



PAPERS IN PILLS - 21

COMITATO CARTILAGINE - gennaio 2019



Cari soci,

Il Comitato Cartilagine SIGASCOT torna con il consueto appuntamento di "Papers in Pills", una iniziativa nata per favorire l'aggiornamento con un format snello e pratico per chi come noi è interessato al mondo della cartilagine, ma che non avrebbe altrimenti tempo di ricercare, selezionare ed elaborare le nuove informazioni importanti tra gli innumerevoli input della letteratura e della ricerca. Dopo l'ultimo focus sul Congresso Nazionale di Bologna, questo numero è dedicato ad un altro congresso dove SIGASCOT ha ancora una volta confermato la sua caratura internazionale in ambito di medicina rigenerativa. A Milano, presso l'Ospedale Humanitas, dal 13 al 14 dicembre 2018 si è svolto il Focus Meeting ICRS "I'm not ready for metal", dedicato alle soluzioni alternative alla protesizzazione nel paziente artrosico. La prima giornata è stata interamente dedicata alle ultime novità riguardanti le cellule mesenchimali ed i fattori di crescita, mentre nella seconda sono state approfondite le tecniche chirurgiche utilizzabili nel paziente artrosico non ancora pronto per la protesi. In questo numero riassumeremo quindi alcune delle relazioni di maggiore interesse, per cercare di tracciare la direzione, o meglio le diverse direzioni, verso cui si muove la medicina rigenerativa a livello internazionale.

Vi auguriamo una piacevole lettura di "Papers in Pills".

Il Comitato Cartilagine

NOT READY FOR METAL: L'ARTROSI POST-TRAUMATICA E LE MSC



L'artrosi post-traumatica

La lecture introduttiva di Susan Chubinskaya è stata dedicata a una delle patologie più comuni nei pazienti "not ready for metal": l'artrosi post-traumatica. Le cause di questa patologia, estremamente frequente e dall'elevato impatto sociale, sono molteplici, ma è opinione corrente tra gli esperti che la via patogenetica attivata dallo stimolo iniziale sia principalmente una. Sempre più evidenze infatti suggeriscono come il danno iniziale stimoli una cascata di risposte cellulari, che comprendono tra le altre l'attivazione di IL-6, TNF- α e MMPs da parte di cartilagine, osso subcondrale, sinovia, legamenti e menischi, con un cross-talking biologico tra i diversi tessuti che crea un circolo vizioso. Il riconoscimento di questi meccanismi potrebbe portare in futuro ad agire preventivamente per bloccarne la progressione, e si stanno già studiando alcune molecole che potrebbero agire come farmaci modificatori dell'artrosi post-traumatica, come ad esempio P188, IGF-1 e desametasone.

Susan Chubinskaya (Chicago, US) "Post-traumatic OA".



MSC: Mesenchymal Stem Cells o Medicinal Signaling Cells?

Per rispondere a questa domanda, Arnold Caplan, padre putativo delle MSC, ha presentato le più moderne teorie riguardanti le MSC, stravolgendo il concetto comunemente diffuso di Mesenchymal Stem Cells intese come cellule pluripotenti. Le MSC sono infatti dei periciti, che in risposta a determinati stimoli diventano Medicinal Signaling Cells, ovvero cellule secernenti citochine e altri peptidi biologicamente attivi, che possono da un lato contrastare lo stimolo nocivo e l'infiammazione, dall'altro favorire la riparazione/rigenerazione tissutale. Inoltre, sembra che le MSC possano anche avere un effetto diretto anti-dolorifico, attivato attraverso dei recettori periferici e centrali degli oppioidi. Ma, riprendendo le parole di Caplan: "Please, don't call them STEM cells!"

Arnold Caplan (Cleveland, US) "The scientific basis of micro-fragmented adipose tissue grafts in Orthopaedics".



PAPERS IN PILLS - 21

COMITATO CARTILAGINE



QUALI MSC? NUOVE STRATEGIE

Cordone ombelicale

La presentazione di Chul-Won Ha si è focalizzata sui risultati di un gruppo di ricerca coreano su Cartistem, un prodotto medicinale contenente cellule staminali derivate dal cordone ombelicale allogenico, il cui uso come impianto chirurgico per il trattamento delle lesioni condrali è approvato dalle autorità regolatorie coreane ed è ora in fase di studio presso la FDA. La sua efficacia è stata studiata in numerosi studi preclinici e un primo studio su 7 pazienti ne ha suggerito la sicurezza nell'uomo. Il successivo studio randomizzato contro le microfratture, con 57 pazienti per gruppo, ha dimostrato a 48 settimane una superiorità delle cellule sia in termini di risultati funzionali che istologici. Questa differenza è ulteriormente aumentata nei follow-up successivi, fino a 5 anni. A fronte di questi risultati scientifici promettenti, la natura di questo trattamento, basato su cellule allogeniche coltivate, lo rende una opzione terapeutica ancora lontana per gli ortopedici europei e in particolare italiani.

Chul-Won Ha (Seoul, KR) "Cord-Blood Stem Cell-Based Therapy in OA".

Sospensione amniotica

I prodotti derivati dalla placenta non sono tutti uguali, e le loro proprietà dipendono in maniera essenziale dalle strutture coinvolte, nonché dal tipo di processazione e di conservazione. Christian Lattermann ha parlato dell'utilizzo di una sospensione allogenica crioconservata che contiene cellule del liquido amniotico e particolato della membrana amniotica, con alto contenuto di inibitori delle proteasi, modulatori dell'infiammazione e citochine anaboliche. Lo studio pilota su 6 pazienti affetti da osteoartrosi e trattati con infiltrazioni di questo prodotto ha evidenziato un profilo di sicurezza ed un miglioramento clinico. Il successivo RCT a 3 gruppi (salina vs acido ialuronico vs sospensione amniotica), effettuato negli Stati Uniti, ha dimostrato a 6 mesi un miglioramento clinicamente significativo della sospensione amniotica e un risultato statisticamente superiore agli altri 2 gruppi. Si attendono a breve i risultati a follow-up maggiori per dimostrare il reale potenziale di questa nuova e promettente strategia terapeutica.

Christian Lattermann (Boston, US), Jack Farr (Greenwood, US) "Amniotic Membrane Suspension: RCT".

Secretoma

Tornando in Italia, dopo questi interessantissimi dati presentati da gruppi internazionali, scopriamo che anche la nostra ricerca non è ferma, anzi. Non è ferma infatti al concetto di "cellule staminali", ma esplora e sviluppa invece le conseguenze ultime delle più recenti scoperte riguardo le MSC (riassunte precedentemente nel report su Caplan): il concetto di secretoma. Con la metafora del linguaggio, il secretoma è la lingua che permette alle cellule di comunicare, e le sue frasi e le sue parole sono le microvescicole e gli esosomi, che contengono fattori dalle più varieghe funzioni. È attraverso queste comunicazioni che le cellule possono interagire con l'ambiente patologico ed influenzare il decorso della guarigione. L'obiettivo è quindi quello di implementare e espandere il potenziale del secretoma per poterlo usare come prodotto biologico pronto all'uso. Come presentato brillantemente da De Girolamo e Marmotti, la letteratura sulle evidenze precliniche dell'efficacia del secretoma per il trattamento della patologia degenerativa articolare è in aumento... Non resta che attendere i risultati del suo utilizzo nell'uomo!

Laura De Girolamo (Milano, IT) e Antonio Marmotti (Torino, IT) "Secretoma - Next Generation of Stem Cell Therapy?".