



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA

Una nuova strategia per rigenerare le cellule del cuore perdute

Bloccando il recettore di particolari ormoni steroidei chiamati "glucocorticoidi", potrebbe essere possibile potenziare l'efficacia delle terapie rigenerative dei cardiomiociti, con un impatto rilevante nel trattamento dell'insufficienza cardiaca

E se riuscissimo a rigenerare le cellule del cuore perdute a causa di un infarto? Un gruppo di ricerca internazionale, coordinato da studiosi dell'Università di Bologna e dell'IRCCS – Policlinico di Sant'Orsola, ha fatto un importante passo avanti in questa direzione.

Con uno studio pubblicato [su *Nature Cardiovascular Research*](#), i ricercatori hanno dimostrato che particolari ormoni steroidei chiamati "glucocorticoidi" svolgono un ruolo determinante nel ridurre l'efficacia dei principali fattori di crescita coinvolti nella rigenerazione delle cellule muscolari cardiache. Non solo: lo studio dimostra anche che bloccando con farmaci specifici il recettore dei glucocorticoidi è possibile rimuovere questo ostacolo alla rigenerazione cardiaca.

"Questi risultati indicano che inibire temporaneamente l'azione dei glucocorticoidi, tramite inibitori farmacologici, può potenziare in modo sostanziale l'efficacia delle terapie rigenerative basate su fattori di crescita", spiega Gabriele D'Uva, professore al Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna che ha coordinato lo studio. "Se validata sull'uomo, questa strategia potrebbe avere un impatto rilevante nel trattamento dell'insufficienza cardiaca".

I danni cardiaci, come quelli causati da infarto miocardico, miocarditi o da alcune terapie antitumorali, comportano la perdita irreversibile dei cardiomiociti, le cellule che compongono i muscoli cardiaci e sono responsabili della funzione contrattile del cuore. Una volta perdute, queste cellule vengono sostituite da tessuto fibrotico non contrattile: un elemento che favorisce in modo decisivo lo sviluppo di una grave condizione clinica caratterizzata dall'incapacità del cuore di pompare una quantità di sangue sufficiente alle esigenze dell'organismo, ovvero l'insufficienza cardiaca.

È noto che, subito dopo la nascita, il cuore dei mammiferi è ancora in grado di rigenerarsi. In questa fase precoce, i cardiomiociti rispondono infatti all'azione di diversi fattori di crescita e di piccole molecole proteiche chiamate "citochine" che ne stimolano la proliferazione. Questa capacità però viene rapidamente persa nelle prime fasi della vita postnatale, quando le cellule cardiache maturano.

Come mai questa capacità di rigenerazione del cuore viene perduta? Per comprendere le cause, i ricercatori hanno ipotizzato che non ci fosse soltanto una riduzione dei segnali che promuovono l'azione rigenerativa delle cellule – un meccanismo [già precedentemente identificato](#) dallo stesso gruppo – ma che fossero coinvolti anche



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA

meccanismi capaci di inibire la risposta delle cellule cardiache a quegli stessi segnali. Meccanismi nei quali giocano un ruolo chiave i glucocorticoidi.

"Abbiamo scoperto che i glucocorticoidi, ormoni fondamentali per la maturazione di alcuni organi dopo la nascita, limitano consistentemente la capacità dei cardiomiociti di rispondere ai fattori di crescita rigenerativi", conferma Gabriele D'Uva. "In pratica, agiscono come un freno ormonale che spegne i programmi rigenerativi del cuore".

Gli studiosi non si sono però fermati qui. Una volta scoperto in cellule cardiache il responsabile della scarsa risposta a stimoli rigenerativi, hanno provato a bloccarne l'azione.

"Il nostro studio mostra che il blocco farmacologico del recettore dei glucocorticoidi è in grado di rimuovere questo freno alla rigenerazione dei cardiomiociti", dice Silva Da Pra, ricercatrice post-dottorato e prima autrice dello studio. "Abbiamo visto che, nei modelli preclinici, l'inibizione di questo recettore ripristina la risposta dei cardiomiociti ai fattori di crescita e stimola quindi la proliferazione delle cellule cardiache anche in fasi post-natali avanzate e nell'età adulta".

Questa strategia si è dimostrata particolarmente rilevante in risposta alle conseguenze dell'utilizzo di antracicline, farmaci molto diffusi in oncologia che possono però rivelarsi tossici per il cuore.

"In questo contesto – spiega il dottorando Stefano Boriati, secondo autore dello studio – la somministrazione farmacologica combinata di un antagonista dei glucocorticoidi e di un fattore rigenerativo ha ridotto in modo significativo il danno cardiaco, preservato la funzione del cuore e promosso la sopravvivenza dei cardiomiociti, ottenendo così risultati nettamente superiori rispetto ai singoli trattamenti".

Il prossimo passo sarà ora lo sviluppo di approcci terapeutici combinati, con l'obiettivo di ottimizzare tempi e modalità di intervento per massimizzare la rigenerazione del tessuto cardiaco.

Lo studio è stato pubblicato [su Nature Cardiovascular Research](#) con il titolo "Harnessing glucocorticoid receptor antagonism to enhance the efficacy of cardiac regenerative growth factors and cytokines". La ricerca è stata coordinata da Gabriele D'Uva, professore al Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna con attività di ricerca presso l'IRCCS Policlinico di Sant'Orsola. Contributi significativi sono stati forniti dalla ricercatrice post-dottorato Silvia Da Pra e dal dottorando Stefano Boriati.

Per l'Università di Bologna hanno inoltre collaborato al progetto i gruppi guidati dalla professoressa Mattia Lauriola e dal professor Carlo Ventura, sempre del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche. Ulteriori analisi sono state condotte in collaborazione con i gruppi di ricerca coordinati dai professori Eldad Tzahor



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA

(Weizmann Institute of Science, Israele) e Catherine Wilson (Università di Cambridge, Regno Unito).

Il progetto è stato supportato da finanziamenti nazionali e internazionali, inclusi fondi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) attraverso il Ministero dell'Università e della Ricerca (bando PRIN PNRR 2022) e fondi di Ricerca Corrente del Ministero della Salute.

L'attività di ricerca si inserisce nella Piattaforma di Perfusion e rigenerazione d'Organo RESTORE (RESearch on cell, Tissue and Organ REgeneration), nata con l'obiettivo di creare una sinergia tra le unità operative cliniche dell'IRCCS Policlinico di Sant'Orsola e le unità di ricerca scientifica di base e traslazionale dell'Università di Bologna, per lo sviluppo di strategie innovative nell'ambito della rigenerazione, perfusione e trapianto d'organo.