

PRODOTTI: **DISPOSITIVI MEDICI**

Sviluppo di una valvola cardiaca in tessuto animale priva di Alfa-Gal

Gaetano Burriesci, PhD
gburriesci@fondazionerimed.com

COLLABORAZIONI

- University College London (UCL), Londra, Regno Unito
- University of Alabama, Birmingham, Stati Uniti d'America

AREA TERAPEUTICA

Insufficienze d'organo

PIPELINE



BREVE DESCRIZIONE

Le valvole cardiache biologiche tipicamente cedono a causa dell'accumulo di depositi di calcio, che ne danneggiano ed infragiliscono i lembi, causandovi lacerazioni o bloccandone la corretta apertura. Per tali ragioni, già da parecchi anni il mondo accademico e l'industria biomedicale sono impegnati nella ricerca di approcci che permettano di realizzare valvole cardiache biologiche resistenti alla calcificazione. Ciò le renderebbe finalmente adatte ai pazienti più giovani, evitando loro la necessità di assunzione cronica di anticoagulanti. Tuttavia, i trattamenti anti-calcificanti sviluppati sinora non si sono dimostrati efficaci nei giovani adulti. I nostri collaboratori a UCL ed UAB hanno identificato una forma di infiammazione stimolata dal sistema immunitario responsabile

nello stimolare la calcificazione dei tessuti biologici utilizzati nelle valvole cardiache. Questa infiammazione è tipica degli esseri umani, perché una parte del nostro sistema immunitario reagisce ad una sostanza, chiamata Gal, non prodotta nell'uomo, ma sviluppata nei mammiferi da cui viene estratto il tessuto utilizzato nelle valvole biologiche. Per bloccare questa infiammazione immunitaria, sono stati generati maiali geneticamente modificati, inibendo la produzione di Gal. Adesso, stiamo utilizzando il pericardio estratto da questa nuova classe di animali per sviluppare una valvola cardiaca biologica resistente alla calcificazione, che possa essere utilizzata su una popolazione più ampia, migliorando la qualità della vita dei soggetti che la ricevono.

IMPATTO

Ogni anno vengono eseguite nel mondo circa 300 000 sostituzioni di valvole cardiache. Le tipologie di protesi disponibili si distinguono in due categorie principali, le valvole meccaniche, che richiedono una terapia anticoagulante cronica, e le valvole biologiche. Quest'ultime utilizzano lembi biologici normalmente estratti dalle valvole cardiache umane o suine, o realizzate utilizzando pericardio animale. Le valvole cardiache biologiche sono preferibili nei pazienti più anziani (> 65 anni), dove risultano più durevoli.

Al contrario, i soggetti più giovani ricevono solitamente valvole cardiache meccaniche, in quanto le valvole cardiache biologiche vi cederebbero rapidamente per via di meccanismi legati all'età. In particolare, nella totalità dei pazienti di età inferiore ai 35 anni, viene riportato un livello critico di deterioramento strutturale entro 5 anni dall'impianto. Questo progetto offrirebbe valvole cardiache biologiche durevoli anche ai pazienti più giovani, migliorando la qualità del trattamento ed eliminando la necessità di sottoporli a terapie anticoagulanti permanenti.

Ciò consentirebbe di estendere l'accesso a questa cura più rispettosa della fisiologia umana ad un numero più vasto di individui.

RISULTATI RAGGIUNTI NEL 2019

Sono stati realizzati prototipi di valvole utilizzando pericardio standard e pericardio transgenico (con inibizione dell' $\alpha 1,3$ -galattosiltransferasi) mediante un approccio di fabbricazione sviluppato dal nostro gruppo.

I prototipi sono stati testati *in vitro* per verificarne le prestazio-

ni idrodinamiche e la stima di vita utile. 6 valvole per Gruppo sono state utilizzate in impianti di sostituzione della valvola mitrale su ovino, e lasciate per 90 giorni.

Non si è verificato nessun caso di mortalità attribuibile a malfunzionamenti valvolari, e tutti i dispositivi si sono dimostrati funzionali per l'intera durata dei test. L'analisi istologica degli espianti è in fase di esecuzione

OBIETTIVI PER IL 2020

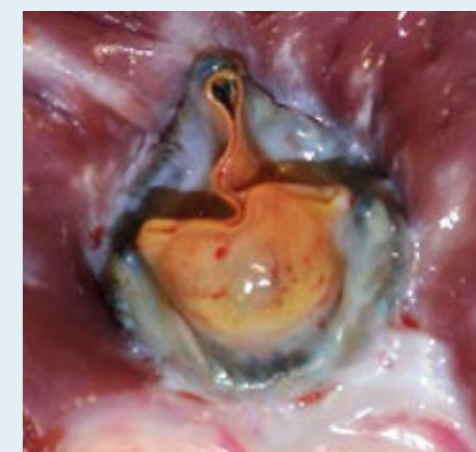
Si esaminerà in futuro la possibilità di utilizzare tessuti di altre specie animali geneticamente modificate, come il pericardio bovino, che offre un'esperienza clinica ben più estesa rispetto quello suino. Si verificherà inoltre la possibilità di passare alla fase preclinica con i dispositivi precedentemente sviluppati.

CONFERENZE

Rahmani B., McGregor C., Byrne G., Burriesci G. (2019) A Durable Porcine Pericardial Surgical Bioprosthetic Heart Valve: a Proof of Concept. Journal of Cardiovascular Translational Research, 12(4):331-337. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09868-3>.



Prototipo della valvola realizzata in pericardio suino transgenico



Prototipo della valvola dopo 90 giorni di impianto in posizione mitrale su modello ovino