- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.143.168.172 Sun, 28 Apr 2024, 00:20:41

Ipotesi di lavoro

Studi clinici di terapia cellulare cardiaca in Italia

Position paper del Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia

Giulio Pompilio[1], Giuseppe Ambrosio[2], Carlo Briguori[3], Marco Canepa[4], Sebastiano Marra[5], Maurizio C. Capogrossi[6], a nome del Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia

[1]Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare, Centro Cardiologico Monzino IRCCS e Università degli Studi, Milano, [2]S.C. di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera, Perugia, [3]Cardiologia Interventistica, Dipartimento di Cardiologia, Clinica Mediterranea, Napoli, [4]U.O. di Cardiologia, A.O. Santa Corona, Pietra Ligure (SV), [5]Dipartimento di Medicina Interna, Centro di Ricerca di Medicina Sperimentale, Università degli Studi, Torino, [6]Laboratorio di Patologia Vascolare, Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS, Roma

Key words:
Cardiovascular disease; Clinical trials; Stem cells.

A national study group has been established by the Italian Federation of Cardiology to investigate the role of stem/progenitor cell therapy in the treatment of cardiovascular diseases. This article is aimed to point out the challenges and debated issues in the conduction of clinical trials, focusing on the Italian clinical and regulatory existing situation.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (9): 586-591)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 17 luglio 2007.

Per la corrispondenza:
Dr. Giulio Pompilio
Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare
Centro Cardiologico Monzino IRCCS
Università degli Studi
Via Parea, 4
20138 Milano
E-mail:
giulio.pompilio@ccfm.it

Premessa

Lo sviluppo di sperimentazioni cliniche di terapia cellulare cardiaca (TCC) trova dimostrazione nell'importante numero di pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni riguardanti questo campo della ricerca biomedica. All'aprile 2007, più di 240 lavori scientifici sono reperibili su PubMed alla voce "*stem cell and heart and clinical trial*". Si definisce come TCC qualsiasi trattamento che attraverso il trapianto o la mobilizzazione di cellule ha l'obiettivo di ottenere effetti rigenerativi diretti e/o indiretti sul muscolo cardiaco e/o sul sistema cardiovascolare.

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso o in pianificazione in tutto il mondo e in particolare in Europa[1] e vi è un diffuso interesse nei confronti di questo nuovo approccio terapeutico alle malattie cardiovascolari che, pur suscitando molte attese e speranze, rimane ancora oggi confinato al campo sperimentale, in attesa di una chiara e condivisa dimostrazione della sua efficacia clinica. Malgrado i risultati contrastanti di recenti esperienze cliniche controllate[2,3] e della non ancora definitiva risposta al quesito sicurezza riguardo al trattamento con cellule staminali/progenitrici[4] o con citochine[5,6], la ricerca clinica sulla TCC procede oggi con un andamento magmatico. Il passaggio dalla ricerca sul modello animale alla sperimentazione sull'uomo si è svolto in tempi molto rapidi; questo percorso traslazionale da alcuni è stato giudicato non sempre rigoroso e consequenziale. Di fronte alle critiche di eccessiva disinvoltura nel passaggio dal laboratorio al letto del paziente[7-9], i ricercatori impegnati negli studi clinici sulla TCC rispondono che, malgrado non siano noti in dettaglio i meccanismi di azione dei prodotti cellulari responsabili dei benefici dimostrati[10], ritengono incoraggianti i risultati di sicurezza ed efficacia finora raggiunti[11,12].

In questo contesto si inserisce il lavoro del Gruppo di Studio (GdS) sulla Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia, istituito recentemente dal Consiglio Direttivo della Federazione Italiana di Cardiologia su richiesta di alcuni cardiologi e cardiochirurghi appartenenti all'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri e alla Società Italiana di Cardiologia. Nella Tabella 1 vengono indicati gli attuali componenti e i relativi incarichi come da approvazione del Consi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.143.168.172 Sun, 28 Apr 2024, 00:20:41

Tabella 1. Componenti del Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia.

Coordinatore	Giulio Pompilio
Segretario	Marco Canepa
Tesoriere	Annalisa Angelini
Nucleo Direttivo	Felice Achilli Carlo Beltrami Maurizio C. Capogrossi Filippo Crea Luigi Martinelli Federico Quaini
Componenti	Giuseppe Ambrosio Carlo Briguori Francesco Chiarella Giulio Cossu Stefano De Servi Roberto Ferrari Ciro Indolfi Roberto Latini Sebastiano Marra Eugenio Quaini Paolo Scacciatella Marco Valgimigli

glio Direttivo della Federazione Italiana di Cardiologia in data 12 marzo 2007.

In questo primo documento di consenso il GdS intende focalizzare l'attenzione su alcune problematiche ritenute fondamentali per i futuri sviluppi della ricerca clinica sulla TCC nel nostro Paese. Nella prima parte il documento esamina lo stato degli studi clinici di TCC in Italia; nella seconda parte affronta il problema della normativa italiana vigente in materia di sperimentazione clinica con cellule staminali/progenitrici e delle autorizzazioni necessarie per la produzione secondo le regole della *good manufacturing practice* (GMP); infine si esprime sulle problematiche inerenti alle risorse economiche disponibili per lo svolgimento di studi clinici indipendenti di TCC.

Studi clinici di terapia cellulare cardiaca in Italia

Il documento di consenso della Task Force della Società Europea di Cardiologia sull'investigazione clinica con cellule staminali adulte autologhe[13] sottolinea espressamente come siano da "evitare piccoli studi non controllati perché non sembrano in grado di aggiungere niente di nuovo a questo campo della ricerca". Una recente indagine[1] mette in evidenza le varie esperienze cliniche di TCC completate in Europa e sottolinea come in alcuni paesi avanzati siano stati pianificati studi clinici multicentrici a carattere nazionale (ad esempio, in Germania, Austria, Svizzera e Olanda). Per contro, nel nostro Paese sembra prevalere una tipologia differente di studi clinici, condotti spesso da un singolo centro con inevitabile limitata capacità di arruolamento e, di conseguenza, possibile scarso peso scientifico.

Si è detto che nella comunità cardiologica vi è una corrente di pensiero che giudica prematura l'organizzazione di costosi trial multicentrici in un settore ove i risultati ottenuti sono controversi e molte questioni devono essere sviscerate dalla ricerca di base. D'altra parte, appare evidente dall'odierna lettura che gli endpoint surrogati non possono totalmente sostituire le analisi di mortalità e morbilità su popolazioni di pazienti a rischio. Da questo punto di vista, non crediamo esista una risposta definitiva al quesito sull'opportunità di procedere alla pianificazione di nuove esperienze cliniche multicentriche di TCC. La realtà fattiva è che in alcune nazioni europee la ricerca clinica sulla TCC sta procedendo molto rapidamente e sembra opportuno sottolineare che, se anche in Italia, come indicato in un recente editoriale dell'*European Heart Journal*[14], si vuole sviluppare un ricerca clinica di eccellenza in questo settore, questa debba essere coordinata, multicentrica e con endpoint rilevanti, piuttosto che monocentrica e isolata.

Posizione del Gruppo di Studio

Il GdS ritiene necessaria la creazione di una rete nazionale di centri di eccellenza con adeguate competenze in materia, che agiscano sinergicamente al fine di: 1) evitare la proliferazione di piccoli studi clinici che, secondo quanto espresso nel documento della Task Force della Società Europea di Cardiologia, poco possono aggiungere alle conoscenze attualmente acquisite in letteratura; 2) evitare una controproducente sovrapposizione di competenze a favore di una proficua collaborazione tra centri con specifici *know-how* nel settore; 3) evitare la dispersione di risorse economiche in esperienze cliniche di poco significato, in un campo dove è evidente la difficoltà nel reperire finanziamenti. Caratteristiche distintive dei centri di eccellenza impegnati nella ricerca sulla TCC dovrebbero essere: 1) un buon background scientifico, con esperti dedicati alla ricerca clinica e/o preclinica sulla TCC o con particolari competenze cardiologiche, cardiochirurgiche o ematologiche; 2) competenza in ricerca di base, clinica e soprattutto traslazionale; 3) un alto volume assistenziale, al fine di permettere una rigorosa selezione dei pazienti da sottoporre al trattamento; 4) adeguate tecnologie di supporto per l'analisi degli effetti e dei risultati ottenuti (ad esempio, risonanza magnetica cardiaca); 5) officine autorizzate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la produzione e manipolazione di prodotti per terapia cellulare.

Gli studi clinici di fase I pongono il fondamentale quesito sull'opportunità di sperimentare il nuovo trattamento su una determinata popolazione di volontari. Il Decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 2001 n. 439 al comma 2 dell'articolo 2 informa che gli studi clinici di fase I "possono essere eseguiti sull'uomo volontario malato nel caso di prodotti farmaceutici per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.143.168.172 Sun, 28 Apr 2024, 00:20:41

cità o che presentano rischi non accettabili nei volontari". Per quanto riguarda le sperimentazioni con cellule staminali/progenitrici sembra scontato quanto sottolineato nelle linee guida 2004 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS): "L'uso di prodotti per terapia cellulare in volontari sani per un classico studio di sicurezza di fase I non sembra avere alcuna giustificazione scientifica o etica". Accertata l'opportunità di testare questo nuovo tipo di trattamento in pazienti malati, resta da definire quale sia il malato e quindi la patologia in cui sia eticamente lecito e scientificamente appropriato realizzare tali sperimentazioni. Nella comunità scientifica internazionale è opinione diffusa che "l'attenzione dovrebbe ricadere sulle popolazioni a rischio"[15,16].

Posizione del Gruppo di Studio

Il GdS ritiene che future sperimentazioni cliniche di TCC debbano focalizzarsi su popolazioni di pazienti che siano refrattari ai trattamenti convenzionali o soffrano ciononostante di prognosi insoddisfacente *quoad vitam* e/o *valitudinem.* Il GdS, attraverso una commissione dedicata, si propone di contribuire a sottolineare quali particolari pazienti e patologie potrebbero rappresentare i candidati ideali per prossimi studi clinici di TCC; intende, inoltre, esplorare quali argomenti in letteratura siano meritevoli di ulteriori approfondimenti e ricerche, al fine di contribuire a disegnare eventuali trial clinici multicentrici italiani nel settore.

Quadro normativo

Lo sviluppo delle conoscenze in campo biomedico ha reso necessaria la stesura e l'attuazione di normative per la regolamentazione della ricerca scientifica e tecnologica, particolarmente per quanto riguarda la sperimentazione clinica su esseri umani; a partire dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964 la ricerca biomedica è stata regolamentata da leggi nazionali e sovranazionali, più o meno specifiche, al fine di garantire la salute e la sicurezza dei cittadini sottoposti all'impiego di nuovi prodotti terapeutici. Tuttavia, nella società moderna il progresso della ricerca scientifica e tecnologica "supera" spesso le politiche legislative e regolatorie.

Poiché la legislazione dipende da una serie di dinamiche sociali, politiche e culturali che solitamente ne rallentano il normale processo, accade che scienza e normativa non vadano di pari passo, giungendo la seconda in ritardo rispetto alla prima. Oppure la varietà e complessità delle nuove scoperte porta il legislatore – talvolta non esperto in materia – a produrre una regolamentazione vasta e complessa, difficile da comprendere per lo sperimentatore. Così la sperimentazione clinica rischia di trovarsi in due situazioni del tutto opposte: l'assenza o l'eccesso di normativa.

Dopo i primi trapianti di midollo osseo compiuti con successo negli anni '50-'60[17-19], l'impiego di cellule staminali in ambito clinico ha avuto un rapido incremento negli ultimi decenni e le recenti acquisizioni circa le possibili applicazioni in pazienti con patologie cardiovascolari hanno portato alla pianificazione e al completamento di numerosi e talora ampi studi clinici controllati[2,3]. Tutto ciò è stato accompagnato da un altrettanto rapido, seppur tardivo, sviluppo della legislazione in materia, che tuttavia si è rivelata essere molto difforme da continente a continente[20,21] e da nazione a nazione. Il grande numero di pazienti trattati con TCC dal 2001 in Germania (più di 1000) dimostra come le normative di riferimento europee (in particolare le direttive europee 2001/20/CE e 2004/23/CE) siano state recepite differentemente nei vari paesi membri, a volte in modo più restrittivo, altre volte in modo più permissivo. In Italia è certamente prevalsa una linea legislativa limitativa e rigorosa (che potremmo sintetizzare in "cellule come farmaci"). Le linee guida 2004 dell'ISS definiscono infatti come "prodotto per terapia cellulare" (PTC) "ogni preparazione che venga somministrata ad un essere umano con finalità analoghe ai medicinali ... e che contenga cellule vive o parti complesse di esse, sia che queste siano somministrate da sole o insieme a matrici/involucri di origine sintetica o biologica" e come "uso non omologo" la "somministrazione di popolazioni cellulari anche se minimamente manipolate in siti dove normalmente non sono presenti, o per svolgere una funzione che normalmente non hanno". Intendono infine per "manipolazione minima" la "procedura che non alteri le caratteristiche genetiche, fisiologiche o biologiche del tessuto/organo trattato" e forniscono l'algoritmo mostrato in Figura 1 per l'identificazione di un PTC.

Consegue dal precedente algoritmo che le cellule utilizzate in ambito cardiovascolare siano da conside-

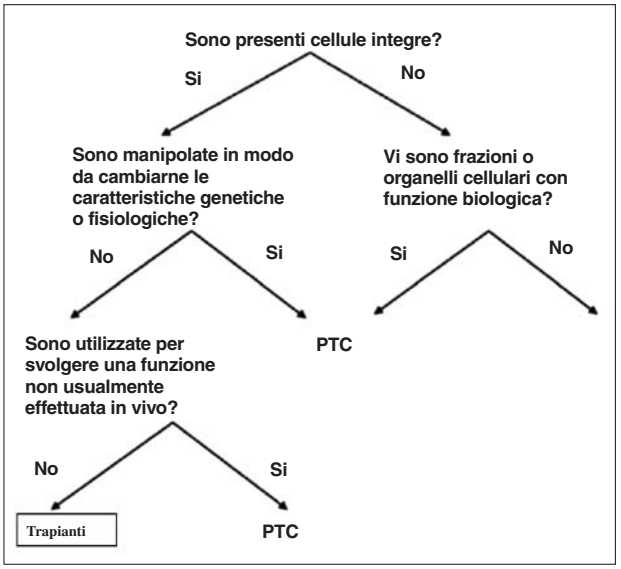

Figura 1. *Componenti del Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca. Tratta da linee guida 2004 sui prodotti per terapia cellulare (PTC) dell'Istituto Superiore di Sanità.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.143.168.172 Sun, 28 Apr 2024, 00:20:41

rarsi PTC. Poiché citochine, ormoni o altri agenti utilizzati per ottenere la mobilizzazione di cellule dal midollo osseo nel tentativo di ricostituire il tessuto cardiaco non vengono considerati un PTC, il loro impiego non fa riferimento alla precedente normativa. Alcuni punti della normativa italiana in materia meritano particolare attenzione e alcune riflessioni.

Valutazione di protocolli di studi clinici di terapia cellulare cardiaca

In Italia l'approvazione di protocolli di ricerca clinica di fase I con PTC è competenza dell'ISS e in particolare della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, istituita con Decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 2001 n. 439. Consultando le relazioni annuali della Commissione (sul sito http://www.iss.it/scf1/chis/cont.php?id=19&lang=1&tipo=1) si possono verificare i lunghi tempi istruttori e di approvazione delle pratiche, in parte motivati dall'"elevato numero di interruzioni dell'istruttoria causate dalla necessità di acquisire chiarimenti o integrazioni della documentazione presentata". Per questo nel 2005 la Commissione ha segnalato la necessità di una "revisione dell'attuale normativa per semplificare ulteriormente il processo globale di approvazione" e di un "maggiore coinvolgimento dei ricercatori italiani" attraverso "un confronto fra esperti della Commissione e promotori nelle audizioni *pre-submission*".

Posizione del Gruppo di Studio

Il GdS si propone come interlocutore istituzionale per la valutazione dei protocolli clinici di fase I/II con PTC di interesse cardiologico/cardiochirurgico, al fine di contribuire al progresso di questo settore nel modo più rigoroso e contemporaneamente in tempi concorrenziali rispetto ad altri paesi tecnologicamente avanzati.

Produzione cellulare in good manufacturing practice

Il Ministero della Salute, in accordo con la vigente legislazione e la corrente pratica internazionale, ha deliberato che i prodotti medicinali per sperimentazione clinica debbano essere soggetti agli stessi standard qualitativi richiesti per la messa in commercio (ex Decreto Legislativo del 24 giugno 2003 n. 211). La normativa italiana prevede che la produzione in GMP di medicinali sperimentali possa avvenire solamente presso strutture ispezionate e autorizzate dall'AIFA. I PTC rientrano ovviamente in tale contesto e un particolare settore dell'AIFA (Autorizzazione Officine) ha il compito di rilasciare le autorizzazioni alla produzione, oltre ai relativi certificati di conformità alle GMP, per le diverse tipologie di siti produttivi e di individuare un direttore tecnico (la *qualified person* prevista dalla normativa europea) quale persona responsabile all'interno di ciascun sito produttivo. Esistono tuttavia studi clinici proposti da centri italiani registrati su database internazionali che fanno riferimento per la manipolazione cellulare a strutture non ufficialmente autorizzate dall'AIFA. In alcuni casi non è nemmeno chiaro se si tratta di strutture GMP. Inoltre, non esiste a conoscenza del GdS un registro a disposizione dei ricercatori clinici che segnali la presenza o meno nel proprio territorio di officine GMP abilitate per PTC. Sembrerebbe che solo due strutture in Italia siano oggi in regola con la normativa vigente per la produzione in GMP di PTC, e altre siano in via di approvazione. Il contesto potrebbe in futuro farsi ancora più complesso nella prospettiva di un mutuo riconoscimento delle ispezioni compiute da organi ispettivi di diversi paesi dell'Unione Europea.

Posizione del Gruppo di Studio

Il GdS ritiene necessaria la periodica pubblicazione da parte dell'AIFA di un elenco ufficiale delle officine GMP autorizzate a produrre PTC in Italia e un attento monitoraggio della conformità dei centri sperimentatori alle normative vigenti.

Un altro problema che emerge di recente come di rilevante importanza per l'efficacia delle cellule impiantate è il controllo degli standard di produzione[22]. Attualmente, le *standard operative procedures* per il prelievo, la produzione e il trasporto di PTC per uso cardiovascolare non sono definite, vista la recente introduzione in ambito GMP di tali prodotti (per il momento soprattutto cellule staminali del midollo osseo). Il GdS ritiene che sarebbe di fondamentale importanza la definizione di linee guida di validazione e standardizzazione GMP dei PTC di uso clinico. Ciò appare al momento attuale come fattore critico per evitare che i risultati delle sperimentazioni cliniche possano venire inficiati da prodotti cellulari di non comprovata qualità.

L'AIFA sembra essere la sede istituzionale di tali processi, potendosi avvalere della stretta collaborazione degli sperimentatori clinici e dei tecnici di produzione.

Database dei pazienti sottoposti a terapia cellulare cardiaca

L'ISS ha istituito con Decreto del Ministro della Salute del 2 marzo 2004 una "banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica", nella quale sono inseriti i dati relativi ai pazienti arruolati in questo tipo di sperimentazioni cliniche, secondo una scheda elettronica predefinita (presentata dall'ISS il 25 gennaio 2005). L'articolo 6 del Decreto al comma 1 informa che "entro 6 mesi dall'emanazione del provvedimento di cui all'articolo 5 (cioè dalla presentazione della scheda elettronica), le istituzioni di ricerca clinica devono comunicare tutti i dati relativi ai pazienti pregressi, a qualunque titolo trattati con prodotti per terapia genica e cellulare somatica". L'articolo 9 del Decreto afferma che "l'inadempienza anche soltanto ad una delle previsioni contenute negli articoli 4, 6 e 7 comporta la sospensione per 1 anno dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica nell'istituzione nella

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.143.168.172 Sun, 28 Apr 2024, 00:20:41

quale sono stati effettuati i trattamenti". Al momento, tuttavia, non è disponibile al pubblico un elenco dei centri autorizzati alla sperimentazione.

Anche l'AIFA possiede un database elettronico, gestito dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, per le sperimentazioni cliniche in corso in Italia in cui vengano impiegati medicinali sperimentali. La registrazione degli studi clinici "non osservazionali" in questo database dovrebbe essere obbligatoria (ex Decreto Dirigenziale 25 maggio 2000 e articolo 11 del Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211) e dovrebbe essere effettuata dai Comitati Etici o direttamente dai promotori dello studio. Tale registrazione determinerebbe inoltre l'inserimento automatico nel database europeo EudraCT istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali in accordo con la direttiva 2001/20/CE.

Esistono inoltre alcuni registri internazionali per la registrazione di sperimentazioni cliniche facilmente accessibili online. Il principale è certamente quello della National Library of Medicine americana (www.clinicaltrials.gov), insieme a quello europeo International Standard Randomised Controlled Trial Numbers (ISRCTN, www.controlled-trials.com). Le riviste scientifiche facenti capo all'International Committee of Medical Journal Editors (tra cui il *Journal of American Medical Association*, il *New England Journal of Medicine* e il *Lancet*) richiedono, inoltre, dal settembre 2004, come condizione alla valutazione di un manoscritto per la pubblicazione, la registrazione dello studio clinico in un registro pubblico con determinate caratteristiche[23-25].

Posizione del Gruppo di Studio

La molteplicità dei database e le differenti possibilità di registrazione di uno studio clinico rendono oggi difficile definire l'esatto numero di pazienti sottoposti a TCC nel nostro Paese, nonché da quali centri sperimentatori e per quali patologie.

Verosimilmente la comunicazione alla banca dati dell'ISS dei pazienti trattati con TCC non è stata effettuata da molti ricercatori italiani, cosicché anche il database dell'ISS risulta oggi incompleto. Il GdS ritiene importante per la comunità scientifica la periodica pubblicazione da parte delle agenzie regolatorie nazionali di un elenco ufficiale delle sperimentazioni cliniche autorizzate a produrre PTC, nonché la creazione di un database condiviso per i trial clinici di TCC di sicurezza ed efficacia (fasi I-III). A questo riguardo, appare di grande interesse la recentissima istituzione sul portale web dell'AIFA di una rubrica dedicata alle terapie cellulari (http://www.agenziafarmaco.it), ove è già possibile reperire le normative nazionali e internazionali in materia, nonché le principali linee guida. Nelle intenzioni dei curatori, a breve si realizzerà inoltre un portale dedicato ad una più ampia serie di argomenti relativi alle terapie avanzate, curato congiuntamente da AIFA, l'ISS e il Centro Nazionale dei Trapianti.

Considerazioni sulle risorse disponibili per la ricerca in terapia cellulare cardiaca

Non v'è dubbio che la ricerca sperimentale e clinica in materia di terapia rigenerativa si trova attualmente in una condizione particolare. L'atteggiamento delle cosiddette "big pharma" è stato fino ad ora di attesa. Troppe sono probabilmente le incertezze sul futuro, sia per quanto riguarda i prodotti che i mercati. In più, molta tecnologia è già disponibile per la preparazione e la selezione cellulare. Mancando queste risorse, la situazione nazionale è quella di un'assoluta povertà di finanziamenti disponibili per portare, in analogia a qualsiasi farmaco, un prodotto cellulare dal banco del laboratorio al paziente. Attualmente, sono accessibili i canali ordinari per i finanziamenti alla ricerca (ad esempio, il Ministero dell'Università e della Ricerca o la Comunità Europea), che risultano largamente insufficienti per un completo percorso traslazionale.

In alcuni paesi come gli Stati Uniti o la Germania si registra, tuttavia, una considerevole fioritura di nuove società e *spin-off* in questo settore, promosse da enti accademici o investitori istituzionali (*venture capitals*). Tali società di *start-up* investono risorse per la ricerca e sviluppo dei loro prodotti, avvalendosi dei migliori centri di ricerca, sia di base che sperimentale. In Italia non è nota ai componenti del GdS alcuna società di *start-up* focalizzata sulla terapia cellulare cardiovascolare, malgrado la cultura dell'impresa scientifica sia in crescita in un certo numero di Università, in alcuni casi con il supporto di enti regionali.

Posizione del Gruppo di Studio

Il GdS auspica pertanto la nascita o il consolidamento nel nostro paese di agenzie a struttura pubblica o mista capaci di *scouting* delle migliori idee scientifiche e di sostenere la loro promozione verso la ricerca applicata. Si augura infine che enti promotori della ricerca scientifica indipendente, come ISS e AIFA, possano per la loro parte contribuire a questo processo. Sarebbe certamente auspicabile nel nostro paese una più stretta correlazione tra il mondo dell'impresa e quello della ricerca. Nello specifico, questo permetterebbe un salto in avanti nello sviluppo di nuove terapie e darebbe impulso ai centri sperimentatori per una proficua produzione brevettale.

Prospettive future

Il GdS intende nel prossimo futuro concentrare il proprio lavoro sulle più importanti problematiche attinenti la ricerca preclinica e clinica della TCC. Oltre alle rilevanti questioni politico-normative, il GdS affronterà tematiche scientifiche di comune interesse, quali in particolare:

- lo sviluppo di sinergie a livello nazionale tra ricercatori di base e clinici, attraverso la realizzazione di sperimentazioni di TCC su animali di grossa taglia e l'identificazione di specifici endpoint fisiopatologici in vista di future sperimentazioni cliniche;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.143.168.172 Sun, 28 Apr 2024, 00:20:41

- la produzione di nuovi documenti di consenso, riguardanti lo stato della ricerca preclinica e clinica sulle cellule staminali cardiache;
- l'identificazione di particolari sottopopolazioni di pazienti "a rischio" per le quali la TCC potrebbe rappresentare un'opzione utile ed efficace;
- la pianificazione di studi multicentrici nazionali cardiologici e cardiochirurgici.

Riassunto

La Federazione Italiana di Cardiologia ha istituito un Gruppo di Studio in materia di terapia cellulare cardiaca. Il presente articolo è stato concepito per focalizzare le sfide e i punti di criticità oggi presenti per chi è intenzionato a condurre studi traslazionali di terapia cellulare cardiovascolare con cellule staminali/progenitrici. In particolare, sono ivi riportate la situazione italiana dal punto di vista degli studi clinici e della normativa vigente.

Parole chiave: Cellule staminali; Malattia cardiovascolare; Studi clinici.

Bibliografia

1. Canepa M, Chiarella F. Sperimentazioni cliniche di terapia cellulare cardiaca in Italia: come procedere? G Ital Cardiol 2007; 3: 182-92.
2. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al, for the REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 12: 1210-21.
3. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 12: 1199-209.
4. Mansour S, Vanderheyden M, De Bruyne B, et al. Intracoronary delivery of hematopoietic bone marrow stem cells and luminal loss of the infarct-related artery in patients with recent myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2006; 8: 1727-30.
5. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. Lancet 2004; 363: 751-6.
6. Hill JM, Syed MA, Arai AE, et al. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2005; 9: 1643-8.
7. Chien KR. Stem cells: lost in translation. Nature 2004; 428: 607-8.
8. Chien KR. Lost and found: cardiac stem cell therapy revisited. J Clin Invest 2006; 7: 1838-40.
9. Murry CE, Reinecke H, Pabon LM. Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. J Am Coll Cardiol 2006; 9: 1777-85.
10. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. J Clin Invest 2005; 115: 572-83.
11. Dimmeler S. Viewpoint: stem cells in cardiology. Circulation 2006; 113: f69-f70.
12. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P. Is stem cell therapy ready for patients? Stem cell therapy for cardiac repair. Ready for the next step. Circulation 2006; 114: 339-52.
13. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, et al, for the Task Force of the European Society of Cardiology. The consensus of the Task Force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. Eur Heart J 2006; 11: 1338-40.
14. Leone AM, Crea F. Stem cells in acute myocardial infarction: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J 2006; 27: 2911-3.
15. Penn MS. Stem-cell therapy after acute myocardial infarction: the focus should be on those at risk. Lancet 2006; 367: 87-8.
16. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy: mixed results from mixed cells. N Engl J Med 2006; 355: 1274-7.
17. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957; 257: 491-6.
18. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet 1968; 2: 1364-6.
19. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968; 2: 1366-9.
20. Halme DG, Kessler DA. FDA regulation of stem-cell-based therapies. N Engl J Med 2006; 355: 1730-5.
21. Rosen MR. Are stem cells drugs? The regulation of stem cell research and development. Circulation 2006; 18: 1992-2000.
22. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 766-72.
23. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al, for the International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 2005; 352: 2436-8.
24. Roehr B. Law is introduced in US Congress to give access to details of clinical trials. BMJ 2004; 329: 996.
25. Filibeck U, Addis A, Tomino C, Martini N. European Clinical Trials Directive: the Italian position. Lancet 2004; 363: 1651-2.