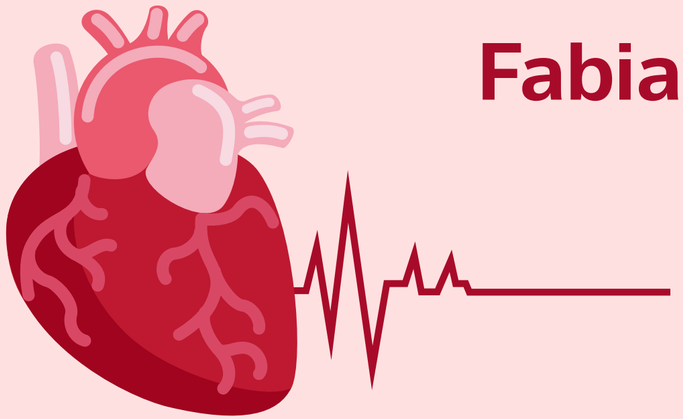
TERAPIA RIGENERATIVA CARDIACA TRAMITE L'UTILIZZO DI CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI
PLURIPOTENT STEM CELL-BASED CARDIAC REGENERATIVE THERAPY FOR HEART FAILURE

Nome candidata:

Fabiana Tascone

Nome relatrice:

Giorgia Gioacchini



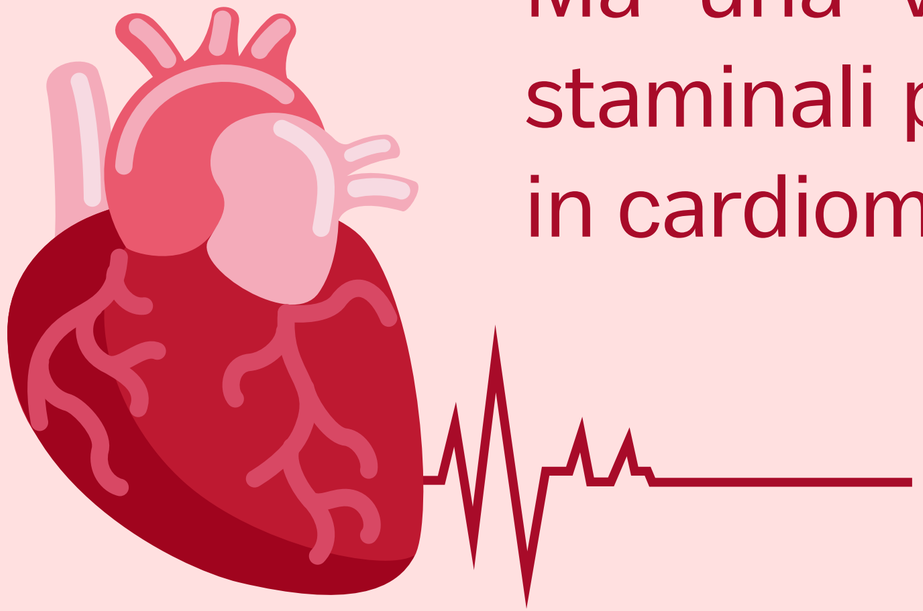
Anno Accademico 2025/2026

Abstract

Cardiac regenerative therapy using human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hPSC-CMs) is expected to become an alternative to heart transplantation for severe heart failure. It is now possible to produce large numbers of human pluripotent stem cells (hPSCs) and eliminate non-cardiomyocytes, including residual undifferentiated hPSCs, which can cause teratoma formation after transplantation. There are two main strategies for transplanting hPSC-CMs: injection of hPSC-CMs into the myocardium from the epicardial side, and implantation of hPSC-CM patches or engineered heart tissues onto the epicardium. Transplantation of hPSC-CMs into the myocardium of large animals in a myocardial infarction model improved cardiac function. The engrafted hPSC-CMs matured, and microvessels derived from the host entered the graft abundantly. Furthermore, as less invasive methods using catheters, injection into the coronary artery and injection into the myocardium from the endocardium side have recently been investigated. Since transplantation of hPSC-CMs alone has a low engraftment rate, various methods such as transplantation with the extracellular matrix or non-cardiomyocytes and aggregation of hPSC-CMs have been developed. Post-transplant arrhythmias, imaging of engrafted hPSC-CMs, and immune rejection are the remaining major issues, and research is being conducted to address them. The clinical application of cardiac regenerative therapy using hPSC-CMs has just begun and is expected to spread widely if its safety and efficacy are proven in the near future.

Le malattie cardiache sono tra le principali cause di morte a livello globale, e attualmente l’unica terapia disponibile è il trapianto di cuore, limitato da una carenza significativa di donatori.

Ma una valida alternativa sono le cellule staminali pluripotenti indotte a differenziarsi in cardiomiociti maturi.



Colture: 2D vs 3D

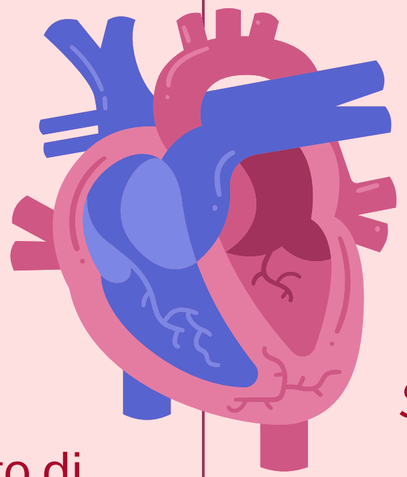
Coltura 2D

Vantaggi

- esposizione uniforme al terreno e ai reagenti
- maggiore efficienza di differenziamento tra 80-95%
- maggiore espressione di marcatori cardiaci
- possibilità di effettuare una selezione metabolica per aumentare la purezza dall'80 al <97%

Svantaggi

- popolazione meno omogenea dal punto di vista elettrofisiologico
- grado di maturazione strutturale e funzionale minore



Coltura 3D

Vantaggi

- permette una coltura su larga scala
- non richiede proteine di rivestimento per l'adesione cellulare
- cellule facili da raccogliere dal mezzo di coltura
- l'ipossia all'interno degli aggregati stimola la differenziazione verso una linea mesoendodermica precoce

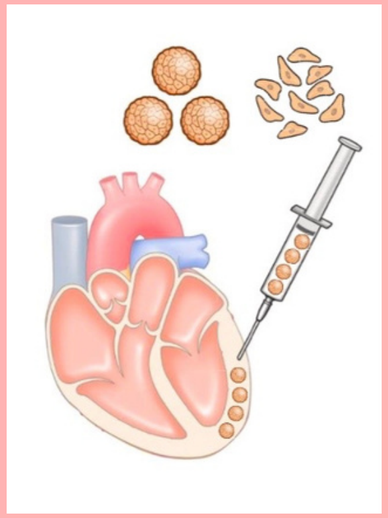
Svantaggi

- minore efficienza di differenziamento tra 50-70%
- la distribuzione nel mezzo può essere meno uniforme negli aggregati

Metodi di trapianto

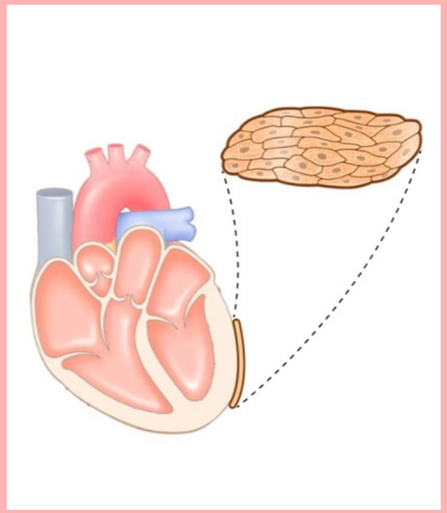
01

iniezione delle HSPC-CM nel miocardio



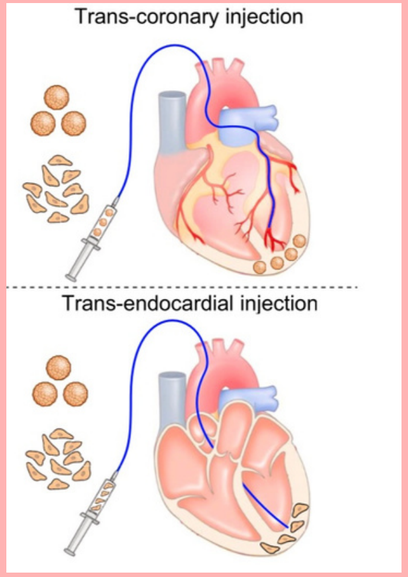
02

Impianto di HSPC-CM EHT e aggregati nell'epicardio ospite

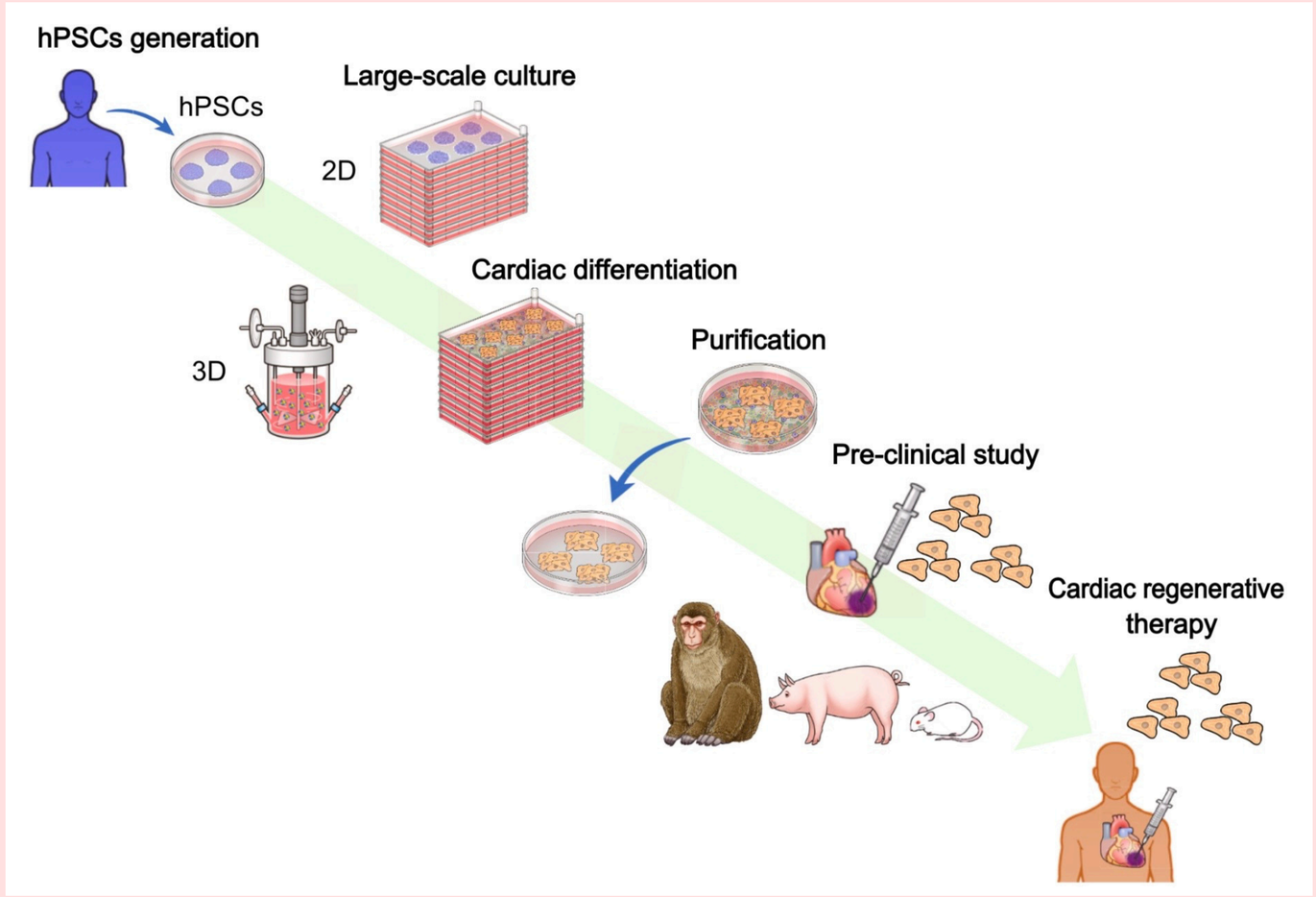


03

Metodo Trans-catetere



Miglioramenti post-trapianto



- Remuscolarizzazione
- Effetti paracrini

Problemi da risolvere

- Aritmia post trapianto
- Rigetto
- Distinzione tra tessuti

Applicazioni cliniche

PATCH EPICARDICHE

Applicazione di patch cellulari sull’epicardio durante intervento cardiochirurgico

- ESCOET (Francia)
- Osaka University
- BioVAT-HF (Germania)

INIEZIONE INTRAMIOCARDICA

Iniezione diretta nel miocardio durante bypass coronarico

- LAPiS (Giappone)
- HEAL-CHF (Cina)

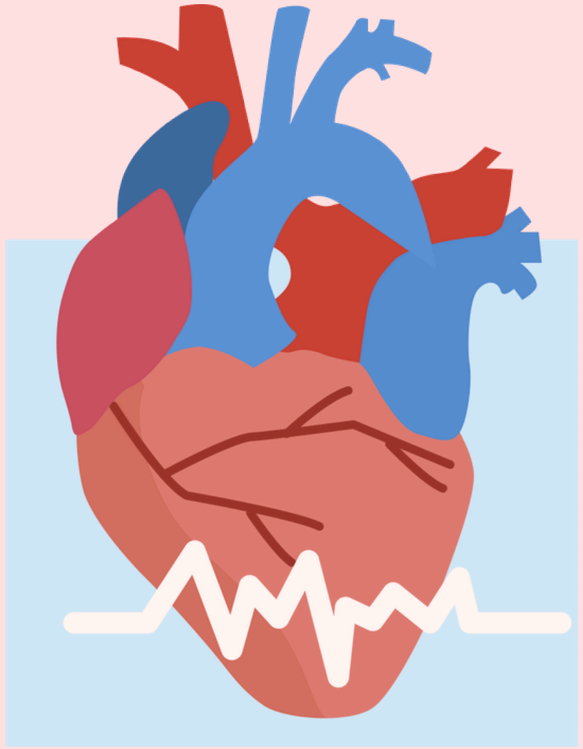
INIEZIONE ENDOCARDICA CON CATETERE

Somministrazione per via percutanea attraverso catetere

- Trial Heartseed (Giappone)
- HECTOR (USA)

⚠️ aritmie - immunogenicità - immunosoppressione - attecchimento cellulare

Conclusione



La terapia cardiaca con l'uso di hPSC-CM ha recentemente visto le sue applicazioni cliniche. In un futuro prossimo, metodi meno invasivi come l'uso di cateteri verranno sviluppati. Vari metodi sono stati sperimentati per aumentare l'efficacia dell'attecchimento degli aggregati.
Ulteriori passi avanti si stanno facendo nell'indurre le cellule a differenziarsi in cellule pacemaker del nodo senoatriale.
Sviluppando metodi efficaci e sicuri per il transpianto e trovando soluzioni per i problemi descritti in precedenza, la terapia rigenerativa si prevede diventi un'alternativa definitiva al trapianto di cuore.

Bibliografia

Pluripotent stem cell-based cardiac regenerative therapy for heart failure
by Yusuke Soma, Hidenori Tani, Yuika Morita-Umei, Yoshizaku Kishino, Keiichi Fukuda, Shugo Tohyama
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 187 (2024) 90-100

Thank You!

“Non si vede bene che col cuore.
L’essenziale è invisibile agli occhi”

~Antoine de Saint-Exupèry