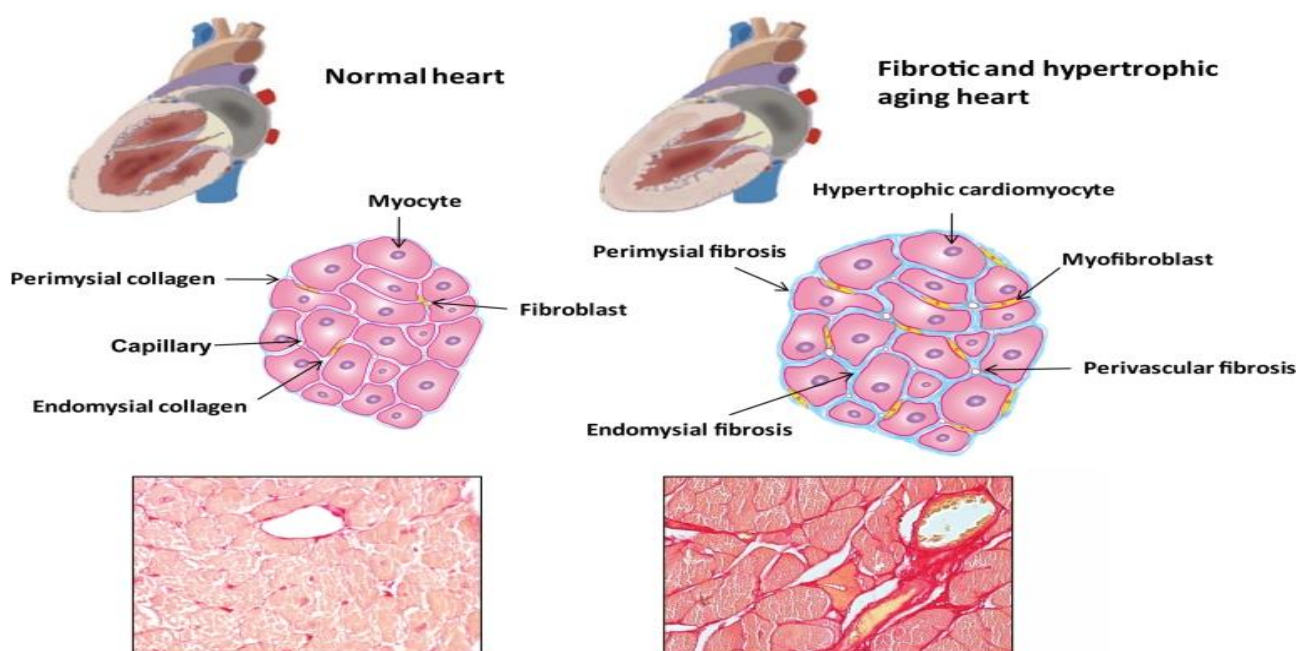


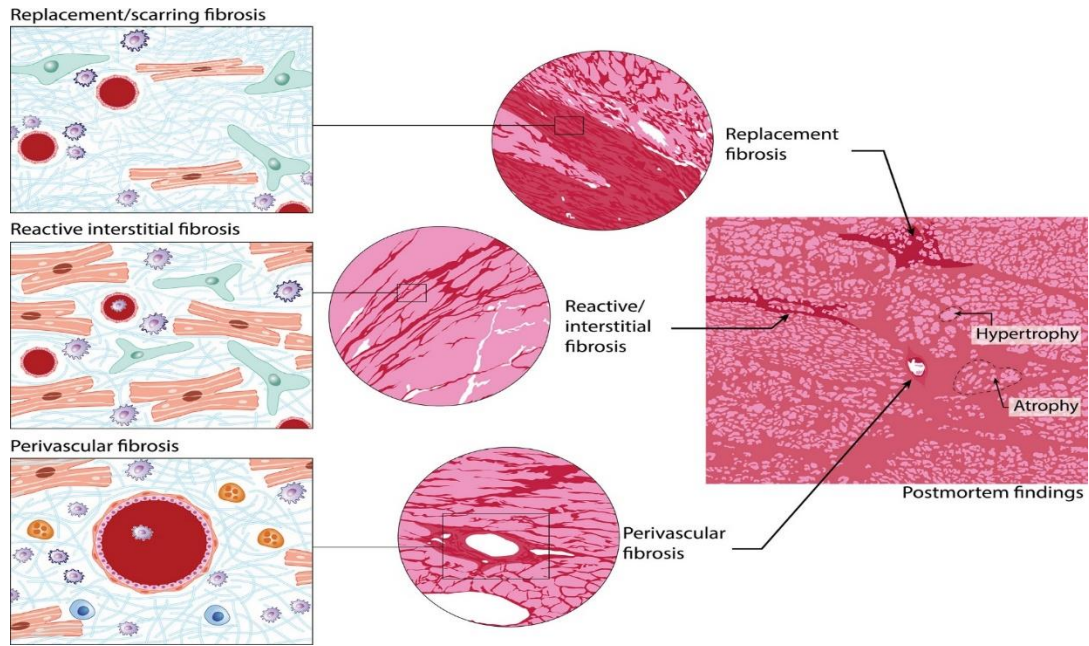
Cuore senile: problemi di fibrosi

Il miocardio è composto da miocardiociti inglobati in una matrice extracellulare (ECM) di fibre collagene. Nonostante occupino la maggior parte dello spazio tissutale, i miocardiociti costituiscono solamente un terzo delle cellule miocardiche; le altre cellule (non-miocardiociti) rappresentano i due terzi della popolazione cellulare del cuore, includendo cellule muscolari lisce endoteliali e vascolari e fibroblasti localizzati negli spazi interstiziali e perivascolari. In situazioni di perturbata omeostasi, si determina un rimodellamento miocardico con conseguente eterogeneità tissutale per la sproporzionata crescita dei non-miocardiociti rispetto ai miocardiociti: ne consegue fibrosi cardiaca variamente estesa e localizzata.

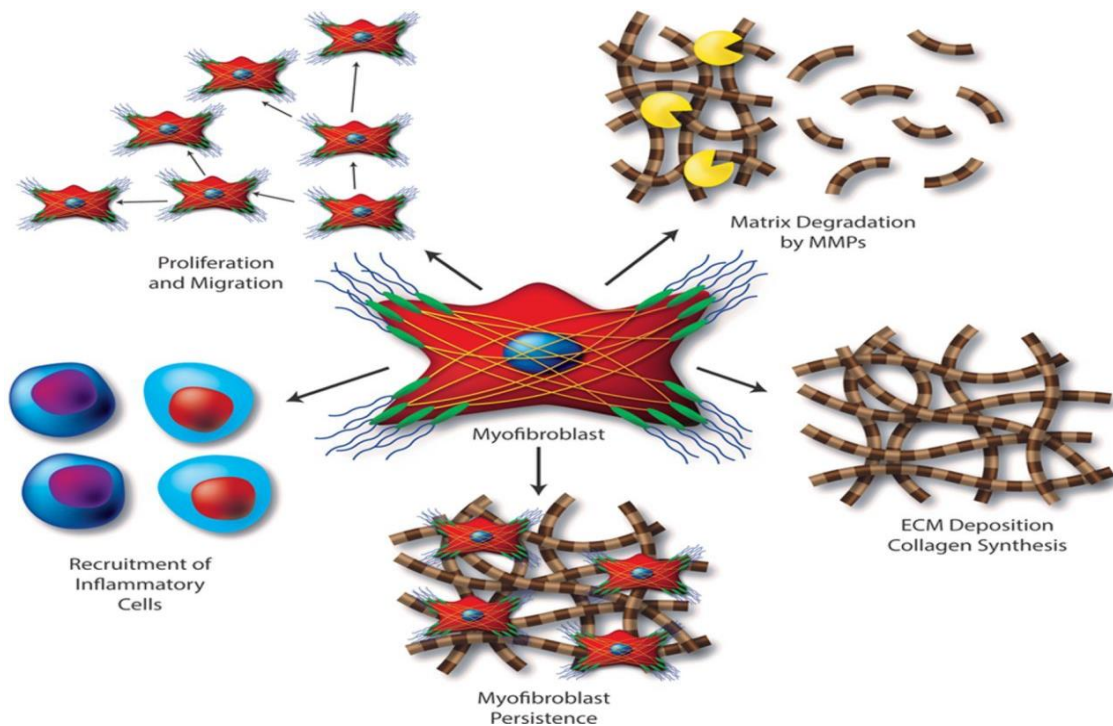
Durante l'invecchiamento il cuore va incontro a rimaneggiamento strutturale che coinvolge il miocardio, il sistema di conduzione e l'endocardio; le conseguenze sono riduzione delle sue proprietà elastiche, alterazioni fibrotiche.



Nella fibrosi cardiaca aumenta il deposito di collagene tipo I; si attivano i fibroblasti cardiaci che si differenziano in miofibroblasti: l'interstizio diventa più rigido (stiffness). La fibrosi interstiziale cardiaca può essere: reattiva alla ipertensione arteriosa e al sovraccarico protratto di lavoro, di solito senza perdita di cardiomiociti, infiltrativa come in disturbi del metabolismo come le sfingolipidosi, e riparativa dopo infarto del miocardio cioè legata a danneggiamento dei cardiomiociti. Il collagene si deposita con diverse modalità: compatto (senza cardiomiociti), interstiziale (fra cardiomiociti), diffuso e a chiazze (tipica della fibrosi cardiaca diffusa); le figure (una precede e una segue) illustrano la fibrosi cardiaca e anche la sua classificazione (da *Eur J Heart Fail* 2019;21:272-85).



La fibrosi cardiaca è causata da vari fattori tra cui l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito; è presente nei malati di cancro sottoposti a chemioterapia e trapianto di cuore; il tessuto fibroso si accumula nel cuore con l'età.



I fibroblasti del cuore (vedi figura precedente) rispondono allo stress ambientale o patologico trasformandosi in miofibroblasti; questi esprimono fattori di crescita e anche proinfiammatori e profibrotici, secernono alte quantità di metalloproteinasi e di altri enzimi che degradano la matrice extracellulare agevolando la loro migrazione; inoltre contribuiscono al deposito di collagene e altre proteine con formazione della cicatrice che inizialmente non compromettono le prestazioni del miocardio; ma la persistenza dei processi citati nel tempo compromette le performances e della compliance ventricolare.

Le cellule senescenti dotate di *senescence-associated secretory phenotype* o *SASP* contribuiscono alla patogenesi della fibrosi in diversi organi; per questo le terapie senolitiche (anti cellule senescenti) potrebbero in futuro essere considerate nel trattamento di alcune condizioni di fibrosi (J Cardiol 2019; 74:315-9).

La valutazione in vivo della fibrosi cardiaca può essere fatta con la biopsia endomiocardica e con la risonanza magnetica: un mezzo di contrasto a base di gadolinium migliora la definizione della immagine. Gli ultrasuoni non forniscono risultati esaurienti anche se indicativi. Come biomarkers di fibrosi si utilizzano la fibronectina sierica, il TGF- β e MMPs (metalloproteinasi della matrice) che aiutano a definire la patogenesi della insufficienza ventricolare.

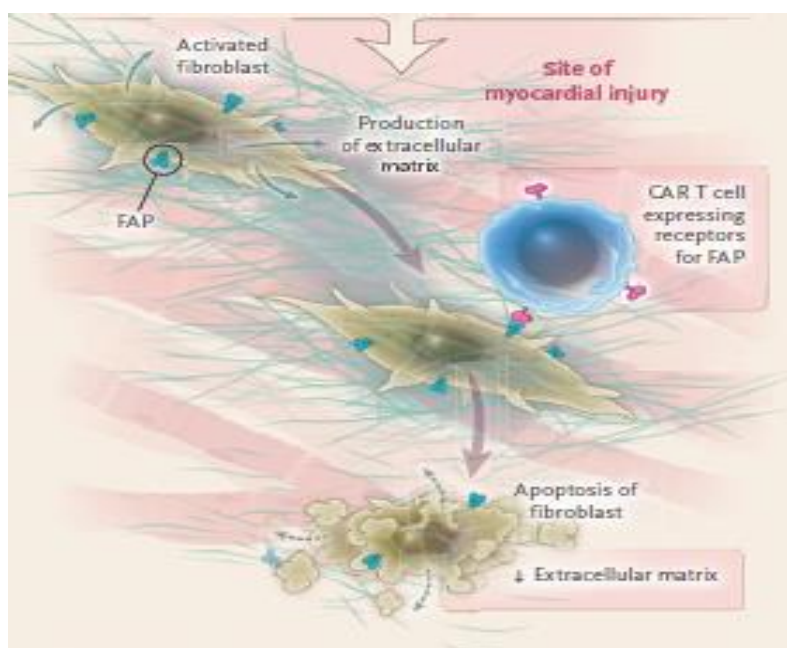
Le strategie terapeutiche proposte per ridurre la fibrosi cardiaca sono varie, ma di incerta efficacia: i farmaci che influenzano la risposta fibrotica sono gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina e anche gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, i β bloccanti, gli antagonisti dell'endotelina e infine le statine.

Recentemente è stata proposta una soluzione terapeutica di notevole interesse utilizzando le terapie con *Chimeric antigen receptor* (CAR) T cell già impiegate in oncologia; linfociti T del paziente sono ingegnerizzati per essere aggressivi contro le cellule neoplastiche; viene modificato il Dna delle cellule di difesa per insegnare loro a combattere la malattia eliminando le cellule atipiche.

La CAR-T immunoterapia è stata utilizzata in un trial preclinico contro le cellule coinvolte nella fibrosi cardiaca e in particolare contro i fibroblasti responsabili della fibrosi cardiaca. La senescenza è uno dei fattori che rendono iperattivi i fibroblasti attraverso la via infiammatoria. Rimuovendo i fibroblasti attivati si può ridurre lo stiffness della parete ventricolare agevolando la compliance e cioè il suo rilassamento e riempimento.

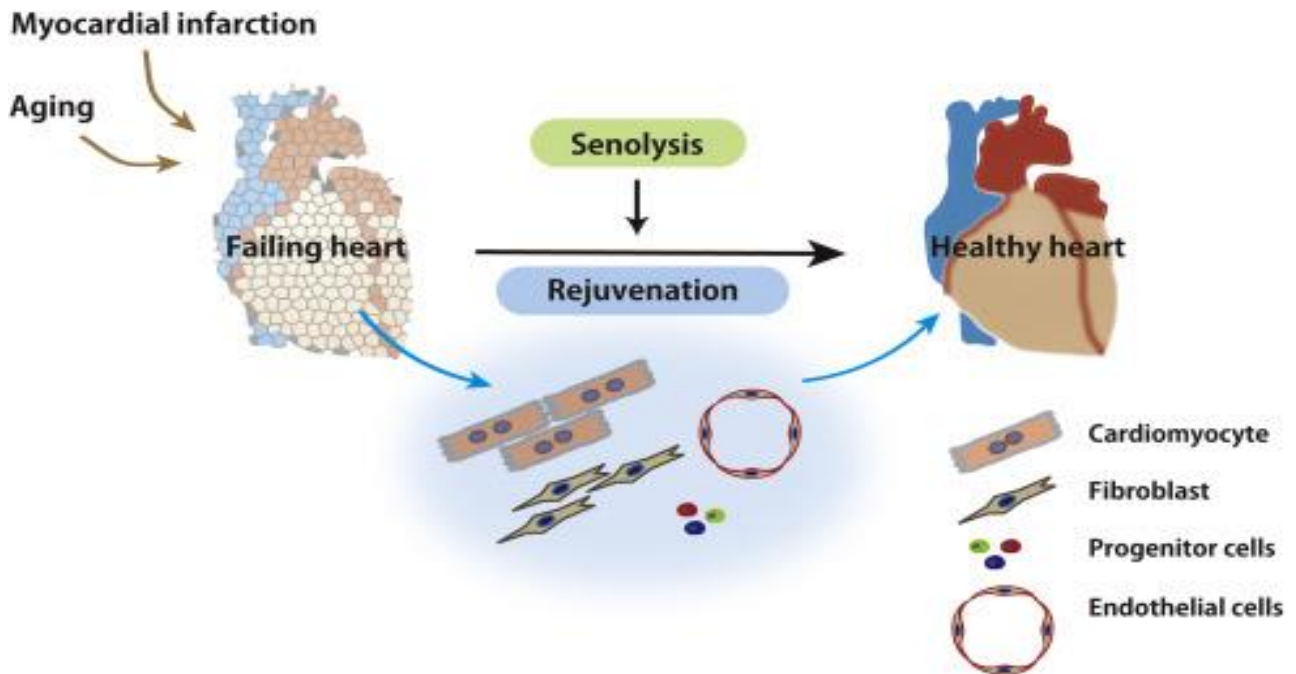
E' stata identificata una proteina espressa dai fibroblasti attivati come bersaglio per le cellule T geneticamente modificate (CD8+T): la proteina è FAP- *fibroblast activation protein* - una glicoproteina di superficie. FAP CAR T-cell sono state utilizzate nell'animale da esperimento con scompenso cardiaco indotto farmacologicamente; il trattamento ridusse significativamente in un mese la fibrosi cardiaca indotta con farmaci; ne conseguì miglioramento delle funzionalità sistolica e diastolica.

La figura che segue vuole essere esplicativa ([vedi allegato](#)) in cui FAP indica fibroblast activation protein, espresso in tutti i fibroblasti del cuore tranne che in quelli perivascolari. Quindi i superlinfociti T hanno restituito alle fibre muscolari del cuore (dell'animale da esperimento) buone capacità contrattili attraverso la rimozione della fibrosi indotta.



Si tratta di un risultato di grande interesse nel capitolo della terapia di ringiovanimento o senolitiche. Durante l' invecchiamento del cuore i fibroblasti mostrano nell' animale da esperimento una ampia variabilità dell' espressione genica , aumento della dinamica del RNA, con pattern infiammatori, angiogenetici e osteogenetici; i fibroblasti "vecchi" esprimono geni osteoblastici soprattutto nell' epicardio con possibili calcificazioni. Pertanto i fibroblasti "vecchi" contribuiscono al declino della funzionalità cardiaca (si veda J Clin Invest 2019; JCI Insight. 2019;4(22):e131092 <https://insight.jci.org/articles/view/131092>).

Potrebbero essere il target delle terapie senolitiche anche con CAR-T.



La figura sopra esprime alcune possibilità terapeutiche (senolitiche) da perseguire in futuro per garantire al cuore che invecchia un adeguato corredo cellulare e il mantenimento delle caratteristiche strutturali che garantiscano la richiesta portata cardiaca.