

The Physiological Medical Letter

Vol. VII

Maggio 2012

N° 2

AGGIORNAMENTO SUI TRATTAMENTI DI MIGLIORAMENTO ESTETICO DEL VOLTO

Maurizio Ceccarelli & Coll.

International Centre for Study and Research in Aesthetic and Physiological Medicine

Oggi, i trattamenti più innovativi di miglioramento estetico del volto sono:

- **Skin Biostimulation**
- **Skin Improve**
- **Skin Regeneration**
- **Skin Lift**
- **Face Toning**
- **Face Sculpture**

Analizziamoli per comprenderne l'indicazione e la tecnica d'uso.

Skin Biostimulation

Il nostro concetto di biostimolazione opera per un miglioramento delle funzioni della cute, al quale conseguirà anche un miglioramento dell'aspetto estetico.

Nella cute abbiamo un continuo rimaneggiamento dei componenti biologici. Le metalloproteinasi, enzimi normalmente presenti nel derma in fase inattiva, idrolizzano le macromolecole della matrice, degradandola. A questo processo si oppone l'attività sintetica del fibroblasto che le riforma. Noi dobbiamo regolare questo sistema, riducendo la degradazione e stimolando la sintesi, per migliorare lo stato biologico del derma.

Per questo dobbiamo attivare le funzioni anaboliche del fibroblasto. L'attivazione metabolica di questa cellula avviene stimolando i recettori CD44, recettori della tirosin-kinasi che attivano i processi di moltiplicazione cellulare e di sintesi metabolica. Sono i frammenti dei componenti della matrice, indice di degradazione di questa, che si legano ai recettori CD44 per attivare le funzioni fibroblastiche.

Attivato il fibroblasto dobbiamo fornire i precursori dei componenti del derma per migliorarne la costruzione. Infatti, questa cellula deve assorbire dall'esterno i principi base necessari alla neosintesi delle macromolecole della matrice.

Attivate le funzioni sintetiche del fibroblasto, cercheremo di ridurre le funzioni cataboliche della cute evitando l'attivazione delle metalloproteinasi.

Infine, utilizzeremo un tampone bicarbonato per mantenere il valore fisiologico del pH della matrice, evitando che i processi di acidificazione riducano il valore del pH e facilitino la formazione di collagene fibrotico.

Tutto questo può, oggi, essere effettuato con un medical device che contiene al suo interno:

- frammenti di acido ialuronico di 20-38 monomeri capaci di legarsi ai recettori di superficie del fibroblasto (CD44) attivandone il metabolismo;
- precursori dei componenti strutturali della cute utili per ottimizzare la formazione della matrice dermica.
- cisteina necessaria a competere con l'attivazione delle metalloproteinasi. Il sito attivo di queste è normalmente bloccato da questo aminoacido.
- tampone bicarbonato per regolare il pH, evitando l'acidificazione.

Il protocollo d'uso prevede delle introduzioni intradermiche, nelle zone centrali del viso e del collo, introducendo una quantità tale da poter coprire, attraverso la diffusione del prodotto, tutta la cute del viso, del collo, del décolleté e delle mani.

Si effettua, normalmente, una sessione la settimana per 4 volte, una sessione ogni 15 giorni per due volte ed un mantenimento del risultato ottenuto, una volta al mese.

L'introduzione viene fatta nel derma utilizzando aghi di 4mm 30G inseriti angolarmente per evidenziare l'introduzione nel derma con la formazione di un ponfo.

Skin Improve

Si effettua quando, oltre che ottimizzare la funzione della cute, vogliamo anche migliorare e rallentare i danni biologici.

La causa principale dell'invecchiamento dei nostri tessuti è attribuibile al danno da radicali liberi dell'ossigeno. Per ridurre l'azione di questi dobbiamo somministrare degli antiossidanti.

Oggi, possiamo agire in questa direzione con un altro medical device che contiene, oltre a tutti i prodotti necessari all'ottimizzazione biologica o biostimolazione, anche antiossidanti.

Nella cute, inoltre, abbiamo un particolare sistema, il sistema colinergico cutaneo, che influisce in modo importante nella funzione di questa. Infatti, regola la differenziazione dei cheratinociti epidermici, la funzione delle ghiandole sudoripare e sebacee, la microcircolazione e la funzione immune.

La sostanza fondamentale in questo sistema è l'acetilcolina, questa deriva da un precursore, la colina, che supplementato ne ottimizza la formazione.

Utilizziamo, perciò, un altro medical device che contiene, oltre a tutti i prodotti necessari all'ottimizzazione biologica o biostimolazione, anche della colina.

Il trattamento di Skin Improve utilizza una fiala del medical device con antiossidanti mescolata con una del medical device che contiene colina. I due prodotti vengono iniettati a tappeto su tutto il viso ed il collo con punture intradermiche. Il trattamento si esegue ogni 15-30 giorni.

Skin Regeneration

Tra tutti i trattamenti che stiamo evidenziando, lo Skin Regeneration rappresenta quello più attuale e più valido sul piano biologico. Questo intervento utilizza una biostimolazione cutanea, effettuata con i fattori di crescita piastrinici autologhi. Una tecnica iniziata nel 2003 dal Prof. J. Víctor García in Spagna e oggi diffusa in tutto il mondo per le importanti risposte cliniche che conseguono al trattamento. Negli anni la tecnica è stata migliorata fino alla pubblicazione del protocollo finale detto Full Face Regeneration.

Si utilizza il termine di Full Face Regeneration perché il protocollo finale prevede la rigenerazione di tutti i tessuti del volto, epidermide, derma, ipoderma, ed osso.

Per ottenere questo, si utilizzano i prodotti autologhi del paziente ed in particolare:

- Autologus Platelets Derived Growth Factors
- Autologus Platelets Rich Plasma
- Autologus Plasmatic Fibrin
- Autologus Adult Fat Stem Cells
- Autologus Biological Tissue Support

Il Full Face Regeneration si divide in due tempi. Nel primo si tratta la cute e, questo trattamento viene ripetuto più volte nell'anno. Nel secondo si trattano grasso ed osso e, questo, si ripete sino al risultato.

La rigenerazione del derma si divide in tre fasi.

Nella prima fase si utilizzano i fattori di crescita piastrinici del paziente in concentrazione normale. Per questo, si deve eseguire una corretta centrifugazione al fine di separare la parte corpuscolata dal plasma contenente le piastrine. Si preleva tutto il plasma, perché questo contiene una concentrazione di 20 ng/ml e per stimolare il fibroblasto necessitiamo di solo 5 ng/ml. Con il plasma si effettua una biostimolazione dermica su viso, collo, décolleté e mani, infiltrando con un ago da 4 mm 30 G. E' importante verificare la formazione del ponfo, segno di introduzione intradermica. L'introduzione intradermica porta le piastrine a contatto con il collagene dermico, con conseguente loro attivazione e successiva degranolazione, liberazione dei fattori di crescita.

La seconda fase si effettua con plasma arricchito in piastrine. Questo perché, la prima biostimolazione induce sui fibroblasti un processo chiamato reclutamento recettoriale. Questo vuol dire il trattamento viene riconosciuto come positivo dalla cellula e, questa, richiama nuovi recettori sulla sua parete. Una seconda biostimolazione, effettuata con una maggior concentrazione di PDGF, induce una risposta metabolica superiore. Per questo, eseguiamo una corretta centrifugazione per separare la parte corpuscolata dal plasma contenente le piastrine. Del plasma ottenuto preleviamo solo il terzo inferiore, ricco in piastrine. Effettuiamo questa seconda biostimolazione, 6-8 ore dopo la prima, sulle zone più segnate o invecchiate utilizzando un ago da 4 mm 30 G e verificando la formazione del ponfo, segno di introduzione intradermica e della successiva degranolazione.

La terza fase si effettua con aminoacidi precursori dei componenti del derma ed un tampone bicarbonato. Effettuiamo il terzo trattamento dopo 30 giorni dalla biostimolazione con PDGF perché l'istologia ha dimostrato che, in questo momento, si ha il picco numerico massimo dei fibroblasti attivati, cioè molti fibroblasti con una massima capacità metabolica. Utilizziamo un medical device che contiene gli aminoacidi precursori dei componenti della matrice dermica uniti ad un tampone bicarbonato capace di mantenere un pH fisiologico della cute ed evitare che la neocollagenogenesi formi collagene fibrotico. Si effettuano infiltrazioni intradermiche a tappeto su tutte le zone (viso, collo, décolleté e mani) infiltrando il medical device con un ago da 4 mm 30 G. E' importante verificare la formazione del ponfo, segno di introduzione intradermica.

Il Full Face Regeneration prevede, inoltre, a livello cutaneo, la rigenerazione dell'epidermide con il plasma ricco in piastrine e delle rughe con la fibrina autologa. Per la rigenerazione dell'osso, come vedremo poi, utilizziamo proteine plasmatiche autologhe denaturate mescolate con idrossiapatite. E per la rigenerazione del tessuto adiposo utilizziamo le fat transit amplyfing cells (cellule staminali adulte del tessuto adiposo).

Skin Lift

Questo è un trattamento estetico utile al miglioramento dell'aspetto della cute in caso di ipotonia di questa. Invecchiando, i tessuti del volto e la cute tendono a regredire determinando, per azione della forza di gravità, una caduta verso il basso.

Con questo trattamento otteniamo un aumento della concentrazione di collagene fibrotico il quale, con la sua rigidità e durezza, distende la cute e retraendo, la lifta verso l'alto.

Si utilizza un medical device che contiene una soluzione di aminoacidi, acida ed ipertonica. Queste due ultime caratteristiche determinano un'azione irritante sul tessuto.

Le sostanze irritanti inducono nella cute una reazione infiammatoria del derma. A questa consegue la neoformazione di collagene fibrotico che compatta la cute e, retraendo, ne determina la distensione, anche se con danno biologico.

Skin Lift si esegue con punture intradermiche, a tappeto, nelle zone interessate dall'ipotonia. Il trattamento si ripete ogni 15 giorni.

Il trattamento si può eseguire su tutti i tessuti ipotonici. Trattiamo il volto, il collo, il décolleté e tutte le zone ipotoniche del corpo.

Face Toning

Il trattamento del Face Toning si basa sul potenziamento del tono muscolare per migliorare la distensione cutanea attraverso la distensione dei muscoli sottocutanei.

Lo stimolo alla contrazione, propagato attraverso le fibre nervose, giunge al bottone sinaptico dove determina il rilascio del neurotrasmettitore (acetilcolina).

L'acetilcolina causa l'apertura di alcuni canali del Na^+ e determina una depolarizzazione della membrana plasmatica della fibra. Questa prima minima depolarizzazione, causa a sua volta l'apertura di canali ionici per il Ca^{2+} . L'apertura di questi canali determina l'apertura dei canali ionici del Ca^{2+} , situati a livello del reticolo sarcoplasmatico. Il Ca^{2+} diffonde per tutta la cellula, raggiungendo ogni miofibrilla e si lega alla troponina, con il trascinarsi della subunità I, legata a sua volta alla tropomiosina. Questo movimento lascia libero il sito d'attacco per la miosina sull'actina, prima occupato dalla tropomiosina. La liberazione di questo dà il via alla fase di contrazione vera e propria.

Il tono muscolare si ottiene con il rilascio continuo di acetilcolina. Invecchiando, i nostri livelli di acetilcolina scendono e causano la riduzione del tono muscolare.

L'acetilcolina deriva, nella sua formazione, dalla colina (a sua volta derivata dal DMAE). Quindi, la somministrazione di questo precursore, a livello muscolare, consente di migliorare la concentrazione di acetilcolina e migliorare il tono dei tessuti.

Le zone del volto nelle quali il miglioramento del tono muscolare è maggiormente evidente sono:

- La zona palpebrale
- La zona esterna alle pieghe naso-labiali
- Il collo

Utilizziamo per il Face Toning un medical device contenente Colina, quale precursore dell'acetilcolina. Infiltriamo il prodotto nelle zone su dette, superficialmente a livello della palpebra inferiore, più profondamente a livello dei muscoli zigomatici e del platisma.

Il trattamento si ripete ogni 15 giorni.

Face Sculpture

Terminiamo la descrizione delle novità per il miglioramento dei segni dell'invecchiamento cutaneo con il Face Sculpture. Con questo termine intendiamo la modificazione dei volumi del volto a fini estetici. Questo si ottiene con l'aumento del volume dell'osso, l'aumento del volume del grasso e la diminuzione del volume del grasso. L'aumento del volume delle ossa si effettua principalmente a livello dell'osso zigomatico.

Si utilizza la rigenerazione dell'osso effettuata con le proteine plasmatiche autologhe denaturate (STBA) mescolate con idrossiapatite al 20%.

Si prelevano 2,5 ml di plasma del paziente, si mescolano con 500 mg d'idrossiapatite di 30 micron, si mescola con vortex per omogeneizzare la sospensione, si denaturano le proteine con il calore ottenendo un filler autologo a base di proteine plasmatiche denaturate ed idrossiapatite al 20%.

Si tracciano le linee di Hinderer, nel punto d'intersezione si entra con un ago, sino all'osso, poi ci si muove lungo il periostio distribuendo il prodotto. Si finisce il trattamento con un massaggio profondo per uniformare il filler sull'osso. Le proteine plasmatiche vengono rapidamente metabolizzate mentre l'idrossiapatite permane per un tempo sufficiente a stimolare una risposta fibrotica da parte dei fibroblasti.

La capsula fibrotica determina un aumento di volume della struttura ossea. L'idrossiapatite, nel tempo viene riassorbita, mentre il collagene fibrotico neoformato rimane determinando permanentemente un nuovo volume. L'idrossiapatite viene riassorbita per opera dell'anidrase carbonica prodotta dai fibroblasti. L'anidrase carbonica scinde l'acido carbonico liberando ioni H^+ . Questi solubilizzano l'idrossiapatite riformando calcio e fosfato.

Dopo 30-40 giorni, osserviamo il risultato estetico e, se questo è insufficiente, ripetiamo il trattamento.

Per l'incremento del volume del tessuto adiposo abbiamo due possibilità. O effettuiamo un liposwing con le cellule staminali adulte (transit amplifying cells) del tessuto adiposo del paziente. Oppure stimoliamo la moltiplicazione delle cellule staminali adulte direttamente nel volto. In questo caso, facciamo fare un pasto grasso alla paziente. Dopo 2-4 ore abbiamo un'alta concentrazione di acidi grassi circolanti nel sangue e infiltriamo piccole quantità di soluzione glucosata con insulina rapida, direttamente nelle zone ipotrofiche. L'aumento di trigliceridi porta ad aumento del volume degli adipociti e, quando il volume supera il 170% del normale, si ha lo stimolo alla moltiplicazione delle cellule staminali adulte adipose. Le cellule staminali si moltiplicano e si differenziano, portando ad un aumento nel numero degli adipociti. Infine, passiamo alla riduzione del tessuto adiposo in eccesso.

In letteratura troviamo molti lavori scientifici che ci dicono che gli antiossidanti svolgono questo ruolo di protezione della cellula a piccole dosi, mentre, ad alti dosaggi, diventano pro-ossidanti. La letteratura ci riferisce che dosaggi di vitamina C tra lo 0,12% e lo 0,24% inducono il processo di apoptosi se infiltrati negli adipociti.

In presenza di metalli di transizione (ferro trivalente) l'acido ascorbico attiva la Reazione di Fenton con liberazione di radicali liberi di tipo ossidrilico. L'aumento di radicali liberi determina, a livello cellulare, l'attivazione dei canali del calcio con aumento intracellulare di questo ione.

L'aumento di ioni calcio porta ad aumento di permeabilità dei mitocondri con liberazione del citocromo c ed attivazione della cascata delle caspasi. La cascata delle caspasi porta all'attivazione finale della caspasi 3 che induce la morte cellulare. In particolare, la morte cellulare avviene per attivazione finale di endonucleasi, che frammentano il nucleo, e di proteasi, che dividono la cellula in piccole porzioni (i corpi apoptotici) e liberano sulla superficie della cellula dei residui di fosfatidilserina.

I residui di fosfatidilserina rendono eterologhi i corpi apoptotici stimolandone la fagocitosi e la digestione. La particolarità dell'apoptosi, che la differenzia dalla necrosi cellulare, è l'assenza d'infiammazione. La cellula viene fagocitata dai macrofagi senza liberazione di mediatori infiammatori.

In attesa della commercializzazione del medical device opportuno, utilizziamo un millilitro, di una fiala di Vitamina C da 1 grammo, aggiunta di 1 goccia di ferro ferrico, diluito con 4 ml di acqua distillata e 0,5 ml di anestetico. Iniettiamo volume per volume nella zona in eccesso.

Utilizziamo l'apoptosi degli adipociti anche per il corpo.

Questo ci consente di non utilizzare più le soluzioni con desossicolato. Il desossicolato svolge un'azione emulsionante sui lipidi della parete cellulare causando un'alterazione della struttura di questa e la sua successiva rottura. Evitando tutti i problemi che possono conseguire all'infiammazione.

Infatti, nell'uso del desossicolato abbiamo un possibile effetto collaterale conseguente alla rottura delle pareti cellulari dei granulociti con liberazione di enzimi lisosomiali e di mieloperossidasi capaci d'indurre una risposta infiammatoria. Questa risposta infiammatoria

può essere, sulla base della concentrazione utilizzata, causa di una leggera risposta irritativa o di una necrosi del tessuto.

Gli effetti collaterali avuti con l'uso del desossicolato e riportati in letteratura hanno portato l'FDA ad una comunicazione ufficiale sulla possibilità di danno ed al ritiro del farmaco, che lo conteneva al 4%, in quasi tutto il mondo. Recentemente è comparso un medical device, autorizzato, contenente il desossicolato senza la sua reale concentrazione, sull'uso del quale esprimiamo le nostre riserve.

Bibliografia

1. Ceccarelli M. Invecchiamento generale e cutaneo in medicina estetica
2. Ceccarelli M., Curcio B.C., Biostimolazione e Bioristrutturazione della Cute .The Physiological Medical Letter Vol. 1 Num. 1 (17-30) Gen 2010
3. Chang YC, Yang SF, Tai KW, Chou MY, Hsieh YS. Increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression and inhibition of gelatinase A activity in buccal mucosal fibroblasts by arecoline as possible mechanisms for oral submucous fibrosis.
4. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis.
5. Eglén RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2006 Jul;26(3):219-33. Review.
6. Grando SA, Pittelkow MR, Schallreuter KU. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol.* 2006 Sep;126(9):1948-65. Review.
7. Grando SA. Cholinergic control of epidermal cohesion. *Exp Dermatol.* 2006 Apr;15(4):265-82. Review.
8. Jelaska A, Strehlow D, Korn JH Fibrotic and normal fibroblast
9. Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Unger RE, Kriegsmann J, Kilbinger H, Wessler I. The non-neuronal cholinergic system in the endothelium: evidence and possible pathobiological significance. *Jpn J Pharmacol.* 2001 Jan;85(1):24-8. Review.
10. Korkina L, Pastore S. The role of redox regulation in the normal physiology and inflammatory diseases of skin. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009 Jun 1;1:123-41. Review.
11. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res.* 2007 Feb;39(2):125-35. Review.
12. Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis.
13. Lesley J, Hascall VC, Tammi M, Hyman R. Hyaluronan binding by cell surface CD44.

14. Lu Y, Luo S, Liu J. The influence of transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) on fibroblast proliferation and collagen synthesis
15. Palmer DM, Kitchin JS. Oxidative damage, skin aging, antioxidants and a novel antioxidant rating system. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jan;9(1):11-5. Review.
16. Pedersen MØ, Larsen A, Stoltenberg M, Penkowa M. The role of metallothionein in oncogenesis and cancer prognosis. *Prog Histochem Cytochem*. 2009;44(1):29-64. Epub 2008 Dec 1. Review.
17. Sato M, Shegogue D, Gore EA, Smith EA, McDermott PJ, Trojanowska M. Role of p38 MAPK in transforming growth factor beta stimulation of collagen production by scleroderma and healthy dermal fibroblasts.
18. Si Z, Rhanjit B, Rosch R, Rene PM, Klosterhalfen B, Klinge U. Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia.
19. Sykietis GP, Bohmann D. Stress-activated capcollar transcription factors in aging and human disease. *Sci Signal*. 2010 Mar 9;3(112):re3. Review.
20. Wang Q, Lu K, Yang L. Effects of hyaluronic acid-stimulating factor on viability and collagen synthesis of fibroblasts
21. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem*. 2009;16(2):130-43. Review.