

NEW CELL THERAPY TREATMENT FOR OSTEOARTHRITIS



Facchini A, Lisignoli G, Desando G, Cavallo C, Manferdini C, Grigolo B

Laboratorio di Immunologia e Genetica, Istituto di Ricerca Codivilla Putti, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italia

Defects of load-bearing connective tissues such as articular cartilage, often result from trauma, degenerative or age-related diseases. Osteoarthritis (OA) treatment represents a major clinical challenge to clinicians due to the limited inherent repair capacity of damaged articular cartilage. Articular cartilage defects are increasingly common among the elderly population causing pain, reduced joint function and significant disability among affected patients.

The poor capacity for self-repair of chondral defects has resulted in the development of a large variety of treatment approaches including microfracture, mosaicplasty and Autologous Chondrocyte Transplantation (ACT) methods. In ACT, a cartilage biopsy is taken from a healthy zone of a non bearing area and articular chondrocytes are isolated, expanded after several passages *in vitro* and used to fill the cartilage defect. Since its introduction, ACT has become a widely applied surgical method with good to excellent clinical outcomes. More recently, classical ACT has been combined with tissue engineering and implantable scaffolds for improved results. However, there are still major problems associated with the ACT technique which relate mainly to chondrocyte de-differentiation during the expansion phase in monolayer culture and the poor integration of the implants into the surrounding cartilage tissue and to the harvest of a healthy tissue.

Novel approaches using mesenchymal stem cells (MSCs) as an alternative cell source to patient derived chondrocytes are currently on trial. MSCs are multipotent cells which are present in adult bone marrow, can replicate as undifferentiated cells and have the potential to differentiate to lineages of mesenchymal tissues, including cartilage, bone, fat etc. MSCs therefore present themselves as a promising cell source for the regeneration of cartilage as they possess chondrogenic differentiation potential, are easily obtainable in high numbers and expandable *in vitro* without losing their differentiation potential.

Due to these characteristics they are actually used in preclinical studies *in vitro* and *in vivo* both in animals and in humans with the aim to regenerate cartilage tissue in combination with different suitable scaffolds. Hyaluronan-based construct has been successfully used in ACT in clinical application. It is made of a natural component of extracellular matrix, and it appears to be able to enhance the re-acquisition of the chondrogenic phenotype, to downregulate the expression and production of many molecules involved in cartilage degeneration and to encourage the differentiation of mesenchymal stem cells to chondrogenic phenotype.

A new approach to treat OA patients suffering for early degenerative lesions to hyaline cartilage is to transplant suitable scaffolds seeded with MSCs, obtained from bone marrow and expanded in culture. To this end, preliminary studies have been performed in animal model with successfully outcomes.

Future studies will need to focus on cell biology of MSCs and the biochemical signal transduction pathways involved in maintaining and enhancing chondrogenic differentiation. Understanding the biology of MSCs and their interaction with engineered 3-dimensional scaffolds will enable a variety of connective tissues including cartilage, bone, tendon and ligament to be generated in the laboratory for applications in regenerative medicine and autologous transplantation.

NUOVA TERAPIA CELLULARE PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOARTRITE



**Facchini A, Lisignoli G, Desando G, Cavallo C,
Manferdini C, Grigolo B**

*Laboratorio di Immunologia e Genetica, Istituto di Ricerca Codivilla Putti,
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italia*

Le lesioni ai tessuti di tipo connettivo quali la cartilagine articolare risultano spesso provocati da traumi, malattie degenerative o patologie di tipo artrosico. Il trattamento dell'osteoartrite (OA) rappresenta una delle principali sfide per i clinici in seguito alla scarsa capacità rigenerativa del tessuto cartilagineo.

Le lesioni cartilaginee sono molto frequenti nella popolazione anziana e causano dolore, ridotta mobilità funzionale e un significativo disagio tra le persone affette da tale patologia. In seguito alla scarsa capacità di autorigenerazione del tessuto sono state sviluppate numerose tecniche terapeutiche tra cui la mosaico plastica, le microfratture ed il trapianto autologo di condrociti (TCA). In tale strategia chirurgica, viene effettuata una biopsia cartilaginea a livello di una zona sana non sottoposta a carico, e conseguente isolamento delle cellule che vengono espanse in vitro e trapiantate nel paziente a livello del difetto.

Il TCA è una tecnica chirurgica ampiamente utilizzata in ambito clinico con risultati da buoni ad eccellenti. Più recentemente il TCA è stato associato all'impiego di biomateriali di varia origine al fine di migliorarne il risultato. Tuttavia, notevoli problematiche associate a tale tecnica sono ancora presenti.

Nuove metodologie quali l'utilizzo di cellule mesenchimali staminali (CMS) vengono usate già in ambito clinico. Le CMS sono cellule multipotenti presenti nel midollo osseo umano in grado di replicare come cellule indifferenziate e con un'alta capacità di differenziare in vari tipi cellulari tra cui la cartilagine, il tessuto osseo, il tessuto adiposo etc. Data tale capacità, le CMS rappresentano un promettente candidato all'uso nella terapia cellulare somatica per la rigenerazione di vari tipi di tessuto e sono attualmente impiegate in studi preclinici in vitro ed in vivo sia in modelli animali che in trials clinici nell'uomo anche in combinazione con biomateriali.

Un biomateriale a base di acido ialuronico è stato utilizzato con successo nel TCA in ambito clinico offrendo numerosi vantaggi. Tale biomateriale, essendo costituito da un componente naturale della matrice extracellulare cartilaginea si è dimostrato in grado di permettere la riacquisizione del fenotipo differenziato, di favorire la fissazione delle cellule nella sede di lesione e ha fornito buoni risultati clinici. Inoltre tale materiale si è mostrato capace di diminuire l'espressione e la produzione di molecole coinvolte nei processi degenerativi/catabolici della cartilagine e favorire il differenziamento di CMS verso il fenotipo condrogenico. Una nuova tecnica per trattare pazienti affetti da osteoartrite nelle fasi precoci della patologia potrebbe avvalersi dell'impiego della tecnica di trapianto mediante l'uso di CMS in associazione ad un biomateriale idoneo quale l'acido ialuronico.

A tale scopo sono stati condotti studi preliminari in modelli animali con risultati soddisfacenti. Studi futuri saranno necessari comunque al fine di focalizzare l'attenzione sulla biologia delle CMS, sulle vie biochimiche di trasduzione del segnale coinvolte nel mantenimento e nella promozione del differenziamento condrogenico.

Una più chiara comprensione dei meccanismi d'azione delle CMS e della loro interazione con strutture tridimensionali costituirà la base per la creazione di biomateriali sempre più affidabili ed efficaci in grado di rigenerare tessuti danneggiati e ripristinare le funzioni dei tessuti originali.