S&V FOCUS | Xenotrapianti: progressi e cautele



Il trapianto è un intervento chirurgico che consente la sostituzione di un organo o tessuto compromesso e non più funzionante, con uno sano prelevato da un altro individuo donatore: rappresenta, così, una operazione salva-vita in caso di insufficienza d'organo (come nel caso del cuore, del fegato, del polmone). Il numero di organi donati, tuttavia, non è sufficiente per rispondere alla domanda dei tantissimi pazienti in attesa di trapianto. La carenza cronica di organi spinge continuamente la ricerca a tentare nuove strade per incrementare il numero di organi da destinare al trapianto.

È con tale intento che si è sviluppata anche la ricerca sugli xenotrapianti, e cioè sulla possibilità di innestare nell'organismo umano organi provenienti da specie diverse, in particolare animali. I progressi in campo biotecnologico e la

possibilità di produrre animali geneticamente modificati rappresentano, da anni, una nuova frontiera da esplorare per il reperimento di organi e tessuti da destinare al trapianto.

Per quanto riguarda gli animali, sono i maiali geneticamente modificati la specie più utilizzata nella ricerca, per caratteristiche legate alla specie (hanno progenie numerosa e tempi di gestazione breve) e per le caratteristiche fisiologiche simili a quelle umane, ma anche per motivi tecnici (collegati alla possibilità di clonare i maiali e alla possibilità di eliminare specifici agenti infettanti).

Il rischio maggiore è ancora legato al rigetto dell'organo animale impiantato nell'organismo umano: la reazione di rigetto iperacuto dell'organo causata da anticorpi xenoreattivi preesistenti e dall'attivazione del sistema del completamento del ricevente. Nella ricerca viene utilizzato un maiale geneticamente modificato in cui è rimosso il gene responsabile dell'alfa-galattosio, causa del rigetto iperacuto. Problematico è, poi, il rischio di trasmissione di patologie dall'animale all'organismo umano (c.d. zoonosi). Per tentare di ottenere animali privi di agenti patogeni noti sono previste alcune procedure specifiche (come, ad esempio, la selezione di animali non infetti, il trattamento con antibiotici e antiparassitari, la vaccinazione degli animali): gli animali sono, così, "controllati" e "certificati", anche se rimane alto il rischio rispetto a eventuali virus sconosciuti e patogeni nell'uomo.

I primi tentativi di xenotrapianto, con l'utilizzo della terapia immunosoppressiva per i riceventi, sono stati effettuati intorno agli anni '70, con l'impianto di un rene di scimpanzé in un ricevente umano che è sopravvissuto per circa nove mesi. Negli anni '90, furono, poi, trapiantati in due pazienti i fegati di babbuino con sopravvivenza di settanta e di ventisei giorni. I tentativi furono in gran parte abbandonati a causa del problema del rigetto dell'organo.

Nel 2022 è stato effettuato uno xenotrapianto di cuore, prelevato da un maiale "umanizzato", attraverso modificazioni genetiche, in un paziente affetto da una grave forma di aritmia, per il quale non vi erano alternative vista la condizione clinica estremamente compromessa (non era possibile un trapianto da donatore umano né una soluzione "ponte"). Il trapianto sperimentale con cuore animale era l'unica alternativa alla morte. L'organo impiantato nell'organismo umano ha iniziato a funzionare come un cuore umano senza l'immediato rigetto da parte del corpo del ricevente; a distanza di due mesi però l'uomo è deceduto. Nonostante ciò, l'intervento ha riacceso la speranza dei ricercatori di riuscire nello xenotrapianto per rispondere al bisogno di trapianto d'organo di tanti pazienti.

Nel luglio 2023 è stato, poi, effettuato il trapianto di un rene di maiale geneticamente modificato su un uomo in stato di morte cerebrale: il rene ha continuato a funzionare per 32 giorni, senza dare segni di rigetto o di infezione. È stato, così, raggiunto il più lungo periodo di funzionamento di un rene trapiantato da maiale. Il rene proveniva da un maiale ingegnerizzato per essere privo di un carboidrato, l'alfa-gal.

Un recente articolo pubblicato su *Annual Review of Animal Biosciences,* dal titolo *Advances in Organ and Tissue Xenotransplantation,* sono riportati gli ultimi progressi della ricerca nel campo degli xenotrapianti e, in particolare, vengono descritti i meccanismi immunitari del rigetto dello xenotrapianto, la modificazione genetica dei maiali e lo stato attuale dello xenotrapianto di organi e tessuti. Il progresso delle tecniche di *editing* genetico ha consentito la creazione di più linee di maiali geneticamente modificati per affrontare problemi come il rigetto, la disregolazione della coagulazione e le zoonosi.

Negli ultimi anni sono stati raggiunti progressi importanti negli studi preclinici sugli xenotrapianti di cuore e di rene provenienti da maiali geneticamente modificati. Lo

xenotrapianto di altri organi, come di fegato o di polmoni, è più impegnativo ma anche in questo campo la ricerca tenta di risolvere il problema del rigetto e del fallimento dello xenotrapianto.

Nell'articolo pubblicato sul *Annual Review of Animal Biosciences,* si afferma che i risultati raggiunti negli ultimi anni portano a ritenere non lontana la fase di avvio di regolari studi clinici sugli xenotrapianti, sviluppando screening di sicurezza microbiologica/virologica dei maiali e criteri di selezione dei pazienti, accettabili dal punto di vista medico ed etico.

Oltre al progresso scientifico sugli xenotrapianti è però importante affrontare le sfide bioetiche, etiche e antropologiche, tutte ancora aperte in materia. Gli xenotrapianti sollevano, infatti, ancora molteplici interrogativi, di non facile soluzione: l'impatto dell'organo animale sull'identità del ricevente, e cioè sulla singolarità e sulla irriducibilità dell'uomo (in rapporto al suo essere e al suo sentirsi); i rischi sanitari per la collettività; il consenso all'intervento; l'eticità dell'utilizzo degli animali come fonte di organi; la liceità delle modificazioni genetiche sull'animale; gli interessi finanziari sottesi e la brevettabilità; il fine dell'urgente necessità di salvare la vita di tanti pazienti, bisognosi di un organo; la provata possibilità biologica di effettuare con successo lo xenotrapianto, senza esporre a rischi eccessivi il ricevente.

La ricerca scientifica sembra muovere passi significativi; per quanto riguarda le questione bioetiche e antropologiche sembra più che mai attuali le indicazioni della Pontificia Accademia Per la Vita del 2001: in mancanza di dati che consentano una quantificazione affidabile del rischio, occorrerà muoversi con la massima cautela, senza però interrompere ogni sperimentazione, essendo *"eticamente richiesto di avanzare 'a piccoli passi' nell'acquisizione di nuove conoscenze, coinvolgendo nella sperimentazione il minor numero possibile*

di soggetti, con un monitoraggio attento e continuo, pronti a rimodulare in ogni momento il disegno sperimentale intrapreso, sulla base dei nuovi dati emergenti".

In Italia il divieto di impiego di animali nelle ricerche sulle sostanze d'abuso e sugli xenotrapianti d'organo è prorogato al 1 luglio 2025; la ricerca è, pertanto, ancora consentita anche nel nostro paese.

La sperimentazione di terapie e alternative al trapianto d'organo, per tentare di rispondere al bisogno di organi di tanti pazienti, dovranno sempre comunque rispettare la dignità e il valore di ogni essere umano, che impone di coniugare sempre le esigenze della ricerca con il principio di precauzione.

Per approfondire:

1. Ali A, Kemter E, Wolf E. *Advances in Organ and Tissue Xenotransplantation*. Annu Rev Anim Biosci. 2024 Feb 15

2. Lu T, Yang B, Wang R, Qin C. *Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research*. Front Immunol. 2020 Jan 23

3. Pontificia Accademia Per la Vita, *La prospettiva degli Xenotrapianti. Aspetti Scientifici e considerazioni Etiche*, 2001