

19 febbraio 2002 23:18

VATICANO: Pontificia Accademia per la Vita**Documento: "la prospettiva degli xenotrapianti - aspetti scientifici e considerazioni etiche" - 26 Settembre 2001**

Pontificia Accademia per la Vita

Documento: "la prospettiva degli xenotrapianti - aspetti scientifici e considerazioni etiche"

Introduzione

La chirurgia sostitutiva (trapianti) rappresenta la terapia d'elezione per diverse patologie umane. Tuttavia il fattore di limite al numero di trapianti che si possono effettuare e' la carenza di organi e tessuti Umani¹. Lo xenotrapianto, ovvero il trapianto di organi, tessuti o cellule di una specie animale in un'altra specie, se applicato all'uomo, offrirebbe la possibilita' di una enorme riserva di organi, tessuti o cellule per i trapianti rimediando cosi' alla carenza "cronica" di donatori umani. Prima, pero', che lo xenotrapianto possa diventare una realta' clinica, e' necessario risolvere alcuni problemi pratici. Uno di essi e' il rigetto, processo mediante il quale il corpo della persona che riceve il trapianto (ricevente) cerca di sbarazzarsi del trapianto stesso. Un altro problema e' assicurare il corretto funzionamento del trapianto nel nuovo ospite, superando la barriera di specie. Inoltre vi e' la necessita' di minimizzare la possibilita' di introduzione, attraverso il trapianto, di nuovi agenti infettivi nella popolazione umana. Oltre ai problemi scientifici, lo xenotrapianto solleva poi altre questioni che richiedono considerazioni di natura teologica, antropologica, psicologica ed etica, nonche' l'esame di problematiche legali e di questioni procedurali.

*Prima parte-Aspetti scientifici**Cenni Storici*

1. Fino ad oggi, abbiamo un'esperienza molto limitata di trapianti xenogenici (cioe', provenienti da specie diversa da quella del ricevente) di organi o tessuti in riceventi umani. I primi tentativi, compiuti usando la terapia immunosoppressiva per i pazienti riceventi, al fine di prolungare la sopravvivenza dell'organo trapiantato, sono stati effettuati negli anni '60 e all'inizio degli anni '70. In quel periodo il risultato piu' eclatante fu la sopravvivenza per nove mesi di un rene di scimpanze' trapiantato in un ricevente umano da Reemtsma e collaboratori². Negli anni '80, fu trapiantato in una bambina (Baby Fae) un cuore di babbuino, che sopravvisse per breve tempo³; dopo poche settimane, infatti, sopravvenne il rigetto. Negli anni '90, due fegati di babbuino furono trapiantati in due pazienti da STARZL e collaboratori⁴. Questi due pazienti sopravvissero l'uno per settanta giorni e l'altro per ventisei giorni. In particolare il primo paziente, al quinto giorno dopo il trapianto, fu sottoposto a dieta orale e passo' la maggior parte dei suoi settanta giorni di sopravvivenza in una normale corsia, uscendo anche, in un'occasione, dall'ospedale per breve tempo⁵. Tuttavia, in uno dei due casi, sembra che un patogeno di babbuino (citomegalovirus) sia stato trasferito al paziente, anche se egli non sviluppo' alcuna malattia⁶. In entrambi i pazienti si rilevo' una massa epatica adeguatamente funzionante, sufficiente a sostenere la vita. Il fegato di babbuino sintetizzava proteine di babbuino che, in qualche caso, assumevano livelli ematici caratteristici del babbuino e non dell'uomo. La possibile incompatibilita' molecolare di queste proteine costituisce un potenziale problema di funzionalita' nell'uomo. Furono anche tentati trapianti di cuore (tre casi) o di fegato (un caso) di maiale; tuttavia in nessun caso il paziente sopravvisse piu' di ventiquattro ore⁷.

Mentre, in passato, sono stati preferiti i primati non umani come fonte di organi, attualmente la comunita' scientifica, nonche' i preposti Organismi di quei Paesi che si sono occupati del problema, hanno escluso l'utilizzo di tali animali come fonte di organi, sia a causa del maggior rischio di trasmissione di infezioni, sia per altre considerazioni di ordine etico e pratico⁸. Di conseguenza, molti ricercatori hanno scelto di utilizzare i maiali come fonte potenziale di organi, tessuti o cellule per lo xenotrapianto⁹. L'uso dell'ingegneria genetica ha consentito di migliorare significativamente il tempo di sopravvivenza di un organo di maiale trapiantato in un primate non umano immunosoppresso¹⁰, anche se il tempo di sopravvivenza di tali organi non e' ancora paragonabile a quello di organi umani trapiantati nell'uomo. Alcune barriere allo xenotrapianto, dunque, restano¹¹. L'ulteriore modificazione genetica degli animali donatori e/o l'uso di altri/nuovi farmaci immunosoppressori sono i due approcci attualmente considerati per prolungare ulteriormente la sopravvivenza di uno xenotrapianto¹². Da quanto detto, risulta evidente come molte ricerche nell'ambito dello xenotrapianto siano ancora necessarie e debbano essere compiute.

*Stato dell'arte**Il problema del rigetto: immunologia dello xenotrapianto d'organo² .*

Quattro sono gli ostacoli immunologici da superare per realizzare con successo uno xenotrapianto da maiale a primate (umano o non umano).

Primo fra tutti il **rigetto iperacuto** che e' causato dagli anticorpi xenoreattivi preesistenti e dal complemento del

ricevente che agiscono contro le cellule endoteliali dell'organo dell'animale donatore¹³.

Secondo, il **rigetto acuto vascolare**, causato dall'azione combinata degli anticorpi xenoreattivi indotti, dalle cellule natural killer attivate e dai monociti del ricevente. L'azione combinata di questi stimoli (anticorpi antitrapianto e cellule attivate del ricevente) attivano le cellule endoteliali dell'organo donato. L'attivazione delle cellule endoteliali causa infiammazione e trombosi (aggregazione piastrinica e attivazione della cascata coagulativa) con conseguente rigetto dell'organo.

Terzo, lo xenotrapianto potrebbe anche essere soggetto al **rigetto mediato dalle cellule T**, così come avviene nell'allograpianto (trapianto tra individui della stessa specie).

Infine, lo xenotrapianto potrebbe anche essere soggetto a **rigetto cronico**, problema quest'ultimo anch'esso comune all'allograpianto.

Rigetto iperacuto

Gli anticorpi xenoreattivi preesistenti e l'attivazione del sistema del complemento del ricevente sono i due fattori maggiormente responsabili del rigetto iperacuto di un organo vascolarizzato, non appena esso viene riperfuso in seguito a xenotrapianto. Gli anticorpi xenoreattivi preesistenti si legano alle cellule endoteliali del maiale¹⁴. Questi anticorpi sono diretti prevalentemente verso un residuo di zucchero, l'antigene Gal-a (1,3)-Gal-a (1,4)-GlcNac di maiale noto come "a-gal"¹⁵. Il legame degli anticorpi fissa ed attiva il complemento; la combinazione anticorpi/complemento attivato conduce all'attivazione dell'endotelio con conseguente trombosi, rapida ischemia e rigetto del trapianto. L'eliminazione degli anticorpi xenoreattivi preesistenti è un metodo per superare il rigetto iperacuto¹⁶. Il rigetto iperacuto è anche superato con metodi che prevedono l'inibizione del complemento¹⁷. Tra i diversi possibili approcci, quello che si è dimostrato più efficace per ottenere l'inibizione del complemento si basa su esperimenti in vitro in cui una proteina umana, che inibisce l'attivazione del complemento umano, è stata introdotta nella membrana di cellule endoteliali di suino. La molecola testata per prima è stata il Decay Accelerating Factor umano o hDAF. La presenza di hDAF in cellule endoteliali previene la lisi di tali cellule e, presumibilmente, la loro attivazione¹⁸. Questi risultati hanno suggerito che la produzione di maiali transgenici per hDAF potrebbero costituire un approccio per il superamento del rigetto iperacuto di organi di maiale trapiantati in primati. Alcuni gruppi di ricercatori hanno prodotto maiali transgenici le cui cellule presentavano l'hDAF ed hanno dimostrato che gli organi di tali maiali generalmente non vanno incontro a rigetto iperacuto¹⁹. I risultati ottenuti utilizzando organi di maiali transgenici per hDAF hanno quindi dimostrato che il rigetto iperacuto può essere superato. Questo può essere considerato il primo maggior trionfo della terapia genica nel campo del trapianto di organi. Un'altra possibile soluzione al rigetto iperacuto è l'eliminazione, o quantomeno la riduzione, dell'espressione, di "a-gal" negli organi dei maiali, mediante la soppressione del gene dell'enzima 1,3 galattosiltransferasi che è necessaria per l'espressione di "?-gal"²⁰. Questa modificazione genetica non è stata ancora compiuta nel maiale, sebbene la tecnologia di clonazione oggi potrebbe renderla possibile.

Rigetto Acuto Vascolare

Il rigetto acuto vascolare è dovuto agli anticorpi xenoreattivi indotti e alla possibile infiltrazione delle cellule infiammatorie del ricevente, monociti e cellule natural killer, che invadono lo xenotrapianto²¹. Le cellule endoteliali sono così attivate causando trombosi, compromettendo il flusso ematico e determinando quindi il rigetto²². Al momento attuale, il rigetto acuto vascolare rappresenta il principale ostacolo immunologico al pieno successo dello xenotrapianto. Nel modello animale, lo studio del rigetto acuto vascolare ha dimostrato che l'uso di terapie immunosoppressive porta ad una sopravvivenza molto più lunga degli organi xenotrapiantati in animali così trattati, rispetto ad animali non trattati²³. Un approccio alternativo per superare il rigetto acuto vascolare è quello di creare animali/organi ulteriormente ingegnerizzati geneticamente²⁴. Sono allo studio numerosi geni che potrebbero sopprimere la risposta infiammatoria, che sembra essere la principale causa di rigetto acuto vascolare.

La risposta mediata dalle cellule T

Qualora il rigetto acuto vascolare sia superato, ci si può aspettare che l'organo possa ancora andare incontro a rigetto con un meccanismo che coinvolge l'intervento delle cellule T, come avviene nell'allograpianto²⁵. Non è ancora stato stabilito se la risposta delle cellule T xenogeniche sia più difficile da superare rispetto a quella presente nell'allograpianto, che oggi è molto ben controllata. In aggiunta alla terapia immunosoppressiva, c'è inoltre la possibilità di ottenere tolleranza (non reattività di un ricevente verso antigeni di maiale, senza l'impiego di immunosoppressione) in trapianti maiale/primate²⁶. L'induzione della tolleranza è la grande speranza per tutti i tipi di trapianto; essa potrebbe essere ottenuta, nelle combinazioni xenogeniche, con una ulteriore ingegnerizzazione genetica dell'animale donatore.

Rigetto cronico dello xenotrapianto

Ci sono evidenze che, così come l'allograpianto, anche lo xenotrapianto può andare incontro a rigetto mesi o anni più tardi, anche quando l'organo trapiantato ha superato tutte le precedenti fasi di rigetto²⁷. Questo tipo di rigetto

viene definito "cronico". La principale patologia relativa a questa forma di rigetto e' costituita dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce e, quindi, dall'obliterazione dei vasi sanguigni.

Modelli sperimentali 3.

Lo xenotrapianto e' stato studiato e sperimentato principalmente in modelli animali di piccole dimensioni e nella combinazione maiale/primate non umano.

Piccoli animali .

Il principale modello utilizzato e' stato il trapianto di cuore di hamster o topo nel ratto. Per lo piu', il rigetto di cuore di hamster trapiantato nel ratto e' simile al rigetto di cuore di topo nel ratto. Il ratto, pero', non ha sufficienti anticorpi xenoreattivi preesistenti per indurre il rigetto iperacuto di cuore di topo o di hamster. Pertanto, in questa combinazione, il rigetto dipende dalla sintesi di anticorpi antitrapianto che, insieme con il complemento del ricevente, porta al rigetto dell'organo²⁸. Il trapianto di cuore di topo o di hamster nel ratto e' percio' un buon modello per lo studio del rigetto acuto vascolare. I primi risultati ottenuti attraverso esperimenti di trapianto in modelli di piccoli animali sono i seguenti. Nel ratto, e' stato dimostrato che la somministrazione di farmaci immunosoppressori puo' consentire la sopravvivenza a lungo termine dei cuori di hamster²⁹. In questo senso, il rigetto di un organo di hamster trapiantato in un ratto appare diverso dal rigetto acuto vascolare di un organo di maiale trapiantato in un primate non umano in cui il rigetto iperacuto e' stato superato. Nel modello maiale/primate non umano, attualmente, l'immunosoppressione da sola non e' sufficiente per consentirne la sopravvivenza a lungo termine. La seconda scoperta ottenuta attraverso il trapianto di cuore di hamster o di topo nei ratti e' stata l'ottenimento dell' "adattamento" ("accomodation")³⁰. L'adattamento si riferisce alla sopravvivenza di un organo anche in presenza di anticorpi antitrapianto e di complemento. L'inibizione per breve tempo del complemento, sommata alla continua inibizione delle cellule T, determina la sopravvivenza a lungo termine in queste due combinazioni. Un'interessante scoperta riguardo l'adattamento e' che le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce dei vasi dell'organo sopravvissuto esprimono geni che proteggono l'organo dal rigetto³¹. Non e' ancora chiaro fino a che punto questi geni protettivi possano essere utilizzati terapeuticamente per migliorare la sopravvivenza degli organi di maiale nei primati. Alcuni casi isolati di adattamento sono anche stati descritti in trapianti allogeneici umani³².

Grandi animali