

l'Ora della Salute

Chiedete allo specialista
Inviare le vostre domande a proposito dei temi trattati in questa pagina a giovanni.bisignani@loradellacalabria.it. Riceverete risposta per mail o, in forma anonima, nel prossimo numero del giornale.



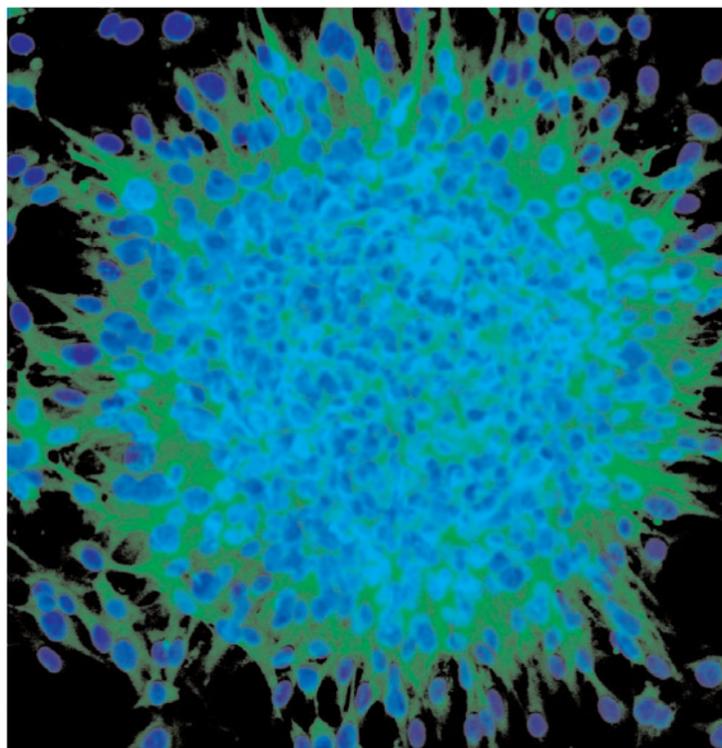
a cura di
Dr. Giovanni Bisignani
Direttore UOC Cardiologia
ed UTIC Ospedale Castrovillari

Le Cellule Staminali in cardiologia: a che punto siamo

Ogni anno le malattie cardiovascolari sono responsabili della morte di più di 4 milioni di persone in Europa e sono causa di circa il 50% di tutti i decessi. Nelle ultime due decadi, i miglioramenti degli standard clinici hanno ridotto significativamente la mortalità per infarto miocardico acuto rappresentando un successo per la medicina moderna. Tuttavia, gli interventi di rivascolarizzazione coronarica (angioplastica coronarica o by-pass chirurgico) non riescono a recuperare il tessuto miocardico danneggiato e prevenire il processo degenerativo post-infarto che conduce inesorabilmente allo scompenso cardiaco. Lo Scompenso Cardiaco è una sindrome clinica complessa definita come l'incapacità del cuore di pompare il sangue in quantità adeguata rispetto all'effettiva richiesta dell'organismo. L'incidenza dell'insufficienza cardiaca continua oggi a crescere avendo raggiunto i numeri di una vera e propria epidemia. In Europa è stato stimato che ogni anno vi sono più di 500.000 nuovi casi. In Italia più del 5% della popolazione generale (3.000.000 di individui) è affetto da Scompenso Cardiaco. La percentuale complessiva di mortalità da scompenso è purtroppo devastante: il 10% muore entro 1 mese dalla prima ospedalizzazione, il 20% dei pazienti muore entro il primo anno dopo la diagnosi ed il 50% muore entro 5 anni.

Nel momento in cui s'instaura lo scompenso, tutti i trattamenti sono sintomatici e possono essere definiti in realtà palliativi, tranne il trapianto, che è disponibile però solo per una piccola frazione di pazienti. A causa del costo elevato umano ed economico dello scompenso cardiaco, è imperativo oggi sviluppare nuove terapie efficaci nel suo trattamento e prevenzione. Infatti, Horizon 2020, il nuovo programma della Comunità Europea per favorire lo sviluppo, l'innovazione e le nuove tecnologie, ha tra gli obiettivi primari l'invecchiamento della popolazione e le patologie cronicodegenerative quali lo Scompenso cardiaco. Su questa base s'inserisce il sempre crescente interesse in Cardiologia per le cellule staminali e le terapie rigenerative. Infatti, lo sviluppo di un nuovo ed efficace approccio terapeutico per l'infarto del miocardio e lo Scompenso Cardiaco è l'obiettivo della maggior parte dei protocolli di rigenerazione miocardica sviluppati fino ad oggi. Diversi approcci rigenerativi, basati su diversi tipi cellulari sono stati proposti e clinicamente testati negli ultimi anni, per compensare la perdita di cellule cardiache contrattili durante infarto e pre-

Poter riparare il cuore malato: su questa base s'inserisce il sempre crescente interesse in Cardiologia per le cellule staminali e le terapie rigenerative



Cellule staminali cardiache

venire lo Scompenso. L'esempio più rappresentativo è quello delle cellule prelevate dal midollo osseo che contengono una piccola frazione di vere cellule staminali adulte. Purtroppo, questi trattamenti ad oggi si sono dimostrati solo marginalmente efficaci. L'entusiasmo iniziale generato dalle prime ricerche su piccolo animale è stato spazzato via dai risultati mediocri dei trials clinici sull'uomo. Purtroppo, la 'mediaticità' di alcune scoperte, anche se rilevanti da un punto di vista scientifico e per le prospettive che generano, ha portato a una loro precoce dissipazione per l'esigenza di testarle nell'uomo seppur prive della necessaria conoscenza.

In questo poco incoraggiante panorama per le cellule staminali adulte, in aiuto della potenzialità della medicina rigenerativa in Cardiologia viene però la crescente mole di dati sperimentali di laboratorio accumulati negli ultimi dieci anni che hanno dimostrato che il cuore di mammifero incluso l'uomo in realtà è capace di auto-rigenerarsi durante la vita adulta. Studi effettuati dal

nostro gruppo di ricerca hanno dimostrato per la prima volta il cuore adulto possiede vere e proprie cellule staminali cardiache (CSC) endogene residenti. Le CSCs esprimono un recettore di membrana denominato c-kit e sono multipotenti cioè in grado di differenziare in cardiomiociti (le cellule responsabili dell'attività contrattile del cuore) e in cellule vascolari. La scoperta di tali cellule ha aperto un nuovo ed ancora più affascinante campo per la ricerca cardiovascolare e la medicina rigenerativa in Cardiologia. Infatti, la presenza di tali cellule nel cuore adulto con potenzialità rigenerative apre la strada allo sviluppo di una terapia mirata all'attivazione di queste CSC endogene in situ per produrre rigenerazione del cuore danneggiato senza la necessità di terapie con cellule staminali esogene. Per arrivare a questo target ovviamente rimane imperativo imparare a conoscere a fondo la biologia di tali cellule ed il loro ruolo fisiologico. E proprio per rispondere a queste domande in questi anni, il mio gruppo di ricerca nel Laboratorio di cardiolo-

gia Molecolare e Cellulare di cui sono Responsabile presso la Cattedra di Cardiologia diretta dal Prof. C. Indolfi all'Università Magna Graecia di Catanzaro ha ottenuto importanti finanziamenti del Ministero della Salute e dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Grazie a tali finanziamenti, il nostro gruppo ha sviluppato un approccio terapeutico innovativo per la medicina rigenerativa che s'incentra sulla stimolazione locale delle cellule staminali cardiache residenti nel cuore adulto. In questo studio, pubblicato nel 2011 sul Journal of American College of Cardiology (JACC), abbiamo dimostrato che la somministrazione intracoronarica di fattori di crescita, IGF-1 ed HGF, immediatamente dopo la rivascolarizzazione miocardica per un infarto acuto innesca una risposta rigenerativa a partire dall'attivazione delle cellule staminali cardiache residenti che è in grado di produrre la rigenerazione anatomica, istologica e fisiologica di una significativa porzione di cuore infartuato.

Inoltre, in maniera ancora più significativa ed affascinante, utilizzando sofisticate metodiche e tecnologie di mappaggio genetico *in vivo*, in collaborazione con la Dr.ssa Georgina M. Ellison ed il Prof. Bernardo Nadal-Ginard del King's College di Londra, abbiamo recentemente dimostrato che le CSCs spontaneamente rigenerano il tessuto cardiaco normalizzando la funzione ventricolare in seguito ad un danno miocardico diffuso e scompenso cardiaco acuto. L'eliminazione selettiva delle CSCs dal cuore blocca la rigenerazione cardiaca ed il recupero funzionale dopo scompenso acuto portando a scompenso cardiaco cronico. Pertanto, questi nostri nuovi dati dimostrano per la prima volta che le CSCs sono necessarie e sufficienti per la rigenerazione e la riparazione di un danno cardiaco. Questi dati sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Cell*, che è oggi la più quotata e famosa rivista scientifica per la ricerca biologica e biomedica di base nel mondo.

Questi studi nel loro insieme pongono basi scientifiche solide sulla fattibilità ed efficacia di una terapia rigenerativa basata sull'utilizzo e/o sull'attivazione delle CSCs per il trattamento dell'infarto del miocardio e dello scompenso cardiaco. Infatti recentemente sono stati pubblicati gli incoraggianti dati dei due primi trials clinici di fase 1/2, lo SCIPIO ed il CADUCEUS, sulla sicurezza dell'utilizzo di CSCs autologhe e suoi derivati in pazienti con Scompenso Cardiaco refrattario all'attuale tera-

pia medica. Contemporaneamente, il nostro gruppo di ricerca attraverso finanziamenti della Comunità Europea parteciperà ad un consorzio europeo che per la prima volta testerà la sicurezza di CSCs allogene nel trattamento acuto dell'infarto del miocardio. L'approccio terapeutico proposto dai nostri studi non prevede l'utilizzo e quindi il trapianto cellulare autologo, e potrebbe condurre presto ad una terapia rigenerativa cardiaca, che sia efficace, semplice, economicamente accessibile, prontamente ed ampiamente disponibile, relativamente facile da somministrare e soprattutto compatibile con l'attuale standard clinico per la cura ed il trattamento dell'infarto del miocardio. È però importante sottolineare, per non generare facili ed erronee illusioni, che anche questo sarà uno studio di Fase 1-2 di sperimentazione clinica. Siamo infatti a quella che potrebbe essere definita in gergo computeristico la versione ".1" di un approccio che necessiterà di essere rivista ed opportunamente corretta prima di arrivare all'utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Molto spesso la ricerca scientifica genera ipotesi che sembrano un'utopia e che vengono accolte con grande scetticismo dalla comunità scientifica ma propagate come 'la bacchetta magica' verso il pubblico. *Giova ricordare qui che se il futuro di una terapia, di un'invenzione è realmente un'utopia allora questa terapia/questa invenzione rimarrà solo, soltanto e sempre il futuro. Invece, quando il futuro di nuove terapie è basato su solidi e riproducibili dati scientifici, accettati seppur con lentezza dalla comunità scientifica, come è il caso delle cellule staminali cardiache, allora è giusto essere razionalmente ottimisti che il futuro dell'applicazione della conoscenza su tali cellule sarà presto il passato.*



Prof. Daniele Torella
Professore Associato di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Cattedra ed U.O. di Cardiologia, Università degli Studi di Catanzaro, Magna Graecia, Catanzaro