

Riassunto da *Journal of Clinical Periodontology*, volume 48, edizione 8 (agosto 2021), 1111-1125

Editori: Phoebus Madianos, Andreas Stavropoulos (commissione affari scientifici EFP)

#### Estensori:

María Vilar Doceda, Pierre-Yves Gegout, Marianna Gavriologlou, Elizabeth Ibrahim e Alexia Larderet con Dr Catherine Petit e Prof Olivier Huck

#### Affiliazione:

Programma post laurea in Parodontologia e Implantologia  
Facoltà di Odontoiatria, Università di Strasburgo, Francia

#### Traduttore:

Federico Ausenda Professore a contratto corso di Odontoiatria e Protesi Dentaria, Università degli Studi di Milano

studio

# Utilizzo di un biocomplesso tissutale ingegnerizzato per la ricostruzione parodontale

#### Autori:

Danae A. Apatzidou, Athina A. Bakopoulou, Kokkona Kouzi-Koliakou, Vassilis Karagiannis, Antonis Konstantinidis

## Background

Vari biomateriali innovativi, agenti bioattivi, e disegni del lembo sono stati proposti per migliorare la guarigione parodontale. Tuttavia, i loro risultati clinici rimangono poco chiari. Per ottenere risultati convincenti, sono necessari protocolli dimostrati per la loro applicazione, appropriato dosaggio, e indicazioni terapeutiche.

Ad oggi, terapie basate sulle cellule staminali mesenchimali (MSCs) sono in fase di sviluppo come modalità sicura e predicibile per ricostruire i difetti infraossei. Le MSCs possono essere fatte aumentare ex vivo da una piccola biopsia tissutale o possono essere minimamente manipolate nella forma di microinnesti.

Inoltre, il midollo osseo alveolare autologo (a-BMMSCs) è stato comunemente usato ed è stato dimostrato essere la più adatta fonte cellulare per l'applicazione clinica desiderata.

Per guidare la rigenerazione tissutale, gli scaffolds in collagene giocano un ruolo centrale per consentire l'adesione, la proliferazione, e la differenziazione delle cellule staminali. Inoltre, i concentrati piastrinici forniscono una fonte di fattori di crescita che possono incentivare la rigenerazione tissutale.

## Scopo

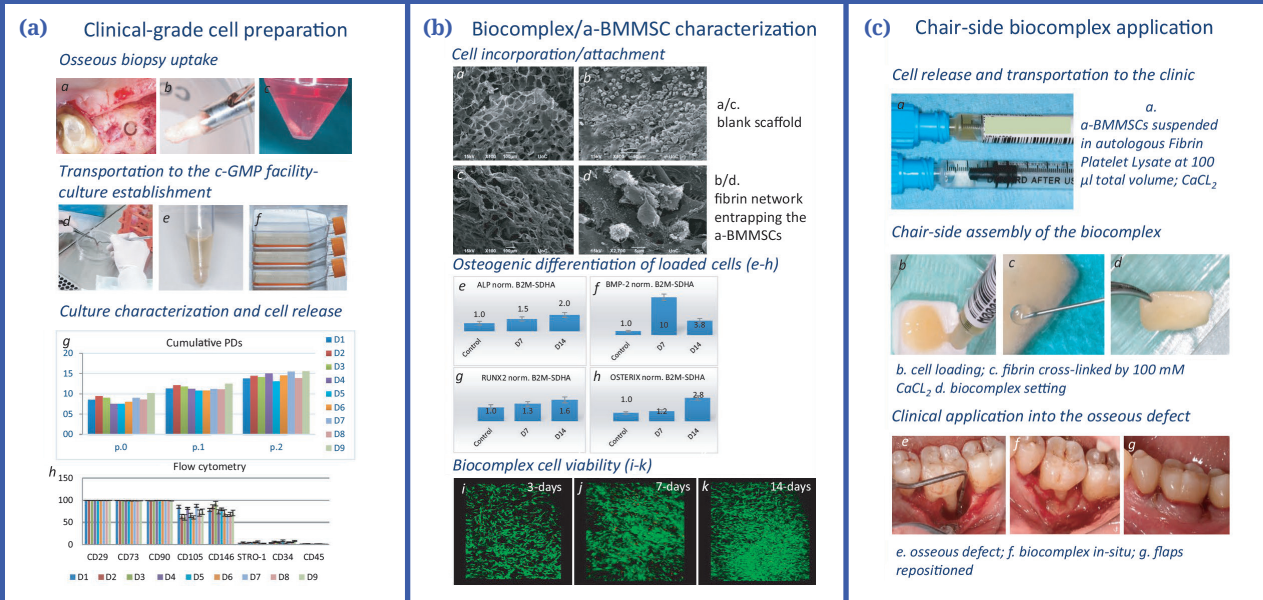
Questo studio ha proposto una strategia terapeutica alternativa per la rigenerazione dei difetti infraossei, utilizzando cellule staminali mesenchimali di midollo osseo autologo (a-BMMSCs) e lisato fibrinico/piastrinico autologo (aFPL).

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare l'efficacia clinica e i potenziali effetti collaterali di questa strategia terapeutica.

## Materiali e metodi

- Questo studio clinico controllato prospettico ha chiuso 27 pazienti diagnosticati con parodontite avanzata, aventi almeno un difetto infraosseo con un profondità di sondaggio parodontale (PPD) e livello di attacco clinico (CAL)  $\geq 6$  mm e una componente infraossea  $\geq 3$  mm e senza evidenza radiografica di coinvolgimento endodontico o della forcazione con necessità di intervento chirurgico.
- I pazienti che presentavano una patologia o un trattamento che interferisse con la guarigione delle ferite, consumo di alcol, gravidanza/allattamento, scarsa compliance, e indice di placca per l'intera bocca (PI)  $>30\%$  venivano esclusi da questo studio.
- I pazienti venivano assegnati casualmente a uno di tre gruppi:
  - **Gruppo A:** lembo minimamente invasivo con a-BMMSCs (prelevato dal paziente con una biopsia ossea e allevato in cultura) e un trapianto di aFLP incorporato in uno scaffold di collagene.
  - **Gruppo B:** lembo minimamente invasivo con una spugna di collagene con aFPL ma senza a-BMMSCs.
  - **Gruppo C:** solo lembo minimamente invasivo.
- Tutti i soggetti ricevevano istruzioni di igiene orale e terapia parodontale non chirurgica.
- I parametri parodontali venivano registrati dopo la terapia parodontale non chirurgica e prima dell'approccio chirurgico (baseline), a 6, 9 e 12 mesi. I risultati radiografici venivano valutati a 6 settimane e a 3, 6, 9 e 12 mesi.
- Venivano eseguiti stretti controlli post-operatori di placca e istruzioni di igiene orale dopo la chirurgia da una settimana a 12 mesi.
- L'outcome primaria di questo studio era il guadagno di CAL, con la misurazione della recessione come outcome secondario. Veniva utilizzata la tecnica dell'analisi univariata della varianza con un disegno split-plot per le variabili cliniche e radiografiche.
- Veniva utilizzato il confronto a coppie con la correzione di bonferroni per comparare le differenze medie tra i gruppi. Veniva condotta un'analisi dei sottogruppi per il fumo con analisi della varianza a due criteri di classificazione (two-way ANOVA) prima e dopo il trattamento.

**Figure:** processo passo a passo della metodologia dello studio pre clinico del biocomplesso tissutale ingegnerizzato



a) Preparazione cellulare di grado clinico. b) Preparazione del biocomplesso e ulteriore caratterizzazione ex vivo. c) Assemblaggio e applicazione alla poltrona del biocomplesso nel difetto osseo.

## Risultati

- Un totale di 9/10 biopsie nel gruppo A hanno passato i controlli di qualità che valutavano possibili infezioni nella cultura e l'analisi immunofenotipica per l'espressione di specifici antigeni di superficie, e tasso di crescita e vitalità delle a-BMMSCs impiantate.
- Non veniva riportato alcun evento di guarigione avverso durante i 12 mesi del periodo di studio e durante gli ulteriori tre anni seguenti il completamento dello studio.
- Risultati clinici:
  - Veniva misurato un significativo miglioramento dal baseline a 12 mesi. Per tutti i gruppi, il guadagno di CAL medio stimato era 3,0 mm (95% CI: 1,9-4,1 mm); la riduzione di PPD era 3,7 mm (2,7-4,8) e l'incremento di recessione era 0,7 mm (0,2-1,3 mm).
  - Non c'erano differenze significative tra i gruppi. attraverso la durata dello studio, i parametri clinici miglioravano continuamente. Non si riscontrava alcun effetto di interazione significativo tra i gruppi e il tempo.
  - La chiusura di PPD ( $\leq 4$  mm) e guadagno di CAL ( $\geq 3$  mm) si ottenevano nel 55,6% dei difetti nel gruppo A e nel 50% dei difetti nei gruppi B e C.
  - Durante il periodo di studio, PI si manteneva ad un livello basso e il sanguinamento al sondaggio (BOP) era ridotto.
  - Risultati radiografici: a 12 mesi, il gruppo B mostrava meno riduzione della distanza tra la giunzione amelo-cementizia e il fondo del difetto (CEJ-BD) rispetto ai gruppi A e C. La riduzione marginale media stimata (95% CI) era 1,8 mm (95% CI: 1,4-2,2 mm), 0,3 mm (0-0,7 mm) e 1,4 mm (1,0-1,8 mm) per i gruppi A, B e C, rispettivamente.
  - I fumatori erano 66,6% (6/9), 50% (5/10), and 62,5% (5/8) nei gruppi A, B e C rispettivamente. Non c'erano differenze significative tra i fumatori e non fumatori nei risultati clinici o radiografici per tutti i tipi di trattamento.

## Limitazioni

- La dimensione del campione era ridotta (27 siti). Il calcolo della dimensione del campione aveva stimato essere 22 per gruppo la dimensione necessaria per determinare una differenza reale in CAL di almeno 1 mm.
- L'inclusione di pazienti fumatori e la grande variabilità di consumo di tabacco (4-30 pacchetti/anno) tra i gruppi può portare a risultati arbitrari.
- L'eterogeneità della distribuzione dei difetti infraossei tra i gruppi può influenzare i risultati di riempimento osseo.
- Il calcolo del riempimento osseo utilizzando misurazioni 2D può produrre risultati imprecisi a seguito della sovrapposizione delle pareti ossee.
- Non ci sono dati riguardanti la posizione dei difetti infrarossi (molare/incisivo).

## Conclusioni e impatto

- Il biocomplesso tissutale ingegnerizzato ha richiesto tre settimane di preparazione in laboratorio dopo 20 minuti di chirurgia per ottenere la biopsia dal paziente. È ben tollerato e ha il vantaggio di adattarsi all'interno di ogni tipo di difetto osseo.
- Questo promettente nuovo strumento bio ingegnerizzato può essere in grado di promuovere la guarigione, probabilmente a seguito della modulazione della infiammazione locale e della stimolazione delle cellule dell'ospite locali.
- Altre terapie, basate sull'uso di componenti cellulari isolate (fattori di crescita, proteine, esosomi, vescicole extracellulari...) ci si aspetta possano essere alternative alle cellule staminali.
- Nondimeno, questo studio presenta alcuni svantaggi direttamente collegati a questa tecnica, quali il costo, la logistica e il tempo di preparazione.
- Studi futuri dovrebbero considerare un incremento nella dimensione del campione e del periodo di studio, così come l'utilizzo di difetti ossei con anatomie più complesse (difetti infraossei a due pareti) per ottenere risultati più accurati.

JCP Digest 92 è un riassunto dell'articolo "Un biocomplesso tissutale ingegnerizzato per la ricostruzione parodontale. Uno studio clinico randomizzato proof of principle". J Clin Periodontol. 2021;48 (8):1111-1125. DOI:10.1111/jcpe.13464.

<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13474>

Accesso per i membri tramite il portale EFP : <http://efp.org/members/jcp.php>