

# Βιολογία-Βιοχημεία και Ιατρική

## Ο ρόλος των προσροφημένων πρωτεϊνών στα βιοϋλικά

Οι αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες και ο επακόλουθος σχηματισμός μονοστρωματικών υμενίων αποτελεί κύρια διαδικασία στην αντιμετώπιση του βιοϋλικού από την κυτταρική δομή ενός ιστού.

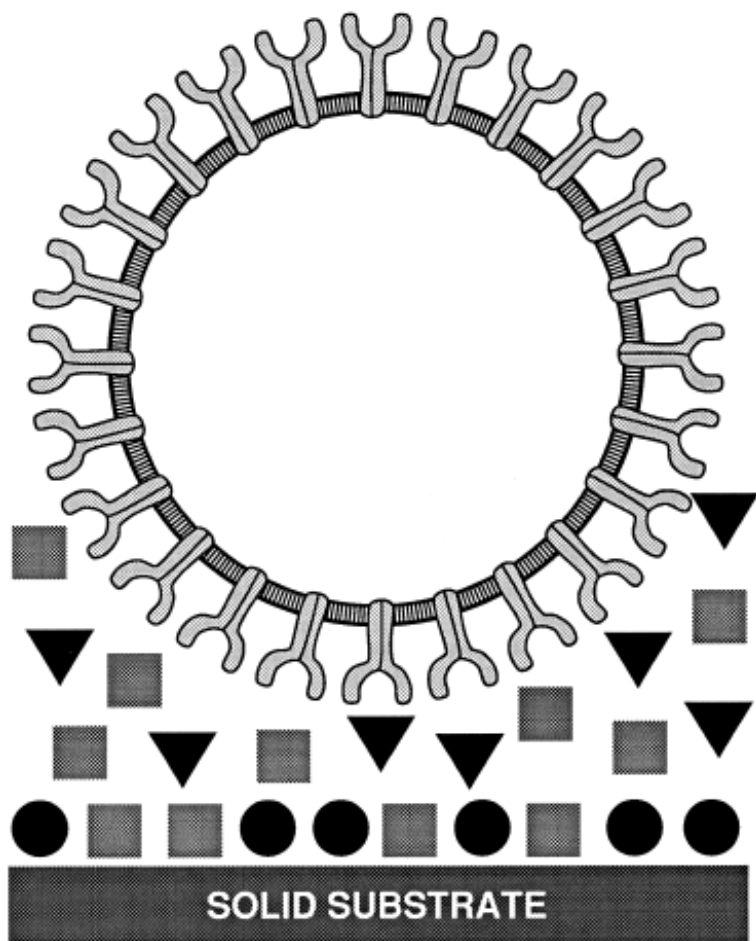
Διαφορές απόκρισης έναντι μοσχεύματος οργάνου και βιοϋλικού σε επίπεδο

- Ανοσοποιητικού συστήματος
- Φυσιολογικής λειτουργικότητας του βιοϋλικού (π.χ. εμφυτεύματα)

**Biomaterials Science, An Introduction to Materials In Medicine.**

**B.D. Rutner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons. Elsevier Acad. Press, 2004.**

# Ο ρόλος των προσροφημένων πρωτεϊνών στα βιοϋλικά



**FIG. 1.** Cell interactions with foreign surfaces are mediated by integrin receptors with adsorbed adhesion proteins that sometimes change their biological activity when they adsorb. The cell is shown as a circular space with a bilayer membrane in which the adhesion receptor protein molecules (the slingshot-shaped objects) are partly embedded. The proteins in the extracellular fluid are represented by circles, squares, and triangles. The receptor proteins recognize and cause the cell to adhere only to the surface-bound form of one protein, the one represented by a solid circle. The bulk phase of this same adhesion protein is represented by a triangle, indicating that the solution and solid phase forms of this same protein have a different biological activity. The figure is schematic and not to scale. (From Horbett, 1996.)

# Ο ρόλος των προσροφημένων πρωτεϊνών στα βιοϋλικά

Μια πρωτεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των αναπτυσσόμενων αλληλεπιδράσεων με το βιοϋλικό υπόστρωμα.

Συνήθως όμως, ή πραγματικότητα είναι διαφορετική.

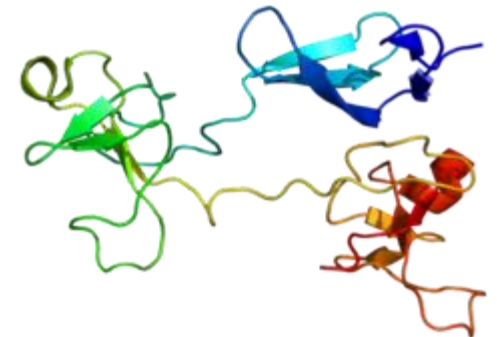
Παράδειγμα είναι ο ορός του αίματος με πληθώρα πρωτεϊνών που συναγωνίζονται για δέσμευση στο βιοϋλικό υπόστρωμα.

# Ο ρόλος των προσροφημένων πρωτεϊνών στα βιοϋλικά

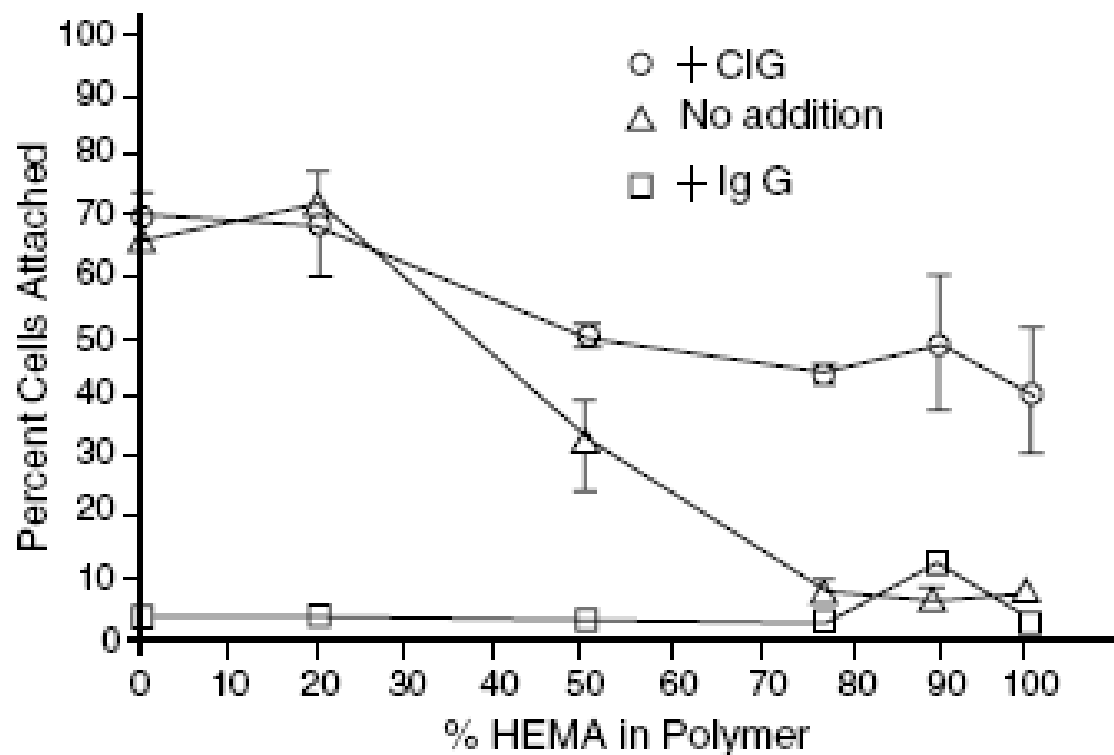
Ο ρόλος της προσρόφησης μια καθαρής πρωτεΐνης στις αλληλεπιδράσεις με βιοϋλικά υποστρώματα φαίνεται και εξαρτάται από τη φύση της πρωτεΐνης.

Παράδειγμα αποτελεί η fibronectin και οι ινωδοβλάστες (fibroblasts).

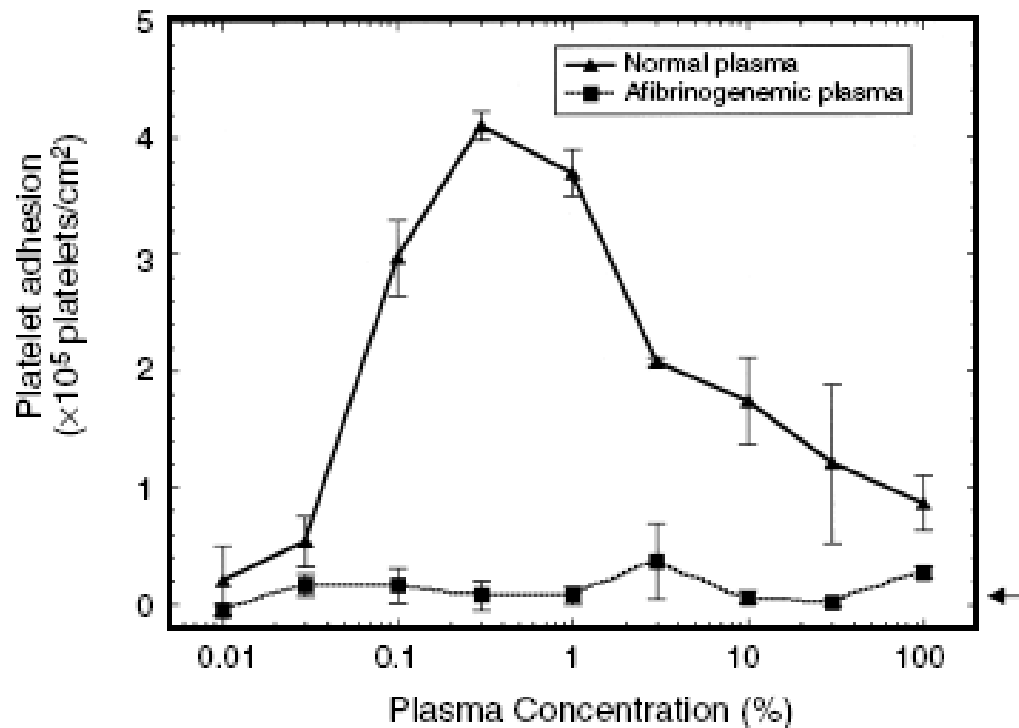
Πρόκειται για πρωτεΐνη με 440 kDa που δεσμεύεται σε κυτταρικούς υποδοχείς αλληλεπιδρώντας με ιντεγρίνες (integrins).



### 3T3 Cell Adhesion to HEMA-EMA/Glass



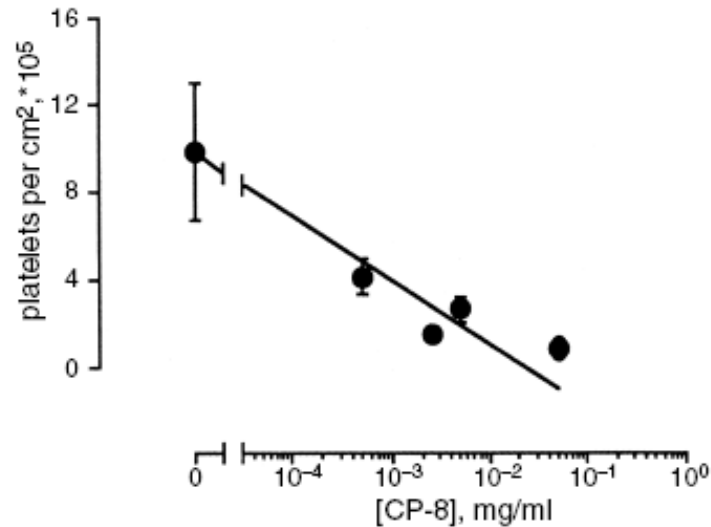
**FIG. 2.** 3T3 cell adhesion to HEMA-EMA copolymers: effect of preadsorption with fibronectin (designated CIG in the figure) or immunoglobulin G. Unpublished data from the author's laboratory.



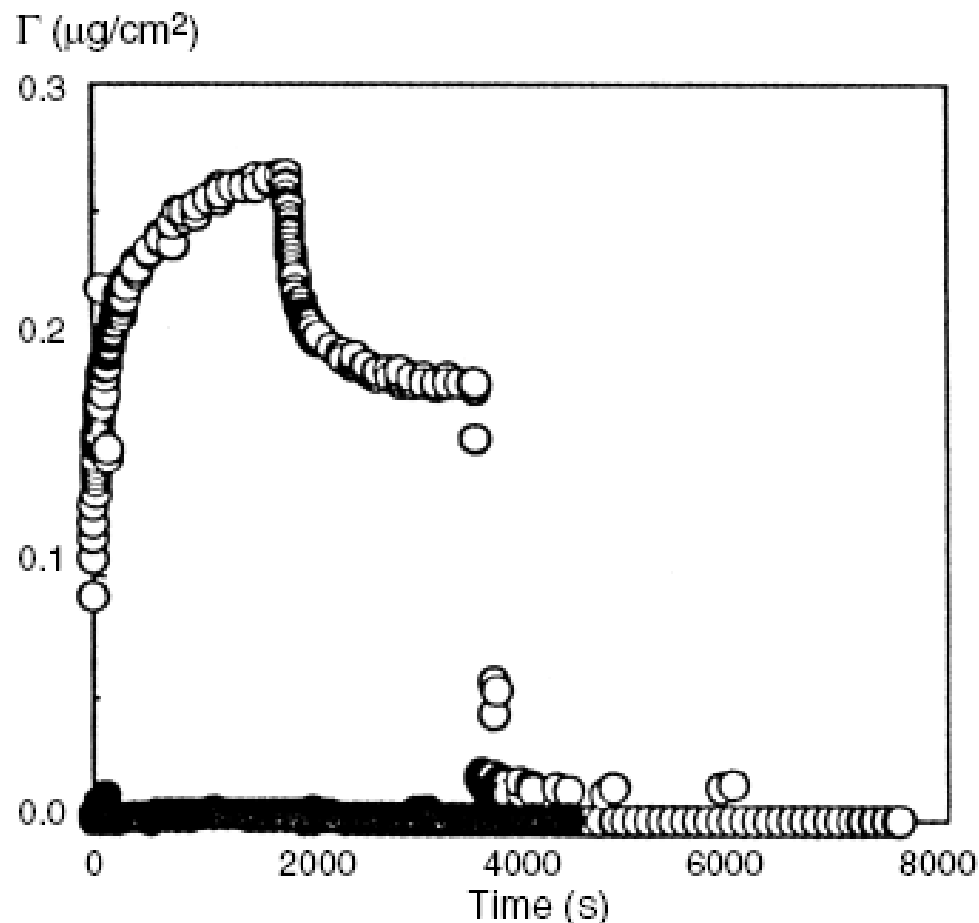
**FIG. 3.** Platelet adhesion to Immulon preadsorbed with normal and afibrinogenemic plasma. Platelet adhesion to Immulon I preadsorbed with normal (triangles) or afibrinogenemic plasma (squares). The solid line represents the platelet adhesion to Immulon I preadsorbed with a series of dilutions of normal plasma, whereas the dotted line represents the platelet adhesion to Immulon I preadsorbed with a series dilutions of afibrinogenemic plasma. The arrow at lower right corner indicates platelet adhesion to Immulon I preadsorbed with 2% BSA only. Source: Fig. 4 in Tsai and Horbett (1999).

# Η αλληλεπίδραση με αντισώματα

Οι αλληλεπιδράσεις με αντισώματα επηρεάζουν την προσρόφηση των πρωτεϊνών σε βιοϋλικά υποστρώματα.

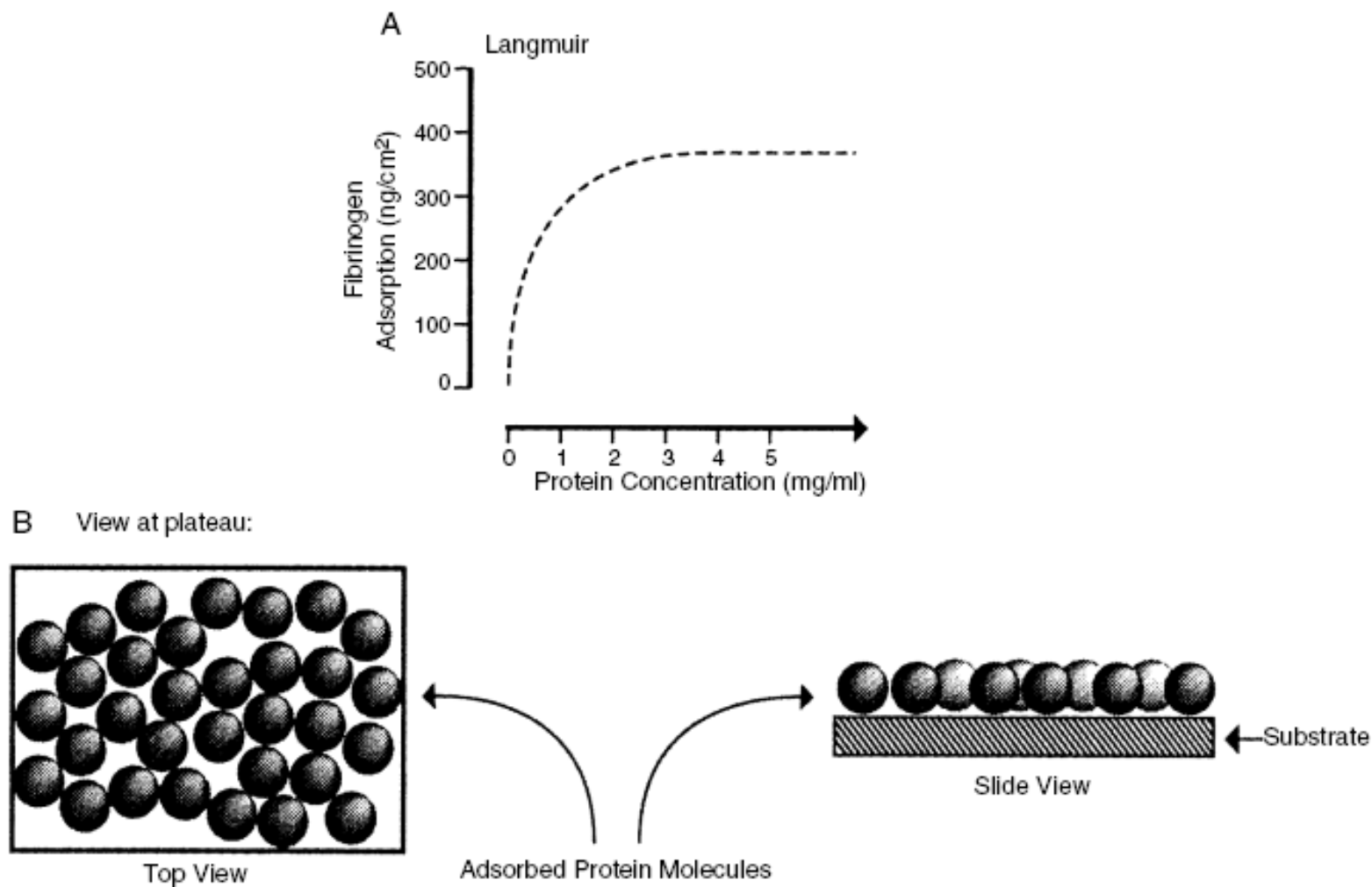


**FIG. 4.** Effect of anti-IIb/IIIa antibody on platelet adhesion to Biomer preadsorbed with plasma. Adhesion of platelets incubated in monoclonal antibody LJ-cp8 (monovalent Fab' fragment) directed against the glycoprotein (GP) IIb/IIIa complex to Biomer. Substrates were contacted with 1.0% plasma for 2 hr, then with washed, antibody-treated platelets for 2 hr. From Chinn, Horbett, and Ratner (1991).



**FIG. 6.** The adsorption kinetics of lysozyme to a silica surface as studied with ellipsometry. The adsorbed amount versus time for adsorption of lysozyme to silica followed by buffer rinsing after 1800 sec, addition of surfactant (SDS) after 3600 sec, and a final rinse with buffer after 5400 sec (open circles). Adsorption from a mixture of the protein and surfactant for 1800 sec followed by rinsing is also included (closed circles). The experiments were carried out at 25°C in 0.01 M phosphate buffer, 0.15 M NaCl, pH 7. From Arnebrandt and Wahlgen (1995).





**FIG. 7.** Adsorption isotherms and the monolayer concept. From Horbett (1996).

## Φυσικοχημικές αλλαγές και βιολογική δράση

Μια πρωτεΐνη που δεσμεύεται σε μια επιφάνεια μπορεί να συνεχίσει να δρα ή να ανενεργοποιηθεί.

Οι μαλακές πρωτεΐνες δεσμεύονται ισχυρότερα σε επιφάνειες από ότι οι σκληρές πρωτεΐνες.

Παράδειγμα είναι η **fibronectin**. Όταν δεσμεύεται σε επιφάνεια πολυστυρενίου ποιότητας που στηρίζει κυτταρικές καλλιέργειες, η δραστηρότητά της είναι σημαντική. Όταν δεσμεύεται σε επιφάνεια πολυστυρενίου όχι υψηλής ποιότητας, δεν παρατηρείται σημαντική δραστηρότητα έναντι των ινωδοβλαστών.

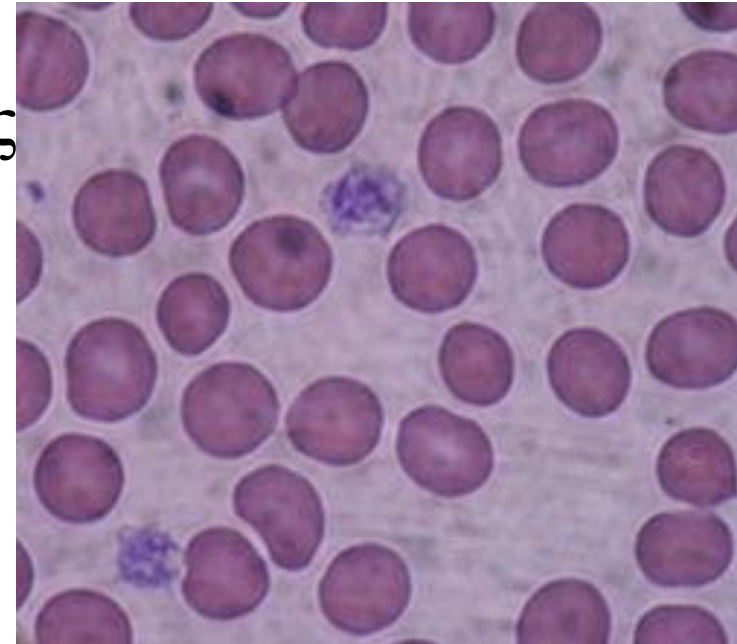
# Φυσικοχημικές αλλαγές και βιολογική δράση

Τα **αιμοπετάλια (platelets)** είναι σημαντικά βιολογικά υλικά που χρησιμοποιούνται σε μελέτες αλληλεπίδρασης με συγκεκριμένες πρωτεΐνες.

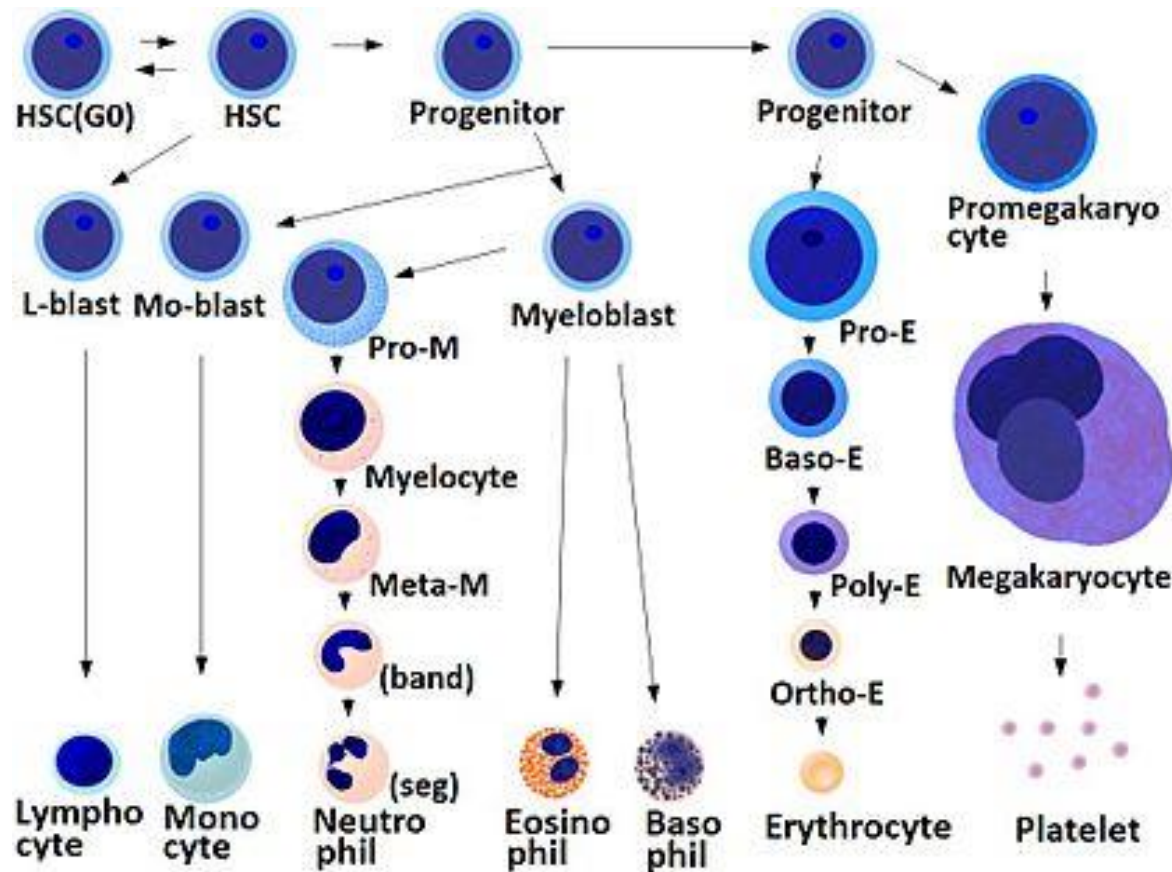
Πρόκειται για κυτταρικά συστήματα που προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα

Η ζωή τους είναι 5-9 ημέρες

- Παράγουν αυξητικούς παράγοντες
- Εμπλέκονται στην αιμόσταση
- Προκαλούν θρόμβωση ή αιμορραγία



# Φυσικοχημικές αλλαγές και βιολογική δράση

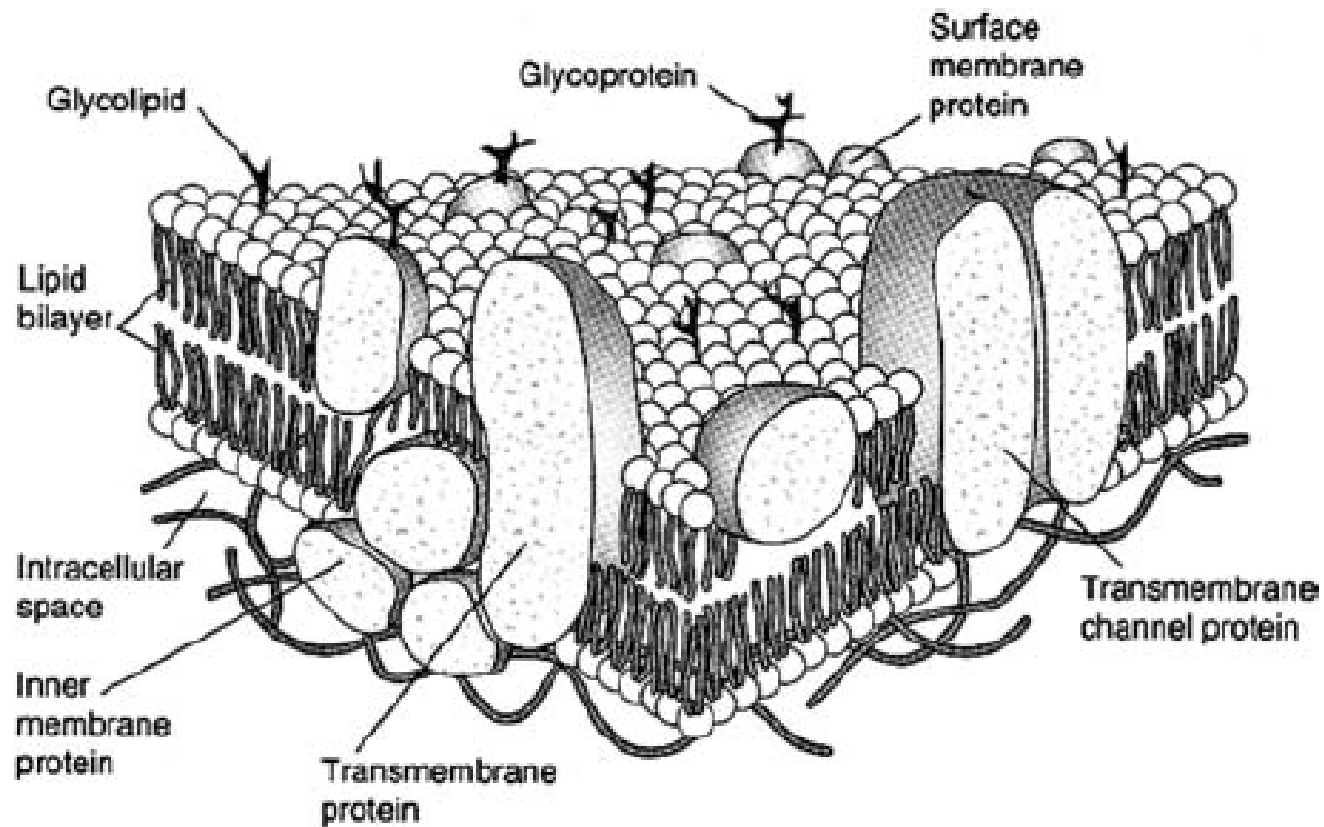


HSC=Hematopoietic stem cell , Progenitor=Progenitor cell , L-blast=Lymphoblast , Lymphocyte , Mo-blast=Monoblast , Monocyte , Myeloblast , Pro-M=Promyelocyte , Myelocyte , Meta-M=Metamyelocyte , Neutrophil , Eosinophil , Basophil , Pro-E=Proerythroblast , Baso-E= , poly-E= , Ortho-E= , Erythrocyte , Promegakaryocyte , Megakaryocyte , Platelet

# Φυσικοχημικές αλλαγές και βιολογική δράση

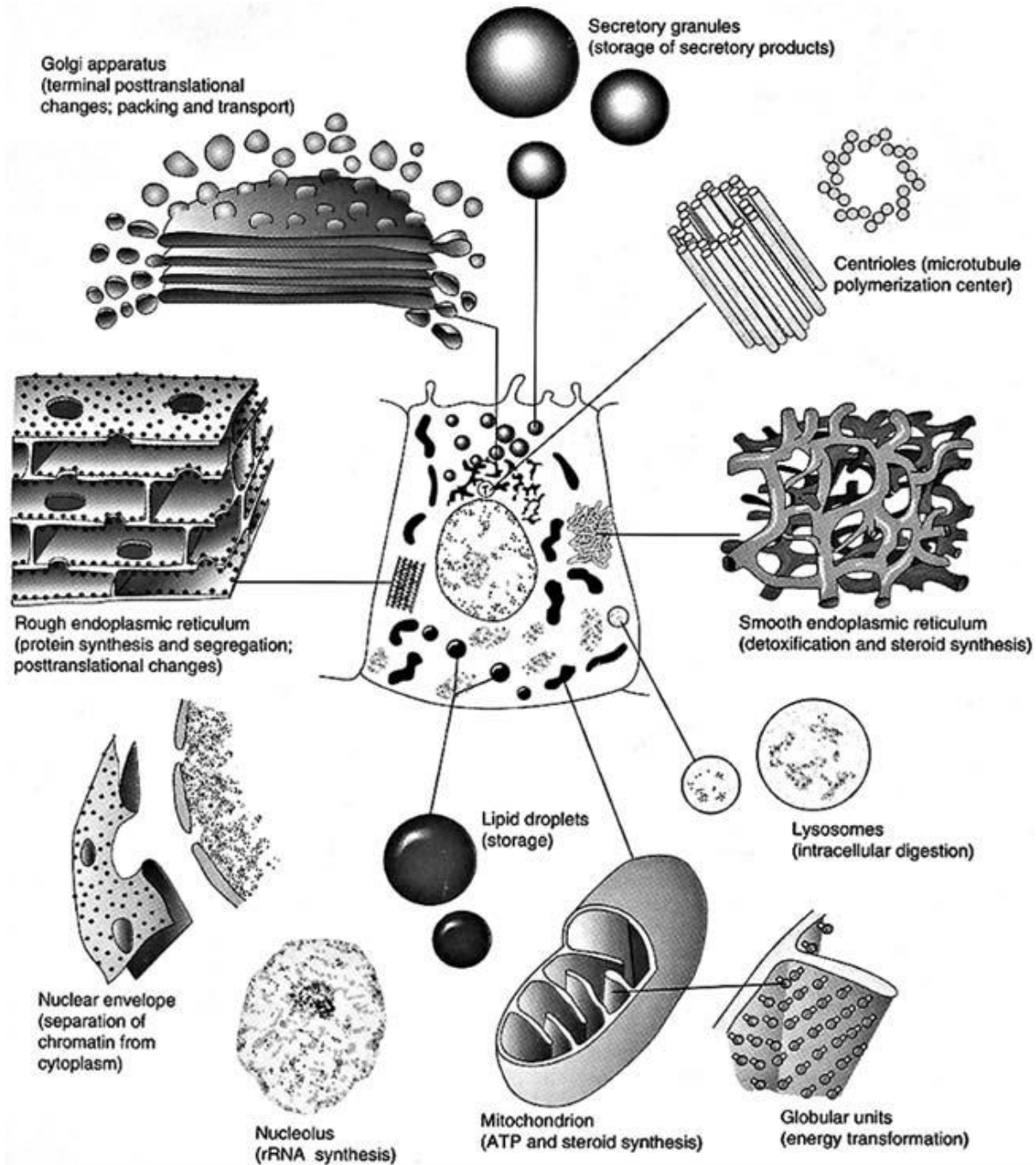
**TABLE 1** Principles Underlying the Influence of Adsorbed Plasma Proteins on Platelet Interactions with Biomaterials

- 
1. Synthetic foreign materials acquire bioreactivity only after first interacting with dissolved proteins. The principal means by which the transformation from an inert, nonthrombogenic polymer to a biologically active surface takes place is the interaction of the proteins with the surface that then mediates cell adhesion.
  2. Platelets are a major example of why and how adsorbed proteins are influential in cell-biomaterials interactions.
  3. Sensitivity of platelets to adsorbed proteins is due to:
    - a. Some proteins in plasma are strongly adhesive for platelets: fibrinogen, fibronectin, vitronectin, and von Willebrand factor.
    - b. Concentrating, localizing, immobilizing effects of adsorbing the proteins at the interface accentuates the receptor-adhesion protein interaction.
    - c. Platelets have receptors (IIb/IIIa and Ib/IX) that bind specifically to a few of the plasma proteins, mediating adhesion.
  4. Principles of protein adsorption to biomaterials
    - a. Monolayer adsorption and consequent competition for available adsorption sites means that not all proteins in the plasma phase can be equally represented on the surface.
    - b. Driving forces for adsorption are the intrinsic surface activity and bulk phase concentration of the proteins.
    - c. Surfaces vary in selectivity of adsorption.
    - d. Biological activity of the adsorbed protein varies on different surfaces.
-

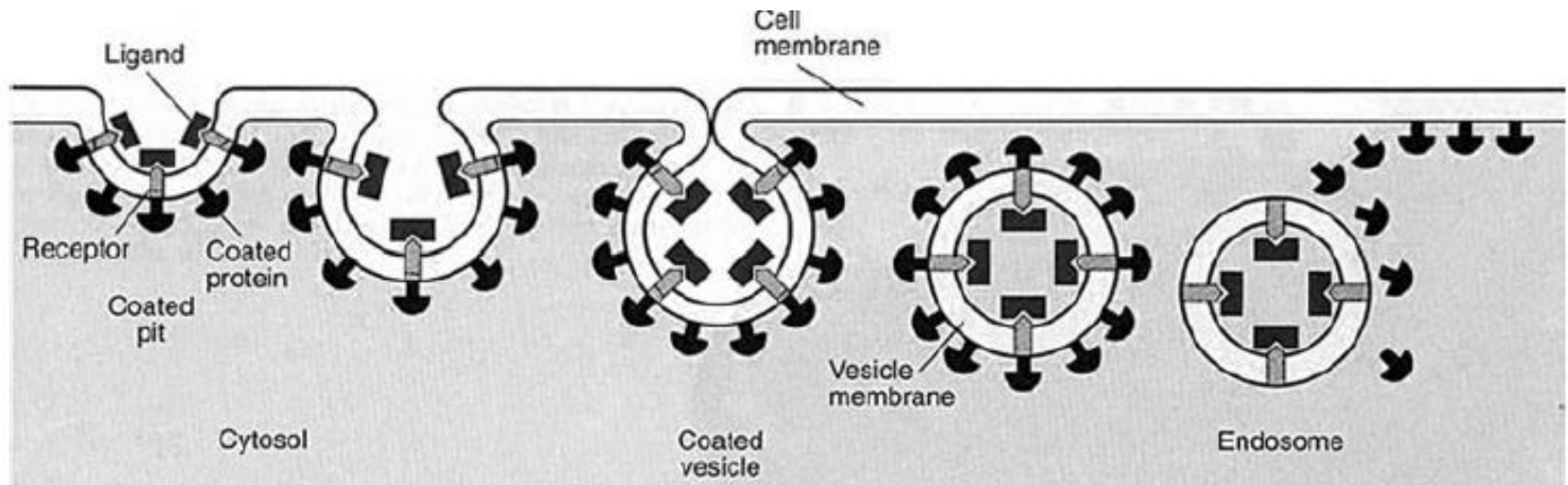


**FIG. 2.** Model of a prototypical cell membrane. Note the lipid bilayer with outer, hydrophilic (exposed to an aqueous environment) and inner, hydrophobic (maintains a barrier to solute movement) domains. Inserted through the membrane or in either inner or outer planes are various proteins that permit transport, cell-cell and signal-molecule interactions, and linkage of the membrane to the intracellular cytoskeleton. (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Afifi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

# Κύτταρα και κυτταρικά τραύματα



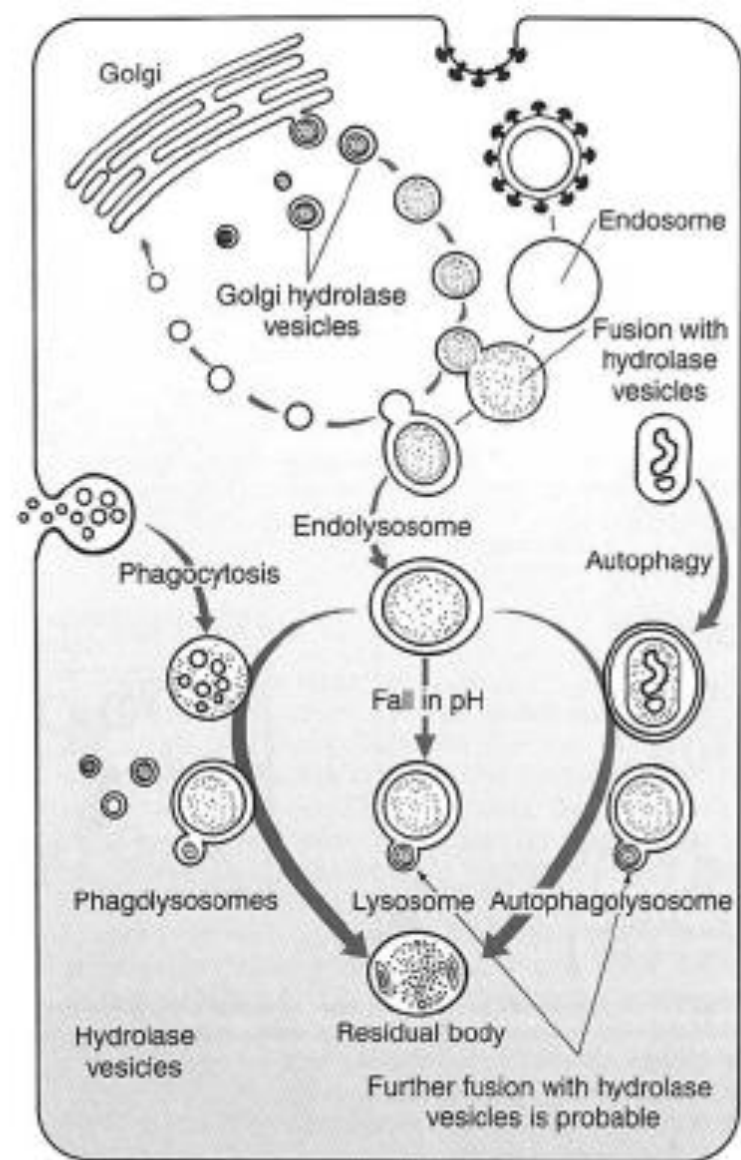
# Τα κύτταρα και οι κυτταρικές διεργασίες



**FIG. 3.** Schematic of receptor-mediated endocytosis, enabling large molecules (e.g., transferrin with bound iron) to enter the cell. After binding to specific receptors, proteins will be internalized on clathrin-coated pits, which pinch off to form clathrin-coated vesicles. The clathrin coat is then removed and the vesicle fuses with endosomes delivering its bound contents. After fusion, vesicles may pinch off from the endosome and recycle to the plasma membrane (exocytosis, not shown). (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Affi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

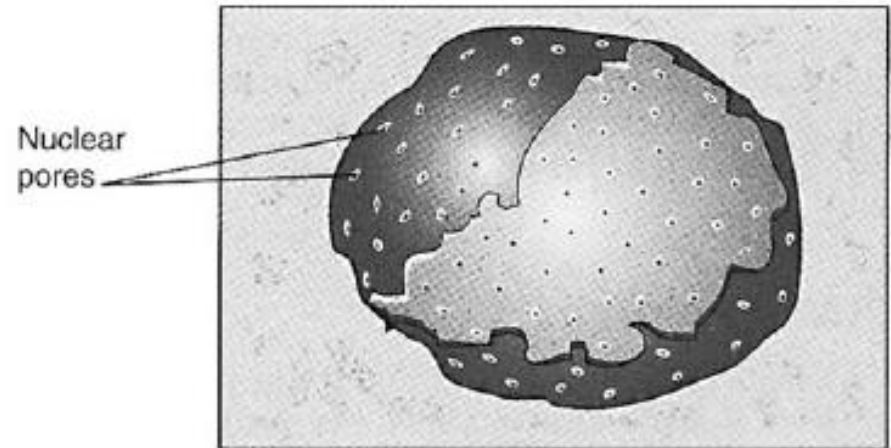
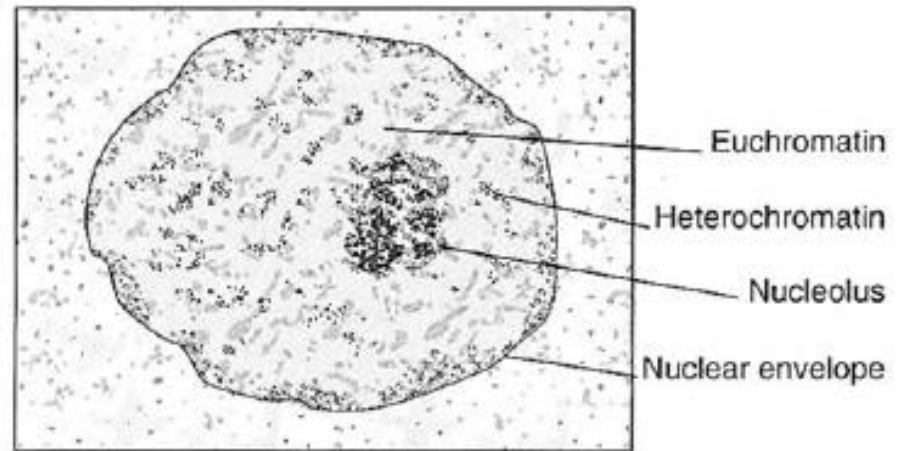


# Τα κύτταρα και οι κυτταρικές διεργασίες



**FIG. 4.** Schematic demonstrating the pathways by which internalized material is degraded. There is convergence of endocytic, phagocytic, and autophagic vesicles as they fuse with newly synthesized hydrolase-containing vesicles or with preexisting lysosomes. The contents are nearly completely degraded to constituent amino acids, sugars, and lipids; nondegradable material will accumulate in residual bodies. (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Afifi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

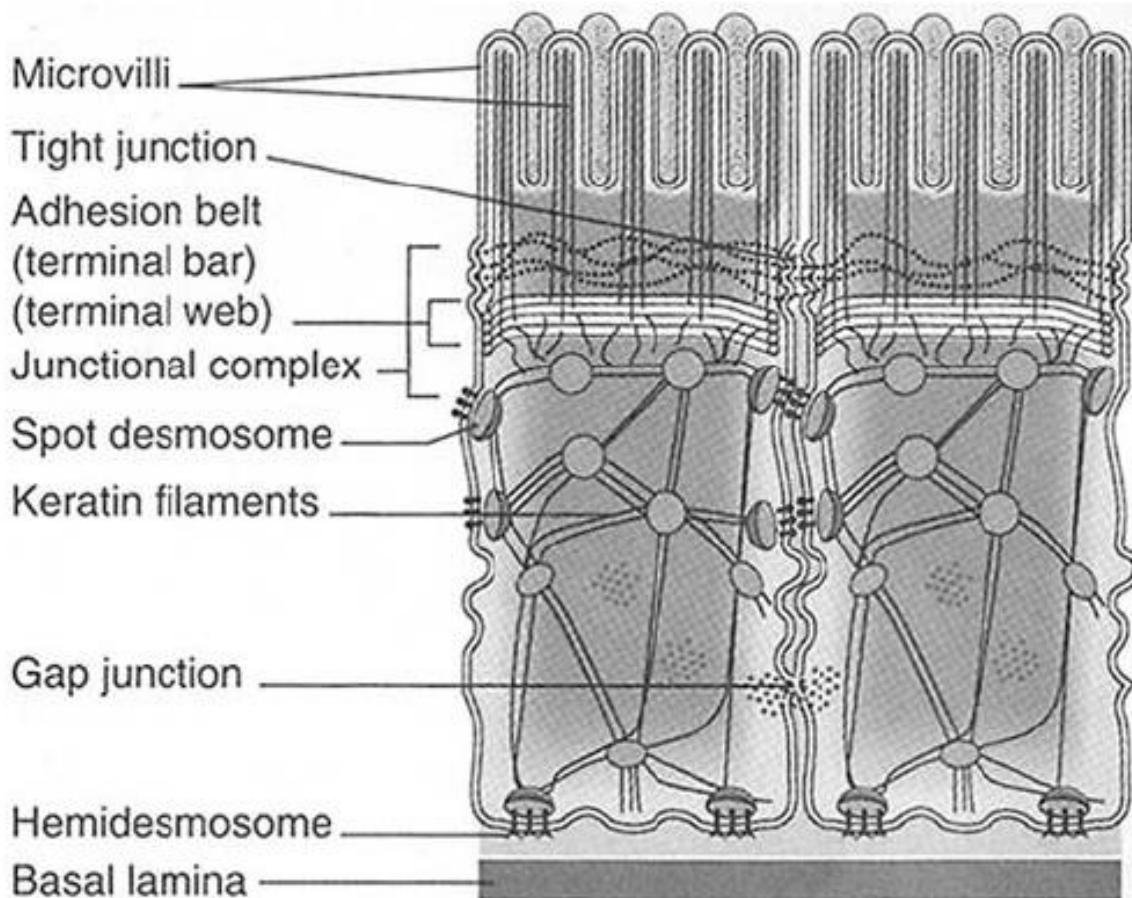
# Οι δομές σε κύτταρα



Ο πυρήνας είναι το κέντρο λήψης αποφάσεων στο κύτταρο

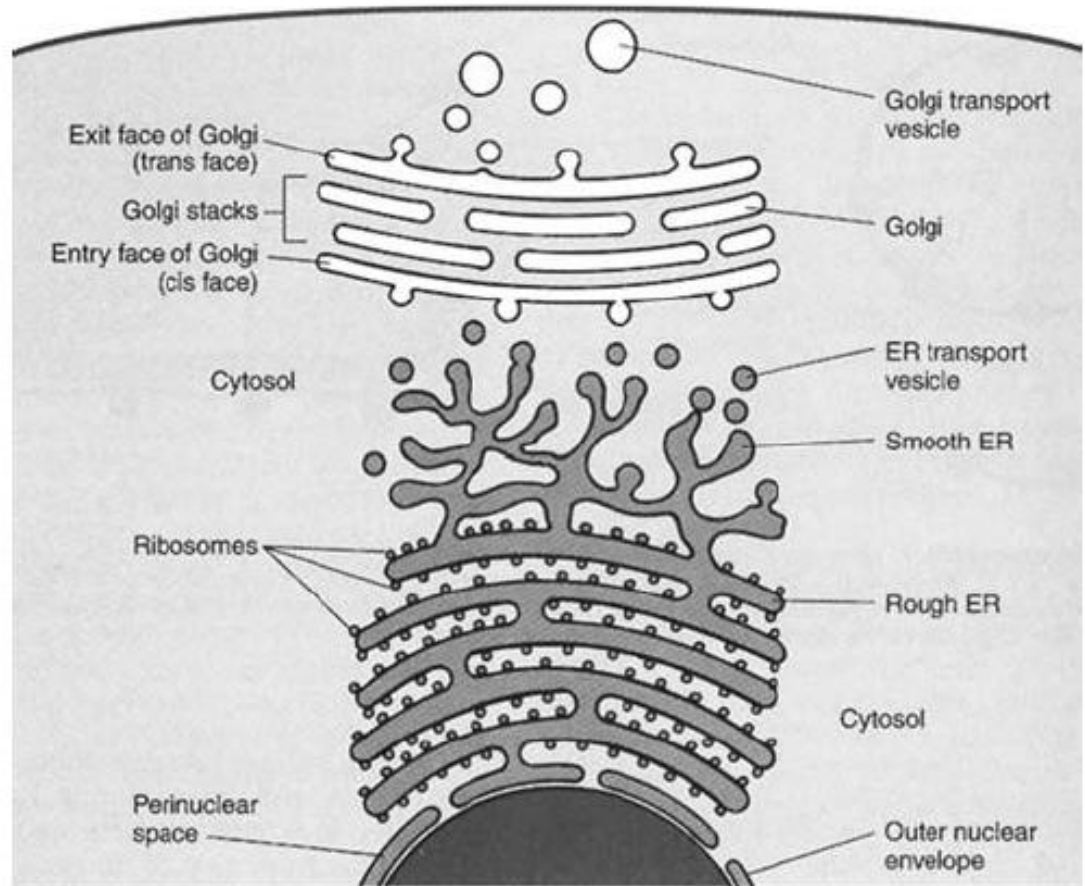
**FIG. 6.** Diagram of the nucleus and nuclear pore system. (*Top*). Illustration of heterochromatin (clumped nontranscribing nuclear material), euchromatin (dispersed, transcribing nuclear material), and nucleolus (site of ribosome synthesis). (*Bottom*) Schematic representation of nuclear pores; note that they are not passive openings in the nuclear envelope, but rather are selective transporters. (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Afifi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

Επαφές μεταξύ  
επιθηλιακών κυττάρων



**FIG. 5.** Diagram of two prototypical epithelial cells (imagine these as part of a larger planar sheet) demonstrating attachments to the underlying basal lamina (hemidesmosomes) and to each other (tight junction, adhesion belt, and spot desmosomes). Note the cytoskeletal elements underlying each attachment point giving structural integrity to the individual cells as well as to the larger epithelial structure. Gap junctions do not confer intercellular adhesion, but are responsible for intracellular signaling. (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Afifi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

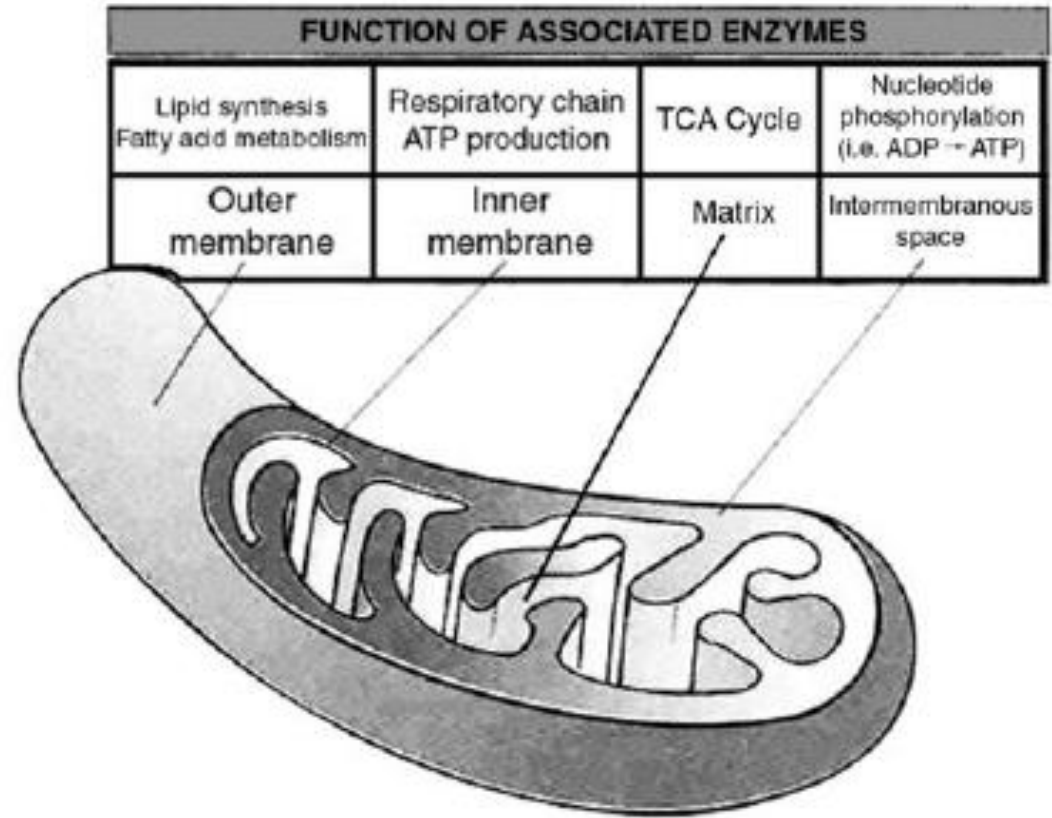
# Το ταξίδι από τον πυρήνα στην επιφάνεια



**FIG. 8.** Functional, schematic diagram of the relationship among the rough endoplasmic reticulum (RER), smooth endoplasmic reticulum (SER), and the Golgi apparatus. Proteins destined for export or for other intracellular organelles pass from the RER to the SER where they form vesicles for transport to the Golgi; there they are progressively modified and sorted, eventually leaving in transport vesicles to their appropriate final destination. (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Afifi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

# Οι δομές στα κύτταρα

Τα μιτοχόνδρια είναι το κέντρο παραγωγής ενέργειας στο κύτταρο

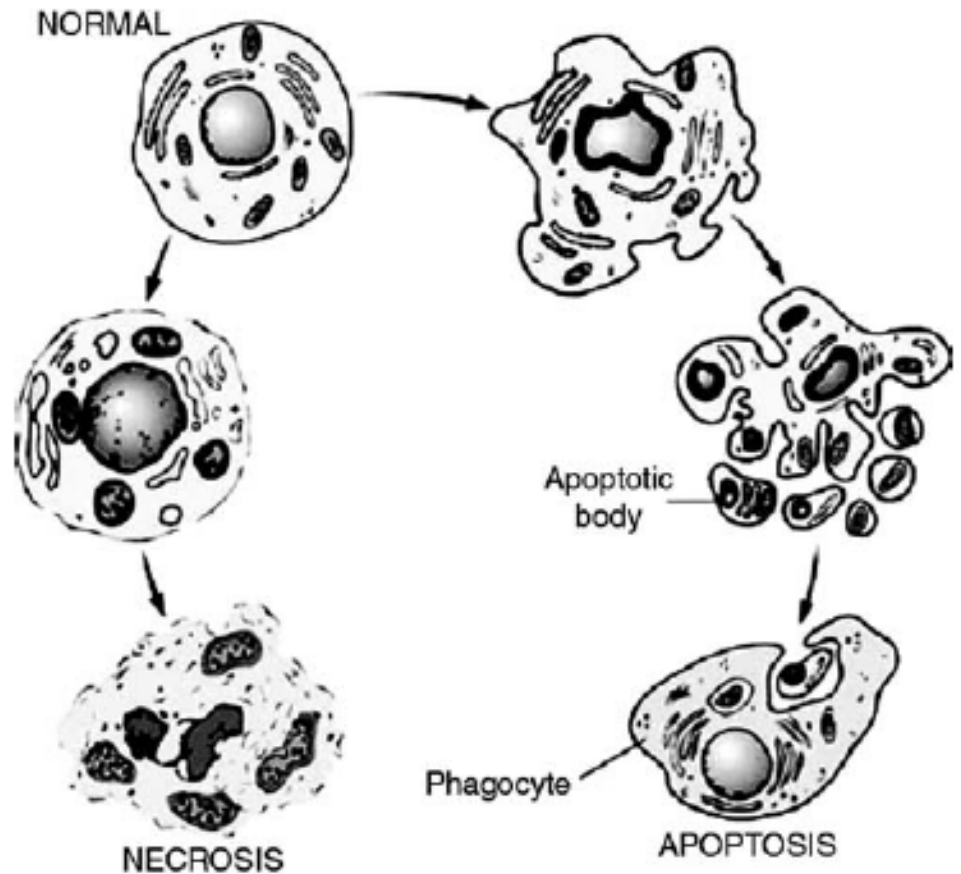


**FIG. 9.** Schematic diagram of the mitochondrion demonstrating the functional segregation of the enzymatic machinery required to generate ATP. (Reproduced by permission from Bergman, A. R., Afifi, A. K., and Heidger, P. M., eds., 1996. *Histology*. Saunders, Philadelphia.)

# Τραύματα και κύτταρα

Προκλήσεις: Υποξία και ισχαιμία, χημικά, βιολογικά, γενετικά, φυσικά αίτια.

Δύο σημαντικές διεργασίες είναι η νέκρωση και η απόπτωση



**FIG. 10.** The sequential cellular structural changes seen in necrosis (left) versus apoptosis (right). In necrosis, there is chromatin clumping, organelle swelling, and eventually membrane damage; dead cells typically must be degraded and digested by an influx of inflammatory cells. In apoptosis, the initial changes consist of nuclear chromatin condensation and fragmentation, followed by cytoplasmic budding of apoptotic bodies, and eventual phagocytosis by adjacent cells of the extruded cell fragments. (Reproduced by permission from Cotran, R. S., Kumar, V., and Collins, T., 1999. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Saunders, Philadelphia.)

# Βασικά είδη ιστού

Στον άνθρωπο υπάρχουν περίπου 100 διαφορετικά είδη ιστού. Τα κυριότερα από αυτά είναι:

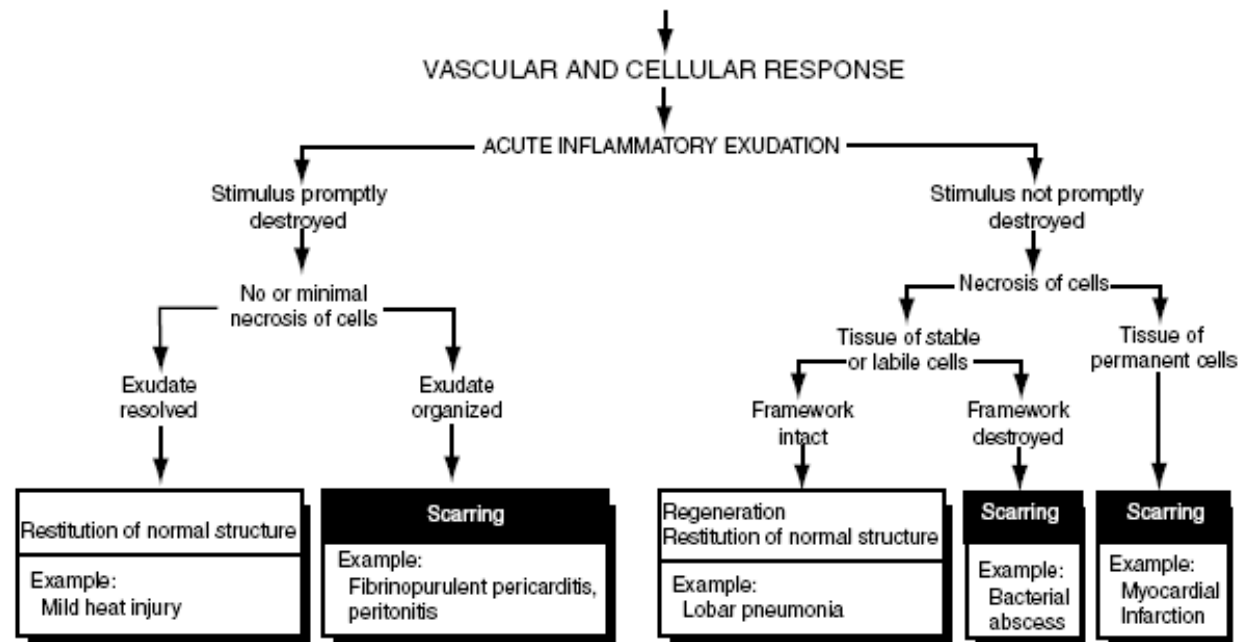
**TABLE 1** The Basic Tissues: Classification and Examples

Basic Tissues	Examples
Epithelial tissue	
Surface	Skin epidermis, gut mucosa
Glandular	Thyroid follicles, pancreatic acini
Special	Retinal or olfactory epithelium
Connective tissue	
Connective tissue proper	
Loose	Skin dermis
Dense (regular, irregular)	Pericardium, tendon
Special	Adipose tissue
Hemopoietic tissue, blood and lymph	Bone marrow, blood cells
Supportive tissue	Cartilage, bone
Muscle tissue	
Smooth	Arterial or gut smooth muscle
Skeletal	Limb musculature, diaphragm
Cardiac muscle	Heart
Nerve tissue	Brain cells, peripheral nerve

# Αντιδράσεις ξενιστή σε βιοϋλικά

## Φλεγμονή, επούλωση και απόκριση σε ξένο σώμα

Η φλεγμονή είναι μια προστατευτική διαδικασία-απόκριση στο τραύμα. Συμβάλλει στη διαδικασία της επούλωσης.



**FIG. 11.** Pathways of reparative responses after acute inflammatory injury. (Reproduced by permission from Cotran, R. S., Kumar, V., and Collins, T., 1999. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Saunders, Philadelphia.)



# Αντιδράσεις ξενιστή σε βιοϋλικά Φλεγμονή, επούλωση και απόκριση σε ξένο σώμα

Η εισαγωγή ενός βιοϋλικού σε *in vivo* περιβάλλον προκαλεί τραύμα. Η φλεγμονή είναι το επακόλουθο του τραυματισμού.

**TABLE 1** Sequence/Continuum of Host Reactions Following Implantation of Medical Devices

---

Injury
Blood–material interactions
Provisional matrix formation
Acute inflammation
Chronic inflammation
Granulation tissue
Foreign-body reaction
Fibrosis/fibrous capsule development

---

**Αντιδράσεις  
ξενιστή σε  
βιοϋλικά.  
Φλεγμονή,  
επούλωση και  
απόκριση σε  
ξένο σώμα**

**TABLE 2** Cells and Components of Vascularized Connective Tissue

---

Intravascular (blood) cells

Erythrocytes (RBC)

Neutrophils (PMNs, polymorphonuclear leukocytes)

Monocytes

Eosinophils

Lymphocytes

Plasma cells

Basophils

Platelets

Connective tissue cells

Mast cells

Fibroblasts

Macrophages

Lymphocytes

Extracellular matrix components

Collagens

Elastin

Proteoglycans

Fibronectin

Laminin

---

# Η ανοσοαπόκριση σε ξένα βιοϋλικά

- **Φυσική ή έμφυτη ανοσία**

- Άμεση απόκριση
- Συμβάλλει στην ενεργοποίηση της προσαρμοζόμενης ανοσίας
- Μη εξειδίκευση
- Απουσία λειτουργικής μνήμης

## **Προσαρμοζόμενη ανοσία**

- Εξειδίκευση
- Ακολουθεί τη φυσική ανοσία
- Αναγνώριση

Συστατικά είναι τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα αντισώματα και οι κυτοκίνες

**TABLE 1** Components of Innate versus Adaptive Immunity

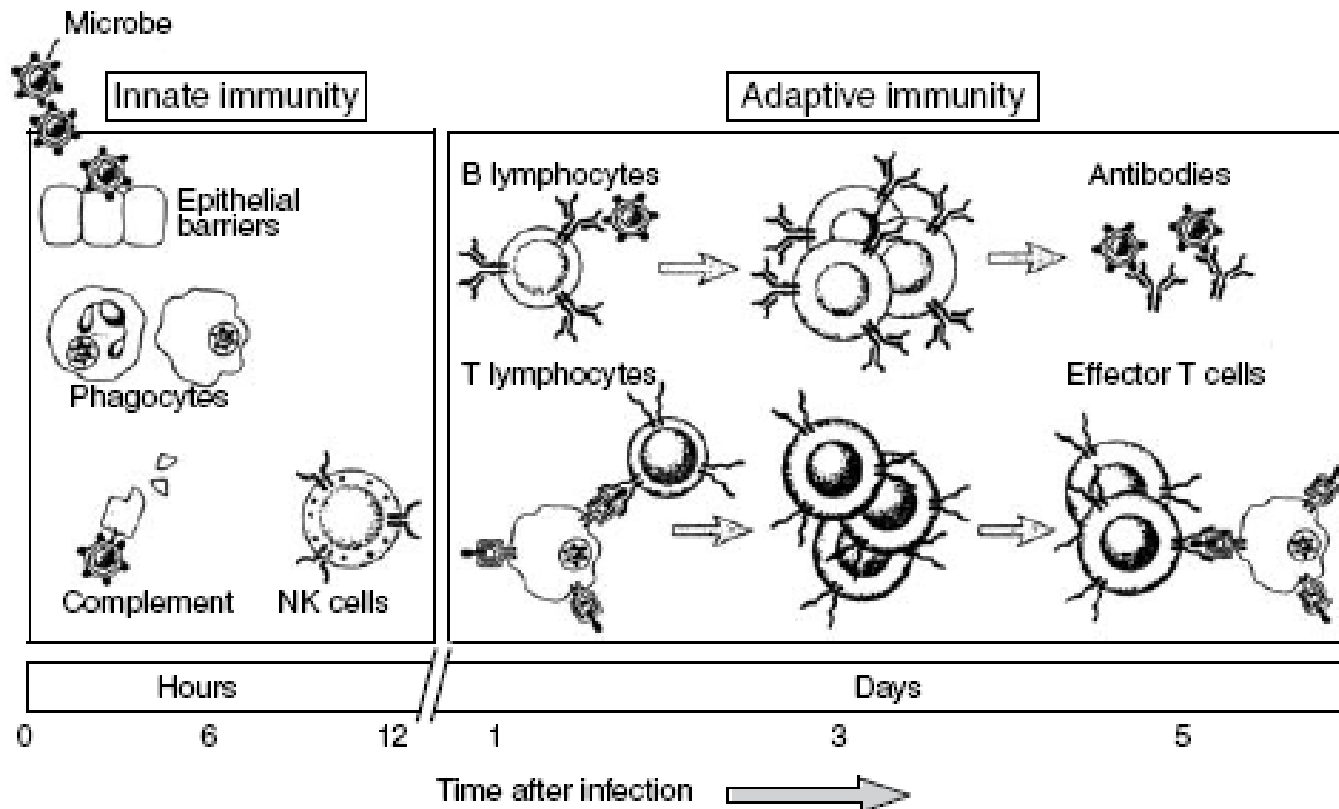
	Innate	Adaptive
Physical/chemical barriers	Skin, mucosal epithelium, antimicrobial proteins	Lymphocytes in epithelia, secreted antibodies
Blood proteins	Complement	Antibodies
Cells	Phagocytes (macrophages, neutrophils), natural killer cells	Lymphocytes

Adapted from Abbas and Lichtman (2003).

## Adaptive immunity

The principal components of adaptive immunity (see also later discussion) are:

- **T lymphocytes (also known as T cells)**, functionally divided into **helper T cells ( $T_h$  cells)**, which provide signals and soluble protein mediators (cytokines) to orchestrate the activity of other cell types, and **cytotoxic T cells ( $T_c$  cells)** which kill selected target cells
- B lymphocytes (also known as B cells), responsible for making antibodies
- Antibodies: proteins secreted by B lymphocytes with specificity for a specific antigen
- Cytokines: proteins secreted by cells of innate or adaptive immunity that regulate and coordinate the cellular response.



**FIG. 1.** Innate and adaptive immunity. Although with a limited ability to recognize invading organisms, the relatively primitive (evolutionarily speaking) components of innate immunity provide the first line of defense against microbial infections. Adaptive immunity, with exquisite specificity to any particular infectious agent, develops sometime later after innate components have responded. Notably, the elements of innate immunity not only respond first, but direct subsequent adaptive immunity; in turn, elements of the adaptive immune responses orchestrate a more efficient and vigorous response by the components of innate immunity. The specific kinetics of the responses shown are approximations and may vary depending on the inciting agent. Figure reprinted with permission from Abbas and Lichtman (2003).

# Συστημική τοξικότητα και υπερευαισθησία

Συστατικά των βιοϋλικών έρχονται σε επαφή (αλληλεπιδράσεις) με συστατικά των οργάνων με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται τοξικότητα.

Υπάρχουν συνέπειες από ξενοβιοτικά υλικά που προκύπτουν από συστατικά βιοϋλικών με ανθρώπινα οργανικά συστατικά ή προϊόντα αυτών?

Πρόκειται για μια μεγάλη περιοχή έρευνας που εμφανίζει ενδιαφέρον.

## Συστημική τοξικότητα και υπερευαισθησία

- Υπερευαισθησία στην αντιμετώπιση εισβολέων μορίων που αρκετές φορές υπερβαίνει ακόμη και την ένταση αντιμετώπισης ισχυρών προκλήσεων. Ως αποτέλεσμα επέρχεται ακόμη και τραυματισμός σε ιστούς.
- Αλλεργίες
- Ανοσοκαταστολή
- Ανοσοδιέγερση



# Θρόμβωση και αλληλεπιδράσεις αίματος-υλικών

## Αιμόσταση και Θρόμβωση

Η αιμόσταση προσπαθεί να σταματήσει την αιμορραγία από τραυματισμένα αγγεία

Η ίδια διαδικασία μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όταν βιοϋλικά εισέρχονται σε *in vivo* περιβάλλον. Κινητοποιούνται αντιδράσεις μεταξύ

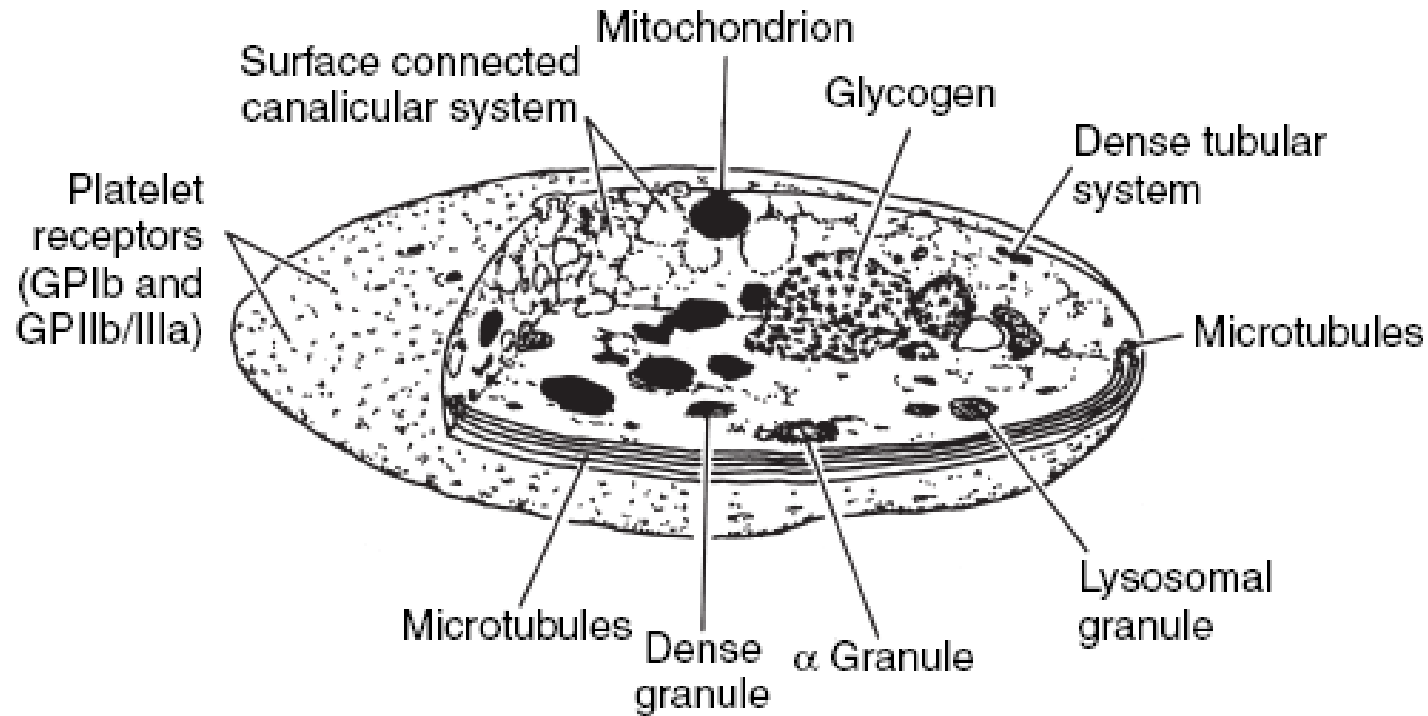
α) της επιφάνειας,

β) των αιμοπεταλίων, και

γ) των πρωτεϊνών πήξης

με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου που απομακρύνεται στη συνέχεια μέσω **ινωδόλυσης** (πρωτεολυτικής καταστροφής του **ινωδογόνου**).

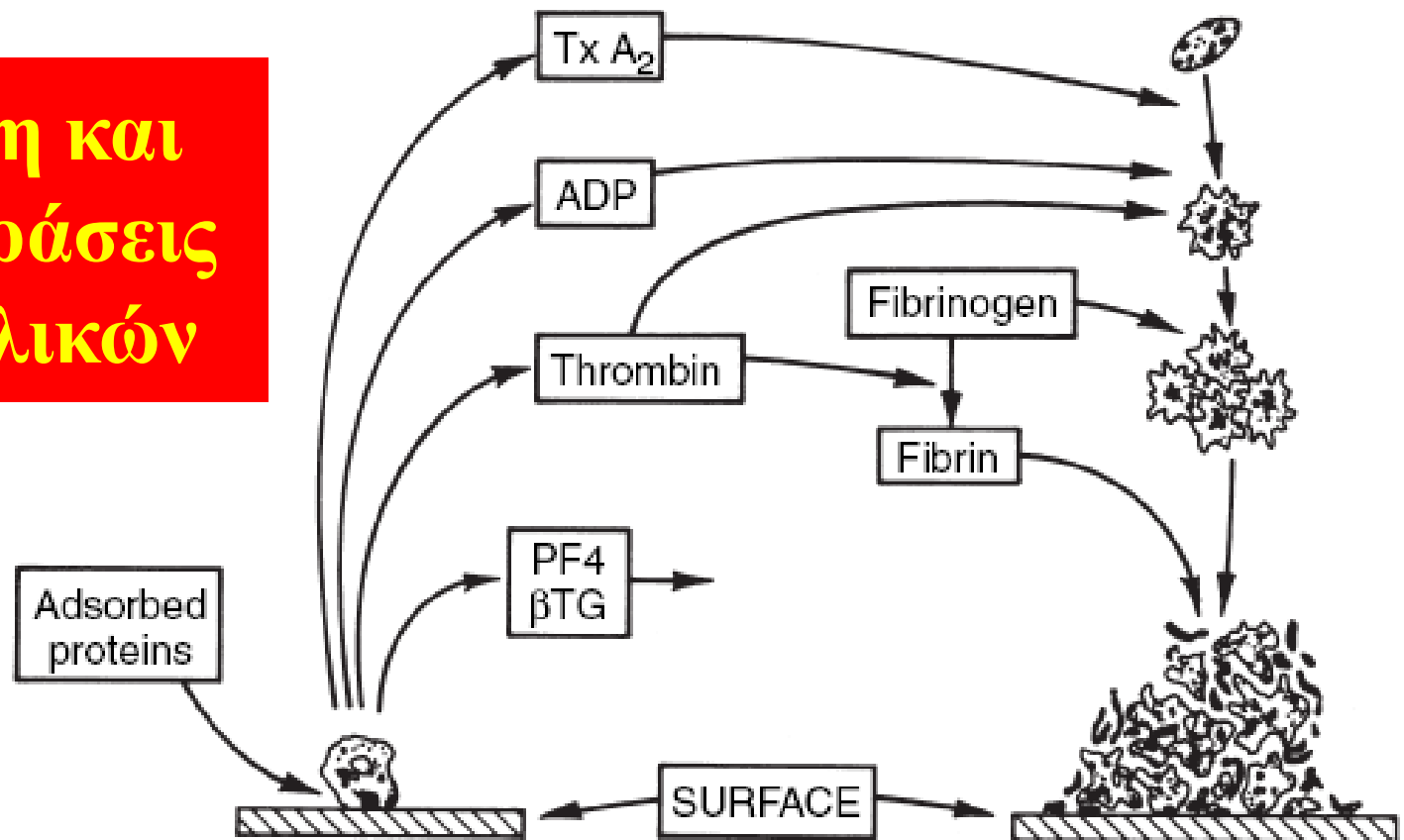
# Θρόμβωση και αλληλεπιδράσεις αίματος-υλικών



**FIG. 1.** Platelet structure.

- Platelets (“little plates”) are non-nucleated, disk-shaped cells having a diameter of 3–4  $\mu\text{m}$  and an average volume of  $10 \times 10^{-9} \text{ mm}^3$ . Platelets are produced in the bone marrow, circulate at an average concentration of about 250,000 cells/ $\mu\text{L}$  whole blood, and occupy approximately 0.3% of the total blood volume.
- Red cells typically circulate at  $5 \times 10^6$  cells/ $\mu\text{L}$  and may make up 40–50% of the total blood volume.
- Platelet functions are designed to (1) initially arrest bleeding through formation of platelet plugs, and (2) stabilize the initial platelet plugs by catalyzing coagulation reactions leading to the formation of fibrin.

# Θρόμβωση και αλληλεπιδράσεις αίματος-υλικών



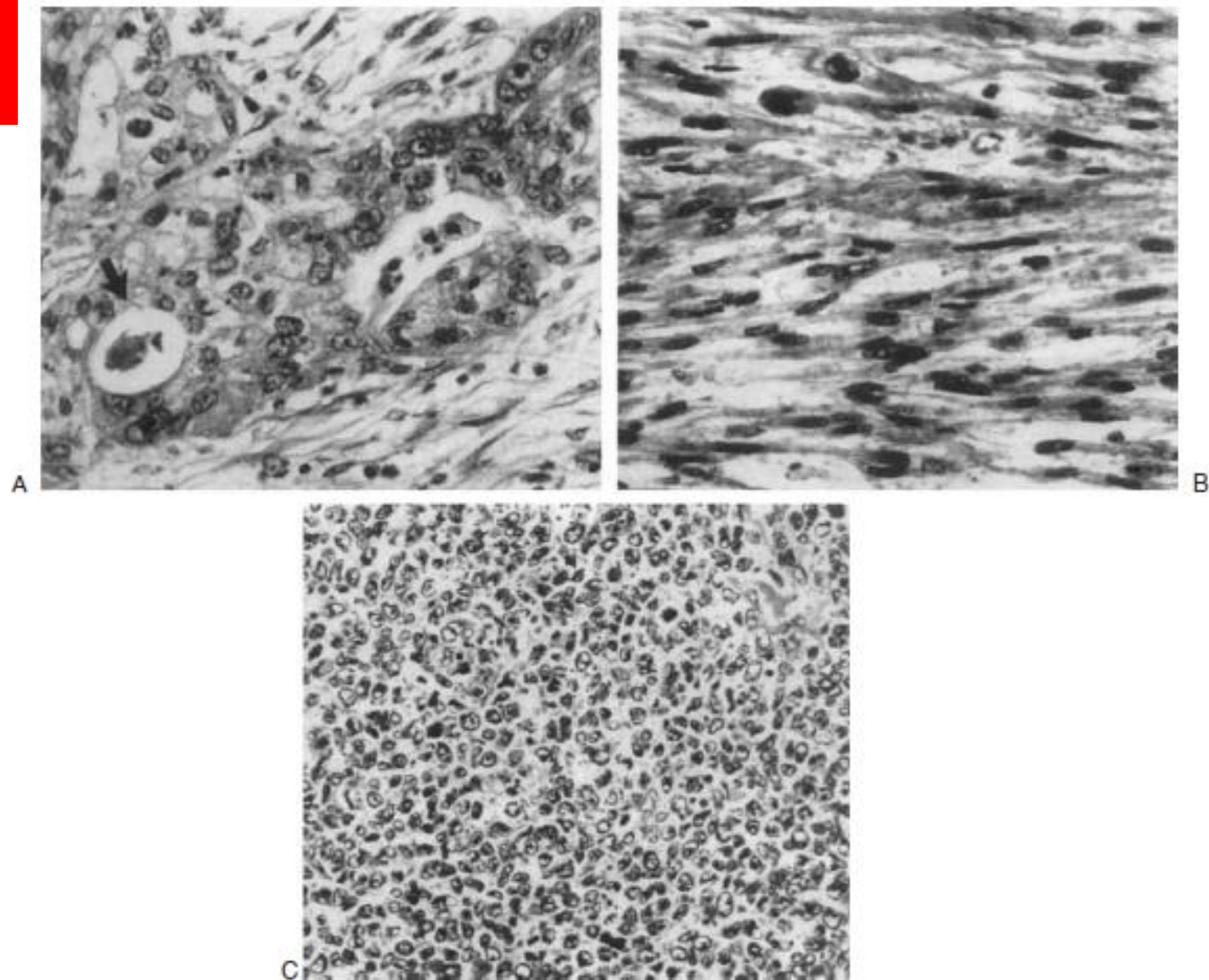
**FIG. 2.** Platelet reactions to artificial surfaces. Following protein adsorption to surfaces, platelets adhere and release  $\alpha$ -granule contents, including platelet factor 4 (PF4) and  $\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ -TG), and dense granule contents, including ADP. Thrombin is generated locally through coagulation reactions catalyzed by procoagulant platelet surface phospholipids. Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) is synthesized. ADP, TxA<sub>2</sub>, and thrombin recruit additional circulating platelets into an enlarging platelet aggregate. Thrombin-generated fibrin stabilizes the platelet mass.

# Ογκογένεση και βιοϋλικά

**TABLE 1** Characteristics of Benign and Malignant Tumors

Characteristics	Benign	Malignant
Differentiation	Well defined; structure may be typical of tissue of origin	Less differentiated with bizarre (anaplastic) cells; often atypical structure
Rate of growth	Usually progressive and slow; may come to a standstill or regress; cells in mitosis are rare	Erratic and may be slow to rapid; mitoses may be absent to numerous and abnormal
Local invasion	Usually cohesive, expansile, well-demarcated masses that neither invade nor infiltrate the surrounding normal tissues	Locally invasive, infiltrating adjacent normal tissues
Metastasis	Absent	Frequently present; larger and more undifferentiated primary tumors are more likely to metastasize

# Ογκογένεση και βιοϋλικά



**FIG. 1.** Types of malignant tumors. (A) Carcinoma, exemplified by an adenocarcinoma (gland formation noted by arrow). (B) Sarcoma (composed of spindle cells). (C) Lymphoma (composed of malignant lymphocytes). All stained with hematoxylin and eosin; all  $\times 310$ .

# Ογκογένεση και βιοϋλικά

- Επαφή με βιοϋλικά ξένα προς το ανθρώπινο σώμα είναι δυνατόν να προκαλέσουν καρκίνους. Αυτό αποτελεί μόνιμο πονοκέφαλο στους χειρουργούς.
- Οι συνήθεις μορφές καρκίνων εμφανίζονται παρουσία εμφυτευμάτων μέσα σε 15 έτη σε ποσοστό 25% και μέσα 25 έτη σε ποσοστό 50%.
- Οι πλειονότητα των κακοήθων όγκων είναι σαρκώματα (οστεοσαρκώματα, χονδροσαρκώματα, αγγειοσαρκώματα, κ.ά.).
- Οι όγκοι είναι πολλές φορές ανεξέλεγκτοι ως προς την ικανότητα διήθησης

# Ογκογένεση και βιοϋλικά

**TABLE 2** Tumors Associated with Implant Sites in Humans—Representative Reports

Device (adjacent material) <sup>a</sup>	Tumor <sup>b</sup>	References	Postimplantation (years)
<b>Fracture fixation</b>			
Intramedullary rod (V)	L	McDonald (1980)	17
Smith–Petersen (V)	OS	Ward <i>et al.</i> (1987)	9
<b>Total hip</b>			
Charnley–Mueller (UHMWPE, PMMA)	MFH	Bago-Granell <i>et al.</i> (1984)	2
Mittlemeier (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	STS	Ryu <i>et al.</i> (1987)	1+
Charnley–Mueller (UHMWPE)	OS	Martin <i>et al.</i> (1988)	10
Charnley–Mueller (SS, PMMA)	SS	Lamovec <i>et al.</i> (1988)	12
Unknown (porous Ti–cobalt alloy)	OS	Adams <i>et al.</i> (2003)	3
<b>Total knee</b>			
Unknown (V)	ES	Weber (1986)	4
<b>Vascular graft</b>			
Abdominal aortic graft (D)	MFH	Weinberg and Maini (1980)	1+
Abdominal aortic graft (D)	AS	Fehrenbacher <i>et al.</i> (1981)	12
<b>Heart valve prosthesis</b>			
St. Jude Medical (Carbon, Sizone-coated Dacron sewing cuff)	RS	Grubitzsch <i>et al.</i> (2001)	<1

<sup>a</sup> Materials: D, Dacron; PMMA, poly(methyl methacrylate) bone cement; SS, stainless steel; Ti, titanium; UHMWPE, ultrahigh-molecular-weight polyethylene; V, Vitallium.

<sup>b</sup> Tumor types: AS, angiosarcoma; ES, epithelioid sarcoma; L, lymphoma; MFH, malignant fibrous histiocytoma; OS, osteosarcoma; RS, rhabdomyosarcoma; SS, synovial sarcoma; STS, soft tissue sarcoma.

# Ογκογένεση και βιοϋλικά

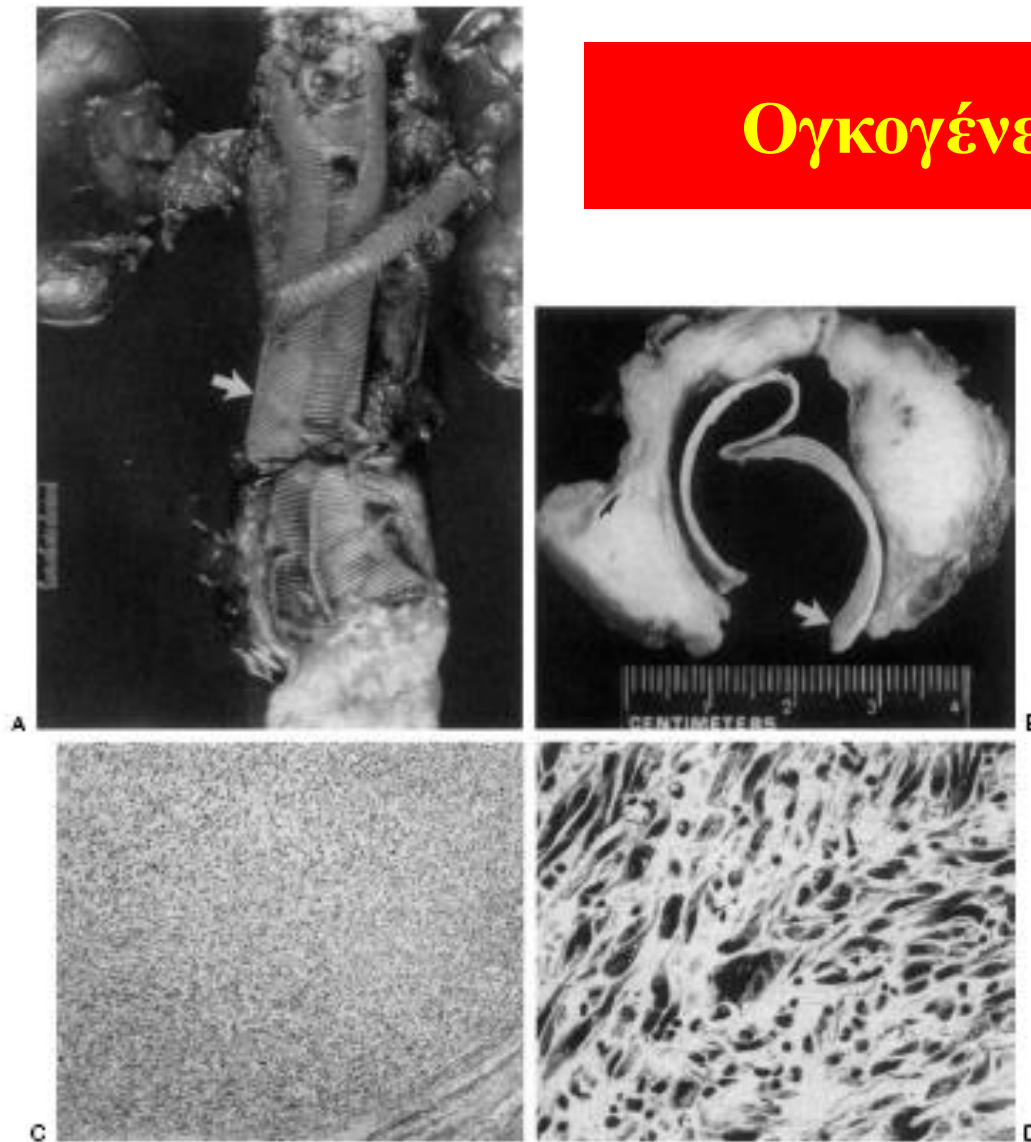
**TABLE 3** Steps in Implant-Associated Tumorigenesis:  
A Hypothesis<sup>a</sup>

- 
1. Cellular foreign-body reaction
  2. Fibrous capsule formation
  3. Preneoplastic cells contact implant surface during quiescent tissue reaction
  4. Preneoplastic cell maturation and proliferation
  5. Tumor growth
- 

<sup>a</sup>Following K. G. Brand and colleagues.



## Ογκογένεση και βιοϋλικά



**FIG. 2.** Sarcoma arising 1 year following and its association with Dacron graft repair of abdominal aortic aneurysm. (A) and (B) Gross photographs (graft designated by arrow, surrounded by tumor mass). (C) and (D) Histologic appearance of tumor. (C) and (D) stained with hematoxylin and eosin. (C)  $\times 49$ , (D)  $\times 303$ . [(A), (C), and (D) reproduced by permission from D. S. Weisberg and B. S. Maini, *Cancer* 46: 398-402, 1980.]