



A colloquio  
con il dottor Giulio Pompilio,  
responsabile  
dell'Unità di Ricerca Clinica  
di Terapia Rigenerativa  
del Centro Cardiologico  
Monzino,  
di Stefano Belgeri

Ultimamente si sente parlare molto di cellule staminali e del loro utilizzo per fini terapeutici in molti ambiti della medicina. Abbiamo incontrato il dottor Giulio Pompilio, responsabile dell'Unità di Ricerca Clinica di Terapia Rigenerativa del Centro Cardiologico Monzino IRCCS, per avere maggiori ragguagli sullo stato delle ricerche che si conducono intorno alle cellule staminali da usare per il cuore e su quelle contenute in tale organo.

**Dottor Pompilio, prima di tutto, come possiamo definire le cellule staminali?**  
"Possiamo vederle come cellule "bambine", dotate di due capacità: la prima è quella di replicarsi indefinitamente, la seconda è quella di differenziarsi, ossia di trasformarsi in cellule differenziate che svolgono una specifica funzione. Le cellule staminali per eccellenza sono quelle embrionali, perché in grado di dare origine a tutti i tessuti del nostro corpo; poi vi sono cellule staminali nel feto e anche nell'organismo adulto, che hanno compiti differenti e sono caratterizzate da un grado diverso di differenziazione. La scoperta più prominente di quest'ultimo decen-

# LE CELLULE STAMINALI

## STATO DELL'ARTE SUL LORO IMPIEGO TERAPEUTICO PER IL CUORE

Fig. 2 - Fotografia di esemplare adulto di "zebrafish" (Danio Rerio).

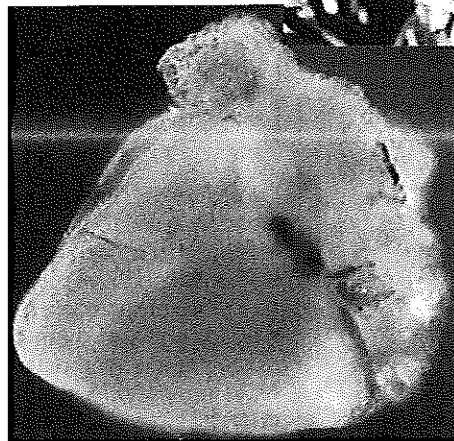


Fig. 3 - Fotografia di un cuore adulto di "zebrafish".

nio, o poco più, riguarda proprio la presenza di cellule staminali nell'organismo adulto, anche in organi come il cuore o il cervello che si pensava fossero differenziati terminalmente, ossia non più in grado di replicarsi. Proprio un ricercatore italiano, il professor Piero Anversa che ora lavora ad Harvard, a Boston, negli Stati Uniti d'America, ha scoperto che nel cuore vi sono delle "nicchie" di cellule staminali che, in condizioni ordinarie, ossia durante la vita normale, sono capaci di sostituire le cellule cardiache che vanno incontro a morte; purtroppo, invece, non hanno la capacità di sostituire le cellule del cuore nel corso di

eventi non fisiologici, per esempio a seguito di un infarto. Possiamo affermare che la filogenesi della specie umana non ha ancora "previsto" la possibilità che l'organo cardiaco possa ripararsi; al contrario, vi sono altri tessuti in grado di farlo: pensiamo alla pelle o al fegato. Evidentemente, in passato, quando la vita media della nostra specie era meno di quarant'anni, vi era maggiore necessità di riparare questi ultimi organi che non il cuore, come quando c'è bisogno di rimarginare una ferita o di metabolizzare sostanze tossiche ingerite accidentalmente. Le malattie cardiovascolari, invece, sono una scoperta piuttosto

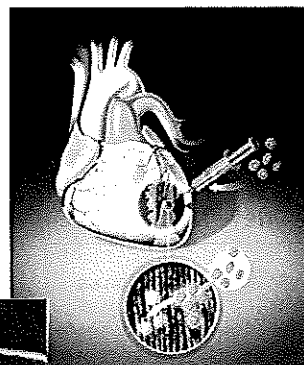


Fig. 1 - Iniezione di cellule staminali nel cuore.

recente della medicina; soltanto con l'allungamento della nostra vita media, infatti, sono state "scoperte" l'arteriosclerosi e altre patologie a carico del cuore, dei vasi sanguigni, ma anche del cervello, e ciò vale per tutte le patologie degenerative. Presso laboratori come il nostro, stiamo cercando di capire come mai noi esseri umani non siamo in grado di ripararci dal punto di vista cardiovascolare, e come sarebbe possibile ottimizzare le cellule e/o altri meccanismi, per potenziare tale capacità autoriparativa, che c'è, ma in fase di quiescenza... è come se fosse "addormentata".

### Cosa si intende per terapia cellulare?

"Essa riguarda l'utilizzo delle cellule a scopo terapeutico, quindi per curare determinate malattie. Da molti anni gli emato-oncologi curano i linfomi e le leucemie, cioè i tumori del sangue, con le cellule staminali per mezzo del trapianto di midollo, che costituisce perciò un'applicazione clinica importante".

### **E con il termine medica- na rigenerativa?**

“Sono applicazioni mediche utilizzate con l'intento di rigenerare determinati organi o tessuti. In questi ultimi anni, la medicina rigenerativa si è evoluta, e vi è il tentativo di usare le cellule staminali per la cura di patologie degenerative che colpiscono il sistema nervoso, il sistema endocrino e quello cardiovascolare, anche se in questo caso siamo ancora lontani dal raggiungimento degli obiettivi. Vi sono già degli impieghi delle cellule staminali al di fuori del settore emato-oncologico che sono di tipo “clinical grade”, come li definiscono gli anglosassoni, ossia di grado clinico, in fase avanzata, per esempio per l'osso, la cartilagine e la cornea, mentre il settore cardiovascolare al momento è un poco più indietro, anche perché il cuore e i vasi sono organi molto complessi. Negli ultimi anni, però, sono state molte le ricerche in questo campo e il numero dei pazienti sofferenti di malattie cardiovascolari che sono stati trattati con cellule staminali è in costante aumento; da un esame della letteratura di settore, si può rilevare che sono più di un migliaio le persone trattate, quindi non si parla più di osservazioni occasionali”.

### **Quali sono i tipi di cellule staminali che si usano per le applicazioni cardiovascolari?**

“La ricerca ne ha proposte di differenti: in primis le cellule staminali embrionali, che però comportano notevolissime e palesi implicazioni etiche, e anche per il fatto che provengono da organismi diversi rispetto a quello ricevente, dunque con la possibilità di rigetto e anche di tumori. Si può affermare che sono ottime per scopi di ricerca, ma molto meno per finalità curative. Risulta molto più profi-

cuo utilizzare, come seconda possibilità, le staminali che estraiamo dal paziente stesso; anche in questo caso ne sono state proposte di diversa natura, ma per il momento quelle che si utilizzano sono solo le cellule staminali midollari, che vengono prelevate con le stesse metodiche di cui si avvalgono gli oncologi per il trapianto di midollo. In buona sostanza, quindi, o tramite aferesi o mediante prelievo dalla cresta iliaca, il cosiddetto “aspirato midollare”.

### **Quali tipi di malati si possono curare con queste procedure?**

“Sono sostanzialmente di due tipi: i soggetti con patologia ischemica acuta dovuta alla formazione, nelle coronarie malate a causa di placche ed arteriosclerosi, di trombi con conseguente infarto e ischemia. Per queste persone, le cellule staminali sono utilizzate in primo luogo nell'infarto acuto, vale a dire in fase acuta, in special modo nei pazienti più gravi, colpiti da un infarto devastante del cuore, e che malgrado le terapie più avanzate, come l'angioplastica e altre, rimangono con una vasta zona di cuore ormai morto e non più funzionale. In tali casi, le cellule staminali vengono infuse dentro la stessa coronaria chiusa e riaperta con l'angioplastica per circoscrivere la zona infartuata; ciò accade oggi mediante sperimentazioni cliniche di fase II e III, quindi avanzate, in cui il reclutamento dei pazienti è ampio e durante le quali vengono poste delle domande importanti sulla funzionalità cardiaca, la sopravvivenza, la mortalità e la qualità di vita. Occorre però tenere presente che, attualmente, le domande superano ancora le risposte; si tenta di scegliere il miglior paziente che può beneficiare di più e meglio della terapia cellulare. Esiste poi una secon-

da categoria di pazienti, nei quali la malattia non è acuta, bensì cronica, che non possiamo più curare con le tecniche farmacologiche e di rivascularizzazione che oggi abbiamo a disposizione: il by-pass coronarico, gli stent, eccetera. In una quota di tali malati, intorno al 5% al massimo, le cellule staminali trovano impiego sperimentale per ridurre l'ischemia, ossia per andare a generare, all'interno della porzione di cuore che non riceve abbastanza sangue, dei piccoli vasi (in termini tecnici si parla di “neoangiogenesi” o di “neovascolarizzazione”) che possono apportare una maggiore quantità di sangue e ridurre l'azione ischemica. Le cellule staminali del midollo, opportunamente selezionate, sono in grado di fare ciò, soprattutto negli animali da esperimento, ma pare anche nell'uomo. Ovviamente, anche qui siamo ancora indietro e ci vorranno anni per effettuare le sperimentazioni cliniche e rispondere alle molte domande in gioco, però, anno dopo anno, il numero di pazienti si accresce e le tessere del mosaico che si riesce a inserire aumentano. Le problematiche sono tante, perché le cellule staminali non sono ancora abbastanza efficaci, quindi stiamo cercando di potenziarle e di scegliere le migliori. Poi, c'è tutto un aspetto che riguarda la biologia dello sviluppo, che magari interessa più il ricercatore e meno il paziente, per cui animali più primitivi di noi hanno paradossalmente più capacità auto-rigenerative rispetto alle nostre e noi stiamo cercando di capire, attraverso di loro, quali sono i meccanismi che usano per cercare di trasporli in clinica umana”.

### **Quali pazienti state trattando al Centro Cardiologico Monzino?**

“Abbiamo in cura, in colla-

borazione con l'università tedesca di Rostock, un ristretto numero di pazienti con ischemia refrattaria, che soffrono di dolori continui e hanno una qualità di vita molto scadente. L'iniezione di cellule staminali (figura 1) ha fornito esiti variabili: alcuni soggetti hanno risposto meglio, altri peggio, però taluni hanno avuto sensibili miglioramenti sia per quanto riguarda i sintomi che dal punto di vista degli esami di laboratorio. Il secondo gruppo di pazienti, sui quali stiamo iniziando a lavorare, sono quelli sottoposti a by-pass coronarico, quindi una terapia ben standardizzata, che però hanno zone del cuore che non possono essere recuperate dal by-pass; per questi malati, l'iniezione di cellule staminali serve per “completare l'opera”. Anche in questo caso abbiamo dati abbastanza confortanti”.

### **Quando si pratica l'iniezione di cellule staminali nei due gruppi?**

“Nei pazienti con ischemia refrattaria, l'iniezione di cellule staminali rappresenta l'extrema ratio, ossia l'ultima spiaggia, quando cioè il paziente non riceve più alcun beneficio da altre cure. Nel caso del by-pass coronarico, l'iniezione avviene contestualmente al confezionamento dei by-pass coronarici”.

### **Cosa possiamo aggiungere circa le cellule staminali cardiache?**

“Noi le stiamo studiando attivamente e siamo fra i pochi laboratori in Italia e nel mondo che hanno imparato a coltivarle partendo da frammenti di cuore umano prelevati in sala operatoria. Le stiamo caratterizzando, ossia cerchiamo di conoscerle, di dare loro del “tu” e stiamo cercando di imparare a produrre queste cellule in quantità sufficiente da poterle impiegare

in eventuali studi clinici. Si tratta di un compito non semplice poiché, come dicevamo, il cuore umano non è programmato per auto-ripararsi, quindi siamo costretti a "cercare con il lanterino", però siamo ottimisti per il futuro".

**Di quali modelli animali vi avvalete?**

"Sono fondamentalmente due; il primo è un modello murino (ratto e topo) usato per studiare due fenomeni: la cardiomiopatia ischemica, che si analizza per mezzo della legatura di un'arteria coronarica e conseguente insorgenza di infarto e l'ischemia periferica, che si ottiene tramite legatura di un'arteria di un arto posteriore dell'animale. Per queste due tipologie di malattia cardiovascolare iniettiamo vari tipi di cellule di derivazione umana (questo poiché i topi sono immuno-deficienti, ossia non esibiscono reazioni immunitarie nei confronti delle cellule iniettate al loro interno), raffrontandole poi per capire quali sono quelle più potenti; intendiamo far proseguire le migliori sul percorso dal piccolo al grande animale, ossia malale o pecora, passaggio che, però, bisogna tener presente, è molto costoso. L'altro modello è estremamente interessante: si tratta dello "zebrafish" (figura 2), il cui nome tassonomico è Danio rerio, un pesciolino che prospera nel fiume Gange, in India, dal corpo trasparente e con capacità auto-rigenerative del cuore notevolissime, basti pensare che, se gli asportiamo via di netto, con una forbice, l'apice del cuore (figura 3), esso è in grado di ricostruirlo in pochissimo tempo; oppure se gli diamo un danno iposico, è capace di autoriparare l'infarto, proprio come una lucertola a cui ricresce la coda tagliata. Il fatto che lo "zebrafish" sia trasparente, poi, ci permette di studiarlo in mo-

do migliore; la natura ci riserva sempre delle interessanti sorprese, e anche in questo sta il fascino "della ricerca".

**Quali sono le vostre più importanti collaborazioni in questo settore di ricerca?**

"Prima di tutto abbiamo instaurato una collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma, in particolare con il laboratorio del professor Capogrossi, scienziato di fama internazionale, il quale opera anche qui al Monzino in qualità di direttore del laboratorio di ricerca. Poi collaboriamo con l'ospedale San Gerardo di Monza, con il professor Biondi, uno dei massimi esponenti europei nel settore della ricerca oncologica pediatrica, che ha approntato una "cell factory", il laboratorio Verri, che produce per noi le cellule conformi alle norme "GMP", ossia della buona pratica manifatturiera (come per i farmaci), per l'utilizzo che ne facciamo in clinica. Come menzionato all'inizio, abbiamo poi una collaborazione con l'università tedesca di Rostock, sia per quanto riguarda la ricerca di base che il trattamento dei pazienti, ed infine abbiamo attivato una cooperazione con il Texas Heart Institute di Houston, che è molto importante, perché ci consente di accedere alle tecnologie da loro sviluppate. Cito queste prestigiose istituzioni anche per far capire che da soli non si va da nessuna parte".

**E per quanto riguarda i costi di queste terapie?**

"È molto importante sottolineare che non si tratta di terapie che suscitano, almeno per ora, l'interesse delle grandi aziende farmaceutiche, che per il momento stanno alla finestra poiché non c'è ancora un grande ritorno economico, invece a noi il trattamento di ogni paziente costa

sugli 8-10.000 euro. Si aggiunga il fatto che le cellule staminali sono già dentro di noi, benché debbano essere perfezionate, ossia non devono essere "fabbricate" su scala industriale dalle grandi aziende... e a noi non resta che cercare di accedere, come, in effetti, riusciamo talvolta a fare, ai fondi e bandi europei".

Concludiamo qui questa interessante chiacchierata con un ricercatore che ha saputo trasmetterci tutto l'entusiasmo e la passione per il suo lavoro di ricerca e clinico, e che ci ha aperto una finestra su un settore che, a detta di molti, dovrebbe rappresen-

tare la nuova frontiera della medicina.

**Bibliografia**

1. Charwat S, Gyöngyösi M, Lang I, Graf S, Beran G, Hemetsberger R, Nyolczas N, Sochor H, Glogar D. Role of adult bone marrow stem cells in the repair of ischemic myocardium: Current state of the art. *Exp Hematol.* 2008 Jun;36(6):672-80. Epub 2008 Mar 20.
2. Pompilio G, Steinhoff G, Liebold A, Pesse M, Alamanni F, Capogrossi MC, Biglioli P. Direct minimally invasive intramyocardial injection of bone marrow-derived AC133+ stem cells in patients with refractory ischemia: preliminary results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Mar;56(2):71-6.
3. Leri A, Kajstura J, Anversa P, Frishman WH. Myocardial regeneration and stem cell repair. *Curr Probl Cardiol.* 2008 Mar;33(3):91-153.
4. Borchardt T, Braun T. Cardiovascular regeneration in non-mammalian model systems: what are the differences between newts and man? *Thromb Haemost.* 2007 Aug;98(2):311-8.

www.escardio.org

M  
U  
N  
I  
C  
H



30 August  
3 September

ESC Congress 2008

