

Cellule staminali e tessuto adiposo

Angela Faga

*Chirurgia Plastica, Università degli Studi di Pavia, I.R.C.C.S.
Fondazione "Maugeri", Pavia*

Nei tempi passati, il tessuto adiposo era la Cenerentola del corpo umano: imbarazzante spia degli eccessi alimentari per l'Uomo (e la Donna!) comune, banale struttura per l'Istologo, ostile presenza per il Chirurgo ("il grasso è il nemico del Chirurgo!"). I soli ruoli che gli erano attribuiti erano quelli di cuscinetto ammortizzatore e di riserva energetica (spesso eccessiva!).

Dalla metà degli anni '90 viene proposto un nuovo concetto di tessuto adiposo, considerato alla stregua di un vero e proprio organo multisede, con attività di tipo endocrino: il grasso si configura pertanto come importante elemento regolatore di funzioni vitali quali la termoregolazione, il metabolismo del glucosio, l'increzione di tutti gli ormoni surrenalici, corticali e midollari nonché di tutti gli ormoni liposolubili, il controllo neuroendocrino dell'appetito^{1,2,3}.

Ma la più grande rivalutazione del ruolo biologico del tessuto adiposo doveva arrivare proprio dall'esperienza di quei clinici, che ne praticavano la rimozione massiva, per lo più con finalità esclusivamente estetiche. Con lo sciolto pragmatico empirismo che ha spesso caratterizzato molte procedure innovative di chirurgia plastica, attorno alla metà degli anni '80, parallelamente alla sempre maggiore diffusione e il perfezionamento tecnico degli interventi di liposuzione, i chirurghi plastici di tutto il mondo avevano iniziato a manipolare e riutilizzare il tessuto adiposo rimosso: si ideò in quegli anni la pratica del *lipofilling*, consistente sostanzialmente nell'innesto di piccolissimi lobuli di tessuto adiposo ottenuti mediante aspirazione con un apposito ago-cannula e analogamente collocati nel sito ricevente mediante iniezione transcutanea; si tratta pertanto di una procedura abbastanza semplice, di modesto costo biologico.

Per il chirurgo plastico è sempre stata nozione indiscutibile che il tessuto adiposo, trasferito con la sua architettura tridimensionale intatta, non sopravvive all'innesto: infatti la povertà della sua rete

vascolare conduce inevitabilmente alla necrosi ischemica con colliquazione completa.

Per consentire la sua sopravvivenza usava quindi trasferirlo in associazione con il derma profondo, al quale è anatomicamente collegato, pur con l'alea di una parziale necrosi delle cellule adipose (circa 50%). Le indicazioni all'innesto dermoadiposo erano pertanto molto limitate e rappresentate da perdite di sostanza sottocutanea, che causassero un'importante alterazione del normale profilo di una regione.

Sorprendentemente il *lipofilling* si dimostrò molto più efficace del previsto, fornendo alle aree anatomiche trattate incrementi di volume sicuramente inferiore a quello innestato, ma stabile nel tempo. Per spiegare tale comportamento si ipotizzò una maggiore facilità all'attecchimento dei piccoli lobuli prelevati con l'aspirazione, rispetto alle grosse masse di tessuto prelevato chirurgicamente. Alle prime timide infiltrazioni finalizzate a sollevare una ruga o inturgidire le labbra si affiancarono presto altri impieghi del lipofilling, con la finalità di ricostruire o, per meglio dire, ristrutturare regioni anatomiche anche molto ampie: orbite scavate da un trauma, guance senili o colpite dal morbo di Romberg, il dorso delle mani, i genitali esterni, le cicatrici depresse. Il risultato a distanza dell'intervento non era soltanto l'incremento di volume ma anche il miglioramento del trofismo complessivo della cute e del sottocute⁴. Per ottimizzare l'attecchimento si idearono varie tecniche di processazione (es. lavaggio con soluzione fisiologica, centrifugazione, aggiunta di liquido di coltura), destinate ad eliminare detriti cellulari ed essudati, migliorare la vitalità cellulare e quindi consentire di programmare con buona approssimazione l'entità del risultato.

È storia del nostro nuovo secolo la spiegazione delle inaspettate capacità del tessuto adiposo innestato mediante lipofilling, capacità fino a pochi anni fa sostanziate solo dalla Evidence Based Medicine: il tessuto adiposo contiene cellule staminali multipotenti (AMSC = Adipose Mesenchymal Stem Cells), dotate di potenzialità rigenerative analoghe alle staminali estratte dal midollo osseo^{5, 6}; in 1cm³ di tessuto adiposo sono presenti almeno 25 cellule sicuramente staminali e, dopo espansione in vitro, da 1ml di lipoaspirato si possono ottenere 400.000 AMSC. In vitro, le AMSC si sono dimostrate capaci, a

seconda dello scaffold di sostegno, di differenziarsi in cellule ossee, cartilaginee, adipose, muscolari, tendinee, endoteliali, di Schwann, di tessuto mammario. Ne è pure stata dimostrata l'equivalenza con le staminali di origine midollare (BMSC). È interessante osservare come le AMSC possano vicariare le funzioni delle BMSC, pur essendo le due linee cellulari indipendenti, in quanto le une non migrano mai nel comparto delle altre ⁷. È quindi da ritenere che la tecnica del lipofilling consista in realtà nell'autoinnesto di cellule staminali mesenchimali, alle quali le cellule adipose fungono da nicchia.

Tali acquisizioni hanno incrementato straordinariamente le indicazioni all'impiego del lipofilling, che viene attualmente impiegato in vari Centri per trattare condizioni cliniche e sperimentali che necessitino di un extra-impulso rigenerativo e non solo in Chirurgia Plastica: radiodermiti, cicatrici ipotrofiche, lesioni nervose, ferite difficili, trapianti cutanei a vascolarizzazione incerta, costruzione di tessuti ingegnerizzati ^{8,9,10}.

Come per tutte le staminali, anche per le AMSC vi sono grandi prospettive di applicazione terapeutica, specie in considerazione della estrema facilità di approvvigionamento, anche se sono ancora da valutare i possibili indotti negativi, specie in ordine alle eventuali capacità oncogenetiche.

Bibliografia

- 1) Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382: 250-252.
- 2) Trayhurn P., Hoggard N., Rayner D.V. (2001) White adipose tissue as a secretory and endocrine organ: leptin and other secreted protein. In Klaus S (ed) *Adipose tissues*. Landes bioscience, Gerogetown, pp 158-182.
- 3) Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. (2003) Human adipocytes secrete mineralcorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14211-14216.

- 4) Coleman S.R. (2006) Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 118: 108s-120s.
- 5) Gronthos S., Dawn F.M., Ledy H.A. (2001) Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells. *J Cell Physiol* 189: 54-63.
- 6) Gimble J.M., Guilak F. (2003) Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization and differentiation potential. *Cytoh* 5: 362-369.
- 7) Schipper B.M., Marra K.G., Donnenberg A., Donnenberg V., Surti U., Zeevi A., Agha M., Rubin J.P. (2007) Adipose derived stem cells: can they be used to treat hematopoietic malignancies. *Plast Reconstr Surg* 120(suppl): 39.
- 8) Goessler U.R., Hormann K., Riedel F. (2005) Tissue engineering with adult stem cells in reconstructive surgery. *Int J Mol Med* 15: 889-905.
- 9) Nakagami H., Morishita R., Maeda K., Kikuchi Y. (2006) Adipose tissue-derived stromal cells as a novel option for regenerative cell therapy. *J Atheroscl Thromb* 13: 77-81.
- 10) Blanton M.W., Johnstone B.H., Hadad I., Mund J.A., Rogers P.I., March K.L., Eppley B.L. (2007). Vascularization during tissue injury repair is enhanced by topical treatment with adipose-derived stromal cells. *Plast Reconstr Surg* 120 (suppl): 11.