

Terapia genica e terapia cellulare: promesse non mantenute?

A. Flex

L'ischemia critica degli arti inferiori (CLI) rappresenta una patologia fortemente invalidante, con prognosi infausta. Dei pazienti non rivascularizzati, il 50% muore entro un anno e un altro 50% va incontro ad amputazioni maggiori.

La rivascularizzazione ha buon esito nel 66% dei casi, mentre l'8% muore e il 26% richiede una amputazione maggiore.

Il 63% degli amputati sottogenicolari guarisce per prima intenzione, il 22% necessita di una amputazione maggiore, il 15% guarisce per seconda intenzione.

Dopo due anni solo 1/3 degli amputati raggiunge una discreta autonomia, 1/3 muore e 1/3 ha una autonomia parziale su sedia a rotelle.

Il trattamento farmacologico per l'ischemia critica, particolarmente per i pazienti non rivascularizzabili (oltre la metà dei casi), è rappresentato fondamentalmente dall'impiego dei prostanoïdi e del cilostazolo, che avrebbero, tra gli altri, un effetto rilevante in termini di neoangiogenesi.

La neoangiogenesi terapeutica, oltre che farmacologica, può essere di tipo cellulare, mediante fattori di crescita angiogenici oppure cellule staminali, i cui risultati terapeutici sono in corso di validazione. Comprende:

- Angiogenesi: produzione di nuovi capillari dai letti capillari esistenti
- Arteriogenesi: crescita di condotti arteriosi abbastanza grandi da essere visti su angiografia
- Vasculogenesi: formazione di vasi sanguigni da cellule progenitrici vascolari ed endoteliali.

Oltre 35 tipi di terapie geniche e cellulari che promuovono neovascolarizzazione sono state studiate nei pazienti con CLI. La terapia genica per la CLI si è concentrata principalmente sui geni che codificano per i fattori di crescita angiogenici:

- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
- FGF (Fibroblast Growth Factor)
- HGF (Hepatocyte Growth Factor)
- HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1).

I risultati di un certo numero di studi di fase 1 e 2 sono stati relativamente promettenti; tuttavia evidenti benefici negli studi di fase 3 sono ancora carenti.

Tabella 1: Terapia genica

Author	Year	Study Level	n	Vector	Product	Delivery	Clinical Outcome*
Izner	1996	patient series/uncontrolled trial	1	Plasmid	pVGF-165	Catheter-mediated	
Baumgartner	1996	patient series/uncontrolled trial	9	Plasmid	pVEGF-165	IM	Positive
Izner	1996	patient series/uncontrolled trial	6	Plasmid	pVEGF-165	IM	Positive
Baumgartner	2000	patient series/uncontrolled trial	52	Plasmid	pVEGF-165	IM	Equivocal
Rajagopalan	2001	patient series/uncontrolled trial	8	Adenovirus	VEGF 121	IM	Equivocal
Comerota	2002	patient series/uncontrolled trial	51	Plasmid	NV1FGF	IM	Positive
Makino	2002	controlled trial	36	Adenovirus	VEGF	Catheter-mediated	Positive
Mohler	2003	patient series/uncontrolled trial	21	Adenovirus	VEGF 121	IM	Equivocal
Shyu	2003	patient series/uncontrolled trial	21	Adenovirus	VEGF165	IM	Positive
Moriyama	2004	patient series/uncontrolled trial	6	Plasmid	HGF	IM	Positive
Kim	2004	patient series/uncontrolled trial	9	Plasmid	VEGF165	IM	Equivocal
Matyas	2005	controlled trial	13	Adenovirus	FGF-4	IM	Equivocal
Kusumoto	2006	controlled trial	54	Plasmid	pVEGF165	IM	Equivocal
Mani	2007	patient series/uncontrolled trial	7	Plasmid	FGF-1	IM	Positive
Rajagopalan	2007	controlled trial	34	Adenovirus	HF-1alpha	IM	Equivocal
Powell	2008	controlled trial	104	Plasmid	HGF	IM	Equivocal
Nikol	2008	controlled trial	125	Plasmid	NV1FGF	IM	Positive
Baumgartner	2009	patient series/uncontrolled trial	6	Plasmid	FGF1	IM	Equivocal
Shigematsu	2010	controlled trial	44	Plasmid	HGF	IM	Positive
Powell	2010	controlled trial	27	Plasmid	HGF	IM	Equivocal
Gu	2011	patient series/uncontrolled trial	21	Plasmid	HGF	IM	Positive
Henry	2011	patient series/uncontrolled trial	12	Plasmid	HGF	IM	Positive
Moriyama	2011	patient series/uncontrolled trial	22	Plasmid	HGF	IM	Positive
Shigematsu	2011	patient series/uncontrolled trial	10	Plasmid	HGF	IM	Positive
Balkh	2011	controlled trial	525	Plasmid	NV1FGF	IM	Negative
Nabuke	2012	controlled trial	72	Plasmid	NV1FGF	IM	Negative
Makino	2012	patient series/uncontrolled trial	22	Plasmid	HGF	IM	Positive

Nel trial TAMARIS non vi erano state differenze negli outcome primari di sopravvivenza libera da amputazione tra i pazienti con CLI randomizzati per il trattamento con FGF non virale e placebo (Tab. 1).

Molteplici terapie cellulari sono sotto indagine per il trattamento di CLI. Diverse metanalisi su terapie cellulari, di fase 1 e 2, suggeriscono che questi trattamenti sono sicuri e potenzialmente utili con uno spettro di risultati simile a quelli studiati in sperimentazioni di terapia genica per CLI (Tab. 2).

Tabella 2: Terapia cellulare

Author	Year	Study Level	n	Product	Clinical Outcome*
Takaki-Yuyama	2002	randomized unblinded trial	45	BM-MNC	Positive
Esato	2002	patient series/uncontrolled trial	8	BM-MNC	Positive
Saigawa	2004	patient series/uncontrolled trial	8	BM-MNC	Positive
Higashi	2004	patient series/uncontrolled trial	8	BM-MNC	Positive
Miyamoto	2004	patient series/uncontrolled trial	12	BM-MNC	Positive
Nizankowski	2005	patient series/uncontrolled trial	30	BM-MNC	Positive
Dunbar	2006	randomized unblinded trial	28	BM-MNC	Positive
Bartsch	2006	patient series/uncontrolled trial	30	BM-MNC	Positive
Miyamoto	2006	patient series/uncontrolled trial	8	BM-MNC	Positive
Kajiguchi	2007	patient series/uncontrolled trial	7	BM-MNC	Equivocal
Huang	2007	controlled trial	74	BM-MNC	Positive
Hernandez	2007	patient series/uncontrolled trial	12	BM-MNC	Positive
Gu	2008	patient series/uncontrolled trial	16	BM-MNC	Positive
Chochola	2008	patient series/uncontrolled trial	28	BM-MNC	Positive
Wester	2008	patient series/uncontrolled trial	8	BM-MNC	Positive
VanSongen	2008	patient series/uncontrolled trial	37	BM-MNC	Positive
DeVries	2008	patient series/uncontrolled trial	16	BM-MNC	Equivocal
Amann	2009	patient series/uncontrolled trial	51	BM-MNC	Positive
Pohazka	2009	patient series/uncontrolled trial	37	BM-MNC	Positive
Huang	2004	patient series/uncontrolled trial	6	PB-MNC	Positive
Kawamura	2005	patient series/uncontrolled trial	30	PB-MNC	Positive
Leuk	2005	patient series/uncontrolled trial	7	PB-MNC	Positive
Huang	2005	controlled trial	28	PB-MNC	Positive
Ishida	2005	patient series/uncontrolled trial	6	PB-MNC	Positive
Kawamura	2005	patient series/uncontrolled trial	75	PB-MNC	Positive
Huang	2007	controlled trial	76	PB-MNC	Positive
Powell	2011	controlled trial	86	BM-TRC	Positive
Walter	2011	controlled trial	40	BM-MNC	Equivocal

I problemi riguardo alla somministrazione di una terapia a base di cellule sono rappresentati da:

- dosaggio ottimale di cellule
- miglior tipo cellulare (CD34+, CD133+, G-CSF-mobilized, mesenchymal-expanded)
- fonte cellulare più appropriate (autologhe o allogeniche, derivate da midollo osseo o da sangue periferico)
- via di somministrazione preferita (intramuscolare, intraarteriosa o ambedue).

Diversi trials randomizzati di fase 3 sono in corso e potrebbero aiutarci a trovare una risposta a queste domande.

Nel complesso quindi i trials clinici hanno dimostrato che la terapia genica e le terapie cellulari potrebbero essere sicure ed efficaci nel trattamento della CLI. Tuttavia al momento il numero dei pazienti arruolati non è sufficiente per valutazioni definitive.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Biscetti F, Gaetani E, Flex A, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha is Crucial for Iloprost-Induced in vivo Angiogenesis and Vascular Endothelial Growth Factor Upregulation. *J Vasc Res* 2009; 46: 103-8.

Sanada F, Kanbara Y, Taniyama Y, et al. Induction of angiogenesis by a type III phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and cAMP pathways in vascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 545-52.

Prof. Andrea Flex Ricercatore, Dirigente Medico Medicina Interna e Angiologia,
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro
Cuore

Per la corrispondenza: andrea.flex@rm.unicatt.it