

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# La perspectiva de los xenotrasplantes. Aspectos científicos y consideraciones éticas

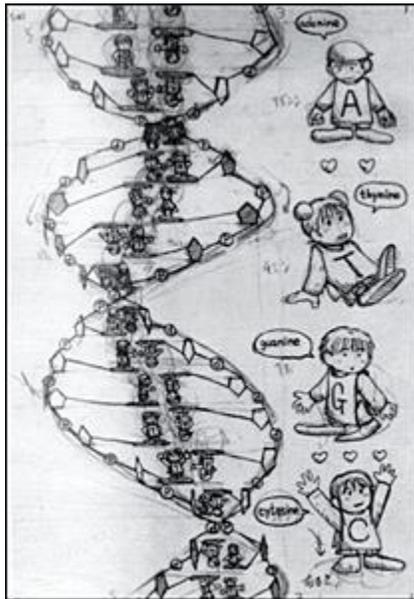
Dr. Juan de Dios Vial Correa

Presidente

S.E. MONS. ELIO SGRECCIA

Vicepresidente

Pontificia Universidad Católica de Chile



Este documento de la PAV es publicado, como de costumbre, bajo la conducción del Presidente y del Vicepresidente

Para la elaboración de sus contenidos, se tuvo la colaboración de un grupo de trabajo internacional, con competencia específica en las diversas disciplinas relacionadas con los xenotrasplantes, que se reunió varias veces en el Vaticano durante el presente año Participaron:

– S.E. Mons. Elio Sgreccia, Vicepresidente de la Pontificia Academia para la Vida,  
Presidente de los trabajos

## En la parte científica:

– Prof. Fritz H. Bach (xenotrasplante, inmunogenética)  
Harvard Medical School, Boston, USA

– Prof. Fulvio Calise (xenotrasplante, experimentación clínica),  
Primario Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato,  
Ospedale Cardarelli, Napoli, Italia

– Prof. Félix Cantarovich (trasplantología, políticas sanitarias)  
Coordinador de la Comisión Nacional de Xenotrasplantología  
Buenos Aires, Argentina

– Prof. Emanuele Cozzi (xenotrasplante, experimentación preclínica),  
Department of Surgery, University of Cambridge,  
Addenbrookes Hospital Hills Road, Cambridge, UK

– Prof. Marialuisa Lavitrano (xenotrasplante, biotecnología, biología molecular y genética)

Coordinatore Progetto xenotrapianto, Italia

Miembro Working Party on xenotransplantation, Council of Europe

142 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia

Dip. Medicina Sperimentale e Patologia

Università 'La Sapienza', Roma, Italia

– Prof. Ignazio Marino (trasplantología)

Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione

Ospedale Civico, Palermo, Italia

– Prof. Eraldo Seren (xenotrasplantología, experimentación veterinaria),

Ordinario di Fisiologia Veterinaria

Università Statale, Bologna, Italia

– Prof. Angelo Serra, s.j. (genética humana)

Professore emerito di Genetica Umana,

Università cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

– Prof. Jonathan P. Stoye (xenotrasplante, virología-microbiología),

Division of Virology,

National Institute for Medical Research, London, UK

En la parte antropológica y ética:

– Sac. Maurizio Calipari (teología moral, bioética),

Academia Pontificia para la Vida

– Mons. Prof. Ignacio Carrasco De Paula (teología moral, bioética),

Ordinario di Bioetica,

Istituto di Bioetica, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, Italia

– Prof. Maurizio P. Faggioni, o.f.m. (teología morale, bioética),

Straordinario di Bioetica,

Accademia Alfonsiana, Roma, Italia

– Mons. Prof. Nunzio Galantino (antropología filosófica),

Docente di antropologia filosofica,

Facoltà Teologica Italia Meridionale, Napoli, Italia

– Prof. Bonifacio Honings, o.c.d. (teología moral),

Professore emerito di Teologia Morale

– Mons. Osvaldo Neves de Almeida (derecho internacional, empresarial y del desarrollo) Secretaria de Estado (Sección relación con los Estados), Ciudad del Vaticano

– Prof. Renzo Pegoraro (bioética),

Segretario generale Fondazione Lanza, Padova

– Mons. Prof. Angel Rodríguez Luño (teología moral, bioética),  
Docente di Teologia Morale presso l'Ateneo di Santa Croce, Roma

– Prof. Antonio G. Spagnolo (bioética),  
Associato di Bioetica,  
Università Cattolica del S. Cuore, Roma

– Justice C.G. Weeramantry (derecho internacional)  
Former Vice-President, International Court of Justice  
Dharmaraja, Mawatha, Sri Lanka

## **Representantes de la Santa Sede**

– Mons. Tullio Poli. Secretaria de Estado (Sección Relación con los Estados),  
Ciudad del Vaticano

– Dra. María Isabel Tellería Tapia, Secretaria de Estado (Sección Relación con los Estados)  
Ciudad del Vaticano

## **Introducción**

Para diversas patologías humanas la cirugía de los trasplantes de órgano es la terapia que se debe elegir. El factor que limita el número de trasplantes que se pueden llevar a cabo es la carencia de órganos y tejidos humanos<sup>1</sup>. El xenotrasplante, es decir el trasplante de una especie animal, aplicado al hombre ofrecería la posibilidad de una enorme reserva de órganos, tejidos o células para los trasplantes, remediando así la carencia 'crónica' de donantes humanos

Sin embargo, antes de que los xenotrasplantes puedan ser una realidad clínica, es necesario resolver algunos problemas prácticos. Uno de ellos es el rechazo, proceso mediante el cual el cuerpo de la persona que recibe el trasplante (receptor) intenta desembarazarse de este. También se requiere asegurar el correcto funcionamiento del trasplante en el receptor, superando las barreras de la especie. Por otra parte es necesario minimizar la posibilidad de que se introduzcan, a través del trasplante, nuevos agentes infecciosos en la población humana

Además de los problemas científicos, el xenotrasplante genera otras cuestiones que exigen consideraciones de naturaleza teológica, antropológica, psicológica y ética, así como el examen de problemas legales y de procedimientos

## **Primera Parte. Aspectos científicos**

### **Consideraciones históricas**

1. Hasta hoy, tenemos una experiencia muy limitada de los trasplantes xenogénicos (es decir, provenientes de especies diversas de la del receptor) de órganos o tejidos en receptores humanos. Los primeros intentos, en los que se usó la terapia inmunosupresora para los pacientes receptores, con el fin de prolongar la supervivencia del órgano trasplantado, fueron

llevados a cabo en los años 60 y al inicio de los 70. En aquel periodo el resultado más notable fue la supervivencia por nueve meses de un riñón de chimpancé trasplantado en un receptor humano por REEMTSMA y colaboradores<sup>2</sup>. En los años 80, se trasplantó un corazón de mandril en una niña (Baby Fae), que sobrevivió un breve tiempo<sup>3</sup>; después de pocas semanas, se produjo el rechazo. En los años 90, dos hígados de mandril fueron trasplantados a dos pacientes por STARZL y colaboradores<sup>4</sup>. Estos dos 144 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia pacientes sobrevivieron setenta y veintiséis días, respectivamente. El primero de estos pacientes, ya al quinto día después del trasplante, fue sometido a dieta oral, y pasó la mayor parte de los setenta días de supervivencia normalmente, saliendo incluso en una ocasión, por breve tiempo del hospital<sup>5</sup>. Parece que, en uno de los dos casos, un patógeno de mandril (citomegalovirus) fue transferido al paciente, aunque no desarrolló ninguna enfermedad<sup>6</sup>. En los pacientes se evidenció la existencia de una masa hepática que funcionaba adecuadamente, suficiente para sostener la vida. El hígado de mandril sintetizaba proteínas de mandril que, alcanzaban niveles hemáticos característicos del mandril y no del hombre. La posible incompatibilidad molecular de estas proteínas constituye un potencial problema de funcionamiento para el hombre

Hubo también intentos de trasplantes de corazón (tres casos) y de hígado (un caso) de cerdo; en ninguno de ellos el paciente sobrevivió más de veinticuatro horas<sup>7</sup>

Si en el pasado, se preferían los primates no humanos como fuente de órganos, actualmente la comunidad científica, así como los Organismos competentes en aquellos países que se han ocupado del problema, excluyeron la utilización de tales animales como fuente de órganos, ya sea debido al mayor riesgo de transmitir infecciones, o por consideraciones de orden ético y práctico<sup>8</sup>. En consecuencia, muchos investigadores han elegido utilizar cerdos como potencial fuente de órganos, tejidos o células para los xenotrasplantes<sup>9</sup>. El uso de la ingeniería genética ha permitido mejorar significativamente el tiempo de supervivencia de un órgano de cerdo trasplantado en un primate no humano bajo inmunosupresión<sup>10</sup>, a pesar que el tiempo de supervivencia no es aún comparable a aquel del órgano humano trasplantado en el hombre. Por lo tanto, algunas barreras al xenotrasplante permanecen<sup>11</sup>

La ulterior modificación genética de los animales donantes y/o el uso de otros/ nuevos fármacos inmunosupresores son las dos aproximaciones actualmente considerados para prolongar aún más la supervivencia de un xenotrasplante<sup>12</sup>. De lo dicho, resulta evidente que en el ámbito del xenotrasplante muchas investigaciones todavía son necesarias y deben llevarse a cabo

## **Estado de la cuestión**

### **El problema del rechazo: inmunología del xenotrasplante de órganos**

2. Cuatro son los obstáculos inmunológicos que hay que superar para realizar con éxito un xenotrasplante de cerdo a primate (humano y no humano). El primero de todos es el rechazo hiperagudo que es causado por los anticuerpos xenorreactivos preexistentes y por el complemento del receptor, los que actúan contra las células endoteliales del órgano del animal donante<sup>13</sup>. Segundo, el rechazo agudo vascular, causado por la acción combinada de los anticuerpos xenorreactivos inducidos por las células natural killer activadas y por los

monocitos del receptor. La acción combinada de estos estímulos (anticuerpos, antitransplante y células activadas del receptor) activan las células endoteliales del órgano 145 La perspectiva de los xenotrasplantes

Aspectos científicos y consideraciones éticas donado. La activación de las células endoteliales causa inflamación y trombosis (agregado plaquetario y activación de la cascada de la coagulación) con el consiguiente rechazo del órgano. En tercer lugar, el xenotrasplante podría también ser sujeto al rechazo mediato de las células T, tal como acontece en el alotrasplante (trasplante entre individuos de la misma especie). Por último, el xenotrasplante podría ser sujeto de rechazo crónico, problema, este último, que es también común con el alotrasplante

**Rechazo hiperagudo.** Los anticuerpos xenorreactivos preexistentes y la activación del sistema del complemento del receptor son los dos factores principales responsables del rechazo hiperagudo de un órgano vascularizado, en cuanto él es perfundido luego del xenotrasplante. Los anticuerpos xenorreactivos preexistentes se unen a las células endoteliales del cerdo<sup>14</sup>. Estos anticuerpos se dirigen prevalentemente hacia un residuo de azúcar, el antígeno Gal-alfa (1,3)-Gal-alfa (1,4)-GlcNac de cerdo conocido como 'alfagal' <sup>15</sup>. La relación de los anticuerpos fija y activa el complemento; la combinación anticuerpo/ complemento activado conduce a la activación del endotelio con la consecuente trombosis, rápida isquemia y rechazo del trasplante. La eliminación de los anticuerpos xenorreactivos preexistentes es un método para superar el rechazo hiperagudo<sup>16</sup>. El rechazo hiperagudo también es superado con métodos que aseguran la inhibición del complemento<sup>17</sup>

De entre las diversas aproximaciones posibles, aquella que ha demostrado ser más eficaz para obtener la inhibición del complemento se basa en experimentos in vitro en que una proteína humana, que inhibe la activación del complemento humano, fue insertada en la membrana de células endoteliales de porcino. La molécula testeada en primer lugar fue el Decay Accelerating Factor humano o hDAF. La presencia de hDAF en células endoteliales previene la lisis de tales células y, presumiblemente, su activación<sup>18</sup>. Estos resultados sugieren que la producción de cerdos transgénicos en hDAF podría constituir una aproximación para superar el rechazo hiperagudo de órganos de cerdos trasplantados en primates. Algunos grupos de investigadores han producido cerdos transgénicos cuyas células presentaban el hDAF y han demostrado que los órganos de tales cerdos generalmente no sufren rechazo hiperagudo<sup>19</sup>. Los resultados obtenidos utilizando órganos de cerdos transgénicos en hDAF han demostrado, por lo tanto, que el rechazo hiperagudo puede ser superado. Esto puede ser considerado el primer gran triunfo de la terapia génica en el campo de los trasplantes de órganos

Otra posible solución al rechazo hiperagudo es la eliminación, o por lo menos la reducción de la expresión, de 'alfa-gal' en los órganos de los cerdos, mediante la supresión del gen de la enzima 1,3 galactosiltransferasa que es necesaria para la expresión de 'alfagal' <sup>20</sup>. Esta modificación genética no se ha realizado todavía en cerdos, si bien la tecnología de la clonación podría ahora hacerla posible

**Rechazo agudo vascular.** El rechazo agudo vascular se debe a los anticuerpos xenorreactivos introducidos y a la posible infiltración de las células inflamatorias del receptor, monocitos y células natural killer, que invaden el xenotrasplante<sup>21</sup>. Así, las células endoteliales son activadas causando trombosis, comprometiendo el flujo sanguíneo y, por tanto, determinando el rechazo<sup>22</sup>. En la

actualidad, el rechazo agudo vascular representa 146 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia el principal obstáculo inmunológico para el pleno éxito de los xenotrasplantes. En el modelo animal, el estudio del rechazo vascular agudo ha demostrado que el uso de terapias inmunosupresoras implica una supervivencia mucho más larga de los órganos xenotrasplantados en animales así tratados, respecto a los no tratados<sup>23</sup>. Una aproximación alternativa para el rechazo vascular agudo es la de crear animales/órganos tratados con ingeniería genética<sup>24</sup>. Están en estudio numerosos genes que podrían suprimir la respuesta inflamatoria, que parece ser la principal causa de rechazo vascular agudo

**La respuesta mediata de las células T.** Cuando el rechazo vascular agudo sea superado, es posible que el órgano sea rechazado por un mecanismo que compromete la intervención de las células T, como acontece en el alotrasplante<sup>25</sup>. No se ha establecido si la respuesta de las células T xenogénicas es más difícil de superar respecto de aquella presente en el alotrasplante, la cual es muy bien controlada. Junto a la terapia inmunosupresora, está además la posibilidad de obtener tolerancia (no reactividad de un receptor hacia antígenos de cerdos, sin el uso de inmunosupresores) en trasplante de cerdo/primate<sup>26</sup>

Inducir la tolerancia es la gran esperanza para todos los tipos de trasplantes; podría ser obtenida en las combinaciones xenogénicas, con uso de ingeniería genética en el animal donante

**Rechazo crónico de los xenotrasplantes.** Hay evidencias de que, al igual que el alotrasplante, el xenotrasplante puede producir rechazo meses o años más tarde, aun cuando el órgano trasplantado haya superado todas las fases precedentes de rechazo<sup>27</sup>. Este tipo de rechazo se define como crónico. La principal patología vinculada a esta forma de rechazo está constituida por la proliferación de las células musculares lisas y, por tanto, por la obliteración de los vasos sanguíneos

## Modelos experimentales

3. El xenotrasplante se ha estudiado y experimentado principalmente en modelos de animales pequeños y en la combinación cerdo/primate no humano.

**Animales pequeños.** El principal modelo utilizado ha sido el trasplante de corazón de hámster o ratón en la rata. En general, el rechazo del corazón de hámster trasplantado en la rata es similar al rechazo del corazón del ratón en la rata. Sin embargo, la rata no tiene los suficientes anticuerpos xenorreactivos preexistentes para inducir al rechazo hiperagudo de corazón de ratón o de hámster. Por lo tanto, en cada combinación, el rechazo depende de la síntesis de anticuerpos antitrasplante que, junto con el complemento del receptor, lleva al rechazo del órgano<sup>28</sup>. El trasplante del corazón de ratón y de hámster en la rata es, por lo tanto, un buen modelo para el estudio del rechazo agudo vascular. Los primeros resultados obtenidos a través de experimentos de trasplantes en modelo de animales pequeños son los siguientes. Se ha demostrado que la administración de fármacos inmunosupresores en la rata puede permitir la supervivencia a largo plazo de los corazones de hámster<sup>29</sup>. En este sentido, el rechazo de un órgano de hámster trasplantado en una rata aparece diferente del rechazo agudo vascular de un órgano de cerdo trasplantado a un primate no humano en el que el rechazo hiperagudo ha sido superado. En el modelo 147 La perspectiva de los xenotrasplantes

Aspectos científicos y consideraciones éticas cerdo/primate no humano, la inmunosupresión por sí sola no es suficiente para permitir la supervivencia a largo plazo. El segundo descubrimiento obtenido a través del trasplante de corazón de un hámster o de un ratón en ratas fue la obtención de la 'adaptación' (accomodation)<sup>30</sup>. La adaptación se refiere a la supervivencia de un órgano, aun en presencia de anticuerpos antitransplante y de complemento. La inhibición por breve tiempo del complemento, sumada a la continua inhibición de las células T, determina la supervivencia a largo plazo en estas dos combinaciones. Un interesante descubrimiento en relación con la adaptación es que las células endoteliales y las células musculares lisas de los vasos del órgano sobreviviente expresan genes que protegen el órgano del rechazo<sup>31</sup>. No hay claridad hasta qué punto estos genes protectores puedan ser utilizados terapéuticamente para mejorar la supervivencia de los órganos de cerdo en primates. Algunos casos aislados de adaptación han sido descritos en trasplantes alogénicos humanos<sup>32</sup>

**Animales grandes.** El principal modelo es hasta la fecha aquel de los cerdos transgénicos en hDAF<sup>33</sup> y, en algunos casos en otros genes humanos que inhiben la cascada del complemento en combinación con la terapia inmunosupresora, de tal modo de obtener la supervivencia. Los órganos de cerdos normales, trasplantados a primates no humanos, en la mayor parte de los casos sufren el rechazo hiperagudo y, por lo tanto, son rechazados más rápidamente respecto de los órganos de cerdo transgénicos en hDAF<sup>34</sup>

Aun cuando el rechazo hiperagudo sea superado, los órganos de cerdos transgénicos en hDAF, trasplantados en primates no humanos, padecen un tipo de rechazo semejante a aquel agudo vascular, aunque tal rechazo pueda ser mucho más tardío<sup>35</sup>. Se ha demostrado que, en trasplantes heterotópicos que no deben suplir la función vital, los corazones de cerdos transgénicos pueden sobrevivir hasta 99 días<sup>36</sup>. Cuando los órganos son trasplantados de modo que deban suplir la función vital (trasplante ortotópico) la supervivencia máxima obtenida fue de un mes, en el caso del trasplante de corazón<sup>37</sup>, y de sesenta días, en el caso de trasplante de riñón<sup>38</sup>, aun si la mayor parte de los órganos son rechazados más rápidamente. Los científicos proponen dos aproximaciones distintas, que también podrían combinarse, para lograr una prolongación de la supervivencia de los órganos de cerdos trasplantados en los primates. La primera consiste en experimentar nuevos protocolos de inmunosupresión, mientras la segunda en producir cerdos que expresen otros transgenes capaces de inhibir los factores de rechazo asociados al rechazo agudo vascular

### **Xenozoonosis: transmisión de agentes infecciosos de una especie a otra**

4. Han sido identificados más de sesenta agentes infecciosos de cerdos con la capacidad potencial de causar enfermedades en el hombre<sup>39</sup>. Se están realizando procesos de producción de líneas 'limpias' de animales donantes con estado de salud certificado<sup>40</sup>

Las medidas de control adoptadas comprenden el parto del cerdo mediante histerotomía (derivación de la cesárea), el cuidadoso control del ambiente y la vigilancia rutinaria de los cerdos y del personal que los cuida. Estas intervenciones parecen haber excluido casi todos los agentes infecciosos notables que preocupan. Sin embargo, no se puede excluir que exista un virus desconocido de cerdo, que no provoque patología alguna al mismo animal, pero que podría ser patógeno para el hombre

148 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia Como en todas las otras especies de mamíferos, los cerdos contienen en su ADN secuencias que codifican retrovirus (PERV –Porcine Endogenous RetroViruses –)41. Weiss y colaboradores demostraron que los PERV pueden infectar in vitro células humanas42

No existen modelos animales satisfactorios para evaluar la patogenicidad de estos agentes

Un estudio retrospectivo fue realizado con la sangre de 160 pacientes que habían estado expuestos a tejidos vivos de porcino para estudiar la presencia de PERV. En 135 pacientes la exposición fue de una hora o un poco más, en los otros por un tiempo más largo, y en un solo caso, de 460 días. Ninguno de estos pacientes demostró evidencia de infección de PERV, si bien las células de cerdos que contenían secuencias retrovirales fueron encontradas años después de la exposición a los tejidos de cerdo43. Estos resultados negativos fueron obtenidos en pacientes que –salvo excepciones– estuvieron expuestos poco tiempo a los tejidos porcinos y que en todos los casos tuvieron contacto con números pequeños de células. Está abierto a conjetura, si ellos son comparables con los años de exposición de un eventual trasplante de órgano de cerdo en hombre. Seguramente, la eliminación de los cerdos de los PERV, que representan una preocupación continua y una limitación para el paso a los ensayos clínicos, constituye un desafío para los próximos años

## **Progresos de las biotecnologías y de la Genética Molecular**

5. Los mayores progresos en el campo de las biotecnologías, que podrían favorecer un desarrollo futuro de los xenotrasplantes, tiene que ver con la producción de porcinos transgénicos en genes humanos que inhiban el rechazo. Dos adquisiciones en particular revisten gran importancia. En primer lugar, los recientes estudios que han llevado a la clonación de los porcinos44, permitiendo una manipulación genética más simple que aquella obtenida con los métodos actualmente disponibles. Con este procedimiento, al menos en principio, se podrían introducir fácilmente nuevos genes en el ADN genómico de los porcinos y otros genes podrían ser desactivados de modo de hacerlos no funcionales (‘knock out’). Por ejemplo, el gen responsable de la expresión del antígeno alfa-gal sobre las células endoteliales de porcino podría ser desactivado hasta disminuir, presumiblemente, al menos uno de los estímulos al rechazo

En segundo lugar, si bien se encuentra todavía a nivel experimental, se han aprontado métodos para regular la expresión de los transgénicos45. De hecho, podría ser muy ventajoso que un determinado transgene de un cerdo trasplantado se exprese en un particular momento del periodo posttrasplante, mientras podría ser muy desventajoso que lo hiciese en un estadio diferente. Por lo tanto, la posibilidad de regular la expresión del transgene representaría una gran ayuda al desarrollo del xenotrasplante

## **Proceder hacia la fase clínica**

6. Dado que en el caso de trasplante de células y los tejidos después del trasplante no son inmediatamente perfundidos por la sangre del receptor, no sufren el rechazo hiperagudo. Por este motivo los ensayos clínicos de este tipo de trasplante han tenido un desarrollo más avanzado respecto a los ensayos clínicos de órganos sólidos. Islotes pancreáticos de cerdo

han sido trasplantados en pacientes diabéticos<sup>46</sup> y células neuronales fetales de cerdo han sido inyectadas en un número significativo de pacientes (>50) afectados por el mal de Parkinson, de Huntington o de ictus<sup>47</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, ha sido reportado un limitado beneficio clínico. Un número significativo de pacientes con hepatitis aguda fulminante han sido incluidos en un estudio clínico multicéntrico, que utilizan hepatocitos de cerdos en aparatos artificiales (hígado bioartificiales), con resultados clínicos promisorios<sup>48</sup>

Existe una notable divergencia de opiniones en relación con la supervivencia mínima requerida para un órgano de cerdo trasplantado en un primate no humano, antes de poder proceder a ensayos clínicos de trasplante de órganos de cerdo en receptores humanos

Según la opinión de algunos, se podría dar inicio a ensayos clínicos en el hombre solo después que se haya obtenido, de rutina, una supervivencia de noventa o más días de un órgano de cerdo trasplantado, de modo de poder suplir la función vital, en un primate no humano<sup>49</sup>. Actualmente, la supervivencia de este tipo de xenotrasplante varía de pocas semanas a cerca de tres meses, y tres meses no es ciertamente rutina<sup>50</sup>. Es claro que, se debe obtener una mejora significativa de los resultados actuales antes de aceptar ensayos clínicos de xenotrasplantes de órganos sólidos

Sin embargo, mientras la supervivencia de los órganos de cerdo trasplantados en primates no humano actualmente no es lo suficientemente larga para considerar posible el trasplante definitivo de un órgano de cerdo en el hombre, la opción de un trasplante 'puente' de un órgano de cerdo podría ser posible en un tiempo más breve

## **Segunda Parte.** Aspectos antropológicos y éticos

La práctica de los xenotrasplantes, además de los aspectos científicos y técnicos descritos en la primera parte de este documento, involucra también otros ámbitos como los antropológicos y éticos

Será tarea de esta segunda parte explorarlos, aunque sea de modo sintético, en relación con estos nuevos procedimientos

## **Cuestiones preliminares**

Ante los problemas relacionados con cada intervención de trasplante, nos parece que tres cuestiones ligadas específicamente a los xenotrasplantes deben ser previamente afrontadas: 1) si es aceptable que el hombre intervenga sobre la creación; 2) si es éticamente aceptable el uso de animales para mejorar la supervivencia y el bienestar del mismo hombre; 3) el eventual impacto, objetivo y subjetivo, que un órgano o tejido de origen animal pueda tener en la identidad del sujeto humano que lo recibe

Elio Sgreccia La intervención del hombre en la creación 7. Como premisa, quisiéramos abordar brevemente una pregunta de fondo que, en general, se hace desde las diversas tradiciones religiosas, si bien con distintas acentuaciones: ella concierne la posibilidad misma

para el hombre de intervenir lícitamente sobre la realidad existente en el universo en general y, en particular, en los animales

Dado el acento específicamente teológico de tal cuestión, creemos útil ofrecer una breve síntesis de la posición de la Iglesia Católica acerca del tema, adoptando un lenguaje y una metodología característica de la antropología teológica

¿A título de qué el hombre, que Dios ha creado como hombre y mujer, y a quien se le reconoce la plena dignidad de persona en cada fase de su vida, puede intervenir en la creación, incluso modificándola en algunos aspectos? ¿Qué criterios debe adoptar y qué límites debe ponerse? De la narración por imágenes de la creación 'en seis días'<sup>51</sup>, resulta evidente que Dios estableció una jerarquía de valores entre las varias creaturas. Tal jerarquía emerge, por otra parte, también de la consideración racional de la trascendente riqueza y dignidad de la persona humana

El hombre, creado a imagen y semejanza de Dios, es puesto al centro y como culminación de lo creado, no solo porque todo cuanto existe está destinado para él, sino también porque la mujer y el hombre tienen la tarea de colaborar con el Creador en conducir la creación hacia su perfección final. 'Sed fecundos y multiplicaos, llenad la tierra, sometedla'(Gen. 1,28): ese es el mandato con el que Dios confía al hombre el 'dominio', en Su Nombre, de lo creado. Así se expresa, al respecto, Juan Pablo II en la encíclica *Laborem exercens*: 'El hombre es imagen de Dios, entre otras cosas, por el mandato recibido de su Creador de someter, de dominar la tierra. En la realización de este mandato, el hombre, cada ser humano, refleja la acción misma del Creador del Universo'<sup>52</sup>

Es este, por lo tanto, el sentido más profundo de la acción del hombre en relación con el universo creado: no ciertamente el de 'adueñarse' arbitrariamente de las otras creaturas, reduciéndola a una especie de esclavitud que envilece y destruye, con el fin de satisfacer sus caprichos, sino más bien el de orientar, a través de su obra responsable, la vida de la creación hacia el auténtico e integral bien del hombre (de todo el hombre y de cada hombre)

Algunos documentos del Concilio Vaticano II quisieron reafirmar esta verdad; así, por ejemplo, se expresa la 'Lumen Gentium': 'Con su competencia en las disciplinas profanas, y con su actividad elevada interiormente por la gracia de Cristo, los laicos contribuyen eficazmente para que el trabajo, la técnica y la cultura utilicen los bienes creados en beneficio de todos los hombres, en conformidad al ordenamiento del Creador y a la iluminación de su Verbo; que tales bienes fuesen distribuidos más equitativamente entre todos, y que contribuyan a su modo al progreso universal, en humana y cristiana libertad'<sup>53</sup>; también el Decreto Conciliar sobre el apostolado de los laicos retoma esta idea cuando afirma que 'la bondad natural (de las realidades que constituyen el orden temporal) recibe una especial dignidad de su relación con la persona humana al servicio de la cual fueron creadas'<sup>54</sup>

Aspectos científicos y consideraciones éticas En síntesis, se reafirma el derecho/deber del hombre, según el mandato de su Creador y nunca en contra del orden natural por Él establecido, de actuar en la creación y sobre la creación, también sirviéndose de las otras creaturas, para alcanzar el fin último de toda la creación: la gloria de Dios y la plena y definitiva realización de su Reino, a través de la promoción del hombre. Todavía suenan en toda su verdad las palabras de San Ireneo: 'El hombre viviente es la gloria de Dios y la vida del hombre es la visión de Dios'<sup>55</sup>

## **El uso de los animales para el bien del hombre**

8. Para una reflexión teológica que pueda contribuir a elaborar un juicio ético sobre la práctica de los xenotrasplantes, nos interesa considerar cuál fue la intención del Creador al dar la existencia a los animales. Ellos, en cuanto creaturas, tienen su propio valor que el hombre de seguro tiene el deber de reconocer y respetar. Sin embargo, Dios los ha puesto, junto a las otras creaturas no humanas, al servicio del hombre, para que pueda, incluso a través de ellos, alcanzar su desarrollo integral

Se ha de notar que este rol de 'servicio' dado al hombre se manifiesta con diferente modalidad, en relación con el progreso cultural de la humanidad. Limitándonos al progreso científico y tecnológico en campo biomédico, el servicio de los animales al hombre encuentra su aplicación del todo nueva en la práctica del xenotrasplante que, por lo demás, en línea de principio, no está en contraste con el orden de la creación. Al contrario, esta representa para el hombre una ulterior ocasión de responsabilidad creativa en hacer un razonable uso del poder que Dios le ha dado. Por lo demás, incluso limitándose a un análisis a nivel puramente racional, sin recurrir al razonamiento teológico, se puede llegar a conclusiones convergentes en el plano práctico

Una simple mirada a la larga historia del hombre sobre la tierra es suficiente para hacer emerger la evidencia de un dato irrefutable: es el hombre que, desde siempre, gobierna la realidad terrena, administrando a los otros seres, vivientes o no, según determinadas finalidades. Es en la relación con el hombre que se revela la medida axiológica (valor moral) de toda la realidad existente, en un diseño universal armónico y ordenado que indica todo el peso del sentido de lo real

En particular, el hombre se ha servido siempre de los animales para sus necesidades primarias (alimentación, trabajo, vestuario, etc.) en una especie de 'cooperación' natural que ha marcado las varias etapas del progreso y del desarrollo de la civilización

Ahora bien, tal posición de 'excelencia' testimonia y, junto a ello, manifiesta la superioridad ontológica del hombre sobre los otros seres terrenos; esta se fundamenta en la naturaleza misma de la persona humana, cuyas dimensiones de racionalidad y espiritualidad ponen al hombre al centro del universo, para que utilice los recursos presentes (entre ellos los animales), de manera sabia y responsable, en la búsqueda de la auténtica promoción de cada ser

Con el propósito de profundizar cuanto hemos dicho, dos problemas de naturaleza ética deben ser afrontados. Por un lado la cuestión del uso de los animales para mejorar la supervivencia o la salud del hombre, lo que tiene como obvio presupuesto un modo particular de concebir la relación animal-hombre<sup>56</sup>. Por otro, la cuestión de la aceptabilidad de superar la barrera entre la especie animal y la especie hombre

En relación con el primer problema, en la actualidad, entre las diversas corrientes de pensamiento, emergen dos visiones contrapuestas y extremas<sup>57</sup>. Hay quien sostiene que los animales y el hombre tienen una dignidad equivalente, y quien sostiene que los animales están del todo a merced del arbitrio del hombre. En el primer caso, el uso de los animales es considerado un verdadero y propio especismo o tiranía del hombre sobre los animales, a menos que se admita también la posibilidad inversa. En la segunda perspectiva, en cambio, el

hombre podría utilizar libremente a los animales, en base de sus propios deseos y sin particulares limitaciones éticas

9. Desde nuestro punto de vista, ayudados desde la perspectiva bíblica según la cual, como se ha recordado, el hombre fue creado a 'imagen y semejanza de Dios' (Gen. 1,26- 27), reafirmamos que la persona humana goza de una dignidad única y superior; pero que debe responder al Creador también del modo de cómo trata a los animales. En consecuencia, el sacrificio de los animales puede ser justificado, pero solo si se lo requiere para alcanzar un bien relevante para el hombre: y este es el caso de la utilización de los animales para la extracción de órganos y tejidos para trasplante, aun cuando ello implicase la necesidad de experimentación y/o modificación genética en ellos

Sin embargo, aún en esta perspectiva, es una exigencia ética que, al usar animales, el hombre tenga presente algunas observaciones tales como: evitarles a los animales sufrimientos no necesarios, respetar los criterios de verdadera necesidad y razonabilidad, evitar la modificación genética no controlable que pueda alterar de modo significativo la biodiversidad y el equilibrio de las especies en el mundo animal<sup>58</sup>

Desde el punto de vista teológico-moral, no aparece, por el contrario, sustancialmente relevante la cuestión de la utilización de las diferentes especies animales (por ejemplo, primates no humanos, o no primates), siempre que quede abierta la evaluación de las diversas sensibilidades en animales de especies diferentes y sobre el equilibrio, tanto entre las diversas especies como al interior de la misma especie

También hay que precisar que, para la teología católica no existen consideraciones de orden religioso-ritual en lo referente al trasplante en el hombre de órganos o tejidos de cualquier animal<sup>59</sup>. En relación con el segundo problema, es decir la aceptabilidad del uso de órganos de proveniencia animal, podemos afirmar que, una vez establecido que la identidad personal no es alterada por el xenotrasplante y después de haber verificado, además, que todas las exigencias éticas generales de la trasplantología son respetadas, la cuestión se reduce al solo aspecto cultural y psicológico, y por lo tanto, la eventual desconfianza inicial podrá ser superada, tal vez recurriendo a los adecuados apoyos que se requieran

## **Xenotrasplante e identidad del receptor**

10. Además, y quizás antes, que consideraciones de naturaleza teológica, una valoración ética sobre la práctica de los xenotrasplantes debe medirse con elementos de naturaleza antropológica, sobre todo con aquella parte de la antropología filosófica que dice relación con la identidad de la persona. En efecto, cualquier valoración acerca de los xenotrasplantes está llamado a responder, en último análisis a la pregunta; ¿el implante de un órgano extraño al cuerpo originario del hombre modifica la identidad <sup>60</sup> y la riqueza de significados que ella conlleva? Y si la respuesta es afirmativa, ¿hasta qué punto son aceptables los niveles de modificación alcanzados? Ciertamente el concepto de 'identidad personal' se presenta rico de valencia y de matices de significados, siendo diversos los aportes filosóficos y científicos que concurren en su elaboración<sup>61</sup>. Más sintéticamente y basados en los fines de este documento, podemos indicar la identidad personal como la singularidad e irreductibilidad del hombre en relación con su ser persona (nivel ontológico) y a su sentirse persona; esto se expresa en la

dimensión histórica de la persona y, en particular, en su estructura comunicativa, siempre mediada por la corporeidad

Se debe afirmar, entonces, que la identidad personal constituye un bien de la persona, una cualidad intrínseca a su mismo ser y, por tanto, un valor moral sobre el que se fundamenta el derecho/deber de promover y defender la integridad de la identidad personal de cada uno

Podemos, entonces, concluir que, en general, el implante de órganos extraños al cuerpo del hombre encuentra un límite ético en el grado de modificabilidad que él eventualmente comporta para la identidad de la persona que lo recibe

11. Tal modificación, como ya se ha dicho, interesa a la dimensión histórica de la persona, y por lo tanto a su estructura comunicativa, mediada por la corporeidad

A la luz de una adecuada valorización del cuerpo y de la lectura simbólica que de ello ofrece la antropología contemporánea, se observa que no todos los órganos del cuerpo humano son en igual grado expresión de la irrepetible identidad de la persona: hay algunos que hacen referencia a su función específica; otros, sin embargo, unen a la función una fuerte y personal carga simbólica, que depende inevitablemente de la subjetividad del individuo; otros órganos, además, como el encéfalo y las gónadas poseen una relación inseparable, en razón de su propia función, con la identidad personal del sujeto, independientemente de su valencia simbólica. Por lo tanto, se deberá concluir que, mientras estos últimos no podrán ser jamás trasplantados de modo lícito, por las inevitables consecuencias objetivas que produciría en el receptor o en sus descendientes<sup>62</sup>, los órganos considerados como meramente funcionales y aquellos con mayor valencia personalizante deberán ser evaluados, caso por caso, justamente en función de la carga simbólica que asumen en la persona<sup>63</sup>

12. El problema relativo a la tutela de la identidad personal del paciente receptor constituye un punto cardinal no solamente para la antropología filosófica, sino también para la teología moral, como lo demuestran algunos pronunciamientos oficiales del Magisterio en temas de xenotrasplantes, que se refieren a ella como a uno de los criterios fundamentales de la licitud del xenotrasplante. Primero Pío XII (Discurso a la Asociación Italiana de Donantes de córnea y a los Clínicos Oculistas y Médicos Forenses, 14 de mayo de 1956), y luego Juan Pablo II (Discurso al 18º Congreso Internacional de la Sociedad de trasplantes, 29 de agosto de 2000, n7»), han afirmado claramente la licitud, en línea de principio, de tal procedimiento terapéutico, a condición de que 'el órgano trasplantado no incida en la integridad de la identidad psicológica o genética de la persona que lo recibe' y 'que exista la posibilidad biológica probada de efectuar con éxito tal trasplante, sin exponer al receptor a riesgos excesivos'

Observamos aquí que, junto a la tutela de la identidad personal, en estos pronunciamientos magisteriales se indica un segundo criterio de licitud de los xenotrasplantes: se trata del argumento del riesgo sanitario, del que más adelante nos ocuparemos más detalladamente

Respecto de lo demás, desde el punto de vista de la teología moral, valen para los xenotrasplantes las condiciones éticas requeridas para cualquier otro tipo de trasplante<sup>64</sup>

## **Problemáticas bioéticas**

Una consideración bioética más amplia sugiere la necesidad de profundizaciones y precisiones posteriores. La practicabilidad de los xenotrasplantes, a la luz del actual 'estado de la cuestión' resumidos en la primera parte de este documento, deberá ser evaluado éticamente teniendo en cuenta una serie de múltiples factores, algunos de los cuales deducidos de las normas morales generales válidas para todos los trasplantes, otros más específicamente ligados a este tipo de trasplantes<sup>65</sup>

### **Riesgo sanitario**

13. Nos hemos referido recientemente al hecho de que una de las cuestiones éticas fundamentales a examinar, para juzgar la licitud o no de los xenotrasplantes, está representado de la evaluación del riesgo sanitario involucrado en tales procedimientos; riesgo sanitario que se compone de diversos factores, no siempre fáciles de prever y de cuantificar

Antes de continuar, por lo tanto, parece útil volver a algunas notas generales sobre la ética del riesgo

El riesgo, entendido como evento futuro indeseado o dañino cuya efectiva realización no es segura, pero es posible<sup>66</sup>, es definido a través de dos características: el grado de probabilidad y la entidad del daño. La probabilidad de que se verifique un cierto evento dañino en circunstancias particulares puede ser expresada como un porcentaje del riesgo o frecuencia estadística. Además, a veces, la mayor o menor presencia de algunos factores ocasionales de riesgo puede variar la probabilidad de que se verifique un cierto evento. La entidad del daño, en cambio, se mide sobre los efectos que el evento produce. Naturalmente, un riesgo muy probable será bien tolerado si la entidad del daño a él asociado es muy pequeño; al contrario, un riesgo que prevea una elevada entidad del daño posible, aun cuando se presente como improbable, conlleva muchas más preocupaciones y requiere mayores cautelas

También es importante distinguir un evento probable (aún en diversos grados) de un evento solamente hipotético, el cual se presenta teóricamente no imposible, pero tan improbable que no exige de nosotros una modificación de nuestros comportamientos o elecciones en función de su ocurrencia

Los dos criterios, el de probabilidad y el de la entidad del daño concurren a configurar la aceptabilidad del riesgo, en base a la ponderación de la relación riesgo/beneficio (risk/ benefit ratio). Solamente cuando el riesgo es realmente cuantificable, será posible aplicar los criterios de evaluación de su aceptabilidad

Por último, hay que distinguir de la aceptabilidad aquello que podemos llamar aceptación del riesgo, es decir la reacción de los individuos y del público en general en relación con la existencia de un determinado riesgo. Esta es una respuesta que tiene una notable componente subjetiva, no siempre reflexionada del todo, y que está influida por factores como la cultura,

la información disponible y su comprensión, los modos de comunicar dicha información, la sensibilidad común<sup>67</sup>

En ausencia de datos que permitan una cuantificación confiable de tal riesgo, hay que moverse con gran cautela, sin que ello deba traducirse necesariamente en un 'bloqueo' total de toda experimentación; de hecho, para pasar del no saber al saber; de la ignorancia al conocimiento, será necesario explorar alguna novedad, que verosímilmente, sobre todo en las fases de experimentación iniciales, no estará exenta de algún riesgo (al menos potencial)

En esta situación, por lo tanto, se requiere desde el punto de vista ético, avanzar a 'pequeños pasos' en la adquisición de los nuevos conocimientos, involucrando en la experimentación el menor número posible de sujetos, con un monitoreo atento y continuo, prontos a replantear en cada momento el diseño experimental asumido, sobre la base de los nuevos datos que surjan

Otro factor a considerar es la distinción entre la cuantificación del riesgo (risk assessment) y su manejo (risk management). Para una correcta evaluación ética, todos estos elementos han de ser cuidadosamente examinados

14. Todo lo dicho hasta el momento sobre la ética del riesgo ahora debe ser aplicado a los xenotrasplantes

En primer lugar, observamos que hay elementos relacionados con los xenotrasplantes, como la probabilidad de rechazo o el aumento de la probabilidad de infección a causa de las terapias inmunosupresoras a las que el receptor debe someterse, para las cuales actualmente existen elementos de conocimiento, aún si, para ellos, se requieren fases de estudio ulteriores. Estos datos, que ya están en posesión de la comunidad científica, junto a las nuevas adquisiciones que se están acumulando, pueden permitir establecer el umbral de riesgo a no superar para que una intervención de trasplante sea considerada moralmente aceptable

Más compleja e incierta resulta la evaluación de los riesgos vinculados a un aspecto peculiar de los xenotrasplantes de animal a hombre: la posible transmisión al receptor de infecciones (zoonosis) a través del xenotrasplante, por obra de agentes patógenos conocidos o no, no dañinos para el animal, pero con posibilidades perniciosas para el hombre, que podría escapar a un control previo, con la consecuente posibilidad de difundir la eventual infección a quienes viven en estrecho contacto (close-contacts) con el trasplantado y, más aún, a toda la población

Dado que, hasta el momento, las experiencias clínicas (de animales al hombre) de xenotrasplante ya realizados son numéricamente exiguas y ciertamente insuficientes para poder elaborar estadísticas fundadas sobre la real probabilidad de que surjan y se difundan tales infecciones, cada decisión en relación con el desarrollo clínico de esta nueva terapia, puede basarse solamente sobre hipótesis; se impone, por lo tanto, la exigencia ética de proceder con la máxima cautela

Cuando se llegue a la aplicación clínica del xenotrasplante, entonces será necesario seleccionar con cuidado los candidatos, en base a criterios claros y preestablecidos<sup>68</sup>; realizar 156 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia un monitoreo profundo y constante del paciente trasplantado, con la posibilidad, en caso de que fuese indicado, incluso de poner al sujeto en cuarentena, frente a una

difusión epidémica de infecciones. Algún tipo de monitoreo debiera ser previsto incluso para quienes viven en estrecho contacto con el paciente trasplantado

Además, durante la fase experimental, tal paciente debiera aceptar el abstenerse de procrear, debido al no descartable riesgo de recombinación genética que, en caso de que se verificase, podría alcanzar incluso sus células germinales. Sería también necesario abstenerse de relaciones sexuales para evitar posibles transmisiones virales a través de esta vía

Un rol importante, en la aplicación clínica del xenotrasplante, se atribuirá también a la ciencia psicológica, la cual deberá dar primero su parecer, caso a caso, sobre las probables repercusiones que el sujeto receptor podría padecer en su psiquis (ej., modificación del propio 'esquema del cuerpo'), acerca de la integración de un órgano a él extraño<sup>69</sup>, y más aún cuando este es de proveniencia animal<sup>70</sup>. En una eventual fase post-trasplante, la psicología deberá también dar su aporte clínico para sostener al paciente trasplantado en este proceso de integración

## **Transgénesis**

15. La utilización de órganos de animales sometidos a ingeniería genética para el xenotrasplante hace necesarias algunas reflexiones acerca de la transgénesis y sus implicaciones éticas

Por animal transgénico se entiende el animal modificado mediante la introducción en su patrimonio genético de nuevos genes. De otro lado se usa el término 'knock out' para indicar aquellos animales en los cuales un gen (es) endógeno deja de expresarse. En ambos casos, los animales así tratados experimentan características particulares que serán transmitidas a su descendencia. Como habíamos notado anteriormente, la posibilidad de operar tales modificaciones genéticas, aunque se haga usando genes de origen humano, pero obrando de modo respetuoso hacia los animales y hacia la biodiversidad, es moralmente aceptable en vistas a beneficios significativos para el mismo hombre. Por lo tanto, reconociendo que la transgénesis no compromete la identidad genética global del animal mutado y de su especie, y reafirmando la responsabilidad del hombre hacia la creación, así como para el logro de objetivos de salud a través de ciertas intervenciones de manipulación genética, indicamos algunas condiciones éticas elementales que se deben respetar:

1. Garantizar la atención en cuanto al bienestar de los animales genéticamente modificados, de tal forma de evaluar el efecto de la expresión del transgen, las eventuales modificaciones de los aspectos anatómicos, fisiológicos y comportamentales, limitando los niveles de stress y de dolor, de sufrimiento y de angustia;
2. Considerar los efectos en la descendencia y las eventuales repercusiones respecto del ambiente;
3. Es oportuno que estos animales sean mantenidos bajo estricto control y no dejados en el ambiente;
4. Es necesario minimizar lo más posible el número de animales utilizados en la experimentación;

5. La extracción de órganos y/o tejidos debe realizarse en una única intervención quirúrgica;
6. Todo protocolo de experimentación sobre animales debe ser sometido a evaluaciones de parte de un comité de ética competente

### **Consentimiento informado**

16. En la discusión ética acerca de los xenotrasplantes merece gran atención el tema del consentimiento informado<sup>71</sup>

Dado que los órganos a trasplantar provienen de animales, esto involucrará al receptor y, secundariamente, a sus parientes. Al primero se le deberá entregar toda la información acerca de su patología y su diagnóstico, sobre la intervención del xenotrasplante y la consiguiente terapia, sobre la probabilidad de éxito y sobre los riesgos del rechazo; particular atención se deberá tener al informar al paciente sobre los riesgos reales e hipotéticos de zoonosis, a la luz de los datos actuales, así como sobre las precauciones a adoptar en caso de infección (en particular la eventual exigencia de cuarentena que comporta la separación física de las demás personas, mientras subsista el riesgo de contagio). Debido a la necesidad de un constante monitoreo de la evolución posttrasplante, el paciente deberá también ser informado acerca de la necesidad de someterse a controles médicos durante el resto de su vida

Además, no deberá faltar una adecuada información sobre las eventuales terapias alternativas al xenotrasplante

Tal consentimiento informado de parte del paciente se ha de entender personal. De la fase experimental, por lo tanto, se han de excluir a los menores y a quienes no están en condiciones de dar un consentimiento válido

Sin embargo, si un paciente incapaz de expresar un consentimiento válido se encontrase en peligro de muerte inminente y no precedentemente previsible, se podrá solicitar el consentimiento a su representante legal, por ejemplo, en la hipótesis de que se efectúa un xenotrasplante salva-vida, como 'solución-puente', es decir transitoria, en un paciente en coma, siempre que la prestación médica a emprender ofrezca una esperanza razonable de beneficio para el mismo paciente

También los parientes tendrán que ser informados sobre aquello que podría implicar el trasplante en relación con sus contactos con el paciente y sus potenciales riesgos de contagio en caso de que surjan dichas infecciones; sin embargo, a ellos no se les podrá solicitar un consentimiento en sentido estricto, siendo el paciente el responsable último de sus elecciones respecto de su salud

### **Distribución de los recursos sanitarios**

17. Seguramente el xenotrasplante representa una forma de terapia posible que implica el uso de altísimos recursos sanitarios y económicos<sup>72</sup>. Por este motivo, algunos han expresado dudas respecto de su carácter ético, considerando la excesiva incertidumbre respecto de su éxito y los riesgos que comporta en relación con el gran empleo de recursos <sup>158</sup> Juan de Dios

Vial Correa - Elio Sgreccia que serían sustraídos ya sea a otras intervenciones terapéuticas, o a otras líneas de investigación

Frente a estas dudas, es oportuno recordar que en este caso, tomando en consideración el debido balance costo/beneficio, el ingente empleo de recursos sanitarios es justificado debido a la urgente necesidad de intentar salvar la vida de tantos pacientes, que de otra forma no tendrían ninguna chance de sobrevivir

Hay que agregar que, mientras el xenotrasplante en el hombre esté en fase experimental, este no deberá ser evaluado según los criterios de la terapia en sentido estricto, sino que según los criterios de la experimentación y, por lo tanto, teniendo presente también los futuros beneficios colectivos previsibles; al respecto, es justo reconocer que la investigación en xenotrasplantes realizada hasta el momento ha permitido mejorar los conocimientos médicos acerca de los alotrasplantes

### **Patentes y xenotrasplante**

18. Hasta el momento, la investigación en materia de xenotrasplantes ha sido llevada adelante prevalentemente por la industria farmacéutica privada que ha utilizado ingentes recursos económicos, financiando incluso instituciones públicas, con el fin de alcanzar mejores resultados terapéuticos; es por lo tanto justificado que ellos esperen un retorno en términos económicos de las inversiones realizadas. Una de las posibles vías para obtener tal fin es justamente a través de la obtención de las patentes

Desde el punto de vista formal no hay ningún obstáculo técnico-jurídico que impida patentar órganos animales tratados con ingeniería genética destinados a trasplantes<sup>73</sup>. Sin embargo, hay que subrayar que las normativas previstas al respecto por la Comunidad Europea, al momento de su elaboración, no podían considerar la utilización de tales órganos para el trasplante de animal a hombre, dado que tal procedimiento terapéutico nunca se había realizado en la práctica clínica

Por lo tanto, considerando los extraordinarios esfuerzos financieros hasta ahora realizados, subrayamos la oportunidad de reconsiderar, o mejor, especificar la normativa vigente

Estamos en conocimiento del amplio debate acerca de la cuestión de fondo si es éticamente aceptable la misma posibilidad de patentar seres vivos (aunque genéticamente modificados) o de sus partes, sobre todo en el caso que contengan elementos genéticos derivados del hombre (como es el caso de los órganos animales tratados con ingeniería genética para el xenotrasplante al hombre), como también la diferencia para reconocer entre un 'descubrimiento' (no patentable) y una 'invención' (patentable). Aún expresando una orientación en el sentido de que el animal transgénico en cuanto tal, y más aún si es utilizado para fines de trasplante en el hombre, sea considerado 'no patentable', pensamos, sin embargo, que no es competencia de este documento afrontar directamente una cuestión tan compleja

Aquí nos limitamos a subrayar que, cualquiera que fuese la respuesta a este asunto de fondo, de todas formas se requerirá, al menos, garantizar el respeto del derecho fundamental de cada persona a tener un acceso igualitario a los cuidados médicos que necesitase, sin discriminación o impedimentos debidos a los costos excesivos; esto vale sobre todo para los beneficios terapéuticos. Tal objetivo, en la hipótesis de patentes que involucren el xenotrasplante —que sin duda hay que

considerar en una perspectiva terapéutica- puede ser alcanzado mediante la aplicación de oportunos instrumentos jurídicos (por ejemplo, con la introducción de licencias obligatorias), que permitan la 'producción' a precios accesibles<sup>74</sup> y controlados preferentemente por un Organismo supranacional que tenga este encargo

### **Indicaciones operativas**

19. Considerando lo dicho hasta ahora, se puede indicar una línea operativa con el fin de orientar la investigación y del desarrollo del xenotrasplante aplicado al hombre

Pensando en un xenotrasplante de órgano sólido, hay que insistir en la experimentación preclínica (de animal a animal), por el periodo de tiempo que los científicos estimen necesario para obtener resultados positivos 'reproducibles', considerados suficientes para poder pasar a la experimentación en humanos

Cuando llegue el momento, será entonces éticamente correcto proponer un xenotrasplante, respetando las reglas del consentimiento informado, en primer lugar solamente a grupos restringidos de pacientes, que no estén en condiciones –en aquel momento– de un alotrasplante (ya sea por razones de lista de espera o por contraindicaciones individuales), y siempre que no se disponga de una alternativa terapéutica mejor

Además, será moralmente necesario asegurar un atento y planificado monitoreo de los sujetos trasplantados, que incluso podrá durar toda la vida, vigilando cada signo de posible infección de agentes patógenos conocidos o no

Será necesario, además, que cada experimentación clínica sea realizada en centros de alta especialización, con probada experiencia en los modelos preclínicos cerdo/primate, específicamente autorizados y controlados por las autoridades sanitarias competentes

Los resultados así obtenidos, si son inequívocamente positivos, constituirían la base para crecer en la práctica de los xenotrasplantes como terapia quirúrgica definitiva

20. Los problemas vinculados al xenotrasplante tienen repercusiones sociales muy amplias. Por tanto, es necesario desde el punto de vista ético, adquirir una correcta información acerca de los temas que más interesan al público sobre los potenciales beneficios y riesgos. Esta información tendrá que ser entregada al mayor número de personas posibles

Además, con debates públicos a pequeña y gran escala, la sociedad en su conjunto, a través de sus representantes, deberá individualizar las condiciones que hagan aceptables invertir en recursos y esperanzas en esta nueva posibilidad terapéutica, a la luz de las incertidumbres científicas aún presentes y de la urgente necesidad de aumentar la disponibilidad de órganos para trasplantes

Un serio empeño ético por parte de los científicos implica no descuidar la búsqueda de vías terapéuticas alternativas al xenotrasplante, como parecen prometer tantos descubrimientos recientes en el campo de la genética, así como, en una perspectiva más larga, el uso terapéutico de células troncales adultas

21. Deseamos sinceramente que, en lo que concierne el ámbito específico de las políticas sanitarias y de la legislación en materia de xenotrasplantes, las reflexiones ofrecidas 160 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia en este documento constituyan un punto de referencia útil para todos aquellos que, a nivel internacional, nacional, regional y local, tienen la responsabilidad de conducir la vida social. Varios países<sup>75</sup> han elaborado guías para regular este tema tan complejo, ofreciendo indicaciones operativas del todo válidas

Por nuestra parte, creemos que este documento no debe inmiscuirse en cuestiones políticas y legislativas. Nos limitamos, por lo tanto, a subrayar la importancia y la oportunidad que se logre lo antes posible, a través de una coordinación real a todo nivel, una convergencia sustancial de la normativa internacional en la materia; esta, por una parte, debe establecer las reglas de procedimientos de la investigación científica, garantizando la validez y la seguridad, por otra parte, debe velar por la salud de los ciudadanos involucrados y sus potenciales riesgos (especialmente infecciosos) vinculados a los xenotrasplantes; además, debe ofrecer los criterios para organizar las campañas que sean necesarias para informar a toda la población

Concluimos este documento con el sincero deseo de que el esfuerzo de investigación realizado por aquellos que han colaborado –científicos, juristas, teólogos y bioeticistas– pueda contribuir de modo concreto al desarrollo de la discusión acerca del importante tema de los xenotrasplantes, además de que sea una expresión de la solícita atención de la Iglesia Católica respecto de los problemas vinculados con la enfermedad y el sufrimiento humano

## Notas

1 Cfr. Evans, R.; Orians, C.; Ascher N., The potential supply of organ donors; an assessment of the efficacy of organ procurement efforts in the United States. *JAMA* 1992; 267:239-46

2 Cfr. Reemtsma, K.; Mccracken, B.H.; Schlegel, J.U., et al. Renal heterotransplantation in man, *Ann Surg*, 1964, 160:384

3 Cfr. Bailey, L. L.; Nehlsen-Canarella, S.L.; Concepción, W., et al. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate, *JAMA*, 1985, 254:3321

4 Cfr. Starzl, T.E.; Fung, J.J.; Tzakis A.G., et al. Baboon to human liver transplantation, *Lancet*, 1993, 341:65

5 Cfr. Marino, I.R.; Doyle, H.R.; Nour, B.; Starzl, T. E. Baboon liver xenotransplantation In: Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DJG, eds. *Xeno-transplantation. The Transplantation of Organs and Tissues Between Species*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag 1997: 793-811

6 Cfr. Michaels, MG.; Jenkins, FJ; St George, K.; Nalesnik, MA.; Starzl, TE.; Rinaldo CR Jr., Detection of infectious baboon cytomegalovirus after baboon-to-human liver xenotransplantation. *J Virol*. 2001; 75:2825-8

7 Cfr. Taniguchi, S.; Cooper D.K.C. Clinical xenotransplantation – A brief review of the world experience. In: Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DJG, eds. *Xenotransplantation. The*

Transplantation of Organs and Tissues Between Species, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag 1997: 776-792

8 Cfr. Allan, J.F. Xenotransplantation at a crossroad: prevention versus progress. *Nature Med* 1996, 2:18-21; Hammer, C., Linke, R.; Wagner, F.; Diefenbeck M., Organs from animals for man, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1998, 116:5-21

9 Cfr. Hammer, C.; Linke, R.; Wagner, F., Diefenbeck M., Organs from animals for man, *Int Arch. Allergy Immunol.*, 1998, 116:5-21; Cooper D.K.C, Ye Y., Rolf J.L.L., et al., The Pig as Potential Organ Donor for Man. In: Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG, eds. *Xenotransplantation The Transplantation of Organs and Tissues Between Species*. 1st ed. Berlin: Springer- Verlag 1991: 481-500

10 Cfr. Loss, M.; Vangerow, B.; Schmidtko, J.; et al., Acute vascular rejection is associated with systemic complement activation in a pig-to-primate kidney xenograft model, *Xenotransplantation* 2000, 7:186-96; Cozzi E., Bhatti F., Schmoeckel M. et al., Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, *Transplantation* 2000, 70:15-21; Vial C.M., Ostlie D.J., Bhatti FN. et al., Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon, *J Heart Lung Transplant* 2000, 19:224-9; Bhatti F.N., Schmoeckel M., Zaidi A et al., Three-month survival of HDAF transgenic pig hearts transplanted into primates, *Transplant Proc.* 1999, 31: 958; Diamond L.E., Quinn C.M., Martin M.J., et al., A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation, *Transplantation* 2001; 7: 132; Lin S.S., Weidner B.C., Byrne G.W., et al., The role of antibodies in acute vascular rejection of pig-to-primate cardiac transplants. *J Clin Invest* 1998; 101:1745-1756

11 Cfr. Starzl, T.E.; Rao, A.S.; Murase, N.; et al., Will xenotransplantation ever be feasible?, *J Am Coll Surg* 1998, 186(4):383-7

12 Cfr. Auchincloss H.Jr., Sachs D.H., Xenogeneic transplantation, *Annu.Rev.Immunol.* 1998, 16:433-70

13 La expresión animal donante tiene en este texto un significado exclusivamente técnico y traduce, de la manera más directa y sintética posible el inglés source animal; fuera de tal contexto, de hecho, el adjetivo 'donante', que implica en sí mismo el concepto de libertad y de capacidad de consenso, resultaría impropio porque hace referencia a un animal, que obviamente no posee dichas características

14 Cfr. Platt, J.L.; Fischel, R.J.; Matas, A.J.; et al., Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model, *Transplantation* 1991, 52:214-220; Dalmaso A.P., Vercellotti G.M., Fischel R.J., et al., Mechanisms of complement activation in the hyperacute rejection of porcine organs transplanted into primate recipients, *Am J Pathol* 1992, 140:1157-66

15 Cfr. Good, A.H.; Cooper, D.K.C.; Malcom, A.J. et al., Identification of carbohydrate structures which bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in man, *Transplant Proc* 1992, 24:559-60; Sandrin M.S., Vaughan H.A., Dabkowski P.L., et al., Anti-pig IgM antibodies in human serum react predominantly with Gal(α1-3)Gal epitopes, *PNAS* 1993, 90:11391-5

16 Cfr. Leventhal, J.R.; John R., Fryer J.P., et al., Removal of baboon and human antiporcine IgG and IgM natural antibodies by immunoadsorption: Results of in vitro and in vivo studies, *Transplantation* 1995, 59:294-300; Cooper D.K.C., Lexer G., Rose A.G., et al., Effects of cyclosporine and antibody adsorption on pig cardiac xenograft survival in the baboon, *J. Heart. Transplant.* 1988, 7:238-46; Latinne D., Soares M., Havaux X., et al., Depletion of IgM xenoreactive natural antibodies by injection of anti-mu monoclonal antibodies, *Immunol Rev* 1994, 141:95-125; Rydberg L., Hallberg E., Bjorck S., et al., Studies on the removal of anti-pig xenoantibodies in the human by plasmapheresis/ immunoadsorption, *Xenotransplantation* 1995, 2:253-63

17 Cfr. Gewurz, H.; Clark, D.S.; Finstad, J., et al., Role of the complement system in graft rejections in experimental animals and man, *Ann N Y Acad Sci* 1966, 129:673-713; Pruitt S.K., Kirk D.A., Bollinger R.R., et al., The effect of soluble complement receptor type1 on hyperacute rejection of porcine xenografts, *Transplantation* 1994, 57:363-70; Kobayashi T., Neethling F.A., Koren E., et al., In vitro and in vivo investigation of anticomplement agents FUT-175 and K76COOH, in the prevention of hyperacute rejection following discordant 162 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia xenotransplantation in a nonhuman primate model, *Trans Proc* 1996, 28:604; Kroshus T.J., Rollins S.A., Dalmasso A.P., et al., Complement inhibition with an anti-C5 monoclonal antibody prevents acute cardiac tissue injury in an ex vivo model of pig-to-human xenotransplantation, *Transplantation* 1995, 60:1194-202

18 Cfr. Bach, F.H.; Turman, M.A.; Vercellotti, G.M., et al., Accommodation: a working paradigm for progressing toward clinical discordant xenografting, *Transplant Proc.* 1991;23: 205-7; Dalmasso A.P., Vercellotti G.M., Platt J.L., Bach F.H., Inhibition of complement mediated endothelial cell cytotoxicity by decay accelerating factor. Potential for prevention of xenograft hyperacute rejection, *Transplantation* 1991; 52:530-3

19 Cfr. Diamond, L.E.; Quinn, C.M.; Martin M.J., et al., A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation, *Transplantation* 2001; 7: 132; Cozzi E., White D.J.G., The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans, *Nature Medicine* 1995, 1:964-6; Fodor W.L., Williams B.L., Matis L.A., et al., Expression of a functional human complement inhibitor in a transgenic pig as a model for the prevention of xenogeneic hyperacute organ rejection, *Proc Natl Acad Sci* 1994, 91:11153-7; McCurry K.R., Kooyman D.L., Alvarado C.G., et al., Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from tumoral injury, *Nature Med* 1995, 1:423-7; Cowan P.J., Aminian A., Barlow H., et al., Renal xenografts from triple-transgenic pigs are not hyperacutely rejected but cause coagulopathy in non-immunosuppressed baboons, *Transplantation* 2000, 69:2504-15; Lavitrano M, Forni M, Varzi V, et al., Sperm-mediated gene transfer: production of pigs transgenic for a human regulator of complement activation, *Transplant Proc* 1997;29:3508-9

20 Cfr. Sandrin, M.S.; Fodor, W.L.; Mouhtouris, E., et al., Enzymatic remodeling of the carbohydrate surface of a xenogenic cell substantially reduces human antibody binding and complement-mediated cytolysis, *Nature Medicine* 1995, 1:1261-7

21 Cfr. Soares, M.P.; Lin, Y.; Sato, K., et al., Pathogenesis of and potential therapies for delayed xenograft rejection, *Opin Organ Transplant* 1999 4:80-8

22 Cfr. Hancock, W.W. Delayed xenograft rejection, *World J. Surg.* 1997, 21:917-23; Platt J.L., Lin S.S. and McGregor C.G.A., Acute vascular rejection, *Xenotransplantation* 1998, 5:169-175

23 Cfr. Cozzi, E.; Bhatti, F.; Schmoeckel, M. et al., Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, *Transplantation* 2000, 70:15-21; Vial C.M., Ostlie D.J., Bhatti FN. et al., Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon, *J Heart Lung Transplant* 2000, 19:224-9

24 Cfr. Bach, F.H., *Xenotransplantation: problems and prospects*, *Annu.Rev.Med.*1998, 49:301-10

25 Cfr. Yamada, A.; Auchincloss, H.Jr., Cell-mediated xenograft rejection, *Current Opinion in Organ Transplantation* 1999, 4: 90-94

26 Cfr. Auchincloss, H.Jr., Sachs, D.H., Xenogeneic transplantation, *Annu. Rev. Immunol.* 1998, 16:433-70

27 Cfr. Bach, F.H.; Ferran, C.; Soares, M., et al., Modification of vascular responses in xenotransplantation: inflammation and apoptosis, *Nat. Med* 1997. 3:944-8

28 Cfr. Soares, M.P.; Lin Y.; Sato, K., et al., Pathogenesis of and potential therapies for delayed xenograft rejection, *Opin Organ Transplant* 1999 4:80-8; Hasan R.I.R., van den Bogarde J., Forty J., et al., Prolonged Survival of Hamster to Rat Heart xenografts with Cyclophosphamide Therapy, *Transplant Proceedings* 1992, 24:517-518

29 Cfr. Hasan, R. I. R.; van den Bogarde, J.; Forty J., et al., Prolonged Survival of Hamster to Rat Heart xenografts with Cyclophosphamide Therapy, *Transplant Proceedings* 1992, 24:517-518

30 Cfr. Soares, M.P.; Lin Y.; Sato, K., et al., Accommodation, *Immunol Today* 1999, 20:434-7 Aspectos científicos y consideraciones éticas 31 Cfr. Soares, M.P.; Lin, Y.; Sato, K., et al., Accommodation, *Immunol Today* 1999, 20:434-7; Lin, Y.; Soares, M.P.; Sato K., et al., Accommodated xenografts survive in the presence of antidonor antibodies and complement that precipitate rejection of naive xenografts, *J Immunol.* 1999 Sep 1;163(5):2850-7

32 Cfr. Alexandre, G.P.J.; Latinne, D.; Gianello, P., et al., Preformed cytotoxic antibodies and ABO-incompatible grafts, *Clin Transpl* 1991; 5: 583-587

33 Cfr. Cozzi, E.; Bhatti, F.; Schmoeckel, M. et al., Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, *Transplantation* 2000, 70:15-21; Vial C.M., Ostlie D.J., Bhatti FN. et al., Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon, *J Heart Lung Transplant* 2000, 19:224-9

34 Cfr. McCurry, K.R.; Kooyman, D.L.; Alvarado, C.G., et al., Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from tumoral injury, *Nature Med* 1995, 1:423- 7; Cozzi E., Yannoutsos N., Langford G.A. et al., Effect of transgenic expression of human decayaccelerating factor on the inhibition of hyperacute rejection of pig organs. In: Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DJG, eds. *Xeno-transplantation. The Transplantation of Organs and Tissues Between Species.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag 1997: 665-682

35 Cfr. Cozzi, E.; Bhatti, F.; Schmoeckel, M. et al., Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, *Transplantation* 2000, 70:15-21;

Bhatti F.N., Schmoeckel M., Zaidi A et al., Three-month survival of HDAF transgenic pig hearts transplanted into primates, *Transplant Proc.* 1999, 31: 958; McCurry K.R., Kooyman D.L., Alvarado C.G., et al., Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from tumoral injury, *Nature Med* 1995, 1:423-7

36 Cfr. Bhatti, F.N.; Schmoeckel, M.; Zaidi, A. et al., Three-month survival of HDAF transgenic pig hearts transplanted into primates, *Transplant Proc.* 1999, 31: 958

37 Cfr. Vial, C.M.; Ostlie, D.J.; Bhatti, FN. et al., Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon, *J Heart Lung Transplant* 2000, 19:224-9

38 Cfr. Cozzi, E.; Bhatti, F.; Schmoeckel, M. et al., Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, *Transplantation* 2000, 70:15-21

39 Cfr. Onions, D.; Cooper, D.K.; Alexander, T.J., et al., An approach to the control of disease transmission in pig-to-human xenotransplantation, *Xenotransplantation* 2000; 7:143-155

40 Cfr. Iverson, W.O.; Talbot, T., Definition of a production Specification for xenotransplantation, *Ann NY Acad Sc* 1998, 862:121-124

41 Cfr. Boeke, J.D.; Stoye, J.P., Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements, Chapter 8 In: *Retroviruses.* (J. M. Coffin, S. H. Hughes, and H. E. Varmus eds.) Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 1997; 343-435

42 Cfr. Patience, C.; Takeuchi, Y.; Weiss, RA, 1997, Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Med* 3:282-286

43 Cfr. Paradis, K.; Langford, G.; Zhifeng, L.; Heneine, Sandstrom P.; Switzer, W.; Chapman, L.; Lockey, C.; Onions, D., The XEN111 Study group, et al, 1999, Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 285:1236-41

44 Cfr. Polejaeva, I.A.; Chen, S.H.; Vaught, T.D., et al., Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells, *Nature.* 2000, 407:86-90; Onishi A., Iwamoto M., Akita T., et al., Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei, *Science.* 2000, 289:1188-90

45 Cfr. Harvey, D.M.; Caskey, C.T., Inducible control of gene expression: prospects for gene therapy, *Curr Opin Chem Biol* 1998, 2:512-8

46 Cfr. Groth, C.G.; Korsgren, O.; Tibell, A., et al., Transplantation of Porcine fetal pancreas to diabetic patients, *Lancet*, 1994, 344:1402-1404

164 Juan de Dios Vial Correa - Elio Sgreccia 47 Cfr. Brevig, T.; Holgersson, J.; Widner, H., Xenotransplantation for CNS repair: immunological barriers and strategies to overcome them, *Trends Neurosci* 2000; 23: 337-44

48 Cfr. Mc Laughlin, B.E.; Tosone, C.M.; Custer, L.M.; Mullon, C., Overview of extracorporeal liver support system and clinical results, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, 875: 310-325; Calise F., Mancini A., Amoroso P. et al., Functional evaluation of the AMC-BAL to be employed in a multicenter clinical trial for acute liver failure, *Transpl. Proceed.*, 2001, 33: 647-649

49 Cfr. Cooper, D.K.C.; Keogh, A.M.; Brink, J., et al., Report of the xenotransplantation advisory committee of the international society for heart and lung transplantation. The present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary disease J. Heart Lung Transpl. 2000, 19:1125-1165

50 Cfr. Cozzi, E.; Bhatti, F.; Schmoeckel, M. et al., Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, Transplantation 2000, 70:15-21; Vial C.M., Ostlie D.J., Bhatti FN. et al., Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon, J Heart Lung Transplant 2000, 19:224-9; Bhatti F.N., Schmoeckel M., Zaidi A et al., Three-month survival of HDAF transgenic pig hearts transplanted into primates, Transplant Proc. 1999, 31: 958

51 Se refiere al esquema narrativo, de corte teológico-litúrgico, adoptado en Gen. 1,1-31; para una mejor comprensión del cuadro antropológico bíblico, desde el punto de vista protológico, hay que tener presente también el segundo relato de la creación en Gen. 2, 1-25

52 Giovanni, Paolo II, Carta. Enc. Laborem exercens, n. 4

53 Conc. Vat. II, Constitución Dogmática Lumen Gentium, n. 36

54 Conc. Vat. II, Decreto Apostolicam actuositatem, n.7

55 S. Ireneo di Lione, Trattato contro le eresie, Lib. 4, 20, 7

56 Vedi, Bondolfi A., I rapporti tra uomo e animale nelle tradizioni giudaico-cristiane e la sfida degli xenotrapianti, in Larco di Giano, 1999; 21: 49-62; DAgostino F., I diritti degli animali, in Bioetica nella prospettiva della filosofia del diritto, 1997, Giappichelli Ed., Torino, pág. 239-265

57 Vedi, Singer P., Animal Liberation, 2nd edit., 1995, Pimlico, London; Regan T., The case for Animal Rights, 1983, London, Routledge & Kegan Paul; Christian Medical Fellowship, Animal experimentation, 1997, (<http://www.cmf.org.uk>, 10/7/2001)

58 Ver las reflexiones sobre la responsabilidad humana respecto de la vida animal en Schockenhoff E., Etica della vita. Un compendio teológico, Brescia: Queriniana 1997: 407-451

59 El precepto veterotestamentario que consideraba impuros algunos animales (cfr. Lv. 11,3- 8.26-29) se ha de considerar abolido por Cristo (cfr. Mc. 7,14-23; At. 10,14-15; Rom. 14,14)

60 Hay que observar que los 'indicadores de identidad', en la persona humana, son múltiples (objetivos: nombre, sexo, edad, etc. –culturales: lengua, religión, ideología, etc. –de grupo – social – profesional)

61 Cfr. Grinberg, L. e R., Identità e cambiamento, Roma: Armando, 1992; Jervis G., La conquista dell'identità: essere se stessi, essere diversi, Milano: Feltrinelli, 1997

62 Es bueno precisar que, mientras el encéfalo está en relación con la identidad personal del sujeto en cuanto órgano que representa la 'sede principal de la conciencia psicológica', el 'depósito' de su memoria existencial, las gónadas lo son en cuanto órganos encargados de la gametogénesis (producción de gametos); estos representan, por decirlo así, el 'transmisor' mediante la procreación, de la identidad personal (patrimonio genético) del sujeto a su descendencia. Por este motivo,

mientras un hipotético trasplante de encéfalo no podría en ningún caso ser considerado lícito, un eventual trasplante de gónadas tampoco lo sería si tuviese como fin la función gametogenética. Por el contrario, un trasplante de gónadas que fuese concebido exclusivamente con una finalidad hormonogenética (es decir para la obtención de una función hormonal suficiente), una vez asegurada la integridad de 165 La perspectiva de los xenotrasplantes

Aspectos científicos y consideraciones éticas la identidad personal del sujeto receptor, y asegurada la falta de vinculación con la procreación, no presentaría particular reserva moral. A este respecto, ver Faggioni M.P., *Il trapianto di gonadi. Storia e attualità*, *Med Mor* 1998, 48: 15-46

63 Ver Cuer, P., *Quelques considérations éthiques, notamment sur l'identité lors de xenotransplantations*, *Path Biol (Paris)* 2000, 48 : 426-428

64 Cfr. También Juan Pablo II, *Discurso a los participantes al XVIII Congreso Internacional sobre los trasplantes de órganos*, 20/6/1991; *Catecismo de la Iglesia católica* (1994) n. 2296; JUAN PABLO II, *Carta. Enc. Evangelium Vitae* (1995) n. 86; Pontificio Consejo para la pastoral de los agentes sanitarios, *Carta de los Agentes Sanitarios* (1995), nn. 83-91

65 Para tener una visión del debate actual, ver: Caplan A.L., *Is Xenografting Morally Wrong*, *Transplantation Proceedings*, 1992, 24:722-727; Hanson M.J., *The Seductive Sirens of Medical Progress. The case of Xenotransplantation*, *Hastings Center Report* 1995, 25: 5-6; Nuffield Council of Bioethics, *Animal-to-Human Transplants: the Ethics of Xenotransplantation*, London: Nuffield Council of Bioethics, 1996; Mc Carthy Ch.R., *A New Look at Animal-to-Human Organ Transplantation*, *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 1996, 6: 183-188; U.S. Institute of Medicine Committee on Xenograft Transplantation, *Xenotransplantation: Science, Ethics, and Public Policy*, Washington: National Academy Press, 1996 ; Bach F.H., Fishman J.A., Daniels N., et al., *Uncertainty in Xenotransplantation: Individual Benefit versus Collective Risk*, *Nature Medicine*, 1998, 4: 141-144; Hughes J., *Xenografting: Ethical Issues*, *Journal of Medical Ethics*, 1998, 24: 18-24; Vanderpool H.Y., *Critical Ethical Issues in Clinical Trials with Xenotransplants*, *The Lancet*, 1998, 351: 1347- 1350; Clark M.A., *This Little Piggy Went to Market: The Xenotransplantation and Xenozoonose Debate*, *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 1999, 27: 137-152; Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (France), *Avis sur l'éthique et la xénotransplantation*, n.61, 11 juin 1999; Cooper D.K.C., Lanza R.P., *Xeno, the Promise of Transplanting Animal Organs into Humans*, New York: Oxford University Press 2000; U.S. Dpt. Health & Human Services, Food and Drug Administration, *Center for Biologics Evaluation and Research, Source animal, product, preclinical, and clinical issues concerning the use of Xenotransplantation products in humans: guidance for industry* (Draft, February 2001), (<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>)

66 Cfr. Schöne-Seifert, B., *Risk*, in Reich T.W. (ed.), *Encyclopedia of Bioethics*, vol. 4, New York: MacMillan 1995 (revised edition), 2316-2321

67 Una visión de conjunto de las reacciones sociales sobre los diversos aspectos del xenotrasplante: Appel J.Z., Alwayn I.P., Cooper D.K., *Xenotransplantation: The Challenge to Current Psychological Attitudes*, *Prog Transplant* 2000, 10: 217-225

68 Ver Beckmann J.P., Xenotransplantation aus ethischer Sicht. Eine Skizze, Zentralbl Chir 1999, 124: 636-640; Welin S., Starting Clinical Trials of Xenotransplantation. Reflections on the Ethics of the Early Phase, J Med Ethics 2000, 26: 231-236

69 Con este propósito, se han conducido algunas investigaciones entre la población para sondear el grado de aceptación del público en relación con un eventual xenotrasplante: Ver, por ejemplo

Mohacsi P.J., Blumer E.C., Quine S. et al., Aversion to Xenotransplantation, Nature, 1995, 378 :434 ; National Kidney Federation, Survey reveals positive feelings on animal-to-human transplants, Dialysis and Transplantation, 1995, pág. 677; Mohacsi P.J. et al., Patients attitudes to xenotransplantations, Lancet 1997, 349:1031

70 Ver Crafen J., Rodin G.M., Psychiatric Aspects of Organ Transplantation, New York: Oxford Medical Publications, 1992

71 Ver Barker J.H., Polcrack L., Respect for persons, informed consent and the assessment of infectious disease risks in xenotransplantation, Med Health Care Philos 2001, 4(1): 53-70

72 Ver Kress, J.M., Xenotransplantation: ethics and economics, Food Drug Law Journal 1998, 53 (2):353-384; Urruela Mora A., Workshop on the ethical, sociologic, economic and legal aspects of xenotransplantation, Law Hum Genome Rev 2000 Jan-Jun;(12):245-6

73 Cfr. Tratado de Cooperación acerca de las patentes (Washington, 1970), art.33; Convención de la Patente Europeo (Munich de Baviera, 1973), 54-57; ver también Marchetti P., Ubertazzi L.C., Commentario breve al diritto della concorrenza, Padova, CEDAM, 1997:1343

74 Cfr. WIPO/OMPI, Introduction to Intellectual Property: Theory and Practice, Kluwer Law International, London 1998: 145-150; Acuerdo de Marrakech instituido por la Organización Mundial del Comercio, anexo 1 C: Acuerdo sobre los aspectos de la propiedad intelectual relativos al comercio (Marrakech, 1994), art. 31

75 Citamos, a modo de ejemplo, algunos importantes organismos que han elaborado orientaciones en esta materia: the Council of Europe, the Health Council of the Netherlands, the Swedish Committee on Xenotransplantation, the Spanish Xenotransplantation Sub-committee, the Argentine National Commission on Xenotransplantation, the US Department of Health and Human Services Committee on Xenotransplantation, the United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, and the Italian Xenotransplantation Commission. In France, the ethical aspects are currently being examined by the French National Ethics Committee and applications for clinical trials will need the approval of the newly formed Agency for the Security of Health Products and of the Ministry of Health. In Germany, the German Medical Council has established a committee to prepare guidelines on xenotransplantation. En Canadá, Health Canada has the authority to regulate xenotransplantation as a new technology.