

The Physiological Medical Letter

Vol. XVI

March 2020

N° 1

AGGIORNAMENTI SUL FULL FACE REGENERATION

Maurizio Ceccarelli & Coll.

Premessa

L'utilizzazione della Medicina Rigenerativa in Medicina Fisiologica ed Estetica inizia nel 2001, quando il Prof. Victor J. Garcia dell'Università di Barcellona iniziò l'uso infiltrativo dei fattori di crescita piastrinici per rigenerare il derma del volto. Lavoro successivamente verificato sul piano istologico e pubblicato (*García J. Victor Giménez, González Nicolás Albandea J. Antonio, Tratamiento Del Envejecimiento Cutaneo Mediante Bioestimulación Con Factores De Crecimiento Autógenos, International Journal Of Cosmetic Medicine And Surgery Volume 7 - Numero 2 – 2005*).

Successivi studi hanno portato, nel 2010, alla stesura del Full Face Medical Rejuvenation (*Maurizio Ceccarelli, Victor J. Garcia, Il Medical Face Lifting: Rigenerazione dei Tessuti del Volto, Vol. I Gennaio 2010 N° 1*).

Nel 2015, Maurizio Ceccarelli pubblica la necessità di attivare le cellule staminali quiescenti, prima dello stimolo proliferativo e metabolico fatto dai fattori di crescita (*Barbara Gunnella, Maurizio Ceccarelli Aggiornamento Sul Protocollo Di Rigenerazione Della Cute Del Volto. Attivazione Delle Cellule Staminali Quiescenti, Vol. XI Settembre 2016 N° 2*), ampliando il protocollo e definendolo in tre fasi successive:

- Attivazione delle cellule staminali quiescenti
- Stimolo proliferativo e metabolico delle nuove cellule differenziate, con i fattori di crescita
- Ottimizzazione biologica del tessuto neoformato.

Si completa, così, l'attuale protocollo di rigenerazione dei tessuti consentendo, mediante la rigenerazione di tutti i tessuti del volto (cute, sottocute, muscolo e osso), un reale ringiovanimento del volto del paziente. Infatti, il compenso volumetrico perso per invecchiamento dei tessuti, non viene fatto con materiali eterologhi inerti, ma con tessuto biologico funzionale.

Full Face Regeneration

Il protocollo del Full Face Reperation viene eseguito in molti paesi del mondo, utilizzando i principi attivi descritti e messi a punto dal prof. Ceccarelli, in formulazioni sterili.

La limitazione d'uso di questi preparati è la mancanza di una certificazione ufficiale di Medical Device. Questo, per l'Italia e alcuni altri paesi, è una limitazione e molti medici non seguono questo protocollo biologico, mantenendo le vecchie abitudini d'uso con prodotti eterologhi.

Da ciò, recentemente, ci siamo interessati alla messa a punto di Formulazioni Galeniche che consentano, a tutti i medici, l'uso di questo protocollo. Infatti, il Preparato Galenico Magistrale è, a tutti gli effetti di legge, un medicinale iniettabile, preparato dal farmacista in farmacia, in base a una prescrizione medica magistrale, destinato a un determinato paziente.

Nella stesura di queste formulazioni, abbiamo variato le formulazioni del Prof. Ceccarelli, ottimizzandole.

Attivazione delle cellule staminali quiescenti

Studi recenti hanno evidenziato l'importanza del metabolismo glicidico nella differenziazione delle cellule staminali.

Fondamentale è la regolazione della concentrazione del lattato intracellulare, per evitare che la Lattico Deidrogenasi shunti il Piruvato dalla sua metabolizzazione mitocondriale, alla formazione del lattato.

Il metabolismo glicidico è, ovviamente importante per la formazione di ATP necessario al processo differenziativo. Ma, nella cellula staminale in differenziazione, è anche importante per l'attivazione del ciclo dei pentosi fosfati. Infatti, da questo si ottiene il ribosio necessario per la sintesi dell'RNAm (sintesi proteica) e la sintesi dell'NADPH che, attraverso l'attivazione delle sirtuine, ottimizza la differenziazione e il metabolismo cellulare.

L'attivazione delle cellule staminali quiescenti nei tessuti avviene in conseguenza di un piccolo danno. Questo è caratterizzato dalla liberazione di una piccola concentrazione di ROS, capace d'indurre la differenziazione cellulare.

Abbiamo preferito variare questa forma di attivazione per evitare un possibile eccesso di ROS in tessuti infiammati. È stato dimostrato che la segnalazione purinergica regola la differenziazione delle cellule staminali quiescenti (*Talita Glaser 1, Angélica Regina Cappellari, Micheli Mainardi Pillat, Isabele Cristiana Iser, Márcia Rosângela Wink, Ana Maria Oliveira Battastini, Henning Ulrich, Purinergic Signal, Perspectives of purinergic signaling in stem cell differentiation and tissue regeneration, 2012 Sep;8(3):523-37*).

L'adenosina trifosfato, rilasciato dalle cellule danneggiate, viene successivamente degradata ad adenosina. Alcuni sottotipi dei recettori P2 regolano la riparazione dei tessuti mediante lo stimolo alla differenziazione delle cellule staminali. Questi sottotipi sono attivati dall'adenosina.

Inoltre, i Fattori di Crescita Trasformanti Beta (TGF-beta) sono stati implicati nello sviluppo e nel mantenimento di vari organi, attivando la differenziazione delle cellule staminali, caratterizzate dalla capacità di auto-rinnovarsi e di generare cellule differenziate di un particolare tessuto.

Da quanto esposto, abbiamo formulato una Preparazione Galenica per l'Attivazione delle Cellule Staminali Quiescenti, basata su:

- Lattato di sodio, per compensare la carenza di lattato delle cellule staminali e facilitare il trasporto e la metabolizzazione Intra mitocondriale del Piruvato.
- Nicotinammide, quale precursore del NADPH, necessario allo stimolo delle sirtuine e alla differenziazione delle cellule staminali.
- Adenosina, per stimolare la differenziazione delle cellule staminali quiescenti, con l'attivazione dei recettori purinergici.
- TGF-beta per completare il processo differenziativo delle cellule staminali quiescenti, già iniziato dall'Adenosina.

Stimolo proliferativo e metabolico delle nuove cellule differenziate, con i fattori di crescita

Dovendo preparare delle Formulazioni Galeniche che devono contenere all'interno solo principi attivi già presenti nella farmacopea europea, siamo andati a scegliere, tra i fattori di crescita presenti in maggior quantità nel PRP, quelli che potevamo utilizzare.

Abbiamo selezionato:

- TGF-beta, è il fattore di crescita presente in maggior quantità nel plasma, dopo degranulazione piastrinica, la sua importanza per la differenziazione e per la proliferazione cellulare è già stata descritta;
- IGF-1, importante fattore di crescita presente normalmente nel plasma umano, sia ricco di piastrine che povero di queste. Svolge sia un'azione simile all'insulina, agendo sull'*Insulin Receptor Substrate 1*, recettore interno alla cellula, capace di attivare la sintesi proteica; sia, attraverso l'*SHC-transforming protein*, attivando i fattori di trascrizione nucleare;
- VEGF (*vascular endothelial growth factor*), fattore di crescita endoteliale che stimola la neovasiogenesi, migliorando la vascolarizzazione del tessuto neoformato.

Ottimizzazione biologica del tessuto neoformato

Completiamo il trattamento di rigenerazione ottimizzando lo stato biologico del tessuto neoformato e agendo sulla prevenzione dell'invecchiamento. Utilizziamo i seguenti principi attivi:

- Prolina, Glicina, Lisina, Glucosamina, quali precursori dei componenti della matrice tissutale;
- Bicarbonato di Sodio, quale tampone, per mantenere fluida la matrice tissutale;
- Cisteina, quale inibitore del sito attivo delle metalloproteinasi;
- Colina, quale precursore dell'acetilcolina, attivatore dei recettori colinergici cellulari;
- Glucosio e IGF-1, quali trofizzanti e anabolizzanti tissutali;
- Acido Ascorbico, come antiossidante, preventivo dell'invecchiamento ossidativo;
- S-Adenosilmetionina, metilante dei geni infiammatori, preventivo dell'invecchiamento infiammatorio.

Protocollo Applicativo

Le tre Preparazioni Galeniche vengono somministrate per via iniettiva, nei tessuti del volto da rigenerare, distanziate di 20-30 giorni l'una dall'altra, in cicli differenti sulla base della vita media delle cellule dei diversi tessuti.

Per la **cute**, vista la vita media del fibroblasto di due mesi e la permanenza del collagene reticolare per sei-otto mesi, il trattamento viene ripetuto ogni sei mesi. Si inietta a tappeto e per via intradermica, nelle zone da rigenerare, la Preparazione Galenica di Attivazione delle Cellule Staminali Quiescenti. Dopo 21 giorni, ottenuta la differenziazione delle cellule staminali cutanee in nuovi fibroblasti, iniettiamo, per via intradermica, la Preparazione Galenica con i Fattori di Crescita, per ottenere la proliferazione e l'attivazione metabolica delle cellule neoformate. Dopo 30 giorni, infiltriamo il derma con la Preparazione Galenica per l'Ottimizzazione Biologica del tessuto neoformato. Ripetiamo il trattamento 2 volte l'anno.

Per il **grasso**, vista la vita media dell'adipocita di sei-nove anni, il trattamento, raggiunta la volumetria fisiologica, viene ripetuto dopo circa sei anni. Si inietta a tappeto e per via sottocutanea, nelle zone da rigenerare, la Preparazione Galenica di Attivazione delle Cellule Staminali Quiescenti. Dopo 21 giorni, ottenuta la differenziazione delle cellule staminali in nuovi adipociti, iniettiamo, sottocute, la Preparazione Galenica con i Fattori di Crescita, per ottenere la proliferazione e l'attivazione metabolica delle cellule neoformate. Dopo 30 giorni, infiltriamo il grasso con la Preparazione Galenica per l'Ottimizzazione Biologica del tessuto neoformato. Se necessario, si stimola ulteriormente la crescita adipocitaria con una la Preparazione Galenica Lipogenetica (Soluzione Glucosata al 5% + IGF-1). Questa, viene ripetuta ogni 20-30 giorni e consente un'iniziale

ipertrofia adipocitaria, alla quale segue lo stimolo proliferativo e differenziativo delle cellule staminali con nuova iperplasia del tessuto. Ottenuta la normalizzazione volumetrica si sospende il trattamento fino a nuova necessità.

Per il **muscolo**, vista la vita media del miocita di dieci–quindici anni, il trattamento, raggiunta la volumetria richiesta, viene ripetuto dopo 10 anni. Si inietta a tappeto e per via intramuscolare, nelle zone da rigenerare, la Preparazione Galenica di Attivazione delle Cellule Staminali Quiescenti. Dopo 21 giorni, ottenuta la differenziazione delle cellule staminali in nuovi miociti, iniettiamo la Preparazione Galenica con i Fattori di Crescita, per ottenere la proliferazione e l'attivazione metabolica delle cellule neoformate. Dopo 30 giorni, infiltriamo il muscolo con la Preparazione Galenica per l'Ottimizzazione Biologica del tessuto neoformato. Se necessario, nelle ipotonie muscolari, stimoliamo la sintesi proteica del muscolo e la tonificazione dello stesso iniettando una soluzione di aminoacidi ramificati e di colina. Gli aminoacidi ramificati (BCAA) esaltano la sintesi proteica, perché attivano il segnale mTORC1, essenziale per l'anabolismo muscolare. La colina, quale precursore dell'acetilcolina, ottimizza la concentrazione di questo neurotrasmettitore, migliorando il tono muscolare. Inoltre, stimolando l'ossido d'azoto sintetasi, migliora l'irrorazione sanguigna muscolare, già attivata dal VEGF. Colina e BCAA vengono introdotti per via intramuscolare, una volta la settimana, per quattro volte. Il risultato si mantiene una volta al mese.

Per l'**osso**, vista la vita media dell'osteoblasto di 3 mesi, il trattamento viene ripetuto ogni tre-sei mesi, fino all'ottenimento del volume richiesto. Si inietta a tappeto, con ago perpendicolare a toccare il periostio, nelle zone da rigenerare, la Preparazione Galenica di Attivazione delle Cellule Staminali Quiescenti. Dopo 21 giorni, ottenuta la differenziazione delle cellule staminali in nuovi osteoblasti, iniettiamo Preparazione Galenica con i Fattori di Crescita, per ottenere la proliferazione e l'attivazione metabolica delle cellule neoformate. Dopo 30 giorni, infiltriamo, a toccare il periostio, la Preparazione Galenica per l'Ottimizzazione Biologica del tessuto neoformato. Ripetiamo il trattamento a distanza di 3 mesi, fino al risultato voluto.

Bibliografia

1. *Maurizio Ceccarelli, Barbara Gunnella, Aggiornamento Sul Protocollo Di Rigenerazione Della Cute Del Volto. Attivazione Delle Cellule Staminali Quiescenti, Vol. XI Settembre 2016 N° 2*
2. *Ceccarelli M, Garcia J.V., Stem Cell Enriched Fat Transfer, Advanced Techniques in Liposuction and Fat Transfer, Chapter 12, Edited by Nikolay Serdev, ISBN 978-953-307-668- 3, 240 pages 11.*
3. *Ceccarelli M, Garcia J.V., Stem Cell Enriched Fat Transfer, Biobridge Event 2008, 22 settembre 2008, Palais des Nations Unies, Genève*
4. *Dalton Hermans, Sanjivan Gautam, View ORCID ProfileJuan C. García-Cañaveras, Daniel Gromer, Suman Mitra, Rosanne Spolski, Peng Li, Stephen Christensen, Rosa Nguyen, Jian-Xin Lin, Jangsuk Oh, Ning Du, Sharon Veenbergen, Jessica Fioravanti, Risa Ebina-Shibuya, View ORCID ProfileChristopher Bleck, View ORCID ProfileLeonard M. Neckers, Joshua D. Rabinowitz, Luca Gattinoni, Lactate dehydrogenase inhibition synergizes with IL-21 to promote CD8+ T cell stemness and antitumor immunity, PNAS March 17, 2020 117 (11) 6047-6055;*
5. *Francesco Saverio Tedesco, Arianna Dellavalle, Jordi Diaz-Manera, Graziella Messina and Giulio Cossu, Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells, J Clin Invest. Volume 120, Issue 1 2010;120(1):11–19*
6. *García J. Victor Giménez, González Nicolás Albando J. Antonio, Tratamiento Del Envejecimiento Cutaneo Mediante Bioestimulación Con Factores De Crecimiento Autógenos, International Journal Of Cosmetic Medicine And Surgery Volume 7 - Numero 2 – 2005*

7. Maurizio Ceccarelli J. Víctor García *Full Face Regeneration: theoretical and practical protocol*, *The Physiologica Medical Letter* Vol.2 May 2010 N°1
8. Mishra PJ, Banerjee D. *Activation and differentiation of mesenchymal stem cells*. *Methods Mol Biol*. 2011; 717:245-53.
9. Ng Shyh-Chang and Huck-Hui Ng, *The metabolic programming of stem cells*, *Genes Dev*. 2017 Feb 15; 31(4): 336–346
10. Talita Glaser 1, Angélica Regina Cappellari, Micheli Mainardi Pillat, Isabele Cristiana Iser, Márcia Rosângela Wink, Ana Maria Oliveira Battastini, Henning Ulrich, *Purinergic Signal, Perspectives of purinergic signaling in stem cell differentiation and tissue regeneration*, 2012 Sep;8(3):523-37
11. Tetsuro Watabe & Kohei Miyazono, *Roles of TGF- β family signaling in stem cell renewal and differentiation*, *Cell Research* volume 19, pages103–115 (2009)
12. Zhuqing Qu-Petersen, Bridget Deasy, Ron Jankowski, Makato Ikezawa, James Cummins, Ryan Pruchnic, John Mytinger, Baohong Cao, Charley Gates, Anton Wernig, Johnny Huard, *Identification of a novel population of muscle stem cells in mice*, *JCB Home* » 2002 Archive » 28 May » 157 (5): 851