

S&V FOCUS | Xenotrapianti: saranno presto una realtà clinica?

Grazie ai progressi scientifici in ambito medico, in particolare nel campo dell'editing-genetico e della clonazione, utilizzare organi provenienti da animali per il trapianto appare una via sempre più percorribile, anche se si è ancora lontani dai risultati sperati. Lo xenotrapianto, cioè il trapianto di organi, tessuti o cellule di una specie animale in un'altra specie, offrirebbe la possibilità di aumentare la riserva di organi, tessuti o cellule per i trapianti rimediando così alla carenza "cronica" di donatori umani.

Negli ultimi anni sono stati fatti passi importanti: sono stati effettuati, infatti, i primi xenotrapianti di cuore,

rene e fegato. Gli organi provenivano tutti da maiali geneticamente modificati: i maiali sono la specie più utilizzata nella ricerca per motivi fisiologici (le dimensioni e l'anatomia dei loro organi assomigliano a quelle degli esseri umani), ma anche per caratteristiche proprie della specie (hanno, infatti, progenie numerosa e tempi di gestazione breve) e per motivi tecnici, collegati alle possibilità di clonazione e di eliminare specifici agenti infettanti. I casi di xenotrapianto continuano di giorno in giorno a crescere.

Nel gennaio 2022 un uomo di 57 anni, David Bennett, ha ricevuto presso la *University of Maryland School of Medicine*, per la prima volta al mondo, lo xenotrapianto di cuore. L'organo proveniva da un maiale geneticamente modificato, creato appositamente per evitare il rigetto. L'uomo è sopravvissuto per oltre due mesi dal trapianto (fino al 9 marzo 2022). Un fatto rilevante da evidenziare è che per i ricercatori il decesso non è stato dovuto al rigetto, e cioè al processo mediante il quale il corpo della persona che riceve il trapianto cerca di sbarazzarsi del trapianto stesso. In un recente articolo pubblicato su *Nature* Muhammad Mohiuddin, chirurgo della *University of Maryland School of Medicine* di Baltimor e parte del team che ha effettuato il trapianto, riporta diverse possibili spiegazioni per la morte di Bennett. Il decesso potrebbe esser dipeso da un'infezione causata da citomegalovirus suino, che potrebbe aver danneggiato il cuore: il virus è stato, infatti, trovato nell'organo dopo il decesso, ma non era stato rilevato dai test prima del trapianto; potrebbe essere, altrimenti, dipeso dalla terapia di potenziamento immunitario utilizzata. In ogni caso le procedure potranno essere migliorate per evitare errori in futuro.

Nel settembre 2023 il secondo tentativo di xenotrapianto di cuore è avvenuto su di uomo di 58 anni, Lawrence Faucette: a 6 settimane dal trapianto l'uomo è deceduto a causa, questa

volta, del rigetto, probabilmente causato da un virus che potrebbe aver scatenato la “cascata” di reazioni immunitarie.

Il 16 marzo 2024 è, invece, la data del primo xenotrapianto di rene da maiale a uomo presso il *Massachusetts General Hospital*. A a ricevere l’organo è stato un uomo di 62 anni, Richard Slayman, affetto da insufficienza renale terminale. Il rene trapiantato ha subito 69 differenti modifiche nel DNA per ridurre il fenomeno del rigetto. Il paziente è deceduto recentemente, a poco meno di due mesi dopo il trapianto (il 7 maggio 2024), per cause non correlate alla procedura. Nell’articolo su *Nature* si riporta che le cattive condizioni di salute del paziente potrebbero aver contribuito alla morte: Tatsuo Kawai, uno dei chirurghi che ha effettuato il trapianto, ha affermato che il rene di Slayman funzionava bene il giorno prima della sua morte e che è morto per ragioni non correlate al suo trapianto.

Nel quarto xenotrapianto in una persona viva, Montgomery e il suo team hanno provato un nuovo approccio utilizzando il timo, un organo immunologico che potrebbe aiutare il sistema immunitario del ricevente a riconoscere l’organo di maiale. Lisa Pisano, 54 anni, originaria del New Jersey, affetta da insufficienza renale e cardiaca, rischiava di morire: è divenuta nell’aprile 2024 la seconda paziente a sottoporsi a un trapianto di rene di maiale. È stata operata prima per l’impianto di una pompa meccanica al cuore e poi, dopo circa una settimana, ha ricevuto l’organo suino, includendo per la prima volta anche la ghiandola del timo del maiale, posta sotto il rene trapiantato e in grado, secondo gli esperti, di riprogrammare il sistema immunitario del paziente in modo che non rigetti l’organo.

Tutti gli xenotrapianti effettuati hanno ricevuto l’approvazione per “uso compassionevole” dalla *Food and Drug Administration* (FDA), visto il rischio per la vita dei pazienti e l’assenza di trattamenti terapeutici alternativi. Le condizioni di salute già gravemente compromesse, rendendo

difficile capire se il decesso sia un esito sfavorevole della procedura o della cattiva salute del ricevente. Ecco perché alcuni ricercatori hanno spinto affinché la FDA iniziasse gli studi clinici della procedura, che consentirebbe una valutazione sistematica.

Il tempo di sopravvivenza dopo lo xenotrapianto è ancora comunque relativamente breve. I dati delle ricerche su primati non umani che hanno ricevuto organi di maiale sono, però, promettenti: uno studio pubblicato nel 2023 ha riferito che cinque scimmie sono sopravvissute per più di un anno dopo aver ricevuto lo xenotrapianto di rene proveniente da maiale. Su *Nature* si legge che i ricercatori hanno analizzato campioni di tessuto di due persone che erano state dichiarate morte prima di ricevere un cuore di maiale e hanno scoperto che a livello cellulare, il rigetto degli organi xenotrapiantati sembra "molto diverso" da quello degli organi trapiantati da un donatore umano. Questi risultati potrebbero aiutare la ricerca nel tentare di anticipare il rigetto e sviluppare regimi immunosoppressori su misura per la chirurgia futura.

Dopo il trapianto di cuore e rene, per la prima volta è stata tentata una procedura anche per il fegato: è stato trapiantato in un uomo di 50 anni, clinicamente morto al momento dell'operazione, ed è rimasto attaccato ai suoi vasi sanguigni per 10 giorni. L'intervento è stato eseguito in Cina all'Ospedale Xijing. Il fegato di maiale ha funzionato regolarmente e, prima di essere rimosso, non ha mostrato segni di rigetto. Il fegato è però un organo che svolge funzioni molto complesse: per i ricercatori lo scopo dello xenotrapianto in questo caso non sarebbe la sostituzione dell'organo a lungo termine, ma far guadagnare tempo al paziente in attesa di un donatore umano, essendo così un trapianto provvisorio.

Lo xenotrapianto sembra, così, diventare sempre più una possibile realtà clinica, anche se permangono problematiche legate al rigetto, al corretto funzionamento del trapianto nel

corpo ospite, alla possibilità di introduzione di nuovi agenti infettivi nella popolazione umana. Dopo le questioni scientifiche, saranno anche da affrontare importanti problematiche di natura antropologica, psicologica, etica e giuridica tra le quali: l'impatto dell'organo animale sull'identità del ricevente, e cioè sulla singolarità e sulla irriducibilità dell'uomo, i rischi sanitari per la collettività, il consenso all'intervento, l'eticità dell'utilizzo degli animali, gli interessi finanziari sottesi, la brevettabilità.

Secondo i dati del CNT (Centro Nazionale Trapianti) in Italia sono circa 8 mila le persone con malattie renali, epatiche, cardiache e polmonari in attesa della disponibilità di organi per il trapianto; negli Stati Uniti oltre 100.000 persone si trovano in lista d'attesa e ogni giorno 17 persone muoiono aspettando un organo. La carenza cronica di donatori umani ha reso necessaria l'esplorazione della via degli xenotrapianti per aumentare gli organi da destinare al trapianto.

Un serio impegno da parte degli scienziati non dovrà ad ogni modo trascurare la ricerca di altre vie terapeutiche alternative percorribili. In ogni caso, la ricerca sugli xenotrapianti, come anche quella su terapie alternative, per rispondere all'urgente necessità di salvare la vita di tanti pazienti in attesa, dovrà sempre rispettare la dignità dell'essere umano, che impone l'utilizzo della massima cautela e un monitoraggio attento e continuo, rimodulando il disegno sperimentale intrapreso, sulla base dei dati emergenti.

Per approfondire:

1. *Pig-organ transplants: what three human recipients have taught scientists*, Nature, 17.5.24
2. *Monkey survives for two years after gene-edited pig-kidney transplant*, Nature, 2023

3. Schmauch, E. et al. *Integrative multi-omics profiling in human decedents receiving pig heart xenografts, Nature Med.*

4. *Milestones on the path to clinical pig organ xenotransplantation*, Am. J. Transplan., 2023