



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

Appunti universitari

Tesi di laurea

Cartoleria e cancelleria

Stampa file e fotocopie

Print on demand

Rilegature

NUMERO: 1555A -

ANNO: 2015

A P P U N T I

STUDENTE: Bettale

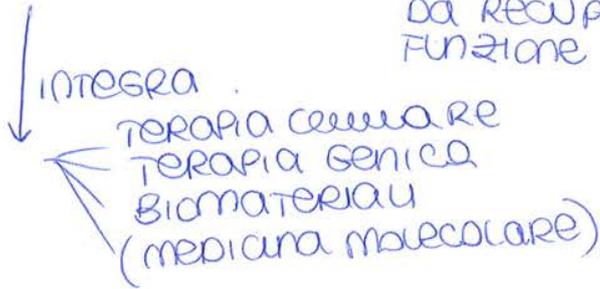
MATERIA: Medicina rigenerativa + Temi d'esame. Prof.Chiono

Il presente lavoro nasce dall'impegno dell'autore ed è distribuito in accordo con il Centro Appunti.

Tutti i diritti sono riservati. È vietata qualsiasi riproduzione, copia totale o parziale, dei contenuti inseriti nel presente volume, ivi inclusa la memorizzazione, rielaborazione, diffusione o distribuzione dei contenuti stessi mediante qualunque supporto magnetico o cartaceo, piattaforma tecnologica o rete telematica, senza previa autorizzazione scritta dell'autore.

**ATTENZIONE: QUESTI APPUNTI SONO FATTI DA STUDENTIE NON SONO STATI VISIONATI DAL DOCENTE.
IL NOME DEL PROFESSORE, SERVE SOLO PER IDENTIFICARE IL CORSO.**

Medicina RIGENERATIVA = SOSTITUISCE O RIGENERA le cellule, i tessuti e gli organi umani, in modo da recuperare la normale funzione



cellule umane

- somatiche specializzate
- staminali adulte CSA (MULTIP^{AUTO})
- derivate da staminali embrionali CSE (TOTIP^{etero})
- somatiche riprogrammate e indotte con pluripotenza iPS (PurIP^{auto})

cellule staminali

alternative al T.E

- autotrapianto
- allotrapianto
- xenotrapianto
- protesi
- trapianto di organi

Ingegneria dei tessuti = campo multidisciplinare che applica i principi dell'ingegneria dei tessuti e delle scienze della vita x la realizzazione di sostituti biologici che ripristinano o migliorano le funzioni di tessuti o organi

Produzione di tessuto grazie alla crescita di cellule in scaffold porosi e assorbenti

- Fonti di cellule
- Angiogenesi
- Innervazione
- Validazione e inserimento nel mercato
- Caratt. meccaniche
- Integrazione chirurgica
- Infiammazione



Scaffold = impalcatura x mantenere nella giusta posizione le cellule

- Biodegradabile
- Attivo
- con cellule
- Comunicante
- Adesione e proliferazione cellule
- Formazione tessuto
- Struttura 3D porosa
- Prop. meccaniche
- Biodegradabilità
- Biocompatibilità
- Chimica superficiale
- Facoltà di adesione e migrazione



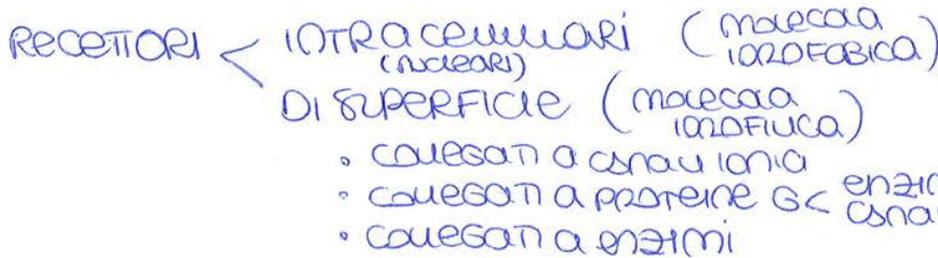
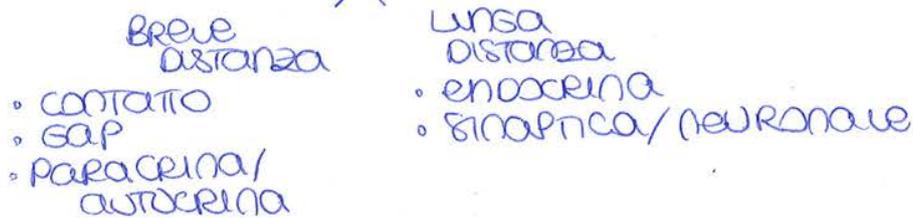
Interazioni cell-cell

- Recettori CAMs (Glicoproteine transmembranae)

- Cadherine < ^{classe:} act-act
- Selectine < ^{NC:} filum-
- Immunoglobuline (Integrine)



Interazioni cell-molecole segnalazione



Impo molecole di segnalazione sono **GF** = polipeptidi rilasciati dalle cellule
 Basse concentrazioni
 Locali - non selettivi
 Recettori di membrana di tirosina chinasi (RTK) che autofosforilano residui di tirosina (con attività enzimatica)

- IGF - FGF - TGF - BMP - NGF

Terapie GF =

- sistemi rilascio di GF (funzionalità scaffold)
- terapia cellulare
- terapia genica

Problemi

- dosi, [GF]
- no selettività
- vita breve
- somministrazione locale
- stabilità fisico-chimica

DEGRADABILITÀ

BIOSTAZILI
BIODIVERSI

vs

BIODEGRADABILI
BIOPERDIBILI (SUP X ENZIMI)
BIORASSORBIBILI (PRODOTTI)

- Velocità di degradazione appropriata x ^{RISPOSTA} - infiammazione x PRODOTTI

influenzata da:
 composizione chimica, PM, Poidi spersità
 morfologia (CRIST), SITO IMPIANTO, FORMA,
 DIMENSIONE, TIPO DEGRADAZIONE
 GRUPPI < IONOFILI PEG, ESTERI -O-, $\begin{matrix} O \\ || \\ C-N \\ | \\ S \end{matrix}$, $\begin{matrix} O \\ || \\ C-N \\ || \\ S \end{matrix}$
 IONOFILI PCL CH₂-CH₃

modalità < omogenea, massa ← (RA) IONOFILI, FILM
 eterogenea, superficiale IONOFILICI, FIBRA, ENZIMI

MECCANISMI

- IDEOLISI: POLIESTERI, POLIAMMIDI, POLICARBONATI, POLIURETANI
(PCL) (PRODOTTO ACIDO + ALCOOL)
- OSSIDAZIONE: DIRETTA DELL'OSPITE (x INFIAMMAZIONE)
(PEG) PRODOTTA DA IONI METALLICI DA CORROSIONE AMBIENTE ESTERNO (RAGGI UV)
- ENZIMATICA: IDROLISI - ESTERASI
(SUPERFICIALE) - PROTEASI
(VELOCE) - COLAGENASI "APGL + PEG + APGL"
(LOCALIZZ) - ELASTASI AAAA
INCLUDERE SEQUENZE ATTACCHATE DA ENZIMI

MECCANISMI
 I SEPARAZIONE IN FRAMMENTI UNO A UNO Reticolati
 II SOSTITUZIONE GRUPPI WATERLUM DA IONOFILICI A IONOFILI
 III DA OLIGOMERI A MONOMERI
 che polimeri?
 COLAGENE, GELATINA, CHITINA, CHITOSANO,
 ACIDO IALURONICO
 PLLA, PGA, **PLA**, PCL, PHA, PLGA
 PEG \xrightarrow{t}
 PU NH-C(=O)-O

PU

- HARD + SOFT = elastomerici

POI BISOGNA ANALIZZARE LA FUNZIONALITÀ

analisi

QUANTITATIVA

- presenza
- TEST ANGOLO DI CONTATTO
- ANALISI INFRAROSSO

QUANTITATIVE

- QUANTO NE È RIMASTO
- SAGGIO COLORIMETRICO

SI VALUTANO:

TEST CELLULARI IN VITRO

- adesione cellulare (1-4h)
 - SPREADING "
 - RIORGANIZZAZIONE CITOSCHELETRO
 - FORMAZIONE ADERENZE FOCALI
 - PROLIFERAZIONE
 - MORTALITÀ
- analisi al microscopio oltre }
tecniche microscopiche
SEM
M.A.F.W.

esempio: RGD (valutare specificità legame)

CONTROLLI:
NEGATIVI

- NO RGD
- RGE/RAD } peptide non attivo
- RGD
- linee senza integrina

CONTROVARE:

- attività peptide → giusta conformazione con ammina di attaccamento
 - specificità → dipende da conformazione
 - accessibilità → spacer x esporsi (13 giorni)
 - densità →  + cellule aderite se + densità
 - distribuzione → meglio in cluster
 - preservazione caratteristiche → serve x la migrazione cell (gradiente x una direzione)
- ↓
strategie anti-fouling con PEG
- ↓
Dipende dai peptide ≠ 
si muovono verso ↑ densità ma ↓ produzione ECM

altre RGD, KQAGDV
CRRETAWAC
REDV, LDV
DGEA

X RECEPTORI
non INTEGRINI
(PROTEOGUCANICI)

{
LAMININA
YIGSR
IKVAV
α5β1
GLUCOFID

COMPOSIZIONE E FUNZIONALITÀ SCFFOLD

- PROTEINE

- | | | | |
|-------------------------|---|--|---------------------------------|
| E
C
M | • COLLAGENE | Da RETICOLARE x materiale base (costa)
SEQUENZE RSD | F
I
B
R
I
L
E |
| | • GELATINA | Da RETICOLARE x materiale base
DENATURAZIONE ACIDA / BASICA DEL COLLAGENE | |
| | • FIBRONECTINA | Molecola di funz x adesione
attiva - INTEGRINA - COLLAGENE | |
| | • ELASTINA | INSOLUBILE ⇒ NO BASE
PEPTIDI DERIVATI x FUNZIONALIZZARE | |
| | • FIBRINA | Da FIBRINOGENO + TRAMBINA x COAGULO
ADESSIVO BIODEGRADABILE, IDEALE x RILASCIO FARMACI | |
| | • LAMININA | Molecola x FUNZIONALIZZAZIONE | |
| | • VITRONECTINA | „ „ | |
| | • KERATINA | SEQUENZA LOW x adesione cell x INTEGRINE | |
| | • SETA | SUANA-ALANINA (BETA SHEET ANTI //)
RESISTENTE E FLESSIBILE | |
| | • PROTEINE ADESIVE DEI MAMMOSCHI | (DOPA) ^{TIROFINA}
BIODEGRADABILI, GEL INDEGRABILI E RESISTENTI, RIVESTIMENTO x COATING | |
| • PROTEINE RICOMBINANTI | (x le altre derivano da animali)
(TECNICA DNA RICCO) | | |

- POLISACCARIDI

x adesione cell mediata da recettori non integrinici

- | | | |
|-------------|---------------------|-----------------------------|
| E
C
M | • GAGS | AI
CS
DS
CHS
ES |
| | • ALGHE | ASAR
INDEGRABILI |
| | • CHITINA-CHITOSANO | |

INVECE DEGLI SCFFOLD:

- GEL DI ECM SOLUBILIZZATA
- MATRICE CELLULARIZZATA INTEGRA
- MATRIGEL = SUBSTRATO COMMERCIALE MINIMALAMINA BASEALE

SCFFOLD BIOPRIFICI < MISCELE RIVESTIMENTI SUPERFICIALI

(9)

Rigenerazione ossea

- osteoblasti
- cellule staminali osteoprogenitrici
- FIBRINECTINA → $\alpha_5\beta_1$
- COLAGENE → $\alpha_2\beta_1$

1° Gen: RGD
+ AMFOLING
+ AA. AFFIANCATE

2° Gen: RGD + RGD + RGD
RGD + PHSRV $\alpha_5\beta_1$
≠ RGD

RESUME T.E e REQUISITI X SCAFFOLD

FUNZIONI

- Matrice x adesione cellule
- RINFORZO STRUTTURALE
- BARRIERA
- VEICOLI DI RILASCIO

IMPORTANZA DI

- **Composizione chimica** [NH₂] ← ^{urea (lamina)} _{chitosano}
 - scelta materiale (Base/ Funzionanti)
 - Regola adesione
 - influenza
 - approccio biomimetico
 - **Architettura/Struttura Pori**
 - Tecniche di fabbricazione
 - Porosità
 - Φ Pori (10/100 μm)
 - interconnessione
 - orientamento
 - MODIFICABILI
 - **velocità di degradazione**
 - veloce → vs struttura/INFLAMM
 - lenta → vs RIGI
 - **Proprietà meccaniche**
 - supporto - rigido
 - sollecitazioni elastiche
 - miscelano polimeri ≠
 - ricalcolazione dei naturali
- ↳ **adhesione**
 ↳ **MIGRAZIONE**
 ↳ **MORFOLOGIA**
 ↳ **MIGRAZIONE**
 ↳ **RIGIDITÀ**
 ↳ **FIBROBLASTI**
 ↳ **↓ E ↑ CALARE**
 ↳ **MORFOLOGIA**
 ↳ **MIGRAZIONE**

Tecniche di fabbricazione = serie una struttura gerarchica porosa

convenzionali

- metodi delle schiume
- Metodo degli amidi
- Metodo bruciare fase org
- Metodo spugna polimerica
- ✓ solventiusting
- GAS FOAMING
- ✓ emulsione + liofilizzazione
- Separazione di fase: TIPS, IIPS
- Metodi di spinning: melt-dry wet
- ✓ elettrospinning
- fibre d'aria

non convenzionali

- PROTOTIPAZIONE RAPIDA
- LASER
 - SLA: stereolitografia
 - SLS: sinterizzazione laser selettiva
- UGELI:
 - FDM: modellamento deposizione fuso
 - PAM: microsiringa assistita pressione
 - 3D: bioplotter
- STAMPAGGIO CLAMICO
 - 3D PRINTING

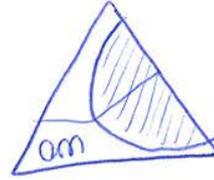
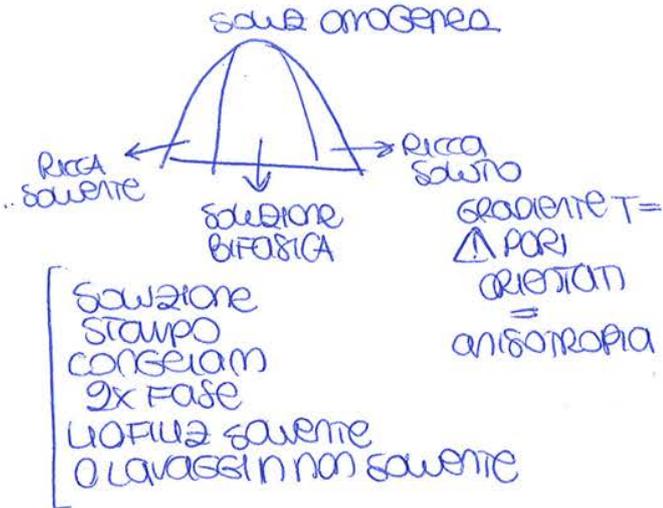
↳ ORGAN PRINTING

(13)

★ Separazione di fase = smiscelamento

- RIPS reazione
- DIPS diffusione (sp+valore)
- TIPS $\downarrow T, \downarrow$ quantità solvente

- IIPS immersione in un bagno di non solvente



4.3

★ SPINNING

- MELT = FUSO + estrusione + $\downarrow T$ = FIBRA
- DRY = soluzione + " + $\uparrow T$ aria = FIBRA
x evaporare solvente } > 10 μm
- WET = UMIDO x polimeri che non fondono e non si sciolgono
polimeri + estrusione in BAGNO UMIDO = REAZ. FASE
= PRECIPITA IL POLIMERO

★ ELEKTRO SPINNING

Pompa + girante + cono Taylor + ΔV + gelato + distanza + cassetto } 100nm

$\downarrow \Phi$ $\left\{ \begin{array}{l} \uparrow \Delta V \\ \uparrow \text{distanza U-C} \text{ (3)} \\ \uparrow \text{concentrazione soluzione} \end{array} \right.$

$\uparrow \Phi$ $\left\{ \begin{array}{l} \uparrow \text{velocità flusso} \text{ (2)} \\ \uparrow \text{concentrazione polimerica (viscosità)} \text{ (1)} \\ \uparrow \text{quantità solvente (macropori)} \end{array} \right.$

\neq dimensione fibre = \neq differenziazione < neurone \uparrow nm
guai \downarrow nm

★ FIBRE CIVE

- DRY-JET-WET SPINNING μm
- CO-AXIAL ELEKTRO SPINNING nm

(15)

ORGAN PRINTING

PREPROCESSING : immagine + modello

PROCESSING : deposizione materiale e cellule

POST PROCESSING : perfusione e maturazione applicazioni



Δ Vascolari < GF
preesimonia di C. Endoteliali

Δ Materiale di supporto

CELLULE STAMINALI

non differenziata
auto rinnovamento
proliferazione ∞ (asim) (asim)

TOTIPOTENTE < Puri (E)
Multi (A)

espressione dei geni della staminalità

Potenza = possibilità di differenziazione

- TOTI : zigote/morula
- Puri : CSE (MCI)
- MULTI : CSA (5 day)
- UNI : CARCINOMI

CSE

COLTIVAZIONE IN VITRO

Le CSE necessitano di uno strato di fibroblasti mitoticamente inattivo (feeder layer) che hanno un effetto paracrina secretando GF e segnali di non differenziamento (citochina, UF)

alimenti → corpi embrionali → pronuclei → diff. caotico

DIMOSTRAZIONE PUREMENTE

- VIVO → CSE iniettate sottocute → teratomi (diff. casuale)
- VIVO → CSE iniettate blastocisti → chimeri (teratomi diversi)
- VITRO → CSE + GF = ≠ differenziamenti

SEGNALE DELLA STAMINALITÀ

si paragona il trascrittoma → con la tecnica del microarray

200 geni co-espressi (CSE-C84-C8N)

Fattori trascrizionali espressi: Oct-4, Nanog, Sox3 + citochine

↓ NO BLASTO NO EMBRIONE



embrione:



CSE = embrioni in eccesso dalla fecondazione in vitro

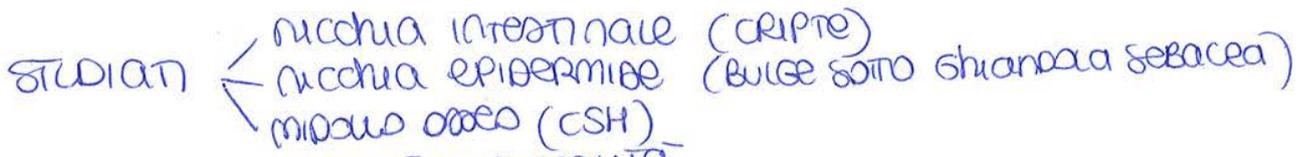
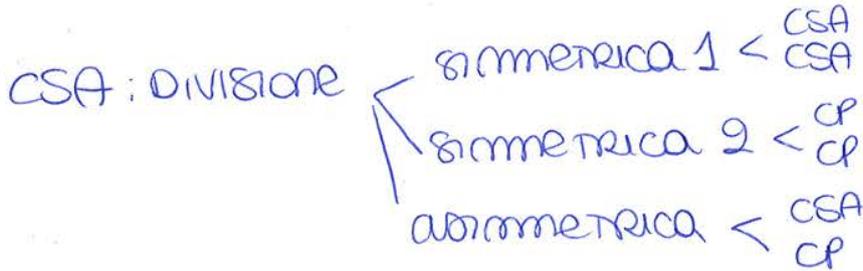
Le cellule di supporto ricevono ECM e comunicano con le ASC direttamente xk. Sono a contatto e indirettamente x la produzione di fattori solubili (effetto paracrina)

Le CSA sono quindi sottoposte ad un insieme di segnali

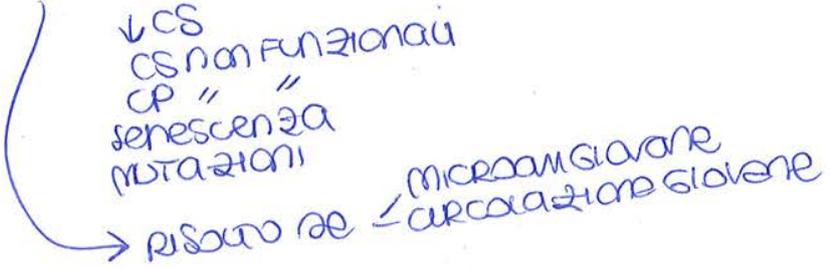
- Diretti ("") (da cellule del supporto)
- Paracrini
- Metabolici
- Fisici (Dana nicchia)
- Neurali
- Umorali (Dana circolazione sanguigna)
- Strutturali (Dana nicchia)

che bilanciano la sua attività

↓ Nicchia
 TERROTO
 STATO INDIVIDUO
 FATTORI ESTERNI
 Segnalazioni che arrivano dall'ORGANISMO



AGING < CANCRO
 invecchiando la nicchia, invecchiano le staminali



CSH • in midollo osseo e sangue e cordone ombelicale e CSE e IPS
 RARE - non si distinguono
 TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO
 → non proliferano o differenziano in vitro

POX DIFF IN CARDIOMIOCITI
 IN CERTE CONDIZ

CSM • osso - TERROTO ADIPOSO sono in PO' diverse
 - osso - CARTIL - MUSCOLO - STROMA - LEGAMI - ADIPOCITI - NERVOSO - VIVUC
 CONDROCITI - ADIPOCITI - OSTEOBLASTI IN VITRO (A SECONDA DEL SUBSTRATO)

FORSE
 CARDIOMIOCITI

Plasticità
 TRANSDIFFERENZIAMENTO
 LA CROCE IN REAGITA' E DAI SINALI ESTERNI E DAL MICROAMBIENTE
 ex: ematopoietiche nel CU → CARDIOMIOCITI

APPROCCI X CS

- espanderle FEEDER layer (cse)
 - ⚠ xk bisogna mantenerle indifferenziate
 - ⚠ tempo
 - ⚠ short long feedback autorinnovento
- materiali sintetici vs animali
 - ⚠ integrazione coi tessuti
- CLONARLE
- CAMBIARLE geneticamente
- RIMMETTERLE in organo

Poi impianto con o senza scaffold

- • DIFFERENZIARLE
- chimici
 - TOPOGRAFICI
 - meccanici
- ⚠ TERATOMI
AUTRITEROMI
- ≠ GF, proteine
 - Nanoparticelle con fattori bioattivi
 - si regola il rilascio
 - si proteggono
 - si risolvono problemi di sintesi
 - Gruppi chimici in superficie
- ~
- dimensione / conformazione / simmetria
- grazie a motonezi rapida
- ex >nm neuroni
<nm cell. glia
- modulo elastico
 - canali (cell. miocardiche)
 - prop. mecc x adesione
 - stimoli chimici

- ① Biomateriali come sistemi x espansione e diff. cs
 - ② " " x espansione clonale di cells ingegnerizzate modificate geneticamente
 - ③ Biomateriali come sistemi di rilascio di stimoli in vivo
 - ④ " " x differenziare cs
- ↳ stimoli ← chimici
topografici
meccanici

STRATEGIE X COATING **ANTI Trombogenico**

① RIVESTIMENTI INORGANICI
AL CARBONIO PIROLITICO (ripoco x la restenosi)
 AL Ti-Ni-ossido (barriera vs ioni metallici)
 ↓ adesione PT ↑ adesione endotelio
 ↓ proliferazione C.M. usce
 ↓ restenosi

② RIVESTIMENTI ORGANICI
 con polimeri ANTIFOUUNG
 fosforilcolina x mimare GR

③ RIVESTIMENTI ORGANICI
 con polimeri BIOTIVIX **simulare endotelizzazione**

- con eparina vs plastrine (vs trombo)
- x sostituire EPC ← poche
- si funzionalizza con anticorpo CD 34 → GENUS
- // // peptidi x INIBIRE adesione PT / CMLISce
 favorire adesione CE
- si funzionalizza con PEG x azione antifouling
- CRRETAWAC
 PEOV (+ PEG) ← anti fouling
 spacer
- ~~PEG~~ **CE NON FAVORITE DAL PEG**

STRATEGIE X COATING **ANTI restenosi**

① RIVESTIMENTI INORGANICI
 AL Ti-Ni-ossido
 AL IrO₂-ossido - ossido = barriera al rilascio di ioni metallici che ↑ reaz infiamm
 catalizza decomposizione H₂O₂
 trombo x CE

② DES Stent a rilascio di farmaci
 ⚠ x^o al farmaco che è generico
 bucco ciclo CML ma anche C.E
 tarda endotelizzazione → LATE thrombosis

DES = STENT con copertura polimerica che rilascia farmaci ANTIPROLIFERATIVI (tossici)

STRATI DI

- 1^oG : polimeri BIOTAZIUMI ← restenosi
- 2^oG : polimeri BIOTAZIUMI e MACCOMPATIBILI ← CYBER TAXUS } polimeri deperdibili superfici non polimeriche
- 3^oG : polimeri BIOTAZIUMI e MACCOMPATIBILI ← CO-CR + PEG } emulsione fosforilcolina x usce

BIODEGRADABILI x IDROUSI (poliesteri) ~~del~~
 graduale

Al coating polimerici che danno problemi → ↑ infiammazione

1/2/3/4 si cercano farmaci selettivi (tacrolimus)
 si usano + farmaci in combinazione
 in usce polimeri - osare stenti BIODEGRADABILI

RIGE - TERAPIA CELLULARE

INFARTO: 1 morte cardiomiociti + necrosi
 2 infiammazione acuta + degrado ECM → vasti sanguigni x
 3 riformazione tessuto + endotelium fibroblasti → ECM rigida ✓
 4 si perde la vascolariz
 e si forma la cicatrice

RIGE: ↓ infiammazione
 ↓ degradazione ECM (inibire fibrosi)
 ↑ vascolariz ↑ reclutamento EPC
 ↑ cardioprotezione ↓ apoptosi } **Paradigmi**

⇒ **↑ cardiomiogenesi** = rimpiazzare cardiomiociti morti

Via endogena

- Stimolare proliferazione cardiomiociti rimasti
- ⚠ Bassa proliferazione (sono diff. finiti) (non)
 vs ZEBRAFISH dove i cardiomiociti reedificano il probentriai stemma che proliferano e si diff.
- Reclutare stemma da circolazione sanguigna (formate nel midollo osseo)

CSematopoietiche → diff. in cardiom. in certe condizioni
 CEndoteliali → non diff. in cardiom. ma vascolariz
 CSmesenchimati → forse plastiche **TRANSDIFFERENZIAMENTO**
 ⚠ poche
 ⚠ regione non ottimale ma ottime
 infamm ↓ vascolariz

- Reclutare cellule staminali cardiache presenti nel 
- ⚠ stemmi //

Patch **in vitro**

INSTRUMENTAZIONE INVASIVA
 MINIMALISTA
 TRANSDERMICA
 INTRACORONARICA

Via esogena TERAPIA CELLULARE (senza scaffold)

PRELIEVO CSA
 CULTURA
 IMPIANTO

Tante domande! (?)

- CSE diff. in vitro ma eterologhe X
- CSA poche ma autologhe ✓
- IPS? (ricerca) ?
- ↓ **TRANSDIFFERENZIAMENTO (≠ PLASTICITÀ)**
 - mioblasti scheletrici → aritmia non si integrano si contraggono cm muscoli
 - dal midollo osseo CSH CSM → PLASTICITÀ CPE → vascolariz
 - cellule staminali miocardiche
- **Homing** = si integrano le cellule dopo la fase acuta dell'infarto (28gi)
- **Homing** = scarsa efficienza dopo poco mioblasti ↓ ritenzione cellulare
- **Integrazione elettro-mecc** vs aritmia E=8-10 kPa ↓ 

• CONDUITIVITÀ → ECAT IN AUGINATO
 PIGNI PAUMERO INTRUSAMENTE BICOCONITTORE
 POLIANILINA

PU → elastomeri termoplastici con memoria di forma data dai legami fisici
 SOFT/HARD
 PESI ESTENSORI SI METTONO PEPTIDI RICONOSCIUTI
 DAUe PROTEASI x ↑ DEGRADAZIONE

Funzionalità → preati ← Plasma con maschere Layer by layer
 → RED

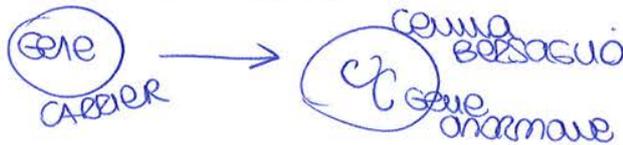
SISTEMI INIECTABILI

- da l a gel sardi
- fisici con T, PH, molecole, PEPTIDI, sistemi affilici PL+PEG
- + farmaci
- PU termosensibili

SI AFFA TI IL TERAPIA
 APPRE V DEEMARIZZATI

TERAPIA GENICA (GARDEN)

= INSERIMENTO DI MATERIALE GENETICO IN CELL O TERAPIA CON LA TRASFEZIONE



Tipologie < Germinale ~~∅~~ Trasfettare Cellule staminali
 Somatica ✓ Trasfettare cellule somatiche

Metodologie < ex vivo: Preleva-modifica in vitro-Reimpianto
 in vivo: inserimento x via locale o sistemica di Gene in vettore

La trasfezione avviene saturamente con un apposito vettore < (rischiati efficienti)
 virale
 non (+ sicuri)

IL Gene può < Integrarsi nel genoma (cellule staminali)
 Particella episomiale (no " ")
 " " ma si annebbia

ESAME DI INGEGNERIA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA -19 SETTEMBRE 2013

DOMANDE: 4 PUNTI CIASCUNA; TEMPO: 2 ore

N matricola _____

Nome e Cognome _____

1) Utilizzo di peptidi biomimetici per la funzionalizzazione di scaffold in medicina rigenerativa:

a) Scopo della funzionalizzazione; b) Alcuni esempi applicativi

La funzionalizzazione degli scaffold è una delle più importanti strategie biomimetiche: serve a inserire segnali biomimetici nel materiali degli scaffold (sulla base dello studio della ECM naturale) al fine di renderlo bioattivo. Lo scaffold deve infatti essere riconosciuto dalle cellule e interagire con esse attraverso interazioni specifiche al fine di:

- Recrutare
- Promuovere adesione, proliferazione e differenziamento

deve inoltre saper comunicare con l'ambiente esterno x

- Promuovere angiogenesi e crescita tessuto
- Favorire integrazione cellule tessuto
- Desiderarsi in modo controllato
- Indurre infiammazione troppo intensa

I peptidi sono inoltre preferibili alle proteine perché

- Funzione specifica
- Sintetizzati chimicamente: no reazione immunitaria, no trasmissione patologie
- Più contenuti della funzionalizzazione (ex: densità peptidi)
- Minor costo

esempi applicativi

- Funz. con peptide RGD riconosciuto da molte integrine x favorire adesione cellulare non specifica
- Funz. con peptide RGD V-CRRETAWAC x adesione specifica di cellule endoteliali (x stent)
- Funz. con specifiche sequenze riconosciute dagli enzimi x la degradazione
 - APGL x collagenasi
 - AAA x elastasi

possibili metodi di funzionalizzazione

- marca:
- superf:

+ analisi successiva della funz.

NO

3) *Illustrare come progettereste una matrice nano-fibrosa per la rigenerazione della pelle seguendo i seguenti punti:*

a) **tecnica di preparazione della matrice:**

ELETTROSPINNING

b) **polimeri utilizzati e il motivo della loro selezione:**

c) **architettura/morfologia dello scaffold**

d) **Tipi di cellule utilizzati in caso di scaffold cellularizzati**

5) Illustrare brevemente i metodi conosciuti per ottenere un rilascio locale di fattori di crescita, indicando alcuni esempi applicativi.

- sistemi (scaffold) a rilascio di GF
 matrici che rilasciano GF o.
 matrici che possiedono sistemi (particelle) x rilascio di GF
 - scaffold con BMP e VEGF x Rise osso
- Terapia cellulare
 impianto cellule con o senza sistema di supporto x produzione e rilascio GF regolato dal metabolismo
 - Rise miocardio
 - Schwann in guaine nervose x Rise nervo periferico
- Terapia genica
 modifica genetica di cellule con gene x esprimere i GF tramite trasfezione in vivo o ex vivo
- trattamento al plasma
 x attivare le piastrine che producono GF

- sistemi di rilascio di GF \leftarrow sistemi di rilasciare che incorporano sistemi di rilascio (particelle)
 • Scaffold funzionalizzati
 • Terapia cellulare \Rightarrow Schwann in guaine x Rise nervo periferico
 • Terapia genica \Rightarrow Rise miocardio
 • trattamento al plasma + attivazione piastrine

↓
 BMP
 +
 VEGF
 x
 Rise
 osso
 Layer by
 layer
 Pol

7) Completare le seguenti frasi

a) Uno scaffold per rigenerazione del tessuto cardiaco deve riprodurre 3 proprietà della ECM:

- P. Meccaniche ($E = 10 \text{ kPa} - 1 \text{ MPa}$)
elastomero
Pico
- Geometria (anisotropia)
porosità
- Interazioni con cellule (funzionalizzazione)
(incorporazione GF)

(b) L'elettrospinning si utilizza per fabbricare scaffold nella rigenerazione del tessuto cardiaco

perché riesce a riprodurre l'anisotropia necessaria

(c) Il trasferimento di DNA nelle cellule bersaglio segue due principali metodologie

IN VIVO; → inserimento gene con opportuno vettore

EX VIVO (Facoltativo: illustrare brevemente le 2 metodologie)

preleo → transfezione → rimpianto

EX VIVO
IN VIVO

ESAME DI INGEGNERIA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA -10 LUGLIO 2013

DOMANDE: 4 PUNTI CIASCUNA

TEMPO: 2 ore

N matricola _____

Nome e Cognome _____

1) *Terapia cellulare per la rigenerazione del miocardio: schematicamente* indicare in che cosa consiste, quali sono le problematiche principali allo stato attuale e quali sono le possibili soluzioni per migliorarne l'efficacia.

Terapia esogena con impianto di cellule x la rigenerazione del miocardio

problematiche principali

- quali cellule
- in quale dose
- espansione e differenziazione cellule
- quando impiantarle (Timing)
- come impiantarle
- ritenzione cellulare
- ambiente ospite
- integrazione elettromeccanica



soluzioni

scaffold con o senza cell x aiutarle sopratutto x integrazione elettromecc (ma è inasistibile!)

- terapia esogena con
- uso di cellule x la rigenerazione del miocardio
- Quali tipi di cellule
 - ← CSE
 - ← IPS
 - ← CSA
 - ← CSH
 - ← CSM
 - ← CPE
 - ← Microbatteri
 - ← scheletrici
- Dose
- espansione e diff. cellule
- quando impiantarle
- come impiantarle
- ritenzione cellulare
- resistere in ambiente ospite
- integrazione elettro-meccanica
- aggiunge TE: incorporare matrice + cell + GF →

1
del inasistibile
ma inasistibile!

3) Lo stent polimerico BVS. Descrivere schematicamente i seguenti aspetti:

- La composizione (tipo di materiali e loro disposizione nello stent), spiegando i motivi per cui è stata scelta tale composizione.

superficie: PDLLA amorfo + farmaco everolimus
degrada più in fretta
strato sottile

interno: PLLA cristallino
degrada in maniera irregolare
+ lentamente

- Indicare se il farmaco incorporato è in grado di promuovere l'endotelizzazione.

NO

- Indicare se il farmaco incorporato è un anticoagulante

NO

- Indicare le differenze tra lo stent BVS e lo stent Igaki-Tamai.

↓
NO FARMACO

216-206 coil

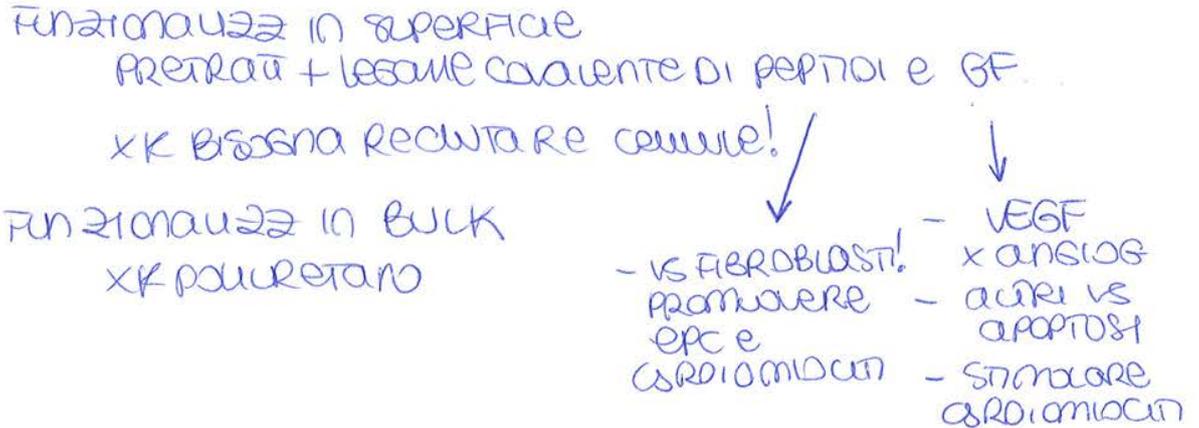
PLLA cristallino dentro < degrada lentamente
degrada in modo irregolare → slow release
everolimus + PDLLA < amaro degrada + veloce
strato superficie

↓
no empo
anticoag

IGAKI: NO FARMACO
7 e 2 216-206

5) Proporre strategie per raggiungere i seguenti obiettivi:

a) Rigenerazione del miocardio tramite l'impianto in vivo di uno scaffold poroso in poliuretano non cellularizzato: suggerire metodi di funzionalizzazione (in massa e/o in superficie) dello scaffold (motivandone la scelta) che possano stimolare la rigenerazione tissutale.



b) Dovendo rivestire covalentemente uno scaffold in acido polilattico (PLLA) con gelatina, quale metodologia proporreste?

Pretrattamento

- amino usi
- idrossi

→ Plasma + acido acilico + NHS/CDH

- rivestimento con BSA

(a) Funzionalizza con RGD
Funzionalizza con GF

(b) Pretrattamento ← amino usi
Plasma
Immergere in BSA

7) Completare le seguenti frasi

a) La tecnicasi utilizza per la fabbricazione di scaffold con struttura anisotropa.

ELETTROSPINNING
SU COLLETTORE
ROTANTE

(b) Il processo riparativo post infarto consta di 3 fasi, la necrosi, la fibrosi e infine

RIMODELLAMENTO
VENTRICOLARE

(c) Un frammento di DNA con estremità coesive si sintetizza a partire da un frammento di DNA o vettore a cui si lega un linker decamerico mediante.....e in seguito si formano le estremità coesive mediante.....

ENZIMA DI
RESTRIZIONE
EcoRI

LIgasi

LIgasi/EcoRI

ESAME DI INGEGNERIA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA (01QHGMV; 01NZSMV)

8 domande obbligatorie: max 4 punti ciascuna

1 domanda facoltativa: max 2 punti ciascuna

Tempo: 2 ore

N matricola _____

Nome e Cognome _____

- 1) *Funzionalizzazione biomimetica*: spiegare le differenze nella funzionalizzazione biomimetica con proteine e con peptidi biomimetici.

PROTEINE

- MULTIFUNZIONE
non specifici
- Funzionalizza spaziale e temporale
- Δ giusta conformazione
- da animali
Purifica COSTOSA
Trasferim Patologie
Reazione immunitaria
- Degradabili FAC
- Funz poco controlla
- Denatura FAC
Blande condizioni di Proc
- ◦ Poco Riproducibili
Molto Variabili
- No Sintetizzabili
- Più Biomimetiche

PEPTIDI

- Specifici
- Facile Funzionalizza
- Sintetici
Bassi costi
NO
NO
- Degradabili FAC ma
Ovevi alcuni + Resistenti
- Funz molto controlla
(berso superficiale)
- Denatura - FAC
- Riproducibili

3) Descrivere brevemente le seguenti strategie di **funzionalizzazione in bulk** di idrogeli con fattori di crescita (GF) seguendo le linee guida

3.1) GF direttamente all'interno della matrice di idrogelo:

Procedura per il caricamento del fattore di crescita:

- 1) IDROGEL IN SOLUZIONE CON GF → RETICOLAZIONE (PRIMA DELLA RETICOLAZIONE)
- 2) IDROGEL → SOLUZIONE CON GF → SWELLING (DOPO RETICOLAZIONE)

Commenti sul rilascio del GF:

- PROBLEMI DI BURST RELEASE
- RILASCIO x DIFFUSIONE e x DEGRAD.

3.1) GF all'interno di particelle inserite all'interno della matrice di idrogelo:

Procedura per il caricamento del fattore di crescita:

- 1) se MP solubile in solvente non acquoso → DOPPIA EMULSIONE H₂O in OIL in H₂O
- 2) se MP solubile in solvente acquoso → EMULSIONE SINGOLA H₂O in OIL

Commenti sul rilascio del GF:

- NO BURST RELEASE (-)
- RILASCIO x DIFFUSIONE e x ~~DEGRADAZIONE MATERIALE~~

5) *Rigenerazione del miocardio*: descrivere schematicamente le tre possibili strategie endogene per stimolare la cardiomiogenesi (cioè la ripopolazione del cuore infartuato con cardiomiociti), sottolineandone le problematiche/aspetti critici.

• Stimolare

- PROLIFERAZIONE CARDIOMIOCITI RIMASTI
(NON PROLIFERANO)

- RECRUTAMENTO CELLULE STAMINALI DELLA CIRCOLAZIONE SANGUIGNA DAL MIDOLLO OMOE E LORO DIFF IN CARDIOMIOCITI
(RARE)
(AMBIENTE OSTILE)

- " " " "
" " "
" " "
(")
(")

• Stimolare $\left\{ \begin{array}{l} \text{cardiomiociti} \\ \text{CS DEL SANGUE} \\ \text{CS CARDIACHE} \end{array} \right.$

7) **Scaffolds:** Indicare se i seguenti punti sono veri (V) o falsi (F). Nel caso siano falsi, indicare la corrispondente affermazione vera.

F a) La viscosità della soluzione influenza il processo dell'*elettrospinning* e può essere modificata variando il campo elettrico.

La viscosità può essere modificata cambiando la composizione chimica

V b) Nell'*organ printing* la fase di *processing* prevede la deposizione guidata di cellule o aggregati di cellule per formare la geometria tridimensionale voluta.

F c) Nelle prime fasi di espansione di cellule staminali, i biomateriali devono stimolare il differenziamento cellulare.

assolutamente no differenziare

UCL

9) Domanda Facoltativa

- a) Le guide per la rigenerazione del nervo periferico devono essere porose con pori di 100-200 μm .

NO max 5-10 μm

- b) Le membrane porose per la rigenerazione ossea guidata possono avere pori di circa 100-200 μm relativamente al lato osso.

NO
LATO GENGIVA

F 5-10 μm

esempio

① Differenze nella funzionalizzazione Biomimetica con Proteine e con Peptidi Biomimetici

PROTEINE

- Derivate da animali determinano reazione immunitaria
- Derivate da " non sono riproducibili ma molto variabili
- Derivate da " devono essere depurate x la possibile trasmissione di patologie → processo costoso
- Sono multifunzionali (non determinano una specifica segnale) sia temporaneamente x spazialmente a causa della loro conformazione che può variare nel tempo
- Non sono sintetizzabili
- Degradano velocemente
- Sono molto delicate hanno bisogno di buone condizioni di funzionalizzazione / process. x non denaturare
- Sono meno controllabili x non sappiamo con che conformazione avverrà la funzionalizzazione → esempio grandi porzioni rasostrutturali
- Sono più biomimetiche

PEPTIDI

- Sintetizzati in laboratorio non determinano R.I.
- Sintetizzati " Sono facilmente riproducibili
- Non devono subire lavorazioni particolari x non portano patologie
- Hanno una specifica funzionalizzazione
- Sono facilmente sintetizzati
- Degradano velocemente ma sono anche presenti peptidi dolci più resistenti
- La loro funzionalizzazione è più controllabile in termini di densità etc
- IDEM

② F matrigel ma lamina basale

V Biodegradabile = P_{coll} I + P_{coll} III in superficie

F PLA-PEG > PLA
velocità degradazione

2) Indicare quali delle seguenti affermazioni sono vere e quali false, scrivendo in tal caso la corrispondente vera:

F a) La funzionalizzazione degli scaffold con proteine biomimetiche (ad esempio fibronectina) permette di trasmettere *un unico segnale specifico* alle cellule coltivate sullo scaffold
PEPTIDI

F b) I drug eluting stent (DES) di prima generazione sono stent metallici rivestiti con ossidi metallici a rilascio di farmaco.

RIVESTITI CON POLIMERI BIODEGRADABILI A RILASCIO DI FARMACI

X
F c) I foglietti di epidermide ottenuti per coltura in vitro di cheratinociti di derivazione autologa o eterologa sono efficaci per il trattamento di ferite cutanee profonde ("full thickness").

4) Indicare con una crocetta le affermazioni vere:

- V I peptidi IKVAV e YIGSR derivati dalla laminina sono riconosciuti da recettori non integrinici.
- F Farmaci come il Tacrolimus e il Paclitaxel, utilizzati nei Drug eluting stent, contrastano i fenomeni di trombosi. *RESINOSI*
- F La sigla VEGF-R identifica un fattore di crescita, nello specifico il vascular endothelial growth factor. *RECEPTORE*
- V La microseparazione di fase in domini soft e hard per i poliuretani è in genere responsabile delle loro proprietà elastomeriche.
- F L'angiogenesi consiste nella formazione di nuovi vasi sanguigni a partire dalle cellule progenitrici endoteliali (EPC). *VASCULOGENESI*
- V Nella funzionalizzazione di scaffold con peptidi biomimetici, è preferibile combinare i peptidi con molecole antifouling (ad es polietilenglicole, PEG).
- F Nei filamenti intermedi i fenomeni di degradazione e ricostruzione del filamento sono molto frequenti grazie alla struttura del filamento stesso *ACTINA TUBULINA*
- V L'introduzione di opportuni riempitivi all'interno della guida nervosa è consigliata per lesioni superiori a 2-3 cm

6) *Scaffolds*: si dica quali delle seguenti affermazioni sono false, scrivendo la corrispondente frase vera:

V a. La degradazione dei materiali biodegradabili/biorisorbibili deve essere un giusto compromesso tra tempi di rigenerazione del tessuto e la reazione infiammatoria indotta dai prodotti di degradazione

F b. L'elettrospinning è una tecnica convenzionale che permette di ottenere nano-fibre di diametro variabile a seconda della dimensione del collettore

Distanza ugello/collettore
 ΔV
viscosità
composizione chimica
velocità flusso.

F c. Il 3D printing si basa sull'utilizzo di un laser UV
STAMPAGGIO

8) Domande su “Fabbricazione e certificazione dei dispositivi biomedici dalla ricerca all’industria”: Qual è l’obiettivo dell’indagine clinica? Elencare e descrivere brevemente quali sono i passi fondamentali da seguire per l’indagine clinica.

③ STRATEGIE x FAVORIRE L'ENDOTELIALIZZAZIONE

• RICOPRIRE gli stent con una COPERTURA POLIMERICA funzionalizzata con PEPTIDI SPECIFICI x ADERENZA delle cellule endoteliali e la non-aderenza delle PRATINE trombotiche come

- anticorpi CD-34
- peptide REDV
- peptide CRETAVAC
- PEG antifouling

IN GRADO DI LASCIARE "UN FARMACO" CHE BLOCCA LA PROLIFERAZIONE delle cellule muscolari lisce che aumentano l'infiammazione a DISCRITO della PROLIFERAZIONE di C.E

SI, BLOCCA LA PROLIFERAZIONE "MOLTO NEGATIVA" MA PURTROPPO NON ESISTONO FARMACI MOLTO SPECIFICI BLOCCANO ANCHE LA PROLIFERAZIONE delle C.E RITORNANDO L'ENDOTELIALIZZAZIONE delle stent → VITE RIMBORSI

SI, IL PEG PURTROPPO, SE NON UTILIZZATO COME SPACE X REDV, NON FAVORISCE L'ENDOTELIALIZZAZIONE

④ V IKUAV-YIGR PEPTIDI DERIVATI DA LAMININA RICOPERTI DA NON INTEGRINA

F FARMACI VS RESTENOSI nei DES

F VEGF-R È IL RECEPTORE x IL GF

V SOFT-HARD → PROPRIETÀ ELASTOMERICHE

F ANGIOGENESI = RAMIFICAZIONE VASI ESISTENTI
VASCULOGENESI = DA EPC e ANGIOBLASTI

V PEPTIDI + ANTIFOULING (PEG)

F FILAM. INTERMEDI NON RIARRANNO

V RIEMPITIVI IN GELINA x LESIONI > 2/3 cm

⑤ METODI x RILASCIO GF

SISTEMI a. • RILASCIO DI GF (Scaffold) • TERAPIA CELLULARE

• TERAPIA GENICA • TRATTAMENTO AL PLASMA

SI: ADSORB ORETO

- ↓ DOSE
- BURST RELEASE
- BENATURAZIONE

PREFENSIONALIZ

- ↑ DOSE
- NO BR
- NO BENATURAZIONE
- GF ATTIVO

LAYER BY LAYER

- + GF condizioni non aderenti
- + DOSE NO BR
- ≠ anche TRATTAM. GENICA
- SI PERFICI ANALISI SI

ESAME DI INGEGNERIA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA (01NZSMV) - 13-02-2013

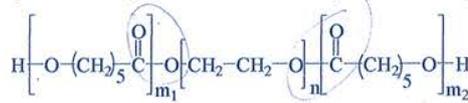
8 DOMANDE: 4 PUNTI CIASCUNA

TEMPO: 2 ore

N matricola 216142

Nome e Cognome VB

1) Illustrare schematicamente i principali meccanismi di degradazione dei biomateriali polimerici. Come vi aspettate che degradi il copolimero a tre blocchi PCL-PEG-PCL (policaprolattone-poli(etilenglicole)-policaprolattone), la cui formula è riportata in figura?



PRINCIPALI MECCANISMI DI DEGRADAZIONE

- DEGRADAZIONE X IDROLISI
 - DEGRADAZIONE X OSSIDAZIONE
 - DEGRADAZIONE ENZIMATICA
- enzimi idrolitici
+ idrolitici
solo per le sequenze

- MECCANISMI:
- MODALITÀ omogenea
 - MODALITÀ eterogenea

PCL-PEG-PCL

PEG x ossidazione
+ accelera idrolisi del PCL

- ✓ DEGRADAZIONE IDROLITICA DEI LEGAMI ESTERI
- ✓ DEGRADAZIONE PER LA MODALITÀ omogenea PERCHÉ L'ACQUA ENTRA ALL'INTERNO DEL COPOLIMERO A CAUSA DELL'ELEVATA IDROFILICITÀ DEL PEG
- LA DEGRADAZIONE È FAVORITA PROPRIO DAL PEG PERCHÉ DI X SE IL PCL È UN MATERIALE ABBASTANZA IDROFOBO A CAUSA DELLA PRESENZA DI (CH₂)₅ E CHE QUINDI DA SOLO DEGRADEREBBE PIÙ LENTAMENTE
- ✓ ESSENDO UN POLIESTERE IL PCL PUÒ ESSERE ANCHE IDROLIZZATO DA ENZIMI COME LA ESTERASI

3) Stent. Rispondere brevemente alle seguenti domande.

a) Suggeste alcune strategie per favorire l'endotelizzazione degli stent, cioè la loro ricopertura con tessuto endoteliale.

COATINGS BIOATTIVI POLIMERICI che stimolano la riendotelizzazione con PEPTIDI SELETTIVI che attivano le EPC

- PEPTIDI:
 - PEG
 - REDV
 - CRRETAWAC
- STENT CON ANTICORPI CD-34



b) L'utilizzo di farmaci nei drug eluting stent (come Tacrolimus e Paclitaxel) influenza il processo di endotelizzazione degli stent?

SIRANUS

FARMACI ANTIPROLIFERATIVI

SI, SONO FARMACI PER RIDURRE LA RESTENOSI X CUI BLOCCANO IL CICLO CELLULARE DELLE CELLULE MUSCOLARI USCE MA PURTROPPO EFFETTO GENERALE E NON SPECIFICO BLOCCANO ANCHE QUELLE DELLE CELLULE ENDOTELIALI X CUI LO STENT HA UNA ENDOTELIZZAZIONE PIU' LENTA E PUO' PORTARE A FENOMENI DI LATETROMBOSIS IL TACROLIMUS ...

FARMACO NON SELETTIVO AGISCE ANCHE SULLE CELLULE ENDOTELIALI

c) La funzionalizzazione dello stent con molecole emocompatibili (antitrombogeniche) come il polietilenglicole (PEG), può influenzare il processo di endotelizzazione?

LE CELLULE ENDOTELIALI NON SONO FAVORITE DAL PEG

PEG < ANTIFOUMING NO PIASTRINE

RILASCIO INSETO
TERAPIA CELLULARE
(EFFETTO PARACRINA)
TERAPIA GENICA

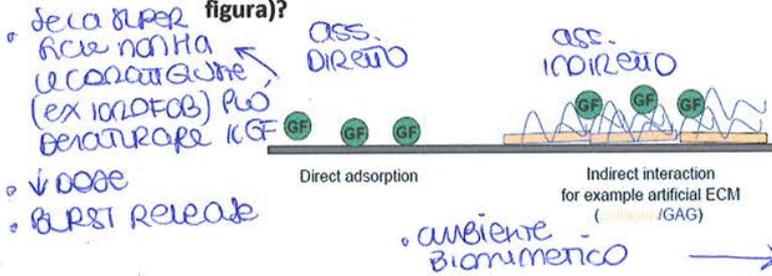
5) Rilascio di fattori di crescita

a) Elencare i metodi principali per il rilascio di fattori di crescita (growth factor, GF).

- X
- ADSORBIMENTO DI GF SU SCAFFOLD O SU MICROPARTICELLE ^{superficie di}
 - INSERIMENTO DI GF ALL'INTERNO DI SCAFFOLD O PARTICELLE ^{dispersione}
 - CONIUGAZIONE DI GF AGLI SCAFFOLD O AGLI " "

b) Alcune strategie per il rilascio di fattori di crescita prevedono il loro iniziale adsorbimento su una superficie:

b.1) Può esserci differenza tra adsorbire direttamente il GF sulla superficie o prefunzionalizzare la superficie con componenti della matrice extracellulare e poi adsorbire il GF (come indicato in figura)?



Se la superficie non ha le caratteristiche (ex RGD) può denaturare il GF

↓ dose

Burst release

È utile per far sì che il GF si trovi a contatto con un ambiente a lui favorevole, in questo modo il GF non si denatura (non cambia conformazione, disattivandosi) e così aumenta anche la dose adsorbita, promuovendo anche un rilascio più prolungato

b.2) Tra le tecniche che prevedono l'adsorbimento superficiale dei GF, quali vantaggi offre la tecnica di Layer-by-Layer?

- VANTAGGI:
- ✓ ↑ dose adsorbita
 - ✓ possibilità di includere ≠ GF
 - ✓ rilascio dei ≠ GF con ≠ cinetiche, e + graduale
 - ✓ processo semplice
 - ✓ incorporazione GF su superfici di qualsiasi forma / qualsiasi substrato e dimensione
 - ✓ non si usano condizioni aggressive per i GF (non denaturano)

CARBONI

7) Indicare quali delle seguenti affermazioni sono false, scrivendo la corrispondente vera:

a) Scaffold per la rigenerazione del miocardio devono avere proprietà elastomeriche

V

(b) Nei poliesteriuretani a blocchi la degradazione avviene unicamente per idrolisi del legame uretanico.

F

(no anche x idrolisi del legame estere)

(c) I plasmidi sono i primi vettori virale studiati per la terapia genica:

F

I PLASMIDI non sono vettori virali,
ma biomolecole di DNA cellulare

Funzionalità scaffold con peptidi
speranza rilascio di farmaco BES
limiti della terapia cellulare e la
rigenerazione del miocardio
analisi del rischio
tecniche non convenzionali VoF
terapia genica

Cos'è DM = Dispositivo destinato a scopo medico / migliorare salute persone senza essere un farmaco progettato e costruito in un'industria che deve risolvere aspetti ≠

DDM legge Xpressare il mercato

Il DM deve essere sicuro ed affidabile ed è identificato dal suo scopo (deciso dal fabbricante) essendo estera e ricerca

Norme X controllo del rischio

classi speciali

- suture
- X ricerca clinica
- farmaci (farmacologici)
- tessuto animale
- sangue e derivati
- cosmetici (protesi mamm)
- macchiette (sottovest)
- accessori

X definire il rischio si assegna una categoria in base a:

- contatto con il corpo
- durata del contatto
- uso

limitazione permanente → uso inteso, durata, tipo contatto, altro contatto

inv non inv inv

ISO 10993 norme sulla biocompatibilità X dimostrare di sicurezza, efficacia

accettare interazione con corpo umano e altri dispositivi

X programmare un test appropriato e assicurare sicurezza di materiali e DM

questi test servono a provare in altri modi la sicurezza del DM

- TEST
- citotossicità
 - irritazione
 - genotossicità
 - tossicità sistemica
 - impianto
 - embocompatibilità
 - cytobiosicurezza
 - biodegradazione
 - immunotossicità

interpretazione dei risultati locali e globali

- risposta al test
- US CONTROLLI NEG WOTO STATO ANTE
 - modello animale
 - CONTROLLI
 - STATO IMPIANTO
 - procedure pre-impianto
 - punti temporali successivi

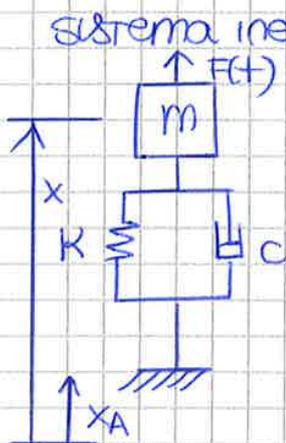
non irritante poco " moderato " molto

● sistema 1 GdL smorzato forzato

$$m\ddot{x} + c\dot{x} + Kx = a \quad F(t) = a = \cos t$$

Ricavare risposta $x(0) = 0, \dot{x}(0) = v_0$

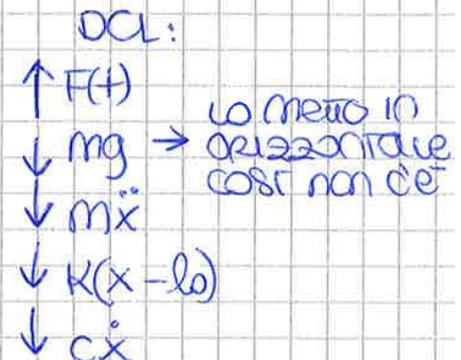
- schema modello 1 GdL da risolvere con parametri positivi scelti x la funzione indipendente e la forza esterna



sistema inerziale $a = F(t) - mg$

$$\begin{cases} m\ddot{x} + c\dot{x} + Kx = a \\ x(0) = 0 \\ \dot{x}(0) = v_0 \end{cases}$$

problema di Cauchy



- soluzione omogenea associata

$$m\ddot{x} + c\dot{x} + Kx = 0 \quad \text{se il sistema è sottosmorzato}$$

$$x_{om}(t) = e^{-\sigma t} (A \cos(\lambda_p t) + B \sin(\lambda_p t))$$

$$\sigma = \lambda_n \zeta$$

$$\lambda_p = \lambda_n \sqrt{1 - \zeta^2}$$

A, B dipendono dalle condizioni iniziali, da calcolare sulla soluzione totale

- integrale particolare

$$x_p(t) = \cos t \quad \dot{x}_p(t) = \ddot{x}_p(t) = 0$$

$$0 + 0 + Kx_p(t) = a \quad x_p(t) = \frac{a}{K}$$

- soluzione completa in funzione delle C.I.

$$x(t) = e^{-\sigma t} (A \cos(\lambda_p t) + B \sin(\lambda_p t)) + \frac{a}{K}$$

$$\dot{x}(t) = e^{-\sigma t} (-A\lambda_p \sin(\lambda_p t) + B\lambda_p \cos(\lambda_p t)) - \sigma e^{-\sigma t} (A \cos(\lambda_p t) + B \sin(\lambda_p t))$$

$$x(0) = 0 = A + \frac{a}{K} \rightarrow A = -\frac{a}{K}$$

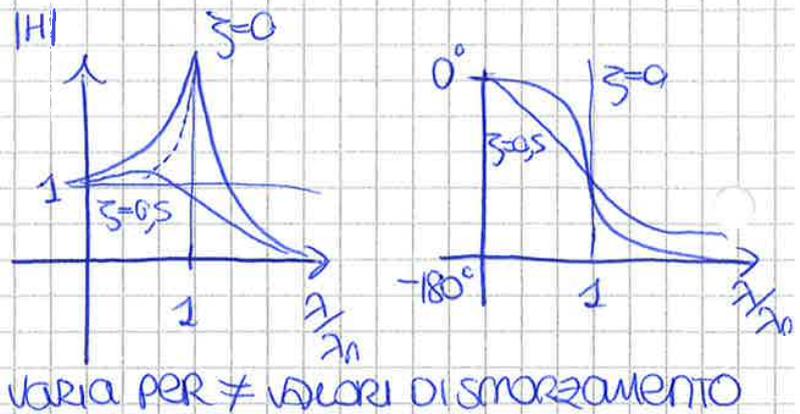
$$\dot{x}(0) = v_0 = B\lambda_p - \sigma A \rightarrow B = \frac{v_0 + \sigma A}{\lambda_p} = \frac{v_0 - \sigma \frac{a}{K}}{\lambda_p}$$

$$x(t) = e^{-\sigma t} \left(-\frac{a}{K} \cos(\lambda_p t) + \frac{v_0 - \sigma \frac{a}{K}}{\lambda_p} \sin(\lambda_p t) \right) + \frac{a}{K}$$

Modulo e Fase

$$\Phi = \arctg \left(\frac{-2 \zeta \frac{\lambda}{\lambda_n}}{1 - \left(\frac{\lambda}{\lambda_n}\right)^2} \right)$$

$$|H| = \frac{1}{\sqrt{\left(1 - \left(\frac{\lambda}{\lambda_n}\right)^2\right)^2 + \left(2 \zeta \left(\frac{\lambda}{\lambda_n}\right)\right)^2}}$$

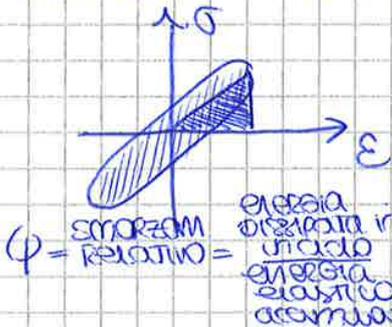


● SMORZATORE STRUTTURALE - modello
Equazione
Differenze col viscoso
Vantaggi e svantaggi

Lo smorzatore viscoso è un modello che permette di studiare il comportamento di molti sistemi meccanici non conservativi.

Molti materiali presentano invece un comportamento descrivibile tramite uno smorzatore strutturale.

In particolare questi materiali presentano un ciclo di isteresi del grafico che riportano la curva tensione-deformazione



La caratteristica principale x questi materiali è che l'ampiezza del ciclo rimane costante al variare della frequenza, mentre no non avviene per uno smorzatore viscoso

Questo concetto è applicabile solo con se è con andamento armonico

$$\sigma = \sigma_0 \cos(\lambda t)$$

$$\epsilon = \epsilon_0 \cos(\lambda t - \Phi)$$

si definiscono:

- modulo elastico complesso
- rigidità complessa

$$E^* = E' + iE'' = E(1 + i\eta)$$

$$K^* = K' + iK'' = K(1 + i\eta)$$

xi lo smorzamento è piccolo

dove $\eta =$ fattore di perdita costante

L'equazione del moto è quindi ($\neq c$)

$$m\ddot{x} + K^* x = K^* x'_A(t) + F(t)$$

$$m\ddot{x} + (K)(1 + i\eta)x = K(1 + i\eta)x'_A(t) + F(t)$$

Equazione indifferenziabile x c è data parzialmente nel dominio della f

Imponendo la soluzione $x(t) = x_0 e^{st}$ x risolvere omogenea

si trova $s \in \mathbb{C}$ e con le opportune semplificazioni ante a $\eta \rightarrow 0$

$$\sigma = -\text{Re}(s) = \lambda_n \frac{\eta}{2}$$

$$\lambda_p = \text{Im}(s) = \lambda_n \sqrt{1 - \frac{\eta^2}{4}} \approx \lambda_n$$

la soluzione dell'omogenea sarà $x_{om}(t) = e^{-\sigma t} (A \cos(\lambda_p t) + B \sin(\lambda_p t))$

- **FORZANTE non deterministica**
 IMPOSTAZIONE DEL PROBLEMA RANDOM e LIMITI DI APPLICAZIONE
 FUNZIONI CARATTERIZZANTI
 SOLUZIONE PROBLEMA

LA FORZANTE non deterministica è presente in molti casi ed è esprimibile solo in termini statistici!

- eccitazione sismica
- moto ondoso
- irregolarità della strada

PER IMPOSTARE IL PROBLEMA BISOGNA EFFETTUARE LA REGISTRAZIONE DELLA STORIA TEMPORALE DELL'ECCITAZIONE PER UN PERIODO DI TEMPO t_0 - lungo ed ottenere un'immagine statistica su CAMPIONI SIGNIFICATIVI DEL FENOMENO.

DATO UN COMPINE DI DURATA T DI UN'ECCITAZIONE CASUALE, SI CALCOLANO X PRIMA COSA:

- VALOR MEDIO
- VALOR RMS
- VARIANZA

IMPORTANTE E CHE SE IL FENOMENO È STAZIONARIO ED ERGODICO, QUESTE 3 GRANDEZZE SONO INDIPENDENTI DAL COMPINE SCELTO!

UN'ECCITAZIONE CASUALE È COMPLETAMENTE DEFINITA SE SI CONOSCONO 2 FUNZIONI:

- LA DENSITÀ SPETTRALE DI POTENZA $S(\lambda) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi(\tau) e^{i\lambda\tau} d\tau$
 CHE È LA TRASFORMATA DI FOURIER DELLA FUNZIONE DI AUTOCORRELAZIONE

- LA DENSITÀ DI PROBABILITÀ RELATIVA ALL'AMPIEZZA DEFINITA $p(y) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{y^2}{2\sigma^2}}$ SE $\mu=0$, $V_{RMS} = \sigma$, DISTRIBUZIONE GAUSSIANA

QUESTE 2 FUNZIONI CARATTERIZZANO TOTALMENTE LA FORZANTE RANDOM

DATO UN GENERICO SISTEMA LINEARE AD 1 GRADO SOGGETTO AD UNA ECCITAZIONE CASUALE:

- STAZIONARIA
- ERGODICA
- $\mu=0$
- DISTRIBUZIONE MEMORIA

QUORA IL SISTEMA È COMPLETAMENTE CARATTERIZZATO DALLA SUA FUNZIONE DI TRASFERIMENTO $H(\lambda)$ E LA RISPOSTA HA LE STESSA CARATTERISTICHE DELLA ECCITAZIONE, NON RESTANO DA CALCOLARE:

- DSP: $S_x(\lambda) = S_f(\lambda) |H(\lambda)|^2 \cdot \frac{1}{K^2}$ CONCENTRATO INTORNO ALLA PROPRIA FREQUENZA DI RISONANZA
- V_{RMS} : $X_{RMS} = \sqrt{\int_0^{\infty} S_x(\lambda) d\lambda}$

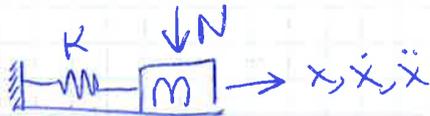
LA RISPOSTA È QUINDI UNA VIBRAZIONE CASUALE A BANDA STRETTA (PIÙ STRETTA MENO È SMORZATO)

SISTEMA SOVRASMOZZATO

$$\bar{x}^2 = \frac{8F^2 \pi \lambda_n}{4k^2 \zeta} \quad x_{RMS} = \sqrt{\bar{x}^2}$$

● SMORZAMENTO COLUMBIANO: ^{MODELLO} EQUAZIONE ^{DIFERENZE CON GLI ALTRI}

GLI SMORZATORI COLUMBIANI SONO UTILIZZATI X LA LORO SEMPLICITÀ QUANDO SI VOLE ABBINERE SMORZAMENTO, CIOÈ DISSIPAZIONE. ESSI SI BASANO SULLA FORZA DI ATRITO, CHE SECONDO LA LEGGE DI COLUMB DIPENDE SOLOTTANTO DALLA FORZA NORMALE AI CONTATTI DEI 2 CORPI



$F_A = \mu N$ ← costante in modulo verso opposto a velocità
 $\mu = \text{COEFF DI ATRITO}$

L'EQUAZIONE DEL MOTO DIVENTA

$$m\ddot{x} + \mu N \text{segno}[\dot{x}(t)] + Kx = 0$$

LA SOLUZIONE

• omogenea $m\ddot{x} + Kx = 0 \rightarrow x_{om} = C_1 \cos(\omega_n t) + C_2 \sin(\omega_n t)$

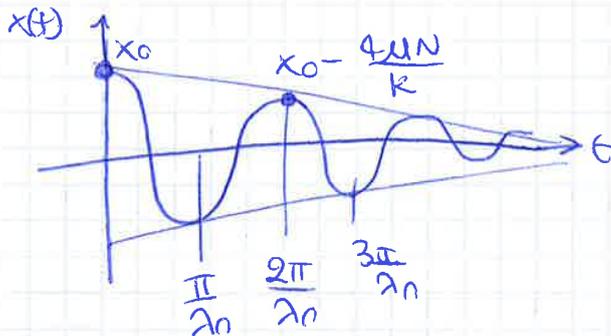
• particolare $m\ddot{x} + Kx = \pm \mu N \text{segno} \dot{x}(t) = \pm \mu N \dot{x}(t)$

$$x_p = \text{cost} = D$$

$$D = \pm \frac{\mu N}{K}$$

• soluzione totale

$$\begin{cases} x(t) = C_1 \cos(\omega_n t) + C_2 \sin(\omega_n t) + \frac{\mu N}{K} & \text{1^a metà ciclo } [0, T/2] \\ x(t) = C_3 \cos(\omega_n t) + C_4 \sin(\omega_n t) - \frac{\mu N}{K} & \text{2^a metà ciclo } [T/2, T] \end{cases}$$



INVIUPO RETORNO

$$\pm \frac{4\mu N}{K} / \frac{2\pi}{T_0} = \pm \frac{4\mu N}{K} \cdot \frac{T_0}{2\pi}$$

IL MOTO NON CONTINUA INDEFINITAMENTE MA SI ARRESTA

$$\rightarrow \sigma = \frac{T_0}{2\pi} \delta, \quad \zeta = \frac{\delta}{2\pi}, \quad \delta = \ln\left(\frac{x_1}{x_1 - \frac{4\mu N}{K}}\right)$$

● TRASFORMAZIONE DA COORDINATE GEOMETRICHE A MODALI DISACCOPPIAMENTO E FORZA MOTRICE

IL DISACCOPPIAMENTO DELLE EQUAZIONI DEL MOTO DI UN SISTEMA A PIU' GDL SI EFFETTUA ATTRAVERSO UNA TRASFORMAZIONE DI COORDINATE DA GEOMETRICHE A MODALI

EQUAZIONE DEL MOTO DI UN SISTEMA NON SMORZATO $[M]\{\ddot{x}\} + [K]\{x\} = \{F(t)\}$

E' UN SISTEMA DI EQUAZIONI DIFFERENZIALI LINEARI OMOGENEE DEL SECONDO ORDINE ACCOPPIATE.

LA TRASFORMAZIONE DI COORDINATE SI BASA SULLA PROPRIETA' DEGLI AUTOVETTORI DI ESSERE "ORTOGONALI" GIA' RISPETTO ALLA MATRICE DI RIGIDITA' CHE A QUELLA DELLE MASSE, PER OI:

- DATI 2 AUTOVETTORI $q_i \neq q_j$

$$\begin{cases} \{q_i\}^T [M] \{q_j\} = 0 \\ \{q_i\}^T [K] \{q_j\} = 0 \end{cases}$$

- SE INVECE I 2 AUTOVETTORI SONO UGUALI $q_i = q_j$

$$\begin{cases} \{q_i\}^T [M] \{q_i\} = \bar{M}_i & \lambda_i = \sqrt{\frac{K_i}{M_i}} \\ \{q_i\}^T [K] \{q_i\} = K_i \end{cases}$$

CIOE' SI DEFINISCONO LA MASSA MODALE E LA RIGIDITA' MODALE RELATIVE ALL' I-ESIMO MODO E LA FREQUENZA PROPRIA λ_i

SI CALCOLANO LE RISPETTIVE MATRICI

$$\begin{aligned} [\bar{M}] &= \text{diag} \{ \bar{M}_i \} = [\Phi]^T [M] [\Phi] \\ [\bar{K}] &= \text{diag} \{ K_i \} = [\Phi]^T [K] [\Phi] \end{aligned}$$

LA TRASFORMAZIONE E' QUINDI $\{x\} = [\Phi] \{m\}$, $\{m\} = [\Phi]^{-1} \{x\}$
 $\{x\}$ E' UN VETTORE AD N DIMENSIONI CHE DEFINISCE LA CONFIGURAZIONE DEFORMATA DEL SISTEMA COME UNA COMBINAZIONE LINEARE DEGLI AUTOVETTORI X MEZZO DI N COEFF DI PROPORZIONALITA' η

SI OTTENE QUINDI LA SEGUENTE EQ

$$\left(\begin{aligned} & [M][\Phi] \{\ddot{m}\} + [K][\Phi] \{m\} = \{0\} \\ & [\bar{M}] \{\ddot{m}\} + [\bar{K}] \{m\} = \{0\} \end{aligned} \right) \cdot [\Phi]^T \xrightarrow{\text{si deve poi normalizzare}}$$

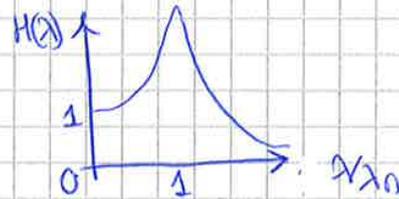
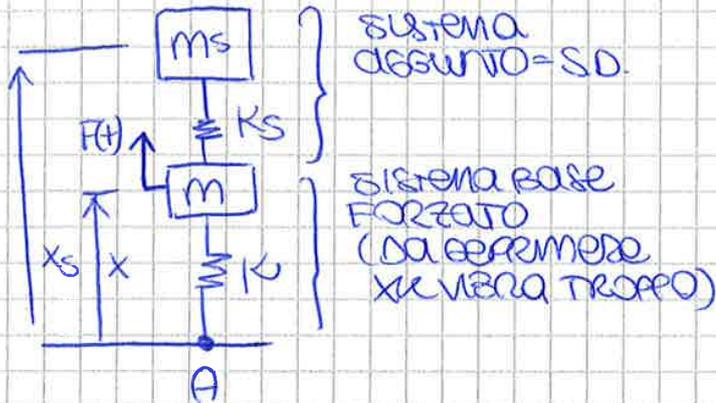
UN SISTEMA DI N EQUAZIONI DIFFERENZIALI DEL 2° ORDINE DISACCOPPIATE TRA LORO $\bar{M}_i \ddot{m}_i + K_i m_i = 0$

X STUDIARE LA FORZANTE $[\bar{M}] \{\ddot{m}\} + [\bar{K}] \{m\} = [\Phi]^T \{F(t)\} = \{F\}$

● SMORZATORE DINAMICO: modello - equazione - grafico Risin f

Gli smorzatori dinamici sono dei sistemi costituiti da massa-molla o massa-molla-smorzatore che vengono aggiunti al sistema base al fine di ridurre l'ampiezza delle vibrazioni in particolari condizioni di funzionamento

Un esempio riportato è un SD applicato ad un sistema ad 1 GdL (cui risposta in frequenza è



L'equazione totale del moto è

$$\begin{cases} m_s \ddot{x}_s + K_s(x_s - x) = 0 \\ m \ddot{x} + K_s(x - x_s) + K(x) = F(t) = f_0 e^{i\omega t} \end{cases}$$

$$\begin{bmatrix} m_s & 0 \\ 0 & m \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \ddot{x}_s \\ \ddot{x} \end{Bmatrix} + \begin{bmatrix} K_s & -K_s \\ -K_s & K_s + K \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} x_s \\ x \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} 0 \\ F(t) \end{Bmatrix}$$

imponendo una soluzione $x = x_0 e^{i\omega t}$

$$\left(-\lambda^2 \begin{bmatrix} m_s & 0 \\ 0 & m \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} K_s & -K_s \\ -K_s & K_s + K \end{bmatrix} \right) \begin{Bmatrix} x_{s0} \\ x_{0} \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} 0 \\ f_0 \end{Bmatrix}$$

$$\begin{aligned} & \left[-\lambda^2 \mu x_{0} + -x_{0} + x_{0} + \lambda x_{0} \right] \\ & = \frac{f_0}{mK} \\ \frac{x_0}{f_0} & = \frac{1}{mK} \frac{1}{-\frac{\lambda^2}{\mu} + \frac{1}{\lambda}} \end{aligned}$$

si definiscono i rapporti adimensionali delle masse e delle rigidità

$$\mu = \frac{m_s}{m}, \quad \chi = \frac{K_s}{K}$$

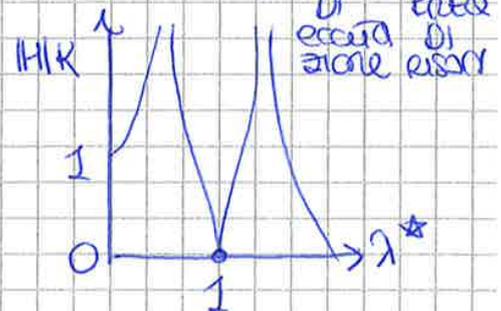
e si calcola la risposta in frequenza

$$\text{con } f(\lambda^*) = \lambda^{*4} - \lambda^{*2} \left(1 + \chi + \frac{\chi}{\mu} \right) + \frac{\chi}{\mu}$$

$$H_{22} = \frac{x_0}{f_0} = \frac{\chi}{K f(\lambda^*)}$$

con $\lambda^* = \frac{\omega}{\omega_n}$
 ↓
 caso di eccitazione
 ↓
 caso di risonanza

ponendo il num = 0 si ottengono le antirisonanze e ponendo il den = 0 si ottengono le risonanze



si vede che dare prima era 0 ora si ha un antirisonanza x alla massa m ora sta ferma poiché sottoposta a 2 azioni contrarie come si vede $\chi/\mu = 1$ e $K_s = K m_s/m$

così $\lambda_{ms}^2 = \lambda_n^2$ rapporto di smorzazione

le scelte progettuali di K_s e m_s dipende dal fatto che ↑ 1/2 picchi di risonanze ottenute si annullano

● FORZANTE non DETERMINISTICA

La forzante non deterministica è presente in moltissimi casi reali
 • equazione sismica • moto oncoso • irregolarità della strada
 e può essere espressa solo in termini statistici

Per impostare il problema bisogna effettuare la registrazione della storia temporale x in un periodo di tempo μ o meno lungo ed eseguire un'indagine statistica su campioni significativi del fenomeno

Dato un campione di durata qualsiasi, si definiscono innanzitutto
 - valore medio μ - valore RMS v_{RMS} e - varianza σ^2
 Soltanto nei problemi armonici $\mu=0$ e quindi $v_{RMS} = \sigma$

Nella nostra trattazione abbiamo assunto che i fenomeni forzati stazionari ed ergodici, per cui i 3 valori descritti prec erano indipendenti dal campione scelto (costanti)

Un'equazione casuale è completamente determinata se si conoscono 2 funzioni:

- la densità spettrale di potenza (DSP) definita matematicamente come la trasformata di Fourier della funzione di autocorrelazione $S_f(\lambda) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi(\tau) e^{i\lambda\tau} d\tau$
- la densità di probabilità relativa all'ampiezza che soltanto è una distribuzione gaussiana

Dato un generico sistema ad 1° ordine lineare soggetto ad un'equazione casuale • stazionaria • ergodica • $\mu=0$ • distrib. gaussiana allora il sistema è completamente caratterizzato dalla sua funzione di trasferimento $H(\lambda)$, la risposta ha le stesse caratt. della forzante e si devono solo calcolare

• DSP $S_x(\lambda) = S_f(\lambda) |H(\lambda)|^2 \frac{1}{K^2}$ \rightarrow è concentrata intorno alla propria frequenza di risonanza

• VRMS $x_{RMS} = \sqrt{\int_{-\infty}^{\infty} S_x(\lambda) d\lambda}$

↓
 La risposta è quindi una vibrazione casuale a banda stretta (più stretta meno il sistema è smorzato)

● AUTOPROBLEMI

Equazione $[M]\ddot{x} + [C]\dot{x} + [K]x = 0 = \{f(t)\}$
 non smorzato \times risolvere l'omogenea anzitutto si impone $\{x_{om}\} = \{x_0\} e^{i\lambda t}$
 smorzato

$(-\lambda^2[M] + [K])\{x_0\} = \{0\}$

$\det(-\lambda^2[M] + [K]) = 0$ gen

$\det([K][M]^{-1} - \lambda^2[I]) = 0$ con

$\det([M][K]^{-1} - \frac{1}{\lambda^2}[I]) = 0$ con

$(-\lambda^2[M] + \lambda[C] + [K])\{x_0\} = \{0\}$

$\det(-\lambda^2[M] + \lambda[C] + [K]) = 0$ gen

$\{\dot{z}\} = [A]\{z\} + [B]\{u\}$

$\{\dot{z}\} - [A]\{z\} = 0 \quad \{z\} = \{z_0\} e^{st}$

$([I]s - [A])\{z_0\} = 0$

$([A] - s[I])\{z_0\} = 0$

$\det([A] - s[I]) = 0$ con

● TRASFORMAZIONE COORDINATE MODALI

IL DISACCOPPIAMENTO DELLE EQUAZIONI DEL MOTO DI UN SISTEMA A + GDL SI EFFETTUA ATTRAVERSO UNA TRASFORMAZIONE DI COORDINATE DA GEOMETRICHE A MODALI

LA TRASF SI BASA:

- SULLA PROPRIETÀ DEGLI AUTOVETTORI DI ESSERE "ORTOGONALI" RISPETTO ALLA MATRICE DELLA MASSA GIA A QUELLA DELLE RIGIDITÀ, PER CUI:

DATI 2 AUTOVETTORI $\neq (q_i \neq q_j)$

$$\begin{cases} \{q_i\}^T [K] \{q_j\} = 0 \\ [M] = 0 \end{cases}$$

DATI 2 AUTOVETTORI $= (q_i = q_i)$

$$\begin{cases} \{q_i\}^T [K] \{q_i\} \neq 0 = \bar{m}_i & \text{MOMENTO MODALE;} \\ [M] \neq 0 = \bar{K}_i & \text{RIGIDITÀ MODALE;} \end{cases}$$

SI DEFINISCONO LE MATRICI DELLE MASSE MODALI E DELLE RIGIDITÀ MODALI

$$\begin{aligned} [\bar{M}] &= \text{diag} [\bar{m}_i] = [\Phi]^T [M] [\Phi] && \text{MATRICE DEGLI AUTOVETTORI} \\ [\bar{K}] &= \text{diag} [\bar{K}_i] = [\Phi]^T [K] [\Phi] \end{aligned}$$

- SUL FATTO CHE $\{x\}$ PUÒ ESSERE RISCritto COME $\{x\} = [\Phi] \{\eta\}$ dove $\{\eta\}$ è un vettore di n dimensioni che definisce la configurazione deformata del sistema come una combinazione lineare degli autovettori \times mezzo di n coefficienti di proporzionalità η

SE SI APPLICA LA TRASF ALL'EQ DEL MOTO DI UN SISTEMA A+GDL NON SMORZ

$$[M] \{\ddot{x}\} + [K] \{x\} = \{F(t)\} \rightarrow \text{SISTEMA DI N EQ DIFFERENZIALI LINEARI OMOGENEE DEL 2° ORD ACCOPPIATE}$$

$$[M] [\Phi] \{\ddot{\eta}\} + [K] [\Phi] \{\eta\} = \{F(t)\}$$

$$[\Phi]^T [M] [\Phi] \{\ddot{\eta}\} + [\Phi]^T [K] [\Phi] \{\eta\} = [\Phi]^T \{F(t)\}$$

$$[\bar{M}] \{\ddot{\eta}\} + [\bar{K}] \{\eta\} = \{\bar{F}(t)\} \rightarrow \text{FORZE MODALI}$$

$$\bar{m}_i \ddot{\eta}_i + \bar{K}_i \eta_i = \bar{F}_i(t) \rightarrow \text{SI SONO DISACCOPPIATE LE EQUAZIONI}$$

SUCCESSIVAMENTE SI NORMALIZZANO GLI AUTOVETTORI

- SI PONE = 1 IL MASSIMO ELEMENTO DI CIASCUN AUTOVETTORE
- SI DIVIDONO I SUOI AUTOVETTORI $\times (a_{ij})^T$ DELLA SOMMA DEL 2° DEGLI ELEMENTI
- ORTONORMALIZZAZIONE $m_i = 1$ $[M] = [I]$ e $[K] = [\lambda^2]$ $K_i = \lambda_i^2$

$$\hookrightarrow \{\ddot{\eta}\} [I] + [\lambda^2] \{\eta\} = \{F'\}$$

IL VANTAGGIO DI AVERE DISACCOPPIATO IL SISTEMA È CHE SI PUÒ PRENDERE IN CONSIDERAZIONE UN NUMERO LIMITATO DI MODI $(1-m) \times$ OTTENERE LA RISPOSTA CON SUFFICIENTE PRECISIONE, RISPARMIANDO IN TERMINI DI TEMPO E COSTO DI CALCOLO

- CALCOLO MANOVRA E VIB • RISOLUZIONE DI N SISTEMI • RISPOSTA

MA $[\Phi]^*$ NON È QUADRATA!

$$\{\eta\} = [\Phi]^{-1} \{x\}$$

$$\{\eta\} = [\bar{M}]^{-1} [\Phi]^* [M] \{x\}$$

$$\{x(t)\} = \sum_{i=1}^m \eta_i(t) \{q_i\}$$