

Akzente

Wissenschaftliche Reihe des interdisziplinären Instituts
Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

in Verbindung mit dem Vorstand und dem Beirat des
Instituts TTN

herausgegeben von

Dr. Roger J. Busch (Geschäftsführer des Instituts TTN)

Band 16

Tierorgane für den Menschen?

Dokumentation eines Bürgerforums
zur Xenotransplantation

herausgegeben von
Anja Haniel



Herbert Utz Verlag

ISBN 3-89675-016-X

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist
bei Der Deutschen Bibliothek erhältlich.

© Herbert Utz Verlag 2002

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben – auch bei nur auszugsweiser Verwendung – vorbehalten.

Umschlagbild:

Novartis Pharma GmbH; von Imutran entwickelte transgene Schweine

Herbert Utz Verlag GmbH
Tel. 089-277791-00 · Fax 089-277791-01
utz@utzverlag.de · www.utzverlag.de

Inhaltsverzeichnis

Anja Haniel:		
Vorwort		7

Miodrag Stojkovic und Eckhard Wolf:		
Xenotransplantation und Tierzucht		10
Genetische Modifikation von Schweinen für die Xenotransplantation		10
DNA Mikroinjektion		11
Kerntransfer		12
Strategien zur Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion		13
Die Eliminierung oder Reduktion der α Gal Xenoantigene der natürlichen Antikörper durch Expression kompetitiver Enzyme		13
Überexpression von menschlichen komplementinhibitorischen Proteinen		14
Gefahren der Nutzung von Schweinen für die Xenotransplantation		14
Zusammenfassung		14
Danksagung		15
Literatur		15

Stefan Winter:		
Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer		17

Jürgen Simon:		
Rechtliche Regulierung der Xenotransplantation		25
Einleitung		25
1 Arzneimittelgesetz		25
1.1 Anwendbarkeit		25
1.2 Verbot bedenklicher Arzneimittel, § 5		27
1.3 Zulassung, Haftung		28
1.4 Ermächtigung zum Schutz der Gesundheit		28
1.5 Herstellungserlaubnis		29
1.6 Anzeigepflicht		30
1.7 Klinische Prüfung		31
2 Gentechnikgesetz		34
3 Tierschutzgesetz		35
3.1 Tierversuche		35
3.2 Organentnahme		36

4	Transplantationsgesetz	37
5	Frischzellenverordnung	37
6	Ärztliches Ständerecht	37
7	Ergebnis und Regelungsbedarf	38
8	Literaturverzeichnis	42

	Eve-Marie Engels	
	Xenotransplantation aus ethischer Perspektive	43
1	Themenfelder der ethischen Aspekte der Xenotransplantation	43
2	Ethisch-methodische Vorüberlegungen und Ausgangsfragen	50
3	Ethische Aspekte der Xenotransplantation, die den Menschen betreffen	53
3.1	Zur Frage der biologisch-technischen Realisierbarkeit der Xenotransplantation	53
3.1.1	Xenotransplantation kompletter Organe	53
3.1.2	Zelluläre Xenotransplantation	58
3.2	Das Infektionsrisiko bei der Xenotransplantation	60
3.2.1	Was bedeutet „Risiko“?	61
3.2.2	Das Urteil der Experten	62
3.2.3	Die Ergebnisse der Novartis-Studie als Grund für Entwarnung?	65
3.2.4	Vorschläge zum Risikomanagement in der Diskussion	70
4.	Tierethische Aspekte der Xenotransplantation	72
4.1	Die spezielle tierethische Problematik der Xenotransplantation	72
4.2	Der Status von nichtmenschlichen Primaten und Schweinen als ‚source animals‘ und in der Forschung – einige Argumente im Überblick	76
4.3	Kritische Diskussion der Argumente	78
4.4	Konsense in der Tierethik-Debatte und ihre Anwendung auf die Xenotransplantation	81
4.5	Der entscheidende Konflikt	82
4.6	Zusammenfassung	83
	Literaturverzeichnis	85

	Anja Haniel:	
	Alternativen der Xenotransplantation – ein kurzer Überblick	89

	Stellungnahmen der SchülerInnen	92
--	--	-----------

	Anja Haniel:	
	Einstellung der Schüler vor und nach dem Forum – ein Fragebogen	98

	Autoren	101
--	----------------	------------

Vorwort

Anja Haniel

Kaum eine Therapieform hat seit ihrer Verfügbarkeit so immense Fortschritte erzielt wie die Organtransplantation. Die Zahl an Transplantationen ist beständig angestiegen und die Erfolgsquote konnte unter anderem durch neue Medikamente zur Verhinderung der Organabstoßung wesentlich verbessert werden. Im allgemeinen haben die Patienten nach der Transplantation eine deutlich höhere Lebensqualität als vorher. Vielfach ist die Organtransplantation die einzige lebensrettende Behandlungsmöglichkeit überhaupt. Auch aus Sicht der Krankenkassen ist eine Transplantation oft die beste Therapieform, da beispielsweise eine jahrelange Dialyse bei Nierenpatienten auf die Dauer erheblich teurer ist als Transplantation und Nachsorge.

Doch gerade dieser Erfolg ist es, der zum größten Problem der Organtransplantation wird. Während der Bedarf an Organen ständig ansteigt, hat die Spendebereitschaft in der Bevölkerung eher nachgelassen. Aus diesem Grund werden die Wartelisten mit Patienten, die dringend ein Organ benötigen, immer länger. Allein in Deutschland fehlen jährlich etwa 1000 Nieren, 500 Herzen und 500 Lebern. Auf der Warteliste für Nierentransplantationen standen 1999 fast 12.000 Patienten. Das Problem existiert auch in anderen Ländern, ist aber in Deutschland besonders gravierend. Welche Gründe für die niedrige Spendebereitschaft ausschlaggebend sind, kann hier nicht erörtert werden, sicher spielt aber die lange kontroverse Debatte um das Transplantationsgesetz und den Hirntod als Todeszeitpunkt eine wichtige Rolle. Das seit 1997 geltende deutsche Transplantationsgesetz hat unter anderem die Absicht, zu einer Steigerung der Spendebereitschaft beizutragen, indem es für eine erhöhte Transparenz der Abläufe sorgt. In dem kurzen Zeitraum seiner Geltung kann ein solcher Effekt bislang jedoch nicht festgestellt werden.

Für die Knappheit an menschlichen Spenderorganen sind aber auch noch andere Faktoren als die niedrige Spendebereitschaft verantwortlich. So haben etwa die stärkere Sicherheit von Kraftfahrzeugen (Airbag, Seitenaufprallschutz etc.) und immer bessere intensivmedizinische Maßnahmen dazu geführt, dass die Anzahl an hirntoten Patienten, die als Organspender in Betracht kämen, generell zurückgegangen ist. Auch

gelten etwa Krebserkrankungen, HIV-Infektionen oder Drogenabhängigkeit Hirntoter als Ausschlusskriterien für die Organspende.

Obwohl das Transplantationsgesetz auch die Lebendspende von Organen zwischen sich nahestehenden Personen erlaubt und zumindest die Lebendspende von Nieren seitdem stark zugenommen hat, bleibt der Mangel an Organen groß. Die durchschnittliche Wartezeit bis zu einer Nierentransplantation beträgt fünf Jahre; täglich sterben in Deutschland drei Patienten, denen ein neues Organ aller Wahrscheinlichkeit nach das Leben gerettet hätte.

Die Knappheit an Spenderorganen führt zu der Situation, dass die Frage der Verteilungsgerechtigkeit zu einem zentralen Aspekt der ethischen Auseinandersetzung mit der Organtransplantation geworden ist. Die Organvergabe erfolgt derzeit nach Kriterien wie Gewebeerträglichkeit, Wartezeit, Dringlichkeit, Erfolgsaussicht u.a.. Problematisch hieran ist, dass sich nach diesen Kriterien nicht in jeder Situation eine eindeutige Entscheidung ergibt. So können die Erfolgsaussichten bei einem jungen Patienten am größten sein, während ein älterer dringender das Organ benötigt, da der Krankheitsverlauf bei ihm bereits weiter fortgeschritten ist. Angesichts dieser Situation erfolgt die Organvergabe nach einem System, bei dem jeder Patient für alle Kriterien Punkte erhält. Aus der Anzahl der erhaltenen Punkte errechnet sich dann, welcher Patient bei der Vergabe eines Organs den Vorrang erhält. Völlige Objektivität ist auch damit nicht zu erreichen. Selbst wenn diese gegeben wäre, bliebe die unbefriedigende Tatsache bestehen, dass Patienten, denen möglicherweise mit einem Organ hätte geholfen werden können, versterben.

Als einziger Ausweg aus dieser Dilemmasituation ist die Erhöhung der Anzahl verfügbarer Organe anzusehen. Da es als nahezu unwahrscheinlich gilt, die Spendebereitschaft der Bevölkerung in genügendem Ausmaß zu verbessern, werden in den letzten Jahren vermehrt alternative Wege gesucht, um den Organmangel zu bekämpfen. Zu nennen sind hier die *Herstellung künstlicher Organe*, die *Xenotransplantation* sowie der Versuch, aus *embryonalen Stammzellen* Organe und Gewebe zu züchten.

Die Xenotransplantation, also die Übertragung von Tierorganen auf den Menschen, wird intensiv erforscht, seit es mit Hilfe der Gentechnik, gelingen könnte, die so genannte hyperakute Abstoßung zu unterbinden. Normalerweise sorgt diese durch das menschliche Komplementsystem eingeleitete Abstoßungsreaktion dafür, dass auf den Menschen transplantierte Organe binnen Minuten zerstört werden. Mit Hilfe der gentechnischen Veränderung insbesondere von Schweinen könnte es

möglich sein, diese Reaktion zu unterbinden, so dass Organe transgener Schweine als Alternative für menschliche Spenderorgane in Frage kommen könnten.

Doch sind mit der Xenotransplantation zahlreiche medizinische und ethische Fragen verbunden. Diese gilt es zu klären, ehe eine Anwendung von Xenotransplantaten am Menschen in Betracht kommt. Um einen Beitrag zur gesellschaftlichen Diskussion der Xenotransplantation zu leisten, veranstalteten das Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Dr. Anja Haniel, Marius Strecker) und die Evangelische Akademie Tutzing (Forum für Junge Erwachsene, Stephan Schleissing) ein Bürgerforum zum Thema. Die vom Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft im Rahmen seines Programms „Public Understanding of Sciences and Humanities - PUSH“ geförderte Veranstaltung fand vom 23. bis 25. November 2000 in der Evangelischen Akademie statt. Es nahmen der Ausrichtung der PUSH-Initiative entsprechend etwa 50 Schüler der gymnasialen Oberstufe sowie Studenten teil. Diese sollten sich anhand von durch ExpertInnen vermittelten Informationen eine eigene Meinung zur Xenotransplantation bilden und in Gruppenarbeit eine diesbezügliche Stellungnahme erarbeiten. Diese wurde in einer abschließenden Pressekonferenz der Öffentlichkeit vorgestellt.

Der vorliegende Band umfasst die überarbeiteten Hauptreferate der Veranstaltung, die uns von den Referenten freundlicherweise zum Abdruck zur Verfügung gestellt wurden. Für eine finanzielle Unterstützung der Firma Novartis, Nürnberg, die diese Publikation mit ermöglicht hat, bedanken wir uns herzlich.

München, im Februar 2002

Xenotransplantation und Tierzucht

Miodrag Stojkovic und Eckhard Wolf

Um den ständigen Mangel an humanen Spenderorganen zu beheben, werden Schweine heutzutage als die beste Organquelle für die Xenotransplantation d.h. für die Übertragung von Organen zwischen nicht-verwandten Arten (vom Tier auf den Menschen) angesehen. Aus verschiedenen Gründen eignen sich Schweine für die Xenotransplantation mehr als andere Tiere (Übersicht White und Wallwork 1993):

- 1 Schweineorgane besitzen eine anatomische und physiologische Ähnlichkeit mit menschlichen Organen;
- 2 Kurze Tragzeiten (114 Tage);
- 3 Schweine bekommen viele Nachkommen (8-12 Ferkel);
- 4 Schweine sind schon mit 6-8 Monaten geschlechtsreif;
- 5 Die Zucht von Schweinen ist mit relativ niedrigen Kosten verbunden;
- 6 Die genetische Manipulation beim Schwein ist schon seit 1985 etabliert.

Leider werden nicht modifizierte Schweineorgane durch das menschliche Immunsystem im Rahmen einer hyperakuten Abstoßungsreaktion abgestoßen (Übersicht Platt 1998). So reagieren menschliche und natürlich vorkommende Antikörper auf Antigene auf der Oberfläche des Schweineorgans. Die Antikörper aktivieren das Komplementsystem des Empfängers, und die Antikörper-Komplement-Komplexe greifen die Endothelzellen an, welche die Gefäße innerhalb des Schweineorgans auskleiden. Als Konsequenz werden die Zellen lysiert, es entsteht eine Thrombose und die Gefäße verlieren ihre Integrität. Innerhalb von einigen Sekunden bis Minuten wird das Organ abgestoßen. Die moderne Tierzucht und vor allem die Gentransfertechnik bieten eine Möglichkeit, Schweine genetisch so zu verändern, dass die hyperakute Abstoßungsreaktion verhindert wird.

Genetische Modifikation von Schweinen für die Xenotransplantation

Unter Gentransfertechnik versteht man einen Zweig der biowissenschaftlichen Grundlagenforschung, in dem molekularbiologische Strategien und Verfahren eingesetzt werden, mit denen man Gene oder Teile

von Genen herstellt, die in dieser Form in natürlichen Organismen (Tieren) nicht vorkommen. Diese sollen in alle Körperzellen eines Tieres, einschließlich der Keimzellen integriert und zur Expression gebracht werden. Solche genetisch veränderten (transgenen) Tiere werden zur Zeit für die Produktionssteigerung in der Landwirtschaft oder für die Xenotransplantation eingesetzt (Wolf 2000).

Ein Gentransfer und dadurch die Erstellung von transgenen Schweinen ist zur Zeit nur über eine DNA(bzw. Gen)-Mikroinjektion möglich. Allerdings bietet ein vor kurzem erzielter Erfolg, bei dem Schweine durch Kerntransfer von Zellen von erwachsenen Tieren kloniert wurden (Polejaeva et al. 2000), eine Möglichkeit, transfizierte Zellen für den Kerntransfer zu benutzen und effizient transgene Schweine zu erstellen.

DNA Mikroinjektion

Die Methode der DNA Mikroinjektion in die Vorkerne befruchteter Eizellen (Zygoten) ist beim Schwein bereits seit 1985 etabliert (Brem et al. 1985; Hammer et al. 1985). Zygoten werden von superovulierten Spendertieren gewonnen und müssen auf Grund ihres hohen Lipidgehaltes im Zytoplasma zur Darstellung der Vorkerne zentrifugiert werden. Die Entwicklungsfähigkeit der Zygoten wird durch diesen Vorgang nicht beeinflusst. Die Mikroinstrumente müssen so hergestellt werden, dass die Zygote mit einem Durchmesser von etwa 150 μm durch die DNA Mikroinjektion nicht oder nur minimal geschädigt wird. Die DNA Mikroinjektion erfolgt mit einer feinen Glaskapillare (1 μm), wobei wenige Picoliter (etwa 2 Picoliter) der DNA-Lösung direkt in den Vorkern injiziert werden. Dessen Anschwellen dient als Erfolgskontrolle. Die injizierten Zygoten werden anschließend meist für einen kurzen Zeitraum in der Petrischale kultiviert, um mikroinjektionsbedingte Schädigung zu erkennen. Danach werden die Zygoten mit einem minimal invasiven Verfahren in die Eileiter synchronisierter Empfängertiere übertragen (Besenfelder et al. 1997). Werden diese Tiere trächtig, so erwartet man, dass die Nachkommen auch transgen sind. Dafür werden die Ferkel mit Hilfe einer PCR-Analyse auf die Anwesenheit der injizierten Sequenzen untersucht. Die Integration der injizierten DNA erfolgt nach dem Zufallsprinzip und die Effizienz des Gentransfers mittels Mikroinjektion ist sehr niedrig. Beim Schwein beträgt sie zwischen 0,3% und 4% (Brem 1993). Die Expression des injizierten Gens ist nicht von der Anzahl der integrierten Kopien abhängig, kann jedoch durch den Integrationsort beeinflusst werden (Gannon et al. 1990). Dies kann zu