

# Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung

beim Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat

# Zelluläre Xenotransplantation

Bärbel Hüsing  
Eve-Marie Engels  
Sibylle Gaisser  
Rene Zimmer

Inhaltsverzeichnis	Seite
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>a</b>
<b>Resume.....</b>	<b>e</b>
<b>Summary.....</b>	<b>g</b>
<b>1. Ausgangslage.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Zielsetzung und Aufgabenstellung.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Vorgehensweise und Methodik.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Definition und Abgrenzung des Untersuchungsgegenstandes.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Potenziale der zellulären Xenotransplantation im Hinblick auf die Anwendung beim Menschen.....</b>	<b>15</b>
5.1 In-situ-Produktion therapeutischer Wirkstoffe.....	16
5.2 <i>Gene delivery</i> in der Gentherapie.....	19
5.3 Vorübergehender Ersatz ausgefallener Zell-, Gewebs- oder Organfunktionen.....	20
5.4 Dauerhafter Ersatz ausgefallener Zell-, Gewebs- oder Organfunktionen.....	20
5.5 Xenotransplantation als therapeutische Option bei Infektionen mit humanspezifischen Krankheitserregern.....	22
5.6 Stammzelltechnologie.....	23

<b>6. Analyse der wissenschaftlich-technischen Probleme und Lösungsansätze.....</b>	<b>29</b>
6.1 Bereitstellung des Zellmaterials.....	29
6.1.1 Anforderungen an ein "ideales Zelltransplantat".....	29
6.1.2 Herkunftsorganismus des Zelltransplantats.....	30
6.1.3 Primärisolat versus Zeil-Linie.....	32
6.1.4 Zelltypen.....	36
6.1.5 "Vorbehandlung" der Zellen vor ihrer Verwendung als Transplantat.....	38
6.1.6 Komplexitätsgrad der Funktion des Zelltransplantats im Empfänger.....	39
6.1.7 Überblick über bisherige Erfahrungen mit Zelltherapien im Tiermodell.....	41
6.2 Abstoßung.....	44
6.2.1 Abstoßung in der Allotransplantation.....	44
6.2.2 Abstoßung in der Xenotransplantation.....	44
6.2.2.1 Hyperakute Abstoßung.....	47
6.2.2.2 Akut vaskuläre Abstoßung.....	48
6.2.2.3 Zellvermittelte Abstoßung.....	48
6.2.2.4 Chronische Abstoßung.....	49
6.2.3 Abstoßung in der zellulären Xenotransplantation.....	49
6.2.3.1 Transplantation an immunprivilegierte Orte.....	50
6.2.3.2 Immunsolation durch Verkapselung.....	51
6.3 Physiologische Kompatibilität zwischen Transplantat und Empfänger.....	53
6.3.1 Grundsätzliche Überlegungen.....	53
6.3.2 Kenntnisstand zu physiologischen Aspekten bei der Xenotransplantation von Organen.....	55
6.3.3 Kenntnisstand zu physiologischen Aspekten bei der zellulären Xenotransplantation.....	55
6.4 Infektionsrisiken.....	61
6.4.1 Infektionsrisiken in der Allotransplantation.....	61

6.4.2	Infektionsrisiken in der Xenotransplantation.....	62
6.4.3	Infektionsrisiken in der Xenotransplantation durch porcine endogene Retroviren.....	69
6.4.4	Infektionsrisiko durch PERVs in der zellulären Xenotransplantation.....	78
6.4.5	Maßnahmen zur Verringerung des Xenozoonoserisikos.....	81
6.5	Verkapselung und Biomaterialien.....	84
6.5.1	Prinzip der Immunisolation.....	84
6.5.2	Anforderungen an eine ideale Immunisolation.....	85
6.5.3	Verkapselungstypen.....	85
6.5.3.1	Mikrokapseln.....	88
6.5.3.2	Makrokapseln.....	89
6.5.3.3	Bioartificial Devices.....	90
6.5.4	Biomaterialien für die Mikroverkapselung.....	91
6.5.4.1	Alginate-Calciumchlorid-Kapseln.....	93
6.5.4.2	Binäre Polyanionen-Polykationen-Systeme.....	93
6.5.4.3	Multikomponenten-Systeme.....	94
6.5.4.4	Phasen-Inversionssysteme.....	95
6.5.5	Biokompatibilität von Verkapselungsmaterialien.....	96
6.5.6	Präklinische und klinische Erfahrungen mit verkapselten Zellen.....	98
6.5.7	Probleme und offene Fragestellungen.....	99
<b>7.</b>	<b>Stand von Wissenschaft und Technik in der zellulären Xenotransplantation für ausgewählte Krankheiten.....</b>	<b>101</b>
7.1	Diabetes.....	101
7.1.1	Gesundheitspolitische Bedeutung von Diabetes.....	101
7.1.2	Therapieansätze bei Diabetes mellitus.....	102
7.1.2.1	Zielsetzung neuartiger Therapieansätze bei Diabetes.....	102
7.1.2.2	Applikation von Insulin durch Spray oder Pillen.....	103
7.1.2.3	Automatische Insulinverabreichung durch Pumpen.....	104
7.1.2.4	Gentherapie.....	105

7.1.2.5	Allogene Pankreas- und Inselzelltransplantationen.....	106
7.1.3	Zielsetzung der Xenotransplantation von Inselzellen zur Therapie von Diabetes.....	108
7.1.4	Bereitstellung xenogener Inselzellen für die Transplantation.....	108
7.1.4.1	Zellen aus dem Pankreas von fetalen und erwachsenen Schweinen.....	109
7.1.4.2	Zeil-Linien.....	112
7.1.4.3	Gentechnisch veränderte Zellen.....	112
7.1.4.4	Pluripotente Zellen, determinierte und embryonale Stammzellen.....	115
7.1.5	Abstoßung der transplantierten Zellen.....	115
7.1.5.1	Mikroverkapselung.....	115
7.1.5.2	Makro verkapselung.....	116
7.1.5.3	Bioartificial Device.....	117
7.1.6	Infektionsrisiko.....	117
7.1.7	Physiologie, therapeutische Wirkung und Auswirkung auf die Lebensqualität des Transplantatempfängers.....	117
7.2	Erkrankungen und Schädigungen des zentralen Nervensystems.....	119
7.2.1	Therapie neurodegenerativer Erkrankungen.....	121
7.2.1.1	Parkinson'sche Krankheit.....	121
7.2.1.2	Huntington'sche Krankheit.....	127
7.2.1.3	Amyotrophe Lateralsklerose.....	128
7.2.1.4	Alzheimer'sche Krankheit.....	131
7.2.1.5	Multiple Sklerose.....	132
7.2.2	Schädigungen der Reizweiterleitung.....	133
7.2.2.1	Schädigungen des Rückenmarks.....	133
7.2.2.2	Schlaganfall.....	135
7.2.3	Störungen der Reizvermittlung.....	136
7.2.3.1	Epilepsie.....	136
7.2.3.2	Chronische Schmerzen.....	138

	<b>Seite</b>
7.3	Leberversagen.....138
7.3.1	Übersicht über Therapieansätze bei Leberversagen.....139
7.3.2	Anforderungen an ein ideales Leberunterstützungssystem.....141
7.3.3	Wissenschaftlich-technische Probleme bei der Entwicklung bioartifizieller Leberunterstützungssysteme und Ansätze zur Lösung.....142
7.3.3.1	Art und Herkunft der verwendeten Leberzellen.....143
7.3.3.2	Logistik.....144
7.3.3.3	Verfahrenstechnische Aspekte.....144
7.3.3.4	Klinische Anwendung.....145
7.3.4	Erfahrungen mit der klinischen Anwendung von bioartifiziellen Leberunterstützungssystemen.....148
7.3.4.1	HepatAssist Liver Support System (LAS).....150
7.3.4.2	Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD).....151
7.3.4.3	Berliner Extrakorporales Leberunterstützungssystem (BELS).....151
7.3.4.4	Bioartificial Liver Support System (BLSS).....152
<b>8.</b>	<b>Ethische Aspekte der zellulären Xenotransplantation.....153</b>
8.1	Einleitung.....154
8.1.1	Die zelluläre Xenotransplantation als spezieller Gegenstand einer ethischen Bewertung.....154
8.1.2	Einige offizielle Stellungnahmen zur zellulären Xenotransplantation.....155
8.1.3	Zur Einordnung der Zielsetzungen einer zellulären Xenotransplantation als Alternative zur Verwendung humaner embryonaler und fetaler Zellen und Gewebe.....158
8.1.4	Gliederung.....162
8.2	Ethisch-methodische Vorüberlegungen.....163
8.2.1	Ausgangsfragen.....163
8.2.2	Positionsbestimmung und thematischer Rahmen einer ethischen Beurteilung der zellulären Xenotransplantation.....166
8.2.3	Typen der Technikbewertung.....168

8.3	Ethische Fragen bei der Gewinnung von Zellen und Geweben aus humanen Embryonen und Feten für die Transplantationsmedizin.....	170
8.3.1	Zielsetzungen der Verwendung von Zellen und Geweben aus humanen Embryonen und Feten.....	170
8.3.2	Embryonen und Feten als Quellen für die Gewinnung von Zellen und Gewebe - Ethische Fragen.....	172
8.3.2.1	Zum Problem des Todeskriteriums bei Embryonen und Feten.....	172
8.3.2.2	Freie und aufgeklärte Zustimmung der Mutter.....	173
8.3.2.3	Unabhängigkeit von Schwangerschaftsabbruch und späterer Verwendung.....	174
8.3.2.4	Zusammenfassung.....	177
8.4	Philosophische und ethische Aspekte der personalen Identität bei der Hirngewebetransplantation.....	178
8.4.1	Einführung in das Problem.....	178
8.4.2	Zum Begriff der personalen Identität.....	181
8.4.3	Persönlichkeitstransfer und Veränderung von Persönlichkeitsmerkmalen.....	184
8.4.4	Zur Frage der Veränderung der personalen Identität bei der allogenen Hirngewebetransplantation.....	187
8.4.5	Zur Frage der Veränderung der personalen Identität bei der Xenotransplantation von Hirngewebe.....	191
8.4.6	Ergebnis.....	192
8.5	Ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte des Infektionsrisikos bei der zellulären Xenotransplantation.....	193
8.5.1	Einleitung.....	193
8.5.2	Ergebnisse der interdisziplinären Risikoforschung und wissenschaftstheoretische Probleme bei der Risikobeurteilung.....	202
8.5.2.1	Komponenten des Risikobegriffs.....	202
8.5.2.2	Risiko und Gefahr.....	210
8.5.3	Wissenschaftstheoretische und ethische Aspekte der Risikobeurteilung und des Risikomanagements bei der Xenotransplantation.....	211

8.5.3.1	Das Urteil der Experten.....	211
8.5.3.2	Die Ergebnisse der Novartis-Studie als Grund für Entwarnung?.....	214
8.5.3.3	Risikomanagement der Xenotransplantation in Regulierungsvorschlägen.....	219
8.5.4	Konsequenzen für das Bild von der Medizin und deren Perspektiven.....	222
8.5.5	Ergebnis.....	225
8.6	Tierethische Aspekte der zellulären Xenotransplantation.....	225
8.6.1	Einführende Bemerkungen zur tierethischen Problematik der Xenotransplantation.....	225
8.6.2	Der Status von nichtmenschlichen Primaten und Schweinen als 'source animals' und in der Forschung - Einige Argumente im Überblick.....	230
8.6.3	Kritische Diskussion der Argumente.....	232
8.6.4	Konsense in der Tierethikdebatte und ihre Anwendung auf die Xenotransplantation.....	236
8.6.5	Der entscheidende Konflikt.....	238
8.6.6	Umweltethische Aspekte.....	239
8.6.7	Ergebnis.....	240
8.7	Zusammenfassung der Hauptergebnisse und offene Fragen.....	240
8.8	Embryonale Stammzellen als Alternative? Ein Problemaufriss.....	243
<b>9.</b>	<b>Übersicht über regelungsrelevante Aspekte der Xenotransplantation auf der Basis von Studien, Stellungnahmen und Regelungsentwürfen.....</b>	<b>245</b>
9.1	Ziele möglicher rechtlicher Regelungen der Xenotransplantation.....	246
9.2	Aktuelle Entwürfe für Xenotransplantationsregelungen.....	253
9.2.1	Zuständigkeit für die Begutachtung von Anträgen auf Xenotransplantationen beim Menschen.....	253

9.2.2	Klinische Protokolle für Xenotransplantationen auf den Menschen.....	256
9.2.3	Aufzucht und Haltung der 'source animals', Transplantatgewinnung.....	258
9.2.4	Infektionsüberwachung.....	260
9.2.5	Zelluläre Xenotransplantation in Regelungsentwürfen.....	263
9.3	Die Regelung der Xenotransplantation in der Schweiz.....	264
<b>10.</b>	<b>Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Bewertung.....</b>	<b>269</b>
<b>11.</b>	<b>Empfehlungen.....</b>	<b>289</b>
<b>12.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>293</b>
<b>Anhang 1:</b>	<b>Liste der Personen, die zur Xenotransplantation bzw. zu allgemeinen Fragen der zellulären Transplantation befragt wurden.....</b>	<b>329</b>
<b>Anhang 2:</b>	<b>Mitglieder der Begleitgruppe.....</b>	<b>331</b>