



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“METODI PER LA RISOLUZIONE DI PATOLOGIE POLMONARI:  
IL TRAPIANTO DI POLMONE”**

**Relatore: Prof. Gianfranco Santovito**

**Laureanda: Stella Barnes**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**Data di laurea 22 settembre 2022**

## Indice

Introduzione.....	pag. 4
1. ANATOMIA DELL' APPARATO RESPIRATORIO.....	pag. 5
1.1 Vie aeree.....	pag. 6
1.1.1 Bocca, cavità nasali, faringe e laringe.....	pag. 6
1.1.2 Trachea.....	pag. 6
1.1.3 Albero bronchiale .....	pag. 7
1.1.4 Alveoli.....	pag. 8
1.1.5 Polmoni.....	pag. 9
1.2 Irrorazione polmonare.....	pag. 10
1.3 Scheletro toracico e muscolatura respiratoria.....	pag. 11
2. FISILOGIA DEL RESPIRO .....	pag. 13
2.1 L'aria: miscela comprimibile di gas.....	pag. 13
2.1.1 Leggi dei gas.....	pag. 14
2.1.2 Volumi e capacità polmonari.....	pag. 14
2.2 La ventilazione.....	pag. 15
2.2.1 Ventilazione polmonare.....	pag. 15
2.2.2 Ventilazione alveolare.....	pag. 16
2.2.3 Ruolo della muscolatura respiratoria.....	pag. 16
2.2.4 Movimento dell'aria nelle vie aeree.....	pag. 17
2.3 Compliance, elastanza e resistenza .....	pag. 18
2.3.1 Compliance.....	pag. 18
2.3.2 Elastanza.....	pag. 19
2.3.3 Resistenza delle vie aeree.....	pag. 19
2.4 Scambio gassoso polmonare.....	pag. 20
2.4.1 Trasporto dell'ossigeno $O_2$ .....	pag. 21
2.4.2 Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina $HbO_2$ .....	pag. 22
2.4.3 Trasporto dell'anidride carbonica $CO_2$ .....	pag. 23
2.4.4 Rimozione della $CO_2$ a livello dei polmoni.....	pag. 24
3. PATOLOGIE POLMONARI.....	pag. 25
3.1 BPCO: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.....	pag. 25
3.1.1 Epidemiologia.....	pag. 27
3.1.2 Diagnosi.....	pag. 29
3.1.3 Trattamento BPCO.....	pag. 30

3.2 IPF: Fibrosi Polmonare Idiopatica.....	pag. 32
3.2.1 Epidemiologia.....	pag. 33
3.2.2 Diagnosi.....	pag. 34
3.1.3 Trattamento IPF.....	pag. 35
4. RISOLUZIONE DI PATOLOGIE POLMONARI.....	pag. 37
4.1 Il trapianto di polmone da donatore.....	pag. 37
4.1.1 Indicazioni.....	pag. 37
4.1.2 Donatori di polmone.....	pag. 37
4.1.3 Allocazione degli organi.....	pag. 38
4.1.4 Il trapianto.....	pag. 39
4.1.5 Complicazioni nel trapianto di polmone.....	pag. 41
4.2 Il trapianto di polmone bioartificiale.....	pag. 43
4.2.1 Ruolo della ECM nel polmone.....	pag. 43
4.2.2 Lo scaffold: decellularizzazione della ECM.....	pag. 44
4.2.3 Ricellularizzazione: vie aeree e rete vascolare.....	pag. 46
4.2.4 Bioreattore e coltura ex vivo.....	pag. 48
4.2.5 Trapianto di polmone bioartificiale.....	pag. 50
Conclusioni.....	pag. 51
Bibliografia.....	pag. 52

## Introduzione

Questo elaborato nasce al fine di analizzare alcune patologie respiratorie e discutere una possibile soluzione: il trapianto di polmone. Malattie croniche come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) possono provocare un'insufficienza respiratoria progressiva. La BPCO è una patologia polmonare progressiva, invalidante, ed è caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree. È molto diffusa, infatti secondo l'American Lung Association è la terza causa di morte nel mondo e affligge più di 12,5 milioni di persone negli Stati Uniti. La IPF è una patologia in cui la cicatrizzazione e l'irrigidimento del tessuto polmonare impediscono ai polmoni di funzionare correttamente. Secondo l'American Lung Association, ogni anno vengono diagnosticati circa 50.000 nuovi casi di IPF.

Il trapianto di polmone può aumentare l'aspettativa di vita, ma presenta alcune complicanze. I problemi più frequenti, oltre alla complessità dell'intervento chirurgico, sono: la carenza di donatori (non si riesce a far fronte alla grande richiesta di organi), il rischio di infezioni, la possibilità di rigetto, il costo della terapia antirigetto. Un'altra proposta per la risoluzione di queste patologie croniche, più recente, è il trapianto di polmone bioartificiale ottenuto attraverso la ricellularizzazione su scaffold polmonari di matrice extracellulare nativa. Ciò è possibile grazie ai recenti progressi dell'ingegneria tissutale e dell'ingegneria degli organi che hanno fornito un solido punto di partenza per la rigenerazione di tessuti e organi interi.

In questo elaborato verranno discusse le problematiche legate alle patologie croniche invalidanti, i vantaggi e gli svantaggi del trapianto di polmone proveniente da donatore e le nuove frontiere possibili grazie all'avvento della medicina rigenerativa che mira a rigenerare completamente il tessuto polmonare danneggiato.

# 1. ANATOMIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

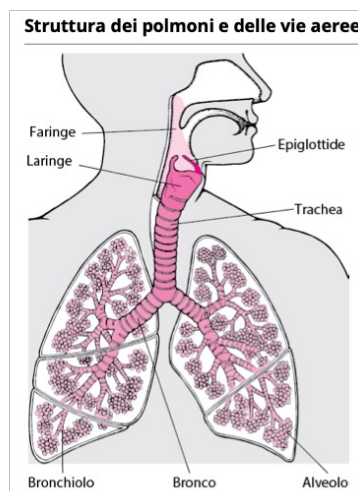
Ogni cellula del nostro corpo ha bisogno di ossigeno per vivere. L'aria che respiriamo contiene ossigeno e altri gas. Il compito principale del sistema respiratorio è quello di portare aria fresca nel nostro corpo rimuovendo i gas di scarico. Lo scambio dei gas tra ambiente esterno e cellule dell'organismo è detto respirazione esterna. La respirazione esterna non va confusa con la respirazione cellulare ovvero le reazioni intracellulari dell'ossigeno con molecole organiche per produrre anidride carbonica, acqua ed energia sotto forma di ATP.

La respirazione esterna può essere suddivisa in quattro processi integrati:

1. Lo scambio di aria tra atmosfera e polmoni. Questo processo è chiamato ventilazione. L'inspirazione (inalazione) è l'ingresso dell'aria nei polmoni. L'espirazione (esalazione) è l'uscita di aria dai polmoni. I meccanismi attraverso i quali avviene la ventilazione costituiscono la meccanica respiratoria (detta anche meccanica ventilatoria).
2. Lo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra polmoni e sangue.
3. Il trasporto di ossigeno e anidride carbonica nel sangue.
4. Lo scambio dei gas tra sangue e cellule.

Insieme ai compiti primari dei polmoni (ventilazione alveolare e scambio gassoso polmonare), vengono assolte altre importanti funzioni quali: umidificazione, riscaldamento e pulizia dell'aria inspirata, protezione nei confronti di infezioni e metabolismo.

L'apparato respiratorio è costituito da due componenti separate: una pompa muscolare e una superficie di scambio sottile e umida. Nell'uomo, la pompa è costituita dalla struttura muscoloscheletrica del torace, mentre i polmoni sono formati dall'epitelio di scambio e dai vasi sanguigni associati. In figura 1.1 viene mostrata la struttura dei polmoni e delle vie aeree. [1]



**Figura 1.1:** Struttura dei polmoni e delle vie aeree.

## 1.1 Vie aeree

Topograficamente si distinguono vie aeree superiori ed inferiori.

- vie aeree superiori: bocca, cavità nasali, faringe, laringe;
- vie aeree inferiori: trachea, sistema bronchiale, polmoni.

Funzionalmente si distinguono:

- sezioni addette alla conduzione aerea: cavità nasali, laringe, trachea, bronchi principali, lobari, segmentali, interlobulari, lobulari, intralobulari, terminali;
- segmenti deputati agli scambi gassosi: bronchioli respiratori, alveoli. [2]

### 1.1.1 Bocca, cavità nasali, faringe e laringe

Il percorso dell'aria ha inizio dalle cavità nasali e termina negli alveoli.

Il naso è l'ingresso prediletto per l'aria esterna nel sistema respiratorio. I peli che rivestono la parete del naso fanno parte del sistema di purificazione dell'aria. L'aria può entrare anche attraverso la bocca, soprattutto quando le cavità nasali sono ostruite (per esempio da un raffreddore) o durante un intenso esercizio fisico. [3]

L'aria poi passa alla faringe, che costituisce la via di passaggio comune per cibo, liquidi e aria. Dopo aver attraversato la faringe l'aria passa alla laringe, dove sono presenti le corde vocali, bande di tessuto connettivo che vibrano e si tendono per generare suoni al passaggio dell'aria. L'ingresso dell'aria nella laringe è possibile grazie ad un piccolo frammento di tessuto (epiglottide), che si chiude automaticamente durante la deglutizione, evitando in questo modo che cibo o bevande passino nelle vie aeree. Il passaggio successivo è dalla laringe alla trachea.

### 1.1.2 Trachea

La trachea ha una lunghezza di circa 10-12 cm ed un diametro di 1,8-2 cm. È formata da uno scheletro costituito da 16-20 anelli cartilaginei incompleti sovrapposti.

La parete della trachea è costituita, procedendo dall'esterno all'interno, dai seguenti strati:

- tonaca fibrosa;
- tonaca sottomucosa;
- tonaca mucosa.

La tonaca fibrosa, formata da tessuto connettivo denso ricco di fibre elastiche, inguaina gli anelli cartilaginei. Forma i legamenti interanulari negli intervalli tra gli anelli.

La tonaca sottomucosa è formata da connettivo lasso e contiene ghiandole tracheali e bronchiali. Grazie ai semianelli cartilaginei, il lume tracheale rimane pervio.

La tonaca mucosa è costituita dall'epitelio di rivestimento e dalla tonaca propria. L'epitelio di rivestimento è dotato di ciglia vibratili, il cui movimento è diretto verso l'alto in modo da veicolare particelle di polvere e microrganismi verso la laringe. Questo meccanismo difensivo viene definito "clearance" mucociliare. Sono inoltre presenti cellule a canestro che producono muco. La tonaca propria è ricca di fibre elastiche e può contenere accumuli di linfociti. [2]

### **1.1.3 Albero bronchiale**

L'albero tracheo-bronchiale si può suddividere in generazioni successive, in ognuna delle quali il numero delle vie aeree, mediamente, raddoppia:

- Trachea: generazione 0;
- Bronchi principali, lobari e segmentali: generazione 1-4;
- Piccoli bronchi: generazione 5-11;
- Bronchioli: generazione 12-16;
- Bronchioli respiratori: generazione 17-19.

La trachea si suddivide in due bronchi principali (o primari): destro e sinistro. Sia i bronchi principali che la trachea sono provvisti di anelli cartilaginei ad U.

Dai bronchi principali originano i bronchi lobari (o secondari) del diametro di circa 0,9 cm. Sono, rispettivamente, tre a destra e due a sinistra.

Dai bronchi lobari originano i bronchi segmentali (o terziari). Si suddividono inizialmente in 6-12 bronchi medi del diametro di circa 2 mm.

Seguono poi i piccoli bronchi nei quali il diametro si riduce fino a 1mm. Nei medi e piccoli bronchi sono presenti strutture cartilaginee di forma irregolare.

I bronchioli originano dai piccoli bronchi. Le strutture cartilaginee sono quasi del tutto assenti, mentre la muscolatura liscia è ben sviluppata. I bronchioli terminali rappresentano la porzione finale dei bronchioli, il termine dell'albero bronchiale. Il loro diametro è di circa 0,3-0,4 mm.

Le prime sedici generazioni bronchiali, dunque quelle che partono dalla bocca e arrivano ai bronchioli terminali, sprovviste di alveoli, rappresentano lo “spazio morto anatomico”. Nello spazio morto anatomico non avviene la diffusione dell'O<sub>2</sub> e della CO<sub>2</sub> fra aria e sangue: l'unica funzione è quella di conduzione, cioè di portare l'aria agli alveoli.

L'ultima divisione è costituita dai bronchioli respiratori. Il loro diametro medio è di circa 0,4 mm. Essi hanno la funzione di zona di passaggio all'albero bronchiale respiratorio. I bronchioli respiratori, infatti, sono così detti per la comparsa sulla loro parete di alveoli polmonari, che danno origine ai dotti alveolari, i quali si risolvono nei sacchi alveolari. L'insieme bronchiolo respiratorio-alveolo è definito acino. A tale livello la componente cartilaginea si riduce progressivamente e lascia il posto a fibre elastiche e muscolari lisce che hanno la capacità di modificare e controllare il diametro dei bronchioli respiratori. Bronchioli e dotti alveolari, essendo privi di scheletro cartilagineo, tendono a collassare sotto compressione. La tendenza a collassare è tuttavia controbilanciata, in parte, dalla trazione esercitata sulle loro pareti dalle fibre elastiche, collocate a livello dei setti alveolari. [2][4]

#### **1.1.4 Alveoli**

Gli alveoli costituiscono la maggior parte del tessuto polmonare. La funzione primaria degli alveoli è lo scambio di gas tra l'aria (contenuta al loro interno) ed il sangue. Essi sono piccole camere d'aria di forma esagonale o sferica, che possono raggiungere un diametro medio di 250-300 µm in fase di massima insufflazione. Il numero totale degli alveoli per ciascun polmone viene stimato, in media, attorno ai 300 milioni, ma può variare a seconda delle dimensioni polmonari. La superficie di scambio alveolare è compresa tra 70 e 140 m<sup>2</sup>, in relazione a sesso, altezza, età ed allenamento fisico. [2]

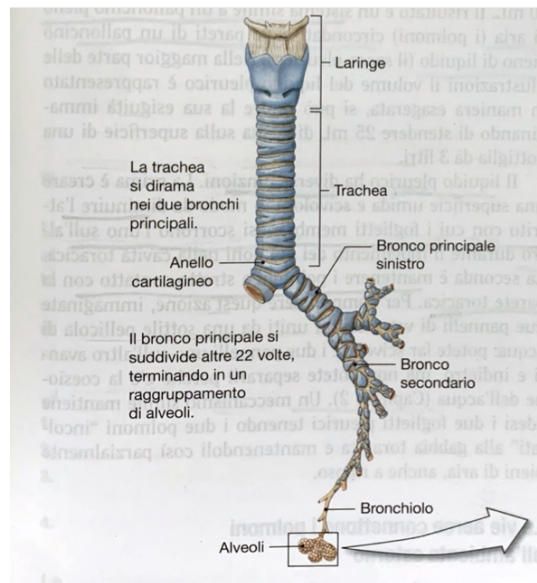
La superficie interna degli alveoli è ricoperta da un epitelio semplice caratterizzato da due diversi tipi di cellule: le cellule alveolari di tipo I e le cellule alveolari di tipo II.

Le cellule alveolari di tipo I si presentano di forma appiattita ed allungata (spessore di circa 0,2 µm) e costituiscono la parte principale del rivestimento alveolare occupando circa il 95% della superficie alveolare totale. Queste cellule poggiano su una sottile membrana basale che li separa dai capillari respiratori. Inoltre, sono così sottili che i gas possono diffondere rapidamente attraverso di esse.

Le cellule alveolari di tipo II si presentano globose per la presenza di un grande nucleo rotondeggiante e sono responsabili della sintetizzazione e della secrezione del surfactante. Questa sostanza chimica permette sia il mantenimento di un'ottimale tensione superficiale sia di evitare il collasso degli alveoli durante la fase espiratoria. [4]



In figura 1.2 si può vedere la parte sinistra dell'albero bronchiale; dunque, la trachea e le sue diramazioni che infine si risolvono negli alveoli.



**Figura 1.2:** Albero bronchiale.

### 1.1.5 Polmoni

I polmoni sono organi pari, situati nella cavità toracica, ai lati del mediastino, all'interno delle cavità pleuriche. Le dimensioni tipiche di un polmone sono: altezza di circa 25 cm, diametro antero-posteriore di circa 16 cm e diametro trasverso di circa 10 cm a destra e circa 7 cm a sinistra. Nell'adulto, il peso medio del polmone destro è di circa 600 grammi mentre il sinistro raggiunge circa i 500 grammi. Il polmone sinistro è leggermente più piccolo rispetto a quello destro perché condivide lo spazio sinistro del torace con il cuore. Questi organi a forma di cono irregolare occupano quasi completamente la cavità toracica e hanno la base appoggiata sul muscolo diaframma. [4]

Ciascun polmone si trova all'interno di un sacco pleurico, formato da due foglietti pleurici: uno riveste l'interno della cavità toracica e l'altro la superficie esterna del polmone. Ciascuna membrana pleurica, o pleura, è costituita da diversi strati di tessuto connettivo elastico e da numerosi capillari. I due foglietti vengono tenuti insieme da un sottilissimo strato di liquido pleurico.

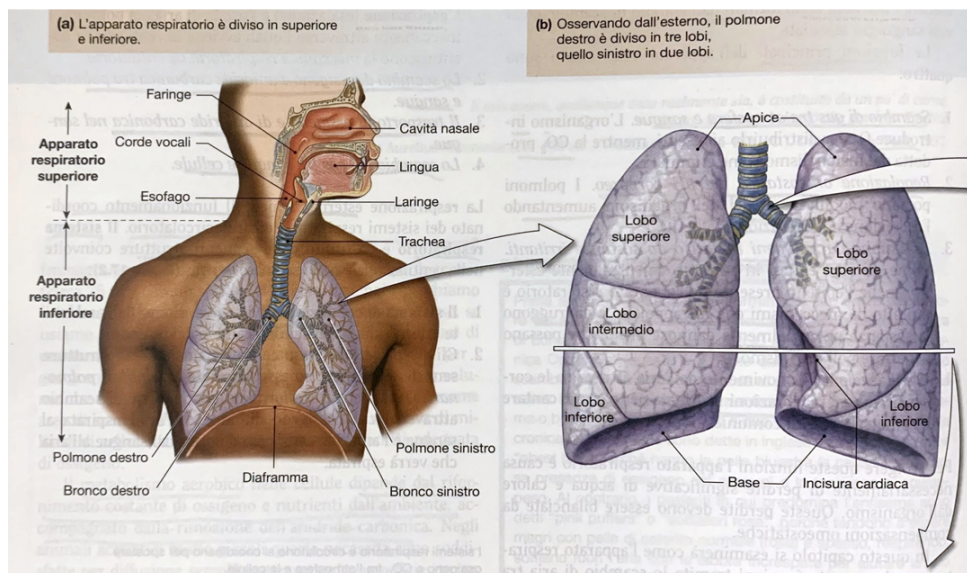
Le funzioni del liquido pleurico sono:

1. Creare una superficie umida e scivolosa in modo da diminuire l'attrito con cui i foglietti pleurici scorrono l'uno rispetto all'altro durante il movimento dei polmoni.

- Mantenere i polmoni a stretto contatto con la parete toracica al fine di mantenerli parzialmente pieni d'aria anche a riposo. [1]

Ogni polmone presenta sulla propria superficie profondi solchi o scissure che suddividono il polmone in lobi. Il polmone destro presenta sulla sua superficie due scissure che ne determinano la suddivisione in tre lobi: superiore, intermedio ed inferiore. Il polmone sinistro presenta sulla sua superficie una sola scissura che ne determina la suddivisione in due lobi: superiore ed inferiore.

Oltre alla suddivisione determinata dalle scissure polmonari in lobi, ciascun polmone può essere ulteriormente suddiviso in aree: i lobi e i segmenti o zone. Il polmone destro viene raggiunto dal breve e largo bronco destro, mentre il polmone sinistro viene raggiunto dal più lungo e stretto bronco sinistro. [4]



**Figura 1.3:** Apparato respiratorio: (a) vie aeree superiori e inferiori; (b) suddivisione dei polmoni in lobi.

In figura 1.3 (a) è presentata la suddivisione topografica di vie aeree superiori ed inferiori, in figura 1.3 (b) la suddivisione del polmone destro in tre lobi e del polmone sinistro in due lobi.

## 1.2 Irrorazione polmonare

Nella circolazione polmonare, chiamata anche circolazione cuore-polmoni o piccola circolazione, il compito di arterie e vene è invertito rispetto alla grande circolazione: qui le arterie trasportano il sangue carico di anidride carbonica e le vene polmonari trasportano il sangue carico di ossigeno. Nella grande circolazione questi compiti sono invertiti.

Il nostro organismo ha due arterie polmonari: l'arteria polmonare destra, più lunga e più grande, e l'arteria polmonare sinistra, meno grande e più corta. Le due arterie entrano nei polmoni, dove si ramificano seguendo la struttura dei bronchi fino a raggiungere gli alveoli polmonari, a livello dei quali avviene l'ossigenazione del sangue. La funzione delle arterie polmonari è trasportare ai polmoni il sangue ricco di anidride carbonica e di prodotti di scarto che proviene dalla circolazione periferica. Le vene polmonari sono i vasi sanguigni che collegano i polmoni all'atrio sinistro del cuore e che trasportano il sangue ossigenato che dal cuore verrà in seguito pompato nel resto dell'organismo. Da ognuno dei due polmoni derivano due vene polmonari: da quello di sinistra, che ha due lobi, ne origina una per lobo. Da quello di destra, che ha tre lobi, ne origina una dal lobo inferiore e una in comune dagli altri due lobi, quello medio e quello superiore. La funzione delle vene polmonari è trasportare il sangue ripulito e ossigenato dai polmoni all'atrio sinistro del cuore, da cui in seguito viene pompato nel resto dell'organismo. Lo scambio gassoso avviene a livello dei capillari.

[5]

### **1.3 Scheletro toracico e muscolatura respiratoria**

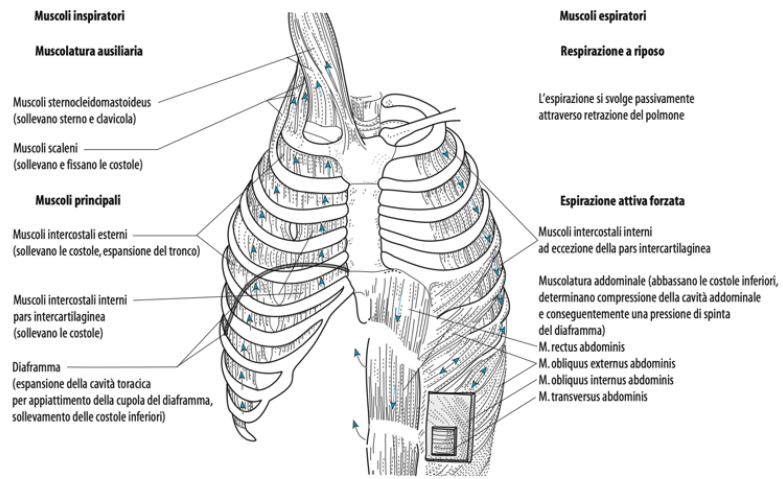
Il torace è delimitato dalle ossa della colonna vertebrale, dalle costole e dai muscoli associati ad esse. L'insieme di muscoli e ossa è chiamato gabbia o cassa toracica. Per contrazione dei muscoli intercostali esterni, le costole vengono innalzate durante l'inspirazione, permettendo al torace di espandersi.

Si distingue una muscolatura principale ed una accessoria. La muscolatura principale comprende il diaframma e i muscoli intercostali, quella accessoria comprende i muscoli della parete addominale, l'ereettore spinale, gli scaleni, gli sternocleidomastoidei ed i serrati.

Il diaframma è il più importante muscolo respiratorio. Muscolo scheletrico a forma di cupola, è fissato a sterno, costole e colonna vertebrale lombare: divide il torace dalla cavità addominale. La sua contrazione determina l'abbassamento della cupola pleurica e l'aumento dello spazio toracico in lunghezza. L'aumento di volume così ottenuto rappresenta circa 2/3 del volume respiratorio a riposo.

[2]

In figura 1.4 sono rappresentate la muscolatura respiratoria principale ed ausiliaria.



**Figura 1.4:** Muscolatura respiratoria principale e ausiliaria.

## 2. FISIOLOGIA DEL RESPIRO

La respirazione rappresenta una funzione vitale di tutti gli organismi viventi. In fisiologia è importante distinguere la respirazione cellulare e la respirazione esterna o polmonare.

La respirazione cellulare si riferisce alle reazioni intracellulari che vedono interagire l'ossigeno con varie molecole organiche per produrre anidride carbonica, acqua ed energia sotto forma di ATP. Invece, la respirazione esterna è lo scambio dei gas tra ambiente esterno e cellule dell'organismo. Nell'uomo, in particolare, si distinguono tre eventi diversi:

1. Ventilazione polmonare tra gli alveoli e l'atmosfera;
2. Scambi gassosi tra gli alveoli e i capillari sanguigni;
3. Trasporto di ossigeno e anidride carbonica tra il sangue e le cellule.

È importante sottolineare la differenza tra respirazione e ventilazione: la respirazione è lo scambio dei gas all'interno di determinati compartimenti (cellulari, alveolari, ecc...), mentre la ventilazione rappresenta lo scambio di aria tra atmosfera e alveoli ed avviene solamente all'interno del polmone.

La respirazione consta di due atti: inspirazione ed espirazione. Nell'inspirazione si verifica un aumento di capacità della gabbia toracica che porta come conseguenza l'aumento di capacità polmonare, che segue passivamente i movimenti toracici. Nell'espirazione si assiste al fenomeno opposto. L'inspirazione è un processo attivo, nel quale entrano in gioco il diaframma, i muscoli intercostali esterni e i sollevatori delle costole. L'espirazione è, di norma, un processo passivo, mentre per l'espirazione forzata è necessario l'intervento dei muscoli respiratori. [6]

### 2.1 L'aria: miscela comprimibile di gas

L'aria è costituita da una miscela di gas, quindi obbedisce alle leggi dei gas. Il flusso d'aria nella ventilazione è simile al flusso del sangue nel sistema cardiocircolatorio: la differenza principale è che il sangue è un liquido incomprimibile, mentre l'aria è una miscela di gas comprimibile.

L'aria inspirata consiste principalmente di azoto  $N_2$  (78%) e ossigeno  $O_2$  (21%). Solo circa lo 0,04% dell'aria inspirata è anidride carbonica  $CO_2$ . Il resto è rappresentato da gas quali argo ed elio. L'aria espirata invece contiene il 17% di ossigeno ( $O_2$ ) e il 4% di anidride carbonica ( $CO_2$ ).

Spesso, i fisiologi della respirazione si riferiscono alle pressioni parziali dei gas nel plasma per indicare la loro concentrazione dato che, nell'atmosfera, le singole frazioni dei gas rimangono invariate fino ad un'altezza di 100 km.

### 2.1.1 Leggi dei gas

Le leggi di seguito elencate forniscono le basi degli scambi di aria fra ambiente esterno ed alveoli.

#### Equazione dei gas ideali

Un gas ideale obbedisce alla legge:  $PV = nRT$ . Dove P è la pressione, V è il volume, n sono le moli di gas, T è la temperatura assoluta e R è la costante universale dei gas,  $R=8,3145 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$ .

Nell'uomo assumiamo che il numero di moli e la temperatura siano costanti.

#### Legge di Boyle

La legge di Boyle afferma che se si riduce il volume di un gas, la pressione aumenta. Se il volume aumenta, la pressione diminuisce. L'equazione che esprime la legge di Boyle è:  $P_1V_1 = P_2V_2$ .

Nel sistema respiratorio, i cambiamenti di volume della cavità toracica durante la ventilazione generano gradienti di pressione che determinano il flusso d'aria. Quando il volume del torace aumenta, diminuisce la pressione intratoracica e l'aria fluisce nell'apparato respiratorio. Quando la cavità toracica diminuisce di volume, aumenta la pressione e l'aria esce dai polmoni. Questo movimento dell'aria viene chiamato flusso di massa perché si muove l'intera miscela dei gas.

#### Legge di Dalton

La legge di Dalton afferma che la pressione totale esercitata da una miscela di gas corrisponde alla somma delle pressioni esercitate dai singoli gas che la compongono. La pressione di un singolo gas in una miscela è chiamata pressione parziale del gas  $P_{\text{gas}}$ . La pressione di un singolo gas è determinata soltanto dalla sua abbondanza nella miscela ed è indipendente da dimensioni della molecola o dalla massa del gas.

*Pressione parziale di un gas =  $P_{\text{atm}} \times \% \text{ del gas nell'atmosfera}$ .*

A livello del mare la pressione atmosferica normale è 760mmHg, ma spesso per convenzione si può decidere di indicarla con il valore di 0 mmHg. In questo modo è possibile confrontare le differenze di pressione che si verificano durante la respirazione. [1]

### 2.1.2 Volumi e capacità polmonari

La quantità di aria che viene mossa durante la ventilazione può essere divisa in quattro volumi polmonari: volume corrente, volume di riserva inspiratoria, volume di riserva espiratoria e volume residuo. I volumi polmonari variano considerevolmente in funzione dell'età, del sesso e della statura.

Per misurare la funzionalità respiratoria viene usato lo spirometro: questo strumento misura il volume di aria spostato ad ogni atto ventilatorio.

### **I volumi polmonari**

Il volume di aria che si muove durante una singola inspirazione o espirazione è il volume corrente ( $V_C$ ). Il valore medio del volume corrente durante la ventilazione tranquilla è di circa 500 mL.

Il volume aggiuntivo inspirato oltre al volume corrente è il volume di riserva inspiratoria ( $V_{RI}$ ). Il valore di questo volume è di circa 3000 mL.

Il volume di aria esalata forzatamente dopo la fine di un'inspirazione tranquilla è detto volume di riserva espiratoria ( $V_{RE}$ ). Il suo valore è di circa 1100 mL.

Il volume di aria presente dopo un'espirazione massimale viene detto volume residuo ( $V_R$ ) ed è di circa 1200 mL. Questo volume non può essere misurato direttamente. In questo caso, i valori dei volumi polmonari sono stimati su un uomo sano di 70 kg. [1]

### **Le capacità polmonari**

La somma di due o più volumi polmonari è detta capacità polmonare.

La capacità polmonare totale (CPT) è la somma di due volumi polmonari: la capacità vitale ed il volume residuo. La capacità vitale (CV) è definita come il massimo volume di aria che può essere espirato dopo una massima espirazione. Questa capacità può essere valutata attraverso la spirometria.

Il volume residuo (VR) è la quantità di aria che rimane nei polmoni anche dopo un'espirazione forzata e quindi non può essere valutata con la spirometria. [7]

## **2.2 La ventilazione**

Con il termine ventilazione viene indicato il ciclico alternarsi di inspirazione ed espirazione dell'aria respiratoria. Il compito più importante della ventilazione è quello di mantenere livelli fisiologici di pressione parziale alveolare ed arteriosa di ossigeno ed anidride carbonica.

### **2.2.1 Ventilazione polmonare**

La ventilazione polmonare totale è il volume di aria spostato dentro e fuori dai polmoni ogni minuto.

Si calcola come:

*ventilazione polmonare totale = frequenza ventilatoria × volume corrente.*

In un soggetto adulto la frequenza ventilatoria normale è di 12-20 atti respiratori al minuto. In seguito ad uno sforzo fisico, aumenta la frequenza respiratoria.

Bisogna precisare che non tutta l'aria inspirata arriva agli alveoli, in parte rimane nelle vie aeree conduttrici. Questa quota del volume inspirato, che non partecipa allo scambio gassoso, viene definita spazio morto anatomico. Negli adulti risulta essere circa il 30% del volume inspirato.

### **2.2.2 Ventilazione alveolare**

La ventilazione alveolare indica quanta area fresca raggiunge gli alveoli e prende parte agli scambi gassosi ogni minuto. Si calcola come:

*ventilazione alveolare = frequenza ventilatoria × (volume corrente – volume dello spazio morto).*

La differenza tra volume corrente e volume dello spazio morto è il volume che effettivamente raggiunge gli alveoli. A causa della presenza dello spazio morto anatomico, la ventilazione alveolare è minore della ventilazione polmonare. [7]

### **2.2.3 Ruolo della muscolatura respiratoria**

La muscolatura respiratoria sviluppa la forza necessaria per la ventilazione. I muscoli respiratori si possono dividere in inspiratori ed espiratori, a cui se ne aggiungono altri, non propriamente respiratori, che favoriscono l'inspirazione o l'espirazione forzata. Di norma, l'espirazione è un processo passivo e, solo in caso di aumento del fabbisogno di ventilazione o in caso di determinate patologie polmonari, viene impiegata la muscolatura e l'espirazione diventa un processo attivo.

#### **Muscoli inspiratori**

I muscoli inspiratori principali sono il diaframma e i muscoli intercostali esterni. Essi hanno un ruolo fondamentale nella respirazione a riposo, ossia quella respirazione autonoma, spontanea che caratterizza ogni momento della vita di un individuo.

Il diaframma è il più importante muscolo inspiratorio in condizioni di riposo. Esso è responsabile di circa il 75% dei movimenti dell'aria durante il respiro tranquillo. La contrazione di questo muscolo determina l'appiattimento della cupola diaframmatica e lo spostamento dell'addome verso l'esterno. Le cavità toraciche si allargano verso il basso e, contemporaneamente, i margini inferiori delle costole vengono spostati anteriormente in modo da avere un ulteriore ampliamento del torace. I muscoli intercostali esterni, altri muscoli importanti per la respirazione a riposo, stabilizzano la parete toracica. Se aumenta il fabbisogno di inspirazione essi possono intervenire durante la cosiddetta respirazione forzata.

Inoltre sono presenti alcuni muscoli accessori che sono utilizzati solamente durante la respirazione forzata cioè in caso di aumento del fabbisogno inspiratorio di ventilazione. Alcuni tra questi muscoli

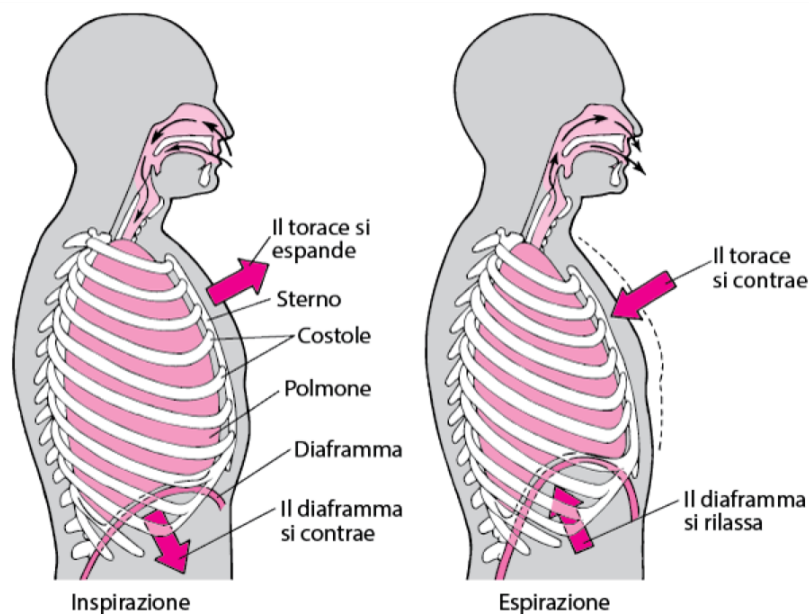


sono: gli scaleni, i muscoli sternocleidomastoidei, i muscoli posteriori del collo, il trapezio ed alcuni muscoli della schiena.

### Muscoli espiratori

Come è stato già specificato sopra, l'espiazione è un processo passivo ed avviene per retrazione delle fibre elastiche. I muscoli espiratori si contraggono e partecipano attivamente all'espiazione solo per notevole aumento del fabbisogno di ventilazione o per ostruzioni delle vie aeree. I principali muscoli espiratori sono i muscoli della parete addominale come l'obliquo esterno, il retto dell'addome, l'obliquo interno e il trasverso. Poi sono presenti anche i muscoli intercostali esterni che agiscono in modo antagonista rispetto agli interni ed infine il diaframma, il cui rilassamento avviene spontaneamente e lentamente in modo da garantire un'espiazione omogenea. [7]

In figura 2.1 viene raffigurato il ruolo della muscolatura respiratoria sia nell'inspirazione che nell'espiazione.



**Figura 2.1:** Ruolo della muscolatura respiratoria nell'inspirazione (processo attivo) e nell'espiazione (processo passivo).

### 2.2.4 Movimento dell'aria nelle vie aeree

L'aria fluisce secondo una caduta di pressione da un luogo a più alto verso uno a più basso livello. Mediamente, la pressione atmosferica a livello del mare è 760 mmHg e, per convenzione, viene posta al valore di riferimento cioè 0 mmHg. Pressioni più elevate rispetto a quella atmosferica sono quindi

positive, mentre quelle inferiori alla pressione atmosferica sono definite negative. La pressione alveolare può essere positiva (quando supera la pressione atmosferica) o negativa (quando è inferiore a quella atmosferica): essa, dunque, influenza il flusso d'aria polmonare.

Durante l'inspirazione la pressione alveolare è negativa: il flusso aereo si dirige da zone ad elevata pressione (bocca) a quelle a bassa pressione (alveoli). Invece durante l'espiazione la pressione alveolare è positiva, il flusso si inverte e l'aria fuoriesce all'esterno. A fine espiazione, la pressione alveolare eguaglia quella atmosferica, non determinando alcun movimento di aria.

Altre pressioni da considerare sono la pressione all'interno dei polmoni e la pressione all'interno dello spazio pleurico. La pressione all'interno dei polmoni viene definita pressione intrapolmonare alveolare e viene indicata come  $p_{alv}$ . La pressione all'interno dello spazio pleurico, cioè la pressione alla superficie polmonare e sulla parete toracica interna, viene definita come pressione pleurica  $p_{pl}$ . La differenza tra queste due pressioni ( $p_{alv} - p_{pl}$ ) è detta pressione trans-polmonare: il polmone si espande quando la pressione pleurica è inferiore alla pressione alveolare. La pressione nello spazio pleurico è sub-atmosferica (con la convenzione qui adottata  $p_{pl}$  è negativa). Normalmente, a fine inspirazione è di circa -8 mmHg, mentre a fine espiazione vale -5 mmHg. Il motivo per cui la  $p_{pl}$  è sub-atmosferica, è da ricercarsi nelle forze di retrazione polmonari, a causa delle quali il polmone tende a ridurre il suo volume e dissociarsi dalla parete toracica. La pressione nello spazio pleurico diminuisce tanto più rispetto alla pressione atmosferica quanto più il polmone viene disteso durante l'inspirazione. [7][8]

## 2.3 Compliance, elastanza e resistenza

I polmoni sono elastici. Durante l'inspirazione si determinano variazioni della loro forma. L'elasticità dei polmoni segue la legge di Hooke: quanto maggiore è la forza muscolare esercitata, tanto più forte sarà la distensione dei tessuti elastici e maggiore il volume polmonare, finché il limite di elasticità non viene raggiunto o superato. I due fattori che influenzano maggiormente la quantità di lavoro necessaria per la ventilazione sono: la facilità di espansione dei polmoni e la resistenza al flusso delle vie aeree.

### 2.3.1 Compliance

La compliance o cedevolezza è la capacità dei polmoni di espandersi. È definita come il rapporto tra la variazione di volume per unità variazione di pressione  $\Delta V/\Delta P$  ed è la capacità di un polmone di resistere alla deformazione. Un polmone con elevata compliance si dilata con facilità, mentre uno con

bassa compliance ha bisogno di un lavoro maggiore da parte dei muscoli inspiratori per dilatarsi. La compliance del completo apparato respiratorio è data dalla somma della compliance del polmone  $C_p$  e della compliance del torace  $C_t$ .

### 2.3.2 Elastanza

L'elastanza o elasticità è il reciproco della compliance. È la capacità di un polmone di assumere la propria forma originale quando cessa la forza che lo deforma. Un polmone che si espande facilmente (compliance elevata) probabilmente ha perso tessuto elastico e non ritornerà al suo volume di riposo nel momento in cui la forza di stiramento verrà meno (bassa elastanza). E viceversa. L'elastanza del completo apparato respiratorio è costituita dalla somma dell'elastanza polmonare e dell'elastanza toracica. [1][7]

### 2.3.3 Resistenza delle vie aeree

Il fattore che, oltre alla compliance, determina il lavoro ventilatorio è la resistenza al flusso d'aria. Infatti sia le vie aeree superiori sia quelle inferiori oppongono una resistenza al flusso d'aria. La resistenza nelle vie aeree è dovuta all'attrito interno, determinato dallo scorrimento dell'aria inspirata nelle vie aeree.

Più dell'80% della resistenza nelle vie aeree può essere attribuito a trachea, bronchi principali, bronchi lobari e segmentali fino alla sesta generazione con un diametro di 2 mm. Nei bronchioli con diametro inferiore a 2 mm la resistenza conta meno del 20%.

Il flusso dell'aria nelle vie aeree può essere di due tipi: laminare e turbolento. La resistenza si modifica anche in base al tipo di flusso.

#### Flusso laminare

Secondo la legge di Poiseuille, la resistenza nelle vie aeree nel flusso laminare è direttamente proporzionale alla loro lunghezza e alla viscosità del gas, mentre è indirettamente proporzionale alla quarta potenza del raggio.

$$R = \frac{\text{Viscosità} \cdot \text{Lunghezza}}{r^4} \cdot \frac{8}{\pi}$$

Nell'apparato respiratorio lunghezza e viscosità sono praticamente costanti. Pertanto il raggio (o diametro) delle vie aeree diventa il fattore che principalmente influenza le variazioni di resistenza. Ed è proprio per questo motivo che le vie aeree con diametro maggiore, come trachea e bronchi principali, offrono una resistenza maggiore al flusso d'aria.

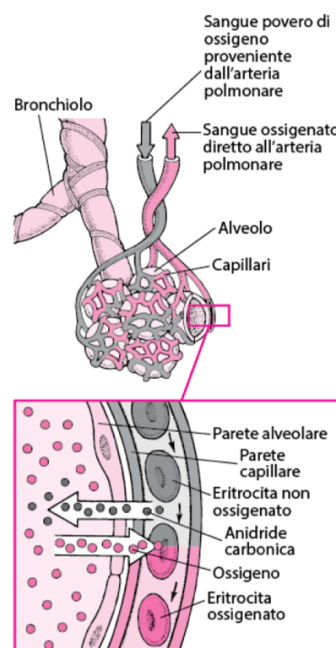
## Flusso turbolento

A volte, nelle vie aeree, si possono trovare anche condizioni di moto turbolento. Vi è una dipendenza dalla viscosità del gas, al contrario del moto laminare. Le cause del moto turbolento possono essere: elevato flusso gassoso, variazioni del diametro, divisioni o importanti angolature. Elevate velocità di flusso si presentano solo nelle vie aeree di diametro maggiore: questo può portare ad un incremento della resistenza. Nelle piccole vie aeree, anche se la velocità di flusso è minima, si possono verificare lo stesso fenomeni di turbolenza. Essi sono dovuti alla presenza di muco che rende irregolari le pareti delle vie aeree. [7]

## 2.4 Scambio gassoso polmonare

La funzione più importante del circolo polmonare o piccolo circolo è lo scambio gassoso che avviene a livello dei capillari polmonari. L'intera gittata del ventricolo destro viene pompata nei polmoni e, in seguito, viene distribuita alla rete capillare delle unità respiratorie: qui, in una superficie di circa 120 m<sup>2</sup>, avviene lo scambio gassoso.

Infatti, una tra le più importanti funzioni del sangue è il trasporto dei gas ossigeno e anidride carbonica. La molecola di ossigeno è necessaria per i numerosi processi metabolici, l'anidride carbonica è uno dei prodotti terminali dell'ossidazione dell'ossigeno. Entrambi i gas sono poco solubili nel sangue, perciò la maggior parte viene trasportata nel sangue in forma chimicamente legata.



**Figura 2.2:** Scambi gassosi tra capillari e spazi alveolari. L'ossigeno inalato si sposta dagli alveoli al sangue capillare e l'anidride carbonica viene trasferita dal sangue capillare all'aria contenuta negli alveoli.

In figura 2.2 sono rappresentati gli scambi gassosi tra capillari e spazi alveolari. Si può notare che il sangue povero di ossigeno proviene dalle arterie polmonari, viene ossigenato attraverso lo scambio gassoso tra alveoli e sangue capillare e infine viene trasportato al cuore attraverso le vene polmonari. Il sangue ossigenato verrà pompato dal cuore al resto dell'organismo. Durante lo scambio gassoso a livello dei capillari, l'anidride carbonica viene trasferita dal sangue capillare all'aria contenuta negli alveoli e da qui verrà in seguito esalata.

#### **2.4.1 Trasporto dell'ossigeno O<sub>2</sub>**

L'ossigeno, dall'atmosfera raggiunge gli alveoli, diffonde attraverso la membrana alveolo-capillare nel sangue e raggiunge il flusso sanguigno. Il trasporto dell'ossigeno nel sangue è possibile in due forme:

- Fisicamente disciolto nella componente acquosa del sangue;
- Chimicamente legato all'emoglobina.

##### **Trasporto dell'ossigeno in forma fisicamente disciolta**

Dopo la diffusione attraverso la membrana alveolo-capillare, le molecole di ossigeno vengono a contatto con il plasma nel quale vengono disciolte. Secondo la legge di Henry, la quantità di ossigeno per unità di volume (ossia la sua concentrazione) è direttamente proporzionale alla pressione parziale dell'ossigeno secondo la formula:  $C = \alpha \cdot p$ . Dove  $\alpha$  è il coefficiente di solubilità,  $p$  è la pressione parziale. La quantità di ossigeno disciolta in un solvente ad una determinata pressione parziale ( $pO_2$ ) è chiamata pressione parziale del gas in soluzione, e la capacità di un gas di sciogliersi in un liquido è detta solubilità del gas in quel liquido.

La solubilità dell'ossigeno è bassa, quindi la quantità di ossigeno disciolta nel sangue è molto piccola e non è in grado di soddisfare il fabbisogno di ossigeno a riposo, il quale ammonta a 250 mL/min. Infatti, anche solo respirando ossigeno puro, la quantità fisicamente disciolta non sarebbe sufficiente: ad una  $pO_2$  alveolare di 637 mmHg corrisponde un valore di soli 2 mL di ossigeno disciolto in 100 mL di sangue. Per questo motivo si può dire che l'ossigeno disciolto ha un ruolo minimo nel rifornire le cellule.

##### **Trasporto dell'ossigeno legato all'emoglobina**

La maggior parte dell'ossigeno, dunque, viene trasportata legata chimicamente all'emoglobina degli eritrociti. In questo modo si può garantire il soddisfacimento delle esigenze cellulari.

L'emoglobina è una proteina composta da una molecola di globina e quattro di eme. La globina è costituita da quattro sottounità, due catene  $\alpha$  e due catene  $\beta$ , ciascuna delle quali è legata ad una

molecola di eme. Ognuna di queste molecole contiene, in posizione centrale, un atomo di ferro che si può legare reversibilmente ad una molecola di ossigeno secondo la formula  $Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$ .

L'interazione ferro-ossigeno è un legame debole, che può essere rotto facilmente senza che si interferisca né con l'emoglobina né con l'ossigeno. La reazione di legame viene definita ossigenazione, mentre la rimozione dell'ossigeno dalla molecola di eme è chiamata deossigenazione. Ogni molecola di emoglobina ha la potenzialità di legarsi a quattro molecole di ossigeno dato che sono presenti quattro atomi di ferro: l'emoglobina legata all'ossigeno ( $HbO_2$ ) è dunque detta ossiemoglobina, mentre l'emoglobina senza ossigeno (Hb) è detta emoglobina deossigenata.

### 2.4.2 Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina $HbO_2$

La quantità di ossigeno che si lega all'emoglobina dipende da due fattori:

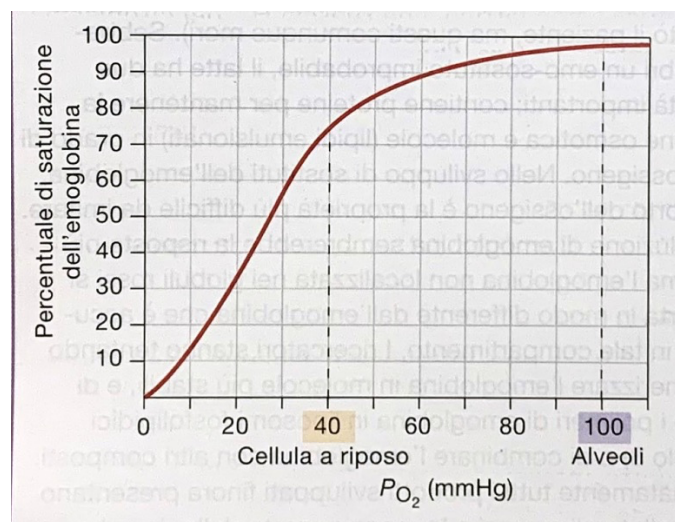
- La  $pO_2$  del plasma;
- Il numero di potenziali siti di legame dell'emoglobina all'interno degli eritrociti.

La  $pO_2$  del plasma è il fattore principale che determina la percentuale dei siti di legame disponibili dell'emoglobina occupati dall'ossigeno: cioè la saturazione percentuale dell'emoglobina.

$$\text{Saturazione percentuale dell'emoglobina} = \frac{\text{Quantità di } O_2 \text{ legato}}{\text{Quantità massima che può essere legata}} \times 100$$

Se tutti i siti di legame di tutte le molecole di emoglobina sono occupati da molecole di ossigeno, il sangue è ossigenato al 100% o saturato dall'ossigeno.

La forma della curva di saturazione dell'ossigeno riflette le proprietà della molecola di emoglobina e la sua affinità per l'ossigeno.



**Figura 2.3:** Curva di dissociazione ossigeno-emoglobina.

In figura 2.3 si può notare che, a livello della normale  $pO_2$  alveolare e arteriosa (100 mmHg), il 98% dell'emoglobina è legata all'ossigeno. Un 100% di saturazione è praticamente irraggiungibile, poiché lo 0,5% dell'emoglobina è presente sotto forma di MetHb e l'1-2% è presente come COHb.

Praticamente, al passaggio del sangue attraverso i polmoni, l'emoglobina si carica della quantità massima di ossigeno che è in grado di legare. Per livelli di  $pO_2$  maggiori di 100 mmHg si raggiunge un plateau: per raggiungere una saturazione del 100% bisognerebbe aumentare la  $pO_2$  fino a circa 650 mmHg. Questo vuol dire che, oltre i 100 mmHg, anche un considerevole aumento della  $pO_2$  comporta solo un moderato accrescimento della saturazione. Spostandosi nella parte sinistra del grafico, finché la  $pO_2$  alveolare (o arteriosa) rimane superiore a 60mmHg, l'emoglobina è satura per più del 90%: questo consente un trasporto di  $O_2$  a livelli pressoché normali. Tuttavia, se la  $pO_2$  scende sotto i 60 mmHg, la curva diventa più ripida. Nell'intervallo dai 60 mmHg ai 40 mmHg la percentuale di saturazione scende dal 90% al 75%, mentre nell'intervallo dai 40 mmHg ai 20 mmHg la saturazione diminuisce drasticamente dal 75% al 35%. Ad una  $pO_2$  di 27mmHg la saturazione dell'emoglobina è al 50%.

Bisogna sottolineare che la forma della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina ha un significato fisiologico. Infatti il sangue che lascia i capillari ha una  $pO_2$  di 40 mmHg: dal grafico si può notare che l'emoglobina è ancora saturata al 75%. Questo vuol dire che ha rilasciato solo un quarto della massima quantità di ossigeno che può trasportare. L'ossigeno rimanente, cioè quello che resta legato all'emoglobina, funge da riserva per le cellule in caso di un aumento del metabolismo. [9][10]

### **2.4.3 Trasporto dell'anidride carbonica $CO_2$**

L'anidride carbonica è il prodotto finale del metabolismo aerobico, dunque un prodotto di scarto della respirazione cellulare. Con il flusso sanguigno, la  $CO_2$ , nelle sue forme di trasporto, arriva ai polmoni e viene eliminata. In condizioni di riposo vengono espulsi circa 200 mL/min di  $CO_2$ .

Tre sono i metodi di trasporto di anidride carbonica nel sangue:

- Fisicamente disciolta (12%);
- Bicarbonato: circa 50% negli eritrociti e 27% nel plasma;
- Carbammato: circa 11%.

Si può notare che il trasporto avviene quasi per il 90% in forma legata e per la restante percentuale in forma fisicamente disciolta.

#### **Trasporto in forma fisicamente disciolta**

La  $CO_2$ , come l' $O_2$ , è una molecola non polare e quindi idrofoba: ciò giustifica la scarsa solubilità in acqua di entrambi i gas. L'anidride carbonica è più solubile dell'ossigeno, tuttavia, la sola forma

disciolta non è sufficiente a sopperire all'ingente necessità di espulsione della CO<sub>2</sub> da parte dell'organismo.

### **Conversione dell'anidride carbonica in bicarbonato**

La maggior parte della CO<sub>2</sub> che entra nel sangue è trasportata ai polmoni sotto forma di ioni bicarbonato HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> disciolti nel plasma. La formazione di ioni bicarbonato avviene grazie all'enzima carboanidrasi: infatti per mezzo dell'idratazione della CO<sub>2</sub> si forma acido carbonico che viene subito dissociato in ione bicarbonato e protone secondo la formula  $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$ . Il bicarbonato può lasciare gli eritrociti e diffondere nel plasma solo a condizione che si mantenga un'uguaglianza di carica elettrica: entra in gioco un processo chiamato scambio dei cloruri che scambia uno ione HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> con uno ione Cl<sup>-</sup>. Lo ione H<sup>+</sup> viene invece legato dall'emoglobina, la quale ha anche un effetto tampone e previene ampie variazioni di pH nell'organismo.

### **Carbammati**

La CO<sub>2</sub>, infine, può legarsi all'emoglobina libera sui suoi gruppi amminici esposti dando luogo alla carbamminoemoglobina o carbammato HbCO<sub>2</sub>. L'emoglobina deossigenata può legare più anidride carbonica rispetto alla ossiemoglobina: di conseguenza la concentrazione di carbamminoemoglobina è maggiore nel sangue venoso rispetto a quello arterioso.

#### **2.4.4 Rimozione della CO<sub>2</sub> a livello dei polmoni**

Quando il sangue venoso raggiunge i polmoni, il processo verificatosi a livello dei capillari sistemici si inverte. La pCO<sub>2</sub> alveolare è inferiore a quella del sangue venoso nei capillari polmonari. In risposta a questo gradiente, la CO<sub>2</sub> diffonde fuori dal plasma ed entra negli alveoli. Questo permette all'organismo di eliminare la CO<sub>2</sub>, prodotto di scarto della respirazione cellulare. [9][10]



### **3. PATOLOGIE POLMONARI**

Dati recenti mostrano come una popolazione progressivamente più longeva debba affrontare sempre più a lungo nel tempo gli effetti negativi e invalidanti delle patologie croniche, comprese le patologie respiratorie. In questo elaborato vengono prese in considerazione due tra le varie patologie polmonari croniche: la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Le malattie croniche costituiscono la principale causa di morte in quasi tutto il mondo. Sono comprese le cardiopatie, l'ictus, il cancro, il diabete e le malattie respiratorie croniche. Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) vengono denominate "croniche" perché hanno un lungo decorso e di conseguenza richiedono un'assistenza a lungo termine. Alla base delle principali malattie croniche, quindi anche delle patologie respiratorie croniche, ci sono fattori di rischio comuni e modificabili come: alimentazione poco sana, consumo di tabacco, abuso di alcol, mancanza di attività fisica. Spesso, però, queste malattie sono legate anche a fattori sociali, economici e culturali come: la globalizzazione, l'urbanizzazione, l'invecchiamento progressivo della popolazione, le politiche ambientali, la povertà. L'invecchiamento della popolazione, infatti, incide sui bisogni sanitari perché il quadro epidemiologico vede il prevalere delle patologie cronico-degenerative che, se non adeguatamente prese in carico, possono sfociare in stati più o meno gravi di disabilità. [11][12]

#### **3.1 BPCO: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva**

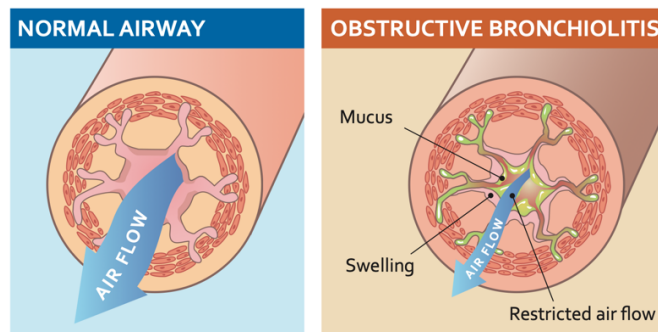
La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare progressiva, non completamente reversibile. È una malattia cronica e invalidante molto diffusa, caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. Le persone affette da BPCO impiegano più energia per respirare: ciò può dar luogo ad affanno e/o sensazione di stanchezza. Dato che è una malattia progressiva, al suo avanzare le persone affette da BPCO possono trovare difficoltose perfino semplici azioni come l'inalazione e l'esalazione. La conseguenza a lungo termine è un vero e proprio rimodellamento dei bronchi, che provoca una riduzione consistente della capacità respiratoria.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva si presenta il più delle volte come combinazione di:

- Bronchiolite ostruttiva;
- Enfisema.

### Bronchiolite ostruttiva

La bronchiolite ostruttiva è una condizione in cui, a causa di gonfiori e infiammazioni croniche, le vie aeree sono più piccole del normale. Il restringimento delle vie aeree modifica (ovvero riduce) il flusso d'aria attraverso di esse.

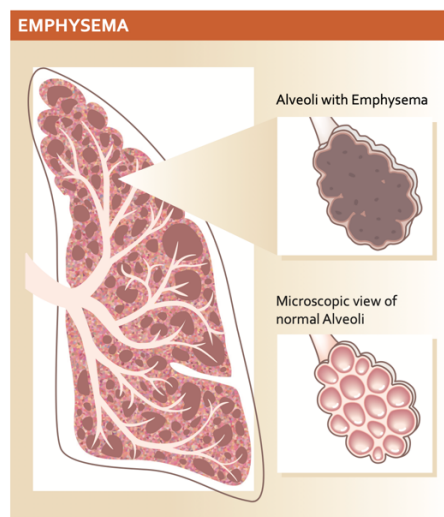


**Figura 3.1:** Bronchiolite ostruttiva.

La figura 3.1 mostra gli effetti della bronchiolite ostruttiva sul flusso d'aria attraverso le vie aeree.

### Enfisema

I polmoni sono costituiti da più di 300 milioni di alveoli. Gli alveoli sono piccoli sacchi d'aria elastici che si espandono durante l'inspirazione e ritornano alla loro forma originale durante l'espirazione. Nell'enfisema questo non è possibile dato che gli alveoli sono danneggiati e hanno perso la loro elasticità: per questo motivo non riescono a svuotarsi con facilità.



**Figura 3.2:** Enfisema.

La figura 3.2 mostra la differenza tra alveoli che presentano enfisema e alveoli sani.

La combinazione di bronchiolite ostruttiva (restringimento delle vie aeree) ed enfisema (perdita di elasticità degli alveoli) causa il fenomeno dell'air-trapping cioè l'intrappolamento dell'aria nei polmoni. Questo comporta l'incapacità di esalare completamente l'aria, causando quindi un'iperinflazione dei polmoni.

Riassumendo, la broncopneumopatia cronica ostruttiva è una patologia infiammatoria cronica e ha come conseguenza la limitazione irreversibile del flusso d'aria nei polmoni. Il restringimento delle vie aeree e la perdita di elasticità degli alveoli causa un declino del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in the 1st second) e uno svuotamento incompleto dei polmoni (ovvero un'iperinflazione polmonare). L'iperinflazione polmonare fa sì che chi ne è affetto cominci ad inalare nuova aria prima ancora di aver espulso l'aria inalata con il precedente atto respiratorio. Nelle fasi avanzate della BPCO i flussi respiratori in condizioni di riposo possono addirittura arrivare ad essere dello stesso ordine di grandezza di quelli aventi luogo durante un'espirazione forzata. [13]

### **3.1.1 Epidemiologia**

La prevalenza globale della broncopneumopatia cronica ostruttiva è difficile da stimare. Il Global Burden of Disease Study del 2015 ha stimato una presenza di 174 milioni di casi di BPCO in tutto il mondo. Nel 2010, invece, Adeloye e colleghi hanno stimato 384 milioni di casi globali. In Canada, il rischio di sviluppare la broncopneumopatia cronica ostruttiva entro gli 80 anni è stato calcolato facendo riferimento ai dati sanitari della popolazione e ammonta al 28%. E infine, secondo l'American Lung Association la BPCO è la principale causa di disabilità e di decesso prematuro negli Stati Uniti. Più di 12,5 milioni di persone hanno ricevuto la diagnosi in USA, ma probabilmente altri milioni di persone potrebbero star convivendo con la BPCO senza saperlo. [14]

Una delle maggiori difficoltà nello stimare il numero di casi di BCPO è la sotto diagnosi, specialmente nei paesi a basso reddito. La BPCO è spesso sotto diagnosticata in pazienti giovani, nei non fumatori, nei pazienti affetti da altre malattie, in quelli con livelli di istruzione più bassa e nelle donne.

Infatti questa patologia respiratoria è prevalente nei pazienti anziani e la causa principale è il fumo di sigaretta. È più comune negli uomini data la maggiore incidenza di uomini fumatori rispetto a donne fumatrici. Tuttavia, l'aumento dell'utilizzo del tabacco da parte delle donne nei paesi ad alto reddito e la loro maggiore suscettibilità per quanto riguarda la limitazione delle vie aeree, ha portato come conseguenza un aumento di casi di BPCO nelle donne. [15]

## **Fattori di rischio**

Esistono diversi fattori di rischio, alcuni individuali, altri di origine ambientale. Tra i fattori ambientali, il consumo di tabacco (in particolare il fumo di sigaretta) è la principale causa globale di BPCO, sebbene la percentuale di persone che fumano sia diminuita tra il 1990 e il 2015 (del 28% per gli uomini e del 29% per le donne). Un'anamnesi positiva è più probabile quando il consumo è di 40 o più pacchetti all'anno. Altri fattori di rischio, come l'inalazione di fumi provenienti dalla combustione di biomassa, stanno acquisendo sempre più importanza in particolare nei paesi a basso reddito. Attualmente, l'esposizione ai fumi di combustione da biomassa è responsabile del 35% dei casi di BPCO in paesi a basso e medio reddito. Per quanto riguarda i fattori di rischio individuali, si è dimostrato che una condizione ereditaria che porta al deficit di alfa-1-antitripsina può essere correlata all'insorgenza della BPCO. Questo enzima epatico avrebbe il ruolo di protezione dei polmoni e una sua carenza può arrecare danno ai polmoni, avendo come esito l'enfisema (una forma di BCPO).

Bisogna però sottolineare che praticamente tutti gli studi sulla broncopneumopatia cronica ostruttiva sono basati su pazienti fumatori od ex-fumatori: altre forme di BPCO, causate da altri fattori, non sono state approfondite tanto quanto la forma causata dal consumo di tabacco.

## **Sintomatologia**

La sintomatologia è caratterizzata da tosse produttiva e dispnea che si sviluppano nel corso degli anni e presenta delle differenze a seconda dei vari livelli di gravità della malattia:

- Stadio 0: soggetto a rischio, che presenta tosse frequente con (o senza) produzione di espettorato;
- Stadio I: malattia lieve, caratterizzata da dispnea dopo uno sforzo moderatamente severo;
- Stadio II: malattia moderata con tosse cronica quasi sempre accompagnata ad espettorazione del muco. Senso di affanno e dispnea anche dopo sforzi fisici di blanda intensità;
- Stadio III: malattia severa, tosse cronica con presenza di espettorato del muco. Difficoltà respiratorie anche a riposo, impossibilità di svolgere le più normali attività quotidiane. Segni clinici di insufficienza respiratoria o cardiaca. I segni della malattia a stadio avanzato sono rappresentati dal respiro a labbra socchiuse, dall'uso dei muscoli respiratori accessori e dalla cianosi.

Il trattamento della malattia dipende anche dallo stadio in cui si presenta. [15]

## **BPCO e comorbidità**

I pazienti con la BPCO spesso sono affetti da altre patologie come malattie cardiovascolari, osteoporosi, debolezza muscolare, depressione e cancro ai polmoni. Rischi per le comorbidità (cioè la presenza concomitante di due o più disturbi nella stessa persona) sono: il fumo di sigaretta, l'avanzare dell'età, le infiammazioni e l'inattività fisica.

L'avanzare dell'età può anche essere un ostacolo nella corretta diagnosi della BPCO: il normale invecchiamento e l'enfisema polmonare presentano caratteristiche patologiche comuni. Infatti, l'invecchiamento fisiologico dei polmoni, così come l'enfisema, comporta un allargamento dello spazio alveolare e una perdita di elasticità degli alveoli. Dunque l'enfisema può essere considerato come un accelerato invecchiamento del polmone.

### **3.1.2 Diagnosi**

Le indagini diagnostiche per l'individuazione della BPCO cominciano con un accurato esame obiettivo ed un'attenta anamnesi per stabilire il preciso quadro sintomatologico del paziente. Poi si procede con l'esame della spirometria, un test che registra le capacità inspiratorie ed espiratorie dei polmoni e le pervietà delle vie aeree. Oltre alla diagnosi, la spirometria viene impiegata per giudicare la gravità dell'ostruzione bronchiale. Riassumendo, queste prove di funzionalità respiratoria sono quindi eseguite per confermare la limitazione del flusso aereo, per quantificarne la gravità e la reversibilità e per distinguere la BPCO da altre patologie. I parametri spirometrici presi in considerazione sono:

- FEV<sub>1</sub>: il volume di aria espirata forzatamente durante il primo secondo dopo un respiro completo;
- CVF: capacità vitale forzata cioè il volume d'aria espirato con la massima forza possibile.

Quando il FEV<sub>1</sub> scende al di sotto di circa 1 L, i pazienti sviluppano dispnea durante le attività di vita quotidiana, mentre quando scende al di sotto di circa 0,8 L, i pazienti sono a rischio di ipossiemia (quantità di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso più bassa rispetto al normale) e ipercapnia (accumulo eccessivo di CO<sub>2</sub> nel sangue).

Altri accertamenti che possono essere eseguiti sono: radiografia o TC del torace, ecocardiogramma, elettrocardiogramma, emogasanalisi arteriosa, quantificazione dell'alfa-1-antitripsina, test del cammino. La radiografia toracica in figura 3.3 mostra l'aspetto dei polmoni di un paziente affetto da BPCO.



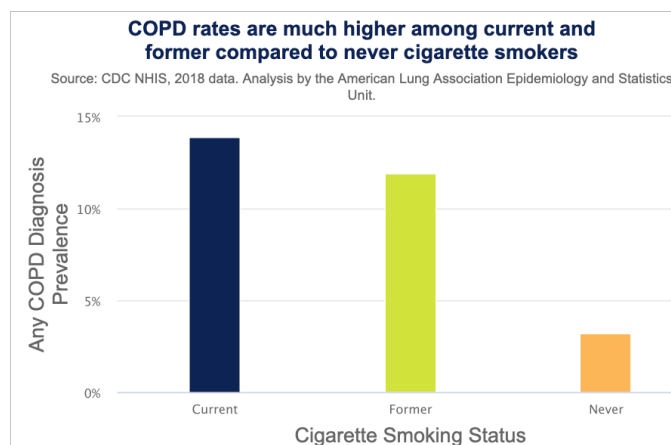
**Figura 3.3:** Broncopneumopatia cronica ostruttiva (RX torace).

### 3.1.3 Trattamento BPCO

Al momento non esiste cura efficace e definitiva che possa ripristinare la normale anatomia del polmone né di bloccare il carattere progressivo della patologia. Resta fondamentale la prevenzione ed esistono dei trattamenti che agiscono contro i sintomi.

#### Smettere di fumare

Cessare il consumo di sigarette è un fattore chiave per ridurre il declino progressivo della funzionalità dei polmoni nel tempo. Purtroppo, circa il 40% dei pazienti a cui è stata diagnosticata la broncopneumopatia cronica ostruttiva continua a fumare. Cessare questa abitudine risulta essere ancora più arduo per le persone che sono dipendenti dal tabacco e in concomitanza soffrono di depressione. Programmi come la consulenza intensiva e la terapia sostitutiva alla nicotina aumentano la probabilità che il paziente smetta di fumare. Tuttavia questi programmi sono in genere scarsamente rimborsati (se non per niente) dai sistemi sanitari nazionali.



**Figura 3.4:** Confronto tra fumatori, ex-fumatori e non fumatori per quanto riguarda l'incidenza della BPCO.

Il grafico in figura 3.4 mostra l'incidenza della BPCO: fumatori ed ex-fumatori hanno una maggiore percentuale di diagnosi della BPCO (tra il 10% e il 15%), mentre per i non fumatori la percentuale scende circa al 3-4%. [14][15]

### **Vaccinazione**

Un'altra raccomandazione per i pazienti affetti da BPCO è la vaccinazione per l'influenza e per la polmonite da pneumococchi, che potrebbero aggravare una funzionalità polmonare già fortemente compromessa. Entrambe le vaccinazioni riducono il rischio di esacerbazione e di ospedalizzazione.

### **Attività fisica**

Aumentare l'attività fisica quotidiana potrebbe essere efficace, al pari di smettere di fumare, per prevenire la morbilità e la mortalità dei pazienti affetti da BPCO. Camminare per 15 minuti al giorno può diminuire del 14% il rischio di mortalità e aumentare la propria attività fisica di 600 passi al giorno può diminuire il rischio di ospedalizzazione per questa patologia. Questo significa che anche piccoli cambiamenti nella routine quotidiana potrebbero essere significativi per la salute dei pazienti.

### **Riabilitazione polmonare**

La riabilitazione polmonare è una strategia efficiente per migliorare la dispnea, la tolleranza all'esercizio fisico e la complessiva qualità della vita. Questa tecnica riduce le ospedalizzazioni e la mortalità nei pazienti che hanno avuto un'esacerbazione recente. Malgrado i notevoli benefici, questo trattamento è poco usato nel mondo a causa dell'insufficienza di risorse, fondi e risarcimenti.

### **Farmacoterapia**

La farmacoterapia di mantenimento di pazienti con BPCO stabile mira a migliorare i sintomi, la qualità della vita, l'intolleranza all'esercizio fisico e il rischio di esacerbazioni. I farmaci più indicati per la BPCO sono i broncodilatatori, somministrati per via inalatoria, che sono in grado di dilatare le vie aeree e garantire così il maggior flusso possibile di aria. L'inalazione degli agonisti  $\beta_2$  ad azione prolungata (LABA) e degli antagonisti muscarinici ad azione prolungata (LAMA) ha un effetto positivo sulla limitazione del flusso d'aria, sul fenomeno dell'air-trapping e sul miglioramento dell'intolleranza all'esercizio fisico. Alcuni studi hanno dimostrato che trattamenti LABA-LAMA sono più efficaci per prevenire le esacerbazioni rispetto alla singola terapia LAMA. Inoltre, combinare i due trattamenti broncodilatatori LABA e LAMA con l'inalazione di un corticosteroide è risultato essere un metodo più efficace rispetto alla terapia di soli LABA e corticosteroide. Il rischio dell'aggiunta dei corticosteroidi è l'aumento della possibilità di comparsa di polmoniti: bisogna

valutare con attenzione i vantaggi (riduzione delle esacerbazioni) e gli svantaggi (rischio di polmoniti) prima di attuare questa terapia farmacologica.

### **Ossigenoterapia e ventilazione meccanica**

L'ossigenoterapia, cioè la somministrazione di una quantità supplementare di ossigeno a scopo terapeutico, è prescritta a pazienti con grave ( $pO_2 \leq 55\text{mmHg}$ ) o moderata anemia ( $pO_2 \leq 60\text{mmHg}$ ) oppure a pazienti con segni di insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare, policitemia.

In più, una ventilazione positiva non invasiva può ridurre fino al 20% la pressione parziale di  $CO_2$  nel sangue arterioso. Ciò ha un effetto positivo sulla sopravvivenza dei pazienti.

### **Interventi chirurgici**

L'ultimo metodo per ridurre gli effetti dell'iperinflazione causate dall'enfisema della BPCO è intervenire chirurgicamente. Gli interventi comprendono: la riduzione del volume polmonare, interventi di broncoscopia come l'inserimento di valvole endobronchiali e bobine di riduzione del volume polmonare. Purtroppo, per la maggior parte dei pazienti i benefici di questi interventi sono modesti e vanno considerate anche le possibili complicazioni legate ad un intervento chirurgico: pneumotoraci, polmoniti ed emorragie.

Per pazienti che presentano uno stato avanzato della malattia viene proposto il trapianto di polmone: questo intervento è un'opzione per migliorare la capacità di eseguire esercizio fisico e migliorare la qualità di vita, ma in generale non ha alcun effetto sulla sopravvivenza del paziente. [15]

## **3.2 IPF: Fibrosi Polmonare Idiopatica**

La fibrosi polmonare è una rara malattia cronica progressiva caratterizzata da un progressivo declino della funzionalità polmonare. Quando non è possibile individuare la causa scatenante si parla di fibrosi polmonare idiopatica (IPF). La IPF è una patologia in cui la cicatrizzazione e l'irrigidimento del tessuto polmonare impediscono ai polmoni di funzionare correttamente. Nei soggetti affetti da IPF, si ipotizza che si verifichi un danno iniziale o ripetuto alle cellule epiteliali alveolari le quali occupano gran parte della superficie alveolare. Queste cellule producono mediatori che inducono la formazione di focolai di fibroblasti e miofibroblasti: queste cellule mesenchimali secernono un'eccessiva quantità di matrice cellulare (soprattutto collagene). Ne consegue che il tessuto polmonare si cicatrizza e si irrigidisce e l'architettura del polmone viene distrutta. Inoltre gli alveoli non riescono ad espandersi quanto necessario, riducendo la quantità di ossigeno nel circolo ematico e causando compromissione funzionale e disabilità. Resta ancora poco chiaro il motivo per cui i



fibroblasti e i miofibroblasti sopravvivano, mentre le cellule alveolari muoiano anche se si trovano tutte nel medesimo microambiente. L'inflammatione ha un ruolo centrale nella maggior parte delle malattie polmonari interstiziali e, se cronica, evolve in fibrosi. Studi recenti dimostrano che le risposte immunitarie all'inflammatione sono coinvolte nella progressione della IPF e, potenzialmente, anche nella comparsa della malattia.

### **3.2.1 Epidemiologia**

Il tipo più comune di fibrosi polmonare è la fibrosi polmonare idiopatica. Secondo l'American Lung Association, ogni anno vengono diagnosticati circa 50.000 nuovi casi di IPF. La maggior parte dei pazienti affetti da IPF inizia a notare i sintomi tra i 50 e i 70 anni. Come la BPCO, anche la IPF è più comune tra gli uomini, ma il numero di casi nelle donne è sempre più in aumento. Inoltre l'incidenza dei casi aumenta all'aumentare dell'età. La IPF si manifesta maggiormente in persone di mezza età o di età avanzata: l'età media in cui si riceve la diagnosi è 66 anni in un range che va dai 55 ai 75 anni. [16]

#### **Fattori di rischio**

Sebbene la causa della fibrosi polmonare idiopatica non sia ancora nota, ci sono alcuni fattori di rischio che potrebbero essere coinvolti nel suo sviluppo. I rischi ambientali più rilevanti sono il fumo di sigaretta e l'esposizione professionale ad alcuni tipi di polveri di metallo e di legno. Altri fattori di rischio potrebbero essere genetici associati alla disfunzione delle cellule epiteliali alveolari o ad una fibroproliferazione anomala nel polmone. La trasmissione genetica si verifica in circa 0,5 - 3,7% dei pazienti affetti da IPF, anche se, a causa della mancata diagnosi di molti casi inter-familiari, la percentuale potrebbe essere più alta.

#### **Sintomatologia**

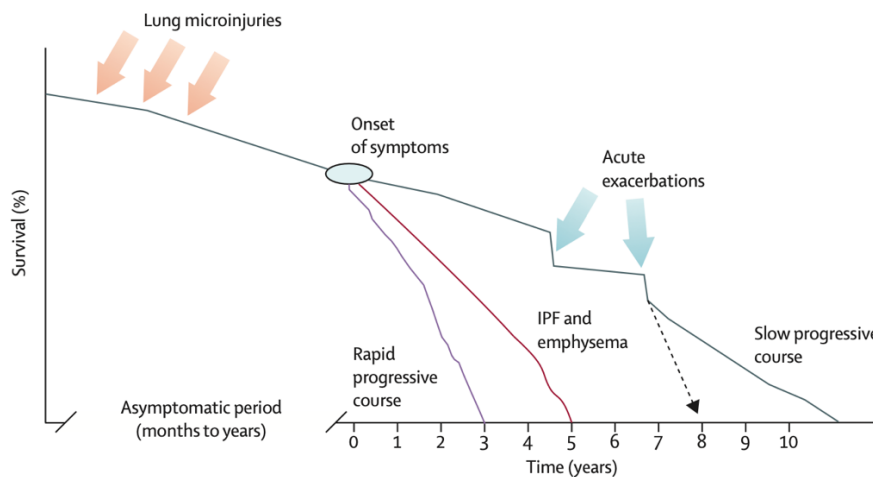
I sintomi iniziali della fibrosi polmonare idiopatica includono: tosse secca persistente, dispnea da sforzo progressiva, crepitii inspiratori bilaterali all'auscultazione del torace, ippocratismo digitale (cioè deformazione delle falangi distali). L'ippocratismo digitale è presente in circa 50% dei casi.

I sintomi tardivi possono includere: fiato corto e/o tosse a riposo che interferiscono con il normale svolgimento delle più comuni attività quotidiane, ipertensione polmonare e disfunzione sistolica ventricolare destra.

## Fenotipi clinici e prognosi

La fibrosi polmonare idiopatica ha un decorso clinico eterogeneo e i pazienti hanno un'aspettativa di sopravvivenza dai 2 ai 5 anni dopo la diagnosi. La prognosi peggiore risulta nei pazienti anziani (sopra i 70 anni di età), in chi ha precedenti di tabagismo, e in coloro che presentano già una grave compromissione fisiologica. Essendo una patologia eterogenea, ci sono vari decorsi della malattia.

La maggior parte dei pazienti con la IPF presentano un decorso clinico relativamente lento e si rivolgono ai medici curanti anche mesi o anni dopo la comparsa dei primi sintomi. Un gruppo più ristretto di persone, soprattutto fumatori di sesso maschile, ha un decorso più rapido e un'aspettativa di sopravvivenza più breve. Infine ci sono pazienti che presentano una rapida riacutizzazione della malattia, anche senza che siano compresenti altre cause come infezioni, insufficienza cardiaca, embolia polmonare. Il fenomeno della riacutizzazione colpisce dal 5% al 20% dei casi e la percentuale di mortalità raggiunge il 60% durante le ospedalizzazioni, supera il 90% oltre i 6 mesi dalle dimissioni ospedaliere.



**Figura 3.5:** Fenotipi clinici della fibrosi polmonare idiopatica

Il grafico in figura 3.5 mostra che in alcuni casi possono essere diagnosticate sia la fibrosi polmonare idiopatica sia l'enfisema: questi pazienti, che sono principalmente fumatori incalliti, sviluppano spesso ipertensione arteriosa e hanno una probabilità minore di sopravvivenza rispetto a quelli a cui non è stato diagnosticato l'enfisema.

### 3.2.2 Diagnosi

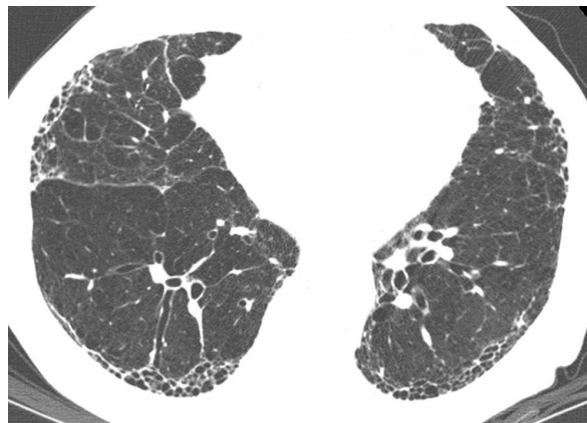
Spesso, alla comparsa dei primi sintomi, la IPF non viene diagnosticata correttamente in quanto i sintomi vengono confusi con altre malattie respiratorie o cardiache come la broncopneumopatia cronica ostruttiva o l'insufficienza cardiaca.

La diagnosi comprende le seguenti procedure: anamnesi ed esame obiettivo, test di funzionalità respiratoria, RX del torace, tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), emogasanalisi, broncoscopia, biopsia polmonare.

La RX del torace mostra tipicamente delle opacità reticolari diffuse nei campi inferiori e periferici del polmone. Ulteriori reperti sono rappresentati da piccole lesioni di tipo cistico (a nido d'ape) e da dilatazione delle vie aeree dovute a bronchiectasie da trazione (cioè anomala e permanente dilatazione dei bronchi che induce una formazione cronica di muco).

La TC ad alta risoluzione (HRCT) mostra opacità reticolari diffuse, irregolari, con setti interlobulari e strie intralobulari irregolarmente ispessiti, come si può vedere in figura 3.6.

Infine, il ritardo nella diagnosi può portare ad un rapido peggioramento della malattia.



**Figura 3.6:** Fibrosi polmonare idiopatica.

### 3.2.3 Trattamento IPF

Al momento, nessun farmaco può ridurre la fibrosi polmonare o bloccare totalmente la progressione della malattia. Tuttavia, alcuni trattamenti possono rallentare la progressione della malattia e migliorare temporaneamente i sintomi. Per esempio la N-acetilcisteina, un antiossidante, usata combinata con prednisone e azatioprina, riduce la velocità di declino nella capacità vitale forzata e la capacità di diffusione per il monossido di carbonio dopo 12 mesi di trattamento.

Altre terapie possibili sono il trapianto di polmone da donatore e il trapianto di polmone bioartificiale ottenuto attraverso un trattamento con cellule staminali pluripotenti indotte. Entrambe verranno discusse nel prossimo capitolo. [17][18]



## **4. RISOLUZIONE DI PATOLOGIE POLMONARI**

Stadi avanzati delle patologie polmonari quali la BPCO e la IPF possono comportare un'insufficienza respiratoria più o meno grave. Il trapianto di polmone è indicato qualora le malattie non rispondano più alle terapie e la prognosi a lungo termine sia limitata.

### **4.1 Il trapianto di polmone da donatore**

Il trapianto di polmone è un complesso intervento chirurgico che prevede la sostituzione dei polmoni quando il loro funzionamento è gravemente compromesso e non più migliorabile con le terapie tradizionali. Ogni anno nel mondo vengono effettuati circa 4500 trapianti di polmone, dei quali circa 2000 in Europa. Le linee guida dell'American Lung Association per il trapianto di polmone prevedono cinque step: valutazione del trapianto, assegnazione del Lung Allocation Score (LAS), posizionamento in lista d'attesa, intervento chirurgico di trapianto, la vita dopo il trapianto. [19]

#### **4.1.1 Indicazioni**

La valutazione del trapianto viene effettuata da un team che analizza la salute fisica ed emotiva del candidato al trapianto. La persona in attesa dell'intervento deve dimostrare di comprendere i rischi e i benefici dell'operazione e dimostrare di essere consapevole di come sarà la vita dopo il trapianto.

Le indicazioni pre-trapianto si sono ampliate nel tempo. Per molti anni la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata l'indicazione più comune a livello mondiale, rappresentando circa un terzo di tutte le procedure eseguite fino ad oggi. Però, considerando i dati dei pazienti sopravvissuti dopo 1 anno dal trapianto, la sopravvivenza mediana per i riceventi affetti da BPCO è quella peggiore e ammonta a circa 6,8 anni. Per questo motivo, più recentemente è aumentato considerevolmente il numero dei trapianti eseguiti per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), rendendo questa patologia l'indicazione principale per un trapianto.

#### **4.1.2 Donatori di polmone**

Quasi tutti i polmoni donati provengono da donatori in stato di morte cerebrale, a cuore battente. Trapianti da donatori a cuore non battente, chiamati donatori deceduti, sono sempre più utilizzati a causa della carenza di polmoni provenienti da donatori maggiormente idonei. Ci sono, tuttavia, delle condizioni che vanno rispettate per essere considerati donatori idonei. I donatori non devono avere o

aver avuto: malignità o neoplasie recenti, infezioni attive associate con l'epatite B o C ed evidente danno epatico, dipendenza attiva o recente al fumo di sigaretta, abuso di droga o alcol e gravi malattie psichiatriche. Molti centri di trapianto, inoltre, definiscono un'età oltre la quale non si è ritenuti idonei per la donazione di polmoni. Tipicamente il limite viene posto ad un'età di 65 anni: è stato dimostrato che un'età più avanzata costituisce un rischio e aumenta la probabilità di morte post-trapianto. Infine, oltre ad avere meno di 65 anni e rispettare le indicazioni sopracitate, i donatori non devono essere portatori di pneumopatie acute come evidenziato da questi ulteriori criteri:

- Ossigenazione:  $pO_2/FIO_2 > 250-300$ , con  $pO_2$  (pressione parziale di ossigeno) in mmHg e  $FIO_2$  (frazione inspirata di ossigeno) in frazione decimale;
- Compliance polmonare: picco di pressione inspiratoria  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O a volume corrente ( $V_c$ ) 15 mL/kg e pressione positiva di fine espirazione di 5 cmH<sub>2</sub>O;

Donatore e ricevente devono essere compatibili sul piano anatomico per dimensioni (in base all'esame RX toracico), fisiologico (in base alla capacità polmonare totale) o entrambi.

#### **4.1.3 Allocazione degli organi**

Negli Stati Uniti dal 2005 e più recentemente anche in altri paesi è stato introdotto un metodo di allocazione degli organi: il LAS (Lung Allocation Score). Questo sistema assegna gli organi principalmente sulla base del beneficio del trapianto nel primo anno, ottenuto dalla differenza in termini di sopravvivenza ad un anno con e senza il trapianto. Attraverso il sistema LAS, i polmoni vengono preferibilmente assegnati a pazienti con malattia più avanzata o più rapidamente progressiva, che presentano un significativo rischio di mortalità nell'anno successivo. Oltre al tipo e alla gravità della malattia, questo punteggio si basa anche su altri fattori come l'età e la funzionalità dell'organo al momento della valutazione. Per facilità d'uso questo score viene normalizzato su una scala da 0 a 100. Privilegiando i pazienti con patologie che progrediscono più rapidamente, il sistema LAS ha aumentato i trapianti nei pazienti affetti da IPF, mentre la percentuale dei trapianti effettuati per pazienti con BPCO è diminuita.

Secondo Oggioni T. & Vitulo, P: "Nel 2008 più dell'80% dei pazienti in lista d'attesa nel gruppo diagnostico A (che comprende principalmente i pazienti con BPCO) avevano un LAS  $< 35$  confrontato con il 23% dei pazienti nel gruppo diagnostico D (patologie fibrose polmonari). Come conseguenza del cambiamento di priorità, si è osservata una riduzione del 20% della percentuale dei trapianti effettuati per BPCO ed un incremento del 38% della percentuale dei trapianti per fibrosi polmonare idiopatica (IPF) dall'introduzione del sistema LAS. La IPF ha quindi soppiantato la BPCO come principale indicazione al trapianto polmonare negli Stati Uniti." [20]

Si è considerati idonei per un trapianto di polmone nel momento in cui la patologia polmonare da cui si è affetti ha raggiunto uno stadio tale da poter causare disabilità permanente o decesso; è solo in questi casi che la probabilità di sopravvivenza è maggiore con un trapianto piuttosto che senza. Naturalmente i pazienti in attesa di un trapianto di polmone sono posizionati in una lista d'attesa, la cui durata dipende dalla disponibilità di donatori e dal punteggio LAS.

#### **4.1.4 Il trapianto**

Ci sono due possibili opzioni per il trapianto: il trapianto di polmone singolo (SLT: single lung transplantation) e il trapianto di doppio polmone (BLT: bilateral lung transplantation).

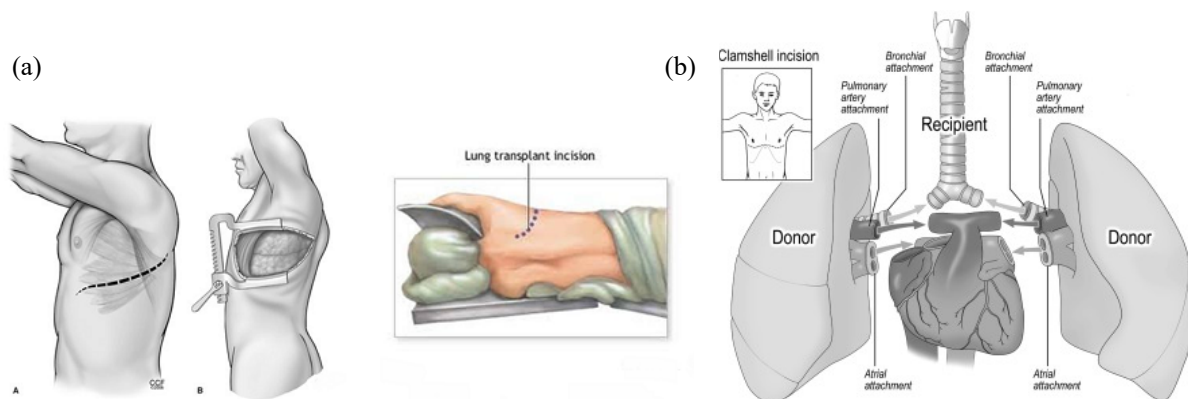
Il SLT è meglio tollerato da pazienti fragili, ma fornisce una riserva funzionale meno efficiente del BLT e potrebbe generare complicazioni al polmone nativo. A volte si esegue anche un trapianto cuore polmone (HLT: heart-lung transplant) in pazienti con patologie polmonari in stadi avanzati che coesistono con grave disfunzione del ventricolo sinistro o un'estesa coronopatia.

La scelta tra il trapianto di polmone singolo (SLT) e il trapianto di doppio polmone (BLT) dipende in modo significativo della malattia di base. Per esempio il BLT è l'unica opzione per pazienti affetti da fibrosi cistica. Storicamente, il SLT è stato la procedura predominante per i trapianti finché non si è scoperto il rischio di edema polmonare peri-operatorio legato all'allograpianto. Per questa ragione, ora la maggior parte dei pazienti riceve il trapianto di doppio polmone e il BLT costituisce i due terzi di tutte le procedure per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e metà delle procedure per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Due studi basati sui dati del registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) sono stati realizzati al fine di esaminare le differenze nei gruppi di pazienti che hanno ricevuto il SLT rispetto a quelli che hanno ricevuto il BLT.

Nel primo studio, Meyer e colleghi hanno analizzato i risultati di 2260 pazienti che si erano sottoposti al SLT o al BLT dal 1991 al 1997. Per i riceventi di età inferiore o uguale a 60 anni, i tassi di sopravvivenza dopo 5 anni dal trapianto erano: più del 60% dopo il BLT e circa 40% dopo il SLT. Questa analisi ha confermato l'effetto più proficuo del BLT rispetto al SLT per pazienti fino a 60 anni di età. Oltre questa soglia d'età non è stato possibile ottenere ulteriori risultati date le piccole dimensioni del campione considerato. [21]

Nel secondo studio, Thabut e colleghi hanno analizzato i dati di 9883 pazienti affetti da BPCO, 36% dei quali ha ricevuto un intervento di BLT e il 64% si è sottoposto ad un intervento di SLT tra il 1987 e il 2006. Gli autori hanno scoperto che il BLT era associato ad una maggior probabilità di sopravvivenza rispetto al SLT: il vantaggio in 5 anni dal trapianto variava dal 4% al 6,3%. Nuovamente, però, la maggior probabilità di sopravvivenza non ha potuto essere confermata per pazienti oltre i 60 anni. [21]



**Figura 4.1:** (a) Trapianto di polmone singolo;  
(b) trapianto di doppio polmone.

In figura 4.1 (a) viene rappresentato il trapianto di polmone di polmone singolo, mentre in figura 4.1 (b) il trapianto di doppio polmone.

I vantaggi del trapianto di un singolo polmone comprendono: maggiore semplicità della tecnica chirurgica, mancato ricorso alla circolazione extracorporea e all'anticoagulazione sistemica, maggiore flessibilità per la compatibilità dimensionale e disponibilità del polmone controlaterale dello stesso donatore per un altro ricevente. Gli svantaggi comprendono: possibile disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione tra polmone nativo e polmone trapiantato, possibile inadeguatezza della cicatrizzazione della singola anastomosi bronchiale.

Il vantaggio principale del trapianto di doppio polmone è la rimozione definitiva di tutto il tessuto polmonare malato del ricevente, mentre lo svantaggio è dato dall'inadeguata cicatrizzazione dell'anastomosi tracheale.

Riassumendo, mentre il BLT può fornire un beneficio di sopravvivenza individuale, il SLT ha un'utilità sostanziale e se fosse promosso di più avrebbe un impatto positivo in quanto aumenterebbe il numero di pazienti sottoposti a trapianto.



Infine, Manson e colleghi hanno condotto uno studio sull'impatto relativo del trapianto di polmone sulla funzione polmonare del ricevente, con particolare attenzione alla misurazione del volume espiratorio forzato di 1 secondo espresso in percentuale (FEV<sub>1</sub>%). I dati raccolti comprendevano 94.471 valori di FEV<sub>1</sub> post-operatorio e capacità vitale forzata (FVC) da 509 pazienti adulti che avevano ricevuto il trapianto. Mason e colleghi hanno scoperto che sia per i pazienti che avevano ricevuto il BLT che per quelli che avevano ricevuto il SLT, il FEV<sub>1</sub>% in genere raggiungeva il picco ad 1 anno dopo il trapianto. Il volume espiratorio forzato di 1 secondo è aumentato dal 50% nell'immediato periodo postoperatorio al 55% a 1 anno dopo l'intervento nei pazienti sottoposti a SLT, per poi diminuire gradualmente al 47% entro tre anni. Coloro che avevano ricevuto il BLT, invece, hanno mostrato una tendenza simile, ma avevano valori di FEV<sub>1</sub> complessivi più elevati in ogni momento (60% immediatamente dopo il trapianto, 75% ad 1 anno dopo il trapianto e 65% a 3 anni dopo il trapianto). [22]

#### **4.1.5 Complicazioni nel trapianto di polmone**

##### **Disfunzione dell'organo dopo il trapianto**

Nella fase iniziale del trapianto polmonare si può avere una disfunzione dell'organo trapiantato (PGD: Primary Graft Dysfunction). È una forma di lesione acuta dovuta al trapianto che presenta edema polmonare non cardiogenico entro 72 ore dal trapianto. La PGD in forma grave è la principale causa di decesso nel periodo peri-operatorio, con tassi di mortalità a breve termine del 30-40%. Questo rischio rimane elevato anche oltre il primo anno dopo il trapianto, suggerendo che le conseguenze negative della PGD persistono ben oltre la risoluzione dell'evento acuto.

##### **Complicazioni delle vie aeree**

Il trapianto di polmone, tra le procedure di trapianto di organi solidi, è l'unico in cui non viene fatto alcun tentativo per ristabilire il flusso sanguigno all'organo trapiantato. Di conseguenza, il bronco del donatore dipende in larga misura dal flusso sanguigno retrogrado che passa attraverso i vasi collaterali venosi polmonari a bassa pressione: ciò pone le vie aeree a rischio di lesione ischemica.

La complicazione più frequente è la stenosi bronchiale che può presentarsi nella parte prossimale o distale dell'anastomosi. Si pensa che spesso questo sia causato da una manifestazione tardiva del danno ischemico. Un'altra complicazione è il restringimento delle vie aeree che può verificarsi anche molte settimane dopo il trapianto. La broncoscopia può confermare questa diagnosi e permette interventi terapeutici, tra cui la dilatazione con palloncino, la brachiterapia endobronchiale e il posizionamento di stent. Sebbene la maggior parte dei casi possa essere gestita con successo

attraverso questi interventi terapeutici, alcuni pazienti presentano ricorrenti stenosi dell'anastomosi o delle vie aeree distali e richiedono interventi ripetuti che possono provocare danni funzionali.

## **Infezioni**

Le complicanze chirurgiche più frequenti sono: cattiva cicatrizzazione dell'anastomosi bronchiale o tracheale e infezione. L'infezione è una minaccia sempre presente per il ricevente del trapianto polmonare ed è una delle principali cause di morte, sia precoce che tardiva.

La polmonite batterica è di gran lunga l'infezione più frequente, con un picco di incidenza nel primo mese post-trapianto. Lo stato di immunosoppressione del ricevente e la necessità di un supporto ventilatorio meccanico prolungato possono rappresentare un fattore di aumento del rischio di infezione.

Altri rischi di infezione hanno origine virale. Il citomegalovirus (CMV) è il patogeno virale più comune riscontrato dopo il trapianto di polmone. La malattia associata a questo virus può presentarsi come una sindrome simile alla mononucleosi, con febbre, malessere, o come un'infezione tissutale invasiva del polmone, del tratto gastrointestinale o del sistema nervoso centrale. L'altro patogeno comunemente incontrato nei riceventi di trapianto polmonare è l'*Aspergillus*. L'infezione può coinvolgere le vie aeree, il parenchima polmonare o i siti extrapolmonari. Radiograficamente, l'aspergillosi polmonare può apparire come opacità nodulari o cavitarie singole o multiple oppure come consolidamento alveolare.

## **Rigetto acuto, rigetto cronico e terapia immunosoppressiva**

Il rigetto è la complicazione più frequente e più pericolosa nel trapianto di polmone ed è un fenomeno provocato dal sistema immunitario che attacca il tessuto nuovo, pensando che sia dannoso. Secondo il registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), il 36% dei riceventi di trapianto polmonare presenta almeno un episodio di rigetto cellulare acuto (ACR: acute cellular rejection) entro il primo anno dal trapianto. Dopo il primo anno, l'incidenza del rigetto cellulare acuto diminuisce notevolmente, tuttavia i fattori di rischio rimangono, ad oggi, ancora poco definiti. L'ACR può essere clinicamente silente fino al 40% dei casi. Quando è presente, le manifestazioni cliniche includono malessere, febbre di basso grado, dispnea, tosse e leucocitosi. Un calo dell'ossigenazione e/o dei parametri spirometrici e la presenza di opacità alla radiografia del torace o alla TC forniscono ulteriori indizi, anche se non specifici.

Il rigetto cronico si sviluppa dopo più di un anno in fino al 50% dei pazienti e si manifesta sotto forma di bronchiolite obliterante, che provoca ostruzione progressiva delle vie aeree. I pazienti con

bronchiolite obliterante presentano tosse, dispnea e ridotto flusso espiratorio forzato. La diagnosi avviene tramite broncoscopia con biopsia.

Fin dalle prime ore dopo il trapianto, per prevenire gli episodi di rigetto, al ricevente dell'organo trapiantato viene somministrata una terapia specifica immunosoppressiva che dovrà essere proseguita per tutta la vita. I diversi farmaci immunosoppressivi agiscono bloccando il processo di attivazione del sistema immunitario a diversi livelli. L'impiego di una terapia con più farmaci consente, oltre ad ottenere un'immunosoppressione più completa, anche l'impiego di dosaggi minori rispetto a quelli necessari se ogni farmaco fosse usato singolarmente, minimizzando in questo modo gli effetti collaterali di ciascuno. [21]

## **4.2 Il trapianto di polmone bioartificiale**

Il trapianto di polmone rimane l'unica opzione per le malattie polmonari più avanzate. Sfortunatamente, c'è una sostanziale carenza nella disponibilità di donatori di polmoni sani per il trapianto. Questa realtà è aggravata da un'estesa incidenza del fumo di sigaretta e dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva associata, che si traduce in una crescente domanda di nuove terapie e organi donatori. Inoltre problematiche come infezioni, rigetto e la necessità di un'intensa terapia immunosoppressiva limitano la sua ampia applicazione clinica.

Per superare la risposta immunitaria agli innesti, l'ingegneria tissutale e l'ingegneria degli organi propongono di creare organi trapiantabili combinando scaffold biologicamente adatti con le cellule di un paziente. Questi costrutti impiantabili sono presentati come un'alternativa teorica agli organi provenienti da donatori, e potrebbero eliminare la necessità di immunosoppressione permanente e fornire benefici terapeutici duraturi ai pazienti. Devono però essere discusse le sfide della produzione di scaffold, la scelta ottimale delle cellule per la rigenerazione e la progettazione più adeguata dei sistemi di coltura biomimetica.

### **4.2.1 Ruolo della ECM nel polmone**

Studi sul trapianto di polmone ricellularizzato rivelano che la struttura alveolare del polmone bioingegnerizzato è fragile e l'integrità istologica del polmone ricellularizzato sembra essere determinata dal danno all'ECM in prossimità della quale è presente la sottile barriera degli alveoli. Per questo motivo, è necessario concentrarsi sull'ECM del polmone.

La matrice extracellulare (ECM) è una struttura molecolare tridimensionale che fornisce supporto strutturale e biochimico per le cellule incorporate. L'ECM era inizialmente considerata semplicemente come un componente di riempimento dello spazio delle cellule nel corpo umano, ma ora è risaputo che l'ECM fornisce essenziali ambienti extracellulari per vari tipi di cellule e ha un profondo impatto sulla crescita cellulare, la sopravvivenza e la differenziazione. In particolare, l'interazione tra l'ECM e i recettori cellulari regola il comportamento cellulare e la morfogenesi tissutale.

I componenti principali dell'ECM includono collagene, glicoproteine (come laminina e fibronectina), proteoglicani e altri, tra cui elastina e acido ialuronico. Il collagene è il principale componente strutturale dell'ECM e il collagene di tipo I è il sottotipo più abbondante rilevato nei tessuti. Il collagene di tipo IV è un componente chiave della membrana basale ed è tra i fattori più importanti per stabilire e mantenere la "barriera aria-sangue" nei polmoni. Laminina e la fibronectina sono entrambe essenziali per la sopravvivenza cellulare. Le cellule attaccate a questi componenti ricevono segnali che hanno un impatto immediato sulla loro morfologia, mobilità e differenziazione.

I proteoglicani sono un tipo di proteine core legate a polisaccaridi solfati o glicosaminoglicani. Legano fattori di crescita e citochine e li trattengono all'interno della matrice. L'elastina contribuisce alla natura meccanica del polmone ed è una caratteristica chiave per il ritorno elastico dei tessuti, che è fondamentale per la ventilazione.

Queste caratteristiche biologiche sono ampiamente applicate per i metodi di coltura cellulare in vitro. Pertanto, una sfida chiave è determinare come riprodurre l'architettura della matrice 3D e promuovere interazioni fisiologiche ECM-cellula e lo scambio di gas nel tessuto polmonare.

#### **4.2.2 Lo scaffold: decellularizzazione della ECM**

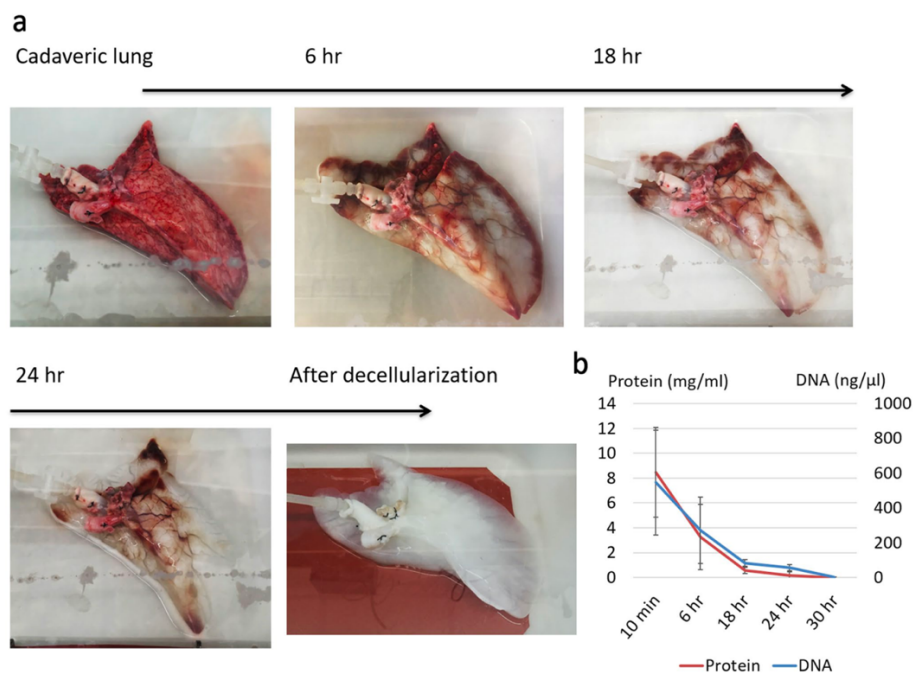
Al fine di progettare organi con la complessità biologica delle loro controparti native e la capacità di riacquistare funzioni fisiologiche appropriate dopo il trapianto, bisogna porre attenzione sulla base su cui costruire. Una possibile opzione sono gli scaffold decellularizzati derivanti da organi interi che possono essere usati come piattaforme di partenza per la medicina rigenerativa. La decellularizzazione polmonare può essere realizzata con diverse tecniche: tutte coinvolgono la perfusione attraverso il sistema vascolare nativo.

La decellularizzazione è il processo attraverso il quale vengono rimossi tutti i componenti cellulari dagli organi cadaverici, con conseguente isolamento di uno scaffold di ECM. Gli step finali di un'adeguata decellularizzazione includono la rimozione di tutto il materiale cellulare e la riduzione al minimo della perdita di composizione ECM, e, allo stesso tempo, la minimizzazione della rottura dell'ultrastruttura.

La completa rimozione di tutte le componenti cellulari e del materiale è pressoché impossibile da raggiungere; dunque, i criteri minimi proposti per confermare un'adeguata decellularizzazione sono:

- meno di 50 ng dsDNA trattenuto per 1mg di matrice extracellulare (ECM) a peso secco;
- meno di 200 bp di lunghezza del frammento di DNA;
- visibile perdita di materiale nucleare.

Un metodo per la decellularizzazione il tessuto, ad esempio, consisterebbe in un ampio risciacquo in soluzione salina ipotonica, il trattamento con acido peracetico diluito (0,1%) o l'incubazione in Triton 100X e 0,1M di idrossido di ammonio e una fase terminale di sterilizzazione con ossido di etilene, irradiazione gamma o irradiazione E-beam. In figura 4.2 si può notare il cambiamento dell'aspetto di un polmone porcino nel processo di decellularizzazione dello stesso. [23]



**Figura 4.2:** (a) Cambiamenti visivi nel processo di decellularizzazione del polmone porcino. Il polmone perde opacità con la perdita di materiale cellulare. (b) Diminuzione del contenuto proteico e di DNA.

Un'analisi più approfondita delle matrici polmonari risultanti generate a seguito della perfusione del detergente ha dimostrato la conservazione dell'architettura degli organi nativi, affiancata dal mantenimento delle proteine extracellulari essenziali; la matrice polmonare decellularizzata è prevalentemente composta da collagene strutturali, laminina ed elastina e contiene anche vari gradi di proteoglicani e glicoproteine. La conservazione di questi elementi biologici chiave, nelle corrette sedi anatomiche, è importante per facilitare l'eventuale reintroduzione di tipi di cellule specializzate nella posizione appropriata. Restano da approfondire le sfide riguardanti la scelta ottimale delle cellule, le

metodologie per ottenere il numero di cellule richiesto e le tecniche per un'adeguata distribuzione cellulare in un organo a misura d'uomo. [24]

#### **4.2.3 Ricellularizzazione: vie aeree e rete vascolare**

Il primo step per la ricellularizzazione di uno scaffold è una procedura di infusione cellulare in cui si posizionano adeguate tipologie di cellule in siti rilevanti dello scaffold. Le tecniche per la distribuzione di queste cellule sono ancora in via di sviluppo.

#### **Rigenerazione dell'epitelio polmonare**

La rigenerazione del tessuto polmonare attraverso la ricellularizzazione dello scaffold nativo richiede la sostituzione mirata di cellule epiteliali polmonari che sono specializzate in mansioni diverse e si trovano in posizioni anatomiche distinte. L'epitelio polmonare umano comprende molti tipi di cellule diverse tra loro, ciascuna con funzioni uniche e importanti. La struttura dello scaffold consente la distribuzione di un grande numero di cellule attraverso le principali vie aeree, che possono raggiungere facilmente gli spazi d'aria distali. Lo scaffold ricellularizzato deve inoltre svolgere tutte le funzioni dell'epitelio dell'organo nativo, dunque: produzione di muco, trasporto mucociliare, regolazione del sistema immunitario e, la funzione più importante, lo scambio gassoso per permettere la sopravvivenza dell'organismo.

La superficie alveolare totale è di circa  $1 \times 10^6 \text{ cm}^2$  ed è costituita dalle cellule epiteliali (pneumociti) di tipo 1 e di tipo 2. Gli pneumociti di tipo 1 sono di forma sottile ed allungata: la loro morfologia ha un ruolo importante poiché facilita lo scambio gassoso con le cellule endoteliali dei capillari polmonari. Gli pneumociti di tipo 2 sintetizzano e secernono il surfactante, trasportano ioni e partecipano nelle risposte immunitarie. Inoltre fungono da cellule progenitrici per gli pneumociti di tipo 1. Separare i due tipi di cellule in vitro è un'ardua impresa; per questo sono necessarie fonti alternative per la generazione dei due tipi di pneumociti, essenziali per il corretto funzionamento del polmone. Possibili opzioni sono: differenziazione di cellule basali primarie o differenziazione di cellule staminali pluripotenti.

Per esempio, si possono usare le iPSC (cellule staminali pluripotenti indotte) per ricellularizzare le vie aeree dello scaffold polmonare. Nella procedura di ricellularizzazione delle vie aeree, una sospensione cellulare endoteliale viene infusa attraverso i bronchi o la trachea. Purtroppo, l'architettura a vicolo cieco dell'albero bronchiale rende difficoltoso ottenere una distribuzione totale e uniforme in tutti i siti dello scaffold.

## **Rigenerazione dell'endotelio vascolare**

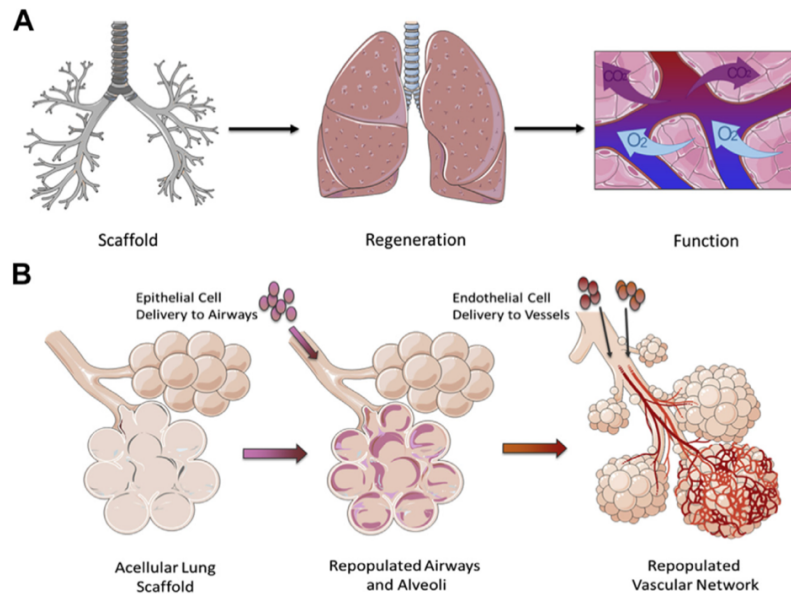
La rigenerazione della rete vascolare polmonare deve, come minimo, consentire la perfusione fisiologica del sangue dopo l'impianto. Inoltre, la rete vascolare rigenerata dovrebbe: prevenire il rischio di edema polmonare, fuoriuscita di componenti sanguigne nelle vie aeree e dovrebbe essere antitrombotica. La conservazione delle caratteristiche anatomiche essenziali nello scaffold polmonare decellularizzato consente la distribuzione delle cellule endoteliali attraverso i vasi sanguigni al fine di ricostruire la rete vascolare. L'architettura della matrice nativa facilita anche l'anastomosi dell'innesto nel ricevente dopo la rigenerazione. Un polmone umano contiene approssimativamente  $75 \times 10^9$  cellule endoteliali. Per rigenerare la rete vascolare di un polmone umano, la fonte delle cellule endoteliali deve essere scalabile e deve derivare dal paziente.

Per la ricellularizzazione dell'endotelio vascolare, delle sospensioni cellulari vengono infuse simultaneamente attraverso l'arteria polmonare e la vena polmonare con una pressione gravitazionale di 80 mmHg. Un'infusione cellulare guidata da pressione gravitazionale contribuisce alla distribuzione uniforme delle cellule entro la rete vascolare e promuove la sopravvivenza cellulare. Dopo l'infusione cellulare è richiesto un periodo statico, seguito da perfusione simultanea di arterie e vene polmonari, che facilita l'attecchimento delle cellule alla matrice.

Candidati promettenti per la ricellularizzazione sono: le cellule progenitrici endoteliali autologhe e le cellule endoteliali derivate da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC).

Una sostanziale differenza tra le cellule progenitrici endoteliali autologhe e le cellule cordonali (cioè provenienti dal cordone ombelicale) è che le cellule progenitrici endoteliali isolate dal sangue periferico possono raddoppiare solo per 20-30 volte rispetto al quantitativo di partenza mentre, invece, le cellule cordonali possono raddoppiare più di 100 volte. Le cellule progenitrici endoteliali autologhe isolate dal tessuto polmonare non sono quindi sufficientemente proliferative e non si espandono ai numeri necessari per la ricostruzione sui nostri scaffold; per questo motivo sono candidati meno probabili per l'applicazione clinica.

In alternativa ai progenitori endoteliali isolati dal sangue autologo, le cellule che formano l'endotelio possono essere generate attraverso la differenziazione delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) le quali mostrano un potenziale di espansione simile ai progenitori endoteliali derivati dal sangue del cordone ombelicale. Le cellule endoteliali derivate dal sangue del cordone ombelicale e dalle cellule progenitrici endoteliali del sangue periferico e quelle differenziate dalle iPSC sono in grado di formare reti vascolari che permettono la perfusione. Infine, ripopolare gli scaffold con cellule differenziate dalle iPSC faciliterebbe la personalizzazione della medicina di trapianto e ridurrebbe la necessità di terapia immunosoppressiva. In figura 4.3 è mostrata la ricellularizzazione di uno scaffold polmonare. [23][24]



**Figura 4.3:** Ricellularizzazione dello scaffold polmonare. (A) Rigenerazione polmonare basata su ECM native. (B) Trasporto di cellule epiteliali verso le vie aeree e di cellule endoteliali verso la rete vascolare per ripopolare e rigenerare le strutture addette allo scambio gassoso.

#### 4.2.4 Bioreattore e coltura *ex vivo*

Le cellule scelte per la rigenerazione del tessuto devono imitare lo stato fisiologico delle cellule *ex vivo* e mantenere le loro funzioni e vitalità nel tempo. Risulta perciò importante controllare in modo preciso la proliferazione cellulare, in quanto una proliferazione insufficiente può comportare una perdita di vitalità del costruito impiantato. Per questo risulta fondamentale l'utilizzo di bioreattori, dispositivi progettati per contenere strutture cellulari e per mimare le condizioni *ex vivo*. Fornendo stimoli meccanici alle cellule, consentono di regolare le funzioni cellulari e la crescita del tessuto in modo che riproduca fedelmente il tessuto nativo. Permettono, inoltre, di perfondere il tessuto con i nutrimenti necessari per la sopravvivenza delle cellule in una struttura tridimensionale.

La funzione polmonare *ex vivo* dipende da specifici eventi meccanici che facilitano lo scambio di gas tra il sangue e l'aria inspirata; pertanto, ricostruire questi eventi biomimetici *ex vivo* è una sfida critica per la bioingegneria polmonare. I due eventi primari coinvolti nella funzione polmonare sono la perfusione di sangue attraverso la rete vascolare e la ventilazione delle vie aeree.

Gli scaffold polmonari sono ricellularizzati in un bioreattore che facilita la distribuzione delle cellule e la perfusione con terreno di coltura attraverso le arterie polmonari, le vene polmonari e le vie aeree. Dopo l'attecchimento cellulare, le cellule sullo scaffold di ECM vengono mantenute in un ambiente biomimetico specifico a seconda dell'organo in questione. Lo sviluppo di bioreattori specializzati che

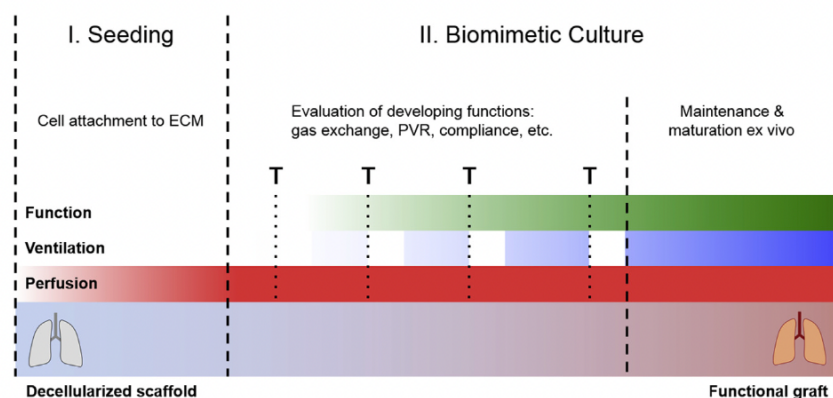


supportano la crescita e la maturazione cellulare all'interno dei polmoni bioartificiali è un'altra sfida importante in questo campo.

La prima condizione nella progettazione di un bioreattore è la dimensione dell'innesto che viene rigenerato, perché gli effetti di perfusione-ventilazione da erogare devono essere compatibili con la corrispondente fisiologia. Ad esempio, la gittata cardiaca di un ratto è dell'ordine di 10-20 mL/min, mentre la gittata cardiaca umana e suina è di diversi litri al minuto. Pertanto, la progettazione del bioreattore dovrebbe mirare a corrispondere alla normale fisiologia dell'organismo.

La seconda condizione nella progettazione del bioreattore include la progettazione dei meccanismi di perfusione e ventilazione. La perfusione dello scaffold può essere applicata in diverse modalità: portata costante, pressione costante o portata/pressione oscillatoria.

La ventilazione può essere introdotta utilizzando meccanismi a pressione positiva o negativa. Entrambi gli approcci generano un gradiente di pressione oscillatorio tra le vie aeree e l'esterno dello scaffold: esso guida l'inspirazione e l'espirazione. Per esempio, i sistemi di ventilazione a pressione negativa possono utilizzare il trasporto di liquido o aria per generare variazioni di pressione esterne. La ventilazione dell'aria può inoltre essere utilizzata come metodo per testare la capacità di scambio di gas del polmone che viene rigenerato in coltura. Infine, man mano che i polmoni ingegnerizzati aumentano di dimensioni, funzione e maturità, si cerca anche di definire un fluido ideale usato nella perfusione. La creazione di un polmone completamente ingegnerizzato può richiedere un insieme di fluidi per la perfusione che si adattano alle esigenze dell'organo in questione.



**Figura 4.4:** Cultura biomimetica applicata per la rigenerazione di polmone da uno scaffold decellularizzato. Importanza della valutazione della fase di maturazione dell'organo ricellularizzato.

In figura 4.4 viene rappresentata la coltura biomimetica utilizzata al fine di rigenerare un polmone da uno scaffold decellularizzato.

#### **4.2.5 Trapianto di polmone bioartificiale**

Il principale risultato degli studi di bioingegneria polmonare è lo scambio di gas ex vivo. Poiché gli scaffold polmonari preservano l'architettura dei vasi sanguigni e delle vie aeree dagli alveoli, il trapianto di polmoni bioartificiali dovrebbe essere analogo a quello dei polmoni dei donatori cadaverici. Uno studio dell'università di Yale ha dimostrato la realizzabilità di un trapianto di polmoni bioartificiali ricellularizzati in un ratto. Petersen e colleghi hanno ripopolato scaffold polmonari acellulari di ratto con cellule epiteliali polmonari di un ratto neonato e cellule endoteliali microvascolari. In questo studio, i polmoni ricellularizzati sono stati trapiantati nei ratti e si è ottenuto un parziale recupero delle funzioni respiratorie fino a sette giorni dopo il trapianto.

Una criticità da affrontare è lo scaling da piccoli animali (come i ratti) a grandi animali, fino ad arrivare all'essere umano. Infatti, un tentativo di polmone bioartificiale a misura d'uomo è stato sperimentato ripopolando degli scaffold di polmoni porcini con cellule vascolari endoteliali ombelicali umane e cellule staminali provenienti dalle vie aeree basali umane.

Il polmone è stato poi trapiantato, ma ha sopportato il flusso sanguigno fisiologico e ha effettuato lo scambio gassoso solo per 1 ora dopo l'impianto. [25]

## Conclusioni

Il trapianto di polmone è indicato per patologie polmonari in stadio avanzato (come BPCO e IPF) che possono comportare un'insufficienza respiratoria. In questo elaborato vengono analizzati i vantaggi e gli svantaggi dell'intervento di trapianto di polmone singolo e di trapianto di doppio polmone. Per ovviare a problemi quali la carenza di donatori, le infezioni, il rigetto e la necessità di una terapia immunosoppressiva, l'ingegneria tissutale e l'ingegneria degli organi propongono di creare polmoni bioartificiali combinando scaffold biologicamente adatti con cellule provenienti dal paziente.

Scaffold acellulari polmonari, che hanno preservato la rete vascolare originale, la struttura dell'albero bronchiale e la maggior parte dei componenti della ECM, sono stati generati attraverso la perfusione di soluzioni detergenti tramite l'arteria polmonare. Gli scaffold polmonari risultanti sono stati poi ricellularizzati in un bioreattore, ottenendo così un successo nella proliferazione cellulare. Questi costrutti impiantabili sono presentati come un'alternativa teorica agli organi provenienti da donatori, e potrebbero eliminare la necessità di immunosoppressione permanente e fornire benefici terapeutici duraturi ai pazienti. Tuttavia, gli esperimenti di trapianto di polmone bioartificiale eseguiti finora hanno riscontrato tutti il medesimo problema: il rigetto dell'organo trapiantato. Per questo motivo l'ingegneria tissutale e l'ingegneria degli organi hanno come obiettivo la personalizzazione dei trattamenti basati sulla ricellularizzazione con cellule provenienti dalle iPSC del paziente.

La rigenerazione di polmoni basata su scaffold di matrice extracellulare nativa rappresenta quindi una grande promessa, ma rimane ancora un obiettivo ambizioso.

## Bibliografia

- [1] Silverthorn, D. U. (2017). Meccanica respiratoria. In; *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. (S. Rufini, C. Perego, & B. Colombini, Trans.). Milano: Pearson.
- [2] Larsen, R., & Ziegenfuß, T. (2012). Anatomia dell'apparato respiratorio. In: *La respirazione artificiale: Basi e Pratica*. Milano: Springer.
- [3] How lungs work. (n.d.). Retrieved August 2022, from <https://www.lung.org/lung-health-diseases/how-lungs-work>.
- [4] Terzano, C. (2006). Anatomia del polmone. In: *Malattie dell'apparato respiratorio*. Milano: Springer.
- [5] Circolazione polmonare Archives. (n.d.). Retrieved August, 2022, from <https://www.clinicacastelli.it/wiki-types/circolazione-polmonare/#>
- [6] Terzano, C. (2006). Regolazione della respirazione. In: *Malattie dell'apparato respiratorio*. Milano: Springer.
- [7] Larsen, R., & Ziegenfuß, T. (2012). Fisiologia del respiro. In: *La respirazione artificiale: Basi e Pratica*. Milano: Springer.
- [8] Terzano, C. (2006). Meccanica respiratoria. In: *Malattie dell'apparato respiratorio*. Milano: Springer.
- [9] Silverthorn, D. U. (2017). Scambio e trasporto dei gas. In; *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. (S. Rufini, C. Perego, & B. Colombini, Trans.). Milano: Pearson.
- [10] Larsen, R., & Ziegenfuß, T. (2012). Emogasanalisi. In: *La respirazione artificiale: Basi e Pratica*. Milano: Springer.
- [11] Salvitti, S., Russo, M., & Gesuele, A. (2021, December 28). Impatto delle Patologie Respiratorie Croniche: Gestione a lungo termine e ruolo della riabilitazione. Retrieved August, 2022, from <https://www.aiporassegna.it/article/view/582>

- [12] EpiCentro. (n.d.). Malattie Croniche. Retrieved August, 2022, from <https://www.epicentro.iss.it/croniche/>
- [13] Lareau, S. C., Fahy, B., Meek, P., & Wang, A. (2019). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(1). doi:10.1164/rccm.1991p1
- [14] Learn about COPD. (n.d.). Retrieved August, 2022, from <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/copd/learn-about-copd>
- [15] Rabe, K. F., & Watz, H. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*, 389(10082), 1931–1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
- [16] Types, causes and risk factors of Pulmonary fibrosis. (n.d.). Retrieved August, 2022, from <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/pulmonary-fibrosis/introduction/types-causes-and-risk-factors>
- [17] King, T. E., Jr, Pardo, A., & Selman, M. (2011). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet (London, England)*, 378(9807), 1949–1961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- [18] Hoo, Z. H., & Whyte, M. K. (2012). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 67(8), 742–746. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200515>
- [19] Lung Transplant - American lung association. (n.d.). Retrieved August, 2022, from [https://www.lung.org/getmedia/1ab084ca-1d37-4117-ae06-194d6c5706a3/pf3-lung\\_transplant-2020-v2.pdf](https://www.lung.org/getmedia/1ab084ca-1d37-4117-ae06-194d6c5706a3/pf3-lung_transplant-2020-v2.pdf)
- [20] Oggionni, T., & Vitulo, P. (2014). Trapianto di polmone nella BPCO: CON. *Rassegna Di Patologia dell'Apparato Respiratorio*, 29(5), 278-280. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-2014-29-62>
- [21] Kotloff, R. M., & Thabut, G. (2011). Lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(2), 159–171. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0134CI>

- [22] Subramanian, M., & Meyers, B. (2018). Bilateral versus single lung transplantation: are two lungs better than one?. *Journal Of Thoracic Disease*, *10*(7), 4588-4601. doi:10.21037/jtd.2018.06.56
- [23] Tsuchiya, T., Sivarapatna, A., Rocco, K., Nanashima, A., Nagayasu, T., & Niklason, L. E. (2014). Future prospects for tissue engineered lung transplantation: decellularization and recellularization-based whole lung regeneration. *Organogenesis*, *10*(2), 196–207. <https://doi.org/10.4161/org.27846>
- [24] Gilpin, S. E., Charest, J. M., Ren, X., & Ott, H. C. (2016). Bioengineering Lungs for Transplantation. *Thoracic surgery clinics*, *26*(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.12.004>
- [25] Ohata, K., & Ott, H. C. (2020). Human-scale lung regeneration based on decellularized matrix scaffolds as a biologic platform. *Surgery today*, *50*(7), 633–643. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02000-y>