

L'invecchiamento del cuore.

Il processo di invecchiamento fisiologico del cuore offre uno straordinario esempio degli effetti dello sbilanciamento tra morte e riproduzione cellulare nel rimodellamento patologico del cuore. Un dogma cardiologico accettato da sempre recita che il numero dei cardiomiociti è fissato alla nascita e che queste cellule si contraggono e mantengono la funzione cardiaca fino alla morte dell'organismo.

Le più recenti ricerche hanno dimostrato che questo dogma è falso in quanto i cardiomiociti sono sottoposti ad un continuo turnover e le cellule morte, vuoi per necrosi vuoi per apoptosi vuoi per polifagia, sono sostituite da miociti neoformati. Nel cuore senile, una sottopopolazione di miociti ha la capacità di reduplicare il DNA e di entrare in mitosi; un'altra popolazione si ipertrofizza ed un altro gruppo muore per apoptosi o necrosi. Non vi è dubbio che si ha la morte di miociti lungo l'arco della vita indipendentemente da eventuali malattie; in un cuore normale la morte cellulare aumenta con l'età e, dopo la media età, non è bilanciata dalla neoformazione dei

miociti, tanto è vero che il cuore senile è caratterizzato da una riduzione del numero degli stessi. I miociti che sopravvivono si ipertrofizzano per preservare la massa miocardica così che il cuore sembra essere normale o mostrare solo una lieve riduzione delle dimensioni ma con cellule parenchimali ingrandite. Pertanto, morte cellulare, ipertrofia e neoformazione di miociti caratterizza il cuore senile.

Il dato che i miociti sono continuamente sostituiti e che l'ipertrofia è esaltata da un sovraccarico emodinamico e/o dall'ischemia, indica che cellule di differenti età sono presenti lungo l'arco della vita di un cuore sano o ammalato. Le diverse popolazioni cellulari, a cui si è fatto cenno, differiscono nella capacità di rispondere a stimoli di crescita. Le caratteristiche della cellula condizionano il tipo e l'entità della sua risposta moltiplicativa e la sua incapacità di sopravvivere ad un segnale di morte apoptotica o necrotica. La risposta di un miocita ad un sovraccarico può essere la replicazione, l'ipertrofia o la morte, ciò dipende dalle dimensioni della cellula, che è un indicatore della

sua età. I miociti di maggiore dimensione sono vecchi, non sono reattivi agli stimoli di crescita e sono più predisposti ad imboccare la via della morte. I cardiomiociti più piccoli sono più giovani, hanno la capacità di ipertrofizzarsi e sono meno suscettibili alla morte. I cardiomiociti piccolissimi sono le cellule neonate e possono ancora entrare nel ciclo reduplicativo anche se per un limitato numero di cicli. Le dimensioni dei miociti possono essere determinate mediante sedimentazione per gravità in una soluzione isotonica di Percoll e le loro dimensioni possono variare da 4000 a 110000 μm^3 . I miociti di 90000 μm^3 di volume risultano essere positivi al p16^{ink4a}, una proteina che inibisce il rientro delle cellule nel ciclo riproduttivo, e rappresenta il cut-off per definire la cellula vecchia. L'incapacità di rientrare nel ciclo vitale predispone la cellula a soccombere per apoptosi. Le cellule miocitarie con un volume di 15000 μm^3 o più piccole esprimono raramente il p16^{ink4a}, e, pertanto, non muoiono per apoptosi. In definitiva, la morte cellulare correla con le dimensioni

della cellula e con la distribuzione ed il livello di questo indicatore di senescenza cellulare. In rapida sintesi possiamo dire che vi è una relazione inversa tra replicazione cellulare ed espressione del p16^{ink4a}. Le cellule p16^{ink4a} positive non rientrano nel ciclo vitale e quelle che vi entrano sono p16^{ink4a} negative. E' importante notare che le cellule di più grandi dimensioni non si possono ipertrofizzare ulteriormente né si replicano. Miociti di dimensioni intermedie (volume di 35000 μm^3) non rientrano nel ciclo replicativo ma possono solo ipertrofizzarsi. La frazione di miociti con dimensioni estreme incrementa con l'età e condiziona la risposta del cuore senile agli stimoli patologici. In conclusione il cuore non può più essere considerato un organo post-mitotico.

Il miocardio ha significative capacità rigenerative esemplificate dalla sottopopolazione di miociti piccoli che possono entrare nel ciclo moltiplicativo e l'attività dei quali cambia continuamente la proporzione di miociti giovani e vecchi nel cuore. I miociti piccoli sono giovani e conservano la capacità di dividersi e di accrescersi. I

miociti più grandi perdono la capacità di proliferare e di ipertrofizzarsi all'infinito e tale condizione si incrementa con l'età. I miociti più grandi esprimono più inibitori della replicazione cellulare e in risposta ad un sovraccarico sono incapaci di attivare un programma adatto al cambiamento quantitativo e qualitativo dell'espressione genica tipica del miocita ipertrofico.

Le dimensioni relative dei miociti possono essere considerate indicative dell'età del miocita così un accumulo di miociti sopradimensionati caratterizza il cuore senile. Così superati i limiti della risposta ipertrofica, un sovraccarico emodinamico prolungato e sostenuto sfocerà in un franco scompenso cardiaco.

L'ipertrofia è una risposta utile in un cuore sovraccaricato ma ha un grosso limite: i miociti non possono reduplicarsi indefinitamente. D'altra parte, è noto che un miocardio ipertrofizzato non è normale e può predisporre ad aritmie letali.

Anversa ha riaperto la possibilità che i miociti si possono replicare.

Studi mediante microscopia confocale, che permette di focalizzarsi in strato monocellulare, ha consentito di cogliere mitosi miocitarie. Ciò che ancora è dibattuto è l'origine di queste piccole cellule. In cuori di donatori femminili trapiantati in soggetti di sesso maschile, il 10% dei miociti contenevano il cromosoma Y che è il tipico marcatore di una cellula maschile. Questa è l'evidenza inconfutabile della migrazione di cellule del ricevente nel cuore trapiantato. Alcune di queste cellule erano in mitosi ed altre avevano i marcatori di cellule staminali primitive. Ciò indica che cellule del trapiantato possono colonizzare un "graft" e contribuire al rimodellamento ed alla sua crescita.

Una questione aperta è se la migrazione cellulare proviene da cellule della parte rimanente del cuore del trapiantato, oppure, proviene da cellule midollari dell'ospite, giunte al "graft" per via ematica, o, in fine, se siano cellule già presenti nel cuore trapiantato (cellule progenitrici). Poiché le cellule staminali del midollo osseo sono straordinariamente versatili è possibile che esse effettivamente possano differenziarsi in cardiomiociti.

Questi dati avvalorano l'ipotesi che il cuore può riparare se stesso. Questa convincente dimostrazione che cellule staminali del midollo possano migrare e colonizzare un cuore danneggiato è molto più di un semplice esercizio di biologia cellulare. Metodi che promuovono il trasferimento di cellule staminali nel circolo sono già una realtà. Tali approcci terapeutici, che sino a pochi anni fa potevano sembrare solo un sogno, rappresentano un nuovo realistico traguardo che potrà essere raggiunto molto presto.