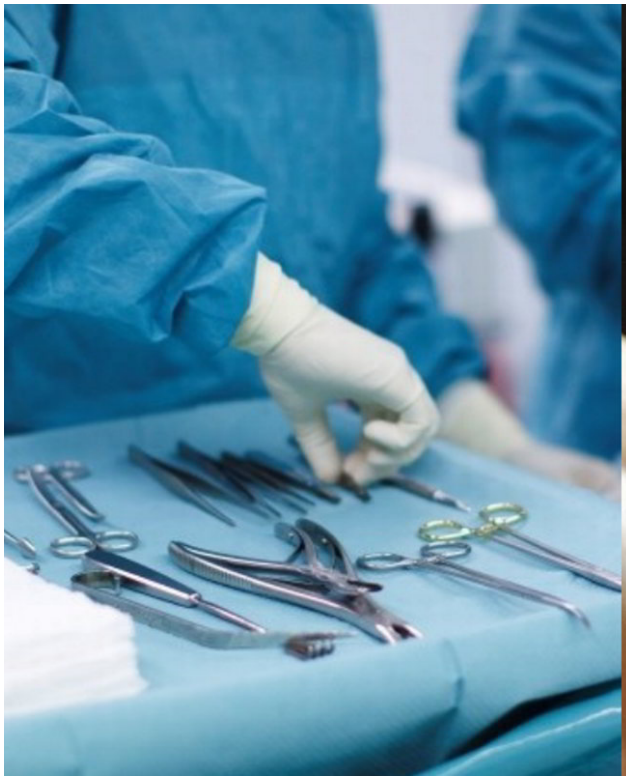
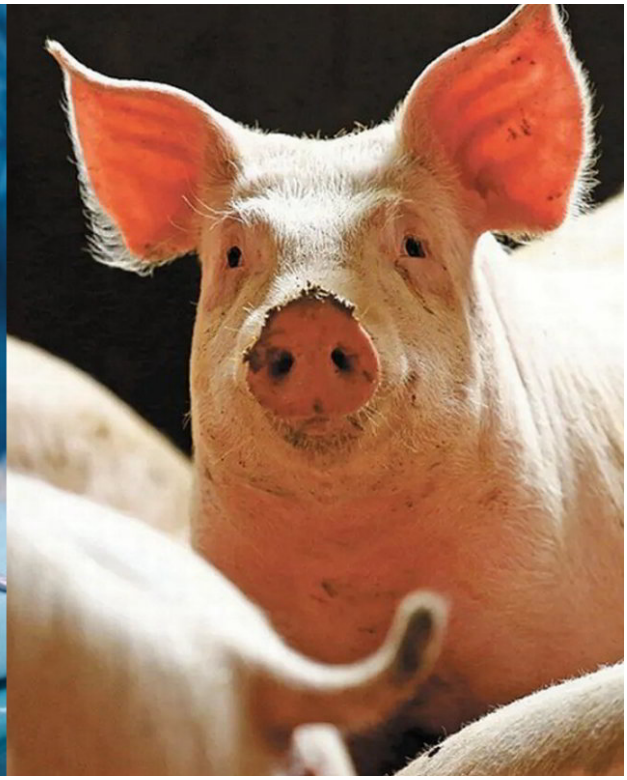
S&V | GLI XENOTRAPIANTI: ASPETTI SCIENTIFICI E BIOETICI | 1° parte





Nonostante i grandi progressi della scienza medica in materia di trapianto, l'insufficiente disponibilità di organi e tessuti umani rimane un serio problema per tanti pazienti che attendono dalle operazioni di trapianto una possibilità di vita. Le liste dei pazienti in attesa di ricevere un organo sono, infatti, molto lunghe: in Italia, al 18 gennaio 2022, si contano 8.238 pazienti in attesa di trapianto.

Il problema dei tempi di attesa resta un fenomeno fisiologico poiché la richiesta di trapianto supera l'offerta di organi donati.

È proprio con l'intento di rimediare alla carenza, ormai cronica, di organi e tessuti umani da destinare al trapianto, che è iniziata la ricerca sugli xenotrapianti, e cioè sulla possibilità di innestare nell'organismo umano organi

provenienti da specie diverse, in particolare animali.

Si tenterà, sinteticamente, in due diverse NL, di ricostruire la tematica degli xenotrapianti, attraverso l'analisi dei progressi scientifici (nella prima parte) e delle principali questioni bioetiche (nella seconda parte) che interessano la materia.

1. Gli xenotrapianti

L'evoluzione della ricerca in campo biotecnologico e, in particolare, la possibilità di produrre animali geneticamente modificati, ha aperto nuove frontiere per il reperimento di organi e tessuti da destinare al trapianto.

Gli xenotrapianti, ovvero i trapianti di organi, tessuti o cellule tra individui di specie diverse (uomo-animale) offrono, così, la possibilità di incrementare notevolmente la riserva di organi, tessuti e cellule per le operazioni salvavita di trapianto e di rimediare alla mancanza di donatori umani e al problema dei tempi delle liste di attesa.

Come si legge nel parere del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) del 2020[1], "nel mondo avvengono 114.000 trapianti d'organo salvavita all'anno a fronte di una richiesta di più di un milione": "la sproporzione fra domanda e offerta di organi umani (cuore, fegato, rene, polmoni) è riducibile ma è difficilmente eliminabile… Per questo è divenuto necessario sviluppare la ricerca di trapianti d'organo da altre specie, soprattutto suini…".

Per quanto riguarda gli animali, sono proprio i maiali geneticamente modificati la specie più utilizzata per gli xenotrapianti, sia per caratteristiche legate alla specie (hanno progenie numerosa, tempi di gestazione breve), sia per le caratteristiche fisiologiche simili a quelle umane, sia per motivi tecnici, collegati alla possibilità di clonare i maiali, rendendo la manipolazione genetica più semplice, e alla possibilità di eliminare specifici agenti infettanti[2].

I rischi più importanti di tale operazione di trapianto sono legati al rigetto dell'organo animale: è, infatti, violenta la reazione di rigetto iperacuto dell'organo di maiale impiantato nell'organismo umano, e cioè la reazione avversa causata da anticorpi xenoreattivi preesistenti e dall'attivazione del sistema del completamento del ricevente. Per tentare di risolvere il problema viene da qualche anno utilizzato nella ricerca in ambito di xenotrapianti un maiale geneticamente modificato in cui viene rimosso il gene responsabile dell'alfa-galattosio, principale causa del rigetto iperacuto.

Permane, poi, il problema dei microorganismi che possono trasmettersi nel trapianto tra animale e uomo e, pertanto, delle patologie trasmesse dall'animale all'organismo umano (c.d. zoonosi).

Nel tentativo di ottenere animali da produzione privi di agenti patogeni noti sono previste alcune procedure specifiche, come la selezione di animali non infetti, il trattamento con antibiotici e antiparassitari, la vaccinazione degli animali. I maiali così allevati e controllati, con stato di salute in qualche modo "certificato", dovrebbero limitare notevolmente il rischio di zoonosi, almeno rispetto agli agenti infettivi noti, mentre rimane il rischio rispetto a eventuali virus del maiale ancora sconosciuti e patogeni nell'uomo.

2. Dalle prime operazioni di xenotrapianto alla notizia del primo trapianto di cuore di maiale in un uomo cardiopatico

I primi tentativi di xenotrapianto, compiuti attraverso la terapia immunosoppressiva per i riceventi, sono stati effettuati intorno agli anni '70: si segnala in quel periodo l'impianto di un rene di scimpanzé in un ricevente umano che sopravvisse per circa nove mesi.

Negli anni '80, fu impiantato in una bambina, Stephanie Fae Beauclair (nota come *Baby Fae*), alla *Loma Linda University* in

California, il cuore di un babbuino: la bambina sopravvisse solo per poche settimane a causa del rigetto.

Nel corso degli anni ’90, furono trapiantati in due pazienti i fegati di babbuino con sopravvivenza di settanta e di ventisei giorni. Furono, inoltre, tentati tre trapianti di cuore di maiale ma i riceventi non sopravvissero più di ventiquattro ore. I tentativi di xenotrapianto furono, così, in gran parte abbandonati a causa del problema del rigetto dell’organo estraneo da parte del sistema immunitario del paziente ricevente.

È, invece, solo di pochi giorni fa (il 10 gennaio 2022) la notizia del primo xenotrapianto di cuore, e cioè dell’impianto di un organo di un maiale “umanizzato”, attraverso modificazioni genetiche, nel petto di David Bennett Sr, 57 anni, affetto da una grave forma di aritmia che lo avrebbe condotto alla morte in poco tempo.

Per Bennett non vi erano alternative vista la condizione clinica estremamente compromessa: non era possibile un trapianto da donatore né una soluzione “ponte” (come l’inserimento di un dispositivo per vicariare la funzione del ventricolo sinistro). Il trapianto sperimentale con cuore animale era l’unica alternativa alla morte. Si è trattato, così, di un intervento compassionevole, con preventiva autorizzazione in emergenza della *Food and Drugs Adiministration* (FDA).

L’operazione è durata otto ore ed è stata eseguita da un’equipe della *University of Maryland School of Medicine* (UMSOM) negli Usa, coordinata da Bartley Griffith, direttore del programma di trapianti del centro medico di Baltimora. Il nuovo organo sembra funzionare normalmente, creando battito e pressione.

Per la prima volta un cuore prelevato da un animale geneticamente modificato e impiantato nell’organismo umano ha

iniziato a funzionare come un cuore umano senza l'immediato rigetto da parte del corpo del ricevente. Dovranno, però, attendersi i prossimi giorni e le prossime settimane per valutare la riuscita dell'intervento, nella speranza che non compaiano complicazioni gravi.

3. La procedura medica seguita: i rischi sul piano clinico

Per quanto riguarda la procedura medica seguita per il trapianto di cuore di maiale effettuato su Bennet, gli scienziati hanno preliminarmente dovuto risolvere due problemi: il già accennato rischio del rigetto dell'organo animale e un secondo aspetto problematico legato al maggior tasso di crescita del cuore suino nell'organismo ricevente (rispetto al cuore umano).

Per quanto riguarda il pericolo del rigetto gli scienziati hanno tentato di utilizzare il cuore di un maiale geneticamente modificato fornito dalla *Revivicor* (azienda di medicina rigenerativa con sede a Blacksburg in Virginia), reso immunologicamente più compatibile con l'organismo umano: tre geni, ritenuti responsabili del rigetto degli organi di maiale, sono stati "eliminati" dal maiale geneticamente modificato, mentre sono stati inseriti sei geni umani responsabili dell'accettazione immunitaria. Inoltre, per risolvere il problema della crescita eccessiva del tessuto cardiaco suino, è stato rimosso un altro gene nel maiale (per un totale di dieci modifiche genetiche apportate nel maiale donatore).

Sempre nell'ottica preventiva del rigetto, i medici hanno, infine, utilizzato un nuovo farmaco, in aggiunta ai tradizionali farmaci anti-rigetto, un composto sperimentale prodotto da *Kiniksa Pharmaceuticals*.

Prima di acconsentire a ricevere il trapianto, il paziente è stato informato sui rischi della procedura sperimentale (con possibili rischi e benefici sconosciuti).

4. Aspetti bioetici: le questioni antropologiche ed etiche

Nel caso di specie lo xenotrapianto costituiva l'unica alternativa possibile di sopravvivenza per il paziente che si trovava in una condizione clinica gravemente compromessa e terminale, in assenza di possibilità di trattamento alternativo.

Oltre ai problemi connessi ad ogni intervento di trapianto, dal punto di vista etico e antropologico sono molteplici gli interrogativi sollevati dallo xenotrapianto e dalla procedura sperimentale seguita.

In particolare, gli aspetti problematici riguardano: l'impatto, sul piano oggettivo e soggettivo, dell'organo animale sull'identità del ricevente; i rischi sanitari per la collettività; il consenso all'intervento; l'eticità dell'utilizzo degli animali come fonte di organi e la liceità delle modificazioni genetiche per tale scopo; gli interessi finanziari sottesi e la brevettabilità degli xenotrapianti (solo per la ricerca per valutare i suini geneticamente modificati dalla *Revivicor* negli studi sui babbuini, l'UMSOM ha ricevuto 15,7 milioni di dollari).

Tali aspetti verranno trattati nella seconda parte, presente nella prossima NL.

1. University of Maryland School of Medicine Faculty Scientists and Clinicians Perform Historic First Successful Transplant of Porcine Heart into Adult Human with End-Stage Heart Disease
2. Pontificia Accademia Per la Vita, La prospettiva degli Xenotrapianti. Aspetti Scientifici e considerazioni Etiche, 26.09.2001
3. CNB, *Parere sulla proposta di moratoria per la*

sperimentazione umana di Xenotrapianti, 19 nov. 1999

4. CNB, *Sperimentazione animale con riferimento ai divieti posti dal D.L. 26/2014 in merito agli xenotrapianti e alle sostanze di abuso*, 27.3.2020
5. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolley WB. Baboon-to-Human Cardiac Xenotransplantation in a Neonate. 1985.
6. Cooper, David K C et al. The "Baby Fae" baboon heart transplant-Potential cause of rejection. Xenotransplantation vol. 26,4, 2019
7. Felix Schoenrath, Volkmar Falk, Maximilian Y Emmert, Xenotransplantation in the era of a zoonotic pandemic, European Heart Journal, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1283–1285

[1] CNB, *Sperimentazione animale con riferimento ai divieti posti dal D.L. 26/2014 in merito agli xenotrapianti e alle sostanze di abuso*, 27.3.2020

[2] Cfr. A. Spagnolo – M. Pennacchini, *Biotecnologie e xenotrapianti*, in AA.VV., *Biotecnologie e futuro dell'uomo*, a cura di M.L. Di Pietro, E. Sgreccia, Milano 2003, 152.