

RIMODELLAMENTO: UNA QUESTIONE DI VITA O DI MORTE

R. Ferrari, D. Mele

**Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Ferrara.
Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Ferrara.**

Introduzione

Complessi meccanismi biologici di adattamento regolano e condizionano il processo di rimodellamento. Fra questi va considerata l'attivazione e l'inibizione di segnali di vita e di morte allo scopo di mantenere la funzionalità del cuore.

Fino a pochi anni fa, i classici eventi considerati nel rimodellamento cardiaco erano l'ipertrofia e la necrosi. Recentemente è emerso che anche la replicazione cellulare e l'apoptosi hanno un ruolo chiave nel progressivo adattamento della funzionalità cardiaca.

Replicazione e apoptosi: un equilibrio fondamentale

La replicazione cellulare è alla base di ogni processo vitale ma deve sempre essere in equilibrio con la sua antitesi: la morte; attraverso questo meccanismo di equilibrio la natura si autoregola.

La morte del miocita è una realtà con cui il cuore ha a che fare dall'inizio della sua esistenza. Infatti, l'apoptosi e la successiva rigenerazione contribuiscono alla corretta formazione dell'organo in tutte le sue parti: dalla muscolatura alla costruzione delle valvole, al sistema di conduzione, ai vasi. In questa fase, apoptosi e rigenerazione intervengono sia garantendo il contenimento della replicazione cellulare sia correggendo anomalie replicative. Dopo la nascita, l'equilibrio fra replicazione e apoptosi è importante nel processo di crescita dei tessuti cardiovascolari, in accordo ai cambiamenti delle richieste emodinamiche, fino al completo modellamento del cuore adulto, quando apoptosi e replicazione acquisiscono una funzione di riparazione. Questo perfetto equilibrio viene alterato quando il cuore invecchia o subisce un danno: in que-

sti casi la morte può avere il sopravvento e subentra la patologia. I segnali che la innescano possono venire dall'esterno (deficit di flusso, di ossigeno, eccesso di radicali liberi dell'ossigeno, stress meccanico, ecc.) o dall'interno della cellula (alterazioni del ciclo cellulare, danno del DNA, ecc.).

Fino a poco tempo fa, il miocita adulto veniva considerato una cellula terminalmente differenziata e non più in grado di originare nuove cellule per divisione cellulare. Si credeva, cioè, che il miocita adulto fosse "bloccato" nella fase quiescente del ciclo cellulare (fase G0) senza poter entrare nelle successive fasi (di sintesi e mitotica). Oggi le nostre concezioni stanno cambiando. È possibile, o probabile, che alcuni miociti entrino effettivamente in mitosi sia in condizioni normali che patologiche.

Ruolo delle citochine infiammatorie e della glicoproteina 130

Alla base del rimodellamento potrebbe esserci un ritorno al passato, il cosiddetto "switch verso il fenotipo embrionale".

Il programma molecolare e di remake strutturale che determina il cosiddetto switch verso il fenotipo embrionale, e quindi l'ipertrofia e/o apoptosi dei miociti, è condizionato dall'induzione di citochine infiammatorie, molecole che, espresse in situazioni di stress, rappresentano, nel breve periodo, una risposta adattativa di significato positivo in molteplici condizioni morbose. Nel lungo periodo, però, si può realizzare sovraespressione del sistema delle citochine, con effetti deleteri.

La produzione tissutale di citochine infiammatorie, in similitudine all'attivazione neuroendocrina, rappresenta uno dei meccanismi biochimici responsabili dei segni e dei sintomi della transizione da insufficienza ventricolare asintomatica a scompenso cardiaco. Le citochine rilevanti nella genesi dell'ipertrofia e nella progressione dello scompenso cardiaco, che agiscono attraverso un recettore di membrana noto come glicoproteina (gp) 130, appartengono alla famiglia dell'interleuchina 6 (IL-6). A questa famiglia, in particolare, appartengono diversi membri, fra cui la cardiotrofina (CT-1) e il fattore di inibizione della leucemia (LIF) ^{1,2}.

Studi recenti riportano che il tessuto cardiaco di pazienti con cardiomiopatia dilatativa ed ischemica è in grado di sintetizzare IL-6 ³. Il cuore, quindi, non è solo un target ma anche un sito di produzione e contribuisce a mantenere elevati i livelli circolanti di IL-6, che a loro volta, agiscono in modo autocrino sul cuore. Un aumento significativo dei livelli ematici di CT-1, la citochina "buona" della famiglia dell'IL-6, è stato riscontrato in pazienti scompensati e infartuati ^{4,5}. In particolare, nella fase acuta post-infartuale l'aumento dei livelli di questa citochina ha un forte potere predittivo di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, suggerendo che essa svolga un ruolo importante nel rimodellamento ventricolare ^{6,7}.

La gp-130 rappresenta un punto di controllo fisiologico importantissimo la cui attivazione, come si è detto, decreta la crescita ipertrofica e/o la morte apoptotica. Gp-130, a sua volta, controlla - tramite una serie di eventi di fosforilazione - l'attivazione delle JAK (Janus chinasi) e la traslocazione di STAT, un fattore di attivazione della trascrizione al nucleo cellulare, dove si effettua la trascrizione di geni coinvolti nell'induzione di ipertrofia e /o dell'a-

poptosi. È ovvio supporre che un sistema così complesso debba essere finemente regolato. È di recente acquisizione la scoperta che il sistema di trasduzione JAK/STAT può essere controllato sia a livello nucleare che citoplasmatico.

Ruolo di gp-130 nel rimodellamento

La gp-130 è particolarmente importante per il destino della cellula cardiaca in condizioni patologiche. Infatti, in seguito a stress biomeccanico si attivano vari eventi che ri-inducono il ciclo cellulare e condizionano il rimodellamento. Gli intimi meccanismi molecolari del rimodellamento sono in genere studiati nel ratto sottoposto a legatura della coronaria discendente anteriore o dopo l'induzione di sovraccarico emodinamico mediante costrizione dell'aorta addominale. Una sequenza plausibile degli eventi che portano al rimodellamento potrebbe essere: lo stretch meccanico a livello cellulare (stiramento del sarcolemma) dopo un infarto o in seguito ad aumentato carico pressorio, o di volume, determina la produzione ed il rilascio (acuto e transiente) di citochine (IL-6, CT-1 e LIF) che, attraverso gp-130, possono modulare la fase di compenso e/o scompenso, inducendo preferibilmente ipertrofia e/o apoptosi. Questi fenomeni avvengono non solo nell'area peri-infartuale ma finiscono per interessare l'intero ventricolo coinvolgendo anche le zone remote, ancora vitali.

Normalmente l'attivazione del recettore gp-130 stimola l'ipertrofia e contemporaneamente inibisce l'apoptosi e quindi modula in senso "positivo" l'equilibrio fra la vita e la morte. L'esito finale dello stress biomeccanico, però, potrebbe dipendere dalla prevalenza dei vari effetti intracellulari e quindi dalla modulazione dei segnali mediati da gp-130.

Una conferma indiretta del ruolo svolto da gp-130 nella regolazione della sopravvivenza del miocita attraverso l'ipertrofia viene dalla terapia oncologica. Il 15% delle pazienti con carcinoma mammario trattate con Herceptin, un anticorpo che si lega al recettore Erb2 connesso con la gp-130 e che a sua volta attiva direttamente l'apoptosi delle cellule neoplastiche, e rimuove l'inibizione dell'apoptosi indotta da gp-130, sviluppa una cardiomiopatia dilatativa con scompenso cardiaco a rapida insorgenza. Questa cardiomiopatia dilatativa è del tutto simile a quella ottenuta nel topo con mutazione della gp-130. Pertanto è probabile che l'Herceptin attivi anche a livello cardiaco la via dell'apoptosi, processo utile per il tumore della mammella ma non per il miocita. Tutto ciò suggerisce che il blocco dei segnali mediati dalla gp-130 induce danno d'organo.

Alcune implicazioni

La concezione del rimodellamento cardiaco come prodotto di uno squilibrio dei processi di vita e di morte cellulare ha aperto nuove possibili strategie terapeutiche, tra cui quella di aumentare il numero di cardiomiociti. Sulla base delle nuove conoscenze, due sono le vie ipoteticamente perseguibili per ottenere questo risultato: il trapianto di cellule progenitrici per rigenerare il tessuto miocardico danneggiato e la modulazione, attraverso tecniche di manipolazione genetica o di agenti farmacologici, dell'espressione di specifiche

molecole regolatorie del ciclo cellulare. A scopo di studio il trapianto cellulare è stato già applicato alla patologia miocardica nell'uomo producendo risultati controversi e spesso poco interpretabili. Ciò è imputabile al fatto che ancora troppo poco si conosce sulle cellule progenitrici/staminali e ancora molta conoscenza "di base" deve essere acquisita.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L.* Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998; 334 (Pt 2):297-314
- 2) *Hirano T, Nakajima K, Hibi M.* Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8:241-52
- 3) *Plenz G, Song ZF, Tjan TD, Koenig C, Baba HA, Erren M, Flesch M, Wichter T, Scheld HH, Deng MC.* Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:415-21
- 4) *Talwar S, Squire IB, Downie PF, O'Brien RJ, Davies JE, Ng LL.* Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci* 2000; 99:83-8
- 5) *Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Weyand M, Eschenhagen T.* Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance. *Circulation* 2002 17; 106(12):1442-6
- 6) *Talwar S, Squire IB, O'Brien RJ, Talwar S, Squire IB, O'Brien RJ, Downie PF, Davies JE, Ng LL.* Plasma cardiotrophin-1 following acute myocardial infarction: relationship with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci* 2002; 102:9-14
- 7) *Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Fujii M, Matsumoto T, Yamamoto T, Wang X, Asai S, Tsuji T, Tanaka H, Saito Y, Kuwahara K, Nakao K, Kinoshita M.* Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1485-90