

Il rene creato *in vitro*. Un recente progresso della bioingegneria tessutale

Un recente articolo pubblicato in *Nature Biotechnology* descrive la possibilità di generare *in vitro* un rene istocompatibile mediante la tecnica del clonaggio. A questo punto ci chiediamo: è stato raggiunto l'obiettivo di poter disporre, in un prossimo futuro, di reni umani creati con tecniche di bioingegneria?

Credo che la risposta debba essere con cautela positiva se i dati pubblicati da Lanza et al saranno confermati da altri ricercatori. Tuttavia la principale difficoltà è quella di poter disporre di cellule staminali dell'embrione umano. In passato le cellule staminali, definite cellule progenitrici degli elementi cellulari del sangue circolante erano state individuate solo nel midollo osseo. Successivamente è stata dimostrata la loro presenza anche nei tessuti umani di soggetti adulti e pertanto una gran parte della ricerca di base è stata orientata verso la possibilità di poter utilizzare queste cellule in modo da trasformarle in cellule adulte per riparare i tessuti danneggiati. Tuttavia si è visto che le cellule staminali con un miglior potenziale orientamento verso la creazione di tessuti sono quelle embrionali. Dati della letteratura dimostrano la possibilità di ottenere tessuti clonati da cellule staminali prelevate in embrioni animali. Ovviamente ciò è stato estrapolato anche ad embrioni umani e pertanto si è aperto un grande dibattito sull'eticità di questi esperimenti e progetti di ricerca, tanto da interessare i parlamenti degli Stati più avanzati nel campo della ricerca, ma anche le diverse religioni.

Ritornando al lavoro di Lanza et al, questi ricercatori hanno ottenuto da cellule fetali bovine (isolate da un metanefro al 56° giorno di vita) le potenziali cellule renali che sono state clonate ed espanse *in vitro*. Successivamente dopo essere state caratterizzate, sono state organizzate su una membrana di policarbonato, costituendo in tal modo le unità nefroniche che sono state impiantate nell'animale donatore senza causare alcun rigetto. Le unità nefroniche costituite da glomeruli e tubuli erano in grado di produrre urine che contenevano concentrazioni adeguate di urea, creatinina, elettroliti e glucosio dimostrando in tal modo che le cellule renali costituenti il rene creato avevano capacità di filtrazione, riassorbimento e secrezione. Il peso specifico delle urine prodotte dalle unità nefroniche oscillava tra 1020 e 1040 con un pH di 8.1, analogo a quello delle urine degli erbivori. Il tessuto renale, costituito da unità nefroniche orientate in un'unica direzione, era connesso ad un raccogliatore di urine.

Un altro aspetto importante di questo lavoro era rappresentato dall'assenza del rigetto, come dimostravano i risultati dei test *in vivo* ottenuti con lo studio dell'ipersensibilità

ritardata e con il dosaggio delle citochine eseguito con la tecnica di *Elispot*. L'uso della tecnica del trapianto nucleare non induceva il rigetto del rene creato *in vitro*.

Gli aspetti positivi di questo lavoro sono principalmente due: 1) la possibilità di creare da cellule staminali embrionali con tecniche di bioingegneria una struttura complessa come il rene; 2) la possibilità di poter trapiantare il rene creato *in vitro* senza avere alcun rigetto, come avviene oggi per la cute autologa nell'ustionato con estese aree di necrosi. Pertanto due importanti punti deboli della trapiantologia moderna sarebbero risolti, quali la carenza di organi ed il rigetto acuto.

La Federazione dei Registri Renali stima che circa 2 milioni di uremici cronici sarebbero in trattamento sostitutivo (emodialisi, peritoneodialisi) nel mondo. Il trattamento sostitutivo più utilizzato è quello dell'emodialisi che è anche il più costoso. Molti uremici cronici dei paesi del terzo e quarto mondo non potendo ricevere il trattamento sostitutivo muoiono; pertanto, la stima di pazienti che potrebbe beneficiare di un trattamento sostitutivo è quasi il doppio di quella attuale, se si tiene presente che la popolazione povera nel mondo è cinque volte superiore a quella che può beneficiare di un'assistenza medica pubblica e/o privata.

È ormai noto che il miglior trattamento sostitutivo è rappresentato dal trapianto renale. Purtroppo la grave carenza di organi disponibili non permette di soddisfare le esigenze di tutti i pazienti che sono in lista d'attesa. Quindi nel mondo c'è una notevole sproporzione tra numero di reni provenienti da donatori cadaveri e viventi e numero di uremici cronici che attendono un trapianto. L'articolo di Lanza et al offre una grande speranza ai pazienti con malattie renali croniche, se i suoi risultati saranno confermati in un prossimo futuro.

Sino ad alcuni anni fa un ostacolo alla sopravvivenza del rene trapiantato era rappresentato dal rigetto acuto che oggi è stato superato con l'uso di farmaci immunosoppressori che controllano bene la risposta immunitaria dell'ospite. Pertanto il rigetto acuto si è ridotto notevolmente come frequenza, tanto da presentarsi solo nel 10% dei pazienti con trapianto renale nel primo anno. L'articolo di Lanza et al supera anche quest'aspetto perché i test immunologici escludono un rigetto acuto del rene bioingegnerizzato. Tuttavia resta ancora aperto il problema del rigetto cronico che gli autori stanno valutando. Quest'ultimo aspetto è oggi di notevole interesse perché numerosi fattori (ischemia del rene prelevato, età del donatore, ecc), oltre a quello immunologico, sono

responsabili di un'elevata incidenza di rigetto cronico, pari al 40% nei trapiantati renali. Se si supererà anche l'ostacolo del rigetto cronico immunologico, un altro aspetto della trapiantologia moderna sarà risolto.

In conclusione, restiamo in attesa di un rapido progresso nel campo della bioingegneria tessutale umana e delle biotecnologie in un immediato futuro per poter risolvere i problemi degli uremici cronici.

F.P. Schena

Bibliografia

1. Lanza RP, Chung HY, Yoo JJ, et al. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 689-96.
2. Lanza RP, Langer R, Vacanti J. *Principles of Tissue Engineering* (Academic Press, San Diego, CA, 2000).
3. Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (6 suppl 6): S44-50.
4. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy *Kidney International* 2000; 57 (suppl) 74: 39.

In brief

***In vitro* kidney generation. Recent progress in tissue bioengineering**

Many uraemic patients die throughout the world because of expensive renal replacement therapy and reduced number of renal grafts. The recent *in vitro* generation of a histocompatible renal tissue using nuclear transplantation may open new opportunities in renal transplantation and may help to solve the problem of chronic kidney shortage.