

Postępy transplantologii

- nadzieje i ograniczenia

Polska Akademia Nauk
Oddział w Poznaniu

Postępy transplantologii – nadzieje i ograniczenia

Artykuły zostały opracowane na podstawie referatów
wygłoszonych podczas XXIII sesji naukowej
z cyklu „Dwugłos Nauki” w dniu 23 listopada 2021 roku

Pod redakcją
prof. dr. hab. Marka Świtońskiego

Poznań 2022

Polska Akademia Nauk, Oddział w Poznaniu
Postępy transplantologii – nadzieje i ograniczenia

Redakcja: Marek Świtoński

Publikacja finansowana przez
Polską Akademię Nauk

ISBN 978-83-66847-28-6

© Copyright by Oddział PAN w Poznaniu, Poznań 2022
All rights reserved

Projekt okładki: Mirosława Korbańska
Korekta: Małgorzata Szkudlarska

Polska Akademia Nauk, Oddział w Poznaniu
61-772 Poznań, Stary Rynek 78/79
tel.: (61) 641 50 03
e-mail: poznan@pan.pl, poznan.pan.pl

Przygotowanie do druku:
Logoscript Sp. z o.o.
ul. Dembowskiego 4/54
02-784 Warszawa

Druk i oprawa:
Agencja Wydawniczo-Poligraficzna GIMPO
ul. Transportowców 11, 02-858 Warszawa
tel. +48 501 076 031
e-mail: gimpo@poligrafia.waw.pl

SPIS TREŚCI

Wprowadzenie Marek Świtoński	7
Czy urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia rozwiążą w najbliższym czasie problem ograniczonej liczby dawców serca? Marek Jemielity	9
Innowacyjna technologia wykorzystania tkanek transgenicznych świń dla celów biomedycznych Ryszard Słomski, Marlena Szalaty	33
Intrygująca zamiana. Moralne aspekty ksenotransplantacji Barbara Chyrowicz	49
Modelowa złożoność ksenotransplantacji – między (bio)etyczną „bezzadnością” a zasadnymi wątpliwościami Piotr Morciniec	67
Noty o autorach	87

WPROWADZENIE

W listopadzie 2021 roku odbyła się XXIII edycja jednodniowego seminarium naukowego w ramach cyklu „Dwugłos Nauki”, zorganizowanego przez Oddział Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Tematem przewodnim seminarium był postęp w zakresie transplantacji narządów. Warto przypomnieć, że pierwszy spektakularny sukces w tym zakresie, jakim było przeszczepienie serca, odnotowano w 1967 roku, a udaną operację przeprowadził w Kapsztadzie (RPA) dr Christiaan Barnard. W Polsce pierwszą udaną transplantację serca wykonał w Zabrze prof. Zbigniew Religa (1985 rok). Współczesna medycyna pozwala na transplantację szeregu unaczynionych organów (serce, nerka, wątroba, płuco itd.), a ograniczeniem liczby wykonywanych zabiegów jest dostępność organów od zmarłych dawców. Istotnym wyzwaniem jest zatem jak najdłuższe utrzymywanie przy życiu pacjentów oczekujących na transplantację. Z drugiej strony prowadzone są intensywne badania, których celem jest wykorzystanie organów od zmodyfikowanych genetycznie świń, co określane jest terminem ksenotransplantacja. Modyfikacje te polegają na genetycznym dostosowaniu komórek świni do organizmu człowieka w celu zapobiegnięcia odrzuceniu przeszczepu przez biorcę.

Dynamiczny rozwój nauk o życiu, nanotechnologii, informatyki i robotyki daje ogromne możliwości w zakresie diagnostyki i terapii chorób człowieka. Możliwości podtrzymywania funkcji życiowych pacjentów będących w krytycznym stanie budzą podziw. Przykładem może być technologia ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*), która umożliwia pozaustrojowe utlenowanie krwi.

Coraz bardziej realna staje się perspektywa wykorzystania ksenotransplantacji na bazie organów pochodzących od świni. W styczniu bieżącego roku świat obiegła informacja o pierwszym przeszczepie serca zmodyfikowanej genetycznie świni pacjentowi, dla którego była to ostatnia szansa na przeżycie. Operację tę przeprowadzono w USA i opisano ją w artykule autorstwa A.M. Shah i J.J. Han pt. *First successful porcine to human heart transplantation performed in the United State* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aor.14203>). Niestety, po

dwóch miesiącach pacjent zmarł. Warto zauważyć, że kilka miesięcy wcześniej (wrzesień 2021) przeprowadzono, także w USA, ksenotransplantację nerki zmodyfikowanej genetycznie świni pacjentowi będącemu w stanie śmierci mózgowej (Porret P.M. i wsp.: *First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model*, *American Journal of Transplantation*, 2022, <https://doi.org/10.1111/ajt.16930>). Również ten eksperyment zyskał szeroki rozgłos w mediach światowych. Zasygnalizowane powyżej dokonania z zakresu nauk medycznych i biologicznych z pewnością zasługują na refleksje z punktu widzenia etyki, filozofii, prawa czy psychologii.

Podczas XXIII sesji „Dwugłosu Nauki” zaprezentowane zostały referaty nawiązujące do powyższych kwestii przez naukowców z zakresu transplantologii, biotechnologii oraz etyki:

Prof. dr hab. Marek Jemielity, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Prof. dr hab. Ryszard Słomski, Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu i Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Siostra prof. dr hab. Barbara Chyrowicz, Katedra Etyki Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego

Ksiądz prof. dr hab. Piotr Morciniec, Katedra Teologii Moralnej, Bioetyki i Prawa Kanonicznego w Instytucie Nauk Teologicznych Wydziału Teologicznego Uniwersytetu Opolskiego

*Prof. dr hab. Marek Świtoński, czł. rzecz. PAN
Prezes Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu*

CZY URZĄDZENIA DO MECHANICZNEGO WSPOMAGANIA KRAŻENIA ROZWIĄŻĄ W NAJBLIŻSZYM CZASIE PROBLEM OGRANICZONEJ LICZBY DAWCÓW SERCA?

PROF. DR HAB. MED. MAREK JEMIELITY

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA

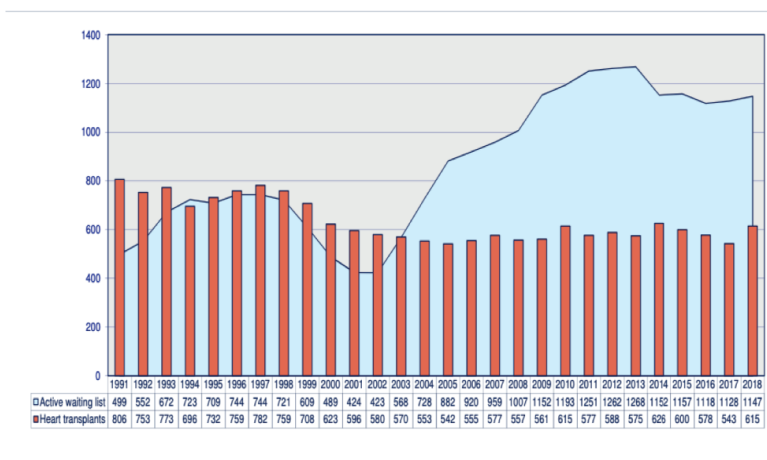
Niewydolność serca definiowana jako niezdolność tego narządu do zapewnienia adekwatnego przepływu krwi w organizmie, która niesie ze sobą aż 50% ryzyko śmiertelności w okresie 5-letnim, jest chorobą epidemiczną naszych czasów i dotyczy aż 2% populacji osób dorosłych [1. 2. 3]. W ostatnich latach notuje się znaczne zwiększenie rozpoznawalności tej jednostki chorobowej, stanowiącej poważny problem kliniczny, ale również społeczny i ekonomiczny [4]. Choroba cechuje się okresami zaostrzeń z raportowaną śmiertelnością wewnątrzzpitalną w granicach 12–19% [5].

Przyczyny niewydolności krążenia dotyczą jednostek chorobowych o podłożu genetycznym, takich jak kardiomiopatie rozstrzeniowe i przerostowe, oraz nabytym, do których zaliczamy postacie pozapalne i kardiomiopatie o etiologii niedokrwiennej oraz wtórne do chorób zastawek serca [6. 7]. Sama niewydolność krążenia może mieć przebieg nagły lub przewlekły [8]. Pierwsza postać dotyczy etiologii zapalnej lub niedokrwiennej, druga jest charakterystyczna dla postępującej niewydolności na podłożu genetycznym lub długotrwałej, nieskorygowanej wady zastawek serca lub choroby niedokrwiennej.

Rozpoznanie niewydolności serca u chorego skutkuje kilkakrotnie wyższym ryzykiem nagłego zgonu w stosunku do populacji ogólnej [9], stąd między innymi implantacja kardiowerterów-defibrylatorów stała się postępowaniem z wyboru w prewencji pierwotnej lub wtórnej [10].

Od czasu pierwszej operacji w roku 1967, wykonanej przez dr. Christiaana Barnarda, transplantacja serca pozostaje optymalną formą leczenia krańcowej postaci przewlekłej niewydolności serca, cechując się ponad 50% przeżyciem w okresie 10-letnim [11]. Nierównowaga pomiędzy liczbą potencjalnych dawców a osób oczekujących na przeszczepienie serca jest głównym czynnikiem ograniczającym dostępność do tej procedury [12]. Na rycinie 1 przedstawiono dysproporcję między liczbą dawców serca a liczbą wykonywanych zabiegów transplantacji na przykładzie danych EUROTRANSPLANT-u za lata 1991–2018.

7050P Dynamics of the Eurotransplant heart waiting list and transplants between 1991 and 2018



Ryc. 1. Dane EUROTRANSPLANT-u za lata 1991–2018 przedstawiające coroczną liczbę wykonanych transplantacji serca i liczbę chorych oczekujących na ten zabieg

Zaawansowana niewydolność krążenia, niereagująca na leczenie farmakologiczne, jest wskazaniem do rozważenia mechanicznego wspomagania krążenia [13]. Urządzenia te mają na celu wsparcie lub zastąpienie funkcji serca w okresie krótko- lub długoterminowym.

W ostatnim czasie implantacja systemów wspomagania krążenia opartych na ciągłym przepływie krwi uległa znacznemu rozpowszechnieniu, co zrewolucjonizowało podejście do terapii niewydolności krążenia. Liczba implantacji wzrasta lawinowo od czasu pojawienia się publikacji, w których wykazano, że średnio odległe wyniki leczenia z zastosowaniem tych urządzeń są porównywalne z wynikami transplantacji serca [14.15]. Także coraz lepsze parametry techniczne wraz z minimalizacją wymiarów pomp przyczyniły się do znacznego wzrostu popularności tych urządzeń.

Pompy najnowszej generacji są w całości implantowane w worku osierdziowym, połączone przewodem łączącym z niewielkim sterownikiem oraz bardzo wydajnymi źródłami energii (bateriami) [16].

POWSTANIE I ROZWÓJ URZĄDZEŃ DO MECHANICZNEGO WSPOMAGANIA KRĄŻENIA

Historię mechanicznego wspomagania zapoczątkował w maju 1953 roku dr Gibbon Jr, stosując po raz pierwszy płucoserce własnego projektu podczas operacji zamknięcia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej [17]. Niestety po początkowych sukcesach obserwowano zbyt wysoką śmiertelność podczas wykonywania skomplikowanych, długo trwających operacji kardiochirurgicznych z zastosowaniem tego płucoserca. Wyniki zrewolucjonizowało dopiero wprowadzenie do użytku wymiennika gazowego pomysłu Dentona Cooleya [18]. Zarówno płucoserce, jak i technika operacyjna ulegały w kolejnych latach stałemu udoskonalaniu, co pozwoliło na upowszechnienie wykonywania zabiegów kardiochirurgicznych [19]. Trzeba jednak zaznaczyć, że urządzenie płucoserce pozwala na skuteczne wspomaganie krążenia jedynie w relatywnie krótkim czasie (do kilku godzin).

Zastosowanie długoterminowej terapii wspomagania krążenia u chorych ze skrajną niewydolnością lewej komory serca zostało zapoczątkowane przez M. DeBakeya [20]. Stworzył on w Houston, w Teksasie, ośrodek, w którym podjęto badania nad budową pierwszego sztucznego serca. Badania były prowadzone przez zespół D.L. Liotty od roku 1963 [21]. W roku 1969 doszło do pierwszych dwóch implantacji skonstruowanego „sztucznego serca” [22]. Ponieważ kolejne próby kończyły się niepowodzeniem, na wiele lat odstąpiono od dalszych badań. Dopiero po ponad 10 latach doszło do przełomu. Twórcą pierwszego nowoczesnego urządzenia do długotrwałego mechanicznego wspomagania krążenia – całkowitego sztucznego serca (ang. *total artificial heart* – TAH) – okazał się Robert Jarvik. Lekarz ten, o niezwykle szerokich zainteresowaniach, był absolwentem kierunków zarówno medycznych, jak i biotechnologii. Skonstruowane przez niego urządzenie nazwane Jarvik-7 zostało w roku 1982 implantowane przez doktora Williama deVries. Pozwoliło ono na utrzymanie przy życiu pacjenta Barneya Clarka przez 112 dni [23].

Początkowo rozwijano równolegle dwa systemy długoterminowego wspomagania krążenia pozaustrojowego – pneumatyczny, zapewniający

pulsacyjny przepływ krwi [24], oraz wirowy, generujący przepływ ciągły [25]. Z czasem system pneumatyczny stawał się coraz mniej popularny. Spowodowane to było szczególnie koniecznością prowadzenia terapii jedynie w warunkach szpitalnych. Nadal jednak pozostaje on ważną opcją terapeutyczną dla dzieci. Systemy pomp wirowych stawały się coraz popularniejsze. Miniaturyzacja urządzeń pozwoliła pacjentom na opuszczenie murów szpitala. Wyniki dotyczące zastosowania pomp generujących przepływ ciągły, który uzyskiwany jest dzięki wirnikowi lewitującemu w polu magnetycznym, okazały się bardzo zadowalające [27.27.26].

WSPÓŁCZESNE URZĄDZENIA DO MECHANICZNEGO WSPOMAGANIA KRAŻENIA

URZĄDZENIA DO WSPOMAGANIA KRÓTKOTERMINOWEGO, IMPLANTOWANE WEWNĄTRZNACZYNIOWO

KONTRAPULSACJA WEWĄTRZAORTALNA (IABP)

Kontrapulsacja wewnątrzortalna (ang. *intraortic balloon pump* – IABP) jest jednym z pierwszych powstałych na świecie urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia. Jego celem jest poprawa perfuzji mięśnia sercowego oraz innych narządów. Kontrapulsacja wewnątrzortalna może być stosowana w okresie 7-30 dni [27]. Poprawę perfuzji uzyskujemy dzięki wypełnianiu i opróżnianiu balonu wypełnionego helem, który jest umieszczony w części zstępującej aorty. Funkcjonowanie balonu jest sterowane elektrokardiogramem lub zapisem ciśnienia krwi chorego. W chwili napełnienia balonu helem dochodzi do dodatkowego zwiększenia przepływu krwi przez naczynia wieńcowe, zatem do poprawy jego ukrwienia. W chwili zapadnięcia się balonu (związanego z odsysaniem helu) zostaje obniżone ciśnienie następcze w aorcie. Dzięki temu zaopatrzone w dodatkową porcję tlenu w poprzednim cyklu serce, napotykając zmniejszone opory w aorcie, wykonuje mniejszą pracę. Wszystko to prowadzi do stopniowej poprawy funkcjonowania mięśnia sercowego. Urządzenie to okazuje się niezwykle skuteczne w leczeniu pooperacyjnego małego rzutu serca po zabiegach na otwartym sercu. Jego dużą zaletą jest prostota aplikacji (wykorzystanie techniki przezskórnej implantacji).

POMPA CENTRYFUGALNA - IMPELLA

Kolejnym urządzeniem, coraz powszechniej stosowanym, jest pompa centryfugalna Impella. Urządzenie to transportuje krew ze światła lewej komory do części wstępującej aorty. Aplikacja urządzenia polega na wprowadzeniu cewnika poprzez tętnicę udową do lewej komory. Znajdująca się w końcowej części cewnika pompa osiowa tłoczy krew z lewej komory do aorty. Zastosowanie tego urządzenia nie tylko odciąża mięsień sercowy poprzez zmniejszenie ciśnienia końcowo-rozkurczowego, ale również poprawia perfuzję podwsięrdziową [28]. Dostępne są dwa rodzaje urządzenia w zależności od możliwości generowania minutowego rzutu krwi. Pierwsze z urządzeń Impella 2.5 generuje około 2,5 l rzutu krwi na minutę, a średnica cewnika pozwala na przezskórną aplikację. Dlatego dedykowana jest do użycia przez zespoły kardiologiczne, przykładowo podczas wykonywania ryzykownych zabiegów angioplastyki naczyń wieńcowych. Drugie z urządzeń Impella 5.0 potrafi wytworzyć znacznie większy rzut krwi, ale staje się to kosztem zastosowania kaniuli o znacznie większej średnicy. Z tego powodu urządzenie to można implantować jedynie chirurgicznie poprzez odsłonięcie tętnicy udowej. Dlatego ten rodzaj urządzenia jest skierowany do zespołów kardiochirurgicznych.

URZĄDZENIE DO POZAUSTROJOWEGO UTLENOWANIA KRWI (ANG. EXTRACORPOREAL MEMBRANOUS OXYGENATION - ECMO)

Pozauustrojowe wspomaganie wymiany gazowej (ang. *extracorporeal membranous oxygenation* – ECMO) jest procedurą przypominającą z zasady stosowanie krążenia pozaustrojowego podczas zabiegu kardiochirurgicznego. Jednakże krążenie pozaustrojowe prowadzone podczas zabiegów na otwartym sercu z użyciem pomp rolkowych i oksygenatora membranowego może być prowadzone jedynie przez kilka godzin, gdyż dochodzi do znacznego uszkodzenia elementów morfotycznych i białek krwi. Zastosowanie w układach ECMO innego rodzaju pompy (pompy centryfugalnej) pozwala na znaczne wydłużenie czasu wspomagania krążenia. Wyróżnia się dwa główne rodzaje procedury ECMO: żyлно-żylną (ukierunkowaną na wsparcie wymiany gazowej) oraz tętniczko-żylną (ukierunkowaną głównie na wsparcie czynności serca).

Celem leczenia z użyciem ECMO żyлно-żylnego jest zabezpieczenie prawidłowej wymiany gazowej w sytuacji znacznego uszkodzenia płuc przy jednocześnie zachowanej funkcji serca. Do takich sytuacji dochodzi przykładowo w przypadku masywnego stanu zapalnego płuc, np. w infekcji Covid19. Podłączone w tym czasie urządzenie ECMO

zapewnia choremu wymianę gazową. W tym czasie podejmuje się terapię mającą przywrócić prawidłową funkcję płuc. Jeżeli do tego dochodzi, można odłączyć urządzenie ECMO. Jeżeli nie, trzeba podjąć kolejne decyzje terapeutyczne, łącznie z kwalifikacją do przeszczepu płuca.

Technika z użyciem ECMO żylna-tętnicza jest stosowana w przypadku znacznej dysfunkcji mięśnia sercowego ze współistniejącą lub nie dysfunkcją płuc. ECMO żylna-tętnicza można prowadzić po wykonaniu kaniulacji centralnej (kaniulacji serca po zabiegu kardiochirurgicznym), co przedstawiono na fot. 1. Najczęściej jednak stosuje się kaniulację obwodową (kaniuluje się żyły i tętnice obwodowe). Istnieje kilka grup wskazań do zastosowania ECMO żylna-tętnicznego. Pierwszym z najważniejszych zastosowań jest wstrząs kardiogeny. W tej sytuacji podłączone ECMO jest w stanie zapewnić wystarczający rzut krwi dla utrzymania przy życiu pacjenta nawet z całkowicie niewydolną lewą komorą (brakiem jej kurczliwości). Stosujemy je w przypadku małego poopercyjnego rzutu serca, w zawale ze wstrząsem kardiogenym i podobnych jednostkach chorobowych. Zastosowanie ECMO żylna-tętnicznego, które wspiera wymianę gazową, wraz ze stabilizacją krążenia systemowego w wybranych przypadkach może być kontynuowane do 25-30 dni [31]. Kolejnym wskazaniem do zastosowania ECMO żylna-tętnicznego są przypadki głębokiej hipotermii. W przypadku stwierdzenia zagrażającego życiu znacznego wychłodzenia organizmu podłączenie ECMO żylna-tętnicznego jest jedną z możliwych form leczenia. Podczas terapii dochodzi do stopniowego ogrzewania pacjenta, co pozwala na przywrócenie wszystkich funkcji życiowych, łącznie z funkcją ośrodkowego układu nerwowego. ECMO żylna-tętnicza jest wykorzystywane także w transplantologii. Regionalna perfuzja jamy brzusznej podczas pobrania nerek czy wątroby u osób z nieodwracalnym zatrzymaniem krążenia pozwala na utrzymanie tych narządów w dobrym stanie do momentu przeszczepienia.

URZĄDZENIA DO WSPOMAGANIA ŚREDNIOTERMINOWEGO, IMPLANTOWANE POZANACZYNIOWO

SZTUCZNE KOMORY (POMPY PNEUMATYCZNE)

Obecnie są coraz rzadziej stosowane w leczeniu niewydolności serca u dorosłych, nadal znajdują swe zastosowanie u pacjentów pediatrycznych [29]. System wspomagania krążenia pozaustrojowego z użyciem pomp pneumatycznych stosowany u dzieci dostępny jest pod nazwą EXCOR® (Berlin Heart GmbH, Berlin, Niemcy) i pozwala na zasto-



Fot. 1. Urządzenie ECMO podłączone do pacjenta za pomocą kaniuli żylniej i tętniczej po zabiegu kardiochirurgicznym

sowanie wspomagania jedno- lub dwukomorowego [30]. Stosuje się pompy o pojemnościach od 10 do 80 mililitrów. Komory są podłączane za pomocą kaniul doprowadzających krew do aorty wstępującej i/lub tętnicy płucnej oraz odprowadzających z przedsionka lewego i/lub prawego. Pompy są sterowane przez zewnętrzną jednostkę centralną.

Do niedawna w Polsce u pacjentów dorosłych stosowano system POLVAD, będący efektem polskiej myśli technicznej. Na fotografii 3 widoczny jest chory z podłączonym systemem POLVAD. System POLVAD został stworzony przez zabrzańską Fundację Rozwoju Kardiochirurgii, utworzoną przez prof. Zbigniewa Religę. System został wszczepiony w naszym kraju u ponad 300 chorych. W jego skład wchodzi sztuczne komory serca, konsola sterująca oraz przewody pneumatyczne łączące komory z jednostką sterującą. Sztuczna, zewnętrzna pompa składa się z komory podzielonej membraną na część gazową i część krwistą (fot. 2).

Do części gazowej komory rytmicznie wtłaczane i odsysane jest powietrze. Dzięki temu membrana rozdzielająca komorę na dwie części najpierw się unosi z chwilą odessania powietrza (powoduje to napływ krwi do części krwistej komory), a następnie opada z chwilą wtłoczenia powietrza (co powoduje wyrzut krwi z części krwistej komory). Za



Fot. 2. Sztuczna komora systemu POLVAD – widoczna membrana rozdzielająca komorę oraz dwie mechaniczne zastawki serca

prawidłowy kierunek przepływu krwi przez komorę odpowiadają dwie mechaniczne zastawki umieszczone na wlocie i wylocie z części krwistej komory. W przypadku podłączenia dwóch sztucznych komór zarówno do krążenia dużego (między lewym przedsionkiem i aortą) oraz małego (między prawym przedsionkiem i tętnicą płucną) system POLVAD jest w stanie zastąpić skutecznie całkowicie niewydolne serce chorego. Na fotografii 3 widoczny jest chory z podłączonym dwukomorowym systemem POLVAD. W Polsce najdłużej leczono chorych z użyciem tego systemu przez prawie dwa lata. Wielokrotnie wykonywano u tych chorych z powodzeniem zabiegi transplantacji serca. Podstawowym problemem w stosowaniu terapii z użyciem urządzeń POLVAD jest konieczność stałego pobytu pacjenta w szpitalu. Z jednej strony jest to niezwykle niekomfortowe dla pacjenta, a z drugiej strony stanowi duże obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Dlatego urządzenia tego rodzaju są obecnie rzadko stosowane.

URZĄDZENIA DO WSPOMAGANIA DŁUGOTERMINOWEGO, IMPLANTOWANE POZANACZYNIOWO

Z końcem XX wieku lekarze i inżynierowie prowadzili zaawansowane prace nad urządzeniami pozwalającymi choremu na długotrwałe (nawet wieloletnie), bezpieczne stosowanie systemu wspomagania niewydolnego serca. Oczywistym stało się, że chory nie powinien w tym czasie być leczony w szpitalu, co byłoby dla niego niezwykle trudne, jak i bardzo kosztowne z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej. Dlatego prace koncentrowały się zarówno nad stałą miniaturyzacją samej pompy, jak i kontrolera (jednostki sterującej).



Fot. 3. Chory z implantowanym dwukomorowym systemem POLVAD, podłączonym za pomocą dwóch przewodów pneumatycznych do jednostki sterującej

SYSTEMY LEWOKOMOROWEGO WSPOMAGANIA KRAŻENIA (ANG. LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE - LVAD)

Pompy LVAD pierwszej generacji zostały oparte na fizjologicznym przepływie pulsacyjnym, uzyskiwanym dzięki zastosowaniu pomp o napędzie elektromechanicznym. Urządzeniem pierwszej generacji była pompa Novacor (Baxter, USA), której pierwszej implantacji u chorego dokonano w 1984 roku. Pompa pozwalała na leczenie pacjenta w warunkach domowych, ale możliwe było jej zastosowanie jedynie u osób dorosłych (o powierzchni ciała powyżej $1,5 \text{ m}^2$). Urządzenia tego typu cechowała relatywnie duża hałaśliwość, a także konieczność wymiany baterii co 6 godzin. Pompa, zapewniając 70 ml jednorazowego wyrzutu krwi, pozwalała na osiągnięcie przepływu do 10 l/min. Zwraçały także uwagę stosunkowo duża waga urządzenia, jak i jego rozmiary. Z powodu dużych rozmiarów początkowo pompę implantowano w brzuchu pacjenta, łącząc pompę z koniuszkiem serca za pomocą syntetycznej protezy naczyniowej. W kolejnych latach opracowano technikę implantacji pompy w powłoki brzuszne chorego. Jednostka stacjonarna sterująca pompą ważyła około 150 kg, a przenośny kontroler z bateriami około 3 kg. Mimo wszystkich niedogodności związanych ze stosowaniem tych pomp implantowano ich na świecie ponad 1000 sztuk. W roku 2004 Food and Drug Administration (FDA) wyraziło zgodę na stosowanie urządzenia jako pomostu do transplantacji (ang. *bridge to transpalantation* - BTT).

Drugą generację pomp LVAD cechowała minimalizacja rozmiarów, poprawa uzyskiwanych parametrów hemodynamicznych oraz zmniejszenie ryzyka powikłań po implantacji. W początkach XXI wieku wprowadzenie pomp wirowych: Thoratec Heartmate II (Thoratec Corporation, Pleasanton, St. Zjednoczone), Jarvik 2000 (Jarvik Heart Inc, Nowy Jork, Stany Zjednoczone), HeartAssist (MicroMed, St Zjednoczone) rozpoczęło dynamiczną erę mechanicznego wspomagania krążenia [31]. Szczególne miejsce w tej grupie urządzeń zajęła pompa Heart-Mate II. Pompa Heart-Mate II, mimo że ważyła tylko około 280 g, mogła zapewnić nawet 8 l ciągłego przepływu krwi na minutę. Urządzenie zapewniało przepływ ciągły krwi poprzez zamontowanie w jego osi pędnika obracającego się z szybkością do 15 tys. obrotów na minutę – stąd pompę zaliczano do grupy pomp osiowych. Istotne znaczenie dla sukcesu tych pomp miały wytrzymałe baterie zapewniające niezakłóconą pracę do 10 godzin. [32.33]. FDA zaakceptowało zastosowanie tych urządzeń jako pomostu do transplantacji w 2008 roku. Co ważniejsze, w roku 2010 pompa jako pierwsza uzyskała akceptację do stosowania w terapii docelowej (ang. *destination therapy* – DT). W Stanach Zjednoczonych w 2013 roku głównie dzięki powszechnemu stosowaniu tego urządzenia po raz pierwszy liczba wszczepionych urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia przekroczyła liczbę transplantacji serca.

Trzecia generacja pomp LVAD, oparta na lewitującym, wirującym w polu magnetycznym dysku, jest przedstawicielem obecnie najbardziej zaawansowanych technologicznie urządzeń do wspomagania długoterminowego, które cechują się wysokim bezpieczeństwem. Wyniki badań wieloośrodkowych potwierdziły skuteczność terapii z użyciem tych urządzeń oraz przyczyniły się do powszechności zastosowań [34. 35. 36. 37]. Początkowo były dostępne dwa urządzenia Heart Mate III (Abbot Inc., Chicago, St Zjednoczone) oraz Heartware (Medtronic / Heartware International Inc, Framingham, St Zjednoczone) [38]. Jednak urządzenie HeartWare ze względu na zbyt często występujące powikłania techniczne zostało wycofane z rynku w roku 2021 [39]. Najważniejszym elementem urządzenia Heart-Mate III jest pompa wirowa implantowana na koniuszek lewej komory. Należy podkreślić, że wirnik pompy jest całkowicie zawieszony w polu magnetycznym i nie ma żadnego połączenia mechanicznego z innymi jej elementami. Pompa jest połączona z częścią wstępującą aorty za pomocą protezy naczyniowej i może generować rzut minutowy na poziomie 8–10 l na minutę. Pompa jest połączona za pomocą wieloprzewodowej linii (tzw. *driveline*) z kontrolerem, który zawiaduje pracą pompy i na bieżąco analizuje jej

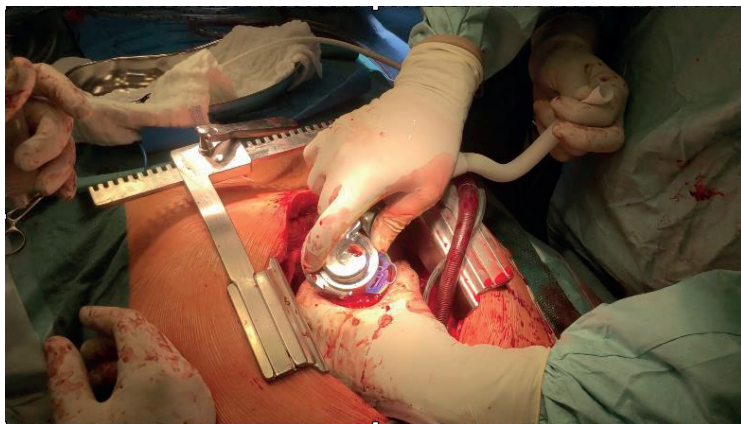
działanie. Do kontrolera podłączone są dwie baterie, które pozwalają na ciągłe zasilanie urządzenia do 24 godzin. Podstawowe elementy systemu Heart-Mate III przedstawiono na rycinie 2. Urządzenie Heart-Mate III uzyskało w 2017 roku zgodę FDA na stosowanie jako pomost do transplantacji (BTT), a w 2019 roku jako urządzenie do terapii docelowej (DT). Na fotografii 4 zabieg implantacji systemu Heart-Mate III.

Urządzenia trzeciej generacji zrewolucjonizowały podejście do leczenia chorych z niewydolnością krążenia, u których dominuje niewydolność lewokomorowa. Programy obejmujące leczenie dwukomorowej niewydolności serca, z implantacją urządzeń zastępujących funkcję zarówno lewej, jak i prawej komory, wskazują na istotnie zwiększone ryzyko powikłań w tej grupie chorych [40. 41].

W chwili obecnej roczna liczba implantacji pomp LVAD 3 generacji jest porównywalna z ilością procedur przeszczepienia serca [42. 43]. Analizy wyników średnio odległych potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych urządzeń. Jak wspomniano wcześniej, w wielu krajach urządzenia są dopuszczone do stosowania jako terapia docelowa (ang. *destination therapy*), czyli terapia mogąca zastąpić przeszczep serca. Niestety w naszym kraju procedura jest refundowana jedynie jako pomost do transplantacji.



Ryc. 2. Podstawowe elementy systemu Heart-Mate III z widoczną przytwierdzoną do lewej komory pompą wirową, jednostką sterującą i dwiema bateriami



Fot. 4. Widok na pole operacyjne podczas zabiegu implantacji systemu Heart-Mate III

CAŁKOWITE SZTUCZNE SERCE - TAH (ANG. TOTAL ARTIFICIAL HEART)

SYSTEM SYNCARDIA

System pneumatycznego wspomagania krążenia, stosowany jako układ zastępujący w pełni funkcje serca, został opracowany przez Pierce'a w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku [44.45]. System ten został zastosowany po raz pierwszy z sukcesem pod nazwą Jarvik-7. W kolejnych latach podlegał stałym modyfikacjom jako system CardioWest [46]. W przypadku tych urządzeń serce natywne w zakresie obu komór jest całkowicie usunięte z klatki piersiowej, a jego funkcje przejmuje wszczepione „sztuczne serce”. Zastosowanie tego urządzenia jako długoterminowego pomostu do przeszczepu serca pozwala na 70% przeżycie roczne w tej grupie pacjentów [47]. Urządzenie to obecnie jest dostępne pod nazwą Syncardia, będąc jedynym urządzeniem certyfikowanym do terapii sercowo-zastępczej. W chwili obecnej jest produkowane w dwóch wersjach, w zależności od objętości sztucznych komór (odpowiednio 50 cm³ i 70 cm³), co pozwala na zastosowanie urządzenia w szerokiej grupie chorych. Co bardzo ważne, do użytku wprowadzono przenośną jednostkę napędową (fot. 5), co pozwala choremu na pobyt w domu w oczekiwaniu na przeszczep serca. Niestety jednostka ta jest sporych rozmiarów i hałaśliwa ze względu na zamontowany kompresor, który poprzez dwie linie pneumatyczne napędza implantowane sztuczne serce.

SYSTEM AESON

Kolejną generacją implantowanych pomp zastępujących funkcje obu komór serca jest urządzenie Aeson (Carmat, Francja) [48]. Obecnie trwają prace mające na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa urządzenia w praktyce klinicznej. Jak uważają twórcy urządzenia, powinno ono pozwalać pacjentowi pozostać w oczekiwaniu na przeszczep serca nawet powyżej 5 lat. Dwukomorowe serce firmy Carmat naśladuje wyglądem i sposobem działania ludzkie serce (fot. 6). Sztuczne serce Aeson jest jednak znacznie cięższe (waży około 900 g, podczas gdy ludzkie przeciętnie około 300 g) i ma większą objętość od serca człowieka. W chwili obecnej skutkuje to możliwością implantacji jedynie u mężczyzn. Wnętrze sztucznego serca jest wyłożone biokompatybilnymi powłokami i umieszczono w nim wykonane z podobnych materiałów zastawki odpowiadające za prawidłowy kierunek przepływu krwi. Bardzo ważną zaletą nowego systemu jest system autoregulacji przepływu krwi w zależności od aktywności chorego [49]. W systemie Aeson zastosowano nowatorski system tłoczenia krwi, który pozwolił na rezygnację z pneumatyki, a co za tym idzie z kompresorów. Dlatego gromną zaletą sztucznego serca Aeson są niewielkie rozmiary kontrolera i względnie małe zapotrzebowanie na energię.



Fot. 5. System Syncardia z przenośnym kontrolerem



Fot. 6. Sztuczne serce Aeson

WSKAZANIA DO STOSOWANIA DŁUGOTRWAŁEGO MECHANICZNEGO WSPOMAGANIA KRAŻENIA

Głównym celem zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia jest utrzymanie przy życiu chorych z krańcową postacią niewydolności serca, niereagujących na leczenie farmakologiczne [50. 51]. Cele lecznicze zostały pierwotnie wskazane przez Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) w roku 1984, a następnie rozszerzone [52. 53]. Ostatecznie cele lecznicze podzielono na 5 kategorii i wyróżniono:

1. pomost do transplantacji (ang. *bridge to transplant* - BTT);
2. pomost do wyleczenia (ang. *bridge to recovery* - BTR);
3. pomost do rozważenia jako potencjalnego pacjenta do transplantacji (ang. *bridge to candidacy* - BTC);
4. pomost do dalszych decyzji terapeutycznych (ang. *bridge to decision* - BTD);
5. terapię docelową (ang. *destination therapy* - DT).

Obecnie zgodnie z wytycznymi opartymi na ostatnim konsensusie eksperckim z 2021 roku dotyczącymi leczenia zaawansowanej niewydolności serca, kandydatami do wspomaganie lewokomorowego są chorzy spełniający więcej niż jedno z zaproponowanych kryteriów [54]. Wśród tych kryteriów wyróżniono:

1. znaczne obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory ($\leq 25\%$) z maksymalnym zużyciem tlenu < 12 ml/kg/min w badaniu spirometrycznym;
2. konieczność co najmniej trzykrotnej hospitalizacji w ciągu ostatniego roku;
3. uzależnienie od leczenia dożylnego aminami presyjnymi;
4. postępującą niewydolność narządową z powodu ograniczonej perfuzji.

W przypadku chorych kwalifikowanych do lewokomorowego wspomaganie krążenia wyniki badań pozwoliły wyłonić chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Na zwiększone ryzyko narażeni są szczególnie chorzy z uszkodzeniem funkcji prawej komory serca [55], z niedożywieniem wyrażonym w redukcji masy ciała poniżej 80% wartości wskazanej, obniżonym wskaźnikiem masy ciała ($BMI < 20$) lub obniżonymi poziomami albumin w surowicy krwi [56].

Podsumowując, wskazaniem do zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia są stany ostre oraz przewlekłe i wynikające z tego pogorszenie stanu klinicznego, niereagujące na leczenia farmakologiczne [57].

STANY NAGŁE

W stanach nagłych należy rozważyć zastosowanie systemu wspomagania krótkoterminowego, np. IABP. Można rozważyć także zastosowanie technik wspomagania krążenia ECLS (ang. *extracorporeal life support*), w tym zewnątrżustrojową technikę pozaustrojowego utlenowania krwi ECMO (ang. *extracorporeal membranous oxygenation*). Powyższe terapie mogą być stosowane zarówno dla wspomagania pracy lewej komory, jak i w przypadku dwukomorowej niewydolności serca. Zastosowanie systemów LVAD (pomp wirowych) opisano w przypadkach ostrej niewydolności serca na podłożu zawału mięśnia sercowego [58] oraz zaostrzeń przewlekłej niewydolności [59], rzadziej w przypadkach ostrego zapalenia mięśnia sercowego [60]. Zastosowanie krótkoterminowych systemów mechanicznego wspomagania można traktować w tych przypadkach jako terapię pomostową *bridge to decision*.

STANY PRZEWLEKŁE

Zgodnie z raportami rejestrów transplantacyjnych, jedynie 30–50% pacjentów oczekujących na transplantację serca poddawanych jest tej procedurze. Tak duża rozbieżność pomiędzy potrzebami a dostępnością narządu stała się jednym z głównych czynników, który wpłynął na aktywne poszukiwania nowych sposobów coraz bardziej bezpiecznego mechanicznego wspomagania krążenia [61]. W kolejnych latach wyniki badań potwierdziły coraz lepszą przeżywalność w grupie chorych oczekujących na przeszczep serca, u których zastosowano urządzenie do mechanicznego wspomagania krążenia jako pomost do transplantacji (ang. *bridge to transplantation* – BTT). Pacjenci poddani zabiegowi implantacji LVAD poprzedzającemu transplantację serca zgodnie z wynikami badań cechują się porównywalnym przeżyciem [62.63], jednakże większym ryzykiem powikłań udarowych w okresie okołozabiegowym [64.65].

Kluczowa w kwalifikacji do procedury implantacji LVAD jest ocena funkcji prawej komory serca [65]. W przypadku możliwej odwracalnej przyczyny współistniejącej niewydolności prawokomorowej zalecanym postępowaniem jest czasowe wspomaganie krążenia poprzez dodatkowe użycie pompy centryfugalnej w krążeniu płucnym [66].

TRANSPLANTACJA SERCA CZY DŁUGOTRWAŁE WSPOMAGANIE KRAŻENIA

Transplantacja serca w latach osiemdziesiątych poprzedniego stulecia dzięki wprowadzeniu skutecznej immunosupresji stała się powszechnie uznaną metodą leczenia skrajnej przewlekłej niewydolności krążenia. Wyniki leczenia są coraz lepsze i nie brakuje chorych z 20–30 letnim przeżyciem po przeszczepie serca. Jednak trzeba sobie uświadomić, że nie u każdego chorego można tę metodę zastosować. Jednym z podstawowych problemów jest dostępność narządów, o czym wspomniano wcześniej. Ponadto istnieje wiele czynników, które w istotny sposób wpływają na wyniki transplantacji serca. Zgodnie z zaleceniami ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) przeszczep serca u osób powyżej 70. roku życia powinien być wykonywany tylko u pojedynczych, dokładnie wyselekcjonowanych chorych. Także istotna nadwaga wyrażona za pomocą BMI (*Body Mass Index*) nie powinna być wyższa niż 30kg/m^2 . Niezwykle trudne są decyzje o przeszczepie serca u chorych, którzy w ostatnim czasie przed planowanym zabiegiem przebyli chorobę nowotworową. Także współistniejąca cukrzyca, niewydolność nerek czy miażdżyca naczyń obwodowych stanowią względne przeciwwskazania. Uzależnienie od alkoholu, narkotyków i niestabilność emocjonalna to kolejna grupa przeciwwskazań. Jak wspomniano, przeszczep serca jest uznanym, bezpiecznym sposobem leczenia ciężkiej, przewlekłej niewydolności krążenia. Niestety po wykonanym zabiegu mogą wystąpić powikłania często związane z obniżeniem odporności u pacjenta w wyniku stosowania immunosupresji. Szczególne niebezpieczeństwo dla chorego stanowi wystąpienie we wczesnym, jak i późnym okresie pooperacyjnym zakażeń. Wśród nich występują zarówno zakażenia bakteryjne, wirusowe, jak i grzybicze. Kolejnym poważnym zagrożeniem dla życia chorego w obserwacji odległej jest zwiększone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej. Najczęściej mamy do czynienia z nowotworami skóry, krwi i narządowymi. Podsumowując, przeszczep serca jest skuteczną, bezpieczną metodą leczenia z dobrymi wynikami, ale niemożliwą do zastosowania u wszystkich chorych i wiążącą się z możliwymi powikłaniami.

Wydaje się, że nie ma wątpliwości co do konieczności stosowania długotrwałego mechanicznego wspomaganie krążenia u chorych, u których nie można wykonać zabiegu transplantacji serca albo chory nie może na taki zabieg czekać. Urządzenia do **mechanicznego wspomaganie krążenia** wykazują tutaj istotną przewagę, gdyż są dostępne

natychmiast, a ich dostępność ograniczają jedynie wysokie koszty zakupu. Dodatkowo uniknięcie leczenia immunosupresyjnego, koniecznego po przeszczepie serca, ogranicza ryzyko pojawienia się pooperacyjnych zakażeń czy rozwoju chorób nowotworowych. Obecnie wyniki przeżycia chorych po transplantacji serca oraz po implantacji systemów mechanicznego wspomagania w okresie do 2 lat obserwacji są porównywalne [67]. Niestety zastosowanie systemu mechanicznego wspomagania wiąże się z ryzykiem różnego rodzaju powikłań [68], w tym: neurologicznych [69], zakrzepowo-zatorowych [70] oraz infekcji rany [71]. Większość z tych powikłań wynika z konieczności stosowania leków przeciwkrzepliwych (antagonistów witaminy K) w tej grupie chorych.

Według obecnego stanu wiedzy u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni, powinno się w pierwszej kolejności rozważać zabieg transplantacji serca, bo takie postępowanie jest najlepszym wyborem z punktu widzenia odległego przeżycia chorego.

BIBLIOGRAFIA

1. Guidetti, F., Arrigo, M., Frank, M., Mikulicic, F., Sokolski, M., Aser, R., Wilhelm, M.J., Flammer, A.J., Ruschitzka, F., Winnik, S. Treatment of advanced heart failure – focus on transplantation and durable mechanical circulatory support. What does the future hold? *Heart Failure Clin.* 2021; 17: 697–708.
2. Ponikowski, P., Anker, S.D., AlHabib, K.F., Cowie, M.R., Force, T.L., Hu, S., Jaarsma, T., Krum, H., Rastogi, V., Rohde, L.E., Samal, U.C., Shimokawa, H., Budi, S.B., Sliwa, K., Filippatos, G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure.* 2014; 1(1): 4–25.
3. Severino, P., Mather, P.J., Pucci, M., D'Amato, A., Mariani, M.V., Infusino, F., Birtolo, L.I., Maestrini, V., Mancone, M., Fedele, F. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9(4): 170–180.
4. Truby, L.K., Rogers, J.G. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523–536.
5. Sierpiński, R., Sokolska, J.M., Suchocki, T., Koń, B., Urbański, F., Kruk, M., Sokolski, M., Ponikowski, P., Jankowska, E.A. 10 year trends in hospitalization rates due to heart failure and related in-hospital mortality in Poland (2010–2019). *ESC Heart Fail.* 2020; 7(6): 3365–73.
6. Ziaieian, B., Fonarow, G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(6): 368–78.

7. van der Meer, P., Gaggin, H.K., Dec, G.W. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(21): 2756–2768.
8. Bouchez, S., Fedele, F., Giannakoulas, G., Gustafsson, F., Harjola, V.P., Karason, K., Kivikko, M., von Lewinski, D., Oliva, F., Papp, Z., Parissis, J., Pollesello, P., Pözl, G., Tschöpe, C. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018; 32(6): 617–624.
9. Shah, K.S., Xu, H., Matsouaka, R.A., Bhatt, D.L., Heidenreich, P.A., Hernandez, A.F., Devore, A.D., Yancy, C.W., Fonarow, G.C. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20): 2476–2486.
10. Spartalis, M., Nakajima, K., Zweiker, D., Spartalis, E., Iliopoulos, D.C., Siasos, G. Contemporary ICD Use in Patients with Heart Failure. *Cardiol Ther.* 2021; 10(2): 313–324.
11. Khush, K.K., Cherikh, W.S., Chambers, D.C., Goldfarb, S., Hayes, D. Jr., Kucheryavaya, A.Y., Levvey, B.J., Meiser, B., Rossano, J.W., Stehlik, J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(10): 1155–1168.
12. Shah, K.S., Kittleson, M.M., Kobashigawa, J.A. Updates on Heart Transplantation. *Current Heart Failure Reports.* 2009; 16: 150–156.
13. Terzi, A., Mechanical circulatory support: 60 years of evolving knowledge. *Int J Artif Organs.* 2019; 42(5): 215–225.
14. Goldstein, D.J., Naka, Y., Horstmannshof, D., Ravichandran, A.K., Schroder, J., Ransom, J., Itoh, A., Uriel, N., Cleveland, J.C. Jr, Raval, N.Y., Cogswell, R., Suarez. E.E., Lowes, B.D., Kim, G., Bonde, P., Sheikh, F.H., Sood, P., Farrar, D.J., Mehra, M.R. Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(4): 411–419.
15. Anand, J., Singh. S.K., Antoun, D.G., Cohn, W.E., Frazier, O.H., Mallidi, H.R. Durable Mechanical Circulatory Support versus Organ Transplantation: Past, Present, and Future. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 849571–849581.
16. Karason, K., Lund, L.H., Dalén, M., Björklund, E., Grinnemo, K., Braun, O., Nilsson, J., van der Wal, H., Holm, J., Hübner, L., Lindmark, K., Szabo, B., Holmberg, E., Dellgren, G. SweVAD Investigators. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart

- failure. Rationale and design of the SWedish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(4): 739–750.
17. Gibbon, J.H. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine.* 1954; 37(3): 171–185.
 18. Cassie, A.B., Riddell, A.G., Yates PO. Hazard of antifoam emboli from a bubble oxygenator. *Thorax.* 1960; 15(1): 22–9.
 19. Sarkar, M., Prabhu, V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2017; 61(9): 760–767.
 20. DeBakey, M.E. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience. *The American Journal of Cardiology.* 1971; 27(1): 3–11.
 21. Liotta, D., Hall, C.W., Henly, W.S., Cooley, D.A., Crawford, E.S., DeBakey, M.E. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery. Prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation. *The American Journal of Cardiology.* 1963; 12(3): 399–405.
 22. Cooley, D.A., Liotta, D., Hallman, G.L., Bloodwell, R.D., Leachman, R.D. and Milam, J.D., “Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement,” *The American Journal of Cardiology.* 1969; 24(5): 723–730.
 23. DeVries, W.C., Anderson, J.L., Joyce, L.D., Anderson, F.L., Hammond, E.H., Jarvik, R.K., Kolff, W.J. Clinical use of the total artificial heart. *The New England Journal of Medicine.* 1984; 5(310): 273–278.
 24. Urbanowicz, T., Ołasińska-Wiśniewska, A., Michalak, M., Bociański, M., Krawczyk, D., Straburzyńska-Migaj, E., Wachowiak-Baszyńska, H., Jemielity, M. Risk of Thrombus Formation in Patients on Mechanical Circulatory Support with POLVAD-MEV. *Ann Transplant.* 2021 Feb 16;26: e926555-1–e926555-6.
 25. Cheng, A., Williamitis, C.A., Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(6):573–581.
 26. Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Pagani, F.D., Kormos, R.L., Stevenson, L., Miller, M., Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144(3): 584–603.
 27. den Uil, C.A., Van Mieghem, N.M., Bastos, M., Jewbali, L.S., Lenzen, M.J., Engstrom, A.E., Bunge, J.J.H., Brugts, J.J., Manintveld, O.C., Daemen, J., Wilschut, J.M., Zijlstra, F., Constantinescu, A.A. Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. *EuroIntervention.* 2019; 15(7): 586–593.
 28. Glazier, J.J., Kaki, A. The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *Int J Angiol.* 2019; 28(2): 118–123.
 29. Ponzoni, M., Frigo, A.C., Castaldi, B., Cerutti, A., Di Salvo, G., Vida, V.L., Padalino, M.A. Surgical strategies for the management of end-stage heart

- failure in infants and children: A 15-year experience with a patient-tailored approach. *Artif Organs*. 2021; 45(12): 1543–1553.
30. Michel, S., Buchholz, S., Buech, J., Veit, T., Fabry, T., Abicht, J., Thierfelder, N., Mueller, C., Rosenthal, L.L., Pabst von Ohain, J., Haas, N., Hörer, J., Hagl, C. Bridging patients in cardiogenic shock with a paracorporeal pulsatile biventricular assist device to heart transplantation—a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022:ezeb547-555 (online ahead of print).
 31. Rose, E., Gelijns, A., Moskowitz, A.J., et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–1443.
 32. Giridharan, G., Lee, T., Ising, M., et al. Miniaturization of mechanical circulatory support systems. *Artif Organs* 2012; 36: 1525–1594.
 33. Miller, L.W., Pagani, F.D., Russell, S.D., et al. Use of a continuous- flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 885–896.
 34. Theochari, C.A., Michalopoulos, G., Oikonomou, E.K., Giannopoulos, S., Doulamis, I.P., Villela, M.A., Kokkinidis, D.G. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018; 7(1): 3–11.
 35. McCarthy, P.M., James, K.B., Savage, R.M., Vargo, R., Kendall, K., Harasaki, H., Hobbs, R.E., Pashkow, F.J. Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. *Implantable LVAD Study Group. Circulation*. 1994; 90(5/2): II83–II86.
 36. Cowger, J.A., Naka, Y., Aaronson, K.D., Horstmannshof, D., Gulati, S., Rinde-Hoffman, D., Pinney, S., Adatya, S., Farrar, D.J., Jorde, U.P.; MOMENTUM 3 Investigators. Quality of life and functional capacity outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A call for new metrics for left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(1): 15–24.
 37. Englert, J.A. 3rd, Davis, J.A., Krim, S.R. Mechanical Circulatory Support for the Failing Heart: Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Ochsner J*. 2016; 16(3): 263–269.
 38. Hess, N.R., Witer, L., Katz, M.R., Pope, N.H., Tedford, R.J., Houston, B.A., Kilic, A. HVAD versus heartmate III bridge to heart transplantation: Waitlist and posttransplant outcomes. *Clin Transplant*. 2021: e14546–e14565.
 39. Balachandran I, Frazier OH, Rogers JG. Doing the wrong thing for the right reasons: The demise of the HVAD. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021: S0022-5223(21)01656-1.
 40. Dandel M, Krabatsch T, Falk V. Left ventricular vs. biventricular mechanical support: Decision making and strategies for avoidance of

- right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol.* 2015; 198: 241–250.
41. Krabatsch, T., Drews, T., Potapov, E., Weng, Y., Pasic, M., Hetzer, R. Different surgical strategies for implantation of continuous-flow VADs-Experience from Deutsches Herzzentrum Berlin. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014; 3(5): 472–474.
 42. Molina, E.J., Shah, P., Kiernan, M.S., Cornwell, W.K. 3rd, Copeland, H., Takeda, K., Fernandez, F.G., Badhwar, V., Habib, R.H., Jacobs, J.P., Koehl, D., Kirklin, J.K., Pagani, F.D., Cowger, J.A. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111(3): 778–792.
 43. Nativi, J.N., Drakos, S.G., Kucheryavaya, A.Y., Edwards, L.B., Selzman, C.H., Taylor, D.O., Hertz, M.I., Kfoury, A.G., Stehlik, J. Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous-versus pulsatile-flow ventricular assist devices: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(8): 854–861.
 44. Jorge, E., Pae, W.E. Jr, Pierce, W.S. Left heart and biventricular bypass. *Crit Care Clin* 1986; 2: 267–275.
 45. Joyce, L.D., DeVries, W.C., Hastings, W.L., et al. Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 Total Artificial Heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 81–87.
 46. Ménard, J. Keys to the success of the CARMAT project? *Med Sci (Paris)*.2014; 30: 204–205.
 47. Platis, A., Larson, D.F. CardioWest temporary total artificial heart. *Perfusion.* 2009; 24(5): 341–346.
 48. Ménard, J. Keys to the success of the CARMAT project? *Med Sci (Paris)* 2014; 30: 204–205.
 49. The Carmat prosthesis. 2017. [Available online:<https://www.carmatsa.com>]
 50. Panchal, A.R., Berg, K.M., Hirsch, K.G., Kudenchuk, P.J., Del Rios, M., Cabañas, J.G., Link, M.S., Kurz, M.C., Chan, P.S., Morley, P.T., Hazinski, M.F., Donnino, M.W. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2019;140(24):e881–e894.
 51. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C.,

- Piepoli, F.M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Skibelund, A.K.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726.
52. Van Citters, R.L., Bauer, C.B., Christopherson, L.K., Eberhart, R.C., Eddy, D.M., Frye, R.L., Jonsen, A.R., Keller, K.H., Levine, R.J., McGoon, D.C. Artificial heart and assist devices: directions, needs, costs, societal and ethical issues. *Artificial organs*.1985;9(4):375–415.
 53. Altieri, F.D., Watson, J.T., Taylor, K.D. Mechanical support for the failing heart. *J Biomater Appl*. 1986;1(1):106–156.
 54. Writing Committee, Maddox, T.M., Januzzi, J.L. Jr, Allen, L.A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L.L., Fonarow, G.C., Ibrahim, N.E., Lindenfeld, J., Masoudi, F.A., Motiwala, S.R., Oliveros, E., Patterson, J.H., Walsh, M.N., Wasserman, A., Yancy, C.W., Youmans, Q.R. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(6): 772–810.
 55. Holman, W., Acharya, D., Siric, F. Loyaga-rendon R. Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circ J* 2015; 79: 478–486.
 56. Warraich, H.J., Allen, L.A., Blue, L.J., Chaussee, E.L., Thompson, J.S., McIlvennan, C.K., Flint, K.M., Matlock, D.D., Patel, C.B. Comorbidities and the decision to undergo or forego destination therapy left ventricular assist device implantation: An analysis from the Trial of a Shared Decision Support Intervention for Patients and their Caregivers Offered Destination Therapy for End-Stage Heart Failure (DECIDE-LVAD) study. *Am Heart J*. 2019; 213: 91–96.
 57. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G., Coats, A.J., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8): 891–975.
 58. Miyashita, S., Kariya, T., Yamada, K.P., Bikou, O., Tharakan, S., Kapur, N.K., Ishikawa, K. Left Ventricular Assist Devices for Acute Myocardial Infarct Size Reduction: Meta-analysis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021; 14(3): 467–475.

59. Morici, N., Oliva, F., Ajello, S., Stucchi, M., Sacco, A., Cipriani, M.G., De Bonis, M., Garascia, A., Gagliardone, M.P., Melisurgo, G., Russo, C.F., La Vecchia, C., Frigerio, M., Pappalardo, F. Management of cardiogenic shock in acute decompensated chronic heart failure: The ALTSHOCK phase II clinical trial. *Am Heart J.* 2018;204:196–201.
60. Ooka, J., Tanaka, H., Hatani, Y., Tsuji, Y., Takeshige, R., Mori, S., Matsumoto, K., Hara, S., Tanaka, H., Okita, Y., Hirata, K.I. Treatment of Fulminant Giant Cell Myocarditis Associated with Polymyositis Using a Left Ventricular Assist Device and Subsequent Corticosteroid and Immunosuppressive Therapy Leading to Remission. *Intern Med.* 2017; 56(16): 2155–2158.
61. Trivedi, J.R., Cheng, A., Singh, R., Williams, M.L., Slaughter, M.S. Survival on the hearttransplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device asbridge to transplant. *Ann Thorac Surg*2014; 98: 830–834.
62. Pal, N., Stansfield, J., Mukhopadhyay, N., Nelson, M. Marginal Improvement in Survival Post-Heart Transplantation in Patients With Prior Left Ventricular Assist Device: A Temporal Analysis of United Network of Organ Sharing Registry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(2): 392–400.
63. Fraser, C.D. 3rd, Zhou, X., Magruder, J.T., Suarez-Pierre, A., Lui, C., Grimm, J.C., Higgins, R., Kilic, A. Outcomes after heart transplantation in sensitized patients bridged with ventricular assist devices. *J Card Surg.* 2019; 34(6): 474–481.
64. Bickel, T.J., Gunasekaran, P., Parashara, D.K., Alpert, M.A. Mechanical Circulatory Support Prior to Heart Transplantation Predicts Early Post-Operative Stroke. *Am J Med Sci.* 2021; 362(1): 34–38.
65. Montalto, A., Amarelli, C., Piazza, V., Hopkins, K., Comisso, M., Pantanella, R., Musumeci F. A new hemodynamic index to predict late right failure in patients implanted with last generation centrifugal pump. *J Card Surg.* 2021; 36(7): 2355–2364.
66. Haneya, A., Philipp, A., Puehler, T., Rupprecht, L., Kobuch, R., Hilker, M., Schmid, C., Hirt, S.W. Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41(1): 219–223.
67. Zhang, B., Guo, S., Ning, J., Li, Y., Liu, Z. Continuous-flow left ventricular assist device versus orthotopic heart transplantation in adults with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021; 10(2): 209–220.
68. Long, B., Robertson, J., Koyfman, A., Brady, W. Left ventricular assist devices and their complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(8): 1562–1570.

69. Goodwin, K., Kluis, A., Alexy, T., John, R., Voeller, R. Neurological complications associated with left ventricular assist device therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018; 16(12): 909-917.
70. Gurbel, P.A., Shah, P., Desai, S., Tantry, U.S. Antithrombotic Strategies and Device Thrombosis. *Cardiol Clin.* 2018; 36(4): 541-550.
71. Cikirikcioglu, M., Ponchant, K., Murith, N., Meyer, P., Yilmaz, N., Huber, C. Treatment of HeartMate III-LVAD driveline infection by negative pressure wound therapy: Result of our case series. *Int J Artif Organs.* 2021; 44(11): 912-916.

INNOWACYJNA TECHNOLOGIA WYKORZYSTANIA TKANEK TRANSGENICZNYCH ŚWIŃ DLA CELÓW BIOMEDYCZNYCH

**PROF. DR HAB. RYSZARD SŁOMSKI,
DR HAB. MARLENA SZALATA, PROF. UPP**

Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Niedobór organów i tkanek od zmarłych dawców, niezbędnych dla leczenia niewydolności narządów, jest znaczącym problemem w transplantologii. Wydłużająca się średnia długość życia ludzi doprowadziła do wzrostu liczby pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe oraz schyłkową niewydolność narządów. Dodatkowo, niewydolność narządów pojawia się także u noworodków oraz w okresie niemowlęctwa. Zapotrzebowanie na organy, tkanki i komórki do transplantacji (np. serce, nerki, komórki Langerhansa, naczynia krwionośne) znacznie przewyższa liczbę dostępnych dawców. Mimo że obecnie w USA ponad sto tysięcy pacjentów oczekuje na przeszczep, liczba dawców organów, które staną się dostępne w ciągu bieżącego roku, będzie znacznie mniejsza (ok. czterdzieści tysięcy). Rozziew pomiędzy liczbą dostępnych organów a liczbą oczekujących na przeszczep rośnie z roku na rok. Mimo udanego wprowadzenia możliwości przeszczepiania nerek i wątroby od spokrewnionych dawców, mało prawdopodobne wydaje się spełnienie potrzeb wszystkich oczekujących na przeszczep.

Sytuacja jest jeszcze trudniejsza w przypadku pacjentów czekających na transplantację komórek, m.in. wysepek trzustkowych. Dotyczy to głównie osób dotkniętych cukrzycą. W USA wielu pacjentów spośród blisko 3 mln chorujących na cukrzycę typu I mogłoby skorzystać z możliwości przeszczepienia wysepek trzustkowych, ale wyraźny

spadek liczby potencjalnych dawców nie rozwiąże tego problemu. Liczba dostępnych zasobów wysepek trzustkowych człowieka nigdy nie będzie wystarczająca do wyleczenia milionów chorych pacjentów.

Jakie są alternatywy dla organów i komórek człowieka? Mimo ostatnich postępów w biologii komórek macierzystych i inżynierii tkankowej, kliniczne zastosowanie technik z zakresu powyższych dziedzin pozostaje w dalekiej przyszłości. Łatwo dostępne źródło narządów, tkanek i komórek pochodzenia zwierzęcego (transplantacja między gatunkami, ksenotransplantacja) rozwiązałoby istniejący problem. W ciągu minionego stulecia odnotowano niewielką liczbę klinicznych prób wykorzystania narządów pochodzenia zwierzęcego do transplantacji, przy czym w większości przypadków źródłem narządów były naczelnie, wyłączając człowieka. Wyniki w większości nie były satysfakcjonujące, chociaż zdarzyły się badania, w których wątroba pawiana funkcjonowała w organizmie człowieka około 70 dni, a nerki nawet do 9 miesięcy. Powyższe próby były obiecujące, czas przetrwania przeszczepu był stosunkowo długi, a pacjenci kwalifikowani do przeszczepu nie przeżywali z powodów związanych nie tylko z problemem odrzucenia przeszczepu. Rozwój ksenotransplantacji w układzie świnia – człowiek może przyczynić się rozwiązania powyższego problemu.

Ksenotransplantacja jest procedurą transplantacji, implantacji lub infuzji do organizmu człowieka żywych komórek, tkanek lub organów pochodzących od innych organizmów niż człowiek oraz płynów ustrojowych, komórek, tkanek lub organów, które miały *ex vivo* kontakt z komórkami, tkankami, organami innymi niż człowieka. Pierwsze tkanki zwierzęce zostały przeszczepione człowiekowi już w 1682 r.; kiedy uzupełniono ubytek czaszki człowieka fragmentem czaszki psa. W 1984 r. zainteresowanie ksenotransplantacją odnowiło się po próbie przeszczepienia niemowlęciu serca pochodzącego od pawiana – „przypadek Baby Fae”. Każda z tych prób, jak wiele innych, kończyła się tylko częściowym powodzeniem. Jednak dopiero nowoczesne metody inżynierii komórkowej umożliwiają zastosowanie ksenotransplantacji jako nieograniczonego źródła komórek i narządów do przeszczepów.

Obecnie nad ksenotransplantacją pracują najlepsze zespoły badawcze na świecie. Taki zespół pracuje również w Polsce. Ponieważ uzyskane wyniki badań mogą być wykorzystane w praktyce i wiążą się z uzyskiwaniem dochodów, szczególnie badań prowadzonych w wielu ośrodkach nie są udostępniane. Ksenotransplantacja jest przedsięwzięciem interdyscyplinarnym, wymagającym doskonalenia wielu metod badawczych. Badania obejmują cały szereg zagadnień, od biologii molekularnej (uzyskanie odpowiednich wektorów), poprzez rozród

zwierząt, a w szczególności embriologię eksperymentalną (wprowadzanie konstrukcji genowych), hodowlę świń (utrzymanie zwierząt), immunologię (ustalenie zgodności tkankowej biorcy i dawcy, detekcja wirusów), aż do chirurgii transplantacyjnej.

Badania kliniczne wskazują, że świnia domowa najlepiej spełnia kryteria przydatności organów do ksenotransplantacji. Wielkość narządów, ich wydolność fizjologiczna jest niemal identyczna z organami człowieka. Za wyborem świni jako potencjalnego dawcy narządów do ksenotransplantacji przemawiają również następujące fakty: świnia jest gatunkiem o wysokiej plenności i płodności, tanim i łatwym w utrzymaniu, ponadto osobniki szybko rosną, a ich organy w stosunkowo krótkim czasie osiągają pełną wielkość i wydolność fizjologiczną, stosowaną do potrzeb ksenotransplantacji. Ponadto świnia jest gatunkiem, u którego – w porównaniu do innych dużych zwierząt – dosyć łatwo można przeprowadzić modyfikacje genowe.

Transplantacja narządu zawsze wiąże się z ryzykiem odrzucenia przeszczepu, co w przypadku przeszczepów allogenicznych zostało w większości przypadków pokonane dzięki stosowaniu leków immunosupresyjnych, hamujących aktywność układu odpornościowego. Ma to związek z występowaniem ksenoreaktywnych przeciwciał i różnic w układzie dopełniacza. Nie bez znaczenia jest również ostre odrzucenie naczyniowe i opóźnione odrzucenie. Najpoważniejszą kwestią związaną z transplantacją w ogóle, a ksenotransplantacją w szczególności, jest właśnie problem zgodności immunologicznej narządu dawcy i organizmu biorcy.

Ksenotransplantacji poświęca się wiele uwagi ze względu na brak stuprocentowej pewności, czy jest to technologia całkowicie bezpieczna dla człowieka. Z całą pewnością trzeba być świadomym potencjalnych zagrożeń, jakie może nieść ksenotransplantacja. Jednym z nich jest możliwość zarażenia człowieka utajonymi retrowirusami (PERV).

Przygotowywanie komórek świń do ksenotransplantacji prowadzone jest wielokierunkowo, poprzez wyłączenie określonych genów (*knock-out*), jak i przez wprowadzenie dodatkowych genów, zmieniających antygeny powierzchniowe komórek świni. Transgeneza zwierząt skupia się głównie na przygotowaniu konstrukcji genowych inaktywujących gen kodujący 1,3 galaktozylotransferazę (1,3GT) albo zwiększenia ekspresji enzymu α 1,2-fukozylotransferazy konkurującego o ten sam substrat, alfa galaktozydazy człowieka, głównego układu zgodności tkankowej człowieka HLA-E oraz białka układu dopełniacza CD59. Otrzymano już kilka rodów transgenicznych zwierząt, w pełni scharakteryzowanych, dostępnych do prac wdrożeniowych. Do tej pory

uzyskano świnie zawierające gen 1,2-fukozylotransferazy człowieka, alfa galaktozydazy człowieka, głównego układu zgodności tkankowej człowieka HLA-E, białka układu dopełniacza CD59, a także wyłączono geny świni kodujące białko wiążące glikoproteinę UL-16 (gen *ULBP1*) czy alfa1,3-galaktozylotransferazę świni.

Mające miejsce w ostatnich latach najważniejsze wydarzenia dotyczące wykorzystania transgenicznych świń na potrzeby ksenotransplantacji można podsumować w następujący sposób. 1) Czynnikiem napędzającym badania jest ograniczenie dostępności organów od zmarłych na potrzeby transplantacji klinicznych. 2) Można ograniczyć natychmiastowe odrzucenie przeszczepu przez układ odpornościowy człowieka. 3) Główne cele inżynierii genetycznej świń obejmują zwiększenie przeżywalności transplantowanych serc, nerek, wysepek Langerhansa i rogówki świń u naczelnych. 4) Nowoczesna inżynieria genetyczna świń ogranicza ryzyko przeniesienia potencjalnie infekcyjnych mikroorganizmów. 5) Wprowadzono obecnie ok. 40 lub więcej zmian genetycznych u świń, przy czym świnie mogą mieć wprowadzone nawet kilkanaście zmian. 6) Możliwe stają się badania kliniczne związane z transplantacją nerek, serca, naczyń krwionośnych i wysepek Langerhansa świń.

Niezmiernie ważny etap uzyskiwania transgenicznych świń stanowi wprowadzanie konstrukcji genowych do komórek zwierząt. Najważniejszą i najstarszą metodą jest mikroiniekcja konstrukcji genowej do przedjądrza męskiego zapłodnionej komórki jajowej. Ciekawą metodą przyspieszającą wydajność transgenezy jest klonowanie somatyczne transgenicznych zwierząt z potwierdzoną ekspresją transgenu. Obecnie stosuje się jednak głównie najnowocześniejsze podejście związane z edycją genomów, umożliwiające wprowadzanie modyfikacji zwierząt w sposób ściśle kontrolowany. Przed przystąpieniem do dalszych etapów konieczne jest przeprowadzenie oceny modyfikacji powierzchni komórek, ponieważ głównym celem jest usunięcie z powierzchni komórek świń epitopu $\alpha 1,3\text{Gal}$, powodującego natychmiastowe odrzucenie przeszczepu i wprowadzenie białek człowieka regulujących kaskadę dopełniacza. Niezmiernie ważne jest również określenie na poziomie DNA transgenezy oraz ocena jej stabilności. Z ksenotransplantacją wiąże się zagadnienie występowania potencjalnych zagrożeń związanych z ryzykiem zakażenia wirusami biorców przeszczepów. Transgeniczna świnia może stać się dawcą różnych narządów, a przeszczepienie każdego z nich (serce, wątroba, nerka, płuca, trzustka) stanowi oddzielny problem chirurgii transplantacyjnej.

W naszym kraju wybitni chirurdzy transplantolodzy wykazywali duże zainteresowanie postępami w badaniach z zakresu ksenotrans-

plantacji. Profesor Zbigniew Religa, który dokonał pierwszego w Polsce przeszczepu serca, minister zdrowia w latach 2005–2007, wielokrotnie podczas naszych roboczych spotkań wyrażał duże zainteresowanie badaniami i je popierał. Przewidywane na 15 minut spotkania z reguły trwały ponad godzinę. Zmarły ostatnio prof. Marian Zembala, minister zdrowia w rządzie Ewy Kopacz w 2015 r., bliski współpracownik prof. Religi, brał udział w latach 2002–2006 w realizacji projektu PBZ-KBN-048/P05/2001 „Wykorzystanie transgenezy w genetycznej modyfikacji świń dla pozyskiwania organów do transplantacji u człowieka”. Profesor Zembala, podobnie jak prof. Religa, wspierał badania ksenotransplantacyjne, jednak był bardziej sceptyczny. Ogromne zasługi w badaniach nad ksenotransplantacją i pozyskiwaniem środków na badania ma prof. Zdzisław Smorąg z Instytutu Zootechniki – Państwowego Instytutu Badawczego w Balicach.

W ostatnim dziesięcioleciu kilkanaście polskich zespołów badawczych uczestniczyło we wspólnych projektach badawczych z zakresu ksenotransplantacji. Ostatni projekt dotyczył opracowania innowacyjnej technologii wykorzystania tkanek transgenicznych świń, które ze względu na modyfikacje genetyczne znajdują zastosowanie w ksenotransplantacji, ze szczególnym uwzględnieniem skóry, zastawek, naczyń i przyszłościowo wysepek Langerhansa, nerek i serca. Efektem nowatorskiego podejścia było uzyskanie świń, których komórki nie są rozpoznawane przez układ odpornościowy biorcy i stanowią alternatywę dla komórek macierzystych i sztucznych narządów, jak również umożliwią przyszłościowe wykorzystanie transgenicznych tkanek u pacjentów oczekujących na przeszczepy. Uzyskane w projekcie transgeniczne świnię znalazły zastosowanie w praktyce, co jest znaczącym osiągnięciem nie tylko w ramach krajowych prac badawczo-rozwojowych, lecz również w obszarze światowych badań.

Cele badań zostały zrealizowane przez Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu (lider projektu, UPP); Instytut Zootechniki – Państwowy Instytut Badawczy w Balicach (IZ-PIB); Instytut Genetyki Człowieka PAN (IGC PAN); Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP); Fundację Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi w Zabrzcu (FRK); Centrum Leczenia Oparzeń im. dr. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich (CLO) oraz Laboratorium Genetyki Molekularnej w Poznaniu (LGM).

W trakcie badań pojawiła się obawa związana z ryzykiem zakażenia biorcy przez endogenne retrowirusy świni PERV (ang. *porcine endogenous retroviruses*), przy czym w ramach projektu rozwiązano ten problem poprzez selekcję świń pozbawionych wirusa PERV. Badania wirusolo-

giczne zostały zapoczątkowane w zespole prof. Tadeusza Wilczoka, rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1999–2005, współpraca jest kontynuowana do dnia dzisiejszego przez jego następców. Znaczny dystans filogenetyczny między świną a człowiekiem prowadzi również do natychmiastowego odrzucania narządów świni w wyniku tzw. nadostrej reakcji immunologicznej. Uważa się, że modyfikacja genetyczna zwierząt pozwoliłaby przedłużyć czas przeżycia przeszczepów odzwierzęcych z kilku minut do kilku lat, a to pozwoliłoby myśleć o ich wykorzystaniu w transplantologii. Szereg problemów związanych z ewentualnym odrzucaniem przeszczepu rozwiązano poprzez modyfikacje genetyczne. Prowadzone prace hodowlane umożliwiają uzyskanie transgenicznych świń z delecją w obydwu allelach genu, prowadząc do wyłączenia antygeny Gal. Obecnie w Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii zespół prof. Piotra Wilczka prowadzi prace, których celem jest sprawdzenie możliwości wykorzystania do przeszczepów zastawek, natomiast w Centrum Leczenia Oparzeń w Siemianowicach Śląskich dr Agnieszka Klama-Baryła wykorzystuje w praktyce klinicznej skórę pochodzącą od uzyskanych w ramach projektu ksenotransplantacyjnego zwierząt jako materiał opatrunkowy. W ramach prac otrzymano patent nr P.404878 pt.: „Biotechnologiczny opatrunek do leczenia ran oparzeniowych, sposób wykonania opatrunku biotechnologicznego do leczenia ran oparzeniowych i sposób zastosowania opatrunku biotechnologicznego do leczenia ran oparzeniowych”, którego twórcami są Kazimierz Cieślík, Zdzisław Smorąg, Ryszard Słomski, Mariusz Nowak i Marek Kawecki.

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu podjął badania, których celem jest wykorzystanie skóry i naczyń krwionośnych transgenicznych świń. Badaniami kierowali prof. Grzegorz Oszkinis i dr hab. Ewa Strauss.

Zrealizowanie zaplanowanych etapów zapewnia możliwość komercjalizacji projektu. Dodatkowo na uwagę zasługuje duża aktywność wszystkich zespołów w upowszechnianiu wyników projektu, co zostało również zauważone i nagrodzone przez organizatorów II Forum Inteligentnego Rozwoju i przyznanie Euro Symbolu Innowacji w 2017 r. Wartościami dodatkowymi projektu jest wykazanie możliwości ścisłej współpracy wykonawców na tym samym materiale biologicznym, jak również wprowadzenie do badań technologii modyfikacji CRISPR/Cas9 i uzyskanie tą metodą pierwszych na świecie dużych zwierząt z wyłączonymi genami warunkującymi odrzucanie przeszczepów.

Instytut Zootechniki – PIB pod kierunkiem prof. Zdzisława Smorąga opracował system hodowli oraz pozyskiwania tkanek transgenicznych świń oraz zaangażował się w biotechnologię rozrodu. Zespół pozyskiwał

skórę, zastawki i naczynia krwionośne od transgenicznych świń do wykorzystania w biomedycynie. Prowadzono prace krzyżownicze, mające na celu uzyskanie świń z wielogenową transgenezą, niezbędnych do realizacji innych zadań projektu. Po kilku lub kilkunastu dniach po urodzeniu od wszystkich prosiąt pobierano skrawki tkanki usznej i przekazywano je do kierowanych przeze mnie zespołów poznańskich, gdzie były identyfikowane osobniki transgeniczne. Wszystkie transgeniczne świny były monitorowane wirusologicznie w laboratoriach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, kierowanych przez prof. Urszulę Mazurek i prof. Ilonę Bednarek.



Ryc. 1. Pierwsza transgeniczna świnka - knur TG1154, założyciel rodu z genem człowieka kodującym $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazę człowieka regulowaną promotorem CMV. Był przygotowany na potrzeby ksenotransplantacji i był ojcem wielu pokoleń świń dzięki stosowanemu sztucznemu zapłodnieniu.

Zespół prof. Zdzisława Smorąga opracował system hodowli oraz pozyskiwania skóry, zastawek i naczyń krwionośnych od transgenicznych świń do wykorzystywania w biomedycynie. Od knurów transgenicznych uzyskiwano plemniki najądrzowe, a lochy i loszki transgeniczne poddawano superowulacji i uzyskiwano od nich zarodki. Wykorzystano tutaj kompetentny kriobiologiczny zespół, który jako jeden z pierwszych na świecie uzyskał potomstwo po transplantacji kriokonserwowanych zarodków świni. Kriokonserwowane zarodki, podobnie jak kriokonserwowane nasienie pochodzące od transgenicznych świń, stanowiły bank materiału genetycznego, który w zależności od potrzeb w dowolnym miejscu i czasie może być wykorzystywany do odtwarzania stada transgenicznych świń.

Ten sam zespół zwiększał potencjał uzyskiwania świń politransgenicznych metodami biotechnologii rozrodu oraz uzyskiwanie politransgenicznych świń techniką klonowania somatycznego. Wyprowadzono linie komórek fibroblastycznych z eksplantów płodowych pochodzących od potencjalnie transgenicznych prosiąt, potwierdzono transgenezę

metodami molekularnymi. W badaniach wyprowadzono również linie klonalne transfekowanych fibroblastów płodowych.

Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu pod moim kierunkiem zajął się opracowaniem i charakterystyką nowych konstrukcji genowych zapobiegających odrzuceniu ksenoprzeszczepu. Przygotowane konstrukcje genowe wprowadzano do świń w Instytucie Zootechniki - PIB w Balicach oraz do linii komórkowych *in vitro* na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu, a potencjalnie transgeniczne potomstwo i komórki analizowano molekularnie oraz cytogenetycznie na UPP. Zaprojektowano i wykonano ekspresyjne konstrukcje genowe, wprowadzające białka człowieka, jak również inaktywujące konstrukcje genowe, wyłączające aktywność endogennych genów świni. Przygotowano ponadto konstrukcje typu inaktywującego w technologii CRISPR/Cas9. Zaadoptowano również magnetofekcję w celu otrzymania transgeniczných komórek, poprzez wprowadzanie kwasów nukleinowych do komórek w polu magnetycznym działającym na nanocząstki magnetyczne, które są zasocjowane z kwasem nukleinowym.

W ramach wieloparametrycznej charakterystyki transgenicznych zwierząt z uwzględnieniem genomiki, cytogenetyki, proteomiki i testów funkcjonalnych na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu pod moim kierunkiem oceniano integrację i ekspresję transgenów w komórkach i tkankach świń oraz określano prawidłowości kariotypu i mapowano transgen metodami cytogenetyki klasycznej i molekularnej.

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu zajął się opracowaniem metod leczenia chorób naczyń człowieka w oparciu o naczynia transgenicznych świń. Badania „*ex vivo*” materiału ksenogenicznego pozyskiwanego od świni transgenicznej obejmowały porównawcze badania morfometryczne aorty człowieka i świń, wykazując większą elastyczność naczyń zwierząt transgenicznych, co potwierdziły badania wstępne, wskazując jednocześnie ich wysoką przydatność kliniczną. Wykazano, że linie transgeniczne cechuje o połowę niższa immunogenność w zakresie odrzutu nadostrego w porównaniu z liniami nietransgenicznymi. Opracowano protokół badań przedklinicznych I mających na celu ocenę *in vivo* właściwości graftów skórnych pełnej grubości pochodzących od świń transgenicznych, jako substancji leczniczej w rozumieniu art. 2 pkt 38b ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze opracowała technologię wytwarzania innowacyjnych bioprotez zastawek serca z wykorzystaniem technik inżynierii tkankowej i metod biologii molekularnej. Ośrodek prowadził ocenę *in vitro* biokompatybilności badanych materiałów

z uwzględnieniem procesów indukcji reakcji immunologicznej, trombogenności i podatności na kalcyfikację. Materiał do badań stanowiły zastawki płucne pozyskiwane od transgeniczných świń. Jako grupę kontrolną wykorzystano tkanki od świń nietransgeniczných. Do badań wykorzystywano zarówno tkanki natywne, jak i decellularne. Badania prowadzono również na komórkach izolowanych z pozyskiwanych tkanek. Badania immunogenności oraz trombogenności *in vitro* wykonywano na krwi pełnej ludzkiej konserwowanej, pozyskiwanej z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa w Katowicach. Wszystkie testy prowadzono z wykorzystaniem bioreaktorów dla zapewnienia warunków przepływu zbliżonych do fizjologicznych.

Centrum Leczenia Oparzeń w Siemianowicach Śląskich opracowało dwa warianty opatrunku biologicznego ze skóry transgeniczných świń przeznaczonych do wykorzystania klinicznego u chorych z ranami oparzeniowymi i przewlekłymi, z zastosowaniem technik inżynierii tkankowej i komórkowej. W pierwszym etapie opracowano procedury przygotowania opatrunku skóry świńskiej pośredniej grubości, krioprezerwowanej w glicerolu.

Skóra świń transgeniczných pochodziła od zwierząt z wyłączonym genem warunkującym powstawanie antygenu α Gal (α -1,3-galaktozylo-transferaza) oraz ze zmodyfikowanymi białkami powierzchniowymi komórek (gen α -1,2-fukozylotransferazy człowieka). Początkowo w badaniach stosowano pobrane dermatomem skrawki skóry, które posiadały właściwości gojenia ran (ryc. 2).



Ryc. 2. Pozyskiwanie opatrunku ze skóry transgeniczných świń. Pierwsze prace wdrożeniowe prowadził dr Kazimierz Cieślík w Centrum Leczenia Oparzeń w Siemianowicach Śląskich. Prace kontynuowała dr Agnieszka Kłama-Baryła.

Najwyższy odsetek komórek żywych odnotowano w hodowlach keratynocytów inkubowanych ze skórą świńską w 15% glicerolu (79% komórek to komórki żywe) i skórą ludzką inkubowaną w 15% glicerolu – 82% komórek żywych. Jedną z metod oceny jakościowej przygotowywanych produktów była analiza histopatologiczna przygotowanych opatrunków ze skóry konserwowanej w glicerolu.

W kolejnym etapie opracowano metody usuwania komórek z macierzy pozakomórkowej skóry właściwej świń transgenicznych (ADM) w celu uzyskania matrycy do hodowli komórek *in vitro*.

Centrum Leczenia Oparzeń w Siemianowicach Śląskich uzyskało zgody Komisji Bioetycznej na wykonanie eksperymentu medycznego obejmującego 50 chorych w pierwszej części eksperymentu (pacjentów z polami dawczymi) i 20 chorych w drugiej części eksperymentu (pacjenci z ranami oparzeniowymi). Badania kliniczne wykazały, że zastosowanie skóry świńskiej glicerowanej zmniejszyło odczuwane przez pacjentów dolegliwości bólowe, co jest znamienne z klinicznego punktu widzenia. Procedura umożliwiła skrócenie czasu hospitalizacji o średnio 8 dni, co znacznie wpływa na redukcję kosztów hospitalizacji. Skóra świńska glicerowana pod względem bezpieczeństwa stosowania jest porównywalna ze standardową metodą leczenia. Ponadto przeszczep macierzy pozakomórkowej skóry właściwej świń transgenicznych z autologicznymi keratynocytami zmniejsza odczuwane przez pacjentów dolegliwości bólowe w porównywalny sposób z obecną metodą leczenia i prowadzi do skrócenia czasu hospitalizacji średnio o 1 dzień, co nie jest wynikiem istotnym statystycznie, jednak ważnym z punktu widzenia redukcji kosztów hospitalizacji. Przeszczep ten jest również bezpieczny jak złoty standard, co wynika z braku różnic pomiędzy badanymi parametrami w grupie badanej i kontrolnej (ryc. 3).

Laboratorium Genetyki Molekularnej prowadzi kontrolę spójności jakościowej realizowanych zadań i stabilności transgenezy, łącząc partnerów naukowych i biznesowych. Zwracano również uwagę na zachowanie odpowiednich kontroli badań oraz płynność przekazywania informacji do Instytutu Zootechniki PIB w Balicach, pod którego kontrolą znajdują się zwierzęta i program ich krzyżowań oraz przekazywanie materiału biologicznego do wszystkich konsorcjantów. Przeprowadzono również weryfikację wyników transgenezy z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9 do uzyskiwania nowych modyfikacji, jak również określono zmienność genetyczną wybranych świń.

Laboratorium zgromadziło informacje o dostępnych regulacjach prawnych związanych z zastosowaniem komórek i tkanek ksenogenicznych pochodzących od zwierząt nietransgenicznych i transgenicznych



Ryc. 3. Pierwsze zastosowanie skóry transgenicznych świń do ratowania życia ciężko poparzonych osób w Centrum Leczenia Oparzeń w Siemianowicach Śląskich

w oparciu o przepisy amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA). Należy pamiętać, że w ostatnich latach dokonał się olbrzymi postęp w tej dziedzinie, ponieważ dostępnych komercyjnie jest kilka leków uzyskiwanych w transgenicznych zwierzętach (rekombinowana antytrombina III człowieka uzyskiwana w mleku kóz – ATryn®; lizosomalna kwaśna lipaza człowieka uzyskiwana w białku jaj – Kanuma). Dopuszczono również pierwsze transgeniczne zwierzę do spożycia (łosось *AquAdvantage*). Laboratorium zwróciło również uwagę na prace prowadzone przez brytyjską firmę Oxitec, która opracowała genetycznie modyfikowaną linię komara *Aedes aegypti* (OX513A) w celu ograniczenia populacji tego komara w miejscu uwalniania. Prace związane z charakterystyką zwierząt transgenicznych na poziomie molekularnym, cytogenetycznym, komórkowym i funkcjonalnym spełniają wymagania niezbędne do zatwierdzenia proponowanych rozwiązań przez EMA czy FDA. Zagadnienia te obejmują zarówno zwierzęta, ich dobrostan, przygotowanie i charakterystykę konstrukcji genowych, wykrywanie transgenicznych zwierząt, analizy na poziomie DNA, RNA, białek, na poziomie komórkowym i zwierzęcym, aż do oceny ekspresji i stabilności transgenezy, jak również praktycznego zastosowania skóry, naczyń i zastawek. Na razie problem stanowić może ryzyko zakażenia wirusami PERV, ale dzięki metodom edycji genomu to zagrożenie wydaje się być ograniczone i w najbliższym czasie można oczekiwać komercyjnie dostępnych świń do ksenotransplantacji, nie

tylko w Chinach, które mają olbrzymie zapotrzebowanie na narządy do przeszczepów, ale także w Stanach Zjednoczonych i Europie. Tutaj bardzo dobrze wpisuje się projekt MEDPIG. Należy podkreślić również zaangażowanie jednostek bezpośrednio wdrażających osiągnięcia projektu, tj. Centrum Leczenia Oparzeń, Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii, jak również Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Przez ostatnie lata nie było informacji o badaniach ksenotransplantacyjnych prowadzonych w Stanach Zjednoczonych. Podczas pobytu w Texas Heart Institute w Houston zorientowałem się, że prowadzone są badania z zastosowaniem dużych zwierząt, jednak nie było informacji o badaniach przełomowych. Dopiero pojawienie się technologii edycji genomu spowodowało przyspieszenie i szerokie rozwinięcie badań. W grudniu 2020 r. FDA zatwierdziła pierwszą zamierzoną zmianę genomową w linii świń domowych. Świnie GalSafe® pozbawione są epitopu $\alpha 1,3\text{Gal}$ na powierzchni komórek. Homozygotyczne świnię GalSafe® są przeznaczone do stosowania zarówno jako żywność, jak i do wytwarzania leków dla ludzi.

W styczniu 2022 roku naukowcy Wydziału Medycznego Uniwersytetu Maryland w Baltimore donieśli o przeszczepie serca świni pacjentowi, dla którego nie można było znaleźć dawcy. Była to pierwsza transplantacja serca między zwierzęciem a człowiekiem. Odbiorcą był 57-letni pacjent David Bennett, a zabieg chirurgiczny przeprowadził dr Bartley P. Griffith. FDA udzieliła zezwolenia na operację w trybie pilnym, co ma zastosowanie jedynie w sytuacji, gdy eksperymentalny produkt medyczny, w tym przypadku serce zmodyfikowanej genetycznie świni, było jedyną dostępną opcją leczenia dla pacjenta. Badania z zakresu ksenotransplantacji na Uniwersytecie Maryland zostały zainicjowane pięć lat wcześniej przez znakomitej sławy uczonego Muhammada M. Mohiuddina, którego poznałem na Kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Ksenotransplantacyjnego w Monachium w 2019 roku. Wymieniliśmy wówczas poglądy dotyczące nowoczesnych sposobów modyfikacji komórek świń, ponieważ realizowaliśmy w kraju omówiony wcześniej projekt MEDPIG „Opracowanie innowacyjnej technologii wykorzystania tkanek transgenicznych świń dla celów biomedycznych”. Podkreślić należy, że tkanki transgenicznych zwierząt – skóra, zastawki, naczynia mogą być stosowane do leczenia pacjentów onkologicznych. Poprzez uczestniczenie w unijnej akcji COST BM1308 „Sharing Advances on Large Animal Models” mogliśmy z wynikami prac prowadzonych w Polsce zaznajomić społeczność międzynarodową.

Przeszczep serca świni przeprowadzono zaledwie dwa miesiące po przeszczepieniu nerki świni przez dra Roberta Montgomery’ego z aka-

demickiego centrum medycznego w Nowym Jorku. U dawcy – świni transgenicznej, wprowadzono dziesięć modyfikacji genetycznych, których celem było zapobiegnięcie odrzuceniu przeszczepu. Zlikwidowano również niebezpieczeństwo uaktywnienia się wirusów świni. Pacjent zmarł dwa miesiące po zabiegu, a szpital stwierdził, że przeszczepione serce działało dobrze przez kilka tygodni i nie zaobserwowano oznak odrzucenia.

Badania nad ksenotransplantacją intensywnie się rozwijają. Naukowcy z Niemiec również pracują nad hodowlą świń, których serca mogą potencjalnie zostać przeszczepione ludziom, jest to związane z dużym zapotrzebowaniem i poparciem społecznym. Działająca tam firma Xtransplant-LMU ma na celu rozwój chronionych patentem genetycznie modyfikowanych świń dawców, jak również produkcję świń dawców w warunkach określonych jako wolne od patogenów. Planowane jest przygotowanie kanałów dystrybucji narządów obejmujących również sieć klinik transplantacyjnych z certyfikatem XTransplant. Niezbędne jest wsparcie techniczne podczas przeszczepu narządów oraz zapewnienie obserwacji klinicznej pacjentów po przeszczepieniu i biobankowanie. Do badań wybrano świnię Auckland Island z Nowej Zelandii ze względu na niewielkie rozmiary, co sprawia, że ich serce jest bardziej odpowiednie dla człowieka. Profesor Eckhard Wolf z Uniwersytetu Ludwiga Maximiliana w Monachium planuje genetyczne modyfikowanie świń dawców, aby ich narządy nie zostały odrzucone po przeszczepieniu ludziom. Naukowcy wyłączają określone geny świń i dodają geny człowieka, aby umożliwić przeszczep. Projekt przejdzie testy w 2025 r.

BIBLIOGRAFIA

- Gabriel, M., Pukacki, F., Dzieciuchowicz, Ł., Oszkinis, G., Chęciński, P. (2004). Cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 27, 590–596.
- Goerlich, C.E., Griffith, B.; Hanna, P., Hong, S.N., Ayares, D., Singh, A.K., Mohiuddin, M.M. (2021) The growth of xenotransplanted hearts can be reduced with growth hormone receptor knockout pig donors. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* S0022-5223(21)01261-7.
- Hryhorowicz, M., Grześkowiak, B., Mazurkiewicz, N., Śledziński, P., Lipiński, D., Słomski, R. (2019). Improved Delivery of CRISPR/Cas9 System Using Magnetic Nanoparticles into Porcine Fibroblast. *Mol. Biotechnol.* 61, 3, 173–180.

- Kemter, E., Schnieke, A., Fischer, K., Cowan, P.J., Wolf, E. (2020). Xeno-organ donor pigs with multiple genetic modifications – the more the better? *Current Opinion in Genetics & Development*. 64:60–65.
- Kemter, E., Citro, A., Wolf-van Buerck, L., Qiu, Y., Böttcher, A., Policardi, M., Pellegrini, S., Valla, L., Alunni-Fabbroni, M., Kobolák, J., Kessler, B., Kurome, M., Zakhartchenko, V., Dinnyes, A., Cyran, C.C., Lickert, H., Piemonti, L., Seissler, J., Wolf, E. (2022). Transgenic pigs expressing near infrared fluorescent protein-A novel tool for noninvasive imaging of islet xenotransplants. *Xenotransplantation*. 29(1): e12719.
- Kimsa-Dudek, M., Strzalka-Mrozik, B., Kimsa, M.W., Blecharz, I., Gola, J., Skowronek, B., Janiszewski, A., Lipinski, D., Zeyland, J., Szalata, M., Słomski, R., Mazurek, U. (2015). Screening pigs for xenotransplantation: expression of porcine endogenous retroviruses in transgenic pig skin. *Transgenic Res*. 24, 3, 529–536.
- Klama-Baryła, A., Kitala, D., Łabuś, W., Kraut, M., Szapski, M., Słomski, R. (2020). Is Transgenic Porcine Skin as Good as Allogeneic Skin for Regenerative Medicine? Comparison of Chosen Properties of Xeno- and Allogeneic Material. *Transplant. Proc.* 52, 7, 2208–2217.
- Meier, R.P.H., Longchamp, A., Mohiuddin, M., Manuel, O., Vrakas, G., Maluf, D.G., Buhler, L.H., Muller, Y.D., Pascual, M. (2021) Recent progress and remaining hurdles toward clinical xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 28(3): e12681.
- Ryczek, N., Hryhorowicz, M., Lipiński, D., Zeyland, J., Słomski, R. (2020). Evaluation of the CRISPR/Cas9 Genetic constructs in efficient disruption of porcine genes for xenotransplantation purposes along with an assessment of the off-target mutation formation. *Genes (Basel)*. 11, 6, 713.
- Samiec, M., Skrzyszowska, M. (2014). Biological transcomplementary activation as a novel and effective strategy applied to the generation of porcine somatic cell cloned embryos. *Reprod. Biol.* 14, 2, 128–139.
- Sikora, B., Skubis-Sikora, A., Kimsa-Furdzik, M., Ciszek, W., Kostrzewski, M., Stojko, J., Mazurek, U., Gola, J. (2019). Adipose-derived stem cells undergo differentiation after co-culture with porcine limbal epithelial stem cells. *Stem Cell Res*. 41, 101609.
- Słomski, R., Strauss, E., Lipiński, D., Smorąg, Z., Jura, J., Skrzyszowska, M., Samiec, M., Wilczek, P., Klama-Baryła, A. (2021). Innowacyjna technologia wykorzystania tkanek transgenicznych świń w ksenotransplantacji. [W:] Nauka dla społeczeństwa. Osiągnięcia Instytutu Genetyki Człowieka PAN. R. Słomski (red.), Wydawnictwo Instytutu Genetyki Człowieka PAN, Poznań, 149-174. ISBN: 978-83-950393-8-6.
- Smorąg, Z., Słomski, R., Cierpka, L. (red.) (2006). Biotechnologiczne i medyczne podstawy ksenotransplantacji. Wydawnictwo OWN, Poznań, 1-388. ISBN: 83-7314-013-1.

- Smorąg, Z., Słomski, R., Modliński, J.A. (2008). Od genomu tura po ksenotransplantację. Z. Smorąg, R. Słomski, J.A. Modliński (red.). Wyd. OWN, Poznań, 1–182.
- Wiater, J., Samiec, M., Skrzyszowska, M., Lipiński, D. (2021). Trichostatin A-Assisted Epigenomic Modulation Affects the Expression Profiles of Not Only Recombinant Human α 1,2-Fucosyltransferase and α -Galactosidase A Enzymes But Also Gal α 1 $\rightarrow$ 3Gal Epitopes in Porcine Bi-Transgenic Adult Cutaneous Fibroblast Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3, 1386.
- Wilczek, P., Lesiak, A., Niemiec-Cyganek, A., Kubin, B., Słomski, R., Nozynski, J., Wilczek, G., Mzyk, A., Gramatyka, M. (2015). Biomechanical properties of hybrid heart valve prosthesis utilizing the pigs that do not express the galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) antigen derived tissue and tissue engineering technique. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 26, 1, 5329.

INTRYGUJĄCA ZAMIANA. MORALNE ASPEKTY KSENOTRANSPLANTACJI

S. PROF. DR HAB. BARBARA CHYROWICZ

Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II

Człowiek żyje, posiadając ciało. Niby banalne, a przecież frapujące... Rozpoznajemy się poprzez cielesność, kochamy poprzez cielesność, to cielesność sprawia, że chorujemy i cierpimy, umieramy też przez, czy raczej z powodu cielesności. Kiedy ktoś dotyka naszego ciała, mówimy, że dotyka nas. Posiadanie ciała to jednak zupełnie inny typ „własności” niż ten, który odnosimy do pozostających w naszym posiadaniu przedmiotów względnie międzyludzkich relacji, które też przecież nazywamy „swoimi”. Książka jest moja, mogę z nią zrobić, co mi się żywnie podoba. Przyjaciół jest mój – pozostaję z nim w specyficznej relacji, co nie znaczy, że stanowi moją własność. Ciało jest moje, bo jest mną – pozbycie się ciała oznacza kres istnienia. Ciało nie można odrzucić jak źle trafionego prezentu... Mając zatem na uwadze wszystko, „co moje”, cielesność jawi się jako szczególnie cenna. To „własność” – powtórzmy raz jeszcze – tak bliska mnie, że bez niej po prostu mnie nie ma (dysponowanie nią wydaje się z tego powodu ograniczone), a równocześnie własność, która nie została przeze mnie w żaden sposób nabyta. Czy można się tą własnością „podzielić”? Czy można się jej zrzec? Czy można ją modyfikować? Czy można ją zmieniać lub zamieniać? Czy cielesność – zważywszy na to, że pozostaje nieodłączna od naszego istnienia – jest gwarantem naszej osobowej integralności? Czy włączenie doń elementów gatunkowo obcych w procedurze ksenotransplantacji nie przesądza o utracie tej integralności?

Nie prowadzilibyśmy dyskusji nad ksenotransplantacjami, gdyby potrzeby ludzkich biorców mogły być zaspokojone przez dawców z tego samego gatunku. Niestety, dawców wciąż brakuje. Czy nie jest to dostatecznym usprawiedliwieniem sięgania w celu ratowania ludzkiego życia po organy zwierząt? O takiej możliwości pisał już w roku 1907

Alexis Carrel, francuski chirurg i laureat Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny. Twierdził mianowicie, że przeszczepianie człowiekowi zwierzęcych organów stanie się możliwe, jeśli tylko uda się rozwiązać problem bariery immunologicznej, zwierzętami, które wymieniał jako możliwych dawców, były świnie¹. We współczesnej dyskusji nad problemem ksenotransplantacji przedmiotem troski nie jest tylko kondycja człowieka, kwestionowana jest też dopuszczalność wykorzystywania zwierząt jako dawców. Akceptacja ksenotransplantacji jest równoznaczna z uznaniem, że życie ludzi jest ważniejsze od życia zwierząt, a te ostatnie można pozbawiać życia dla ratowania ludzi.

Dla rozumnych i wolnych ze swej natury istot cielesność wyznaczona naturą gatunku jest wartością, bo to dzięki niej są tym, kim są. Z tego nie wynika jednak, że ludzka natura w jej indywidualnym, to jest pozostającym w posiadaniu konkretnej jednostki wymiarze, powinna pozostawać nietknięta. Twierdząc tak, podważalibyśmy sens terapii. Dyskusja nad ksenotransplantacjami, a także tworzeniem ludzko-zwierzęcych hybryd, poszerza tę perspektywę. W kontekście tych ostatnich stawiamy już nie tylko pytania o ingerowanie w biologiczną naturę jednostki, lecz także w dopuszczalność zmian o charakterze gatunkowym, czyli o to, czy wolno nam modyfikować ludzki gatunek.

SPECYFIKA „LEKU”

Tym, co zasadniczo odróżnia medycynę transplantacyjną od innych działów medycyny, jest charakter podstawowego „lekarstwa”. Nie jest nim wyprodukowany przez firmę biotechnologiczną specyfik, ale organ podarowany choremu biorcy przez dawcę. Dawca, a konkretne jego organ, staje się tym samym kolejnym i na dodatek niezbędnym „elementem” procesu terapeutycznego. Możemy mieć wybitnych transplantologów o światowej sławie, miejsca w szpitalach, potrzebną kwotę pieniędzy na operacje z NFZ (co brzmi zgola nierealistycznie), a i tak nie uratujemy życia osobom oczekującym na przeszczep, jeśli nie znajdą się dawcy. „Winny” ich śmierci nie będzie system, ale brak dawców. Kogo jednak konkretnie można tu uznać za winnego? Winienie zmarłych jest bez sensu, ponieważ już nie istnieją. Obarczanie winą żywych za to, że

¹ D.K.C. Cooper, *A Brief History of Clinical Cross-Species Organ Xenotransplantation*, w: *Clinical Xenotransplantation. Pathways and Progress in the Transplantation of Organs and Tissues Between Species*, red. D.K.C. Cooper, G. Byrne, Cham, Springer, 2020, s. 7.

nie pomogli wszystkim oczekującym na przeszczep, miałoby sens, gdyby wyrażenie zgody na pobranie tkanek lub organów – za życia lub po śmierci – było naszym obowiązkiem. Czy jednak taki obowiązek rzeczywiście istnieje?

Pomyślmy, ilu ludzi chorych na białaczkę można by uratować, gdyby każdy potencjalny dawca, czyli każdy dorosły człowiek, któremu pozwala na to zdrowie, zgłosił się jako dawca do banku szpiku? Ilu ludzi, którzy zmarli z powodu krańcowej niewydolności nerek, mogłoby dzisiaj żyć, gdyby nikt z żyjących nie sprzeciwiał się pobraniu po śmierci swoich nerek do transplantacji? Ilu, gdyby rodzina zmarłego nie upierała się w sposób, który za kilka miesięcy być może sama uzna za nieracjonalny, że zmarły musi być „pochowany w całości”. Czy to ma dla zmarłego jakieś znaczenie? Czy nie przypomina trochę starego żartu o tym, jak to urzędnik zakładu pogrzebowego w rozmowie z załatwiającym za życia problem swojego przyszłego pochówku człowiekiem pyta go o to, „jaką melodię chciałby usłyszeć nad grobem”? Przeciętny Kowalski nie myśli na co dzień o tym, jakie znaczenie mogą mieć dla żyjących jego organy po śmierci, ale lekarze transplantolodzy myślą o ratowaniu życia pacjentów i to oni są najczęściej propagatorami wyrażania zgody na pobieranie organów. Wykazują w tym czasem – nie twierdzą, że zawsze – żarliwość graniczącą z irytacją. To można zrozumieć. Wyobraźmy sobie lekarza, który dysponuje, zdawałoby się, wszystkim – wiedzą, umiejętnościami, zespołem medycznym, niezbędnymi funduszami. Wie, że może uratować pacjenta, że nie jest to operacja ryzykowna, właściwie rutynowa, pacjent jest młody, mógłby jeszcze długo żyć i chciałby żyć, ale nie będzie żyć, ponieważ nie ma dawcy! Wydawałoby się, że nie tylko lekarz, ale także rodzina, bliscy, a także sam pacjent mają w końcu prawo do irytacji. Nawiasem mówiąc, irytacja do niczego nie prowadzi, a im większy będzie społeczny nacisk wywierany w różnego rodzaju publikatorach na wyrażanie zgody na pobieranie organów, tym większy może być – paradoksalnie – opór przeciwko wyrażaniu takiej zgody. Wspominam o problemach z pozyskiwaniem ludzkich dawców, ponieważ to niedobór dawców ludzkich sprawił, że zaczęto szukać dawców spoza gatunku. Być może w przyszłości wykorzystanie komórek macierzystych wyeliminuje problem niedoboru dawców, ale dzisiaj wciąż brak organów, które darowane przez jednych ratowałyby życie drugim.

Zaplanowana wcześniej problematyka naszego spotkania zbiegła się w czasie z przekazaną dziewiętnastego października 2021 roku przez Agencję Reutera informacją o dokonaniu w USA przeszczepu nerki z genetycznie zmodyfikowanej świni. Po raz pierwszy organizm

człowieka nie odrzucił organu. Rodzina pacjentki wyraziła zgodę na eksperyment, jeszcze zanim pacjentkę odłączono od aparatury podtrzymującej życie. Biorcą była pacjentka z martwym mózgiem oraz objawami dysfunkcji nerek – eksperyment nie miał na celu przedłużenia życia pacjentki.

„WYMIENNA” NATURA

Zgoda na podzielenie się przez dawcę cielesnością oznacza ze strony biorcy akceptację tego, że jego organizm/cielesność nie będzie już jedynie jego oryginalną cielesnością. Nawet jeśli dawcą był monozygotyczny bliźniak, w strukturę organizmu zostaje włączona jakaś część, która pierwotnie do niego nie należała. W przypadkach dawców, którzy nie są identyczni pod względem genetycznym – tak jest w przeważającej liczbie przypadków – organizm biorcy staje się chimerą, w jego organizmie po przeprowadzeniu transplantacji znajdują się komórki o dwóch różnych zapisach DNA. Czy to problem?

Jeśli dawca i biorca są przedstawicielami tego samego gatunku, a organizm biorcy funkcjonuje prawidłowo wraz z „częścią zamienną”, z punktu widzenia biologii brak zasadniczego problemu. Czy istnieje takowy ze strony moralnej? Problemy natury moralnej zgłaszamy wtedy, kiedy możemy zidentyfikować naruszenie moralnie relewantnego, ludzkiego dobra. Jeśli nie jest to zdrowie ani życie, co jeszcze pozostaje? Można próbować argumentować przeciw wprowadzaniu zmian w ludzką naturę konkretnego człowieka, próbując dowieść, że dana nam natura może być wprawdzie wielorako „naprawiana” przy pomocy zdobyczy medycyny, ale nie wolno nam naruszać jej biologicznej struktury. To dość słaby argument, ponieważ jeśli wszczepiony organ podejmuje w organizmie biorcy właściwe mu funkcje, to znaczy, że został z powodzeniem włączony do struktury jego organizmu. Skoro genetyczne różnice (niewielkie) nie stanowią zasadniczej przeszkody w funkcjonowaniu organizmu, obrona genetycznej identyczności organizmu wydaje się pozbawiona sensu, co nie znaczy, że w dyskusji nie pojawiają się głosy (nieliczne!) przeciw naruszaniu genetycznej identyczności. Dla niektórych z przeciwników transplantacji (to skrajne i dość naiwne stanowisko) już sam fakt bariery immunologicznej stanowi argument przeciw transplantacjom.

Moralna ocena transplantacji znacznie się komplikuje, kiedy dawca jest względem biorcy osobnikiem gatunkowo obcym. Nie jest nadto

dawcą w takim samym sensie, w jakim jest nim ludzki dawca także dlatego, że nikt zwierzęcia, od którego pobierane są organy, nie pyta o zdanie. Organizm człowieka, któremu wszczepiono zwierzęcy organ, staje się hybrydą, są w nim ludzkie i zwierzęce „części”. Zwierzę staje się dostarczycielem części zamiennych. Pytanie o granice ingerowania w ludzką naturę staje się jeszcze bardziej intrygujące. Gdy jednak weźmie się pod uwagę, że cała przyroda ożywiona składa się z takich samych, elementarnych składników, a genomy wszystkich żyjących organizmów są kodowane w identyczny sposób, wyjątkowość człowieka nie wydaje się już tak oczywista, przynajmniej w sensie biologicznym, a to biologię (funkcjonowanie organizmu) mają wspierać ksenotransplantacje. Fakt biologicznego „pokrewieństwa” człowieka z nie-ludzkimi organizmami nie rozwiewa jednak wszelkich wątpliwości związanych z ksenotransplantacjami. To nie tylko obawa o naruszenie cielesnej integralności.

RYZIKOWNY EKSPERYMENT

O transplantacjach międzygatunkowych zrobiło się głośno po pierwszej, nieudanej próbie przeszczepienia dziecku serca pawiana – to słynny przypadek *Baby Fae* (Stephanie Fae Beauclair). Urodzona 14 października 1984 roku w Barstow Hospital w Kalifornii dziewczynka okazała się być w krytycznym stanie – miała wrodzoną wadę, polegającą na niewykształceniu prawidłowej lewej komory serca (zespół hipoplazji lewego serca). To śmiertelna wada prowadząca do szybkiej śmierci na skutek niemożności dostarczenia natlenowanej krwi do organizmu. Dziewczynka została przetransportowana z miejskiego szpitala do Centrum Medycznego w Kalifornii (prowadzonego w kooperacji z Kościołem Adwentystów Dnia Siódmego). Matkę najpierw poinformowano, że nie ma żadnych sposobów na wyleczenie dziecka. Kilka dni później pediatrzy przekazali matce informację, że możliwy jest jeszcze jeden sposób leczenia: przeszczep serca pobranego od nie-ludzkiego dawcy. Leonard Bailey, chirurg z Centrum Medycznego w Loma Linda, zaproponował eksperymentalną procedurę przeszczepienia dziecku serca pawiana. Dlaczego pawiana? Szympanse i orangutany były już wtedy zwierzętami chronionymi i Bailey nie chciał tracić czasu na konieczne procedury. Wyjaśnił, że przeprowadzenie tak zwanej „operacji Norwooda” jest niemożliwe, nie ma też szans na pozyskanie serca do transplantacji. W rzeczywistości „procedura Norwooda” była już wtedy

potwierdzoną i dającą duże szanse procedurą medyczną stosowaną do leczenia hipoplazji. To powód, dla którego decyzję Bailey'a o przeszczepieniu serca *Baby Fae* nazwano „nieładzką” i nadto nieodpowiedzialną brawurą. Matka dziecka podpisała zgodę na ksenotransplantację. Chociaż jej przeprowadzenie uznano za pomyślne, dziecko zmarło 15 listopada, niecały miesiąc po urodzeniu. Dziewczynka przeżyła z przeszczepionym sercem dwadzieścia dni. Początkowo podawanym powodem śmierci nie było odrzucenie przeszczepu – w rzeczywistości powodem śmierci dziewczynki była niewydolność krążeniowa, wynikająca z odrzucenia przeszczepianego narządu. Od tamtego czasu zaniechano tego typu eksperymentów: ludziom wszczepia się dzisiaj tylko serca innych ludzi².

Operacja była szeroko krytykowana. W trakcie dyskusji pojawiały się argumenty, że przeszczepianie ludziom organów zwierzęcych jest głęboko nieetyczne i narusza boski porządek stworzenia. Badający sprawę zespół Narodowych Instytutów Zdrowia wydał raport, w którym krytycznie odniósł się do procedury uzyskania przez matkę dziecka zgody na operację: oczekiwane korzyści były jej przedstawiane w sposób nadmiernie optymistyczny, natomiast odpowiedzialność szpitala w sposób znacznie ograniczony. Uznano nadto, że istnieje wystarczająco dużo związanych z tego typu transplantacjami kontrowersji, by ogłosić moratorium na kontynuację badań nad ksenotransplantacją. Krótkie życie *Baby Fae* miałyby stanowić dostateczny dowód tego, że w skądinąd dobrych rzeczach, jakimi są badania medyczne, czasami posuwamy się zbyt daleko³.

Jakkolwiek to nieudany przeszczep serca zdominował dyskusję nad ksenotransplantacją, to nie był on pierwszą próbą przeszczepienia człowiekowi organu zwierzęcia. 8 października 1963 roku amerykański chirurg Keith Reemtsma przeszczepił nerki rezusa 32-letniej kobiecie z mocznicą. Operacja się udała, ale organizm kobiety odrzucił obie nerki, dziesięć dni później zostały usunięte, a po dwóch kolejnych dniach pacjentka zmarła z powodu niewydolności nerek⁴. Kolejnym pacjentem Reemtsmy był 34-letni doker Jefferson Davis. 5 listopada 1963 roku Reemtsma przeszczepił mu obie nerki od szympansa, który miał tę samą grupę krwi. Reemtsma wszyl dolny koniec aorty i żyły głównej szympansa odpowiednio do tętnicy i żyły biodrowej zewnętrznej, a potem

² R.A. McCormick, *Was There Any Real Hope for Baby Fae?*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 12-13.

³ T. Regan, *The Other Victim*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 9.

⁴ D.K.C. Cooper, *A Brief History of Clinical...*, op. cit., s. 10.

moczowody, każdy z osobna, bezpośrednio do pęcherza moczowego. Davis był leczony przy pomocy wszystkich dostępnych środków immunosupresyjnych. Został wypisany ze szpitala 18 grudnia, ale dwa dni później powrócił z zapaleniem płuc, które stało się bezpośrednią przyczyną jego śmierci. W chwili śmierci nerki Davisa pracowały bez zakłóceń i bez cech odrzucenia. Tydzień po śmierci Davisa Reemtsma przeprowadził kolejną operację u Edith Parker – obie nerki przeszczepione jej od szympansa podjęły natychmiast pracę. Dwadzieścia trzy dni po przeszczepie pojawił się kryzys odrzucenia, ale pacjentka zareagowała pozytywnie na leczenie i została zwolniona do domu. Sześć i pół miesiąca później potwierdzono u niej prawidłową pracę nerek, ale dziewięć miesięcy po przeprowadzeniu operacji zmarła, prawdopodobnie z powodu zaburzeń elektrolitowych. Sekcja nie wykazała cech odrzucania przeszczepionego organu. W ciągu dwóch lat Reemtsma przeprowadził łącznie trzynaście przeszczepów nerek szympansov, uzyskując przeżycie od dziewięciu do sześćdziesięciu dni. W roku 1965, kiedy możliwe były już przeszczepy ze zwłok, Reemtsma zaprzestał ksenotransplantacji. Próby przeszczepienia nerek pawianów przeprowadzał też nazywany „ojcem współczesnej transplantologii” amerykański lekarz, Thomas Starzl, uzyskując przeżycie od dziewiętnastu do sześćdziesięciu dni⁵.

Dzisiaj to nie szympansy, ale świny są brane pod uwagę jako zwierzęta, których organy mogą być wykorzystane do ksenotransplantacji – przypuszczenia Carrela sprzed ponad wieku okazały się trafne! Łatwiej je hodować, łatwiej też się rozmnażają, a że ich hodowla do celów konsumpcyjnych jest zasadniczo akceptowalna, to badania nad wykorzystywaniem świń do transplantacji nie wzbudzają większych kontrowersji. Prowadzone eksperymenty, w których wątroba świni pozostająca na zewnątrz organizmu ludzkiego została wykorzystana do „oczyszczania” ludzkiej krwi, nie wykazały transmisji zwierzęcych retrowirusów do ludzkiego organizmu⁶. Odkrycie CRISPR/Cas9, systemu edycji genów, dzięki któremu jesteśmy w stanie skutecznie usuwać geny z embryonów zwierzęcych (albo je tam wprowadzać) umożliwia wyhodowanie genetycznie zmodyfikowanych zwierząt w ciągu kilku miesięcy, rozwiązując teoretycznie problem odrzucenia⁷.

⁵ J.D. Mezrich, *Części zamienne. Jak zoperować zepsutego człowieka*, tłum. M. Klimek-Lewandowska, Warszawa, Wielka Litera, 2019, s. 338–344.

⁶ M.J. Reiss, *The Ethics of Xenotransplantation*, „Journal of Applied Philosophy” 17(2000), nr 3, s. 255.

⁷ J.D. Mezrich, *Części zamienne...*, op. cit., s. 338–344.

NADZIEJE I WĄTPLIWOŚCI

Jeśli ksenotransplantacje są eksperymentem medycznym, muszą spełniać wymogi przyjmowane przy przeprowadzaniu eksperymentalnych operacji, a te podkreślają, że w trakcie ich wykonywania powinno się przestrzegać zasad uzyskania zgody i ochrony prywatności, a eksperymentalna procedura powinna być jawna i podlegać rzetelnej ocenie. Jakakolwiek dyskusja nad etycznymi aspektami ksenotransplantacji będzie zatem związana z weryfikacją respektu dla eksperymentalnych procedur. W literaturze przedmiotu wymienianych jest ostatecznie pięć obszarów problemowych, w obrębie których podnoszone są wątpliwości odnośnie do kontynuacji ksenotransplantacyjnych eksperymentów. To kolejno: (1) problem nieuprawnionego ingerowania w ludzką naturę, (2) problem naruszania praw zwierząt, (3) problem dopuszczalności interwencji wątpliwych terapeutycznie, (4) problem alokacji środków oraz (5) problem zakażeń wirusowych⁸. Ponieważ detaliczne wyjaśnienie zagrożeń natury biomedycznej jest domeną medycyny, pomijam ostatni z wymienionych punktów, ograniczając się jedynie do problemu ryzyka eksperymentalnych procedur, o którym wspomnę w kontekście nieuprawnionego ingerowania w ludzką naturę.

NIEUPRAWNIONE INGEROWANIE W NATURĘ

Pytanie o granice dopuszczalności ingerowania w ludzką naturę wiąże się tutaj z pytaniem o to, czy mieszanie ludzkiego i zwierzęcego materiału biologicznego nie narusza wartości moralnej ludzkiego życia jako takiego w sposób szczególny wtedy, kiedy człowiekowi przeszczepiane jest serce osobnika innego gatunku. W kontekście teologicznym pytanie o dopuszczalność ingerowania w naturę zyskuje dodatkową rangę poprzez fakt odwołania do boskiego planu stworzenia⁹. W dyskusji nad dopuszczalnością ksenotransplantacji zastosowanie znajduje argument „z odgrywania roli Boga” (*playing God*), przywoływany również w dyskusji nad ingerencjami genetycznymi i metodami wspomaganej prokreacji. W jednej¹⁰ ze swoich „odsłon” argument ma ostrzegać przed

⁸ R.M. Veatch, *Transplantation Ethics*, Washington D.C., Georgetown University Press, 2000, s. 260.

⁹ Ibidem, s. 261; M.J. Reiss, *The Ethics of Xenotransplantation...*, op. cit., s. 260.

¹⁰ Argument z „odgrywania roli Boga” przywoływany jest również jako ostrzeżenie przed podejmowaniem działań, których skutków nie jesteśmy w stanie przewidzieć.

nieuprawnionym ingerowaniem w naturę¹¹. Przeciwnicy ksenotransplantacji będą twierdzić, że natura ludzka jest unikatowa, nie ma zatem żadnej ciągłości między naturą zwierząt a naturą ludzką. Kiedy jednak weźmiemy pod uwagę wspomniany już wyżej fakt, że ludzka natura zbudowana jest dokładnie z takich samych elementów jak natura otaczającego go świata, argument „z wyjątkowości” traci na znaczeniu. Trudno nadto uzależniać normatywny status człowieka od poszczególnych organów wchodzących w skład ludzkiego organizmu.

W dyskusji nad tym, czy człowiekowi można przeszczepiać serce pobrane od przedstawiciela obcego mu gatunku, bodaj istotniejsze od naruszenia biologicznej (genetycznej) identyczności – pominąwszy problemy natury medycznej – są kwestie natury psychologicznej. Rzecz w tym bowiem, jak pacjent z sercem małpy (lub świni) będzie postrzegał sam siebie i jak będą go postrzegali inni. Serce to oczywiście pompa ssąco-tłocząca, ale równocześnie bardzo pojemna znaczeniowo kategoria¹². Czy osoby z przeszczepionym od zwierząt sercem nie będą stygmatyzowane? Czy nie będą tego musiały utrzymywać w tajemnicy z obawy przed niewybrednymi kpinami? To może stanowić poważny problem psychologiczny; poważny, chociaż możliwy do przezwyciężenia¹³.

Zwolennicy ksenotransplantacji są zdania, że szansa na dalsze życie jest o wiele ważniejsza niż utrata genetycznej identyczności, za dopuszczalny uznają zatem nawet przeszczep serca od zwierzęcia – przy zachowaniu wszelkich procedur właściwych dla eksperymentalnej procedury¹⁴. Pominąwszy zatem szokujący z punktu widzenia psychologii charakter tego typu transplantacji, trudno je jednoznacznie odrzucić, wskazując na wartość ludzkiego życia. Nieuprawnione wydaje się też mówienie tutaj o jakimkolwiek naruszeniu osobowej integralności, skoro wszczepione organy nie zmieniają osobowości biorcy i funkcjonują na rzecz ludzkiego organizmu. Problem w tym natomiast, że tego typu transplantacje wymagają złożonego, psychofizycznego przygotowania biorcy, a różnice genetyczne między biorcą a dawcą sprawiają, że szansom nieuchronnie towarzyszy bardzo wysokie ryzyko!

Świadomi tego pionierzy ksenotransplantacji nie wiązali z przeprowadzonymi eksperymentami zbyt wysokiego prawdopodobieństwa sukcesu.

¹¹ M.J. Reiss, *The Ethics of Xenotransplantation...*, op. cit., s. 259; J. Huges, *Xenografting: ethical issues*, „Journal of Medical Ethics” 24(1998), nr 1, s. 18–24.

¹² R.A. McCormick, *Was There Any Real Hope...*, op. cit., s. 11–12.

¹³ E. Sgreccia, *Personalist Bioethics. Foundations and Applications*, tłum. J.A. Di Camillo, M.J. Miller, Philadelphia, The National Catholic Bioethics Center, 2012, s. 650.

¹⁴ R.M. Veatch, *Transplantation Ethics...*, op. cit., s. 261.

Reemtsma, oceniając naukową niepewność ksenotransplantacji, twierdził, że nie jest w stanie orzec, czy prawdopodobieństwo sukcesu wynosi 10% czy też 90%, ale mimo to uważał, że badania należy kontynuować. Dostrzegane w latach 90. minionego wieku ryzyko ksenotransplantacji wiązano nie tyle z transgenetyzacją, ile z niebezpieczeństwem przeniesienia na organizm ludzki odzwierzęcych wirusów i pojawienia się nowych infekcji¹⁵. Nadzieje wiązane w latach 90. z przeszczepem szpiku kostnego pawiana pacjentom chorym na AIDS (badania pokazały jego odporność na wirus HIV) to przykład takiego sposobu eliminowania problemu, który generuje kolejne: ryzyko epidemii wywołanej przeniesieniem do organizmu ludzkiego kolejnych wirusów¹⁶. Niemiecki teolog Dietmar Mieth odnosi do tego typu sytuacji „regulę rozwiązywania problemów”: postępuj w taki sposób, żeby problemy wywołane przez sposób rozwiązywania problemów wyjściowych nie okazały się większe niż problemy, którym chciałeś zaradzić¹⁷. Pytanie, czy w przypadku ksenotransplantacji nie mamy do czynienia z działaniem, które zasada Mietha zdecydowanie odradza?

PRAWA ZWIERZĄT

Ksenotransplantacje są operacjami, w których życie zwierzęcia zostaje poświęcone dla ratowania człowieka. Ocena tego pozostaje uzależniona od przyjętego modelu relacji ludzi do zwierząt. Model antropocentryczny dopuszcza różnorakie wykorzystywanie zwierząt dla dobra ludzi – w tym ksenotransplantacje – praktycznie bez ograniczeń. Dokonująca się w ostatnich dziesięcioleciach zasadnicza zmiana stosunku człowieka do zwierząt znacznie jednak ograniczyła moralną akceptację poświęcania ich życia dla dobra ludzi, wśród przywoływanych w dyskusji na temat praw zwierząt stanowisk nie brak zatem i takich, które wykluczają wykorzystywanie zwierząt do transplantacji. Thomasine Kushner i Raymond Belliotti kwestionują wykorzystywanie zwierząt w ksenotransplantacjach, odwołując się do zasady, którą uznają za egzemplifikację zasady równości: *kiedy x i y są przedstawicielami różnych gatunków, nierówne traktowanie x i y biorące pod uwagę rozdział obciążeń musi być usprawiedliwione moralnie relewantną różnicą między x i y*. Autorzy dostrzegają tę różnicę w zdolności poznawczej – chodzi im mianowicie o sposób, w jaki

¹⁵ M.J. Hanson, *The Seductive Sirens of Medical Progress. The Case of Xenotransplantation*, „Hastings Center Report” 25(1995), nr 5, s. 5–6.

¹⁶ Ibidem, s. 6; J. Huges, *Xenografting: ethical issues...*, op. cit., s. 20–21.

¹⁷ D. Mieth, *Was wollen wir können? Ethik und Zeitalter der Biotechnik*, Freiburg – Basel – Wien, Herder, 2002, s. 275.

indywidualni przedstawiciele gatunku uzyskują, przechowują i przetwarzają informacje. To umiejętności, które stanowią podstawę samoświadomości i wchodzenia w społeczne interakcje. W sytuacji, gdy pomiędzy zwierzęciem a człowiekiem nie zachodzi różnica co do zdolności poznawczych, np. wtedy, kiedy będziemy mieli do czynienia z ciężko upośledzonym człowiekiem i zdrową małpą, brak będzie podstaw do ich nierównego traktowania. Konsekwentnie – jeśli nie godzimy się na to, by ciężko upośledzonego człowieka potraktować jako dawcę organów, nie znajdziemy też usprawiedliwienia dla wykorzystania do transplantacji nie-ludzkich istot o podobnych do ciężko upośledzonego człowieka możliwościach mentalnych, tym bardziej do pobrania od zdrowego pawiana serca, żeby uratować dziecko. Autorzy, wychodzą z podobnego jak australijski etyk Peter Singer założenia, że przypisywanie żyjącej istocie wartości nie jest związane bezpośrednio z reprezentowanym przez nią gatunkiem, nie uznają różnicy ontycznej między człowiekiem a zwierzęciem. Mają też nadzieję, że traktowanie zwierząt jako rezerwuaru części zamiennych dla człowieka będzie w przyszłości uznane za równie odrażające jak posiadanie niewolników. Za alternatywne rozwiązanie uznają pobieranie organów od ciężko upośledzonych bądź pozostających w przetrwałym stanie wegetatywnym ludzi¹⁸.

Uznanie życia ludzkiego za bardziej wartościowe niż życie zwierząt nie oznacza niczym nieograniczonego wykorzystywania tych ostatnich, nie wyklucza jednak pozbawiania ich życia, kiedy może się to okazać korzystne dla człowieka. Co więcej, poświęcenie życia zwierzęcia dla uratowania człowieka mogłoby być uznane za szlachetniejsze niż poświęcenie zwierząt dla sportu, zabawy, pożywienia czy też badań laboratoryjnych. W trakcie debaty prowadzonej po eksperymencie przeszczepienia serca pawiana *Baby Fae* wykorzystywanie zwierząt do przeszczepów uznano za dopuszczalne, czyli uznano zasadniczą różnicę między człowiekiem a innymi gatunkami (naczelnymi)¹⁹. Jak już dwukrotnie wspomnieliśmy, nie tylko naczelne są kandydatami do tego typu przeszczepów, a powód tego nie tkwi jedynie w łatwiejszej hodowli świń. Okazuje się, że sam sposób reagowania naczelnych stanowi, psychologicznie rzecz biorąc, trudny do przewyciężenia dla eksperymentatorów problem. Doktor Christiaan Barnard, znany z tego, że jako pierwszy dokonał przeszczepu serca, obiecał sobie, że już nigdy nie będzie eksperymentował na tak wrażliwych zwierzętach jak szympanse,

¹⁸ T. Kushner, R. Bellotti, *Baby Fae: a beastly business*, „Journal of Medical Ethics”, 11(1985), nr 4, s. 178–183.

¹⁹ R.M. Veatch, *Transplantation Ethics...*, op. cit., s. 262.

gdy zaobserwował, jak jeden z dwóch wykorzystywanych w eksperymentalnym badaniu szympanśów przeżywał żal po utracie swojego towarzysza, którego Barnard wykorzystał w eksperymentach jako dawcę serca²⁰. Wątpliwości odnośnie do wykorzystywania w eksperymentach naczelnych znalazły też swój zapis w raporcie z Nuffield²¹.

PROBLEM DOPUSZCZALNOŚCI TERAPEUTYCZNIE WĄTPLIWYCH OPERACJI

Ponieważ przeszczepienie serca pawiana *Baby Fae* nie stwarzało realnej szansy na wyleczenie dziewczynki, uznano, że stanowiło eksperyment, któremu brak było terapeutycznego uzasadnienia. Dodatkowym argumentem przeciw jego przeprowadzeniu był fakt, że jego przedmiotem było nieświadome, niezdolne do wyrażenia zgody dziecko. Tego rodzaju procedury, to znaczy procedury nieterapeutyczne – jak pisze Veatch – powinny być najpierw testowane na świadomych dorosłych. Takie też były wytyczne raportu z Nuffield. Na osobach nieświadomych można je testować tylko wtedy, kiedy prawdopodobieństwo sukcesu jest w miarę wysokie. W przypadku *Baby Fae* podnoszono też wątpliwości odnośnie do tego, czy zgoda wyrażona przez rodziców była poprzedzona stosownym poinformowaniem, czy też jej nie nadużyto. Nawet gdyby rodzice wyrazili zgodę na operację, to nie mają prawa narażać swojego dziecka na procedurę tak wysoce eksperymentalną, że w istocie jej podstawowym celem jest zdobycie wiedzy. Rodzice, wyrażając zgodę w imieniu nieletnich dzieci, muszą jakoś oszacować korzyści, jakie dzieci odniosą z przeprowadzenia tych operacji. Można przypuszczać, że nawet nikła nadzieja na to, że dziecko można uratować, skłoni ich do wyrażenia zgody, pytanie, czy otrzymali wystarczającą informację, by takiej zgody udzielić?²² Czy nie została naruszona zasada *primum non nocere*, wyrażająca minimum respektu dla zasady sprawiedliwości? Eksperyment medyczny z udziałem dzieci, a dokładnie prawdopodobieństwo, że zakończy się powodzeniem, musi być dostatecznie poparte danymi naukowymi i nie wzbudzać wątpliwości natury moralnej. Lekarz nie powinien stawiać postępu naukowego nad życie dziecka, rezygnując z wypracowanych już procedur dających lepszą szansę na wyleczenie. Komentatorzy przy-

²⁰ M. Nowacka, *Etyka a transplantacje*, Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PAN, 2003, s. 206.

²¹ Nuffield Council on Bioethics, *Animal-to-Human Transplants. The ethics of xenotransplantation*. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/xenotransplantation> [dostęp: 1.11.2021].

²² R.M. Veatch, *Transplantation Ethics...*, op. cit., s. 263.

padku *Baby Fae* podkreślają, że lekarze nie dołożyli starań, by znaleźć ludzkiego dawcę, a rodzice wyrazili zgodę na operację w przekonaniu, że to jedyna słuszna rzecz, jaką mogą zrobić dla swojego dziecka²³.

Kiedy chirurg decyduje się na przeprowadzenie nowej operacji – twierdzi cytowany już pionier ksenotransplantacji Reemtsma – jego decyzja balansuje z jednej strony na eksperymentalnej oczywistości sugerującej, że procedura może się okazać skuteczna, z drugiej natomiast na klinicznej potrzebie. Nie ma jednak gwarancji, że laboratoryjny eksperyment przeprowadzony na organizmach zwierząt okaże się skuteczny w przypadku człowieka. Może też być i tak, że procedury nieskuteczne w przypadku zwierząt zakończą się sukcesem w przypadku ludzi²⁴.

PROBLEM ALOKACJI ŚRODKÓW

Nawet jeśli ksenotransplantacje są operacjami, którym nie można zarzucić nieuprawnionego ingerowania w ludzką naturę, poświęcenie życia zwierzęcia dla ratowania człowieka można uznać za usprawiedliwione, a terapeutyczny charakter przeprowadzonej ksenotransplantacji nie ulega wątpliwości, pozostaje jeszcze problem wykorzystywania środków na prowadzone badania. Czy zamiast wydawać tysiące dolarów na nieprzynoszące jak na razie większych sukcesów badania nad ksenotransplantacjami, nie należałoby przeznaczyć ich raczej na zabezpieczenie dostępnych i sprawdzonych już terapii? Stawiając tego typu pytania, mamy na względzie optymalny podział dostępnych na badania środków, czyli politykę zdrowotną prowadzoną w danym kraju. Kierując się optymalnym wykorzystaniem skąpych funduszy, trudno usprawiedliwić kosztowne badania nad ksenotransplantacjami. Z drugiej strony, opracowanie nowatorskich terapii zawsze jest kosztowne, a z faktu, że ksenotransplantacje nie wydają się „tu i teraz” skutecznym środkiem terapeutycznym, nie wynika, że nie mogą się takimi okazać w przyszłości. Jeśli uznajemy je za dopuszczalne z innych niż finansowe względów, to warto w nie inwestować, skoro mogą dla kogoś stanowić ostatnią szansę przeżycia²⁵. Innowacje na dłuższą metę są opłacalne – w medycynie zawsze będą diagnozowane nowe choroby, a ich zwalczanie będzie wymagało nowych, innowacyjnych badań i terapii²⁶. Nie

²³ A.M. Capron, *When Well-Meaning Science Goes Too Far*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 9.

²⁴ K. Reemtsma, *Clinical Urgency and Media Scrutiny*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 10.

²⁵ R.M. Veatch, *Transplantation Ethics...*, op. cit., s. 264–265.

²⁶ M.J. Hanson, *The Seductive Sirens of Medical Progress...*, op. cit., s. 6.

zmienia to faktu, że postęp w badaniach nad ksenotransplantacjami okazał się wolniejszy, niż przewidywano. W roku 2000 brytyjski bioetyk Michael J. Reiss opublikował artykuł, w którym twierdzi, że pierwsza dekada XXI wieku będzie czasem, w którym technologia ksenotransplantacji stanie się powszechną praktyką w zachodniej medycynie²⁷. Nie stała się nią ani w pierwszej, ani w drugiej dekadzie.

INTRYGUJĄCY DAR

Mając na względzie przedstawioną wyżej argumentację, można ostatecznie przyjąć, że jeśli: (1) eksperymentalne próby ksenotransplantacji nie mają na celu jedynie uzyskania wiedzy, ale ratowanie życia konkretnych osób, (2) bariera immunologiczna jest do przezwyciężenia i (3) można uniknąć przeniesienia wirusów zwierzęcych na organizm ludzki, to można je uznać za moralnie dopuszczalne²⁸. Zwykliśmy mówić o przeszczepianych organach w kategorii daru, to powód, dla którego podkreślamy znaczenie dobrowolnej zgody na bycie dawcą. Zwierzęta niczego nam nie darują, stają się dla nas „darem” w perspektywie szansy na uratowanie życia, ale to my o tym decydujemy. Tym bardziej powinniśmy poczuwać się do odpowiedzialności za dobrostan wykorzystywanych zwierząt. Dajemy temu wyraz, przestrzegając w pobieraniu i przeszczepianiu organów od zwierząt, a także ich transgenizacji, kilku dodatkowych zasad:

1. Wprowadzone w wyniku transgenizacji zmiany nie mogą narażać zwierząt na cierpienie.
2. Należy uwzględnić skutki, jakie transgenizacja będzie miała dla potomstwa biorców.
3. Transgeniczne zwierzęta muszą być kontrolowane i nie powinno się ich wpuszczać do środowiska naturalnego.
4. Liczba transgenicznych zwierząt powinna być ograniczona do koniecznego minimum.
5. Usunięcie organu musi być pojedynczą operacją.
6. Każdy eksperyment musi być uprzednio oceniony przez stosowną komisję²⁹.

²⁷ M.J. Reiss, *The Ethics of Xenotransplantation...*, op. cit., s. 253.

²⁸ R.M. Veatch, *Transplantation Ethics...*, op. cit., s. 265–266.

²⁹ F.J. van Ittersum, W.J. Eijk, *Organ Donation and Transplantation*, w: *Manual of catholic medical ethics. Responsible Healthcare from a Catholic Perspective*, red. W.J. Eijk, L.M. Hendriks, J.A. Raymakers, J.I. Fleming, Ballarat, Connor Court Publishing, 2014, s. 372.

W przypadku transplantacji homologicznych jakaś część nas, tego, co nas konstytuowało, od czego zależało nasze fizyczne istnienie, zaczyna żyć w kimś drugim... Jeśli zgodziliśmy się (nie wyraziliśmy sprzeciwu) na bycie dawcą, nas już nie będzie, ale ktoś z „naszą częścią” będzie nadal żył... Nie zrodziliśmy go, a przecież w jakimś sensie obdarzyliśmy go życiem... Kiedy szukamy racji, dla których „dzielenie się cielesnością” znajduje usprawiedliwienie, zastanawiamy się nad tym, że konstytuująca nas cielesność została nam dana. Nie zapracowaliśmy na nią w pocie czoła, nie „wymyśliliśmy” jej, stanowi element łączący nas ze wszystkimi przedstawicielami gatunku. A ponieważ to ostatecznie biologia „decyduje” o tym, kto dostanie pobrany od nas organ, godząc się na jego pobranie, nie wskazujemy na konkretnego człowieka, którego życie jest dla nas z jakiegoś powodu cenne – dajemy wyraz temu, że za cenne uważamy ludzkie życie jako takie. A nasza zgoda to nie tylko funkcjonowanie czyjegoś organizmu – to czyjś uśmiech, spotkania z bliskimi, święta, dni powszednie, lektury, praca... To czyjś zachwyt nad cudem życia, czyjaś druga szansa! Zwierzęta są nieświadomymi dawcami, nie będziemy z sentymentem wspominać ich „daru”, w ich życiu nie pojawia się indywidualna narracja.

Jednym z argumentów przywoływanych na początku dyskusji na temat dopuszczalności transplantacji było odwołanie do wspólnej nam natury. Zwierzęta zarazem dzielą i nie dzielą z nami natury. To już inny gatunek, bardzo dalecy krewni. Ksenotransplantacja może się powieść tylko wtedy, kiedy wszczepiony organ „zintegruje się” z organizmem człowieka, czyli włączy się w funkcjonowanie ludzkiej natury. Zupełnie inny problem pojawia się we wspomnianym wstępie tworzeniu ludzko-zwierzęcych hybryd. W prowadzonych eksperymentach też wskazuje się na terapeutyczne korzyści: hybrydy mogą posłużyć do pobierania komórek macierzystych, a że nie są „w pełni ludzkie”, to można jakoś „obejść” kontrowersyjne moralnie niszczenie ludzkich zarodków (związane z pobieraniem z węzła zarodkowego zarodków w stadium blastocysty komórek macierzystych). Nie chcę wchodzić w dyskusję na temat statusu ludzkich zarodków, chcę natomiast zwrócić uwagę, że tworzenie hybryd na poziomie embrionalnym to coś zupełnie innego niż ksenotransplantacje.

Za dopuszczalnością transgenizacji zwierząt w perspektywie ksenotransplantacji opowiedziała się w roku 2001 Papieska Akademia Życia. Nie jest to opinia podzielana przez wszystkich katolickich moralistów. Niektórzy z nich są zdania, że nawet wprowadzenie pojedynczego ludzkiego genu do zwierzęcej zygoty lub komórki jajowej stanowi niedopuszczalne naruszenie ludzkiej godności. Por. ibidem, s. 373–374.

Hybrydy takie są tworzone w wyniku przeniesienia jądra komórki somatycznej jednego (pozaludzkiego) gatunku do pozbawionej jądra ludzkiej komórki jajowej. Ludzka hybryda cytoplazmatyczna jest jedną z mieszanych ludzko-zwierzęcych (lub zwierzęco-ludzkich) mieszańców³⁰. Zdaniem niektórych w próbach tworzenia hybryd zostaje przekroczona granica rodzaju, która odróżnia człowieka od istot pozaludzkich, która nie jest przekraczana w przypadku ksenotransplantacji. Nawet jeśli większość ludzkich genów przemawiałaby na rzecz tego, by uznać taką istotę za ludzką, byłaby ona równocześnie istotą monstrualnie uszkodzoną. Nieznany status tego rodzaju istot przemawiałby za tym, żeby zrezygnować z ich tworzenia³¹. Status ludzi, którym przeszczepiono organ zwierzęcy, jest jednoznaczny: z sercem czy nerką pobraną od zwierzęcia nadal są ludźmi, pozostając równocześnie w jakimś stopniu na trwale związanych z naturą zwierząt. To intrygujące...

BIBLIOGRAFIA

- Capron, A.M., *When Well-Meaning Science Goes Too Far*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 9.
- Cooper, D.K.C., *A Brief History of Clinical Cross-Species Organ Xenotransplantation*, w: *Clinical Xenotransplantation. Pathways and Progress in the Transplantation of Organs and Tissues Between Species*, red. D.K.C. Cooper, G. Byrne, Cham, Springer, 2020, s. 3–26.
- Galewicz, W., *Status ludzkiego zarodka a etyka badań biomedycznych*, Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2013.
- Hanson, M.J., *The Seductive Sirens of Medical Progress. The Case of Xenotransplantation*, „Hastings Center Report” 25(1995), nr 5, s. 5–6.
- Huges, J., *Xenografting: ethical issues*, „Journal of Medical Ethics” 24(1998), nr 1, s. 18–24.
- Ittersum, F.J. van, Eijk, W.J., *Organ Donation and Transplantation*, w: *Manual of catholic medical ethics. Responsible Healthcare from a Catholic Perspective*,

³⁰ W. Galewicz, *Status ludzkiego zarodka a etyka badań biomedycznych*, Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2013, s. 273–274. Hybrydę cytoplazmatyczną należy odróżnić od hybrydy właściwej, powstającej w wyniku zapłodnienia komórki jajowej jednego gatunku przez plemnik innego gatunku (to np. muł).

³¹ B. Schockenhof, *Etyka życia. Podstawy i nowe wyzwania*, tłum. K. Głombik, Opole, Redakcja Wydawnictw Wydziału Teologicznego OU, 2014, s. 445–446. W. Galewicz, *Status ludzkiego zarodka...*, op. cit., s. 273–277.

- red. W.J. Eijk, L.M. Hendriks, J.A. Raymakers, J. I. Fleming, Ballarat, Connor Court Publishing, 2014, s. 333–379.
- Kushner, T., Bellotti, R., *Baby Fae: a beastly business*, „Journal of Medical Ethics” 11(1985), nr 4, s. 178–183.
- McCormick, R.A., *Was There Any Real Hope for Baby Fae?*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 12–13.
- Mezrich, J.D., *Części zamienne. Jak zoperować zepsutego człowieka*, tłum. M. Klimek-Lewandowska, Warszawa, Wielka Litera, 2019.
- Mieth, D., *Was wollen wir können? Ethik und Zeitalter der Biotechnik*, Freiburg-Basil-Wien, Herder, 2002.
- Nowacka, M., *Etyka a transplantacje*, Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PAN, 2003.
- Nuffield Council on Bioethics, *Animal-to-Human Transplants. The ethics of xenotransplantation*. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/xenotransplantation> [dostęp: 1.11.2021].
- Reemtsma, K., *Clinical Urgency and Media Scrutiny*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 10–11.
- Regan, T., *The Other Victim*, „Hastings Center Report” 15(1985), nr 1, s. 9.
- Reiss, M.J., *The Ethics of Xenotransplantation*, „Journal of Applied Philosophy” 17(2000), nr 3, s. 253–252.
- Schockenhof, B., *Etyka życia. Podstawy i nowe wyzwania*, tłum. K. Głombik, Opole, Redakcja Wydawnictw Wydziału Teologicznego OU, 2014.
- Sgreccia, E., *Personalist Bioethics. Foundations and Applications*, tłum. J.A. Di Camillo, M.J. Miller, Philadelphia, The National Catholic Bioethics Center, 2012.
- Veatch, R.M., *Transplantation Ethics*, Washington D.C., Georgetown University Press, 2000.

MODELOWA ZŁOŻONOŚĆ KSENOTRANSPLANTACJI - MIĘDZY (BIO)ETYCZNĄ „BEZRADNOŚCIĄ” A ZASADNYMI WĄTPLIWOŚCIAMI

KS. PROF. DR HAB. PIOTR MORCINIEC

Uniwersytet Opolski

Zanim podjęta zostanie analiza działania eksperymentalnego określonego mianem „ksenotransplantacji”, warto uwiadomić sobie, że u podstaw problemu leży dotkliwy niedobór materiału przeszczepowego (organów i tkanek) pozostającego do dyspozycji transplantologów w procesie terapeutycznym. W takim kontekście problemy etyczne przeszczepów międzygatunkowych umieszczają autorzy dokumentu Kościołów niemieckich na ten temat i warto zauważyć, że wyliczając szanse, które niesie ze sobą ten eksperyment medyczny, z ośmiu aż pięć odnosi się bezpośrednio lub pośrednio do kwestii niedoboru materiału przeszczepowego. Taka opinia bazuje na wynikach projektu badawczego „Ksenotransplantacja” dotyczącego oceny wpływu tej technologii, uruchomionego już w 1996 r. przez Szwajcarską Radę Naukową (Kirchenamt der Evangelischen Kirche Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz, 1998, pp. 11-12).

Rzecz jasna, istotnym problemem etycznym nie jest liczba organów pozostających do dyspozycji. Ten wzmiankowany brak jest jedynie symptomem właściwego problemu o charakterze wyraźnie etycznym. Okazuje się bowiem, że w wielu przypadkach nie można udzielić pomocy osobom, których życie jest zagrożone, a więc osobom w skrajnej potrzebie. Używając języka handlowego: „popyt na materiał przeszczepowy” wyraźnie przerasta „podaż”. Liczba posiadanych organów do przeszczepu skutkuje więc ograniczeniem zakresu świadczonej pomocy. Innymi słowy, medycy stają przed dylematem etycznym: komu udzielić tej ograniczonej posiadanym materiałem biologicznym pomocy, a komu jej odmówić. Etycznie rzecz biorąc, problemem jest więc nie tyle niedobór organów, ile

niedostateczna pomoc medyczna świadczona pacjentom w skrajnej potrzebie – wynikająca z skąpości organów pozostających do dyspozycji (Wiesing, 2000, pp. 26–27). Należy również podkreślić, że obowiązku ratowania życia i łagodzenia cierpienia nie da się zrelatywizować przez wskazanie na brak akceptowalnych alternatyw dla allotransplantacji, z dodatkowym pytaniem, czy rzeczywiście nie ma takich alternatyw.

Dopiero powyższe fakty pozwalają adekwatnie podjąć pytanie o etyczne problemy ksenotransplantologii, ponieważ pokazują one, że ta gałąź medycyny stara się znaleźć antidotum na nieetyczne odmawianie pomocy chorym w skrajnym zagrożeniu życia. Czy nadzieje związane z ksenotransplantologią są zasadne? to już inne pytanie.

W poniższych analizach skupię się na przeszczepianiu organów odzwierzęcych, mając pełną świadomość, że niektóre z problemów nie będą się wiązały lub będą związane w mniejszym stopniu z implantacją tkanek lub komórek pozyskanych od zwierząt. Taka sytuacja ma miejsce np. przy wykorzystywaniu świńskich zastawek serca w operacjach kardiochirurgicznych.

W roku 2001 po raz pierwszy zająłem się zagadnieniami związanymi z przeszczepami międzygatunkowymi i wtedy publikacja ukazała się w „Poznańskich Studiach Teologicznych” (Morciniec, 2001a). Po dwudziestu latach historia zatacza krąg i na nowo w Poznaniu podejmujemy dyskusję dotyczącą ksenotransplantologii. Wracając do lektury tamtego tekstu, drugiego na temat statusu zwierząt w ramach ksenotransplantologii (Morciniec, 2005) oraz kolejnego o biomedycynie, która sama „stwarza” problemy bioetyczne (Morciniec, 2001b), odnoszę wrażenie, że na przestrzeni tych dwóch dekad w refleksji etycznej niewiele się zmieniło. Niewątpliwie pewne zagadnienia zostały pogłębione, pewne uznano za mniej istotne, ale *status quo* zdaje się pozostawać niezmiennione. Czy więc warto wracać do problemów (bio)etycznych generowanych przez tę formę medycyny przeszczepowej? Odpowiedź jest twierdząca i to z kilku względów, które dojdą do głosu poniżej.

Z perspektywy czysto poznawczej warto zmierzyć się fenomenem działania o wielopłaszczyznowej złożoności, przy którego ocenie moralnej nie ma prostych i jednoznacznych odpowiedzi. Okazuje się bowiem, że z jednej strony pominięcie znaczącej składowej, a z drugiej strony, zbytnie wyeksponowanie elementu o mniejszym znaczeniu, prowadzić będzie do błędnych wniosków. Ta pierwsza konstatacja wyjaśnia, przynajmniej po części, dlaczego stanowiska w kwestii dopuszczalności (wartościowania) działań ksenoprzeszczepowych bywają tak od siebie oddalone i zantagonizowane.

Już na przełomie wieków zwracano uwagę na dużą różnorodność opinii odnoszących się do etyki ksenotransplantacji (Reiss, 2000). Zaproponowane jako rozwiązanie poszukiwanie konsensusu nie daje pewności, że zawsze doprowadzi do najlepszych rozwiązań, ale stanowi przynajmniej praktycznie legitymizowalną próbę. Taki konsensus powinien opierać się na rozsądku, uwzględniać od dawna ugruntowane praktyki rozumowania etycznego oraz być otwarty zarówno na korekty, jak i na falsyfikację. Nie chodzi jednak o głosowanie większościowe, lecz o wynegocjowanie rozstrzygnięcia optymalnego. Świadczy o tym choćby akcentowanie, że szczególną uwagę należy zwrócić na mniejszości, zwłaszcza jeśli mogą one być szczególnie narażone na negatywne skutki podjętych działań oraz nie są zdolne do udziału w procesie decyzyjnym, jak małe dzieci, osoby chore psychicznie i niemowlęta anencefaliczne (Reiss, 2000, p. 260). Zaproponowane tworzenie konsensusu opartego na przesłankach utylitarystycznych kończy tę propozycję, ale wydaje się, że można je pominąć.

W opublikowanym prawie dwadzieścia lat później raporcie już jego tytuł może zaskakiwać: *Etyczne odrzucenie ksenotransplantacji? Potencjał i wyzwania związane z wykorzystaniem chimer człowiek-świnia do tworzenia narządów do przeszczepu* (Loike and Kadish, 2018). Pomijając na razie sugestie dotyczącą możliwego braku etycznej legitymizacji tej formy transplantacji, należy zauważyć, że autorzy skupiają się na wykorzystaniu chimer ludzko-zwierzęcych, nazywając takie działanie ksenotransplantacją. Otwiera to kolejną przestrzeń do dyskusji bioetycznej.

Przechodząc do systematycznej analizy etycznej działania medycznego zwanego ksenotransplantacją, zamierzam przeprowadzić ją w trzech krokach badawczych. Punktem wyjścia będzie zbadanie złożoności samego działania, która nie jest bez znaczenia dla formułowanych wniosków natury bioetycznej. Kolejne dwa etapy zostały już zasygnalizowane w tytule artykułu. Chodzi najpierw o swoistą bezradność wynikającą z niedostępności właściwego narzędzia analitycznego (modelu) w warstwie etycznej, a następnie o zwerbalizowanie rodzących się wątpliwości i pytań, które będą rzutować na sformułowanie wniosków wartościujących.

1. STOPIEŃ ZŁOŻONOŚCI KSENOTRANSPLANTACJI

Postawiona w tytule tekstu teza o „modelowej złożoności” samego działania, które analizujemy, nakazuje przeświecić je, aby tę złożoność najpierw pokazać, a następnie uwzględnić w etycznym oglądzie. Pomocą

w pierwszym zadaniu będą opinie (raporty) sporządzone dla niemieckiego Bundestagu na przełomie XX i XXI wieku oraz opublikowane wyniki projektu badawczego „Xenotransplantation”, prowadzonego w ramach Europejskiej Akademii ds. badania następstw postępu naukowo-technicznego z roku 2000 (Beckmann *et al.*, 2000).

Redaktorzy tomu raportów dla parlamentu niemieckiego już w przedmowie stwierdzają, że ksenotransplantacje są prawdopodobnie najbardziej prominentną i (z perspektywy prawnej i etycznej) najbardziej kompleksową próbą rozwiązania problemu niedoboru materiału przeszczepowego (Quante and Vieth, 2000, p. 7). Quante w swojej opinii wskazuje na trzy obszary problemowe dotyczące etycznych aspektów ksenotransplantacji, które domagają się dalszych specyfikacji. Za takie uważa roszczenie (prawa) nie-ludzkie, ludzkie oraz wynikające ze sprawiedliwości rozdzielczej. W ramach pierwszej grupy wskazuje na prawa zwierząt, gatunków i natury, natomiast analizy roszczeń w grupie drugiej rozciągają się od interesów biorcy po zabezpieczenie praw społeczeństwa jako całości. Wyniki uzyskane z analiz na każdym z powyższych obszarów należy następnie ze sobą zestawzić, kompleksowo rozważyć i doprowadzić do holistycznych wniosków (Quante and Vieth, 2000, p. 18). Realizując taką etyczną marszrutę badania ksenotransplantacji, wspomniany autor przeprowadza szczegółowe analizy każdej ze składowych, które zajmują ponad 40 stron tekstu (Quante and Vieth, 2000, pp. 18–60). Do wyników tych analiz wypadnie wrócić w dalszej części artykułu, natomiast obecnie skupimy się na mniej skomplikowanych, a równocześnie dobrze ilustrujących tezę o modelowej złożoności wynikach projektu badawczego Akademii Europejskiej.

Badacze uczestniczący w projekcie rozpoczynają listę koniecznych do uwzględnienia czynników od płaszczyzny antropologicznej, pytając, czy implantacja zwierzęcego materiału biologicznego, zwłaszcza organów, do ciała człowieka nie przekracza antropologicznych granic. Jako takie wskazują najpierw granice „naturalności” (rozumianej deskryptywnie i normatywnie), zwracając zwłaszcza uwagę na fakt, że z definicji dochodzi w ramach tej procedury medycznej do przekroczenia bariery gatunkowej. Jeżeli dodamy do tego, że w celu lepszej ochrony immunologicznej mamy do czynienia ze zwierzętami transgenicznymi, określonymi w projekcie jako „chimery międzygatunkowe”, to podnoszenie tego problemu wydaje się zasadne. Wniosek końcowy jest w tym przypadku negatywny: nie dochodzi od przekroczenia granic natury, lecz mamy do czynienia z przekroczeniem granic w obrębie natury, co nie jest niczym nowym, gdyż dla ratowania życia ludzkiego nieraz

wykorzystywano środki zewnętrzne względem człowieka, ale mieszczące się w ramach natury (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 242–244).

W ramach problemów antropologicznych należy także postawić pytanie o godność osoby biorcy, czy nie dochodzi do jej naruszenia lub zawłaszczenia. Istotna kwestia dotyczy tutaj zakazu instrumentalizacji biorcy, a więc zagwarantowaniu mu prawa do samostanowienia. Uogólniając, można stwierdzić, że pacjent potrzebujący terapii transplantacyjnej, który – po wyczerpującym wyjaśnieniu – zgodził się w sposób wolny na implantację organu zwierzęcego, nie jest ograniczony w swojej godności. Inaczej byłoby, gdyby ksenotransplant ograniczył go jako podmiot moralny lub uczynił z niego wyłącznie przedmiot interwencji medycznej, ale to zastrzeżenie odnosi się do sposobu traktowania biorców w ksenotransplantologii, a nie do przeszczepów międzygatunkowych jako takich. Z drugiej strony każdy pojedynczy podmiot może w sposób wolny odrzucić implantację organu zwierzęcego jako niezgodną z jego pojmowaniem godności, ale może tak zdecydować jedynie dla siebie i taką decyzję należy respektować. Narzucanie swojego stanowiska innym byłoby zamachem na ich godność (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 245–246). Falsyfikując tezę o możliwym naruszeniu godności biorcy przez implantację organów zwierzęcych, warto jednak już w tym miejscu zasygnalizować, że problem świadomej zgody jest w przypadku ksenoprzeszczepów o wiele bardziej złożony i tak zdawkowe jego potraktowanie, jak powyżej, jest niewystarczające. Zastrzeżenia dotyczą bowiem zarówno możliwości zrealizowania wymogu wyczerpującego poinformowania w przypadku wielu niewiadomych związanych z tą terapią eksperymentalną, jak i problemu podmiotu zgody, do czego wrócimy poniżej.

Do płaszczyzny antropologicznej należy jeszcze problem tożsamości biorcy i ewentualnego jej naruszenia przez implant transgatunkowy. Jako że to zagadnienie zostało już przeanalizowane przez prof. Chyrowicz, odniosę się jedynie do kilku kwestii. Najpierw ze zmianą tożsamości mamy do czynienia wtedy, kiedy dany podmiot i/lub jego otoczenie diagnozują znaczące dla tożsamości różnice. Jak pokazuje choćby doświadczenie pacjentów korzystających z substytutu insuliny pochodzącego z trzustki zwierzęcej, takie zjawisko nie zachodzi. Nie zmienia tego faktu także pozyskanie materiału od biologicznej chimery, ponieważ skutkiem przeszczepu nie będzie powstanie organizmu transgenicznego, gdyż DNA ksenotransplantu nie wchodzi do genomu biorcy. Przy integralnej koncepcji człowieka ludzka tożsamość nie jest stanem, lecz procesem, w ramach którego rozstrzygające nie są cielesne zmiany, lecz nastawienie do nich tak podmiotu, jak i otoczenia.

Tożsamość jako jedność życia osobowego człowieka jawi się jako stała równowaga osobistej samoidentyfikacji i społecznej identyfikacji, a tym samym nie jest ona efektem cielesności, lecz wolnej osoby, i jako taka nie jest *per se* zagrożona przez implant pochodzący od innego gatunku (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 246–250).

Przywołując w tym kontekście wypowiedź papieża Piusa XII, koniecznie należy jednak zrobić zastrzeżenie dotyczące tożsamości prokreacyjnej, które pozostaje zresztą w mocy także w odniesieniu do przeszczepów allogenicznych. Otóż w Kościele katolickim problematyka przeszczepów międzygatunkowych podjęta została po raz pierwszy przez Piusa XII w przemówieniu do członków stowarzyszenia dawców rogowki (Pius XII, 1961, no. 5493). Papież zaprzeczył, jakoby każde biologicznie możliwe przeniesienie tkanek między indywiduami różnych gatunków było godne potępienia. W tym samym numerze dodał jednak, że należy każdy przypadek potraktować indywidualnie w zależności od rodzaju przeszczepianej tkanki. Uznając ksenotransplantację jako takie za etycznie dopuszczalne, jako niemoralną ocenił np. implantację człowiekowi zwierzęcych narządów (gonad) płciowych. Gdyby taka ksenotransplantacja została podjęta, problem tożsamości (prokreacyjnej) biorcy należałoby rozstrzygnąć radykalnie odmiennie.

W źródłowych dokumentach, z których korzystamy w niniejszych analizach, dopiero po pryncypiach bioetycznych dotyczących biorcy ksenoprzeszczepu odniesiono się do tradycyjnej metodologii analizy etycznej, która w odniesieniu zarówno do działania, jak i do zaniechania zobowiązuje do przebadania (legitymizacji) celów ksenotransplantologii, stosowanych w niej metod oraz spowodowanych skutków. Treści zawarte w tej części raportu zostaną wykorzystane w dalszych krokach badawczych.

2. (BIO)ETYCZNA „BEZRADNOŚĆ” DOTYCZĄCA FUNDAMENTÓW

Naszkiecowanie istotnego problemu etycznego, jaki niesie ze sobą ksenotransplantologia, odnosi się do tytułowej „bezzradności” etyki. Chodzi mianowicie o brak odpowiednich narzędzi etycznych do rozstrzygania niektórych pojawiających się tutaj kwestii. Niezależnie od stosowanego modelu argumentacyjnego, prędzej czy później pojawia się pytanie o ryzyka i szanse, jakie niosą przeszczepy międzygatunkowe. Ponieważ w przypadku ocenianej pod kątem dobra moralnego terapii istnieje

realne ryzyko zarówno indywidualne, jak i zbiorowe (społeczne), które należy ocenić, a następnie odpowiedzialnie nim zarządzać. Okazuje się jednak, że w przypadku ksenotransplantacji nie do końca adekwatne okazują się tradycyjne sposoby rozwiązywania problemu ryzyka, w których ostatnie zdanie należało do zainteresowanego pacjenta (świadoma zgoda). Pojawia się również pytanie o niezbędny stopień bezpieczeństwa, który musi być społecznie zagwarantowany w przypadku podjęcia prób klinicznych nowej terapii.

Idąc tym tropem, można przypuszczać, że wraz z rozwojem ksenotransplantologii bardzo prawdopodobny jest wpływ tej formy medycyny przeszczepowej na etykę transplantacyjną *in genere*, prowokując nowe wyzwania i swoistą „bezradność”. Dotychczas przeszczepiony narząd był postrzegany jako „dar”, a pacjent był dla medycyny usytuowany na pierwszym miejscu. W obliczu ksenotransplantacji obydwa te fundamentalne założenia zostają zrelatywizowane. Nic więc dziwnego, że w przypadku zwierząt transgenicznych, od których pochodzi materiał przeszczepowy, proponuje się nie używać pojęcia „dawca”, ponieważ stanowczo nie mamy do czynienia z darem z jego strony, a mówić jedynie o „źródle organów”. Nic więc dziwnego, że już przed ćwierć wiekiem jeden z etyków malował w tym względzie apokaliptyczną perspektywę (Daar, 1997, p. 978):

„1. Metafora «daru», już kwestionowana, ulegnie dalszej erozji. Organy będą towarem, który można kupić i sprzedać. «Donacja» stanie się pojęciem obcym; altruizm (przeceniany w przeszłości) nie będzie miał zastosowania, a «dzielenie się organami» stanie się «handlem». Kontynuując, odniósł się także do drugiego fundamentu etyki medycznej nierozdzielnie związanego z transplantologią, czyli do wymogu świadomej zgody:

„2. Zgoda oczywiście nie dotyczy zwierzęcia. W przypadku biorcy (i osób pozostających z nim w bliskiej relacji) będzie to bardziej umowa niż «świadoma zgoda». Przymus pojawi się, gdy chory biorca będzie musiał poddać się natrętnym procedurom monitorowania. Wymagane będą również badania pośmiertne. Poufność zostanie naruszona”.

Odnośnie do pierwszej kwestii zasygnalizuję jedynie skrótowo, że taki scenariusz absurdalnie może jeszcze pogłębić deficyt organów pozostających do dyspozycji transplantologii, a przecież ksenotransplantologia rozwijana jest jako poszukiwanie alternatywy w przypadku niedoborów materiału przeszczepowego. Mechanizmem, który może spowodować przewidywaną kontraproduktywność rozwoju ksenotransplantologii, jest najpierw zakwestionowanie altruistycznego dawstwa, skoro za materiał przeszczepowy można uzyskać ekonomiczne profity.

Jak daleko odejdziemy jednak wtedy od fundamentalnej reguły etycznej: „rzecz ma cenę, a osoba ma godność”? Zresztą samo pojęcie dawstwa (daru) jest tu nieuzasadnione, na co zwracano uwagę powyżej. W tym kontekście nie brakuje głosów, że wątpliwy etycznie charakter ksenotransplantologii może także – jakkolwiek absurdalnie to brzmi – zaszkodzić allotransplantologii, stawiając pod znakiem zapytania najwyższą symboliczną wartość daru, a więc dawstwa z pobudek altruistycznych. Wtedy okazałoby się, że „lekarstwo” na niedobór organów do przeszczepu stałoby się trucizną dla transplantologii jako takiej (Quante and Vieth, 2000, pp. 58–59).

Druga przyczyna wiąże się z zasadniczym pytaniem natury medycznej: czy organy zwierzęce stanowią formę bridge’ingu (rozwiązania przejściowego), a więc służą jedynie do utrzymania przy życiu pacjentów oczekujących na przeszczep do czasu znalezienia odpowiedniego dawcy narządu ludzkiego? Gdyby tak było, to liczba osób oczekujących na organ jeszcze by się zwiększyła, skoro nie byłoby zgonów wśród pacjentów oczekujących. Automatycznie także zwiększyłyby się problemy alokacyjne, a więc nowe problemy pojawiłyby się zarówno na płaszczyźnie sprawiedliwości rozdzielczej, jak i na obszarze pokus komercjalizacji przy rosnącym „popycie” na organy. Rozwiązanie tej kwestii zależne jest od długości czasu przeżywalności z ksenoorganem, ponieważ przy okresie przeżycia zbliżonym do wyników z przeszczepionymi narządami ludzkimi można byłoby traktować implant odzwierzęcy jako przeszczep docelowy, a nie pomostowy (Beckmann *et al.*, 2000, p. 252). W takim przypadku pojawia się jednak widmo industrializacji transgenicznych zwierząt i podejrzenie, że nadrzędnym celem działań ksenotransplantologii nie jest ratowanie życia ludzkiego, lecz merkantylne profity (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 262–266). Nietrudno sobie wyobrazić, jak szkodliwe wizerunkowo dla transplantologii byłyby takie scenariusze. Z jednej strony więc w mocy pozostałby podstawowy cel ksenotransplantologii – ratowania życia osób w skrajnej potrzebie, które potrzebują przeszczepu, z drugiej jednak strony – w przypadku możliwego negatywnego wpływu na transplantologię allogeniczną – taki scenariusz stanowiłby wyraźne zakwestionowanie podstawowego celu ksenotransplantologii. Nawet jednak w przypadku traktowania ksenotransplantologii jako rozwiązania przejściowego należy rozważyć, czy jest to jedyna alternatywa ratowania życia przy niedoborach organów, czy też istnieją inne rozwiązania, jak np. sztuczne organy, wykorzystanie komórek macierzystych itp. Nawiązując do poprzedzających tekstów medycznych, należałoby odrzucić tezę o braku innych alternatyw terapeutycznych poza ksenoprzeszczepami. A taka negatyw-

na odpowiedź na powyższe pytanie na nowo wyostreży problem etycznej legitymizacji stosowania ksenoprzeszczepów i to zarówno ze względu na „etykę zwierząt”, jak i na problemy immunotolerancji oraz ryzyka infekcyjnego, które nie są w dostatecznym stopniu rozwiązane (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 253–255).

Uwzględniając powyższe wątpliwości natury etycznej, akcent merytoryczny chciałbym jednak postawić na ostatnim zagadnieniu, mianowicie na kwestii zgody biorcy, bo o zgodzie „źródła organów” nie może być mowy. Rzeczona zgoda dotyczy dwóch kwestii: bardzo kompleksowej immunosupresji i potrzeby ograniczenia niebezpieczeństwa zainfekowania człowieka wirusami odzwierzęcymi. Te ostatnie mogą spowodować zarażenie biorcy (a w konsekwencji – ludzkiej populacji) chorobami odzwierzęcymi lub nowymi schorzeniami powstającymi na skutek interakcji między ludzkim materiałem genetycznym i wirusem zwierzęcym. Wiele naukowych autorytetów i gremiów obawia się zakażenia w swym zasięgu porównywalnego z epidemią choroby AIDS (Schicktanz, 2002, pp. 191–197).

Należy zauważyć, że punkt ciężkości uwagi etycznej zmienił się z moralnej poprawności wykorzystywania zwierząt do badań/terapii na coraz bardziej doceniane niebezpieczeństwo powstania i rozprzestrzeniania się ksenozoonoz u biorców i osób, z którymi pozostają oni w kontakcie, oraz ogółu społeczeństwa. Tak sformułowany problem zaczęto podnosić już ćwierć wieku temu (Daar, 1997, p. 977), (Pontifical Academy For Life, 2001, p. 4). Mianem ksenozoonozy określa się zoonozy, czyli choroby odzwierzęce, np. borelioza, wścieklizna, z tym że przenoszone drogą przeszczepów obcogatunkowych (Glinski and Kostro, 2003). Jak słusznie zauważa Birnbacher w przedmowie do monografii nt. ksenotransplantacji, z upływem czasu w debacie etycznej dotyczącej tej formy przeszczepów doszło do przesunięcia punktu ciężkości z kategorycznych zastrzeżeń (dotyczących choćby instrumentalizacji wysoko rozwiniętych zwierząt dla ludzkich celów) na argumenty dotyczące etycznej oceny skutków działania (trudne do określenia ryzyko dla człowieka wynikające z przeniesienia na biorcę patogenów chorobowych odzwierzęcych) (Quante and Vieth, 2000, p. 9). Przeanalizujmy więc ten aspekt problematyki i powstającą istotną trudność natury etycznej.

Próby kliniczne nowej terapii eksperymentalnej, a taką pozostaje ksenotransplantologia, szczególnie domagają się świadomej zgody probanta (pacjenta). Na *informed consent* składa się (modelowo) pełne wyjaśnienie dotyczące natury, rozmiarów, ryzyka terapii oraz istniejących alternatyw, a następnie wolna zgoda probanta. Wynika stąd podstawowy wymóg etyczny, że badania tego typu nie mogą być

przeprowadzane wyłącznie dla dobra osób trzecich, lecz powinny przynosić korzyści także samemu pacjentowi. Przy takich wymaganiach w pełnych rozmiarach ukazuje się problem wielu niewiadomych dotyczących ksenotransplantacji. Informacja przekazywana potencjalnemu biorcy jest więc z konieczności niepełna, zaś wyrażona przez niego zgoda może być jedynie akceptacją dla przeprowadzenia na nim eksperymentu o dość niesprecyzowanych wynikach i skutkach ubocznych. Jeden z rodzimych autorów, traktując ksenoprzeszczepę jako formę eksperymentu medycznego, konstatuje: „należy podkreślić większą ilość wątpliwości i wad niż zalet wynikających ze stosowania ksenotransplantacji” (Ochotny, 2019, p. 51). Z tego samego założenia wychodzi np. Raniszewska-Wyrwa, która analizuje etyczną dopuszczalność przeszczepów odzwierzęcych, dochodząc do ich (słabego) odrzucenia (Raniszewska-Wyrwa, 2010, pp. 283–284). Warto pytać, czy jest to pogląd odosobniony, czy powszechny.

Nie można ponadto nie zauważyć, że ryzyko, na jakie zostaje narażony biorca organu zwierzęcego, jest nieproporcjonalnie wysokie, zwłaszcza jeżeli uwzględnimy osiągnięty – przynajmniej dotychczas – okres przeżycia z organem odzwierzęcym. Dodajmy, że gdyby problemy medyczne związane z czasem przeżywalności z przeszczepami międzygatunkowymi zostały przezwyciężone, mielibyśmy do czynienia z zaistnieniem jakościowo nowej sytuacji, zwłaszcza dla pacjentów nieuleczalnie chorych, i wtedy wymiar etyczny ksenoprzeszczepów należałoby na nowo przemyśleć.

Najpoważniejszy powód „bezzradności” etycznej stanowi możliwe ryzyko dla osób trzecich (dla społeczeństwa) powstające na skutek praktyk ksenotransplantacyjnych, ponieważ sam probant-biorca ma przynajmniej nadzieję na poprawę stanu swojego zdrowia, na uratowanie życia. Chodzi o prawdopodobne niebezpieczeństwo zainfekowania człowieka chorobami, których nosicielami są zwierzęta, i to zwierzęta transgeniczne, przy czym należy wziąć pod uwagę możliwość zarażenia zarówno schorzeniami, na które chorują zwierzęta, jak i takimi, które są patogenne jedynie w przypadku człowieka. W świetle literatury fachowej chodzi zarówno o retrowirusy, jak i o wirusy trwale o długim okresie inkubacji (Beckmann *et al.*, 2000, p. 225). Bierzemy w tym przypadku pod uwagę nie tylko ryzyko, na jakie narażone są osoby bezpośrednio współdziałające w ksenotransplantacji (personel medyczny, rodziny biorców), lecz także niebezpieczeństwo w wymiarze globalnym na kształt epidemii czy nowoczesnej zarazy (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 103–106). Wydaje się więc, że punkt ciężkości przenosi się z etyki indywidualnej na etykę społeczną, nic jednak bardziej błędnego.

Pierwszym podmiotem, który dźwigać będzie dodatkowe ciężary, jest bowiem sam biorca. Nie dość, że przez całe dalsze życie zmagać się będzie z trudnościami natury psychicznej oraz z uciążliwą immunosupresją, to jeszcze musi liczyć się z ograniczeniem swoich podstawowych praw. Właśnie ze względu na silną immunosupresję organizm jest osłabiony w walce z patogenami, co oznacza zwiększone ryzyko zakażenia zoonozami, czego powinien mieć świadomość i co winien w swojej zgodzie uwzględnić. Do tego należy dodać pewne niedobory danych empirycznych dotyczących tak ryzyka infekcyjnego, jak i oddziaływania ksenoorganu na nastawienie psychiczne probanta oraz reakcje otoczenia na taki fakt.

Ponadto ze względu na ryzyko infekcji biorca ksenoprzeszczepu musi dodatkowo pozwolić na ograniczenie takich praw podstawowych, jak m.in. prawo do swobody poruszania się i wyboru miejsca pobytu, wolność od kontroli, ochronę danych osobowych, przy czym nie jest powiedziane, że takie ograniczenia nie rozciągają się także na osoby kontaktujące się z biorcą ksenotransplantatu, a przynajmniej stale z nim przebywające (rodzina) (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, 1999, p. 6). W literaturze przedmiotu pisze się nawet o nadzorze nad pacjentem, o stałym monitoringu, który kontrastuje z autonomią chorego (Schicktanz, 2002, pp. 173–189). W tym kontekście warto zwrócić uwagę na rozwiązanie zaproponowane przez SAMW (Szwajcarską Akademię Nauk Medycznych) w postaci „*informed contract*”, które przewiduje zobowiązującą i nieodwoływalną zgodę pacjenta i – bazując na zasadzie wolnej i świadomej zgody – zobowiązuje medyków prowadzących pacjenta-biorcę oraz osoby z jego otoczenia do długofalowych i regularnych badań dotyczących patogenów (Schicktanz, 2002, pp. 182–183). Takie pragmatyczne rozwiązanie niesie ze sobą niemało etycznych wątpliwości, podobnie zresztą jak wolna zgoda pacjenta z możliwością jej odwołania, która z kolei naraża osoby trzecie (społeczeństwo) na poważne ryzyko katastrofy epidemicznej. Z analizy raportów wynika, że nie ma też zgodności dotyczącej okresu izolacji biorcy i częstotliwości badań dotyczących zagrożenia zoonozami. Odpowiedzi na pytanie o granice rozsądku w zgodzie na ryzyko leżą, przynajmniej po części, po stronie immunologii i wirusologii, ale powinny być także zrozumiałe dla biorcy (Beckmann *et al.*, 2000, p. 258).

Mierząc się z kolei z problemem ryzyka epidemiologicznego i możliwości etycznej legitymizacji narażenia osób trzecich (społeczeństwa) na poważne zagrożenia, za rozstrzygający czynnik należy uznać *wielkość ryzyka* oraz *stopień ciężkości ewentualnej infekcji*. Nie da się jednak przemilczeć faktu, że fachowa ocena takiego ryzyka jest trudna,

a w pewnej mierze może na razie nawet niewykonalna, a z etycznego punktu widzenia nieunikniona. Pozostaje więc pozostać przy przypomnieniu o powszechnie obowiązujących zasadach. Jak długo ryzyko infekcji z dużym stopniem bezpieczeństwa ograniczyć można do samego biorcy, kalkulacja zagrożeń i korzyści przeważy prawdopodobnie mimo wszystko na korzyść ratowania życia, nawet przy poważnym niebezpieczeństwie infekcji. Kiedy jednak ryzyko infekcji nie daje się ograniczyć jedynie do biorcy, a wielu autorów opowiada się właśnie za takim scenariuszem rozwojowym, można postawić uzasadnione pytanie: czy istnieje ryzyko, na które wolno narażać osoby trzecie dla ratowania człowieka? Wydaje się, że w takim przypadku należałoby opowiedzieć się za moratorium na próby kliniczne ze względów etycznych lub za specjalnymi wytycznymi dla ksenotransplantologii, jak to w przeszłości było postulowane w niektórych państwach (Morciniec, 2001b, pp. 84–86). Spróbujmy prześledzić, na czym polega specjalna trudność etyczna oceny działań inicjujących zagrożenie zbiorowe.

Istota problemu sprowadza się w analizowanym przypadku do konfliktu indywidualnych korzyści ze zbiorowym ryzykiem, konkretnie chodzi o rozważenie dóbr między niewątpliwym dobrem zachowania indywidualnego życia a kolektywną ochroną zdrowia. Jeżeli stwarza się ryzyko zbiorowego narażenia życia i zdrowia, to sprzeciwia się ono pryncypium ochrony życia, w oparciu o które podejmuje się przeszczepy odzwierzęce. Takie działanie jest niedopuszczalne ze względu na brak możliwości sprzeciwu (społecznego) i nie daje się etycznie usprawiedliwić. Jeżeli ryzyko jest poważne, ale niezagrażające życiu, należy rozstrzygnąć konflikt między ochroną życia a unikaniem szkód, co oznacza, że najpierw konieczne byłoby uzyskanie świadomej zgody zbiorowej, skoro mamy do czynienia z działaniem dotyczącym całego społeczeństwa, czyli jakąś formą „kolektywnego *informed consent*” (podobnie jak np. przy niektórych eksperymentach inżynierii genetycznej). Taki wymóg okazuje się trudny do zrealizowania. W sytuacji poważnego ryzyka i dużego prawdopodobieństwa wystąpienia zagrożenia uzyskanie konsensu zbiorowego wydaje się nieosiągalne choćby ze względu na to, że pewna część społeczeństwa nie jest zdolna do wyrażenia swojej woli (dzieci, niektórzy chorzy, osoby upośledzone w stopniu większym). Przy niewielkim ryzyku duże nawet prawdopodobieństwo jego wystąpienia czyni zgodę społeczną możliwą.

W przypadku analizowanej terapii mamy więc do czynienia ze szczególną strukturą działania, a tym samym z nową jakością zadania etycznego. Jednoznacznie zachodzi potrzeba wypracowania społecznego mechanizmu wyrażania zgody na podjęcie ryzyka oraz metody szukania

konsensusu publicznego, aby uwzględnić choćby społeczne środowisko pacjentów z przeszczepionymi organami zwierzęcymi. Ponadto, skoro ryzyko nie jest czynnikiem jednorazowym, lecz posiada charakter notoryczny (kontynuacyjny), należałoby ustalić wzorce stałej kontroli konsensusu oraz korygujące mechanizmy regulacyjne. Ostatecznie postuluje się modyfikację modelu indywidualnej świadomej zgody w taki sposób, aby objąć nim także dotknięte osoby trzecie. Tym samym dochodzi jednak w ostateczności do transformacji analizy etycznej ksenotransplantacji z płaszczyzny etyki indywidualnej na społeczno-etyczną. Realistycznie oceniając wielkość ryzyka, konieczne wydaje się, aby ewentualne próby ksenotransplantacyjne były przynajmniej zatwierdzane przez odpowiedzialną komisję etyczną, co również nie jest wolne od trudności. Taki stan faktyczny sprawia, że nie dziwi konstatacja w jednym z projektów, że w odniesieniu do ksenotransplantologii nauka i etyka stają przed zadaniem uzyskania transdyscyplinarnego rezultatu, pozostając w stałym dialogu ze społeczeństwem (Beckmann *et al.*, 2000, p. 267).

3. UZASADNIONE ETYCZNE WĄTPLIWOŚCI?

Falsyfikując w jednym z opublikowanych wcześniej artykułów tezę, że postępy biomedycyny – w tym przypadku ksenotransplantologii – tworzą nowe problemy etyczne, czyli – innymi słowy – rozwiązując stary problem, stwarzają nowy, jeszcze poważniejszy, postawiłem tezę, że „kolejne osiągnięcia biomedyczne *nie tworzą* nowych problemów, lecz tylko *uświadamiają* problemy nie zreflektowane dotychczas. [...] «grzechem» wielu nowych technik i osiągnięć biomedycznych jest przede wszystkim obnażanie braków w naszej refleksji poznawczej i etycznej” (Morciniec, 2001b, pp. 77–78). Idąc tym tropem, można wskazać w dyskusji na temat etyki ksenoprzeszczepów takie wątki, które zdają się powyższą tezę potwierdzać. Najbardziej instruktażowa jest na tym polu zasygnalizowana wyżej dyskusja dotycząca problemu świadomej zgody w ksenotransplantologii.

W ramach poszerzenia perspektywy chciałbym odnieść się do stanowiska etyki teologicznej w kwestii ksenotransplantologii. Najpierw warto podkreślić, że żadna z religii monoteistycznych nie wystąpiła przeciw transplantacji organów zwierzęcych. Nawet duchowni islamscy i rabinzi nie zgłaszali zastrzeżeń wobec takiej formy przeszczepów, nawet jeżeli organy pochodzą od świni, uchodzącej w tych religiach za zwierzę

nieczyste. Gdy idzie o wypowiedzi autorytetów katolickich, to historycznie najwcześniejsza jest cytowana już opinia papieża Piusa XII, która akceptuje ksenoprzeszczepy pod pewnymi warunkami. W przypadku kompleksowych opinii zasadniczych zastrzeżeń etycznych pod adresem ksenotransplantacji nie zgłaszają także współcześni konserwatywni etycy katoliccy (Prat, 2001, p. 225).

Dla aktualnej debaty za najbardziej kompetentne wykładnie stanowiska chrześcijańskiego na temat ksenoprzeszczepów uchodzą dwa monograficzne opracowania, wydane: jedno przez Papieską Akademię Nauk (Pontifical Academy For Life, 2001) i drugie, autorstwa Grupy Roboczej Kościołów katolickiego i ewangelickiego w Niemczech (Kirchenamt der Evangelischen Kirche Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz, 1998). Wprowadzając do części etycznej dokumentu, autorzy z Kościołów niemieckich stwierdzili, że wartościowanie etyczne ksenotransplantacji w zasadzie nie odbiega od porównywalnych przypadków z zakresu etyki medycznej. Ponieważ jednak pojawiają się możliwe do zdiagnozowania poważne ryzyka i zagrożenia, ksenotransplantacje u ludzi są dopuszczalne z etycznego punktu widzenia tylko wtedy, gdy ryzyko zostało sklasyfikowane jako dopuszczalne przez niezależne organy (komisje bioetyczne). Udział Kościołów w takich komisjach nie może polegać na medycznym diagnozowaniu ryzyka, ale na badaniu procedur oceny tego ryzyka oraz monitorowaniu ich przestrzegania (Kirchenamt der Evangelischen Kirche Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz, 1998, p. 12).

Ekspersi tej grupy roboczej zebrali długą listę możliwych do zdiagnozowania rodzajów ryzyka, które związane jest z ksenoprzeszczepami. Ich paleta rozciąga się od ryzyka infekcji wirusami odzwierzęcymi, przez wątpliwości dotyczące czasu przeżycia z organem zwierzęcym, kwestii dotyczące etyki zwierząt, sprawiedliwości rozdzielczej, aż po zagrożenie gotowości do dawstwa organów u ludzi w zmienionym krajobrazie medycznym. Jako problematyczna została także zakwalifikowana akceptacja ksenotransplantacji zarówno przez samych biorców (problem „chimerycznej tożsamości”), jak i ich bliskich oraz w całej populacji. Celem badań i rekomendacji ekspertów było zadbanie o to, aby granica między eksperymentami terapeutycznymi a eksperymentami na człowieku się nie zatarła (Kirchenamt der Evangelischen Kirche Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz, 1998, p. 12).

Proponują oni inny, wydaje się inspirujący, sposób podejścia do etycznego wymiaru ksenotransplantologii, mianowicie przez uświadomienie konfliktów, które budzi ten eksperyment medyczny. Jako że nie

ma gotowych recept na ich rozwiązanie, autorzy oferują pomoc, aby zorientować się w tych konfliktach i podjąć własną odpowiedzialną decyzję. Na tej mapie konfliktów etycznych wskazano cztery zasadnicze (Kirchenamt der Evangelischen Kirche Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz, 1998, pp. 13–14):

1. Konflikt między prawem człowieka do życia a prawem zwierząt do życia lub konflikt między solidarnością międzyludzką i między stworzeniami (szczególnie manipulacje genetyczne zwierząt);
2. Konflikt wywołany różnicą postrzegania ksenoprzeszczepów przez osoby, których to wprost dotyczy i nie dotyczy (możliwy do przezwyciężenia jedynie przez komunikację stron);
3. Konflikt spowodowany wyobrażeniem sobie narządu zwierzęcego w ciele człowieka (tożsamość / akceptacja społeczna biorcy) – dla biorcy być może istnieje potrzeba porady psychologicznej;
4. Konflikt między akceptacją własnej skończoności, wyznaczonej przez cielesność, a przekraczaniem granic za wszelką cenę (indywidualne motywy światopoglądowe, religijne przemawiające za lub przeciw zgodzie na ksenotransplantację).

W drugim z wiodących dokumentów wyartykułowano trzy problemy specyficzne dla ksenotransplantologii (Pontifical Academy For Life, 2001, pp. 7–12), abstrahując od kwestii wiążących się z przeszczepami *in genere*. Za takie uznano:

1. dopuszczalność ingerencji człowieka w porządek stworzenia;
2. etyczną akceptowalność (*feasibility*) wykorzystania zwierząt w celu zwiększenia szans na przeżycie i dobrostan ludzi;
3. możliwy obiektywny i subiektywny wpływ, jaki narząd lub tkanka pochodzenia zwierzęcego może mieć na tożsamość biorcy będącego człowiekiem.

Szukając wspólnego mianownika obydwu znaczących modeli kwestii etycznych związanych z ksenoprzeszczepami, identyfikujemy problem tożsamościowy (podjęty we wcześniejszym przedłożeniu) oraz problem ingerencji w porządek stworzenia i związane z nim pytanie o status zwierząt w konfrontacji z ich wykorzystywaniem przez ludzi.

Dopiero po analizie każdego z powyższych problemów eksperci z Papieskiej Akademii Życia wskazali zagadnienia bioetyczne, które powracają w większości poważnych opracowań. Za takie uznano: *etykę ryzyka*, na którą składa się ocena ryzyka i zarządzanie ryzykiem, a samo ryzyko odnosi się do niebezpieczeństwa infekcji (epidemii) oraz do korzystania z transgenezy i zmodyfikowanych zwierząt. Powyższe zagadnienia przekładają się na złożoną odpowiedź dotyczącą kwestii *podmiotu świadomej zgody* w przypadku ksenoprzeszczepów (Pontifical

Academy For Life, 2001, no. 13–16), co zostało podjęte powyżej (2). Do tych zagadnień dodano problemy alokacyjne i kwestie patentowania w ksenotransplantologii.

Wydaje się, że z powyższej mapy fundamentalnych problemów etycznych należy skupić się jeszcze na tzw. etyce zwierząt, która wpisuje się w pytanie o ingerencje w porządek stworzenia. Jeden z chrześcijańskich autorów trafnie zatytułował istotne *novum* w analizowanej problematyce: „etyka między człowiekiem i zwierzęciem” (Grosse, 2003, p. 261), a więc zestawienie na nowo wyzwań odniesionych do obu tych podmiotów.

Specyfika ksenotransplantacji bierze się najpierw stąd, że dochodzi w niej do spotkania w nowy sposób świata człowieka ze światem zwierząt. Ksenotransplantacje czynią z biorcy „genetyczny konglomerat materiału dawcy (transgeniczne zwierzę) i biorcy (człowiek)”. Już ten fakt domaga się z pozycji etycznej zagwarantowania, że owa biologiczna wyjątkowość zostanie ograniczona do samego dawcy, a więc nie zostanie przekazana potomstwu. Taka gwarancja jest konieczna ze względu na prawa przyszłych pokoleń, a równocześnie ujawniają się punkty styczne ksenotransplantologii z inżynierią genetyczną. Taka optyka byłaby jednak wyraźnie redukcyjna, gdyż zakłada dominujące przez wieki przekonanie o prawie człowieka do swobodnego wyzyskiwania zwierząt, a to współcześnie nie jest (wbrew pozorom) wcale oczywiste. Różne odslony filozoficznego mierzenia się z pozycją zwierząt na przestrzeni wieków inspirująco przedstawił niemiecki filozof Dahl, rozpatrując ten problem w kontekście przeszczepów międzygatunkowych, którego monografię przy bardziej szczegółowych analizach należałoby uwzględnić (Dahl, 2000). Interesująca jest obserwacja, że punktem wyjścia w analizie stanowisk w kwestii tej relacji jest skrajne antropocentryczne stanowisko chrześcijańskie, zaś w punkcie dojścia natrafiamy na poglądy Schweitzera, buddyzmu, Singera i Regana. Należy mieć nadzieję, że aktualne stanowisko – przynajmniej katolickie – bliższe jest ujęciom uznającym status moralny zwierząt niż bezwzględne panowanie człowieka nad światem ożywionym.

Uproszczone widzenie tego kompleksu z perspektywy jedynie interesów ludzkich mamy na szczęście (oby bezpowrotnie) za sobą. Warto jednak zauważyć ewolucję postrzegania chrześcijańskiego, które wychodziło od człowieka jako „korony stworzeń”, od jego panowania nad światem (także zwierzęcym), od człowieka – obrazu Bożego, któremu wszystko ma służyć i jemu być podporządkowane. Przy takiej optyce zastrzeżenia wobec ksenotransplantologii dotyczyły głównie „grania roli Boga” przez medyków ingerujących w osobę ludzką, zaburzenia

porządku stwórczego itp. Świadomość ekologiczna, wyartykułowanie praw zwierząt, a najpóźniej encyklika „*Laudato si*” (Franciszek, 2015) radykalnie zmieniły sposób stawiania problemu i pozbawiły oczywistości wiele twierdzeń dotyczących „wykorzystania zwierząt dla dobra człowieka”. Ważne jest w tym kontekście stawianie problemu statusu moralnego zwierząt, ale ze względu na ograniczone ramy tekstu odsyłam jedynie do wcześniejszej publikacji tematycznej (Morciniec, 2005).

W mocy pozostają sformułowane tam wnioski dotyczące miejsca etycznego zwierząt w działaniach ksenotransplantacyjnych: „Człowiek nie posiada praw do całkowicie dowolnego obchodzenia się ze zwierzętami, wręcz przeciwnie, człowiek może etycznie poprawnie wykorzystać zwierzęta do swoich celów, jeśli te cele są etycznie poprawne, a metody ich osiągnięcia są do pogodzenia z etyczną ochroną zwierząt. Wykorzystywanie zwierząt dla «ludzkich celów» domaga się więc w każdym przypadku uzasadnienia, co dla ksenotransplantologii oznacza potrzebę stałego «monitoringu» działań w jej zakresie, ich etycznej kontroli i legitymizacji. Nie powinno się więc – z perspektywy etycznej – zmierzać do generalnego przyzwolenia na wykorzystanie zwierząt dla celów transplantacyjnych, optując raczej za jego warunkową i ograniczoną dopuszczalnością, przy czym realizacja istotnych wymogów powinna podlegać stałej weryfikacji. Takie stanowisko współgra z umiarkowanym antropocentryzmem chrześcijańskim, którego wyróżniającą cechą jest odpowiedzialność człowieka za całe dzieło stworzenia, z uwzględnieniem właściwego statusu moralnego poszczególnych stworzeń” (Morciniec, 2005, pp. 89–90).

Powyższe wnioski pozwalają sformułować kilka etycznych warunków z perspektywy zwierząt: 1. brak jest alternatyw terapeutycznych dla tej formy leczenia, 2. zachowana została zasada proporcjonalności działania oraz 3. uznaje się własny status moralny zwierząt, który sprawia, że są one przedmiotem ludzkiej odpowiedzialności (Beckmann *et al.*, 2000, pp. 114–115). Podobnie stawia sprawę Papieska Akademia Nauk, dodając jeszcze wątek ingerencji genetycznych: „Należy zapobiegać niepotrzebnemu cierpieniu zwierząt; muszą być przestrzegane kryteria rzeczywistej konieczności i rozsądku; należy unikać modyfikacji genetycznych, które mogłyby znacząco zmienić bioróżnorodność i równowagę gatunkową w świecie zwierząt” (Pontifical Academy For Life, 2001, no. 9). Czy i w jakim stopniu współczesna ksenotransplantologia mieści się w tak wyznaczonych granicach, wymaga stałej oceny i podejmowania odpowiedzialnych decyzji, spośród których także moratorium na przeszczepy międzygatunkowe nie powinno być wykluczone.

W świetle powyższych analiz trudno o jednoznaczną oceną dotyczącą etycznych aspektów ksenotransplantologii. Liczba otwartych pytań etycznych bez jednoznacznej odpowiedzi nakazuje daleko idącą ostrożność, wynikającą choćby z fundamentalnej zasady, że w przypadku wątpliwości nie należy działać. Diagnozowana powyżej swoista „bezzadność” bioetyki na obszarze przeszczepów międzygatunkowych powinna być zachętą do zmierzania się z nowymi wyzwaniami i potrzebą poszukiwania adekwatnych modeli rozstrzygnięciowych. Nie ulega natomiast wątpliwości, że w zależności od postawionych akcentów i uznania pewnych obszarów problemowych za decydujące, rozstrzygnięcia (bio)etyczne mogą brzmieć odmiennie. Warto więc raz jeszcze powtórzyć tezę o dużej złożoności tej eksperymentalnej terapii, którą należy uwzględnić w ocenie moralnej. Ponieważ sytuacja jest dynamiczna, a kolejne działania mogą wprowadzić istotne nowe czynniki modyfikujące, konieczne jest monitorowanie sytuacji przez niezależne zespoły ekspertów. Do rozstrzygnięcia pozostaje także, czy instytucja komisji bioetycznej spełniłaby w tym przypadku taką kontrolującą lub superwizyjną rolę.

BIBLIOGRAFIA

- Beckmann, J.P. et al. (2000) *Xenotransplantation von Zellen, Geweben oder Organen: Wissenschaftliche Entwicklungen und ethisch-rechtliche Implikationen*. Edited by D. Uhl. Berlin Heidelberg: Springer.
- Daar, A.S. (1997) 'Ethics of xenotransplantation: animal issues, consent, and likely transformation of transplant ethics', *World Journal of Surgery*, 21(9), pp. 975–982. doi:10.1007/s002689900336.
- Dahl, E. (2000) *Xenotransplantation: Tiere als Organspender für Menschen?* Stuttgart Leipzig: Hirzel.
- Franciszek (2015) Encyklika *Laudato si*. Available at: https://www.vatican.va/content/francesco/pl/encyclicals/documents/papa-francesco_20150524_enciclica-laudato-si.html (Accessed: 3 November 2021).
- Głinski, Z. and Kostro, K. (2003) 'Ksenozoonozy', *Życie Weterynaryjne*, 78(12), pp. 672–674.
- Grosse, H.W. (2003) 'Xenotransplantation aus christlichethischer Sicht', *ALTEX* 2, 20(4), pp. 259–269.
- Kirchenamt der Evangelischen Kirche Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz (1998) 'Xenotransplantation. Eine Hilfe zur ethischen Urteilsbildung'. Hannover – Bonn.

- Loike, J.D. and Kadish, A. (2018) 'Ethical rejections of xenotransplantation?', *EMBO Reports*, 19(8), p. e46337. doi:10.15252/embr.201846337.
- Morciniec, P. (2001a) 'Organy zwierzęce dla ludzi. Nowe wyzwanie etyczne', *Poznańskie Studia Teologiczne*, 10, pp. 173–185.
- Morciniec, P. (2001b) 'Współczesna biomedycyna jako twórca problemów etycznych? Refleksja na bazie ksenotransplantologii', in *Społeczeństwo pluralistyczne – wyzwanie dla Kościoła i teologii*. Opole, pp. 77–88.
- Morciniec, P. (2005) 'Status zwierząt w kontekście możliwości ksenotransplantacji', *Forum Teologiczne*, VI, pp. 75–93.
- Ochotny, P. (2019) 'Dawstwo narządów w świetle polskiej ustawy transplantacyjnej', *Studia Ecologiae et Bioethicae*, 17(3), pp. 45–52. doi: 10.21697/seb.2019.17.3.05.
- Pius XII (1961) 'Rechtliche und sittliche Fragen der Hornhautübertragung', in *Aufbau und Entfaltung des gesellschaftlichen Lebens. Soziale Summe Pius' XII*, Hrsg. A.F. Utz, J.F. Groner. Freiburg Schweiz.
- Pontifical Academy For Life (2001) *Prospects for Xenotransplantation – Scientific Aspects and Ethical Considerations*. Available at: https://www.vatican.va/roman_curia/pontifical_academies/acdlife/documents/rc_pa_acdlife_doc_20010926_xenotrapianti_en.html (Accessed: 3 November 2021).
- Prat, E.H. (2001) 'Xenotransplantation aus ethischer Sicht', *Imago Hominis*, VIII(3), pp. 221–226.
- Quante, M. and Vieth, A. (eds) (2000) *Xenotransplantation: Ethische und rechtliche Probleme*. Paderborn: mentis (ethica).
- Raniszevska-Wyrwa, A. (2010) 'Transplantologia eksperymentalna: ksenotransplantacje – nadzieja czy zagrożenie?', *Humanistyka i Przyrodoznawstwo*, (16), pp. 277–289. doi:10.31648/hip.892.
- Reiss, M.J. (2000) 'The Ethics of Xenotransplantation', *Journal of Applied Philosophy*, 17(3), pp. 253–262.
- Schicktan, S. (2002) *Organlieferant Tier. Medizin- und tierethische Probleme der Xenotransplantation*. Frankfurt; New York: Campus Verlag.
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (1999) *Medizinisch-ethische Grundsätze zur Xenotransplantation. Stellungnahme der SAMW*. Basel: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften.
- Wiesing, U. (2000) 'Organmangel und Allokationsprobleme aus ethischer Perspektive', in *Neue Perspektiven der Transplantationsmedizin im interdisziplinären Dialog*, Engels, E.-M., Badura-Lotter, G., Schicktan, S. (Hrsg.). Baden-Baden: Nomos-Verlagsgesellschaft, pp. 26–34.

NOTY O AUTORACH



S. PROF. DR HAB. BARBARA CHYROWICZ

Profesor nauk humanistycznych, filozofka i etyczka, kierownik Katedry Etyki Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego Jana Pawła II. Główne obszary badań: struktura i uwarunkowania ludzkiego działania, dylematy moralne, argumentacja w etyce, współczesne interpretacje zasady podwójnego skutku, bioetyka. Jest autorką pięciu monografii naukowych (ostatnia: *Widok stąd. Dlaczego działamy tak, a nie inaczej*, Kraków 2021), współautorką książki

Etyka zawodu psychologa, Warszawa 2017 i redaktorką dwunastu prac zbiorowych. Należy do Komitetu Bioetyki PAN i Komitetu Etyki w Nauce PAN. Laureatka nagrody Znak i Hestii im. Ks. Józefa Tischnera za książkę *O sytuacjach bez wyjścia w etyce. Dylematy moralne: ich natura, rodzaje i sposoby rozstrzygania*, Kraków 2008.



PROF. DR HAB. MED. MAREK JEMIELITY

Od 1999 roku jest ordynatorem Kliniki Kardiochirurgii i Transplantologii w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Był członkiem zespołu, który w 2007 roku wykonał w poznańskiej klinice zabieg usunięcia guza złośliwego serca metodą autotransplantacji. Był to 12. tego typu zabieg na świecie i pierwszy poza USA. Jest pomysłodawcą i głównym realizatorem programu przeszczepiania serca w Wielkopolsce. Zespół poznańskich kardiochirurgów pod jego kierunkiem dokonał w marcu 2010 roku pierwszego przeszczepienia serca w poznańskiej klinice. Dotychczas wykonał 75 takich zabiegów. Zapoczątkował program mechanicznego wspomagania krążenia „ECMO dla Wielkopolski” w 2017 roku. Jako pierwszy w Wielkopolsce wszczepił system wspomagania serca POLVAD i system Heart Mate III. W 2017 roku otrzymał od Rady Miasta Poznania

odznaczenie „Zasłużony dla Miasta Poznania” w uznaniu „wybitnych osiągnięć w dziedzinie kardiologii i transplantologii”. Jest autorem i współautorem 488 prac naukowych (łącznie Impact Factor 244,4 pkt, łączna punktacja MNiSW 6394 pkt).



PROF. DR. HAB. RYSZARD SŁOMSKI

Genetyk, biotechnolog, zastępca dyrektora ds. naukowych Instytutu Genetyki Człowieka PAN, emerytowany wieloletni kierownik Katedry Biochemii i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu (1997–2020). Pionier badań DNA w kraju dla potrzeb diagnostycznych oraz prekursor upowszechnienia diagnostyki molekularnej (odcisk genetyczny, *DNA fingerprinting*, 1987; wspólnie z prof. Adamem Kraszewskim wykonał pierwszą w Polsce amplifikację DNA metodą łańcuchowej reakcji polimerazy, PCR, 1989). Zajmuje się diagnostyką molekularną chorób genetycznych, charakterystyką nowych genów człowieka, biotechnologią, badaniami medyczno-sądowymi i badaniem DNA z wykopalisk. Prace z zakresu biotechnologii medycznej obejmują uzyskiwanie transgeniczných zwierząt jako bioreaktorów do wytwarzania peptydów oraz tkanek dla potrzeb ksenotransplantacji, opracowanie preparatu przeciwbólowego na bazie konopi.

Członek trzech Rad Naukowych, w tym przewodniczący Rad. Przewodniczący Komisji ds. GMM i GMO przy Ministerstwie Klimatu i Środowiska, honorowy przewodniczący Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN (przewodniczący 2007–2020), członek założyciel Kolegium Medycyny Laboratoryjnej w Polsce (obecnie wiceprezes) i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, członek Polskiego Towarzystwa Genetycznego i Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Diagnosta laboratoryjny ze specjalizacjami z laboratoryjnej genetyki medycznej i laboratoryjnej genetyki sądowej.

Autor licznych książek z zakresu diagnostyki molekularnej i biotechnologii.

Hobby – modelarstwo kolejkowe oraz w przeszłości żeglarswo słodkowodne w USA.



DR HAB. MARLENA SZALATA, PROF. UPP

Związana jest z Katedrą Biochemii i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu oraz Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. Profil badań obejmuje biotechnologię, diagnostykę molekularną, inżynierię genetyczną oraz badania epigenetyczne. Najważniejsze osiągnięcia naukowe: 1. Oczyszczanie i charakterystyka rekombinowanych białek uzyskiwanych w układach prokariotycznych i eukariotycznych. 2. Charakterystyka molekularna genów człowieka, zwierząt i roślin. 3. Analiza poziomu metylacji wybranych genów człowieka, zwierząt i roślin. Od 2007 roku członek i sekretarz Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN, od 2009 roku członek Kolegium Medycyny Laboratoryjnej w Polsce, od 2010 roku członek Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych PoLLASA. Posiada uprawnienia diagnosty laboratoryjnego ze specjalizacją w zakresie laboratoryjnej diagnostyki medycznej (2006).



KS. PROF. DR HAB. PIOTR MORCINIEC

Teolog-moralista, kierownik Katedry Teologii Moralnej, Bioetyki i Prawa Kanonicznego w Instytucie Nauk Teologicznych Wydziału Teologicznego Uniwersytetu Opolskiego, członek Zespołu Ekspertów Konferencji Episkopatu Polski ds. Bioetyki (2008–2021), członek zarządu Association of Bioethicists in Central Europe (od 2010), członek Komitetu Nauk Teologicznych PAN (2011–2019), założyciel i redaktor naczelny czasopisma „Family Forum” (od 2011).

Zainteresowania naukowe koncentruje wokół problematyki bioetycznej, zagadnień antropologii moralnej, etyki małżeństwa i rodziny, etyki uzależnień, problematyki funeralnej.

Ważniejsze monografie i współredakcje naukowe: *Etyczne aspekty transplantacyjnej terapii chorób neurozwyrodnieniowych. Studium teologiczno-moralne* (2000), *Bioetyka personalistyczna wobec zwłok ludzkich* (2009), *Pränataldiagnostik: Anregungen zum Weiterdenken/ Prenatal Diagnosis: Stimuli for Further Reflection* (2017), *Demenz: Anregungen zum Weiterdenken/Dementia. Stimuli for Further Reflection* (2019), *Sexualpädagogik/Sexuality Education. Anregungen zum Weiterdenken/Stimuli for Further Reflection* (2021), *Neurowissenschaften in der Diskussion / Neurosciences in Discussion* (2022).