

Transgeniczne świnie jako dawcy tkanek i narządów do transplantacji u ludzi

Dzdzisław Smora¹, Ryszard Słomski^{2,3}, Jacek Jura¹, Daniel Lipiński², Maria Skrzyszowska¹

¹Instytut Zootechniki PIB w Krakowie,

²Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,

³Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

Niedobór narządów do przeszczepów jest powodem śmierci wielu ludzi na całym świecie. Ocenia się, że dostępność organów do przeszczepów będzie się z każdym rokiem zmniejszała. Zmusza to do poszukiwania nowych dróg ich pozyskiwania.

Obecnie rysują się trzy możliwości poprawy tej sytuacji. Jedną z nich jest opracowanie technologii uzyskiwania komórek macierzystych od pacjentów i pobudzanie ich do przekształcania się w określone narządy. Alternatywą są narządy mechaniczne, np. sztuczne serce. Trzecią możliwość i jednocześnie radykalne rozwiązanie, któremu poświęcone jest niniejsze opracowanie, stanowi ksenotransplantacja. Jak dotąd, wszystko zdaje się wskazywać, że jest to rozwiązanie mające duże szanse powodzenia.

Ksenotransplantacja jest procedurą transplantacji, implantacji lub infuzji do organizmu człowieka żywych komórek, tkanek lub organów pochodzących od innych niż człowiek organizmów oraz płynów ustrojowych, komórek, tkanek lub organów, które miały *ex vivo* kontakt z komórkami, tkankami lub organami innymi niż człowieka. Pierwsze tkanki zwierzęce zostały przeszczepione człowiekowi już w 1682 r., kiedy uzupełniono ubytek czaszki człowieka fragmentem czaszki psa. W latach 60. XX w. przeszczepiano skórę żab osobom silnie poparzoną, a także jądra małp, nerki i serca szympanów. W 1984 r. zainteresowanie ksenotransplantacją odnowiło się po próbie przeszczepienia niemowlęciu serca pochodzącego od pawiana – „przypadek Baby Fae”. Każda z 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 zagadnieniem ksenotransplantacji pracują najlepsze zespoły badawcze na świecie. Takie zespoły pracują również w Polsce. Ponieważ uzyskane wyniki badań mogą być wykorzystane w praktyce, a zatem mają swoją komercyjną wartość, szczegóły badań prowadzonych w wielu ośrodkach nie są udostępnione.

Ksenotransplantacja jest przedsięwzięciem interdyscyplinarnym, wymagającym doskonalenia szeregu metod badawczych. Badania obejmują wiele specjalności, od biologii molekularnej (uzyskanie odpowiednich wektorów), poprzez rozród zwierząt, a w szczególności embriologię eksperymentalną (wprowadzenie konstrukcji genowych), hodowlę świń (utrzymanie zwierząt), immunologię (ustalenie zgodności tkankowej biorcy i dawcy, detekcja wirusów), aż do chirurgii transplantacyjnej.

Dawcą narządu do transplantacji może być organizm nie tyle podobny fizycznie, co immunologicznie. Naczelnym, mimo że są najbliższymi spokrewnionymi z człowiekiem, nie poświęca się wiele uwagi jako dawcom organów z powodów etycznych, problemów bezpieczeństwa i trudności związanych z hodowlą. Niestety, większość zwierząt laboratoryjnych, takich jak szczury, myszy, chomiki i świnki morskie, także nie spełnia wymaganych warunków.

Badania kliniczne wskazują, że świnia domowa najlepiej spełnia kryteria przydatności organów do ksenotransplantacji. Wielkość narządów, ich wydolność fizjologiczna jest niemal identyczna z ludzkimi. Za wyborem świni jako potencjalnego dawcy organów do ksenotransplantacji przemawiają również następujące fakty: świnia jest gatunkiem o wysokiej plenności i płodności, tanim i łatwym w utrzymaniu, ponadto zwierzęta te szybko rosną, a ich organy w stosunkowo krótkim czasie osiągają pełną wielkość i wydolność fizjologiczną wymaganą na potrzeby ksenotransplantacji. Ponadto świnia jest gatunkiem, u którego, w porównaniu z innymi dużymi zwierzętami, dosyć łatwo można przeprowadzić modyfikacje genowe. Dodatkowo badania dotyczące międzygatunkowej homologii DNA człowieka oraz zwierząt wskazują na najwyższą homologię, wyjąwszy naczelnę, między człowiekiem a świnia.

Transplantacja narządu zawsze wiąże się z ryzykiem odrzucenia przeszczepu, co w przypadku przeszczepów allogenicznym zostało w większości przypadków pokonane dzięki stosowaniu leków immunosupresyjnych, hamujących aktywność układu odpornościowego. Ryzyko odrzucenia narządów świni jest znacznie większe niż ryzyko odrzucenia narządów człowieka, ponieważ przeszczepy narządów świni są dla człowieka wysoce niezgodne tkankowo i niemal natychmiast dochodzi do reakcji nadostrego odrzucenia. Ma to związek z występowaniem ksenoreaktywnych przeciwciał i różnic w układzie dopełniacza. Nie bez znaczenia jest również ostre odrzucenie naczyń 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 sporo uwagi nie tylko z powodu ograniczonej dostępności narządów do przeszczepów, ale także 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). Nikt obecnie nie zna odpowiedzi na pytanie, jak duże może być to zagrożenie. Przybliżona odpowiedź musi zostać poznana przed podjęciem prób klinicznych.

Pierwszym ogniwem technologii ksenotransplantacyjnej jest wyprodukowanie zmodyfikowanych genetycznie świń z obniżoną barierą immunologiczną. Za odrzucanie przeszczepów odpowiedzialne są bowiem różnice genetyczne pomiędzy dawcą a biorcą, prowadzące do rozpoznania antygenów ksenoprzeszczepu przez układ odpornościowy biorcy. W konsekwencji uruchomiona zostaje reakcja zmierzająca do odrzucenia przeszczepu. Ksenotransplantacja, z racji znacznych różnic występujących pomiędzy zwierzęcym dawcą a ludzkim biorcą przeszczepu, wiąże się ze złożonym procesem odrzucenia przeszczepu [8]. Współczesna biotechnologia dysponuje technikami, które umożliwiają modyfikowanie genotypów zwierząt przewidzianych jako dawcy narządów w taki sposób, by ich organy nie były rozpoznawane przez układ immunologiczny człowieka, a procesy prowadzące do odrzucenia ksenoprzeszczepu ulegały zahamowaniu. Dzięki osiągnięciom inżynierii genetycznej stało się możliwe wprowadzanie do genomu świni genów człowieka regulujących system dopełniacza (czynniki CD46, CD55 i CD59), wyłączanie genu warunkującego powstawanie antygeny α Gal (α 1,3-galaktozylotransferaza) oraz modyfikowanie białek powierzchniowych komórek dawcy (α 1,2-fukozylotransferaza, α 2,6-sjaliltransferaza, α 2,3-sjaliltransferaza, α -galaktozydaza) [4, 6, 23]. Podstawową drogą usunięcia epitopu α Gal z powierzchni komórki dawcy jest inaktywacja genu odpowiedzialnego za jego syntezę. Wyłączanie genów najczęściej prowadzi się na drodze rekombinacji homologicznej poprzez przerwanie

struktury kodującej domenę funkcjonalną białka markerem selekcyjnym, usunięcie fragmentu genu lub wprowadzenie mutacji typu Stop, co prowadzi do przedwczesnej terminacji translacji. W przypadku genu $\alpha 1,3$ -galaktozylotransferazy rozważana jest możliwość zakłócania ciągłości eksonu dziewiątego kodującego domenę katalityczną enzymu, poprzez wprowadzenie w to miejsce genu oporności na neomycynę. Homozygotyczne pod względem inaktywowanej $\alpha 1,3$ -galaktozylotransferazy myszy nie wykazywały ekspresji antygeny αGal . Nie zaobserwowano również obecności przeciwciał anti- αGal we krwi, co sugeruje, że nie ma innego enzymu, który mógłby zastąpić $\alpha 1,3$ -galaktozylotransferazę. Pozytywne wyniki doświadczeń z myszami zachęcają do prowadzenia badań nad rekombinacją homologiczną u świń [12, 24].

Alternatywną drogą dla inaktywacji genu $\alpha 1,3$ -galaktozylotransferazy jest modyfikacja antygenów powierzchniowych komórek świni poprzez zastosowanie kompetytywnej glikozylacji, w której dochodzi do konkurowania enzymów o substrat N-acetylo-laktozaminę ($Gal\beta 1,4GlcNAc$) [27]. Planowane jest przygotowanie konstrukcji genowych kodujących $\alpha 2,3$ -sjalilotransferazę, $\alpha 2,6$ -sjalilotransferazę oraz $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazę, które wykorzystują N-acetylo-laktozaminę jako akceptor, co w konsekwencji prowadzi do utworzenia całkowicie nowych struktur oligosacharydowych i tym samym obniżenia lub całkowitego zlikwidowania syntezy antygeny αGal .

Enzym $\alpha 1,2$ -fukozylotransferaza człowieka (transferaza H) jest glikozylotransferazą odpowiedzialną za przeniesienie GDP-fukozy na jeden z dwóch rodzajów akceptorów: $Gal\beta 1,3GlcNAc$ lub $Gal\beta 1,4GlcNAc$, katalizującą tym samym utworzenie struktury H, czyli prekursora do dalszej glikozylacji w szlaku tworzenia antygenów grupowych krwi układu AB0. Przyłączanie fukozy do N-acetylo-laktozamininy terminalnej galaktozy następuje za pomocą wiązania $\alpha 1,2$ -glikozydowego. Kofekcja komórek COS $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazą i $\alpha 1,3$ -galaktozylotransferazą prowadziła do znacznego obniżenia syntezy antygeny αGal w stosunku do komórek niemodyfikowanych, przy jednoczesnym wzroście poziomu antygeny H. Transgeniczne myszy i świnię posiadające gen kodujący $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazę (badania własne), wykazywały niższą immunogenność w stosunku do organizmów nie posiadających antygeny αGal . Podobne obniżenie immunogenności oraz zwiększoną odporność na działanie układu dopełniacza zaobserwowano w przypadku komórek śródbłonna zwierząt transgenicznych, wykazujących jednoczesną ekspresję $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazy oraz czynnika CD59 [14].

Powierzchnię komórki można również modyfikować poprzez wprowadzenie do genomu świni genu kodującego α -galaktozydazę, która hydrolizuje terminalną resztę α -D-galaktozy glikoprotein i glikosfingolipidów. Zastosowanie enzymu α -galaktozydazy w stosunku do komórek śródbłonkowych pozwoliło na usuwanie α -D-galaktozy z epitopu αGal i obniżenie reakcji wiązania przeciwciał IgM i IgG człowieka. Podobny efekt obserwowano w przypadku perfuzji narządów przeznaczonych do transplantacji α -galaktozydazą. Efekt zastosowania enzymu jest jednak przejściowy, gdyż nie blokuje on powtórnej syntezy epitopu. Linie komórkowe śródbłonna naczyniowego świni wykazujące ekspresję genu α -galaktozydazy człowieka, charakteryzowały się obniżoną o 78% zawartością antygeny αGal . Z kolei jednoczesne wprowadzanie α -galaktozydazy z $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazą człowieka, w celu zastępowania usuniętych α -D-galaktoz fukozą, prowadzące do syntezy antygeny H, umożliwiło całkowite usunięcie epitopu αGal z powierzchni komórki [9].

Aby zapobiec nadostrej reakcji immunologicznej możliwe jest wprowadzenie do genomu świń genów człowieka regulujących kaskadę enzymatyczną dopełniacza. Układ dopełniacza może ulegać spontanicznej autoaktywacji i atakować komórki własnego organizmu. Dlatego w toku ewolucji rozwinęły się me-

chanizmy obronne, umożliwiające regulację aktywności układu dopełniacza poprzez rodzinę strukturalnie i funkcjonalnie podobnych do siebie białek, blokujących aktywację dopełniacza i zapobiegających formowaniu się kompleksu atakującego błonę komórkową związanych z błoną komórkową (CR1, DAF, MCP, CD59) lub występujących w płynach tkankowych, głównie w osoczu (czynnik H, C4bp, inhibitor C1, karboksypeptydaza N, białko S, klasteryna). Do najważniejszych składników regulujących aktywność układu dopełniacza, zakotwiczonych w błonach komórkowych należą: czynnik przyspieszający rozkład CD55 (DAF – decay accelerating factor), błonowy kofaktor białkowy CD46 (MCP – membrane cofactor protein) oraz czynnik CD59 (MIRL – membrane inhibitor of reactive lysis) [8]. Każdy z tych czynników charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania oraz sposobem wiązania się do błony komórkowej. DAF hamuje aktywację C3 oraz C5 poprzez zapobieganie tworzenia się konwertaz C3 i C5 oraz przyspieszanie ich rozkładu. MCP, będąc białkowym kofaktorem, steruje uwalnianiem czynnika C3b, a tym samym aktywnością C3. CD59 zapobiega formowaniu się kompleksu atakującego błonę, będącego końcowym etapem kaskady enzymatycznej dopełniacza [8].

Dla uzyskania modyfikacji genetycznej egzogenną informację genetyczną należy wprowadzić do genomu zwierzęcia. Istnieją trzy główne metody ich wprowadzania. Są to: mikroiniekcja DNA, klonowanie z użyciem transfekowanych komórek somatycznych oraz użycie plemników jako wektorów egzogennej DNA. Dwie pierwsze wymienione metody na obecnym etapie transgenetyki zwierząt mają zasadnicze znaczenie.

Egzogenna informacja genetyczna może być wprowadzana do zapłodnionych komórek jajowych świni z zastosowaniem mikroiniekcji DNA oraz z zastosowaniem metod alternatywnych (lipo-mikroiniekcji i transfekcji zmodyfikowanymi plemnikami). Podstawowa metoda, jaką jest mikroiniekcja DNA do przedjądźrza zapłodnionych zygot ma długoletnie, pozytywne doświadczenia [14, 15, 16]. Metoda mikroiniekcji DNA jest nadal metodą, która w odniesieniu do ssaków umożliwia uzyskanie akceptowalnej efektywności [13, 33]. Nowe metody, polegające na połączeniu mikroiniekcji z mniej inwazyjną metodą lipofekcji, mają na celu podniesienie wydajności poprzez ograniczenie strat spowodowanych mechanicznymi uszkodzeniami przedjądźrzy zygot, a co za tym idzie, uzyskanie większej liczby transformowanych genetycznie zygot przydatnych do przenoszenia [3, 17, 20].

Użycie plemników jako wektorów przenoszenia sekwencji egzogennej DNA do oocyty w wyniku zapłodnienia jest alternatywną metodą uzyskiwania transgenicznych świń [10]. Zdolność plemników knura do przyłączenia i internalizacji egzogennej DNA jest dobrze udokumentowana i potwierdzona. Z literatury wynika, że wiązanie cząsteczek egzogennej DNA z plemnikami i jego internalizacja w jądrze nie następuje przypadkowo, ale jest ściśle kontrolowanym procesem [21, 22]. Miejsce wiązania cząsteczki DNA zachodzi zawsze w postakrosomalnym odcinku główki plemnika. Czynnikiem powodującym wiązanie jest ujemny ładunek cząsteczki. Interakcja jest jonowa, odwracalna, niezależna od sekwencji i nie ogranicza się tylko do DNA, ale może do niej dojść z użyciem innych, ujemnie naładowanych makrocząsteczek. Ponadto, zdolność wiązania egzogennej DNA wykazują jedynie plemniki pozbawione osocza [7]. Najbardziej rozpowszechniona metoda, umożliwiająca integrację DNA z plemnikami, polega na bezpośredniej inkubacji pozbawionych osocza plemników z egzogennym DNA. Inkubacja przeprowadzana jest przy odpowiednio dobranych parametrach temperatury i w określonym okresie czasu. W rezultacie uzyskuje się plemniki przenoszące obcą informację genetyczną. Wykorzystywane są one później do inseminacji. Metoda ta, choć jest coraz częściej stosowana, nie daje jednoznacznie powtarzalnych wyników i jest ciągle w fazie udoskonalania [31, 36, 38].

Metodą odgrywającą coraz większą rolę w uzyskiwaniu transgenicznych zwierząt jest klonowanie somatyczne, jako metoda multiplikacji już wyprodukowanych osobników transgenicznych. Sprzężenie technik transfekcji hodowanych *in vitro* komórek somatycznych oraz transplantacji jąder tych komórek do enukleowanych oocytów-biorców jest obecnie najbardziej efektywną metodą uzyskiwania ssaków transgenicznych [18, 35]. Dlatego też uzyskiwanie zwierząt klonalnych przy zastosowaniu procedury transplantacji jąder transfekowanych *in vitro* komórek somatycznych o różnym fenotypie tkankowym otwiera nowy rozdział w badaniach nad strategiami transgenizacji zwierząt, szczególnie w zakresie sterowanej mutagenazy techniką rekombinacji homologicznej. Właściwa selekcja pozytywna transgenicznych komórek jest bowiem niezwykle wydajnym sposobem weryfikacji efektywności procesu transfekcji, gwarantującym stosunkowo wysoki odsetek transformowanego genetycznie potomstwa klonalnego, co potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych u różnych gatunków ssaków [5, 19].

Z dostępnej literatury wynika, że stan prac z zakresu ksenotransplantacji jest bardzo zaawansowany. Publikacje informują, że w pracach z tego zakresu wykorzystywana jest najnowsza technologia „podwójnego przeszczepiania jąder” (double nuclear transfer) [26]. Jednocześnie podejmowana jest dyskusja na temat ewentualnego zagrożenia endogennymi retrowirusami świnie pacjentów z ksenoprzeszczepem [1, 2, 25, 32, 37]. Niezależnie od dyskusji na temat wykorzystywania ksenotransplantacji i zagrożeń z tym związanych, trwają zaawansowane prace mające na celu zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepionych organów (XenoMouse: Abgenix Inc. oraz projekt Xenome finansowany przez UE).

Badania z zakresu ksenotransplantacji prowadzone są również w naszym kraju. Autorzy artykułu realizują obecnie drugi etap projektu, w którym uczestniczy kilkanaście zespołów reprezentujących różne specjalności. W wyniku dotychczasowej realizacji projektu uzyskano już świnie transgeniczne dla 4 transgenów modyfikujących ich immunogenność, a także świnie „podwójnie” transgeniczne w dwóch wariantach transgenów.

Wyprodukowane przez nas transgeniczne świnie są wykorzystywane przez współpracujące zespoły medyczne, m.in. jako dawcy dla opracowania sercowych zastawek biotechnologicznych (Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii, Zabrze) oraz oparunku biotechnologicznego w postaci skóry do leczenia pacjentów z ciężkimi poparzeniami (Centrum Leczenia Oparzeń, Siemianowice Śląskie).

Idea ksenotransplantacji wywołuje uzasadnione pytania natury etycznej, prawnej, religijnej i światopoglądowej. Są one przedmiotem dyskusji prowadzonej między zwolennikami i przeciwnikami tej technologii, a lista argumentów ulega ciągłym zmianom i jest otwarta. Dyskusja ta powinna mieć wpływ na kierunki rozwoju uregulowań prawnych odnoszących się pośrednio lub bezpośrednio do ksenotransplantacji. Powinni w niej aktywnie uczestniczyć i uczestniczą przedstawiciele środowisk i instytucji naukowych, biznesowych, prawniczych oraz medycznych zaangażowanych w realizację projektów zmierzających do rozwoju ksenotransplantacji. Zadaniem tych gremiów jest wypracowanie jasnego i dobrze uzasadnionego stanowiska, a prace są *de facto* w toku. Ich istotnym rezultatem jest opublikowane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Ksenotransplantacyjne (International Xenotransplantation Association) stanowisko dotyczące kwestii etycznych w ksenotransplantacji [28].

Punktem wyjścia rozważań dotyczących etycznych aspektów ksenotransplantacji powinno być podsumowanie przyczyn powstania idei i oczekiwanych rezultatów. Głównym powodem prowadzenia prac nad ksenotransplantacją jest oczywiście pogłębiający się niedobór organów dostępnych do allotransplantacji w stosunku do zapotrzebowania. Problem ten dotyczy wszystkich społeczeństw, niezależnie od ich poziomu rozwoju

[28, 34]. Alternatywne w stosunku do ksenotransplantacji technologie, takie jak sztuczne organy i wykorzystanie komórek macierzystych, wydają się osiągać mniej zaawansowany stopień rozwoju i ich dopracowanie może wymagać więcej czasu [11].

Ksenotransplantacje, prócz odpowiedzi na najbardziej zasadniczy problem, jakim jest niedostatek organów, tkanek etc., mają wiele innych potencjalnych zalet.

- ♦ W krajach, w których allotransplantacje nie są akceptowane ze względów religijnych, ksenotransplantacje mogą stać się dopuszczalną alternatywą.

- ♦ Następną grupą korzyści związana jest z faktem, iż parametry konkretnego produktu ksenotransplantacyjnego mogą być bardzo dokładnie zbadane i opisane przed transplantacją. Dodatkowo sam zabieg może być precyzyjnie zaplanowany, także po względem wyboru optymalnego terminu. Wszelkie negatywne konsekwencje charakterystyczne dla transplantacji organów pozyskanych od zmarłych dawców (np. patofizjologiczny wpływ śmierci mózgu na organy) nie będą miały w tym przypadku miejsca.

- ♦ Szeroki i udokumentowany dostęp do organów może sprawić, że również kryteria doboru biorców mogą zostać poszerzone.

- ♦ Fakt, że produkty ksenotransplantacyjne pozyskiwane będą w warunkach pełnej kontroli oraz to, że inżynieria genetyczna powala na precyzyjne dostosowanie ich parametrów, może zwiększyć skuteczność przeszczepów z punktu widzenia immunologicznego.

Powyższe ogólnie sformułowane korzyści, potencjalnie wynikające z ksenotransplantacji, nie mogą zwalniać od pogłębionej analizy korzyści i ryzyka związanych z tą ideą [28]. Co więcej, analiza taka powinna zostać sprowadzona na bardzo szczegółowy poziom, jakim jest studium przypadków. W odniesieniu do ksenotransplantacji wszelkiego rodzaju uogólnienia są ryzykowne i powinno się ich unikać. Etapem przełomowym, który zapewne zdecyduje o dalszym rozwoju ksenotransplantacji (kierunkach rozwoju, zakresie, ograniczeniach prawnych), będą testy kliniczne. Na tym etapie pojawia się szereg zasadniczych pytań:

- Czy spełniony jest warunek, że spodziewane korzyści w zdecydowany sposób przewyższają potencjalne ryzyko?

- Czy istnieją możliwe do zastosowania metody alternatywne pozwalające pomóc pacjentowi, który rozważany jest jako kandydat do testów klinicznych?

- Czy wybór pacjenta przeznaczonego do uczestnictwa w próbie klinicznej jest odpowiednio uzasadniony?

Czynnikiem, o którym w szczególności środowiska naukowe i medyczne zaangażowane w projekty ksenotransplantacyjne nie powinny zapominać, jest odbiór społeczny idei ksenotransplantacji. W rzeczywistości bowiem to społeczeństwo (choćby siłą swoich głosów i opinii publicznej) będzie decydowało o rozwoju tej koncepcji. Rolą wymienionych środowisk jest cierpliwe, systematyczne i zgodne ze stanem faktycznym informowanie o oczekiwanych korzyściach, zagrożeniach i znakach zapytania związanych z ksenotransplantacjami. Dobrym przykładem takiej współpracy jest opracowany przez czołowych przedstawicieli środowisk naukowych wspólnie z Watykanem, dokument precyzujący stanowisko Stolicy Apostolskiej odnośnie do ksenotransplantacji [28, 30, 34].

Oprócz omówionych wcześniej kwestii zapewnienia możliwie najwyższego poziomu bezpieczeństwa samej technologii, racjonalnych i wyważonych regulacji prawnych oraz znalezienia odpowiednich sposobów komunikacji z opinią publiczną, bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na ostateczną akceptację (lub nie) będą kwestie religijne. Trzy wielkie religie monoteistyczne: chrześcijaństwo, judaizm i islam, mimo dzielących je różnic, posiadają wiele wspólnych lub podobnych sposobów oceny zachodzących procesów, zdarzeń i wyborów. Sprawia to,

że można wymienić trzy wspólne dla nich i zasadnicze perspektywy oceny ksenotransplantacji:

• *Dopuszczalność ludzkiej interwencji w dzieło stworzenia.* Ze względu na konieczność dokonywania modyfikacji genetycznych zwierząt-dawców produktów ksenotransplantracyjnych, pytaniem zasadniczym jest: czy człowiek ma do tego prawo. Każda z trzech wymienionych religii dostrzega specjalną i nadrzędną pozycję człowieka wobec otaczającego go świata i innych stworzeń, która daje mu prawo do jego modyfikowania. Największy poziom akceptacji w tym zakresie cechuje chrześcijaństwo, ale także judaizm i islam dopuszczają wykorzystywanie zwierząt w praktycznych celach służących dobru człowieka [28, 30].

• *Dopuszczalność wykorzystania organów zwierzęcych dla dobra ludzi.* Zagadnienie to w szczególności wymaga komentarza w odniesieniu do judaizmu i islamu, ze względu na zakaz spożywania mięsa świń obowiązujący w tych religiach. Niemniej obydwie religie nie traktują przeszczepu organu pochodzenia świńskiego jako aktu tożsamego ze spożywaniem mięsa tych zwierząt. Traktują go jako sposób uzyskiwania szczególnego rodzaju korzyści z wykorzystaniem tego gatunku zwierząt, uzasadnionej ratowaniem ludzkiego życia [28, 29, 30].

• *Wpływ ksenotransplantacji na zachowanie ludzkiej tożsamości biorcy.* Aktualne stanowisko wszystkich trzech wymienionych religii nie ocenia ksenotransplantacji jako aktu, który może prowadzić do zmiany tożsamości. Pewne dodatkowe zastrzeżenia zostały sformułowane przez Kościół Katolicki, który nie dopuszcza transplantacji komórek mózgowych i gonad [28, 30].

W wielu religiach niemonteistycznych (np. w Japonii czy Indiach), gdzie allotransplantacje z wykorzystaniem organów ludzi martwych nie są dopuszczalne, ksenotransplantacje mogą okazać się znaczącym przełomem. Sposób oceny ksenotransplantacji jest zasadniczo różny w przypadku buddyzmu i hinduizmu, choćby ze względu na inny pogląd na relacje człowiek – zwierzę. Niemniej obydwie te religie pozostawiają ostateczną decyzję w sferze sumienia człowieka [28].

Jak wynika z tego krótkiego przeglądu kwestii związanych z ksenotransplantacją, znajdujemy się wciąż na początku drogi.

Literatura: 1. Bosch S., Arnauld C., Jestin A., 2000 – J. Virol. 74 (18), p. 8575-8581, September 15. 2. Buhler L., Friedman T., Iacomini J., Cooper D.K., 1999 – Front. Biosci. 4, 416-432. 3. Chen R.H., Kadner A., Mitchell R.N., Adams D.H., 2000 – J. Surg. Res. 90(2), 119-125. 4. Cooper D.K., Dorling A., Pierson R.N. 3rd, Rees M., Seebach J., Yazer M., Ohdan H., Awwad M., Ayares D., 2007 – Transplantation. 84(1), 1-7. 5. Dai Y., Vaught T.D., Boone J., Chen S.-H., Phelps C.J., Ball S., Monahan J.F., Jobst P.M., McCreath K.J., Lamborn A.E., Cowell-Lucero J.L., Wells K.D., Colman A., Polejaeva I.A., Ayares D.L., 2002 – Nat. Biotechnol., v.20(3), 251-255. 6. Diamond L.E., Quinn C.M., Martin M.J., Lawson J., Platt J.L., Logan J.S., 2001 – Transplantation. 71, 132-142. 7. Fantinati P., Zannoni A., Bernardini C., Webster N., Lavitrano M., Forni M., Seren E., Bacci M.L., 2005 – Theriogenology 63, 806-817. 8. Gaciong Z., Korczak-Kowalska G., 2002 – Immunologia transplantacyjna (red. Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W.). Wydanie nowe. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa. 9. Galili U., 2004 – Transplantation 78, 1093-1098. 10.

Horan R., Powell R., McQuaid S., Gannon F., Houghton J.A., 1991 – Arch. Androl. 26, 83-92. 11. Ibrahim Z., Ezzelarab M., Kormos R., Cooper D.K.C., 2003 – Xenotransplantation 12, 168-172. 12. Jia Y., Ren H., Gao X., Ji S., Yang J., Liu Z., Li S., Zhang Y., 2004 – Chin Med. Sci. J. 19, 31-37. 13. Jura J., Jurkiewicz J., 2006 – Ann. Anim. Sci., Suppl., 1, 29-37. 14. Jura J., Słomski R., Smorąg Z., Gajda B., Wieczorek J., Lipiński D., Kalak R., Juzwa J., Zeyland J., 2006 – Biotechnologia 72, 51-158. 15. Jura J., Smorąg Z., Gajda B., Karetta W., Kopchick J.J., Kelder B., Prieto P.A., 2002 – Ann. Anim. Sci., Vol. 27, No. 4, 105-113. 16. Jura J., Smorąg Z., Słomski R., Lipiński D., Gajda B., 2007 – J. Anim. Feed Sci. 16, 636-645. 17. Kadner A., Chen R., Adams D.H., 2000 – Eur. J. Cardiothorac. Surg. 17, p. 474-481. 18. Keefer C.L., Baldassarre H., Keyston R., Wang B., Bhatia B., Bilodeau A.S., Zhou J.F., Leduc M., Downey B.R., Lazaris A., Karatzas C.N., 2001 – Biol. Reprod. 64, 849-856. 19. Kolber-Simonds D., Lai L., Watt S.R., Denaro M., Arn S., Augenstein M.L., Betthausen J., Carter D.B., Greenstein J.L., Hao Y., Im G.-S., Liu Z., Mell G.D., Murphy C.N., Park K.-W., Rieke A., Ryan D.J.J., Sachs D.H., Forsberg E.J., Prather R.S., Hawley R.J., 2004 – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, v.101(19), 7335-7340. 20. Lavitrano M., Bacci M.L., Forni M., Lazzareschi D., Di Stefano C., Fioretti D., Giacotti G., Pucci L., Renzi L., Wang H., Stoppacciaro A., Stassi G., Sargiacomo M., Sinibaldi P., Turchi V., Giovannoni R., Casa G.D., Seren E., Rossi G., 2002 – PNAS 99, 14230-14235. 21. Lavitrano M., Forni M., Bacci M.L., Di Stefano C., Varzi V., Wang H., Seren E., 2003 – Mol. Reprod. Dev. 64, 284-291. 22. Lavitrano M., French D., Zani M., Frati L., Spadafora C., 1992 – Mol. Reprod. Dev. 31, 161-169. 23. McCurry K.R., Kooyman D.L., Alvarado C.G., Cotterell A.H., Martin M.J., Logan J.S., Platt J.L., 1995 – Nat. Med. 1, 423-427. 24. Milland J., Christiansen D., Lazarus B.D., Taylor S.G., Xing P.X., 2006 – J. Immunol. 176, 2448-2254. 25. Onions D., Cooper D.K., Aleksander T.J., Brown C., Claassen E., Foweraker J.E., Harris D.L., Mahy B.W., Minor P.D., Osterhaus A.D., Pastorek P.P., Yamanouchi K., 2000 – Xenotransplantation 7(2), 143-155. 26. Polejaeva I.A., Chen S.H., Vaught T.D., Page R.L., Mullins J., Bell S., Dai Y., Bogtto J., Walker S., Ayares D.L., Colman A., Campbell K., 2000 – Nature 7, 407(6800), 86-90. 27. Phelps C.J., Koike C., Vaught T.D., Boone J., Wells K.D., Chen S.H., Ball S., Specht S.M., Polejaeva I.A., Monahan J.A., Jobst P.M., Sharma S.B., Lamborn A.E., Garst A.S., Moore M., Demetris A.J., Rudert W.A., Bottino R., Bertera S., Trucco M., Starzl T.E., Dai Y., Ayares D.L., 2003 – Science. 299, 411-414. 28. Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. Xenotransplantation 10, 2003, 194-203. 29. Primates as recipients; animal arguments; pigs and people. Excerpts from Organ Farm by Jenny Bryan and John Clare, 2001. 30. Prospects for xenotransplantation; Scientific aspects and ethical considerations. Pontifical Academy for Life. 31. Sciamanna I., Piccoli S., Barberi L., Zaccagnini G., Magnano A.R., Giordano R., Campedelli P., Hodgson C., Lorenzini R., Spadafora C., 2000 – Mol. Rep. Dev. 56, 301-305. 32. Smorąg Z., Słomski R., Cierpka L., 2006 – Biotechnologiczne i medyczne podstawy ksenotransplantacji. Wyd. OWN Poznań. 33. Smorąg Z., Jura J., 2000 – Animal Biotechnology – methods, practical application and potential risks. Progress in Biotechnology 17; 413-420. Food Biotechnology. Elsevier, Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Shannon-Singapore-Tokyo. 34. The American Society of Transplantation and The American Society of Transplant Surgeons. Xenotransplantation 7, 2000, 235-236. 35. Watanabe S., Iwamoto M., Suzuki S.-I., Fuchimoto D., Honma D., Nagai T., Hashimoto M., Yazaki S., Sato M., Onishi A., 2005 – Biol. Reprod. 72, 309-315. 36. Webster N.L., Forni M., Bacci M.L., Giovannoni R., Razzini R., Fantinati P., Zannoni A., Fusetti L., Dalpra L., Bianco M.R., Papa M., Seren E., Sandrin M.S., Mc Kenzie I.F.C., Lavitrano M., 2005 – Mol. Reprod. Dev. 72, 68-76, 2005. 37. Weiss R.A., 1998 – Nature 391, 327-328. 38. Wu Z., Li Z., Yang J., 2008 – Mol. Reprod. Dev. 75(1), 26-32.