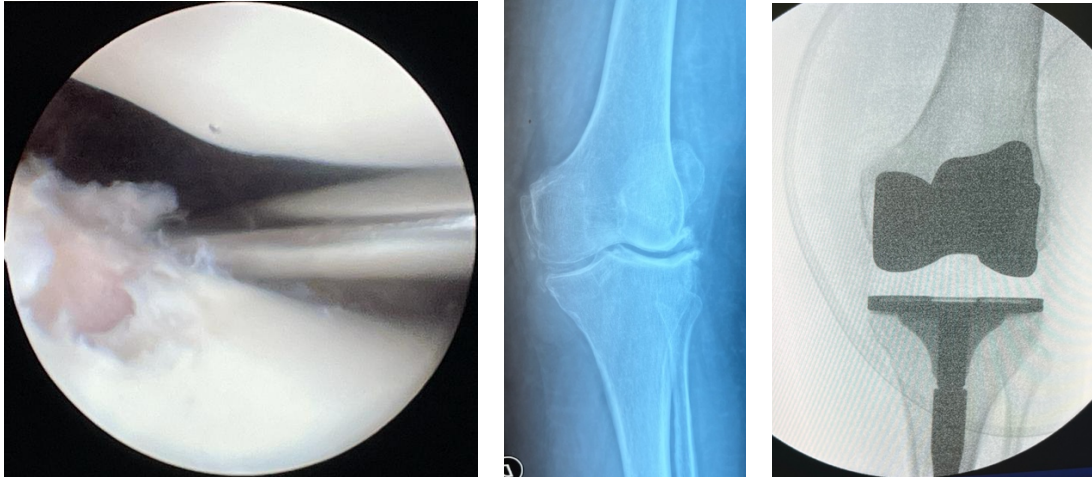


Cellule mesenchimali nuova frontiera nel trattamento dell'osteoartrosi



L'artrosi è una delle malattie muscoloscheletriche più comuni, caratterizzata dalla degenerazione della cartilagine come conseguenza di una reazione infiammatoria cellulare con disgregazione della matrice extracellulare osteocondrale.

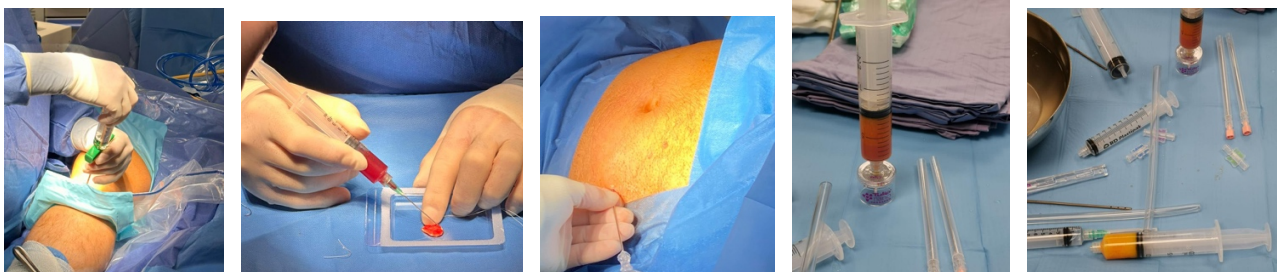
Il trattamento che ne consegue spesso è la chirurgia protesica.

Varie terapie cellulari sono state recentemente sviluppate tramite la somministrazione di cellule staminali (MSC) che hanno capacità rigenerativa, differenziativa e di ringiovanimento.

Le Cellule Mesenchimali per fare ciò devono prima differenziarsi nell'ambiente in cui vengono a trovarsi

Queste funzioni sono influenzate dalla matrice extracellulare dell'ambiente in cui vengono a trovarsi devono avere per così dire il "priming condrogenico" che influenza geneticamente le mesenchimali verso una differenziazione in condrociti (cellule produttrici della cartilagine).

I serbatoi di cellule mesenchimali sono diversi ma per praticità in ambito soprattutto ortopedico vengono utilizzate due sorgenti: midollo osseo e tessuto adiposo.



L'estrazione cellulare è molto semplice:

- prelievo di cellule midollari: con un ago robusto, perfora l'osso dov'è meno spesso perché spugnoso quindi l'ala iliaca o la parte prossimale della tibia tre dita sotto l'articolazione del ginocchio. Con una siringa aspiriamo il sangue midollare che

viene poi centrifugato per separare la parte liquida dalla parte cellulare che contiene anche le mesenchimali

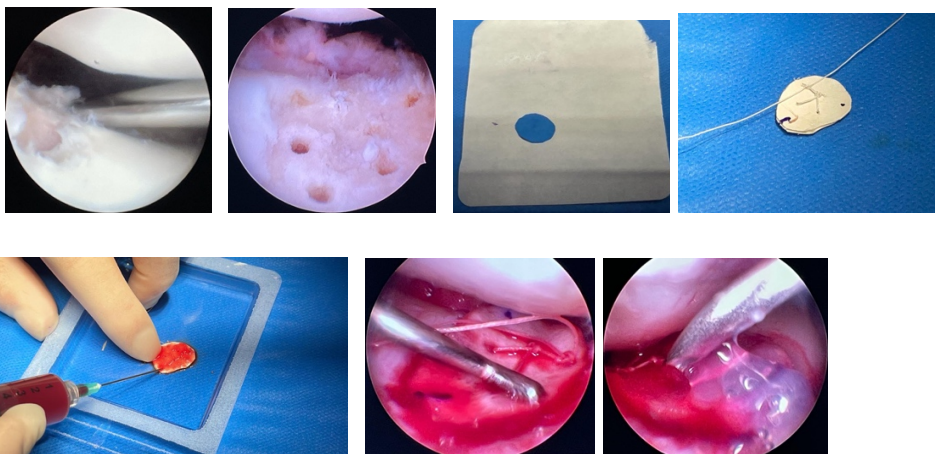
- prelievo delle mesenchimali dal grasso: mediante liposuzione dall'addome o dai glutei si preleva il tessuto adiposo poi spinto attraverso filtri di dimensione sempre più piccoli che ne permettono di frazionarlo. Si lascia decantare per separare la parte oleosa che viene eliminata conservando quindi la parte cellulare ricca di mesenchimali che possiamo iniettare.

Come si usano le cellule mesenchimali?

Normalmente eseguiamo in artroscopia una toilette della lesione cartilaginea rinviviamo l'osso subcondrale, trattiamo le lesioni meniscali ed al termine eseguiamo l'infiltrazione articolare di cellule.

Per lesioni cartilaginee profonde e circoscritte possiamo migliorare l'azione delle cellule creando un tessuto ingegnerizzato quindi una membrana di collagene o acido ialuronico su cui eseguiamo una semina di cellule, questo tessuto per via artroscopica lo applichiamo direttamente a colmare il difetto cartilagineo fissandolo con una colla particolare di fibrina.

Oltra alternativa può essere un prelievo di cellule e l'iniezione articolare senza eseguire il trattamento artroscopico.



Come agiscono le cellule mesenchimali?

Il meccanismo d'azione delle cellule mesenchimali è alquanto, complesso e l'attenzione si sta concentrando su quanto succede molecularmente nello spazio extracellulare.

Organi e apparati sono strettamente interconnessi da piccole particelle rilasciate dalle cellule: "Le microvescicole" che contengono una grande varietà di molecole, incluse le proteine, i lipidi e gli acidi nucleici (RNA e DNA) e vengono trasportate dal sangue per agire anche a distanza su cellule bersaglio.

Le vescicole extracellulari sono un termine collettivo, hanno dimensioni comprese fra 500 micron e 30 nanometri e vengono prodotte in varie occasioni:

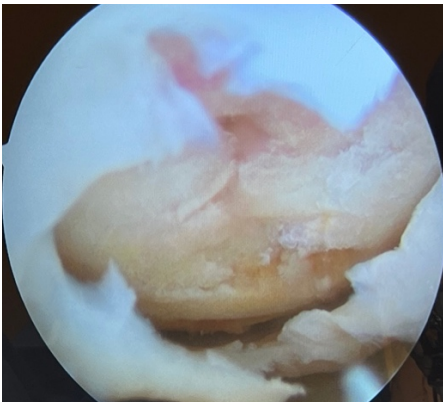
- dalla membrana cellulare
- dalla morte cellulare che libera materiali poi riciclati dalle stesse cellule per la loro sopravvivenza
- dall'**autofagia** (Nobel per la Medicina 2016 dedicato all'autofagia Yoshinori Ohsumi) attraverso la quale le cellule si rinnovano ed eliminano le componenti non più funzionanti, mangiano cioè pezzi di se stesse. Durante questo processo, si creano vescicole chiamate autofagosomi che raccolgono e digeriscono le componenti cellulari indesiderate. Questo meccanismo permette la pulizia della cellula e il sostentamento in situazioni difficili.

Il Digiuno è purificante in quanto costringe la cellula ad attivare tale meccanismo per procurarsi elementi da componenti inutili e addirittura dannosi.

Gli esosomi sono le vescicole extracellulari più piccole prodotte dalla plasmamembrana cellulare a cui è stato riconosciuto un ruolo importante o meglio fondamentale nel processo di omeostasi cartilaginea inibendo le citochine infiammatorie favorendo tutti i processi rigenerativi e ricostruttivi della cartilagine tanto che potrebbero essere utilizzati come agenti terapeutici alternativi per il trattamento dell'OA.

Gli esosomi possono essere manipolati per trasportare carichi esogeni come geni o proteine d'interesse terapeutico, conferire attributi multifunzionali e migliorare ulteriormente il potenziale rigenerativo nei tessuti.

In conclusione: le terapie cellulari sono considerate la migliore strategia terapeutica per il trattamento a lungo termine delle malattie della cartilagine articolare. Il meccanismo della terapia con le cellule staminali si basa sulla secrezione paracrina di vescicole extracellulari. Le vescicole extracellulari e in particolare gli esosomi, rappresentano nuovi approcci terapeutici per il trattamento delle lesioni cartilaginee e dell'OA.



Prossima frontiera? Gli esosomi possono essere un potenziale agente terapeutico, per il trattamento delle patologie degenerative legate all'età, anche in assenza di cellule.

2018 May;24(9-10):761-774.

doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0235. Epub 2017 Nov 30.

Articular Cartilage Repair with Mesenchymal Stem Cells After Chondrogenic Priming: A Pilot Study [Troy D Bornes](#)¹, [Adetola B Adesida](#)¹, [Nadr M Jomha](#)¹

Pharm Res. 2011 Jun;28(6):1395-405.

doi: 10.1007/s11095-011-0445-2. Epub 2011 Apr 15.

Chondrogenic priming adipose-mesenchymal stem cells for cartilage tissue regeneration

[Nathaniel S Hwang](#)¹, [Sung Gap Im](#), [Patrick B Wu](#), [David A Bichara](#), [Xing Zhao](#), [Mark A Randolph](#), [Robert Langer](#), [Daniel G Anderson](#)

2010;20(3):145-58.

doi: 10.3233/BME-2010-0626.

Chondrogenic potential of bone marrow- and adipose tissue-derived adult human mesenchymal stem cells

[M C Ronzière](#)¹, [E Perrier](#), [F Mallein-Gerin](#), [Anne-Marie Freyria](#)

2021 Dec;13(1_suppl):1572S-1585S.

doi: 10.1177/1947603520962567. Epub 2020 Oct 5.

Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Potential Therapeutic Avenue in Knee Osteoarthritis

[Madhan Jeyaraman](#)¹, [Sathish Muthu](#)², [Arun Gulati](#)³, [Naveen Jeyaraman](#)⁴, [Prajwal G S](#)⁵, [Rashmi Jain](#)⁶

2019 Jun;206:87-100.

doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.03.022. Epub 2019 Mar 20.
miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis
[Jiangyi Wu](#)¹, [Liang Kuang](#)², [Cheng Chen](#)¹, [Junjun Yang](#)¹, [Wei-Nan Zeng](#)¹, [Tao Li](#)¹, [Hao Chen](#)¹, [Shu Huang](#)³, [Zhenlan Fu](#)¹, [Jiamiao Li](#)³, [Renfeng Liu](#)³, [Zhenhong Ni](#)⁴, [Lin Chen](#)⁵, [Liu Yang](#)

2023 Feb 20;9(2):690.
doi: 10.18063/ijb.690. eCollection 2023.
Bioprinting of exosomes: Prospects and challenges for clinical applications
[Shivaram Selvam](#)¹, [Ben Thomas Midhun](#)¹, [Tuhin Bhowmick](#)¹, [Arun Chandru](#)¹
Mater Today Bio

2022 Dec 21;18:100522.
doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100522. eCollection 2023 Feb.
Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration
[Yikun Ju](#)¹, [Yue Hu](#)², [Pu Yang](#)¹, [Xiaoyan Xie](#)³, [Bairong Fang](#)¹

2021;1326:73-93.
doi: 10.1007/5584_2021_625.
Cartilage Repair by Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Preclinical and Clinical Trial Update and Perspectives
[Leila Taghiyar](#)¹, [Shahrbano Jahangir](#)^{#1}, [Mojtaba Khozaei Ravari](#)^{#1}, [Mohammad Amin Shamekhi](#)², [Mohamadreza Baghaban Eslaminejad](#)³

2020 Dec;15(12):e2000082.
doi: 10.1002/biot.202000082. Epub 2020 Jul 13.
Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Effective Cartilage Tissue Repair and Treatment of Osteoarthritis
[Young Guk Kim](#)¹, [Jonghoon Choi](#)², [Kyobum Kim](#)¹