https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/418

Gen-ethischer Informationsdienst

Produktionsstandort Tier

AutorIn
Christof Potthof

Gentechnisch veränderte Tiere wecken in verschiedener Weise die Begehrlichkeiten. Zu den Zukunftsvisionen gehört die Hoffnung vieler Menschen, die auf ein neues Herz, eine neue Milz oder eine neue Bauchspeicheldrüse: Xenotransplantation - die Produktion von Organen für Menschen in Tieren.

Grundsätzlich gibt es drei Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen, damit der Hoffnung auf eine gefahrlose Herstellung von Organen in Tieren Leben eingehaucht werden kann - welcher Aufwand dafür getrieben werden muss, steht auf einem anderen Blatt. Die Organe müssen funktionieren. Dazu gehört nicht nur, dass das neue Organ anatomisch in den Empfänger-Organismus passt, es muss auch in die Kommunikation eingefügt werden können. Signale, zum Beispiel Hormone, müssen wahrgenommen und richtig interpretiert werden. Hinzu kommt die biologische Sicherheit des neuen Organs in mikrobieller Hinsicht: Die Tiere dürfen nicht Träger irgendwelcher Viren und/oder Bakterien sein, die möglicherweise für den Menschen gefährlich sein können. Drittens darf es natürlich nicht zu Abstoßungsreaktionen kommen.(1)

Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen sind das entscheidende Hindernis für die Xenotransplantation. In der Vergangenheit kam es häufig zu so genannten (hyper-)akuten Abstoßungen, die in Versuchen regelmäßig zum Funktionsverlust der übertragenen Organe führte. Transgene Tiere - als Quelle für die zu übertragenden Organe - haben hier teilweise für Abhilfe gesorgt. Durch eine gentechnische Veränderung können in den Tieren die Gene für bestimmte Moleküle der Zelloberflächen stillgelegt werden. Das Problem der Abstoßung ist damit allerdings noch nicht aus der Welt. Professor Dietmar Abendroth vom Transplantationszentrum der Universität Ulm: "Es sind Probleme hinzugekommen, von denen keiner etwas geahnt hat". Seiner Aussage nach gibt es neben den kurzfristigen auch noch längerfristige Mechanismen, die zum Funktionsverlust der Organe führen.(2) Aber er hält die Xenotransplantation deshalb nicht für "gestorben", vielmehr rechnet er hier "demnächst" mit einem Durchbruch. Auch die Entwicklungen bei der Forschung an den Arzneimitteln, die eine Reaktion des Immunsystems im Empfänger-Organismus unterdrücken sollen (Immunsuppressiva), gäben Anlass zu der Hoffnung, dass höhere Wirksamkeiten erreicht werden können. Geforscht wird zudem an der Entwicklung von Immunsuppressiva mit geringer(er) Toxizität.(3) Die Forscherinnen und Forscher konnten in den vergangenen Jahren insbesondere durch den Einsatz der Gentechnik gewisse Fortschritte machen. Mittlerweile ist es möglich, Gene des menschlichen Immunsystems auf Versuchstiere (in der Regel Schweine) zu übertragen. Es besteht die Möglichkeit, dass sich dies positiv auf die Abstoßungsreaktionen auswirkt. Getestet wird ein so im Schwein produziertes vermenschlichtes Organ zum Beispiel in einem künstlichen Kreislauf, in dem menschliches Blut zirkuliert.

Neue Probleme

Doch, so heißt es in einer Beschreibung des Mini-Symposiums zur Xenotransplantation 2005 (4), hinsichtlich der immunologischen Verträglichkeit der neuen Organe scheint die akute vaskuläre - die Blutgefäße betreffende - Abstoßung eines der Hauptprobleme zu bleiben. Ein Molekül der Zelloberfläche war von den Forschern identifiziert worden, die Immunreaktion und damit die Abstoßung des neuen Organs zu verursachen. Dieser die Immunantwort auslösende Teil der Zelloberflächen wurde durch gentechnische Verfahren in der Art verändert, dass die Empfänger-Organismen weniger Reaktionen zeigten. Doch scheint es weitere Moleküle auf der Zelloberfläche zu geben, die eine Immunantwort hervorrufen. Wie es der Fachmann sagt: "Die Aktivierung der Endothelzelle durch Bindung des xenoreaktiven Antikörpers (...) scheint eines der weiteren Probleme darzustellen."(4) Hinter dieser Aussage von Dietmar Abendroth verbirgt sich eine Antwort des Immunsystems auf die Zelloberfläche von Blutgefäßen der übertragenen Organe. Dies stand bisher nicht auf der Liste der zu erwartenden Probleme. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Schwierigkeiten treten die neuen zeitversetzt und nicht akut auf. Doch ist der Prozess noch weit gehend unverstanden.

Funktioniert - funktioniert nicht

Über das Funktionieren der neuen Organe war lange Zeit ein Mantel des Schweigens ausgebreitet, vermutlich weil die ForscherInnen noch gar nicht an dem Punkt waren, darüber eine verlässliche Aussage machen zu können. Mittlerweile herrscht in manchen Entwicklungslaboren allerdings eine Art Aufbruchstimmung, da wenigstens bei der "Xenotransplantation light" - wie es Gisela Sonnenburg in der taz nannte (5) - Fortschritte gemacht werden. Durch die Versuche des Mexikaners Rafael Valdes-Gonzalez konnte gezeigt werden, dass die Immunabwehr auch sehr gering ausfallen kann. Valdes hatte in den neunziger Jahren DiabetikerInnen je zwei Kapseln mit Inselzellen aus der Bauchspeicheldrüse von Schweinen eingesetzt. Durch die Einkapselung konnte verhindert werden, dass die Insulin-produzierenden Zellen von den PatientInnen abgestoßen wurden. Für deren Immunsysteme waren die Inselzellen nicht zu erreichen - das produzierte Insulin jedoch wurde freigesetzt. Prekär an den Ergebnissen von Valdes ist, dass sie praktisch illegal zustandegekommen sind: Valdes hatte sich mit seinen Versuchen über ein Moratorium hinweggesetzt, das insbesondere wegen der Gefahr möglicher Viren-Infektionen über die Xenotransplantation verhängt worden war. Mittlerweile ist er aber rehabilitiert und publizierte erst im vergangenen September eine vier Jahre währende Untersuchung, in der die Probanden deutlich reduzierten Insulinbedarf zeigten.(6) Bemerkenswert ist, dass diese ohne eine Immunreaktion unterdrückende Medikamentation auskamen.

Eingekapselte Inseln

Eine ganze Reihe von Forscherinnen und Forschern hat sich mit ihren Arbeiten in die gleiche Richtung orientiert. So auch Karin Ulrichs von der Universität Würzburg. Bei ihr liegt die Erfolgsrate bei etwa einem Drittel. Das heißt ein Drittel der Ratten, denen vergleichbare Kapseln eingesetzt worden waren, brauchten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr keine ergänzenden Dosen Insulin. Die Wirkung bei Ulrichs Nagern hält bis zu einem Zeitraum von etwa 500 Tagen an. Den Ratten reicht das Insulin, das aus den Kapseln freigesetzt wird, um letztendlich an Altersschwäche zu sterben. Frau Ulrich ist aber guter Dinge, dass sie diese Rate auf die 80 bis 90 Prozent erhöhen kann, die bei Allo-transplantationen (Transplantationen von Mensch zu Mensch) erreicht werden. "Wir arbeiten an einem Material für die Kapseln, von dem wir deutliche Fortschritte erwarten." Diese Überzeugung führt sie auch dahin, derzeit keine neuen Testreihen mit Ratten durchzuführen, vielmehr bereitet sie Versuche vor, bei denen die Kapseln in Schweine übertragen werden. Dies ist Voraussetzung für "klinische Heilversuche" am Menschen. "Wenn wir detailliert nachweisen, dass wir mit fünf Großtieren erfolgreich gearbeitet haben, könnten die zuständigen Behörden (Robert Koch- und Paul Ehrlich-Institut) eventuell präklinische Tests genehmigen. Käme es dazu, würde jeder Patient, jede Patientin etwa eine Million der 0,4 bis 0,6 Millimeter großen Kapseln an einen bisher noch nicht bestimmten Ort implantiert bekommen.

"Ernüchternde Ergebnisse"

Über diese Anwendung hinaus bleiben die tierischen Organe für den Menschen nach wie vor überzeugende Argumente schuldig, dass sie tatsächlich die erwünschte und oft in Aussicht gestellte Hilfe leisten können. In einem erst vor kurzem veröffentlichten Artikel der medizinischen Fach-Zeitschrift "Intensivmedizin und Notfallmedizin" fassten drei Mitarbeiter der Deutschen Stiftung Organtransplantation den Stand der Dinge wie folgt zusammen: "Die Ergebnisse vereinzelt durchgeführter xenogener Organtransplantationen in der letzten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts waren hingegen ernüchternd. So wird sich die Zukunft der klinischen Xenotransplantation an den Verbesserungen der genetischen Modifikation der Transplantate entscheiden."(7)

Infektionen ...

Eine nach wie vor schwer zu kalkulierende Gefahr stellt die Infektion der Patientinnen und Patienten mit Viren und Bakterien dar. Einig scheinen sich alle Beteiligten darüber zu sein, dass die xenogenen Nutztiere keimfrei gehalten werden müssen (siehe unten). Dies hilft aber nicht gegen Viren, deren Gene bereits in dem Genom der Tiere enthalten sein können. Als besonders großes Risiko galten bislang die porcinen endogenen Retroviren (PERV). Dazu forscht Ralf Tönjes vom Paul Ehrlich-Institut in Langen. Er weiß zwar einerseits von Forschungs- und Zuchtergebnissen - insbesondere aus den USA - zu berichten, bei denen Schweine unter anderem durch jahrzehntelange Inzuchthaltung praktisch frei wurden von den für den Menschen gefährlichen PERV. Doch deuten Kontrollen darauf hin, dass PERV, die nur Schweinezellen infizieren sollten, vermutlich durch Rekombination mit Resten von Menschen-gefährdenden PER-Viren auch menschliche Zellen befallen konnten. Wohlgemerkt finden diese Versuche im Labor statt, das heißt, die Viren werden mit menschlichen Zelllinien zusammengebracht. Versuche mittels gentechnischer Verfahren Defekte in das Virusgenom einzubauen, hält er nicht für sicher genug. Dies ist, seiner Meinung nach keine aussichtsreiche Methode, um Schweine ohne vermehrungsfähige Viren zu erzeugen. Ein Grund dafür ist, dass die Virus-Genome in vielen Kopien im Genom des Quellen-Tieres vorkommen (können). Tönjes legt Genom-Steckbriefe der Retroviren an, die er in einer Datenbank sammelt. Liegt eine weitgehend vollständige Sammlung vor, können die Tiere, denen die Organe zur Transplantation entnommen werden sollen, auf der Genom-Ebene nach den möglicherweise gefährlichen Viren durchsucht werden. Nimmt man die Aussagen von Karin Ulrichs hinzu, ist die Lage widersprüchlich. Sie sagt, dass "wir bezüglich der biologischen Sicherheit wesentlich hoffnungsvoller [sind] als noch vor fünf Jahren". Zur Unterstützung verweist sie auf die klinischen Daten, wonach bei insgesamt 200 Patienten, denen bisher Leber-, Bauchspeicheldrüsen-, Nervenzellen oder andere Transplantate vom Schwein - zum Teil für sehr lange Zeiträume - übertragen wurden, in den letzten etwa 10 bis 15 Jahren keine Infektion mit PERV beobachtet werden konnte. "PERV sind also sehr wahrscheinlich ungefährlich für den Menschen", folgert Ulrichs.(8) Die besagten PatientInnen - mit Ausnahme derer von Valdes - waren zum Teil lange vor dem Inkrafttreten des Moratoriums transplantiert respektive behandelt worden.

Keimfreie Haltung

Grundsätzlich besteht in der Forschungslandschaft Einigkeit darüber, dass die Tiere, die früher oft als Spender bezeichnet wurden, unter keimfreien Bedingungen aufwachsen müssen. Kein Konsens besteht allerdings darüber, was das bedeutet. Die so genannten SPF-Tiere (Specific Pathogen Free - frei von als krankmachend bekannten Erregern) werden zwar allseits erwähnt, aber das hat nur bedingt Aussagekraft, da es - zumindest nach dem Wissensstand von Ralf Tönjes vom PEI keinen allgemeinen Standard für die Haltung der SPF-Tiere gibt. Nach seiner Einschätzung wäre es wünschenswert, wenn die Tiere "frei von allen bekannten, nachweisbaren, nicht essentiellen", das heißt nicht für das Überleben des Tieres notwendigen Bakterien, Pilzen und Viren wären - ein nicht ganz einfach zu erreichender Anspruch. Die SPF-Tiere werden unter keimfreien Bedingungen - per Kaiserschnitt - auf die Welt geholt, weil selbst bei einer natürlichen Geburt Kontaminationsgefahr bestände. Die Ställe muss man sich als mehr oder minder

vollständig geflieste Räume vorstellen, Einstreu und Futter werden autoklaviert (Methode zur Herstellung der Keimfreiheit mittels Druck und Temperatur). An Auslauf im Freien ist selbstredend nicht zu denken.

Zwischenlösung ...

Was das genaue Ziel der Forschung ist, wird unterschiedlich beschrieben. "Sechs Monate wären ein Zeitraum, der als Überbrückung bis zur Transplantation eines menschlichen Spenderorgans dienen könnte", meint Ralf Tönjes . Nach Tönjes überstehen Xenotransplantate im Tierversuch im Moment 32 Tage, bei neuesten Versuchen in Affen bis zu 81 Tage.

Desinteresse?

Ralf Tönnjes schrieb Anfang 2004: "Xenotransplantate kommen bestimmt. In fünf Jahren werden wir jedoch sehr viel sicherer sagen können, wann das sein wird."(9) Zuweilen ist aber am interessantesten, was nicht erwähnt wird. So zum Beispiel in der Mitteilung der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zum Welttag der Organspende, der in diesem Jahr erstmalig gefeiert wurde: Darin wird die Xenotransplantation mit keiner Silbe erwähnt.

Fußnoten

Fußnoten

1. Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie in Bezug auf Chancen und Risiken der Xenotransplantation (Verfasser: Dr. Joachim Denner - Robert-Koch-Institut Berlin. Im Netz unter: http://www.g-f-v.org.
2. Ärzte Zeitung, 13.06.2005 - Ersatzorgane aus Tieren - noch gibt es viele Hürden. Im Netz unter: www.aerztezeitung.de.
3. Idel, Anita: Xenotransplantation und Tierschutz. In: Engels, E.-M., Badura-Lotter, G. und Schicktanz, S. (Hrsg.) Neue Perspektiven der Transplantationsmedizin im interdisziplinären Dialog. Baden-Baden, 2000: Nomos, S. 196-220
4. Abendroth, Dietmar: Minisymposium Xenotransplantation 2005, Robert Koch-Institut, Berlin. Im Netz unter: ww.rki.de.
5. Gisela Sonnenburg: Ersatzorgane vom Tier; taz vom 15.07.05
6. Valdes-Gonzalez R.A.: Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. European Journal for Endocrinology, September 2005, Band 153(3), Seiten 419-27.
7. Intensivmedizin und Notfallmedizin: Leitthema Transplantationsmedizin; W. Lauchart, G. Gubernatis und M. Blümke, Organisationszentrale der Deutschen Stiftung Organtransplantation, verschiedenen regionale Sektionen. Abstract frei zugänglich unter: www.springerlink.metapress.com.
8. Im Netz unter: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/510.php.
9. In der Wochenzeitung "Die Zeit", Ausgabe 02/2004. Im Netz unter: www.zeit.de/2004/02/2010-Xenotransplantation.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 173 vom Dezember 2005
Seite 29 - 32