

ADMAIORA

Grant Agreement number: 814413

Project acronym: ADMAIORA

Project title: ADvanced nanocomposite MAterIals fOr in situ treatment and
ultRASound-mediated management of osteoarthritis

Funding scheme: H2020-NMBP-TR-IND-2018-2020

D 7.8

Report on 2nd ADMAIORA workshop and other key communication events

Due date of Deliverable: [31/01/2021]

Actual submission date: [29/01/2021]

Start date of project: 01/01/2019

Duration: 49 months

Organisation name of lead contractor for this Deliverable: [SSSA]

Deliverable author: [Paola Giulia Cormio, Michele Nardini, Leonardo Ricotti]

Version: [6, Final]

Project co-funded by the European Commission within the H2020 programme		
Dissemination Level		
PU	Public	X
PP	Restricted to other programme participants (including the Commission Service)	
RE	Restricted to a group specified by the consortium (including the Commission Service)	
CO	Confidential, only for members of the consortium (including the Commission Service)	

Document History

Version	Date	Author	Summary of Main Changes
1	25/11/2020	Paola Giulia Cormio, SSSA	First version of the template for project Deliverables
2	21/12/2020	Paola Giulia Cormio, SSSA	First draft of Deliverable
3	18/01/2021	Michele Nardini, SSSA	Add information to the first draft of Deliverable
4	24/01/2021	Leonardo Ricotti, SSSA	Revision of the Deliverable draft
5	27/01/2021	Paola Giulia Cormio, SSSA	Completing the Deliverable
6	28/01/2021	Leonardo Ricotti, SSSA	Final edits and preparation of the document to be submitted

Table of Contents

1	Executive summary	4
2	Introduction	5
3	Technical and non-technical Workshops within ADMAIORA.....	5
3.1	Symposium on “ <i>Biomaterials, stem cells and enabling technologies for osteoarticular tissues regeneration</i> ”, 47 th ESAO Congress	5
3.2	Technical webinar on “ <i>Artificial, bioartificial and tissue-engineered organs</i> ”, TechShare	8
3.3	Workshop on Therapeutic Ultrasound	14
4	Other key communication events	16
4.1	Articles on the “Notiziario del Malato Reumatico”	16
4.2	TV interview to RAI – Italian State Broadcaster	18
4.3	Press release for a paper published in ACS Applied Materials & Interfaces.....	18
4.4	ADMAIORA Project turns 1 year – Promotional video	19
5	Conclusions	20

1 Executive summary

This Deliverable describes the key events organised in the second year of the ADMAIORA project, as devised in the preliminary dissemination, communication and exploitation plan. In particular, the second project-related **scientific symposium** was proposed and accepted for the 47th European Society of Artificial Organs (ESAO) Congress by the Project Coordinator. Unfortunately, due to COVID-19 pandemic, the 47th ESAO Congress was postponed to 2021.

Furthermore, a **technical webinar** was organised within the event **Tech Share Day 2020**, with a focus on regenerative medicine and artificial organs.

A second **non-technical Workshop** has also been organised (it will take place in February 2021) by the Project Coordinator in collaboration with IOR, addressing clinical end-users, namely orthopedists, radiologists and other people interested in imaging and diagnostics. Here the speakers will discuss recent developments and potential future applications of diagnostic and therapeutic ultrasound for osteoarticular applications and beyond, highlighting the challenges yet to be addressed and the possible future impact of this technology, highlighting the links with the ADMAIORA project efforts.

Finally, this Deliverable describes the following **additional communication events**:

- Two articles describing the ADMAIORA project on a quarterly magazine (*Il Notiziario del Malato Reumatico*), edited by an association of patients supporting the ADMAIORA project (*Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna*, AMRER);
- A TV interview delivered by Prof. Ricotti to the RAI – Italian State Broadcaster, on ADMAIORA and the new frontiers of regenerative medicine;
- Press release for a scientific paper published in the journal *ACS Applied Materials & Interfaces*;
- Promotional video “ADMAIORA turns 1 year”, promoted on the social networks.

2 Introduction

The dissemination plan, described in Deliverable D7.2 - Preliminary report of the preliminary dissemination, communication and exploitation plan, includes presentations at scientific and technological events. In particular, one Workshop per year dedicated to the ADMAIORA themes is foreseen to present the project results to a broad audience of potential users, stakeholders, and scientists. To this purpose, the Project Coordinator proposed a **symposium** focused on a scientific topic closely adherent to the ADMAIORA scope during the **47th European Society of Artificial Organs (ESAO) Congress** and the submitted proposal was accepted. The title of the event was "*Biomaterials, stem cells and enabling technologies for osteoarticular tissues regeneration*" (see section 3.1) Unfortunately, due to COVID-19 pandemic, 47th ESAO Congress was postponed to 2021.

Furthermore, the Coordinator was invited as a speaker the **Tech Share Day 2020**, the digital event related to the trending topics of biotechnology and biomedical sciences, in the event "Artificial, bioartificial and tissue-engineered organs". His presentation was entitled "Artificial, bioartificial and tissue-engineered organs" (see section 2.2).

According to Deliverable D7.2, within special communication activities, four non-technical Workshops are expected to be organised during all the project duration to communicate results to healthcare system actors and stakeholders. These events also serve to share with osteoarthritis (OA) patients and in general elderly people, the technologies that are under development in the project, thus to prevent possible barriers to a future adoption of the project results. In particular, two events are expected for healthcare system actors and stakeholders and two for OA patients and elderly people. In this context, a technical Workshop on ultrasounds and their applications (see section 3.3) has been organised and will be held on February 19th by SSSA in collaboration with IOR, addressing clinical end-users, such as orthopedists, radiologists, and other professionals interested in ultrasound-based imaging and diagnostics. During this workshop, entitled "*Ultrasuoni: l'innovazione dalla diagnostica alla terapia*", recent developments and potential future applications of diagnostic and therapeutic ultrasound for osteoarticular applications and beyond will be discussed.

Finally, this Deliverable describes the following communication events:

- Two articles describing the ADMAIORA project have been printed on "*Notiziario del Malato Reumatico*", a quarterly magazine edit by AMRER (section 4.1)
- A TV interview delivered by Prof. Ricotti (RAI – Italian State Broadcaster) on the ADMAIORA approach and the new frontiers of regenerative medicine (section 4.2)
- A press release was organised for a scientific paper published in the journal ACS Applied Materials & Interfaces (section 4.3)
- A promotional video "ADMAIORA turns 1 year" was produced and shared through the project social networks (section 4.4)

3 Technical and non-technical Workshops within ADMAIORA

3.1 Symposium on "*Biomaterials, stem cells and enabling technologies for osteoarticular tissues regeneration*", 47th ESAO Congress

A Symposium proposal was submitted at the 47th ESAO Congress, originally planned to be held on September 8-12, 2020 in London (UK).

This Symposium was organised by Prof. Leonardo Ricotti as Chair, in collaboration with Prof. Sonia Fiorilli, Politecnico di Torino, Turin, Italy, as Co-Chair. This event was also designed to

create synergies between two H2020 projects on the theme of regenerative medicine and funded in the same Call, namely ADMAIORA (<https://www.admaiora-project.com/>) and GIOTTO (<https://www.giottoproject.eu/>). Furthermore, a link to another H2020-funded project, namely MagTendon - ERC-CoG (<https://achilles.i3bs.eu/>) was targeted.

The Symposium was entitled "*Biomaterials, stem cells and enabling technologies for osteoarticular tissues regeneration*" and it touched themes related to osteoarticular tissues regeneration, stem cells, innovative biomaterials and smart devices.

The abstract of the Symposium is reported below:

"This Symposium tackles the theme of osteoarticular tissues regeneration, by presenting the most research efforts in this field, led by important European actors.

Stem cells, innovative biomaterials and smart devices enabling advanced functionalities and new therapeutic strategies will constitute the focus of this event, with the aim to solve unmet clinical challenges related to bone-related diseases (e.g., osteoporosis) and cartilage-related pathologies (e.g., osteoarthritis) and tendon/ligament degeneration or traumas.

The keynote talk will analyse the variegated and interdisciplinary research domain of biomaterials for osteoarticular tissues regeneration. Then, the subsequent talks will provide an overview of cutting-edge research carried out in different ambitious projects funded by the European Community, which propose potentially ground-breaking solutions for cartilage, bone and tendon regeneration, bringing such innovation as close as possible to a future clinical translation."

The overall duration of the Symposium was set to 90 minutes. One keynote speaker and four speakers were invited to give their presentation on themes related to the Symposium.

The list of speakers is reported below:

Keynote Speaker

Prof. **Luigi Ambrosio** (Institute of Polymers, Composites & Biomaterials, National Research Council, Naples, Italy)

Talk title: "Biomaterials for osteoarticular tissues regeneration: from basic research to the clinics"

Speakers

1. Prof. **Leonardo Ricotti** (The BioRobotics Institute, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italy)

Talk title: "Smart materials and ultrasound for cartilage healing: the ADMAIORA project"
(<https://www.admaiora-project.com/>)

2. Prof. **Sonia Fiorilli** (Politecnico di Torino, Turin, Italy)

Talk title: "Smart nanobiomaterials and 3D fabrication technologies to face osteoporosis: the challenge of the GIOTTO project"
(<https://www.giottoproject.eu/>)

3. **Manuela Gomes** (3Bs Research Group, University of Minho, Portugal)

Talk title: "Stem cells and gene therapy for tendon regeneration"
(<https://achilles.i3bs.eu/>) (MagTendon, ERC – CoG)

4. **Joshua Kaggie** (Department of Radiology, University of Cambridge, UK)

Talk title: "Advanced imaging and stem cell tracking: a transversal enabling technology"
(<http://starstem.eu/project/project-posters/>)

Due to COVID-19 pandemic, the 47th ESAO Congress was postponed to 2021 as explained in the announcement on the Congress website (Figure 1 and Figure 2). The Symposium, with the same structure, will be thus held in September 2021.

ESAO Events

 **47th ESAO Congress** www.esao2020.org

8-12 September 2020
Brunel University London, Uxbridge, UK

Uniting scientific minds towards lasting artificial organs



47th ESAO Congress

Difficult Times and Difficult Decision: ESAO 2020 in London is postponed to 2021

Information about Postponement

London, Uxbridge, UK
www.esao2020.org
Abstract submission

Figure 1: Announcement of postponement of the 47th ESAO Congress on the website (<https://www.esao.org/>).

Dear Friends and Colleagues,

Strange Times – Difficult Decisions

After much consideration we have made the difficult but required decision in conjunction with the ESAO Executive Committee, to postpone ESAO 2020 to 2021 at Brunel University London.

Obviously, this is very disappointing, as we know how much ESAO annual conference means to everyone. We assure you this decision was not taken lightly or in haste, but we are still some distance from the peak of this dangerous pandemic and no date at sight to when might normal working conditions are restored. With lockdown in most countries, restrictions on movements and travel bans, we had no real choice, but to postpone.

We thank you and the whole ESAO membership for understanding the extreme difficulty of this decision and for your commitment to the success of ESAO yearly conference. Specifically, we profoundly appreciate all of the abstracts submitted, which we plan to publish in the International Journal of Artificial Organs, as originally planned (more information to the corresponding authors will be sent out next week).

In a spirit of optimism please mark September 2021 in your diaries. Meanwhile, take very good care of yourselves.

Yours sincerely with all good wishes,

Prof. Ashraf W Khir, Congress President, on behalf of the organising Committee.

Prof. Piotr Ladyzynski, ESAO President, on behalf of ESAO Executive Committee.

Figure 2: Information about the postponement of the 47th ESAO Congress by the organising Committee and the ESAO Executive Committee explaining the decision to postpone the 2020 Congress to 2021, due to the COVID-19 pandemic.

3.2 Technical webinar on “Artificial, bioartificial and tissue-engineered organs”, TechShare

Tech Share Day 2020 ran from the 11th to the 13th of November 2020, with the aim of highlighting the research and innovations pioneered by Italian Universities in trending topics of Biotechnology and Biomedical Sciences. More than 500 Biotech and Biomed innovations were showcased at the event seeking for collaboration opportunities. The event was open to investors and scouts across the globe who took part in the webinars and shared their views during the discussions. The list of all events is reported at the following link:

<https://www.knowledge-share.eu/en/event/tech-share-day-2020/>

On November 11th, the session on ‘Artificial, Bioartificial and tissue-engineered organs’ had Leonardo Ricotti, Alberto Mazzoni, Martina Maselli and Gioia Lucarini as speakers. They described solutions to help patients suffering from diabetes, osteoarthritis, neurological disorders, urinary incontinence and heart disease, also focusing on the challenges and opportunities that Industry and Academia collaborations hold.

The presentation of Prof. Ricotti was entitled: “Artificial, bioartificial and tissue-engineered organs”. A few slides regarding the ADMAIORA project of the presentation are shown in Figure 3.



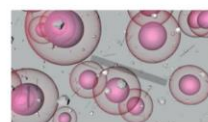
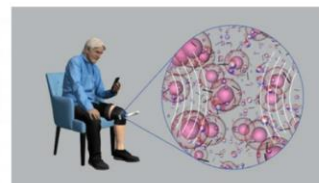
Artificial, bioartificial and tissue-engineered organs

Leonardo Ricotti

Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italy

November 11, 2020

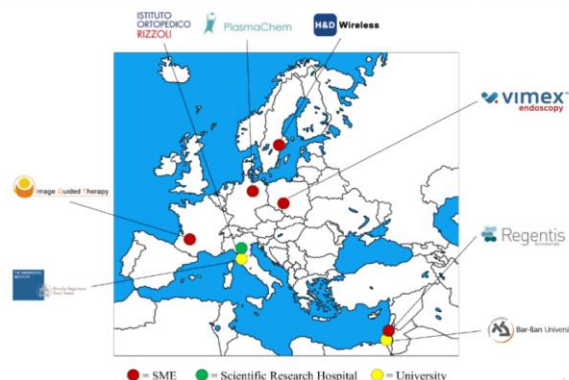
- Artificial pancreas
- Material and system for the treatment of joints
- Device for cardiac electrical stimulation



- Adipose-tissue derived stem cells
- Piezoelectric nanoparticles
- Carbon-based nanomaterials



ADMAIORA (ADvanced nanocomposite MAterials fOr in situ treatment and ultRASound-mediated management of osteoarthritis)



Participant Organisation Name	Short Name	Organisation type	Country
Scuola Superiore Sant'Anna (Coordinator)	SSSA	University	Italy
Bar Ilan University	BIU	University	Israel
Istituto Ortopedico Rizzoli	IOR	Hospital	Italy
Image Guided Therapy SA	IGT	SME	France
PlasmaChem GmbH	PLASMACHEM	SME	Germany
Vimex Sp. z o. o.	VIMEX	SME	Poland
H&D Wireless AB	HDW	SME	Sweden

Project start: January 1, 2019
Duration: 49 months
Overall budget: 5.4 M€



Call: H2020-NMBP-TR-IND-2018-2020
 Grant number no. 815513

ADMAIORA

Target pathology: Osteoarthritis (OA)

Healthy knee

Mild OA

Moderate OA

Severe OA

Kellgren and Lawrence (KL) radiographic score

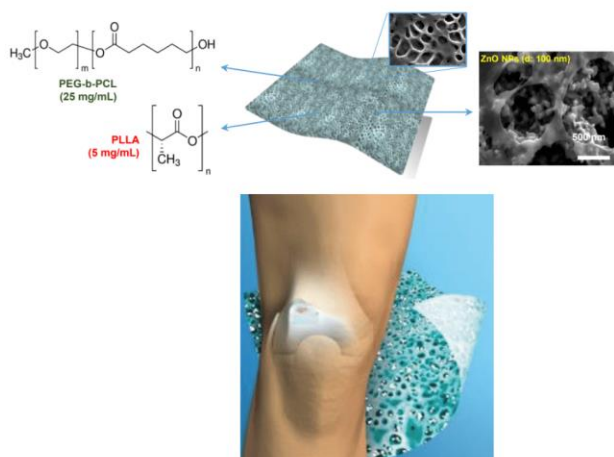
0	I	II	III	IV
Normal	Doubtful	Mild	Moderate	Severe

II, III, IV
 ↓
ADMAIORA clinical target

"Minimally invasive regenerative therapies may possibly lead toward a more successful control and even cure of OA in its infancy"

Results on nanocomposite materials

Therapeutic patches



Scienze

HOME POLITICA ECONOMIA SPORT SPETTACOLI TECNOLOGIA MOTORI TUTTE LE SEZIONI D REF TV

Un microcerotto per rigenerare le cartilagini

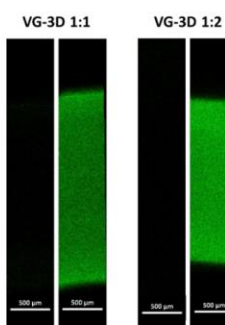
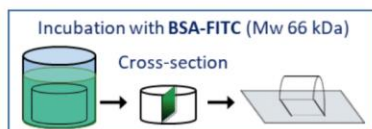


Vannozzi, L., Gouveia, P., Pingue, P., Canale, C., & Ricotti, L. (2020). Novel Ultrathin Films Based on a Blend of PEG-b-PCL and PLLA and Doped with ZnO Nanoparticles. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 12(19): 21398

Results on nanocomposite materials

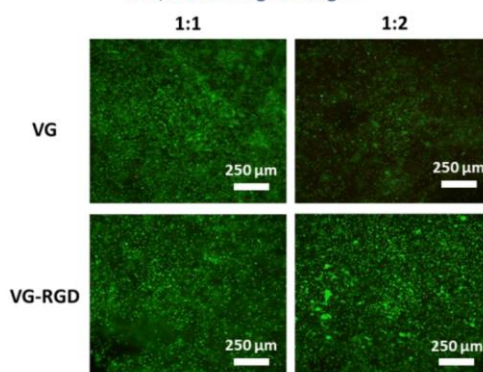
Diffusivity tests

Injectable hydrogels

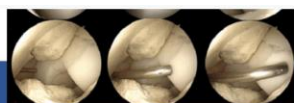
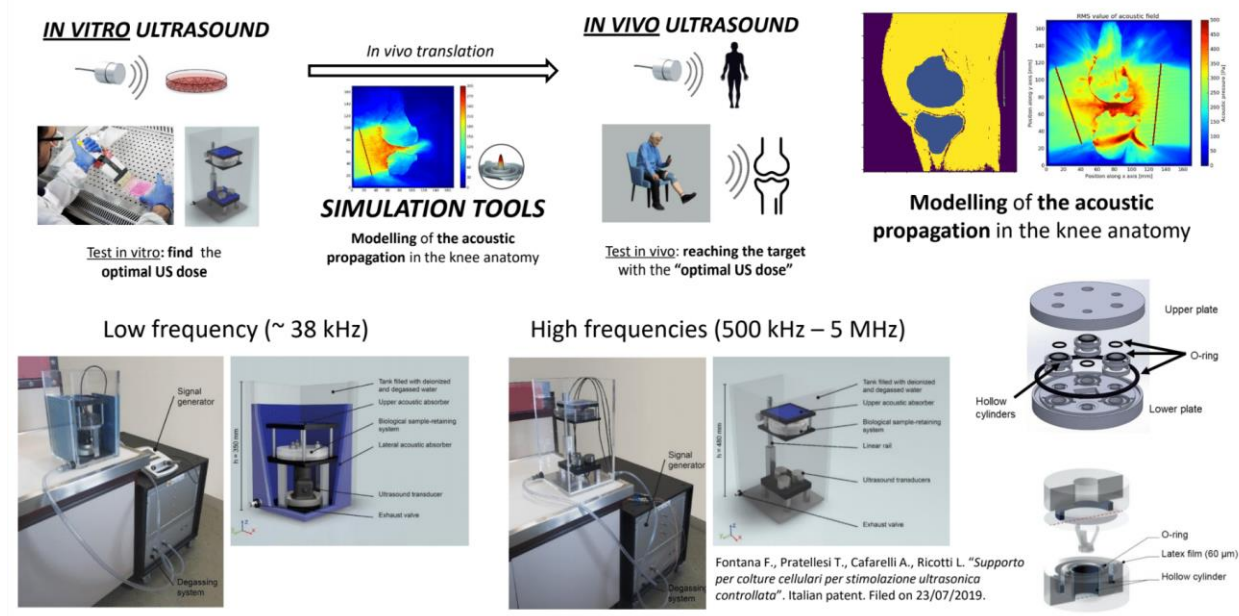


Cell viability

Cell type: human adipose stem cells (ASCs)
Cell density: 2×10^6 cells/mL
Live/Dead merged images



Results on engineered ultrasound stimulation



ADMAIORA final objective

ADMAIORA aims to: **slow down joint degeneration in OA animal models**

- 60% reduction of degeneration in OA animal models treated with the ADMAIORA technologies with respect to control (untreated) ones, after 4 weeks
- 90% reduction after 3 months

Figure 3: A few slides of the presentation delivered at the TechShare event, regarding the ADMAIORA project.

The session was followed by approximately 90 participants.

The event was adequately promoted on:

- the LinkedIn page of the Scuola Superiore Sant'Anna (see Figure 4) at the following link: https://www.linkedin.com/posts/scuola-superiore-sant%27anna_techshareday2020-tsd2020-tto-activity-6736611098398638080-rh_b/.
The total number of interactions with the related post on the social networks page was 72.
- The Facebook account of Scuola Superiore Sant'Anna and the Biorobotics Institute (Figure 5), available at the following links: <https://www.facebook.com/165421993522527/posts/3617302318334460/?sfnsn=scwspmo>
https://www.facebook.com/story.php?story_fbid=3656774504387241&id=165421993522527&scmts=scwspstd
The total number of interactions with the related posts on the social networks pages was 48 and 20, respectively.
- The Twitter account of Scuola Superiore Sant'Anna at the following link: <https://twitter.com/ScuolaSantAnna/status/1325826302180519941?s=20>
The total number of interactions with the related post on the social network page was 10.
- The YouTube link with the video of the webinar is available at the following link: <https://youtu.be/93WEbbabTns>

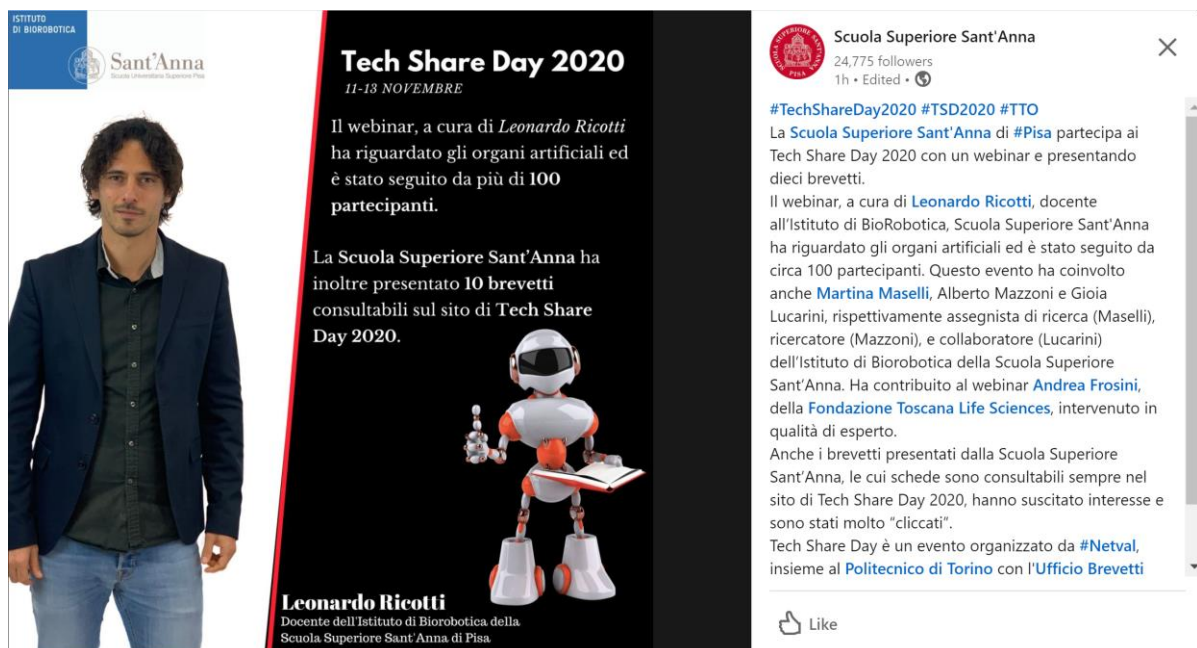


Figure 4: Post on the LinkedIn page of the Scuola Superiore Sant'Anna, advertising the event.



Figure 5: Post on the Facebook page of the Biorobotics Institute, advertising the event.

3.3 Workshop on Therapeutic Ultrasound

This Workshop has been organised by Prof. Leonardo Ricotti (SSSA), Dr. Alessandro Russo (IOR) and Dr. Paolo Spinnato (IOR) and will be held on February 19th, 2021, in order to have time for broad dissemination of the event. The objective of the Workshop is to explore therapeutic ultrasound, an increasingly used tool in the medical field, which is being successfully explored in the ADMAIORA project.

The Workshop is entitled: "*Ultrasuoni: l'innovazione dalla diagnostica alla terapia*" (English translation "Ultrasound: innovation from diagnosis to therapy"). It addresses mainly orthopaedists, radiologists and other clinicians interested in imaging and diagnostics.

A request to the Italian Ministry of Health has been filed to obtain CME Credits for the Workshop (Italian Provider: Biomedica), thus to increase the participation by clinicians, to give more visibility to ADMAIORA project and to provide this Workshop also with an educational role.

The target categories will be: Health assistants, biologists, chemists, physicists, physiotherapists, surgeons, orthopaedic technicians, health technicians of medical radiology. The educational objectives will focus on: a) diagnostic and therapeutic innovation of ultrasound in clinic and research; b) evaluation and improvement of biomedical technologies; c) health technology assessment.

The registration to the Workshop will be free of charge at the following link: <https://bvent.biomedica.net/s/3105>

The participants, in order to be eligible for ECM credits, should:

- attend 90% of the training hours
- pass the learning test (75% of correct answers).

Once passed the test, the participants will be able to print the ECM certificate directly from the site. The ECM questionnaire will be available on the online platform from February 20th to 22nd, 2021. The Workshop will allow getting 3 ECM Credits.

Draft of the agenda (translated in English):

16.00-16.10 Leonardo Ricotti, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Introduction to the Workshop

16.10-16.25 Marco Miceli, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Historical notes on ultrasound diagnostics

16.25-16.40 Alessandro Russo, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Application of ultrasound in arthritic pathology: from scientific evidence to therapeutic innovation

16.40-16.55 Paolo Spinnato, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Role of ultrasound in musculoskeletal degenerative and oncological pathologies

16.55-17.10 Angela Sorriento, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Quantitative ultrasound imaging for assessing the degree of bone and cartilage tissue degeneration

17.10-17.25 Andrea Cafarelli, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Controlled therapeutic ultrasound for regenerative medicine - the ADMAIORA treatment

17.25-17.40 Francesco Prada, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Ultrasound for imaging and therapy in neurosurgery

17.40-18.01 Questions & Answers and Conclusions (20 min)

We are preparing a flyer (Figure 6) to disseminate the event through the social networks, the ADMAIORA Website and dedicated newsletters to reach clinicians.

The outcomes of the Workshop will be described in the next months, in D7.10.



ULTRASUONI: L'INNOVAZIONE DALLA DIAGNOSTICA ALLA TERAPIA

19 Febbraio 2021 | ore 16.00-18.00
Crediti ECM: 3.0
Quota iscrizione: gratuita
<https://bvent.biomedica.net/s/3105>

CATEGORIE ACCREDITATE:
Assistente Sanitario,
Biologo, Chimico, Fisico,
Fisioterapista, Medico
Chirurgo, Tecnico
Ortopedico, Tecnico
Sanitario di
Radiologia Medica

OBIETTIVI FORMATIVI E AREA FORMATIVA:
- Innovazione diagnostica e terapeutica degli ultrasuoni in clinica e ricerca
- Valutazione, miglioramento delle tecnologie biomediche
- Health Technology Assessment

ADMAIORA

Abstract

L'utilizzo degli ultrasuoni in campo medico è in continua evoluzione, sia per quanto riguarda il suo comune impiego nella diagnostica (ecografia ad ultrasuoni), sia per le sue promettenti applicazioni in campo terapeutico. Nel caso della diagnostica, è possibile generare immagini informative sull'anatomia e la fisiologia di tessuti e organi. D'altra parte, in ambito terapeutico, la stimolazione ad ultrasuoni può essere utilizzata per produrre effetti meccanici e/o termici all'interno dei tessuti: questi a loro volta possono indurre effetti biologici benefici. In entrambi i casi, le tecniche ad ultrasuoni si pongono come un'alternativa sempre più utilizzata in campo medico, in quanto la procedura è non invasiva, la strumentazione è facilmente portatile e tempi e costi associati sono relativamente contenuti se comparati ad altre procedure standard, quali, ad esempio, la risonanza magnetica.

L'utilizzo degli ultrasuoni per diagnosi e terapia coinvolge variati ambiti medici, tra cui la cardiologia, la ginecologia, la neonatologia, l'oncologia, la neurologia e l'ortopedia. È interessante notare il crescente utilizzo degli ultrasuoni per la terapia e diagnosi di patologie a carico dell'apparato muscoloscheletrico, come l'osteoartrite. Questa costituisce la patologia articolare più diffusa e porta alla degenerazione della cartilagine e di altre strutture articolari, causando dolore e disabilità soprattutto nelle persone di mezza età e negli anziani. In questo contesto, il progetto Europeo ADMAIORA (<https://www.admaiora-project.com/>), grazie ad innovative tecniche di stimolazione e diagnosi basate su ultrasuoni, si pone l'ambizioso obiettivo di rallentare il processo di degenerazione a danno della cartilagine, al fine di ritardare o addirittura evitare gli interventi chirurgici di sostituzione dell'articolazione.

Oltre alle applicazioni in campo ortopedico, gli ultrasuoni hanno mostrato estrema versatilità anche in altri ambiti medici: ad esempio in campo neurologico, è stato recentemente dimostrato che questi possono essere utilizzati sia per ottenere immagini ecografiche intracraniche, sia per trattare alcune patologie a carico del sistema nervoso. Inoltre, l'utilizzo degli ultrasuoni riveste da alcuni decenni un importante ruolo per svariati ambiti diagnostici ortopedici, tra cui l'oncologia muscoloscheletrica, oltre alla patologia degenerativa. La guida ecografica real-time è fondamentale come guida nell'effettuazione di prelievi biopsici e per l'effettuazione di svariate procedure interventistiche articolari o periartrici, mentre l'utilizzo di ultrasuoni focalizzati rappresenta una tecnica di termocoagulazione innovativa per alcune patologie scheletriche.

Questo workshop, partendo dalla storia degli ultrasuoni in ambito medico diagnostico, mira a discutere i recenti sviluppi e le potenziali applicazioni future degli ultrasuoni diagnostici e terapeutici per applicazioni osteoartrici e oltre, evidenziando le sfide ancora da affrontare e il possibile futuro impatto di questa tecnologia.

Agenda

16.00 - 16.10 Introduzione al workshop
Leonardo Ricotti, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

16.10 - 16.25 Cenni storici sulla diagnostica ecografica
Marco Miceli, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

16.25 - 16.40 Applicazione degli ultrasuoni nella patologia artrosica: dall'evidenza scientifica all'innovazione terapeutica
Alessandro Russo, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

16.40 - 16.55 Ruolo degli ultrasuoni nella patologia degenerativa e oncologica muscolo-scheletrica
Paolo Spinnato, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

16.55 - 17.10 Imaging ad ultrasuoni quantitativo per la valutazione del grado di degenerazione del tessuto osseo e cartilagineo
Angela Sorriento, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

17.10 - 17.25 Ultrasuoni terapeutici controllati per medicina rigenerativa - il trattamento ADMAIORA
Andrea Cafarelli, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

17.25 - 17.40 Ultrasuoni per imaging e terapia in neurochirurgia
Francesco Prada, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

17.40 - 18.00 Domande e conclusioni



Questo lavoro ha ricevuto finanziamenti dal programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione europea, Grant Agreement n. 814413, progetto ADMAIORA (Advanced nanocomposite MATERIALS for in situ treatment and ultrasound-mediated management of osteoarthritis).

Figure 6: Flyer of the Workshop on therapeutic ultrasound.

4 Other key communication events

4.1 Articles on the "Notiziario del Malato Reumatico"

Two articles regarding ADMAIORA projects have been published on the "Notiziario del Malato Reumatico" a quarterly magazine registered in court in Bologna n. 7762 of 5/06/2007, published by AMRER, an Italian association of rheumatic patients. On the cover page of the magazine, one of the ADMAIORA articles is the cover story as visible in Figure 7 (left).

The two articles have a different journalistic slant:

- the first one describes the project in a synthetic and general way (Figure 7, right);
- the second one addresses more in detail the technical and scientific aspects of the project (Figure 8).

The magazine has been printed in 5000 pieces and AMRER has sent hard copies to 3400 AMRER associates (end-users). Furthermore, AMRER has distributed free of charge approximately 500 hard copies to on-site conferences and to 24 rheumatology hub centres and clinics in Emilia Romagna.

Finally, a copy of the magazine has been sent by email to about 8000 addresses, including 500 Italian rheumatologists.

The magazine is also available on the AMRER website at the following link:

http://www.amrer.it/download_documenti/AMRER-Notiziario47.pdf



Figure 7: (left): cover page of "Il notiziario del malato reumatico", mentioning ADMAIORA; (right): first article on the ADMAIORA Project.

Malato Reumatico

Le nuove sfide per una cura sempre più personalizzata
dell'artrosi del ginocchio. Progetto Europeo ADMAIORA

Cellule staminali, biomateriali e trattamento con ultrasuoni



Leonardo Ricotti
Biogenetica e Biomedica
Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa
Professore Associato e Responsabile Scientifico
del Progetto di ricerca Europeo ADMAIORA
leonardo.ricotti@santannapisa.it

Il Progetto Europeo ADMAIORA è un progetto di ricerca altamente innovativo e ambizioso, avviato nel gennaio 2019 (Figura 1), in partnership con l'Associazione AMRER, è coordinato dall'Istituto di Biofisica della Scuola superiore Sant'Anna di Pisa e coinvolge due centri di ricerca di alto livello internazionale (la Bar-Ilan University in Israele e l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna) e quattro piccole/medie aziende Europee: Image Guided Therapy (Francia), PlasmaChem GmbH (Germania), Vines Endoscopy (Polonia) e H&D Wireless (Svezia).

Il progetto di ricerca, della durata complessiva di 4 anni, si pone l'obiettivo di **rigenerare e rigenerare la cartilagine articolare di pazienti affetti da artrosi al ginocchio in uno studio di sviluppo intermedio**. Usando come riferimento la scala radiografica di Kellgren e Lawrence, che classifica la patologia con una scala di gravità da I a IV, il target clinico del progetto riguarda i pazienti affetti da osteoartrite di livello II (livello I e II (moderato)). In particolare, l'obiettivo a lungo termine del progetto riguarda la popolazione anziana: lo scopo è quello di **migliorare la mobilità e conseguentemente la qualità della vita del paziente anziano**, diminuendo il processo di degenerazione del tessuto cartilagineo (almeno del 50% in 4 settimane e del 30% in 3 mesi) e poi favorendo la progressiva rigenerazione. Ci si aspetta di sviluppare un nuovo tipo di intervento che intercorra tra la diagnosi di osteoartrite e la sostituzione totale dell'articolazione e addirittura, nel caso migliore, eviti.

Al suo avvio, il progetto di ricerca ha previsto una fase di **ascolto** e partecipazione dei target di pazienti attraverso la somministrazione di un questionario. I risultati del questionario hanno fornito interessanti indicazioni ai ricercatori. Complessivamente, l'approccio del progetto e i suoi obiettivi si sono dimostrati molto interessanti e promettenti dal punto di vista dei pazienti, coinvolgendo



Fig. 1 Foto di gruppo del Consorzio ADMAIORA scattata in occasione del meeting di avvio del progetto prima della partenza

18

Malato Reumatico

Soffermiamoci su ...

Cellule staminali: le nuove frontiere della ricerca scientifica

Nel nostro corpo ci sono miliardi di cellule "specializzate", cioè in grado di svolgere una funzione specifica. Tra queste ci sono le cellule staminali, che sono in grado di generare nuove cellule. Ad esempio, le cellule staminali sono presenti nel midollo osseo e possono generare nuove cellule del sangue. Le cellule staminali sono anche presenti in altri tessuti del corpo, come la pelle e il cervello. Le cellule staminali sono in grado di rigenerare i tessuti danneggiati e possono essere utilizzate per trattare diverse malattie. Le cellule staminali sono anche in grado di generare nuove cellule che possono essere utilizzate per creare organi e tessuti per trapianto. Le cellule staminali sono una delle frontiere più interessanti della ricerca scientifica e stanno aprendo nuove possibilità di cura per molte malattie.

Cosa sono i nanomateriali

I nanomateriali sono materiali di dimensioni molto piccole (tipicamente, poche decine o poche centinaia di nanometri). Sono quindi oggetti circa 1000 volte più piccoli di un granello di sabbia e, ovviamente, invisibili a occhio nudo. La nanotecnologia è una disciplina che si occupa di creare e utilizzare materiali a scala nanometrica. I nanomateriali hanno proprietà uniche che li rendono molto interessanti per la medicina. Ad esempio, i nanomateriali possono essere utilizzati per creare farmaci che agiscono in modo mirato sulle cellule malate. I nanomateriali possono anche essere utilizzati per creare sensori che possono rilevare la presenza di malattie. I nanomateriali sono una delle frontiere più interessanti della ricerca scientifica e stanno aprendo nuove possibilità di cura per molte malattie.

Il futuro della stampa 3d nella chirurgia orto-protesica

La chirurgia ortopedica di tipo protesico è l'ultima arma a disposizione del chirurgo per trattare le patologie degenerative delle articolazioni. Attualmente, grazie alle recenti evoluzioni delle tecniche di tipo protesico, è possibile creare protesi personalizzate per ogni paziente. Tuttavia, la stampa 3D ha aperto nuove possibilità di cura per i pazienti con artrosi. La stampa 3D permette di creare protesi che sono perfettamente adatte al corpo del paziente e che possono essere utilizzate per trattare le artrosi. La stampa 3D ha anche permesso di creare protesi che sono più leggere e più resistenti rispetto alle protesi tradizionali. La stampa 3D ha anche permesso di creare protesi che sono più economiche rispetto alle protesi tradizionali. La stampa 3D è una delle frontiere più interessanti della ricerca scientifica e stanno aprendo nuove possibilità di cura per molte malattie.

Ultrasuoni terapeutici: cosa sono e che funzione hanno?

Gli ultrasuoni sono onde meccaniche sonore. Hanno la stessa natura dei suoni che udiamo intorno a noi, ma hanno una frequenza molto elevata (oltre 20 kHz), che li rende non udibili dalle nostre orecchie. Tuttavia, essendo onde meccaniche che si propagano nel mezzo circostante, sono in grado di trasportare energia (in particolare energia meccanica) senza contatto (in modo wireless). Gli ultrasuoni sono utilizzati in medicina come strumento diagnostico: vengono infatti usati per generare le immagini ecografiche. Tuttavia, sfruttando anche la funzione di riscaldamento, gli ultrasuoni possono essere anche utilizzati per trasportare e rilasciare energia meccanica all'interno del corpo, in certi tessuti specifici. Così in questa energia, una volta che raggiunge il tessuto desiderato, l'energia meccanica, in certi tessuti (ad es. il tessuto muscolare, il muscolo, e altri) può attivare alcune componenti del tessuto stesso (della proteina response e alcuni recettori) che si trovano sulla superficie delle cellule che attivano poi degli effetti benefici sulle cellule e i tessuti stessi. Quindi, sfruttando opportune frequenze ed intensità degli ultrasuoni, si possono ad esempio, abbassare i livelli infiam-

20

in modo autonomo dal paziente stesso, senza alcuna necessità che la persona si rechi in ospedale. In questa seconda fase, il paziente dovrà indossare circa una volta al giorno per alcuni minuti una specie di **gincocchia** che include al suo interno dei **dispositivi in grado di produrre degli ultrasuoni terapeutici**. Questi ultrasuoni, che sono totalmente non-invasivi e assolutamente indolori, consentono di stimolare giornalmente il

"materiale intelligente" depositato nell'articolazione con la precedente operazione chirurgica.

Questa stimolazione giornaliera attiva le nanoparticelle funzionali incluse nel gel e le attiva, a sua volta, fornisce degli stimoli alle cellule staminali che vengono accelerate nella loro azione di rigenerazione e conseguente progressiva guarigione, a domicilio del paziente.



Fig. 2. **Materiale intelligente** inserito nel sito del progetto che include al suo interno le cellule staminali e le nanoparticelle funzionali. Le nanoparticelle funzionali sono in grado di produrre degli ultrasuoni terapeutici che consentono di rigenerare gli artrosi e i tessuti e i tessuti di interesse, che permettono al tessuto di rigenerarsi e quindi di essere sostituito dal tessuto articolare.



Fig. 3. **Dispositivo intelligente** inserito nel sito del progetto che include al suo interno le cellule staminali e le nanoparticelle funzionali. Le nanoparticelle funzionali sono in grado di produrre degli ultrasuoni terapeutici che consentono di rigenerare gli artrosi e i tessuti e i tessuti di interesse, che permettono al tessuto di rigenerarsi e quindi di essere sostituito dal tessuto articolare.

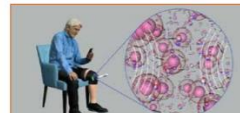


Fig. 4. **Rappresentazione del ginocchio in grado di fornire ultrasuoni terapeutici**. Questo elemento è stato stampato in 3D e sarà utilizzato per rigenerare la cartilagine articolare.



Fig. 5. **Rappresentazione del monitoraggio del processo di guarigione**. Questo elemento è stato stampato in 3D e sarà utilizzato per rigenerare la cartilagine articolare.

I caratteri che rendono particolarmente innovativo il progetto di ricerca sono 4:

1. Le cellule staminali che saranno depositate in punti target. Queste cellule, prelevate dal tessuto adiposo, saranno stimolate attraverso l'uso di ultrasuoni terapeutici per favorire la capacità di rigenerare l'intera cartilagine dell'articolazione. Le cellule staminali saranno immesse in un "materiale intelligente" (Figura 2): un fluido dal coefficiente di attrito basso che ha la duplice funzione di: a) facilitare lo scorrimento delle superfici articolari, b) promuovere la "maturazione" delle cellule staminali in cartilagine.

2. Le tecnologie di stampa 3D per il rilascio in situ di questi bio-materiali. Una volta assemblato il materiale di Figura 2, questo sarà posizionato nei punti target dell'articolazione mediante un intervento chirurgico mini-invasivo. Il posizionamento di questi materiali non sarà una semplice iniezione, ma piuttosto una stampa elaborata (una sorta di stampa 3D), che depositerà punto per punto una quantità idonea di materiale intelligente. Tale procedura chirurgica, inoltre, garantirà che questo elemento terapeutico sia posizionato e rimanga in modo stabile in precisi punti dell'articolazione (quelli soggetti ai principali fenomeni di degenerazione). Questo sarà garantito da opportuni materiali (chiamati primer), anch'essi stampati dallo strumento chirurgico, che permetteranno un'adesione chimica stabile tra tessuto cartilagineo e gel, agendo come un'interfaccia adesiva biocompatibile (Figura 3).

3. Gli ultrasuoni terapeutici che hanno un duplice scopo: 1) fornire degli stimoli "preparatori" alla zona da trattare, in grado di abbassare i livelli infiammatori e riducendo quindi l'infiammazione complessiva dell'articolazione; 2) attivare in modo non-invasivo le nanoparticelle piezoelettriche incluse nel materiale (Figura 2) e, di conseguenza, accelerare l'azione delle cellule staminali che porta alla rigenerazione della cartilagine articolare. Come detto in precedenza, per attivare questo effetto il paziente dovrà indossare una specifica gincocchia in grado di produrre ultrasuoni terapeutici, circa una volta al giorno per alcuni minuti (Figura 4). Questo trattamento sarà totalmente non-invasivo e assolutamente indolore.

4. Tecnologie e sistemi di telemedicina per consentire la terapia domiciliare e il follow up del paziente. Queste tecnologie, rappresentate in Figura 5, consentiranno al paziente di essere costantemente monitorato dal medico di riferimento nel corso della terapia che svolgerà a casa.

Per approfondire e avere altre informazioni

Website: <https://www.admaiora-project.com/>

E-mail di contatto per chiedere informazioni: admaiora@santannapisa.it

Profilo Facebook: [AdmaioraResearchProject](https://www.facebook.com/AdmaioraResearchProject)

Profilo Twitter: [AdmaioraP](https://twitter.com/AdmaioraP)

19

Figure 8: Second article on the technological aspects of ADMAIORA.

4.2 TV interview to RAI – Italian State Broadcaster

On September 29th, 2020, the Project Coordinator was interviewed at “Fuori TG”, a Rai tv program, on the new frontiers of regenerative medicine. The main topic of the interview was the ADMAIORA vision, namely a new treatment to fight osteoarthritis with enormous benefits on direct and indirect costs for the European healthcare systems.

The full interview (in Italian) is available on:

- 1- Scuola Superiore Sant’Anna website and social channels at the following link:

<https://www.santannapisa.it/it/multimedia/rai-3-progetto-admaiora-losteoartrite-obiettivo-rivoluzionarne-il-trattamento-meno-costi>

<https://www.facebook.com/165421993522527/videos/685177755437763>

- 2- ADMAIORA Website and Facebook Channels:

<https://www.admaiora-project.com/news/press-review-rai-italian-state-broadcaster-interviews-leonardo-ricotti/>

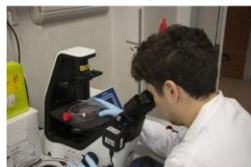
<https://www.facebook.com/AdmaioraResearchProject/videos/692156808090059>

The typical audience of the TV program “Fuori TG” is approximately **1 million people**.

4.3 Press release for a paper published in ACS Applied Materials & Interfaces

A press release was organised (Figure 9) in correspondence to the publication of a scientific paper¹ in the journal “ACS Applied Materials & Interfaces” (May 4th, 2020). The study, coordinated by The BioRobotics Institute, Scuola Superiore Sant’Anna, was supported by the EU-funded H2020 ADMAIORA research project.

NEW FRONTIERS IN REGENERATIVE MEDICINE: NOVEL “ULTRA-THIN PATCHES” TO INDUCE CARTILAGE, BONE AND MUSCLE TISSUES REGENERATION



Minimally invasive therapeutics in skeletal muscle, bone, and cartilage tissues. This novel nanofilm provides long-term (90 days) adhesion to the target biological tissues and offers wider applications at low risk of complications. As a biocompatible and biodegradable nanofilm, the “patch” can produce tissue regeneration for the damaged site and provide functional restoration.

“This nanofilm has the ability to induce cell proliferation and differentiation maximizing new cartilage and muscle tissue formation – said project manager Lorenzo Vannozzi, as the first author of the paper – In developing highly functional bioactive agents locally, cells are tailored to enhance remodelling rates.”

The paper is supported by the EU-funded H2020 ADMAIORA research project under the coordination of the Sant’Anna School BiRobotics Institute. “These advanced, smart, therapeutic and three-dimensional printed scaffold systems show a more effective cell

SEE ALSO:



CLIMATE AND FINANCE: CLIMATE CHANGE AFFECTS BANKS AND CAUSE A 20% OF GROWTH RATES REDUCTION, A NEW STUDY PUBLISHED ON THE PRESTIGIOUS JOURNAL NATURE CLIMATE CHANGE. THE PAPER HAS BEEN CO-AUTHORED BY AN INTERNATIONAL TEAM OF RESEARCHERS

A study published on the journal Nature Climate Change highlights how climate-related damages impact on the stability of the global banking...

Figure 9: Internet press release on the Scuola Sant’Anna website.

The press release had significant resonance in Italy and has been disseminated through many channels:

- 1- Ansa, La Repubblica and RaiNews at the following links:

https://www.ansa.it/canale_scienza_tecnica/notizie/tecnologie/2020/05/04/cerotti-ultrasottili-per-rigenerare-i-tessuti-2ef019f5-6835-4972-94f4-507e88e4e6ce.html

¹ Vannozzi, L., Gouveia, P., Pingue, P., Canale, C., & Ricotti, L. (2020). Novel ultrathin films based on a blend of PEG-b-PCL and PLLA and doped with ZnO nanoparticles. ACS applied materials & interfaces, 12(19), 21398-21410.

[https://www.repubblica.it/scienze/2020/05/04/news/un_microcerotto_per_rigenerare_le_c
artilagini-255624503/?](https://www.repubblica.it/scienze/2020/05/04/news/un_microcerotto_per_rigenerare_le_cartilagini-255624503/?)

[https://www.rainews.it/dl/rainews/media/Ricerca-un-cerotto-ultrasottile-per-rigenerare-le-
cartilagini-aed883fe-2e7b-40e6-8507-ccb1f0606f90.html#foto-1](https://www.rainews.it/dl/rainews/media/Ricerca-un-cerotto-ultrasottile-per-rigenerare-le-cartilagini-aed883fe-2e7b-40e6-8507-ccb1f0606f90.html#foto-1)

- 2- Lorenzo Vannozzi, ADMAIORA Technical Manager (Figure 10), was interviewed during the TG3 news (RAI – Italian State Broadcaster). The full interview (in Italian) is available on the Scuola Superiore Sant’Anna website at the following link:

[https://www.santannapisa.it/it/multimedia/rai-3-cerotti-ultrasottili-rigenerare-i-tessuti-
pubblicati-i-risultati-della-ricerca](https://www.santannapisa.it/it/multimedia/rai-3-cerotti-ultrasottili-rigenerare-i-tessuti-pubblicati-i-risultati-della-ricerca)



Figure 10: Lorenzo Vannozzi, ADMAIORA Technical Manager

4.4 ADMAIORA Project turns 1 year – Promotional video

This video showed the research team of The BioRobotics Institute, Scuola Superiore Sant’Anna, describing the first year of ADMAIORA Project, with the aim, the progress and the next challenges of the research project funded by European Commission for the innovative paradigm of the osteoarthritis.

The video was properly promoted on the Scuola Superiore Sant’Anna social channels (Facebook, Twitter, LinkedIn), and the ADMAIORA social channels (Facebook, Twitter):

- The Facebook account of The BioRobotics Institute, Scuola Superiore Sant'Anna: <https://www.facebook.com/165421993522527/videos/157541505296450>.
- The Facebook account of ADMAIORA Project (Figure 11): <https://www.facebook.com/403089400253267/videos/792435187921442>

The video reached more than 3000 people.

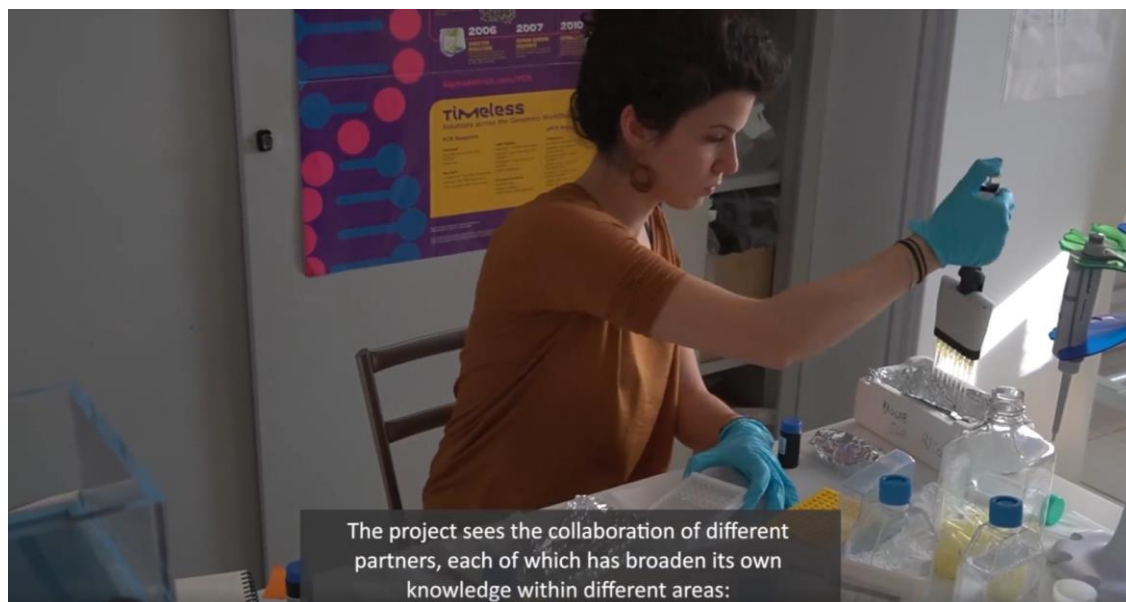


Figure 11: ADMAIORA Project turns 1 year: video on ADMAIORA Facebook page.

5 Conclusions

This Deliverable describes the key dissemination and communication events organised during the second year of the ADMAIORA project. In particular:

- The Symposium organised by the Project Coordinator, in collaboration with Prof. Sonia Fiorilli, Politecnico di Torino, Turin, Italy, as Co-Chair, during the 47th ESAO Congress. Unfortunately, due to the COVID-19 pandemic the event was postponed to September 2021;
- The webinar of Prof. Ricotti during the TechShare event;
- The non-technical Workshop organised in collaboration with IOR, targeting clinicians;
- Two articles on "*Il notiziario del Malato Reumatico*" published by AMRER (an association of patients);
- A TV interview on the RAI – Italian State Broadcaster, which reached ~ 1 million people;
- A press release for a scientific paper published in ACS Applied Materials & Interfaces;
- A promotional video "ADMAIORA turns 1 year".