

DEFINIRE I TERMINI

Prof. Giovanni Papa, PhD, MD, Direttore SC Chirurgia Plastica,
Ricostruttiva ed Estetica, ASUGI, Trieste



[EWMA2023.ORG](https://ewma2023.org)



OTHER COLLABORATORS



DISCLOSURE

NON CONFLITTI DI INTERESSE



[EWMA2023.ORG](https://www.ewma2023.org)



OTHER COLLABORATORS



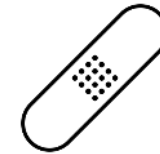
FERITE CUTANEE

**PRIMO APPROCCIO:
TRATTAMENTO
CONVENZIONALE**

Fallimento dopo 4-6 settimane
in Centri di III livello



**MANCATA
GUARIGIONE**



CAUSE

FATTORI LOCALI

- Mancato controllo infezione
- Radioterapia
- Inappropriato apporto ematico
- Alterato drenaggio linfatico
- Alterata innervazione

FATTORI SISTEMICI

PATOLOGICI

- Malnutrizione/ Obesità
- Gestione inadeguata di terapie farmacologiche
- Patologie metaboliche, ematologiche, endocrinologiche, immunitarie, vascolari
- Abitudini voluttuarie: fumo, alcool

FISIOLOGICI

- Età
- Gravidanza

**NON-HEALING
WOUND**



**MEDICINA
RIGENERATIVA**

MEDICINA RIGENERATIVA

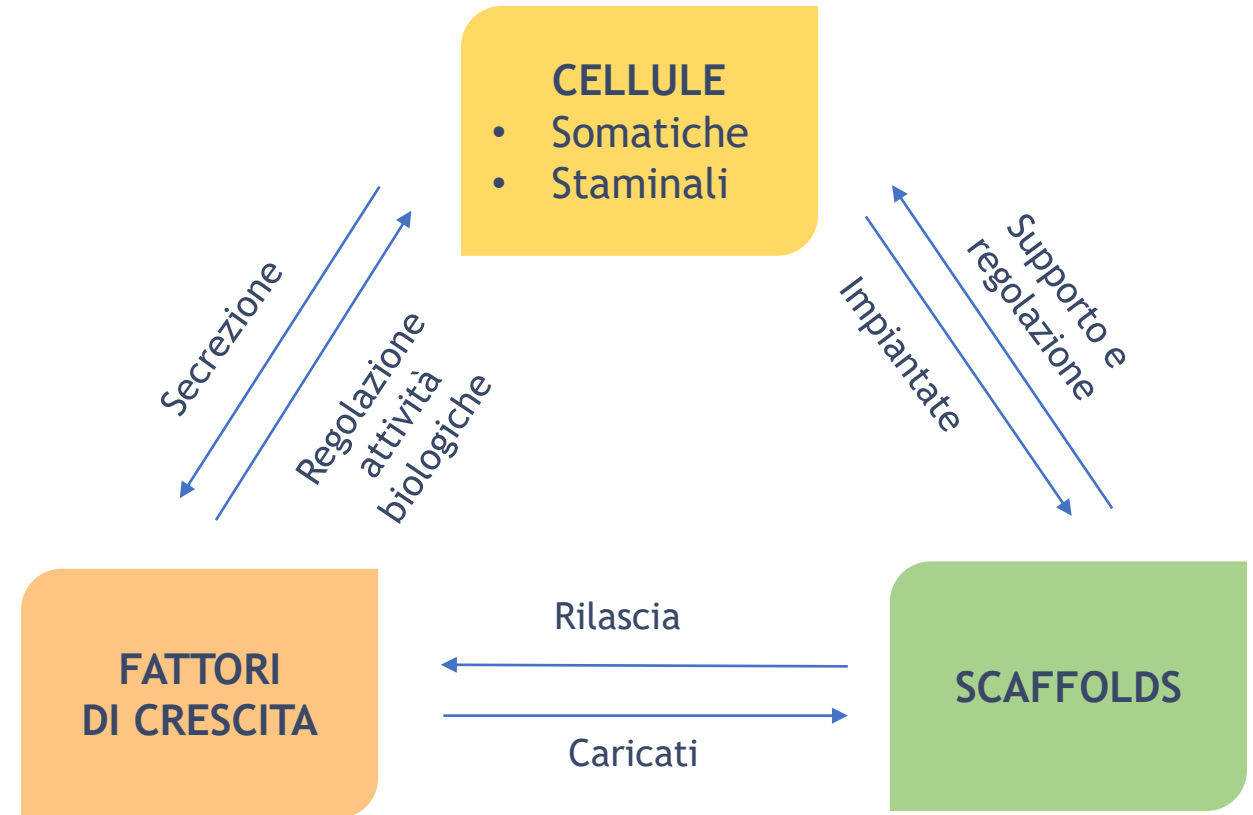
- Branca multidisciplinare della chirurgia
- Wound care
- Attraverso L'INGEGNERIA TISSUTALE mira a riparare cute, sottocute, etc.

INGEGNERIA TISSUTALE

«Utilizzo combinato di scaffold, cellule e molecole biologicamente attive in tessuti funzionali. L'obiettivo è quello di assemblare costrutti che ripristinano, mantengono o migliorano i tessuti/organi danneggiati»

*Langer R, Vacanti J. Tissue engineering. Science 1993; 260(5110):920- 926.
<https://doi.org/10.1126/science.8493529>

TRIADE DELL'INGEGNERIA TISSUTALE



FATTORI DI CRESCITA

Molecole biologicamente attive prodotte dalle varie cellule implicate nel controllo del processo di guarigione dei tessuti

Fattori di crescita in fase di studio

PROMUOVONO:

- Migrazione cellulare
- Epitelizzazione
- Angiogenesi
- Formazione della matrice
- Remodelling dell'area ferita

FATTORE DI CRESCITA	TIPO DI FERITA	STUDIO
EGF	Acuta	Clinico
TGF- β	Acuta	In vivo
FGF	Acuta Cronica	In vivo Clinico
PDGF	Acuta	In vivo
SDF-1	Acuta Cronica	Clinico In vivo e in vitro
PDWHF	Acuta Cronico	In Vivo Clinico

* Sharma P, Kumar A, Dey AD, Behl T, Chadha S. Stem cells and growth factors-based delivery approaches for chronic wound repair and regeneration: A promise to heal from within. Life Sci. 2021 Mar 1; doi: 10.1016/j.lfs.2020.118932.

PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP)

Emoderivato ad uso autologo ottenuto dalla centrifugazione del sangue intero con elevati livelli di fattori di crescita

RAZIONALE DI UTILIZZO

Attivazione piastrinica comporta il rilascio di GFs contenuti negli α -granuli: PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, bFGF, IGF-1



Condizionamento del microambiente cellulare in senso pro-rigenerativo: aumento della neoangiogenesi e della proliferazione cellulare

PRP THERAPY PROCESS

STEP 1



Collecting Blood

A small amount of blood (30-60ml) is drawn from the patient's arm.

STEP 2



Separating Platelets

The blood goes for a "spin" in a centrifuge separating the platelets from the rest of the blood.

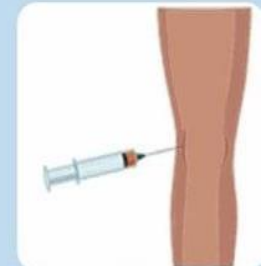
STEP 3



Platelet-Rich Plasma

The patient's own platelet-rich plasma is now extracted from the test tube.

STEP 4



Return PRP to the Patient

The plasma is injected into the injured area or inflamed tissue.

PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP)

I leucociti possono contribuire alla modulazione immunitaria e alla riparazione e rigenerazione dei tessuti → preparati PRP contenenti **leucociti**

Classificazione del PRP in:

- fibrina pura ricca di piastrine (P-PRF)
- PRP ricca di leucociti (LR-PRP)
- PRP povera di leucociti (LP-PRP)

UTILIZZI DEL PRP NEL WOUND CARE

- Alcune ulcere croniche specie in quelle bloccate in fase infiammatoria
- Combinazione Platelet Rich Lipotransfert (PRL): lipoaspirato purificato + PRP → aumento potere rigenerativo

LEGISLAZIONE

D.lgs 20/12/2007, n° 261: Disposizioni relative alle norme di qualità, sicurezza, raccolta, lavorazione, conservazione e distribuzione degli emocomponenti

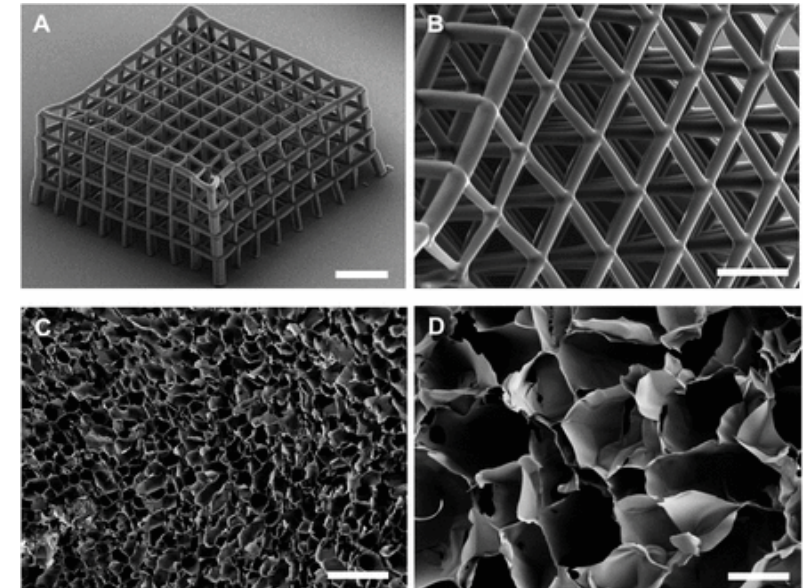
- Preparazione in laboratori ospedalieri certificati ed accreditati
- Medici di laboratorio spesso essenziali anche nella fase di somministrazione in quanto responsabili della preparazione
- Solo minime quantità commercializzabili

* Everts, P.; Onishi, K.; Jayaram, P.; Lana, J.F.; Mautner, K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>

SCAFFOLD

STRUTTURE TRIDIMENSIONALI BIOLOGICHE E/O SINTETICHE

- BIOCOMPATILI
- BIODEGRADABILI (durata)
- SIMILI ALLA MATRICE EXTRACELLULARE
- STIMOLANO LA PROLIFERAZIONE CELLULARE (Porosità e cross-linkaggio)



EDITORIALE

Gare di appalto per le matrici acellulari dermiche: proposta per l'individuazione di score di qualità

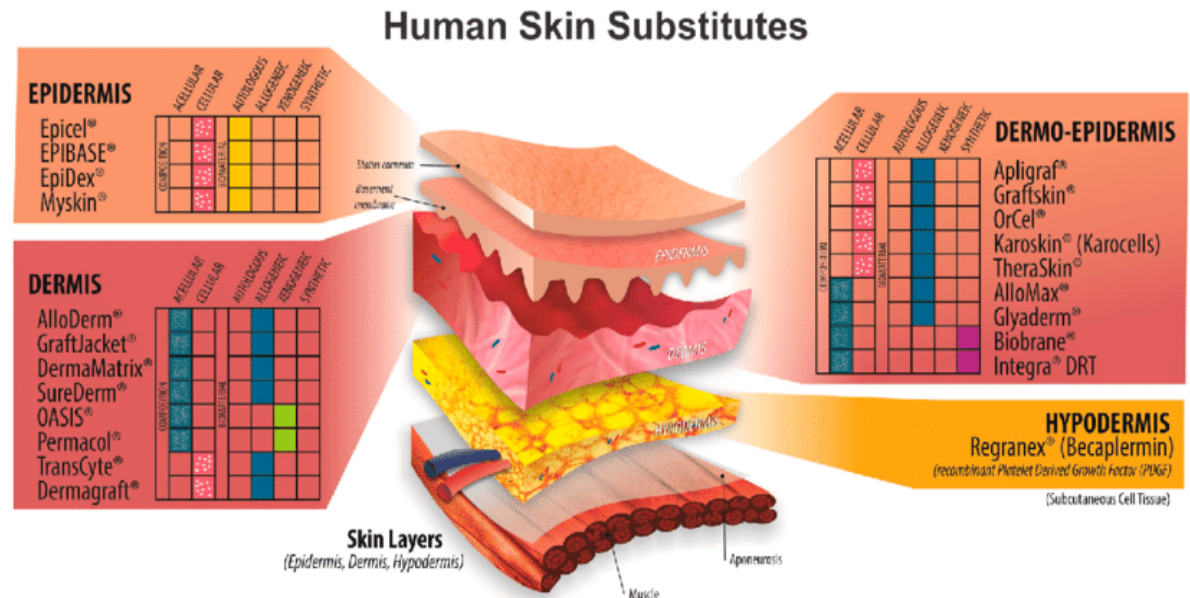
Cristina Magnoni,¹ Fernando Campitiello,² Giovanni Papa,³ Alessandro Scalise,⁴ Corrado Durante,⁵ Francesco Petrella⁶

MATRICI CUTANEE

Materiali di copertura delle ferite cutanee categorizzati in base al tessuto che sostituiscono

CLASSIFICAZIONE in base a:

- **Materiale:** biologici, sintetici e biosintetici
- **Cellularità:** acellulari/cellulari
- **Bioinduttori:** stimolatori del derma ospite
- **Bioconduttori:** sostituti dermici
- **Numero strati:** Monolayer, Bilayer
- **Tempo copertura:** temporanei, permanenti



BIOINDUTTORI

- Solitamente temporanei
- Stimolazione del letto della ferita dell'ospite
- Composti anche da molecole attive (acido ialuronico)
- Velocità d'azione
- Tessuto di granulazione







SOSTITUTI DERMICI

- Spesso permanenti
- Attraverso bioconduzione cellulare
- Ricostituzione di neoderma
- Guarigione primaria funzionale



Article

Differential Capability of Clinically Employed Dermal Regeneration Scaffolds to Support Vascularization for Tissue Bioengineering

Chiara Agostinis ¹, Mariagiulia Spazzapan ², Roman Vuerich ^{2,3}, Andrea Balduit ^{2,*}, Chiara Stocco ⁴, Alessandro Mangogna ¹, Giuseppe Ricci ^{1,4}, Giovanni Papa ⁴, Serena Zacchigna ^{3,4} and Roberta Bulla ²



@EWMAWOUND

EWMA2023.ORG



OTHER COLLABORATORS



CELLULE NEL WOUND HEALING

CELLULE SOMATICHE

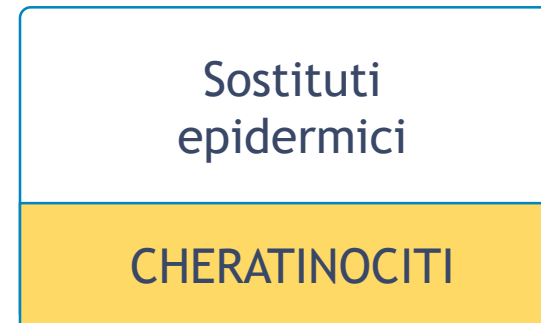
- Cellule che hanno già completato il loro processo differenziativo

CELLULE STAMINALI

- Capaci di riprodursi mantenendosi indifferenziate
- Capaci di dare origine a cellule differenziate
 - Classificate in:
 - Totipotenti: si possono differenziare in tutti i tipi di tessuti
 - Pluripotenti: staminali embrionali, si possono differenziare in tessuti della stessa origine
 - Multipotenti: staminali adulte, si possono differenziare in più tipi cellulari dello stesso tessuto
 - Unipotenti: staminali adulte, si possono differenziare in un solo tipo cellulare

CELLULE **SOMATICHE** NEL WOUND HEALING: SOSTITUTI DERMO-EPIDERMICI CELLULARIZZATI

- CELLULE AUTOLOGHE: donatore e ricevente coincidono
- CELLULE ETEROLOGHE: donatore diverso da ricevente
→ Potere immunogenico

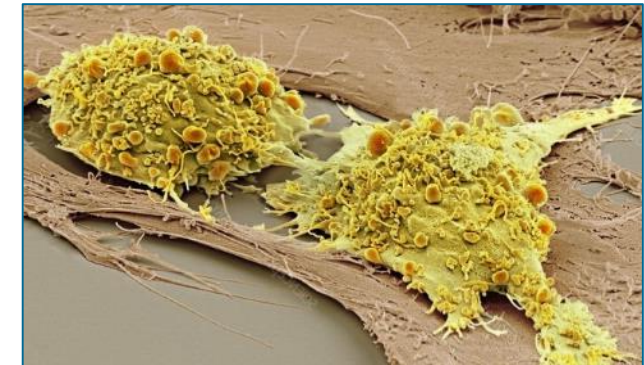


* Piaggese A, Lächli S, Bassetto F et al. EWMA document: advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies J Wound Care, 2018; 27(6), Suppl 6

CELLULE STAMINALI NEL WOUND HEALING

Cellule caratterizzate dalla capacità di auto-rinnovarsi e di generare linee cellulari differenziate

CELLULE STAMINALI	DERIVAZIONE	UTILIZZO
EMBRIONALI (ESCs)	Massa cellulare interna della blastocisti pre-impianto	Limitato per problemi etici
ADULTE → MESENCHIMALI (MSCs)	<ul style="list-style-type: none"> Tessuto adiposo (ADSCs) Midollo osseo (BMSCs) Cordone ombelicale umano (hUCMSCs) 	Più utilizzate per minori preoccupazioni etiche relative al loro approvvigionamento e utilizzo
PLURIPOTENTI INDOTTE (iPSCs)	<ul style="list-style-type: none"> Fibroblasti 	Possono propagarsi indefinitamente e differenziarsi in qualsiasi tipo di cellula. Bypassano la necessità di utilizzare embrioni per ottenere cellule totipotenti



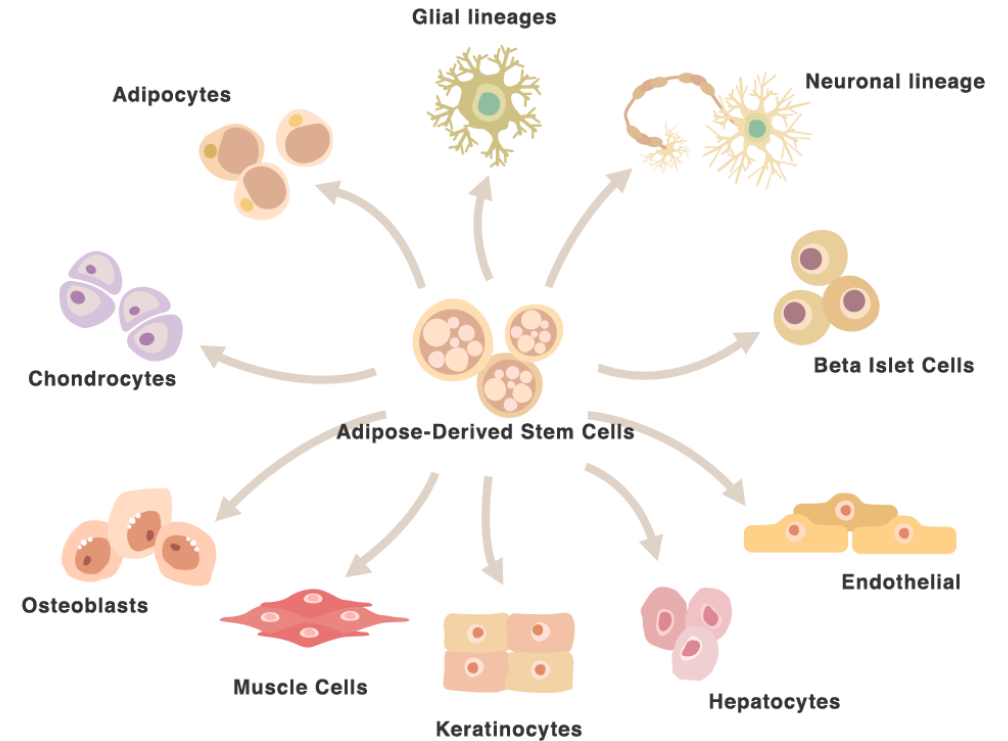
* Ayavoo T, Murugesan K, Gnanasekaran A. Roles and mechanisms of stem cell in wound healing. Stem Cell Investig. 2021 Mar 2;8:4. doi: 10.21037/sci-2020-027. PMID: 33829056; PMCID: PMC8022285

ADSCs: ADIPOSE DERIVED STEM CELLS

Cellule staminali mesenchimali estratte dalla frazione vasculostromale del tessuto adiposo

In grado di secernere un ricco secretoma:

- **Fattori di crescita:** microambiente ottimale per proliferazione, differenziazione, migrazione cellulare, neoangiogenesi, inibizione apoptosi
- **Citochine antiinfiammatorie:** attività immunomodulatoria

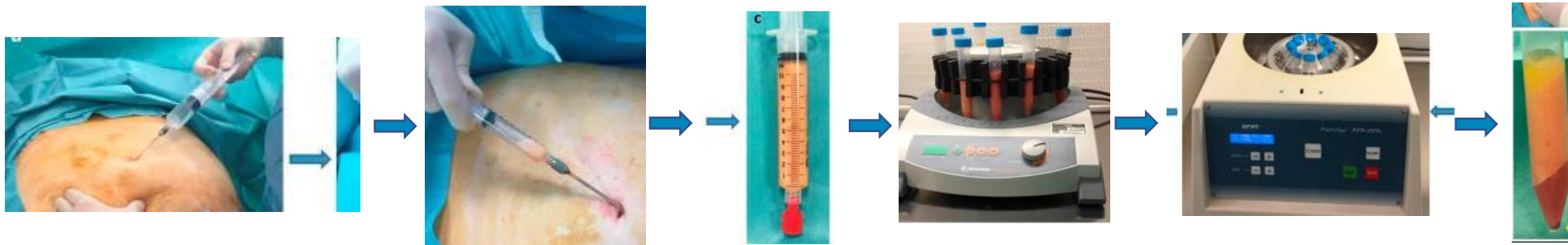


* Czerwiec, K.; Zawrzykraj, M.; Deptuła, Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Basic Research and Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3888. <https://doi.org/10.3390/ijms24043888>

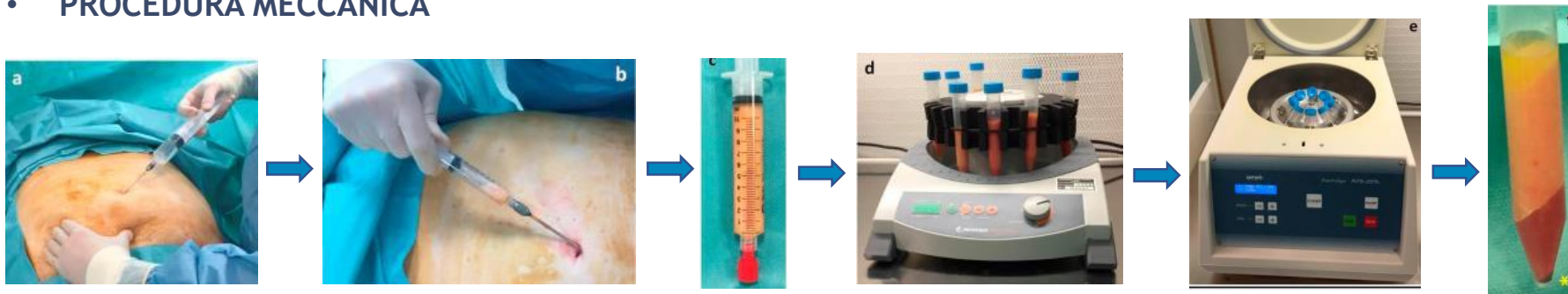
FRAZIONE VASCULOSTROMALE (SVF): popolazione eterogenea di cellule staminali mesenchimali, preadipociti, cellule endoteliali, periciti, cellule infiammatorie

TECNICHE PER ISOLARE LE ADSCs

- PROCEDURA MECCANICA + ENZIMATICA (collagenasi)



- PROCEDURA MECCANICA



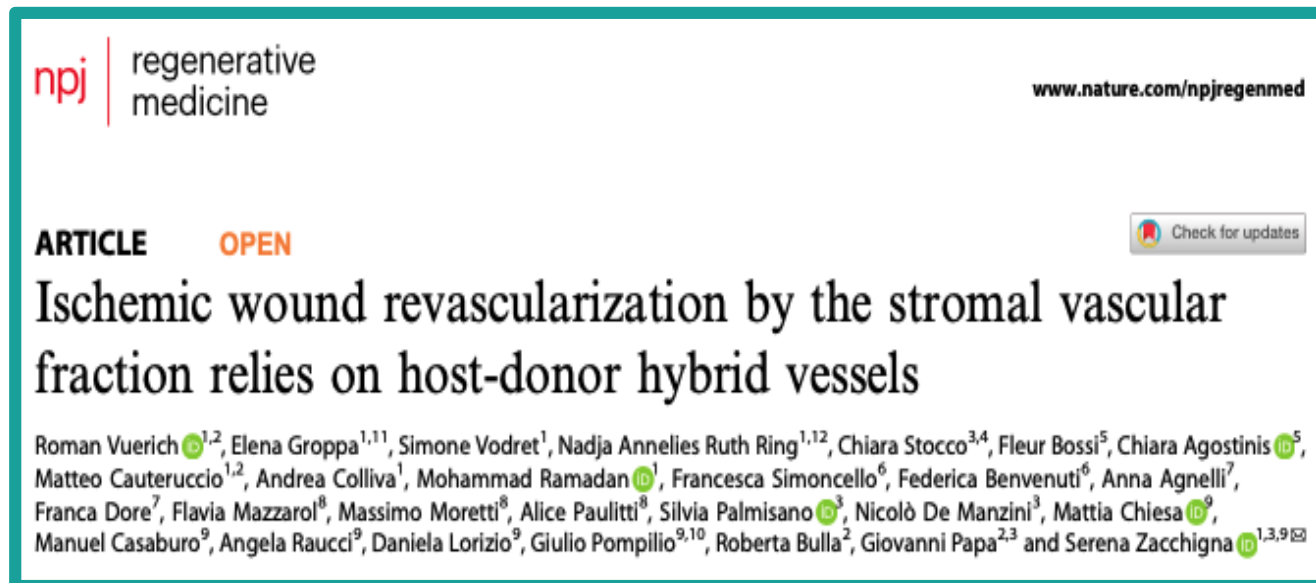
DISEGNO DELLO STUDIO

Modello: Ferita ischemica

Campione di studio: topi transgenici in cui tramite proteine di membrana fluorescenti è stato possibile seguire il destino di **cellule esogene ed endogene**

Obiettivo: Studiare il ruolo della frazione vasculo-stromale con modello topo-topo e uomo-topo nella guarigione delle ferite

Metodi: iniezione ed espansione di SVF di topo e di SVF umana nel tessuto sottocutaneo perilesionale e nel sostituto dermico INTEGRA



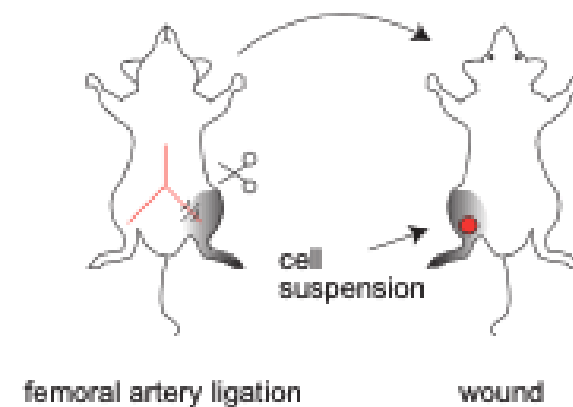
npj | regenerative medicine

www.nature.com/npjregenmed

ARTICLE OPEN Check for updates

Ischemic wound revascularization by the stromal vascular fraction relies on host-donor hybrid vessels

Roman Vuerich^{1,2}, Elena Groppa^{1,11}, Simone Vodret¹, Nadja Annelies Ruth Ring^{1,12}, Chiara Stocco^{3,4}, Fleur Bossi⁵, Chiara Agostinis^{1b,5}, Matteo Cauteruccio^{1,2}, Andrea Colliva¹, Mohammad Ramadan^{1b}, Francesca Simoncello⁶, Federica Benvenuti⁶, Anna Agnelli⁷, Franca Dore⁷, Flavia Mazzarol⁸, Massimo Moretti⁸, Alice Paulitti⁸, Silvia Palmisano^{1b,3}, Nicolò De Manzini³, Mattia Chiesa^{1b,9}, Manuel Casaburo⁹, Angela Raucci⁹, Daniela Lorizio⁹, Giulio Pompilio^{9,10}, Roberta Bulla², Giovanni Papa^{2,3} and Serena Zacchigna^{1b,3,9}



RISULTATI

- Cellule **endoteliali** e i **periciti** della SVF umana hanno un **RUOLO DIRETTO** nella formazione di nuovi vasi colonizzanti lo scaffold
- Cellule **progenitrici fibro-adipose** della SVF mediante secrezione paracrina stimolano l'espansione della vascolarizzazione del tessuto ospite che si espande nello scaffold
- Le cellule della SVF hanno contribuito alla **formazione di linfatici**
- Le cellule della SVF ottenute da **pazienti diabetici** mantengono la capacità neoangiogenetica quando trapiantate in una lesione ischemica

COMPARSA NELLO
SCAFFOLD
DI VASI IBRIDI
DONATORE-OSPITE

CONCLUSIONI

- Definire meglio il complesso problema delle ulcere non-healing indicazione della medicina rigenerativa
- L'utilizzo di un singolo elemento della triade dell'ingegneria tissutale è probabilmente un approccio limitato
- La medicina rigenerativa **induttiva** è strettamente **dipendente dall'ospite** e nell'ulcera cronica il processo di guarigione non è sempre facilmente riattivabile
- La combinazione di più elementi della medicina rigenerativa di tipo **sostitutivo** potrebbe essere invece **l'approccio più efficace**
- L'azione della SVF nel wound healing è dovuta alla sua capacità neoangiogenetica
- Neoangiogenesi essenziale nella guarigione delle ulcere croniche in quanto la cute è un organo e non un tessuto

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



[EWMA2023.ORG](https://ewma2023.org)



OTHER COLLABORATORS

