



SALA STAMPA DELLA SANTA SEDE
BOLLETTINO

HOLY SEE PRESS OFFICE BUREAU DE PRESSE DU SAINT-SIÈGE PRESSEAMT DES HEILIGEN STUHLS
OFICINA DE PRENSA DE LA SANTA SEDE SALA DE IMPRENSA DA SANTA SÉ
BIURO PRASOWE STOLICY APOSTOLSKIEJ دار الصحافة التابعة للكرسي الرسولي

N. 0527

Mercoledì 26.09.2001

DOCUMENTO DELLA PONTIFICIA ACCADEMIA PER LA VITA: "LA PROSPETTIVA DEGLI XENOTRAPIANTI - ASPETTI SCIENTIFICI E CONSIDERAZIONI ETICHE"

DOCUMENTO DELLA PONTIFICIA ACCADEMIA PER LA VITA: "LA PROSPETTIVA DEGLI XENOTRAPIANTI - ASPETTI SCIENTIFICI E CONSIDERAZIONI ETICHE"

- Introduzione
- Prima Parte – Aspetti Scientifici
 - Cenni storici
 - Stato dell'arte
 - Procedere verso la fase clinica
- Seconda Parte – Aspetti antropologici ed etici
 - Questioni preliminari
 - Problematiche bioetiche
 - Indicazioni operative

INTRODUZIONE

La chirurgia sostitutiva (trapianti) rappresenta la terapia d'elezione per diverse patologie umane. Tuttavia il fattore di limite al numero di trapianti che si possono effettuare è la carenza di organi e tessuti umani¹. Lo xenotrapianto, ovvero il trapianto di organi, tessuti o cellule di una specie animale in un'altra specie, se applicato all'uomo, offrirebbe la possibilità di una enorme riserva di organi, tessuti o cellule per i trapianti rimediando così alla carenza "cronica" di donatori umani.

Prima, però, che lo xenotrapianto possa diventare una realtà clinica, è necessario risolvere alcuni problemi pratici. Uno di essi è il rigetto, processo mediante il quale il corpo della persona che riceve il trapianto (ricevente) cerca di sbarazzarsi del trapianto stesso. Un altro problema è assicurare il corretto funzionamento del trapianto nel nuovo ospite, superando la barriera di specie. Inoltre vi è la necessità di minimizzare la possibilità di introduzione, attraverso il trapianto, di nuovi agenti infettivi nella popolazione umana.

Oltre ai problemi scientifici, lo xenotrapianto solleva poi altre questioni che richiedono considerazioni di natura teologica, antropologica, psicologica ed etica, nonché l'esame di problematiche legali e di questioni procedurali.

PRIMA PARTE – ASPETTI SCIENTIFICI
Cenni storici

1. Fino ad oggi, abbiamo un'esperienza molto limitata di trapianti xenogenici (cioè, provenienti da specie diversa da quella del ricevente) di organi o tessuti in riceventi umani. I primi tentativi, compiuti usando la terapia immunosoppressiva per i pazienti riceventi, al fine di prolungare la sopravvivenza dell'organo trapiantato, sono stati effettuati negli anni '60 e all'inizio degli anni '70. In quel periodo il risultato più eclatante fu la sopravvivenza per nove mesi di un rene di scimpanzé trapiantato in un ricevente umano da Reemtsma e collaboratori². Negli anni '80, fu trapiantato in una bambina (Baby Fae) un cuore di babbuino, che sopravvisse per breve tempo³; dopo poche settimane, infatti, sopravvenne il rigetto. Negli anni '90, due fegati di babbuino furono trapiantati in due pazienti da STARZL e collaboratori⁴. Questi due pazienti sopravvissero l'uno per settanta giorni e l'altro per ventisei giorni. In particolare il primo paziente, al quinto giorno dopo il trapianto, fu sottoposto a dieta orale e passò la maggior parte dei suoi settanta giorni di sopravvivenza in una normale corsia, uscendo anche, in un'occasione, dall'ospedale per breve tempo⁵. Tuttavia, in uno dei due casi, sembra che un patogeno di babbuino (*citomegalovirus*) sia stato trasferito al paziente, anche se egli non sviluppò alcuna malattia⁶. In entrambi i pazienti si rilevò una massa epatica adeguatamente funzionante, sufficiente a sostenere la vita. Il fegato di babbuino sintetizzava proteine di babbuino che, in qualche caso, assumevano livelli ematici caratteristici del babbuino e non dell'uomo. La possibile incompatibilità molecolare di queste proteine costituisce un potenziale problema di funzionalità nell'uomo.

Furono anche tentati trapianti di cuore (tre casi) o di fegato (un caso) di maiale; tuttavia in nessun caso il paziente sopravvisse più di ventiquattro ore⁷.

Mentre, in passato, sono stati preferiti i primati non umani come fonte di organi, attualmente la comunità scientifica, nonché i preposti Organismi di quei Paesi che si sono occupati del problema, hanno escluso l'utilizzo di tali animali come fonte di organi, sia a causa del maggior rischio di trasmissione di infezioni, sia per altre considerazioni di ordine etico e pratico⁸. Di conseguenza, molti ricercatori hanno scelto di utilizzare i maiali come fonte potenziale di organi, tessuti o cellule per lo xenotrapianto⁹. L'uso dell'ingegneria genetica ha consentito di migliorare significativamente il tempo di sopravvivenza di un organo di maiale trapiantato in un primate non umano immunosoppresso¹⁰, anche se il tempo di sopravvivenza di tali organi non è ancora paragonabile a quello di organi umani trapiantati nell'uomo. Alcune barriere allo xenotrapianto, dunque, restano¹¹.

L'ulteriore modificazione genetica degli animali donatori e/o l'uso di altri/nuovi farmaci immunosoppressori sono i due approcci attualmente considerati per prolungare ulteriormente la sopravvivenza di uno xenotrapianto¹². Da quanto detto, risulta evidente come molte ricerche nell'ambito dello xenotrapianto siano ancora necessarie e debbano essere compiute.

Stato dell'arte problema del rigetto: immunologia dello xenotrapianto d'organo

2. Quattro sono gli ostacoli immunologici da superare per realizzare con successo uno xenotrapianto da maiale a primate (umano o non umano). Primo fra tutti il ***rigetto iperacuto*** che è causato dagli anticorpi xenoreattivi preesistenti e dal complemento del ricevente che agiscono contro le cellule endoteliali dell'organo dell'animale donatore¹³. Secondo, il ***rigetto acuto vascolare***, causato dall'azione combinata degli anticorpi xenoreattivi indotti, dalle cellule *natural killer* attivate e dai monociti del ricevente. L'azione combinata di questi stimoli (anticorpi antitrapianto e cellule attivate del ricevente) attivano le cellule endoteliali dell'organo donato. L'attivazione delle cellule endoteliali causa infiammazione e trombosi (aggregazione piastrinica e attivazione della cascata coagulativa) con conseguente rigetto dell'organo. Terzo, lo xenotrapianto potrebbe anche essere soggetto al ***rigetto mediato dalle cellule T***, così come avviene nell'allotrapianto (trapianto tra individui della stessa specie). Infine, lo xenotrapianto potrebbe anche essere soggetto a ***rigetto cronico***, problema quest'ultimo anch'esso comune all'allotrapianto.

Rigetto iperacuto. Gli anticorpi xenoreattivi preesistenti e l'attivazione del sistema del complemento del ricevente sono i due fattori maggiormente responsabili del rigetto iperacuto di un organo vascolarizzato, non appena esso viene ripperfuso in seguito a xenotrapianto. Gli anticorpi xenoreattivi preesistenti si legano alle cellule endoteliali del maiale¹⁴. Questi anticorpi sono diretti prevalentemente verso un residuo di zucchero, l'antigene Gal- α (1,3)-Gal- α (1,4)-GlcNac di maiale noto come "á-gal"¹⁵. Il legame degli anticorpi fissa ed attiva il complemento; la combinazione anticorpi/complemento attivato conduce all'attivazione dell'endotelio con conseguente trombosi,

rapida ischemia e rigetto del trapianto. L'eliminazione degli anticorpi xenoreattivi preesistenti è un metodo per superare il rigetto iperacuto¹⁶. Il rigetto iperacuto è anche superato con metodi che prevedono l'inibizione del complemento¹⁷.

Tra i diversi possibili approcci, quello che si è dimostrato più efficace per ottenere l'inibizione del complemento si basa su esperimenti *in vitro* in cui una proteina umana, che inibisce l'attivazione del complemento umano, è stata introdotta nella membrana di cellule endoteliali di suino. La molecola testata per prima è stata il *Decay Accelerating Factor* umano o hDAF. La presenza di hDAF in cellule endoteliali previene la lisi di tali cellule e, presumibilmente, la loro attivazione¹⁸. Questi risultati hanno suggerito che la produzione di maiali transgenici per hDAF potrebbero costituire un approccio per il superamento del rigetto iperacuto di organi di maiale trapiantati in primati. Alcuni gruppi di ricercatori hanno prodotto maiali transgenici le cui cellule presentavano l'hDAF ed hanno dimostrato che gli organi di tali maiali generalmente non vanno incontro a rigetto iperacuto¹⁹. I risultati ottenuti utilizzando organi di maiali transgenici per hDAF hanno quindi dimostrato che il rigetto iperacuto può essere superato. Questo può essere considerato il primo maggior trionfo della terapia genica nel campo del trapianto di organi.

Un'altra possibile soluzione al rigetto iperacuto è l'eliminazione, o quantomeno la riduzione, dell'espressione, di "á-gal" negli organi dei maiali, mediante la soppressione del gene dell'enzima 1,3 galattosiltransferasi che è necessaria per l'espressione di "á-gal"²⁰. Questa modificazione genetica non è stata ancora compiuta nel maiale, sebbene la tecnologia di clonazione oggi potrebbe renderla possibile.

Rigetto Acuto Vascolare. Il rigetto acuto vascolare è dovuto agli anticorpi xenoreattivi indotti e alla possibile infiltrazione delle cellule infiammatorie del ricevente, monociti e cellule *natural killer*, che invadono lo xenotrapianto²¹. Le cellule endoteliali sono così attivate causando trombosi, compromettendo il flusso ematico e determinando quindi il rigetto²². Al momento attuale, il rigetto acuto vascolare rappresenta il principale ostacolo immunologico al pieno successo dello xenotrapianto. Nel modello animale, lo studio del rigetto acuto vascolare ha dimostrato che l'uso di terapie immunosoppressive porta ad una sopravvivenza molto più lunga degli organi xenotrapiantati in animali così trattati, rispetto ad animali non trattati²³. Un approccio alternativo per superare il rigetto acuto vascolare è quello di creare animali/organi ulteriormente ingegnerizzati geneticamente²⁴. Sono allo studio numerosi geni che potrebbero sopprimere la risposta infiammatoria, che sembra essere la principale causa di rigetto acuto vascolare.

La risposta mediata dalle cellule T. Qualora il rigetto acuto vascolare sia superato, ci si può aspettare che l'organo possa ancora andare incontro a rigetto con un meccanismo che coinvolge l'intervento delle cellule T, come avviene nell'allograpianto²⁵. Non è ancora stato stabilito se la risposta delle cellule T xenogeniche sia più difficile da superare rispetto a quella presente nell'allograpianto, che oggi è molto ben controllata. In aggiunta alla terapia immunosoppressiva, c'è inoltre la possibilità di ottenere *tolleranza* (non reattività di un ricevente verso antigeni di maiale, senza l'impiego di immunosoppressione) in trapianti maiale/primate²⁶. L'induzione della tolleranza è la grande speranza per tutti i tipi di trapianto; essa potrebbe essere ottenuta, nelle combinazioni xenogeniche, con una ulteriore ingegnerizzazione genetica dell'animale donatore.

Rigetto cronico dello xenotrapianto. Ci sono evidenze che, così come l'allograpianto, anche lo xenotrapianto può andare incontro a rigetto mesi o anni più tardi, anche quando l'organo trapiantato ha superato tutte le precedenti fasi di rigetto²⁷. Questo tipo di rigetto viene definito "cronico". La principale patologia relativa a questa forma di rigetto è costituita dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce e, quindi, dall'obliterazione dei vasi sanguigni.

Modelli sperimentali

3. Lo xenotrapianto è stato studiato e sperimentato principalmente in modelli animali di piccole dimensioni e nella combinazione maiale/primate non umano.

Piccoli animali. Il principale modello utilizzato è stato il trapianto di cuore di hamster o topo nel ratto. Per lo più, il rigetto di cuore di hamster trapiantato nel ratto è simile al rigetto di cuore di topo nel ratto. Il ratto, però, non ha sufficienti anticorpi xenoreattivi preesistenti per indurre il rigetto iperacuto di cuore di topo o di hamster. Pertanto, in questa combinazione, il rigetto dipende dalla sintesi di anticorpi antitrapianto che, insieme con il complemento

del ricevente, porta al rigetto dell'organo²⁸. Il trapianto di cuore di topo o di hamster nel ratto è perciò un buon modello per lo studio del rigetto acuto vascolare. I primi risultati ottenuti attraverso esperimenti di trapianto in modelli di piccoli animali sono i seguenti. Nel ratto, è stato dimostrato che la somministrazione di farmaci immunosoppressori può consentire la sopravvivenza a lungo termine dei cuori di hamster²⁹. In questo senso, il rigetto di un organo di hamster trapiantato in un ratto appare diverso dal rigetto acuto vascolare di un organo di maiale trapiantato in un primate non umano in cui il rigetto iperacuto è stato superato. Nel modello maiale/primate non umano, attualmente, l'immunosoppressione da sola non è sufficiente per consentirne la sopravvivenza a lungo termine. La seconda scoperta ottenuta attraverso il trapianto di cuore di hamster o di topo nei ratti è stata l'ottenimento dell' "adattamento" ("*accomodation*")³⁰. L'adattamento si riferisce alla sopravvivenza di un organo anche in presenza di anticorpi antitrapianto e di complemento. L'inibizione per breve tempo del complemento, sommata alla continua inibizione delle cellule T, determina la sopravvivenza a lungo termine in queste due combinazioni. Un'interessante scoperta riguardo l'adattamento è che le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce dei vasi dell'organo sopravvissuto esprimono geni che proteggono l'organo dal rigetto³¹. Non è ancora chiaro fino a che punto questi geni protettivi possano essere utilizzati terapeuticamente per migliorare la sopravvivenza degli organi di maiale nei primati. Alcuni casi isolati di adattamento sono anche stati descritti in trapianti allogenici umani³².

Grandi animali. Il principale modello è a tutt'oggi costituito da maiali transgenici per hDAF³³ e, in alcuni casi, per gli altri geni umani che inibiscono la cascata del complemento, in combinazione con terapia immunosoppressiva, in modo da ottenere la sopravvivenza. Gli organi di maiali normali, trapiantati in primati non umani, nella maggior parte dei casi vanno incontro a rigetto iperacuto e, pertanto, sono rigettati più rapidamente rispetto agli organi di maiali transgenici per hDAF³⁴. Anche quando il rigetto iperacuto è superato, gli organi di maiali transgenici per hDAF, trapiantati in primati non umani, subiscono un tipo di rigetto che somiglia a quello acuto vascolare, sebbene tale rigetto possa anche essere molto ritardato³⁵. È stato dimostrato che, in trapianti eterotopici, che non devono sopperire alla funzione vitale, cuori di maiali transgenici possono sopravvivere fino a 99 giorni³⁶. Quando gli organi sono trapiantati in modo da dover sopperire alla funzione vitale (trapianto ortotopico), le sopravvivenze massime ottenute sono state di un mese, nel caso di trapianto di cuore³⁷, e di settantotto giorni, nel caso di trapianto di rene³⁸, anche se la maggior parte degli organi è rigettata più rapidamente. Gli scienziati propongono due diversi approcci, che potrebbero anche essere combinati, per realizzare un prolungamento ulteriore della sopravvivenza degli organi di maiale trapiantati nei primati. Il primo consiste nello sperimentare nuovi protocolli di immunosoppressione, mentre il secondo nel produrre maiali che esprimano altri transgeni capaci d'inibire i fattori di rigetto associati al rigetto acuto vascolare.

Xenozoonosi: trasmissione di agenti infettivi da una specie all'altra

4. Sono stati identificati oltre sessanta agenti infettivi del maiale, con la potenziale capacità di causare malattie nell'uomo³⁹. È in corso un processo di produzione di linee "pulite" di animali donatori con uno stato di salute certificato⁴⁰. Le misure di controllo adottate comprendono il parto dei maiali mediante isterotomia (derivazione cesarea), il controllo accurato dell'ambiente e la sorveglianza *routinaria* dei maiali e del personale che li cura. Questi interventi sembrano aver escluso quasi tutti gli agenti infettivi noti, che destano preoccupazione. Tuttavia, non si può escludere che esista un virus sconosciuto di maiale, che non provoca alcuna patologia nell'animale stesso, ma che potrebbe essere patogeno per l'uomo.

Come in tutte le altre specie di mammiferi, i maiali contengono nel loro DNA sequenze che codificano retrovirus (PERV - *Porcine Endogenous RetroViruses* -)⁴¹. WEISS e colleghi hanno dimostrato che i PERV possono infettare *in vitro* cellule umane⁴². Non esistono soddisfacenti modelli animali per testare la patogenicità di questi agenti. Uno studio retrospettivo è stato condotto sul sangue di 160 pazienti esposti a tessuti viventi di suino per studiare la presenza di PERV. In 135 pazienti l'esposizione era stata di un'ora o poco più, negli altri per un tempo più lungo ed in un caso soltanto, per 460 giorni. Nessuno di questi pazienti ha dimostrato evidenza di infezione da PERV, sebbene cellule di maiale contenenti sequenze retrovirali furono trovate persino parecchi anni dopo l'esposizione a tessuti di maiale⁴³. Quanto si possa trarre conforto da questi risultati negativi, relativi a pazienti esposti a tessuti suini per così poco tempo, eccetto pochi casi, e comunque ad un numero di cellule di maiale molto piccolo, in confronto agli anni di esposizione di un eventuale trapianto di un organo di maiale in un uomo, è una questione di congetture. Sicuramente, l'eliminazione dai maiali dei PERV, che rappresentano una preoccupazione continua ed un limite al passaggio ai *trials* clinici, costituisce una sfida per gli anni avvenire.

Progressi delle Biotecnologie e della Genetica Molecolare

5. I maggiori progressi nel campo delle biotecnologie, che potrebbero favorire un ulteriore sviluppo dello xenotrapianto, riguardano soprattutto la produzione di suini transgenici per geni umani che inibiscono il rigetto. Due acquisizioni in particolare rivestono grande importanza. In primo luogo, i recenti studi che hanno condotto alla clonazione dei suini⁴⁴, consentendo una manipolazione genetica più semplice di quella ottenuta con i metodi sino ad oggi disponibili. Con questa procedura, almeno in linea di principio, nuovi geni potrebbero essere introdotti facilmente nel DNA genomico dei suini ed altri geni potrebbero essere inattivati in modo da renderli non più funzionali ("knock out"). Ad esempio, il gene responsabile dell'espressione dell'antigene α -gal sulle cellule endoteliali di suino potrebbe essere inattivato in modo da diminuire, presumibilmente, almeno uno degli stimoli al rigetto.

In secondo luogo, sebbene ancora a livello sperimentale, sono state approntate metodiche per regolare l'espressione dei transgeni⁴⁵. Infatti, potrebbe essere molto vantaggioso che un determinato transgene dell'organo di maiale trapiantato si esprima in un particolare momento del periodo post-trapianto, mentre potrebbe essere molto svantaggioso che lo facesse in uno stadio differente. Dunque, la possibilità di regolare l'espressione del transgene rappresenterebbe un grande aiuto allo sviluppo dello xenotrapianto.

Procedere verso la fase clinica

6. Poiché cellule e tessuti, dopo il trapianto, non sono immediatamente perfusi con il sangue del ricevente, essi non vanno incontro a rigetto iperacuto. Per questo motivo *trials* clinici di questo tipo di trapianto hanno avuto uno sviluppo ulteriore rispetto ai *trials* clinici di organi solidi. Insule pancreatiche di maiale sono state trapiantate in pazienti diabetici⁴⁶ e cellule neuronali fetali di maiale sono state iniettate in un numero significativo di pazienti (> 50) affetti da Morbo di Parkinson, da Morbo di Huntington o da *ictus*⁴⁷. *A tutt'oggi, però, è stato riportato solo un limitato beneficio clinico. Un numero significativo di pazienti con epatite acuta fulminante è stato arruolato in studi clinici multicentrici, che utilizzano epatociti di maiale in apparecchi artificiali (fegato bioartificiale), con risultati clinici iniziali promettenti*⁴⁸.

*Vi è una notevole divergenza di opinione riguardo la sopravvivenza minima richiesta per un organo di maiale trapiantato in un primate non umano, prima di poter procedere a trials clinici di trapianto di organi di maiale in riceventi umani. Secondo l'opinione di alcuni, si potrebbe dare inizio ai trials clinici nell'uomo solo dopo che sia stata ottenuta, di routine, una sopravvivenza di novanta o più giorni di un organo di maiale, trapiantato in modo da dover sopperire alla funzione vitale, in un primate non umano*⁴⁹. Attualmente, la sopravvivenza di questo tipo di xenotrapianti varia da poche settimane a circa tre mesi, e la sopravvivenza di tre mesi non è certo *routine*⁵⁰. *Chiaramente, deve essere ottenuto un miglioramento significativo dei risultati attuali prima di consentire trials clinici di xenotrapianto di organi solidi.*

Tuttavia, mentre la sopravvivenza degli organi di maiale trapiantati in primati non umani attualmente non è sufficientemente lunga da considerare possibile il trapianto definitivo di un organo di maiale nell'uomo, l'opzione di un trapianto "ponte" di un organo di maiale potrebbe essere considerata attuabile in tempi più brevi.

SECONDA PARTE – ASPETTI ANTROPOLOGICI ED ETICI

La pratica degli xenotrapianti, oltre agli aspetti scientifici e tecnici descritti nella prima parte di questo documento, coinvolge anche altri ambiti quali quello antropologico ed etico.

Sarà compito di questa seconda parte esplorarli, sia pur sinteticamente, nel loro rapporto con tale nuova procedura.

Questioni preliminari

In aggiunta ai problemi connessi ad ogni intervento di trapianto, ci sembra che tre questioni, specificamente legate agli xenotrapianti, richiedano di essere previamente affrontate: 1) l'accettabilità dell'intervento dell'uomo

sull'ordine del creato; 2) la praticabilità etica dell'utilizzazione di animali per migliorare la sopravvivenza e il benessere dell'uomo stesso; 3) l'eventuale impatto, oggettivo e soggettivo, che un organo o tessuto di origine animale può avere sull'identità del soggetto umano che lo riceve.

L'intervento dell'uomo sul creato

7. In premessa, vorremmo affrontare brevemente un interrogativo di fondo che, in genere, viene posto dalle varie tradizioni religiose, pur con accenti differenti: esso concerne la possibilità stessa per l'uomo di intervenire lecitamente sulle realtà esistenti nell'universo in genere e, più in particolare, sugli animali.

Data la valenza più specificamente teologica di tale questione, riteniamo utile offrire una breve sintesi della posizione della Chiesa cattolica sull'argomento, proprio adottando un linguaggio e una metodologia caratteristici dell'antropologia teologica.

A quale titolo l'uomo, che Dio ha creato come maschio e femmina, e cui va riconosciuta la piena dignità di persona in ogni fase della sua vita, può intervenire sul creato, magari modificandone anche alcuni aspetti? Quali criteri deve adottare e quale limiti deve porsi?

Dalla narrazione per immagini della creazione "in sei giorni"⁵¹, risulta evidente come Dio abbia stabilito una gerarchia di valore tra le varie creature. Tale gerarchia emerge, peraltro, anche dalla considerazione razionale della trascendente ricchezza e dignità della persona umana.

L'uomo, creato a *immagine e somiglianza di Dio*, è posto al centro e al culmine del creato, non solo perché tutto quanto esiste è destinato a lui, ma anche perché la donna e l'uomo hanno il compito di collaborare con il Creatore nel condurre il creato verso la sua perfezione finale. "*Siate fecondi e moltiplicatevi, riempite la terra, soggiogatela*" (Gen. 1,28) : ecco il mandato con cui Dio affida all'uomo il "dominio" del creato, in Suo nome. A tal riguardo, così si esprimeva Giovanni Paolo II nell'enciclica "Laborem exercens": "*L'uomo è immagine di Dio, tra l'altro, per il mandato ricevuto dal suo Creatore di soggiogare, di dominare la terra. Nell'adempimento di tale mandato, l'uomo, ogni essere umano, riflette l'azione stessa del Creatore dell'universo*"⁵².

È questo, dunque il senso più profondo dell'azione dell'uomo in relazione all'universo creato: non certo quello di "spadroneggiare" arbitrariamente sulle altre creature, riducendole in una sorta di schiavitù avvilita e distruttiva, allo scopo di soddisfare i suoi capricci, bensì quello di orientare, attraverso la sua opera responsabile, la vita del creato verso l'autentico ed integrale bene dell'uomo (di tutto l'uomo e di ogni uomo).

Già alcuni documenti del Conc. Vat. II avevano voluto riaffermare questa verità; così, ad esempio, si esprime la "Lumen Gentium": "*Con la loro competenza nelle discipline profane, e con la loro attività elevata interiormente dalla grazia di Cristo, i laici contribuiscano efficacemente a far sì che il lavoro, la tecnica e la cultura utilizzino i beni creati a reale vantaggio di tutti gli uomini, in conformità all'ordinamento del Creatore e alla illuminazione del suo Verbo; che tali beni vengano distribuiti più equamente fra tutti, e contribuiscano a loro modo al progresso universale, in libertà umana e cristiana*"⁵³; anche il Decreto conciliare sull'apostolato dei laici riprende quest'idea quando afferma che "*la bontà naturale (delle realtà che costituiscono l'ordine temporale) riceve una speciale dignità dal loro rapporto con la persona umana a servizio della quale sono state create*"⁵⁴.

In sintesi, dunque, va riaffermato il diritto/dovere dell'uomo, su mandato del suo Creatore e mai contro l'ordine naturale da Lui stabilito, di agire nel creato e sul creato, anche servendosi delle altre creature, per il raggiungimento del fine ultimo di tutta la creazione: la gloria di Dio e la realizzazione piena e definitiva del suo Regno, attraverso la promozione dell'uomo. Risuonano ancora in tutta la loro verità le parole di S. Ireneo di Lione: "*L'uomo vivente è gloria di Dio e vita dell'uomo è la visione di Dio*"⁵⁵.

L'uso degli animali per il bene dell'uomo

8. Per una riflessione teologica che possa contribuire ad elaborare un giudizio etico sulla pratica degli xenotraspianti, ci interessa considerare quale sia stata l'intenzione del Creatore nel dare l'esistenza agli animali. Essi, proprio in quanto creature, hanno un loro proprio valore che sicuramente l'uomo ha il dovere di riconoscere

e rispettare. Tuttavia, Dio li ha posti, insieme alle altre creature non umane, a servizio dell'uomo, perché egli possa, anche attraverso di loro, giungere al suo sviluppo integrale.

È da notare che questo ruolo di "servizio" reso all'uomo si manifesta con modalità differenti, in relazione al progresso culturale dell'umanità. Limitandoci al progresso scientifico e tecnologico in campo biomedico, il servizio dell'animale all'uomo trova una sua applicazione del tutto nuova nella pratica dello xenotrapianto che, pertanto, in linea di principio, non è in contrasto con l'ordine della creazione. Al contrario, essa rappresenta per l'uomo un'ulteriore occasione di *responsabilità creativa* nel fare un uso ragionevole del potere che Dio gli ha dato. Del resto, anche limitandosi ad un livello di analisi puramente razionale, senza voler ricorrere al ragionamento teologico, si può giungere a conclusioni convergenti sul piano pratico.

Un semplice sguardo alla lunga vicenda umana sulla Terra è sufficiente per fare emergere con tutta evidenza un dato inconfutabile: è l'uomo che, da sempre, governa le realtà terrene, gestendo gli altri esseri, viventi e non, secondo determinate finalità. È ancora nel rapporto con l'uomo che si rivela la misura assiologica (valore morale) di ogni realtà esistente, in un disegno universale armonico ed ordinato che indica tutta la pregnanza di senso del reale.

In particolare, l'uomo si è sempre servito degli animali per i suoi bisogni primari (alimentazione, lavoro, vestiario, ecc.), in una sorta di "cooperazione" naturale che ha costantemente segnato le varie tappe del progresso e dello sviluppo della civiltà.

Ora, tale posizione di "eccellenza" testimonia e, insieme, manifesta la superiorità ontologica dell'uomo sugli altri esseri terreni; essa si fonda sulla natura stessa della persona umana, le cui dimensioni di razionalità e spiritualità pongono l'uomo *al centro* dell'universo, perché ne utilizzi le risorse presenti (tra cui gli animali), in maniera sapiente e responsabile, alla ricerca dell'autentica promozione di ogni essere.

Volendo approfondire quanto andiamo dicendo, due problemi di natura etica devono essere affrontati. Da un lato la questione dell'uso degli animali per migliorare la sopravvivenza o la salute dell'uomo, che ha come ovvio presupposto un particolare modo di concepire la relazione animale-uomo⁵⁶. Dall'altro, la questione della *accettabilità* del superamento della barriera tra specie *animale* e specie *uomo*.

Riguardo al primo problema, tra le diverse correnti di pensiero attuali, emergono due visioni contrapposte ed estreme⁵⁷. C'è chi ritiene che l'animale e l'uomo abbiano una dignità equivalente, e chi invece pensa che gli animali siano del tutto in balia dell'arbitrio umano. Nel primo caso, l'uso degli animali è considerato un vero e proprio *specismo* o tirannia dell'uomo sugli animali e, dunque, neppure il fatto di essere di aiuto per la sofferenza umana potrebbe giustificare l'uso degli animali, a meno che non si ammetta anche la possibilità opposta. Nella seconda prospettiva, invece, l'uomo potrebbe utilizzare liberamente gli animali, in base ai propri desideri e senza particolari limitazioni etiche.

9. Dal nostro punto di vista, confortati dalla prospettiva biblica secondo la quale, come già ricordato, l'uomo è creato "*a immagine e somiglianza di Dio*" (Gen. 1,26-27), riaffermiamo che la persona umana gode di una dignità *unica e superiore*; ma egli deve rispondere al Creatore anche del modo in cui tratta gli animali. Di conseguenza, il sacrificio degli animali può essere giustificato, ma solo se richiesto dal raggiungimento di un bene rilevante per l'uomo: è questo il caso dell'utilizzazione di animali per il prelievo di organi o tessuti da trapiantare, anche quando ciò implicasse la necessità di sperimentazioni e/o di modificazioni genetiche su di essi.

Tuttavia, anche in questa prospettiva, è eticamente richiesto che, nell'usare gli animali, l'uomo osservi alcune condizioni quali: evitare agli animali stessi sofferenze non necessarie, rispettare i criteri di vera necessità e ragionevolezza, evitare modificazioni genetiche non controllabili che possano alterare in modo significativo la biodiversità e l'equilibrio delle specie nel mondo animale⁵⁸.

Dal punto di vista teologico-morale, non appare invece sostanzialmente rilevante la questione dell'utilizzazione di differenti specie animali (ad es. *primati non umani* o *non primati*), pur lasciando aperte le valutazioni sulla

diversità di sensibilità tra animali di specie differenti e sull'equilibrio tra le varie specie e all'interno della stessa specie.

Va anche precisato che, per la teologia cattolica non esistono preclusioni di ordine religioso-rituale nei confronti del trapianto nell'uomo di organi o tessuti di un qualsiasi animale⁵⁹. Per quanto riguarda il secondo problema, vale a dire l'*accettabilità* dell'uso di organi di provenienza animale, possiamo affermare che, una volta stabilito che l'identità personale non viene intaccata dallo xenotrapianto e dopo aver verificato, inoltre, che tutte le esigenze etiche generali della trapiantologia siano rispettate, la questione si riduce al solo aspetto culturale e psicologico, e dunque, l'eventuale diffidenza iniziale potrà essere superata, magari ricorrendo agli adeguati sostegni necessari.

Xenotrapianto e identità del ricevente

10. Oltre, e forse prima, che con considerazioni di natura teologica, una valutazione etica sulla pratica degli xenotrapianti deve misurarsi con acquisizioni di natura antropologica, soprattutto con quella parte dell'antropologia filosofica che riguarda l'*identità* della persona. Infatti, una qualsiasi valutazione etica sugli xenotrapianti è chiamata a rispondere, in ultima analisi, alla domanda: l'impianto di un organo estraneo al corpo originario dell'uomo ne modifica l'identità⁶⁰ e la ricchezza di significati che esso media? E se sì, fino a che punto sono accettabili i livelli di modificazione raggiunta?

Certamente, il concetto di "identità personale" si presenta ricco di valenze e di sfumature di significato, essendo diversi gli apporti filosofici e scientifici che concorrono ad elaborarlo⁶¹. Più sinteticamente, ed in base agli scopi di questo documento, possiamo indicare l'identità personale come la *singularità* e *irriducibilità* dell'uomo in rapporto al suo *essere* (livello ontologico) e al suo *sentirsi* (livello psicologico) persona; esse si esprimono nella dimensione storica della persona e, in particolare, nella sua struttura comunicativa, sempre mediata dalla corporeità.

Si deve affermare, allora, che l'identità personale costituisce un bene *della* persona, una qualità *intrinseca* al suo stesso essere e, dunque, un valore morale su cui fondare il diritto/dovere di promuovere e difendere l'*integrità* dell'identità personale di ciascuno.

Possiamo allora concludere che, in generale, l'impianto di un organo estraneo al corpo dell'uomo trova un limite etico nel grado di modificabilità che esso eventualmente comportasse per l'identità della persona che lo riceve.

11. Tale modificazione, come già accennato, interessa la dimensione storica della persona, e quindi la struttura comunicativa di essa, mediata dalla corporeità.

Alla luce poi di una recuperata valorizzazione del corpo e della lettura simbolica che di esso offre gran parte dell'antropologia contemporanea, va osservato che non tutti gli organi del corpo umano sono in ugual grado espressione della irripetibile identità della persona: ve ne sono alcuni che assolvono esclusivamente alla loro specifica funzione; altri, invece, uniscono alla funzione una forte e personale carica simbolica, che dipende inevitabilmente dalla soggettività dell'individuo; altri organi, poi, come l'encefalo e le gonadi, hanno una relazione inscindibile, per la loro propria funzione, con l'identità personale del soggetto, indipendentemente dalla loro valenza simbolica. Dunque, si dovrà concludere che, mentre questi ultimi non potranno mai essere lecitamente trapiantati, per le inevitabili conseguenze oggettive che produrrebbero nel ricevente o nei suoi discendenti⁶², gli organi considerati come meramente *funzionali* e quelli con maggiore valenza *personalizzante* dovranno essere valutati, caso per caso, proprio in funzione della carica simbolica che vengono ad assumere nella singola persona⁶³.

12. La problematica relativa alla tutela dell'identità personale del paziente ricevente costituisce un punto cardine non solo per l'antropologia filosofica, ma anche per la teologia morale, come dimostrano alcuni pronunciamenti ufficiali del Magistero in tema di xenotrapianti, che la indicano come uno dei criteri fondamentali di liceità dello xenotrapianto. Prima Pio XII (*Discorso all'Associazione Italiana Donatori di cornea ed ai Clinici Oculisti e Medici legali, 14 Maggio 1956*), e poi di recente anche Giovanni Paolo II (*Discorso al 18E Congresso Internazionale della Società dei trapianti, 29 Agosto 2000, n.7*), hanno chiaramente affermato la liceità, in linea di principio, di

tale procedura terapeutica, a condizione che "l'organo trapiantato non incida sull'integrità dell'identità psicologica o genetica della persona che lo riceve" e "che esista la provata possibilità biologica di effettuare con successo un tale trapianto, senza esporre ad eccessivi rischi il ricevente".

Osserviamo qui che, accanto alla tutela dell'identità personale, in questi pronunciamenti magisteriali viene indicato un secondo criterio di liceità dello xenotrapianto: si tratta dell'argomento del *rischio sanitario*, di cui ci occuperemo più diffusamente tra breve.

Per il resto, dal punto di vista della teologia morale, valgono per gli xenotrapianti le condizioni etiche richieste per ogni altro tipo di trapianto⁶⁴.

Problematiche bioetiche

Una considerazione bioetica più ampia suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti e precisazioni. La praticabilità degli xenotrapianti, alla luce dell'attuale "stato dell'arte" riassunto nella prima parte di questo documento, dovrà essere valutata eticamente tenendo conto di una molteplice serie di fattori, alcuni dei quali desunti dalle norme morali generali valide per tutti i trapianti, altri più specificamente legati a questa tipologia di trapianto⁶⁵.

Rischio sanitario

13. Abbiamo appena accennato al fatto che una delle questioni etiche fondamentali da esaminare, per giudicare sulla liceità o meno dello xenotrapianto, sia rappresentata dalla valutazione del *rischio sanitario* coinvolto in tali procedure, rischio sanitario che si compone di diversi fattori, non sempre facilmente prevedibili e quantificabili.

Prima di proseguire, pertanto, sembra utile richiamare alcune note generali sull'etica del rischio.

Il rischio, inteso come evento futuro indesiderato o dannoso il cui verificarsi non è certo, ma possibile⁶⁶, viene definito attraverso due caratteristiche: il grado di probabilità e l'entità del danno. La probabilità del verificarsi di un certo evento dannoso in particolari circostanze può essere espressa come una percentuale di rischio o frequenza statistica. Inoltre, a volte, la presenza o meno di alcuni fattori occasionali di rischio può variare la probabilità del verificarsi di un certo evento. L'entità del danno, invece, si misura sugli effetti che l'evento produce. Naturalmente, un rischio molto probabile sarà ben tollerato se l'entità del danno ad esso associata è molto piccola; al contrario, un rischio che preveda un'elevata entità di danno possibile, pur presentandosi come improbabile, desta molte più preoccupazioni e richiede maggiori cautele.

È importante anche distinguere un *evento probabile* (pur in diversi gradi) da un *evento* soltanto *ipotetico*, il quale si presenta come *teoricamente non impossibile*, ma talmente improbabile da non esigere una modificazione dei nostri comportamenti o scelte in funzione del suo accadimento.

I due criteri della probabilità e dell'entità del danno concorrono a configurare l' *accettabilità* del rischio, in base alla ponderazione del rapporto rischio/beneficio (*risk/benefit ratio*). Soltanto quando un rischio è realmente quantificabile, sarà possibile applicare i criteri di valutazione della sua *accettabilità*.

In ultimo occorre distinguere dalla accettabilità quella che possiamo invece indicare come *accettazione* del rischio, cioè la reazione del singolo o del pubblico in generale di fronte all'esistenza di un determinato rischio. Essa è una risposta che ha una notevole componente soggettiva, non sempre del tutto riflessa, ed è influenzata da fattori quali la cultura, l'informazione disponibile e la sua comprensibilità, i modi di comunicazione dell'informazione stessa, la sensibilità comune⁶⁷.

In assenza di dati che permettano una quantificazione affidabile di un tale rischio, occorre muoversi con grande cautela, senza però che questo debba tradursi necessariamente in un "blocco" totale di ogni sperimentazione; infatti, per passare dal non sapere al sapere, dall'ignoto al noto, sarà pur necessario esplorare qualche possibile novità, che verosimilmente, soprattutto nelle fasi sperimentali iniziali, non sarà scevra da qualche rischio (almeno potenziale). In questa situazione, dunque, è eticamente richiesto di avanzare "a piccoli passi"

nell'acquisizione di nuove conoscenze, coinvolgendo nella sperimentazione il minor numero possibile di soggetti, con un monitoraggio attento e continuo, pronti a rimodulare in ogni momento il disegno sperimentale intrapreso, sulla base dei nuovi dati emergenti.

Un altro fattore da considerare è la distinzione tra la *quantificabilità* del rischio (*risk assessment*) e la sua *gestibilità* (*risk management*). Per una corretta valutazione etica, tutti e due questi elementi vanno accuratamente esaminati.

14. Quanto fin qui detto in generale sull'etica del rischio deve ora essere applicato al caso degli xenotrapianti.

Per prima cosa, osserviamo che vi sono elementi riguardanti lo xenotrapianto, come la probabilità di rigetto o l'aumento di probabilità d'infezioni a causa delle terapie immunosoppressive a cui il ricevente deve sottoporsi, per i quali esistono già degli elementi di conoscenza, anche se, per essi, risulta necessaria un'ulteriore fase di studio. Questi dati già in possesso della comunità scientifica, insieme alle nuove acquisizioni che vengono accumulandosi, possono consentire di stabilire la soglia di rischio da non superare perché un intervento di trapianto sia considerato moralmente accettabile.

Più complessa ed incerta risulta invece la valutazione dei rischi legati ad un aspetto peculiare degli xenotrapianti da animale ad uomo: la possibile trasmissione al ricevente di infezioni (*zoonosi*) attraverso lo xenotrapianto, ad opera di agenti patogeni conosciuti e non, non dannosi per l'animale ma con possibilità perniciose per l'uomo, che potrebbero anche sfuggire ad un controllo previo, con la conseguente possibilità di diffusione dell'eventuale infezione a coloro che vivono a stretto contatto (*close-contacts*) col trapiantato e, più oltre, all'intera popolazione.

Dal momento che, a tutt'oggi, le esperienze cliniche (da animale ad uomo) di xenotrapianto già effettuate sono numericamente esigue e certamente insufficienti per poter elaborare una fondata statistica sulle reali probabilità d'insorgenza e di diffusione di dette infezioni, ogni decisione in merito allo sviluppo clinico di questa nuova terapia, può basarsi soltanto su ipotesi; si impone, quindi, l'esigenza etica di procedere con la massima cautela.

Quando si giungerà all'applicazione clinica dello xenotrapianto, allora sarà necessario selezionare con cura i candidati, in base a criteri chiari e prestabiliti⁶⁸; effettuare un monitoraggio approfondito e costante del paziente trapiantato, con la possibilità, qualora se ne presentasse l'indicazione, anche della messa in quarantena del soggetto, a presidio di una diffusione epidemica di infezione. Una forma di monitoraggio dovrebbe essere prevista anche per coloro che vivono a stretto contatto col paziente trapiantato.

Durante la fase sperimentale, inoltre, un tale paziente dovrebbe astenersi dal procreare, per il non escludibile rischio di ricombinazione genetica che, qualora si verificasse, potrebbe interessare anche le sue cellule germinali. Sarebbe anche necessario astenersi dai rapporti sessuali per evitare possibili trasmissioni virali attraverso questa via.

Un importante ruolo, nell'applicazione clinica dello xenotrapianto, va assegnato anche alla scienza psicologica, la quale dovrà dare prima il suo responso, nei singoli casi, sulle probabili ripercussioni che il soggetto ricevente potrebbe subire nella sua psiche (es. modificazione del proprio "schema corporeo"), circa l'integrazione di un organo a lui estraneo⁶⁹, e ancor più quando questo è di provenienza animale⁷⁰. In una eventuale fase post-trapianto, la psicologia dovrà anche dare il suo apporto clinico per sostenere il paziente trapiantato in questo processo di integrazione.

"Transgenesi"

15. L'utilizzo di organi da animali *ingegnerizzati* per lo xenotrapianto pone la necessità di alcune riflessioni sulla *transgenesi* e sulle sue implicazioni etiche.

Per animale *transgenico* si intende l'animale modificato mediante l'introduzione nel suo patrimonio genetico di nuovi geni. Diversamente, viene usato il termine "knock out" per indicare quegli animali nei quali un dato gene(i) endogeno non viene più espresso. In entrambi i casi, gli animali così trattati esprimeranno particolari

caratteristiche che saranno trasmesse alla loro progenie.

Come abbiamo precedentemente notato, la possibilità di operare tali modificazioni genetiche, utilizzando anche geni di origine umana, nel rispetto dell'animale e della biodiversità, è moralmente accettabile in vista di benefici significativi per l'uomo stesso. Pertanto, pur riconoscendo che la *transgenesi* non compromette l'identità genetica complessiva dell'animale mutato e della sua specie, e riaffermando la responsabilità dell'uomo verso il creato, così come per il perseguimento di obiettivi di salute attraverso certi interventi di manipolazione genetica, indichiamo alcune basilari condizioni etiche da rispettare:

- 1) va garantita l'attenzione al benessere degli animali geneticamente modificati, in modo da valutare l'effetto dell'espressione del *transgene*, le eventuali modificazioni degli aspetti anatomici, fisiologici e comportamentali, limitando i livelli di *stress* e di dolore, di sofferenza ed angoscia;
- 2) vanno considerati gli effetti nella progenie ed eventuali ripercussioni nei riguardi dell'ambiente;
- 3) è opportuno che tali animali siano tenuti sotto stretto controllo e non rilasciati nell'ambiente;
- 4) bisogna minimizzare il più possibile il numero degli animali utilizzati nella sperimentazione;
- 5) il prelievo di organi e/o tessuti deve avvenire in un unico intervento chirurgico;
- 6) ogni protocollo di sperimentazione sull'animale deve essere sottoposto a valutazione da parte di un comitato etico competente

Consenso informato

16. Nella discussione etica sugli xenotrapianti merita grande attenzione anche il tema del consenso informato⁷¹.

Data la provenienza animale degli organi da trapiantare, esso riguarderà soltanto il ricevente e, secondariamente, i suoi congiunti. Al primo dovrà essere fornita ogni indicazione sulla sua patologia e sulla prognosi, sull'intervento di xenotrapianto e la conseguente terapia, sulle probabilità di successo e sui rischi di rigetto; particolare cura si dovrà avere nell'informare il paziente sui rischi reali ed ipotetici di zoonosi, alla luce dei dati attuali, così come sulle cautele da adottare in caso d'infezione (in particolare l'eventuale esigenza di quarantena che comporta la separazione dai contatti fisici con gli altri, finché sussiste il rischio di contagio). Il paziente dovrà anche essere informato sulla necessità di sottoporsi a controlli medici per tutta la vita, per un necessario monitoraggio costante del decorso post-trapianto.

Inoltre non dovrà mancare un'informazione adeguata su eventuali possibili terapie alternative allo xenotrapianto.

Tale consenso informato da parte del paziente va inteso come *personale*. Dalla fase sperimentale, pertanto, vanno esclusi i minori e quanti non sono in grado di dare un valido consenso.

Tuttavia, se un paziente incapace di esprimere un valido consenso si trovasse in pericolo di morte imminente e non precedentemente prevedibile, si potrà ricorrere al consenso di un legale rappresentante (ad es., nell'ipotesi di effettuare uno xenotrapianto *salva-vita*, come "soluzione-ponte", cioè transitoria, su un paziente in coma), purché la prestazione medica da intraprendere offra una ragionevole speranza di beneficio per il paziente stesso.

Anche i congiunti dovranno essere informati su ciò che potrebbe comportare il trapianto circa i loro contatti col paziente e sui potenziali rischi di contagio in caso d'insorgenza delle suddette infezioni; tuttavia, a loro non si potrà chiedere un consenso in senso stretto, rimanendo il paziente il responsabile ultimo delle scelte sulla propria salute.

Allocazione delle risorse sanitarie

17. Sicuramente lo xenotrapianto rappresenta una forma di possibile terapia ad altissimo impiego di risorse sanitarie ed economiche⁷². Per questo motivo, alcuni hanno espresso dubbi sulla sua eticità, considerando eccessiva l'incertezza di successo e di rischi che comporta a fronte del grande impiego di risorse che sarebbero così sottratte sia ad altri interventi terapeutici, sia ad altre linee di ricerca. Di fronte a tali dubbi, è opportuno ricordare che, pur prendendo in considerazione il dovuto bilanciamento costi/benefici, l'ingente impiego di risorse sanitarie, in questo caso, è giustificata dall'urgente necessità di tentare di salvare la vita di tanti pazienti, che altrimenti non avrebbero alcuna *chance* di sopravvivenza.

Va inoltre aggiunto che, finché lo xenotrapianto sull'uomo sarà in fase sperimentale, esso non dovrà essere valutato secondo i criteri della terapia in senso stretto, ma secondo i criteri della sperimentazione e, quindi, tenendo conto anche dei futuri benefici collettivi prevedibili; a tal proposito, è giusto riconoscere che la ricerca sullo xenotrapianto fin qui svolta ha anche consentito di migliorare le conoscenze mediche sull'allotrapianto.

Brevettabilità e xenotrapianto

18. La ricerca sullo xenotrapianto è stata portata avanti sinora, in misura prevalente, da industrie farmaceutiche private che hanno impegnato ingenti risorse economiche, finanziando anche istituzioni pubbliche, al fine del raggiungimento dei migliori risultati terapeutici; è pertanto giustificato, per loro, attendersi un ritorno in termini economici degli investimenti intrapresi. Una delle possibili vie per ottenere tale scopo è proprio l'acquisizione dei brevetti.

Da un punto di vista formale non vi è nessun ostacolo tecnico-giuridico alla brevettabilità di organi animali *ingegnerizzati* destinati ai trapianti⁷³. Va però sottolineato che le normative previste al riguardo dalla Comunità Europea, al momento della loro elaborazione, non potevano prendere in considerazione l'utilizzo di tali organi per il trapianto da animale ad uomo, dal momento che tale procedura terapeutica non era ancora mai stata realizzata nella pratica clinica.

Sottolineiamo pertanto l'opportunità, nel rispetto degli straordinari impegni finanziari sinora sostenuti, di riconsiderare o, meglio, specificare la normativa vigente.

Siamo a conoscenza dell'ampio dibattito circa la questione di fondo se sia eticamente accettabile la possibilità stessa di brevettare degli esseri viventi (pur modificati geneticamente) o di loro parti, soprattutto qualora contengano elementi genetici di derivazione umana (come è il caso degli organi animali ingegnerizzati per lo xenotrapianto sull'uomo), come pure della differenza da riconoscere tra una "scoperta" (non brevettabile) e una "invenzione" (brevettabile). Pur esprimendo l'orientamento che l'animale transgenico in quanto tale, e ancor più se utilizzato a fini di trapianto nell'uomo, sia considerato "non brevettabile", riteniamo, tuttavia, che non sia compito di questo documento affrontare direttamente tale complessa questione.

Ci limitiamo, qui, a sottolineare che, qualunque sia la risposta al quesito di fondo, comunque bisognerà almeno garantire il rispetto del diritto fondamentale di ogni persona di avere equo accesso alle cure sanitarie di cui dovesse necessitare, senza discriminazioni o impedimenti dovuti agli eccessivi costi; ciò vale soprattutto per la fruizione di terapie. Tale obiettivo, nell'ipotesi di brevetti che riguardino lo xenotrapianto - che è da considerare senz'altro in una prospettiva terapeutica -, può essere raggiunto mediante l'applicazione di opportuni strumenti giuridici (es. introduzione di licenze obbligatorie), che consentano la "produzione" a prezzi accessibili⁷⁴ e controllati auspicabilmente da un Organismo sovranazionale preposto.

Indicazioni operative

19. Tenendo presente quanto fin qui esposto, si può indicare una linea operativa per orientare il cammino di ricerca e di sviluppo dello xenotrapianto applicato all'uomo.

In vista di uno xenotrapianto di organo solido, occorre senz'altro insistere con la sperimentazione pre-clinica (da animale ad animale), per il periodo di tempo che gli scienziati riterranno necessario, fino all'ottenimento di risultati positivi "riproducibili", considerati sufficienti per poter passare alla sperimentazione sull'uomo.

Quando giungerà il momento, sarà allora eticamente corretto rivolgere la proposta, nel rispetto delle regole sul consenso informato sopra indicate, dapprima soltanto a gruppi ristretti di pazienti, i quali non siano in grado di ricevere - nella data contingenza - un allotrapianto (sia per motivi di lista d'attesa che di controindicazioni individuali), e sempre che non sia disponibile per loro una migliore alternativa terapeutica.

Sarà altresì moralmente necessario assicurare un attento e pianificato monitoraggio dei soggetti trapiantati, che potrà durare anche per tutta la vita, vigilando su ogni segnale di possibili infezioni da agenti patogeni conosciuti e non.

Bisognerà inoltre che ogni sperimentazione clinica sia condotta in centri ad alta specializzazione, con una provata esperienza nei modelli pre-clinici maiale/primate, specificamente autorizzati e controllati dalle competenti autorità sanitarie.

I risultati così ottenuti, se inequivocabilmente positivi, costituirebbero la base per un allargamento della pratica dello xenotrapianto, come terapia chirurgica definitiva.

20. Le problematiche legate allo xenotrapianto hanno risvolti di portata sociale molto ampia. È eticamente necessario, perciò, che si acquisisca una corretta informazione sugli argomenti di maggior interesse per il pubblico, relativamente ai potenziali benefici e rischi. Questa informazione dovrà essere rivolta al maggior numero di persone possibile. Inoltre, con dibattiti e confronti pubblici, in piccoli e grandi gruppi, la società stessa nel suo insieme, attraverso i suoi rappresentanti, dovrà individuare le condizioni di accettabilità per investire risorse e speranze in questa nuova prospettiva terapeutica, alla luce delle incertezze scientifiche ancora presenti e della urgente necessità di aumentare la disponibilità di organi da trapiantare.

Un serio impegno etico da parte degli scienziati non dovrà trascurare anche di esplorare vie terapeutiche alternative allo xenotrapianto, come sembrano promettere tante scoperte recenti nel campo della genetica, così come, in una prospettiva più lunga, l'uso terapeutico delle cellule staminali adulte.

21. Per quanto concerne l'ambito specifico delle politiche sanitarie e della legislazione in materia di xenotrapianti, auspichiamo vivamente che le riflessioni offerte in questo documento possano costituire un utile punto di riferimento per tutti coloro che, a livello internazionale, nazionale, regionale e locale, abbiano ricevuto la responsabilità di guidare la vita sociale. Già vari Paesi⁷⁵ hanno elaborato delle linee-guida per regolamentare questo complesso settore, offrendo delle valide indicazioni operative.

Dal canto nostro, non riteniamo che questo documento debba addentrarsi in questioni procedurali politico-legislative. Ci limitiamo, pertanto, a sottolineare l'importanza e l'opportunità che si giunga al più presto, attraverso un reale coordinamento ai vari livelli, alla sostanziale convergenza della normativa internazionale in materia; essa, da una parte, deve stabilire le regole per la prosecuzione della ricerca scientifica, garantendone la validità e la sicurezza, dall'altra deve vigilare sulla salute dei cittadini coinvolti e sui potenziali rischi (soprattutto infettivi) connessi agli xenotrapianti; inoltre, essa dovrà offrire i criteri per organizzare le necessarie campagne d'informazione rivolte alla popolazione intera.

Concludiamo questo documento, col sincero auspicio che lo sforzo d'indagine profuso da coloro che vi hanno collaborato - scienziati, giuristi, teologi e bioeticisti - possa rappresentare un concreto contributo allo sviluppo della discussione sull'importante tema degli xenotrapianti, oltre che una ulteriore espressione della sollecita attenzione della Chiesa Cattolica nei confronti di problemi connessi con la malattia e la sofferenza umana.

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., Sschlegel J.U., et al. *Renal heterotransplantation in man*, Ann Surg, 1964, 160:384. ³ CFR. Bailey L.L., Nehlsen-Canarella S.L., Concepcion 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: Taniguchi S., Cooper D.K.C. 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: 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., Iefenbeck 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. *Xeno-transplantation. 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 L'espressione "animale donatore" ha in questo testo un significato esclusivamente tecnico e traduce, nella maniera più diretta e sintetica possibile, l'inglese "source animal"; fuori da tale contesto, infatti, l'aggettivo "donatore", che implica in se stesso il concetto di libertà e di capacità di consenso, risulterebbe improprio poichè riferito all'animale, che ovviamente non ha tali caratteristiche.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(a1-3)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 immunoabsorption: 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/immunoabsorption*, *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 type 1 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 xenotransplantation in a nonhuman primate model*, *Trans Proc* 1996, 28:604; Kroshus T.J., Rollins S.A., Dalmaso 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; Dalmaso 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 cytotoxicity*, 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, 20:434-7.31 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 anti-donor 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 decay-accelerating factor on the inhibition of hyperacute rejection of pig organs*. 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: 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, 344:1402-1404.47 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., Schmoedel 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., Schmoedel M., Zaidi A et al., *Three-month survival of HDAF transgenic pig hearts transplanted into primates*, Transplant Proc. 1999, 31: 958.51 Ci si riferisce allo schema narrativo, di taglio teologico-liturgico, adottato in Gen. 1, 1-31; per una più piena comprensione del quadro antropologico biblico, dal punto di vista protologico, occorre tener presente anche il secondo racconto della creazione, in Gen. 2, 1-2552 Giovanni Paolo II, Lett. Enc. *Laborem exercens*, n. 453 Conc. Vat. II, Costituzione Dogmatica *Lumen Gentium*, n. 3654 Conc. Vat. II, Decreto *Apostolicam actuositatem*, n. 755 S. Ireneo di Lione, *Trattato contro le eresie*, Lib. 4, 20, 756 Vedi Bondolfi A., *I rapporti tra uomo e animale nelle tradizioni giudaico-cristiane e la sfida degli xenotrapianti*, in L'arco di Giano, 1999; 21: 49-62; D'Agostino F., *I diritti degli animali*, in *Bioetica nella prospettiva della filosofia del diritto*, 1997, Giappichelli Ed., Torino, pp. 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 Si vedano le riflessioni sulla responsabilità umana per la vita animale di Schockenhoff E., *Etica della vita. Un compendio teologico*, Brescia: Queriniana 1997: 407-451.59 Il precetto veterotestamentario che considerava impuri alcuni animali (cfr. Lv. 11,3-8.26-29) è da considerarsi abolito da Cristo (cfr. Mc. 7,14-23; At. 10,14-15; Rom. 14,14).60 Occorre osservare che gli "indicatori di identità", nella persona umana, sono molteplici (*obiettivi*: nome, sesso, età, ecc. – *culturali*: lingua, religione, ideologia, ecc. – *di gruppo* – *sociale* – *professionale*).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 È bene precisare che, mentre l'encefalo è in relazione all'identità personale del soggetto in quanto organo che rappresenta la "sede principale della sua coscienza psicologica", il "deposito" della sua memoria esistenziale, le gonadi lo sono in quanto organi deputati alla *gametogenesi* (produzione di gameti); esse rappresentano, per così dire, il "trasmettitore", mediante la procreazione, dell'identità personale (patrimonio genetico) del soggetto alla sua discendenza. Per questo motivo, mentre un ipotetico trapianto dell'encefalo non potrebbe in nessun caso essere considerato moralmente lecito, un eventuale trapianto di gonadi non lo sarebbe se fosse finalizzato alla funzione gametogenetica. Diversamente, un trapianto di gonadi che fosse concepito esclusivamente a scopo ormonogenetico (cioè, per il ripristino di una funzione ormonale sufficiente), una volta assicurata l'integrità dell'identità personale del soggetto ricevente, e assicurata la mancanza di connessione con la procreazione, non presenterebbe particolari riserve morali. A questo proposito, vedi Faggioni M.P., *Il trapianto di gonadi. Storia e attualità*, Med Mor 1998, 48: 15-46.63 Vedi Cuet P., *Quelques considérations éthiques, notamment sur l'identité lors de xénotrasplantations*, Path Biol (Paris) 2000, 48 : 426-428.64 Cfr. anche Giovanni Paolo II, *Discorso ai partecipanti al XVIII Congresso Internazionale sui trapianti d'organi*, 20/6/1991; Catechismo della Chiesa Cattolica (1994) n. 2296; Giovanni Paolo II, *Lett. Enc. Evangelium Vitae* (1995) n. 86; Pont. Cons. Past. Operat. Sanit., *Carta degli Operatori Sanitari* (1995), nn. 83-91.65 Per prendere visione del dibattito in corso, vedi: 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 Uno sguardo d'insieme sulle reazioni sociali ai diversi aspetti dello xenotrapianto: Appel J.Z., Alwayn I.P., Cooper D.K., *Xenotransplantation: The Challenge to Current Psychological Attitudes*, Prog Transplant 2000, 10: 217-225.⁶⁸ Vedi 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 A tal proposito, sono state condotte alcune inchieste tra la popolazione, per sondare il grado di accettazione del pubblico nei riguardi di un eventuale xenotrapianto. Vedi, ad es. Mohacs 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, p. 677; Mohacs P.J. et Al., *Patients attitudes to xenotransplantations*, Lancet 1997, 349:1031.⁷⁰ Vedi Crafen J., Rodin G.M., *Psychiatric Aspects of Organ Transplantation*, New York: Oxford Medical Publications, 1992.⁷¹ Vedi 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 Vedi 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. *Trattato di Cooperazione sui Brevetti* (Washington, 1970), art.33; *Convenzione del Brevetto Europeo* (Monaco di Baviera, 1973), 54-57; vedi anche 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; Accordo di Marrakech istitutivo dell'Organizzazione Mondiale del Commercio, Annesso 1C: *Accordo sugli aspetti della proprietà intellettuale relativi al commercio* (Marrakech, 1994), art.31.⁷⁵ Citiamo, a titolo esemplificativo, alcuni importanti Organismi che hanno elaborato degli orientamenti in 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. In Canada 'Health Canada' has the authority to regulate xenotransplantation as a new technology.[01503-01.01]
