie superficiali sono stati descritti, in relazione all'applicazione nel settore degli impianti dentali, ad esempio negli interessanti lavori di Sul e collaboratori¹⁵. Gli studi in vitro¹⁶ hanno evidenziato che la topografia ed, in particolare, la nanotopografia delle superfici anodizzate influenza il comportamento cellulare, favorendo la differenziazione cellulare sulla linea di quanto discusso nella sezione precedente. Per quanto riguarda il comportamento in vivo, gli studi citati si sono concentrati su un possibile ruolo della composizione chimica sulla risposta dell'osso. Infatti, in questi processi, l'ossido di titanio, nella sua crescita, incorpora elementi chimici presenti nel bagno. I tipici bagni impiegati nei processi di anodizzazione sono a base di acido solforico o solfati, fosfati, sali di calcio e nell'analisi degli strati superficiali di que-

I processi elettrochimici

IMPLANTOPROTESI

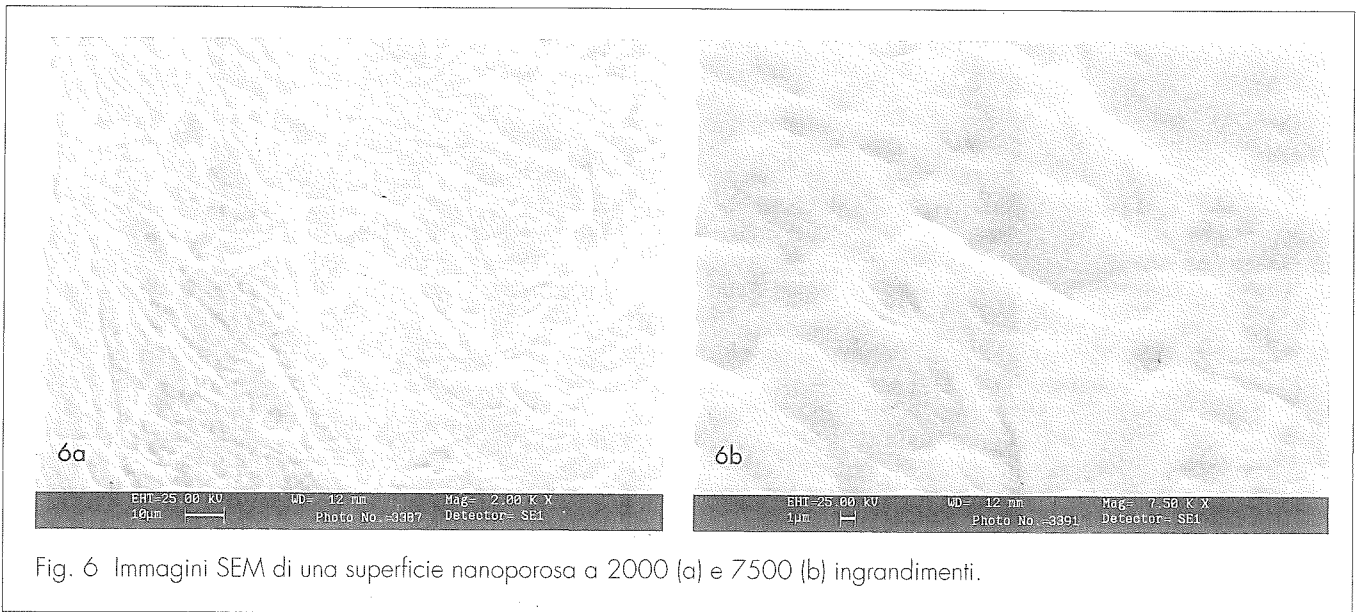


Fig. 6 Immagini SEM di una superficie nanoporosa a 2000 (a) e 7500 (b) ingrandimenti.

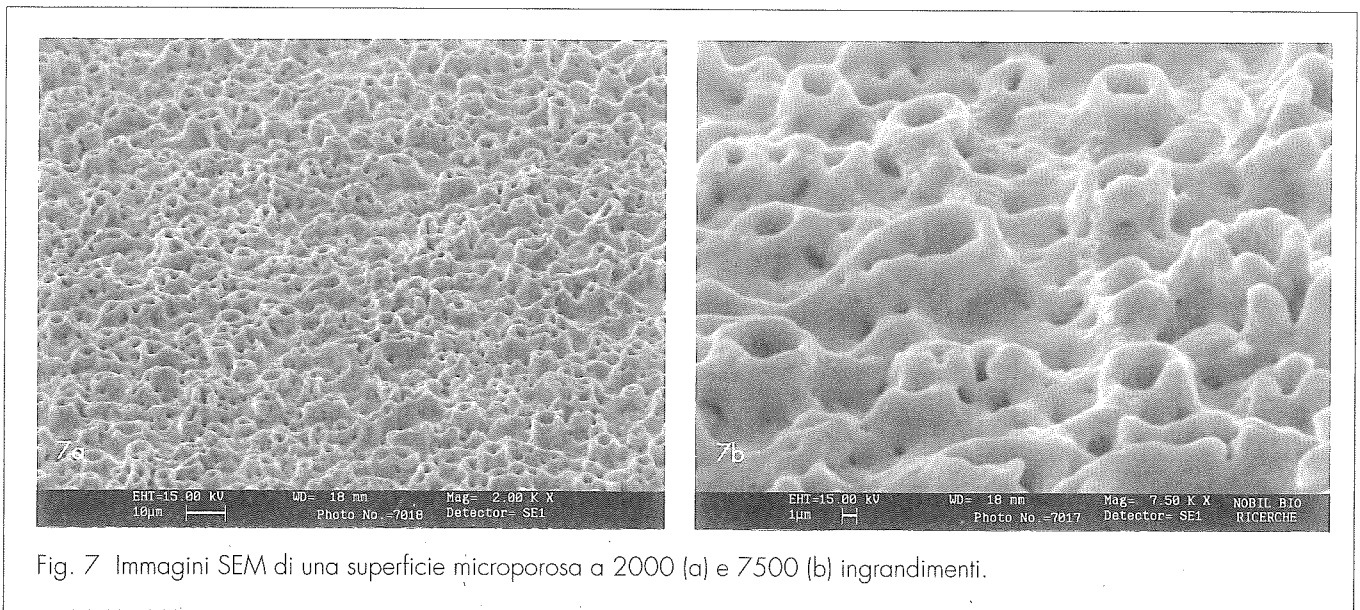


Fig. 7 Immagini SEM di una superficie microporosa a 2000 (a) e 7500 (b) ingrandimenti.

ste superfici si trovano spesso zolfo, calcio o fosforo. Sul ha quindi proposto che gli eccellenti risultati di superfici che, ad esempio, incorporano calcio o fosforo, siano dovuti ad una sorta di legame biochimico tra superficie e componenti minerali dell'osso, in analogia con quanto avviene per le superfici con ricopertura ceramica bioattiva, ma senza, secondo l'autore citato, i problemi di distacco e solubilità talvolta riscontrati in quei sistemi¹⁵. Alla base di questa ipotesi sta la constatazione che la sola dimensione dei po-

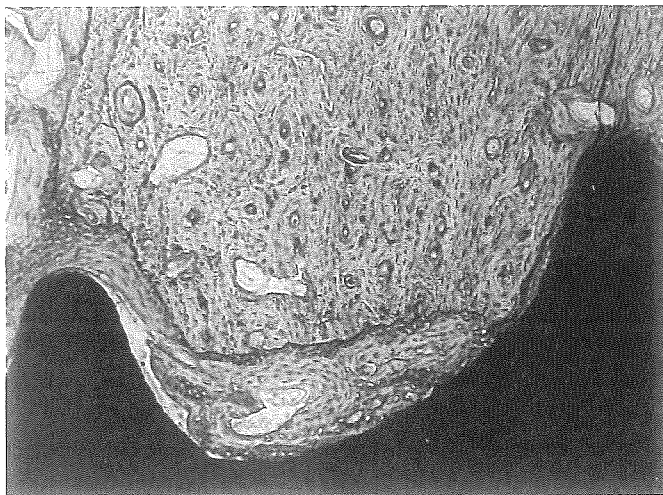


Fig. 8 Immagine istologica della zona di contatto tra osso e impianto con superficie nanoporosa a 4 settimane in femore di coniglio.

ri non è in grado di spiegare la differenza di removal torque ottenuto in esperimenti in coniglio a 6 settimane tra impianti che incorporano fosforo ed impianti che incorporano calcio, che, a parità di dimensione di pori ($> 1 \mu\text{m}$) si mostrano statisticamente superiori ai precedenti¹⁵. L'ipotesi avanzata da Sul è che il calcio della superficie promuova la deposizione di ioni fosfato dal sito implantare, stimolando un processo di nucleazione di componente minerale dell'osso. È però importante notare che, nei medesimi studi, le superfici nanoporose ottenute in bagni di acido solforico forniscono risultati non statisticamente diversi da quelli dei migliori impianti microporosi con calcio, risultato che potrebbe indicare che l'invocato ruolo dell'interazione tra componenti minerali non è così chiaro come sostenuto (la figura 8 mostra una sezione istologica di vite con superficie nanoporosa in femore di coniglio a 4 settimane; malgrado il tempo sperimentale relativamente corto, si nota un avanzato stato di mineralizzazione e di contatto osso impianto). In sostanza, è evidente che le superfici con topografia porosa ottenute mediante processi elettrolitici, siano esse nano o microporose, rappresentano un aspetto sicuramente molto interessante del moderno sviluppo delle superfici implantari. Tuttavia, non è ancora completamente chiaro se, in particolare per le microporose, esse debbano le loro proprietà all'incorporazione di elementi specifici o, ancora una volta, alla topografia ed al suo effetto sulla risposta biologica. Questa osservazione ci riporta ai temi discussi nell'introduzione, cioè il ruolo dell'impianto, e in particolare della sua superficie, nell'indirizzare la risposta delle componenti biologiche ed introduce l'ultimo aspetto della discussione.

Quanto descritto fino ad ora rappresenta una porzione importante del panorama delle superfici implantari attuali. Lo studio della letteratura scientifica in materia consente di ipotizzare quali saranno i possibili scenari di un futuro probabilmente non molto lontano. La visione delle proprietà superficiali, intese come topografia e composizione chimica, come strumento per indirizzare il comportamento cellulare e quindi il processo di rigenera-

Le modifiche biochimiche

IMPLANTOPROTESI

zione ossea trova la propria sublimazione nelle cosiddette modifiche biochimiche delle superfici implantari. Questo approccio sfrutta tutte le potenzialità dei moderni processi di modifica superficiale per rendere disponibili le molecole che giocano un ruolo nella formazione di osso esattamente là dove servono, cioè all'interfaccia osso-impianto. Da tempo si parla del potenziale ruolo dei fattori di crescita o delle proteine morfogenetiche dell'osso come coadiuvanti dei processi di rigenerazione. Da un punto di vista pratico, l'uso delle molecole menzionate si deve scontrare con la loro scarsa stabilità e sensibilità ai processi di sterilizzazione. Questo comporta che, mentre rimane estremamente interessante la loro applicazione locale al momento dell'impianto, non sembri immediata la loro diretta applicazione alle superfici implantari, già durante il processo di produzione. Altre molecole, però, stanno destando notevole interesse ed hanno già fornito importanti risultati in vivo. Ad esempio, è stato riportato un significativo aumento della velocità di osteointegrazione grazie al legame alla superficie dell'impianto di peptidi di adesione, cioè di piccoli frammenti proteici che controllano l'adesione specifica di cellule osteoblastiche¹⁷. Un altro significativo risultato è stato ottenuto immobilizzando collagene su superfici di impianti in titanio^{18,19}. Il collagene costituisce, in larga misura, la porzione organica dell'osso. Nei processi di rigenerazione, le cellule osteoblastiche depositano inizialmente una matrice di collagene, che viene in seguito mineralizzata. Esempificando in maniera probabilmente eccessiva, valida solo ai fini della descrizione, la presenza di uno strato molecolare di collagene sulla superficie anticipa il primo stadio del processo di formazione di nuovo osso, presentando una matrice pronta alla mineralizzazione da parte delle cellule preposte ed alla successiva crescita. Le moderne tecniche di modifica superficiale consentono di controllare a livello molecolare la composizione superficiale (rispetto ai vecchi sistemi basati, sostanzialmente, sul semplice rivestimento fisico o ricoperture per immersione), permettendo di legare in modo permanente e riproducibile molecole quali collagene a titanio¹⁸. Viti implantari ottenute secondo questo approccio sono state valutate in studi in coniglio. La figura 9, confronta il risultato istologico ottenuto con una vite convenzionale ed una ricoperta con collagene in femore di coniglio a 4 settimane. Come riportato nell'articolo citato¹⁸, l'analisi dei dati istomorfometrici indica che la localizzazione delle molecole di collagene all'interfaccia ha incrementato sia la percentuale di contatto osso-impianto che la crescita dell'osso all'interno delle spire in modo statisticamente significativo. Un secondo dato importante è emerso dalla valutazione della microdurezza dell'osso neoformato all'interfaccia impianto-osso. Le misure hanno evidenziato come l'osso all'interfaccia con l'impianto rivestito con collagene fosse più duro, cioè più mineralizzato, rispetto a quello all'interfaccia con l'impianto di controllo¹⁹. Questo dato permette di concludere che la modifica superficiale descritta non solo comporta la formazione di più osso, ma anche una sua più veloce maturazione. Un'ulteriore conferma delle potenzialità delle tecniche di modifica biochimica è venuta da un recente studio in cui abbiamo legato chimicamente una molecola della matrice extracellulare a superfici di impianti con topografia "dell'ultima generazione", come quelle descritte in precedenza. Anche in questo caso il dato istologico (istomorfometria) e quello funzionale (forza richiesta per la rottura dell'interfaccia osso-impianto) hanno confermato un significativo miglioramento, dopo sole 4 settimane in femore di coniglio. Ma il dato più

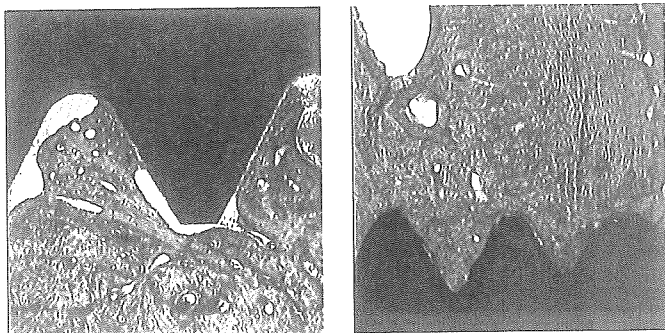


Fig. 9 Immagine istologica della zona di contatto tra osso e impianto a 4 settimane in femore di coniglio per una superficie trazionale (a) e per la stessa superficie con rivestimento con collagene (b).

importante è venuto dal confronto delle valutazioni eseguite in osso corticale (di buona qualità) e quello trabecolare (più spugnoso e quindi dotato di proprietà meccaniche inferiori). Mentre nell'osso di buona qualità i miglioramenti erano simili a quelli descritti in precedenza per il collagene, nell'osso spugnoso il divario veniva decisamente amplificato, con percentuali di contatto osso-impianto dell'ordine del 20% per l'impianto tradizionale (ancorché con superficie topograficamente sofisticata) e del 60% per l'impianto con la medesima struttura topografica ma con la presenza di uno strato monomolecolare di molecola biologica. Questi risultati dimostrano la grande potenzialità di questi approcci nelle situazioni difficili, dove il contributo meccanico è ridotto. È noto ad esempio che la minore percentuale di successo degli impianti nella mascella è attribuito alla natura meno corticalizzata e più spugnosa del mascellare superiore, che risulta in una minore stabilità primaria all'interfaccia osso-impianto nella fase di guarigione.

Le strade aperte dall'accumularsi di evidenze a favore dell'approccio biochimico sono infinite, considerando l'enorme variabilità delle molecole biologiche. Ad esempio, chi scrive ha appena iniziato un progetto di ricerca parzialmente finanziato dalla comunità europea, che comprende diverse prestigiose università del nord Europa, che si propone di individuare molecole di interesse e di legarle alla superficie di dispositivi medici tra cui impianti dentali. Le biomolecole di interesse vengono ricercate in un bacino inaspettato, una componente zuccherina, normalmente scartata nei processi di lavorazione, di mele e patate²⁰. Studi recenti indicano che alcune di queste molecole hanno un inaspettato effetto bioattivo che, se confermato dagli studi in programma, potrebbe addirittura essere amplificato o raffinato da adeguate operazioni di incrocio e selezione. Inoltre, è completamente aperto il campo dell'accoppiamento dell'effetto biochimico a quello farmacologico, sfruttando sistemi di rilascio controllato²¹, mentre un'altra interessante strada di sviluppo già attuale riguarda l'immobilizzazione di polisaccaridi normalmente utilizzati nei processi di guarigione di ferite alla porzione transmucosa degli impianti per singola fase chirurgica. Non è difficile ipotizzare uno scenario futuro di impianti multifunzionali, in grado di affrontare anche le situazioni apparentemente più complicate con una superficie che sfrutta la combinazione di effetti topografici, biochimici e di rilascio di farmaco.

Lo studio delle proprietà delle superfici implantari e il loro controllo per il miglioramento delle prestazioni cliniche sono settori in pieno sviluppo. Come per altri dispositivi medi-

Conclusioni

IMPLANTOPROTESI

ci, la chirurgia implantare e l'implanto-protesi vedono grosse prospettive di espansione dall'incremento dell'età media della popolazione e dalla qualità di vita attesa dalla popolazione anziana (ed inevitabilmente affetta da qualità di osso inferiore). Questo quadro in mutazione ha ovviamente profonde implicazioni dal punto di vista sociale, scientifico ed economico. Sotto questa spinta, la chirurgia implantare è destinata ad affrontare nuove sfide. Per il medesimo motivo, l'industria che la fornisce non potrà più contare sul solo bagaglio meccanico e sull'irruvidimento, ma necessiterà dell'introduzione di conoscenze e metodologie biochimiche e farmacologiche. Il dispositivo medico vite da impianto, già attualmente ma ancora più in futuro, non avrà una semplice superficie irruvidita per generare ritenzione meccanica, adatta a molti casi ma meno adatta ad una casistica sempre crescente di situazioni difficili e attese di successo. Piuttosto, esso sarà caratterizzato da una superficie attentamente ingegnerizzata, che sfrutta conoscenze sull'effetto biologico di topografia, biomolecole, farmaci, figlia di una progettazione e di un bagaglio di conoscenze necessariamente più complessi, perché sono più complesse le situazioni a cui deve rispondere.

Autori:

Marco Morra, Clara Cassinelli, Giovanna Cascardo

Nobil Bio Ricerche, Villafranca d'Asti (AT)

www.nobilbio.it

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Morra

Nobil Bio Ricerche, Str. S. Rocco, 36

14018 - Villafranca d'Asti (AT)

Bibliografia

1. Bone Engineering, Davies J. E. Ed., em squared, Toronto, 2000.
2. Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J Jr., Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63), *J Biomed Mater Res*, 1995; 29:389-401
3. Boyan BD, Batzer R, Kieswetter K, Liu Y, Cochran DL, Szmuckler-Moncler S, Dean DD, Schwartz Z. Titanium surface roughness alters responsiveness of MG-63 osteoblast-like cells to 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$, *J Biomed Mater Res*, 1998;39: 77-85.
4. Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert TW, Cochran DL, Simpson J, Dean DD, Boyan BD. Surface roughness modulate the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells, *J Biomed Mater Res*, 1996;32:55-63.
5. Boyan BD, Schwartz Z. Modulation of osteogenesis via implant surface design, in: Davies JE editor. Bone Engineering, em squared, Toronto, 2000;232-239.
6. Park JY, Gemmell CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography, *Biomaterials*, 2002;22:2671-2682.
7. Romeo E, Ghisolfi M, Musajo Somma F, Abati S, Vogel S, Superfici implantari e osteointegrazione: analisi critica della letteratura, *Implantologia Orale*, 1999,2,9-25.
8. Cordioli G, Majzoub Z, Piattelli A, Scarano A. Removal Torque and Histomorphometric Investigation of 4 Different Titanium Surfaces: An Experimental Study in the Rabbit Tibia, *Int. J. Oral Maxillofacial Impl.* 2000;15:668-674.
9. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit, *Clin Oral Implants Res.* 2001 Aug;12(4):350-7.
10. Lazzara RJ. Bone response to dual acid-etched and machined titanium implant surfaces, in: Da-

- vies JE editor. Bone Engineering, em squared, Toronto, 2000;381-390.
11. Cochran DL, Buser D. Bone response to sandblasted and acid attacked titanium: experimental and clinical studies, in: Davies JE editor. Bone Engineering, em squared, Toronto, 2000;391-398.
 12. Morra M, Cassinelli C, Di Carlo F. Le superfici implantari, in Chirurgia Implantare, a cura di L Malchiodi, Edizioni Martina, 2003.
 13. Morra M, Cassinelli C, Bruzzone G, Carpi A, Di Santi G, Giardino R, Fini M. Surface chemistry effects of topography modification of titanium dental implants surfaces: 1. Surface analysis, Int J Oral Maxillofacial Implants, 2003;18:40-45.
 14. Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmen A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants, Int J Oral Maxillofac Implants. 2004 Sep-Oct;19(5):659-66.
 15. Sul YT. The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: special emphasis on potential biochemical bonding of oxidized titanium implant, Biomaterials. 2003 Oct;24(22):3893-907.
 16. Li LH, Kong YM, Kim HW, Kim YW, Kim HE, Heo SJ, Koak JY. Improved biological performance of Ti implants due to surface modification by micro-arc oxidation, Biomaterials. 2004 Jun;25(14):2867-75.
 17. Schliephake H, Scharnweber D, Dard M, Rossler S, Sewing A, Meyer J, Hoogestraat D. Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in dogs, Clin Oral Implants Res. 2002 Jun;13(3):312-9.
 18. Morra M, Cassinelli C, Cascardo G, Cahalan P, Cahalan L, Fini M, Giardino R. Surface engineering of titanium by collagen immobilization. Surface characterization and in vitro and in vivo studies, Biomaterials. 2003 Nov;24(25):4639-54.
 19. Morra M, Cassinelli C, Meda L, Fini M, Giavaresi G, Giardino R. Surface analysis and effects on interfacial bone microhardness of collagen-coated titanium implants: a rabbit model, Int J Oral Maxillofac Implants. 2005 Jan-Feb;20(1):23-30.
 20. Morra M, Cassinelli C, Cascardo G, Nagel MD, Della Volpe C, Siboni S, Maniglio D, Brugnara M, Ceccone G, Schols HA, Ulvskov P. Effects on interfacial properties and cell adhesion of surface modification by pectic hairy regions, Biomacromolecules. 2004 Nov-Dec;5(6):2094-104.
 21. Morra M, Cassinelli C, Cascardo G, Carpi A, Fini M, Giavaresi G, Giardino R. Adsorption of cationic antibacterial on collagen-coated titanium implant devices, Biomed Pharmacother. 2004 Oct;58(8):418-22.