

LA FABBRICA DEGLI ORGANI

I laboratori più avanzati stanno coltivando parti del corpo umano dalle cellule dei pazienti. Per evitare i rigetti e le liste di attesa. E in futuro cuore e reni si potranno stampare *di Isabella Vergara*

In Europa 56mila persone aspettano di ricevere un organo, novemila in Italia. I donatori, però, non bastano. Per questo alcuni medici hanno pensato di "coltivare" pezzi del corpo umano in laboratorio partendo dalle cellule stesse dei pazienti. Luke Massella, statunitense, aveva dieci anni quando ha ricevuto la sua vescica nuova costruita da un mucchietto di cellule prelevate dal suo stesso organo malato; adesso ne ha 22 ed è entrato nella storia come uno dei primi pazienti ad aver sperimentato il trapianto autologo, cioè con un organo costruito dalle sue stesse cellule, senza quindi i problemi legati alle liste d'attesa, al rigetto e alla necessità di assumere i farmaci immunosoppressori per tutta la vita. «Sono nato con la spina bifida, una malformazione della spina dorsale che ha danneggiato la mia vescica», racconta Luke.

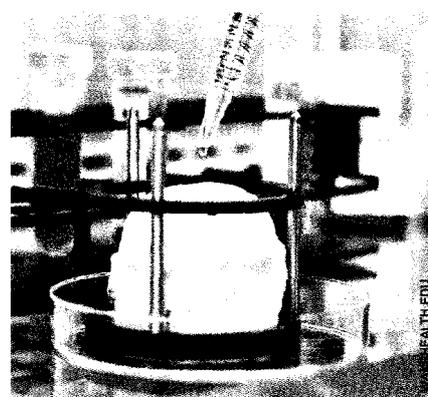


ANTHONY ATALA Urologo statunitense, è il massimo esperto di organi costruiti in laboratorio.

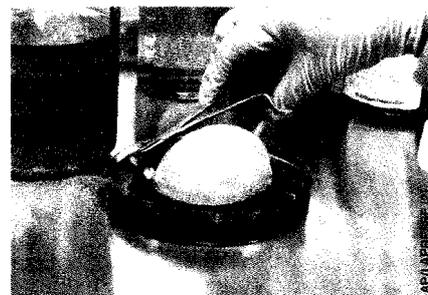
«Quando avevo nove anni la pressione sulla vescica era talmente alta che spingeva l'urina indietro, verso i reni, fino a intossicare il sangue. Ero molto malato, passavo la vita in dialisi. Dopo il trapianto le cose sono andate meglio. Questa operazione mi ha salvato la vita». A sostituire la vescica malata di Luke è stato il chirurgo Anthony Atala, direttore del Wake Forest Institute of Regenerative medicine nel North Carolina (Usa), un pioniere nel campo della medicina rigenerativa che si basa sull'impiego di cellule (per lo più staminali, cellule capaci di trasformarsi in diversi tessuti del corpo), fattori di crescita e materiali sintetici per la creazione di tessuti e organi ingegnerizzati. Una trentina di organi e tessuti stanno venendo alla luce nel laboratorio di Atala tra cui ossa, vasi sanguigni, valvole cardiache, rene, cuore, fegato, nervi, sfintere anale, uretra, ovuli, muscoli, orecchie, dita e denti. L'applicazione per ora riguarda pochi casi: una decina di bambini con spina bifida ha ricevuto una vescica ingegnerizzata e altri cinque un'uretra, quel tubicino che mette in comunicazione la vescica con l'esterno e attraverso cui passa l'urina.

La vescica in "provetta"

Per costruire un organo bisogna creare un'impalcatura biodegradabile (*scaffold* in inglese) della forma desiderata che guidi la crescita delle cellule prelevate dal paziente. Anthony Atala costruisce i suoi *scaffold* con il collagene, il principale componen-



IMPALCATURA La "vescica" sintetica utilizzata come "stampo" per costruire l'organo dalle cellule del paziente.



CRESCITA L'impalcatura viene ricoperta di cellule e immersa in una soluzione ricca di fattori di crescita.

te del tessuto connettivo o con materiale sintetico. Ecco la ricetta per la vescica bioartificiale: dall'organo malato si preleva un pezzo grande come un francobollo, si isolano le cellule e si fanno crescere per alcune settimane insieme a molecole e fattori di crescita che ne stimolino la moltiplicazione; si costruisce l'impalcatura "a forma di vescica" e la si ricopre con le cellule del paziente. Sei settimane più tardi la vescica è pronta. Prima dell'impianto gli orga-

Il cuore "stampato" in 3D

Gli organi, in futuro, potrebbero essere "stampati" con una speciale stampante 3D molto simile a quelle a getto dell'ufficio, soltanto che al posto dell'inchiostro si depositano cellule. Le stampanti 3D vengono impiegate per costruire protesi ossee, ma il dottor **Anthony Atala, il pioniere della medicina rigenerativa, è andato oltre: stampa piccoli cuori, mini-fegati e altri organi che sperimenta negli animali.** Nel caso del cuore, in 48 ore le cellule cardiache cominciano a contrarsi. Il passaggio all'uomo è lontano, perché realizzare un organo complesso, con la sua vascolarizzazione e la giusta innervazione, è una sfida ancora troppo grande. Osservare la bozza di un organo che cresce sotto i getti della stampante è stupefacente: strato dopo strato, in sette ore, esce un piccolo e morbido pezzo di carne rosa, qualcosa che assomiglia a un rene. Naturalmente è solo un prototipo. Per farvi un'idea, date un'occhiata a questo video su internet dove Atala mostra come si stampa un rene: www.ted.com/talks/anthony_atala_printing_a_human_kidney.html

WANGHEALTH.EDU (2)

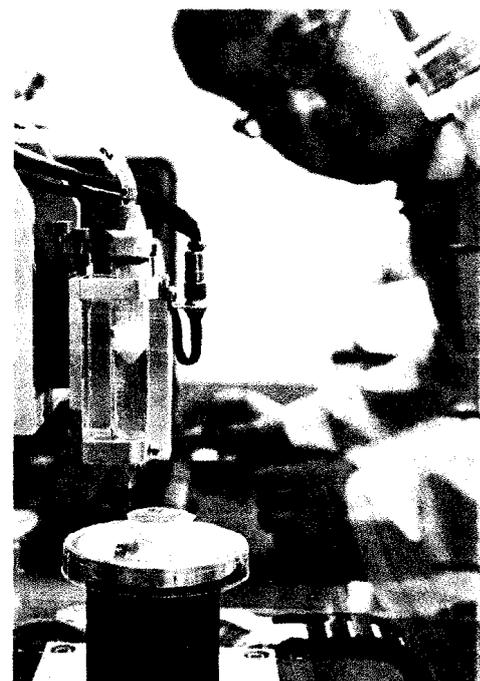


LA STAMPANTE Utilizzata per stampare organi e pezzi di ricambio umani. Qui a sinistra, alcuni dei prodotti: un rene, un orecchio e un dito. Per ora sono soltanto dei prototipi.

ni devono essere incubati e "addestrati" all'interno di un bioreattore in un ambiente che simula le condizioni del corpo umano (37 °C, 95 per cento di ossigeno): un vaso sanguigno, per esempio, verrà sollecitato a sopportare la pressione del sangue che scorre al suo interno mentre le fibre muscolari saranno "allenate" a contrarsi. Un'alternativa allo *scaffold* è la decellularizzazione: prendere un organo da un donatore defunto, o anche da un animale, ripulirlo da tutte le sue cellule (la componente che dà il rigetto) e utilizzare lo sche-

letro fibroso come impalcatura.

Con questa tecnica nel 2010 è tornato a respirare un bambino inglese di 10 anni, Ciaran Finn-Lynch, affetto da stenosi della trachea, un'occlusione che lo soffocava. La trachea di Ciaran è stata rimpiazzata da un organo ingegnerizzato al Great Ormond Street Hospital di Londra grazie alla collaborazione tra i chirurghi Martin Elliott e Paolo De Coppi dell'University College di Londra e Paolo Macchiarini, allora all'istituto Karolinka di Stoccolma. La trachea donata da un defunto italiano è stata



ripulita delle cellule esistenti e ricoperta con le cellule staminali prelevate dal midollo osseo del bambino. A due anni di distanza, il bambino è cresciuto, va a scuola e non necessita di terapie anti-rigetto.

Il più ambito è il rene

Nel giugno del 2011 Paolo Macchiarini ha trapiantato anche la prima trachea sintetica costruita da un gruppo dell'University college di Londra guidato da Alex Seifalian a partire da una scansione 3D dell'organo malato: un ingrediente chiave pare sia stato il sale, aggiunto alla soluzione per creare milioni di piccoli pori sulla superficie del polimero in modo da facilitare poi l'ancoraggio delle cellule staminali alla trachea sintetica. Non sappiamo come stanno i pazienti e non abbiamo ancora i dati a lungo termine per sapere se queste sperimentazioni avranno un esito positivo. Vescica e trachea, inoltre, sono organi cavi, piccoli, relativamente semplici da costruire. Nelle liste di attesa, però, l'80 per cento dei pazienti aspetta un rene (in Italia 6.672 persone), 1.048 persone aspettano un fegato, 708 un cuore, 364 un polmone, 206 un pancreas. Organi complessi che ancora non si possono costruire



TRACHEA ARTIFICIALE Il professor Alex Seifalian mostra la prima trachea completamente sintetica trapiantata in un uomo di 36 anni nell'estate del 2011.

in laboratorio. Basti pensare che l'unità più piccola del rene, il nefrone, è costituito da 25 differenti tipi di cellule che non solo devono essere presenti, ma devono anche trovarsi nel posto giusto. A guidare la disposizione delle cellule nello sviluppo embrionale sono specifici segnali chimici che i bioingegneri stanno cercando di decifrare.

Il primo nefrone è italiano

Nei laboratori dell'istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Bergamo è stato appena fatto un importante passo avanti grazie agli studi di Christos Xinaris e di altri giovani scienziati: «Abbiamo realizzato per la prima volta un nefrone funzionante. Siamo partiti da cellule embrionali di topo, le abbiamo coltivate in un cocktail di cellule e fattori di crescita che ha guidato lo sviluppo fino alla formazione del nefrone», spiega Giuseppe Remuzzi, nefrologo, coordinatore delle ricerche al Mario Negri, «quindi lo abbiamo impiantato nel rene di un ratto dove ha completato lo sviluppo e ha cominciato a funzionare producendo proteine. Le cellule embrionali non danno rigetto e in futuro, quindi, potremmo pensare di costruire un rene a partire dalle cellule di un maiale e poi trapiantarle nell'uomo».

Un braccio che ricresce

Quando si taglia la coda della lucertola, in pochi giorni ricresce identica a prima. Analoghe capacità rigenerative hanno le salamandre e i granchi. Perché non possiamo far ricrescere un braccio o una mano amputata di un uomo? «Quando si taglia la coda della lucertola», spiega Gianvito Martino, neurologo, responsabile della divisione di Neuroscienze dell'Ospedale San Raffaele di Milano, «le cellule sul bordo ringiovaniscono fino allo stadio embrionale e possono rimettere in atto quell'antico libretto di istruzioni che guida lo sviluppo della coda. È una capacità che abbiamo anche noi da bambini; sembra, infatti, che sotto i dieci anni di età una pezzettina di dito amputato pos-

sa ricrescere». Meglio non provare, ovviamente! Ma, forse, in un lontano passato, i nostri progenitori possedevano maggiori capacità rigenerative e si può pensare di recuperare le istruzioni per la ricrescita degli organi rimaste silenti nel nostro Dna. Ci crede in parte Ken Muneoka della Tulane University a New Orleans (Usa) che ha scoperto un cocktail di fattori di crescita in grado di allungare il dito amputato dei topi. Con un solo limite: la rigenerazione per ora si ferma alla nocca. Le sue ricerche, finanziate dall'esercito americano in

cerca di una soluzione per i veterani ricordano la trama dell'ultimo film di *Spiderman*: uno scienziato ossessionato dalla perdita di un braccio sperimenta su se stesso il gene rigenerante di una lucertola. E si trasforma in un enorme lucertolone che se la dovrà vedere con l'Uomo Ragno. L'obiettivo dei bioingegneri è ovviamente più nobile: «Vogliamo semplicemente che i nostri pazienti stiano meglio», ha concluso il dottor Atala in una conferenza dopo aver mostrato al pubblico le meraviglie della medicina rigenerativa.

Le ultime ricerche sui pezzi di ricambio

OCCHI

Il primo trapianto di cornea generato in laboratorio dalle staminali si deve a Michele De Luca (Fondazione Banca degli Occhi del Veneto).

DENTI

Sono cresciuti in alcuni topolini da una "gemma dentaria" creata in provetta e trapiantata nella loro bocca dall'Università di Tokyo.

CUORE

Valvole cardiache di maiale, ripulite dalle cellule e ripopolate con le staminali umane sono in fase di studio nel laboratorio di Anthony Atala.

In Svezia, Suchitra Sumitran-Holgersson (Sahlgrenska Science Park) ha trapiantato in una ragazza la vena porta ripopolata con le sue stesse cellule staminali.

CERVELLO

Trasformare cellule staminali in neuroni per trattare Parkinson e Alzheimer: è la sfida di molti laboratori a partire dall'Istituto San Raffaele di Milano.

TRACHEA

Alcuni organi creati in laboratorio dalle staminali del midollo osseo sono stati trapiantati di recente. I pazienti sono sotto osservazione.

SFINTERE ANALE

Il gruppo di Anthony Atala ha costruito il primo sfintere anale funzionante nei topi, realizzato a partire da una piccola biopsia di tessuto umano.

Una pistola "spara-staminali" viene sperimentata sulla pelle ustionata al McGowan Institute for Regenerative Medicine dell'Università di Pittsburgh (Usa).

