

BIOTECNOLOGIE NEI TRAPIANTI CARDIACI

APPLICAZIONI, LIMITI, PROSPETTIVE IN CARDIOCHIRURGIA

Prof. Giorgio Arpesella

Quando si parla di biotecnologie nei trapianti cardiaci si fa riferimento agli xenotrapianti e per parlare di applicazioni, limiti e prospettive di questa linea di ricerca occorre inquadrarla nell'ambito di ciò che oggi disponiamo clinicamente come sostituto della funzione cardiaca in toto. I trapianti cardiaci (Allo-trapianti) rappresentano una realtà consolidata e validata sia sotto il profilo clinico (sopravvivenza a un anno 91% e a cinque anni 86%) che di qualità di vita. In un certo senso rappresentano il faro a cui le altre linee di ricerca come i cuori artificiali e gli xenotrapianti devono tendere per poter diventare una valida alternativa clinica.

La necessità di trovare soluzioni alternative agli allo-trapianti scaturisce dal fatto che le donazioni sono nettamente inferiori alle attuali necessità. Pertanto l'ipotesi di poter disporre di organi di animali senza limitazioni, rappresenterebbe una soluzione terapeutica che aprirebbe una nuova era nella trapiantologia mondiale.

Xenotrapianti "Trapianti fra specie diverse"

Fra i vari animali presi in considerazione come donatori d'organi è stato scelto il maiale in base alle seguenti ragioni:

- A) Geneticamente molto simili alla specie umana
- B) Anatomia cardiaca congrua per Trapianto.
- C) Vita media del suino 10/13 anni ;Peso del cuore 1/300 del peso corporeo
- D) Minore impatto emotivo
- E) Crescita in tempi brevi
- F) Prolificità

Tuttavia se si esegue un trapianto cardiaco fra specie diverse alcune proteine presenti nel sangue del ricevente dette di "complemento", si attivano e si attaccano alla sua superficie dell'organo attivando il sistema immunitario che lo distrugge in poche ore (rigetto iperacuto)

Occorre quindi creare maiali i cui organi interni abbiano in superficie delle proteine il più possibile simile a quelle umane (animali transgenici)

Si definiscono **animali transgenici** quegli animali nati da una cellula uovo fecondata in cui è stato inserito un gene proveniente da un'altra specie.

Esistono differenti tecniche di ingegneria biologica per creare animali transgenici . Le più impiegate sono:

- Microiniezione di geni (DNA estraneo)in uno dei due pronuclei dell'embrione
- L'infezione dei precursori di ovociti con retrovirus transgenici recanti il gene estraneo
- Manipolazione di cellule embrionali staminali

Ogni tecnica presenta vantaggi e svantaggi, ma tutte hanno come comune denominatore una bassa efficienza e sono scarsamente controllabili.

Inoltre ,dopo aver ottenuto un animale transgenico con le caratteristiche desiderate, occorre che queste si mantengano stabili nella progenie. Per evitare quindi che le modifiche genetiche che interessano i ricercatori vengano perdute dagli animali col passare del tempo si è fatto ricorso alla clonazione. In teoria, la tecnica di clonazione rende possibile l'ottenimento di copie infinite del maiale modificato geneticamente, senza perdere la caratteristica genetiche che ci interessano. (2007 *Hiroshi Nagashi - Maiale clonato di quarta generazione*)

Quali e quanti sono i geni che dobbiamo modificare per abbattere le frontiere immunitarie fra specie diverse ? Sarà possibile in un futuro lontano creare animali compatibili non solo con la specie ,ma addirittura con l'individuo a cui sono destinati gli organi? La bioingegneria genetica è ancora lontana dal fornire risposte esaustive a queste domande , ma ,ha iniziato il suo cammino modificando l'espressione di α -gal negli organi dei maiali mediante la soppressione del gene dell'enzima 1,3 galattosiltransferasi e introducendo il gene di una proteina umana h -DAF che viene trasferita nelle cellule endoteliali del maiale le quali inibiscono l'attivazione del complemento. Ciò ha fornito risultati concreti nei trapianti fra maiali e primati in termini di eliminazione del rigetto iperacuto e miglioramento della sopravvivenza che è passata da poche ore a circa sei mesi.

Il pericolo di **zoonosi** vale a dire la possibilità di trasmissione di agenti infettivi da suino all'uomo rappresenta ,forse , il problema più arduo da risolvere.

Nel maiale sono stati identificati circa sessanta agenti infettivi potenzialmente patogeni per l'uomo, ma anche se si riescono a neutralizzare questi agenti patogeni durante la fase di allevamento del suino non si può essere sicuri che le sequenze codificanti i retrovirus (PERV) presenti nel loro DNA non siano potenzialmente patogeni per l'uomo come lo sono per le cellule umane in vitro.

In conclusione , credo, che l'obiettivo di un l'eventuale impiego umano degli xenotrapianti con animali transgenici sia ancora lontano. Allo stato attuale, tuttavia, si possono individuare **alcuni aspetti positivi** come : Il fatto che le conoscenze e gli strumenti applicativi della bioingegneria genetica sono in rapido sviluppo e che fortunatamente muove interessi economici importanti al di fuori del campo dei trapianti transgenici e **alcuni aspetti problematici** come : L'attuale difficoltà ad escludere in maniera assoluta il pericolo di zoonosi e le considerazioni etiche.