

S&V FOCUS | I rapidi progressi nella ricerca sugli xenotrapianti: la proposta dell’etica delle virtù

Gli xenotrapianti, ormai da decenni, rappresentano una delle strade più promettenti per rispondere alla carenza di organi da destinare al trapianto. Negli ultimi tempi sono stati effettuati i primi xenotrapianti di cuore, rene e fegato, utilizzando organi provenienti da maiali geneticamente modificati.

Tutti gli xenotrapianti fino ad ora effettuati hanno ricevuto l’approvazione per “uso compassionevole” dalla Food and Drug Administration (FDA), in considerazione dell’alto rischio per la vita dei pazienti e l’assenza di trattamenti terapeutici

alternativi. L’ostacolo ancora da superare per la riuscita dello xenotrapianto rimane, in ogni caso, il rigetto (iperacuto, vascolare, cellulare e cronico), in particolare quello vascolare.

Nel gennaio 2022 e nel settembre 2023 sono stati effettuati, così, i primi xenotrapianti di cuore; nel marzo 2024 il primo xenotrapianto di rene presso il Massachusetts General Hospital; nell’aprile 2024 la seconda paziente si è sottoposta al trapianto di rene di maiale, che ha incluso, per la prima volta, anche la ghiandola del timo del maiale, un organo immunologico che può aiutare il sistema immunitario del ricevente a riconoscere l’organo ed evitare, così, il rigetto. I primi tre pazienti sono morti nei mesi successivi al trapianto; per i ricercatori la condizione di salute già compromessa dei riceventi rende difficile determinare i fattori specifici del decesso. La paziente che ha ricevuto il rene di maiale ha, invece, dovuto asportare il rene dopo 47 giorni, a causa della perdita di funzionalità dell’organo (e non di un rigetto). La paziente aveva ricevuto anche una pompa cardiaca, e aveva grosse difficoltà di circolazione: secondo i medici, la causa del fallimento potrebbe essere proprio la compromissione generale della salute della donna.

I ricercatori hanno, inoltre, effettuato anche xenotrapianto di fegato su pazienti clinicamente deceduti. Il primo è stato eseguito in Cina presso l’Ospedale Xijing: il fegato di maiale ha funzionato regolarmente per dieci giorni ed è stato poi rimosso, senza mostrare segni di rigetto. All’inizio di maggio, è stato poi trapiantato in Cina un rene e un fegato di maiale. Anche negli USA è stato effettuato uno xenotrapianto su un paziente deceduto, che aveva espresso in vita la volontà di essere donatore di organi, ma che al momento della morte non era più in condizioni di poterlo fare: con l’accordo della famiglia è stato tenuto ventilato in terapia intensiva, con cuore battente, e ha donato il corpo alla scienza.

Poche settimane fa è stato effettuato sempre in Cina su un

uomo di 71, il primo xenotrapianto di fegato su ricevente vivente. Un articolo recente pubblicato su *Nature* fornisce i dettagli dell'intervento e riporta che dopo più di due settimane dall'intervento, l'uomo "sta molto bene".

Il ricevente aveva un tumore molto voluminoso sul lobo destro del fegato, senza metastasi, ma la massa era così grande da rendere impossibile un trapianto classico, con un lobo di fegato umano. Con l'accordo della famiglia, si è pensato di sperimentare, per la prima volta, lo xenotrapianto. Finora, come visto, erano stati fatti tre test, uno negli Stati Uniti e due in Cina, su pazienti deceduti, senza vedere segni di rigetto.

Nel caso specifico, il lobo trapiantato proveniva da un maiale di 11 mesi, sul quale sono state introdotte dieci modifiche genetiche, sia per sopprimere alcune proteine, che avrebbero potuto scatenare il rigetto, sia per farne esprimere all'organo alcune altre umane. Dopo i controlli non era stata rilevata alcuna traccia del citomegalovirus, patogeno che aveva fatto fallire lo xenotrapianto del primo cuore a due mesi dall'intervento. L'operazione è durata otto ore e il fegato, già nel primo giorno, ha iniziato a produrre bile umana, anche se in piccole quantità (10 ml, contro i 400 medi di un organismo umano). Al giorno 13, però, la sintesi era già arrivata a 300 ml al giorno ed era iniziata quella di altre proteine fondamentali. La speranza è che il lobo del fegato sinistro diventi abbastanza grande da fornire la piena funzionalità epatica e che il fegato di maiale serva da ponte per arrivare a quel punto. Il paziente è sotto osservazione ma per il momento non ci sono segni di rigetto né di infezioni, mentre migliorano le funzioni epatiche.

La strada degli xenotrapianti sembra progredire oggi più rapidamente rispetto al passato, anche grazie allo sviluppo tecnologico e alla disponibilità di alcuni pazienti a prestarsi a interventi mai sperimentati prima.

Di pari passo con l'avanzamento della ricerca aumenta anche l'esigenza di affrontare le complesse questioni etiche e giuridiche che riguardano lo xenotrapianto. Già in passato il tema ha sollevato un notevole dibattito etico e ha portato alla produzione di linee guida e documenti importanti. Le principali preoccupazioni etiche riguardano il rischio di malattie zoonotiche, l'impatto sul paziente (sulla sua identità e sulla psiche), il rapporto rischio-benefici, la tutela del benessere degli animali, i profili legati al consenso e all'uso delle risorse.

Un recente articolo, dal titolo "*Ethics, virtues and xenotransplantation*" cerca di utilizzare un nuovo approccio: mentre in passato il dibattito etico si è basato su tre approcci, comunque importanti, – quello emotivo, deontologico e consequenziale – l'autore propone un nuovo approccio al ragionamento etico sugli xenotrapianti e cioè l'uso dell'etica della virtù, che considera lo scopo dei clinici, degli scienziati e di altri soggetti coinvolti nella ricerca. Tale approccio consente di riflettere sul motivo delle azioni e sulla responsabilità della propria condotta etica, promuovendo al contempo la ricerca dell'eccellenza.

Nel contesto specifico dello xenotrapianto, sarebbe necessaria, così, la temperanza, per valutare i benefici relativi dell'esecuzione della procedura: la temperanza dovrebbe guidare il team di ricerca a considerare attentamente, ad esempio, i potenziali rischi e benefici per il paziente e per la popolazione e a non essere motivato dal desiderio di "essere il primo".

Nelle ricerche andrebbe inoltre considerata la giustizia che nel caso dello xenotrapianto imporrebbe di prendere pienamente in considerazione le esigenze e i desideri a lungo termine del paziente, ma anche di informarlo adeguatamente sui potenziali benefici e sulle conseguenze dell'intervento. La giustizia dovrebbe spingere i ricercatori a chiedersi se l'introduzione dello xenotrapianto potrebbe essere ingiusta nei confronti di

alcuni gruppi della società: potrebbe, ad esempio, la ricerca distogliere le risorse da altri trattamenti alternativi?

Servirebbe, inoltre, il coraggio – necessario in diverse fasi dello sviluppo dello xenotrapianto, dallo sviluppo del progetto all'esecuzione del primo intervento, alla comunicazione con il ricevente e la sua famiglia – e la saggezza pratica, utile per capire come e quando utilizzare le abilità e le competenze tecniche.

I rapidi progressi nella ricerca e nella clinica impongono, oggi, una riflessione ampia e approfondita sul tema, tenendo al centro la dignità della persona umana e il principio di precauzione: la ricerca scientifica dovrebbe orientarsi costantemente al bene dell'uomo e alla salvaguardia della sua salute, avendo presente i possibili rischi di ordine sanitario, non sempre quantificabili e prevedibili, avendo riguardo anche per gli animali.

Anche per esprimere le cautele e per determinare le condizioni di praticabilità dello xenotrapianto, sarà necessario riaprire il dibattito per un ampio dialogo, un approfondimento razionale e multidisciplinare, in una tematica che ha come scopo ultimo quello della cura della vita umana.

Per approfondire:

1. First pig-to-human liver transplant recipient 'doing very well', Nature, 31 maggio 2024
2. Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Cozette Killian A, Hauptfeld-Dolejsek V, Martin DE, Macedon S, Budd N, Stegner KL, Dandro A, Kokkinaki M, Kuravi KV, Reed RD, Fatima H, Killian JT Jr, Baker G, Perry J, Wright ED, Cheung MD, Erman EN, Kraebber K, Gamblin T, Guy L, George JF, Ayares D, Locke JE. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a

human decedent model. Am J Transplant. 2022 Apr

3. George AJ. Ethics, virtues and xenotransplantation. 2024 Mar;39(2):334-343