

PRIMO TRAPIANTO DI UNA PROTESI “INGEGNERIZZATA” DI TRACHEA

■ Pier Paolo Parnigotto e Maria Teresa Conconi

La perdita dell'integrità strutturale e funzionale delle vie respiratorie pregiudica fortemente la salute; i tentativi per la sostituzione con protesi sintetiche di parti aeree occluse o danneggiate in seguito a patologie o traumi meccanici hanno incontrato nella storia della Medicina problemi quali la necrosi dell'impianto, il sanguinamento letale, le infezioni severe e mortali. L'ingegneria tessutale offre oggi una nuova strategia terapeutica grazie alla progettazione e alla realizzazione di sostituti tessutali ingegnerizzati. I prerequisiti essenziali per il loro ottenimento sono una idonea matrice di supporto, con proprietà meccaniche ideali, cellule autologhe e assenza di antigenicità.

Il primo trapianto di un “costrutto ingegnerizzato in vitro” per la ricostruzione del bronco extrapolmonare sinistro è stato presentato lo scorso 18 novembre a Londra, presso il Royal Institute of Great Bri-

tain, Science Media Center. L'intervento è stato eseguito dal prof. Paolo Macchiarini nel giugno 2008 presso il Department of General Thoracic Surgery, Hospital Clinic di Barcellona su una donna colombiana (Claudia Castillo), di 31 anni che, in seguito a tubercolosi necessitava di un intervento mirato alla eliminazione di una invalidante occlusione a livello di un bronco sinistro. Per la prima volta, dunque, si è assistito alla sostituzione di un tratto delle vie aeree con un sostituto tracheale preparato utilizzando la trachea di un donatore resa acellulare mediante la rimozione delle cellule presenti e conseguentemente degli antigeni responsabili del rigetto del trapianto¹.

La trachea acellularizzata è stata successivamente ricolonizzata con cellule della cartilagine (condrociti) derivate dalla differenziazione di cellule staminali autologhe isolate da midollo osseo e cellule

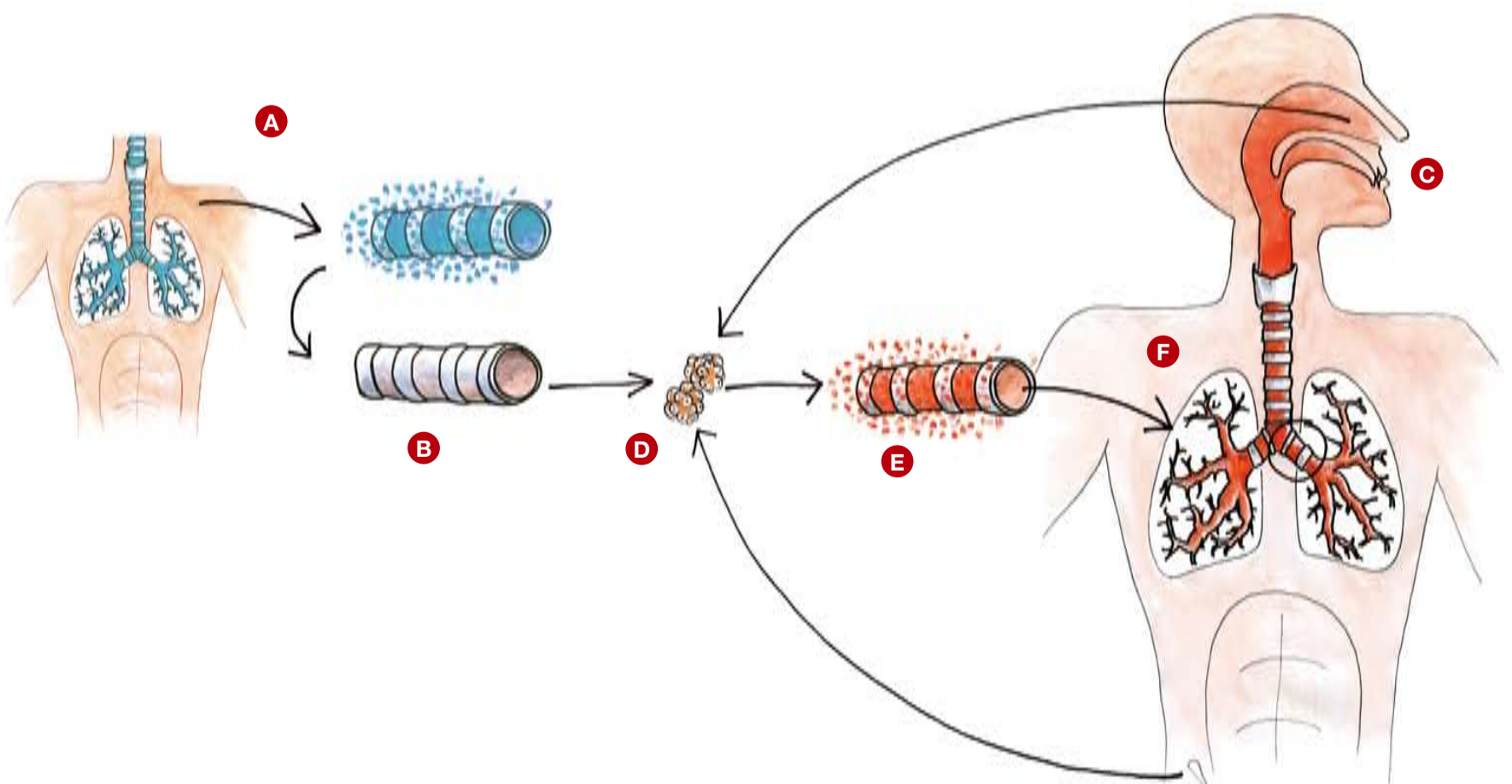
epiteliali prelevate dalla mucosa nasale. Il costruito è stato poi utilizzato per sostituire il bronco principale sinistro che presentava segni di un irreversibile collasso.

La necessità di utilizzare questo approccio è stata dettata dai precedenti insuccessi che hanno caratterizzato l'innesto di protesi sintetiche nella paziente. L'intervento

IL PROCESSO DEL TRAPIANTO

- A** prelievo da donatore di organi
- B** la trachea viene ripulita dalle cellule del donatore
- C** vengono prelevate cellule epiteliali del naso della paziente
- D** le cellule staminali prese dal midollo osseo della paziente sono trasformate in cellule della cartilagine
- E** la trachea del donatore viene inserita in un bioreattore speciale dove avviene il processo di colonizzazione delle cellule della paziente
- F** la trachea ricolonizzata viene modellata e impiantata nel corpo della paziente

illustrazione di Omar Carraro



chirurgico, decisamente innovativo, è stato reso possibile grazie ai preventivi studi sperimentali effettuati dal nostro gruppo di ricerca, operante nel Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Padova, studi che hanno permesso di realizzare il "sostituto tracheale"². Grande soddisfazione da parte dei medici e ricercatori partecipanti allo studio per l'esito dell'impianto: non sono state osservate complicazioni secondarie all'intervento, non è stato necessario somministrare alcuna terapia immunosoppressiva e la paziente dopo solo 10 giorni di convalescenza post-operatoria è stata dimessa, è tornata alla sua vita normale e tutt'ora gode di ottima salute. Dopo quattro mesi dall'intervento, al controllo medico l'impianto si è presentato di aspetto regolare e vascolarizzato.

Tale risultato è il completamento di un lungo percorso di lavoro intrapreso da più di 15 anni presso la Facoltà di Farmacia - Dipartimento di Scienze Farmaceutiche. La decisione di sviluppare tematiche inerenti la biologia cellulare e l'ingegneria tissutale è stata successiva alla partecipazione al Fifth Annual Meeting of the European Society svoltosi a Padova alla fine dell'agosto 1995. In tale occasione il prof. G.R. Cunha del Department of Urology, University of California S. Francisco USA, ha descritto il suo lavoro "*Regeneration of bladder urothelium, smooth muscle, blood vessels and nerves into an acellular tissue matrix*", sulla riparazione di un danno della vescica con l'utilizzo di una matrice acellulare di stomaco, preparata mediante l'utilizzo di una tecnica innovativa ed efficace. Pertanto, da allora, il lavoro di ricerca del nostro gruppo si è sviluppato nell'ottica dell'impiego di matrici acellulari a scopo rigenerativo tissutale. In tale prospettiva di studio, si inserisce anche la creazione del corso di dottorato in Ingegneria dei tessuti e dei trapianti finanziato dalla Regione del Veneto.

Le evidenze scientifiche accumulate nel corso del tempo, dal nostro gruppo di ricerca, sull'efficacia delle matrici acellulari come supporti ideali per la rigenerazione tissutale consolidano la nostra convinzione che la colonizzazione di un supporto con cellule autologhe può favorire e migliorare la *restitutio ad integrum* di alcune strutture anatomiche danneggiate, in

assenza completa di terapia immunosoppressiva. Tale caso clinico rappresenta la prova che le cellule autologhe combinate con un biomateriale, dotato di proprietà meccaniche adeguate, potrebbero rappresentare in futuro la soluzione funzionale per la cura di gravi disordini clinici.

Per il nostro gruppo di ricerca l'operazione rappresenta l'esito finale di una lunga ricerca, documentata dall'articolo pubblicato nel 2005 dalla rivista *Transplant International*, per quanto riguarda lo studio pilota *in vitro* sul sostituto tracheale, e una grandissima soddisfazione professionale, ma soprattutto umana³.

BIBLIOGRAFIA

1 Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees Le, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA: Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *The Lancet* published on line November 19, 2008.

2 Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R, Vigolo S, Zanon GF, Parnigotto PP, Nussdorfer GG: Tracheal matrices, obtained by a detergent-enzymatic method, support *in vitro* the adhesion of chondrocytes and tracheal epithelial cells. *Transplant international*. 18: 727-734, 2005.

NOTE

3 Desideriamo dedicare questo successo al prof. Giancarlo Alciati, che ha indirizzato con grande lungimiranza il prof. Pier Paolo Parnigotto nelle scelte accademiche rivelatesi fondamentali. Un affettuoso e grato ricordo va al compianto prof. Giovanni Gastone Nussdorfer, insuperabile Maestro, che ci ha lasciato prematuramente e con il quale avremmo desiderato condividere questo successo.

sotto gesti quotidiani in laboratorio. Foto Giovanni De Sandre

“ PAROLE CHIAVE

CELLULE AUTOLOGHE

Sono cellule provenienti dal proprio organismo, che vengono usate per rigenerare un tessuto che non sia rigettato in caso di trapianto: in questo caso cellule staminali autologhe sono state differenziate e sono poi servite a ricolonizzare la trachea acellularizzata.

CELLULE EPITELIALI

Presenti in uno o più strati, ricoprono tutta la superficie del corpo e rivestono la maggior parte delle strutture cave poste all'interno di esso. La maggior parte degli organi interni rivestiti di epitelio è ricoperta da un solo strato di cellule, mentre la pelle, che è esposta a maggiori traumi, è formata da molto strati, ricoperti da uno strato esterno. Le cellule epiteliali si rinnovano continuamente.

COSTRUTTO

INGEGNERIZZATO IN VITRO

Con questo termine ci si riferisce alla trachea da donatore "ricolonizzata" con cellule staminali autologhe, cioè tratte dal midollo osseo della stessa paziente; per la prima volta un costruito di questo genere ha sostituito un tratto delle vie respiratorie.

INGEGNERIA TESSUTALE

Il termine ingegneria tissutale indica la creazione in laboratorio di cellule per ottenere nuovi tessuti destinati a sostituirne altri che non assolvono più la propria funzione o che sono compromessi. L'obiettivo finale è di riuscire a coltivare tessuti complessi o addirittura organi, in risposta al crescente fabbisogno che le donazioni non riescono a soddisfare.

MATRICE ACELLULARE

Si tratta di un tessuto privato delle sue cellule, e conseguentemente degli antigeni che altrimenti provocherebbero il rigetto del ricevente.

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Terapia basata su farmaci che riducono l'attività del sistema immunitario, prescritta dopo interventi di trapianto di organi per prevenire il rigetto dei tessuti estranei: si riduce la produzione e l'attività dei linfociti, globuli bianchi che svolgono un ruolo importante nella lotta contro le infezioni. La terapia aumenta il rischio di infezioni, riducendo l'efficienza delle difese naturali.

”

