

IV.3.4. Xenotransplantatie

F.J. van Ittersum – W.J. Eijk

Xenotransplantatie betreft het transplanteren van een orgaan of weefsel van een bepaalde diersoort naar een andere diersoort of naar de mens. Het is met name in de belangstelling gekomen vanwege het tekort aan menselijke donororganen. Aan het einde van de 20ste eeuw was er groot enthousiasme, met name vanwege enkele successen die bij mensen werden geboekt met xenotransplantatie: een chimpansee-nier werd pas na negen maanden afgestoten, een bavianenhart bij een mensenbaby na een paar weken. In het algemeen waren de successen beperkt en was het enthousiasme aan het begin van de 21e eeuw veel minder groot [1: G. Blanco. Editorial xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009/03/21 ed 2009, 14, 147 doi:10.1097/MOT.0b013e3283292595.]. Met name de expositie van immunogene antigenen op het dierlijke donorweefsel bleek meer afstotingsreacties op te roepen dan gehoopt. Ook bleken deze afstotingsreacties minder eenvoudig te beïnvloeden dan wanneer de organen van menselijk donoren afkomstig zijn. Het onder controle krijgen van dit probleem was wel een voorwaarde om een bruikbare overleving van het transplantaat te verkrijgen. De gekozen oplossingsrichting betrof de genetische modificatie van de donoren, veelal varkens [2: D.K.C. Cooper, R. Gaston, D. Eckhoff, J. Ladowski, T. Yamamoto, L. Wang, H. Iwase, H. Hara, M. Tector and A.J. Tector. Xenotransplantation-the current status and prospects. *Br Med Bull*. 2017/12/12 ed 2018, 125, 5-14 doi:10.1093/bmb/ldx043.]. Genetische modificatie is sinds 2014 eenvoudiger door de introductie van de CRISPR-cas9 techniek. De eerste successen bij mensen met xenotransplantatie werden verwacht bij transplantatie van genetisch gemodificeerde cellen afkomstig uit de eilandjes van Langerhans van varkens. [3: D.K.C. Cooper, R. Gaston, D. Eckhoff, J. Ladowski, T. Yamamoto, L. Wang, H. Iwase, H. Hara, M. Tector and A.J. Tector. Xenotransplantation-the current status and prospects. *Br Med Bull*. 2017/12/12 ed 2018, 125, 5-14 doi:10.1093/bmb/ldx043.] In 2022 ontving echter werd een man in de Maryland (Verenigde Staten) een hart van een gekloneerd varken waarin 10 genen waren gemodificeerd, in 2023 volgde een tweede harttransplantatie met eenzelfde varkenshart. [4: B.P. Griffith, C.E. Goerlich, A.K. Singh, M. Rothblatt, C.L. Lau, A. Shah, M. Lorber, A. Grazioli, K.K. Saharia, S.N. Hong, S.M. Joseph, D. Ayares and M.M. Mohiuddin. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022/06/23 ed 2022, 387, 35-44 doi:10.1056/NEJMoa2201422.] Het aanvankelijke beloop bij beiden was voorspoedig. Na 49 dagen ontstond bij de eerste ontvanger een ernstige verdikking van de hartspier; 60 dagen na de transplantatie overleed de patiënt. Bij obductie werd necrose (dood) van hartspiercellen gezien. De oorzaak hiervoor was multifactorieel: rejectie (afstoting), een immuunreactie op de toegediende menselijk immunoglobulines en activatie van varkens-CMV-virus. [5: M.M. Mohiuddin, A.K. Singh, L. Scobie, C.E. Goerlich, A. Grazioli, K. Saharia, C. Crossan, A. Burke, C. Drachenberg, C. Oguz, T. Zhang, B. Lewis, A. Hershsfeld, F. Sentz, I. Tatarov, S. Mudd, G. Brailanu, K. Rice, J.F. Paolini, K. Bondensgaard, T. Vaught, K. Kuravi, L. Sorrells, A. Dandro, D. Ayares, C. Lau and B.P. Griffith. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. *Lancet*. 20230629 ed 2023, 402, 397-410 doi:10.1016/S0140-6736(23)00775-4.] De analyse van de tweede harttransplantatie volgt nog.

Dezelfde groep onderzoekers lukte het in 2023 een nier van dezelfde genetisch gemodificeerde varkenssoort een week goed te laten functioneren in een hersendode patient met nierinsufficiëntie. Na een week werd de ondersteuning (o.a. beademing) van de hersendode patient gestaakt, de getransplanteerde nier functioneerde op dat moment zeer goed en er waren ook in onder de microscoop geen tekenen van afstoting zichtbaar. [6: J.E. Locke, V. Kumar, D. Anderson and P.M. Porrett. Normal Graft Function After Pig-to-Human Kidney Xenotransplant. *JAMA Surg*. 20230816 ed 2023 doi:10.1001/jamasurg.2023.2774.] Dit resultaat betekent

mogelijk dat door de genetische modificaties niertransplantaties van genetisch gemodificeerde dieren dichter bij toepassing in mensen gekomen is.

Bij xenotransplantatie blijkt tenslotte de overdracht van dierlijke virussen naar de mens een duidelijk risico [7: L. Scobie and Y. Takeuchi. Porcine endogenous retrovirus and other viruses in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009/05/27 ed 2009, 14, 175-179 doi:10.1097/mot.0b013e328327984d.]. Ook ten aanzien van dit probleem hoopt men met genetische modificatie met behulp van de CRISPR-cas9 techniek verder te kunnen komen: in het DNA aanwezige virussen zouden met deze techniek uit het DNA “geknipt” kunnen worden. De in 2022 en 2023 gebruikte genetisch gemodificeerde varkens zouden het porcine endogenous retrovirus niet bij zich dragen. [8: B.P. Griffith, C.E. Goerlich, A.K. Singh, M. Rothblatt, C.L. Lau, A. Shah, M. Lorber, A. Grazioli, K.K. Saharia, S.N. Hong, S.M. Joseph, D. Ayares and M.M. Mohiuddin. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022/06/23 ed 2022, 387, 35-44 doi:10.1056/NEJMoa2201422.]

In 2001 wijdde de Pauselijke Academie voor het Leven een symposium aan xenotransplantatie om een aantal vragen van morele aard te beantwoorden. Hierin werd allereerst aandacht besteed aan drie antropologische en ethische kwesties die betrekking hebben op de vraag of xenotransplantatie in zichzelf een goede handeling is [9: Pontifical Academy for Life. Prospects for xenotransplantation scientific aspects and ethical considerations. Vatican City 2001.] [10: E. Sgreccia, M. Calipari and M. Lavitrano. Church backing depends on ethical use of animals. *Nature* 2001, 414, 687 doi:10.1038/414687d.]:

1. de aanvaardbaarheid van het ingrepen door de mens in de scheppingsorde;
2. de ethische haalbaarheid om dieren te gebruiken om de kans op overleving van mensen en hun welbevinden te verbeteren;
3. de mogelijke objectieve en subjectieve invloed die een orgaan of weefsel van dierlijke origine kan hebben op de identiteit van de menselijk ontvanger.

3.4.1. De aanvaardbaarheid van ingrepen in de scheppingsorde

Volgens de scheppingsorde staat de mens, geschapen naar Gods beeld en gelijkenis, centraal in de schepping. De lagere schepselen zijn dienstbaar aan de mens en de mens heeft over hen een beperkt beschikkingsrecht. Het doel van deze centrale positie van de mens is niet zozeer de heerschappij over andere schepselen, maar de medewerking met de Schepper met als doel de schepping te vervolmaken: wees vruchtbaar en talrijk en onderwerp de aarde (Gen. 1,28). De ‘lager in de scheppingsorde geplaatste schepselen’ moeten dienstbaar en onderdanig zijn aan deze bijzondere taak. In dit licht is xenotransplantatie aanvaardbaar.

3.4.1.1. Het gebruik van dieren ten behoeve van de mens

Dieren hebben – omwille van het feit dat zij geschapen wezens zijn – een eigen waarde, die de mens moet waarderen en respecteren. God plaatste de dieren samen met andere niet-menselijke schepselen in de dienst van de mens. Toch zijn het eveneens schepselen van God. Het is daarom belangrijk bij gebruik van dieren alert te zijn of er wel een echte noodzaak hiertoe bestaat en of de gekozen werkwijze geen onnodig leed bij de dieren teweegbrengt.

3.4.1.2. De invloed op de identiteit van de ontvanger

Zoals eerder uitgelegd is het moreel onjuist wanneer de implantatie van een vreemd orgaan de identiteit van een persoon verandert [11: H. Johannes Paulus II. Toespraak tot de deelnemers aan het 18e Internationale Congres van het Transplantatie Genootschap, 29 augustus 2000. Acta Apostolicae Sedis 2000, 92, 822-828.] [12: Pius XII. Vous nous avez demandé. Toespraak tot de Italiaanse Vereniging van hoornvliesdonors en de Italiaanse bond van blinden en tot oogspecialisten, over de morele waardering van de hoornvliestransplantatie (14 mei 1956). Acta Apostolicae Sedis, Rome: Libreria Editrice Vaticana; 1956, 48.] [13: Pontifical Academy for Life. Prospects for xenotransplantation scientific aspects and ethical considerations. Vatican City 2001.]. Een dergelijk probleem zal niet optreden bij transplantatie van een hart, nier of lever. Hersenen en geslachtorganen zijn echter wel onlosmakelijk verbonden met de identiteit van de menselijk persoon (vgl. dit Hoofdstuk 3.5.): omwille van de gevolgen die deze transplantaties op de identiteit van de ontvangende persoon kunnen hebben, zijn deze ongeoorloofd.

De conclusie is dat wanneer de identiteit van de menselijke ontvanger niet wordt aangetast, xenotransplantatie aanvaardbaar is mits de risico's geproportioneerd zijn, hetgeen, zoals later nog zal blijken grote problemen oplevert [14: Pontifical Academy for Life. Prospects for xenotransplantation scientific aspects and ethical considerations. Vatican City 2001.].

Er zijn een aantal aspecten die nadere aandacht vragen:

1. De risico's van de ontvanger;
2. Het gebruik van organen en weefsels afkomstig van transgene dieren;
3. De allocatie van de gezondheidszorgmiddelen;
4. De patenteerbaarheid bij xenotransplantatie.

3.4.2. Het gezondheidsrisico van de ontvanger

Een aantal risico's zijn al duidelijk. Allereerst de kans op rejectie (afstoting). Momenteel is deze kans groot en de immunsuppressie zal daardoor ingrijpender moeten zijn. Het is zeker zo dat de ontvanger door de rejectie op zich en meestal ingestelde behandeling die het afweersysteem van het lichaam verder onderdrukt een grote kans op lichamelijke en geestelijke schade loopt. Voorts is het nog niet geheel duidelijk of door xenotransplantatie virussen van dieren op de ontvanger kunnen worden overgedragen. Met name overdracht van 'porcine endogenous retrovirussen (PERV)' en hepatitis E virus (HEV) is een risico [15: L. Scobie and Y. Takeuchi. Porcine endogenous retrovirus and other viruses in xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2009/05/27 ed 2009, 14, 175-179 doi:10.1097/mot.0b013e328327984d.]. In de eerste studies van mensen die contact hadden gehad met varkensweefsels of studies waarbij varkensweefsels werden getransplanteerd bij niet-humane primaten (apen) werd geen overdracht van deze virussen waargenomen. [16: D.K.C. Cooper, R. Gaston, D. Eckhoff, J. Ladowski, T. Yamamoto, L. Wang, H. Iwase, H. Hara, M. Tector and A.J. Tector. Xenotransplantation-the current status and prospects. Br Med Bull. 2017/12/12 ed 2018, 125, 5-14 doi:10.1093/bmb/ldx043.]. Om het probleem van virusoverdracht geheel te voorkomen moeten er nog wel goede werkwijzen t.a.v. selectie van niet ernstig besmette dieren en mogelijk genetische modificatie van deze dieren worden ontwikkeld.

3.4.3. Transgenese

Om overleving van organen bij de mens te optimaliseren lijkt genetische modificatie van de potentiële donor-dieren een voor de hand liggende optie. De in 2022 en 2023 gebruikte donor-varkens waren genetisch gemodificeerd met 3 knockouts en 7 genmodificaties, waardoor de organen na transplantatie minder afstotingsreacties zouden opwekken. Dit is moreel acceptabel wanneer een aantal ethische principes in acht worden genomen: 1) de veranderingen als gevolg van de genetische modificatie mogen bij het dier leiden geen pijn, angst en lijden teweegbrengen; 2) de effecten op de nakomelingschap van de menselijke ontvanger en de omgeving moeten in ogenschouw worden genomen; 3) transgene dieren moeten goed gecontroleerd worden en niet zomaar losgelaten in de omgeving; 4) het aantal transgene dieren tot stand gebracht voor transplantatiedoeleinden moet tot een minimum worden beperkt; 5) het verwijderen van organen en/of weefsels moet tijdens een enkele operatie worden uitgevoerd; 6) ieder experiment moet door een competente ethische commissie worden beoordeeld. Het is eveneens belangrijk de ontvangers volledig te informeren over de oorsprong van de organen en het bijbehorende risico en van hen informed consent voor de ingreep te verkrijgen [17: Pontifical Academy for Life. Prospects for xenotransplantation scientific aspects and ethical considerations. Vatican City 2001.].

Niet alle katholieke ethici onderschrijven het standpunt van de Pauselijke Academie voor het Leven. [18: N. Tonti-Filippini, J.I. Fleming, G.K. Pike and R. Campbell. Ethics and Human-Animal Transgenesis. National Catholic Bioethics Quarterly 2006, 6, 689-704.] Tonti-Filippine et al. keren zich tegen het bewust vermengen van menselijk en dierlijk DNA.

1. Allereerst lezen zij in Donum Vitae (Hoofdstuk I.6) [19: Congregatie voor de Geloofsleer. Donum Vitae, Instructie over de eerbied voor het beginnend menselijk leven en de waardigheid van de voortplanting. Acta Apostolicae Sedis 1988, 80, 70-102.] in het verbod op hybridisatie niet alleen een verbod op versmelting van menselijke en dierlijke gameten (geslachtscellen), maar op iedere vorm van transgenese. Zij zijn van mening dat de term “hybride” niet alleen betrekking heeft op het bevruchttingsproces van het organisme, maar ook op de afkomst van de erfelijke eigenschappen waaruit het organisme is samengesteld. Om die reden meent men dat de Congregatie voor de Geloofsleer in de instructie Donum Vitae naast hybridisatie in de vorm van bevruchting van menselijke en dierlijke geslachtscellen iedere vorm van mens-dier transgenese heeft bedoeld.
2. Zij zijn ervan overtuigd dat mens-dier transgenese, in welke vorm dan ook, maar ook in geval van de overdracht van één menselijk gen naar een dierlijke eicel of zygote, een onacceptabele vermenging van identiteit veroorzaakt. Een hybride die is ontstaan door versmelting van een menselijke en dierlijke geslachtscel heeft een volledige set genen van menselijke oorsprong. Zelfs als deze hybride uitgroeit tot een wezen zonder specifieke menselijke trekken zoals rationele vermogens en de mogelijkheid in vrijheid beslissingen te nemen, kan men niet uitsluiten dat dit wezen is beziel met een menselijke ziel en derhalve een menselijk persoon is. Immers, de aanwezigheid van een volledig genoom van het dierlijke deel zou het tot expressie komen van de spirituele mogelijkheden kunnen belemmeren. Het is onmogelijk te zeggen welk aandeel van de mens-dier transgenese zou resulteren in een organisme met een materiële aard die dusdanig is dat deze kan worden beziel door een menselijke ziel (Hoofdstuk II.1.1.2). De Pauselijke Academie veronderstelt duidelijk dat het toevoegen van één of een paar menselijke genen, met name die genen die een immunologische afstoting van



een orgaan van een transgene mens-dier na een transplantatie bij mensen kunnen voorkomen, aan het genoom van een dierlijke eicel of zygote niet leidt tot bezieling met een menselijke ziel en dat daardoor het toevoegen van deze genen geoorloofd is. Toch delen niet alle katholieke ethici dit standpunt. Tonti-Filippini et al. menen dat zodra menselijke genen mede vorm geven aan een nieuw wezen er vermenging van identiteit zal optreden [20: N. Tonti-Filippini, J.I. Fleming, G.K. Pike and R. Campbell. Ethics and Human-Animal Transgenesis. National Catholic Bioethics Quarterly 2006, 6, 689-704.] en dat de overdracht van slecht één menselijke gen naar een dierlijke eicel of zygote een inbreuk in de menselijke waardigheid en misbruik van de menselijke geslachtelijke mogelijkheden is (zij verwerpen echter het toevoegen van menselijke genen aan bacteriën niet, vanwege het feit dat deze zich niet kunnen ontwikkelen tot embryo's, zodat vermenging van identiteit niet zal optreden).

3.4.4. Allocatie van middelen voor de gezondheidszorg

De ontwikkeling en uitvoering van xenotransplantatie vereist de investering van een deel van de middelen die voor de gezondheidszorg ter beschikking staan. Dit kan dan niet voor andere doeleinden in de gezondheidszorg worden ingezet. Een goede kosten-batenanalyse is derhalve op zijn plaats [21: Pontifical Academy for Life. Prospects for xenotransplantation scientific aspects and ethical considerations. Vatican City 2001.].

3.4.5. Patenteerbaarheid

Ongetwijfeld hebben particuliere bedrijven veel geld en energie in de ontwikkeling van xenotransplantatie gestoken. Het aanvragen van een patent is derhalve een logische stap. Patenten leiden echter wel tot hogere kosten bij de kopers van de gepatenteerde producten. Alhoewel tegen een patent op zich geen direct moreel bezwaar bestaat, blijft het belangrijk te garanderen dat ontvangers in gelijke mate toegang hebben tot gezondheidszorg, zonder enige vorm van discriminatie en belemmering vanwege de hoge kosten [22: Pontifical Academy for Life. Prospects for xenotransplantation scientific aspects and ethical considerations. Vatican City 2001.].