

Dr. Irene Chiesa
Università di Pisa

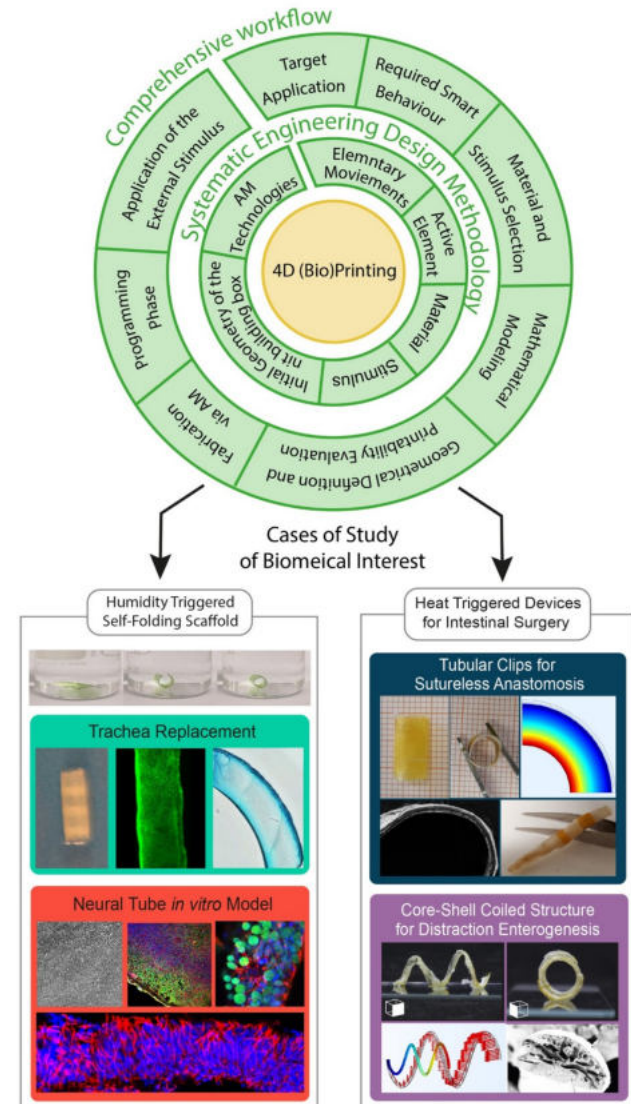
Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione



UNIVERSITÀ DI PISA

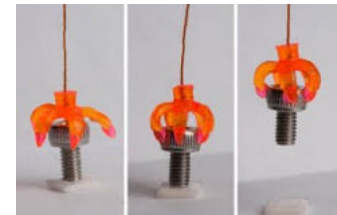
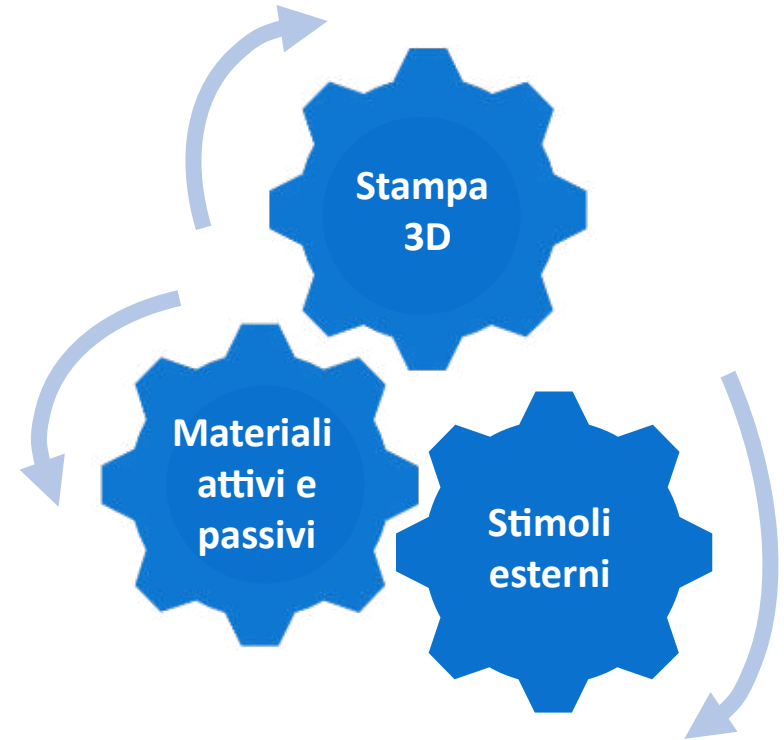


Design Framework for 4D Printing Shape-Morphing Structures for Biomedical Applications



STAMPA 4D = STAMPA 3D + TEMPO

Fabbricazione tramite tecniche di stampa 3D di strutture in grado di **cambiare la propria forma nel tempo**, in maniera controllata e prevedibile, in seguito dell'applicazione di uno **stimolo esterno**.



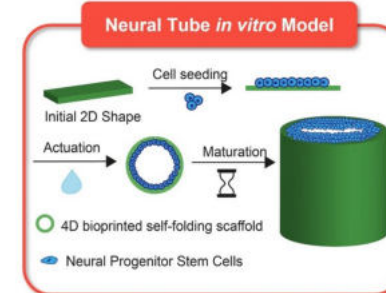
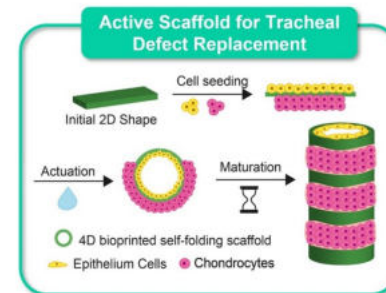
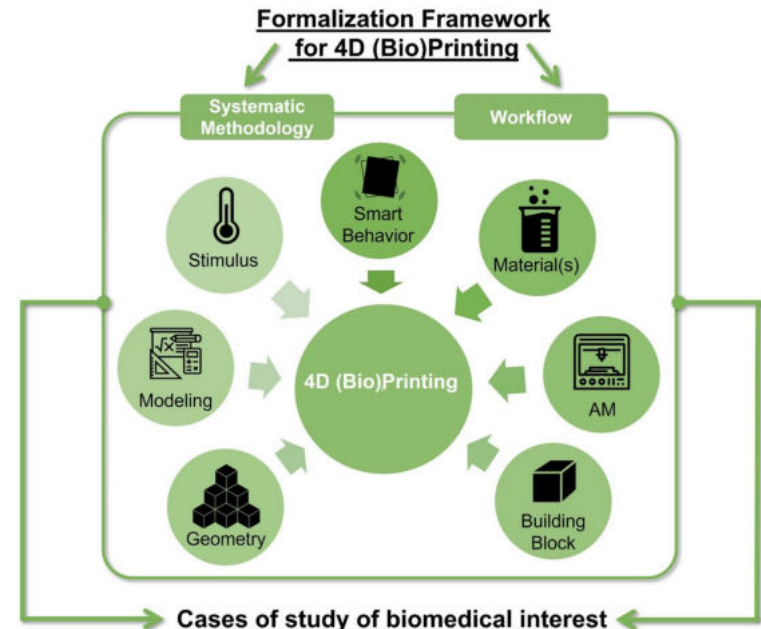
Obiettivi e destinatari del lavoro

Obiettivo: l'obiettivo di questo progetto di dottorato è stato l'**espansione e il consolidamento** della **stampa 4D** come tecnologia di fabbricazione abilitante per **programmare l'evoluzione fisica** indotta dall'ambiente esterno di **strutture e dispositivi di interesse biomedico**.

Destinatari del lavoro: **Progettisti** che **vogliono sviluppare un nuovi dispositivi** di interesse biomedico **tramite stampa 4D**.

Tra i dispositivi di interesse rientrano:

- **dispositivi medici,**
- **costrutti per l'ingegneria dei tessuti,**
- **bioattuatori e biosensori,**
- **sistemi per il rilascio controllato di farmaco.**



- **Metodologia sistematica di progettazione** per la fabbricazione tramite stampa 4D
- Metodo della *morphological box*

Subfunctions	Solving Principles								
Elementary Movement	Expansion and Contraction	Bending	Folding	Rolling	Helixing	Twisting	Curving	Waving	Complex Movement
Active Element	Single material			Combination of Materials			Cell Exploitation		
Material	Polymers		Metals		Ceramics		Composite Materials		Living Materials
Stimulus	Temperature	Humidity	Electric Field	Magnetic Field	Light	Self-healing	pH		
Initial Geometry of Building Unit	Beam		Spiral		Plate		Parallelepiped		Hollow Cylinder
AM Technology	Material Extrusion	Material Jetting	Binder Jetting	Vat Photo-polymerization	Powder Bed Fusion	Direct Energy Deposition	Sheet Lamination		
Products									



Scaffold per la **rigenerazione della trachea**



Modello *in vitro* di **neurulazione**

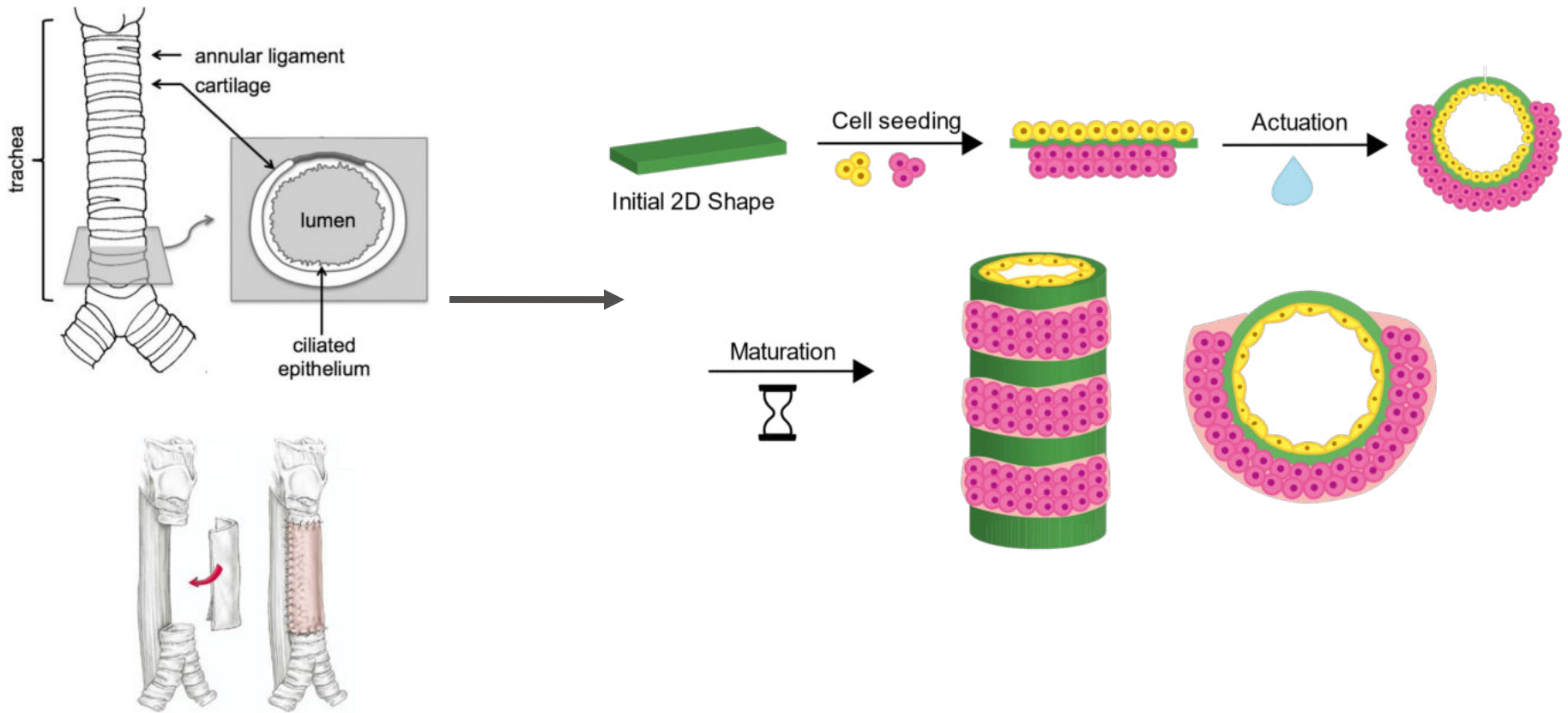


Strutture tubulari per eseguire **anastomosi intestinali senza suture**



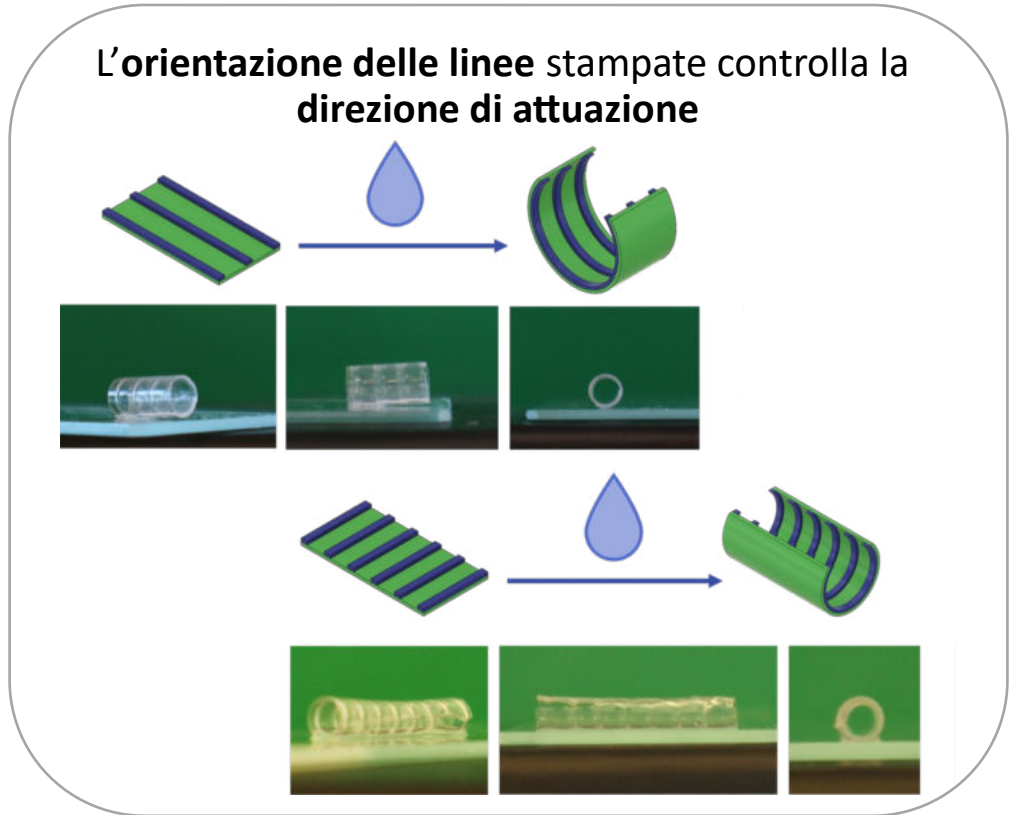
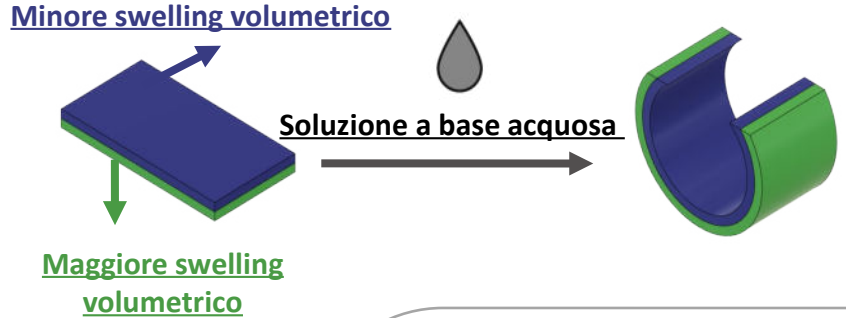
Strutture elicoidali per eseguire **distraction enterogenesis intestinale**

Scaffold self-folding per ingegnerizzazione della trachea



- Sichel, J., et al., *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (2002)
- Spaggiari, L. et al. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* (2005)

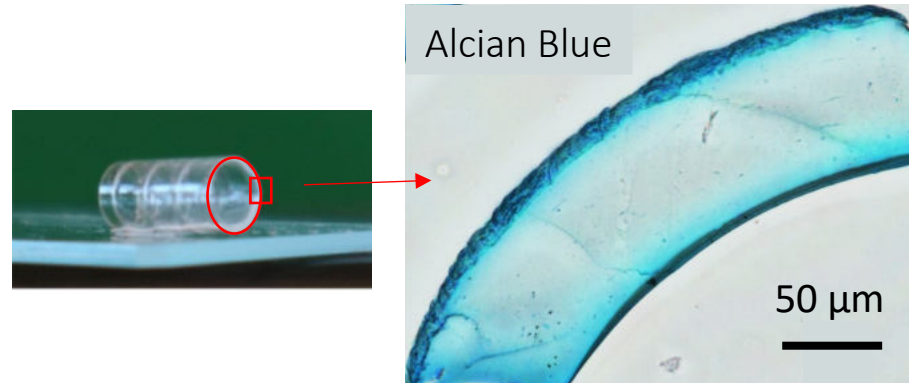
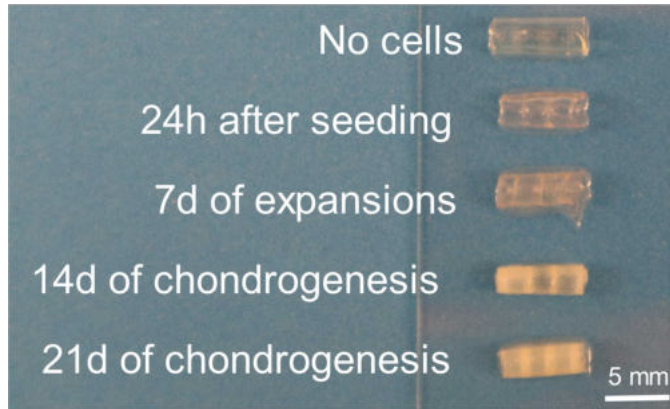
Casi studio: Scaffold per rigenerazione della trachea



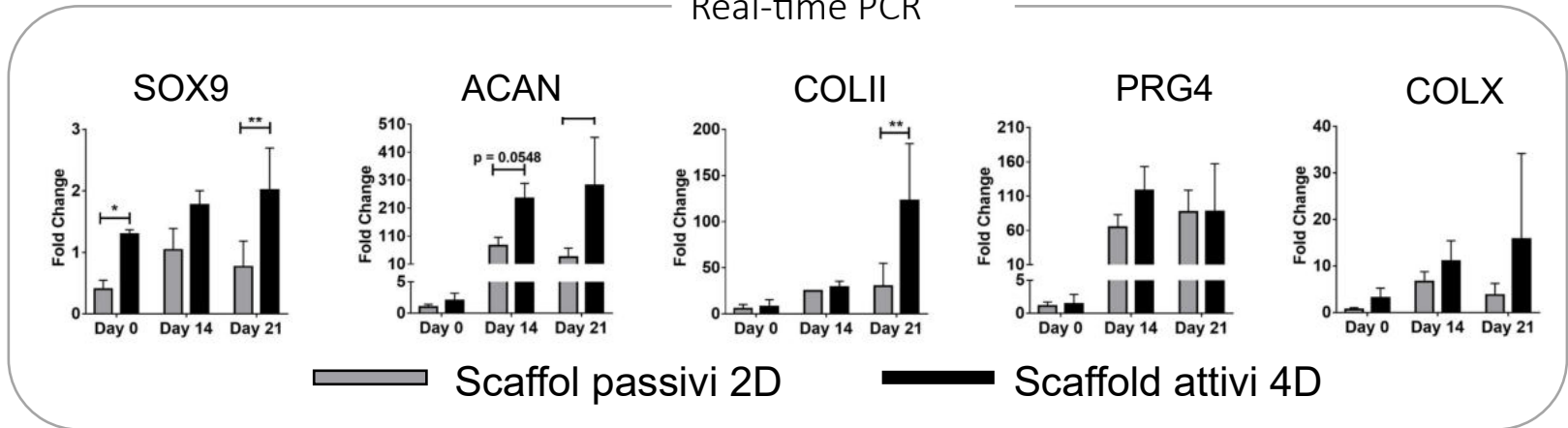
Casi studio: Scaffold per rigenerazione della trachea

Sviluppo degli anelli tracheali

Ispezione visiva

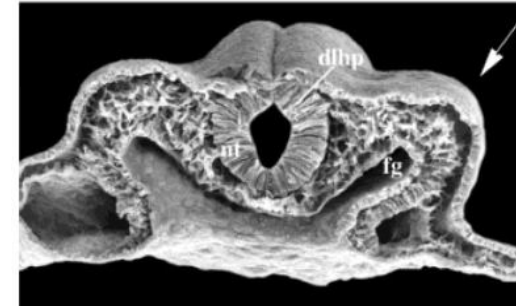
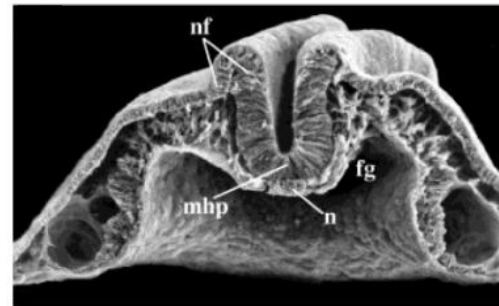
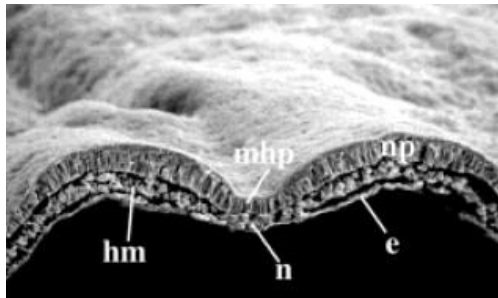


Real-time PCR

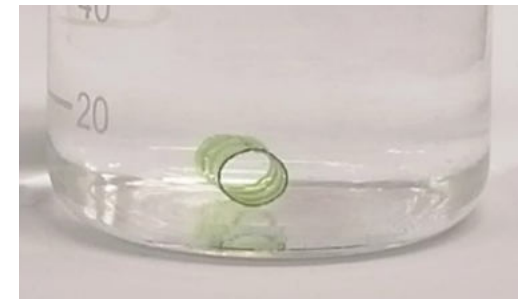
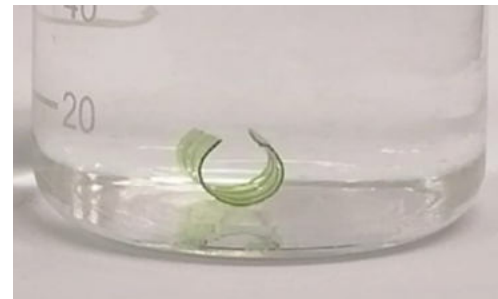


- La **neurulazione**: formazione del tubo neurale
- Durante la **neurulazione** la **placca neurale** subisce un **ripiegamento** fino a formare una **struttura cilindrica cava** → tubo neurale

Formazione del tubo neurale nell'embrione di pollo

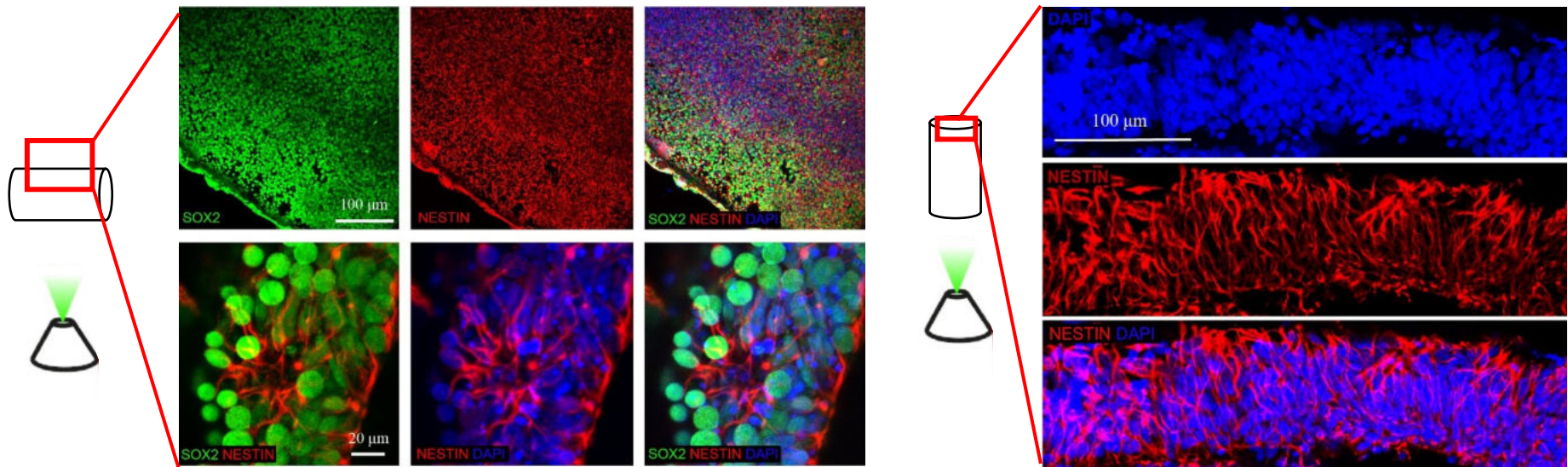


Arrotolamento dello scaffold stampato in 4D



La **neuroinduzione** è stata confermata da analisi di **immunofluorescenza**

- Produzione di **marcatori neurali**
- Disposizione a **rosetta delle cellule**
- **Polarizzazione e pseudostratificazione** delle cellule lungo lo spessore del tubo

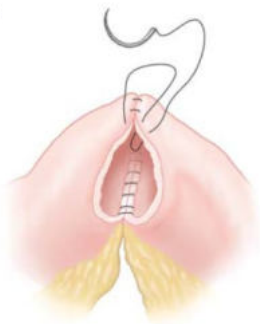


SOX2 = marcatore del nucleo delle cellule staminali neurali
 NESTIN = marcatore del citoscheletro delle cellule staminali neurali
 DAPI = nuclei

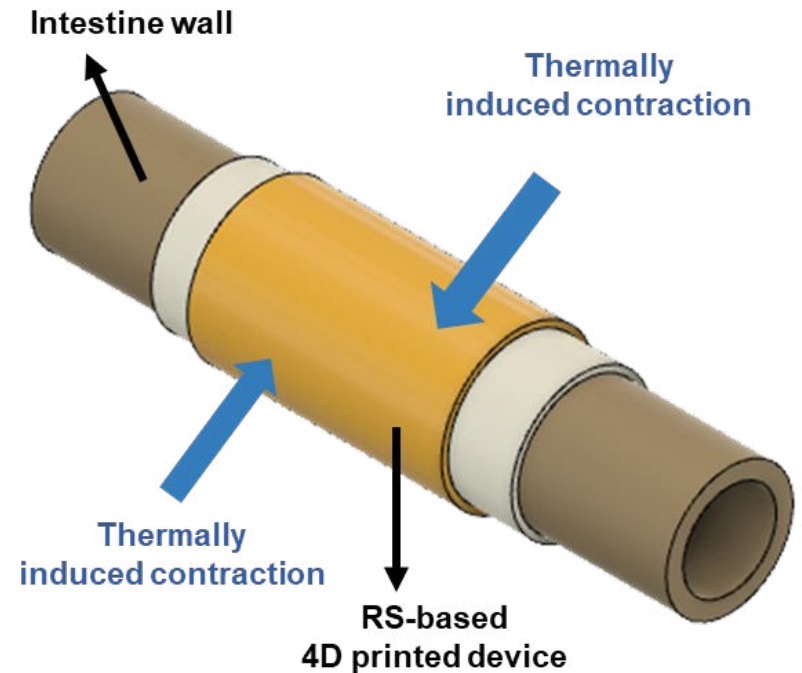
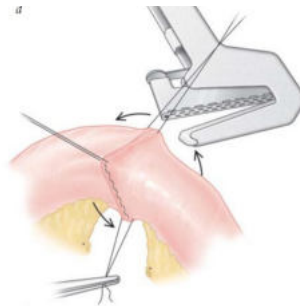
Casi studio: Strutture tubulari per eseguire anastomosi intestinali senza suture

- **Clip intelligente per anastomosi intestinale senza suture** basata su **biopolimeri** mediante stampa 4D.
- Il razionale del dispositivo si basa sul **coefficiente di espansione termica negativo** della **seta rigenerata**.

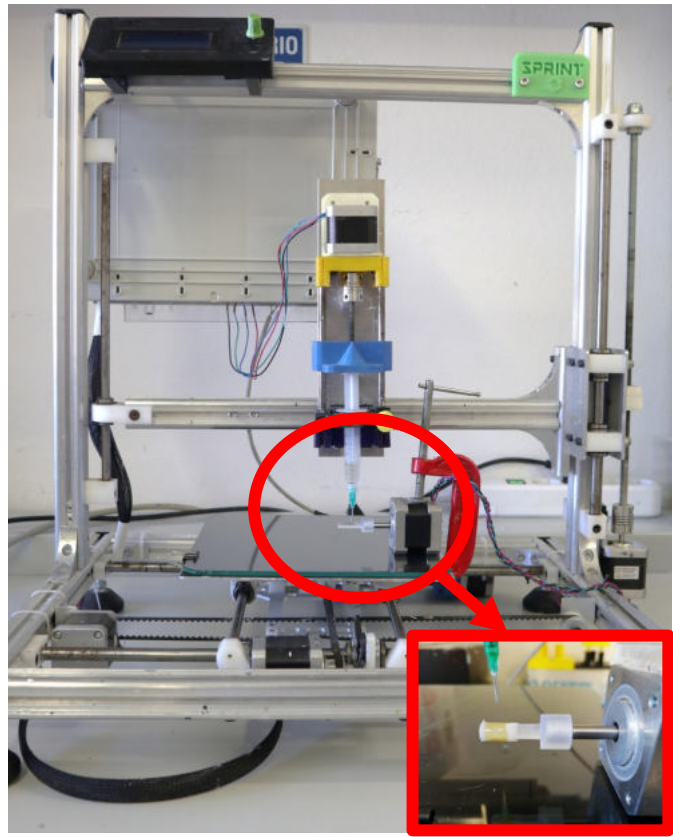
Hand-sewn sutured anastomosis



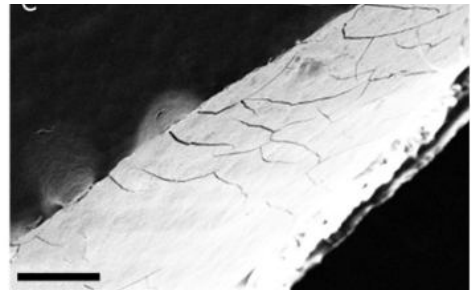
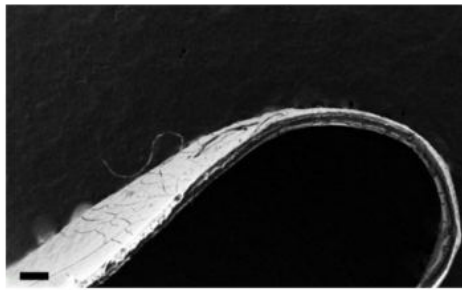
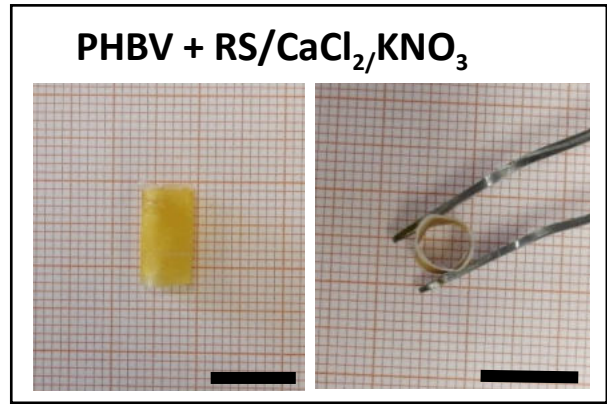
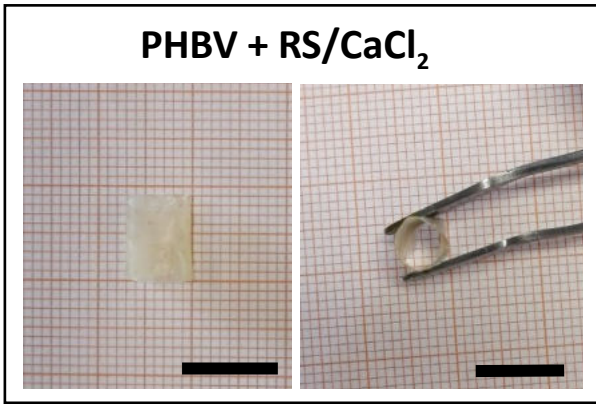
Stapled anastomosis



Casi studio: Strutture tubulari per eseguire anastomosi intestinali senza suture




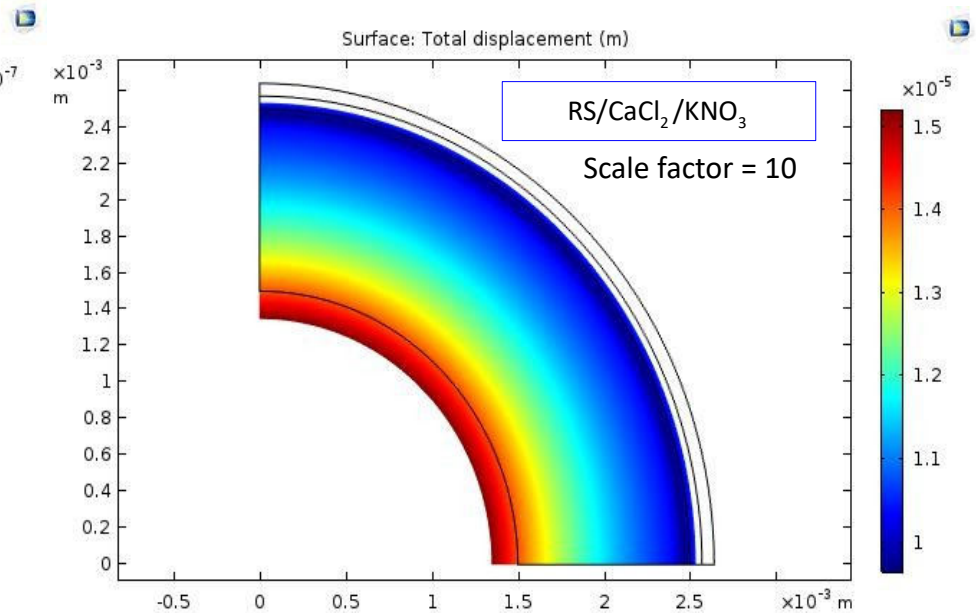
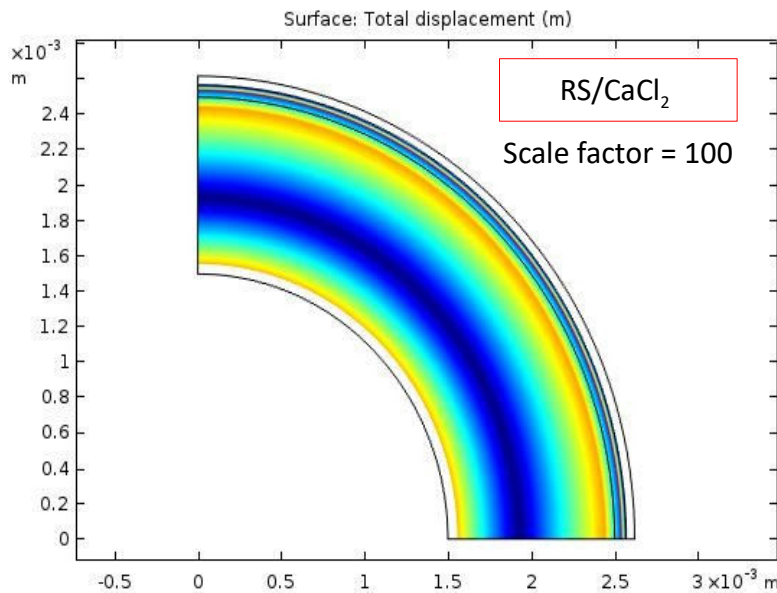
Concentrazione del PHBV	Soluzione di seta
150 mg/ml	-
	Silk + CaCl ₂
	Silk + CaCl ₂ + KNO ₃





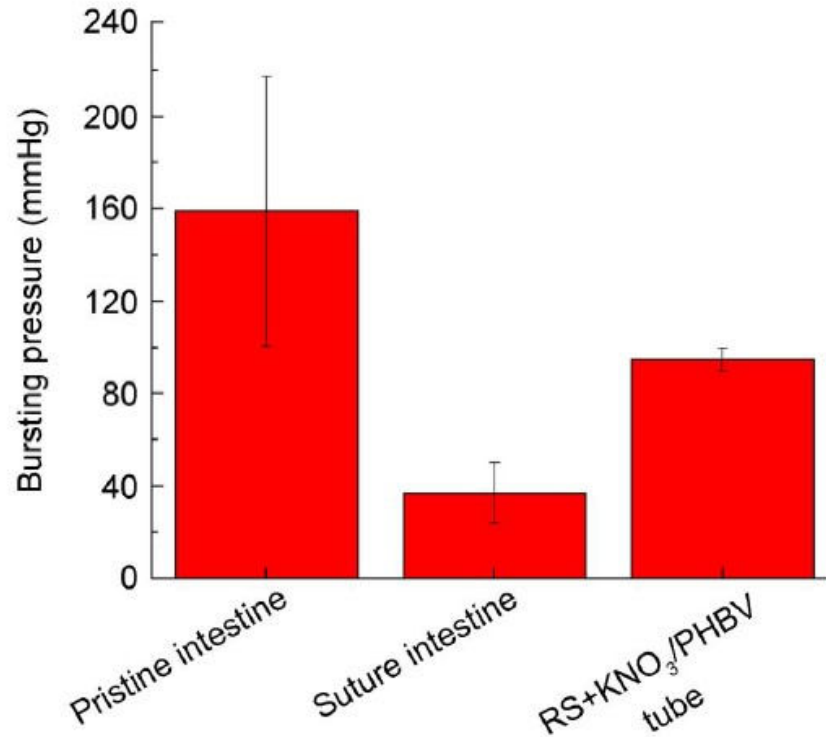
- All'aumentare della **temperatura** la clip si contrae **radialmente** comprimendo la parete intestinale.
- Quando viene incluso il **KNO₃**, lo **spostamento radiale della parete intestinale** è maggiore.

20°C to 37°C 



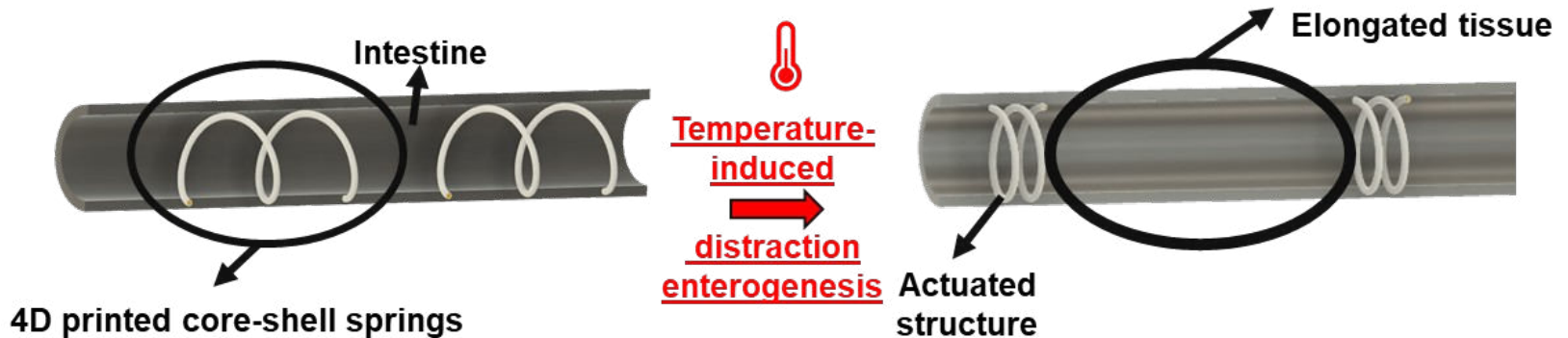
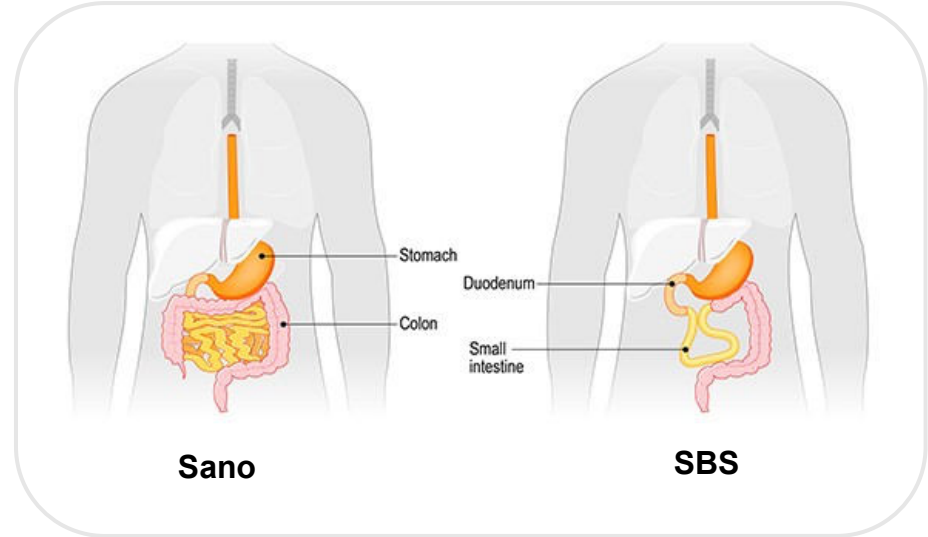
Casi studio: Strutture tubulari per eseguire anastomosi intestinali senza suture

- Validazione **ex-vivo** del dispositivo su intestino porcino
- Valutazione della **pressione di scoppo**



Casi studio: Strutture elicoidali per eseguire distraction enterogenesis intestinale

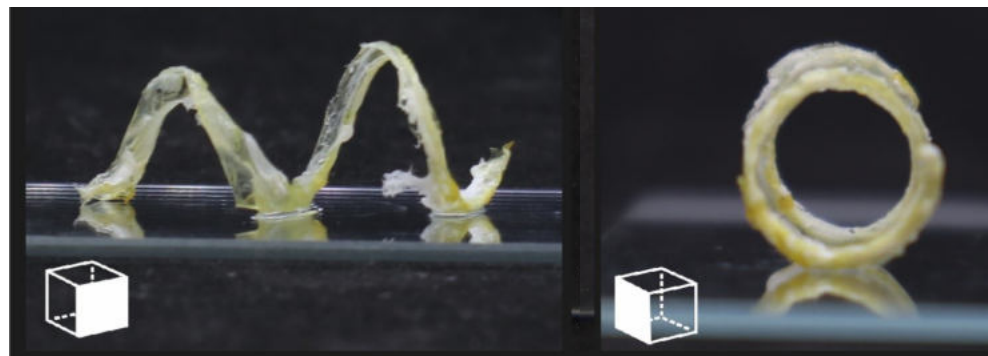
- **Distraction enterogenesis:** applicazione di forze meccaniche per indurre l'allungamento intestinale.
- **Struttura core-shell a spirale** per il trattamento della SBS tramite **distraction enterogenesis** indotta dalla **temperature**



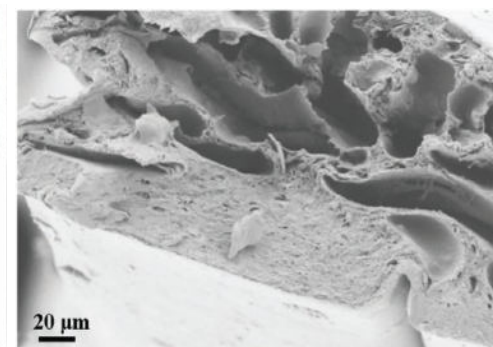
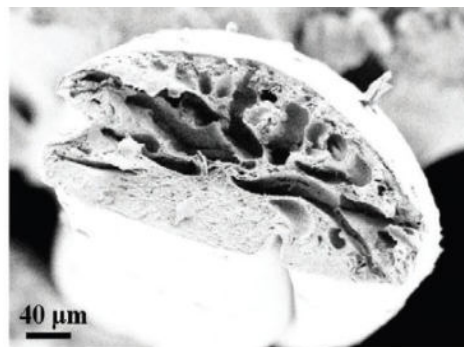
Casi studio: Strutture elicoidali per eseguire distraction enterogenesis intestinale



Ispezione Visiva



Immagini SEM





- Contrazione del dispositivo all'aumentare della **temperatura**,
- Maggiore spostamento quando viene utilizzato il composto **80:20 RS/GNP**.

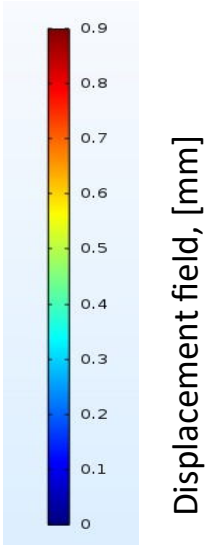
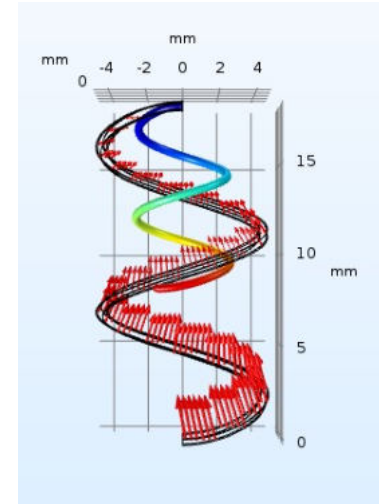
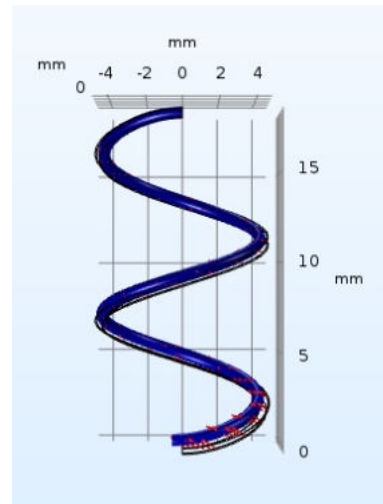
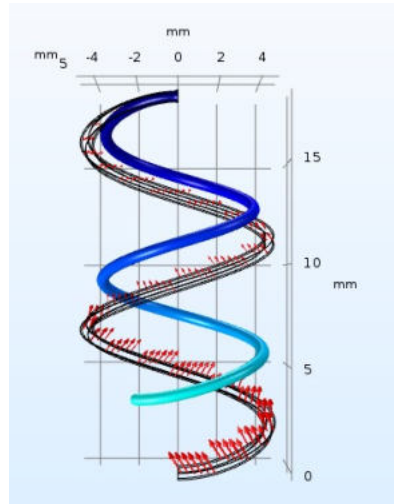
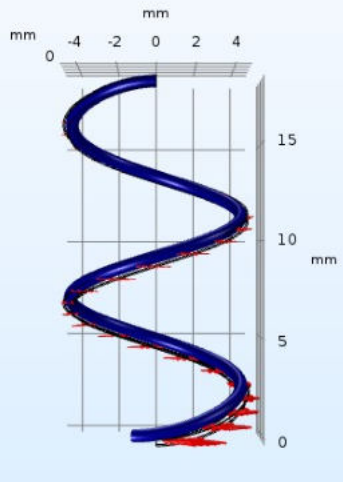
20°C to 37°C 

60:40 RS

60:40 RS/GNPs

80:20 RS

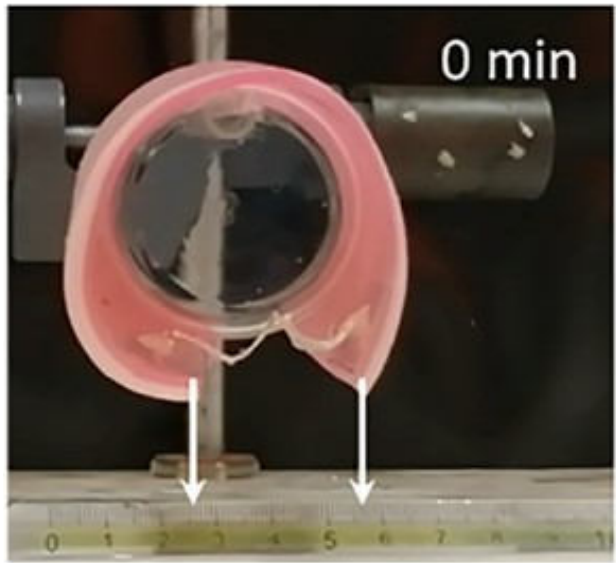
80:20 RS/GNPs



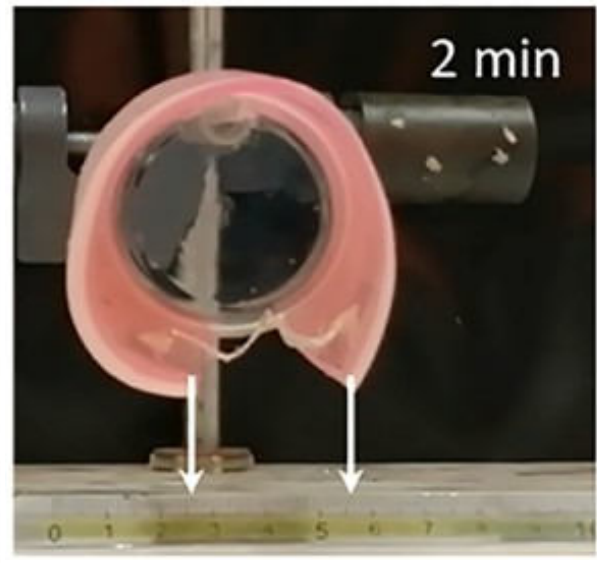
Casi studio: Strutture elicoidali per eseguire distraction enterogenesis intestinale

Validazione del dispositivo tramite phantom

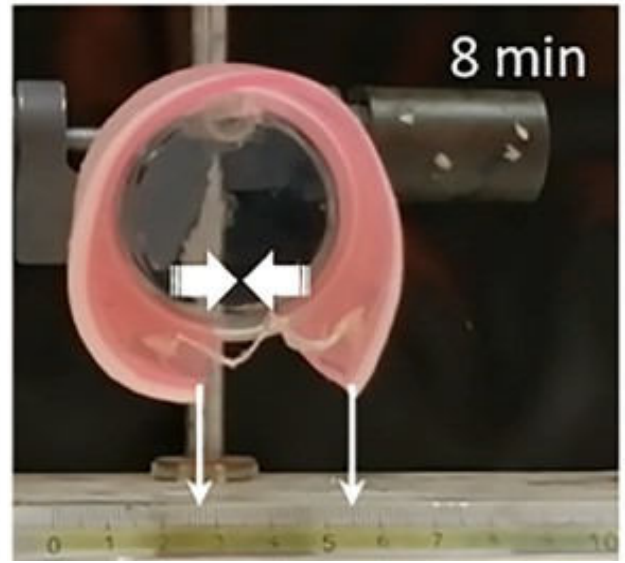
20°C to 37°C



Distanza \approx 3.05 mm

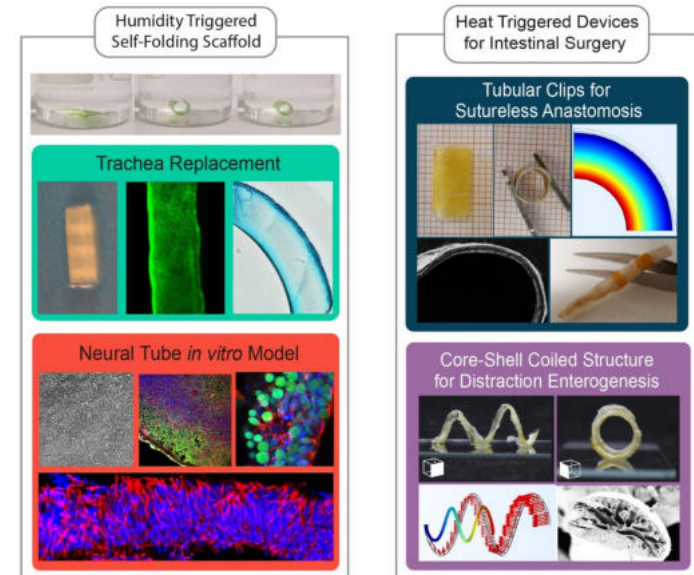
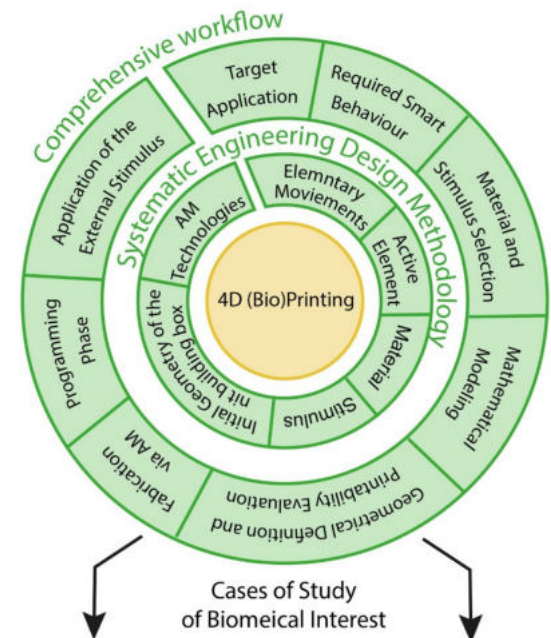


Distanza \approx 3 mm



Distanza \approx 2.75 mm

- ✓ Questa tesi di dottorato ha **ampliato e consolidato la stampa 4D** come **tecnologia di produzione abilitante** per **programmare l'evoluzione fisica dei dispositivi** indotta dall'**ambiente**.
- ✓ **Studio teorico: morphological box** di alto livello.
- ✓ Applicazione della morphological box per lo sviluppo di quattro diversi **caso studio di interesse biomedico**.
- I **caso studio** verranno **ottimizzate singolarmente**.
- Lo **studio teorico** sarà migliorato e ottimizzato:
 - **Discretizzazione** della morphological box .
 - L'uso di **algoritmi di intelligenza artificiale**
 - **Integrazione del framework di progettazione** in un **software di stampa 3D** e in **app online**.





GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Irene Chiesa

irene.chiesa@ing.unipi.it

Assegnista di ricerca



@BioFabUnipi



UNIVERSITÀ
DI PISA



Centro E. Piaggio
bioengineering and robotics research center



DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

AIIC

associazione
italiana
ingegneri clinici



M-era.Net



TRITONE



Regione Toscana

Biofabrication Group, University of Pisa

Prof. Giovanni Vozzi, PhD

Prof. Carmelo De Maria, PhD

Francesca Montemurro, PhD

Aurora De Acutis, PhD

Gabriele Maria Fortunato, PhD

Amedeo Franco Bonatti, PhD

Irene Chiesa, PhD

Simone Micalizzi, M.Sc

Florinda Coro, M.Sc

Elisa Batoni, M.Sc

Costanza Daddi, M.Sc

Ginevra Pegollo, M.Sc

Alessio Esposito, M.Sc



European Union's Horizon 2020 research and
innovation programme under the grant agreement No
814410 - <https://www.giottoproject.eu/>