

Fibre ottiche biorisorbibili: una promettente innovazione per le applicazioni mediche

Nadia G. Boetti - Fondazione LINKS, Torino

Davide Janner - Politecnico di Torino

Jawad Talekkara Pandayil - Fondazione LINKS, Torino

Sharon Russo - Politecnico di Torino

Le fibre ottiche biorisorbibili sono fibre ottiche realizzate con un vetro speciale a base di ossidi di fosforo e calcio, materiali presenti nel corpo umano. Queste fibre possono guidare la luce come le normali fibre e a differenza di queste ultime possono essere naturalmente riassorbite dal corpo nel corso del tempo, eliminando la necessità di rimozione chirurgica ed essendo impiantabili nei tessuti. Le loro possibili applicazioni sono molteplici, quali le terapie a lungo termine con il rilascio in situ di farmaci, l'irradiazione dei tessuti interni tramite fasci luminosi o l'utilizzo di tecniche spettroscopiche avanzate per la diagnosi di stati patologici e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica. L'impiego di queste fibre offre notevoli vantaggi, tra cui la riduzione del rischio di infezioni e un recupero più rapido per i pazienti. Esse rappresentano un'innovazione promettente in campo medico, offrendo interessanti prospettive per la diagnostica e la terapia, fornendo un utile strumento per lo sviluppo di una medicina personalizzata.

Biorisorbibile si riferisce a materiali o sostanze che possono essere naturalmente assorbiti o metabolizzati dal corpo senza lasciare residui permanenti. Questi materiali sono spesso utilizzati in applicazioni mediche per dispositivi che devono scomparire o essere gradualmente riassorbiti dopo un periodo di tempo specifico.

Introduzione

Negli ultimi decenni, il continuo sviluppo della tecnologia delle fibre ottiche ha portato a una vera e propria rivoluzione nel campo medico. Grazie alla loro struttura sottile a filamento di vetro o plastica, che solitamente misura da 100 a 600 μm , approssimativamente la larghezza di un capello umano, le fibre ottiche hanno aperto nuove frontiere nella diagnostica e nei trattamenti medici.

Nell'ambito della diagnostica, le fibre ottiche sono utilizzate per l'illuminazione e la visualizzazione interna dei tessuti del corpo umano. Le sorgenti luminose vengono collegate alle estremità delle fibre, permettendo di illuminare specifiche aree del corpo durante procedure diagnostiche quali l'endoscopia. Questo consente di esaminare l'interno degli organi, delle vie respiratorie, dell'apparato digerente e di altre cavità corporee con una precisione e una risoluzione senza precedenti. Le immagini trasmesse dalle fibre ottiche possono essere visualizzate su monitor o attraverso oculari collegati agli endoscopi, fornendo così una guida visiva in tempo reale per le procedure diagnostiche e interventistiche.

Oltre alla diagnostica, le fibre ottiche sono state adottate anche per i trattamenti medici. La loro flessibilità e la capacità di trasportare luce ad alta intensità hanno reso possibile l'uso delle fibre ottiche per procedure chirurgiche, terapie laser e ablazione di tessuti. Ad esempio, nella chirurgia laser, le fibre ottiche possono trasportare un raggio laser preciso per tagliare o coagulare tessuti con una minima invasività. Questa tecnologia è stata applicata con successo in diversi campi, tra cui la dermatologia, l'oftalmologia, e la chirurgia estetica. Un altro esempio è la terapia fotodinamica (PDT) utilizzata per il trattamento di alcuni tipi di tumore, in cui le fibre ottiche sono utilizzate per trasportare la luce necessaria ad attivare un farmaco fotosensibile in zone del corpo umano difficilmente accessibili.

Oltre alle applicazioni diagnostiche e terapeutiche, le fibre ottiche trovano impiego anche nell'ambito della biosensoristica, permettendo un monitoraggio continuo di parametri vitali come la pressione sanguigna, l'ossigenazione del sangue, la temperatura corporea e altri ancora. Questa tecnologia offre numerosi vantaggi rispetto ai tradizionali metodi di monitoraggio, in quanto le fibre ottiche sono flessibili, non invasive e possono essere facilmente integrate in dispositivi portatili o indossabili.

Negli ultimi anni, si è assistito ad un nuovo sviluppo tecnologico molto promettente nel campo delle fibre ottiche in medicina: l'emergere delle fibre ottiche biorisorbibili. Questo articolo si propone di descriverne le principali caratteristiche, i vantaggi e le possibili applicazioni in campo medico.

Le fibre ottiche biorisorbibili

Le fibre ottiche biorisorbibili sono appositamente progettate per essere riassorbite naturalmente dal corpo umano nel corso del tempo, senza lasciare residui dannosi e riducendo al minimo le reazioni avverse dei tessuti. Questo aspetto elimina la necessità di rimuovere le fibre dopo il loro utilizzo, riducendo la richiesta di interventi chirurgici aggiuntivi e il disagio per il paziente. Inoltre, grazie alla loro capacità di riassorbimento, si riduce il rischio di complicazioni a lungo termine associate alla presenza di materiali permanenti nel corpo.

Le fibre biorisorbibili possono essere realizzate utilizzando diversi tipi di materiali, tra cui alcuni tipi di polimeri come ad esempio il PLLA, idrogel e fibre di seta o cellulosa. Tuttavia, in questo articolo ci concentreremo sulle fibre ottiche biorisorbibili basate su una particolare composizione di vetro costituito da ossidi di fosforo e calcio, materiali naturalmente presenti nel corpo umano.

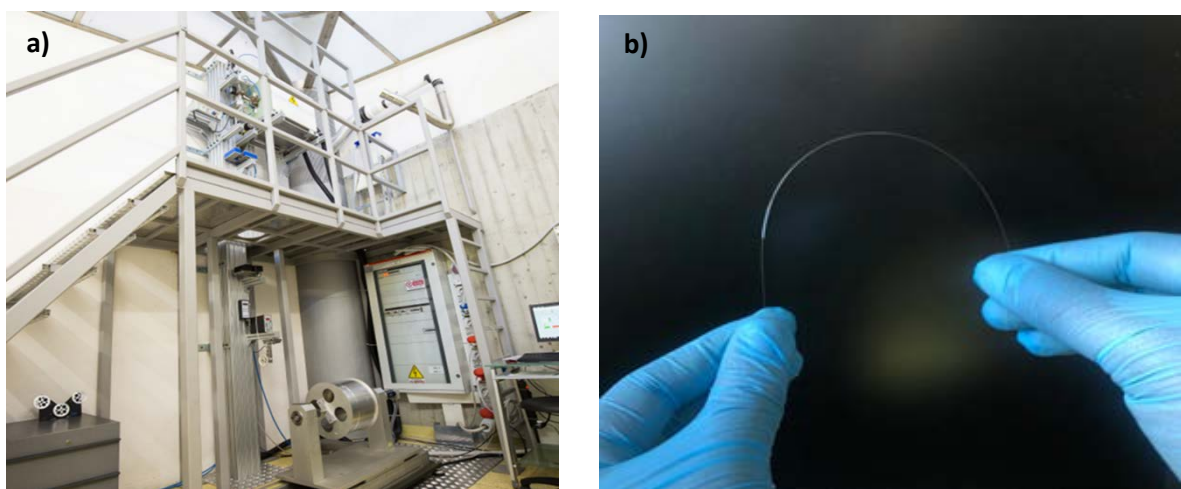


Figura 1. a) la torre di filatura di fibre ottiche disponibile nei laboratori della Fondazione LINKS. b) un esempio di un campione di fibra ottica biorisorbibile.

Queste fibre, progettate e realizzate per la prima volta nel 2016 [1] da un gruppo di ricerca del Politecnico di Torino e della Fondazione LINKS (vedi Figura 1), mostrano diverse proprietà interessanti. Esse presentano un'elevata trasparenza ottica che consente il trasporto di luce in un ampio spettro, dall'ultravioletto al vicino infrarosso. Inoltre, presentano perdite ottiche significativamente inferiori rispetto a quelle ottenute con altri comuni materiali biorassorbibili. In termini quantitativi, le perdite ottiche di queste fibre possono essere nell'ordine di alcuni decibel per chilometro (dB/km) o anche inferiori. Questa bassa attenuazione consente una trasmissione ottimale della luce lungo la fibra ottica, garantendo un'elevata efficienza e una minima dispersione del segnale.

Per quanto riguarda il tempo di riassorbimento di questo tipo di fibre ottiche nel corpo umano, questo è stato stimato mediante misurazioni in vitro utilizzando una soluzione di PBS (Phosphate-Buffered Saline), comunemente impiegata in laboratorio per simulare l'ambiente fisiologico. I risultati ottenuti hanno indicato un tempo di dissoluzione dell'ordine di alcune settimane. Tuttavia, è importante notare che il tempo di riassorbimento può essere adattato alle specifiche esigenze dell'applicazione medica mediante una variazione opportuna della composizione del materiale utilizzato.

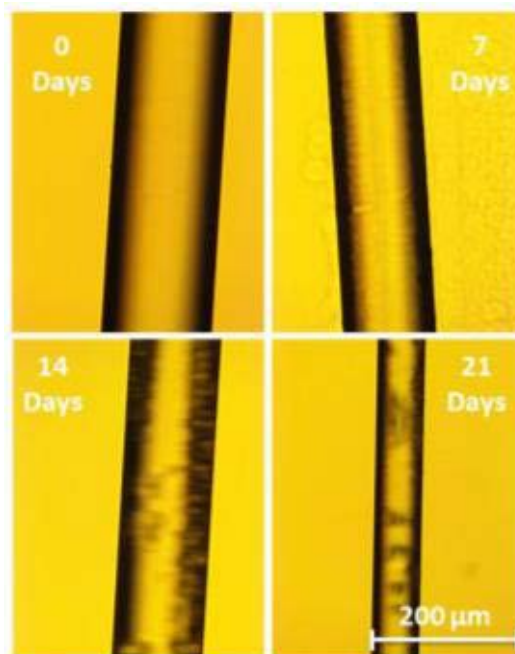


Figura 2. Esempio di dissoluzione nel tempo di una fibra ottica immersa in PBS.

Un importante passaggio nella caratterizzazione delle fibre ottiche biorassorbibili per il loro potenziale utilizzo in campo medico è la valutazione in-vivo, che consiste nell'esaminare le prestazioni di tali fibre quando vengono inserite nel corpo di un organismo vivente, come ad esempio un animale da laboratorio. Uno studio [2] è stato condotto su cavie, in cui è stata effettuata l'amministrazione di fasci di fibre biorassorbibili in vetro mediante impianto sottocutaneo. Non sono stati riscontrati segni clinici di reazioni avverse negli animali testati dopo l'impianto delle fibre biorassorbibili. In particolare, la proteina C-reattiva (CRP), che aumenta in risposta a un'inflammazione, ha mostrato valori normali. In sintesi, non sono state rilevate differenze cliniche significative tra gli animali di prova e quelli di controllo. Inoltre, non sono stati riscontrati segni di tossicità epatica o renale nel parenchima epatico e renale degli animali sperimentali dopo l'impianto delle fibre biorassorbibili.

Questo studio in-vivo fornisce evidenze promettenti sulla sicurezza delle fibre ottiche biorassorbibili, suggerendo il loro potenziale utilizzo in applicazioni mediche. Tuttavia, è importante sottolineare che ulteriori

studi e test sono necessari per valutare l'efficacia e la sicurezza di queste fibre in contesti clinici specifici e garantirne l'approvazione regolamentare.

Applicazioni mediche delle fibre biorisorbibili

Le fibre ottiche biorisorbibili hanno un immenso potenziale per un'ampia gamma di applicazioni mediche grazie al fatto che ai vantaggi delle fibre ottiche tradizionali, quali flessibilità e minima invasività, aggiungono la capacità di degradarsi e riassorbirsi nel corpo umano.

Un primo esempio di applicazione è stato dimostrato attraverso una collaborazione con il Politecnico di Milano riguardante l'utilizzo di fibre ottiche biorisorbibili per la spettroscopia ottica di mezzi diffondenti [3]. Questa tecnica consente di utilizzare le fibre ottiche biorisorbibili per ottenere importanti informazioni sulle proprietà dei tessuti biologici. In particolare, è possibile analizzare la composizione del tessuto nella zona circostante la terminazione della fibra ottica. Misurando la quantità di sangue, tessuto lipidico, acqua e altri componenti presenti nella zona, si possono estrarre dati preziosi, ad esempio, per valutare il processo di cicatrizzazione in corso dopo un intervento chirurgico o per rilevare la presenza di masse tumorali, come nel caso del cancro al seno.

Un'altra tecnica spettroscopica che può trovare utilizzo con le fibre biorisorbibili è la spettroscopia a correlazione diffusa, una tecnica non invasiva che consente di misurare il flusso sanguigno all'interno dei tessuti biologici. Al momento, sono in corso test per valutare questa possibilità.

Nelle fibre ottiche biorisorbibili è stato dimostrato che è possibile inscrivere reticoli di Bragg utilizzando le stesse tecniche impiegate per le fibre ottiche convenzionali, come la scrittura con laser UV [4] o laser a femtosecondo [5]. La presenza di reticoli di Bragg consente di utilizzare le fibre come sensori ottici che possono essere integrati direttamente nel tessuto biologico per monitorare in tempo reale le variazioni dei parametri fisiologici. Ad esempio, possono essere utilizzati per misurare la temperatura corporea durante un intervento chirurgico o per rilevare la pressione sanguigna in un'arteria. Inoltre, le fibre ottiche biorisorbibili con reticoli di Bragg se opportunamente funzionalizzate possono essere utilizzate per monitorare parametri biochimici, come la presenza di specifiche sostanze chimiche o biomarcatori nel corpo. Questo apre la strada a una vasta gamma di applicazioni, come la rilevazione precoce di biomarcatori di malattie o l'analisi delle reazioni chimiche durante processi di guarigione o cicatrizzazione.

Attraverso l'uso di fibre ottiche cave biorisorbibili o microcapillari [6], è stato dimostrato il rilascio controllato di diverse molecole (vedi Figura 2) e farmaci di cui sono state studiate le cinetiche di rilascio. In questo contesto, sono stati selezionati farmaci con diversi profili chimico-fisici e farmacologici, tra cui teofillina, caffeina, acido salicilico e procaina. Lo studio ha dimostrato che la fibra cava di vetro proposta rappresenta un dispositivo ottimale per la somministrazione controllata di farmaci per il trattamento dei tessuti profondi. Questo approccio consentirebbe la diffusione mirata di farmaci nel corpo umano in modo localizzato, anziché a livello sistemico, riducendo gli effetti collaterali e ottimizzando l'efficacia del trattamento.

Al fine di supportare terapie specifiche, come ad esempio la terapia fotodinamica, è stata proposta la realizzazione di una fibra ottica microstrutturata [7] che integra un canale cavo per la somministrazione di farmaci e un canale per il trasporto della luce. Questa struttura consente di combinare la somministrazione mirata di farmaci fotoattivabili con l'irradiazione luminosa necessaria per attivare il farmaco nel tessuto bersaglio.

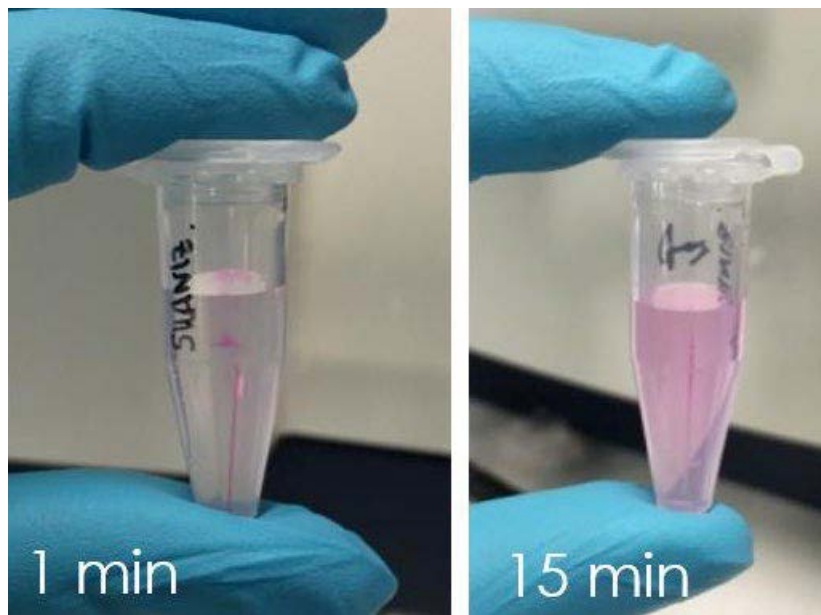


Figura 3. Test di rilascio in PBS da un campione di capillare biorassorbibile riempito con colorante Rosa Bengala.

Per testare la funzionalità della fibra microstrutturata nel rilascio simultaneo di farmaci e luce, è stato creato un phantom biomimetico di un vaso sanguigno utilizzando una stampante 3D. Nella Figura 4 (a), viene illustrato un momento del processo di fabbricazione del vaso, in particolare della fase di polimerizzazione mediante luce UV del campione dopo la stampa. La fibra microstrutturata è stata quindi utilizzata per rilasciare all'interno del vaso una sostanza chiamata fluoroforo, che è stata poi attivata mediante luce. I fluorofori sono composti chimici che, quando eccitati da una specifica sorgente luminosa, emettono luce. Sono spesso utilizzati per l'imaging a fluorescenza nei tessuti profondi, come sensori di molecole e nell'immunofluorescenza.

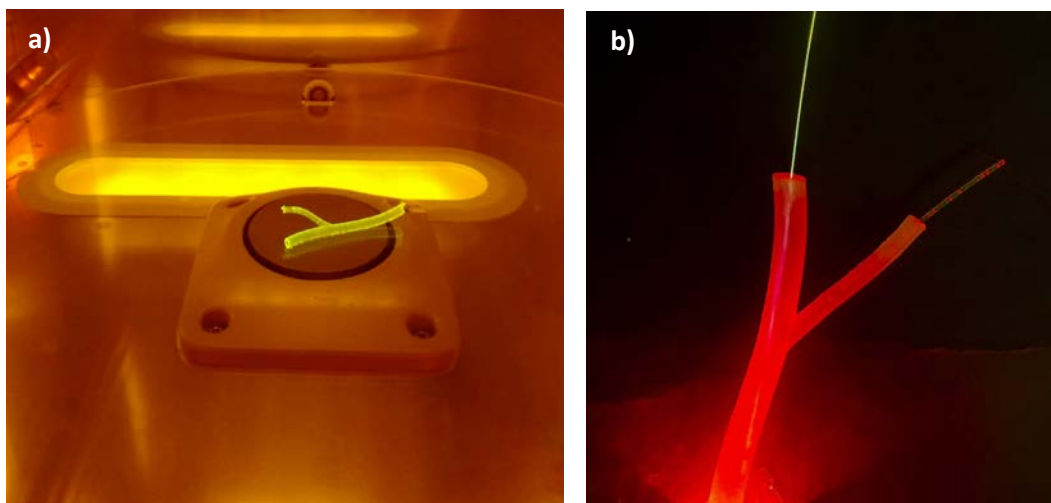


Figura 4 a) Un'immagine del processo di fabbricazione del vaso sanguigno (polimerizzazione post stampa mediante luce UV) mediante stampante 3D nei laboratori della Fondazione LINKS. b) Rilascio e attivazione del fluoroforo all'interno del vaso sanguigno.

Nella Figura 4 (b) è possibile osservare il prototipo di vaso sanguigno, all'interno del quale è stato rilasciato il fluoroforo, successivamente attivato da luce verde e che ha emesso luce rossa per fluorescenza, raccolta dalla fibra a destra.

Questa combinazione di somministrazione mirata di farmaci e luce all'interno di una singola fibra ottica microstrutturata offre un approccio promettente per trattamenti terapeutici avanzati.

Conclusioni:

Le fibre ottiche biorisorbibili rappresentano una promettente innovazione nelle applicazioni mediche. La loro combinazione unica di funzionalità ottica, biocompatibilità e biodegradabilità offre numerosi vantaggi rispetto alle fibre ottiche tradizionali. Eliminando la necessità di una successiva rimozione, queste fibre semplificano il processo di guarigione e riducono le complicazioni. Hanno un potenziale significativo nella diagnostica, negli interventi terapeutici e nella somministrazione mirata di farmaci.

Attualmente, è importante sottolineare che si stanno conducendo ulteriori ricerche per ottimizzare le fibre ottiche biorisorbibili e valutarne l'efficacia nei diversi contesti e la sicurezza per applicazioni cliniche. Solo attraverso uno sviluppo rigoroso e una valutazione accurata potremo massimizzare il potenziale delle fibre ottiche biorisorbibili per contribuire all'avanzamento della medicina personalizzata e al benessere dei pazienti.

Bibliografia:

- [1] E. Ceci-Ginistrelli, et al., "Novel biocompatible and resorbable UV-transparent phosphate glass based optical fiber," *Opt. Mater. Express* 6, 2040-2051, 2016, <https://doi.org/10.1364/OME.6.002040>
- [2] O. Podrazky, et al., "Biomedical and sensing applications of a multi-mode biodegradable phosphate-based optical fiber," *Proc. SPIE 10488, Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XVIII*, 104880H (13 February 2018), <https://doi.org/10.1117/12.2285148>
- [3] Di Sieno, et al., "Towards the use of bioresorbable fibers in time-domain diffuse optics," *J. Biophotonics*, 11: e201600275, 2017, <https://doi.org/10.1002/jbio.201600275>
- [4] D. Pugliese, et al., "Bioresorbable optical fiber Bragg gratings," *Opt. Lett.* 43, 671-674, 2018, <https://doi.org/10.1364/OL.43.000671>
- [5] A. Theodosiou et al., "Femtosecond Laser Written Plane-by-Plane Bragg Grating Sensors in Bioresorbable Phosphate Optical Fibres," in *Journal of Lightwave Technology*, vol. 37, no. 10, 2019, <https://doi.org/10.1109/JLT.2019.2904573>.
- [6] E. Ceci-Ginistrelli, et al., "Drug release kinetics from biodegradable UV-transparent hollow calcium-phosphate glass fibers", *Materials Letters* 191, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2016.12.103>
- [7] S. H. Mussavi Rizi, et al., "Phosphate glass-based microstructured optical fibers with hole and core for biomedical applications", *Optical Materials*, 131, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2022.112644>