

# XENO- TRANSPLANTATIE

A.F.M. SCHAAPHERDER EN O.T. TERPSTRA

R.L. MARQUET EN J.N.M. IJZERMANS

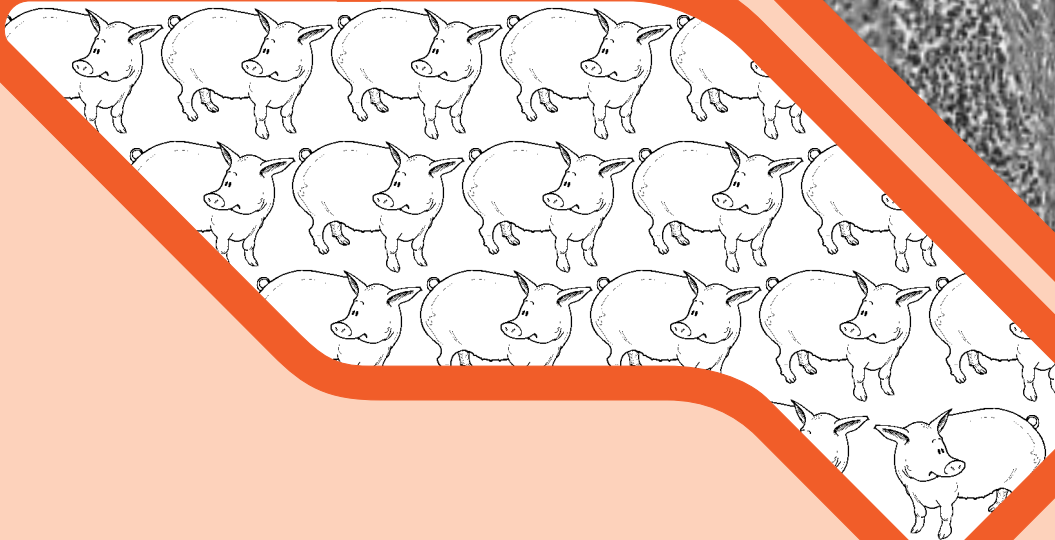
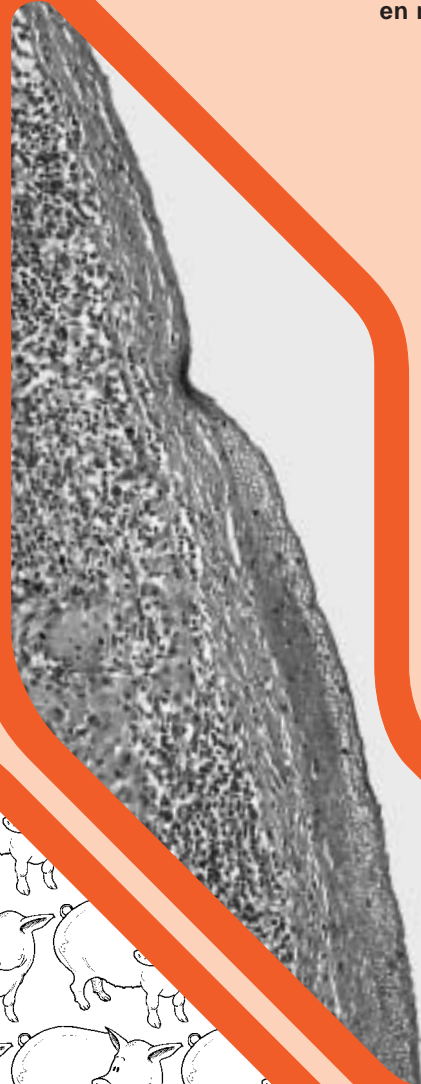
E. BOUWMAN EN G.J. BOER

F. GROSVELD

A.D.M.E. OSTERHAUS

TJ. DE COCK BUNING

A.J. DUNNING



Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij

20e jaargang, nr. 4, september 2001

Abonnementen en bestellingen:

Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij  
Postbus 2046. 3440 DA Woerden  
Tel. 0348 - 689 318

De cahiers verschijnen viermaal per jaar.  
Van de reeds verschenen cahiers zijn de meeste uitgaven  
nog verkrijgbaar. Zie hiervoor de inlegkaarten in dit cahier  
of vraag de catalogus aan op bovenstaand adres.

De redactie van dit nummer berust bij:  
prof. dr. J.A. Knottnerus (voorzitter)  
mw. drs. E.J. Birkfelder (eindredactie),  
mw. drs. G.T. Hartman (research/publiciteit),  
prof. dr. D.W. van Bekkum  
prof. dr. A.J. Dunning  
dr. E. van Rongen

Het bestuur van de stichting bestaat uit:  
prof. dr. D.W. van Bekkum (voorzitter),  
prof. dr. H.M. Dupuis,  
prof. dr. J.P.M. Geraedts,  
prof. dr. J. Joosse,  
prof. dr. J.A. Knottnerus  
prof. dr. W.J. Rietveld,  
prof. dr. D. de Wied,  
prof. dr. P.R. Wiepkema (penningmeester).

Erevoorzitter is Z.K.H. Prins Claus.

Directrice is mw. drs. E.J. Birkfelder.

ISBN 90-73196-27-2

Illustraties:

D.W. van Bekkum (pag. 4, 12, 46, 48)

F. Grosveld (pag. 16, 32, 34)

R. Slagter/Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde (pag. 18)

E. Bouwman (pag. 20, 24)

G.J. Boer (pag. 26, 27, 28, 29)

ANP Foto (pag. 30)

Consument & Biotechnologie / Jos van den Broek (pag. 38)

Lay-out en druk: Drukkerij Groen BV, Leiden.

© Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij.

# XENOTRANSPLANTATIE

## INHOUD

<b>1</b>	<b>DE ONTWIKKELING VAN DE TRANSPLANTATIEGENEESKUNDE</b>	<b>5</b>
	A.F.M. Schaapherder en O.T. Terpstra	
	Extra kaders:	
	Chronologisch overzicht van de transplantatiegeneeskunde	6
	Nederlandse Transplantatie Stichting	9
	Donorregister	11
<b>2</b>	<b>WELKE MOGELIJKHEDEN BIEDT XENOTRANSPLANTATIE?</b>	<b>13</b>
	R.L. Marquet en J.N.M. IJzermans	
<b>3</b>	<b>XENOTRANSPLANTATIE VAN CELLEN EN WEEFSELS</b>	<b>21</b>
	E. Bouwman en G.J. Boer	
	Extra kaders:	
	Diabetes en allogene transplantatie	23
	Transplantatietechnieken bij proefdieren	24
	De ziekte van Parkinson en allogene transplantatie	26
<b>4</b>	<b>GENETISCHE MODIFICATIE VOOR XENOTRANSPLANTATIE</b>	<b>31</b>
	F. Grosveld	
<b>5</b>	<b>XENOTRANSPLANTATIE EN DE OVERDRACHT VAN VIRUSSEN</b>	<b>37</b>
	Interview met A.D.M.E. Osterhaus	
	Extra kaders:	
	Retrovirus: van het varken naar de muis	39
	Zoönosen	40
<b>6</b>	<b>WAARBORGEN ROND XENOTRANSPLANTATIE</b>	<b>42</b>
	Tj. De Cock Buning	
<b>7</b>	<b>XENOTRANSPLANTATIE TUSSEN HOOP EN VREES</b>	<b>47</b>
	A.J. Dunning	
	Extra kader:	
	Dieren als orgaanfabrieken	52

# xenotransplantatie

kán dat?

eindrapport

van het publiek debat

xenotransplantatie



Stichting Consument & Biotechnologie

Met subsidie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



## VOORWOORD

In de afgelopen anderhalf jaar vond in Nederland op verzoek van de overheid een opmerkelijk debat plaats. Dit debat ging over één van de ontwikkelingen in het onderzoek op het gebied van de transplantatiegeneeskunde, nl. xenotransplantatie. Meningen werden gevraagd en gepeild over het gebruik van organen en weefsels van dieren ten behoeve van mensen. Om de kans op afstoting van het orgaan zo klein mogelijk te maken, moeten deze donor-dieren genetisch gemanipuleerd (gemodificeerd) worden. Diverse veefokkerij-instituten zijn er in de jaren negentig in geslaagd varkens transgeen te maken.

Terwijl transplantatie met organen van medemensen algemeen geaccepteerd is, geldt dit niet voor dieren als donoren. Vandaar dat de overheid vooraf de discussie in de samenleving op gang heeft gebracht. Onlangs is het rapport over dit debat verschenen (zie hiernaast).

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Els Borst, kreeg het eerste exemplaar uitgereikt. Zij vond dat als xenotransplantatie op een gegeven moment mogelijk is en wordt toegestaan, het goed is te weten hoe wij daar met zijn allen zo ongeveer over denken: "Dat inzicht heeft het publiek debat in elk geval opgeleverd. Het volgende openbare debat over dit onderwerp zal het parlementaire debat zijn. Ik hoop dat andere geïnteresseerden in de samenleving onderwijl doorgaan met hun meningsvorming." Verder zei zij: "Hoewel een meerderheid van de bevolking aangeeft de ontwikkeling op het gebied van xenotransplantatie te willen afremmen, is het de vraag of de overheid dit wel kán. Xenotransplantatie is namelijk een mogelijk nieuwe geneeswijze. Wel zorgt de overheid ervoor dat de ontwikkelingen stap voor stap gaan en daarom is er op dit moment ook een moratorium op al het klinisch onderzoek op het gebied van xenotransplantatie." In dit Cahier laten onderzoekers zien wat de wetenschappelijke basis is voor een eventuele invoering van xenotransplantatie in de geneeskunde.

Xenotransplantatie is niet iets nieuws. Het overzicht op pagina 6 toont dat al tientallen jaren wetenschappelijk onderzoek gedaan wordt naar de mogelijkheden om die-

ren als donoren te gebruiken. In 1963 bijvoorbeeld vond de eerste nier-xenotransplantatie plaats van chimpansee naar mens (zie de herinnering van de transplantatiechirurg aan deze gebeurtenis op pagina 46). Toentertijd had men de recombinant DNA-technieken nog niet bedacht en was men aangewezen op apen om de kans op afstoting van een donororgaan te minimaliseren. Deze technieken bieden perspectieven op diverse terreinen van kennisverwerving en toepassing. Vooral medische toepassingen kunnen op brede steun in de samenleving rekenen. Het is dan ook logisch dat men op het idee kwam ze ook in te zetten ten behoeve van xenotransplantatie. Andere dieren dan apen kwamen in het vizier, met name varkens.

Varkens leveren bijvoorbeeld al hartkleppen (zonder levende cellen) en, als men huidtransplantaten wil bestuderen, komt de weinig behaarde varkenshuid meer in aanmerking dan die van een aap.

Dat idee in de praktijk brengen levert echter veel haken en ogen op. Er is inmiddels veel kennis vergaard. Op zich hebben de diverse studies al meer inzicht gegeven in de werking van het afweersysteem en de mechanismen die bij afstoting optreden. Ook krijgt men zicht op de problemen bij het gebruik van transgene varkens als donordieren. Bijvoorbeeld het risico dat varkensvirussen in de levende cellen van het transplantaat meeliften. Het risico dat hierdoor nieuwe ziekteverwekkers worden gecreëerd is een van de problemen waarvoor een oplossing gezocht moet worden als men xenotransplantatie in de kliniek wil toepassen.

Het is dus mogelijk dat te zijner tijd andere wegen gevonden worden om het tekort aan organen en weefsels te verminderen. Te denken valt aan toepassing van kunstorganen of uit stamcellen gekweekte organen. Aan het onderzoek naar stamcellen zal in 2002 een Cahier gewijd worden.

Het tekort wordt niet kleiner als steeds meer mensen een orgaan of weefsel nodig hebben. Het is dus ook belangrijk de vergroting van de vraag tegen te gaan door de ziekten beter aan te pakken die tot niet meer functionerende

organen leiden, bijvoorbeeld door aantasting van de nieren. Verder zou de levensduur van getransplanteerde organen verlengd kunnen worden. Ook deze oplossingen kosten echter tijd.

Intussen hebben wij te maken met lange wachtlijsten. In het Cahier Transplantaties uit 1986 werd zowel aandacht besteed aan de diverse soorten organen als aan zaken die toen ter discussie stonden. Naast criteria voor hersendood en de kosten van transplantaties bij toenemende vraag, speelde de kwestie welk systeem van donorverwing de voorkeur verdiende. Het geen-bezwaar-systeem (zoals België dat kent) of het systeem dat nu in Nederland is ingevoerd, n.l. vrijwillige donorregistratie.

De meningspeiling over xenotransplantatie laat zien welke redenen mensen aanvoeren voor of tegen xenotransplantatie. In het geval van acceptatie zijn de meest genoemde redenen: we moeten alles doen om mensen te helpen (23%); varkens worden ook voor vlees gefokt, dus waarom niet voor organen (18%); mits het goed werkt, er geen risico's meer zijn, het betrouwbaar is, als het dierenwelzijn goed is (17%). In dat van verwerping: het is misbruik van dieren (respectloos, dieren hebben dezelfde rechten als mensen (30%); mens en dier moet je niet door elkaar gooien (21%); er zijn nog te veel risico's (16%).

Ook is aan mensen gevraagd welke oplossingen zij zien voor het huidige tekort aan organen. Een ruime meerderheid (63%) ziet het geen-bezwaar-systeem als oplossing, omdat de continue voorlichting over de noodzaak een donorregistratieformulier in te vullen, waarschijnlijk pas na lange tijd het beoogde resultaat oplevert.

Een minderheid wil het huidige systeem handhaven, omdat hierdoor de keuze voor het donorschap bewust en vrijwillig geschiedt.

*Literatuur: Arno van 't Hoog (samenstelling en redactie): Zo goed als nieuw! De toekomst van de orgaanvervang. Uitgeverij Boom/Rathenau Instituut, 2001.*

*Figure de la beste Thanacth.*



# ① DE ONTWIKKELING VAN DE TRANSPLANTATIEGENEESKUNDE

A.F.M. SCHAAPSHERDER EN O.T. TERPSTRA

*A.F.M. Schaapherder studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Sinds 1990 is hij werkzaam in het Leids Universitair Medisch Centrum waar hij zijn opleiding tot chirurg en immunoloog kreeg. In 1996 promoveerde hij op het onderwerp "Early tissue damage in clinical pancreatic allotransplantation and experimental porcine xenotransplantation". Hij is transplantatiechirurg met speciale belangstelling voor de transplantatie-immunologie.*

*O.T. Terpstra studeerde geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Na drie jaar als arts in Suriname te hebben gewerkt, voltooide hij zijn opleiding tot chirurg in 1980 in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. Van 1976-1977 was hij research fellow aan de Harvard Universiteit te Boston. In 1987 werd hij de eerste Nederlandse hoogleraar in de hepatobiliaire chirurgie, nl. aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Sinds 1991 is hij afdelingshoofd en hoogleraar in de Heelkunde van het Leids Universitair Medisch Centrum.*

De belangstelling voor transplantatie dateert al van voor onze jaartelling, maar bleef beperkt tot mythen en sagen waarin met name de vervanging van ledematen ter sprake kwam. Pas na 1900 waren de chirurgische technieken zodanig ontwikkeld dat incidenteel pogingen werden ondernomen om organen te transplanteren, met name bij grote proefdieren als varkens en geiten.

De allereerste niertransplantatie bij de mens werd in 1933 verricht door de Russische chirurg Voronoy. Hij gebruikte de nier van een overleden donor; de ontvanger overleed na enkele dagen. Uit onderzoek bij proefdieren was destijds al duidelijk geworden dat weefsels of organen na transplantatie door het lichaam worden afgestoten.

Tijdens de tweede wereldoorlog ontdekte men bij de behandeling van brandwonden dat huid die afkomstig was van de patiënt zelf (*autotransplantaat*) op de plaats van de verbranding mooi ingroeide. Huidtransplantaten die afkomstig waren van donoren (*allogtransplantaten*) bleken juist slecht in te groeien en zelfs na een paar dagen af te sterven. Men dacht dat antistoffen van de ontvanger gericht tegen dit 'vreemde' weefsel verantwoordelijk waren voor dit verschijnsel.

In de jaren die hierop volgden werd afstoting vergeleken met de reactie van het immuunsysteem op bacteriën en virussen. Gericht onderzoek maakte duidelijk dat bepaalde soorten witte bloedcellen, de lymfocyten, verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor deze zg. acute afstoting. Hoewel er nog geen medicijnen waren om afstoting te voorkomen, vond in 1954 onder leiding van Murray de eerste succesvolle orgaantransplantatie plaats in Boston (VS). Bij deze operatie werd een nier getransplanteerd die afkomstig was van de eeneeige tweelingbroer van de patiënt, in de hoop dat het immuunsysteem deze nier niet als een vreemd orgaan zou beschouwen. Inderdaad bleef afstoting uit en functioneerde deze nier tot aan de dood van de ontvanger acht jaar later.

## **CHRONOLOGISCH OVERZICHT VAN DE TRANSPLANTATIEGENEESKUNDE**

- 1872 Eerste hoornvliestransplantatie
- 1894 Poging diabetes te behandelen door xeno-pancreastransplantatie van schaap naar mens
- 1900 Ontdekking van de bloedgroepen, waardoor bloedtransfusies mogelijk worden
- 1933 Bij de mens wordt de eerste niertransplantatie verricht
- 1943 Huidtransplantaties vinden plaats voor de behandeling van brandwonden
- 1954 Eerste succesvolle niertransplantatie bij de mens door Murray (VS)
- 1957 Thomas (VS) en Mathé (Frankrijk) verrichten de eerste beenmergtransplantaties bij patiënten
- 1963 Bij de mens wordt de eerste levertransplantatie verricht  
Eerste xeno-niertransplantatie van chimpansee naar mens
- 1964 Eerste xeno-levertransplantatie van baviaan naar mens
- 1966 In Minneapolis (VS) wordt de eerste pancreastransplantatie bij de mens verricht  
In Nederland (Leiden) wordt de eerste nier en de eerste lever getransplanteerd
- 1967 Oprichting van de Stichting Eurotransplant in Leiden  
Eerste harttransplantatie bij de mens door Barnard (Zuid-Afrika)
- 1976 Ontdekking van cyclosporine A
- 1979 In Nederland (Groningen) wordt het eerste reguliere levertransplantatieprogramma gestart
- 1984 De eerste harttransplantatie in Nederland
- 1985 Eerste xeno-harttransplantatie van baviaan naar mens
- 1986 Eerste hersenweefseltransplantatie in Zweden
- 1990 Murray en Thomas krijgen de Nobelprijs  
Xeno-pancreastransplantatie (foetale eilandjes van Langerhans) van varken naar mens
- 1992 Xeno-harttransplantatie van varken naar mens
- 1995 Xeno-hersenweefseltransplantatie (foetale hersencellen) van een varken naar een patiënt met de ziekte van Parkinson.
- 2000 Succesvolle behandeling van diabetes met allotransplantatie van eilandjes van Langerhans bij de mens

### **AUTOTRANSPLANTATIE**

Transplantatie van eigen organen of weefsels, zoals de huid.

### **ISOTRANSPLANTATIE**

Transplantatie tussen genetisch identieke mensen (isogeen), bijvoorbeeld niertransplantatie bij een eeneiige tweeling.

### **ALLOTRANSPLANTATIE**

Transplantatie tussen individuen van dezelfde soort (allogeen), zoals niertransplantaties bij mensen.

### **XENOTRANSPLANTATIE**

Transplantatie tussen verschillende soorten (xenogeen), bijvoorbeeld van varken naar mens.



<b>TRANSPLANTAATOVERLEVING IN PROCENTEN</b>	<b>LEVER</b>	<b>NIER</b>	<b>HART</b>	<b>NIER/PANCREAS</b>	<b>LONG</b>
<b>Na 1 jaar</b>	90	85	85	90/80	70
<b>Na 5 jaar</b>	70	65	75	75/75	45

Een belangrijke doorbraak in de jaren vijftig van de vorige eeuw was de ontdekking van het middel azathioprine. Dit medicijn onderdrukt het immuunsysteem (*immunosuppressie*) waardoor de eerste transplantatiepatiënten met succes behandeld konden worden. Gedurende lange tijd vormde de combinatie van dit middel met zg. steroïden, zoals bijvoorbeeld cortison, die al langer bekend waren om hun immunosuppressieve eigenschappen, de standaardbehandeling om afstoting van organen te voorkomen. Hierdoor kon men voor het eerst levers transplanteren. In 1963 werd in Denver (VS) door Starzl de eerste levertransplantatie bij de mens verricht. In Nederland vond in 1966 de eerste nier- en de eerste levertransplantatie in Leiden plaats. Het zou echter tot 1979 duren voordat er een regulier levertransplantatieprogramma in Groningen van start kon gaan.

Eén van de belangrijkste mijlpalen binnen de transplantatiegeneeskunde was de ontdekking van de stof cyclosporine A in 1976. Twee jaar later werd dit middel voor het eerst gebruikt bij de behandeling van niertransplantatiepatiënten. Niet alleen nam de overleving van getransplanteerde nieren in het eerste jaar met 20 procent toe, ook bleek het een zeer effectief middel bij de transplantatie van andere organen, zoals lever, alveesklier (pancreas) en hart. De ontwikkelingen kwamen in een stroomversnelling. Cyclosporine werd de standaard. De resultaten waren zelfs zo gunstig dat niertransplantatie werd verkozen boven dialyse als nierfunctie-ervangende therapie. Inmiddels kan men niet alleen nier, lever, pancreas en hart transplanteren, maar ook longen, zowel enkelzijdig als dubbelzijdig. Het is zelfs mogelijk combinaties van orga-

nen te transplanteren, bijvoorbeeld een combinatie van hart en longen, van lever met dunne darm en pancreas of van lever en longen. Een veel toegepaste combinatie is de transplantatie van een pancreas met een nier bij mensen met diabetes die als gevolg van hun ziekte dusdanige nierschade hebben dat dialyse noodzakelijk is.

De éénjaars-orgaanoverleving ligt inmiddels voor bijna alle getransplanteerde organen rond de 80 tot 90 procent (zie de tabel hierboven). Na vijf jaar functioneert 65 tot 75 procent van de organen. Een uitzondering is de longtransplantatie. De éénjaars-orgaanoverleving is 70 procent, terwijl na vijf jaar nog maar 45 procent functioneert. Waarschijnlijk is dit matige resultaat het gevolg van chronische afstoting waar longen erg gevoelig voor zijn.

De transplantatiegeneeskunde blijft niet beperkt tot volwassenen. Ook kinderen kunnen levensbedreigende aandoeningen hebben die transplantatie noodzakelijk maken. Bij kinderen worden nier-, hart- en levertransplantaties verricht. In het geval van een levertransplantatie wordt van een volwassen lever, die voor een kind veel te groot is, een gedeelte gebruikt voor transplantatie.

### **Problemen rondom de transplantatie**

In de afgelopen vijftig jaar heeft de transplantatiegeneeskunde zich razend snel ontwikkeld. Er is zeer veel kennis vergaard over geschikte donororganen en over de reacties van het immuunsysteem van ontvangers. Nog steeds is men bezig uit te zoeken hoe afstoting van het donororgaan kan worden voorkomen zonder het immuunsysteem van de ontvanger al te veel te ontregelen. Afstoting is echter niet het enige probleem:

## THE NETHERLANDS: TRANSPLANT STATISTICS FOR 2000

Nr. of patients:	Kidney	Liver	Pancreas + Kidney	Heart	Lung	Heart/Lung
On waiting list*	1278	60	13	27	60	2
Transplanted**	369	126	18	39	16	1

\* As per December 31, \*\* Cadaveric donations only.

- *Houdbaarheid van organen*

Nadat de organen door de chirurg bij de donor zijn uitgenomen moeten zij nog op transport naar het ziekenhuis waar de ontvanger zich bevindt. In het gunstigste geval is dat hetzelfde ziekenhuis, maar het kan ook een ziekenhuis op duizenden kilometers afstand zijn. Tijd speelt hierbij een belangrijke rol, omdat de kwaliteit van het orgaan na uitname, ondanks koeling met ijs en het gebruik van speciale bewaarvloeistoffen, snel achteruit gaat. Voor longen, lever, hart en pancreas is dit zeer kritisch en probeert men binnen twaalf uur het te transplanteren orgaan weer bij de ontvanger aan te sluiten op de bloedsomloop.

- *Afstoting van organen*

Een belangrijke oorzaak voor het mislukken van een transplantatie is nog steeds afstoting van het orgaan. Het lichaam ziet bepaalde specifieke weefselkenmerken, zg. antigenen, als teken van bedreiging en probeert weefsel met zo'n kenmerk af te breken zoals dat ook bij een infectie gebeurt. Deze reactie moet dus onderdrukt worden. Soms is de reactie van het lichaam zo sterk dat er extra medicijnen nodig zijn om deze dreigende afstoting (*acute rejectie*) te behandelen. Hiertegen kan men specifieke antistoffen toedienen die de verantwoordelijke witte bloedcellen tijdelijk uitschakelen. Wanneer dit niet lukt zal het orgaan slechter gaan functioneren en afsterven. De chirurg moet dan het orgaan weer verwijderen. Daarnaast is er het onopgeloste probleem van de zg. *chronische rejectie*. De lange-termijn overleving van getransplanteerde organen is nog steeds een reden voor bezorgdheid. In de loop der jaren gaat zo'n orgaan geleidelijk

minder goed functioneren, doordat er een versnelde verouderingsproces plaatsvindt. Een directe oorzaak is niet duidelijk aan te wijzen. Er bestaat nog geen behandeling om deze chronische afstoting af te remmen. Uit een onlangs afgesloten grootschalig onderzoek van tachtigduizend niertransplantaties blijkt dat diverse factoren hierbij een rol spelen. Niet alleen de leeftijd van de donor, maar ook bepaalde doodsoorzaken lijken de lange-termijn functie van een donornier ongunstig te kunnen beïnvloeden. Door het tekort aan organen worden er steeds meer organen van oudere donoren gebruikt en zullen wij in de toekomst vaker geconfronteerd worden met dit probleem.

- *Verminderde afweer*

Het zal duidelijk zijn dat medicijnen die het immuunsysteem onderdrukken ook de algemene afweer tegen indringers, zoals bacteriën en virussen, negatief beïnvloeden. Patiënten zijn vatbaarder voor infecties en zullen dus vaker antibiotica en antivirale middelen nodig hebben. Het onderdrukken van het immuunsysteem heeft ook tot gevolg dat kankercellen die regelmatig in het lichaam van ieder mens ontstaan niet worden opgemerkt en de kans krijgen uit te groeien tot kwaadaardige gezwellen. Het eerder genoemde middel azathioprine, dat voor de ontdekking van cyclosporine in hoge dosering werd voorgeschreven, heeft als belangrijke bijwerking dat er chromosoomafwijkingen kunnen ontstaan.

Bij patiënten die hoge doses kregen komt vaker huidkanker voor. Inmiddels staat vast dat infecties en kanker vaker voorkomen bij mensen die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

## NEDERLANDSE TRANSPLANTATIE STICHTING

Van diverse landen staan gegevens over wachtlijsten en aantallen transplantaties per orgaan op de website: [www.eurotransplant.nl](http://www.eurotransplant.nl).

### • *Tekort aan organen*

Door het succes van de transplantatiegeneeskunde komen steeds meer mensen in aanmerking voor een behandeling. De wachtlijsten nemen ieder jaar verder toe. Helaas overlijden er hierdoor jaarlijks nog steeds patiënten voor wie niet op tijd een orgaan beschikbaar was. De vraag uit de samenleving naar orgaanvervangende overtreft het aanbod, waardoor naar alternatieven gezocht moet worden. De donor is tegenwoordig lang niet altijd iemand die net overleden is. Steeds meer zijn patiënten en artsen bereid ook nieren van levende donoren te accepteren. Aanvankelijk waren het familieleden en later vrienden die belangeloos één van hun nieren wilden afstaan voor transplantatie. Sinds kort worden zelfs delen van de lever uitgenomen om de zieke lever van de ontvanger te vervangen. Het tekort aan organen is op deze wijze natuurlijk niet op te heffen, maar de nood rechtvaardigt helaas deze ingrepen bij gezonde mensen.

### **Toekomstverwachtingen**

De ontwikkeling van nieuwe immunosuppressieve middelen gaat door. Onderzoek is er met name op gericht om medicijnen te ontwikkelen die meer specifiek in het immuunsysteem aangrijpen om bijwerkingen te verminderen, waardoor de kans op het ontwikkelen van levensbedreigende infecties en ontstaan van kwaadaardige gezwellen kleiner wordt. Ook zal in de toekomst meer onderzoek gedaan worden naar de effectiviteit van combinaties van zg. “milde” immunosuppressieve medicijnen.

De verwachting is echter dat de overleving van getransplanteerde organen op de korte termijn niet verder meer zal toenemen. De behandeling van een dreigende afsto-

In 1997 is de Nederlandse Transplantatie Stichting opgericht als dienstverlenende organisatie voor alle transplantatieprogramma's en donorziekenhuizen. Sinds september 1998 heeft deze stichting een vergunning van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om als orgaancentrum te functioneren. De doelstellingen zijn:

1. Uitvoering geven aan taken, genoemd in art. 24 van de Wet op de Orgaandonatie (WOD), o.a.
  - als orgaancentrum zorg dragen voor de bemiddeling bij het verkrijgen, het typeren en het vervoeren van organen van donoren, alsmede het toewijzen van organen aan daarvoor geschikte ontvangers.
  - het uitvoeren van de raadpleegfunctie t.b.v. het Donorregister.
2. Verbeteren van de donorwerving in Nederland door efficiënte en effectieve inzet van mensen en middelen.
3. Verder verbeteren van de transplantatieresultaten door kwaliteitsverbetering en controle van organen en weefsels; evaluatie van de resultaten.

De stichting heeft het aannemen van donoren en het toewijzen van organen en weefsels uitbesteed aan respectievelijk Eurotransplant International en stichting Bio Implant Services.

Binnen deze stichtingen werken een aantal Europese landen samen om donororganen en weefsels uit te wisselen. Daardoor kan men eerder een immunologisch passend donororgaan of weefsel vinden om de kans op afstoting zo klein mogelijk te maken. Tevens kunnen dankzij internationale samenwerking zeer urgente patiënten en specifieke patiëntengroepen, zoals kinderen, beter worden geholpen.

# 'Iedereen orgaandonor'

MRC 3-9-2001

Door een onzer redacteurs

ROTTERDAM, 3 SEPT. Mensen die niet hebben laten vastleggen of zij hun organen al dan niet na hun dood voor donatie beschikbaar stellen, moeten automatisch orgaandonor worden. Door invoering van dit geen-bezwaarsysteem kan het tekort aan donororganen worden bestreden. De Nederlandse Transplantatiestichting (NTS) en Eurotransplant, die de verdeling van donororganen regelen over Nederlandse ziekenhuizen en in Europa, willen dat de drie jaar geleden ingevoerde Wet op de Orgaandonatie in deze zin wordt gewijzigd. De wet wordt dit najaar geëvalueerd.

Bij invoering van de wet koos de Tweede Kamer voor een 'volledig beslissysteem', waarbij zowel toestemming voor- als bezwaar tegen

orgaandonatie wordt geregistreerd. Daarnaast kan de beslissing worden overgelaten aan de nabestaanden. In 80 procent van de gevallen geven die echter geen toestemming voor orgaandonatie, stellen NTS en Eurotransplant. Daardoor wordt een van de doelstellingen van de wet, meer donororganen, niet gehaald.

Artsen benutten het donatieregister niet optimaal, doordat ze 'gedemotiveerd' worden door het lage aantal wilsbeschikkingen. Er zijn 2,5 miljoen geregistreerde donoren. Tweederde van hen heeft nooit iets laten horen. Minister Borst wil het vooralsnog met de huidige wet doen, zij vestigt haar hoop op een experiment met donatiefunctionarissen die in ziekenhuizen de weefsel- en orgaandonaties coördineren en bevorderen.

ting zal nauwelijks nog verbeterd kunnen worden. Wil men verdere vooruitgang boeken dan zal de nadruk moeten liggen op het voorkomen van chronische afstoting. Wetenschappelijk onderzoek zal zich in de toekomst meer gaan concentreren op dit probleem.

Een andere benadering om afstoting te voorkomen, is het opwekken van tolerantie. Hierbij zou men het immuunsysteem van de patiënt zodanig moeten bewerken dat het getransplanteerde orgaan niet als lichaamsvreemd wordt beschouwd maar geaccepteerd wordt alsof het eigen is. Wanneer dit mogelijk is, zijn immunosuppressieve medicijnen niet meer nodig en vervallen dus ook de bijwerkingen van deze middelen.

Al tientallen jaren wordt er gezocht naar alternatieven. Op beperkte schaal zouden kunstorganen eventueel een oplossing kunnen bieden waarbij dan gedacht wordt aan een kleine pomp die het hart zou kunnen vervangen. De eisen die aan zo'n 'orgaan' gesteld worden, zijn enorm. Het moet niet alleen klein zijn, maar ook technisch zodanig betrouwbaar dat de kans op falen uitgesloten is.

Verder moet het lichaam dit lichaamsvreemde apparaat niet zodanig beschadigen dat het zijn functie zou kunnen verliezen. Sommige orgaantransplantaties zouden vervangen kunnen worden door weefsel- of zelfs celtransplantaties. Een voorbeeld is de transplantatie van de pancreas. Bij deze transplantatie voor de behandeling van diabetes, waarbij patiënten meestal al ernstige lichamelijke schade hebben opgelopen, gaat het alleen om dat deel van het orgaan dat verantwoordelijk is voor de productie van insuline. Dit gebeurt in de eilandjes van Langerhans die als groepjes gespecialiseerde cellen over de hele alvleesklier voorkomen en samen maar een paar procent van het volume van het orgaan uitmaken. Er wordt dus eigenlijk onnodig veel weefsel getransplanteerd. Onlangs werden de resultaten bekend gemaakt van transplantatie van eilandjes van Langerhans, waarbij een combinatie van "milde" immunosuppressieve middelen werd gebruikt (zie hoofdstuk 3). Deze resultaten zijn zeer hoopgevend. Het zal dus niet lang meer duren voordat deze manier van transplantatie op grotere schaal zal

## DONORREGISTER

Het Donorregister is een onderdeel van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, waar men ingezonden donorverklaringen registreert en beheert sinds de invoering van de Wet op de Orgaandonatie (WOD) in 1998. Uitgangspunt van deze wet is dat mensen zelf over donatie moeten kunnen beslissen. Dit noemt men een toestemmingssysteem: zonder toestemming van de donor zelf of, plaatsvervangend, van zijn nabestaanden mag donatie niet plaatsvinden. In 1998 ontvingen alle inwoners van Nederland van 18 jaar en ouder een brief met registratieformulier van het Donorregister. Sinds 1999 worden jaarlijks alle jongeren die in het voorgaande jaar 18 jaar zijn geworden aangeschreven. Het is echter voor iedereen vanaf twaalf jaar mogelijk om zijn/haar besluit over donatie te laten registreren in het Donorregister.

Met het donor-registratieformulier kan men één van de volgende besluiten over orgaan-/weefseldonatie laten vastleggen:

- ik geef toestemming voor orgaan-/weefseldonatie na mijn overlijden,
- ik geef *geen* toestemming voor orgaan-/weefseldonatie na mijn overlijden,

worden toegepast. Echter in het succes schuilt het probleem. De vraag naar donororganen zal door dit soort nieuwe toepassingen verder toenemen zonder dat er zicht is op vergroting van het aanbod.

Een alternatieve bron zouden embryo's van de mens kunnen zijn. Weefsel van embryo's heeft meestal een hogere celdelingsactiviteit die later vermindert of helemaal verdwijnt. Het is hierdoor eenvoudiger geïsoleerde cellen te kweken en later te transplanteren. Ook zouden deze cellen genetisch aangepast kunnen worden waardoor ze beter en langduriger kunnen functioneren waarbij de ontvanger in het ideale geval geen of slechts tijdelijk immunosuppressieve middelen nodig heeft. De grote belangstelling van onderzoekers voor deze embryo's berust onder meer op de verwachting dat hieruit gespecialiseerde cellen en misschien zelfs organen gekweekt kunnen worden voor transplantaties.

De ideale toekomst bestaat uit een situatie waarin organen met een perfecte kwaliteit voor iedereen die dat nodig heeft beschikbaar zijn en niet meer worden afgestoten.

- ik laat het besluit na mijn overlijden over aan de nabestaanden, of
- ik noem met naam en adresgegevens een bepaalde persoon die voor mij na mijn overlijden over donatie beslissen mag.

Ook kan worden aangegeven welke organen en weefsels na overlijden men niet wil doneren ten behoeve van transplantatie, namelijk de organen: hart, nieren, lever, longen en alvleesklier, of de weefsels: huid, botweefsel (inclusief pezen en kraakbeen), hoornvliezen, hartkleppen en bloedvaten.

Het Donorregister kan 24 uur per dag door of in opdracht van een arts telefonisch worden geraadpleegd als dat in verband met een mogelijke donatieprocedure noodzakelijk is. Er zijn allerlei beveiligingsmaatregelen genomen om de privacy van de geregistreerden te waarborgen.

Voor informatie en het aanvragen van een registratieformulier kan men terecht bij stichting Donorvoorlichting, Postbus 764, 1200 AT Hilversum.  
Informatielijn: 0900 82121 66.  
Website: [www.donorvoorlichting.nl](http://www.donorvoorlichting.nl)



Al jaren wordt hierbij gedacht aan organen en weefsels van dieren, bijvoorbeeld aan varkens als altijd beschikbaar "brondieren" (zie de volgende hoofdstukken). Door genetische manipulatie kan men vervolgens bij geschikte brondieren bepaalde genen uitschakelen of menselijke genen toevoegen om ernstige afstoting te voorkomen.

Het zal duidelijk zijn dat grenzen steeds worden verlegd waarbij elk nieuw succes nieuwe problemen en dilemma's met zich meebrengt. Het gaat nu niet alleen over medisch technisch problemen, maar ook over de vraag wat in de transplantatiegeneeskunde wel of niet toelaatbaar is:

"Hoever mogen artsen in de toekomst gaan in de behandeling van deze mensen met een levensbedreigende aandoening?"



Xenotransplantaat: een stukje huid van een albinorat groeit op de rug van een muis. Het witte plukje: rattenharen die langer zijn dan muizenharen. Deze muis werd eerst getransplanteerd met rattenbeenmerg (concordante xenotransplantatie). Het hele bloedvormende systeem en alle cellen van het afweersysteem werden als gevolg daarvan vervangen door rattencellen. Deze herkennen de rattenhuid als "eigen" en die wordt dus niet afgestoten. Behandeling met immunosuppressieve medicijnen is dus niet nodig. In het laboratorium heeft men tegenwoordig ook muizen die een zodanig afgezwakt afweersysteem hebben dat weefsels van alle soorten zoogdieren er, zonder verdere behandeling, in kunnen worden getransplanteerd. Ze worden veel gebruikt voor onderzoek met weefsels van de mens, vooral van patiënten met diverse vormen van kanker.

# ② WELKE MOGELIJKHEDEN BIEDT XENOTRANSPLANTATIE

R.L. MARQUET EN J.N.M. IJZERMANS

*R.L. Marquet studeerde medicijnen vrije studierichting aan de Universiteiten van Nijmegen en Leiden. Hij werkte van 1965-1981 als wetenschappelijk medewerker bij het voormalige Radiobiologisch Instituut TNO, en is sinds 1981 als Universitair Hoofddocent verbonden aan de afdeling Algemene Heelkunde van de Erasmus Universiteit Rotterdam.*

*J.N.M. IJzermans studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam en is als transplantatiechirurg verbonden aan de staf van de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Hij is verantwoordelijk voor de chirurgische aspecten van het lever- en niertransplantatie programma en is secretaris van de Nederlandse Transplantatie Vereniging.*

Xenotransplantatie is het transplanteren van weefsels of organen van de ene diersoort naar de andere, of, om dichter bij huis te blijven, van dieren naar mensen. Vooral dat laatste maakt xenotransplantatie tot een spectaculaire tak van de transplantatiegeneeskunde; niet alleen in medisch opzicht (veel patiënten zouden er baat bij kunnen hebben), maar ook in ethisch opzicht (mag het eigenlijk wel, dieren gebruiken als donor). Maar ook andere aspecten spelen een rol zoals: is het veilig, bestaat er een kans op het overbrengen van infecties van dier naar mensen, is daarmee het middel niet erger dan de kwaal?

Al deze kwesties hebben er toe geleid dat veel instanties zich met deze materie zijn gaan bezighouden. Bijvoorbeeld: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft enige jaren geleden een commissie van de Gezondheidsraad gevraagd een oordeel te vormen over wat ons in Nederland te wachten staat op dit gebied. En ook de media houden zich, begrijpelijk, uitgebreid bezig met de laatste ontwikkelingen, of wat daar voor doorgaat. Het feit dat de wetenschap heeft geaccepteerd dat xenotransplantatie alleen maar mogelijk is als genetisch gemanipuleerde (zg. transgene) dieren als donoren voor de mens worden gebruikt, voegt nog een extra dimensie toe aan het spectaculaire en omstrede karakter van xenotransplantatie.

## **Een paar immunologische begrippen**

Voordat wij ingaan op de specifiek immunologische aspecten van xenotransplantatie is het goed enige algemene begrippen te behandelen die in de transplantatiebiologie worden gebruikt. Organen die van het ene individu naar het andere worden getransplanteerd worden gewoonlijk afgestoten. Het afweersysteem van de ontvanger herkent immers de cellen of weefsels van de donor als vreemd, en antwoordt hierop met een immunologische reactie die uiteindelijk resulteert in vernietiging (afstoting) van het orgaan. Dit gebeurt niet als donor en ontvanger

genetisch identiek zijn, zoals het geval is bij eenige tweelingen, of, als het gaat over proefdieren, bij dieren uit dezelfde via inteelt verkregen stam. We spreken dan van een isogene (genotypisch identieke) of syngene donor-ontvanger combinatie. Zo'n bijzondere situatie komt in de kliniek weinig voor; gewoonlijk wordt een transplantatie uitgevoerd tussen individuen die genetisch niet identiek zijn, maar juist verschillend.

Als donor en ontvanger behoren tot dezelfde soort (mensen, muizen, ratten), dan noemen we een dergelijke donor-ontvanger combinatie allogeen. Dit komt in de kliniek het meeste voor. Na transplantatie volgt een afstotingsreactie die, als er geen medicijnen worden toegediend, zorgt voor afstoting van het transplantaat in twee tot drie weken.

Bij xenotransplantatie zijn donor en ontvanger afkomstig van verschillende soorten (varken naar mens, aap naar mens, cavia naar rat, muis naar rat). Deze combinaties noemen we xenogeen (in het Grieks betekent xenos: vreemd). Als de afstand tussen de soorten groot is zoals bij varken naar mens en cavia naar rat, dan spreken we van een discordante xenogene combinatie. Is die afstand minder groot, zoals bij de combinatie aap naar mens of muis naar rat, dan spreken we van een concordante xenogene combinatie. Een orgaan dat, zonder verdere behandeling, wordt getransplanteerd in een concordante xenogene combinatie, wordt afgestoten binnen een paar dagen (acute afstoting). Doen we dit in een discordante combinatie dan volgt afstoting in enige minuten tot enige uren (hyperacute afstoting).

Er is dus een duidelijk verband tussen de afstand tussen donor en ontvanger en de sterkte van de afstotingsreactie. Syngene: geen afstoting; allogeen: afstoting in enige weken; concordant-xenogeen: afstoting in dagen; discordant-xenogeen: afstoting in minuten tot uren.

Het zal duidelijk zijn dat in de klinische praktijk bij allogeen transplantatie gebruik moet worden gemaakt van middelen die de afstotingsreactie onderdrukken, z.g. immunosuppressiva. In vergelijking met de middelen die in de beginjaren van de transplantatiegeneeskunde werden

gebruikt (zie hoofdstuk 1), zijn de huidige middelen zeer effectief. Sinds het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw is cyclosporine, het belangrijkste middel dat aan patiënten met een orgaantransplantaat wordt gegeven. Cyclosporine dankt zijn werking aan het feit dat het de activatie van bepaalde witte bloedcellen (T-lymfocyten, kortweg T-cellen) voorkomt. Deze cellen spelen een centrale rol in het afstotingsproces. In het spoor van deze baanbrekende ontwikkeling zijn in de jaren negentig talloze nieuwe medicijnen ontwikkeld met soortgelijke werking als cyclosporine. Het huidige succes van de transplantatiegeneeskunde is voor een groot deel te danken aan het gebruik van deze middelen.

Werken deze geneesmiddelen nu ook bij het onderdrukken van de afstotingsreactie na xenotransplantatie? Dat ligt aan de afstand tussen donor en ontvanger: in een concordante combinatie (aap naar mens) werken ze wel, maar minder goed dan na een allogeen transplantatie. In een discordante combinatie (varken naar mens) werken ze niet. De verklaring hiervoor ligt in het bijzondere karakter van een xenogene afstotingsreactie, dit komt verderop in dit hoofdstuk uitgebreid aan de orde.

### **De donorkeuze**

Als we denken aan de mens als ontvanger, moeten we het volgende overwegen: is de aap een potentiële donor voor de mens of kiezen we voor een discordant dier? Deze keuze heeft vergaande consequenties, niet alleen ethisch, maar ook immunologisch en fysiologisch (functioneert een discordant orgaan in een vreemde omgeving?).

Vanwege de immunologische en fysiologische problemen ligt het voor de hand om een dier te kiezen dat grote gelijkenis vertoont met de mens, namelijk de aap. In de jaren zestig zijn er reeds niertransplantaties uitgevoerd van chimpansee naar mens. Ondanks de beperkte mogelijkheden van de toenmalige immunosuppressie, werd toch in één geval een overlevingstijd van negen maanden behaald. Hiermee werd aangetoond dat (concordante) xenotransplantatie van een nier in principe mogelijk is.



Het gebruik van apen, met name mensapen, heeft echter verschillende nadelen. Er zijn maar weinig apensoorten die een dusdanige afmeting hebben dat de omvang van hun organen overeen komt met die van de mens. Zelfs volwassen bavianen, die gemiddeld veertig kilo wegen, zijn te klein voor het leveren van organen aan volwassen mensen. Bovendien krijgen apen maar weinig nakomelingen zodat enorme fokkerijen nodig zouden zijn om in de behoefte aan organen te voorzien. Deze praktische bezwaren vallen in het niet bij de veel grotere ethische dilemma's die het gebruik van apen met zich meebrengt. Het ziekte- en kiemvrij in isolement fokken van dieren die sterk aan ons verwant zijn om te kunnen dienen als weefsel- en orgaanbank vinden veel mensen ethisch gezien niet acceptabel. De meeste onderzoekers die in het xenotransplantatieonderzoek werken hebben dan ook geconcludeerd dat apen niet gebruikt (zouden) moeten worden als donoren voor de mens.

Andere dieren die in aanmerking komen zijn varkens en herkauwers, zoals schapen en koeien. Het varken heeft als orgaandonor diverse voordelen: de opmerkelijke anatomische gelijkenis, de grootte, het na een korte draagtijd van 115 dagen werpen van veel jongen (zes tot vijftien biggen), en de gebleken geschiktheid voor fokken in een gesloten systeem om ziekteverwekkers te weren. Daardoor zijn de technieken die worden gebruikt voor het inbouwen van genen van mensen in het DNA van muizen ook toepasbaar bij varkens, hetgeen voor het bedwingen van de afstotingsreactie en het voorkomen van mogelijke infecties van essentieel belang is (zie verder in dit hoofdstuk).

Bij het gebruik van varkens hebben veel mensen minder ethische bezwaren dan bij donatie door apen. Varkens worden al eeuwenlang op grote schaal gefokt voor de vleesconsumptie. Feit is dat hartkleppen van varkens al jarenlang bij mensen met een hartklepprobleem worden geïmplant. Dat dit zomaar kan, zonder dat het weefsel hyperacuut wordt afgestoten, komt doordat de varkensklep van tevoren wordt gefixeerd; er zitten geen levende varkenscellen op de klep, wat wordt getransplan-

teerd is een bindweefsel skelet waarover menselijke endotheelcellen gaan groeien. De belangrijkste problemen die zich bij het gebruik van varkens zullen gaan voordoen, lijken daarom niet van ethische, maar veeleer van immunologische (afstoting), fysiologische (werkt het orgaan) en microbiologische (kans op infectie) aard te zijn.

### **Afstoting van een discordant xenotransplantaat**

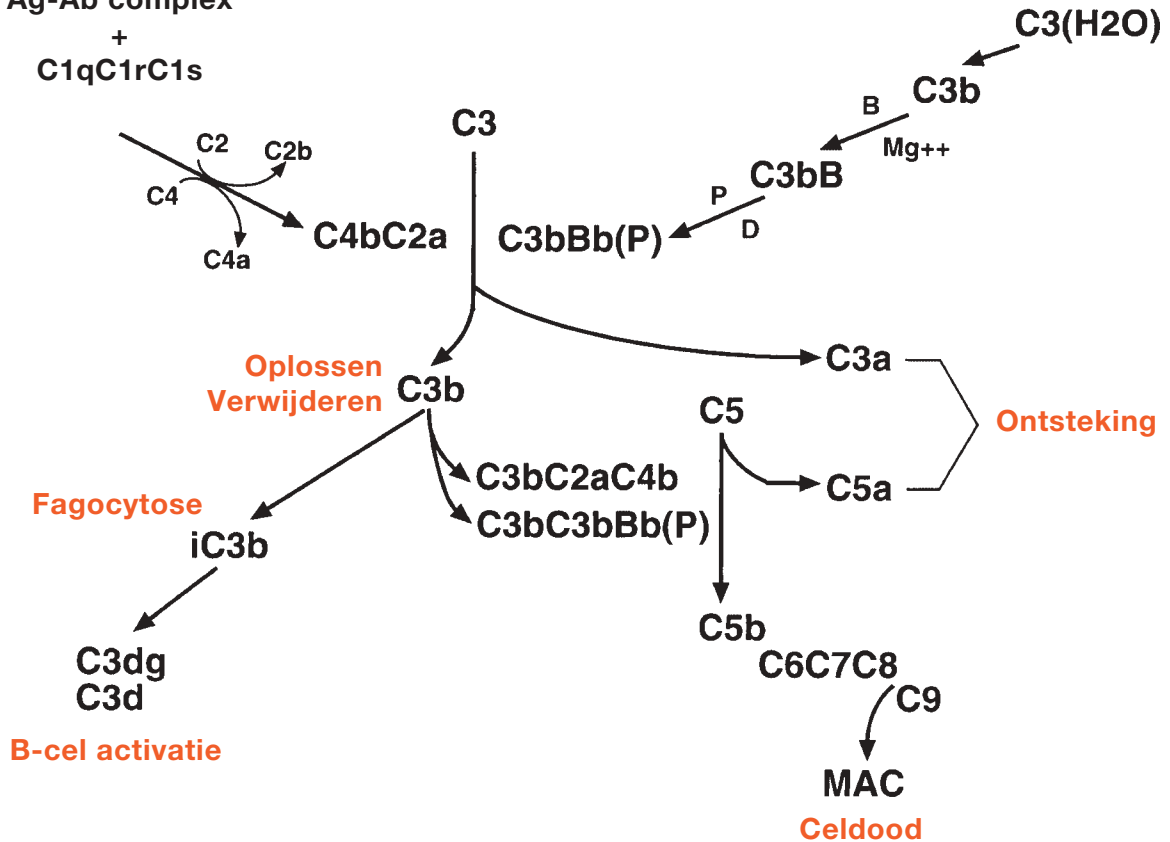
Xenotransplantatie roept een sterke afstotingsreactie op. Hoe groter de fylogenetische afstand tussen donor en ontvanger is (dwz. hoe eerder de soorten op de evolutionaire tijdschaal uiteen zijn gegaan), des te heftiger verloopt het afstotingsproces en worden de onderliggende processen complexer. Bij het gebruik van het varken als donor voor de mens moeten er drie immunologische barrières worden overwonnen. De eerste barrière is die van de hyperacute afstoting, een afstotingsreactie die zich voltrekt in minuten. Als deze wordt overwonnen, volgt een tweede barrière: de acute vasculaire afstoting die na enige dagen het transplantaat verwoest. Als ook deze tweede barrière wordt geslecht volgt een derde afstotingsproces waarin voornamelijk T-cellen een rol spelen is en daardoor lijkt op een gewone allogene afstotingsreactie.

Gedurende de evolutie is er niet alleen verschil ontstaan in het uiterlijk en de anatomie van de verschillende diersoorten maar ook in de samenstelling van chemische stoffen, zoals bepaalde soortspecifieke eiwitten met een suikerstaart op het celoppervlak, zg. antigenen. Mensen - evenals de primaten uit de oude wereld - missen bijvoorbeeld de suikerstaart galactose-alpha 1, 3 galactose (GAL) op een eiwit, dat bij varkens op alle cellen voorkomt. Het ontbreken van GAL heeft er evolutionair toe geleid dat mensen van nature op GAL gerichte antistoffen hebben. Deze antistoffen worden mogelijkwijs van moeder op kind doorgegeven via de placenta of zelfs via de moedermelk. Andere, meer aannemelijke theorieën suggereren dat deze antistoffen niet zo natuurlijk zijn, maar worden opgewekt door vroege blootstelling van een individu aan op GAL lijkende antigenen. Deze zouden

## KLASSIEKE ROUTE

## ALTERNATIEVE ROUTE

Galactose -1,3-galactose  
 Ag-Ab complex  
 +  
 C1qC1rC1s



voorkomen op het oppervlak van bepaalde bacteriën. Hoe het ook zij, mensen hebben nogal hardnekkige antistoffen in hun bloed tegen varkenscellen en deze zijn de belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van de hyperacute afstotingsreactie. Hyperacute afstoting van een discordant xenotransplantaat begint op het moment dat circulerende antistoffen zich binden aan antigenen op de vaatwandbekleding (endotheel) van bloedvaten in het transplantaat. Door deze antigeen-antistof binding wordt complement geactiveerd, wat leidt tot vernietiging en lekkage van de endotheellaag. Bloed krijgt daardoor de kans om uit het vat weg te lekken, waarna stolling binnen en buiten het vat ontstaat. Hierdoor raakt het bloedvat verstoppt. Het uiteindelijke resultaat is dat er geen bloed meer door het transplantaat stroomt, waardoor het niet meer van zuurstof wordt voorzien en afsterft. Dit drama speelt zich af in een tiental minuten. De hoofdrolspelers zijn genoemd: antistoffen, antigenen, complement, endotheel, stolling.

Voor een goed begrip van datgene wat nog besproken gaat worden is het belangrijk even stil te staan bij een van de genoemde spelers: het complement.

### **Complement en complementregulatie**

Toen men eind negentiende eeuw ontdekte dat er in het bloed een factor zat die de sterfte (lysis) van cellen door antistoffen kon versterken of complementeren was daarmee de naam aan deze hittelabele factor gegeven.

In de loop der tijd werd bekend dat het niet om één factor gaat maar om tientallen eiwitten, waarvan vele een (pro)-enzymatische werking hebben. Complement is dus geen factor, maar omvat een samenhangend systeem van eiwitten (genummerd C1, C2, enz.): het complementsysteem. Omdat het uiteindelijke effect van de activatie van het complementsysteem zeer dramatisch kan zijn, is het logisch dat zo'n systeem goed gereguleerd is.

Activatie van complement verloopt stapsgewijs van het ene eiwit naar het andere, met tal van stop- en controle-mogelijkheden.

Het eindproduct van deze cascade is de vorming van het zg. membrane attack complex (MAC) dat de lysis van een cel veroorzaakt.

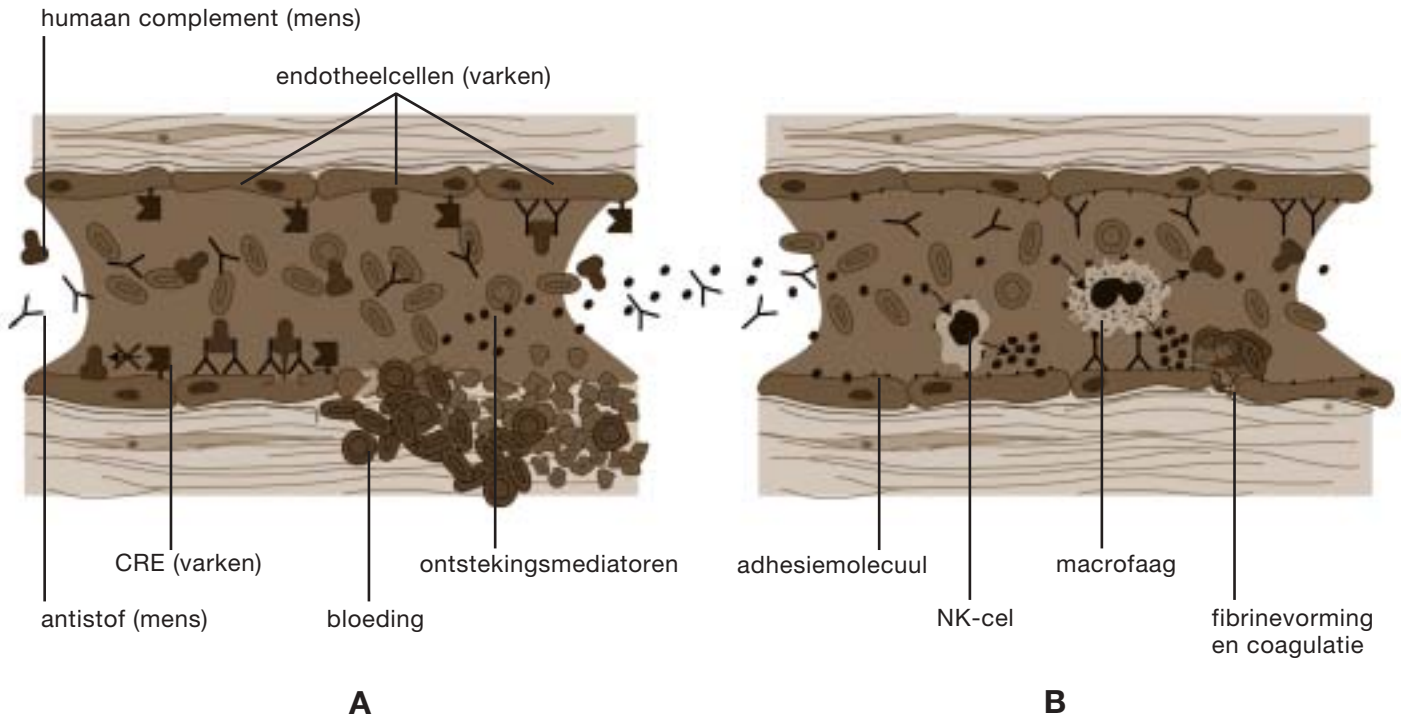
Er zijn twee routes waarlangs complement geactiveerd kan worden: de klassieke en de alternatieve route (zie het schema hiernaast). De klassieke route wordt voornamelijk in gang gezet doordat antigeen-antistofcomplexen zich binden aan het eerste eiwit van het complementsysteem nl. C1q.

De alternatieve route wordt voornamelijk geactiveerd door lichaamsvreemde oppervlakken van onder meer bacteriën, door virusgeïnfecteerde cellen of xenogene cellen. Deze route verloopt via het eiwit C3. Het bijzondere van C3 is dat het zodanig is opgebouwd dat het vatbaar is voor spontane hydrolyse, waardoor er vrijwel permanent een veilige hoeveelheid geactiveerde vorm van C3 aanwezig is nl. C3i. De, na diverse vervolgstappen, actieve vorm van C3i - te weten C3b - wordt echter grotendeels weer geïnactiveerd door water, behalve wanneer het in contact komt met een lichaamsvreemd oppervlak. Dan zal het zich hieraan binden en een versterkingsmechanisme in gang zetten waardoor uiteindelijk weer het MAC wordt gevormd.

Het is al eerder opgemerkt: complementactivatie kan verstrekkende gevolgen hebben; daarom is het belangrijk dat het systeem wordt gereguleerd. Er kunnen drie verschillende regelsystemen worden onderscheiden.

Het eerste systeem wordt bepaald door de labiliteit van de cascade: de enzymcomplexen die tijdens complementactivatie worden gevormd vallen gemakkelijk uiteen en hebben een korte halfwaardetijd. Op zich is dit al een vorm van regulatie. Het tweede regulatiesysteem speelt zich af buiten de cel in de zogenaamde vloeibare fase, en omvat remmers op het niveau van C1, C3b, C4b, en het MAC.

Het derde regulatiemechanisme speelt zich af op het celmembraan en is voor xenotransplantatie het meest belangrijk. Op het celoppervlak bevinden zich zg. complement regulerende eiwitten (CRE's) die celsterfte door het MAC voorkomen. Een cruciaal kenmerk van deze



Vereenvoudigde weergave van 2 typen afstotingsreactie in een bij de mens getransplanteerd varkensorgaan: (a) hyperacute afstoting: humaan complement en antistoffen binden aan varkensendotheelcellen in een transplantaat; de daaropvolgende complementactivatie kan door complementregulerende varkenseiwitten (CRE) uit het transplantaatendotheel niet worden geremd. (b) acute vasculaire rejectie : activatie van endotheelcellen in het varkenstransplantaat door ontstekingsmediatoren die grotendeels afkomstig zijn uit de hyperacute fase van de rejectie leidt tot de expressie van adhesiemoleculen; verder stimuleren de ontstekingsmediatoren 'natural killer'(NK)-cellen en macrofagen, die zich binden aan adhesiemoleculen.

*Bron: Schraa, E.O., e.a., Immunologie in de medische praktijk. XXIII. Xenotransplantatie. Ned Tijdsch Geneeskd 1999 10 juli; 143 (28).*

eiwitten is dat ze soortspecifiek zijn, wat betekent dat menselijke CRE's alleen menselijk complement kunnen remmen en varkens CRE's alleen varkenscomplement. U kunt zich voorstellen wat er op dit niveau gebeurt als een varkensorgaan naar een mens wordt getransplanteerd. De belangrijkste fysiologische rol van CRE's is het beschermen van het celoppervlak tegen een aanval van het eigen (autologe) complement. De cascade staat voortdurend een beetje op scherp en moet derhalve worden bewaakt. De complementcascade wordt door de aanwezigheid van natuurlijke antistoffen die gericht zijn tegen GAL, via de klassieke route geactiveerd. Antigenen op het oppervlak van de varkenscel activeert tevens de alternatieve route. Beide routes, die elkaar ontmoeten bij C3, ontsnappen aan de eerste twee regulatiesysteem door de overweldigende aanwezigheid van antigenen en ook het derde membraangebonden systeem faalt, omdat varkens CRE's het menselijke complement niet herkennen. Het MAC wordt daarom ongestoord samengesteld, de endotheelcel loopt schade op, er ontstaat stolling, de bloedstroom stopt. Dit is in een notendop hyperacute afstoting ten gevolge van ongeremde complementactivatie. Hyperacute afstoting van een discordant xenotransplantatie is dus een belangrijke eerste barrière bij xenotransplantatie.

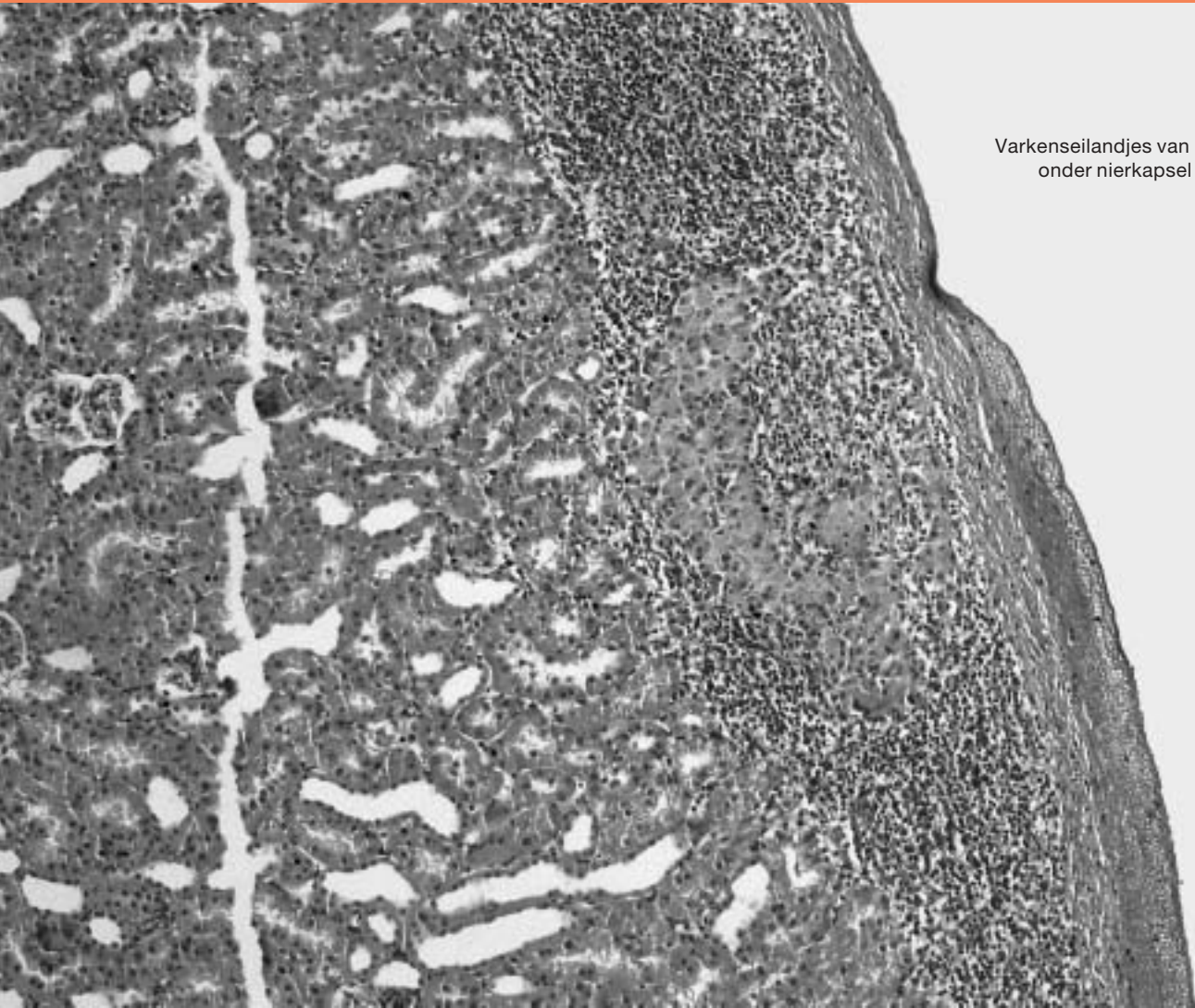
CRE's werken alleen binnen een bepaalde soort, na xenotransplantatie werken ze niet. Kunnen we nu het proces van complementactivatie en hyperacute afstoting remmen als we de CRE's van de ontvanger door transgenese tot expressie laten komen bij het donordier? Het antwoord luidt ja, en zal worden behandeld in hoofdstuk 4.

### **Stand van zaken**

Het varken-naar-aap-model wordt beschouwd als het beste diemodel voor de beoogde toepassing van xenotransplantatie: varken-naar-mens. Op dit moment is het mogelijk om een hart of nier afkomstig van een transgeen varken gedurende enige maanden in een aap te laten functioneren. Daarvoor is het wel nodig dat de ontvanger wordt behandeld met een cocktail van middelen die de

afstotingsreactie onderdrukken. Deze cocktail is zo pittig dat de ontvangers eraan kunnen overlijden. Echter, de zeer acute afstotingsreactie treedt bij het gebruik van een transgene donor niet meer op; voorwaar een belangrijke doorbraak. Uiteindelijk worden de harten of nieren toch afgestoten, tegen deze afstoting helpen de huidige immunosuppressieve middelen niet. Een belangrijk punt is natuurlijk of de getransplanteerde organen in de relatief korte overlevingsperiode ook hun werk goed deden. Varkensharten van de juiste afmeting functioneerden goed in apen en waren in staat een fysiologische output en bloed-druk te waarborgen. Bij een gecompliceerd orgaan als de nier waren de resultaten wat minder rooskleurig: de ontvangers kregen vrij snel bloedarmoede, wat gecorrigeerd kon worden door toediening van humaan erythropoëtime (EPO). De resultaten die tot op heden behaald zijn met discordante levers zijn uiterst pover. Het is ook weinig aannemelijk dat de lever met zijn ingewikkelde machinerie aan enzymen hormonen en eiwitten ongecompliceerd kan blijven functioneren in een discordante ontvanger. Wil xenotransplantatie een zinnig alternatief worden voor de mens dan zal de overlevingsperiode van de transplantaten in het diemodel (varken naar aap) veel langer moeten worden. Dit zou kunnen worden bereikt door bij varkens GAL dat verantwoordelijk is voor de interactie met natuurlijke antistoffen door genetische modificatie te verwijderen (GAL knock-out varkens). Ook de late afstoting in het varken-aap-model wordt namelijk door de aanwezigheid van GAL gestimuleerd. Momenteel wordt er hard gewerkt aan het creëren van GAL knock-outs varkens en muizen.

De ontwikkelingen op dit gebied zijn zeer hoopgevend. Verder is de farmaceutische industrie natuurlijk voortdurend bezig om nieuwe middelen te testen op hun immunosuppressieve kwaliteiten; hieruit kan onverwacht een nieuw middel opduiken dat een doorbraak gaat brengen op het gebied van xenotransplantatie.



Varkenseilandjes van Langerhans  
onder nierkapsel van een rat.

**Nierweefsel (parenchym)**

**Eilandjes**

**Kapsel**

3

# XENOTRANSPLANTATIE VAN CELLEN EN WEEFSELS

E. BOUMAN EN G.J. BOER

*E. Bouwman studeerde geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Hij werkte onder meer samen met R.L. Marquet op de Erasmus Universiteit Rotterdam aan allo- en xenotransplantatie projecten. Sinds 1992 is hij als wetenschappelijk medewerker verbonden aan de afdeling Heelkunde van het Leids Universitair Medisch Centrum. Hij is o.a. betrokken bij het xenotransplantatie onderzoek*

*G.J. Boer studeerde biochemie aan de Universiteit van Amsterdam. Sinds 1970 is hij werkzaam op het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek in Amsterdam, waar hij promoveerde op een proefschrift getiteld "The role of pituicytes in the rat neurohypophysis; an exploratory investigation using histo- and cytochemistry".*

*Hij werkte op het terrein van de glia/neuron interacties in de hersenen, hersenontwikkelingsbiologie en -teratologie en biologische klokmechanismen.*

*Thans betreft zijn onderzoek het ontwikkelen van strategieën voor herstel van ruggenmergletsels middels neurotransplantatie en genterapie. Daarnaast is hij verantwoordelijk voor het opstellen van ethische richtlijnen voor klinische neuro-transplantatie in het 'Network of European CNSTransplantation and Restoration' (NECTAR).*

In de transplantatiegeneeskunde maakt men onderscheid tussen transplantatie van organen enerzijds en cel- en weefseltransplantatie anderzijds. Voorbeelden van orgaantransplantatie zijn onder andere die van nier, hart, lever, long en alveesklier (pancreas). De meest bekende voorbeelden van celtransplantatie zijn de bloedtransfusie en de beenmergtransplantatie en van weefseltransplantatie die van het hoornvlies van het oog (cornea) en de huid.

Het onderscheid tussen deze groepen is niet alleen gebaseerd op de anatomische opbouw, maar ook op de verschillen in reactie van de ontvanger op beide groepen. Zo worden bij (allogene) transplantaties tussen individuen van eenzelfde soort weefsels vaak heviger afgestoten dan organen. Zeer opvallend is dit verschil bij de pancreas: als orgaan wordt het vrijwel even fel aangepakt door het afweersysteem van de ontvanger als nier en hart, maar als uit de pancreas vrijgemaakte eilandjes van Langerhans worden getransplanteerd, is de afstoting zo hevig dat die niet meer te onderdrukken is met de gebruikelijke afweeronderdrukkende middelen. In vrijwel alle gevallen gaat het transplantaat dan ook verloren.

Het nijpende tekort aan donororganen van de mens heeft geleid tot het zoeken van alternatieven, zoals het gebruik van donordieren voor organen of weefsels en cellen. Twee weefseltypen staan hierbij het bijzonder in de belangstelling: de transplantatie van eilandjes van Langerhans en van hersenweefsel.

In het eerste deel van dit hoofdstuk komen de eilandjes van Langerhans aan bod, het tweede deel gaat over de mogelijkheden van xenotransplantatie in de hersenen.

## XENOTRANSPLANTATIE VAN EILANDJES VAN LANGERHANS

Toen uit dierexperimenteel onderzoek en de eerste studies met patiënten bleek dat diabetes in principe genezen kon worden door transplantatie van de eilandjes van Langerhans (zie kadertekst over diabetes op pagina 23), was direct duidelijk dat donoren nooit zouden kunnen voorzien in de behoefte aan eilandjes. Dit leidde er toe dat vanaf dat moment reeds gekeken werd naar dieren als alternatieve donoren. Het varken was om diverse redenen een voor de hand liggende keuze, bijvoorbeeld omdat insuline voor de behandeling van mensen met diabetes tot voor kort uit de pancreas van varkens werd gehaald. Tevens is het varken groot genoeg om voldoende hoeveelheden eilandjes te leveren. Hoewel het isoleren van eilandjes uit de pancreas van varkens nog steeds buitengewoon lastig is, zijn de isolatietechnieken inmiddels zo ver gevorderd dat series experimentele transplantaties in kleine en grote proefdieren uitgevoerd konden worden. Veruit de meeste ervaring is opgedaan met transplantatie van varkenseilandjes naar muizen en ratten. Een nadere uitleg over de technische aspecten daarvan wordt gegeven in een kadertekst op pagina 24.

Bij de eerste transplantaties stuitte men vrijwel steeds op zogenaamde 'primary non-function': de glucoseconcentraties in het bloed van de ontvangers met diabetes bleven hoog (zg. hyperglycemie) zonder dat daarvoor een duidelijke reden aan te wijzen was. De oorzaken konden bestaan uit een zeer snel en hevig type afstotingsreactie, onvoldoende kwaliteit of levensvatbaarheid van de eilandjes of het was eenvoudigweg niet mogelijk zulke 'losse' varkenseilandjes te laten functioneren in een muis of rat. Met de verbeterde isolatietechnieken en vooral het invoeren van een kweekfase voorafgaand aan de transplantatie bleek dat varkenseilandjes wel degelijk konden functioneren in een xenogeen milieu. Dit kweken bestaat uit het in een broedstuf bewaren van de eilandjes gedurende een periode van enkele dagen tot weken. Hierbij delen de eilandjes zich niet. Wat wel belangrijk is, is dat de

bij de isolatie beschadigde en dode eilandjes tijdens het kweken als het ware oplossen evenals mogelijke resten pancreasweefsel. Hiermee wordt weefsel geëlimineerd dat afstoting teweeg zou kunnen brengen. Verder is bekend dat kweken op zich kan leiden tot verminderde immunogeniciteit. Dit wil zeggen dat het transplantaat als het ware wat minder aantrekkelijk wordt voor het afweersysteem waardoor met minder immunosuppressieve middelen volstaan kan worden. Dit effect wordt mogelijk veroorzaakt door het verloren gaan van andere celtypen. Wij weten bijvoorbeeld dat bepaalde witte bloedcellen die zich in de eilandjes bevinden en normaal meegetransplanteerd worden ('passenger leucocytes') tijdens het kweken verdwijnen, evenals de restanten van bloedvaten. De stand van zaken voor wat betreft de transplantatie van varkenseilandjes naar kleine proefdieren is momenteel als volgt. Het is mogelijk ratten met diabetes te 'genezen' voor een periode van meer dan honderd dagen, waarna uiteindelijk de meeste transplantaten toch worden afgestoten. In deze periode wordt de glucoseconcentratie in het bloed genormaliseerd (zie pagina 24, grafiek) en verdwijnen de ziekteverschijnselen van diabetes, zoals veel drinken en veel plassen. Ook gaat de tijdens de ziekte stilgevallen groei bij jonge dieren weer gewoon door. Veel onderzoek is dan ook momenteel gericht op het verder verbeteren van de overlevingsduur van de eilandjes.

Het schaarse onderzoek dat tot nu toe verricht werd in diermodellen met de aap als ontvanger, bevestigt de resultaten die bij knaagdieren werden gevonden. De aap als ontvanger van varkenseilandjes is extra interessant, aangezien apen de enige ontvangers zijn die net als de mens bepaalde antistoffen tegen het varkensantigeen GAL bezitten. Deze antistoffen leiden ertoe dat bij transplantatie van organen een tegen het endotheel van de bloedvaten gerichte, hyperacute afstoting optreedt (zie het vorige hoofdstuk). Indien deze reactie voorkomt wordt door het gebruik van transgene varkens als donor,



## DIABETES EN ALLOGENE TRANSPLANTATIE

ontstaat later een vrijwel niet te onderdrukken langzame afstoting. Het is daarom van groot belang om te onderzoeken of wij bij het transplanteren van weefsels, die immers geen directe verbinding tussen de bloedvaten hebben, ook of juist niet te maken krijgen met deze typen van afstoting. Experimenten waarbij gekweekte varkens-eilandjes (van gewone, niet-transgene, varkens) getransplanteerd werden naar de aap zijn hoopgevend: geen van beide typen afstoting lijkt op te treden. Hoe de uiteindelijke afstoting op gang komt, is nog niet duidelijk.

### **Perspectieven voor transplantatie van dier naar mens**

Begin jaren negentig is een poging gedaan om bij mensen varkenseilandjes te transplanteren. Deze poging kwam veel te vroeg, omdat toen en ook nu nog te weinig inzicht bestond in de benodigde kwaliteit van de eilandjes evenals in de vereiste immunosuppressie. De poging mislukte dan ook, al claimden de onderzoekers te kunnen aantonen dat de eilandjes tijdelijk goed functioneerden.

Een veelbelovende mogelijkheid om de overlevingsduur van een transplantaat verder te verbeteren bestaat uit genetische modificatie van de eilandjes. Men heeft bijvoorbeeld genen ingebouwd bij muizen om ter plekke eiwitten te produceren die de afstoting van het transplantaat moeten voorkomen. Een geheel andere benadering is de inkapseling van eilandjes. Hierbij wordt om ieder individueel eilandje een klein synthetisch kapseltje aangebracht dat de cellen die de afstoting veroorzaken als het ware buiten de deur houdt, maar het afscheiden van insuline wel mogelijk maakt. Hierbij hoeft de ontvanger dus geen afweeronderdrukkende medicijnen te gebruiken. Problemen bij deze benadering vormen onder meer de fijne afstelling van de regulatie van de glucoseconcentratie in het bloed en het op peil houden van de zuurstofvoorziening. Het onderzoek bij proefdieren naar xeno-transplantatie van de eilandjes van Langerhans biedt zeker perspectieven voor transplantatie van dier naar mens.

Op dit moment bestaat de enige mogelijkheid om mensen met diabetes (suikerziekte) te genezen uit het transplanteren van een volledige pancreas. Aangezien dit een ingrijpende behandeling is en de eilandjes waar het eigenlijk om gaat slechts 1 tot 2 procent van de totale pancreas uitmaken, wordt al langer gestudeerd op de mogelijkheid om alleen de eilandjes te transplanteren. Het is reeds mogelijk om de eilandjes met een enzymoplossing uit de pancreas te isoleren. Uit proefdieronderzoek met knaagdieren was bekend dat men door transplantatie van de eilandjes van Langerhans diabetes kan genezen.

Het genezen van mensen met diabetes met behulp van allogene transplantatie van eilandjes is echter bijzonder moeilijk, wat waarschijnlijk te maken heeft met de terugkeer van de ziekte in de nieuwe eilandjes. De meest ernstige vorm van diabetes (type 1 of juveniele diabetes) is een auto-immuunziekte, wat wil zeggen dat iemands afweersysteem zich tegen het eigen lichaam keert en in dit geval de insulineproducerende cellen van de eilandjes vernietigt. Door de geheugenfunctie die onderdeel is van het afweersysteem, worden ook de nieuwe eilandjes herkend en afgebroken. In de afgelopen jaren is echter veel vooruitgang geboekt ten aanzien van de overleving van de eilandjes. Het is nog niet geheel duidelijk wat dit succes heeft bewerkstelligd, maar waarschijnlijk zijn er twee factoren in het spel.

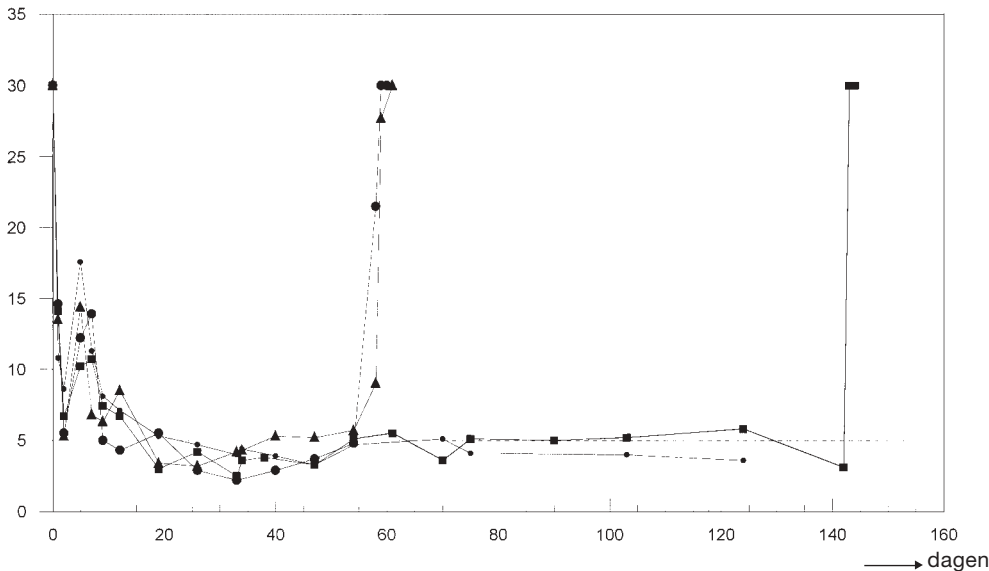
Ten eerste zijn de technieken om eilandjes uit de pancreas van overleden donoren te isoleren sterk verbeterd, waardoor men eilandjes van betere kwaliteit en in grotere aantallen ter beschikking heeft. Ten tweede is de behandeling met immunosuppressieve medicijnen aangepast aan de nieuwe inzichten.

## TRANSPLANTATIETECHNIEKEN BIJ PROEFDIEREN

Om het effect van de transplantatie van eilandjes bij proefdieren te onderzoeken is het belangrijk om over dieren met diabetes te kunnen beschikken. Hierbij bestaan twee mogelijkheden: enerzijds kunnen dieren via injectie met een stof die giftig is voor de insulineproducerende cellen (streptozotocine) blijvend ziek gemaakt worden, anderzijds bestaan er muizen- en rattenrassen die spontaan type 1 diabetes krijgen. De transplantatie van eilandjes gebeurt door in het proefdier een kleine hoeveelheid weefsel te spuiten. Daarbij gaat het meestal om een injectie in de poortader en lopen de eilandjes vast in de lever, of om een injectie onder het nierkapsel. In beide gevallen krijgen de eilandjes in de eerste dagen tot weken hun zuurstof en voeding door diffusie. Een aantal dagen na de

transplantatie beginnen vanuit de omgeving bloedvaten het transplantaat in te groeien. Deze groei is na enkele weken voltooid, waardoor naar alle waarschijnlijkheid een snelle en fysiologische regulatie van de glucoseconcentratie in het bloed mogelijk wordt.

Bij proefdieren wordt, bij transplantatie onder het nierkapsel, meestal één nier gebruikt. Dit biedt de mogelijkheid om, indien de ontvanger met succes getransplanteerd is, te kijken of het transplantaat verantwoordelijk was voor het herstel of dat er andere redenen zijn, zoals bijvoorbeeld de onderdrukking van het afweersysteem. Hiertoe verwijderd men de nier met het transplantaat en stijgt de glucoseconcentratie in het bloed binnen een paar dagen (zie de figuur hieronder).



Transplantatie van varkenseilandjes onder het nierkapsel van een muis:

- Op dag 0, de dag van de transplantatie, is de bloedglucose 30, en daalt vervolgens snel tot normale waarden van rond de 5.
- Bij het uitnemen van de nier met het transplantaat stijgt de glucoseconcentratie snel.

## XENOTRANSPLANTATIE IN DE HERSENEN

Voor het herstel van het beschadigde of het zieke centrale zenuwstelsel wordt transplantatie van hersencellen experimenteel toegepast bij patiënten met neurodegeneratieve ziekten. Daarbij maakt men gebruik van hersenweefsel dat vrijkomt bij abortus. Het therapeutische effect van zulke “neurotransplantaties” werd in principe aangetoond, maar de vele technische en logistieke problemen ervan hebben geleid tot het zoeken naar alternatieven, waaronder het gebruik van foetaal hersenweefsel van het varken (xenotransplantatie).

### **Wat is neurotransplantatie?**

Bij neurotransplantatie worden suspensies van geïsoleerde hersencellen of van fragmenten van hersenweefsel op plaatsen van schade in de hersenen of het ruggenmerg geïnjecteerd. In tegenstelling tot een orgaantransplantatie waarbij de bloedvaten van het donororgaan verbonden worden met die van de gastheer, moeten bloedvaten van de gastheer het transplantaat ingroeien. Transplantatie van losse cellen of weefselfragmenten wordt ook wel implantatie genoemd.

De effectiviteit van neurotransplantatie voor het herstel van beschadigde hersenfuncties werd voor het eerst aangetoond in proeven met ratten in de jaren zeventig van de vorige eeuw. Het vervangen van zenuwcellen (*neuronen*) die opzettelijk waren vernietigd, bleek mogelijk met embryonale zowel als met foetale, maar niet met volwassen neuron. Deze zenuwcellen verliezen bij het uitsnijden en prepareren van het weefsel hun uitlopers (*neurieten*) en die beschadiging leidt tot afsterven van de cellen. Het nog niet gerijpte neuron van een embryo of foetus heeft weinig of geen neurieten en overleeft transplantatie gemakkelijker. De neurieten groeien uit, maken nieuwe contacten met de neuron van de gastheer, zg. synaptische verbindingen, en integreren daarbij zeer specifiek in het beschadigde neurale netwerk. Met deze ‘restauratie’ komt vaak

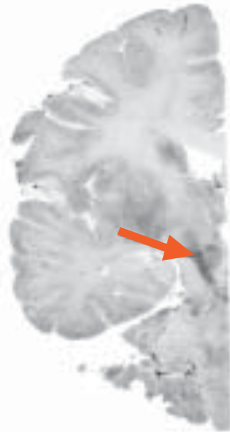
ook de door de beschadiging aangetaste hersenfunctie van de proefdieren geheel of gedeeltelijk terug. Het neurotransplantatie-onderzoek bij dieren werd al in een vroeg stadium gericht op toepassing bij hersenziekten. Met name op aandoeningen waarbij degeneratie van zenuwweefsel de primaire oorzaak is van de symptomen en waarvoor geen goed werkende behandeling beschikbaar is. De ziekte van Parkinson heeft zich daarbij als het testobject voor klinische neurotransplantatie ontwikkeld (zie kadertekst op pagina 26).

Neurotransplantatie met foetaal hersenweefsel van de mens als vervanging van gedegenererde zenuwcellen is inmiddels ook beproefd bij patiënten met de ziekte van Huntington. Bij patiënten met deze erfelijke ziekte ontwikkelen zich zowel bewegings- als mentale stoornissen als gevolg van het degenereren van neuron in een bepaald gebied van de hersenen, het striatum. De verwachting is dat de nieuwe neuron de onderbroken neuronale circuits kunnen herstellen en dat ze zelf niet worden aangetast. Voor de behandeling van grote aantallen patiënten is moeilijk aan voldoende donorweefsel te komen, zeker in de westerse landen. Het streven is hier gericht op het voorkomen van abortus. Bovendien wordt abortus, voorheen met zuigcurette, tegenwoordig vooral opgewekt met medicijnen in een vroeg stadium van de zwangerschap, wat geen bruikbaar weefsel voor transplantatie oplevert. Ook moet het weefsel aan hoge eisen voldoen voor wat betreft de afwezigheid van bacteriën en virussen. Daarnaast zijn er strikte en daardoor beperkende ethische richtlijnen voor het gebruik van foetaal weefsel van de mens.

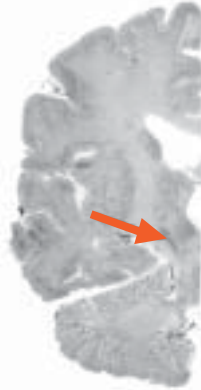
### **Transplantaties van andere cellen**

Naast het transplanteren van foetale neuron is er ook uitgebreid onderzoek verricht met het inbrengen van andere celtypen. Als het gaat om de productie van stoffen zoals dopamine plaatselijk te verhogen, zou men in prin-

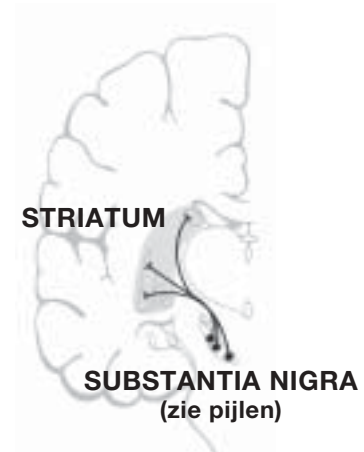
## DE ZIEKTE VAN PARKINSON EN ALLOGENE TRANSPLANTATIE



plakje intacte hersenen



ziekte van Parkinson



schema dopaminesysteem

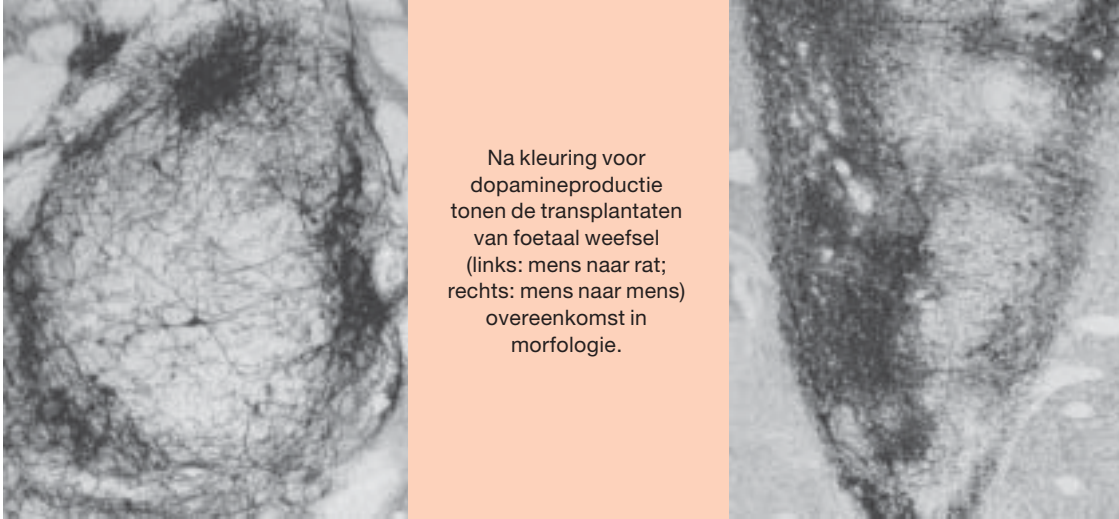
Bij de ziekte van Parkinson gaan de in het zwarte kerngebied (*substantia nigra*) gelegen neuronen, die dopamine maken, sneller dan normaal dood waardoor een tekort aan dopamine ontstaat in een ander deel van de hersenen (*het striatum*). Dopamine is een chemische verbinding die essentieel is voor de overdracht van prikkels van de ene naar de andere zenuwcel (*neurotransmitter*). De gevolgen van deze afname zijn bewegingsstoornissen als traagheid, gebogen houding van het lichaam, stijfheid en trillen van de ledematen, zg. tremor.

Behandeling met een hoge dosis van een chemische voorloper van dopamine (L-dopa) is in het begin van de ziekte effectief. Na enkele jaren echter komen er onregelmatige reacties op het gebruik van dit geneesmiddel met hinderlijke fluctuaties in de ernst van de symptomen.

In ratten- en apenmodellen van de ziekte van Par-

kinson werd rond 1980 duidelijk dat motorisch herstel bereikt kan worden met neurotransplantatie van foetale dopamine-neuronen. Dat was het sein om op experimenten met mensen over te gaan. Wereldwijd zijn kregen sinds 1987 meer dan 350 patiënten een allotransplantaat met zulke neuronen. Deze behandeling bleek de ziekteverschijnselen te verminderen, maar de verbetering trad pas enkele maanden na de operatie op, omdat de foetale cellen die tijd nodig hebben om uit te groeien tot volwassen cellen met zenuwuitlopers. De therapeutische effecten waren echter variabel en volledig herstel werd niet bereikt.

De belangrijkste reden voor de beperkte werking is waarschijnlijk dat maar een relatief klein deel van foetale neuronen in leven blijft. Effect werd in het algemeen pas bereikt met weefsel van vijf tot tien foetussen.



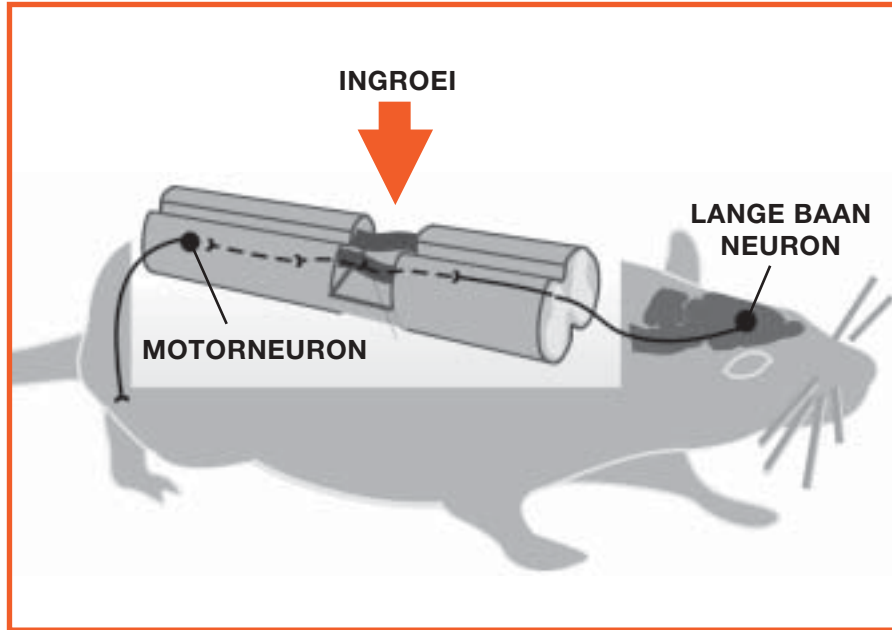
cipe iedere andere cel die deze stof in voldoende hoeveelheden aanmaakt, kunnen gebruiken. Een aantrekkelijke strategie is bijvoorbeeld om bindweefselcellen uit een stukje huid van de patiënt zelf te isoleren, in kweek te vermeerderen en van genetische informatie te voorzien zodat ze dopamine gaan maken. Daarna kunnen ze in de hersenen van de patiënt worden gebracht. Omdat ze geen lichaamsvreemde eigenschappen hebben, zullen ze niet worden afgestoten. Bij proefdieren bleek deze methode wel te werken, maar minder goed dan transplantatie van neuronen. Het verschil zit in de vorming van uitlopers en synapsen in het geval van neurotransplantatie. Dopamine wordt daarmee effectiever overgebracht en over een groter gebied verspreid.

Andere cellen dan neuronen zouden ook kunnen worden gebruikt om in de hersenen bepaalde stoffen te produceren die de degeneratie van die neuronen afremmen die als oorzaak worden beschouwd voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer of van amyotrofe lateraal sclerose (ALS). Het aspect van plaatselijke toediening in het zenuwstelsel is hier van groot

belang. Lokaal in de hersenen of in het ruggenmerg optredende dysfunctie of degeneratie van neuronen kan meestal niet worden behandeld door cellen in te spuiten in een spier, onderhuids of in een ader, of door het inslikken ervan en vervolgens af te wachten of ze via de bloedsomloop op de gewenste plek in de hersenen terechtkomen. Neurotransmitters en eiwitten die degeneratie van neuronen kunnen tegengaan dringen het zenuwstelsel nauwelijks binnen door het bestaan van een bloed-hersen-barrière. Bovendien worden ze snel afgebroken in het bloed en kunnen ze aanleiding geven tot ongewenste bijwerkingen.

Implantaten van cellen zijn in dierproeven ook toegepast ter ondersteuning van herstelprocessen in het zenuwstelsel, bijvoorbeeld bij ruggenmergletsel.

Het blijkt dat het aanleggen van een bruggetje van zenuwweefsel of van genetisch gemodificeerde cellen over het defect dat is ontstaan doordat het ruggenmerg werd doorgesneden, de verlamming van het onderlichaam deels kan verhelpen.



### Waarom xenotransplantatie in de hersenen?

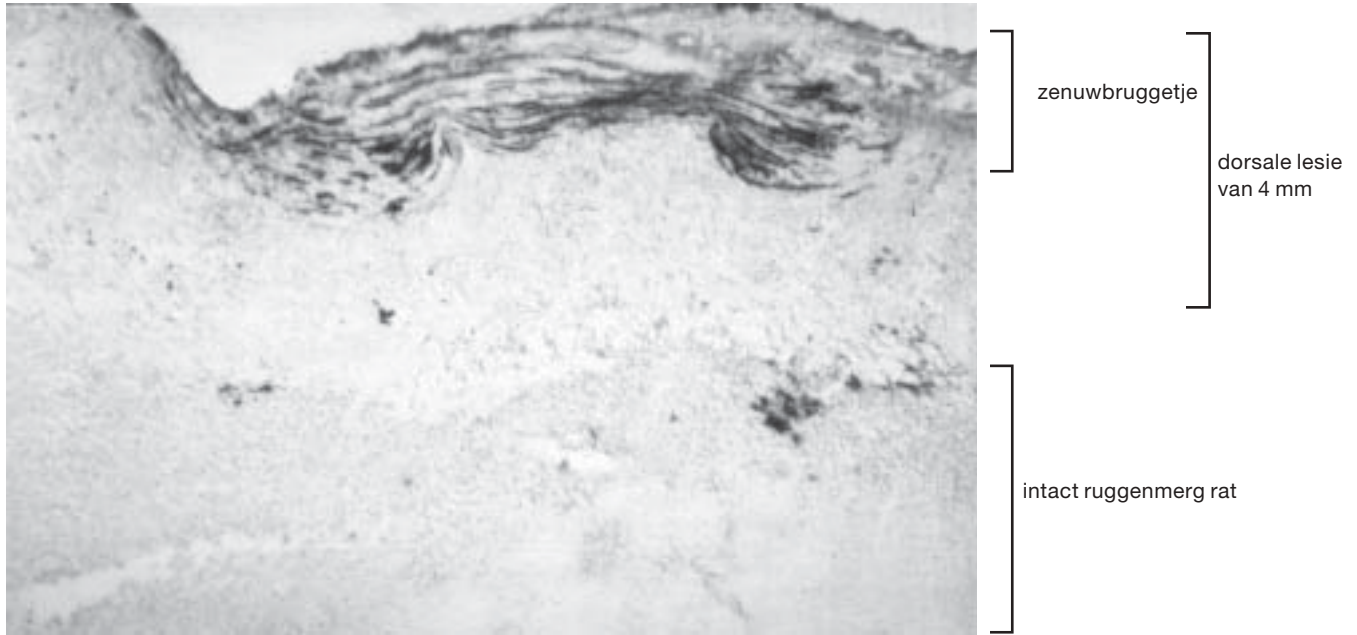
Naast neurotransplantatie van foetaal zenuwweefsel, beginnen ook de toepassingen van een cellulair implantaat in het centrale zenuwstelsel als biologische minifabriek voor medicijnen of als mediator voor herstel van zenuwvezelverbindingen in het stadium van onderzoek bij patiënten te komen. Daarmee neemt de vraag naar grote hoeveelheden donorcellen van de mens toe. In tegenstelling tot transplantaties buiten het zenuwstelsel, heeft transplantatie van hersenweefsel binnen een diersoort het voordeel van een betrekkelijk milde afstotingsreactie. Neurale xenotransplantaten hebben dit voordeel niet. Zij worden doorgaans snel afgestoten, wanneer de immunosuppressieve behandeling niet toereikend is.

Waarom is - ondanks het afstotingsprobleem - een xenotransplantaat dan toch een interessante mogelijkheid bij het ontwikkelen van een therapie voor hersenziekten? In de eerste plaats, omdat het inbrengen van foetaal hersenweefsel van diverse zoogdiersoorten (hamster, muis, varken, mens) in rattenhersenen een even gunstig effect blijkt te hebben. Xenotransplantaten werken net zo goed als allotransplantaten, maar er is wel een veel sterkere

onderdrukking van de afweer voor nodig. In de tweede plaats is er het grote voordeel van de beschikbaarheid. Voor de kliniek is het varken als brondier voor foetale hersencellen de meest voor de hand liggende keus. De voordelen en nadelen van varkens als donoren zijn al in het vorige hoofdstuk toegelicht. Voor neurotransplantatie is bovendien van belang dat de ontwikkeling van de hersenen van het varken in een tempo verloopt dat meer lijkt op dat van een mens dan de hersenontwikkeling van bijvoorbeeld een rat.

Transplantatie met foetale varkensneuronen wordt sinds 1996 op kleine schaal toegepast bij patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met de ziekte van Huntington. Het bronweefsel was afkomstig van ziektekiempvrij gefokte varkens (geen transgene varkens). Afstoting werd bestreden met hetzij een routine dosis cyclosporine of door de cellen voor te behandelen met een stof die afstoting moet voorkomen.

De eerste transplantaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson resulteerden in geringe positieve effecten op de bewegingsstoornissen. Dit beperkte resultaat kon men



verklaren, doordat er weinig varkenscellen overleefden. Het verschil met de veel gunstiger resultaten bij ratten die eerder werden vermeld is dat bij deze ratten een veel sterkere immunosuppressie werd toegepast, wat bij patiënten grote risico's zou opleveren.

Desondanks worden de onderzoeken met patiënten voortgezet. Foetale varkenszenuwcellen werden in 1998 experimenteel toegepast voor de behandeling van de gevolgen van een herseninfarct (vervangen van verloren gegane zenuw-cellen) en van focale epilepsie.

### **Verdere verwachtingen**

De ontwikkeling van xenotransplantatie met varkensneuronen als therapie voor hersenziekten loopt parallel aan die van de allotransplantatie met hersenweefsel verkregen na abortus. Inmiddels is echter een nieuwe bron van celtransplantaten in zicht: de stamcellen. Neurale stamcellen of moedercellen kunnen worden geïsoleerd uit bepaalde gebieden van de embryonale, maar ook van de volwassen hersenen, ook bij de mens. Ze kunnen in kweek worden vermeerderd en omgevormd tot neuronene die voor transplantatie geschikt zijn. Hetzelfde lijkt in principe

ook mogelijk te worden met de zg. embryonale stamcellen, waarover momenteel zoveel discussie is.

Nog opzienbarender is dat ook uit de stamcellen van het beenmerg of de huid, maar ook uit cellen van gliale hersentumoren in principe zenuwcellen kunnen ontstaan. Als kan worden ontdekt hoe die veranderingen moeten worden gestuurd, zullen de mogelijkheden voor neurotransplantatie heel veel groter worden

Gezien vanuit het perspectief voor patiënten met hersenaandoeningen of -beschadigingen is het ontwikkelen van verschillende alternatieven als bron van cellulaire transplantaten van groot belang. Verschillende vormen van hersenziekten zullen elk voor zich een specifieke vorm van behandeling nodig hebben, waarbij het meest optimale donorweefsel gebruikt moet worden. Mede daarom blijft de verdere ontwikkeling van xenotransplantatie in de hersenen voorlopig noodzakelijk.

99 geb.

M.

64.97 Eber Transfer

97 Wurf Nr.

ger.

3 XENO





4

# GENETISCHE MODIFICATIE VOOR XENOTRANSPLANTATIE

F. GROSVELD

Een verzorger toont een zeven weken oude big aan de media (op 22 september 1997). Het is het eerste transgene varken in Duitsland, gefokt door een onderzoeksinstituut in Mariensee bij Hannover ten behoeve van xenotransplantatie.

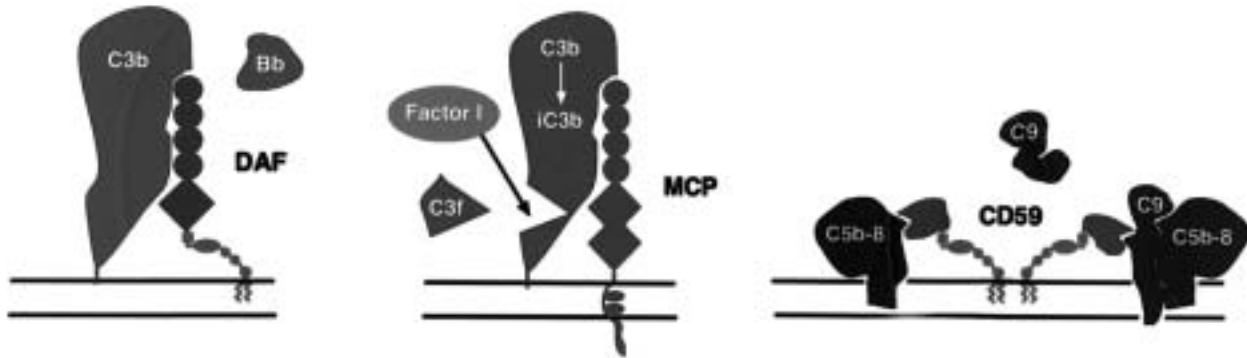
*F. Grosveld studeerde biochemie aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde in 1976 op onderzoek aan bacteriofagen aan de McGill University (Montreal, Canada). Hij was vervolgens werkzaam aan de Universiteit van Zurich, waar hij eerst onderzoek deed aan retrovirussen en vervolgens aan de structuur van globinegenen. Dit onderzoek werd voortgezet in Nederland en vervolgd in Groot-Brittannië. Na zijn terugkeer in 1993 naar Nederland (Erasmus Universiteit Rotterdam) is het nog steeds een belangrijk onderzoeksterrein. Begin jaren negentig werd hij aangetrokken als adviseur bij het xenotransplantatieprogramma van het Britse bedrijf Imutran; hij werkte nauw samen met dit bedrijf in de beginfase (tot 1997) van de ontwikkeling van varkens als donordieren voor xenotransplantatie door middel van genetische modificatie.*

Xenotransplantatie is een van de vele gebieden van het biomedisch onderzoek dat gebruik maakt van genetische modificatie van proefdieren. In die zin onderscheidt het zich niet van andere vormen van modificatie van proefdieren zoals bijvoorbeeld diermodellen ten behoeve van het onderzoek naar ziekten van de mens. Ook bij xenotransplantatie gaat het om het toevoegen van nieuwe genen en de inactivatie van bestaande genen. Om fysiologische, economische en ethische redenen is het varken als proefdier gekozen. De strategie is in eerste instantie gericht op het voorkomen van snelle afstoting en op vermindering van eventuele risico's. Indien succesvol zal in tweede instantie genetische modificatie worden toegepast om de afstoting op langere termijn te voorkomen. In hoofdstuk 2 is reeds uitgelegd hoe de snelle afstoting bij een transplantatie (van minuten tot een paar uur) tussen verschillende diersoorten in zijn werk gaat en welke rol het complementsysteem en bepaalde natuurlijke antistoffen daarbij spelen. Wat deze natuurlijke antistoffen betreft, lijkt de oplossing eenvoudig: zorg dat varkens geen antigeen (GAL) meer op het celoppervlak hebben. Dit kan men doen door het gen te inactiveren dat de genetische code bevat voor het enzym dat verantwoordelijk is voor de aanwezigheid van dat antigeen. De natuurlijke antistoffen van de patiënt zullen dan niet reageren op het getransplanteerde orgaan of weefsel.

## **Transgenese en complementsysteem**

De vraag is hoe je het complementsysteem zo effectief mogelijk kunt aanpakken. De cascade van reacties treedt bij transplantatie binnen de eigen soort niet op, doordat bepaalde eiwitten op het celoppervlak de verschillende intermediairen in deze cascade inactiveren (zie de figuur op pagina 16). De mens heeft van nature eiwitten met de afkorting DAF, MCP en CD59 als voornaamste remmers. Deze eiwitten zijn alleen in staat de complementcascade bij een medemens te voorkomen, maar niet die bij andere

## REMMING VAN DE COMPLEMENTCASCADE



diersoorten zoals het varken. De eiwitten op het oppervlak van varkenscellen kunnen op hun beurt de cascade van de mens niet remmen. Dit type specificiteit vormt dus een barrière tussen diersoorten. Dit mechanisme van snelle afstoting is in principe eenvoudig te omzeilen door middel van transgenese. Als het donorvarken bijvoorbeeld het eiwit DAF van de mens op het celoppervlak van zijn weefsels zou hebben, moet dit eiwit in staat zijn om na transplantatie de cascade in de mens te remmen. Dit kan men bewerkstelligen door het DAF-gen van de mens in te brengen in het genoom van het varken door middel van micro-injectie in bevruchte varkenscellen. Dat deze strategie in principe werkt is inmiddels bewezen door het bestaan van transgene varkens met de eiwitten DAF en MCP van de mens.

Het probleem dat zich hierbij onmiddellijk voordoet, is dat het ingebrachte DAF-gen een bepaald aantal regulerende DNA-sequenties moet bevatten om in voldoende mate in de juiste weefsels tot expressie te kunnen komen. Het is niet praktisch om verschillende DNA-constructen in var-

kens te testen vanwege de lange procedure en hoge kosten. Daarom worden de toe te voegen DNA-constructen eerst getest in transgene muizen. Dit gaat veel sneller en laat ook functionele proeven toe om de werkzaamheid van het ingebrachte gen (en geproduceerd eiwit) te testen. Pas als dit gelukt is, gaat men over op transgenese van varkens. Deze strategie is met succes toegepast voor de eiwitten DAF, MCP en CD59 van de mens. Omdat de regulerende DNA-sequenties voor deze genen niet bekend waren (en nog steeds niet zijn) worden in het algemeen grote DNA-constructen gebruikt, die zoveel mogelijk DNA-sequenties bevatten die om de gewenste genen heen liggen en mogelijk regulerende functies voor de expressie van het gen bevatten.

Dat heeft geleid tot het gebruik van YAC's (yeast artificial chromosomes), BAC's (bacterial artificial chromosomes) en PAC's (faag P1 artificial chromosomes), die een paar honderd kilobasen aan DNA omvatten, terwijl de genen zelf slechts tientallen kilobasen groot zijn.

Deze strategie werkt uitstekend voor individuele genen, maar brengt op de langere duur problemen met zich mee. Ten eerste bestaat er de (grote) kans dat andere onbekende genen die naast bijvoorbeeld het DAF-gen liggen mee ingebracht worden in het varken. Hoogstwaarschijnlijk doen deze genen goed noch kwaad. Zij zullen vrij snel bekend worden nu wij beschikken over de sequentie van het totale menselijke genoom. Mochten er eventueel genen bij zitten die nadelig of zelfs schadelijk zouden kunnen zijn, dan kunnen deze eenvoudig geïnactiveerd worden door modificatie van de constructen voordat men deze in het genoom van het varken inbouwt.

Het tweede probleem is van praktische aard en komt voort uit het feit dat de genen die van belang zijn voor het voorkomen van de afstoting en voor de bevordering van de veiligheid van xenotransplantatie op verschillende chromosomen liggen. Dit geldt zowel voor ingebrachte (menselijke) genen als voor gemodificeerde (knock-out) varkensgenen. Dit betekent dat een uitgebreid fokprogramma nodig zou zijn om alle genen in dezelfde varkenslijn te brengen en te houden. In het geval van drie genen betekent dat drie generaties fok. De eerste generatie om de drie verschillende genetische modificaties (DAF, MCP en CD59) in te brengen, wat drie varkenslijnen oplevert. De tweede generatie om de eerste twee genen te combineren, waarbij maar een van de vier nakomelingen de gewenste twee modificaties bevat en een derde generatie om de derde modificatie in te kruisen waarbij slechts een van de acht nakomelingen de gewenste modificatie meekrijgt. Het overgrote deel van de varkens is dus niet bruikbaar en het duurt jaren voor de gewenste combinatie is bereikt. Dit verlies aan varkens en tijd neemt natuurlijk exponentieel toe voor een volgende modificatie. Kortom het behouden van drie of meer eigenschappen in een varkenslijn op verschillende chromosomen is moeilijk en kostbaar.

De beste oplossing is waarschijnlijk het gebruik van DNA-constructen die meer exemplaren van de gewenste genen bevatten. Dit is echter technisch moeilijk te verwezenlijken bij het gebruik van grote DNA-constructen, zoals de eerder genoemde YAC's en BAC's. Een van de methoden om dit probleem te omzeilen is de injectie van verscheidene constructen. Helaas heeft deze strategie het probleem dat het nog moeilijker wordt om ieder construct in zijn geheel te integreren. Bovendien is er geen controle mogelijk om van ieder gen gegarandeerd een vast aantal kopieën in te brengen. Ons laboratorium is daarom op zoek naar de minimale lengte van een DNA-construct, die

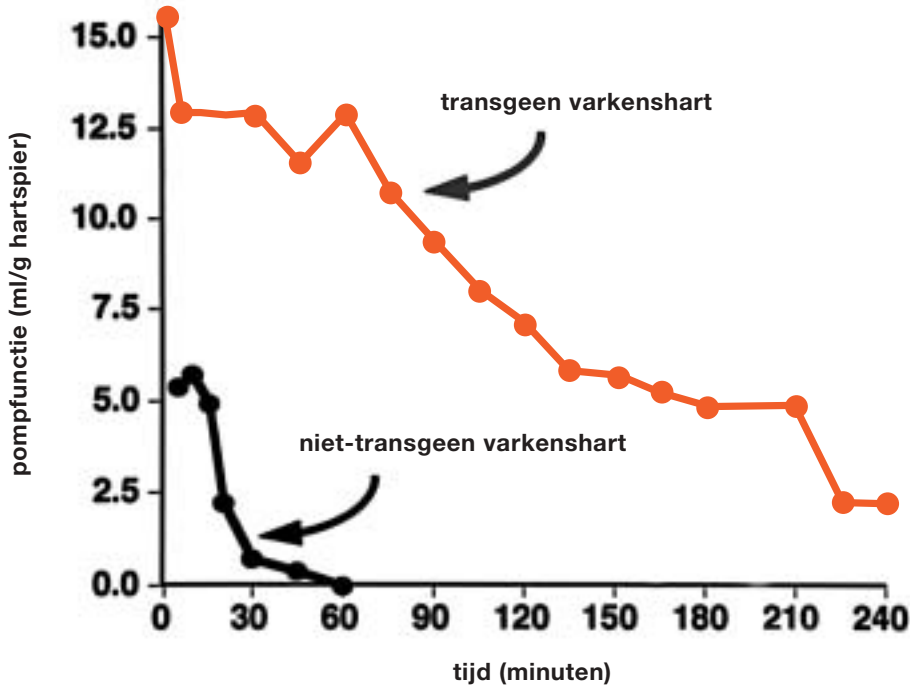
ingebracht moet worden om de betreffende genen (DAF enz.) normaal gereguleerd tot expressie te laten komen. Zodra dit bepaald is worden verschillende genen in een BAC gerecombineerd en wordt maar één construct ingebracht, wat bovendien de mogelijkheid biedt om het aantal kopieën van een gen te beperken. Het basisconstruct, dat onder andere DAF en MCP bevat, is als een cassette geconstrueerd zodat nieuwe genen in een later stadium kunnen worden toegevoegd. Dit betekent dat nieuwe combinaties niet ingekruist hoeven te worden, maar dat een geheel nieuwe varkenslijn wordt gestart hetgeen tot minder diergebruik, tijdsverlies en kosten zal leiden.

### **Inactivatie van genen**

Zoals eerder genoemd is het voorkomen van afstoting door natuurlijke antistoffen het tweede onderdeel van de genetische modificatie van varkens. De ideale methode om dit te bewerkstelligen (indien niet schadelijk voor het varken) is de inactivering van het gen dat codeert voor de het enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van de GAL op het celoppervlak in het varken (transferase). Het is niet mogelijk dit met dezelfde methode te doen die gebruikelijk is bij muizen, namelijk door gebruik te maken van embryonale stamcellen (ES-cellen). Het is namelijk bij varkens niet gelukt om deze cellen in kweek te brengen. Daarom wordt er gewerkt aan een alternatief dat gebruik maakt van klonering. Na het schaap Dolly is men er inmiddels in geslaagd verscheidene diersoorten te kloneren, waaronder het varken.

De strategie is om de gewenste modificatie (de inactivering van een gen, ook wel "knock-out" genoemd) aan te brengen in een cel waarna de kern overgeplaatst wordt in een varkenseicel waarvan de eigen kern mechanisch verwijderd is. De eicel met nieuwe kern wordt vervolgens geactiveerd en teruggeplaatst in een draagmoeder met als resultaat een gekloneerd varken met een inactief gen dat codeert voor het enzym transferase. Inkruising leidt vervolgens tot een varken waar men voor dit enzym geen enkele activiteit meer kan aantonen. Tot op toe is bij varkens een inactivatie van een gen nog niet uitgevoerd. De kloneringstechnologie is nog niet "volmaakt" en er moeten nog een aantal (potentiële) problemen worden opgelost.

Een andere strategie is om niet het gen zelf, maar het daarvan afgeleide boodschapper-RNA of het enzym zelf te inactiveren. Deze strategie is pas korte tijd in ontwikkeling en nog niet met succes uitgevoerd.



De pompfunctie van een varkenshart, wanneer door dit hart het bloed van de mens stroomt: vergelijking tussen een transgeen en niet-transgeen varkenshart.

### Endogene retrovirussen

De transplantatie van varkensorganen naar de mens roept onmiddellijk de vraag op of dit ook kan leiden tot de overdracht van ziekteverwekkers van het varken naar de mens. Omdat men varkens kan fokken zonder dat ze in aanraking komen met ziekteverwekkers richt de bezorgdheid over veiligheid zich voornamelijk op zg. endogene varkensretrovirussen (PERVs, porcine endogenous retroviruses). Deze zijn aanwezig in het genetisch materiaal van alle tot nu toe geteste varkenssoorten. Een retrovirus bestaat uit een enkelstrengs RNA-molecuul dat verpakt is in een eiwitmantel dat aan de buitenkant eiwit-suikerverbindingen (glycoproteïnen) bevat die afkomstig zijn van de gastheer cel. Na infectie wordt de genetische informatie van het virale RNA overgeschreven in DNA, dat vervolgens integreert in het DNA van de geïnfecteerde cel. Dit DNA wordt vervolgens doorgegeven aan alle dochtercellen van de geïnfecteerde cel. DNA met informatie van het virus kan t.z.t. worden overgeschreven in RNA voor nieu-

we virusdeeltjes. De DNA-kopieën van retrovirussen komen ook voor in de geslachtscellen en zijn dus aanwezig in alle weefsels. Iedere diersoort bevat specifieke retrovirussen, die niet schadelijk (en misschien zelfs wel nuttig) zijn voor de eigen soort. In de regel worden retrovirussen niet overgedragen aan andere soorten en vormen zij geen gevaar. Er zijn echter goed gedocumenteerde uitzonderingen waarbij zo'n virus wel overgaat naar een andere soort en daar zeer schadelijk kan zijn, zoals het aids-virus. De bezorgdheid voor xenotransplantatie berust op de veronderstelling dat een in het varken onschadelijk PERV de patiënt zal infecteren en na enige tijd zal veranderen in een schadelijk virus, dat zich zou kunnen verspreiden onder de bevolking. In principe vormt een patiënt na xenotransplantatie een ideale omgeving voor de verspreiding van een virus, omdat het immuunsysteem van de patiënt onderdrukt zal moeten worden met medicijnen om afstoting te voorkomen. Al duizenden jaren is er intensief contact tussen mensen en varkens en zijn al vele malen

bloedproducten en weefsels van het varken en de mens (per ongeluk) met elkaar in aanraking geweest. De afgelopen jaren zijn daar vele xenotransplantatie-patiënten bijgekomen, inclusief patiënten waarvan het immuunsysteem was onderdrukt. Tot nu toe is er geen enkel geval gevonden van door PERV geïnfecteerde cellen in het menselijk lichaam (zie ook pagina 39).

Een van de redenen dat een PERV misschien niet effectief is in de mens komt door de samenstelling van de eiwitmantel van het virus. Het eerder genoemde GAL komt voor op de membraan van varkenscellen en dus ook op de mantel van het virus als het uit de varkenscel treedt. De natuurlijke antistoffen tegen GAL reageren op dit onderdeel van de mantel en inactiveren het virus. Zoals eerder beschreven is echter een van de strategieën GAL te verwijderen van het celoppervlak van donorevarkens om snelle afstoting door natuurlijke antistoffen te voorkomen. Dit betekent echter dat zo'n retrovirus uit het donorevarken dus ook geen GAL op de mantel zal hebben en ook niet herkend wordt door deze natuurlijke antistoffen. Hetzelfde argument geldt voor het inbrengen van DAF die ook zullen voorkomen op een PERV en menselijk complement inactiveren. Kortom de strategie om snelle afstoting te voorkomen vergroot in principe het risico van een PERV infectie, niet alleen in het geval van xenotransplantatie, maar ook door contacten met de gemodificeerde varkens tijdens de fok, verzorging of slacht.

Het lijkt daarom verstandig om het onderzoek te richten op het verkrijgen van varkens, die geen PERV's bevatten. De voor de hand liggende mogelijkheid om deze virussen uit te kruisen blijkt helaas niet mogelijk. Onderzoek bij enkele varkensrassen in Nederland en Engeland laat zien dat er vele integraties met PERV-DNA hebben plaatsgevonden in varkens en dat een aantal van deze integraties te vinden zijn op dezelfde plaats in het DNA van de verschillende varkenssoorten. Dit maakt uitkruising onmogelijk. Verwijdering van deze virussen door middel van een knock-out strategie zoals eerder beschreven is ook niet praktisch vanwege het grote aantal integraties. Daarom zal er een nieuwe strategie moeten worden ontwikkeld

om de productie van retrovirussen van varkens te voorkomen, analoog aan de strategie om activiteit van het GAL-enzym te voorkomen. Ook voor deze virussen kan gedacht worden aan modificatie van viraal RNA of aan antistoffen tegen eiwitten, die respectievelijk de productie van RNA dan wel de verpakking van RNA in een virusdeeltje voorkomen.

### **Toekomstverwachtingen**

Indien de vraagstukken rond de snelle afstoting en veiligheid kunnen worden opgelost met de daarbij behorende zorgvuldige studies bij proefdieren en mensen, zou xenotransplantatie beland zijn in de situatie zoals die nu bestaat voor allotransplantatie, d.w.z. transplantatie gevolgd door het gebruik van immunosuppressieve medicijnen om afstoting op langere termijn te onderdrukken. Het is natuurlijk interessant dat xenotransplantatie (niet allotransplantatie) in principe het voordeel biedt dat verdere modificaties van donordieren mogelijk zouden kunnen worden om ook die vorm van afstoting af te remmen. Het ingebrachte varkensweefsel is uiteraard compleet vreemd voor het immuunsysteem van de mens en bevat dus duizenden eiwitten die aanleiding kunnen geven tot afstoting. Daarom geeft men de voorkeur aan het inbouwen van genen, die coderen voor eiwitten die algemene processen remmen zoals het verstoren van het cel-cel contact tussen het (varkens)weefsel en bepaalde cellen van het immuunsysteem (T-cellen) of het rechtstreeks inactiveren van die cellen.

Het moge duidelijk zijn uit de hierboven geschetste scenario's (die niet eens volledig zijn), dat het onderzoek aan en de ontwikkeling van xenotransplantatie door genetische modificatie van varkens volop gaande is. Er moeten nog veel problemen opgelost worden, zowel op het technische vlak als op het terrein van infecties en veiligheid. Xenotransplantatie als een "routine" behandeling, waarbij een compleet orgaan zoals een hart of nier wordt getransplanteerd ligt nog ver in de toekomst.

# NewScientist

## Will a pig's heart end up in you?



Ethiopia's man with a vaccine  
Challenge of the giant collider



# ⑤ XENOTRANSPLANTATIE EN DE OVERDRACHT VAN VIRUSSEN

*In het tweede hoofdstuk is toegelicht waarom men varkens de meest in aanmerking komende donoren van cellen, weefsels of organen vindt. Het aspect veiligheid, met name de mogelijke overdracht van virusinfecties via het transplantaat van varken naar mens, is in het derde hoofdstuk aan bod gekomen. Over de risico's van mogelijke overdracht van virussen van dier naar mens bij xenotransplantatie is de bezorgdheid groot.*

*Het grote probleem is het allerm minst denkbeeldige risico dat een varkensvirus door de patiënten na hun transplantatie op anderen wordt overgebracht. Verspreiding van een soortvreemd virus kan enorme consequenties hebben voor de volksgezondheid, zoals de ervaring met het aids-virus ons heeft geleerd.*

*Daarom is aan de Rotterdamse hoogleraar virologie A.D.M.E. Osterhaus, tevens lid van de Gezondheidsraad-commissie die in 1999 een advies over xenotransplantatie heeft uitgebracht, gevraagd een overzicht te geven.*

“Het grote probleem van de transplantatiegeneeskunde is dat je bij de meeste transplantaties het afweersysteem van de patiënt moet onderdrukken om afstoting van het donororgaan te voorkomen. Dit geldt niet alleen voor xenotransplantatie, ook bij de gebruikelijke transplantaties van mens naar mens, krijgen mensen langdurig middelen die het afweersysteem moeten onderdrukken. Het probleem is dat het afweersysteem er niet is om te voorkomen dat vreemde organen afgestoten worden, maar juist om alles wat vreemd is, met name virussen, bacteriën en parasieten, het lichaam uit te werken. Als er geen afweer zou zijn, zou je geen leven kunnen hebben.

Bij transplantatie is het de bedoeling de afweer zodanig te onderdrukken dat het getransplanteerde orgaan of weefsel niet wordt afgestoten, maar dat er toch nog enige weerbaarheid ten opzichte van infecties blijft bestaan. En dat is een heel delicate balans. Men probeert bepaalde onderdelen van het afweersysteem die wat meer betrek-

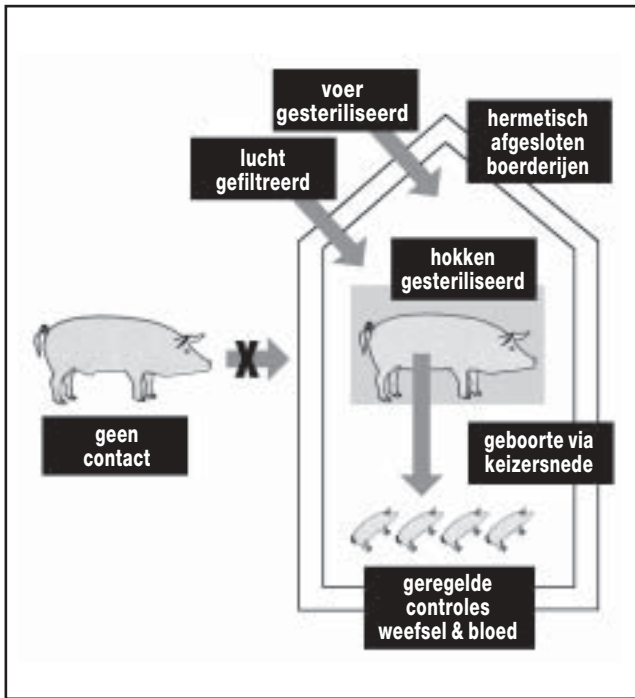
king hebben op de afstoting zo te onderdrukken dat de afweerfuncties tegen infectieziekten zoveel mogelijk intact blijven. Hiervoor gebruikt men combinaties van geneesmiddelen zoals cyclosporine en diverse antistoffen.

## **Virussen vormen het probleem**

Van de verschillende infecties bij transplantaties vormen bacteriën en parasieten nauwelijks meer een probleem. Bij transplantatie van mens naar mens worden donoren of donororganen vooraf daarop onderzocht. Besmette organen of bloedproducten worden afgekeurd voor gebruik. Als er onverhoopt toch een bacteriële (of parasitaire) besmetting plaatsvindt kan men die gewoonlijk effectief behandelen. Bij xenotransplantaties kan dit risico tot vrijwel nul worden teruggebracht door de donordieren zo goed als virus-, bacterie- en parasietvrij te maken en ze onder die “specified pathogen free” (SPF) omstandigheden te fokken. Met varkens heeft men hiermee al vele jaren ervaring opgedaan.

Virusinfecties vormen nog steeds een probleem bij transplantaties. Vooral virussen die lang in het lichaam blijven, krijgen hun kans als het afweersysteem verzwakt is. Het gaat vooral om herpesvirussen, zoals het Epstein-Barr virus of het cytomegalovirus, en om virussen uit de groep van de retrovirussen zoals het aids-virus. Bij xenotransplantatie moet men met nog drie risico's rekening houden.

In de eerste plaats is bekend dat de overgang van een virus van de ene diersoort naar de andere bijzonder gevaarlijke gevolgen kan hebben voor de nieuwe gastheer, variërend van griep tot aids. Van geen van de diersoorten die als orgaandonor in aanmerking komen is een sluitende virusinventaris bekend, omdat er altijd nog onbekende virussen zullen zijn. Dus is het niet geheel voorspelbaar wat er zal gebeuren met onbekende virussen van de donordieren. Inmiddels kan natuurlijk wel onderzocht worden wat de risico's zijn van de overdracht



van virussen waarvan de aanwezigheid in donordieren al is vastgesteld en wat je daar tegen kan doen.

In de tweede plaats maken de huidige geneesmiddelen voor het tegengaan van de afstoting van weefsels van de mens patiënten extra gevoelig voor virusinfecties.

In de derde plaats kan men bacteriële en parasitaire besmettingen momenteel veel beter bestrijden met geneesmiddelen dan virale infecties. Hoewel er behoorlijk vooruitgang geboekt wordt met de ontwikkeling van nieuwe antivirale geneesmiddelen en vaccins.

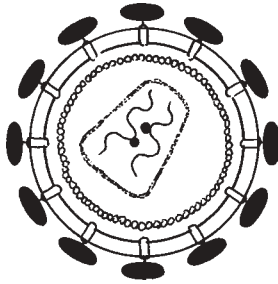
In het verleden zijn er wel experimenten gedaan met transplantatie van organen van dieren, maar dat is niet bepaald een succes. Veruit de beste resultaten werden nog verkregen met transplantaties tussen nauw verwante soorten dankzij de afwezigheid van natuurlijke antistoffen tegen de donor (zie hoofdstuk 2). Voor de mens als ontvanger zijn dat de chimpansee en de baviaan. Echter, die nauwe verwantschap vormt tevens een groot risico. De virussen die bij apen voorkomen lijken heel sterk op virussen bij mensen, soms zijn ze slechts net een beetje anders. Naast bijvoorbeeld het aids-virus en het hepatitis

B-virus, bestaan er vele bekende - en vast ook nog onbekende - virussen die zo nauw verwant zijn, dat ze gemakkelijk zouden kunnen "overspringen" naar de mens (zie kadertekst zoönosen op pagina 40). Een berucht voorbeeld is het aids-virus. Een chimpansee wordt niet of nauwelijks ziek van dit virus. Virussen en gastheer hebben zich in de loop der tijd goed aan elkaar aangepast. Maar de mens daarentegen is (nog) niet goed aangepast en maakt een veelal fataal aflopende infectie door. Juist bij (nauw)verwante soorten, leidt de overdracht van virussen vaak tot dodelijke infecties. Het fenomeen van de overdracht van virussen van dier naar mens kan dus grote gevolgen hebben voor de volksgezondheid.

Reeds bekende varkensvirussen kan je met een test opsporen, maar op virussen die je (nog) niet kent kun je niet testen. De laatste tijd zijn er toch nieuwe virussen in varkens gevonden die wij nog niet kenden en die ziekte kunnen veroorzaken bij mensen. Bijvoorbeeld het Nipah-virus in Maleisië, genoemd naar het plaatsje Nipah waar het voor het eerst gevonden werd. In de periode van oktober 1998 tot april 1999 zijn meer dan honderd mensen, waaronder boeren en personeel van slachthuizen, aan infectie met dit virus overleden. Dit virus is afkomstig van vleermuizen, maar kan ook varkens en mensen infecteren met soms fatale gevolgen.

Andere voorbeelden van nieuwe varkensvirussen die mensen ziek maken zijn het "blue ear disease" virus en het circovirus. Nu kunnen wij ze met een test opsporen, maar tien jaar geleden waren zij nog onbekend. En wie weet welke nieuwe virussen wij in de komende tien jaar zullen vinden. Als je een scenario zou moeten bedenken om een virus dat eigenlijk in varkens thuis hoort de kans te geven zich in de mens te nestelen, dan zou ik een varkensorgaan transplanteren en zo'n twintig jaar laten zitten bij een mens met een verzwakt afweersysteem. Dat is de ideale situatie voor zo'n virus om zich te kunnen gaan aanpassen.





### Retrovirussen, een probleem apart

Het is mogelijk om varkens vrij van bepaalde virussen te fokken (zg. SPF-varkens), bijvoorbeeld door gedurende een aantal generaties steeds de keizersnee toe te passen om overdracht van deze virussen naar de jongen tegen te gaan. Deze dieren kunnen dan onder speciale condities (SPF) gehouden worden. Grootste probleem hierbij vormen de zg. endogene retrovirussen. Dit zijn virussen waarvan het erfelijk materiaal (RNA) als DNA-kopie (provirus genoemd) is opgeslagen in DNA van elke cel van de gastheer en dus ook op de volgende generatie overgaan. Zoogdiercellen zitten vol met zulke retrovirussen. De meeste maken als al dan niet compleet provirus deel uit van het DNA van de gastheer en blijven inactief. Maar deze provirussen kunnen onder bepaalde omstandigheden geactiveerd worden en ook van de donordiercellen overstappen naar de cellen van de ontvanger.

Tot dusverre is dat alleen in het laboratorium waargenomen, nadat varkenscellen en mensencellen samen werden gekweekt. Hoewel zo'n overdracht nog niet is gevonden bij patiënten die getransplanteerd waren met varkenscellen, zou zo iets toch vroeg of laat kunnen gebeuren. Die bezorgdheid werd onlangs nog eens onderbouwd, doordat endogene varkensvirussen werden aangetroffen in de cellen van muizen die getransplanteerd waren met varkenscellen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat het virus zich in muizencellen kan vermeerderen (zie kadertekst hiernaast).

Natuurlijk zijn er grote verschillen tussen cellen van muizen en mensen, en tussen proefdieren en patiënten, maar deze bevindingen in het laboratorium geven wel aan hoe een doemscenario er uit kan zien. In de natuur komt overdracht van een endogeen retrovirus naar andere diersoorten voor.

Bij gibbons in Zuidoost Azië bijvoorbeeld heeft men een virus aangetroffen dat leukemie veroorzaakt: het gibbonleukemie-virus. Later heeft men vastgesteld dat het gib-

## RETROVIRUS: VAN HET VARKEN NAAR DE MUIS

Zoals bekend berust de ziekte diabetes op een ernstige beschadiging of de totale vernietiging van de cellen van de eilandjes van Langerhans, die insuline maken. Diabetes kan bij proefdieren - en nu ook bij mensen - worden genezen door transplantatie van insuline producerende cellen. Menselijke cellen zijn echter moeilijk in voldoende hoeveelheid te verkrijgen. Daarom kwam men op het idee in plaats daarvan varkenscellen te gebruiken. In het laboratorium kan men weefsels (en cellen) van mens of varken transplanteren en permanent laten groeien in een muizenstam, waarvan het afweersysteem vrijwel geheel is uitgeschakeld. Deze muizen krijgen na behandeling met een bepaald middel diabetes en kunnen daarvan worden genezen door transplantatie van varkens-eilandjes van Langerhans.

Een team van academische en industriële onderzoekers heeft nu aangetoond dat bij sommige muizen enige tijd na de transplantatie retrovirussen van het varken aanwezig zijn in de cellen van verschillende weefsels, zoals de lever. Deze geïnfecteerde cellen vond men alleen in weefsels en organen die ook varkenscellen bevatten die waren geëkt uit de transplantaten.

Deze resultaten lijken in tegenspraak met de bevindingen van drie verschillende onderzoeken bij patiënten die met varkenscellen waren getransplanteerd: bij geen van hen heeft men retrovirussen van het varken aangetroffen. Echter, bij deze mensen werden alleen bloedmonsters genomen, waardoor gegevens over de mogelijke infectie van organen ontbreken. Een ander verschil is dat het afweersysteem van de patiënten lang niet zo sterk was onderdrukt als dat van de muizen. En tenslotte is er nog de omstandigheid dat muizen zelf veel verschillende retrovirussen bevatten; door recombinatie hiermee zouden varkensvirussen zodanig aangepast kunnen raken dat ze muizencellen kunnen infecteren. Zulke resultaten kan men dus niet zonder meer van toepassing verklaren voor de mens als ontvanger van varkenscellen. Maar ze laten wel zien dat overdracht van endogene retrovirussen van het varken op andere diersoorten als gevolg van transplantatie een reële mogelijkheid is. Bovendien geven ze belangrijke aanwijzingen voor de aard van het onderzoek dat nog nodig is.

*Bron: LJW van der Laan et al.  
Nature 407/7 September 2000 p 90-94.*

## ZOÖNOSEN

Zoönosen kan men definiëren als infectieziekten waarbij de ziekteverwekker, eventueel via insecten, van gewervelde dieren op de mens wordt overgebracht. Dat kan op verschillende manieren gebeuren, bijvoorbeeld door direct contact met levende of dode dieren, maar ook door contact met dierlijke producten als bloed, urine en faeces. Consumptie van besmet voedsel van dierlijke oorsprong is een andere belangrijke manier van overdracht.

In de tabel hieronder staan enkele voorbeelden van ziekteverwekkers.

### **Virus:**

*Ebolavirus, Hantavirus, Influenza-virus, koepokken-virus, Rabiesvirus*

### **Bacterie:**

*Bacillus anthracis* (miltvuur), *Brucella melitensis*, *Campylobacter jejuni*

### **Parasiet:**

*Taenia saginata* (lintworm), *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose), *Rickettsiae* (o.a. Q-koorts), *Echinococcus granulosus* (echinokokkose)

### **Schimmel:**

*Microsporie Trichophytie*

### **Prion:**

Ziekteverwekker van *Bovine Spongiforme Encephalopathie* (gekkedoeienziekte; nieuwe variant ziekte van Creutzfeldt-Jacob).

bon-leukemie-virus van oorsprong geen gibbon-virus is, maar een endogeen retrovirus is van knaagdieren en buideldieren uit de gebieden waar de gibbons leven. In de hoop dat er misschien varkensrassen zijn die geen endogene retrovirussen herbergen, heeft men een groot aantal rassen onderzocht. Tot nu toe met weinig succes. Mogelijk vindt men in de toekomst een manier om hun provirussen uit te schakelen of uit de varkens te fokken. Daarnaast kan men proberen ontvangers van varkensorganen te vaccineren tegen zulke varkensvirussen. Maar helaas is vaccinatie tegen retrovirussen niet makkelijk te realiseren, zoals de ervaring met aids-virus heeft geleerd; bij mensen met een onderdrukt afweersysteem zal dit extra moeilijk zijn. Een laatste redmiddel zou wellicht het gebruik van antivirale middelen zijn, zoals die ook voor aids zijn ontwikkeld. Die retrovirussen, daar kom je niet zo gemakkelijk vanaf. Als dat wel zo zou zijn, zou ik de realisatie van xenotransplantaties minder somber inzien.

### **Risico's, scenario's en maatregelen**

Of de doemscenario's ook werkelijkheid zullen worden weten wij natuurlijk niet, maar er hoeft in principe maar één patiënt te zijn waarbij dit plaatsvindt. Als die het virus gaat doorgeven aan anderen kan een catastrofe ontstaan. Het is onze taak als wetenschappers om te wijzen op de mogelijkheden maar ook op de risico's. De overheid zou vervolgens op haar beurt namens ons allen moeten beslissen wat er wel of niet gebeurt. Het is natuurlijk schrijnend dat mensen op een wachtlijst voor transplantatie komen te overlijden. Dat zou een reden zijn om xenotransplantaties te gaan uitvoeren. Maar men moet zich realiseren dat er een kans bestaat dat je via de achterdeur een retrovirus binnen brengt dat bijvoorbeeld leukemie of een aidsachtige ziekte veroorzaakt. Zo'n 33 miljoen mensen zijn thans geïnfecteerd met het aids-virus, dus weet je waarmee je bij een doemscenario rekening zou moeten houden. Als men besluit om deze behandeling toe te passen, moet je op de koop toe nemen dat je nieuwe, mogelijk gevaarlijke, virussen bij mensen introduceert. De vraag is dan of wij dat risico willen nemen.

Hoe zou het in de praktijk kunnen gaan? Moet je mensen van tevoren allerlei risico's voorleggen en voorwaarden en/of beperkingen opleggen? Eisen dat zij altijd veilig vrijen om de verspreiding van een nog onbekend virus tegen te gaan. Die mensen zijn meestal doodziek als ze een xenotransplantatie nodig hebben. Stel dat het allemaal goed uitpakt en deze mensen voelen zich herboren met zo'n varkensorgaan. Die mensen kunnen weer seksueel actief zijn, sommigen gaan misschien wel intraveneus drugs gebruiken, zelfs via een tandenborstel zou overdracht van zo'n virus kunnen plaats vinden. Onder de mensen die zich weer goed voelen zullen er altijd een paar zijn die zich niet aan de voorwaarden en beperkingen houden. Je kunt ze blijven controleren, maar dat is nooit helemaal waterdicht. En als je dan iets vindt. Moet je deze mensen dan opsluiten? Dat gaat natuurlijk niet.

Hoe vaak zal zo'n nieuw virus ontstaan en overgedragen kunnen worden? Misschien bij één op de duizend patiënten, misschien bij één op een miljoen. Wanneer xenotransplantatie een geaccepteerde behandeling zou worden en men hiervoor speciaal varkens zou gaan fokken, dan wordt dat 'big business'. Dan praat je niet over duizend varkens, dan gaat het al gauw om vele duizenden wereldwijd. En dan kan het een keer gebeuren. Wat ik probeer duidelijk te maken is dat je over de mogelijke gevolgen op dit moment slechts kunt speculeren.

De vraag is of een verbod door de Nederlandse overheid zinvol is. We leven niet op een eiland. Als via Schiphol iemand uit bijvoorbeeld een ander werelddeel binnenkomt na transplantatie van een varkensnier, is die ene passagier niet als zodanig te herkennen en kan die een bron zijn voor de verspreiding een nieuw virus.

Je kunt het hier wel verbieden, maar elders gaat het waarschijnlijk toch gebeuren. Dan is het wellicht beter om zo'n behandeling onder zeer goed gecontroleerde omstandigheden stapje voor stapje te gaan ontwikkelen. Je kunt allerlei tussenstadia bedenken. In eerste instantie begin je met een beperkt aantal mensen die je nauwkeurig in de gaten houdt. Mocht je ontdekken dat iemand

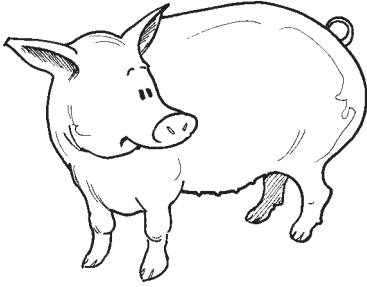
varkensvirussen gaat produceren, zoals bij muizen is aangetoond, dan moet je stoppen.

Iemand die mogelijk het virus kan verspreiden, zou je fysieke beperkingen moeten opleggen: geen contact met anderen via lichaamsvloeistoffen, zoals sperma, bloed en misschien ook speeksel. Bovendien moeten de mensen in de omgeving van de patiënt regelmatig gecontroleerd worden. Kortom, het heeft nogal wat voeten in aarde.

Stel nu dat je bij deze eerste honderd binnen vijf jaar niets vindt. Dan ga je door naar de eerste duizend. Doordat je steeds niets vindt, bestaat het risico dat de steeds omvangrijker en duurder wordende controles op een gegeven moment onder druk komen te staan en worden versoepeld of zelfs gestaakt. En dan kan het een keer mis gaan. Als het in het begin een keer mis gaat, blijft het probleem beperkt tot een paar geïnfecteerde mensen. Dat valt nog wel te overzien. Maar als het pas later misgaat, dan kan je het niet onder controle houden. Dat zijn doemscenario's, waarvan wij niet weten of ze ooit werkelijkheid zullen worden.

Op basis van zowel het probleem voor de volksgezondheid als het ethische probleem dat je mensen, die een nieuw virus kunnen verspreiden, onder een streng regime zou moeten plaatsen, heeft men in Nederland besloten het voorsnog niet te doen.

Ik begrijp dat artsen veel voor hun doodzieke patiënten willen doen, liefst zo snel mogelijk. Er wordt vaak gezegd dat virologen tegen xenotransplantatie zijn. Ik ben helemaal niet tegen, maar ik voel mij wel verplicht om te wijzen op de mogelijke risico's. Aan elke nieuwe ontwikkeling zitten risico's. Dit geldt zeker voor medisch handelen. Transplantaties van mens naar mens zijn niet zonder risico's, maar die introduceren geen nieuwe virussen bij de mens als diersoort. Met xenotransplantatie creëer je in principe de ideale omstandigheden voor het ontstaan van een nieuwe ziekteverwekker voor de mens."



⑥

## WAARBORGEN ROND

In de andere hoofdstukken zijn allerlei specifieke zaken rond xenotransplantatie aan de orde geweest, zoals de technische haalbaarheid en risico's voor de patiënt en diens omgeving. Het is echter goed te beseffen dat het onderzoek zelf en de eventuele toepassing vallen onder regelgeving die geldt voor elk onderzoek met dieren, transgene dieren en mensen. Deze regels hebben alles te maken met zorgvuldigheid en verantwoordelijkheid. Xenotransplantatie in laboratorium of kliniek vindt dus altijd plaats binnen het bestaande wettelijk kader.

In Nederland worden in vier wetten eisen gesteld:

- Wet op de Dierproeven (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport)
- De Gezondheids- en Welzijnwet voor Dieren: Besluit Biotechnologie bij Dieren (Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij)
- Wet Milieugevaarlijke Stoffen: Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen (Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu)
- Wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport).

### Wet op de Dierproeven: het gebruik van proefdieren

In het ontwikkelingstraject van xenotransplantatie zijn veel voorbereidende dierproeven nodig. Ten eerste zullen varkens genetisch gemodificeerd moeten worden.

Hiervan zullen de DNA-constructen eerst uitgetoetst worden in genetisch gemodificeerde muizen, omdat de foksnelheid van muizen veel hoger ligt dan die van varkens. De meest belovende DNA-constructen worden daarna bij varkens ingebracht. Vervolgens moeten de organen van de genetische gemodificeerde dieren getest

worden in een met de mens vergelijkbaar proefdier. Hier worden vaak kleine apen zoals makaken voor gebruikt. Om afstoting tegen te gaan zullen immunosuppressiva in hoge doses worden toegediend. Net als bij mensen is dit niet prettig voor het ontvangende proefdier.

De Wet op de Dierproeven schrijft voor dat iedere onderzoeksinstituting een door de minister erkende Dierexperimenten Commissie heeft die al het voorgenomen onderzoek kritisch toetst. Die erkenning is een belangrijk punt. Het ministerie toetst namelijk of het reglement aan alle wettelijk eisen voldoet, zoals bijvoorbeeld de samenstelling van de commissie. Deze commissie van minstens zeven leden moet wel evenwichtig zijn (evenredige deskundigheden op gebied van dierproeven, alternatieven voor dierproeven, bescherming van proefdieren en ethiek) en voldoende garantie voor onafhankelijkheid bieden (voorzitter plus twee leden zijn niet in dienst van het onderzoeksinstituut).

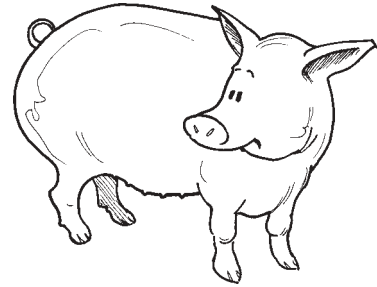
In de wet staat precies waarop zo'n commissie moet toezien. In het geval van xenotransplantatie zijn de volgende artikelen van belang:

**Art. 10, 1a:** Voor een doel dat, naar algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt, of minder ongerief wordt berokkend.

**Art. 10, 1b:** Het is verboden om dierproeven te doen waarbij het belang niet opweegt tegen het ongerief.

**Art. 10b, 1:** Het is verboden een dierproef te verrichten waarbij het dier zeer ernstig ongerief kan worden berokkend, indien de proef niet van belang is voor de essentiële behoeften van mens of dier.

# XENOTRANSPLANTATIE



**Art 14:** Er is een proefdierdeskundige (meestal dierenarts met aanvullende opleiding 'welzijn van proefdieren') aangesteld die toezicht houdt op het welzijn van de proefdieren.

**Art. 9 :** De wijze van uitvoering van de dierproef wordt bepaald door een deskundige op het terrein van onderzoek, meestal met een doctoraalexamen in een (bio-) medisch gebied aangevuld met de landelijk vastgestelde cursus proefdierkunde van drie weken.

**Art. 12:** Ook aan de uitvoerende kant van de diervorzorgers en biotechnici, evenals aan hokken, voeding en hygiëne stelt de wet gedetailleerde (internationale) eisen.

**Art. 20 en 26:** Er zijn landelijk inspecteurs met vergaande bevoegdheden, zoals het betreden van de stallen, inzake in de registratie en het opmaken van een verbaal.

Als aan de commissie een aanvraag wordt voorgelegd over experimenten in het kader van afstotingsreacties bij xenotransplantatie, zal veel aandacht besteed worden aan de maatregelen die het welzijn van de proefdieren kunnen waarborgen. Zorgvuldige en continue observatie, afspraken over de klinische signalen op grond waarvan proefdieren uit hun lijden moeten worden verlost, minimaal aantal dieren nodig om toch een statistisch verantwoorde uitspraak te kunnen doen. Daarnaast zal beoordeeld worden of de kennis niet via een andere proefopzet kan worden verkregen die minder belastend is voor de proefdieren. Vaak wordt een onderzoeker uitgenodigd om zijn visie hierop aan de commissie voor te leggen.

In sommige gevallen geeft de commissie het (intern bindende) advies om de proef gefaseerd uit te voeren, waarbij van elke fase verslag moet worden gedaan voordat de proef een volgende fase mag ingaan. Ook worden er soms restricties aan het aantal proefdieren gesteld.

## **Besluit Biotechnologie bij Dieren: het transgeen maken van dieren**

Om transgene varkens te verkrijgen moeten "biotechnologische handelingen" worden uitgevoerd. Hiervoor moet de onderzoeker in Nederland bij de minister van LNV een ontheffing aanvragen op het verbod om dieren genetisch te modificeren. Het parlement heeft bepaald dat er een terughoudend beleid moet worden gevoerd inzake genetische modificatie van dieren, een zogenaamd "nee, tenzij" beleid. Dit betekent "nee" tegen genetische modificatie, "tenzij" er een substantieel doel wordt gediend. De onderzoeker moet dus de bewijsvoering voor zo'n doel leveren. Een nationale ethische commissie "Commissie Biotechnologie bij Dieren" heeft de taak gekregen om voor de minister die bewijsvoering te toetsen.

Artikel 66, lid 3a en 3b zegt hierover: "Een vergunning wordt slechts verleend indien... (a) de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van dieren en (b) tegen de handelingen geen ethische bezwaren bestaan".

In de praktijk loopt de commissie een beslisboom af, waarbij eerst de onderbouwing van de doelstelling (zowel wetenschappelijk als maatschappelijk) wordt geëvalueerd. Indien deze evaluatie positief is, wordt vervolgens nagegaan of de lange termijn doelstelling concurrerende alternatieven kent, waarbij de ethische problematiek lichter is, bijvoorbeeld het gebruik van muizen versus apen. Indien er geen realistische alternatieven voorhanden zijn, is in principe het "nee" opgeheven en kijkt de commissie naar de mate van aantasting van welzijn en gezondheid. Bij wijzigingen in het DNA van proefdieren kan ook veel veranderen zonder dat het dier daar last van heeft: het

uiterlijk kan veranderen (lichtgevende varkens doordat er een fluorescerende marker mee is gegeven aan het DNA-construct), de zelfredzaamheid kan verminderd zijn (dieren zijn afhankelijk van een bepaald dieet om te kunnen leven), het soorteigen gedrag kan veranderen (het wroetgedrag van de varkens verdwijnt). Dit wordt aantasting van de integriteit van het dier genoemd. Tenslotte maakt de commissie een afweging van al deze punten en kan zij nadere voorwaarden bepalen (tijdsduur van de vergunning, terugrapportages).

Indien de transgene varkens onder goede welzijnsomstandigheden kunnen worden gehouden en de aantasting van hun integriteit minimaal is (niet zichtbaar in uiterlijk, fysiologie, zelfredzaamheid en soorteigen gedrag) dan is er in dit opzicht geen reden om de vergunning te weigeren. In Groot-Brittannië heeft men grote stallen gebouwd die van binnen volledig ontsmet zijn. Het voer wordt, evenals het stro, gesteriliseerd voordat het naar binnen mag. Alle verzorgers moeten via douches en wisseling van kleding infecties voorkomen. Nadat de eerste generatie van transgene biggen onder steriele omstandigheden ter wereld is gekomen, kan binnen deze stallen “gewoon” gefokt en geworpen worden.

In het geval van xenotransplantatie speelt echter met name de vraag of er voor het orgaantekort (doelstelling op lange termijn) kansrijke alternatieven bestaan die ethisch minder problematisch zijn. De minister heeft nooit een officiële aanvraag voor een vergunning ontvangen om transgene varkens te maken voor xenotransplantatie bij apen. De betreffende transgene varkens zijn al in Engeland gemaakt. Dan is er ook geen vergunning meer nodig. Toch heeft een onderzoeksinstelling vrijwillig haar onder-

zoek met geïmporteerde transgene varkens voor xenotransplantatie bij apen aan de commissie voorgelegd. De commissie, bestaande uit negen leden met de volgende deskundigheden: ethiek, maatschappijwetenschappen, biotechnologie, dierproefvraagstukken, ethologie, diergeneeskunde, medische wetenschappen, was verdeeld. Een officiële aanvraag, enige tijd later, om transgene muizen te maken voor xenotransplantatie als voorstudie om op termijn varkens met datzelfde genconstruct te modificeren voor xenotransplantatie op apen, leverde weer een verdeeld advies op. De meerderheid adviseerde positief waarop de minister de vergunning verleende.

### **Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen: het houden van transgene dieren**

Aan de minister van VROM adviseert de nationale Commissie Genetische Modificatie (COGEM) over de risico's van genetisch gemodificeerde organismen voor het milieu. Deze commissie bestaat uit 15 tot 20 deskundigen op de relevante wetenschappelijke gebieden, en maakt daarnaast gebruik van externe adviseurs voor specifieke vragen. De minister beslist of een vergunning verleend wordt.

Dertig jaar geleden kon men slechts bacteriën genetisch veranderen. Omdat bacteriën makkelijk kunnen ontsnappen uit laboratoria en een risico voor de onderzoekers en hun gezin zouden kunnen opleveren, is door wetenschappers zelf een veiligheidsregeling voorgesteld: veiligheidskabinetten, ruimtes met een douche en speciale kleding, luchtfilters die bacteriën tegenhouden enz.

Met het voortschrijden van de wetenschappelijke en technische mogelijkheden, gaat de regelgeving inmiddels over de veiligheidsvoorschriften voor transgene gewas-

## Artikel 9

Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, draagt er zorg voor dat de proefpersoon zich voor inlichtingen en advies betreffende het onderzoek kan wenden tot een in het onderzoeksprotocol aan te wijzen arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken.

sen, schimmels, virussen en dieren. Transgene vissen kunnen onbedoeld in het milieu terecht komen met alle risico's van dien. Transgene varkens zullen geen milieuroamp veroorzaken. Toch is voorzorg beter dan het terugvangen van uitgebroken dieren, dus staat in de vergunning ook dat ruimtes voor het houden van deze dieren goed moeten worden afgesloten.

In het geval van xenotransplantatie, signaleerde de COGEM dat een deel van het DNA-construct de code bevat voor een bepaalde receptor van de mens. Het is daarom denkbaar dat virussen vanuit het varken zich via die receptor toegang verschaffen tot cellen van de mens, bijvoorbeeld die van een dierversorger of onderzoeker. Het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, verantwoordelijk voor de ARBO-veiligheid, is op de hoogte gesteld van dit mogelijke risico voor de direct betrokkenen en hun relaties.

### **Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen**

In het kader van deze wet zorgt de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) voor de richtlijnen

die de Medische Ethische Commissie (MEC) van een instelling zou moeten hanteren. Voorsnog heeft het parlement zich in 2000 uitgesproken voor een tijdelijk moratorium op xenotransplantatie met patiënten. Stel dat alle dierproeven wijzen naar een kansrijke behandeling met een varkensorgaan. In dat geval zal (de MEC van) het ziekenhuis waar het eerste experiment zal plaatsvinden de CCMO vragen om richtlijnen. Deze zal zich in eerste instantie bezig houden met de vraag hoe men de risico's voor de patiënt kan minimaliseren zijn en hoe "objectief" de patiënt wordt voorgelicht over de experimentele opzet (zie hierboven).

In tweede instantie zal zo'n commissie ook het volksgezondheidsaspect meenemen ten aanzien van de veiligheid voor de omgeving van de getransplanteerde patiënt. Dit in overleg met de COGEM.

Naast deze wet zijn er wetten die van toepassing zijn op xenotransplantatie als behandeling, zoals de Wet ziekenhuisvoorzieningen, Kwaliteitswet zorginstellingen, Wet op bijzondere medische verrichtingen, Wet op beroepen in de individuele gezondheidszorg en "last but not least" de Wet bescherming persoonsgegevens.

## REFLECTIONS OF A XENOTRANSPLANTER KEITH REEMTSMA

In the fall of 1963, I began transplanting kidneys from nonhuman primates into patients. The work was highly controversial, and the results were, to many, surprising.

At the time of these studies, over a quarter century ago, we had the immunosuppressive drugs azathioprine and steroids, but we did not have chronic dialysis or cadaveric grafting. Patients who did not have a family donor had no treatment. Under these circumstances, we believed it was ethically appropriate to explore the use of nonhuman donors.

On the morning of November 5, 1963, I went to the operating rooms of Charity Hospital in New Orleans to exchange a few words with my patient, a 43-year-old dock worker in kidney failure. I had spent a long time with him over the past several weeks explaining what I planned to do, and he had agreed.

Then I went to Tulane Medical School, next door to Charity Hospital, and shaved a chimpanzee that had been discarded, because of irascibility, by a circus. He had been selected as a donor based on body size and blood group.

Then I took the chimpanzee on a journey to Charity Hospital. We had two operating rooms, one for the donor and one for the recipient. I started with the donor, then went into the recipient room. I was implanting the kidneys in the recipient when my boss, Oscar Creech, walked into the room. "Nice job," he said, "looks fine."

My first assistant, a resident on the Tulane Surgical Service at Charity Hospital, was not as kind as my boss. He often kidded me about my background. "Keith," he said, "if this doesn't work you can always go back to the Navajo Reservation and straighten out the hymnals and pass the collection plate."

*Bron: History of transplantation: Thirty-Five Recollections. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pag. 555-564.*



# 7 XENOTRANSPLANTATIE TUSSEN HOOP EN VREES

A.J. DUNNING

*A.J. Dunning is emeritus hoogleraar in de cardiologie aan de Universiteit van Amsterdam. Hij was voorzitter van de commissie Xenotransplantatie van de Gezondheidsraad die in 1998 daarover een rapport uitbracht voor de overheid. Zijn belangstelling gaat uit naar de raakvlakken van geneeskunde en samenleving waarover hij herhaaldelijk publiceerde, o.a. het boek *Betoverde Wereld* (1999) dat gaat over ziek en gezond zijn in onze tijd.*

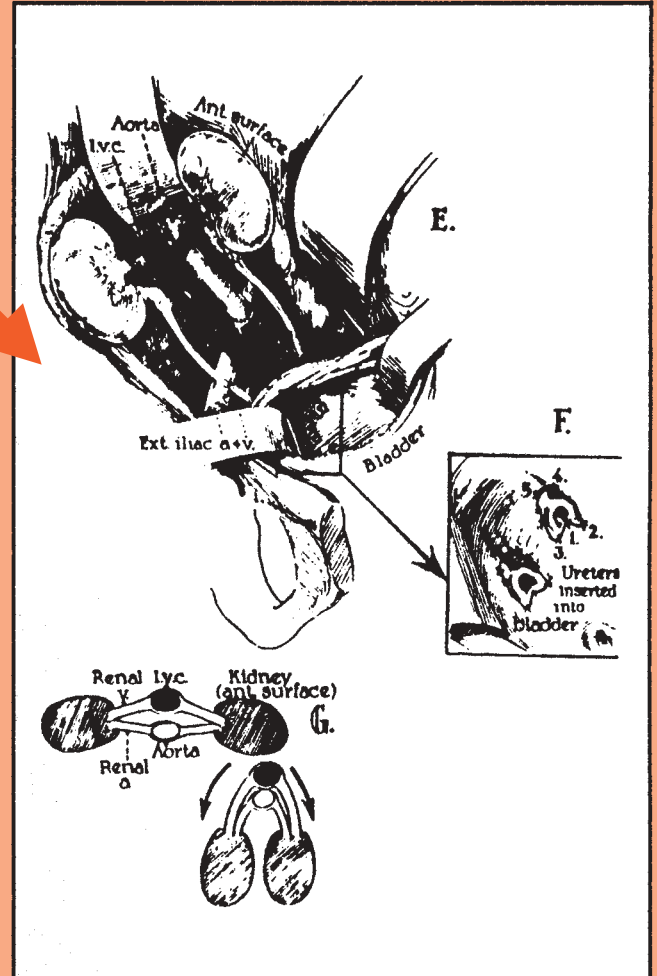
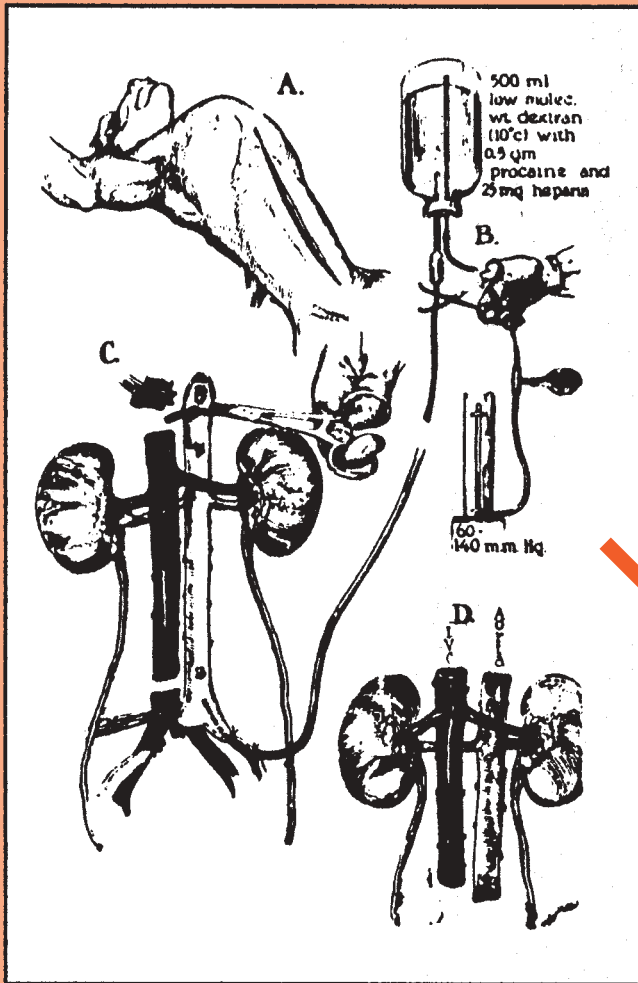
*Gezondheidsraad: Commissie Xenotransplantatie.  
Xenotransplantatie. Rijswijk, 1998; publicatie nr 1998/01.*

Zoals in de voorafgaande hoofdstukken valt te lezen is xenotransplantatie in principe mogelijk. Nieren van genetisch gemodificeerde varkens overleven en functioneren geruime tijd in apen al eist dat intensieve onderdrukking van late afstotingsreacties met behulp van medicijnen. Hoe lang het zal duren tot een dergelijke xenotransplantatie ook in de medische praktijk zal worden toegepast is een open vraag. Sommige deskundigen verwachten dat dit binnen vijf tot tien jaar gebeurt, anderen zijn minder optimistisch.

Op dit moment gaat het om een zogenaamde halfwastechnologie, omdat een groot aantal vragen nog niet is beantwoord. Zal het te transplanteren orgaan, bijvoorbeeld een nier, goed functioneren in de mens en zullen late afstotingsreacties beheersbaar blijven? Zal het xenotransplantaat in overlevingsduur kunnen concurreren met het zoveel schaarsere transplantaat van een donor? Hoe veilig zijn xenotransplantaties van varkens die in hun erfelijk materiaal retrovirus herbergen dat bij de ontvanger onder afweeronderdrukkende behandeling zou kunnen vrijkomen om vervolgens niet alleen zijn ontvanger maar ook diens omgeving te infecteren? Hoeveel risico's willen samenleving, patiënten en hun artsen accepteren bij de invoering van xenotransplantatie?

De recente medische historie kent vele voorbeelden van de problematiek rond halfwastechnologie. De transplantatiegeneeskunde alleen al levert genoeg stof op.

In 1946 promoveerde de Kampense internist Kolff op de kunstmatige nier, een apparaat dat hij met hulp van de Kamper emailfabriek in de oorlog had gebouwd. Zijn ervaring bij vijftien patiënten toonde aan dat de nierfunctie door een kunstnier te vervangen was, al overleden alle patiënten na kortere of langere tijd. Kolff ondervond in het verwoeste Nederland weinig belangstelling, emigreerde naar de Verenigde Staten en verbeterde zijn kunstnier zo aanzienlijk dat rond 1960 met chronische hemodialyse



Instructietekeningen van het Tulane transplantatieteam (o.a. Reemtsma).

Hierboven: de nieren uit het donordier nemen.

Hiernaast: transplantatie van deze nieren bij de patiënt.

De eerste patiënt overleed na twee weken aan longontsteking; de tweede, een leraar van 23 jaar, stierf na negen maanden.

Bron: History of transplantation: Thirty-Five Recollections.  
Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.

kon worden begonnen die veilig en effectief was. Zijn latere poging om een bruikbaar kunsthart te bouwen, bleef ondanks alle nieuwe technologie steken, omdat de behandelde patiënten binnen enkele maanden aan complicaties als infecties en trombose overleden. Die halfwastechnologie is nog steeds niet volgroeid tot een bruikbare toepassing in de kliniek.

Laten wij er bij xenotransplantatie vanuit gaan dat dit niet het geval zal zijn. Was dat wel zo, dan zou onze huidige transplantatiegeneeskunde blijven wat ze nu is, een redelijk succes voor de weinigen die ervoor in aanmerking komen en een teleurstelling voor de vele wachtenden die soms maar korte tijd van leven gegeven is. Betere ziekenhuisorganisatie en donorwerving zouden het aanbod van donororganen kunnen vergroten maar de vraag stijgt sneller dan het aanbod, ook omdat vroeger gehanteerde leeftijdsgrenzen voor transplantatie gaan vervallen. Het succes van de huidige transplantatiegeneeskunde heeft als keerzijde dat velen hopen op een donororgaan, maar geen tijd van leven meer hebben om te wachten op een kans.

Xenotransplantatie zou een nieuw aanbod zijn nu de vraag zo toeneemt en in vele landen wordt druk uitgeoefend op overheid en betrokken artsen om een begin te maken met de toepassing bij patiënten, bijvoorbeeld bij niertransplantatie waar de wachtlijst lang is en bij falen teruggevallen kan worden op kunstnierbehandeling. Het is te verwachten dat de publieke opinie daarop gemengd, zo niet afwijzend zal reageren.

De ontcijfering van ons menselijke genoom en de ontwikkeling van genetische manipulatie van voedselgewassen als maïs, soja of tomaten hebben een angst gewekt voor verandering van het erfelijk materiaal en de mogelijke gevolgen. Prins Charles, en velen met hem in Groot-Brittannië, beschouwen dit sleutelen aan de schepping

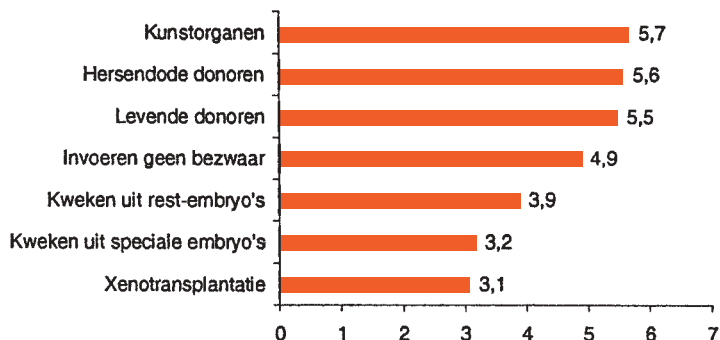
als een verboden ingreep. De Zwitserse farmaceutische gigant Novartis, die in Cambridge het fokken van genetisch veranderde varkens ten behoeve van xenotransplantatie financiert, heeft inmiddels de ontwikkeling van genetisch gemanipuleerde producten stopgezet. Ook in ons land wordt streng en afkeurend gekeken naar de productie van geneesmiddelen via de melk van genetisch gemanipuleerde dieren en gelden sterke wettelijke beperkingen.

Bij de introductie van xenotransplantatie bij de mens zal dat mijns inziens aanvankelijk niet anders gaan. Als fundamenteel geachte grenzen door medische technologie overschreden kunnen worden, zoals bij reageerbuisbevruchting, het klonen van schapen en ook transplantatie van organen tussen soorten ontstaat er schrik en worden morele bezwaren geuit. Als de technologie succesvol blijkt en bijdraagt aan het menselijk welzijn, zoals bij de reageerbuisbevruchting, treedt een geleidelijke acceptatie op en wordt een ingreep onderdeel van het pakket van medische verstrekkingen waarop door patiënten aanspraak kan worden gemaakt

Net als bij iedere nieuwe technologie is succes bij het begin, hoe beperkt ook, een noodzakelijke voorwaarde voor verdere ontwikkeling. De eerste ronde van harttransplantaties in 1968 werd voortijdig beëindigd, omdat het afstotingsproces niet te beheersen viel. Dat zette verdere ontwikkeling bijna twintig jaar stil totdat nieuwe geneesmiddelen die afstoting wel konden onderdrukken ter beschikking kwamen. Het feit dat patiënten op een lange wachtlijst voor harttransplantaties niets te verliezen en mogelijk te winnen hebben bij een tijdige xenotransplantatie maakt ze tot proefkonijnen uit wanhoop en lijkt medisch-ethisch volstrekt onaanvaardbaar. Dit gold overigens ook voor de eerste allogene harttransplantatie.

Bij een aanvankelijk succes komt de vraag naar de functie van het donororgaan en de vereiste afweeronderdrukking aan de orde, maar ook het veiligheidsaspect. De ontvan-

### Acceptatie oplossingsstrategieën



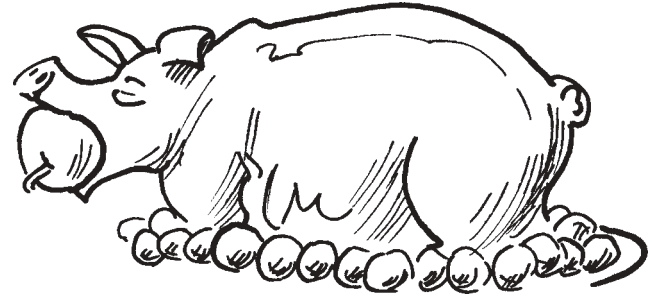
Schaal van 1 (= zeer onacceptabel) t/m 7 (= zeer acceptabel)

#### De belangrijkste afwegingen

Deelnemers aan de enquête werd gevraagd de drie belangrijkste afwegingen te benoemen bij het beoordelen van oplossingen voor het organetekort. Volgens henzelf kijken ze bij de beoordeling van de oplossingen vooral naar de situatie van de patiënt. De kwaliteit van leven na de transplantatie, de risico's voor de patiënt na de transplantatie, de mate waarin een orgaan net zo goed functioneert als een gezond orgaan zijn de drie meest genoemde criteria. Het daarna meest genoemde criterium 'de termijn waarop organen beschikbaar komt' gaat ook over het belang van patiënten. Na deze criteria die te maken hebben met het belang van de patiënt, zegt een lager percentage dat beoordeling van de 'ethische bezwaren', van 'de natuurlijkheid van een nieuw orgaan en van 'het gebruik van embryo's voor het kweken van organen' tot hun belangrijkste overwegingen horen. Oordelen over dierenwelzijn en de kosten spelen voor maar weinig burgers een belangrijke rol bij de beoordeling.

*Bron: Het tekort voorbij. Oplossingen voor het orgaantekort beoordeeld door burgers.*

*Swoka/Rathenau, Den Haag, 2001.*



ger en zijn directe omgeving zullen voortdurend bewaakt en gescreend worden op infectie door retrovirus uit het donororgaan en de persoonlijke vrijheid, zoals het krijgen van kinderen, zal ingrijpend worden beperkt. Het succes van xenotransplantatie van dier naar mens zal afgemeten worden naar dat van de transplantatie van organen van mens naar mens, een gouden standaard die voor vele wachtenden buiten bereik is. De procedure zal kostbaarder blijken dan bij een gebruikelijke transplantatie, gezien de investering in het scheppen van brondieren die de gewenste organen moeten leveren. Een gebruikelijke transplantatie met nazorg vergt een half miljoen gulden, een groot bedrag voor - een beperkt aantal - patiënten die hun leven met vijf tot tien jaar verlengd zien. Bij xenotransplantatie gaat het om aanzienlijk meer patiënten, hogere kosten en zeker in het begin een geringere winst in leven en de kwaliteit ervan. Ook bij beperkt succes zal door het donortekort druk worden uitgeoefend om toepassing toe te staan zoals nu al in Groot-Brittannië het geval is. De overheid zal zich dan moeten beraden op aard en omvang van xenotransplantatie als nieuwe behandeling en daarvoor wet- en regelgeving moeten opstellen. De huidige wetgeving, ook in Nederland, is maar ten dele toereikend om daarin te voorzien. De eerste hart- en longtransplantaties werden in Nederland verricht vóórdat Gezondheidsraad of overheid een standpunt hadden ingenomen. Bovendien reikt xenotransplantatie over grenzen heen en wat in Nederland niet of aarzelend wordt toegestaan is straks in andere landen wellicht beschikbaar. Het is niet ondenkbaar dat straks wanhopige patiënten op een wachtlijst zich voor xenotransplantatie zullen aanmelden en zo nodig zelf de kosten willen dragen. Het betekent ook dat bij de eerste toepassingen van xenotransplantatie de stemmen van tegenstanders luider zullen worden. Sommigen menen dat dergelijke genetische manipulatie van

brondieren principieel moet worden afgewezen, ook al benutten wij het varken al duizenden jaren voor andere doeleinden. Xenotransplantatie biedt een moeilijk inschatbaar risico van virusinfectie vanuit het transplantaat, wat strikte bewaking van ontvanger en omgeving zal vereisen. Opnieuw zullen sommigen menen - na alle infecties in onze voedselketen, van salmonella tot BSE - dat een dergelijk risico voor de volksgezondheid niet mag worden genomen ter wille van de levenskansen van enkele patiënten. Tenslotte zal er in de samenleving de vraag gesteld worden of wij grote bedragen willen investeren om een beperkte groep patiënten ten koste van veel inspanning en bijwerkingen langer te laten leven. Bij alle tekorten in de gezondheidszorg, ook in onze rijke westerse wereld, zijn er andere keuzen mogelijk met groter rendement. Daarbij gaat het er niet om de medische technologie als zodanig te verwerpen, want zij heeft ons ook de kunstheup, de pacemaker en de kunstnier gebracht. Waar het om gaat is de keuze van het gebied waar onze intellectuele vindingrijkheid het beste ingezet en gefinancierd kan worden. In die vergelijking wint een malariavaccin het van xenotransplantatie. Xenotransplantatie verkeert op dit moment tussen hoop en vrees. De hoop is dat het daardoor mogelijk wordt het groeiend tekort aan donororganen aan te vullen met de producten van een bio-industrie die ons niet alleen voedsel maar ook orgaanvervanging kan bieden. De vrees is dat die technologie - tegen hoge kosten en met bescheiden effect - soelaas kan bieden aan een groeiende groep patiënten, maar tegelijk nieuwe vragen opwerpt over veiligheid, toelaatbaarheid en beschikbaarheid in een gezondheidszorg die ook andere noden en behoeften telt.

## DIEREN ALS ORGAANFABRIEKEN

Al sinds de jaren zestig proberen wetenschappers organen van dieren te transplanteren in mensen. Zonder succes.

Een probleem bij transplantatie van een dierlijk orgaan is dat zo'n orgaan wordt afgestoten. Om dit probleem te omzeilen zoeken wetenschappers hun heil in genetische manipulatie. Sinds 1990 proberen zij in varkens organen te laten groeien, die wel door het menselijk lichaam worden geaccepteerd. Het tekort aan donororganen stimuleert deze ontwikkeling. Tegelijkertijd vragen steeds meer mensen zich echter af of het middel niet erger is dan de kwaal.

Helaas is genetische manipulatie van dieren heel gewoon geworden in de wereld. Miljoenen muizen en ratten, maar ook varkens, schapen, konijnen en vissen worden voor vele verschillende doeleinden genetisch gemanipuleerd. Het gaat om de productie van eiwitten in de melk, de verbetering van de vleeskwaliteit, om onderzoek naar allerlei ziekten en medicijnen en om de productie van 'menselijke' organen in varkens. Bij dit laatste zijn meestal bedrijven betrokken die grote economische belangen hebben bij deze ontwikkeling, omdat ze ook de benodigde afweeronderdrukkende medicijnen produceren. Een voorbeeld hiervan is het bedrijf Imutran dat in Groot-Brittannië, dat al meer dan duizend varkens voor dit doel heeft gemanipuleerd, en daarmee nu is gestopt. Het bedrijf wilde zo snel mogelijk beginnen met het implanteren van organen van varkens in mensen, maar kreeg daarvoor vooralsnog geen toestemming van de Britse overheid. Ook de Nederlandse overheid reageert zeer terughoudend. Zij stelde in 2000 een tijdelijk moratorium in.

Het is maar zeer de vraag of het ooit lukt om dierlijke organen geschikt te maken voor transplantatie in mensen. Intussen worden nu wereldwijd al wel veel muizen, ratten, varkens en apen opgeofferd. De Dierenbescherming vreest dat dit onderzoek zal leiden tot een stijging van het gebruik van (veelal genetische gemanipuleerde) proefdieren. Het genetisch manipuleren van varkens voor het leveren van reserveorganen voor de mens getuigt niet van een respectvolle behandeling van het dier. Dieren moeten kunnen leven naar hun eigen aard en mogen niet worden aangepast aan de wensen van de mens.

Ook het welzijn van de dieren wordt enorm geschaad. Mocht xenotransplantatie ooit praktisch worden, dan zullen de dieren onder nagenoeg steriele omstandigheden ge-

houden moeten worden om besmetting met micro-organismen te voorkomen. In deze laboratoriumachtige omstandigheden ontwikkelen de dieren geen natuurlijke weerstand. Gevolg is dat ze nooit naar buiten kunnen omdat ze dan meteen ziek worden.

Verder zullen regelmatig experimenten met de dieren worden gedaan om te zien of ze niet toch ziekten of virussen dragen. En een zeug zal meestal na de geboorte van de biggen (via een keizersnede) worden gedood, omdat ze geen nut meer heeft voor de wetenschappers.

Het tekort aan menselijke organen kan op diverse manieren worden aangepakt. Onder andere door preventieve medische zorg, het geven van goede voorlichting, het vergroten van het aanbod van menselijke organen en de ontwikkeling van kunstorganen.

Ook door het verbeteren van transplantatievoorzieningen en een betere benutting kan het aanbod van menselijke organen worden vergroot. De ontwikkeling van kunstorganen staat overigens ook nog in de kinderschoenen, maar dit onderzoek is de laatste tijd in een stroomversnelling gekomen.

De Dierenbescherming is tegen xenotransplantatie en pleit voor een verbod op het onderzoek met dieren naar xenotransplantatie. Allereerst moet het volgende gebeuren:

- onderzoek naar het welzijn van de gebruikte dieren;
  - onderzoek naar alternatieven.
- maatschappelijke discussie over de wenselijkheid van dit soort ingrepen. Een publiek debat hierover is in november 2000 van start gegaan; in augustus 2001 is het verslag uitgebracht.

Nu zou de samenleving een goed gefundeerd besluit moeten nemen over de vraag of het gebruik van varkens als "orgaanfabriekjes" wenselijk is. De kans is namelijk groot dat de samenleving door commercie en wetenschap wordt geconfronteerd en overrompeld met het argument dat 'we niet meer terug kunnen, omdat er al zoveel geld in geïnvesteerd is'. Dat mag volgens de Dierenbescherming niet gebeuren. Deze "doos van Pandora" moet gesloten blijven.

*Drs. J. Kuil*

*Nederlandse Vereniging tot Bescherming van Dieren  
Den Haag*

Website: [www.dierenbescherming.nl](http://www.dierenbescherming.nl)

# Informatieservice

## Bio-Wetenschappen en Maatschappij

De stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij stelt zich ten doel informatie te verschaffen over de ontwikkelingen in de biowetenschappen en over de maatschappelijke aspecten daarvan. Hiertoe beschikt zij over een documentatiesysteem waarin onderwerpen als biotechnologie, chronische ziekten, milieuvervuiling, ouder worden, reageerbuisbevruchting, gentherapie, klonen en erfelijkheid zijn opgenomen. De documentatie omvat tijdschriften, boeken, krantenknipsels en dergelijke.

Iedereen kan van de documentatie gebruik maken voor een scriptie, spreekbeurt, lezing, artikel, enzovoort. Men kan zelf informatie verzamelen of deze telefonisch dan wel schriftelijk aanvragen. De informatieverstrekking is in principe gratis; alleen bij hoge kopieer- en portokosten wordt een vergoeding gevraagd.

Als u zelf iets in ons documentatiesysteem wilt opzoeken,  
bent u van harte welkom,  
maandag t/m vrijdag van 10 tot 17 uur.

Ons adres:

**Postbus 2046, 3440 DA Woerden**  
**Telefoon 0348 - 689 318**

## STICHTING BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Nooit tevoren waren er zoveel onderzoekers wereldwijd bezig met de verwerving van kennis op tal van gebieden van de biologie van de mens. Groots opgezette onderzoeksprogramma's als het 'Human Genome Project' en het 'Decennium of the brain' laten zien dat de verwachtingen hoog gespannen zijn. Onderzoekers beschikken tegenwoordig over geavanceerde technieken, waarmee zij processen die zich in ons lichaam afspelen tot in detail kunnen ontrafelen en waarmee moleculen en cellen in beeld gebracht kunnen worden. Beeldtechnieken maken het tevens mogelijk dat men een kijkje *in* het lichaam neemt. Een ontoegankelijk gebied als de hersenen kan nu *in vivo* bestudeerd worden, omdat men de activiteit van hersencellen zichtbaar maakt. Al die technieken leveren een stortvloed van gegevens op, die men bovendien geautomatiseerd kan verwerken en opslaan. Waar deze enorme toename van kennis toe zal leiden, is niet te voorzien. Maar de ingrijpende maatschappelijke gevolgen, in het bijzonder voor de gezondheidszorg, tekenen zich al duidelijk af.

In 1969 werd door mensen die voorzagen dat ontwikkelingen in de biowetenschappen het dagelijks leven diepgaand zouden kunnen beïnvloeden, de stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij opgericht. Het leek hen niet verantwoord dat alleen een beperkt aantal mensen geïnformeerd was over de te verwachten ontwikkelingen, bijvoorbeeld op het gebied van genetisch onderzoek, hersenonderzoek, reageerbuisbevruchting of transplantaties.

De stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij heeft als doelstelling: "*in brede kring het inzicht te bevorderen in de actuele en toekomstige ontwikkeling en toepassing der biowetenschappen, in het bijzonder met het oog op de betekenis en gevolgen voor mens en maatschappij*" (statuten, art.2).

De stichting is onafhankelijk. Zij wil een bijdrage leveren aan de meningsvorming door toegankelijke informatie beschikbaar te stellen voor een breed publiek.

De vraag is wat wij gaan doen met de mogelijkheden die de nieuwe wetenschappelijke inzichten en technieken ons kunnen bieden.