



16
17
18

PRACE PRZEGLĄDOWE

, (2004), Preservation solution. U. S. Pat. Nos. 6, 794, 124.
del S., Pelletier L., (1999), J. Cardiovasc. Surg., 40, 811-818.
ove R., et al., (1999), J. Heart Lung Transplant., 18, 588-596.

Biotechnologiczne, prawno-organizacyjne i etyczne aspekty ksenotransplantacji

Zdzisław Smorąg

Dział Biotechnologii Rozrodu Zwierząt, Instytut Zootechniki,
Balice k. Krakowa

Biotechnological, organizational, legal and ethical aspects of xenotransplantation

Summary

The paper presents issues that shall be considered and elaborated before xenotransplantation reaches clinical stage. In a scope of a research project, such considerations as rules and procedures of a donor selection, including nature of its genetic modifications, must be undertaken. Another problem are regulatory requirements concerning pre-clinical tests on primates.

Detailed conditions and requirements that must be fulfilled before clinical trials start are also discussed in the paper. Patient selection criteria as well as relationship with him/her before and after transplantation shall be clarified.

A matter of high importance are organisational guidelines and relevant legal aspects of donor animals, breeding and xenotransplantation product harvesting, as well as ethical dimension of these actions.

Key words:

xenotransplantation, pig, genetic modification, organizational, legal and ethical aspects.

Adres do korespondencji

Zdzisław Smorąg,
Dział Biotechnologii
Rozrodu Zwierząt,
Instytut Zootechniki,
32-083 Balice k. Krakowa.

1. Wprowadzenie

Idea ksenotransplantacji narodziła się dość dawno, jednak przez wiele lat pozostawała z dala od realnych możliwości sku-

tecznej aplikacji. Zbyt wielkie i różnorodne były bowiem ograniczenia zarówno wiedzy jak i technologii, aby tę ideę urzeczywistnić. W ostatnich latach odnotowujemy jednak postęp w każdym z obszarów tej wiedzy i technologii na tyle znaczący, że zaczynają się rysować realne perspektywy skutecznej aplikacji ksenotransplantacji.

Jednym z przejawów tego stanu rzeczy jest wielopoziomowa dyskusja, jaka toczy się na świecie w zespołach badaczy, wśród prawodawców, w instytucjach (np. Stolica Apostolska), w mediach i w społeczeństwie. W dyskusji tej uwzględnia się potrzebę opracowania zasad postępowania, kontroli oraz prawnych i etycznych regulacji takich obszarów jak prace badawcze, próby kliniczne, hodowla zwierząt-dawców narządów, czy nawet pozyskiwanie organów. Owocem prowadzonych dyskusji jest kilka ważnych dokumentów (1-4), które powstały głównie w USA, tam bowiem badania nad ksenotransplantacją są najbardziej zaawansowane. W dalszej części tej publikacji będziemy się do nich odwoływać. Na temat wymienionych aspektów ksenotransplantacji w Polsce nie było dotąd tak szerokiej dyskusji.

Tak jak w przypadku każdej nowej technologii o poważnych implikacjach praktycznych regulacje dotyczące różnych zasad jej stosowania będą zapewne bardzo szybko ewoluować i zmieniać się. W zakresie prac badawczych prowadzonych nad ksenotransplantacją wspomnianym regulacjom podlegać powinien zarówno wybór zwierzęcia-dawcy i wymogi, jakie musi ono spełniać, jak też modyfikacje genetyczne, jakim musi zostać poddane. Szczegółowego uregulowania wymagać też będą eksperymenty z wykorzystaniem naczelnych jako modeli w badaniach przedklinicznych.

Muszą zostać określone warunki, od spełnienia których zależeć będzie podjęcie prób klinicznych. Powinny zostać ponadto ustalone kryteria wyboru pacjenta do tych prób oraz procedury i formy relacji z nim przed i po transplantacji organu. Dotyczyć to będzie zwłaszcza rygorów sanitarnych, żywieniowych i dokumentacyjnych.

Dużą wagę mieć będą wskazówki, wymogi oraz prawne aspekty odnoszące się zarówno do hodowli zwierząt-dawców narządów jak i pozyskiwania od nich tych narządów.

2. Zwierzęta-dawcy

Podstawowym obszarem ryzyka związanego z ksenotransplantacjami jest potencjalne zagrożenie infekcjami przenoszonymi pomiędzy gatunkami. W celu eliminowania (minimalizowania) tego ryzyka podstawowe jest testowanie w najpełniejszym jak to możliwe zakresie produktu końcowego – organu, tkanki, etc., przeznaczonego do ksenotransplantacji. Niemniej jednak, w celu uzyskania dodatkowej pewności, konieczne jest wprowadzenie programu kontroli pochodzenia zwierząt-daw-

ców, warunków ich hodowli, jak również samego pozyskiwania komórek, tkanek i organów przeznaczonych do ksenotransplantacji.

Zarówno na etapie prac badawczo-rozwojowych, jak i rutynowej hodowli, podmiot, który realizuje dany projekt związany z pozyskiwaniem produktów przeznaczonych do ksenotransplantacji, podlega obowiązującym regulacjom prawnym. W przypadku Polski są to w pierwszym rzędzie regulacje dotyczące genetycznie zmodyfikowanych organizmów (GMO) oraz ochrony zwierząt.

Równoległe ze stosowaniem się do tych ogólnie obowiązujących przepisów podmiot zaangażowany w projekt ksenotransplantacyjny powinien narzucić sobie jasne i wymagające rygory organizacyjno-administracyjne dotyczące wszystkich etapów procesu pozyskiwania produktu ksenotransplantacyjnego, które realizuje. Spełnienie tego warunku umożliwi efektywną współpracę z instytucjami odpowiedzialnymi za dopuszczenie produktu ksenotransplantacyjnego w pierwszym etapie do testów klinicznych, a później do rutynowej aplikacji. Brak przekonujących, wyczerpujących i udokumentowanych procedur może oznaczać brak zgody uprawnionych instytucji na kontakt produktu ksenotransplantacyjnego z człowiekiem.

Pierwszy element procedur dotyczy pochodzenia zwierząt-dawców. Powinny one być pozyskiwane z odizolowanych stad o udokumentowanych programach monitorowania i kontroli zdrowia. Ze względu na fakt, że stado takie będzie zakładane na etapie prac badawczo-rozwojowych (pozyskiwanie zwierząt transgenicznych, próby przedkliniczne), istnieje potrzeba stosowania tej zasady już na etapie tych prac.

Zadaniem kompetentnego i uprawnionego specjalisty powinno być stworzenie listy wirusów, bakterii, mykoplazm, grzybów, pasożytów itp. podlegających kontroli (obserwacjom, testom) w ramach utrzymywania stada. Lista ta powinna zawierać **wszystkie** znane czynniki, które mogą być źródłem infekcji. Wykluczenie jakiegokolwiek z nich powinno być oddzielnie i wyczerpująco uzasadnione.

Równoległe z zasadami dotyczącymi pochodzenia i kontroli zagrożenia infekcjami należy wprowadzić procedury odnoszące się do zasad utrzymywania, żywienia i opieki weterynaryjnej.

Pomieszczenia, w których prowadzona jest hodowla zwierząt-dawców powinny spełniać najwyższe standardy bezpieczeństwa. W szczególności chodzi o spełnienie warunku izolowania stada oraz ograniczenia ryzyka przedostawania się z zewnątrz czynników mogących wywołać infekcje (np. owadów, ptaków, itp.). Zarówno układ pomieszczenia jak i procedury dotyczące hodowli (np. dotyczące utylizacji odpadów, metod dezynfekcji, zasad przemieszczania i utrzymywania zwierząt) powinny być szczegółowo dokumentowane, a wszelkie zmiany niezwłocznie uwzględniane. Podobnie jak w przypadku reguł odnoszących się do dokumentowania pochodzenia i monitorowania stanu zdrowia zwierząt-dawców będzie to miało zasadnicze znaczenie w momencie współpracy z instytucjami odpowiedzialnymi za dopuszczenie produktów ksenotransplantacyjnych do testów klinicznych, a następnie praktyki medycznej.

Nie należy wprowadzać do hodowli zwierząt wymagających terapii z wykorzystaniem krwi, produktów krwiopochodnych lub tkanek pochodzących od innych zwierząt. Wszelkie inwazyjne formy leczenia powinny być wykonywane z zachowaniem najwyższych standardów sterylności. Wykorzystanie preparatów biologicznych (szczepionki, przeciwciała monoklonalne) powinno być szczegółowo dokumentowane z możliwością identyfikowania pojedynczych osobników poddawanych takim terapiom.

Równie rygorystyczne zasady powinny odnosić się do żywienia zwierząt-dawców. Składniki diety nie mogą zawierać komponentów pochodzenia zwierzęcego oraz środków ochrony takich jak pestycydy lub herbicydy. Źródło pochodzenia środków wykorzystywanych w żywieniu powinno być dokładnie dokumentowane. Należy wprowadzić zasadę, że taka dokumentacja powinna być prowadzona w odniesieniu do dwóch pokoleń wstecz dla dawcy produktu ksenotransplantacyjnego przeznaczonego dla człowieka (dotyczy to również etapu prób klinicznych). W skład zespołu zatrudnionego przy hodowli zwierząt-dawców powinien wchodzić lekarz weterynaryz z doświadczeniem w diagnozowaniu i zwalczaniu chorób wywołanych różnego rodzaju infekcjami.

3. Pozyskiwanie komórek, tkanek i organów przeznaczonych do ksenotransplantacji

Pozyskiwanie produktów ksenotransplantacyjnych wymaga również dokładnych i w pełni udokumentowanych procedur bezpieczeństwa jak w przypadku opisanych kwestii dotyczących hodowli zwierząt-dawców. Podstawowym zadaniem jest eliminowanie czynników ryzyka infekcji. Przed dopuszczeniem do kontaktu z organizmem człowieka każdy (indywidualny) produkt ksenotransplantacyjny musi być zwerfikowany pod kątem pochodzenia, skuteczności i bezpieczeństwa.

Pochodzenie: wymagane jest wprowadzenie procedur, które umożliwią szybkie i niezawodne „powiązanie” pojedynczego produktu ze zwierzęciem-dawcą oraz biorcą.

Skuteczność: wydaje się, że przy dopuszczeniu do aplikacji u ludzi produkt ksenotransplantacyjny będzie traktowany jako specyficzny lek. Oznacza to, że zaistnieje potrzeba nadawania mu numeru serii. Prawdopodobnie odrębny numer serii będzie nadawany indywidualnemu produktowi ksenotransplantacyjnemu. Oznacza to konieczność zaproponowania zasad oceny skuteczności jego działania na takim (indywidualnym) poziomie.

Bezpieczeństwo: pozyskiwanie komórek, tkanek i organów przeznaczonych do ksenotransplantacji musi odbywać się w warunkach maksymalnej i udokumentowanej sterylności. Zalecane jest pozyskiwanie produktów ksenotransplantacyjnych w miejscu hodowli. W razie gdy nie będzie to możliwe (szczególnie w przypadku

pozyskiwania organów), warunki transportu muszą spełniać wszelkie wymogi izolowania zwierzęcia-dawcy od czynników powodujących infekcje.

W przypadku gdy dawca jest uśmiercany podczas pozyskiwania produktu ksenotransplantacyjnego należy wykonać jego pełną nekropsję uwzględniającą ocenę ogólną, histopatologiczną oraz mikrobiologiczną. Dodatkowo wymagane jest pozyskanie i przechowywanie próbek tkanek zwierzęcia-dawcy. Jeżeli pozyskanie produktu przeznaczonego do ksenotransplantacji nie wiąże się z ubojem dawcy, wówczas należy pobrać próbkę pozyskanego produktu oraz dodatkowo osocze i leukocyty w celu dalszego przechowywania.

Podmiot odpowiedzialny za pozyskiwanie produktów przeznaczonych do ksenotransplantacji powinien zapewnić możliwość przechowywania próbek i pełnej dokumentacji procesu przez okres kilkudziesięciu lat.

4. Kwestie etyczne

Idea ksenotransplantacji wywołuje zrozumiałe pytania natury etycznej, religijnej i światopoglądowej. Prowadzony dialog pomiędzy zwolennikami zróżnicowanych poglądów jest otwarty i lista argumentów ulega ciągłym zmianom. W dyskusji nad tymi zagadnieniami powinni aktywnie uczestniczyć i uczestniczą przedstawiciele środowisk i instytucji naukowych, biznesowych, prawniczych oraz medycznych aktywnie zaangażowanych w realizację projektów zmierzających do rozwoju ksenotransplantacji. Środowiska te powinny dążyć do wypracowania jasnego i dobrze uzasadnionego stanowiska. Prace nad takim stanowiskiem są *de facto* w toku. Ważnym ich rezultatem jest opublikowane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Ksenotransplantacyjne stanowisko dotyczące kwestii etycznych w ksenotransplantacji, którym posiłkujemy się w dalszej części tej publikacji.

Punktem wyjścia rozważań dotyczących etycznych aspektów ksenotransplantacji powinno być podsumowanie przyczyn powstania idei i oczekiwanych rezultatów. Głównym powodem prowadzenia prac nad ksenotransplantacją jest oczywiście pogłębiający się niedobór organów dostępnych do allotransplantacji w stosunku do zapotrzebowania. Problem ten dotyczy wszystkich społeczeństw niezależnie od ich poziomu rozwoju. Alternatywne w stosunku do ksenotransplantacji technologie, takie jak sztuczne organy i wykorzystanie komórek macierzystych, jak się wydaje, są w mniej zaawansowanym stopniu rozwoju i ich dopracowanie może wymagać więcej czasu. W krajach, w których allotransplantacje nie są akceptowane ze względów religijnych, ksenotransplantacje mogą stać się dopuszczalną alternatywą. Na koniec, jeśli założymy, że technologia ksenotransplantacji doprowadzona zostanie do poziomu gwarantującego jej wysoką skuteczność i bezpieczeństwo, fakt iż produkty przeznaczone do ksenotransplantacji mają dużo wcześniej i dokładnie znaną charakterystykę poszerzy grupę potencjalnych biorców oraz umożliwi zaplanowanie i lepsze przygotowanie zabiegu.

Decyzja o przystąpieniu do zabiegu ksenotransplantacji (dotyczy to również prób klinicznych) powinna zostać poprzedzona dokładną analizą potencjalnych korzyści i ryzyka. Spodziewane korzyści zostały już pokrótce omówione. Co do elementów ryzyka, podstawowym jest ryzyko wywołania i dalszego rozprzestrzenienia infekcji. W odbiorze publicznym, który należy brać pod uwagę w bardzo wysokim stopniu, głęboko tkwi historia rozwoju AIDS. Czynnikiem szczególnie działającym na wyobraźnię (poza skalą i spustoszeniem wywołanym przez rozprzestrzenianie się HIV) jest fakt bardzo opóźnionego pojawienia się symptomów choroby, co umożliwiło tak szerokie jej rozprzestrzenienie. Argumentem, który w dużym stopniu jest odpowiedzią na takie obawy jest fakt, że pomysł pozyskiwania organów od zwierząt żyjących w środowisku otwartym (przede wszystkim chodzi o naczelne) nie jest brany pod uwagę. Gatunek najpoważniej rozważany jako źródło pozyskiwania produktów ksenotransplantacyjnych – świnia, towarzyszy człowiekowi od tysięcy lat i możliwe zagrożenia, jak również sposoby ich eliminacji, są nieporównanie lepiej rozpoznane. Nie oznacza to jednak braku takich zagrożeń. Przykładem jest potwierdzona *in vitro* zdolność infekowania ludzkich komórek przez PERV (ang. *porcine endogenous retroviruses*). Prace nad lepszym rozpoznaniem problemu (diagnozowaniem, zapobieganiem) powinny przyczyniać się do obniżania poziomu oporu społecznego, jak również być istotnym argumentem w procesie oceny korzyści i zagrożeń.

Aby kontynuować – i w końcu podjąć decyzję o dopuszczeniu produktu ksenotransplantacyjnego do kontaktu z organizmem człowieka – suma potencjalnych korzyści musi w sposób zdecydowany przewyższać sumę zagrożeń. Oczywiście analiza taka musi zawierać dużo elementów niewymiernych, będących na styku ocen moralnych. Jest oczywiste, że ostatnie słowo będzie należało do społeczeństw (działających przez swych przedstawicieli) oraz potencjalnych beneficjentów (biorców), którzy równocześnie są podmiotami narażonymi na ryzyko.

Podmioty uczestniczące w realizacji projektów ksenotransplantacyjnych muszą liczyć się z tym faktem wykazując pełne zrozumienie sytuacji, w której strona oceniająca będzie miała minimalne przygotowanie merytoryczne.

Kwestią, która może wywoływać duże kontrowersje natury etycznej, jest fakt, że po otrzymaniu przeszczepu produktu ksenotransplantacyjnego pacjent będzie zmuszony zaakceptować swego rodzaju ograniczenie własnych praw. W szczególności chodzi tu o prawo do zachowania anonimowości i prywatności. Wydaje się bowiem, że obowiązek informowania otoczenia o fakcie wprowadzenia do organizmu produktu ksenotransplantacyjnego będzie musiał mieć miejsce.

Oprócz omówionych kwestii zapewnienia możliwie najwyższego poziomu bezpieczeństwa samej technologii i znalezienia odpowiednich sposobów zakomunikowania tego opinii publicznej, bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na ostateczną akceptację (lub nie) będą kwestie religijne. Można wyróżnić 3 podstawowe zagadnienia, w których doktryny religijne stykają się z problemami dotyczącymi ksenotransplantacji:

1. Prawo człowieka do interweniowania w dzieło Boga. Wydaje się, że trzy największe religie monoteistyczne nie wykluczają prawa do modyfikowania zwierząt na poziomie genetycznym (zwierzęta transgeniczne). Wszystkie wspomniane religie jednoznacznie dopuszczają wykorzystywanie i zmienianie przyrody (w tym również zwierząt), jeżeli służy to dobru i rozwojowi ludzkości.

2. Akceptacja wykorzystywania organów świni: zarówno islam jak i judaizm zabraniają spożywania mięsa tych zwierząt. Jednak transplantację organów pochodzenia świńskiego traktują one nie jako akt spożycia takiego mięsa, lecz jako uzyskanie znaczącej korzyści z wykorzystaniem tego gatunku zwierząt. Oczywiście wszystkie religie w sposób zdecydowany sprzeciwiają się wszelkim objawom okrucieństwa w stosunku do zwierząt.

3. Zachowanie tożsamości biorcy produktu ksenotransplantacyjnego: wydaje się, że również pod tym kątem istnieje akceptacja ze strony wspomnianych religii. Kościół katolicki wypowiedział się jedynie przeciwko idei ksenotransplantacji w odniesieniu do mózgu i gonad.

Kolejne wielkie religie – buddyzm i hinduizm stawiają relacje człowieka ze zwierzęciem w zasadniczo inny sposób. Niemniej jednak kwestię decyzji o przyjęciu przez swojego wyznawcę produktu ksenotransplantacyjnego pozostawiają jego ocenie.

Zarysowana w tym artykule problematyka wskazuje na wyjątkową złożoność ksenotransplantacji zarówno pod względem biotechnologicznym, organizacyjnym jak i etycznym. Wynika to stąd, że z jednej strony „produkt ksenotransplantacyjny”, o którego uzyskanie chodzi, może być wytworzony dzięki zaangażowaniu złożonych technologii opracowanych w wyniku osiągnięć takich specjalności jak biologia molekularna, inżynieria genetyczna, embriologia, wirusologia, immunologia – z drugiej zaś strony jego wprowadzenie do praktyki klinicznej wiązać się musi z wykonaniem przez wiele gremiów ogromnej pracy organizacyjnej, legislacyjnej oraz informacyjnej.

Literatura

1. *Guidance for Industry. Source Animal, Product, Preclinical and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans*, (2003), Dokument opublikowany w kwietniu przez U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).
2. *Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association*, (2003), Stanowisko International Xenotransplantation Association (IXA) opublikowane w magazynie *Xenotransplantation*, vol. 10, 3, (May).
3. *Prospects for Xenotransplantation – Scientific Aspects and Ethical Considerations*, (2001), opracowanie Pontifical Academy for Life, (26 September).
4. *Recommendation on Xenotransplantation*, (2003), Council of Europe, Committee of Ministers.