

## La Terapia Rigenerativa con le Cellule Mononucleate Autologhe da semplice prelievo per il Trattamento del Piede Diabetico e delle Lesioni Cutanee Ischemiche dell'Arto Inferiore.

Nella patologia vascolare arteriosa aterosclerotica ed in particolare nel piede diabetico ischemico (poco ossigenato), le ulcere, ed in generale le lesioni cutanee, insorgono a causa di una vascolarizzazione deficitaria dovuta alla malattia stessa e ad altri fattori di rischio associati come l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia ed il fumo. I casi sono sempre in crescita in quanto tali patologie, come il Diabete Mellito, sono in continua espansione. Le lesioni ischemiche del piede, come nel piede diabetico, spesso sono invalidanti o determinano una riduzione più o meno rilevante della qualità di vita del paziente. Inoltre, la risposta agli interventi di recupero varia a seconda della gravità del problema, del danno anatomico e dell'età del paziente. La domanda nasce però da un'esigenza comune: è possibile, nei diversi casi, accelerare il processo di rigenerazione tissutale e favorire un recupero funzionale riducendo la lesione ischemica, il logoramento, l'intervento chirurgico? La risposta è sì: attraverso una nuova metodica, che si basa su solidi presupposti e una già consistente letteratura medica internazionale, il trattamento rigenerativo dei tessuti molli ha fatto registrare risultati più che lusinghieri. "Si tratta di impiantare cellule mononucleate autologhe del sangue periferico, appartenenti quindi al paziente stesso – spiega il Dott. Christian Baraldi, specialista in Cardiochirurgia ed esperto in chirurgia vascolare ed endovascolare – mediante una tecnica all'avanguardia che sposa le metodiche più sofisticate alla semplicità del trattamento".



“Al paziente viene prelevato del sangue periferico dal quale, mediante un sistema che non permette al sangue di entrare mai a contatto con l'esterno, vengono filtrate e concentrate le cellule mononucleate (Monociti e Linfociti, ossia cellule del sistema immunitario). Tale concentrato cellulare viene quindi iniettato nella sede prescelta. I Monociti, una volta impiantati, si differenzieranno in Macrofagi”.

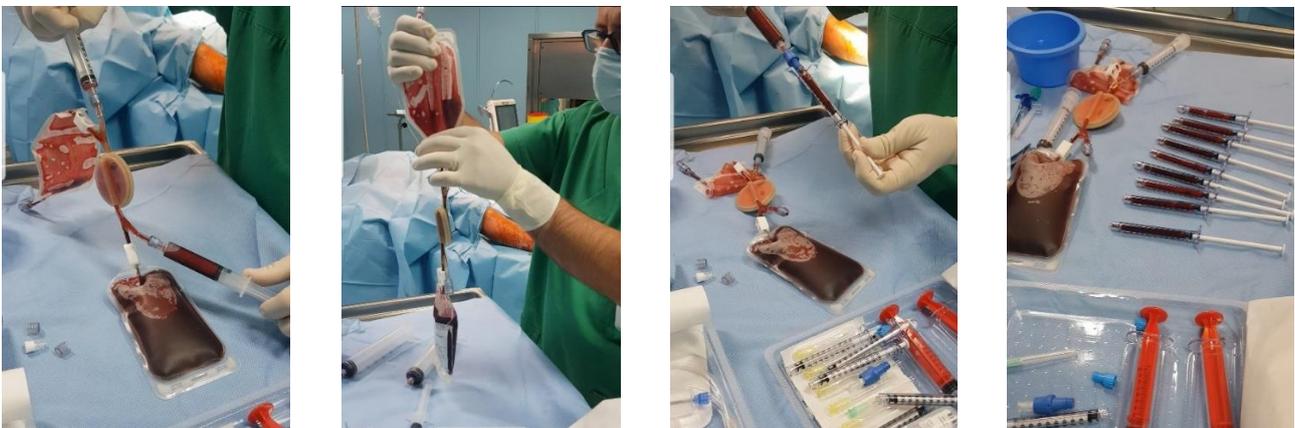
I macrofagi – gli “spazzini” del sistema immunitario – hanno in realtà un ruolo fondamentale nel processo di rigenerazione tissutale: quando si forma una lesione ischemica, entrano in gioco mediatori chimici e cellule. Vengono infatti attivate popolazioni di macrofagi, in un primo momento macrofagi M1, che inizialmente stimolano il processo infiammatorio (reazione all'evento nocivo), potenziando però al tempo stesso la risposta dell'organismo all'insulto e favorendo l'attivazione di macrofagi M2. Questi ultimi spengono il processo

infiammatorio, lo modulano e favoriscono la trasformazione delle cellule mesenchimali (progenitrici-staminali), residenti nel tessuto, che arrivano nel sito della “battaglia”, con conseguente avvio di un corretto ed efficace processo di Rigenerazione Fisiologica, da cui il termine della procedura di “Terapia Rigenerativa”.

Chiarisce il **Dott. Christian Baraldi**: *“Le mesenchimali sono cellule staminali indifferenziate pluripotenti, che possono andare incontro a vari destini: rimanere tali o differenziarsi nelle cellule di tessuti diversi, favorendo così la rigenerazione tessutale. A monte dell’azione delle cellule staminali sta dunque l’attività dei macrofagi, che modulano, governano, attivano, pilotano tutto il processo che porta la cellula di tipo mesenchimale indifferenziata alla cellula propria del tessuto rigenerato, favorendo la neovascolarizzazione”*.

Il Dott. Christian Baraldi affida a delle immagini la spiegazione dell’intero processo, che segue i passaggi propri dell’organismo: “Con tale metodica abbiamo impiantato le cellule mononucleate – dice – e così il processo di rigenerazione sarà più stabile e duraturo. L’impianto di cellule mononucleate autologhe del sangue periferico è il futuro che sta arrivando: numerosi e relativamente recenti studi in Letteratura Internazionale (anni 2000) sostengono la validità assoluta della tecnica, che non altera, e anzi favorisce, i processi naturali di guarigione/rigenerazione”. Quando può essere utilizzata? “I tessuti che si possono rigenerare sono molteplici, tra cui quello vascolare e dermo-epidermico. Come detto, si può ricorrere all’impianto delle cellule mononucleate autologhe da sangue periferico nelle ischemie critiche degli arti inferiori e nel piede diabetico”.

*“In pratica – descrive il Dottor Baraldi – è come se mettessimo un “turbo” nel sistema di rigenerazione tessutale, ottimizzando qualità e quantità del processo.* Le controindicazioni costituiscono un elenco limitato: no alla procedura in caso di patologie tumorali. Non esistono teorici limiti di età.



Studi recenti (pubblicati su Nature Medicine Stuart J Forbes e Nadia Rosenthal) – afferma il Dott. Baraldi - hanno evidenziato un nuovo ed inaspettato ruolo delle cellule del sistema immunitario in grado di promuovere la guarigione rendendo favorevole la rigenerazione di un tessuto lesa con un micro-ambiente inizialmente sfavorevole, quale quello ischemico (povero di ossigeno).

Le cellule mononucleate da sangue periferico, indicate nella letteratura scientifica come PB-MNC (Peripheral Blood Mononuclear Cells, costituite dalla popolazione dei monociti/macrofagi e dei linfociti), rappresentano – sottolinea il Dott. Baraldi - un concentrato cellulare autologo ad alta capacità angiogenica e rigenerativa ad oggi utilizzato nel trattamento di pazienti con ischemia critica dell’arto non rivascolarizzabili, o sottoposti a rivascolarizzazione efficace ma con lesioni ulcerative cutanee ed in generale nel trattamento del piede diabetico.

“E’ noto da tempo che nel paziente con patologie ostruttive delle arterie fisiologicamente si verificano due diverse forme di vascolarizzazione compensatorie: l’angiogenesi e l’arteriogenesi.

Per angiogenesi si intende lo sviluppo di un nuovo circolo capillare a partire da capillari pre-esistenti in risposta all’ipossia tissutale (carenza di ossigeno) locale ed è mediato dal rilascio di citochine (VEGF e altre citochine). L’arteriogenesi, al contrario, chiamata anche crescita di collaterali, è la trasformazione di arteriole pre-esistenti in arterie collaterali funzionali, in grado di compensare la riduzione di flusso, attraverso un significativo aumento del calibro del vaso.

Nell’arteriogenesi il diametro originale di una piccola arteriola può aumentare anche di 20 volte.

E’ stato anche riportato, oltre all’aumento dei monociti/macrofagi anche un aumento di linfociti (quindi delle PB-MNC totali, monociti e linfociti) attorno le nuove collaterali indicando un’importanza fondamentale di questa cellule nella crescita di nuovi vasi.”

Il meccanismo fisiologico di compensazione, di arteriogenesi, attraverso il reclutamento dei monociti e dei linfociti non è sufficiente in alcuni pazienti, come nel soggetto diabetico, probabilmente anche per lo scarso numero di cellule che raggiungono il tessuto ischemico stesso.

Particolarmente interessante – aggiunge il Dott. Baraldi - è la correlazione dimostrata in numerosi studi tra fattori di rischio dell’ischemia critica e basso numero di cellule mononucleate circolanti: in particolare questo meccanismo è compromesso nei pazienti diabetici, fumatori, con iperlipidemia nei quali la concentrazione delle cellule suddette misurata risulta fortemente diminuita.

Qui si evince il ruolo importante della terapia rigenerativa nell’apportare dall’esterno cellule mononucleate bypassando le arterie ostruite che ne impedirebbero l’arrivo nella sede ischemica/lesionata mediante l’uso di semplici siringhe.

Il Dott. Christian Baraldi è tra i pochi chirurghi in Italia ad effettuare in ambito vascolare, ed in particolare nell’ischemia d’arto e nel piede diabetico, la Terapia Rigenerativa, ottenendo risultati strabilianti in Calabria.



In conclusione possiamo dunque affermare, su indicazioni date da studi recenti, che:

- Il sistema immunitario ha un ruolo chiave e decisivo nella rigenerazione tessutale ed in particolare la popolazione dei monociti/macrofagi;
- Il sistema immunitario attraverso le mononucleate da sangue periferico (PBMNC) controlla e regola l'attività delle cellule staminali stesse;
- Una efficace terapia rigenerativa deve per prima cosa controllare l'infiammazione per creare il substrato ideale per i concentrati cellulari autologhi in quanto se un tessuto è infiammato la capacità rigenerativa delle cellule staminali mesenchimali (MSC) viene fortemente ridotta;
- La forte capacità anti-infiammatoria (inibizione NFκB, polarizzazione in M2) dei monociti/macrofagi ne fanno i candidati ideali per controllare in modo fisiologico l'infiammazione;
- Sia i monociti/macrofagi, sia i linfociti hanno una spiccata azione angiogenica e arteriogenica dimostrata in vitro, in vivo su modello animale e da numerosi trial clinici;
- L'attività angiogenica delle PBMNC viene aumentata dall' ipossia (< ossigenazione);
- L'attività angiogenica monocitaria è una funzione fisiologica: sono le cellule che formano le collaterali che si creano spontaneamente nel tessuto ischemico;
- Una eccessiva attivazione dei macrofagi residenti in M1 con scarsa polarizzazione in M2 è stata descritta in diverse situazioni patologiche quali lesioni non guarite, piede diabetico;
- Una efficace terapia cellulare rigenerativa deve avere la capacità di polarizzare in M2
- L'impianto di monociti presi dal circolo periferico polarizza i macrofagi infiammatori M1 in macrofagi rigenerativi M2 in lesioni non guarite dei pazienti diabetici.

Numerose evidenze scientifiche pubblicate in letteratura indicano l'impianto di MONONUCLEATE DA SANGUE PERIFERICO (monociti/macrofagi e linfociti) come tecnica non invasiva, ripetibile, sicura ed efficace.

I risultati sembrano eccellenti sulla base della mia esperienza – dice il Dr. Baraldi – e non solo. Le evidenze scientifiche sono tante e già da qualche anno indicano l'efficacia della metodica.

Due casi trattati:

Paziente 1





Paziente 2:

