

# DIZIONARIO DI BIOLOGIA

diretto da  
ALDO FASOLO

UTET

**Trapianto** (ingl. *Transplantation*; fr. *Greffe*; ted. *Transplantation*). Il trasferimento di organi o tessuti tra individui della stessa specie è detto allotrapianto, mentre quello tra specie diverse xenotrapianto. Si tratta di tecniche mediche relativamente recenti, con un potenziale terapeutico enorme e con evidenti riflessi etici e sociali (v. TRAPIANTI, ETICA DEI). Pratica più antica è quella dell'autotrapianto, per il trasferimento di parti (essenzialmente tessuti e cellule) nello stesso individuo a fini riparativi. Un esempio tipico è l'autotrapianto di cute o di materiale scheletrico.

◦ L'introduzione del trapianto di midollo nella pratica clinica per curare la leucemia è avvenuto alla fine degli anni Settanta del Novecento. Negli anni Ottanta, la scoperta delle citochine e delle nuove popolazioni cellulari ematiche, il riconoscimento del loro ruolo nella proliferazione, differenziazione e regolazione delle cellule staminali ematopoietiche, hanno dato una ulteriore spinta alla tecnologia delle

cellule staminali. A questo si sono accompagnati progressi nell'identificazione, arricchimento ed amplificazione della cellula staminale ematopoietica e delle cellule progenitrici. Da allora la traduzione nella pratica clinica di queste conoscenze ha prodotto risultati straordinari. Negli ultimi dieci anni, si è assistito alla crescita esponenziale nel numero di trapianti sia allogenici che autologhi effettuati nel mondo, come anche del numero dei centri trapianto. Dieci anni fa, il riconoscimento e la separazione delle cellule staminali di derivazione ematica per il trapianto, sulla base di alcune caratteristiche, la distruzione delle cellule tumorali, e l'espansione delle cellule progenitrici, rappresentavano, tra le molte altre, idee nuove la cui applicabilità clinica e rilevanza dovevano ancora essere provate. Oggi, alcune di queste tecniche sono entrate nella *routine* clinica, altre sono state scartate. Il trapianto di cellule staminali è una procedura ben stabilita e tali cellule sono facilmente ottenibili da sangue derivato dal cordone ombelicale e dalla mobilitazione nel sangue periferico di cellule staminali, che vengono indotte con trattamento con fattori di crescita e citochine e possono essere riconosciute per l'espressione della glicoproteina di membrana CD34. I trapianti di cellule progenitrici ematopoietiche permettono, oltre che la terapia di malattie quali la leucemia, approcci innovativi di TERAPIA GENICA (v.). Un uso fondamentale in clinica oggi è poi quello legato al trapianto o al ri-trapianto di tali cellule dopo cure molto aggressive, come la chemioterapia e la radioterapia. Per definire l'ampiezza del problema, basta ricordare che al 31 dicembre 2000, il registro trapianti del Gruppo Italiano Trapianti Midollo, riportava oltre 23.000 trapianti, di cui due terzi circa di tipo autologo.

Negli altri tipi di trapianto esistono importanti problemi sia sulla sorgente del materiale, sia sulla sua funzionalità ad intervento avvenuto, sia sulla sua compatibilità con i tessuti dell'ospite.

La compatibilità dei trapianti, detta tecnicamente istocompatibilità, è massima per individui geneticamente identici e decresce con l'aumentare della distanza genetica.

Il primo caso documentato di allotrapianto è quello di rene fra gemelli identici compiuto a metà del secolo scorso da Joseph Murray, a Boston. Quell'intervento, coronato da successo, insieme all'impiego di efficaci farmaci immunosoppressivi, aprì la strada a tecniche di trapianto di rene fra parenti più lontani e da donatori. Oggi nel mondo circa 400.000 pazienti hanno subito un trapianto renale.

Molto più complicato ancora è lo xenotrapianto. Non sono mancati nei secoli passati tentativi di effettuare trapianti tra animali diversi, ovvero di costruire delle «chimere». Sul fronte medico, fra i primi casi documentati, vi è quello riportato da un medico russo nel 1682, che aveva riparato il cranio di

un nobiluomo ferito con materiale osseo di cane e quello di un chirurgo francese nel 1905, che aveva inserito pezzi di rene di coniglio in un bimbo con insufficienza renale. Ma è solo dopo che furono chiarite le basi immunologiche del rigetto (v. IMMUNOLOGIA) che inizia verso il 1960 il periodo pionieristico della medicina dei trapianti. Cominciarono a essere nuovamente sperimentati gli xenotrapianti, con trapianti di rene da scimpanzè a uomo e trapianti cardiaci, renali ed epatici da babuino a uomo. Si trattava di interventi che apparivano giustificati solo in un contesto di scarsità di organi, a fronte di situazioni particolarmente gravi e di un'autonomia praticamente assoluta dei medici nella scelta terapeutica. I risultati non furono per niente incoraggianti.

Comunque, l'avvento di una più efficace tecnologia di emodialisi e l'introduzione del concetto di morte cerebrale migliorarono le prospettive di attesa nel trapianto di rene e consentirono una maggiore disponibilità di organi. Inoltre, la scoperta della ciclosporina fece fare un salto di qualità incredibile alla terapia immunosoppressiva.

Così la ricerca sugli xenotrapianti veniva accantonata. L'aumentata efficacia delle tecniche di trapianto e il superamento di alcuni iniziali limiti restrittivi per i trapianti, riguardanti l'età e le condizioni patologiche del ricevente, ha determinato il reinsorgere, alla fine degli anni Ottanta, del problema della scarsità di organi. Per dare un'idea del problema, nel 1998 circa 60.000 pazienti erano in attesa di trapianto di organo a fronte di circa 20.000 organi disponibili (da 9.000 donatori). Il problema è ancora più grande se divenisse praticabile il trapianto di isolotti del pancreas come terapia del diabete: in quel caso sarebbero circa 140 milioni le persone nel modo in lista di attesa. Per far fronte al problema diversi paesi, tra cui l'Italia, hanno introdotto il criterio del silenzio-assenso, ovvero il principio per cui la mancanza di dichiarazione di volontà deve essere considerata alla stregua di un assenso alla donazione. Tuttavia precedenti esperienze legislative dimostrano la relativa inutilità di legislazioni che privilegiano l'interesse collettivo rispetto all'autonomia individuale per incrementare la disponibilità di organi da trapiantare. Gli xenotrapianti e gli organi artificiali sono perciò tornati al centro dell'interesse. L'attenzione per gli xenotrapianti veniva rilanciata dal famoso trapianto effettuato nel 1984 di un cuore di babuino su una neonata con una grave malformazione cardiaca, che sopravvisse 20 giorni. E dalla seconda metà degli anni Ottanta le ricerche ripartivano anche con la nuova prospettiva della trasformazione genetica di animali in serbatoi di organi. In particolare si sta lavorando per creare maiali, che sono gli animali con gli organi strutturati in modo più simile all'uomo, umanizzati attraverso l'inserimento di un gene che codifica per un enzima che compete con componenti del maiale che indu-

cono il rigetto. La soluzione ottimale sarebbe quella di costruire maiali, in cui vengano silenziati i geni che codificano per componenti che inducono il rigetto. Lo xenotrapianto rappresenta la prima effettiva possibilità di modificare il donatore e non il ricevente dell'organo, soprattutto alla luce dei potenziali sviluppi dell'ingegneria genetica, del trasferimento di geni e della clonazione.

Rimane comunque irrisolto il problema della piena funzionalità degli organi xenotrapiantati e della loro integrazione effettiva nel metabolismo del ricevente. Esistono inoltre altre serie limitazioni. La prima riguarda i rischi di zoonosi associati alla pratica, cioè la possibilità che virus che infettano gli animali da cui sarebbero prelevati gli organi si trasmettano all'uomo.

Gli sviluppi delle tecniche di sostituzione dei nuclei cellulari (o clonazione terapeutica) potrebbero in tempi al momento non prevedibili rendere superati non solo degli xenotrapianti, ma anche gli allotrapianti. Infatti potrebbe diventare fattibile la cosiddetta clonazione terapeutica. In altre parole, la possibilità di utilizzare i nuclei somatici di persone con tessuti malati o danneggiati per sostituirli ai nuclei di cellule uovo in modo da produrre cellule staminali coltivabili, che possano essere indotte a formare tipi di cellule e tessuti necessari all'obiettivo terapeutico, senza alcun rischio di rigetto. A complemento di queste potenzialità, sono in corso attive ricerche per l'espansione *in vitro* di tessuti (con risultati strabilianti nel caso della cute e del materiale scheletrico). Altro settore in grande sviluppo è quello dell'ingegneria tissutale, che prevede fra l'altro la creazione di organoidi fatti con una tessitura in parte artificiale (v. BIOMATERIALE).

Ci sono poi grandissime aspettative per tecniche di riparo del sistema nervoso mediante trapianto di cellule nervose derivate da cellule staminali ed eventualmente ingegnerizzate prima del trasferimento dopo traumi o dopo malattie neurodegenerative, quali ad esempio il morbo di Parkinson o il morbo di Alzheimer.

#### BIBLIOGRAFIA.

Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, *Animal Tissues into Humans*, Her Majesty's Stationary Office (HMSO), Norwich 1996; D. K. C. COOPER - R. P. LANZA, *Outwitting Evolution: Transplanting Animal Organs Into Humans*, Oxford University Press, New York 1998; *Encyclopedia of Life Sciences / www.els.net* Nature Publishing Group, MacMillan 2001; A. D. HO - R. HASS - R. E. CHAMPLIN (a cura di), *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, Marcel Dekker, New York 2000; Institute of Medicine, *Xenotransplantation Science, Ethics and Public Policy*, National Academy Press, Washington D.C. 1996; R. P. LANZA - D. K. C. COOPER, *Xenotransplantation of Cells and Tissues: application to a range of diseases, from diabetes to Alzheimer's*, «Molecular Medicine Today» 4, 1998, pp. 39-45; R. P. LANZA - D. K. C. COOPER - W. L. CHICK,

*Xenotransplantation*, «Scientific American» 277, 1997, pp. 54-59; G. SABATO, *L'officina della vita*, Garzanti, Milano 2002; World Health Organization, *Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management*, World Health Organization (WHO), Geneva 1998.

ALDO FASOLO