



OSA Oltre la Sperimentazione Animale – ETS

Via Piero Martinetti, 28 – 20147 Milano (IT)

C.F. 97701910156

 oltrelasperimentazioneanimale.eu

 osa@oltrelasperimentazioneanimale.eu

pec: postmaster@pec.oltrelasperimentazioneanimale.eu

Xenotrapianti e utilizzo di modelli animali per lo studio delle sostanze d'abuso: criticità scientifiche, etiche e sanitarie

Position Paper

Xenotrapianti: problematiche non risolte

Ogni anno, migliaia di persone in tutto il mondo perdono la vita mentre attendono un trapianto d'organo. La domanda supera di gran lunga l'offerta e la comunità scientifica è costantemente alla ricerca di soluzioni per affrontare questa crisi. Tra le opzioni esaminate, una delle più dibattute è rappresentata dallo xenotrapianto, termine che indica qualsiasi procedura relativa al trapianto, impianto o infusione in un ricevente umano o animale di organi, tessuti o cellule vivi provenienti da una specie animale diversa (xenotrapianto di tipo A, nel caso specifico da animale ad umano), o di fluidi corporei, cellule, tessuti o organi umani o animali che siano entrati in contatto ex vivo con cellule, tessuti o organi animali vivi di altra specie (xenotrapianto di tipo B).

È fondamentale evitare la creazione di false aspettative nei pazienti, consapevoli della gravità della propria condizione clinica. È inammissibile diffondere la convinzione, veicolata da molti mezzi di informazione, che gli xenotrapianti rappresentino una risposta imminente alla carenza di organi. La realtà, purtroppo, è ben diversa: le numerose problematiche ancora irrisolte rendono impraticabile, allo stato attuale, l'applicazione clinica degli xenotrapianti (1).

I recenti casi di xenotrapianto da animale a uomo hanno evidenziato gravi complicanze e notevoli sofferenze nei pazienti, con una sopravvivenza massima di circa 60 giorni (2–4). Anche nei modelli sperimentali di xenotrapianto tra animali di specie diverse (ad esempio da maiale a primate), la sopravvivenza osservata si è storicamente attestata sull'ordine di pochi mesi (5). Studi più recenti, grazie all'uso di donatori suini geneticamente modificati e al miglioramento delle strategie immunosoppressive e anticoagulanti, hanno documentato sopravvivenze fino a circa due anni. Tuttavia, il modello maiale-primate presenta limiti importanti: la risposta immunitaria naturale ai tessuti suini nei primati differisce significativamente da quella umana, compromettendo la piena traslazione dei risultati (6).

Nonostante i recenti progressi tecnici, permangono gravi problematiche di fondo che ostacolano l'applicazione clinica dello xenotrapianto. Tali criticità, riconducibili principalmente ad ambiti immunologici, virologici e genetici, impongono una rigorosa riflessione anche sugli aspetti etici, psicologici e giuridici coinvolti. Alla luce di ciò, si rende necessaria una sospensione delle sperimentazioni in corso, in attesa di soluzioni realmente sicure ed efficaci.

Problematiche immunologiche

- **Rigetto iperacuto:** potrebbe essere mitigato attraverso l'uso di animali geneticamente modificati, in particolare maiali transgenici.
- **Rigetto acuto o vascolare:** difficile da controllare, richiede massicce dosi di immunosoppressori (7).

- **Rigetto cellulare:** affrontato mediante farmaci immunosoppressori come negli allotrapianti.

Sebbene le problematiche immunologiche possano essere, almeno parzialmente, mitigate mediante l'impiego di animali geneticamente modificati e di farmaci immunosoppressori, ciò non elimina i rischi connessi alla potenziale trasmissione di agenti patogeni.

Problematiche non immunologiche

Rischio di zoonosi: La trasmissione di agenti infettivi dal donatore animale al ricevente umano rappresenta un rischio concreto. L'uso intensivo di immunosoppressori favorisce il "salto di specie" di virus latenti e facilita la trasmissione di agenti patogeni, come ad esempio i retrovirus endogeni suini (PERVs), aumentando il pericolo di insorgenza di nuove patologie epidemiche e il rischio di diffusione di specie batteriche resistenti agli antibiotici. L'impiego di animali geneticamente modificati introduce ulteriori variabili biologiche, che possono alterare la risposta immunitaria e la dinamica delle infezioni, rendendo il rischio zoonotico ancora più difficile da prevedere e controllare (8).

Potenziati rischi genetici: Durante il trapianto di organi tra specie diverse, esiste la possibilità che elementi genetici mobili si trasferiscano dall'organo animale ai tessuti del ricevente. Gli elementi genetici mobili, noti anche come retroelementi o trasposoni, sono sequenze di DNA capaci di spostarsi da una posizione all'altra all'interno del genoma. Trascritti in RNA e successivamente retrotrascritti in DNA tramite l'enzima trascrittasi inversa, questi elementi possono integrarsi in nuovi siti del genoma ospite, alterandone la struttura e la funzione, con il rischio di insorgenza di mutazioni genetiche e patologie, incluse neoplasie (1).

Metodi alternativi

Sono numerose le soluzioni tecnologiche emergenti che offrono alternative più etiche e potenzialmente più efficaci rispetto allo xenotrapianto. Le terapie rigenerative, basate sull'impiego di tessuti cardiaci derivati da cellule staminali umane, consentono di riparare il danno cardiaco e prevenire la necessità di un trapianto (9). Parallelamente, i progressi nella biostampa 3D e nelle tecnologie a base di cellule staminali prospettano la futura possibilità di generare tessuti o interi organi in laboratorio, perfettamente compatibili con il ricevente (10–12). Una grande opportunità è rappresentata dallo sviluppo della tecnologia delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) provenienti dallo stesso paziente, che consentirebbero di eliminare le problematiche di rigetto, zoonosi e mutazioni genetiche.

Tecniche come la chirurgia di restauro ventricolare, che ripristina la geometria fisiologica del cuore, hanno dimostrato di rallentare la progressione dell'insufficienza cardiaca e migliorare gli esiti clinici (13). L'innovazione ingegneristica applicata ai dispositivi di assistenza ventricolare ha reso disponibili soluzioni meno invasive e più efficaci per i pazienti in insufficienza cardiaca avanzata (14).

Uso degli animali per testare gli effetti delle sostanze d'abuso: limitazioni

A partire dagli anni '70, con la crescente diffusione di droghe, alcol e tabacco, la ricerca ha intensificato gli sforzi per individuare soluzioni farmacologiche definitive contro la dipendenza. Tuttavia, questi tentativi, spesso guidati anche da logiche di mercato, hanno sottovalutato la complessità della dipendenza, che coinvolge profondi aspetti affettivi, relazionali e sociali. L'uso prevalente di modelli animali in questo ambito si è rivelato limitato e problematico. La poli assunzione, tipica dei pazienti dipendenti, rende scarsamente significativi gli studi su singole sostanze effettuati su animali, la cui fisiologia e comportamento differiscono in modo sostanziale da quelli umani.

Inoltre, molti trattamenti farmacologici sviluppati a partire da modelli animali si sono successivamente dimostrati inefficaci nell'uomo, comportando un ingente spreco di risorse. La concezione della dipendenza come semplice comportamento compulsivo o abituale – tipica dei modelli animali – è difficilmente compatibile con la realtà umana, dove l'uso di sostanze rimane, anche nei soggetti dipendenti, un comportamento finalizzato e regolato dalle sue conseguenze.

La dipendenza da sostanze da abuso, infine, potrebbe essere un fenomeno specificamente umano, intimamente connesso a capacità come il linguaggio e alla complessità delle relazioni sociali e ambientali,

aspetti impossibili da replicare nei modelli animali da laboratorio.

Alla luce di queste considerazioni, appare necessario riconsiderare criticamente l'affidamento tradizionale ai modelli animali nella ricerca sulle dipendenze, riconoscendo i loro limiti intrinseci nel rappresentare la natura umana della dipendenza (15).

Oltre a risultare inefficace, la sperimentazione animale comporta gravi sofferenze e assorbe risorse economiche che potrebbero essere destinate a metodi scientificamente più validi e promettenti.

Nuovi approcci Metodologici

I Nuovi Approcci Metodologici (NAMs), basati sulla biologia umana, comprendono tecnologie come organ-on-chip, organoidi, tecnologie omiche e simulazioni computazionali. Essi rappresentano alternative metodologicamente più affidabili e rispettose dei principi etici rispetto ai modelli animali tradizionali.

Ad esempio, sono stati sviluppati modelli in vitro complessi che combinano organoidi di mesencefalo ventrale, striato e corteccia umani. Questi "assembloidi" ricreano i circuiti dopaminergici e consentono di studiare gli effetti delle sostanze d'abuso. In particolare, l'esposizione cronica alla cocaina ha prodotto alterazioni morfologiche, funzionali e trascrizionali persistenti anche dopo la sospensione del farmaco, evidenziando la potenzialità di questi modelli come alternativa avanzata ai modelli animali nello studio della neurobiologia delle dipendenze (16).

Patel et al. (2024) (17) hanno sviluppato un sistema multi-organo su chip che riproduce in vitro l'overdose da oppioidi e il trattamento farmacologico con naloxone. Basato su cellule umane derivate da iPSC, il modello consente di valutare l'efficacia terapeutica e di monitorare possibili effetti tossici su cuore, fegato e muscolo scheletrico, migliorando la predittività dei risultati clinici rispetto ai tradizionali modelli animali.

Un ulteriore esempio riguarda lo sviluppo di un metodo che integra dati genetici umani di diverse origini per studiare l'uso di tabacco. Attraverso analisi genetiche e trascrittomiche, sono stati identificati 273 nuovi geni associati al consumo di tabacco e proposti candidati per il riposizionamento farmacologico (18).

La barriera ematoencefalica (BEE) è una struttura altamente selettiva che regola il passaggio di sostanze dal sangue al cervello. Dimostrare la capacità di un composto di attraversarla è essenziale per classificarlo come psicoattivo, neuroattivo o neurotossico. Una delle principali cause di fallimento nello sviluppo di farmaci per il sistema nervoso centrale è la mancanza di modelli predittivi validi di BEE. I modelli animali, a causa delle differenze fisiologiche con l'uomo, non riproducono fedelmente la BEE umana e limitano la traslazione dei risultati (19).

Anche in questo ambito, i NAMs offrono modelli più affidabili. Ad esempio, utilizzando organoidi neocorticali umani, è stato dimostrato che la cocaina altera lo sviluppo neuronale aumentando lo stress ossidativo attraverso l'attivazione di CYP3A5, un enzima coinvolto nel metabolismo delle sostanze chimiche nel cervello. L'inibizione di CYP3A5 ha ridotto i danni osservati, individuando un potenziale bersaglio terapeutico (20).

Questi esempi dimostrano come i NAMs possano rivoluzionare la ricerca biomedica, offrendo strumenti più etici, predittivi e scientificamente robusti.

Conclusioni

OSA invita le istituzioni e l'opinione pubblica a superare gli approcci tradizionali obsoleti, investendo con decisione in metodologie innovative, scientificamente fondate ed eticamente sostenibili, a tutela della salute umana e del benessere animale.

Bibliografia

1. Krebs CE, McCarthy J, Sullivan K, Craner J, Parent B, Lam A. Considering the Risks and Costs of Solid Organ Xenotransplantation. *Advanced Biology*. 2025;9(4):2400453.

2. 2023 News - Lessons Learned from World's First Successful Transplant of Genetically-Modified Pig Heart into Human Patient | University of Maryland School of Medicine [Internet]. [citato 27 aprile 2025]. Disponibile su: <https://www.medschool.umd.edu/news/2023/lessons-learned-from-worlds-first-successful-transplant-of-genetically-modified-pig-heart-into-human-patient-.html>
3. Kozlov M. Pig-organ transplants: what three human recipients have taught scientists. *Nature*. 17 maggio 2024;629(8014):980–1.
4. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *New England Journal of Medicine*. 6 luglio 2022;387(1):35–44.
5. Lu T, Yang B, Wang R, Qin C. Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Front Immunol* [Internet]. 23 gennaio 2020 [citato 27 aprile 2025];10. Disponibile su: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.03060/full>
6. Le Bas-Bernardet S, Blancho G. Progress in Porcine Kidney Transplantation to Non-Human Primates. *Transpl Int*. 14 febbraio 2025;38:14003.
7. Loupy A, Goutaudier V, Giarraputo A, Mezine F, Morgand E, Robin B, et al. Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. *Lancet*. 30 settembre 2023;402(10408):1158–69.
8. Youvan D. The Hidden Zoonotic Threat: Xenografts and the Unseen Risks of Cross-Species Transplants. 2024.
9. Tenreiro MF, Louro AF, Alves PM, Serra M. Next generation of heart regenerative therapies: progress and promise of cardiac tissue engineering. *NPJ Regen Med*. 1 giugno 2021;6(1):30.
10. Liu N, Ye X, Yao B, Zhao M, Wu P, Liu G, et al. Advances in 3D bioprinting technology for cardiac tissue engineering and regeneration. *Bioact Mater*. maggio 2021;6(5):1388–401.
11. Birla RK, Williams SK. 3D bioprinting and its potential impact on cardiac failure treatment: An industry perspective. *APL Bioeng*. marzo 2020;4(1):010903.
12. Ajmal L, Ajmal S, Ajmal M, Nawaz G. Organ Regeneration Through Stem Cells and Tissue Engineering. *Cureus* [Internet]. 29 gennaio 2023 [citato 27 aprile 2025]; Disponibile su: <https://www.cureus.com/articles/134321-organ-regeneration-through-stem-cells-and-tissue-engineering>
13. Fatehi Hassanabad A, Ali IS. Surgical ventricular restoration for patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 22 dicembre 2021;22(4):1341–55.
14. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):630–9.
15. Field M, Kersbergen I. Are animal models of addiction useful? 2019;0(0).
16. Reumann D, Krauditsch C, Novatchkova M, Sozzi E, Wong SN, Zabolocki M, et al. In vitro modeling of the human dopaminergic system using spatially arranged ventral midbrain–striatum–cortex assembloids. *Nat Methods*. dicembre 2023;20(12):2034–47.
17. Patel A, Poddar S, Nierenberg D, Lang S, Wang H, Pires DeMello CP, et al. Microphysiological system to address the opioid crisis: A novel multi-organ model of acute opioid overdose and recovery. *Current Research in Toxicology*. 1 gennaio 2025;8:100209.

18. Chen F, Wang X, Jang SK, Quach BC, Weissenkampen JD, Khunsriraksakul C, et al. Multi-ancestry transcriptome-wide association analyses yield insights into tobacco use biology and drug repurposing. *Nat Genet.* febbraio 2023;55(2):291–300.
19. Wevers NR, De Vries HE. Microfluidic models of the neurovascular unit: a translational view. *Fluids Barriers CNS.* 27 novembre 2023;20(1):86.
20. Lee CT, Chen J, Kindberg AA, Bendriem RM, Spivak CE, Williams MP, et al. CYP3A5 Mediates Effects of Cocaine on Human Neocortico genesis: Studies using an In Vitro 3D Self-Organized hPSC Model with a Single Cortex-Like Unit. *Neuropsychopharmacology.* febbraio 2017;42(3):774–84.

*A nome del **Consiglio Direttivo**, del **Comitato Scientifico** e degli **Esperti afferenti** alla Associazione Medico Scientifica OSA.*

La Presidente

Maria Concetta Digiacomo