

28. Giugno

## Una sottopopolazione di monociti circolanti PAM stimola la rivascularizzazione dell'arto ischemico

*Un giorno senza sangue è come un giorno senza sole.  
da Full Metal Jacket*

Le *malattie ischemiche* come ***l'ischemia critica degli arti*** e l'infarto del miocardio colpiscono milioni di persone in tutto il mondo. La gestione clinica ***dell'ischemia critica pericolosa per gli arti (CLTI)*** è focalizzata sulla prevenzione e sul trattamento delle occlusioni arteriose aterosclerotiche.



Tuttavia nonostante decenni di sforzi finalizzati a sviluppare terapie cellulari clinicamente efficaci, comprese l'impianto di ***cellule mononucleate*** di popolazioni miste, per rivascularizzare l'arto ischemico, esiste una scarsità di studi basati sui pazienti che danno informazioni utili circa la funzione e il destino dei tipi cellulari candidati.

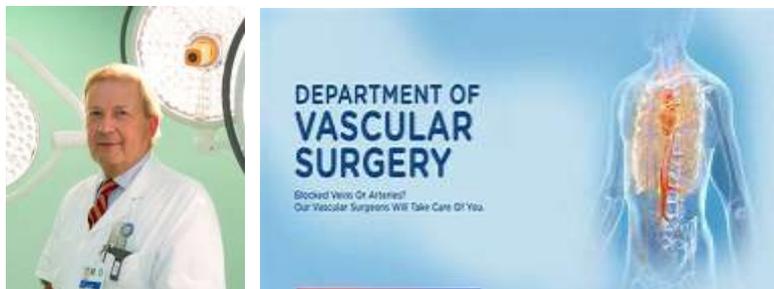
Solo pochi studi storici hanno riportato una prognosi sfavorevole per la ***malattia arteriosa periferica (PAD) e l'ischemia critica degli arti (CLI)***. Dovrebbero essere valutati lo stato attuale del trattamento e i risultati.

Nonostante i recenti progressi nel trattamento della *La gestione clinica dell'ischemia critica pericolosa per gli arti (CLTI) i risultati, al momento, rimangono scarsi* ***Reinecke H et al Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. Eur Heart J. 2015 Apr 14;36(15):932-8.***

I pochi dati disponibili derivano da osservazioni sperimentali vecchi di circa un decennio con basse frequenze di rivascularizzazioni, o da pochi studi contemporanei con un piccolo numero di pazienti.

Tutti questi studi mostrano in modo concorde che i pazienti ***con PAD*** sintomatica hanno un rischio marcatamente aumentato di morte, eventi cardiovascolari e, soprattutto in quelli ***con CLI***, perdita degli arti.

Nell'ultimo decennio, le *terapie cellulari* sono state esplorate come opzione terapeutica alternativa per la **CLI**.



Il *Department of Vascular Surgery, University Medical Center Utrecht*, coordinato da **Frans Moll** ha condotto una esaustiva meta-analisi di studi randomizzati controllati con placebo che hanno valutato la terapia cellulare derivata dal **midollo osseo (BM)** in pazienti con **CLI**.

Questa meta-analisi di studi controllati con placebo **non ha mostrato alcun vantaggio della terapia con cellule staminali sulle misure di esito primario di amputazione, sopravvivenza e sopravvivenza libera da amputazione nei pazienti con CLI.**

*Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone Marrow derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-analysis of Randomized Placebo Controlled Trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Dec;50(6):775-83.*



Pochi giorni fa, “rastrelando dati” sul sistema monociti macrofago mi sono imbattuto su un report del mese di giugno del *Academic Department of Vascular Surgery, South Bank Section, School of Cardiovascular and Metabolic Medicine & Sciences, BHF Centre of Excellence, King's College London* del team di **Bijan Madarai**

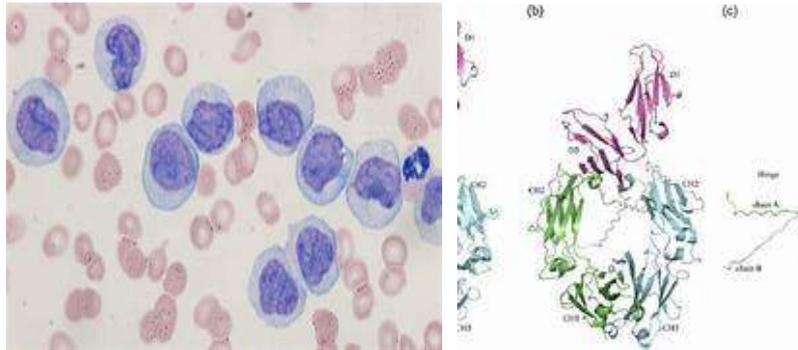
*Patel AS et al.*

**A subpopulation of tissue remodeling monocytes stimulates revascularization of the ischemic limb.**

*Sci Transl Med. 2024 Jun 19;16(752):eadf0555.*

*Che, a mio avviso, rappresenta una “luce” sul drammatico problema del ischemia degli arti*

Il team ha dimostrato che i **monociti circolanti proangiogenici/arteriogenici (PAM)** che esprimono il recettore **FcγIIIa CD16** erano elevati nei pazienti con ischemia cronica pericolosa per gli arti (**CLTI**) e che queste quantità **diminuivano** dopo la rivascolarizzazione.



### monociti FcγRIIA CD16

Inoltre che a differenza dei monociti CD16-negativi, i **PAM** hanno mostrato proprietà di rimodellamento di grandi vasi in vitro quando coltivati con cellule endoteliali e cellule muscolari lisce e hanno promosso il salvataggio dell'arto ischemico in vivo *in un modello murino di ischemia degli arti posteriori*.

I **PAM** hanno mostrato una propensione a migrare verso e legarsi al muscolo ischemico e a secernere **fattori angiogenici/arteriogenici, fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e fattore di crescita epidermico legante l'eparina**.

E' stato così avviato un **primo studio di coorte a braccio singolo umano** in cui **PAM** autologhi sono stati iniettati negli arti ischemici di cinque pazienti con **CLTI**.

Più del 25% delle cellule iniettate sono state trattenute nella gamba per almeno 72 ore, di cui più dell'80% erano vitali, con evidenza di un maggiore rimodellamento dei grandi vasi nell'area muscolare iniettata.

**PAM** iniettati nel muscolo di un arto ischemico umano sono stati parzialmente trattenuti attorno al sito di iniezione fino a 72 ore. Questi risultati suggeriscono che l'uso di **PAM** derivati dal paziente potrebbe essere un approccio terapeutico per il trattamento della **CLTI**.

**In sintesi**, la sovraregolazione di una sottopopolazione circolatoria di **PAM** costituisce una importante risposta endogena all'ischemia degli arti nella **CLTI** e si propone come una strategia terapeutica potenzialmente clinicamente rilevante.

#### Lecture consigliate

Moldovan L, Moldovan NI.

**Role of monocytes and macrophages in angiogenesis.**

*EXS.* 2005;(94):127-46.

Urbich C et al

**Relevance of monocytic features for neovascularization capacity of circulating endothelial progenitor cells.**

*Circulation.* 2003 Nov 18;108(20):2511-6..

**Background:** Il trapianto di cellule progenitrici endoteliali circolanti (EPC) espanse ex vivo da cellule mononucleate del sangue periferico migliora la neovascolarizzazione dopo ischemia critica. Tuttavia, l'origine del lignaggio progenitore endoteliale e le sue caratteristiche non sono state ancora chiaramente definite. Pertanto, abbiamo studiato se il

fenotipo e la capacità funzionale delle EPC di migliorare la neovascolarizzazione dipendano dalla loro origine monocitica.

**Metodi e risultati:** cellule monocitiche CD14+ sono state isolate da cellule mononucleate e incubate su piastre rivestite con fibronectina in mezzo endoteliale in presenza del fattore di crescita dell'endotelio vascolare. Dopo 4 giorni di coltivazione, le cellule aderenti derivanti da cellule mononucleate CD14+ o CD14- hanno mostrato uguale espressione di proteine marcatrici endoteliali e capacità di espansione clonale come determinato misurando le unità formanti colonie endoteliali. Inoltre, le EPC trapiantate ( $5 \times 10^5$  cellule) derivanti da cellule CD14+ o CD14- sono state incorporate nelle strutture vascolari di topi nudi dopo ischemia degli arti posteriori e hanno migliorato significativamente la neovascolarizzazione da  $0,27 \pm 0,12$  (nessuna cellula) a  $0,66 \pm 0,12$  e  $0,65 \pm 0,17$ , rispettivamente ( $P < 0,001$ ; flusso sanguigno relativo derivato dal laser Doppler). Al contrario, non è stato rilevato alcun miglioramento funzionale della neovascolarizzazione quando sono state utilizzate cellule mononucleate CD14+ appena isolate senza espansione ex vivo ( $0,33 \pm 0,17$ ). Inoltre, i macrofagi o le cellule dendritiche differenziate dalle cellule CD14+ isolate erano significativamente meno efficaci nel migliorare la neovascolarizzazione rispetto alle EPC coltivate dalla stessa popolazione iniziale ( $P < 0,01$ ).

**Conclusioni:** Questi dati dimostrano che le EPC possono essere generate da cellule mononucleate CD14 del sangue periferico non monocitiche e mostrano un'attività funzionale unica per migliorare la neovascolarizzazione dopo l'ischemia degli arti posteriori.

## BANDANE VERDI



La Corte Suprema degli Stati Uniti ha emesso una sentenza che ribalta *Roe v. Wade*, il caso del 1973 che concedeva l'accesso all'aborto. L'eliminazione del diritto costituzionale all'aborto porterà a divieti in metà degli stati americani. La decisione, sebbene ampiamente attesa, è comunque devastante per i sostenitori del diritto all'aborto. Da quando una bozza del parere è trapelata a maggio, migliaia di persone nelle comunità di tutti gli Stati Uniti hanno marciato in segno di protesta. Tra i canti e i segni c'era un nuovo simbolo: il fazzoletto verde. Originarie dell'Argentina, le bandane verdi sono diventate onnipresenti tra gli attivisti per i diritti riproduttivi in tutta l'America Latina.

