- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:20:22

La terapia cellulare e la nostalgia dell'avvenire

Maurizio C. Capogrossi

Laboratorio di Patologia Vascolare, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Roma

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 775-777)

© 2010 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio C. Capogrossi

Laboratorio di Patologia Vascolare
Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS
Via dei Monti di Creta, 104
00167 Roma
E-mail: capogrossi@idi.it

Il lavoro di Scacciatella et al.[1] pubblicato in questo numero del *Giornale Italiano di Cardiologia* analizza gli studi clinici di terapia cellulare nelle malattie del cuore. Dall'analisi emerge un quadro che conduce ad alcune riflessioni sulla nascita, l'evoluzione e il possibile destino di questa nuova potenziale terapia.

I primi tentativi di trapiantare cellule nel cuore malato per migliorarne la funzione risalgono agli anni '90, ma è stato un lavoro del gruppo di Piero Anversa pubblicato nel 2001[2] a innescare l'esplosione di entusiasmo e gli accesi dibattiti sulla terapia cellulare che hanno caratterizzato gli ultimi 9 anni. In quel lavoro si dimostra che cellule c-kit$^+$ del midollo osseo trapiantate nel cuore infartuato di topo sono in grado di differenziare in cardiomiociti, rigenerare parzialmente la parete infartuata del ventricolo sinistro e migliorarne la funzione. Sulla base di quello studio e di altri lavori che lo hanno seguito sono stati effettuati i primi trapianti di cellule autologhe di midollo osseo nell'uomo. Da allora ad oggi all'entusiasmo di molti si è contrapposto lo scetticismo di altri, entrambi spesso sostenuti non da solide basi scientifiche ma piuttosto da acritici atti di fede, pro o contro la nuova potenziale terapia.

Quello che si osserva oggi per la terapia cellulare mi ricorda ciò che si è verificato con l'introduzione nella pratica clinica del bypass aortocoronarico. Nel 1968, René Favaloro, un chirurgo argentino che lavorava alla Cleveland Clinic, effettuò il primo bypass coronarico aprendo il campo agli interventi di rivascolarizzazione per il trattamento delle coronaropatie; un evento storico. Poco dopo alcune importanti università americane iniziarono ad offrire il nuovo trattamento ai loro pazienti. I medici agivano sulla base della loro intuizione clinica e in assenza di studi clinici controllati; le discussioni sull'efficacia e sul rischio del nuovo trattamento chirurgico erano estremamente accese, proprio come quelle a cui si assiste oggi per la terapia cellulare. Io ero un giovane specializzando in medicina interna alla Emory University di Atlanta dove il Dr. Hurst, il Dr. Schlant, il Dr. Logue, cardiologi di fama internazionale, asserivano l'importanza fondamentale del bypass aortocoronarico nel trattamento della cardiopatia ischemica. Altri dissentivano altrettanto rumorosamente. Noi specializzandi assorbivamo come spugne, continuavamo le discussioni dei nostri capi, dalla corsia sino ai bar dove si andava per *happy hour*; fautori e detrattori tra i nostri capi e tra gli specializzandi, discussioni accese come dopo un derby di calcio e sicuramente ancora più divertenti. Poi, un po' per volta, l'entusiasmo e il fanatismo pro e contro il nuovo intervento lasciarono il passo agli studi clinici controllati pubblicati su importanti *peer-reviewed journals*. L'intuizione stava lasciando il campo alla ricerca rigorosa e sistematica della verità. Le diverse variabili venivano prese in considerazione e analizzate singolarmente: il numero di arterie stenotiche, il miocardio a rischio, la funzione ventricolare, l'età. Non bastava, cambiava anche l'approccio chirurgico: si era cominciato con le vene safene, poi migliorarono le tecniche di preservazione delle vene dopo la loro rimozione e prima dell'utilizzo per il bypass, poi venne il momento dell'arteria mammaria interna che dava risultati migliori delle vene. Stiamo assistendo alla stessa sequela di eventi oggi, nel campo della terapia cellulare. Dopo il primo lavoro di Anversa i primi pazienti sono stati trattati con cellule autologhe del midollo osseo. Pochi pazienti, agenzie regolatorie inizialmente impreparate ad affrontare l'iniziativa dei clinici che proponevano la terapia cellulare ai malati, molti articoli su quotidiani e settimanali, pochi sulle riviste scientifiche. Poi, come analizzato da Scacciatella et al.[1], sono iniziati sempre più numerosi gli studi clinici controllati e nel rispetto dei nuovi criteri stabiliti dalle agenzie regolatorie. La strada davanti si è fatta più lunga ma anche più concreta; mentre la strada alle spalle, per qualche oscuro motivo, appare sempre brevissima. Le domande a cui è necessario rispondere sono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:20:22

molte e ne citerò alcune solo per evidenziare la complessità dello scenario in cui ci si muoverà nei prossimi anni.

1) Quale cellula è la migliore tra tutte quelle disponibili? Oggi la maggior parte degli studi clinici utilizza cellule autologhe del midollo osseo; frazione mononucleare totale, cellule CD34$^+$, Ac133$^+$ e cellule mesenchimali[3]; inoltre, si sta valutando l'efficacia anche di cellule mesenchimali allogeniche. Sono state identificate cellule staminali cardiache nel cuore adulto e due tipi diversi di cellule di cuore sono in sperimentazione clinica, la cellula c-kit$^+$ descritta dal gruppo di Piero Anversa[4] e la cellula derivata da cardiosfere[5]. Sono di interesse anche le cellule derivate dal tessuto adiposo e le promettenti *induced pluripotent stem cells*[6]; queste ultime potrebbero sostituirsi alle controverse cellule embrionali staminali ma sono ancora lontane dalla sperimentazione clinica per via delle loro tendenza ad essere tumorigeniche. Nell'epicardio risiedono cellule staminali che hanno un ruolo importante nello sviluppo del cuore embrionale e, nel pesce zebra, hanno una forte capacità di rigenerare il cuore danneggiato[7]. Nel mammifero adulto queste cellule sono attivate nel corso dell'ischemia cardiaca, differenziano in endotelio, muscolo liscio e miocardio e, se trapiantate nel cuore infartuato, hanno la capacità di rigenerare il tessuto danneggiato[8-10]. Le cellule epicardiche non sono state ancora utilizzate in studi clinici. Le cellule di muscolo scheletrico sono state usate nei primi studi clinici, hanno dato risultati deludenti e, almeno per ora, sono state abbandonate[11]. Tuttavia qualsiasi annuncio della loro scomparsa dal campo della terapia cellulare appare prematuro, potrebbero ripresentarsi in forma diversa in futuro.

2) È possibile trattare le cellule *ex vivo*, prima di trapiantarle nel cuore malato, al fine di aumentare la loro potenzialità terapeutica? Vi è una lunga lista di farmaci, tra cui i donatori di ossido nitrico, e di manipolazioni non farmacologiche, tra cui il precondizionamento con brevi periodi di acidificazione o di ipossia, che potrebbero rivelarsi efficaci. Infine, è possibile trasferire un gene con potenziale terapeutico nelle cellule, ad esempio il cDNA per un fattore angiogenico, per potenziarne la capacità di riparare il cuore e rigenerare arteriole e capillari.

3) Qual è il modo migliore per trapiantare le cellule? Ad oggi sono stati utilizzati diversi approcci, l'iniezione intracoronarica, l'iniezione intramiocardica per via epicardica o per via transendocardica, l'iniezione nel seno coronarico e la somministrazione sistemica endovenosa.

4) Quale patologia cardiaca può essere trattata con la terapia cellulare? Sino ad oggi la maggior parte degli studi sono stati effettuati in pazienti con infarto acuto o con ischemia cardiaca refrattaria a qualsiasi trattamento convenzionale. L'efficacia della terapia cellulare nell'insufficienza cardiaca su base ischemica e non ischemica e nel trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco non è stata ancora adeguatamente valutata.

5) È possibile attivare il processo rigenerativo nel cuore danneggiato utilizzando una terapia farmacologica, evitando così il ricorso al trapianto di cellule? Studi in modelli animali hanno mostrato che questa è una concreta possibilità e sono pubblicati i risultati di almeno quattro possibili interventi farmacologici; la combinazione di *insulin-like growth factor-1* e *hepatocyte growth factor*[12,13], *high-mobility group box 1 protein*[14], *thymosin-β4*[15] e di esteri misti dell'acido ialuronico con acido butirrico e acido retinoico[16]. Tuttavia, nessuno studio è stato effettuato per valutare l'efficacia di queste sostanze in esseri umani.

È evidente che gli studi clinici analizzati da Scacciatella et al.[1] nel loro insieme rappresentano uno sforzo enorme di cui la comunità scientifica si è fatta carico. Tuttavia, è altrettanto evidente che siamo solo all'inizio, che non esistono scorciatoie e che la strada da percorrere è inevitabilmente lunga e complessa perché ciascuna delle variabili indicate sopra troverà risposta solo in studi clinici rigorosi, lunghi e costosi. Oltre alla complessità delle domande scientifiche esistono alcuni significativi ostacoli alla sperimentazione clinica che è opportuno citare. La terapia cellulare con cellule autologhe, a differenza della molecola farmacologica, non è di grande interesse per l'industria farmaceutica perché conduce ad un servizio, simile, ad esempio, al trapianto di midollo per alcune malattie oncologiche, e non allo sviluppo di un farmaco che può essere commercializzato. Una significativa eccezione è Osiris Therapeutics, un'azienda biotecnologica statunitense che sta sviluppando le cellule mesenchimali allogeniche di midollo osseo per la terapia cellulare cardiovascolare. In questo caso si arriverebbe a cellule per il trapianto cellulare da utilizzare come se fossero un farmaco, tuttavia il caso di Osiris Therapeutics rappresenta una interessante eccezione. Quindi, generalmente, alla terapia cellulare manca un forte sostegno economico da parte dell'industria farmaceutica. L'altro problema è rappresentato dal ruolo che le agenzie regolatorie svolgono in ciascun paese. Dall'analisi di Scacciatella et al.[1] è evidente che gli studi di terapia cellulare cardiovascolare hanno una distribuzione geografica disomogenea: gli Stati Uniti e la Germania, insieme, sono responsabili del 50% di tutti gli studi clinici del mondo. Questo, a mio avviso, deriva non solo dalla buona organizzazione della ricerca biomedica e da disponibilità di finanziamenti ma anche da un atteggiamento collaborativo delle agenzie regolatorie che riescono a tutelare la sicurezza dei pazienti arruolati senza impedire lo svolgimento dello studio con richieste che, di fatto, possono essere insormontabili.

Infine mi chiedo quale sarà il ruolo che il nostro Paese, con tutte le sue strutture scientifiche, la sua industria biomedica, le sue agenzie regolatorie e il suo immenso capitale intellettuale svolgerà nel campo della terapia cellulare. Avremo un ruolo nel rispondere alle domande che cercano una risposta? Saremo in grado di produrre brevetti in grado di favorire il progresso e la crescita economica del Paese? Oppure saremo distanti spettatori della vera partita che altri stanno giocando in altre parti del globo, nell'Europa Centrale e del Nord, in Giappone, nei paesi anglosassoni? Non ho una risposta se non parafrasando Oswald Spengler: "Un compito posto dalla necessità storica sarà in ogni caso realizzato: o col concorso dei singoli o ad onta di essi. *Ducunt fata volentem, nolentem trahunt*" (il fato guida chi lo asseconda e trascina chi gli si oppone)[17].

Bibliografia

1. Scacciatella P, Amato G, Ebrille E, et al. Prospettive e difficoltà della terapia cellulare in Cardiologia: analisi critica delle sperimentazioni in corso. G Ital Cardiol 2010; 11: 769-74.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410: 701-5.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:20:22

3. Reffelmann T, Konemann S, Kloner RA. Promise of blood- and bone marrow-derived stem cell transplantation for functional cardiac repair: putting it in perspective with existing therapy. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 305-8.
4. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003; 114: 763-76.
5. Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. Circ Res 2004; 95: 911-21.
6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663-76.
7. Lepilina A, Coon AN, Kikuchi K, et al. A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish heart regeneration. Cell 2006; 127: 607-19.
8. Limana F, Zacheo A, Mocini D, et al. Identification of myocardial and vascular precursor cells in human and mouse epicardium. Circ Res 2007; 101: 1255-65.
9. Limana F, Bertolami C, Mangoni A, et al. Myocardial infarction induces embryonic reprogramming of epicardial c-kit$^+$ cells: role of the pericardial fluid. J Mol Cell Cardiol 2010; 48: 609-18.
10. Winter EM, Grauss RW, Hogers B, et al. Preservation of left ventricular function and attenuation of remodeling after transplantation of human epicardium-derived cells into the infarcted mouse heart. Circulation 2007; 116: 917-27.
11. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation 2008; 117: 1189-200.
12. Linke A, Müller P, Nurzynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 8966-971.
13. Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival. Circ Res 2005; 97: 663-73.
14. Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high-mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac C-kit$^+$ cell proliferation and differentiation. Circ Res 2005; 97: e73-e83.
15. Bock-Marquette I, Saxena A, White MD, Dimaio JM, Srivastava D. Thymosin-β4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. Nature 2004; 432: 466-72.
16. Lionetti V, Cantoni S, Cavallini C, et al. Hyaluronan mixed esters of butyric and retinoic acid affording myocardial survival and repair without stem cell transplantation. J Biol Chem 2010; 285: 9949-61.
17. Spengler O. Il tramonto dell'Occidente. Milano: Editore Longanesi, 1978.