

ORGANI SINTETICI: LA STRADA VERSO IL PROGRESSO?



<https://prezi.com/view/QGfzHuRIgaLgiGucXGx6/>

A cura di:

Artini Giulia

Brogi Mia

Cinque Sara

Martucci Alessandra

Milani Giulia

Musella Asia

ORGANI SINTETICI: SULLA STRADA DEL PROGRESSO?

Che cos'è un organo sintetico?

Gli organi sintetici sono degli **organoidi**, ossia delle strutture meno complesse rispetto a un organo, ma più complesse rispetto a un ammasso di cellule disposte su una piastrina da laboratorio.

L'organoide è definibile come: un aggregato di cellule che assumono spontaneamente una precisa conformazione tridimensionale, finendo per l'assomigliare a degli organi in miniatura. La capacità delle cellule che compongono gli organoidi a organizzarsi e distribuirsi in modo ordinato ha reso tali complessi cellulari dei modelli 3D perfetti per scoprire informazioni nuove sullo sviluppo dei vari organi e sulle interazioni tra i tessuti che li formano. Con l'introduzione degli organoidi nei processi di ricerca, lo studio della biologia dello sviluppo è cambiato radicalmente, poiché essi hanno permesso ai ricercatori di osservare i processi di embriogenesi (ossia di formazione/nascita) di organi come il cervello, il fegato o il pancreas in modo totalmente rivoluzionario.

Gli organoidi sono strutture piccole (solitamente non superano i pochi centimetri) e possono essere formati da cellule prelevate direttamente dai pazienti e, pertanto, si configurano come elementi indispensabili per capire cosa accade a un organo nel momento in cui è attaccato da una malattia (per esempio il cancro). I ricercatori hanno pensato di poterli sfruttare anche per valutare l'impatto sull'organismo di un nuovo farmaco, dunque dalla comunità scientifica arriva l'auspicio di rendere presto gli organoidi anelli utili nella catena di sviluppo di terapie mirate contro tumori, patologie croniche o autoimmuni.

Come ottengo un organo sintetico?

Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato che la tecnologia della stampa 3D può essere applicata anche nella realizzazione di tessuti biologici e organi. Il processo in questione prende il nome di **Bioprinting** e consiste nella **stampa 3D di materiale biochimico e di cellule viventi**, al fine di realizzare delle strutture biologiche tridimensionali (come per esempio organi, ossa o muscoli). L'obiettivo è di poter realizzare tessuti personalizzati utilizzabili in tutti quei casi in cui a un paziente è necessario un trapianto. Il Bioprinting permetterebbe quindi di realizzare prototipi biologici in grado di soddisfare delle necessità cliniche specifiche e garantire in questo modo una **maggiore compatibilità fisiologica** tra il soggetto del trapianto e l'organo trapiantato, evitando rigetti e infezioni.

Che tipologie di approccio esistono per la realizzazione di tessuti biologici?

La progettazione di questi tessuti avviene attraverso l'utilizzo combinato di materiali, cellule, mediatori biochimici e sistemi innovativi di coltura attraverso due tipologie di approccio:

- **In vitro:** il biomateriale viene seminato con le cellule del paziente e posto in un bioreattore che simula l'ambiente biologico, creando condizioni di coltura ottimali alla crescita cellulare. Appena il tessuto sarà ottimizzato verrà trapiantato nel paziente.
- **In vivo:** in quest'approccio non viene realizzata la semina cellulare in vitro, poiché la rigenerazione è ottenuta direttamente nel paziente.

Quali sono gli elementi fondamentali per la creazione di tessuti biologici?

Gli elementi fondamentali per la realizzazione dei tessuti biologici sono tre:

- 1) **Le cellule:** la scelta della corretta fonte cellulare è un punto cruciale per l'ingegnerizzazione di un tessuto.
Le cellule impiegate possono essere di vario tipo:

- **Autologhe:** sono cellule prelevate dallo stesso individuo su cui poi sarà eseguito l'impianto. Questo tipo di cellule elimina i problemi di rigetto e di trasmissione di malattie.
- **Allogene:** sono cellule provenienti da un donatore della stessa specie.
- **Xenogene:** sono cellule ottenute da un donatore di un'altra specie.
- **Staminali:** sono cellule indifferenziate, che hanno la capacità di dividersi in cellule specializzate di vario tipo.

- 2) Lo **"scaffold"**: costituisce il supporto su cui sono impiantate le cellule, può essere naturale o sintetico, permanente o biodegradabile, ma comunque biocompatibile con l'ambiente naturale nel quale verrà impiantato. Oltre alla funzione di sostegno, deve permettere l'adesione e il movimento delle cellule e fungere da trasportatore di fattori biochimici e di sostanze necessarie per lo sviluppo delle cellule (è quindi l'analogo della matrice extracellulare nell'ambiente fisiologico).
- 3) Il **bioreattore**: è l'ambiente in cui far maturare e crescere i costrutti, nonché il luogo dove mantenerli in vita.

Quali sono gli elementi fondamentali per il Bioprinting?

Gli elementi fondamentali del Bioprinting sono i seguenti:

- 1) Il **bioprinter**: è il dispositivo per l'erogazione e la deposizione del bioinchiostro;
- 2) Il **"bioink"** o **bioinchiostro**: sono gocce di singole cellule o aggregati cellulari che sono stampati **"layer-by-layer"** (strato per strato) in modo alternato in concomitanza con la **biocarta**;
- 3) La **"biopaper"** o **biocarta**: è la base su cui depositare il bioinchiostro strato dopo strato, con cui poi si fonderà per formare il prodotto desiderato;
- 4) Il **bioreattore**;

Come avviene il processo di Bioprinting?

Il processo di 3D Bioprinting inizia con la **realizzazione di un modello digitale dell'organo o del tessuto che si vuole stampare**: questo è possibile grazie all'adattamento d'immagini ottenute tramite tomografia computerizzata (è una tecnica d'indagine radiodiagnostica) o risonanza magnetica, utilizzando software che permettono la realizzazione di modelli tridimensionali. **I tessuti ingegnerizzati saranno formati da strati (layers) spazialmente modellati di cellule, le quali aggregandosi assieme andranno a costituire il tessuto specializzato.** Infine ci sono una serie di processi e manipolazioni finalizzate a mantenere in vita le cellule contenute nel tessuto stampato, senza alterare le proprietà fisiche e biologiche di quest'ultimo. Quindi l'intera procedura deve avvenire in **ambiente sterile** per limitare la contaminazione sia delle materie prime, che del prodotto finale.

Essendo implicate nel processo di fabbricazione anche cellule viventi, **un aspetto da tenere presente è il tempo necessario per produrre il costrutto**: la quantità di tempo disponibile **dipende dal tipo cellulare utilizzato e non dovrebbe superare un'ora**. Tempi più lunghi comporteranno una ridotta vitalità cellulare e uno stress cellulare elevato, che causerà una degradazione delle funzioni.

A determinare l'organizzazione cellulare in aggregati, con formazione di tessuti e organi, sono principalmente **recettori adesivi chiamati CAM (Cell Adhesion Molecules)**: essi permettono alle cellule di **riconoscersi reciprocamente e di instaurare interazioni stabili**, sia con le altre cellule sia con la matrice extracellulare, in modo da garantire la stabilità di un tessuto e la sua capacità di resistere alle sollecitazioni meccaniche. **L'adesione cellulare esercita così un controllo sul differenziamento e sulla proliferazione cellulare**, necessario allo sviluppo coordinato dei tessuti in un organismo pluricellulare.

La possibilità di far crescere in laboratorio cellule differenziate di tessuti (quali la cute, la cartilagine, la parete vascolare, etc.) presuppone l'ottenimento di queste cellule dal tessuto di origine, la loro espansione in coltura, la loro semina e crescita in uno "scaffold". Ci sono almeno due possibilità a questo riguardo:

- 1) Partire da cellule differenziate del paziente e indurre la loro proliferazione in vitro. Le cellule così coltivate, a seconda delle condizioni fisiche e chimiche che sperimentano, vanno incontro a un processo di differenziazione;
- 2) Partire da cellule progenitrici o staminali e di indurre un certo grado di differenziazione.

PREPARAZIONE BIOINK

Le cellule vengono coltivate in laboratorio per ottenere la quantità necessaria. I biomateriali selezionati vengono miscelati tra loro e con le cellule per creare il bioink finale pronto per la stampa.

3D BIOPRINTING

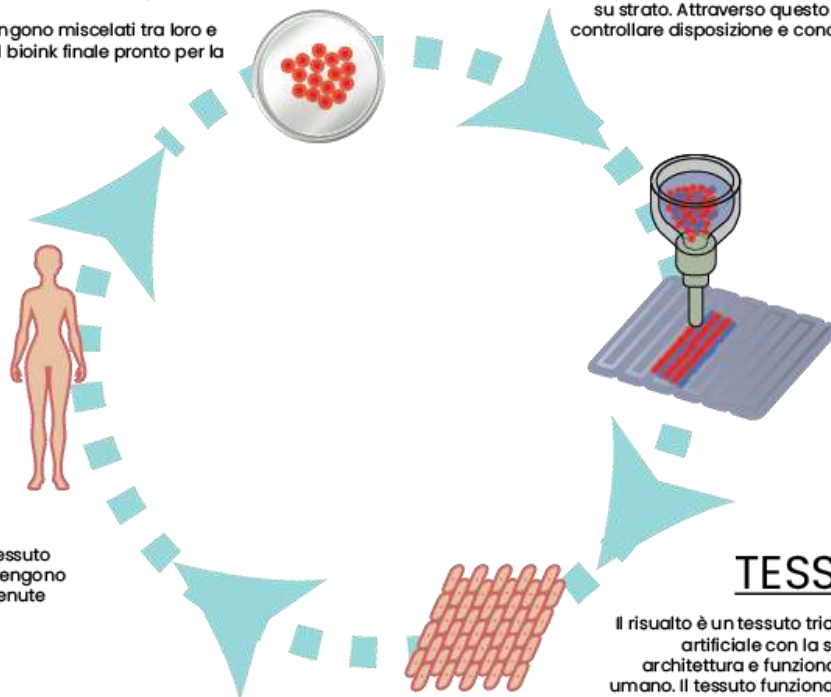
Il bioink viene stampato seguendo un progetto 3D predefinito ed il materiale viene estruso strato su strato. Attraverso questo processo è possibile controllare disposizione e concentrazione cellulare.

PAZIENTE

Le cellule per creare un tessuto tridimensionale umano vengono isolate dal paziente o ottenute da banche cellulari

TESSUTO 3D

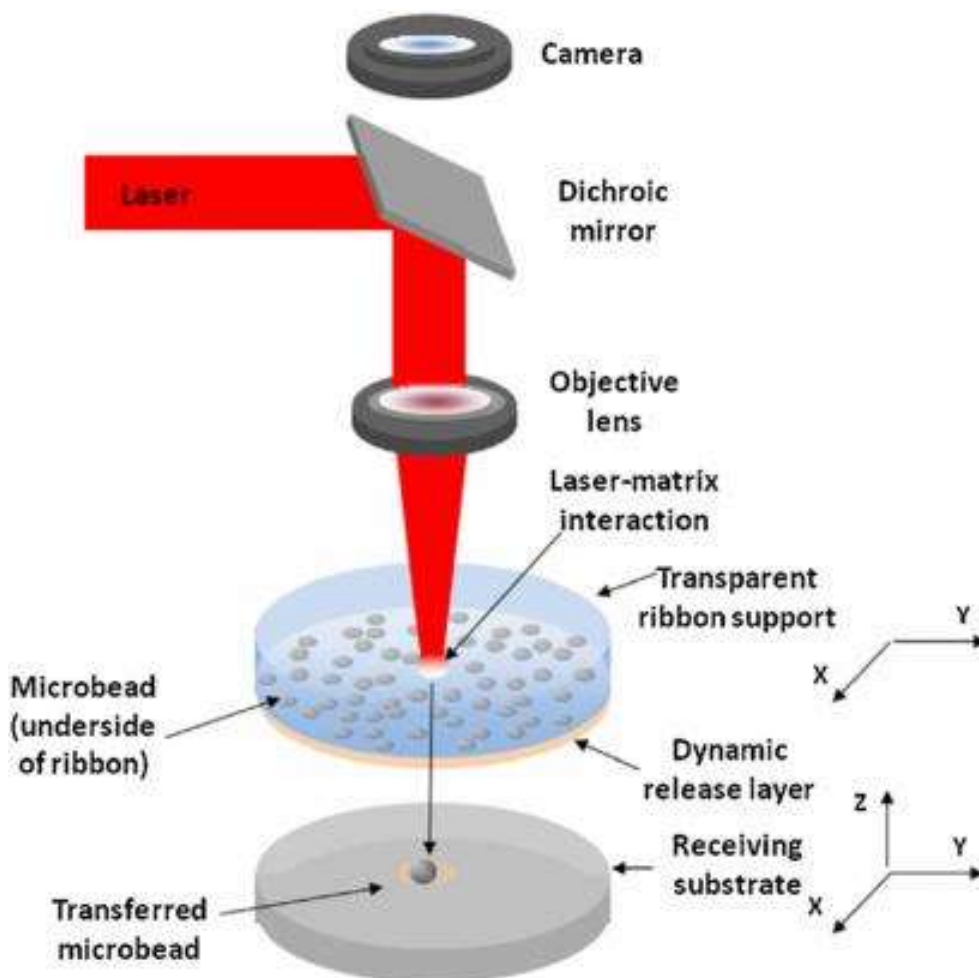
Il risultato è un tessuto tridimensionale umano artificiale con la stessa composizione, architettura e funzionalità del corrispettivo umano. Il tessuto funzionale che si ottiene può essere trapiantato nel paziente per applicazioni di medicina rigenerativa o utilizzato in laboratorio per il test preclinico di farmaci.



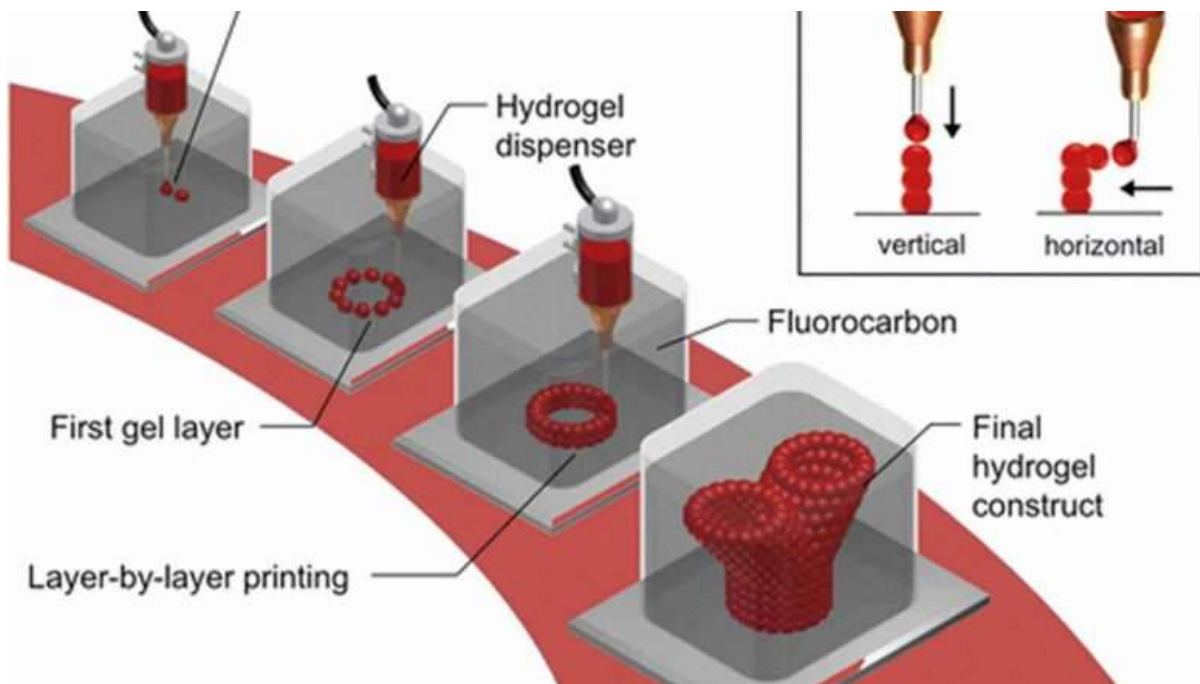
Tecniche di Bioprinting

Esistono molteplici tecniche per la stampa tridimensionale di materiali biologici, di cui le più diffuse sono:

- 1) **BIOPRINTING A GETTO D'INCHIOSTRO:** questo tipo di dispositivi prende spunto direttamente dal funzionamento delle stampanti tradizionali e prevede il rilascio di piccole goccioline di bioinchiostro, contenenti ognuna circa 10000 – 30000 cellule immerse in un biomateriale, **tramite ugelli** non a contatto col tessuto stampato. Queste tecniche hanno il vantaggio di essere relativamente poco costose e, poiché gli ugelli non sono a contatto col materiale stampato, di ridurre le possibilità di contaminazione del tessuto durante il processo. Tuttavia con questo metodo possono essere utilizzati solo inchiostri poco viscosi.
- 2) **BIOPRINTING TRAMITE LASER:** questo metodo si basa sull'utilizzo di un **impulso laser** per trasferire singole cellule o gruppi di cellule da una cartuccia sorgente a un substrato, senza passare da un ugello. Questo permette il posizionamento delle cellule, con un elevato grado di precisione. Poiché non richiede ugelli, con questa tecnica non c'è il problema dell'intasamento di cellule e biomateriali nel sistema di rilascio e permette inoltre di stampare inchiostri ad alta viscosità. Tuttavia il calore generato dal laser può in alcuni casi causare la morte delle cellule contenute nel bioinchiostro.



3) **BIOPRINTING A ESTRUSIONE:** è il sistema più comune e affidabile per la stampa 3D di tessuti biologici. Le biostampanti a estrusione funzionano grazie **alla combinazione di un sistema di rilascio di fluidi e un sistema robotico automatico deputato al posizionamento dell'inchiostro**. Uno dei vantaggi del Bioprinting a estrusione è di essere compatibile con un range molto vasto di biomateriali, sia ad alta viscosità, che garantiscono un supporto strutturale al processo di stampa, che a bassa viscosità, che forniscono un ambiente adatto a mantenere in vita le cellule. Tuttavia generalmente le cellule depositate con questo tipo di tecnica hanno una vita più breve.



VALUTAZIONE COMPARATIVA DEGLI ORGANI ARTIFICIALI-SINTETICI

L'evoluzione dell'ingegneria biomedica nel campo dei trapianti ha evidenziato la crescente ricerca di organi da impiantare. In una fase iniziale, caratterizzata dalla ricerca sperimentale, i trapianti sono stati caratterizzati dall'impianto di organi animali. Successivamente si è rivolta l'attenzione verso organi artificiali. Il reperimento di organi artificiali è approdato agli organi così detti sintetici, un termine che esprime non solo la loro natura artificiale, ma anche la caratteristica di emulare in modo sempre più sofisticato le funzioni e le caratteristiche di un organo naturale. **La valutazione comparativa dell'impiego di organi sintetici implica riflessioni sul piano della loro efficacia ed efficienza.**

Quali sono gli aspetti positivi dell'impiego di organi artificiali nel campo biomedico?

Rileva evidenziare innanzitutto che **l'impianto di organi artificiali-sintetici è svincolato da compatibilità organiche e biologiche** che consentono di rendere immediatamente disponibile l'organo a qualunque paziente senza limiti derivanti da crisi di rigetto. Un'importante evoluzione nel campo dell'ingegneria biomedica è costituita dal **transito dal concetto di protesi al concetto di veri e propri organi biocompatibili**. Si pensi alla protesi meccanica o plastica di un arto o di un cuore meccanico rispetto alla realizzazione ultramoderna di organi sintetici di ultima generazione mediante l'impiego di stampanti 3D (tridimensionali) che consentono la riproduzione di una parte ossea mediante l'impiego di bioinchiostri biocompatibili a base organica (bioceramiche). L'impiego di materiali sintetici diviene determinante per il vantaggio di azzerare rischi di contaminazione dell'organo ospitante con patologie esistenti o latenti conferite con un organo organico impiantato. L'organo sintetico, infatti, non reca con sé il patrimonio genetico e chimico dell'organismo donatore. Non possono neanche essere corrotti o aggrediti da elementi organici.

Con l'impiego di organi sintetici decade anche l'impetosa lista di attesa trapianti e la competizione tra pazienti che si contendono la rara disponibilità di organi da impiantare. La disponibilità di organi artificiali consente di programmare il trapianto in presenza di patologie note o diagnosticate impedendo compromissioni, ovvero programmando precisamente il trapianto qualora condizionato dallo sviluppo di pazienti pediatrici. Si pensi ai casi di patologie degenerative in relazione alle quali la disponibilità di organi sintetici consentirebbe un trapianto in una fase clinica appropriata per il paziente. Analogamente si faccia riferimento alla possibilità di trapianti progressivi in favore di soggetti pediatrici il cui sviluppo evolutivo necessita di organi di specifiche dimensioni o caratteristiche che, diversamente, sarebbe quasi impossibile rinvenire attraverso donatori umani.

Quali sono invece gli aspetti negativi dell'impiego di organi artificiali in campo biomedico?

La bioingegneria è un fronte della medicina di ultima generazione ancora completamente in via di espansione. Si pensi che in piena crisi Covid19 gli ingegneri biomedici si sono adoperati per convertire congegni subacquei in maschere respiratorie ospedaliere. Il problema della difficoltà di accesso agli organi artificiali o sintetici dovuta **all'elevato costo** di questi prodotti ci ricorda quanto sia importante sviluppare e valorizzare il principio **del diritto alla salute come un diritto universale**, oltre ogni categoria sociale, etnica o economica. Infatti il costo della ricerca e della produzione di organi sintetici non dovrebbe rispondere a criteri commerciali, ovvero di mercato, bensì restare cautelato nell'ambito di politiche di benessere della salute pubblica (**wellness and healthness**). Un esempio di evoluzione apocalittica della commercializzazione degli organi artificiali è stato ipotizzato nel libro **"REPO MAN"** di Eric Garcia, divenuto famoso per l'omonimo film in cui il protagonista è una sorta di *cacciatore di organi artificiali* addetto al recupero di organi impiantati in persone che non sono in grado di pagarne il prezzo all'azienda che li vende, affinché, essendo artificiali, possano essere rivenduti e reimpiantati. Ogni organo artificiale viene dotato di sistema di geolocalizzazione (GPS) in caso di necessità di recupero, proprio come fosse un'automobile. Il paradosso è che le persone trapiantate, costrette disperatamente a fare fronte ai debiti contratti – perché l'alternativa sarebbe fatale – danno vita a un'umanità bestiale e cinica.

E' innegabile che la bioingegneria degli organi artificiali sia un settore altamente specialistico e molto impegnativo caratterizzato da enormi investimenti e un'impegnativa ricerca sperimentale. Resta un **fattore critico la durata di vita dell'organo sintetico (obsolescenza)** che è **subordinata alla durevolezza dei materiali con cui è costruito**. Seppure la tecnologia e la ricerca scientifica riescano a emulare la natura, non siamo riusciti a riprodurre un suo elemento essenziale: la vita e i suoi processi rigenerativi. Ne deriva che **gli organi sintetici**, come tutti i prodotti tecnologici, **sono soggetti a deteriorarsi**. Oltre agli enormi costi di ricerca e sviluppo un organo artificiale comporta costi elevati per l'impiego di materiali efficientissimi, resistenti all'usura, altamente compatibili con sistemi organici ospitanti. Inoltre devono essere alimentati da fonti di energia a lunghissima durata ovvero collegati a sistemi ricaricabili da "esterno".

Quanta richiesta di organi artificiali c'è attualmente nel mondo?

La quota di mercato globale degli organi artificiali (tendenze, analisi e previsioni periodo 2020-2030) fornisce approfondimenti su sviluppi chiave, strategie aziendali, attività di ricerca e sviluppo, analisi della catena di approvvigionamento, competitività panorama e analisi della composizione del mercato.

Il mercato globale degli organi artificiali valeva 16,25 miliardi di dollari nel 2019 e si prevede che raggiungerà i 37,7 miliardi di dollari entro il 2030!

Uno dei modi per creare organi artificiali è utilizzare l'ingegneria dei tessuti o le tecniche di terapia cellulare. Inoltre, è possibile utilizzare soluzioni per dispositivi medici basate su caratteristiche tecnologiche ottiche, meccaniche o elettriche. Negli ultimi anni sono state introdotte innovazioni significative nella tecnologia medica, che a loro volta hanno avuto un impatto sullo sviluppo dell'impianto di organi artificiali. L'aumento del numero di pazienti con insufficienza d'organo e l'aumento del numero di persone che soffrono di malattie croniche sono alcuni dei principali fattori che supportano la crescita del mercato globale degli organi artificiali. I costi elevati e la manutenzione, insieme alle preoccupazioni di possibili

infezioni e altri effetti collaterali dovuti agli impianti di organi artificiali, stanno però frenando la crescita del mercato. Tuttavia, i continui sviluppi nel campo della tecnologia medica, insieme a vaste attività di ricerca, sviluppo e sperimentazioni cliniche, starebbero migliorando la qualità degli organi artificiali e ridurrebbero i rischi dopo gli impianti.

Perché c'è stato un aumento della domanda di impianti d'organo?

L'aumento del numero di persone che soffrono di uno o più di un fallimento d'organo è uno dei principali fattori che aumentano la domanda di impianti di organi artificiali. Inoltre, anche una minore quantità di donazioni di organi e lunghi elenchi di persone in attesa degli impianti di organi stanno supportando la crescita del mercato a livello globale. Ad esempio, in India, secondo i dati pubblicati dalla Direzione generale dei servizi sanitari, più di 100.000 soffrono di insufficienza renale ogni anno, ma ciò nonostante vengono effettuati solo 6000 impianti renali. Inoltre, oltre 200.000 persone muoiono per insufficienza epatica o cancro al fegato, ma solo 1.500 trapianti di fegato vengono effettuati durante l'anno su scala globale. Allo stesso modo, con un numero sempre crescente di persone che muoiono a causa di insufficienza cardiaca, vengono eseguiti solo pochi trapianti di cuore ogni anno. Il basso numero di impianti può essere attribuito a molti fattori tra cui costi elevati, minor numero di donatori, infrastrutture sanitarie sottosviluppate, ecc. Tutti questi fattori stanno incoraggiando lo sviluppo e le innovazioni negli impianti di organi artificiali. Ciò sosterrrebbe in modo significativo la crescita del mercato nei prossimi anni.

Ecco alcuni esempi dell'applicazione di tale biotecnologia, soprattutto nell'ambito della biomedicina.

Corea

Un gruppo di ricerca coreano ha sviluppato una tecnologia che consente la differenziazione delle cellule staminali nei tipi di cellule desiderati, come le cellule muscolari, vascolari o gli osteoblasti, senza pretrattamento speciale. Questa tecnologia dovrebbe facilitare la produzione di organi artificiali per studi preclinici o per tessuti artificiali per trapianti, come pelle artificiale e cerotti cardiaci. Il *Korea Institute of Science and Technology* (KIST) ha annunciato che il gruppo di ricerca guidato dal **dottor Youngmee Jung** del *Center for Biomaterials* ha sviluppato una **nuova piattaforma di co-coltura cellulare** basata su membrane porose e ultrasottili che possono coltivare più tipi di cellule contemporaneamente per formare tessuti simili a quelli nativi del corpo umano.

Israele

21 aprile 2019, annuncio straordinario dall'università di Tel Aviv.

Le immagini da Israele sono stupefacenti: gli scienziati dell'università di Tel Aviv hanno presentato al mondo **il primo cuore in miniatura stampato in 3D usando tessuto umano**. Un cuore piccolo (più o meno quello di un coniglio), ma completo di vasi sanguigni, come assicurano i ricercatori del Laboratorio di Ingegneria dei tessuti e Medicina rigenerativa. Unico problema: questo cuore sintetico deve ancora imparare a pompare sangue. **C'erano già stati modelli di cuore stampati in 3D, questa è però la prima volta che i ricercatori riescono a creare un modello con un sistema vascolare funzionale.**

USA

I primi tessuti che si riparano da soli: sono un passo importante per *'fabbricare'* organi ottenuti in laboratorio. Il risultato, pubblicato sulla rivista *"Science"*, rappresenta un importante traguardo della biologia sintetica verso la possibilità di fabbricare organi sintetici, diverso e più semplice rispetto a quello della stampa in 3D. Lo ha ottenuto un **gruppo dell'Università della California a San Francisco**, coordinato da **Wendel Lim**.

"Il Dna permette di impacchettare tutte le istruzioni per *'costruire'* un elefante in un minuscolo embrione, codificando un algoritmo per la crescita dell'organismo in un modo che non abbiamo ancora capito del tutto", ha detto Lim.

In questo caso i biologi hanno dimostrato che **gruppi di singole cellule possono auto-organizzarsi in strutture a più strati**, che ricordano quelle degli organismi semplici ai primi stadi dello sviluppo embrionale. Un processo in cui è fondamentale la comunicazione tra le cellule, che decidono tutte insieme in modo coordinato come organizzarsi a livello strutturale. Per replicarlo, i ricercatori, tra cui l'italiano Leonardo Morsut, hanno usato una molecola sintetica sviluppata in laboratorio e chiamata **synNotch**, che ha permesso di programmare geneticamente le cellule per rispondere a specifici segnali di comunicazione. **“Sono così riusciti a programmare le comunicazioni delle cellule e far sì che si auto-organizzassero in tessuti”**, ha rivelato **Sheref Mansy**, esperto di biologia sintetica dell'Università di Trento.

Italia

Avrebbe inevitabilmente perso l'occhio destro a causa di un trauma che lo aveva già costretto a subire numerosi interventi, ma la vista di un bambino di appena 7 anni è stata salvata grazie a un trapianto di cornea artificiale eseguito, nel maggio 2014, dal **Prof. Luca Buzzonetti**, responsabile della **Struttura Complessa di Oculistica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma** e dalla sua equipe. Si tratta del primo intervento del genere effettuato presso il Bambino Gesù ed uno dei pochissimi realizzati finora al mondo su pazienti pediatrici. Per l'intervento sono stati consultati i chirurghi del **Mass Eye & Ear Boston Keratoprosthesis Center**, principale centro internazionale per questo particolare tipo di chirurgia. Dopo una approfondita valutazione, considerata soddisfacente la risposta funzionale dell'occhio del bambino, il team di specialisti del Bambino Gesù ha deciso di procedere col trapianto. **L'alternativa sarebbe stata un intervento totalmente demolitivo**. Regolare il decorso post-operatorio del piccolo paziente che a distanza di pochi giorni ha potuto riprendere la sua vita normale.

La cornea artificiale è paragonabile ad una lente simile ad una cornea naturale composta in parte da tessuto sintetico, in parte da tessuto umano. La peculiarità di questo tipo di trapianto è che **non può dare rigetto, mentre è elevato il rischio di infezione**. Tale rischio è maggiore tra i bambini perché meno in grado degli adulti di tenere sempre pulito e protetto l'occhio al quale, dopo l'operazione, viene applicata una lente a contatto in modo permanente. Il particolare intervento, eseguito in tempi molto rapidi, è stato possibile grazie allo **sforzo multidisciplinare** dell'Ospedale Bambino Gesù: dalle procedure di acquisto della cornea artificiale negli Stati Uniti, all'autorizzazione ministeriale all'uso della protesi in Italia, fino all'organizzazione della parte clinica e chirurgica.

Il Bambino Gesù è centro di riferimento internazionale – ed il principale in Italia – per il trapianto di cornea in età pediatrica (ne vengono eseguiti circa 20 l'anno), potendo contare tra l'altro, unica struttura pediatrica al mondo, sul **laser a femtosecondi**, ovvero sulla massima tecnologia attualmente utilizzabile in questo specifico settore, e per il trattamento di patologie complesse (in particolare il retinoblastoma e più in generale tutte le patologie oculari oncologiche) con strumentazioni e tecniche all'avanguardia.

Francia

Un cuore artificiale completamente autonomo, è stato trapiantato il **18 dicembre 2013** per la prima volta su un paziente affetto da insufficienza cardiaca terminale da un'equipe medica **dell'ospedale europeo Georges Pompidou di Parigi**. **Il cuore artificiale è stato concepito dall'azienda francese Carmat**, dopo lunghi anni di studi e ricerche. A fine settembre, le autorità sanitarie francesi avevano dato il proprio via libera al trapianto, che potrebbe aprire nuove importanti prospettive per i malati di cuore.

«Ci rallegriamo di questo primo trapianto, ma sarebbe chiaramente prematuro trarne delle conclusioni perché si tratta di una prima operazione, con un decorso post-chirurgico ancora molto breve», commenta il direttore generale di Carmat. **Il nuovo cuore artificiale**, su cui l'azienda lavora da vent'anni, **è una bioprotesi interamente impiantabile, che si adatta allo sforzo e dovrebbe ridare al paziente la propria autonomia**. Simile al cuore umano, l'apparecchio – «solido» e con «una funzionalità e una durata esemplari» – è formato da quattro valvole e due ventricoli cardiaci.

«**Riproduce totalmente un normale cuore umano con due ventricoli che mobilitano il sangue come farebbe il muscolo cardiaco**, con dei ricettori che permettono di accelerare il cuore, di rallentarlo, di aumentare il flusso, di diminuire il flusso. Il paziente dorme, diminuisce. Sale le scale, accelera, non ha dunque nulla a che vedere con una pompa meccanica», spiegava a settembre **Philippe Pouletty, co-fondatore del gruppo**.

Secondo le regole stabilite dalle autorità sanitarie transalpine, il paziente operato a Parigi, la cui identità non è stata rivelata, soffre di un'insufficienza cardiaca terminale, con un pronostico vitale seriamente compromesso, e nessuna alternativa terapeutica. **Carmat assicura che il cuore artificiale potrebbe salvare ogni anno la vita di migliaia di pazienti senza rischio di rigetto e assicurando loro una qualità di vita senza precedenti.**

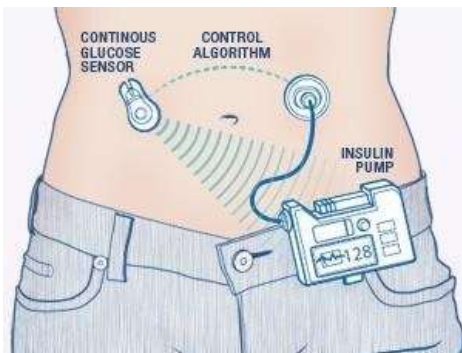
Un organo nel dettaglio: il caso del pancreas

Il pancreas artificiale— definito in termini tecnici: **sistema di controllo della glicemia ad ansa chiusa "closed-loop system"** – è un sistema integrato in continua evoluzione che ha l'obiettivo di sostituire la funzione endocrina del pancreas, che è compromessa nei pazienti con diabete.

In particolare, nei soggetti con **diabete tipo 1** il pancreas artificiale è un complesso di una **pompa per l'infusione sottocutanea "automatica" di insulina sulla base della concentrazione di glucosio del momento**, misurata in continuo da un sensore nel fluido interstiziale. Il pancreas artificiale è un dispositivo in costante evoluzione.

La ricerca scientifica sul pancreas coinvolge anche gli studi genetici che cercano di risolvere il problema di base, senza dover ricorrere ad un sostitutivo sintetico, andando, quindi, ad agire sui geni. Il pancreas artificiale, rispetto anche ad altri organi sintetici è di recente introduzione nel campo medico e ancora non è stato individuato un sistema impiantabile a lungo termine.

Il pancreas artificiale per eccellenza si basa sull'utilizzo di **microinfusori che rilasciano insulina nella cavità peritoneale**, raggiungendo poi la vena porta. Da qui, viene fatta arrestare la produzione epatica di glucosio: viene, quindi, emulata la funzionalità delle cellule beta pancreatiche per il controllo della glicemia.



I **sistemi ibridi closed-loop** attualmente in commercio sono **mono-ormonali** ovvero infondono in via sottocutanea solo insulina ma già dal 2014 si stanno sperimentando con ottime prospettive **sistemi bi-ormonali closed-loop** che utilizzano due ormoni: **insulina e glucagone**. Gli studi in corso hanno confermato l'efficacia di questi sistemi e la superiorità sia rispetto alla terapia con microinfusore che con sistema ibrido mono-ormonale (insulina s.c.) in particolare nel prevenire episodi di **ipoglicemia** in corso o dopo attività fisica.

Storia del pancreas artificiale

Per quanto riguarda i microinfusori impiantabili, gli studi si sono svolti a partire dagli ultimi anni del XX secolo. In Europa, per esempio, il primo modello fu disponibile nel febbraio del 2000.

Il **Biostator** fu il primo pancreas artificiale, creato nella seconda metà del XX secolo e basato sulla trasmissione di insulina che viene infusa attraverso un catetere intravenoso. La trasmissione era regolata da un algoritmo i cui dati in ingresso erano forniti da un sistema di monitoraggio continuo della glicemia. Inizialmente molto

ingombrante, le sue dimensioni sono state ridotte nel tempo, ma ancora oggi viene utilizzato solo nei reparti di terapia intensiva.

Ci sono sicuramente ancora molti passi avanti da fare per realizzare un pancreas artificiale pienamente soddisfacente e disponibile su larga scala a costi sostenibili dal Sistema Sanitario, ma ogni giorno possiamo considerarci più vicini all'obiettivo.

(www.diabete.com; www.ansa.it; www.ilgiornale.it; www.HD blog.it;))

IL QUESITO ETICO

La medicina, e ancora più nello specifico la chirurgia, hanno sempre dovuto affrontare problemi a carattere etico. Per quanto riguarda l'argomento dei trapianti, le opinioni sono spesso contrastanti perché si tratta di una questione molto spinosa.

Le tre tematiche più discusse sono principalmente:

- La consapevolezza del donatore e il suo libero, ma informato arbitrio;
- La necessità di proteggere sempre il "benessere" del donatore;
- L'imparzialità e l'equità con cui vengono distribuiti gli organi da impiantare;

Se ci spostiamo sul piano del trapianto di organi artificiali si nota subito che i primi due punti vengono quasi immediatamente risolti: nella formazione di organi artificiali il donatore può essere lo stesso paziente che necessita di un trapianto (il libero arbitrio viene più che esercitato) e la scelta che prende è volta al suo benessere, che riesce ad ottenere con l'impiego del suo stesso materiale biologico. Viene dunque a mancare un vincolo etico connesso alla necessità di espianare un organo da un altro essere vivente, vivo o morto e in questo secondo caso viene eliminata anche la difficoltà nello stabilire quando effettivamente si possa considerare deceduto a tutti gli effetti un individuo: il riferimento è alla controversa questione della morte cerebrale e dell'effettività della morte del paziente che si trova in tale condizione.

Si aggiunge l'eliminazione dell'onere e della responsabilità di dover assumere la scelta di privarsi di un organo da parte del donatore volontario (per esempio un genitore, un familiare o un donatore compatibile) e il paziente bisognoso di trapianto elude l'inquietante e macabro desiderio di fondo che inevitabilmente la sua condizione lo porta ad avere, ossia la speranza che qualche altro essere umano muoia per permettere ai medici di salvarlo utilizzando gli organi recuperati.

Non si può al tempo stesso evitare di rilevare come la normalizzazione dell'utilizzo di organi sintetici in pratiche chirurgiche potrebbe generare una crisi etica ed esistenziale, determinata dalla degenerazione dell'evoluzione scientifica in quella che può prendere il nome di sindrome della divinità, in cui l'uomo potrebbe pensare di manipolare i tempi e le regole della vita, prolungandola a piacimento. In questa visione distorta si potrebbe pensare di usare organi sintetici sempre nuovi, come pezzi di ricambio potenziati e migliori di quelli naturali, seppur sani. L'ambizione a un "uomo bionico" o "superuomo", che non risponde a nessuna regola naturale ed evolutivistica: un'umanità che non teme più la morte, che non è costretta a rapportarsi più con essa e che non è più costretta a riflettere sulla sua fragilità.

(Collegamento interdisciplinare: *"Le intermittenze della morte"*, di José Saramago, 2005).

A cura di: Artini Giulia, Brogi Mia, Cinque Sara, Martucci Alessandra, Milani Giulia, Musella Asia (5B SC)

Siti consultati per la ricerca

www.diabete.com;

www.ansa.it;

www.ilgiornale.it;

<https://www.focus.it/tecnologia/innovazione/organi-umani-la-stampante-3d-biologica>;

[https://it.emcelettronica.com/bioprinting-3d-la-stampa-tridimensionale-di-tessuti-biologici-e-organi#:~:text=Il%20cosiddetto%20bioprinting%20consiste%20infatti,questi%20biomateriali%20\(Figura%201\);](https://it.emcelettronica.com/bioprinting-3d-la-stampa-tridimensionale-di-tessuti-biologici-e-organi#:~:text=Il%20cosiddetto%20bioprinting%20consiste%20infatti,questi%20biomateriali%20(Figura%201);)

<https://www.prometheus3d.com/rd-3dbioprinting/>;

<https://www.ilgiornale.it/news/politica/arriva-cuore-3d-organi-scorta-si-potranno-stampare-1682720.html>;

<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/20/2161584/0/en/Artificial-Organs-Market-Sales-Are-Expected-To-Surpass-US-35-Billion-by-2030-As-Stated-by-insightSLICE.html>;

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-03/nrco-bao030721.php.