

ALFA-1 ANTI-TRIPSINA PER RIDURRE LE COMPLICAZIONI POST-TRAPIANTO POLMONARE: UN PROMETTENTE STUDIO NEL MODELLO SUINO

a cura della Redazione

Commento a: Mariscal A, Tikkanen J, Calderone L, Hough O, Chen M, Martinu T, Juvet S, Cypel M, Liu M, Keshavjee S. Alpha-1-antitrypsin safely promotes rapid recovery of pigs after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2023 Mar 31;S1600-6135(23)00370-2. doi: 10.1016/j.ajt.2023.03.021. Epub ahead of print. PMID: 37004914.

Il trapianto di polmone rimane l'unico trattamento definitivo per diversi pazienti con malattia polmonare terminale dovuta a gravi disturbi ostruttivi, fibrotici, vascolari o di altra tipologia (1). Tuttavia, una delle principali cause di mortalità post-intervento rimane la disfunzione primaria del trapianto (PGD, all'inglese *Primary Graft Dysfunction*), uno spettro di problematiche polmonari che vanno da lievi a gravi a seconda del livello di ipossiemia e del danno polmonare post-trapianto presente. La PGD si manifesta come una sindrome da distress respiratorio acuto ed è caratterizzata da infiltrazioni polmonari aspecifiche, visibili attraverso i reperti radiografici, e ipossiemia. Attualmente non esiste una terapia clinica efficace per prevenire o trattare la PGD.

Secondo alcune evidenze precliniche emerse negli ultimi anni, la terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina (AAT) potrebbe risultare una terapia efficace e sicura per il trattamento delle complicazioni post-trapianto polmonare. Attraverso le sue proprietà antinfiammatorie, già testate nel trattamento di enfisema nei pazienti con deficit di AAT (DAAT), AAT potrebbe attenuare il danno da ischemia-riperfusion, favorendo il decorso post-trapianto. In uno studio su modelli cellulari *in vitro*, AAT ha inibito la mortalità cellulare e il rilascio di citochine infiammatorie in maniera dose-dipendente e, in modelli murini di lesione polmonare indotta da ischemia-riperfusion, ha migliorato l'ossigenazione, la meccanica polmonare e ridotto l'edema (2). Queste evidenze sono state inoltre validate in un modello *in vivo* a maggiore complessità, ossia nei suini, che – in quanto animali di grandi dimensioni – potrebbero meglio riprodurre i risultati di possibili studi clinici a riguardo. Nel contesto del modello suino, la somministrazione di AAT umano ha migliorato la funzione polmonare immediata post-trapianto e il trattamento di polmoni di suini donatori, conservati per 24 ore con AAT durante la perfusione polmonare *ex vivo*, ha determinato un miglioramento mantenimento della funzione fisiologica, una riduzione dell'edema polmonare e dell'infiammazione e una diminuzione della morte cellulare (3,4).

Lo studio oggetto di questo commento mirava a valutare il recupero post-trapianto polmonare nel modello suino a seguito dell'infusione di AAT. A questo scopo, gli autori di questo studio avevano già precedentemente ottimizzato il protocollo chirurgico nel modello suino, al fine di replicare al meglio il contesto clinico umano – procedura poi pubblicata nel 2018 sulla rivista *Nature Protocols* (5). Lo studio si è svolto in cieco e 12 suini sono stati randomizzati per metà al gruppo di controllo e, per l'altra metà, al gruppo trattato. Prima della ri-perfusione, il gruppo trattato ha ricevuto per via endovenosa 500 mg/kg di AAT umano, ripetendo questa dose una volta al giorno per tre giorni, al fine di mantenere i livelli sistemici di AAT nell'intervallo terapeutico target stabilito. Gli animali di controllo hanno ricevuto un volume equivalente di soluzione fisiologica. La somministrazione di AAT ha comportato un recupero significativamente più rapido dopo il trapianto, raggiungendo prima dei controlli l'indipendenza dalla supplementazione di ossigeno (trattati 21+9

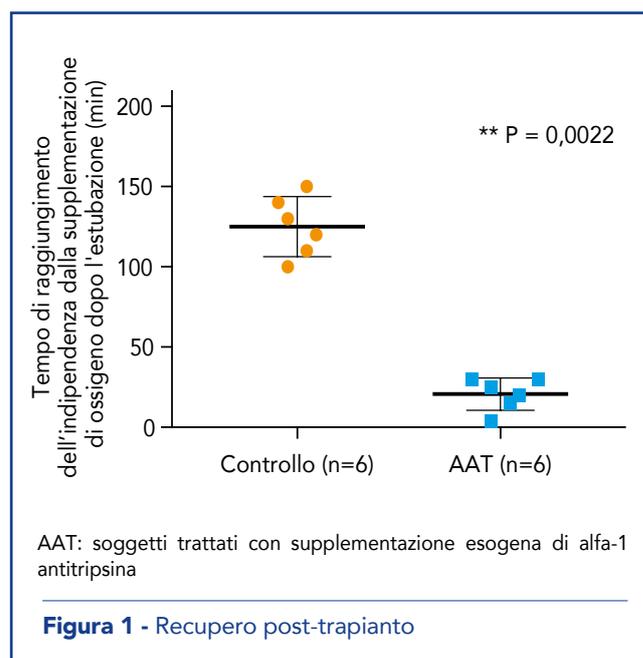


Figura 1 - Recupero post-trapianto



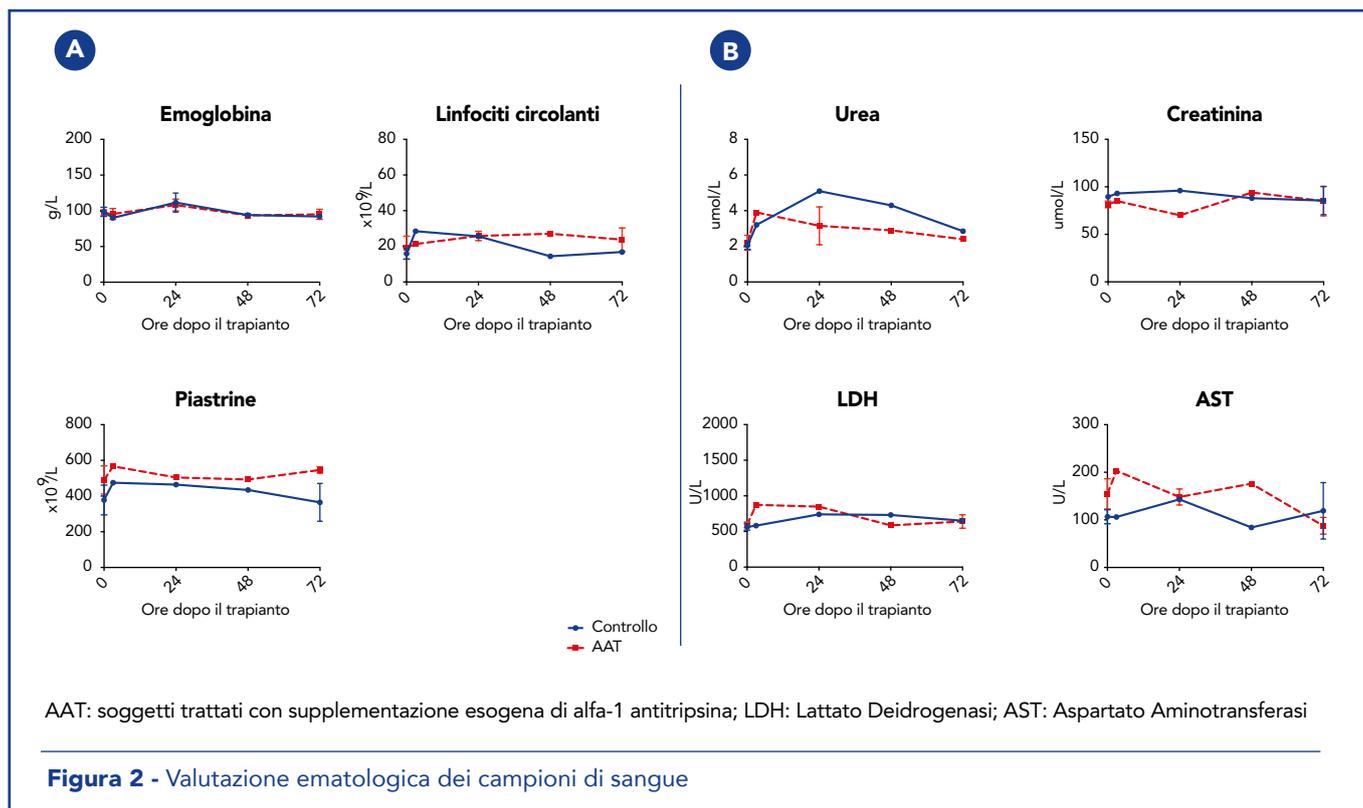


Figura 2 - Valutazione ematologica dei campioni di sangue

min vs. controlli 125+25 min; $p=0,022$) (Figura 1). Tutti i suini trattati erano in grado di deambulare già a tre ore dalla procedura di estubazione, a differenza dei controlli non trattati. Inoltre, dosi elevate di AAT non hanno mostrato effetti collaterali ematologici, biochimici, renali o epatici nei suini trattati, come rivelato dalle misurazioni di parametri biochimici plasmatici quali emoglobina, linfociti circolanti, piastrine, creatinina, urea, lattato deidrogenasi e transaminasi (Figura 2). I livelli di emoglobina e linfociti circolanti sono risultati simili tra i due gruppi, mentre la conta piastrinica è risultata significativamente più elevata nel gruppo AAT, ma entro l'intervallo di normalità. La valutazione della funzione renale, espressa dai livelli di creatinina e urea, ed epatica, espressa dai livelli di lattato deidrogenasi (LDH), aspartato transaminasi (AST) e alanina transaminasi (ALT), è risultata entro i

range di normalità e simile tra i due gruppi. Infine, tutti i suini hanno mostrato attività e appetito normali dopo le prime 12 ore post-trapianto e per tutto il periodo di tre giorni.

Questi risultati suggeriscono che la somministrazione di AAT al ricevente prima della riperfusione potrebbe essere una procedura sicura, ben tollerata ed efficace per favorire un recupero post-operatorio più rapido nei pazienti che ricevono trapianto polmonare. Inoltre, il raggiungimento di una rapida indipendenza dalla supplementazione di ossigeno supplementare è un risultato clinico altamente auspicabile, che indica che l'infusione di AAT potrebbe potenzialmente ridurre la durata della degenza nell'unità di terapia intensiva. Questo studio pone dunque importanti basi per la progettazione di uno studio clinico nel contesto umano.

Bibliografia

1. Avtaar Singh SS, Das De S, Al-Adhami A, Singh R, Hopkins PM, Curry PA. Primary graft dysfunction following lung transplantation: From pathogenesis to future frontiers. *World J Transplant.* 18 marzo 2023;13(3):58–85.
2. Gao W, Zhao J, Kim H, Xu S, Chen M, Bai X, et al. α 1-Antitrypsin inhibits ischemia reperfusion-induced lung injury by reducing inflammatory response and cell death. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* marzo 2014;33(3):309–15.
3. Iskender I, Sakamoto J, Nakajima D, Lin H, Chen M, Kim H, et al. Human α 1-antitrypsin improves early post-transplant lung function: Pre-clinical studies in a pig lung transplant model. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* luglio 2016;35(7):913–21.
4. Lin H, Chen M, Tian F, Tikkanen J, Ding L, Andrew Cheung HY, et al. α 1-Anti-trypsin improves function of porcine donor lungs during ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* maggio 2018;37(5):656–66.
5. Mariscal A, Caldarone L, Tikkanen J, Nakajima D, Chen M, Yeung J, et al. Pig lung transplant survival model. *Nat Protoc.* agosto 2018;13(8):1814–28.

