

SALUTE CARDIOLOGIA / LE SPERIMENTAZIONI IN ARRIVO DAGLI USA

STAMINALI

Dopo anni di cure con molecole e farmaci la ricerca si sposta sulla medicina rigenerativa. E promuove l'uso delle cellule

di **Agnese Codignola**

Riparlo se danneggiato, stimolarlo se stanco, oppure smontarlo pezzo per pezzo, se bisogna sostituire qualcosa che non funziona o, nei casi più gravi e difficili, rimpiazzarlo con macchine che svolgono il suo stesso compito: la cardiologia è a una svolta. Dopo decenni nei quali la farmacologia l'ha fatta da padrone, riuscendo a fornire molecole per molti tipi di disturbi a milioni e milioni di persone (tra le quali moltissime soltanto a rischio o supposte tali), e a incrementare un mercato che è stato ed è tuttora uno dei più ricchi della storia della medicina, il testimone passa nelle mani di un altro ambito della ricerca: quello della medicina rigenerativa, cioè di quella scienza contaminata dalla tecnologia che cerca sostituti biocompatibili per le parti danneggiate o difettose, e che ha nelle cellule staminali e nei pezzi di ricambio ibridi (umani e artificiali) le colonne portanti.

Si tratta, in molti casi, di dispositivi già oggetto di studi che possono contare su alcune decine o centinaia di malati trattati, e che sono ora nella fase più delicata, quella della convalida sui grandi numeri e della messa a punto; per altre terapie, invece, le ricerche sono più indietro, a livello di prototipo e di test sugli animali, ma potendo contare su una formidabile spinta tecnologica e commerciale c'è da scommettere che anche in questo caso arriveranno presto i primi farmaci adatti all'uso nell'uomo.

La tendenza è scritta nella cronaca degli ultimi mesi: è di poche settimane fa l'annuncio, fatto a un summit dell'American College of Cardiology svoltosi a New Orleans, da parte di una delle company ai vertici del mercato, la Osiris, della conclusione della fase pilota di una sperimentazione con le cellule staminali usate per riparare i danni di un infarto: 53 perso-

ne che avevano avuto un infarto sono state sottoposte, secondo lo schema più severo, quello della sperimentazione randomizzata in doppio cieco, a un'iniezione endovenosa di staminali cosiddette mesenchimali oppure a un placebo, in dieci centri statunitensi. Dopo sei mesi, i trattati con Provacel, il preparato brevettato da Osiris, avevano avuto il 75 per cento in meno di episodi di aritmia e un miglioramento netto di diversi indici di malattia ma, soprattutto, dei sintomi, rispetto agli infartuati cui era stata fatta un'iniezione di placebo, e l'efficacia si era mantenuta per i successivi due anni. Non solo: Provacel, riferisce l'azienda, è fatto con staminali paragonabili, per certi versi, al sangue del donatore universale, di tipo 0, perché non sembra dare problemi di rigetto. Inoltre queste cellule crescono bene in coltura, si possono congelare e iniettare in vena, senza procedure chirurgiche.

Questa notizia, da sola, sembrerebbe autorizzare al più sfrenato ottimismo, ma la realtà, purtroppo, è assai più complicata. Spiega Giulio Pompilio, responsabile dell'Unità di ricerca clinica per la cardiologia rigenerativa dell'Istituto cardiologico **Monzino** di Milano, uno dei centri più avanzati del Paese nell'impiego delle staminali in cardiologia: «In tutto il mondo si sta cercando di definire la via migliore per ottenere la rigenerazione del tessuto cardiaco e, certo, lo studio sponsorizzato da Osiris è promettente. Ma si tratta di un tentativo, e nessuno oggi può affermare che un certo sistema è preferibile: è troppo presto. Nel- ▶

Una prima e positiva sperimentazione è stata fatta su 53 persone colpite da infarto



Foto: A. Marchi - Gamma / Contrasto (2), Olympia

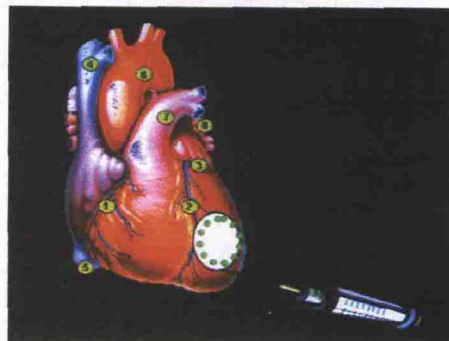
NEL CUORE



I costi delle terapie

In attesa che arrivino in clinica i prodotti, che non saranno di certo a buon mercato, della medicina rigenerativa, i sistemi sanitari devono fare i conti con una spesa per farmaci che vede le specialità cardiologiche sempre ai vertici delle classifiche di spesa. Ma tanto dispendio di risorse è giustificato alla luce dei risultati garantiti? Non sempre, come ha dimostrato sulla rivista "Quarterly Journal of Medicine" un gruppo di economisti sanitari dell'Università di Liverpool. Infatti, se la prevenzione secondaria (cioè dopo un infarto o un intervento di angioplastica) con aspirina e beta bloccanti conviene, perché costa meno di 1.500 euro per ogni anno di vita guadagnato, e quella con interventi riabilitativi, Ace inibitori, statine è accettabile (3 mila, 5 mila e 6.500 euro per anno circa, rispettivamente) come pure quella che prevede un by pass (7 mila euro circa per anno) o un'angioplastica (quasi 9 mila euro per anno), la situazione diventa molto più critica per la prevenzione primaria, cioè in persone solo a rischio: una terapia con statine costa, a seconda dell'età, dai 40 mila ai 100 mila euro per ogni anno di vita in più. Promossi invece, in uno studio presentato al Congresso mondiale di cardiologia del 2006, i defibrillatori cardiaci impiantabili per lo scompenso grave, che riducono il rischio di morte del 58 per cento e costano poco più di 7 mila euro per anno di vita guadagnato. **A. Cod.**

A sinistra: operazione per rigenerare le parti necrotizzate del cuore iniettando cellule staminali, all'ospedale di Nancy (Francia). A destra: disegno al computer dell'intervento. In alto Giulio Pompilio, Istituto cardiologico **Monzino** (Milano)



SALUTE

Ridi che ti passa

La risata non seppellisce, anzi: allunga la vita, perché agevola la funzionalità cardiaca, migliora la circolazione sanguigna e tiene lontana la depressione. Michael Miller, direttore del Centro di cardiologia preventiva dello University of Maryland Medical Center di Baltimora, lo ha dimostrato in una serie di esperimenti nei quali ha ipotizzato anche alcuni dei meccanismi che legherebbero il buonumore alla buona salute del cuore. Nel 2000 ha mostrato su 300 persone, metà delle quali con una storia di infarto o di intervento di by pass coronarico, che coloro che avevano avuto una malattia cardiaca erano assai meno propensi degli altri a ridere di fronte a uno spettacolo divertente, a una battuta, a un film, e ha concluso che l'inclinazione a ridere c'entra parecchio con il rischio. Non contento, nel 2005 ha verificato che cosa succede ai vasi sanguigni in una ventina di persone che guardavano un film comico: secondo quanto riferito sulla rivista "Heart", gli effetti sono analoghi a quelli di una seduta di stretching, perché c'è un netto miglioramento (del 22 per cento) della circolazione sanguigna. Meno chiari, per ora, i passaggi che portano dalla risata ai vasi, come ci spiega lo stesso Miller: «Gli effetti fisici della risata sono a carico dell'endotelio, cioè del tessuto dei vasi, e del cuore stesso, e hanno come risultato una vasodilatazione simile a quella ottenibile con lo sport. Il principale responsabile dell'allargamento dei vasi è con ogni probabilità l'ossido nitrico, che forse viene liberato in risposta alla sollecitazione meccanica del diaframma, che si sposta durante la risata. Inoltre con la risata viene meno l'effetto inibitorio (meno 35 per cento in media) che lo stress e la depressione esercitano proprio sulla liberazione dell'ossido nitrico, un'azione ben conosciuta, che danneggia anche il cuore». L'ossido nitrico, oltre a favorire la circolazione, protegge le pareti cardiache, attenua i fenomeni infiammatori e riduce i depositi di colesterolo: per questo è l'oggetto, insieme ad altre sostanze che potrebbero avere un ruolo quali le catecolamine e le endorfine, degli studi attuali di Miller.



lo specifico, le staminali utilizzate, chiamate mesenchimali, sono al vaglio di diversi gruppi con modalità di trapianto diverse, così come lo sono le altre staminali derivate direttamente dal midollo osseo, quelle provenienti dalle cellule che formano gli elementi del sangue, le ematopoietiche. Queste ultime sono state utilizzate anche da noi nel 2004 per curare nove pazienti, che oggi stanno bene. C'è poi un altro gruppo di staminali che potrebbe rivelarsi nettamente superiore: quello delle cellule ottenute direttamente dal tessuto cardiaco». Questa, spiega l'esperto, è la sponda cui, con ogni probabilità, tenderanno di approdare in molti, perché le cellule indifferenziate nate in un certo organo oppongono meno resistenza di altre, magari provenienti da tessuti lontanissimi dal punto di vista della composizione e dell'origine biologica, a diventare elementi specializzati di quello stesso organo. Pompilio ne è convinto: «È una rivoluzione culturale, prima che scientifica, perché la scoperta di staminali in molti distretti corporei ha fatto a pezzi il dogma secondo cui organi quali il cervello, il fegato e il cuore non potevano rigenerarsi, e spianato così definitivamente la strada agli studi sulla rigenerazione. Inoltre, il fatto di riuscire a sfruttare le staminali proprie degli organi, oltre a maggiori probabilità di successo, sgombrerebbe il campo dalle polemiche sull'utilizzo delle cellule embrionali. Purtroppo, però, questo settore è ancora agli esordi e occorrerà più tempo per giungere ai test nell'uomo». Nel frattempo, la situazione italiana risente di una battuta d'arresto durata ben tre anni e dovuta al recepimento, da parte dell'Istituto superiore di sanità e dell'Agenzia italiana per il farmaco, di una direttiva europea sulle staminali. Spiega Pompilio: «Il settore si stava rivelando sempre più una giungla, nella quale avrebbero potuto agire anche ricercatori di dubbia preparazione e con ancor meno limpide finalità: per questo l'Emea ha deciso di equiparare le cellule staminali ai farmaci. La normativa, oltre a segnare l'ingresso ufficiale della medicina rigene-

rativa nella realtà clinica, ha obbligato tutti a sottostare alle severe regole delle sperimentazioni sui farmaci e a quelle della produzione su scala industriale. Il che ha comportato per tutti, anche noi, un rallentamento. Ora finalmente, dopo aver adeguato i protocolli, siamo pronti a ripartire con i malati, probabilmente già nelle prossime settimane. Al momento, però, si tratta di una fase sperimentale nella quale verranno arruolati pochi pazienti che non rispondono più alle terapie convenzionali e che presentano certi requisiti; solo nei prossimi anni si potranno effettuare, qui come in alcuni altri centri del Paese, studi estesi». Tra gli obiettivi, conclude Pompilio, c'è anche l'ottimizzazione delle vie di somministrazione: oggi per lo più le staminali vengono iniettate direttamente nel cuore, ma si sta cercan-

do di ottimizzare le vie di somministrazione: oggi per lo più le staminali vengono iniettate direttamente nel cuore, ma si sta cercan-

A. Cod.

Pulsa forte BestBeat

colloquio con Paolo Ferrazzi di Letizia Gabaglio

BestBeat è un cuore artificiale, unico al mondo: è infatti il primo dispositivo di dimensioni così ridotte (pesa solo 560 grammi) in grado di generare una pressione arteriosa fisiologica. Oggi viene usato in pazienti con scompenso cardiaco grave come ponte al trapianto, ma in futuro potrà curare e recuperare il cuore naturale. Frutto della ricerca italiana, è stato impiantato

per la prima volta in Germania in un paziente di 68 anni, nel Centro di Cardiocirurgia dell'Università di Bochum, dove è partita la sperimentazione che durerà un anno. Ma a concepirlo è stato l'italiano Paolo Ferrazzi, direttore del dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo. **BestBeat, cuore italiano prodotto in Germania, perché?**
 «Il progetto è partito nel 1986

in Svizzera e nel 1991 è stato trasferito in Italia. Per portarlo a conclusione, due anni fa, è stata creata una società, la NewCorTec, che lo ha prodotto e ha avviato la procedura per l'applicazione clinica in un centro tedesco, uno francese, e in quattro centri italiani. Ma la pratica si è fermata al ministero della Salute. Così i tedeschi sono partiti per primi. **Peccato. L'Italia non sa raccogliere i frutti del proprio lavoro di ricerca?**
 «Il nostro esempio è significativo.

L'équipe clinica e tecnica, in una parola la trincea, ha sofferto per la scarsa condivisione dei successi dopo essere rimasta spesso orfana durante i momenti difficili del progetto. Essendo più propenso a costruire che a polemizzare, a un giovane ricercatore che volesse intraprendere un'impresa del genere, comunque consiglierai di seguire il suo sogno, probabilmente guardando un po' più all'organizzazione della ricerca a livello europeo».



Sopra e in alto a sinistra, altre fasi dell'operazione: strumenti e siringhe, la preparazione del paziente, un chirurgo. In alto a destra: un'arteria coronarica danneggiata da placche aterosclerotiche

Si rigenera così a cura di Agnese Codignola

La cardiologia rigenerativa punta a fornire cellule o tessuti nuovi e funzionanti ai cuori danneggiati per ripristinare, senza bisogno di farmaci, la funzione persa. Per raggiungere l'obiettivo si stanno valutando diverse piattaforme tecnologiche che puntano sulla capacità di riorganizzazione intrinseca delle cellule cardiache, su gel biodegradabili e su scheletri costituiti da polimeri inerti. Ecco come, nei laboratori più avanzati, si cerca di procedere nelle più comuni patologie cardiache



Patologie della valvola mitralica

La realizzazione di valvole bioingegnerizzate segue un percorso analogo a quello dei vasi, ma è molto più complicata, perché lo stampo da realizzare è tridimensionale. Una volta costruito, lo stampo viene riempito con cellule specializzate chiamate miofibroblasti, che riescono a ricostituire una valvola a tre lembi funzionante e pronta per essere impiantata.

Scompense cardiaco grave

Per consentire a un cuore scompensato in modo grave di resistere fino al momento del trapianto (e, secondo i ricercatori, in futuro per evitarlo del tutto), si può pensare di fornire all'organo una nuova struttura che funzioni da pompa. Prima di tutto si deve costruire uno scheletro cavo, poi lo si foderà con cellule contrattili, in grado di rispondere a un impulso elettrico. La struttura deve però contenere anche un sistema di sensori e stimolatori artificiali che, armonizzandosi con la capacità contrattile rimasta al cuore scompensato, possano fornire gli impulsi necessari nel momento opportuno.

Infarto del miocardio

Per avere una sorta di pezza (questo il termine usato anche in inglese) di cellule nuove e funzionanti da trapiantare laddove il tessuto del ventricolo è stato lesionato da un infarto, il segreto è inserire cellule cardiache primarie (non staminali) capaci di contrarsi in un biomateriale e, quindi, di impiantare il tutto nel cuore. Se tutto va bene, a poco a poco il biomateriale si scioglie o si integra, le cellule maturano, si moltiplicano e svolgono la funzione cui sono preposte.

Aterosclerosi

La possibilità di costruire strutture tubulari con un diametro e una lunghezza voluta è oggi esplorata a partire dai biogel e dai polimeri inerti e realizzata tramite la costruzione di veri e propri stampi cilindrici, nei quali la parete esterna viene tappezzata di cellule muscolari e il lume con cellule endoteliali, il tessuto tipico dei vasi. In questo modo si ottengono vasi bioingegnerizzati pronti per sostituire tratti di quelli destinati a un intervento di by pass perché danneggiati dalle placche aterosclerotiche.

do di sfruttare le vie già note per altri interventi cardiologici quali l'angioplastica. L'altro ambito della medicina rigenerativa è quello che punta sui materiali di ricambio biocompatibili: nelle ultime settimane Ravi Birla, direttore dell'Artificial Heart Laboratory dell'Università di Ann Arbor, uno dei centri più importanti del mondo, ha annunciato sulla rivista "Regenerative Medicine" che ormai non c'è nessuna parte del cuore che non possa essere sostituita: sono pronti le valvole cardiache, i vasi, il tessuto muscolare, i ventricoli e le cellule contrattili che servono per pompare il sangue. Lo stesso Birla, che in dicembre ha pubblicato i risultati della sperimentazione di un trapianto di cellule cardiache pulsanti chiamate Behm (da bio-engineered heart muscle) negli animali, spiega quali sono al momento le principali difficoltà da superare: «Le sfide scientifiche e tecnologiche che ancora dobbiamo vincere sono immense e di diverso tipo, ma siamo sulla buona strada. In particolare, dobbiamo capire quali cellule è meglio usare, perché il tessuto cardia-

co è composto da diversi tipi cellulari, nessuno dei quali ancora del tutto a disposizione. Infatti le cellule cardiache umane non sono ancora state coltivate in modo da poter essere usate per questo scopo, le staminali adulte non sono ancora state trasformate con successo in elementi che pulsano, quelle embrionali presentano enormi difficoltà etiche e legali, quelle muscolari non cardiache fino a oggi hanno dato risultati contraddittori. Quando avremo capito quali cellule sono migliori per i diversi impieghi, dovremo ottimizzare i metodi per farle differenziare in cellule cardiache, se staminali, e comunque per farle vivere e crescere: la progettazione di bioreattori e di sistemi di perfusione è avanti, ma molto resta da fare. Infine, ci sono grandi istanze etiche e politiche cui è improrogabile fornire una risposta». Sugli aspetti più biologici, un esempio del tipo di studi in corso viene proprio da Behm, ed è lo stesso Birla a spiegare come si è arrivati a questo primo tipo di soluzione: «Abbiamo usato un gel di fibrina,

proteina normalmente presente nei tessuti cutanei come impalcatura, e l'abbiamo riempito di cellule contrattili ottenute da neonati di ratto. Quindi abbiamo iniettato questo pacchetto nel cuore di ratti adulti, e lì si sono verificati due eventi in contemporanea: via via che il gel cedeva e veniva digerito, le cellule cominciavano a moltiplicarsi e a svolgere la loro funzione contrattile: in questo modo abbiamo fornito al cuore un set di cellule nuove e perfettamente funzionanti; al momento, oltre al gel di fibrina, stiamo provando molti altri materiali per la coltura». Il team su cui può contare Birla per mettere a punto i suoi sistemi e, come sta già facendo, brevettarli, è composto da molte figure professionali: ricercatori, medici, bioingegneri, informatici, matematici, fisici, perché in questo come in pochi altri settori è indispensabile una strettissima e continua collaborazione tra competenze diverse. Una convergenza che è quasi un paradosso, nell'epoca della specializzazione esasperata. ■

Foto: A. Murchi - Gamma / Contrasto (3), K. Ballard - Redux / Contrasto, Sph - G. Neri