

GiovedìScienza

32^a edizione

la scienza in diretta
settimana per settimana

GIOVEDÌ 8 FEBBRAIO 2018

DALLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA ALLA CHIRURGIA RIGENERATIVA

Cellule staminali e fattori di crescita tra successi e promesse

Francesco Segreto

È specialista in Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica e dottorando di ricerca in “Scienze dell’invecchiamento e della rigenerazione tissutale” presso l’Università Campus Bio-Medico di Roma. Ha lavorato in Spagna, Brasile e Giappone, perfezionandosi nelle più moderne tecniche di medicina rigenerativa. Nel 2017, si è diplomato al “Global Clinical Scholar Research Training Program” dell’Harvard Medical School di Boston. Autore di 40 pubblicazioni su riviste internazionali, collabora con la Nanyang Technological University di Singapore e la Kansai Medical University di Osaka. Ha vinto il Premio GiovedìScienza per giovani ricercatori 2017.

PER SAPERNE DI PIÙ

Sydney R. Coleman e Riccardo F Mazzola, *Fat Injection: From Filling to Regeneration*, CRC Press

WEB

Il sito europeo sulle cellule staminali di taglio educativo/divulgativo (in italiano):
www.eurostemcell.org/it/

Dal sito della rivista *Nature*, le ultime ricerche e recensioni sulla medicina rigenerativa
(solo in inglese): goo.gl/L7zQob

DALLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA ALLA CHIRURGIA RIGENERATIVA

Sin dalle origini, lo scopo della chirurgia plastica è stato il ripristino di forma e funzione degli organi o tessuti danneggiati. Le prime tracce documentate di interventi ricostruttivi risalgono al 600 a.C. in India, ove diverse tecniche erano utilizzate per ricostruire il naso tagliato ad adulteri, ladri o prigionieri di guerra. Nel 1597, Gaspare Tagliacozzi, allora Professore di Chirurgia all'Università di Bologna, pubblicò i risultati di una tecnica di ricostruzione del naso mediante un lembo prelevato dal braccio, divenendo di fatto il fondatore della Chirurgia Plastica.

La chirurgia plastica moderna ebbe un grande sviluppo durante e dopo la prima guerra mondiale, per far fronte alle necessità dei mutilati di guerra. In quegli anni cominciarono ad essere codificate le tecniche ricostruttive che sarebbero state utilizzate nei decenni successivi, in particolare i lembi peduncolati e gli innesti. Tali tecniche avevano però dei limiti. L'utilizzo di lembi peduncolati richiedeva il trasferimento di tessuti vicini all'area danneggiata in quanto doveva essere mantenuta la continuità vascolare originaria. Per quanto riguarda gli innesti, potevano essere trasferite solo quantità limitate di alcuni tessuti, capaci di poter essere rivascolarizzate nella sede ricevente.

Tali limiti furono superati quando, nel 1969, Cobbett utilizzò l'alluce di un paziente per ricostruirne il pollice, connettendo tra loro i vasi sanguigni dell'organo prelevato a quelli della mano. Nascevano così i lembi liberi, ossia la possibilità di trasferire uno o più tessuti da una sede donatrice ad una sede ricevente, suturando vasi e nervi ed ottenendo quindi il tanto agognato ripristino di forma e funzione. Anche in questo caso c'erano e permangono però dei limiti: gli interventi necessari richiedono

che il paziente sia in discrete condizioni cliniche generali, rendendoli non applicabili o molto rischiosi nei pazienti più gravi; il trasferimento di un tessuto o organo da una sede all'altra implica la necessità di un sito donatore, il cui prelievo può essere invalidante o esteticamente non tollerato. Da ciò la necessità di un'ulteriore evoluzione, la rigenerazione dei tessuti. Negli ultimi decenni, lo studio delle interazioni cellulari, biochimiche, immunologiche ed ultrastrutturali nel nostro organismo, assieme al progresso tecnologico, ha aperto la strada all'ingegneria tissutale. Questa è definita come un "campo multidisciplinare che coinvolge biologia, medicina e ingegneria con la capacità di rivoluzionare i modi di migliorare la salute e la qualità della vita ripristinando, mantenendo o incrementando la funzione tissutale". Nell'ambito della chirurgia plastica, si sono aperte enormi prospettive in campo terapeutico, rimpiazzando approcci più invasivi. La possibilità di isolare ed utilizzare fattori di crescita e cellule staminali provenienti dallo stesso paziente è stata utilizzata con successo nella ricostruzione mammaria, nelle ustioni, nella neurodistrofia diabetica, nel morbo di Crohn, nei danni da radioterapia e nelle ferite complesse.

In chirurgia plastica sono particolarmente utilizzate due tra le metodiche di medicina rigenerativa: il plasma ricco in piastrine (PRP) e l'innesto di tessuto adiposo o di cellule staminali estratte dallo stesso. Il PRP è conosciuto sin dagli anni '70. È stato usato clinicamente in diverse patologie in quanto stimolante dei processi di riparazione e rigenerazione tissutale. Tali proprietà sono attribuibili alle elevate concentrazioni di fattori di crescita in esso contenuti, tra cui "platelet-derived growth factor" (PDGF), "transforming growth factor-beta" (TGF-β), "insulin-like growth factor" (IGF), "epidermal growth factor" (EGF), "fibroblast

growth factor" (FGF-2) e "connective tissue growth factor" (CTGF). E' stato dimostrato che il PRP induce un aumento della proliferazione cellulare, della produzione di collagene, dell'angiogenesi, delle metallo proteasi di matrice 1 e 3, determinando una attivazione cellulare ed ormonale comparabile alla fase infiammatoria del processo di cicatrizzazione.

Le prime, isolate, esperienze con l'innesto di tessuto adiposo risalgono invece al secolo scorso. Dalla fine degli anni '90, successivamente alla standardizzazione della tecnica,² tale innesto è diventato la migliore tecnica nella correzione dei deficit volumetrici secondari a patologie congenite, degenerative, traumatiche o all'invecchiamento. Le cellule staminali adipose (ADSC) (CD31-, CD34+, CD45-, CD90+, CD105-, CD146-) sono state scoperte nel 2001. Da allora, numerosi studi hanno valutato tali cellule progenitrici mesenchimali, estendendone gli ambiti d'applicazione ben oltre la chirurgia plastica. Le proprietà rigenerative dell'innesto di tessuto adiposo sono state solidamente dimostrate in vitro ed in vivo. Le ADSC presentano un'elevata resistenza all'ischemia, un'estesa capacità proliferativa e l'abilità di differenziare nelle linee cellulari mesodermiche, ectodermiche o endodermiche. Sebbene non vi siano attualmente linee guida al riguardo, le differenti tecniche di prelievo, processazione ed infiltrazione possono influenzare il numero, la vitalità e la capacità differenziativa delle ADSC. Tali cellule sono massimamente presenti nello strato adiposo del lipoaspirato trattato mediante decantazione e nel "pellet" caudale del lipoaspirato trattato mediante centrifugazione (3000 rpm per 3 minuti, a seguito della quale il lipoaspirato si stratifica in 4 strati, dal basso verso l'alto: pellet cellulare, soluzione anestetica precedentemente infiltrata, tessuto adiposo, olio). Sono state descritte alcune tecniche per isolare la frazione staminale, concentrarla in vitro ed aggiungerla al lipoaspirato prima dell'innesto (Cell-

assisted lipotransfer, CAL). Tali tecniche richiedono però attrezzature apposite che consentano il deposito del tessuto adiposo, il suo trattamento mediante agenti chimici e l'espansione in vitro delle ADSC prima del reimpianto. Tali manipolazioni non sono consentite da alcuni sistemi legislativi, tra cui quello italiano. Inoltre, il CAL risulta costoso e spesso non applicabile nella pratica clinica routinaria. Il nano-innesto adiposo è una tecnica, descritta nel 2013, secondo la quale il lipo-aspirato viene emulsificato meccanicamente mediante ripetuti passaggi tra 2 siringhe. Tale procedura determina il danneggiamento degli adipociti maturi (ossia delle cellule di cui è fatto il grasso), mantenendo funzionalmente inalterate le ADSC. Con tale metodica, è quindi possibile isolare ed iniettare a livello intradermico superficiale un'emulsione contenente la frazione vascolo-stromale del lipo-aspirato, ADSC e frammenti adipocitari. La capacità riempitiva del nano-innesto di tessuto adiposo è minima a seguito della frammentazione adipocitaria, di conseguenza tale tecnica è indicata nella rigenerazione tissutale piuttosto che nell'incremento volumetrico. Nei processi di ingegneria tissutale in vivo, il nano-innesto ha, rispetto a quello convenzionale, diversi vantaggi:

1. Maggiore facilità di iniezione nei processi flogistici cronici, in cui la fibrosi rende difficile l'introduzione di cannule.
2. E' facilmente iniettabile a livello intradermico.
3. Rispetto alle cannule convenzionali, l'utilizzo di aghi sottili permette di creare un numero maggiore di tunnel in cui depositare le cellule staminali, favorendone quindi l'integrazione e la vascolarizzazione nella sede ricevente.
4. I metaboliti che giungono nella sede ricevente mediante diffusione e neo-vascolarizzazione sono utilizzati esclusivamente dalle cellule staminali iniettate e non per l'attecchimento degli adipociti maturi.
5. Gli adipociti danneggiati ed i loro

frammenti fungono da matrice biologica e contribuiscono alla cascata infiammatoria alla base della stimolazione pro-differenziativa delle cellule staminali locali ed iniettate, assumendo quindi un ruolo primario nel processo di rigenerazione tissutale.

I principali limiti nell'utilizzo del nano-innesto di tessuto adiposo sono:

- la presenza di olio nella soluzione iniettata, derivante dalla frammentazione degli adipociti (tale materiale può esercitare un effetto isto-lesivo e determinare reazioni granulomatose);

- il ridotto numero di ADSC rispetto al CAL e ad altre tecniche di prelievo del tessuto adiposo (macrofat e microfat).

La tecnica degli "innesti stem" è stata sviluppata con l'obiettivo di ottenere, con minima manipolazione, un prodotto con elevata concentrazione di cellule staminali e minore contenuto d'olio rispetto a quello risultante dalla metodica

convenzionale. La concentrazione delle ADSC e la purificazione dell'innesto dalla componente oleosa ha il vantaggio di fornire un prodotto autologo contenente un'alta concentrazione di cellule staminali associata alla componente stimolatoria fornita dalla matrice extracellulare, dagli adipociti morenti e dai loro frammenti. In tal modo, si realizza una matrice rigenerativa, biologica ed autologa ottenuta con minima manipolazione ed in assenza degli effetti collaterali legati all'infiltrazione di olio in tessuti danneggiati

I progressi tecnologici, in particolare la stampa 3D e le nanotecnologie, stanno ulteriormente incrementando la spinta verso trattamenti di tipo rigenerativo, superando i limiti imposti dalla necessità di un sito donatore ed avvicinando il tempo in cui la Chirurgia Plastica e Ricostruttiva sarà definitivamente sostituita dalla Chirurgia Plastica e Rigenerativa.

di *Francesco Segreto*

PREMIO
RICERCATORI
UNDER
35

INFO, BANDO E REGOLAMENTO SU

www.giovediscienza.it

7^a EDIZIONE

Candidature entro il 28 febbraio 2018