Xenotransplantation: Bald klinische Realität?

Genetisch veränderte Schweineorgane mit Rekordüberlebenszeiten in Pavianen

Jörg Seebach[a], Nicolas Müller[b]

[a] Labor für Transplantationsimmunologie, [b] Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene
Universitätsspital Zürich

Seit in den 1950er Jahren die erste Organtransplantation glückte, hat sich die Transplantation von Mensch zu Mensch zu einer einzigartigen Erfolgsgeschichte der modernen Medizin entwikkelt. Trotzdem bleibt diese häufig lebensrettende Therapie aufgrund der herrschenden Organknappheit vielen verwehrt.

Alternative Verfahren sind gefordert und werden intensiv geprüft; unter anderem die Xenotransplantation, die Verwendung von tierischen Organen als Ersatz für nicht mehr funktionierende menschliche Organe. Eine spezielle Schweinezucht würde solche Ersatzorgane praktisch uneingeschränkt zur Verfügung stellen. Ethische, immunologische, physiologische und infektiologische Hürden verunmöglichen aber zum jetzigen Zeitpunkt die klinische Applikation der Xenotransplantation.

In präklinischen Modellen dienen Primaten als Empfänger für Schweineorgane. Früher scheiterten solche Versuche vor allem an der Abstossung der tierischen Organe durch das menschliche Immunsystem. Nun lassen neue Resultate klinische Studien näherrücken.

Herze und Nieren von genetisch veränderten Schweinen wurden erfolgreich in Paviane transplantiert, wie kürzlich in zwei Arbeiten aus Boston in «Nature Medicine» berichtet wurde [1, 2]. Dabei wurde der bisherige Rekord der Überlebenszeit eines artfremden Transplantates in Pavianen gebrochen. Die Mehrheit der Transplantate zeigte histologisch keine Zeichen einer Abstossung, wies jedoch vaskuläre Veränderungen im Sinne einer Mikroangiopathie auf.

Dieser wichtige Schritt gelang mit Schweinen, bei denen ein Gen selektiv ausgeschaltet wurde, das für die hyperakute Abstossung von Schweineorganen durch höhere Primaten verantwortlich ist. Schweine ohne aktive Galaktose-alpha-1,3-Galaktosyl-Transferase können kein alphaGal, ein spezielles Zuckermolekül, auf der Oberfläche ihrer Zellen exprimieren. Da alphaGal bei Mensch und Pavian nicht vorhanden ist, kommt es natürlicherweise zur Bildung von Antikörpern gegen alphaGal. Diese Antikörper sind massenweise im Serum nachweisbar, binden sofort an Xenotransplantate, die alphaGal exprimieren, und stossen diese ab.

Die gentechnologische Herstellung von Schweinen ohne alphaGal und die Berichte vom ersten erfolgreichen präklinischen Einsatz solcher Organe in Boston sind eindrücklich und bedeuten einen wichtigen Schritt in Richtung Klinik.

Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass eine Optimierung von verschiedenen Faktoren notwendig war, um diese Erfolge zu erreichen. Die Art der Immunsuppression scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen, denn eine weitere Forschungsgruppe, die Organe von sogenannten Knock-out-Schweinen, deren Zellen frei von alphaGal-Molekülen sind, in Paviane transplantierte, konnte die guten Resultate nicht bestätigen. Die Organempfänger in dieser Studie wurden mit einem anderen immunsuppressiven Protokoll behandelt [3].

Schliesslich wurde im letzten Jahr auch über die Verwendung von porzinen Inselzellen zur Behandlung adoleszenter Diabetiker in Mexiko berichtet [4]. Diese Studie ist jedoch in Fachkreisen höchst umstritten, da internationale ethische Richtlinien umgangen wurden sowie verschiedene wissenschaftliche Aspekte Zweifel über die Stichhaltigkeit der Daten aufgeworfen haben.

Dennoch sind diese Resultate für die Forschung sehr ermutigend. Das generelle Interesse an der Xenotransplantation ist wieder erwacht, nicht zuletzt aufgrund der grossen Probleme in der Stammzellforschung. Vor einigen Jahren hatte die Besorgnis vor einer potentiellen Übertragung von Infektionserregern über die Artgrenze hinaus die Privatindustrie zum weitgehenden Rückzug aus der Xenotransplantationsforschung bewogen. Die Experten sind sich aber inzwischen einig, dass eine Infektionsgefahr, zumindest für bekannte Viren, sehr gering ist.

Hochempfindliche Nachweisverfahren und Methoden zur Vermeidung oder Elimination solcher Erreger wurden entwickelt. Allerdings bleibt, wie bei jeder neuen Technologie, ein Restrisiko. Auch unter diesen Voraussetzungen müssen allfällige klinische Versuche deshalb streng reglementiert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die totgesagte Xenotransplantation einen neuen Frühling erlebt. Auch wenn der Weg bis in die Klinik noch weit ist, sollte die Forschung auf diesem Gebiet seriös fortgeführt werden.

Vielleicht können trotz aller Probleme einmal Patienten von dieser Technologie profitieren. Zudem helfen die gewonnenen Erkenntnisse, grundsätzliche Probleme bezüglich Abstossung und artübergreifender Infektionen besser zu verstehen.

Korrespondenz:
Dr. med. Nicolas Müller
Klinik für Infektiologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
nicolas.mueller@usz.ch

Literatur

1 Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, Shimizu A, Houser SL, Sanderson TM, et al. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. Nat Med 2005;11:29–31.
2 Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, Iwanaga T, Hisashi Y, Nuhn M, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. Nat Med 2005;11:32–4.
3 Chen G, Qian H, Starzl T, Sun H, Garcia B, Wang X, et al. Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in baboons using Gal-knockout pig kidneys. Nat Med 2005;11:1295–8.
4 Valdes-Gonzalez RA, Dorantes LM, Garibay GN, Bracho-Blanchet E, Mendez AJ, Davila-Perez R, et al. Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. Eur J Endocrinol 2005;153:419–27.