

Un organo in maschera

Cuore, fegato e reni trapiantati: il corpo non li riconosce come suoi e li rifiuta. Un maestro spiega come aggirare l'ostacolo

COLLOQUIO CON SIR ROY CALNE
DI AGNESE CODIGNOLA

Sir Roy Calne, classe 1930, non ha cambiato idea. Testardo al punto da diventare cocciuto. E relativamente isolato, in un'Europa che guardava con venerazione ai miracoli della chirurgia d'oltreoceano, pensando di non riuscire a eguagliarli. Il baronetto - autore nel 1968 del primo trapianto europeo di fegato, nel 1987 del primo di fegato, cuore e polmone insieme e nel 1994 del primo di stomaco, intestino, pancreas, fegato e rene - ci credeva. Credeva che il vero punto di svolta, per arrivare a trapiantare un organo da un essere umano a un altro, si celasse nella soppressione del sistema immunitario calibrata attraverso i farmaci e non, come si riteneva allora, in un bombardamento di radiazioni che debilitava il paziente fino a farlo morire.

Professore, quando ha iniziato a pensare che fosse possibile trovare un farmaco che rendesse accettabile a un corpo un organo di un'altra persona?

«Ricordo una data precisa. Nel 1957 il biologo Peter Medawar, durante un seminario, mostrò un trapianto di cute tra topi bianchi e topi neri, sottolineando che non vi vedeva alcun tipo di applicazione clinica. Ma io pensai: perché non provare con i reni, magari di un animale più grande come il cane? In quegli anni Tom Starzl in Colorado e Francis Moore ad Harvard stavano sperimentando varie tecniche chirurgiche, ma io ero in Gran Bretagna e tutto sembrava abbastanza lontano. Però iniziai a pen-



sare a una mia via per raggiungere quel risultato. Dal punto di vista chirurgico, la metodica fu messa a punto in tempi piuttosto rapidi, ma la chirurgia, da sola, non bastava: i cani e gli altri animali morivano per il rigetto. Mi fu allora chiaro che dovevamo concentrare la nostra attenzione sul sistema immunitario e sulla sua modulazione. L'unico metodo conosciuto allora, e cioè

l'irraggiamento, però, più che una modulazione conseguiva l'annientamento delle difese, e sapevo che non avrebbe mai funzionato. La soluzione andava cercata in un'altra direzione, quella farmacologica». **Ma non esistevano farmaci capaci di regolare il sistema immunitario.**

«Il primo tentativo - e lo studio uscì su "Lancet" nel 1960 - lo facemmo con un antitumorale usato allora, la 6-mercaptopurina, nei cani. In parte funzionava: gli animali con un rene trapiantato vivevano di più e meglio. Non era una soluzione ottimale, ma era il segnale che stavamo andando nella giusta direzione. Questo segnale venne colto da alcune aziende e, in particolare modo, dalla Sandoz (oggi Novartis), che intensificò gli sforzi e che, nel 1972, propose una molecola estratta da un fungo, la ciclosporina. C'erano però parecchi problemi di solubilità e al momento la molecola fu quasi accantonata. Poi un mio studente greco, Alkis Kostakis, propose di provare a sciogliere la molecola con l'olio di oliva che gli mandava la madre dalla Grecia, e la cosa funzionò. Finalmente potevamo partire con la sperimentazione. ▶

SIR ROY CALNE NEGLI ANNI DELLA SUA ATTIVITÀ CHIRURGICA. SOPRA: TRAPIANTO DI FEGATO



Nuove frontiere

Si scrive futuro dei trapianti e si legge staminali, organi artificiali, ibridi, biocompatibili, robotici. Ma la realtà clinica è un'altra cosa. Perché questi scenari, per quanto realistici, restano prospettive di un futuro non così prossimo. Nel frattempo, gli sforzi sono concentrati su come minimizzare il rigetto. Ecco alcune delle direzioni di ricerca:

CURE ANTIRIGETTO: è partito lo studio Transform, il più ampio mai lanciato, che cercherà di verificare, su oltre 2 mila pazienti in tutto il mondo, l'esito del trapianto di rene a 12 e 24 mesi attraverso la misurazione non solo delle condizioni dell'organo, ma anche della funzionalità renale, un ottimo indice delle probabilità di successo a lungo termine. I partecipanti verranno trattati con due diversi farmaci (everolimus e acido micofenolico) insieme alla terapia standard con farmaci della stessa classe della ciclosporina, e si vedrà se uno dei due è superiore.

Altri protocolli in corso prevedono una calibrazione di vari assortimenti di farmaci, sempre con l'idea di minimizzare le dosi di ciclosporina e analoghi, e con esse i danni per i reni e il cuore e il rischio di cancro, cioè i principali rischi cui va incontro un trapiantato.

TERAPIA CELLULARE: le biotecnologie stanno consentendo di mettere a punto e sperimentare cure impensabili pochi anni fa. In questo caso, l'idea di fondo è quella di far abituare l'organismo ricevente al nuovo organo dando, assieme all'organo stesso, anche alcune cellule staminali del sangue del donatore, prelevate prima del trapianto, opportunamente trattate e poi reinfuse al ricevente insieme all'organo. Sono al momento in corso (e in alcuni casi in fase II) alcune sperimentazioni sull'uomo con cosiddette piattaforme di questo tipo, cioè protocolli per il trattamento del sangue del donatore prima dell'intervento.

TERAPIA GENETICA: uno dei settori più promettenti è quello degli inibitori dell'Rna, i frammenti di materiale genetico che regolano gli anticorpi che causano il rigetto. Bloccare selettivamente le componenti del sistema immunitario che sostengono il rigetto vorrebbe dire azzerare il problema all'origine. Al momento anche le aziende stanno investendo in questo approccio che, se dovesse risultare vincente, potrebbe essere quello definitivo.

Nel frattempo anche Starzl aveva sperimentato altri farmaci come l'azatioprina, ma i risultati non erano stati soddisfacenti. Si capì molto presto che avevamo trovato la strada giusta. Grazie a questa nuova sostanza, nel 1977 il tasso di successi per il rene era già passato dal 50 all'80 per cento. E lo stesso accadde, a partire da quegli anni, per i trapianti di fegato e di cuore, assai più complicati del rene per le loro funzioni e caratteristiche. Non solo: furono tentati con successo quelli di polmone e intestino. L'avvento della ciclosporina rese poi possibile, alcuni anni dopo, i trapianti multi-organo. In seguito ne furono introdotti altri basati su meccanismi d'azione diversi che hanno a loro volta contribuito a far vivere le speranze di migliaia di pazienti in tutto il mondo».

La ciclosporina e in generale i farmaci anti-rigetto hanno dunque segnato un punto di svolta fondamentale, permettendo a molti malati di vivere. Oggi qual è il principale ostacolo per la riuscita di un trapianto?

«Ancora la tolleranza. L'organismo cerca comunque di rifiutare un organo non suo, e anche se oggi abbiamo pazienti che vivono decenni con organi trapiantati, la durata media di un organo è 10-12 anni. Stiamo ancora lavorando, spesso con approcci anche molto innovativi (vedi riquadro a sinistra), alla possibilità di educare l'organismo a trattare l'organo ricevuto come se fosse suo. Negli animali ci si riesce,

L'OBIETTIVO È QUELLO DI INGANNARE IL SISTEMA IMMUNITARIO CON FARMACI NUOVI E SEMPRE PIÙ PERSONALIZZATI

quindi è presumibile che, grazie a nuovi farmaci, a dosi ridotte e personalizzate, ci arriveremo presto. Ancora una volta, anche se teoricamente pensare di ingannare le difese può sembrare utopico, la risposta non può che essere: si può fare».

Resta il problema della scarsità di organi. Come risolverlo?

«Sono stati fatti molti passi in avanti dal punto di vista clinico, e oggi si trapiantano organi ottenuti anche da persone anziane o in condizioni per le quali un tempo sarebbero stati rifiutati. Inoltre le banche e le reti nazionali e internazionali hanno migliorato molto la situazione, soprattutto nei paesi più sviluppati. Ma non basta. L'unico modo per imprimere una svolta simile a quella data dalla ciclosporina è migliorare la cultura della donazione, come dimostra il caso della Spagna, che ha introdotto il silenzio assenso già nel 1979 e che oggi detiene il più alto numero al mondo di organi ottenuti da donatore deceduto».

PREPARAZIONE DEI FERRI PER UN TRAPIANTO DI FEGATO

