

## **Impiego delle cellule staminali in ambito cardiaco**

Carlo Pellegrini

*Divisione di Cardiochirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,  
Università degli Studi di Pavia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San  
Matteo, Pavia*

Sono oramai trascorsi più di 25 anni dal primo isolamento di cellule staminali embrionali dal topo ed, oggi, le repentine quanto inattese scoperte in campo biologico ci consentono di scorgere la straordinaria potenzialità della terapia cellulare nel trattamento delle patologie umane. L'impiego della terapia *rigenerativa* potrebbe risultare particolarmente valido in corso di patologie cardiache, che rappresentano la prima causa di morte negli adulti.

I tipi di cellule staminali utilizzate in ambito cardiologico sono rappresentate da:

1. cellule embrionali
2. cellule adulte
  - a. non residenti
    - i. cellule del midollo osseo
    - ii. mioblasti scheletrici
  - b. residenti (cellule cardiache progenitrici).

Le cellule staminali embrionali possiedono specifiche caratteristiche che le rendono particolarmente adatte per la terapia cellulare cardiaca. Infatti, sono dotate di una capacità pressoché illimitata di rigenerazione e di un indubbio potenziale di differenziazione in cellule cardiache, dal momento che i cardiomiociti derivati da tali cellule esprimono tutti gli elementi molecolari necessari per l'accoppiamento elettromeccanico con il miocardio circostante.

I mioblasti scheletrici, detti anche cellule satelliti, sono cellule progenitrici dei miociti, presenti nella lamina basale delle fibre muscolari adulte e sono in grado di differenziarsi in miociti mediante fusione cellulare. Sono diversi i vantaggi che

caratterizzano l'impiego dei mioblasti scheletrici: 1. risultano particolarmente resistenti all'ischemia e sono, pertanto, caratterizzati da un elevato tasso di sopravvivenza dopo l'impianto nel tessuto nativo, 2. possono essere utilizzati come impianto autologo, rendendo, quindi, inutile la terapia immunosoppressiva, 3. possono essere numericamente espansi con facilità e possono essere modificati geneticamente. Tuttavia, esistono ancora dubbi circa la possibilità dei mioblasti di transdifferenziarsi in cardiomiociti e di integrarsi funzionalmente con le cellule cardiache native. Infatti i mioblasti scheletrici non presentano dischi intercalati, cioè quelle giunzioni intercellulari che connettono elettromeccanicamente i cardiomiociti.

Le cellule staminali derivate dal midollo osseo includono diverse popolazioni cellulari fra cui cellule ematopoietiche, cellule progenitrici endoteliali, cellule mesenchimali e cellule progenitrici adulte multipotenti. Sono in grado di differenziarsi in cellule endoteliali e muscolari lisce, mentre raramente, e a seguito di fusione cellulare, danno luogo ad un fenotipo cardiomiocitico.

Le cellule cardiache progenitrici sono costituite da cellule multipotenti che possono differenziarsi in cellule muscolari lisce, cellule endoteliali e cardiomiociti. È stato dimostrato che garantiscono un certo grado di rigenerazione miocardica dopo necrosi ischemica.

L'impiego clinico diffuso della terapia cellulare cardiaca è, tuttavia, ancora fortemente ostacolato da questioni irrisolte. Innanzitutto, il metodo di impianto delle cellule staminali. Dopo oltre 10 anni di studi, non è ancora disponibile un protocollo di somministrazione efficace: in caso di iniezione nel miocardio, infatti, più del 90% delle cellule si perde nella circolazione ematica o fuoriesce dal tramite dell'ago. Un secondo problema è rappresentato dall'elevato numero di cellule impiantate che va incontro a morte. Benché siano stati pubblicati recenti progressi per ottenere una migliore vitalità del graft mediante sovraespressione di inibitori dell'apoptosi, nella maggior parte degli studi la mortalità delle cellule ad una

settimana dall'impianto si aggira sul 90%. Da ultimo, ma non meno importante, appare il controllo della proliferazione delle cellule impiantate, allo scopo di ottenere un'adeguata rigenerazione del tessuto malato.

Solo dieci anni or sono il concetto di terapia rigenerativa del cuore malato era guardato con freddo scetticismo. Oggi l'impiego delle cellule staminali in ambito cardiologico rappresenta uno dei principali campi di ricerca medica clinica e di base. È prevedibile che in un futuro non molto lontano la terapia cellulare possa rappresentare un efficace trattamento delle patologie cardiache, con inimmaginabili benefici per milioni di pazienti.

### **Bibliografia**

- 1) Ballard V.L.T., Edelberg J.M. "Stem cells and the regeneration of the aging cardiovascular system" *Circ Res* 2007; 100: 1116 – 1127.
- 2) Torella D., Ellison G.M., Karakikes I., Nadal-Ginard B. "Resident cardiac stem cells" *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 661 – 673.
- 3) Franco D., Moreno N., Ruiz-Lozano P. "Non-resident stem cell populations in regenerative cardiac medicine" *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 683 – 691.