

Un'endovenosa per un fegato nuovo

Realizzare un trapianto di fegato con un'iniezione: a questo mirano le ricerche di un gruppo di patologi sardi, che hanno già ottenuto brillanti risultati nell'animale. Prossimo obiettivo: l'uomo.

Le cellule del fegato, di norma quiescenti, hanno la capacità di proliferare, ma solo in caso di stimoli particolari quali la rimozione parziale della massa epatica. Sfruttando questa proprietà, Paolo Pani e i suoi collaboratori dell'Istituto di patologia sperimentale dell'Università di Cagliari hanno dotato i ratti, a cui era stata asportata una buona parte del fegato, di un fegato nuovo iniettando loro pochi epatociti prelevati da ratti donatori singenici.

"Abbiamo pensato che, invece di prelevare il fegato dal donatore e trapiantarli nel ricevente, sarebbe senz'altro più comodo prelevare solo poche cellule, iniettarle al ricevente e riuscire poi a farle rigenerare in sede, ottenendo un fegato nuovo" spiega Paolo Pani in un'intervista concessa a Tempo Medico. Tuttavia, per far proliferare solo gli epatociti introdotti, e poter studiare l'efficacia del trattamento, era necessario che la parte di fegato rimasta dopo l'asportazione non risentisse dello stimolo.

I ricercatori di Cagliari hanno escogitato un sistema per superare l'ostacolo. "Innanzitutto abbiamo somministrato ai ratti riceventi un inibitore della mitosi, la lasiocarpina, in modo da far perdere al fegato la capacità di rigenerare. Dopo quattro settimane abbiamo eseguito un'epatectomia parziale (asportando due terzi della massa epatica), per stimolare la replicazione, e contemporaneamente abbiamo iniettato nella vena porta gli epatociti dei ratti donatori. Due mesi dopo i ratti riceventi avevano un fegato di dimensioni normali e perfettamente funzionante, e gli epatociti trapiantati, da due milioni al momento dell'iniezione, erano diventati una decina di miliardi".

I risultati sono apparsi su Carcinogenesis nel 1995, ma allora in realtà restava un dubbio su quale parte di fegato fosse rigenerata: il fegato nuovo veniva dagli epatociti iniettati, o si era semplicemente riformato a partire dal residuo di quello vecchio? Per risolvere la questione ha così preso il via una seconda fase delle ricerche, che questa volta non ha lasciato dubbi, e i cui risultati sono stati comunicati da Ezio Laconi a New Orleans lo scorso aprile.

"Grazie alla collaborazione con i colleghi dell'Albert Einstein College of Medicine di New York" racconta il patologo sardo "abbiamo potuto utilizzare come ricevente un particolare ceppo di ratti, i cui epatociti hanno un difetto enzimatico, ininfluente sulla salute, ma facilmente individuabile, e quindi utile come marcatore. Ripetendo l'esperimento, si è avuta la conferma che il fegato nuovo si era riformato proprio dagli epatociti iniettati: non c'era infatti più traccia del difetto enzimatico. In pratica gli epatociti nuovi, confrontandosi con quelli residenti e ricevendo lo stimolo dell'epatectomia, si orientano nel modo corretto e si replicano fino a ricostruire un fegato nuovo. Del terzo vecchio non c'è più traccia: probabilmente va incontro ad apoptosi".

Questi risultati partono in realtà da molto lontano. La loro origine è nell'oncologia sperimentale. Paolo Pani e i suoi collaboratori da anni si dedicano alle ricerche sulla cancerogenesi epatica. E' un processo molto lungo, che progredisce lentamente, in una situazione di equilibrio proliferativo fra popolazioni cellulari diverse. A un certo punto le cellule preneoplastiche iniziano ad avere la meglio.

"Ci siamo chiesti quale fosse il motivo di questo vantaggio proliferativo" aggiunge il patologo "e abbiamo ipotizzato che in parte dipendesse dalle cellule stesse, ma in parte anche dal fatto che la proliferazione del fegato restante era inibita. Da qui l'idea di utilizzare gli alcaloidi della pirrolizidina, appunto la lasiocarpina e la retrorsina (usata nel secondo esperimento), antitumorali naturali, e di iniettare epatociti sani per vedere se riuscivano ad acquisire anch'essi un vantaggio proliferativo".

Per quanto osservato finora, il metodo è efficace e sicuro, ma Paolo Pani e i suoi collaboratori stanno continuando le ricerche, con l'intento di poter utilizzare dosi più basse di alcaloidi, e allungare il periodo di follow-up dei ratti trapiantati, che raggiunge i sei mesi. Manca inoltre un profilo tossicologico completo di queste sostanze. Quello che si conosce è il loro effetto di inibizione della mitosi, di cui non resta più traccia nel fegato nuovo. Non si può tuttavia escludere l'eventuale tossicità su altri organi.

"Certo, il pensiero corre alle possibili applicazioni nell'uomo" commenta Pani. "Se l'utilità per malattie croniche che sovvertono completamente la struttura del fegato può lasciare perplessi, altre ipotesi possono conquistare anche i più scettici. Basti pensare per esempio a tutte le malattie da deficit enzimatico, o all'ipercolesterolemia familiare da alterazione dei recettori per le LDL: se un pugno di epatociti normali ripopolasse anche solo una parte del fegato, basterebbe a risolverle. L'obiettivo futuro potrebbe essere una sorta di autotrapianto: cioè prelevare epatociti dal fegato malato, correggerne le alterazioni, per esempio anomalie metaboliche, con tecniche di biologia molecolare, e reiniettarli nella vena porta del donatore, in modo che raggiungano il fegato e lo ripopolino".

Annalisa Miglioranza