XENOTRANSPLANTATIE

Research

2016 NEMO

Toen het mogelijk bleek humane embryonale stamcellen te kweken, waren de verwachtingen hoog gespannen. Binnen afzienbare tijd zouden vanuit stamcellen in vitro menselijke organen kunnen worden gekweekt, geschikt voor transplantatie. Deze weefsels zouden de vraag naar orgaandonoren drastisch verminderen en veel meer patiënten kunnen genezen. De werkelijkheid bleek weerbarstig. Cellen kweken in een bakje lukt wel, maar grote weefsels of organen is voorlopig een illusie. Er zijn echter alternatieven. Xenotransplantatie is er één van; menselijke organen laten groeien in dieren is een meer gedurfd alternatief.

De successen in klinische orgaantransplantatie en de ontwikkeling van medicijnen om afstoting te voorkomen, voedde meer dan dertig jaar geleden de belangstelling voor xenotransplantatie toen duidelijk werd dat er een groot tekort aan donoren zou ontstaan. Xenotransplantatie is de transplantatie van levende cellen, weefsels of organen van de ene naar de andere diersoort, bijvoorbeeld van varken naar mens. Hartkleppen van varkens die worden gebruikt om menselijke hartkleppen te vervangen zijn dus geen xenotransplantatieproduct, want een hartklep is dood materiaal.

Het varken kwam al snel als mogelijke orgaandonor in beeld. Mensen en varkens hebben een vergelijkbare orgaanfysiologie, zoals de hartslag en pompfunctie van het hart, urineproductie in de nier en de insulinefunctie in de alvleesklier. Daarnaast kunnen varkens in grote aantallen gefokt worden. Ook zijn er geen prominente ethische of religieuze beperkingen: bijvoorbeeld de spijswetten in een aantal godsdiensten gelden niet voor dierlijke producten ter genezing van ziekten bij mensen. Echter, de evolutionaire afstand tussen mens en varken maakt dat de afstoting van een varkenstransplantaat sterker en ook anders is dan die van een menselijk transplantaat. Ook zijn er risico-overwegingen betreffende de overdracht van infecties.

Afweerreactie van varkensweefsel

Wanneer een varkensorgaan wordt aangesloten op bloedvaten in een mens volgt een hyperacute afstoting. Varkenscellen hebben een andere chemische oppervlakstructuur dan die van menselijke cellen. Daarom hebben mensen natuurlijke antilichamen die deze afwijkende structuur herkennen en samen met stoffen van het aangeboren immuunsysteem en de bloedstolling hechten aan cellen in de varkens-vaatwand en binnen minuten tot een uur het varkensorgaan omvormen tot één groot bloedstolsel.

Stel dat deze hyperacute afstoting wordt voorkomen, dan kan de opgewekte immuunrespons nog tot afstoting leiden. Immunosuppressiva (afstotingsremmers) zoals cyclosporine zijn effectief in mens-naar-menstransplantatie, maar werken minder goed in de onderdrukking van de antilichaamrespons tegen varkens. Een scala aan immunosuppressiva zijn getest in varkens-naar-aaptransplantaties maar bleken weinig effectief. Verder is er langdurig onderzoek gedaan aan het opwekken van immunologische tolerantie, zodat het menselijke immuunsysteem niet op varkenscellen reageert. Ook dit heeft geen klinisch toepasbare procedures opgeleverd.

Genetische modificatie van donordieren kwam in zicht als oplossing toen het mogelijk werd om transgenese in grote dieren uit te voeren. In 1992 werd de big Astrid geboren, die transgeen was voor de menselijke complement-regulator CD55 die hyperacute afstoting voorkomt. Toen kon de zoektocht beginnen naar verdere modificaties om de afstoting van varkensweefsels/organen bij mensen te remmen, met beperkt succes aanvankelijk. Een belangrijke voortgang werd geboekt in 2003 door uitschakeling (knock-out) van het enzym galactosyltransferase (GalT) dat bepaalde suikergroepen aan het celoppervlak reguleert. Mensen hebben natuurlijke antistoffen tegen deze suikergroepen; wanneer deze suikergroepen niet meer aanwezig zijn, zal er dus geen afstoting optreden.

Veel werk in de laatste tien jaar, met name in transplantatie van varken-naar-makaak/baviaan, heeft geleerd dat er meerdere modificaties nodig zijn. In niertransplantatie is er beperkte voortgang geboekt, met in een enkel geval een overleving van ruim vier maanden van een nier van een donordier die transgeen was voor GalT, de menselijk complement-regulatie-eiwitten CD46 en CD55, en menselijke eiwitten uit de bloedstollingscascade. Bij een harttransplantatie waarbij een gezond hart is vervangen, is er meer dan twee jaar overleving bereikt, bij vervanging van een ziek hart (levensondersteunende harttransplantatie) is de overleving nu maximaal twee maanden. Onvoldoende nog voor een mogelijke klinische toepassing. Voor organen zoals lever en long is de voortgang veel beperkter.

Xenoceltransplantatie

Voor celtransplantatie is het perspectief veel beter, met name voor insuline-producerende eilandjes van Langerhans voor de behandeling van insuline-afhankelijke diabetes. Er zijn verschillende uitvoeringen. Allereerst de bron, volwassen varkens of pasgeboren biggen. eilandjes van volwassen varkens hebben als voordeel dat de insuline-producerende bètacellen uitgedifferentieerd zijn en dus direct ‘aan het werk’ kunnen, maar de isolatie is tamelijk gecompliceerd. Daarentegen moeten eilandjes van pasgeboren biggen nog rijpen om volledig functioneel te worden, maar ze zijn tamelijk eenvoudig te isoleren. Daarnaast is er verschil in toediening. Net zoals in de kliniek met menselijke eilandjes kunnen varkenseilandjes via de poortader naar de lever worden ingebracht. In tegenstelling tot een orgaantransplantatie is er geen hyperacute afstoting en ook nauwelijks een afstoting met antilichamen. Echter, immunosuppressie speelt een grotere rol dan bij transplantatie van menselijke eilandjes. Als alternatief kunnen varkenseilandjes na inkapseling worden toegediend in de buikholte. Het kapsel beschermt de cellen tegen afstoting, terwijl er wel uitwisseling van voedingsstoffen en zuurstof en levering van insuline mogelijk is. Ook in deze situatie is er langdurige overleving in diabetische makaken bereikt. Het is niet duidelijk of genetische modificatie van donoren nodig is, omdat afstoting door antilichamen geen belangrijke rol speelt.

Overdracht van infecties

Donordieren voor xenotransplantatie moeten aan strikte hygiëne-eisen voldoen. Dit betreft niet alleen ziekteverwekkers binnen de diersoort die de gezondheid beïnvloeden (bijvoorbeeld varkensvirussen in een toom varkens), maar ook ziekteverwekkers die kunnen overspringen op mensen, zoals varkens-cytomegalovirus en varkens-lymfotrope herpesvirussen. Aan deze hygiëne-voorwaarden kan worden voldaan door aparte huisvesting in combinatie met de geboorte van de eerste generatie via een keizersnede en onthouding van moedermelk. Dit geldt voor exogene pathogenen, maar niet voor endogene virussen die in het genoom zijn verankerd. In het varken gaat het om het porcine endogenous retrovirus (PERV). Voor dit virus is in 1996 de overdracht (transmissie) van varkenscellen naar menselijke cellen beschreven in een celkweeksysteem. Nader onderzoek wees echter uit dat dit hoogstwaarschijnlijk een laboratoriumartefact is. Ondanks uitgebreide studies is niet aangetoond dat PERV overspringt in levende individuen. Het risico in ontvangers van een varkenstransplantaat lijkt dus vrijwel afwezig of gering. Daarnaast zijn er geen ziekten beschreven die met PERV-infectie samenhangen. Echter, mogelijke overdracht kan niet volledig worden uitgesloten, en daarom stellen regelgevende instanties dat in klinische toepassing materiaal van de donor (varken en xeno-product) en de ontvanger moet worden verzameld en bewaard, en dat patiënten regelmatig onderzocht moeten worden op aanwezigheid van PERV.

Het is dus wellicht beter om alle PERV uit de donor te verwijderen. Sinds kort is er nieuwe technologie beschikbaar die dit mogelijk maakt, de CRISPR/Cas9-methode. Hiermee worden genen uitgeschakeld met een grote nauwkeurigheid en effectiviteit. In een in-vitro-experiment bleek het mogelijk meer dan 62 provirussen van PERV in varkens-DNA te inactiveren. Ook met methoden zoals CRISPR/Cas9 zouden alle vormen van PERV in varkenscellen uit te bannen zijn. Dit moet nog wel worden bevestigd in levende varkens.

Behandeling diabetes type 1

De introductie van de afstotingsremmer cyclosporine, nu meer dan 30 jaar terug, gaf de aanzet tot uitbreiding van cel-, weefsel- en orgaantransplantatie tussen mensen, en uitzicht op verdere uitbreiding door gebruikmaking van dierdonoren. Dit laatste heeft verdere impulsen gekregen door de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde donordieren. Het ‘vermenselijken’ van varkens heeft grote vorderingen gemaakt, maar het ‘vervarkenen’ van de menselijke immuunreactie heeft geen éénduidige aanpak opgeleverd. Nu, begin 2016, is het duidelijk dat er toch wel meer factoren in de fysiologische en moleculaire interactie tussen mens en varken zijn die klinische toepassing van varkenscellen,-weefsels of -organen vooralsnog niet mogelijk maken. Celtransplantatie voor behandeling van diabetes is vooralsnog de eerste optie die xenotransplantatie naar een klinische toepassing kan brengen. De ontwikkelingen leren dat het nu mogelijk is stamcellen te programmeren tot insuline-producerende cellen vergelijkbaar met de cellen in de alvleesklier. De klinische behoefte onder diabetici is dermate hoog dat er voldoende ruimte is voor meerdere producten, zeker als deze kunnen worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt.

Dieren als kweekvat van menselijke organen

Als alternatief voor xenotransplantatie zijn onderzoekers in Japan bezig met een alternatief dat in eerste instantie bizar lijkt: het maken van menselijke organen in een varken. Het concept is als volgt: menselijke stamcellen worden in een varkensembryo gebracht dat zodanig genetisch is gemodificeerd dat het een bepaald orgaan, bijvoorbeeld een alvleesklier, niet kan maken. Het embryo wordt vervolgens in een surrogaatmoeder (varken) geplaatst. Gedurende de embryonale ontwikkeling zullen de menselijke stamcellen zorgen voor de vorming van het orgaan dat de varkensfoetus niet kan maken. Er wordt dan een biggetje geboren met een menselijke alvleesklier. Zeker als iPS-cellen zijn gebruikt, dan zijn die genetisch identiek aan die van de patiënt en is het menselijke orgaan geschikt voor transplantatie.

Zo ver is het nog niet, maar een Japanse onderzoeksgroep onder leiding van professor Hiromitsu Nakauchi heeft in 2010 wel muizen gemaakt met een rattenpancreas, en in 2013 werd een wit varken gepresenteerd met een werkende alvleesklier van een varken met een bruine vacht.

Buiten de technische moeilijkheden die overwonnen moeten worden voordat een menselijk orgaan in een varken kan groeien, moet ook nagedacht worden of dit wel wenselijk is. Waar ligt de grens tussen varken en mens? Wat gebeurt er als er zich ook menselijke hersencellen in het varken gaan ontwikkelen? Of menselijke eicellen of spermacellen? In theorie kan dit worden opgevangen door de stamcellen dusdanig te modificeren dat ze geen hersencellen en geen geslachtscellen meer kunnen vormen, maar of dit in de praktijk ook mogelijk is, zal nog moeten blijken.

In Nederland mogen mens-dierchimeren niet in een menselijk of dierlijke baarmoeder worden geplaatst, noch in vitro worden doorgekweekt. In andere landen mag dat wel, maar altijd onder bepaalde voorwaarden. Zo mogen geen dieren gemaakt worden waarbij menselijke cellen een mogelijkheid hebben om een deel van de hersenen te vormen of kunnen bijdragen aan de vorming van de geslachtscellen. Uiteraard moet er verder goed nagedacht worden in hoeverre een dier vermenselijkt is als het menselijke organen heeft. Wat maakt een dier een dier en een mens een mens? De vraag of het überhaupt wenselijk is om dieren als incubator voor menselijke organen te houden is ook gerechtvaardigd. Om de organen te kunnen oogsten, zullen de dieren immers opgeofferd moeten worden.

2021 WUR

Onlangs is tijdelijk een varkensnier aan een mens gekoppeld, en het is wachten op de eerste transplantaties van varkensharten in hartpatiënten. Mogen we dieren houden en genetisch aanpassen voor het oogsten van organen? Donorvarkens moeten bijvoorbeeld steriel leven en kunnen zich niet natuurlijk gedragen. Wageningse filosofen buigen zich over de ethische vragen en kijken hoe we de belangen van dieren kunnen meewegen. Is het goed om dieren nog verder te instrumentaliseren voor menselijke doelen? Hoe denk jij over de morele kant van de inzet van donordieren?

“Stel dat er buitenaardse wezens op aarde landen, die intelligenter zijn dan mensen. En stel dat ze mensen genetisch manipuleren en gebruiken om donororganen voor henzelf in te kweken. Vinden we dat oké?”

Een deelnemer aan een debat over donordieren opperde dit gedachte-experiment. Mensen gebruiken dieren namelijk steeds vaker als orgaandonor. In oktober hebben Amerikaanse artsen een genetisch gemanipuleerde varkensnier tijdelijk aan een hersendode patiënt gekoppeld. In kunstharten en biologische hartkleppen zitten rundercellen om het risico op stollings- en afweerreacties te verkleinen. Binnen enkele jaren hopen Duitse onderzoekers een aangepast varkenshart naar een mens te kunnen transplanteren. Ook bestuderen wetenschappers hoe ze menselijke cellen in dieren tot organen kunnen laten uitgroeien.

Van veiligheid naar ethiek

‘Donordier’ is eigenlijk een verkeerd woord, vindt dierethicus Bernice Bovenkerk. Ze houdt zich bezig met de relatie tussen mens en dier. “We gebruiken deze dieren tegen hun wil. Ze hebben geen keuze.” De medisch-technologische ontwikkeling snelt voort, maar het is de vraag of het houden en genetisch manipuleren van dieren om cellen en organen te kweken eigenlijk wel te rechtvaardigen valt. “Er ontstond zo’n 20 jaar terug wel discussie over xenotransplantatie, maar dat richtte zich vooral op patiëntveiligheid en de risico’s op ziekten die van dier op mens overspringen.”

“Dit is het moment om te overwegen of we organen uit dieren willen halen. Anders snellen de technologische mogelijkheden de ethiek voorbij.”

Bernice Bovenkerk, universitair hoofddocent Dier- en milieu-ethiek

Deel deze quote:

Inmiddels is er meer aandacht voor dierethiek. “In onze samenleving wordt geleidelijk aan anders over dieren gedacht. Mensen hebben meer oog voor de intrinsieke waarde van het dier zelf en vinden dat we niet het recht hebben om zomaar te doen wat we willen. De maatschappelijke verontwaardiging en ophef over bijvoorbeeld misstanden in slachthuizen illustreert dat.”

Grensoverschrijdend

In de intensieve veehouderij fokken en doden we dieren om hun vlees, melk of eieren te kunnen nuttigen. Dit is moreel problematisch, maar volgens Bovenkerk zijn dieren die gehouden worden voor orgaankweek mogelijk nog slechter af. “Ze moeten in een volledig steriele omgeving zonder ziektekiemen leven, waarin ze waarschijnlijk geen contact met soortgenoten hebben en geen natuurlijk gedrag kunnen vertonen. Dat kan het dierenwelzijn zeer negatief beïnvloeden.”

De genetische modificatie van donordieren maakt ze bovendien nog meer tot instrumenten, betoogt Bovenkerk. “Dieren worden nog meer ‘verdingelijkt’. Dat gebeurt natuurlijk al in de veehouderij, maar met het houden van dieren voor organen overschrijden we die grens verder. Dan passen we dieren namelijk genetisch aan om specifiek te dienen als een vat met reserve-onderdelen voor ons.”

Een kunsthart met rundercellen.

Plezier en pijn ervaren

In de dierethiek zijn er ethici die uitgaan van de belangen van dieren, en ethici die dieren individuele rechten toekennen. Bovenkerk staat een combinatie voor. “Zelf zou ik rechten willen toekennen aan individuele dieren, gebaseerd op hun belangen. Dat betekent ook dat je ze niet mag inzetten als middel om je eigen doelen mee te bereiken.”

Dieren zijn levende en voelende wezens met hun eigen belangen en doelen. Zoals de wil om te overleven, te eten en drinken, contacten met soortgenoten te hebben en zich voort te planten, een geschikt leefgebied of territorium te hebben en natuurlijk gedrag te vertonen. “Dieren hebben behoeften en wensen, net als wij. Ze hebben een sociaal leven en ervaren ook plezier, frustratie en pijn.”

Discriminatie van dieren

Als mensen stellen we onszelf boven dieren, maar hoe terecht is dat? “Wij mensen kunnen een boek schrijven, nadenken over het leven, vooruit plannen. Overigens kunnen sommige diersoorten dat laatste ook, terwijl er tegelijkertijd mensen zijn die dit niet kunnen, zoals baby’s en mensen met dementie. Toch tellen die mensen wel mee in onze morele gemeenschap. Waarom dieren dan niet?”.

Uit onderzoek komt steeds duidelijker naar voren dat veel diersoorten vormen van intelligentie hebben die wij vaak niet zomaar kunnen doorgronden of navolgen. Of juist vormen van intelligentie die op de onze lijken. Sommige dieren, zoals dolfijnen, hebben een taal en noemen elkaar bij de naam. Sommige soorten zijn inventief, creatief of vertonen zelfs altruïstisch gedrag.

“We nemen menselijke eigenschappen als standaard en schatten eigenschappen van dieren niet naar waarde. Er zijn verschillen, maar dat betekent niet dat dieren in moreel opzicht minder waard zijn.” Dieren uitsluiten op basis van soort is ‘speciecisme’. Dat is een vorm van discriminatie, net als racisme, vertelt Bovenkerk. “Het toont hoe ons antropocentrische oftewel mensgerichte wereldbeeld ons denken kleurt. Er is geen neutraal gezichtspunt van waaruit je kunt vaststellen dat het leven van een mens waardevoller is dan dat van een koe of varken. Om die reden is het belangrijk om een debat te voeren over de orgaankweek voor mensen in dieren.”

Geen weg terug

Dit is het moment om te overwegen of we deze ontwikkeling wel door willen zetten, anders snellen de medisch-technologische mogelijkheden de ethiek voorbij, waarschuwt Bovenkerk. Zoals bijvoorbeeld bij toepassingen als ivf en prenatale diagnostiek, die ingrijpen en selecteren mogelijk maken. “Dit soort technologieën plaatsen ons voor nieuwe morele dilemma’s die we nog niet hadden voordat die mogelijkheden er waren”, legt ze uit.

“We doen iets omdat het kan. In onze maatschappij denken we: onderzoek doen is altijd goed en daarna kijken we wel. Maar het onderzoek is niet te scheiden van de toepassing. Als er eenmaal zoveel tijd, geld en energie in is gestoken, is er meestal geen weg meer terug. Misschien zouden we zouden al dat geld en die energie beter kunnen aanwenden om nu mensen met orgaanfalen te helpen, en voor ziektepreventie.”

Debatserie “Mens & Dier” in de Rode Hoed

Debatcentrum de Rode Hoed in Amsterdam en Wageningen University & Research organiseren samen een debatreeks over het thema “Mens & Dier”. Hebben dieren belangen, en hoe verhouden die zich tot de belangen van mensen? In deze serie pluizen we de laatste wetenschappelijke en ethische inzichten uit én gaan we in gesprek met de praktijk.

Editie 1: 1 november 2021 | Verantwoordelijkheid van mens voor dier

Editie 2: 18 januari | Zoönosen – hoe voorkomen we de volgende uitbraak?

Editie 3: datum onbekend | De toekomst van ons vlees

Alternatieven

Tot slot kunnen we ons afvragen of het goed is om dieren te gebruiken als oplossing voor problemen die we zelf scheppen, bijvoorbeeld door onze technologische ontwikkeling. “Onze angst voor de dood leidt tot de ontwikkeling van nieuwe technologie en daarmee nieuwe ethische vragen. Ziekte en dood horen echter bij het leven en het lijkt of we het steeds moeilijker vinden om dat te accepteren. Alhoewel ikzelf misschien ook geneigd zou zijn om ja te zeggen tegen een donororgaan voor een naaste uit een dier, als er geen alternatieven zouden zijn.”

Maar er zijn wel alternatieven te bedenken, tekent Bovenkerk aan. Zoals het huidige systeem van orgaandonatie verbeteren, schade aan bestaande donororganen herstellen, en meer onderzoek doen naar het kweken van organen in het laboratorium, hetgeen nog in de kinderschoenen staat. “Wanneer er meer in onderzoek naar kweekorganen geïnvesteerd wordt, ontwikkelt die technologie zich sneller. Als we het gebruik van donordieren verbieden, is de noodzaak om alternatieven te vinden ook groter.”