

# Il cuore sa ripararsi ma è troppo pigro

Le scoperte sui cardiomiociti, le cellule cardiache  
Dagli interruttori molecolari le terapie anti-infarto?



CARDIOLOGIA

GIANNA MILANO

«**T**utte le ultime ricerche, grazie anche al fiorire degli studi sulle cellule staminali, hanno contribuito a sovvertire l'assioma secondo cui il cuore non possiede meccanismi autoriparativi. Lo si pensava anche del cervello e oggi si sa che non è così. L'idea era che le cellule cardiache ricevute alla nascita fossero solo in grado di diventare più grandi di volume e lunghezza, ma non di proliferare e di ricambiarsi». A parlare è Giulio Pompilio, cardiocirurgo, responsabile del Laboratorio di Biologia vascolare e Medicina Rigenerativa al Centro Cardiologico Monzino Irccs di Milano, e un pioniere della sperimentazione clinica con cellule staminali a scopo terapeutico.

«Dagli Anni 90 c'è stato un gran lavoro culturale e concettuale e questa nozione, data per scontata per decenni, è stata rimessa in discussione. In precedenza c'erano stati studi che avevano fatto pensare a una capacità rigenerativa intrinseca del cuore. Osservazioni isolate avevano visto come nel post-infarto, e quindi in condizioni patologiche, ci fossero divisioni dei cardiomiociti, ossia delle cellule cardiache. Ma la comu-

nità scientifica si era un po' adagiata sull'idea che il cuore non fosse capace di autorigenerarsi. Tant'è vero che la ricerca clinica sperimentale, che va sotto il nome di medicina rigenerativa, utilizzò cellule staminali al di fuori del cuore, di altra origine, come quelle adulte del midollo e le muscoloscheletriche».

Ma se cellule staminali sono presenti nell'adulto in quasi tutti gli organi - cuore compreso - il punto della questione era ed è: perché il muscolo cardiaco non è in grado di far fronte da solo a patologie che lo indeboliscono e ne alterano la struttura come nell'infarto, sostituita con cicatrici e non con tessuto contrattile, ossia con cardiomiociti nuovi? «Oggi sappiamo che ci sono cellule cardiache progenitrici residenti nel cuore, però non abbiamo una chiara cognizione della gerarchia dei precursori miocardici. Con "gerarchia" intendo la capacità di definire qual è la progenie che dà esito alla nascita di cellule cardiache. Il cuore, sia in condizioni normali sia patologiche, ha un "turnover", vale a dire possiede un meccanismo di ricambio di cardiomiociti». La prova venne nel 2009 da uno studio su «Science»: ricercatori svedesi dell'Istituto Karolinska di Stoccolma dimostrarono che le cellule cardiache hanno un ricambio, anche se len-

to. Sfruttando le conoscenze dei livelli di radioattività conseguenti ai test nucleari iniziati negli Anni 50, scoprirono che le disparità di radioattività osservate nell'atmosfera e nel cuore fossero dovute alla capacità di autorigenerazione delle cellule miocardiche. Un ricambio limitato, calcolato a 25 anni di età nell'ordine dell'1% in un anno.

«Nella vita di un 70enne quasi metà del tessuto miocardico viene rinnovato con la produzione di nuovi cardiomiociti. Un ricambio a bassa frequenza e però continuo». Una scoperta che ha indotto a porsi altre domande legate alle fasi embrionali e fetali: la capacità di rinnovamento del cuore è la stessa? Quando termina lo sviluppo del cuore e si passa a una frequenza così bassa di ricambio? Quando finisce il programma di sviluppo fetale e comincia quello adulto? E con quali meccanismi molecolari? E ancora: in condizioni di patologia del cuore adulto questa frequenza resta tale o aumenta? Infine: chi è responsabile del rinnovo? Le cellule staminali o i cardiomiociti stessi? E le staminali che ruolo hanno?

Domande che preludono a possibili terapie. Solo ad alcune di queste domande sono già state date delle risposte. «Sappiamo che nelle fasi

dello sviluppo fetale, ma anche in quella precoce post-natale, la capacità di autorinnovamento del cuore è molto elevata. dice Pompilio -. Entro le prime settimane di vita il neonato ha un cuore molto più plastico che in età adulta. Ci sono interruttori molecolari che probabilmente vengono spenti nella fase post-natale: attivati o disattivati a seconda di quale sia il programma, da molto plastico a poco plastico».

Gli interruttori molecolari

sono quindi un elemento-chiave. «Nel caso dell'infarto il cuore aumenta leggermente la frequenza del ricambio, nel tentativo di adattarsi alla situazione critica. Ma non riesce a far fronte al problema». E ora l'obiettivo clinico è chiaro: accrescere questa risposta insufficiente. «Una bassa frequenza che in una situazione critica viene coadiuvata dalle staminali nel cuore».

**DOGMA INFRANTO**

Nella vita di un 70enne quasi metà del muscolo cardiaco è stato rinnovato

## Giulio Pompilio Cardiochirurgo

**RUOLO:** È RESPONSABILE DEL LABORATORIO DI BIOLOGIA VASCOLARE E MEDICINA RIGENERATIVA AL CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO IRCCS DI MILANO

