

Le nuove frontiere della ricerca sul rigetto cronico post-trapianto in Europa

DI ERICA VILLA E ALESSANDRO NANNI COSTA

Gli sviluppi recenti nel campo dell'immunologia aprono prospettive innovative per il trapianto di organi e cellule staminali ematopoietiche (CSE), incluso lo sviluppo di nuovi agenti immunosoppressivi, nuovi strumenti diagnostici, la validazione di *biomarker* per l'identificazione precoce del rigetto e non ultima l'induzione della tolleranza. Rispetto a quest'ultimo punto esistono ancora numerosi ostacoli da superare prima che le dosi di farmaci immunosoppressori possano essere ridotte in modo sicuro, quando non totalmente eliminate, nei pazienti trapiantati con organi solidi, anche perché il principio etico ineludibile "primum non-nocere" impedisce l'implementazione di protocolli clinici nei quali sia presente un rischio significativo per la sopravvivenza del paziente o dell'organo. Su queste basi la Commissione Europea ha lanciato di recente numerose iniziative per superare punti critici nel settore dei trapianti identificando le priorità che richiedono una migliore integrazione delle risorse dedicate alla ricerca sui trapianti. Un articolo¹ pubblicato su *Transplant International* e scritto da Michel Goldman e Kathryn Wood presenta la situazione attuale della ricerca a livello europeo. I due ricercatori sono rispettivamente coordinatore e presidente del comitato scientifico del progetto TRIE (*Transplantation Research Integration across Europe*), finanziato dalla Commissione Europea all'interno del Sesto Programma Quadro, il penultimo, in qualità di Azione di sostegno specifico.

Il numero di pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di organi o cellule è cresciuto in maniera costante negli anni, e ad oggi vi sono circa 250.000 persone trapiantate di organo in tutta Europa. I farmaci immunosoppressori utilizzati nella pratica clinica sono efficaci nel prevenire o controllare episodi di rigetto acuto con risultati eccellenti sul breve termine, ma sul lungo termine gli *outcome* sono decisamente meno soddisfacenti. Questi farmaci infatti non prevengono i processi cronici, che a lungo andare danneggiano l'organo e portano a un peggioramento del quadro clinico con eventuale rigetto dell'organo trapiantato. Nel settore trapiantologico il rigetto cronico contribuisce ad aumentare il *gap* esistente tra le iscrizioni in lista d'attesa e la reale disponibilità, tanto che in Europa ci sono circa 45.000 pazienti iscritti in lista d'attesa per trapianto di rene, e il 15-30% dei pazienti iscritti in lista d'attesa per trapianto di fegato o cuore muore prima di essere trapiantato.

Considerati questi numeri, la Commissione considera come una delle priorità la diminuzione del numero di pazienti in attesa di un secondo trapianto. La terapia immunosoppressiva riduce la risposta immunitaria del paziente trapiantato aumentando il rischio di sviluppare, nel tempo, un tumore, e il costo stimato che questi farmaci comportano nella gestione degli effetti collaterali ed eventi avversi si aggira intorno ai due miliardi di euro per anno nell'Unione Europea. Questo quadro rivela come i progressi significativi in ambito trapiantologico dipenderanno dallo sviluppo di nuove modalità terapeutiche in grado di evitare, o ridurre al minimo, l'esposizione a lungo termine di farmaci immunosoppressori.

Lo sviluppo e la validazione di test affidabili per la predizione della tolleranza in seguito al trapianto costituiscono passi fondamentali nell'implementazione di *trial* clinici su larga scala per diminuire il più possibile il rischio di rigetto durante la diminuzione (fino alla totale eliminazione) della dose di farmaci antirigetto. Negli ultimi 10 anni la fuga di cervelli degli scienziati ha notevolmente indebolito la posizione dell'Europa nel settore dei trapianti, così la Commissione Europea ha deciso di finanziare progetti che mirassero a integrare il *know-how* esistente con nuovi programmi di ricerca del settore, identificando le priorità per avviare attività collaborative di ricerca a livello europeo. Il TRIE rientra in questi progetti, ed è focalizzato a identificare tematiche comuni al trapianto di organi e cellule in modo da unire gli



© Bluestocking, *Stetoscopio su tastiera di computer*, iStockPhoto

sforzi per un obiettivo comune. Il progetto raccoglierà i commenti e le proposte dei partecipanti e fornirà alla Commissione Europea suggerimenti su strumenti e direzioni da intraprendere per migliorare la ricerca relativa a tre *topic* ritenuti prioritari dagli esperti:

- *biomarker* per definire il rischio di rigetto e creare terapie pre e post trapianto di CSE e organi solidi;

- nuove terapie cellulari per CSE e trapianto di organi solidi;

- programmi di formazione innovativi per medici, chirurghi, scienziati e per tutto lo staff coinvolto nel trapianto e ricerca su CSE e organi solidi.

Molto dipenderà dalla mobilitazione della comunità trapiantologica europea, che può visionare il progetto e partecipare attivamente visitando il sito dedicato². ♦

NOTE

1. M. Goldman, K. Wood, *European research on Cell and Organ Transplantation: towards Novel Opportunities?*, in "Transplant International" 2007, distribuito in occasione di ETCO/ESOT Joint Meeting a Praga, 29 settembre-3 ottobre 2007.
2. <http://www.transplantation-research.eu>

SCHEDA - CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI: PROGETTI DI RICERCA INTERNAZIONALI

<http://www.trapianti.ministerosalute.it>

Le relazioni internazionali del CNT si concretizzano in progetti e in incontri istituzionali di apposite commissioni dell'Unione Europea e del Consiglio d'Europa, nello scambio internazionale di organi, nel monitoraggio dei pazienti italiani all'estero e stranieri in Italia, nonché nella realizzazione di accordi di cooperazione che interessano quasi tutti i Paesi Europei e molti paesi del bacino del Mediterraneo (Algeria, Egitto, Tunisia, Arabia Saudita...).

- **EUROCET (European Registry on Organs Cells and Tissues)**

Il progetto è iniziato a settembre 2005 e si è concluso a febbraio 2007, e ha avuto come scopo principale la raccolta di dati su attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule negli stati membri del progetto. A conclusione del progetto il CNT è stato incaricato di coordinare il mantenimento e aggiornamento del sito web che oggi raccoglie dati da tutti i paesi europei. Per informazioni:

<http://www.eurocet.org>

- **DOPKI**

Scopo di questo progetto è la creazione di strumenti specifici per valutare il potenziale di donazione di organi e per definire gli standard di sicurezza e qualità del processo di donazione, in modo da incrementare il numero delle donazioni.

- **EUSTITE**

Obiettivo principale di EUSTITE è la revisione e l'armonizzazione degli standard e delle metodologie utilizzate per le ispezioni e l'accreditamento delle banche dei tessuti nei paesi dell'Unione Europea, in base ai requisiti della Direttiva 2004/23/CE, artt. 5, 6 e 7. In particolare il progetto punta a creare delle linee-guida, comuni ai paesi membri, per l'effettuazione delle verifiche ispettive e lo sviluppo di un programma modello per la formazione degli ispettori. Un altro importante obiettivo è la creazione di standard per la classificazione degli eventi e reazioni avverse associate alla qualità e sicurezza di tessuti e cellule.

- **ALLIANCE-O (Alliance for Organ Donation)**

L'obiettivo principale del progetto è stato il coordinamento delle attività di ricerca regionali e nazionali attraverso la cooperazione telematica di programmi inerenti il trapianto di organi. Nello specifico il progetto puntava a sviluppare una metodologia di ricerca in grado di migliorare il processo di donazione, la qualità e la sicurezza del prelievo e trapianto di organi, l'allocazione degli stessi e la valutazione del trapianto di organi.

In particolare, all'Italia era affidata la sicurezza e la gestione dei sistemi di qualità dei trapianti.

Il principale risultato del progetto Alliance-O è stato la stesura di un *white paper* che contiene raccomandazioni elaborate dai vari gruppi di lavoro sulle principali tappe del processo donazione-trapianto di organi, dall'espansione del *donor pool* ai criteri di allocazione, dalla sicurezza e qualità alle metodologie di valutazione degli *outcome*, fino alla ricerca fondamentale e agli aspetti etici.

La diffusione di un documento di questo tipo, frutto di un lavoro triennale delle principali organizzazioni europee per lo scambio di organi, costituisce un'utile base per la discussione futura sull'opportunità di una direttiva dell'Unione Europea in questo settore.

- **ETPOD (European Training Program on Organ Donation)**

Il progetto è finanziato dalla DG SANCO della Commissione Europea.

Lo scopo è di strutturare e validare un programma europeo di *training* sulla donazione per il personale coinvolto nel processo della donazione degli organi con l'obiettivo di contribuire a un aumento della consapevolezza nel settore della donazione degli organi, di massimizzare l'impatto sulla crescita dei tassi di donazione e di diffondere informazioni affidabili all'interno della comunità scientifica per aumentare la consapevolezza verso la donazione e per incoraggiare un'attitudine positiva verso la donazione stessa.