



#### **Media Contacts**

*In Italy:*

Serena Orizi  
Mirandola Comunicazione  
serena@mirandolacomunicazione.it  
0524/574708  
Salsomaggiore Terme (PR) – Italy

*In the United States:*

Charles S. Versaggi, Ph.D.  
Versaggi Biocommunications  
cv@versaggi.bio.com  
415/806-6039  
San Francisco, Calif. USA

### ***Sfruttare la capacità del cuore di auto-ripararsi***

L'insufficienza cardiaca (IC) rappresenta un fardello crescente, sia in termini di salute dei cittadini che in termini economici, per tutti i paesi sviluppati. In Italia la IC è la principale causa di ospedalizzazione tra le persone di età superiore ai 65 anni, con oltre 170.000 nuovi casi segnalati ogni anno (*fonte Ministero della Salute italiano*). Circa la metà dei pazienti a cui è stata diagnosticata questa patologia non vivrà più di cinque anni e gli sforzi per migliorare le terapie per IC non hanno ancora portato a una cura definitiva. Il trapianto cardiaco è l'unico trattamento efficace per la fase terminale dell'IC, tuttavia, la capacità di fornire questo trattamento è limitata dalla disponibilità di cuori da parte dei donatori. Ad ogni modo, oggi un nuovo approccio in corso di sperimentazione clinica negli ospedali più importanti d'Italia su pazienti con IC promette un grande passo in avanti nella lotta a questa devastante malattia.

L'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma è il primo dei diversi ospedali in Italia in cui si sta testando sul cuore dei pazienti un nuovo biopolimero derivato dalle alghe (che gli scienziati chiamano *alginato*). Impiantato chirurgicamente in un'unica soluzione nel ventricolo sinistro del cuore, la sostanza auto-gelificante ha lo scopo di fornire sostegno interno all'organo malato impedendo che la IC possa progredire. I primi risultati dei test umani dimostrano che il biopolimero, chiamato *Algisyl-LVR™*, può aiutare a ripristinare la normale struttura e funzionalità del cuore con un significativo miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Classificato come dispositivo medico da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'Unione Europea, *Algisyl-LVR* è in corso di sperimentazione clinica presso l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma come parte del programma multicentrico e randomizzato di test clinici europei chiamato "AUGMENT-HF", affinché se ne possa valutare la sicurezza e l'efficacia nei pazienti con IC avanzata. Sponsorizzata dalla LoneStar Heart Inc., di Laguna Hills, California, la sperimentazione

clinica è stata affidata alla direzione del medico **Prof. Maurizio Volterrani**, Responsabile dell'UO di Riabilitazione Cardiologica e del Dipartimento di Scienze Motorie e Internistiche dell'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma, nonché principale referente dello studio AUGMENT-HF mentre l'intervento chirurgico del paziente è stato condotto dal cardiocirurgo **Prof. Fabio Miraldi** del Policlinico Umberto I di Roma.

Sviluppato dalla LoneStar Heart, l'*Algisyl-LVR* non è biologicamente attivo e non causa rigetto da parte del sistema immunitario del corpo. La sua capacità di ridurre la tensione muscolare cardiaca e lo stress delle cellule sembra permettere una naturale guarigione del cuore bloccando non solo l'avanzamento della malattia, ma mostrando addirittura segni di una sua regressione. La LoneStar Heart sta testando il biopolimero per prevenire o invertire la progressione dell'IC nei pazienti che presentano l'allargamento del ventricolo sinistro a seguito di un attacco di cuore, il malfunzionamento della valvola che collega il ventricolo sinistro all'atrio sinistro, un inadeguato apporto di sangue al muscolo cardiaco (ischemia) o altri disturbi cardiaci.

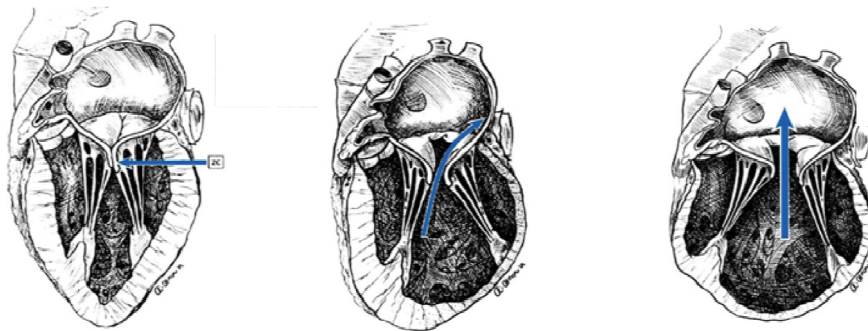
*Algisyl-LVR* è il primo di un'ampia gamma di terapie cardiache ricostituenti sviluppate dalla LoneStar Heart che sfruttano la capacità del cuore di auto-ripararsi. Gli altri prodotti per il trattamento dell'IC che l'azienda sta sviluppando comprendono modulatori cardiaci di cellule staminali e terapie cellulari e genetiche somministrati sotto forma di trattamenti stand-alone o in combinazione con il suo sistema di somministrazione a matrice biopolimerica. Applicando l'integrazione tra tecnologie biomolecolari e cardiomeccaniche, La LoneStar Heart lavora in collaborazione con il Texas Heart Institute, con il Centro Medico dell'Università del Texas Southwestern (UTSW) e con una rete globale di importanti istituzioni mediche internazionali, tra cui lo stesso IRCCS San Raffaele Pisana di Roma e Policlinico Umberto I di Roma.

### **Insufficienza cardiaca (IC)**

Spesso fase terminale di malattie cardiache, la IC è una malattia progressiva che impedisce al cuore di pompare adeguatamente il sangue attraverso il corpo, ovvero con una velocità sufficiente a preservare la qualità della vita. A mano a mano che la malattia avanza il cuore continua a battere, tuttavia in maniera non sufficientemente adeguata a evitare che il sangue e il liquido linfatico intasino i polmoni e altre zone del corpo. Questo è il motivo per cui questa malattia è chiamata anche *insufficienza cardiaca congestizia*.

L'insufficienza cardiaca è una sindrome da malattia causata da una varietà di disfunzioni cardiache, dall'infarto acuto alla patologia valvolare fino alla fibrillazione atriale cronica. Mostrando anomalie biomeccaniche e biomolecolari, la condizione con il tempo porta a quello che gli specialisti chiamano il **rimodellamento cardiaco patologico** del ventricolo sinistro — la principale camera di pompaggio del cuore che è responsabile dello spostamento di 9.500 litri di sangue al giorno. Indipendentemente

dalla causa sottostante, il ventricolo inizia ad allungarsi e ad allargarsi, la parete muscolare diventa sottile e la camera perde la sua forma allungata per diventare più sferica, risultando quindi inadeguata a pompare il sangue in maniera adatta a soddisfare le esigenze del corpo. Tutto questo è accompagnato da crescenti livelli di stress per le singole cellule del muscolo cardiaco e per il tessuto nel suo complesso. Come i meccanismi della malattia si mettono in moto, questa catena negativa di eventi non può essere invertita con i trattamenti convenzionali.



**Rimodellamento patologico del ventricolo sinistro in un paziente con valvulopatia.** Con il tempo il ventricolo sinistro inizia ad allungarsi e ad allargarsi fino a divenire più sferico, risultando quindi inadeguato a pompare il sangue in maniera adatta a soddisfare le esigenze del corpo.

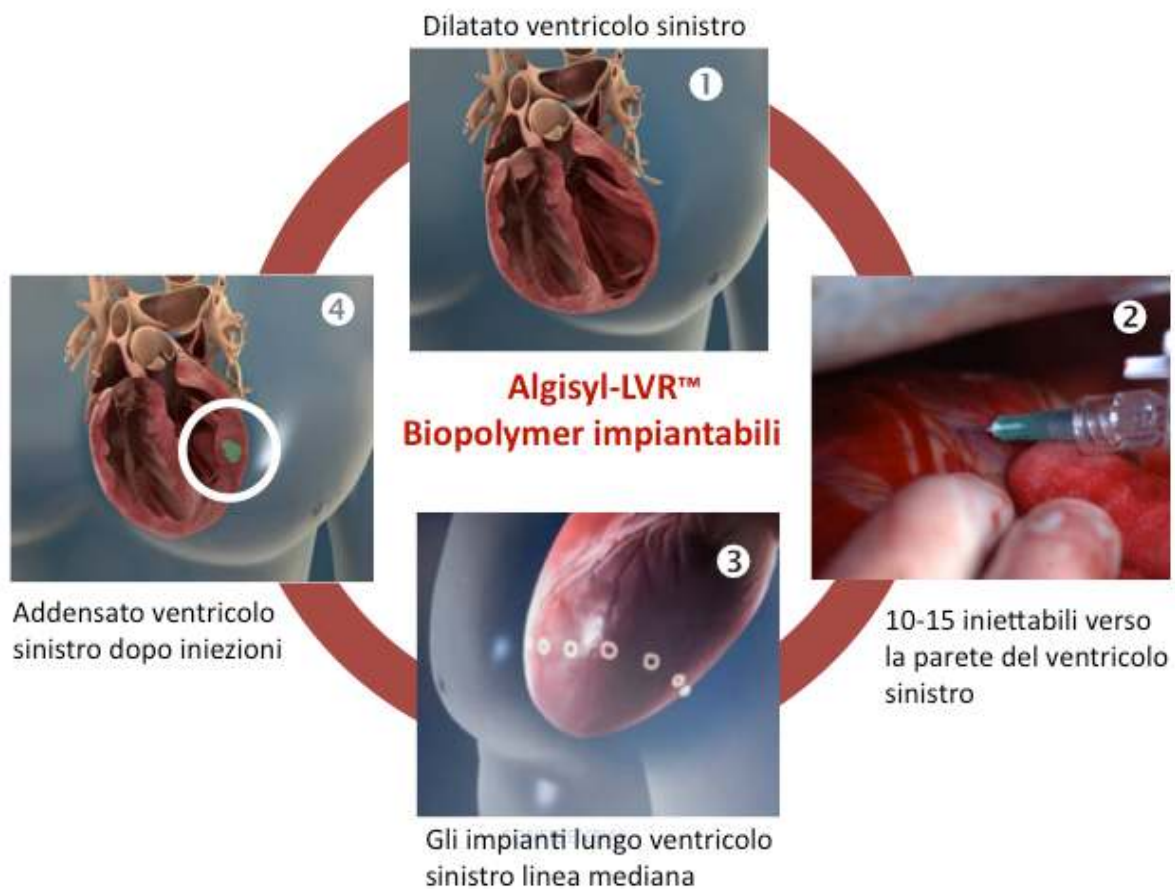
### **La Soluzione Algisyl-LVR: alleviare lo stress parietale ventricolare**

*Algisyl-LVR* è costituito da un biopolimero brevettato che viene iniettato direttamente nelle aree strategiche del muscolo del ventricolo sinistro. Come viene iniettato, il biopolimero si addensa e forma come corpi in gel che rimangono nel muscolo cardiaco sotto forma di impianti permanenti di sostegno interno dei tessuti.

*Algisyl-LVR* rappresenta una nuova strategia di trattamento basata su un principio medico condiviso secondo cui una riduzione della tensione muscolare e dello stress cellulare migliora la funzione del ventricolo sinistro del cuore, ormai dilatato. In entrambi gli studi compiuti su animali ed esseri umani, l'impianto del biopolimero *Algisyl-LVR* all'interno della parete muscolare del ventricolo ha dimostrato di alleviare la tensione muscolare e lo stress della parete ventricolare in un cuore dilatato. Questi studi indicano non solo significativi miglioramenti in termini di efficienza di pompaggio (la cosiddetta *frazione di eiezione*), ma anche positivi effetti biologici quali localizzate rigenerazioni di capillari e tessuti.

### **Algisyl-LVR — Sperimentazioni cliniche e record di sicurezza**

Dopo anni di approfonditi test di laboratorio, di ottimizzazione della formula e di studi sugli animali, nel febbraio del 2009 il primo paziente è stato trattato con *Algisyl-LVR* dal team del Prof. Robert Bauernschmitt presso il German Heart Center a Monaco di Baviera. Nel febbraio 2010 sono stati presentati risultati positivi per i primi sei pazienti trattati con *Algisyl-LVR* al meeting annuale della German Society for Thorax, Heart, and Vascular Surgery, tenuto a Stoccarda. Successivamente, l'arruolamento dei pazienti è stato completato e la fase di trattamento e di osservazione dello studio si concluderà alla fine del 2012.



*Algisyl-LVR* viene iniettato con un apposito applicatore durante un intervento a cuore aperto direttamente nelle aree strategiche del muscolo del ventricolo sinistro. Come viene iniettato, il biopolimero si addensa e forma come corpi in gel che rimangono nel muscolo cardiaco sotto forma di impianti permanenti che contribuiscono a sostenere il muscolo indebolito.

Dimostrate sicurezza e fattibilità iniziali, il programma multicentrico e randomizzato di test clinici europei denominato "AUGMENT-HF" è ora in corso in Italia per valutarne l'efficacia in circa 76 pazienti. Il primo test è iniziato all'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma e al Policlinico Umberto I. Ulteriori centri di sperimentazione clinica comprendono l'IRCCS Policlinico San Donato di Milano, l'Azienda Ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia, l'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Bergamo e l'Azienda Ospedaliera di Padova. Saranno coinvolti in questo studio anche pazienti in Germania, Australia, Paesi Bassi e Stati Uniti.

I pazienti saranno sottoposti a valutazione preclinica per determinare la loro idoneità alla sperimentazione clinica. Questo include la valutazione dello stadio della loro malattia, esami del sangue, radiografia al torace, elettrocardiogramma, così come valutazioni sulla qualità della vita. I pazienti che soddisfano i criteri di selezione saranno assegnati a caso ai gruppi di trattamento e controllo. I pazienti assegnati al gruppo di controllo continueranno la terapia medica standard senza il biopolimero e saranno seguiti e valutati in maniera identica ai pazienti assegnati al gruppo che avrà ricevuto il biopolimero. Dopo 12 mesi di studio, ai pazienti del gruppo di controllo verrà offerta la possibilità di iscriversi a uno studio clinico aperto per ricevere la procedura medica.

I pazienti saranno seguiti per un periodo di due anni, attraverso due fasi. Durante la prima – la cosiddetta "fase di efficacia" - i pazienti saranno sottoposti a test dopo tre e sei mesi, cui farà seguito un monitoraggio continuo ogni sei mesi. Dopo sei mesi, i ricercatori effettueranno un'analisi dei dati e daranno vita a una prima relazione sullo studio. A seguire, la "fase prolungata di follow-up" si concentrerà sulla sicurezza a lungo termine dei pazienti, a intervalli di sei mesi, per il restante periodo di 24 mesi.

Oltre alle misurazioni secondarie della funzione cardiaca del paziente e della qualità di vita, l'obiettivo primario da misurare sei mesi dopo il trattamento è il cosiddetto "picco VO<sub>2</sub>" - una misura che determina la quantità massima di ossigeno nel sangue che il cuore è in grado di fornire ai muscoli durante l'attività fisica prolungata. Disponendo di un gruppo di controllo randomizzato, questa sperimentazione rappresenterà un passo significativo nel determinare oggettivamente i potenziali benefici di *Algisyl-LVR*, oltre che nel continuare a misurare sicurezza e fattibilità. Anche se il follow-up del paziente continuerà per due anni, LoneStar Heart anticipa che i risultati della sperimentazione completeranno il processo di acquisizione del Marchio CE per la commercializzazione dell'*Algisyl-LVR* in Europa entro l'inizio del 2013. L'azienda sta inoltre collaborando con la FDA per consentire la valutazione clinica e l'eventuale autorizzazione alla commercializzazione negli Stati Uniti.

La LoneStar Heart sta sviluppando due versioni del prodotto *Algisyl-LVR*, indirizzate a due differenti segmenti medici. Nella versione del prodotto *per chirurgia*, *Algisyl-LVR* viene somministrato con un sistema standard di siringhe e aghi, progettati su misura per gli specialisti di cardiocirurgia che devono eseguire le iniezioni sia

durante intervento chirurgico a torace aperto in combinazione con altri interventi – come l'impianto di un bypass o la riparazione di una valvola – che attraverso una procedura indipendente minimamente invasiva. La seconda versione è invece un *prodotto stand-alone* che può essere somministrato da cardiologi interventisti e, in qualche caso isolato, da altri specialisti in un laboratorio di cardiologia non invasivo o ibrido.

### **I benefici perseguiti dal biopolimero impiantabile *Algisyl-LVR***

L'impianto del biopolimero *Algisyl-LVR* intende migliorare la struttura e la funzione del cuore scompensato migliorando allo stesso tempo lo stato clinico e la qualità della vita del paziente. Sulla base degli studi compiuti fino a oggi, il prodotto medicinale ha dimostrato di fornire i seguenti vantaggi per il paziente:

- riduzione dello stress della parete muscolare, che permette il rimodellamento del ventricolo dilatato, e miglioramento della funzione cardiaca.
- ispessimento della parete muscolare del ventricolo
- riduzione delle dimensioni della camera ventricolare
- miglioramento generale del cuore, come misurato dalla frazione di eiezione, dalla pressione sistolica e diastolica e da altri biomarker di stress parietale
- l'effetto positivo dell'impianto del biopolimero è misurabile dopo qualche ora dalla somministrazione e rimane a lungo termine.

### **Modulatori ricostituenti di cellule cardiache**

Oltre all'*Algisyl-LVR*, la LoneStar Heart sta sviluppando *Modulatori ricostituenti di cellule cardiache* e terapie cellulari e genetiche somministrate come trattamenti indipendenti o in combinazione con il sistema di somministrazione a matrice biopolimerica brevettato dall'azienda. A differenza delle tradizionali terapie di *trapianto con cellule staminali* sviluppate da altre aziende – che restano ancora discutibili in termini di fattibilità economica ed esiti clinici a lungo termine - i *Modulatori ricostituenti di cellule cardiache* dell'azienda sono piccole molecole e proteine speciali che hanno la capacità di indurre lo sviluppo di cellule del muscolo cardiaco da una popolazione residente di cellule staminali adulte già presenti nel muscolo cardiaco. Gli scienziati ritengono che queste cosiddette "cellule staminali progenitrici" svolgano un ruolo fondamentale nella riparazione dei tessuti ma che in alcuni tessuti, come il muscolo cardiaco, questa funzione non sia molto sviluppata.

La ricerca presso il Texas Heart Institute di Houston e presso l'Università del Texas Southwestern a Dallas è focalizzata sui seguenti obiettivi:

- definire il percorso cardiogeno - da cellule staminali a muscolo cardiaco;
- riprogrammare le cellule staminali, dai miociti ai fibroblasti, commutando i geni e le combinazioni di geni "on" e "off";

- identificare i microambienti in cui risiedono le cellule staminali cardiache;
- schermare e convalidare piccole molecole in grado di controllare il destino delle cellule cardiache.

Sebbene ancora in fase di sviluppo iniziale, due classi di modulatori di cellule hanno mostrato risultati promettenti volti a sfruttare la capacità del cuore di auto-ripararsi. Sotto la direzione del fondatore dell'azienda Jay Schneider, MD, Ph.D., assistente universitario di cardiologia presso l'UTSW di Dallas, i **Modulatori di cellule staminali Isoxazole** hanno dimostrato di agire su cellule staminali cardiache residenti trovate all'interno dell'epicardio adulto, lo strato esterno di tessuto che circonda il muscolo cardiaco. Gli studi dimostrano che queste molecole sono in grado di modulare le cellule staminali affinché divengano o cellule che riparano il tessuto cicatriziale o cellule staminali che si trasformano in cellule del muscolo cardiaco.

Sotto la direzione del co-fondatore dell'azienda Eric Olson N., Ph.D., professore e presidente del Dipartimento di Biologia Molecolare presso l'UTSW a Dallas, in collaborazione con Robert Schwartz, Ph.D. al Texas Heart Institute di Houston, LoneStar Heart sta sviluppando delle **Proteine Induttrici di progenitori cardiaci**, in grado di convertire le cellule del tessuto connettivo (fibroblasti) in cellule staminali capaci di generare diversi tipi di cellule. Queste cellule hanno anche la capacità di diventare cellule cardiache progenitrici, un tipo di cellule staminali adulte che danno origine a cellule del muscolo cardiaco e che si pensa svolgano un ruolo nella riparazione dei tessuti.

### **Somministrazione a matrice biopolimerica**

La *Somministrazione a matrice biopolimerica*, brevettata dalla LoneStar, rappresenta sia un prodotto che una piattaforma di somministrazione per interventi terapeutici. Forte della sua esperienza e della proprietà intellettuale nello sviluppo di biopolimeri cardiaci impiantabili, il gruppo di ricerca della società con sede a Dallas sta sviluppando una matrice biopolimerica che funge da serbatoio per la somministrazione di peptidi e piccole molecole terapeutiche. La matrice è stata progettata per rilasciare la sua carica con differenti dosaggi a diversi intervalli di tempo. Una volta impiantata nel muscolo cardiaco, la matrice può fornire benefici meccanici simili a quelli dell'*Algisyl-LVR*. Tuttavia, la matrice rilascia in più al tessuto locale la carica desiderata di modo da generare un effetto terapeutico sinergico.

Oltre a fornire una piattaforma di somministrazione per le sue piccole molecole, le cellule staminali e le cariche genetiche per il trattamento dell'IC, la *Somministrazione a matrice biopolimerica* della LoneStar Heart è disponibile anche per partnership strategiche con altre aziende che intendano rivitalizzare i propri farmaci terapeutici con un sistema di somministrazione cardiaca per:

- farmaci biopolimerici (piccole molecole)

- proteine biopolimeriche
- terapie a base di cellule biopolimeriche

### **Le terapie attuali per il trattamento dello IC**

La terapia attuale per la IC si basa soprattutto su farmaci che stabilizzano le condizioni cliniche del paziente e forniscono sollievo dai sintomi. I farmaci raccomandati dall'American Heart Association e dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia, includono diuretici, vasodilatatori, agenti inotropi, ACE-inibitori (ACE), bloccanti del recettore dell'angiotensina, bloccanti beta-adrenergici, digossina, antagonisti dell'aldosterone, idralazina e nitrati. Tuttavia, la terapia farmacologica di oggi è palliativa, nessuna è curativa. I pazienti usano più farmaci e il rispetto delle prescrizioni e delle linee guida delle cure rimane una questione importante.

Come la malattia del paziente progredisce alle fasi successive, per trattare i sintomi possono essere utilizzati, oltre a farmaci, dispositivi impiantabili. Questi includono la *Terapia di risincronizzazione cardiaca* (CRT), indicata in circa il 12% dell'intera popolazione affetta da IC, *Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra* (LVAD) che vengono impiantati come ultima opzione e la possibilità di trapianti. La cardiocirurgia serve un segmento molto ristretto di pazienti in stadio avanzato nei quali il ripristino del ventricolo può essere effettuato contemporaneamente all'impianto del bypass o alla chirurgia valvolare. Questa procedura viene usata raramente, perché i risultati sono controversi e sembrano dipendere fortemente dal chirurgo. Un'altra opzione chirurgica è il trapianto di organi. Tuttavia, la cronica carenza di donatori limita questa scelta a pochissime procedure all'anno in Italia. Da un punto di vista economico-sanitario, dispositivi altamente invasivi e procedure chirurgiche tra cui la CRT e i LVAD comportano costi importanti e sono applicabili a un segmento relativamente ristretto della popolazione di pazienti.

Mentre i dati clinici da parte di alcuni studi sulle cellule staminali sono risultati promettenti, studi randomizzati e controllati a più ampia scala non hanno confermato alcuna superiorità rispetto alle terapie prevalenti. L'uso di diverse fonti di cellule, diversi protocolli e standard di cura, insieme ai persistenti dubbi sul meccanismo d'azione, hanno portato a incoerenze nei risultati clinici e quindi sono discutibili. Un enorme successo commerciale non è prevedibile nel breve e medio termine.

Sulla base di analisi condotte sull'indice IC, sull'incidenza, sullo stadio e sulle opzioni di trattamento, la LoneStar Heart stima prudentemente che i suoi prodotti terapeutici potranno dimostrarsi utili per una popolazione, in continua crescita, di oltre 4 milioni di pazienti, già soltanto tra Stati Uniti ed Europa occidentale. Questi pazienti rappresentano quegli individui che presentano chiari limiti fisici e un deterioramento della funzione del ventricolo sinistro ma che ancora non sono giunti alle fasi finali per le quali sarebbe indicato un LVAD.

Attraverso l'applicazione delle sue tecnologie brevettate e avendo raggiunto una comprensione esauriente delle origini, dei fattori determinanti e dell'evoluzione dell'IC, La LoneStar Heart si dedica a promuovere un ampio portafoglio di efficaci terapie che possano ripristinare la struttura e la funzione del cuore scompensato e si impegna a diventare la migliore azienda nel trattamento della IC.

*Per maggiori informazioni su Algisyl-LVR e LoneStar Heart Inc. visitare il sito <http://www.lonestarheartinc.com>*