

# Keimzelle neuer Heilungsverfahren

## Artfremde Zellen zur Therapie menschlicher Erkrankungen

### Kurzfassung der TA-Studie «Zelluläre Xenotransplantation»



www.michaeljfox.org

Krankheiten sind demokratisch – auch Berühmte, Reiche und Mächtige bleiben nicht verschont. Der frühere US-Präsident Ronald Reagan wurde schon zu seiner Amtszeit durch die Alzheimer'sche Krankheit beeinträchtigt, und neben Mohammed Ali leidet beispielsweise auch der noch nicht einmal vierzigjährige Filmschauspieler Michael J. Fox an der Parkinson'schen Krankheit. Seine Stiftung verfolgt das Ziel, finanzielle Mittel für die Erforschung neuer Therapien zusammen zu tragen.

### Zelluläre Xenotransplantation – gegen vorzeitiges Knock-out durch Krankheit

**Durch die Übertragung tierischer Zellen auf den Menschen verspricht man sich therapeutische Durchbrüche für Leiden, von denen einige immer noch als unheilbar gelten. Tatsächlich nehmen sich erste Erfahrungen und Ergebnisse vielversprechend aus. Dennoch sind bei weitem noch nicht alle technisch-medizinischen Hindernisse bewältigt – und es ist gar anzunehmen, dass noch nicht einmal sämtliche Hürden bekannt sind. Die dem vorliegenden Kurzbericht zu Grunde liegende Studie des Zentrums für Technologiefolgen-Abschätzung wagt eine erste Annäherung.**

Sein Punch war legendär, und trotz der nahezu hundert Kilo Lebendgewicht tänzelte er leichtfüßig im Ring: «Ich schwebte wie ein Schmetterling, ich steche wie eine Biene... ich bin der Grösste!» Die einstige Grösse liess sich indes nur noch schemenhaft erahnen, als er 1996, im Alter von 54 Jahren, mit zitternder Hand und starrem Gesicht das olympische Feuer in Atlanta entfachte: Cassius Clay alias Mohammed Ali, Olympiasieger im Halbschwer- und mehrfacher Weltmeister im Schwergewicht – schwer

angeschlagen durch die Parkinson'sche Krankheit.

Dieses neuronale Leiden rührt daher, dass in einem bestimmten Areal des Gehirns jene Nervenzellen absterben, die den Botenstoff Dopamin freisetzen. Die Folgen: die Patienten bewegen sich langsamer und schlurfen in gebückter Haltung mit kleinen Schritten ihres Weges. Parkinson-Kranke sprechen leise und monoton, ihr Gesichtsausdruck ist starr und ihre Hände zittern – auf Deutsch wird die Parkinson'sche Krankheit «Schüttellähmung» genannt. Gelindert werden die Symptome, indem den Patienten ein Ersatz für den fehlenden Botenstoff über Medikamente verabreicht wird. Die Nebenwirkungen sind mitunter schwerwiegend: Wahnvorstellungen oder plötzliche heftige Bewegungsstörungen, die als «on/off-Effekt» bezeichnet werden, können die Folge sein. Die Ursachen der unheilbaren Krankheit sind unbekannt; diskutiert wird ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen.

Das Gehirn gilt vielen Menschen als Sitz ihrer Persönlichkeit. Neurodegenerative Leiden wie eben die Parkinson'sche Erkrankung, aber auch Alzheimer, Chorea Huntington oder seltene Krankheiten wie die amyotrophe Lateralsklerose, die zu fortschreitender Lähmung führt, zählen denn auch zum Schrecklichsten, womit das Leben – oder vielmehr das Sterben – aus Sicht medizinisch informierter Zeitgenossen

aufwarten kann. Doch auch weniger spektakuläre, weit verbreitete Leiden hängen mit dem Versagen bestimmter Zellengruppen zusammen: Bei der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), der häufigsten Stoffwechselkrankheit der Welt, sind es die Insulin-produzierenden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse, die ihren Dienst versagen. Wird nicht medikamentös Gegensteuer gegeben, bleibt der Blutzuckerwert konstant zu hoch; die Patienten haben ständig Durst, scheiden übermässig viel Harn aus, fühlen sich matt und abgeschlagen. Mittelfristig nehmen die Nieren und die Sehkraft Schaden: in der Schweiz ist Diabetes die wichtigste Ursache für Erblindung im Erwachsenenalter.

Wäre es möglich, beschädigte oder zerstörte Zellen zu ersetzen, könnten dadurch eine Reihe von Gebrechen nachhaltiger bekämpft werden, als es durch herkömmliche medikamentöse Therapien möglich ist. An sich sind Zelltherapien in der Medizin nichts Neues. Am meisten Erfahrungen wurden mit der Übertragung von Zellen zum Ersatz von Haut und Knorpeln gesammelt. Auch die Verpflanzung von Knochenmark, etwa zur Therapie bestimmter Blutkrebsarten, wird seit Jahren praktiziert. Nun werden in der Medizin neue Verfahren entwickelt und erprobt, die darauf abzielen, funktionsuntüchtig gewordene Zellen auszuwechseln und das bewährte Prinzip der Zelltransplantation auch auf andere Krankheiten anzuwenden. Doch geeignetes menschliches Zellmaterial steht nur beschränkt zur Verfügung. So werden auch Versuche mit Zellen aus abgetriebenen Feten und Fehlgeburten durchgeführt – ihre Verwendung als «Ersatzteillager» ist jedoch ein ethisch sehr umstrittenes Vorgehen. Der Rückgriff auf Tiere, die sich der Mensch mit der täglichen Nahrung ohnehin

einverleibt, erscheint demgegenüber vielen als ethisch unproblematisch. Das Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung nimmt im vorliegenden Bericht diesen Ansatz unter die Lupe: die Transplantation von – teilweise gentechnisch modifizierten – Zellen von Tieren. Während die Fachleute derzeit noch vor den Hürden kapitulieren, die sich ihnen bei der Organtransplantation vom Tier auf den Menschen in den Weg stellen, sind sie zuversichtlich, dass sich die Probleme bei der Übertragung artfremder Zellen eher meistern lassen. Gleichzeitig erhofft man sich, dass sich die zelluläre Xenotransplantation als fruchtbares Lernfeld erweisen werde, wo auch für die Verpflanzung artfremder Organe weiterführende Einsichten gewonnen werden könnten.

Bei der sogenannten «allogenen» Transplantation werden Organe oder Zellen zwischen Angehörigen der gleichen Spezies verpflanzt – beispielsweise vom einen Menschen auf einen anderen. Mit «autolog» werden Transplantationen bezeichnet, wo das Transplantationsmaterial dem Empfänger selbst entnommen und an anderer Körperstelle eingepflanzt wird – etwa bei Hauttransplantationen nach Verbrennungen. Xenotransplantation heisst eine Verpflanzung von Zellen oder Organen dann, wenn die Übertragung zwischen Angehörigen unterschiedlicher Arten stattfindet – zum Beispiel vom Affen auf den Menschen oder vom Schwein auf den Affen.

## Technische Grundlagen für die zelluläre Xenotransplantation

**Die Übertragung artfremder Zellen stellt ein eigenständiges medizinisches Gebiet dar, für welches eine Reihe spezifischer Lösungsansätze entwickelt werden müssen. Gearbeitet wird namentlich an Verfahren zur Gewinnung von Zellen und an verschiedenen Vorrichtungen, um die Zelltransplantate einzukapseln.**

Im Unterschied zum komplexen System der Organe bilden einzelne Zellgruppen einfachere Gebilde. Sie werden oft nicht direkt an den Blutkreislauf des Empfängers angeschlossen, und in gewissen Fällen ist es nicht einmal nötig, sie an den Standort der zu ersetzenden Zellen einzupflanzen, damit sie ihre therapeutische Funktion erfüllen können. Je komplexer jedoch die Aufgaben sind, die ein Zelltransplantat im Körper des Empfängers erfüllen soll,

desto schwieriger wird es, eine geeignete Zelltherapie zu entwickeln.

### Unterschiedlicher Komplexitätsgrad von Zelltransplantaten

Vergleichsweise unproblematisch ist eine Zelltransplantation dann, wenn das die beschädigten Zellen ersetzende Xenotransplantat lösliche therapeutische Wirkstoffe produzieren und ausscheiden soll. Denn da sich diese Stoffe im Körper des Empfängers verteilen können, ist es nicht zwingend erforderlich, die Zellen genau dort zu transplantieren, wo die therapeutische Substanz letztlich wirken soll. Es ist auch nicht nötig, dass das Zelltransplantat sämtliche Eigenschaften des Gewebes aufweist, das es zu ersetzen gilt; es genügt, wenn die Zellen am Transplantationsort dauerhaft überleben und den heilenden Wirkstoff produzieren können. Anwendbar wäre dieser Ansatz etwa in der Therapie der Bluter-Krankheit, bei welcher ein Globulin fehlt, das für die Blutgerinnung unentbehrlich ist.

**«Der Mensch ist keine Maschine, die mit lebendigen, artfremden Ersatzteilen repariert werden soll.»**

Ärztinnen und Ärzte für  
Tierschutz in der Medizin

Etwas schwieriger wird es, wenn das Transplantat einer bestimmten Art von Zelle entsprechen muss, um seine physiologischen Funktionen erfüllen zu können, und wenn es dazu auch noch an einem bestimmten Ort im Körper des Empfängers lokalisiert werden muss. Dies wäre zum Beispiel dann der Fall, wenn Augenzellen zur Heilung bestimmter Sehstörungen transplantiert werden müssten.

Am anspruchsvollsten ist eine Übertragung von Zellen dann, wenn das Transplantat geschädigtes Gewebe reparieren oder ersetzen und dazu sowohl am definierten Ort als auch im Zeitverlauf angemessen funktionieren, mithin sich auch selber wieder regenerieren soll. Dies ist etwa der Fall, wenn Haut zur Therapie von Verbrennungen transplantiert wird.

### Verschiedene Verfahren zur Gewinnung von Transplantaten

Idealerweise sollte ein Zelltransplantat in unbeschränkter Menge und zu jedem Zeitpunkt zur Verfügung stehen. Auch sollte es sich möglichst gleichwertig den Eigenschaften des zu ersetzenden Gewebes annähern. Die Chancen, dass sich ein Transplantat diesen funktionellen Vorgaben angleicht und dauerhaft in das Wirtsgewebe integriert, sind bei Zellen am grössten, die – z.B. dank ihrer Teilungsfähigkeit – eine gewisse Plastizität aufweisen.

Meistens greifen die Ärzte für Transplantationen auf voll ausdifferenzierte, «erwachsene» (so genannte «adulte») Zellen zurück. In selteneren Fällen ist es dabei möglich, die Zellen dem Patienten selbst zu entnehmen oder durch Biopsien von lebenden menschlichen Spendern zu erhalten. Auch Tiere können als Quelle für diese sogenannten «Primärisolate» herangezogen werden.



Schweine gelten als geeignete Kandidaten für die «Spende» von Zellen. Zur Therapie eines Diabetespatienten wären Zellen aus den Bauchspeicheldrüsen von zwei bis drei ausgewachsenen Schweinen erforderlich

Weil aber die Plastizität ausdifferenzierter Zellen begrenzt ist, greift man auch auf Embryonen und Feten zurück, deren Zellen ausserdem schwächere Abstoßungsreaktionen hervorrufen als erwachsenes Gewebe. Menschliche fetale Zellen werden aus abgetriebenen Feten oder aus Fehlgeburten gewonnen. Bei Tieren werden die trächtigen Muttertiere getötet und ihnen die Feten entnommen, um das gewünschte Transplantationsmaterial herzustellen.

Unabhängig davon, ob sie aus ausdifferenzierten adulten oder aus plastischen fetalen Zellen gewonnen werden, besteht ein wesentlicher Nachteil dieser Primärisolate darin, dass sie in der Regel direkt transplantiert werden müssen. Das Kriterium der unbeschränkten zeitlichen und mengenmässigen Verfügbarkeit ist dadurch in vielen Fällen nicht erfüllt. Als weiterer Nachteil kommt hinzu, dass der «Verbrauch»

an Embryonen, Feten oder Tieren für einen einzelnen Patienten sehr hoch sein kann: für eine erfolgreiche Therapie der Zuckerkrankheit etwa müssten dem Kranken zwischen einer halben und einer ganzen Million gereinigter und isolierter Zellen eingepflanzt werden. Um diese Menge zu gewinnen, müssen beim heutigen Stand der Zellisolierungstechnik bis zu zehn humane Bauchspeicheldrüsen aufgearbeitet werden. Würde heute auf Inselzellen von Schweinen zurückgegriffen, schätzen Experten, dass zur Therapie eines Diabetespatienten zwei bis drei ausgewachsene Schweine erforderlich wären.

Verglichen mit den Primärisolaten entsprächen sogenannte Zell-Linien menschlichen oder tierischen Ursprungs den Anforderungen an ein ideales Zelltransplantat viel besser. Zell-Linien könnten unbeschränkt im Labor kultiviert und

vermehrt werden, mithin Zelltransplantate in beliebiger Menge und zu jedem gewünschten Zeitpunkt zur Verfügung gestellt werden. Im Vergleich zu Primärisolaten könnten Zell-Linien eher standardisiert und dadurch eine hohe und gleichbleibende Qualität des Transplantatmaterials gewährleisten. Zell-Linien könnten auch zunehmend nach bestimmten Kriterien verbessert werden – z.B. durch gentechnische Veränderung, die nicht am Tier vorgenommen werden müsste, sondern direkt an der Zell-Linie durchgeführt werden könnte. Ist eine Zell-Linie erst einmal etabliert, müssten – anders als bei der Verwendung von Primärisolaten – keine Tiere zur Entnahme von Transplantatmaterial mehr getötet werden. Um Zell-Linien zu gewinnen, werden zwei Strategien verfolgt:

- Zum einen können Zell-Linien von Tumorzellen abgeleitet werden. Tumorzellen zeichnen sich durch ihre Teilungsfähigkeit und «Unsterblichkeit» aus – Eigenschaften, die sie zur Gewinnung therapeutischer Zell-Linien prädestinieren. Sie bergen jedoch auch das Risiko, im Empfänger Tumore zu bilden.
- Zum anderen können differenzierte Zellen in Zell-Linien umgewandelt werden, indem ihnen bspw. Gene aus DNA-Tumorzellen oder menschlichen Papillomviren beigegeben werden. Hierbei gehen allerdings oft wesentliche Eigenschaften der differenzierten Ausgangszellen verloren.

Dass Zell-Linien aus einem einzelnen Zelltyp abgeleitet werden, ist zwar eine wesentliche Voraussetzung zur optimalen Standardisierung, kann aber auch bedeuten, dass ein aus einer Zell-Linie gewonnenes Transplantat ausgefallene Körperfunktionen im Empfänger nur unvollständig zu ersetzen vermag. Denn in der Regel stehen verschiedene Zelltypen miteinander in

Wechselwirkung. Ausserdem weiss man, dass Zell-Linien in Langzeitkulturen starken genetischen Veränderungen unterworfen sind, so dass eine gleichbleibende Qualität zurzeit nicht sichergestellt ist.

### Von der Mikrokapsel zum künstlichen Organ

Indem man die artfremden Zelltransplantate in Kapseln einschliesst, wird es möglich, verschiedene Probleme zu entschärfen: Das Transplantat wird vor der Immunabwehr des Empfängers abgeschirmt, so dass teilweise sogar darauf verzichtet werden kann, dessen Abwehrkräfte medikamentös herab zu setzen. Darüber hinaus bietet die halbdurchlässige Hülle der Kapsel einen gewissen Schutz vor der Übertragung allfälliger tierischer Krankheitserreger auf den Patienten.

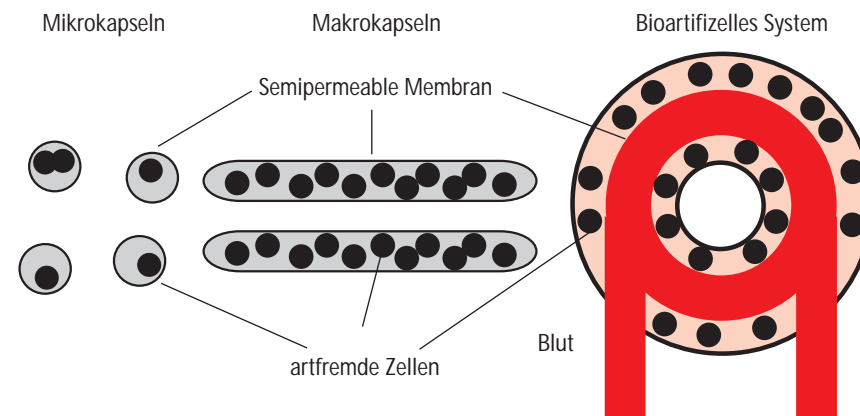
Bei der Konstruktion geeigneter Kapseln allerdings sind noch längst nicht alle Schwierigkeiten überwunden. Mikrokapseln, die nur einzelne Zellen enthalten, lassen sich zwar in der Regel mit einem minimalen chirurgischen Eingriff in den Körper des Empfängers platzieren. Einmal im Organismus des Patienten eingebracht, können sie indes kaum mehr zurückgeholt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass gewisse für den Körper gut verträgliche Materialien nicht immer stabil genug sind. Eine weitere Schwierigkeit liegt schliesslich darin, Mikrokapseln herzustellen, die sich in ihrer Grösse und auch in der Porendichte nicht allzu stark voneinander unterscheiden. Auch muss gewährleistet sein, dass die Zellen ganz umschlossen sind und nicht etwa teilweise aus der Kapsel herausragen, weil sie sonst Angriffsfläche für das Immunsystem bieten.

Makrokapseln dagegen sind flache Scheiben oder Röhrchen, die einige Zentimeter lang sein können und bis zu mehrere Millionen Zellen umfassen. Die Kapseln werden in der Regel im Innern eines Gefässes an den Blutkreislauf des Empfängers angeschlossen. Um eine Makrokapsel in den Bauchraum oder als Gefässprothese zu implantieren, ist meistens ein grösserer chirurgischer Eingriff erforderlich. Mit einer weiteren Operation können die Kapseln allerdings auch wieder zurückgeholt werden. Probleme stellen sich bei Makrokapseln oft dadurch, dass die Sauerstoffversorgung der eingeschlossenen Zellen unzureichend ist, so dass diese mit der Zeit absterben. Weitere ungelöste Probleme liegen in der mangelnden Bruchfestigkeit der Kapselhüllen. Auch werden die Materialien, die als Umhüllung in Frage kämen, vom menschlichen Körper nicht immer gut vertragen.

Eine grössere und kompliziertere Vorrichtung als die Makrokapsel ist schliesslich das bioartifizielle System, wie es zum Beispiel bei der Therapie der Zuckerkrankheit erprobt wird. Bei diesem System wird das Blut des Empfängers durch ein einfach gewundenes Rohr von einem Durchmesser von bis zu 6 mm geleitet, das aus einer dünnen Kunststoffhaut besteht. Rund um dieses Rohr liegt ein Reservoir aus Acryl, wo die transplantierten Zellen in einem Nährgel eingebettet sind. Der Vorteil dieser «künstlichen Organe» liegt in der guten Sauerstoffversorgung der Zellen und in der Rückholbarkeit. Nachteilig wirkt sich der grosse chirurgische Eingriff aus und der Stress, dem der Kreislauf des Patienten ausgesetzt wird. Unter Umständen muss dieser dauerhaft Gerinnungshemmer (Antikoagulantien) einnehmen. Bioartifizielle Systeme nach einem ähnlichen Prinzip werden auch bei akutem

Leberversagen eingesetzt; sie werden allerdings nicht transplantiert, sondern bleiben ausserhalb des Körpers.

Alles in allem gilt es festzustellen, dass die Materialwissenschaft eine Reihe von Stoffen entwickelt hat, die sich für den Einsatz im menschlichen Körper hervorragend eignen. Doch sind diese Materialien in der Klinik noch kaum erprobt. Teilweise fehlt hierfür die Ausstattung, teilweise mangelt es aber auch am Wissenstransfer von der Materialforschung in die Medizin.



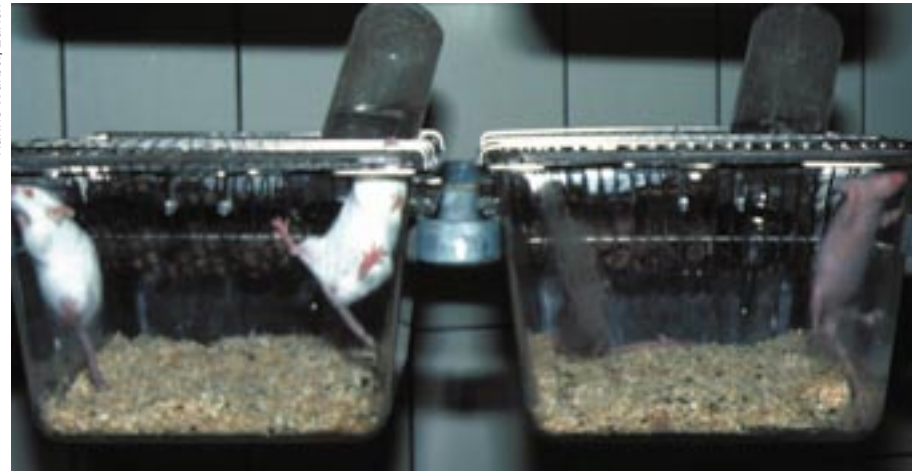
Artfremde Zellen können einzeln in Mikrokapseln eingekapselt werden. Makrokapseln umfassen bis zu mehreren Millionen von Zellen. Bioartifizielle Systeme schliesslich erfordern einen grösseren chirurgischen Eingriff. Oft werden sie aber nicht implantiert, sondern verrichten ihren Dienst ausserhalb des Körpers.

## Transplantation von Organen und Zellen: ähnliche Probleme, unterschiedliche Lösungen

Die zelluläre Xenotransplantation ist in der Erforschung und Erprobung ihrer klinischen Möglichkeiten weiter fortgeschritten als die Xenotransplantation von Organen. Dennoch wäre es fehl am Platz, bald einen therapeutischen Durchbruch auf breiter Front zu erwarten: erst für ganz wenige Anwendungen scheinen die mit der Übertragung artfremder Zellen einhergehenden Probleme überschaubar und handhabbar.

Bei der Übertragung fremder Zellen stellen sich grundsätzlich die gleichen Probleme wie bei der Transplantation von Organen: Die Abstossung des Transplantats durch den Empfänger, drohende Infektionsrisiken durch neuartige Erreger und eine gesteigerte Infektionsanfälligkeit von Transplantatempfängern, deren Immunabwehr ausgeschaltet wurde.

Hanno Würbel, Zürich



Auch Nagetiere werden bei der Erforschung der zellulären Xenotransplantation eingesetzt. Im Versuch mit Mäusen gelang der Nachweis, dass eine Verkapselung von implantierten Zellen deren Lebensdauer erhöht, weil sie von den Angriffen des Immunsystems abgeschirmt werden.

### Abstossungsreaktionen – und mögliche Gegenmassnahmen

Bei der Übertragung von Organen wie auch von Gewebe wird ein besonders schwerwiegendes Problem durch die körpereigene Immunantwort aufgeworfen: der Organismus des Empfängers wehrt sich gegen den Fremdkörper, und es kommt zu Abstossungsreaktionen. Je mehr sich Spender und Empfänger physiologisch ähneln, desto milder fällt die Immunantwort des Empfängers aus. Oder anders ausgedrückt: Liegen Spender und Empfänger genetisch weit auseinander, erfolgt die Abstossungsreaktion umso heftiger. Während also bei der sogenannten autologen Transplantation körpereigenen Gewebes kaum mit Problemen zu rechnen ist, wird es bereits bei der Organtransplantation vom einen Mensch auf den anderen unabdingbar, dass der Organempfänger seine körpereigenen Abwehrreaktionen medikamentös (durch sogenannte Im-

munsuppressiva) auf ein Mindestmass heruntersetzt. Die Transplantation tierischer Organe auf den Menschen ruft dermassen heftige Reaktionen hervor, dass Experten davon ausgehen, sie biete zumindest auf absehbare Zeit keinen gangbaren therapeutischen Weg.

Transplantierte Organe sind direkt an den Blutkreislauf des Empfängers angeschlossen. Dadurch, dass die Blutgefässe im transplantierten Organ mit dem Blut des Empfängers in unmittelbarem Kontakt stehen, bieten sie den Angriffspunkt für eine besonders scharfe Form der Immunreaktion: der sogenannten Hyperakuten Abstossung. Isolierte Zellen sind davon weit weniger betroffen. Die Abstossungsreaktion gegen die implantierten Zellen fällt milder aus.

Ausserdem geben Ergebnisse aus Tierversuchen Anlass zur Annahme, dass etliche Zellgruppen ihre Aufgabe auch dann erfüllen, wenn sie vom übrigen Organismus teilweise abgeschirmt werden. Man umhüllt sie dazu mit einer halbdurchlässigen Membran, die zwar den therapeutischen Wirkstoff nicht daran hindert, in den Körper zu gelangen, die das Transplantat aber dennoch genügend vor den Angriffen des körpereigenen Immunsystems schützt. Im Tierversuch wurden z.B. zwei Gruppen von diabetes-kranken Mäusen Inselzellen übertragen. Während die eine umhüllte Inselzellen erhielt, implantierte man der Vergleichsgruppe unverkapselte Zellen. Jene Tiere, die unverkapselte Zellen erhalten hatten, blieben drei bis zwölf Tage auf einem normalen Blutzuckerwert, während jene, welchen das verkapselte Transplantat eingesetzt worden war, mehr als 170 Tage lang normale Werte aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass die Verkapselung ein Transplantat tatsächlich vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen vermag und dadurch den übertragenen Zellen eine längere Lebensdauer sichert. Darüber hinaus bietet diese Immunisolation für den Empfänger auch einen gewissen Schutz vor Krankheitserregern, die mit dem Transplantat übertragen werden könnten. Indem schliesslich oft ganze «Zellenpakete» in eine (Makro)Kapsel eingeschlossen werden, ist es auch besser möglich, das Implantat bei Bedarf wieder aus dem Körper des Empfängers zurückzuholen.

Im Vergleich zur Übertragung von Organen fällt bei der Transplantation von Zellen die körpereigene Abwehr auch deshalb weniger ins Gewicht, weil sie in vielen Fällen an sogenannten «immunprivilegierten» Orten eingesetzt werden können. Hier nimmt die Abstossungsreaktion weniger drastische Formen an als an anderen Körperstellen. Beim Menschen gehören beispielsweise das Gehirn, die Hoden, die für das Wachstum und die Entwicklung der Immunabwehr wichtige Thymusdrüse sowie die vordere Augenkammer zu den immunprivilegierten Orten. In jenen Fällen, wo die implantierten Zellen ihre Aufgabe überall im Körper zu erfüllen vermögen und es nicht zwingend notwendig ist, sie an den ursprünglichen Standort der zu ersetzenden Zellen zu implantieren, kann das Transplantat an einen immunprivilegierten Ort eingepflanzt werden.

### Geöffnete Einfallstore für tierische Krankheitserreger

Werden tierische Organe oder Zellen auf einen Menschen verpflanzt, überschreitet man die Artenschanke. Fachleute geben zu bedenken, dass damit auch Krankheitserreger, die bisher nur Tiere befielen, auf den Homo sapiens überspringen könnten. Selbst Retroviren – Viren, die im Lauf der Evolution fest in den genetischen Bauplan von Tieren eingebaut wurden und in ihrem Wirtsorganismus keine Schäden anrichten – bergen Gefahren: sie könnten zu infektiösen Erregern mutieren, wenn sie mit den Retroviren verschmelzen, die im Erbsatz des Menschen eingebettet sind. Überhaupt springen Viren immer wieder von einer Art auf die andere über; von den rund 160 jüngsten «neu aufgetauchten» Krankheiten waren deren 114 Zoonosen, Erkrankungen also, die von Tieren auf den Menschen übertragen worden waren. Weil ihr Immunsystem meistens unterdrückt werden muss, um das körperfremde Teil überhaupt zu dulden, sind Transplantatempfänger eine umso leichtere Beute für Krankheitserreger.

Im Sommer 1999 veröffentlichte Novartis eine mit Spannung erwartete Studie. Sie beruhte auf einer Untersuchung von 160 Patienten, die mit lebenden Schweinezellen behandelt worden waren. Einem Teil von ihnen wurde das Blut entgiftet, indem es durch einen Bioreaktor mit Schweinezellen geleitet wurde, andere erhielten vom Schwein stammende Inselzellen transplantiert, fünfzehn von ihnen wurden nach Verbrennungen mit Schweinehaut behandelt. Bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten konnten selbst Jahre nach der Behandlung Schweinezellen im Körper nachgewiesen werden. Aber Anhaltspunkte auf Infektionen mit Retroviren aus dem Zellmaterial der Schweine liessen sich keine finden. Diese Ergebnisse reichen allerdings nicht aus, um Entwarnung zu geben: Fachleute machen geltend, die Zahl der Untersuchten sei für definitive Aussagen zu klein. Und weil zahlreiche Viren gewebespezifisch wirken, genügt es ausserdem möglicherweise nicht, wie in der Studie nur das Blut zu untersuchen, um eine Infektion auszuschliessen.

**«Der Forderung, den weniger problembeladenen Forschungsansätzen Priorität einzuräumen, kann ich nur beipflichten, wie auch einem offenen und transparenten Umgang mit dieser Technologie.»**

Prof. Jürg Schüpbach,  
Nationales Zentrum für Retroviren,  
Universität Zürich

Bei der Transplantation artfremder Zellen stehen allerdings verschiedene Strategien zur Verfügung, die auf eine Minderung des Infektionsrisikos hinzielen. Bereits erwähnt wurde die Verkapselung der xenogenen Transplantate in halbdurchlässige dünne Hüllen. Erstens kann dadurch auf Immunsuppressiva weitgehend verzichtet und dadurch die körpereigene Abwehr des Empfängers bei Kräften behalten werden. Wenn gar die Poren der halbdurchlässigen Hülle fein genug sind, könnte diese infektiöse Stoffe zurück halten und die Ansteckungsgefahr zusätzlich herabsetzen.

In gewissen Fällen ist es möglich, Transplantate über Zell-Linien zu gewinnen, die im Labor gezüchtet werden. Im Vergleich zu Transplantationsmaterial, das direkt aus dem Körper von Tieren gewonnen wird, können diese Zell-Linien genauer charakterisiert, standardisiert und umfangreicheren Analysen unterzogen werden. Dadurch wird es auch besser möglich, sie auf allfällige Krankheitserreger zu testen. Die Zell-Linien könnten im Hinblick auf grösstmögliche Keimfreiheit optimiert werden.

Indem den transplantierten artfremden Zellen gentechnisch eine Art «Suizid-Gen» eingebracht wird, kann schliesslich ihrer masslosen Vermehrung vorgebeugt werden. Häufig wird dabei auf Gen eines Herpesvirus zurückgegriffen, bei dem bekannt ist, dass es durch bestimmte Substanzen daran gehindert wird, sich neu zu bilden und dadurch zum Absterben gebracht wird. Würden die gentechnisch entsprechend modifizierten, transplantierten Zellen beginnen, sich unkontrolliert zu vermehren, könnten sie mit Medikamenten gezielt vernichtet werden, ohne dass dabei die körpereigenen menschlichen Zellen zu Schaden kämen.

Die vielversprechenden Ansätze, die sich im Umgang mit den technischen Problemen der zellulären Xenotransplantation abzeichnen, vermögen allerdings kaum darüber hinweg zu täuschen, dass bei zahlreichen Anwendungen des avantgardistischen Heilverfahrens Hindernisse im Weg stehen, für die noch keine Lösung in Aussicht steht. Die Verkapselung etwa ist in all jenen Fällen ausgeschlossen, wo das Transplantat die Aufgaben der zu ersetzenden Zellen an Ort dauerhaft übernehmen, sich vollständig in den Empfängerorganismus integrieren und sich im Lauf der Zeit auch noch selber regenerieren soll – also beispielsweise bei der Übertragung von Knochenmark oder von Haut. Rückholbarkeit des Implantats wiederum ist nur dort gegeben, wo die Zellen verkapselt wurden – und die Kapseln des mechanischen Belastungen im Innern des Körpers Stand gehalten haben.

## Die zelluläre Xenotransplantation: erste Versuche am Menschen

**Weltweit wurden im Rahmen klinischer Versuche bis heute einige hundert Patienten mit zellulären Xenotransplantationen behandelt. Im Vordergrund stand dabei die Behandlung von Nervenkrankungen, von Diabetes und von akutem Leberversagen. Bemerkenswert ist, dass in einigen Fällen der Schritt zur Anwendung am Menschen direkt gewagt wurde, ohne zuvor Abklärungen an Affen vorzunehmen.**

Von Aids über die amyotrophe Lateralsklerose, chronische Schmerzen, Diabetes, Epilepsie bis hin zur Bekämpfung der Parkinson'schen Krankheit, Schlaganfällen und Tumoren – es lässt sich eine ganze Reihe von Krankheiten hinunterbuchstabieren, bei denen bereits einmal eine Therapie mittels zellulärer Xenotransplantate erprobt wurde. Im Mittelpunkt der Bemühungen stehen dabei die neurodegenerativen Leiden, Diabetes und Leberversagen.

### Parkinson und andere Krankheiten des Nervensystems

Die ersten Versuche, die Parkinson'sche Krankheit mit Transplantaten aus tierischen Zellen zu lindern, fallen in die zweite Hälfte der 90er Jahre. Bisher wurden bis zu etwa 60 Parkinson-Kranke mit fetalen Nervenzellen von Schweinen behandelt. Weil es sich beim Gehirn um einen immunprivilegierten Ort handelt, wo keine heftigen Abstoßungsreaktionen zu befürchten sind und die Schweinezellen speziell vorbehandelt wurden, konnte sowohl auf die Im-

munsuppression der Patienten als auch auf eine Verkapselung der Zellen verzichtet werden. Die Autopsie eines in der ersten Phase der Versuche verstorbenen Patienten zeigte, dass die fetalen Schweinezellen im Gehirn des Empfängers angewachsen waren. Gegenwärtig laufende Studien sollen bis Mitte des Jahres 2001 über die tatsächliche Wirksamkeit des Ansatzes Aufschluss geben.

Bei der Parkinson'schen Krankheit wurde bis jetzt der umfangreichste Erfahrungsschatz mit der Verpflanzung artfremder Zellen zusammen getragen. Die Rahmenbedingungen für diese Therapieform sind hier allerdings insofern günstig, als es einzig darum geht, ein bestimmtes Produkt – nämlich Dopamin – auszuschütten. Die Anforderungen an das Zelltransplantat sind somit vergleichsweise gering.

Erste Schritte wurden auch im Kampf gegen die Huntington'sche Krankheit unternommen – einem Leiden, bei welchem das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Botenstoffen des Gehirns dergestalt gestört ist, dass Dopamin



Der Schwergewichtsboxer Mohammed Ali gehört zu den bekannten Opfern der Parkinson'schen Krankheit.

überwiegt. In einem gewissen Sinne weist die Huntington'sche Krankheit spiegelbildliche Züge zur Parkinson'schen Krankheit auf. Auch die Huntington'sche Krankheit führt zu Bewegungsstörungen, fortschreitenden psychischen Behinderungen bis hin zur Demenz und schliesslich zum Tod. Zwölf Huntington-Patienten wurden auf einer Gehirnhälfte bis zu 24 Millionen Zellen aus den Gehirnen von Schweinefeten eingesetzt. Bei drei der Patienten verschlechterten sich die Symptome nicht weiter. Bei sieben jedoch war das Fortschreiten der Krankheit nicht aufzuhalten, und die beiden übrigen starben noch während des Experimentes.

**«Die zelluläre Xenotransplantation stellt ein vielversprechendes Therapiepotenzial dar, das z.B. bei der weit verbreiteten Zuckerkrankheit eine vollkommen neue Form der Therapie ohne permanente Medikamenteneinnahme ermöglichen könnte.»**

Prof. Karin Ulrichs,  
Institut für experimentelle  
Transplantations-Immunologie,  
Würzburg

Auch im Kampf gegen die Alzheimer'sche Krankheit und die Multiple Sklerose werden Hoffnungen in die zelluläre Xenotransplantation gesetzt. Erste Versuche stehen hier aber noch in der frühen Anfangsphase. Allenfalls einzelne Ergebnisse aus Tierversuchen an Nagern geben zur Vermutung Anlass, dass die neuartige Behandlungsform bei diesen schweren Leiden eine Erleichterung bringen könnte.

In der Schweiz befasst sich eine Forschungsgruppe um Professor Aebischer am Lausanner Universitätsspital mit der seltenen amyotrophen Lateralsklerose, einer Erkrankung des Rückenmarks, die zum fortschreitenden Verlust der Skelettmuskeln führt. Um diese Krankheit zu bekämpfen, entwickelten die Forscher zwei Zell-Linien aus Nagern, die eine Substanz herstellen, welche das Nervenwachstum fördert. Die wenigen Versuche, die bis jetzt an Menschen durchgeführt wurden, lassen noch kaum Aussagen darüber zu, ob dieser Therapieansatz den Zustand der Patienten verbessert. Immerhin konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich mit der bisherigen medikamentösen Therapie die Menge des benötigten Wachstumsfaktors deutlich reduziert werden kann, wenn dieser über das eingekapselte Zelltransplantat direkt am Wirkort am Rückenmark eingebracht wird.

Schlagzeilenträchtige Resultate erbrachten schliesslich Versuche an gelähmten Ratten, die durch die Xenotransplantation wieder eine gewisse Bewegungsfähigkeit erlangten: Neun Tage, nachdem ihnen das Rückenmark durchtrennt worden war, erhielten Ratten die Zellen aus den Gehirnen von Mäuseembryonen an die verletzte Stelle eingesetzt. Zwei bis fünf Wochen später hatten sich neu gewachsene Nervenzellen bis zu 8 Millimeter vom Transplantationsort ausgebreitet und an der durchtrenn-

ten Stelle im Rückenmark eine Brückenfunktion übernommen. Als Folge davon konnten sich die gelähmten Tiere wieder bewegen. Bei einer Gruppe von Kontrolltieren, denen die Nervenzellen ausgewachsener Mäuse eingepflanzt worden waren, war hingegen keine Reparatur des Rückenmarkschadens zu verzeichnen.

### Diabetes

Die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) wird dadurch hervorgerufen, dass im Körper der Patienten Insulin, ein Hormon, das den Blutzuckergehalt steuert, nicht ausreichend wirkt. Bei Diabetikern im jugendlichen Alter führt man die Krankheit darauf zurück, dass zu wenig Insulin ausgeschieden wird, z. B. weil eine Autoimmunreaktion die eigenen insulinproduzierenden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse zerstört (Diabetes Typ I). Der sogenannte Altersdiabetes (Diabetes Typ II) dagegen tritt häufig bei übergewichtigen Personen im höheren Lebensalter auf und hängt damit zusammen, dass das ausgeschüttete Insulin am Zielorgan nicht genügend zu wirken vermag.

Der Stand der chirurgischen Technik erlaubt es heute, sowohl ganze Bauchspeicheldrüsen als auch Gruppen von Inselzellen zu transplantieren. In der Regel werden diese schwerwiegenden Eingriffe erst im späten Stadium der Erkrankung durchgeführt. Verglichen mit der Transplantation ganzer Bauchspeicheldrüsen ist die Übertragung isolierter Inselzellen weniger kompliziert und belastend. Der Knackpunkt besteht hier allerdings darin, dass bis zu zehn menschliche Bauchspeicheldrüsen aufgearbeitet werden müssen, um die erforderliche Menge von einer halben bis einer ganzen Million gereinigter und isolierter Inselzellen zu gewinnen. So viel braucht es, um auf externe Insulingaben verzichten zu können.

Im Rahmen einer Untersuchung an der Universität Alberta in Edmonton, Kanada, ist es kürzlich gelungen, erstmals überzeugend nachzuweisen, dass die Transplantation menschlicher Inselzellen tatsächlich langfristig zu normalen Blutzuckerwerten führen kann. Die allogenen Zellen – ungefähr 4'000 je Kilo Körpergewicht – wurden sieben Patienten über die Pfortader der Leber injiziert. Als das Versuchsergebnis publiziert wurde, waren die Patienten schon seit rund einem Jahr von Insulininjektionen unabhängig. Entscheidend für diesen Erfolg war ein neuartiges Schema der Immunsuppression. Trotz der vielversprechenden therapeutischen Aussichten, welche sich mit diesen Resultaten eröffnen, kann diese Option allein wegen der erforderlichen Menge an menschlichem Zellmaterial für eine breite Anwendung kaum in Betracht gezogen werden. Der Rückgriff auf tierische Zellen könnte hier einen Ausweg bieten.



Die Versuche, die Zuckerkrankheit mit der Übertragung tierischer Zellen zu behandeln, stecken allerdings in den Anfängen. Noch ist man weit davon entfernt, mit der Übertragung artfremder Zellen bei Menschen die völlige Unabhängigkeit externer Insulingaben erreichen zu können. Hinweise darauf, dass diese Zielsetzung nicht völlig vermessen ist, geben Ergebnisse aus einem Experiment, das 1996 in Toronto durchgeführt wurde. Neun diabeteskranken Affen wurden verkapselte Inselzellen von Schweinen transplantiert. Sieben der Affen erreichten über eine Zeitdauer von 120 Tagen bis zweieinhalb Jahren normale Blutzuckerwerte. Allerdings wurden diese viel versprechenden Forschungsarbeiten nicht fortgesetzt, und ähnliche Erfolge konnten von anderen Forschungsgruppen bis jetzt nicht erzielt werden. Und wenn man versucht, die Xenotransplantation auf Menschen anzuwenden, sind die Ergebnisse dürrig: Von insgesamt 36 Diabetespatienten, die seit 1992 weltweit im Rahmen verschiedener Studien mit Schweine-Inselzellen therapiert wurden, erreichte gerade mal einer normale Blutzuckerwerte – während eines Monats.

Als Alternative zu Primärisolaten wird derzeit auch intensiv an der Herstellung und Entwicklung von allo- und xenogenen Zell-Linien zur Diabetesbekämpfung gearbeitet. Eine Arbeitsgruppe an der Universität in San Diego, Kalifornien (USA) verzeichnete im Sommer 2000 einen Durchbruch bei der Kultivierung einer Insulin-produzierenden menschlichen Zell-Linie, die nach der Transplantation in diabetische Mäuse voll funktionsfähig blieb. Sollten sich diese Erkenntnisse auf den Menschen anwenden lassen, könnte damit der Verbrauch an «Spender»-tieren erheblich gesenkt werden.

### Akutes Leberversagen

Rund tausend Menschen sind jährlich in Europa von akutem Leberversagen betroffen – einer Krankheit, die plötzlich, etwa nach einer Vergiftung, auftreten kann, oder sich schleichend entwickelt, zum Beispiel als Folge einer chronischen Gelbsucht. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kann akutes Leberversagen nur durch eine Lebertransplantation behandelt werden. Spenderlebern sind aber – wie alle übrigen Organe – Mangelware, so dass künstliche Leberunterstützungssysteme entwickelt wurden, um die Überlebenschancen der Patienten zu erhöhen. Denn wenn das Entgiftungsorgan des Körpers von aussen Beistand erhält, vermag es sich in seltenen Fällen sogar von selbst zu erholen. Zumindest aber kann die Zeit überbrückt werden, bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht oder bis sich der Zustand des Kranken soweit stabilisiert hat, dass er dem schweren chirurgischen Eingriff einer Lebertransplantation gewachsen ist. Gegenwärtig sind vier Typen bioartificialer Leberunterstützungssysteme in Erprobung, die dank tierischen Zellen – nämlich solchen aus Schweinelebern – ihrer Entgiftungsaufgabe nachkommen. Diese Systeme verrichten ihren Dienst allesamt ausserhalb des Körpers. Bei jenen Reaktoren, denen Fachleute gegenwärtig den Vorzug geben, sind die in einer Kammer gelagerten Zellen durch eine dünne Hülle vom Blutplasma des Patienten getrennt. Im klinischen Einsatz stellte sich heraus, dass alle vier Systeme gut verträglich sind. In den meisten Fällen wurden die Kranken zwischen sieben Stunden und zwei Tagen an ein Leberunterstützungssystem angeschlossen. Die Zeit bis zur Lebertransplantation konnte so überbrückt werden; in einigen Fällen erholten sich die Patienten nach der Behandlung am Bioreaktor sogar so gut, dass sie keine Transplantation benötigten.

Zumindest einer der Bioreaktor-Typen wird allerdings gegenwärtig von Schweineleber-Zellen auf Hepatozyten menschlichen Ursprungs umgestellt. Denn die Möglichkeiten der Nutzung menschlicher Spenderlebern, die für eine Transplantation als ganzes Organ nicht geeignet sind, scheinen noch nicht ausgeschöpft.



Bioartificielle Systeme zur Unterstützung der Leber können im günstigsten Fall sogar dazu beitragen, dass sich das geschädigte Organ von selbst erholt und auf eine Transplantation verzichtet werden kann.

## Von Menschen und Mäusen – und was die Ethik dazu meint

**Indem die zellulären Xenotransplantation die Artenschranke durchbricht, wirft sie nicht nur technisch-medizinische Fragen auf, sondern stellt auch unsere Überzeugungen und Werte auf die Probe. Geben wir etwas von unserer Menschlichkeit preis, wenn wir uns tierisches Gewebe einpflanzen lassen – noch dazu im Gehirn? Oder anders herum gefragt: verbietet nicht gerade die Leidensfähigkeit, die wir mit anderen Säugetieren teilen, dass wir diese als Mittel für unsere Zwecke vereinnahmen?**

Zwei Problemkomplexe stehen bei der philosophischen Auseinandersetzung mit der zellulären Xenotransplantation im Blickpunkt. Zum einen gilt es zu klären, ob die persönliche Identität eines Menschen gefährdet ist, wenn ihm artfremde Zellen übertragen werden – oder, um es drastisch zu formulieren, nach einer Transplantation von Tierzellen Gefahr läuft, plötzlich «tierischen» Verhaltensmustern und Vorlieben anzuhängen. Zum anderen stellen sich bei der zellulären Xenotransplantation eine Reihe von grundsätzlichen Fragen, die auch bei der Übertragung artfremder Organe von Belang sind: inwiefern ist es beispielsweise möglich, einem Tier ein würdiges und artgerechtes Leben zu gewährleisten, das als Transplantat«spender» unter besonderen medizinisch-hygienischen Anforderungen gezüchtet und gehalten wird? Und wie sind die Heilungschancen Einzelner gegenüber den Risiken zu gewichten, denen die ganze Gesellschaft aus-

gesetzt wird, falls die Xenotransplantation tatsächlich zum Vehikel für neuartige Krankheiten werden sollte? Da schliesslich die Verwendung von Gewebe tierischen Ursprungs als Alternative zum Einsatz der Zellen ungeborener Menschen gehandelt wird, kommt auch die philosophische Betrachtung kaum darum herum, diese beiden Behandlungsmöglichkeiten gegeneinander abzuwägen.

ZMG



Um Zellmaterial für Transplantationen zu gewinnen, wird heute oft auf abgetriebene Föten zurückgegriffen. Doch auch wenn tierisches Zellmaterial verwendet wird, stellen sich oft ethische Probleme.

## Wie «ethisch» ist die Verwendung von Zellen aus menschlichen Feten?

Im Unterschied zu erwachsenen Organ- und Gewebespendern ist der Fetus nicht in der Lage, aufgeklärt und frei der Entnahme seiner Zellen zuzustimmen. An seiner Stelle entscheidet die Mutter. Sie muss sich bereit erklären, dass die Leibesfrucht, die sie abtreiben will, als Grundlagenmaterial für ein Zelltransplantat verwendet wird. Aus ethischer Perspektive ist es in dieser Situation unabdingbar, dass der Entschluss zum Schwangerschaftsabbruch unabhängig vom späteren Verwendungszweck des Fetus gefasst wird. Bedenklich wäre es, wenn die Aussicht, fetales Gewebe zu Therapie-zwecken verwenden zu können, die generelle Einstellung zur Abtreibung verändern und die Vorbehalte gegen diesen schwerwiegenden Eingriff mindern würde. Ethisch absolut nicht zu rechtfertigen wäre es, wenn gezielt eine Schwangerschaft in der Absicht herbei geführt würde, fetale Zellen für die Therapie Dritter – etwa eines erkrankten Verwandten – zu gewinnen.

Um die Entnahme lebenswichtiger Organe legal und moralisch rechtfertigen zu können, spielt es eine entscheidende Rolle, dass die Organspender zum Zeitpunkt der Organentnahme tot sind und nicht eigens zu diesem Zweck getötet werden. Als ausschlaggebendes Kriterium, um den Tod des Organspenders zweifelsfrei nachweisen zu können, gilt das Fehlen sämtlicher Gehirnaktivitäten – man spricht von Hirntod. Dieses Kriterium lässt sich indes auf Ungeborene nicht anwenden. Denn die komplizierte Apparatur, die zur Messung der Hirnströme bei Kindern und Erwachsenen entwickelt wurde, lässt sich bei Feten nicht einsetzen. Ausserdem wird ihnen oftmals gerade Hirngewebe entnommen, das nicht abgestor-

ben sein darf, wenn es erfolgreich verpflanzt werden soll. Hierbei wird also das in der Transplantationsmedizin üblicherweise gültige Kriterium des Hirntodes aufgeweicht – provokative Kritiker sprechen denn auch von einer «Vivisektion und Lebendspende».

Polemik und Provokation allein bringen kaum weiter – aber sie können dazu beitragen, heikle Fragen schärfer zu fassen und Lösungen voran zu treiben. Wäre es möglich, Transplantate auf Grund von tierischen Zellen bereit zu stellen, könnte auf die Verwendung menschlicher fetaler Zellen verzichtet werden. Die ethischen Probleme, die sich hierbei stellen, sind allerdings ebenfalls beträchtlich.

## Wie menschlich ist das Tier – wie tierisch der Mensch?

### Fragen zur personalen Identität

Die Frage, ob tierische Zellen im Hirn menschlicher Patienten deren Identität als Person gefährdet, nimmt einen wichtigen Stellenwert in Debatten rund um die zelluläre Xenotransplantation ein. Philosophische Denktraditionen – etwa in der Philosophie des Geistes – lassen verschiedene und durchaus kontroverse Antworten zu. Wer etwa wie Hobbes der Ansicht ist, das Denken komme gewissermassen durch Bewegungen im Gehirn zustande und lasse sich physikalisch-materiell erklären, dürfte gegenüber der Verpflanzung tierischer Zellen ins menschliche Gehirn grössere Vorbehalte an den Tag legen als jene Philosophen, die eine (relative) Unabhängigkeit zwischen Körper und Geist postulieren.

Allein auf Grund philosophischer Gedankenexperimente ist die Frage, wie stark die Identität des Menschen an sein Gehirn geknüpft sei, kaum zu beantworten. Die experimentelle Wissenschaft bereichert diese Debatte um interessante Argumente. So wurde im Tierversuch nachgewiesen, dass sich bestimmte Verhaltensmuster sehr wohl mit der Transplantation von Gehirngewebe zwischen verschiedenen Arten übertragen lassen. Untersucht wurde dabei das Krähverhalten von Hühnern, denen im Fetalstadium Hirngewebe von Wachteln übertragen worden war. Die geschlüpften Hühner zeigten tatsächlich Abweichungen vom normalen Krähen und hatten artspezifische Kopfbewegungen und Lautmuster der Wachteln in ihr Verhaltensrepertoire eingebunden.

Von diesen Ergebnissen darauf schliessen zu wollen, die personale Identität der Menschen sei in Gefahr, wenn ihnen tierische Zellen übertragen werden, griffe allerdings zu kurz und widerspräche den tatsächlich nachweisbaren Sachverhalten. Grössere Persönlichkeitsveränderungen wurden nach Neurotransplantationen am Menschen nämlich bisher nicht beobachtet. Fachleute machen dazu verschiedene Gründe geltend. Zum einen handelt es sich bei den bis jetzt verpflanzten tierischen Nervenzellen um solche, die keine Persönlichkeitsmerkmale tragen. Zum zweiten waren die Mengen an transplantiertem Gewebe zu gering, als dass davon eine Persönlichkeitsveränderung zu erwarten wäre.

Ausserdem werden mit der Übertragung von Hirnzellen in der Regel Krankheiten therapiert, die in ihrem normalen Verlauf ohnehin gravierende Persönlichkeitsveränderungen nach sich ziehen und deren medikamentöse Behandlung oft ebenfalls mit psychischen Beeinträchti-

gungen einher geht. Möglicherweise könnte es sogar gelingen, durch die Übertragung artfremder neuronaler Zellen diese krankheitsbedingten Persönlichkeitsveränderungen zu vermeiden. Allerdings richteten bisherige Studien ihr Augenmerk vor allem auf die motorischen Krankheitssymptome von Parkinsonpatienten; systematische neuropsychologische Analysen über die Veränderung von Persönlichkeitsmerkmalen fehlen demgegenüber fast völlig, so dass letztlich wenig über die – möglicherweise subtilen – Persönlichkeitsveränderungen von parkinsonkranken Transplantationsempfängern ausgesagt werden kann.

#### Wie artgerecht ist Laborhaltung?

Tiere werden seit je her in der Forschung eingesetzt – als gentechnisch veränderte «Krebsmäuse» etwa, die als Krankheitsmodell dienen, oder als Testorganismus, um die Verträglichkeit von Medikamenten zu prüfen. Dennoch stellt die Verwendung von Tieren als Transplantatsquelle ein neues Gebiet der Tiernutzung dar, weil sich der Mensch ihre Organe oder Zellen dauerhaft einverleibt, um sich damit sein Überleben zu sichern. Radikale Tierethiker lehnen alle Arten der Xenotransplantation denn auch grundsätzlich ab.

Für die Xenotransplantation von Organen und möglicherweise auch von Zellen werden in der Regel gentechnisch veränderte Tiere verwendet, deren Physiologie auf die bestmögliche Übereinstimmung mit den Anforderungen des menschlichen Organismus «designt» wird. Kritiker machen geltend, dass diese genetischen Eingriffe für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere nachteilige Folgen haben dürften. Ausserdem sei bereits die Erzeugung transgener Tiere mit einem horren-

den Verbrauch an Vorläufern verbunden, an denen die Mutation entwickelt werde.

Schliesslich hat die Haltung der künftigen «Spender»tiere unter verschärften hygienischen Bedingungen im Labor nicht mehr viel mit artgerechter Haltung zu tun. Schweine zum Beispiel, die wegen ihrer physiologischen Ähnlichkeit mit dem Menschen als wahrscheinlichste Kandidaten für die Entnahme von Organen und Gewebe gelten, sind sensible, gesellig lebende intelligente Tiere. Werden sie gezwungen, von der Umgebung abgeschlossen in Isolatoren aufzuwachsen, steht das ihrem Bedürfnis nach Abwechslung und sozialen Kontakten diametral entgegen.

#### Chancen für Wenige – Risiken für alle?

Nicht zuletzt die Erfahrungen mit dem Rinderwahn (BSE) und der wahrscheinlich damit zusammenhängenden neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit hat in der Öffentlichkeit das Bewusstsein dafür geschärft, dass Krankheiten von Tieren auf den Menschen überspringen können. Dieses Risiko dürfte bei der Übertragung artfremden Gewebes, wo die Artenschanke gezielt durchbrochen und erst noch häufig die Immunabwehr der Empfänger ausgeschaltet wird, umso beträchtlicher sein.

Die gegenwärtig vorliegenden Ergebnisse aus Studien lassen keine abschliessende Antwort auf die Frage zu, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass durch die Xenotransplantation Krankheitserreger auf den Menschen überspringen. Verschiedene Massnahmen und Techniken, namentlich die Verkapselung und die Arbeit mit kontrollierten Zell-Linien, geben zur Hoffnung Anlass, dass bei der Übertragung artfremder Zellen das Infektionsrisiko geringer

ist als bei der Verpflanzung xenogener Organe. Aber letztlich steht der Nachweis aus, ob die Verkapselung von Zelltransplantaten tatsächlich reicht, um den Schutz des Empfängers vor tierischen Krankheitserregern zu gewährleisten. Und so lange dieser Nachweis nicht erbracht ist, drängt es sich auf, das sogenannte Maximin-Prinzip zu befolgen: Dies bedeutet, dass diejenige Option zu wählen ist, bei welcher der grösstmögliche Schaden vergleichsweise geringer ist als die Konsequenzen der Alternative. Bezogen auf die zelluläre Xenotransplantation hiesse das: Die Lebensqualität und der allfällige Tod von Patienten, die auf eine Therapie mittels zellulärer Xenotransplantation hoffen, müssen abgewogen werden gegen die Menschenleben, die von einer Krankheit betroffen sein könnten, welche auf neue, durch die Xenotransplantation übertragene Krankheitserreger zurückgeführt werden müsste.

© Peter Doeberl, Aarwangen – visipix.com



Sollte die zelluläre Xenotransplantation zum Vehikel für neuartige Krankheiten werden, wären nicht nur die Patienten betroffen, sondern auch ihre Angehörigen, ihre Freunde und Kollegen – und nicht zuletzt das medizinische Personal.

## Eine verheissungsvolle Option – ohne Gewähr auf Erfolg

**Die Übertragung von artfremden Organen und Zellen wirft eine Reihe technischer und medizinischer Fragen auf. Nach heutigem Stand der Kenntnisse wird die Xenotransplantation daher in erster Linie als Übergangsoption betrachtet, die langfristig durch Alternativen zur Regeneration von Zellen, Geweben und Organen abgelöst werden sollte. Angesichts der Konfliktrichtigkeit wie auch der Unsicherheiten, die der Xenotransplantation anhaften, empfiehlt sich ein vorsichtiger und transparenter Umgang mit dieser neuen Technologie.**

Die zelluläre Xenotransplantation zeichnet sich durch eine Reihe von Merkmalen aus, die sie zur vielversprechenden Therapieoption für bestimmte Krankheiten prädestinieren: Indem sich die Tierzellen etwa durch halbdurchlässige Hüllen einkapseln lassen, stehen sie nicht im unmittelbaren Kontakt mit dem Organismus des Empfängers, wodurch die Gefahr von Abstossungsreaktionen oder der Übertragung von Krankheiten gemindert werden sollte. Vielversprechend erscheint auch die Option, mit Zell-Linien statt mit Primärisolaten arbeiten zu können.

Allerdings gibt es nur wenige Anwendungen, bei denen die Eigenheiten der zellulären Xenotransplantation zum Tragen kommen – so etwa bei Bioreaktoren, die ausserhalb des Körpers ein Organ entlasten und unterstützen (beispielsweise Leberunterstützungssysteme). Bei einer ganzen Reihe anderer Anwendungen aber lassen sich die besonderen Vorteile der

zellulären Xenotransplantation nicht ausspielen: wenn es nicht möglich ist, Zellen einzukapseln oder mit Zell-Linien zu arbeiten, stellen sich technische Probleme, die kaum geringer sind als jene mit der Xenotransplantation von Organen. Beim heutigen Stand des Wissens erscheint die zelluläre Xenotransplantation allenfalls bei solchen Anwendungen vertretbar, wo die spezifischen Vorteile dieser neuartigen Behandlungsform ausgeschöpft werden können.

Angesichts der Risiken, die nicht nur mit der Übertragung artfremder Organe, sondern auch mit der Verpflanzung tierischer Zellen auf den Menschen einhergehen, sollte die Gesellschaft als Ganze darüber mitentscheiden können, wie weit diese Therapieformen entwickelt und angewandt werden sollen. Die öffentliche Debatte über die zelluläre Xenotransplantation müsste gezielt gefördert werden. Auf jeden Fall ist bis auf weiteres Zurückhaltung und Vorsicht

geboten: Eine Bewilligungspflicht für Xenotransplantationen auf den Menschen und klar festgeschriebene Begutachtungsverfahren für die Erteilung von Bewilligungen sind unabdingbar.

Zum offenen und transparenten Umgang mit der Xenotransplantation würde auch gehören, Ergebnisse aus Studien und Probenmaterial zugänglich zu halten. Und die Forschung wie auch das gesamte Gesundheitswesen müssten sich auf die längere Begleitung von Transplantatempfängern einstellen, um frühzeitig Hinweise auf sich abzeichnende Gefahren zu erhalten.

Schliesslich besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf. Weiterführende Analysen drängen sich hinsichtlich möglicher Infektionsrisiken auf, die mit der zellulären Xenotransplantation einhergehen könnten. Ausserdem müssten weitere Abklärungen zu den Besonderheiten und spezifischen Vorteilen der zellulären Xenotransplantation getroffen werden. Denn die meisten dieser Vorteile bestehen zur Zeit nur in der Theorie; der Nachweis, dass sie sich auch in der Praxis bewähren, steht noch aus.

### Rechtliche Leitplanken

Massgebliche rechtliche Leitplanken für die Xenotransplantation in Bezug auf den Infektionsschutz setzt der Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten. Voraussichtlich am 1. Juni 2001 wird eine geänderte Fassung dieses Bundesbeschlusses in Kraft treten, die den besonderen Infektionsrisiken durch Xenotransplantationen Rechnung trägt. Der geänderte Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten besagt, dass Xenotransplantationen auf den Menschen nur zulässig sind, wenn sie zuvor von der zuständigen Bundesstelle bewilligt worden sind. Xenotransplantationen können entweder im Rahmen von klinischen Versuchen (Forschung) oder im Rahmen von Standardbehandlungen (Therapie) bewilligt werden, doch sind die Genehmigungsvoraussetzungen hierfür jeweils unterschiedlich. Ein klinischer Versuch zur Xenotransplantation darf bewilligt werden, wenn ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen und ein therapeutischer Nutzen für den Patienten erwartet werden kann. Xenotransplantationen als Standardbehandlungen können nur bewilligt werden, wenn ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung ausgeschlossen und der therapeutische Nutzen des Verfahrens nachgewiesen ist. Ausserdem verpflichtet der Bundesbeschluss dazu, das Xenotransplantat bzw. «Spender»tier auf Krankheitserreger bzw. Hinweise auf solche zu testen. Zudem wird der Bundesrat ermächtigt, die Bewilligungsvoraussetzungen, das Bewilligungsverfahren und die Pflichten des Bewilligungsinhabers festzulegen, also z. B. Anforderungen an die «Spender»tiere und an die gesundheitliche Überwachung der Xenotransplantatempfänger und ihrer Kontaktpersonen. Es ist geplant, die Xenotransplantation in der Schweiz im Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz), das sich derzeit in Vorbereitung befindet, zu regeln und mit dem Inkrafttreten des Transplantationsgesetzes die Regelung im Blutbeschluss abzulösen.

## Nouvelle souche thérapeutique

Des cellules d'autres espèces pour traiter des maladies humaines

### Résumé de l'étude TA «Xénogreffes cellulaires»



www.michaelfox.org

Les maladies ont le «sens de la démocratie»: elles n'épargnent ni les célébrités, ni les riches, ni les puissants de ce monde. L'ex-président des États-Unis Ronald Reagan était encore en exercice lorsqu'il fut frappé de la maladie d'Alzheimer. L'acteur Michael J. Fox, qui n'a même pas quarante ans, souffre, comme Cassius Clay, de celle de Parkinson. Il a créé une fondation en vue de réunir des fonds destinés à la recherche de nouvelles thérapies.

#### Les xénogreffes cellulaires contre un knock-out prématuré par la maladie

**On attend des greffes de cellules animales sur l'homme une percée dans le traitement de certaines maladies encore incurables. Les résultats des premières expérimentations cliniques sont prometteurs. Cependant, les problèmes techniques et médicaux sont loin d'être surmontés et l'on n'est même pas en mesure d'affirmer qu'ils soient tous connus. Une étude du Centre d'évaluation des choix technologiques – dont cette brochure est le résumé – se risque à faire le point de la situation.**

Son punch était légendaire et bien qu'il approchât des cent kilos, il virevoltait sur le ring d'un pied léger: «Je plane comme un papillon, je pi- que comme une guêpe..., je suis le plus grand!» Or, bien qu'il n'eût que 54 ans, cette grandeur n'était plus que l'ombre d'elle-même lorsqu'il ramena d'une main tremblante et le visage inexpressif la flamme olympique à Atlanta en 1996. C'est que la maladie de Parkinson avait durement frappé Cassius Clay alias Mohammed Ali, vainqueur olympique des poids moyens et plusieurs fois champion du monde des poids lourds.

Cette pathologie est due entre autres facteurs à la mort dans une région du cerveau des neurones sécrétant de la dopamine, substance chimique «messagère» jouant un rôle essentiel dans le transport des signaux d'une cellule cérébrale à l'autre. Conséquences: les patients manifestent une lenteur du mouvement et che- minent à petits pas le dos courbé; ils parlent doucement d'une voix monocorde, ont les traits figés et leurs mains tremblent, d'où le nom de «paralysie tremblante» que l'on donne à cette maladie en allemand. Il existe des mé- dicaments de substitution qui atténuent ces symptômes, mais leurs effets secondaires sont sévères. Les patients peuvent développer des obsessions ou avoir de brusques mouvements involontaires (dyskinésies) comme si on les en- clençait et déclençait. L'origine de cette ma- ladie incurable est inconnue; on soupçonne une conjugaison de facteurs génétiques et en- vironnementaux.

Le cerveau est considéré par beaucoup de gens comme étant le siège de la personnalité. Les af- fections neurodégénératives comme la ma- ladie de Parkinson, celle d'Alzheimer, la chorée de Huntington ou d'autres pathologies plus ra- res comme la sclérose latérale amyotrophique, qui entraîne une paralysie progressive, com- tent parmi les pires maux que peut réserver aujourd'hui la vie – ou plutôt la mort – à nos contemporains. Ces maladies ne sont cepen- dant pas les seules liées à l'inactivation de cer-

tains groupes de cellules. Il en est d'autres, aux effets moins spectaculaires mais beaucoup plus fréquentes, comme le diabète mellitus (dit diabète sucré), qui est la maladie métabolique ayant la plus grande incidence mondiale. En l'occurrence, ce sont les cellules productrices d'insuline de certains îlots du pancréas (dits de Langerhans) qui sont déficientes. Sans traitement médicamenteux compensatoire, les personnes touchées ont une teneur en glucose du sang en permanence trop élevée, elles se sentent fatiguées et abattues, ont continuellement soif et souffrent d'une sécrétion urinaire excessive. A moyen terme, leurs reins et leur vue sont affectés. En Suisse, le diabète est la principale cause de cécité chez l'adulte.

Si les cellules qui ne fonctionnent pas convenablement ou plus du tout pouvaient être remplacées, bien des maladies pourraient être éradiquées plus durablement qu'avec les traitements médicamenteux usuels. La thérapie cellulaire n'est en soi pas une nouveauté en médecine. La plus vaste expérience acquise à ce jour l'est dans les greffes de remplacement de peau et de cartilage. On pratique aussi des greffes de moelle depuis des années, notamment pour soigner certains cancers du sang. Actuellement, les recherches portent sur l'élaboration et l'expérimentation de procédés permettant de cultiver des cellules susceptibles de remplir des fonctions déterminées et sur l'application à d'autres maladies encore de la technique éprouvée des transplantations cellulaires. Le matériel humain spécifique à disposition est toutefois insuffisant. C'est pourquoi on procède aussi à des essais avec des cellules prélevées sur des fœtus suite à un avortement volontaire ou accidentel. L'utilisation de ces derniers comme «réserves de pièces de rechange» est toutefois la source d'une vive po-

lémique d'ordre éthique. Pour beaucoup de gens en revanche, recourir à des animaux élevés par ailleurs pour l'alimentation humaine ne pose aucun problème de ce type.

C'est dans ce contexte que la présente étude du Centre d'évaluation des choix technologiques passe au crible l'opportunité des greffes de cellules animales – dont certaines génétiquement modifiées. Alors que les spécialistes reculent encore devant les obstacles à écarter pour ouvrir la voie aux transplantations d'organes animaux sur l'homme, ils ont plutôt bon espoir de pouvoir maîtriser les problèmes suscités par les greffes de cellules xénogéniques. De plus, ils escomptent glaner grâce à celles-ci des connaissances qui leur permettront de passer ensuite plus facilement aux organes.

L'allogreffe est une transplantation entre deux êtres de la même espèce – par exemple d'un homme sur un autre – alors que l'autogreffe définit le prélèvement de matériel sur le receveur lui-même pour l'implanter à un autre endroit de son corps – par exemple de peau en cas d'importante brûlure. La xénogreffe désigne la transplantation de cellules ou d'organes entre des espèces différentes – par exemple d'un singe sur un homme ou d'un porc sur un singe.

## Techniques de base des xénogreffes cellulaires

**La greffe de cellules d'autres espèces constitue un domaine médical en soi devant élaborer ses propres méthodes et solutions. La recherche porte notamment sur les meilleurs procédés d'obtention et d'encapsulation des xénogreffons.**

Contrairement aux organes, qui sont des systèmes complexes, les amas individuels de cellules sont des formations simples. Ils ne sont souvent pas reliés au système circulatoire du receveur et dans certains cas, il n'est même pas nécessaire, pour qu'ils puissent remplir leur fonction thérapeutique, de les implanter à l'endroit où se trouvent les cellules qu'ils sont appelés à remplacer. Toutefois, plus les tâches que ces greffons doivent remplir dans le corps du receveur sont complexes, plus la thérapie cellulaire appropriée est difficile à mettre au point.

## Du divers degré de complexité des transplantations cellulaires

Une xénogreffe cellulaire est comparativement sans problème lorsque l'implant doit produire et sécréter une substance thérapeutique soluble. En effet, puisque celle-ci va se diffuser dans le corps du patient, implanter les cellules à l'endroit précis où elle doit exercer son effet n'est pas absolument indispensable. Et il n'est pas nécessaire non plus que l'implant ait toutes les caractéristiques du tissu originel ; il suffit que les cellules de remplacement survivent suffisamment longtemps dans la région où elles ont été introduites et puissent produire l'agent thérapeutique requis. Un tel procédé serait, par exemple, utilisable dans le traitement de l'hémophilie, qui se caractérise par l'absence d'une globuline indispensable à la coagulation sanguine.

**«L'être humain ne doit pas être considéré comme une machine qui se répare en prélevant des pièces de rechange vivantes sur d'autres espèces.»**

Les médecins en faveur de la protection des animaux en médecine

Les choses se compliquent quelque peu lorsque le transplant doit concorder avec un certain type de cellules pour pouvoir remplir les fonctions physiologiques voulues et qu'il doit en outre être placé à un endroit précis du corps du receveur. Tel serait le cas, par exemple, d'une greffe de cellules oculaires effectuée dans l'intention de guérir des troubles visuels.

Les transferts de cellules les plus ambitieux sont ceux où les implants doivent réparer ou remplacer des tissus endommagés et de plus fonctionner à un endroit et pendant un temps déterminés impliquant leur autorégénération. C'est notamment le cas des greffons de peau dans le traitement des brûlures.

### De divers procédés d'obtention de transplants

Idéalement, les transplants cellulaires devraient être disponibles en tout temps et en quantité illimitée. Ils devraient aussi avoir tant que faire se peut les mêmes propriétés que les tissus qu'ils sont appelés à remplacer. Or les cellules qui ont les meilleures chances de remplir ces exigences et de s'intégrer durablement dans les tissus hôtes sont majoritairement celles qui – en raison, par exemple, de leur capacité à se multiplier – offrent une certaine plasticité.

La plupart du temps les médecins se servent de cellules dites adultes, c'est-à-dire déjà totalement différenciées. Il est possible dans de rares cas de les prélever sur le patient lui-même ou sinon par biopsie effectuée sur un donneur humain vivant. Ces «isolats primaires» peuvent également provenir d'animaux.



© Mali Veith, Aarau – visipix.com

Les porcs sont de bons « donneurs » potentiels de cellules pour les humains. Le traitement du diabète exigerait celles productrices d'insuline de deux à trois pancréas de porcs adultes.

La plasticité des cellules différenciées étant toutefois limitée, les chirurgiens ont aussi recours à des embryons et à des fœtus, dont les cellules présentent en outre l'avantage de susciter moins de réactions de rejet que les tissus adultes. Les cellules humaines sont prélevées sur le fruit d'avortements provoqués ou spontanés. Lorsqu'il s'agit d'animaux, on tue les femelles portantes pour tirer de leurs fœtus le matériel de transplantation requis.

Mais qu'il s'agisse de cellules adultes et différenciées ou fœtales et pluripotentes, les isolats primaires présentent le grand inconvénient de devoir, en règle générale, être transplantés immédiatement et de ne pas répondre de ce fait au critère de la disponibilité permanente et illimitée. Un autre handicap est le nombre important de fœtus ou d'animaux qui est dans bien des cas indispensable à la thérapie d'un

seul patient. Par exemple, le traitement efficace d'un diabétique nécessite l'implantation de 500 000 à un million de cellules proprement isolées et purifiées. Pour les obtenir en telle quantité, il faut, au stade de développement actuel de la technique d'isolation, disposer d'une dizaine de pancréas humains. Si l'on pouvait recourir à des îlots de Langerhans porcins, les spécialistes évaluent à deux ou trois le nombre de bêtes adultes qui serait alors nécessaire.

Comparées aux isolats primaires, les «lignées de cellules» humaines ou animales remplissent beaucoup mieux les exigences posées concernant les greffons. Elles peuvent être cultivées et multipliées à volonté en laboratoire, ce qui permet d'avoir en tout temps autant de transplants à disposition qu'il est nécessaire. Et, contrairement aux isolats primaires, des lignées cellulaires pourraient même un jour être

normalisées, ce qui assurerait une qualité élevée et constante du matériel de transplantation. Enfin, l'expérience aidant, elles pourraient être améliorées pour répondre à certains critères – par exemple en modifiant génétiquement non plus l'animal sur lequel elles sont prélevées, mais la lignée cellulaire elle-même. Par conséquent, et toujours contrairement à ce qui se passe avec les isolats primaires, une fois la lignée cellulaire établie, il ne serait plus nécessaire de tuer des animaux pour fournir le matériel de transplantation.

Les lignées cellulaires peuvent être obtenues de deux façons :

- Par le prélèvement et la culture de cellules tumorales, que leur capacité de multiplication par division et leur « immortalité » prédestinent à devenir la souche de lignées thérapeutiques, mais qui renferment aussi le risque de former des tumeurs chez les receveurs;
- Par la transformation de cellules différenciées en lignées en leur adjoignant, par exemple, des gènes de l'ADN de virus oncogènes ou de papillomavirus humains, mais ce qui leur fait perdre des caractéristiques fondamentales des cellules originelles.

Qu'une lignée cellulaire dérive d'un seul type de cellules est essentiel à une standardisation optimale, mais peut aussi avoir pour conséquence que les transplants ainsi obtenus ne puissent qu'imparfaitement assumer les fonctions physiologiques déficientes chez les receveurs du fait que, généralement, plusieurs types de cellules agissent de concert. De plus, les lignées cellulaires longtemps cultivées sont sujettes à de fortes modifications génétiques, si bien que l'on ne sait pas encore aujourd'hui comment assurer une qualité constante.

### De la microcapsule à la prothèse

L'encapsulation des xénogreffons permet d'atténuer certains problèmes, car ils sont ainsi à l'abri du système immunitaire des receveurs, si bien qu'il n'est parfois même pas nécessaire d'affaiblir celui-ci par des médicaments. De plus, la membrane semi-perméable de la capsule protège dans une certaine mesure les receveurs d'éventuels agents pathogènes animaux. Comme on va le voir, bien des problèmes de «construction» restent toutefois à résoudre avant que de disposer de capsules idéales.

En règle générale, une légère opération chirurgicale suffit à la mise en place des microcapsules, qui ne contiennent que quelques cellules isolées. Une fois introduites dans l'organisme des patients, elles ne peuvent toutefois plus guère en être retirées. Qui pis est, certains matériaux bien tolérés par le corps humain dont sont faites les membranes de ces capsules n'ont pas toujours une stabilité suffisante. Une autre difficulté est de réussir à produire des microcapsules d'une taille et d'une porosité raisonnablement constantes. Il faut aussi faire en sorte que les cellules soient complètement entourées et ne dépassent donc aucunement de la capsule afin de ne pas «prêter le flanc» aux attaques du système immunitaire.

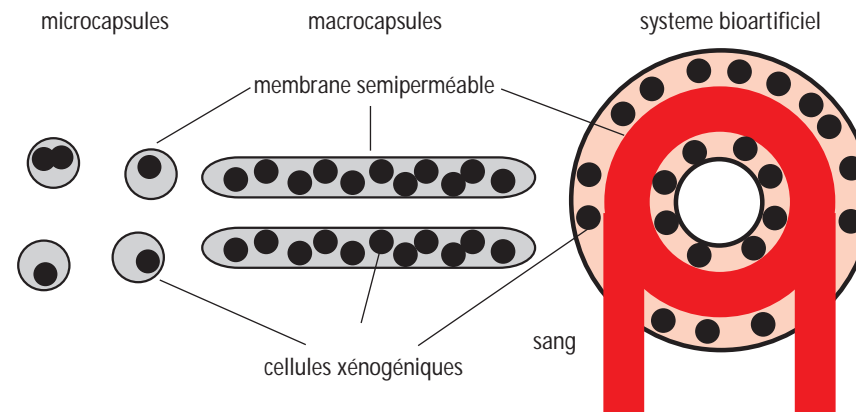
Les macrocapsules sont faites de lamelles plates ou de petits tuyaux ayant parfois plusieurs centimètres de longueur et pouvant contenir plusieurs millions de cellules. Elles sont, en principe, fixées à l'intérieur d'un vaisseau sanguin du receveur et reliées à son système circulatoire. Leur implantation dans un vaisseau, ou dans la cavité ventrale, implique dans la plupart des cas une sérieuse intervention chirurgicale, mais elles ont du moins l'avantage qu'une seconde opération permet, si besoin

est, de les retirer. Un des problèmes fréquents des macrocapsules est leur alimentation insuffisante en oxygène dont finissent par mourir les cellules qu'elles renferment. On n'est pas encore parvenu non plus à produire des membranes suffisamment résistantes pour prévenir tout danger de rupture. Enfin, il s'est avéré que certains des matériaux utilisés n'étaient pas toujours bien tolérés par le corps humain.

Plus volumineux et plus compliqués encore que les macrocapsules, les systèmes bioartificiels sont des dispositifs que l'on tente d'utiliser dans le traitement de certaines maladies dont la principale est le diabète. Le sang du receveur est amené dans un conduit – d'un

diamètre atteignant parfois les 6 millimètres – fait d'un film de polymère entouré d'un réservoir en acrylique contenant les cellules transplantées et enrobées d'un gel nutritif. L'avantage de ces «organes artificiels» réside dans la bonne alimentation en oxygène des cellules et dans la possibilité de les retirer. Ils ont, en revanche, l'inconvénient de nécessiter une lourde opération chirurgicale pour être mis en place et de stresser le système circulatoire du receveur en lui faisant absorber en permanence un anticoagulant. Des systèmes bioartificiels construits selon le même principe s'utilisent en cas d'hépatite fulminante, mais ne sont pas implantés et restent donc à l'extérieur du corps du patient.

Force est de constater en faisant le tour de la question que plusieurs matériaux offrant d'excellentes propriétés pour une utilisation dans le corps humain ont été créés, mais qu'ils n'ont pour ainsi dire pas été testés cliniquement faute d'équipements et encore et surtout d'un transfert technologique suffisant entre la recherche en science des matériaux et la médecine.



Les cellules xénogéniques peuvent être transplantées en petits nombres dans des microcapsules ou par millions dans des macrocapsules. Du fait de la lourde intervention chirurgicale que réclame leur implantation, les systèmes bioartificiels, en revanche, restent souvent extracorporels.

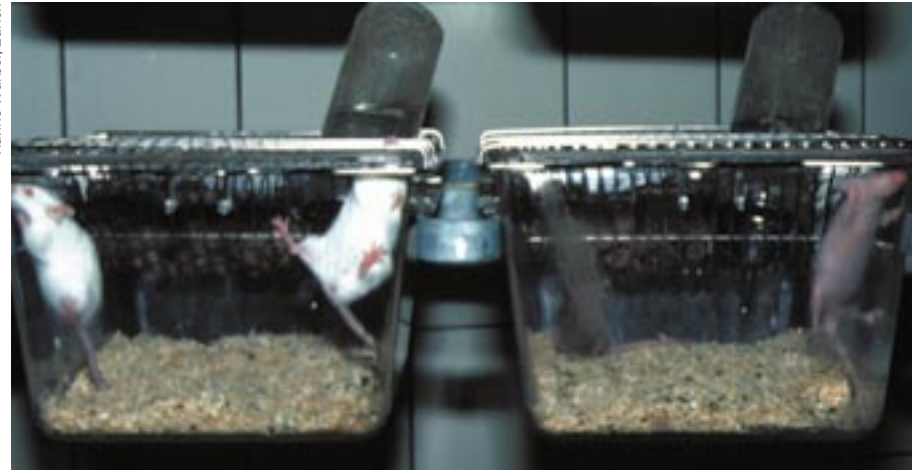


## Greffes d'organes et de cellules: à problèmes similaires autres solutions

Les xénogreffes cellulaires en sont à un stade de la recherche et de l'étude de leurs possibilités cliniques plus avancé que les xénogreffes d'organes. Il n'y a toutefois pas lieu de s'attendre à une vaste percée thérapeutique, car rares sont les applications où la vue d'ensemble et la maîtrise des problèmes inhérents à la transplantation de cellules d'espèces étrangères semblent acquises.

Fondamentalement, la transplantation de cellules animales rencontre les mêmes problèmes que celle d'organes animaux: le rejet du greffon par le corps hôte, le risque d'infection par des agents pathogènes nouveaux et, son système immunitaire étant «mis hors service», une susceptibilité accrue du receveur aux infections.

Hanno Würbel, Zürich



Les chercheurs en xénogreffes cellulaires se servent aussi de rongeurs. Des expérimentations sur des souris ont montré que l'encapsulation accroît la durée de vie des cellules implantées parce que les protégeant des atteintes du système immunitaire du receveur.

### Réactions de rejet et parades possibles

Le problème est sérieux lorsqu'il s'agit de greffes de tissus ou d'organes: l'organisme du receveur se mobilise contre le corps étranger et provoque des réactions de rejet. Toutefois, plus le donneur et le receveur sont proches l'un de l'autre physiologiquement, plus faible est la réponse du système immunitaire de ce dernier. Vu par l'autre bout de la lunette, on peut aussi dire que les réactions de rejet sont d'autant plus fortes que le donneur et le receveur sont génétiquement plus éloignés l'un de l'autre. Par conséquent, il n'y a guère de problèmes à attendre en cas d'autogreffes tissulaires. En cas de transplantation d'organe d'une personne à une autre, il est par contre indispensable d'affaiblir les mécanismes d'autodéfense du corps du receveur par des médicaments dits immunosuppresseurs. Pour ce qui est des greffes d'organes xénogéniques, elles suscitent de telles

réactions de rejet que les spécialistes partent du principe que cette voie thérapeutique est, à vue d'homme du moins, impraticable.

En effet, les organes greffés étant forcément rattachés au système circulatoire du receveur, le système immunitaire de celui-ci est à même de déclencher «au cœur de la place» une réaction ciblée particulièrement forte appelée rejet suraigu.

Cette connexion sanguine directe n'existant pas pour des cellules isolées, la réaction suscitée par ces implants est naturellement plus faible.

En outre, des résultats d'expérimentations animales permettent de penser que de nombreux amas cellulaires peuvent remplir leur fonction même lorsqu'on les isole partiellement de l'organisme du receveur. Pour cela, on les encapsule dans une membrane semi-perméable qui n'empêche pas la substance thérapeutique active de passer dans le corps de l'hôte tout en protégeant suffisamment l'implant des attaques du système immunitaire de celui-ci. Exemple: lors d'une expérimentation animale, deux groupes de souris diabétiques ont reçu, l'un des îlots de cellules productrices d'insuline encapsulés et l'autre des îlots non encapsulés. Suite à cette intervention, la teneur en glucose du sang des souris du premier groupe est redevenue normale pendant plus de 170 jours, contre 3 à 12 jours seulement pour les animaux du groupe témoin. Il semble donc bien que l'encapsulation du greffon le met à l'abri des attaques du système immunitaire de l'hôte et assure ainsi une plus longue durée de vie aux cellules. De plus, cette semi-isolation protège dans une certaine mesure le receveur des agents pathogènes susceptibles d'être présents dans le greffon. Enfin, des «paquets entiers» de cellules étant souvent insérés dans une macrocapsule, il devient possible, du fait de sa taille, de la retirer au besoin du corps du receveur.

Si les transplantations de cellules sont moins problématiques que celles d'organes en ce qui concerne les réactions du système immunitaire de l'hôte, c'est aussi parce qu'elles peuvent être placées à des endroits où les manifestations de rejet sont moins violentes que dans d'autres. Chez l'homme, le cerveau, les testicules, le thymus – qui joue un rôle important dans la croissance et dans le développement des défenses du corps – et les cavités oculaires figurent parmi les régions bénéficiant d'un tel privilège immunitaire. Aussi sont-ils choisis de préférence pour recevoir les greffons pouvant remplir leur tâche n'importe où dans le corps et ne devant donc pas absolument être implantés à l'endroit originel des cellules qu'ils doivent remplacer.

### Portes ouvertes aux agents pathogènes xénogéniques

Implanter des cellules ou des organes xénogéniques est faire fi de la barrière des espèces. Or les spécialistes craignent qu'en franchissant, des agents pathogènes qui ne contaminent jusqu'à présent qu'une certaine espèce animale ne se transmettent à l'espèce Homo sapiens. Même les rétrovirus – qui sont des virus ayant inscrit au cours de l'évolution leur code génétique dans celui de l'espèce animale qui les héberge et ne lui cause de ce fait aucun mal – ne sont pas sans danger. Ceux qu'abrite l'animal donneur pourraient, en effet, fusionner avec des rétrovirus incorporés dans le patrimoine génétique humain et se transformer par mutation en agents infectieux. Le franchissement de la barrière de l'espèce humaine par des virus n'a en tout cas rien d'exceptionnel puisque 114 des quelque 160 maladies d'émergence récente sont des zoonoses, c'est-à-dire des pathologies d'animaux qui se sont transmises à l'homme. Or, comme le système immunitaire du receveur doit le plus souvent être affaibli pour que son corps tolère quelque peu l'implant, il est une proie d'autant plus facile pour les agents pathogènes.

En été 1999, Novartis publia une étude dont les résultats étaient attendus avec impatience. Il s'agissait d'un rapport d'examen de 160 patients ayant été soignés avec des cellules vivantes de porc. Le sang d'une partie d'entre eux avait été purifié en le faisant passer au travers d'un bioréacteur contenant des cellules de cette espèce animale, d'autres avaient reçu des îlots de cellules porcines et quinze étaient des brûlés sur qui on avait greffé de la peau de porc. Or, et ce même des années après le traitement, des cellules porcines ont encore pu être décelées dans le corps d'un nombre considérable de ces personnes. En revanche, aucun indice d'infections dues à des rétrovirus provenant du xénomatériau cellulaire n'a pu être trouvé. Ces résultats n'ont toutefois pas dissipé les craintes, les spécialistes estimant que l'échantillon de patients était trop petit pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives. De plus, étant donné que nombre de virus n'exercent leur effet pathogène que dans des tissus spécifiques, la seule analyse du sang – comme ce fut le cas dans cette étude – n'était peut-être pas suffisante pour exclure toute infection.

**«Je ne puis qu'approuver l'exigence de donner en recherche la priorité aux approches les moins problématiques et d'user de cette technologie en toute franchise et transparence.»**

Pr Jürg Schüpbach,  
Centre national des rétrovirus,  
Université de Zurich

Plusieurs tactiques sont employées pour tenter de diminuer les risques infectieux dus aux implantations de cellules étrangères à l'espèce. L'une d'entre elles est, comme nous l'avons vu, l'encapsulation des xénogreffons dans des membranes semi-perméables. Elle permet de largement renoncer aux immunosuppresseurs et donc de laisser pour ainsi dire intacts les propres moyens de défense du corps du receveur. De plus, il n'est pas exclu que les pores de ces membranes retiennent, s'ils sont suffisamment fins, la substance infectieuse et diminuent encore de ce fait le danger de contamination.

Dans certains cas, il est également possible de tirer les greffons de lignées cellulaires cultivées en laboratoire. Or celles-ci peuvent être mieux caractérisées et standardisées que le matériel prélevé directement sur le corps d'un animal et aussi soumises à des analyses plus complètes concernant la présence d'éventuels agents pathogènes. Il est donc envisageable de les optimiser pour qu'elles soient aussi purifiées et stériles que le permet une utilisation clinique. Une troisième option est d'insérer par génie génétique une sorte de «gène suicide» dans les cellules à implanter afin de prévenir leur division à l'infini. On recourt souvent pour cela au gène d'un virus du groupe Herpès parce que l'on sait pouvoir l'empêcher par certaines substances de se reproduire et donc comment l'éliminer. Par conséquent, si les cellules ainsi modifiées génétiquement se mettaient, une fois transplantées, à se multiplier de manière incontrôlée, il serait possible de les détruire avec des médicaments sans affecter les propres cellules du receveur.

Toutes ces méthodes en gestation pour résoudre des problèmes liés aux xénogreffes cellulaires sont certes prometteuses, mais il serait faux de croire que les multiples applications potentielles de cette thérapie d'avant-garde n'en soulèvent point d'autres pour lesquels il n'existe encore pas l'ombre d'une solution. L'encapsulation notamment est exclue lorsque les cellules doivent être implantées à l'endroit et aussi remplir durablement les tâches de celles qu'elles remplacent, s'intégrer totalement à l'organisme du receveur et de plus se régénérer elles-mêmes avec le temps – comme c'est le cas, par exemple, des greffes de moelle ou de peau. Or le retrait des implants n'est possible que si les cellules ont été encapsulées... et pour autant que la membrane utilisée à cet effet ait résisté aux forces mécaniques qui s'exercent au sein du corps.

### **Xénogreffes cellulaires: premiers essais cliniques sur l'homme**

**Quelques centaines de xénogreffes cellulaires sur l'homme ont été pratiquées dans le monde à ce jour. Ces premiers essais cliniques ont concerné principalement le traitement de maladies neurologiques, du diabète et de l'hépatite fulminante. Il est à relever que dans certains cas, on a osé une application humaine sans passer d'abord par des essais sur des singes.**

Du sida à la maladie de Parkinson, aux infarctus et aux tumeurs, en passant par la sclérose latérale amyotrophique, les douleurs chroniques, le diabète et l'épilepsie, longue est la liste des pathologies pour le traitement desquelles on a déjà recouru, ne serait-ce qu'une fois, à des xénogreffes cellulaires. Les efforts ont toutefois essentiellement porté jusqu'à présent sur les affections neurodégénératives, le diabète et les insuffisances hépatiques aiguës.

#### **Maladie de Parkinson et autres affections neurologiques**

Les premières tentatives d'atténuer les effets de la maladie de Parkinson en recourant à des greffes de cellules animales ont eu lieu durant la seconde moitié des années 1990. A ce jour, quelques 60 patients ont été traités avec des cellules nerveuses de fœtus de porcs. Étant donné qu'il s'agissait du cerveau – qui est une des régions bénéficiant d'un privilège immunitaire et où il n'y a donc pas de violentes réactions de rejet à craindre – et que ces cellules porcines avaient été spécialement traitées au-

paravant, il fut possible de renoncer aussi bien aux immunosuppresseurs qu'à l'encapsulation des cellules. L'autopsie d'un des patients, mort durant la première phase de l'expérimentation clinique, a montré que les cellules fœtales porcines s'étaient bel et bien multipliées dans son cerveau. Des études en cours devraient bientôt fournir davantage d'informations sur l'efficacité réelle de cette méthode.

La maladie de Parkinson est celle où l'on a rassemblé jusqu'à présent les expériences de xénogreffes cellulaires les plus complètes. Les conditions-cadres de ce type de thérapie sont en l'occurrence avantageuses puisqu'il s'agit uniquement d'un apport de substance, la dopamine, et que, comparativement à d'autres cas de figure, les exigences que doit remplir l'implant sont par conséquent limitées.

L'expérimentation en est à ses débuts en ce qui concerne la chorée de Huntington, qui est en quelque sorte l'inverse de la maladie de Parkinson du fait que c'est l'excès de dopamine qui perturbe les fonctions des autres sub-



Célèbre champion des poids lourds, Cassius Clay est l'une des victimes les plus connues de la maladie de Parkinson.

stances messagères du cerveau. Elle se caractérise également par l'apparition de mouvements désordonnés et de troubles mentaux progressifs aboutissant à la démence, puis à la mort. Lors d'un essai clinique, douze malades huntingtoniens reçurent dans un des hémisphères de leur cerveau jusqu'à 24 millions de neurones prélevés sur des fœtus de porcs. Chez trois d'entre eux, les symptômes cessèrent d'empirer, chez sept autres en revanche, la maladie continua de progresser et les deux restants moururent en cours d'expérimentation.

**«Les xénogreffes cellulaires présentent des potentialités thérapeutiques prometteuses et pourraient permettre, par exemple, de soigner une maladie aussi répandue que le diabète d'une façon tout à fait nouvelle, sans prise permanente de médicaments.»**

Pr Karin Ulrichs, Institut für experimentelle Transplantations-Immunologie, Würzburg.

On place également des espoirs dans la thérapie xéno-cellulaire pour lutter contre la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques (appelée parfois par influence anglo-saxonne sclérose multiple). Dans ces deux cas, l'expérimentation n'en est toutefois qu'au stade préclinique. De premiers résultats obtenus avec des rongeurs permettent cependant de penser que ce nouveau type de traitement pourrait apporter quelque soulagement aux patients atteints de ces graves pathologies.

En Suisse, un groupe de recherche du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) dirigé par le professeur Patrick Aebischer, par ailleurs président de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, s'intéresse à la sclérose latérale amyotrophique, maladie assez rare de la moelle épinière qui conduit à une destruction progressive des muscles moteurs du corps. Pour tenter de l'enrayer, l'équipe lausannoise a établi deux lignées de cellules de rongeurs produisant un facteur de croissance des tissus nerveux. Les quelques essais effectués à ce jour sur l'homme ne permettent pas encore de dire si l'état des patients s'en trouve amélioré ou non. En revanche, ils ont montré que la quantité nécessaire de ce facteur de croissance pouvait être significativement réduite par rapport à la thérapie médicamenteuse utilisée jusqu'à présent si on l'introduisait par le biais d'un greffon cellulaire encapsulé directement à l'endroit où elle doit agir, c'est-à-dire dans la moelle épinière.

Enfin, les résultats d'une expérimentation sur des rats paralysés ayant retrouvé une certaine motricité après une xénogreffe ont fait la une des médias. L'expérience avait consisté à leur sectionner la moelle épinière, puis à greffer neuf jours après sur la blessure des cellules

cérébrales d'embryons de souris. De deux à cinq semaines plus tard, de nouveaux tissus nerveux faits de cellules adultes et atteignant parfois huit millimètres s'étaient formés autour des zones d'injection et exerçaient une «fonction de passerelle» aux endroits sectionnés de la moelle épinière. Il s'ensuivit que les animaux paralysés purent à nouveau se mouvoir. En revanche, aucun signe de réparation de la moelle épinière ne se manifesta chez les rats du groupe témoin, qui avaient reçu des neurones de souris adultes.

#### Diabète

Le diabète mellitus (diabète sucré) se déclare lorsque l'insuline, qui est une hormone produite par le corps pour contrôler la teneur en glucose du sang, ne remplit pas totalement sa fonction. Chez l'enfant, cette maladie – appelée diabète juvénile ou de type I – est attribuée à une sécrétion insuffisante d'insuline due à une réaction auto-immune affectant les cellules des îlots de Langerhans du pancréas, qui la produisent. Chez l'adulte, cette maladie – appelée diabète de l'âge mûr ou de type II – se déclare le plus souvent passé la quarantaine chez des personnes obèses et est attribuée au fait que le pancréas ne sécrète plus assez d'insuline par rapport à la masse corporelle pour exercer une influence suffisante sur le stockage du glucose par le foie.

Les techniques chirurgicales sont aujourd'hui assez développées pour pouvoir greffer aussi bien des pancréas entiers que des îlots de Langerhans. Généralement, ces graves opérations ne sont effectuées qu'à un stade avancé de la maladie. La greffe de tout le pancréas est une intervention moins compliquée et moins lourde que la greffe d'îlots. Cette dernière a, en

effet, pour l'inconvénient d'avoir à traiter parfois jusqu'à dix pancréas humains pour obtenir les cinq cent mille à un million d'îlots cellulaires, qu'il faut isoler et purifier, nécessaires pour pouvoir ensuite se passer de tout apport externe d'insuline.

Une étude récente menée à l'université Alberta à Edmonton, au Canada, a démontré pour la première fois de façon convaincante que la greffe d'îlots pancréatiques d'origine humaine peut effectivement conduire à une normalisation durable du taux de glucose sanguin. L'expérimentation a consisté à injecter les cellules allogéniques – environ 4000 par kilo de poids corporel – dans la veine porte du foie de sept diabétiques. Lors de la publication des résultats, la vie de ces patients avait déjà cessé depuis environ un an de dépendre d'injections d'insuline. Ce succès fut dû essentiellement à un nouveau protocole d'immunosuppression. Malgré les perspectives thérapeutiques ouvertes par ces résultats très encourageants, il ne serait toutefois guère possible de recourir à cette seule option à vaste échelle, le matériel cellulaire humain à disposition étant tout à fait insuffisant pour cela.

La solution réside peut-être dans l'utilisation de cellules animales. Les essais cliniques ne font toutefois que commencer et l'on est encore très loin de pouvoir complètement libérer les patients de leurs doses d'insuline. Cependant, comme l'a montré une expérimentation animale menée à Toronto en 1996, cet objectif n'est pas totalement présomptueux. En effet, sept des neuf singes diabétiques qui reçurent à cette occasion des îlots pancréatiques porcins encapsulés retrouvèrent un taux de glucose sanguin normal pendant cent vingt jours à deux ans et demi. Ce travail de recherche très prometteur ne fut toutefois pas poursuivi et aucune autre équipe n'a réussi jusqu'à présent à obtenir un succès comparable. Qui plus est, tentée sur l'homme, cette xénogreffe n'a qu'un très maigre résultat: sur les trente-six diabétiques du monde qui, depuis 1992, ont reçu des îlots pancréatiques porcins dans le cadre de diverses études, un seul a retrouvé un taux de glucose normal... pendant un mois!

Une autre solution que les isolats primaires à laquelle on travaille aujourd'hui intensivement pour lutter contre le diabète est l'établissement et la mise au point de lignées cellulaires allogéniques et xénogéniques. Une équipe de recherche de l'université de San Diego, en Californie (États-Unis), a enregistré en été 2000 une percée en cultivant une lignée de cellules d'origine humaine productrices d'insuline qui, après avoir été implantées dans des souris diabétiques, continuèrent de fonctionner parfaitement. Si ces résultats se confirment chez l'homme, l'utilisation d'animaux-ressources pourrait s'en trouver massivement réduite.

### Insuffisance hépatique aiguë

Environ un millier de nouveaux cas d'insuffisance hépatique aiguë sont enregistrés en Europe chaque année. Cette maladie peut apparaître brusquement, notamment suite à un empoisonnement, ou se développer sournoisement en raison, par exemple, d'un ictère chronique. Dans presque tous les cas, l'insuffisance hépatique aiguë ne peut être traitée que par une greffe de foie. Or, comme pour tous les autres, les dons de cet organe ne couvrent pas la demande. Afin d'accroître néanmoins les chances de survie des patients, le génie médical a conçu des systèmes de support hépatique bio-artificiels extracorporels. Cette assistance externe à la purification du sang permet parfois même au foie de se régénérer. Quoi qu'il en soit, elle facilite au moins l'attente d'un greffon compatible ou d'une stabilisation suffisante de l'état du patient pour qu'il puisse supporter la lourde intervention chirurgicale que représente la greffe de cet organe.

A l'heure actuelle, quatre types de systèmes de support hépatique bioartificiels utilisant des cellules animales – provenant notamment de foies de porcs – pour remplacer la fonction de filtre du foie sont en phase expérimentale. Ils sont tous extracorporels. Les spécialistes donnent la préférence à ceux où les cellules xénogéniques sont placées dans une enceinte et séparées du plasma sanguin du malade par une fine membrane. Les essais cliniques ont montré que les quatre systèmes étaient bien tolérés. La plupart des patients leur ont été connectés pendant une durée de sept à quarante-huit heures ce qui leur a permis d'attendre la greffe. Quelques-uns d'entre eux ont même si bien récupéré après la prise en charge de leur fonction hépatique par le biosystème qu'il a été possible de renoncer à leur implanter un nouveau foie.

Quoi qu'il en soit, un de ces types de bioréacteurs est actuellement transformé de manière à pouvoir utiliser des hépatocytes d'origine humaine plutôt que des cellules hépatiques porcines. Il semble donc bien que l'on n'ait pas encore épuisé les possibilités d'utilisation des dons de foies ne se prêtant pas à une transplantation totale.



En soutenant la fonction hépatique, les systèmes bioartificiels peuvent, dans les cas les plus favorables, permettre au foie déficient de se régénérer et d'éviter ainsi une greffe.

## Des souris et des hommes: ce qu'en pense l'éthique

**En franchissant la barrière des espèces, les xénogreffes cellulaires ne soulèvent pas que des problèmes médico-techniques, mais éprouvent aussi la fermeté de nos convictions et de nos valeurs. Mettons-nous en jeu partie de notre humanité en acceptant qu'on nous plante des tissus d'origine animale et, qui pis est, dans notre cerveau? Ou considéré sous un autre angle: la capacité de souffrir que nos partageons avec les autres mammifères ne nous interdit-elle pas de nous les approprier pour servir à nos objectifs?**

Du point de vue philosophique, les xénogreffes cellulaires suscitent des interrogations de deux ordres. Il s'agit d'une part de savoir si le fait d'avoir dans son corps des cellules d'une autre espèce met en péril l'identité personnelle d'un être humain ou, pour parler sans ambages, si une xénogreffe fait courir le danger d'adopter soudain des comportements et des goûts «animaux». D'autre part, les xénogreffes cellulaires soulèvent toute une série de questions fondamentales également valables pour les xénogreffes d'organes. Par exemple: dans quelle mesure est-il possible de garantir qu'un animal vit de manière digne et conforme à son espèce alors qu'il est en tant que «donneur» élevé et maintenu dans des conditions d'hygiène que seule la médecine exige? Comment soupeser des chances de guérison individuelles par rapport à l'intérêt général au cas il s'avérerait que les xénogreffes sont effectivement la source de nouvelles maladies chez l'homme? Enfin, la même mise en balance d'ordre philosophique

s'impose face à l'alternative thérapeutique de l'utilisation de cellules d'origine animale ou provenant d'êtres humains en gestation qui ne verront point le jour.



Le matériel de transplantation cellulaire est aujourd'hui souvent prélevé sur des fœtus avortés. L'utilisation de matériel animal ne serait toutefois pas sans poser elle aussi des problèmes éthiques.

**Dans quelle mesure l'utilisation de cellules fœtales humaines est-elle «éthique»?** Contrairement à un donneur d'organe ou de tissu, un fœtus n'est pas en mesure de consentir librement et en connaissance de cause au prélèvement de ses cellules. C'est sa mère qui décide à sa place. Elle doit déclarer accepter que le fœtus dont elle veut se faire avorter soit utilisé comme matériel de base pour le prélèvement de greffons cellulaires. Du point de vue éthique, il est indispensable qu'en de telles circonstances, la décision de mettre fin à la grossesse soit indépendante de celle concernant une demande d'utilisation ultérieure du fœtus. Il serait, en effet, de pratique douteuse et préoccupant que la perspective de pouvoir utiliser du tissu fœtal à des fins thérapeutiques influe sur l'attitude générale face à l'avortement et atténue les réserves que suscite cette grave intervention. Sans parler de la provocation de grossesse, absolument injustifiable du point de vue éthique, dans l'intention d'obtenir des cellules fœtales pour traiter un parent malade ou toute autre personne.

Un des facteurs décisifs justifiant légalement et moralement l'utilisation d'organes indispensables pour sauver des vies est que les donneurs soient morts d'eux-mêmes au moment du prélèvement et non pas tués à cette fin. Or un des critères déterminants permettant d'affirmer qu'un donneur est mort est la cessation de l'ensemble de ses fonctions cérébrales. On parle de mort encéphalique. Ce critère ne peut cependant être utilisé pour des êtres non encore nés du fait que l'appareillage complexe conçu pour mesurer le courant synaptique chez les enfants et les adultes n'est pas utilisable sur les fœtus. Qui plus est, il est souvent indispensable pour la réussite de la greffe que le tissu cérébral prélevé soit vivant. Il est donc d'usage

de minimiser en l'occurrence la validité du critère de la mort encéphalique, sinon généralement reconnu en médecine des transplantations. Les adversaires de cette pratique parlent par provocation de «vivisection» et de «donneurs vivants».

La polémique et la provocation ne peuvent certes faire avancer les choses à elles seules, mais elles ont du moins le mérite de mieux faire comprendre où le bât blesse et de pousser ainsi à trouver des solutions. S'il était possible de préparer des greffons à partir de cellules animales, on pourrait renoncer à utiliser celles de fœtus humains. Du point de vue éthique toutefois, ce serait pour ainsi dire bonnet blanc et blanc bonnet, car les problèmes soulevés seraient également considérables.

## A quel point la bête est-elle humaine et l'homme animal? – Interrogations concernant l'identité personnelle

La question de savoir si les cellules animales implantées dans le cerveau humain peuvent affecter la personnalité du patient figure en bonne place dans le débat sur les xénogreffes. Les réponses apportées par les différents courants de pensée traditionnels – et notamment par la philosophie de l'esprit – sont aussi divergentes que controversées. Qui, comme Hobbes, est d'avis que les idées naissent jusqu'à un certain point des mouvements du cerveau et peuvent s'expliquer de manière physico-matérielle est censé faire montre de plus de réserves en ce qui concerne l'implantation de cellules animales dans le cerveau humain que les philosophes qui postulent pour une indépendance (relative) du corps et de l'esprit.

Savoir à quel point la personnalité de l'être humain dépend de son cerveau ne saurait toutefois reposer sur la seule spéculation philosophique. La science expérimentale dispose aussi d'intéressants arguments pour alimenter le débat. Ainsi, une expérience faite sur des animaux a montré que la greffe de tissus cérébraux d'une autre espèce peut effectivement modifier certains schémas de comportement chez les receveurs. Elle consista à introduire des groupes de cellules provenant de deux régions spécifiques du cerveau de cailles dans des embryons de poulets. Une fois éclos et devenus pubères, ces derniers n'émirent pas la vocalise caractéristique du chant du coq sinon des sonorités typiques de la caille et montrèrent avoir aussi intégré dans leur répertoire comportemental des mouvements de tête propres à ce phasianidé.

Déduire de ces seuls résultats qu'une xénogreffe cellulaire met la personnalité du receveur en péril serait toutefois aller trop vite en besogne et contredirait des faits dont la preuve peut aussi être apportée. A ce jour, aucun changement radical de cet ordre n'a, en effet, jamais été observé chez des personnes ayant reçu des xénogreffes neuronales. Les spécialistes avancent plusieurs explications. L'une d'elles est que les cellules nerveuses animales transplantées jusqu'à présent n'exprimaient pas des caractères identitaires. Une autre qu'elles étaient en quantités trop limitées pour pouvoir provoquer un tel changement. Une troisième que cette thérapie est généralement utilisée pour soigner des maladies dont l'évolution normale entraîne de toute façon de sérieuses modifications de la personnalité; que leur traitement médicamenteux s'accompagne souvent d'altérations psychiques et qu'il se pourrait même que celles-ci soient diminuées par l'apport en neurones d'origine animale.

Force est toutefois de constater que les études réalisées jusqu'à présent se sont surtout focalisées sur les symptômes moteurs manifestés par les patients souffrant de la maladie de Parkinson et qu'il n'existe pour ainsi dire aucune analyse neurophysiologique systématique portant sur la modification des traits de caractère. Par conséquent, on ne sait, en définitive, que fort peu de choses sur l'influence, peut-être subtile, qu'exercent les xénogreffes cellulaires sur la personnalité des parkinsoniens.

#### **A quel point le maintien en laboratoire est-il conforme à l'espèce?**

La recherche fait depuis toujours appel à des animaux – et notamment à des «oncosouris» génétiquement modifiées qui servent de modèles pour étudier les tumeurs ou d'organismes de test pour évaluer la toxicité des médicaments. Cependant, l'utilisation d'animaux comme sources de greffons constitue un nouveau domaine de leur utilisation du fait que l'homme s'approprie durablement leurs organes ou leurs cellules pour assurer sa propre survie. Aux yeux des éthiciens spécialistes de l'animalité intransigeants, ce seul fait suffit au rejet sans appel de toute xénogreffe, de quelque type qu'elle soit.

Pour les xénogreffes d'organes et parfois aussi de cellules, on utilise généralement des animaux génétiquement modifiés de manière à ce que leur physiologie corresponde le plus possible aux exigences de l'organisme humain. Les détracteurs font valoir les suites négatives que ces interventions génétiques ne peuvent, à leur avis, manquer d'avoir sur la santé et le bien-être des animaux concernés. Ils dénoncent, en outre, la «consommation» effarante d'animaux qu'impliquerait déjà la seule obtention d'un modèle transgénique adéquat.

Enfin, l'hébergement des futurs animaux-resources dans les très sévères conditions d'hygiène d'un laboratoire n'a plus rien à voir avec un élevage conforme à l'espèce. Les porcs, par exemple, qui, en raison de leur similitude physiologique avec l'homme, passent pour les sujets potentiels convenant le mieux au prélèvement d'organes et de tissus, sont des animaux sensibles et intelligents vivant en groupe. Les contraindre à vivre en isolateur, coupés du milieu environnant, est en totale contradiction avec leur besoin de changement et de contacts sociaux.

#### **Une chance pour quelques-uns – des risques pour tout le monde?**

L'apparition de la maladie de la vache folle (ESB) et de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob qu'elle a vraisemblablement suscitée a fortement contribué à accroître la prise de conscience de la population que des maladies animales peuvent se transmettre à l'homme. Or, ce danger semble d'autant plus grand avec les xénogreffes tissulaires que l'on franchit volontairement la barrière des espèces et qu'elles s'accompagnent souvent d'une «mise hors service», voulue elle aussi, du système immunitaire des receveurs.

Les résultats d'études dont on dispose actuellement ne permettent pas d'évaluer avec précision le degré de vraisemblance de la transmission d'agents pathogènes à l'homme par les xénogreffes. Diverses mesures et recherches techniques, tels l'encapsulation et les travaux portant sur les lignées cellulaires contrôlées, permettent d'espérer que le risque infectieux soit plus limité dans les greffes de cellules d'espèces étrangères que dans celles d'organes xénogéniques. La preuve n'a toute-

fois pas encore été faite que l'encapsulation des greffons cellulaires protège effectivement les receveurs des agents pathogènes animaux. Et aussi longtemps que cette preuve n'aura pas été apportée, il demeurera impératif de suivre le principe dit du moindre mal. En d'autres termes, il s'agit de toujours choisir la solution dont le risque maximal reste inférieur à celui de l'alternative. Appliqué aux xénogreffes, ce principe signifie que la qualité de vie et la mort éventuelle de tout patient mettant ses espoirs dans une thérapie xénocellulaire doivent être mises en balance avec la vie des gens pouvant contracter des maladies imputables à de nouveaux agents pathogènes transmis par les xénogreffes.

© Peter Doeberl, Aanwangen – visipix.com



S'il s'avérait que les xénogreffes cellulaires servent de véhicules à de nouvelles maladies, les patients ne seraient pas les seuls concernés, mais encore leurs proches, leurs amis, leurs collègues... et tout particulièrement aussi le personnel médical.

## Une option pleine de promesses... sans garantie de succès

**La transplantation d'organes ou de cellules d'espèces étrangères soulève toute une série de problèmes techniques et médicaux. Dans l'état actuel des connaissances, les xénogreffes sont de ce fait considérées avant tout comme une option transitoire devant être remplacée à long terme par la régénération des cellules, tissus ou organes. Pour l'heure, tant le potentiel conflictuel que les incertitudes liés aux xénogreffes appellent à faire montre de précaution et de transparence en tout ce qui concerne cette nouvelle technologie.**

La xénogreffe cellulaire présente des caractéristiques qui semblent la prédestiner à devenir une option de choix dans le traitement de certaines maladies. L'une de ces particularités est la possibilité d'enfermer les cellules animales dans une membrane semi-perméable pour qu'elles ne soient pas en contact direct avec l'organisme du receveur (ce qui est censé diminuer les risques de rejet et de transmission de maladies) et une autre, apparemment très prometteuse, de pouvoir travailler avec des lignées cellulaires plutôt qu'avec des isolats primaires.

Ces particularités des xénogreffes cellulaires sont utilisées, par exemple, dans les bioréacteurs appelés à soulager et soutenir des organes depuis l'extérieur du corps des patients (tels les systèmes d'assistance du foie). Cependant, beaucoup plus nombreuses sont les applications où l'encapsulation des cellules ou le recours à des lignées cellulaires ne sont pas possibles. Les problèmes techniques à surmon-

ter sont alors à peine moindres que ceux posés par les xénogreffes d'organes. Il en résulte que, dans l'état actuel des connaissances, le recours aux xénogreffes cellulaires n'est justifiable que pour autant que les avantages spécifiques à cette nouvelle thérapie puissent être pleinement utilisés.

Par ailleurs, étant donné le risque de transmission d'agents pathogènes animaux à l'homme en cas de greffes aussi bien d'organes que de

cellules xénogéniques, c'est à la société tout entière qu'il devrait appartenir de décider dans quelle mesure elle accepte ou non que ces thérapies soient développées et utilisées. Un débat public sur les xénogreffes cellulaires devrait être suscité. Quoi qu'il en soit, davantage de réserves et de précaution s'imposent entre-temps. Il est notamment indispensable que les xénogreffes sur l'homme soient soumises à autorisation et que les procédures de demande et d'octroi soient clairement fixées.

Les garde-fous juridiques décisifs contre les maladies infectieuses sont dressés par l'Arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants, dont une version modifiée de façon à prendre en compte les risques spécifiques aux xénogreffes devrait entrer en vigueur le 1er juin 2001. Cette nouvelle version soumet les xénogreffes sur l'homme à une autorisation préalable du service fédéral compétent. Celle-ci peut être accordée aussi bien pour des expérimentations cliniques (recherche) que des traitements standard (thérapie), mais pas aux mêmes conditions. Dans le premier cas, il faut que le risque d'infection pour la population puisse être exclu avec une forte probabilité et que le patient puisse en escompter un bénéfice thérapeutique ; dans le second, il faut que le risque d'infection pour la population puisse être exclu en l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques et que le bénéfice thérapeutique ait été démontré par des expérimentations cliniques. De plus, l'arrêté fédéral impose l'obligation de s'assurer que le xénogreffon et son « donneur » animal ont été contrôlés quant à la présence ou à des indices de présence d'agents pathogènes. La fixation des conditions et de la procédure d'autorisation ainsi que des devoirs des titulaires d'une autorisation incombe au Conseil fédéral. Parmi les obligations figurent aussi les exigences concernant les animaux-ressources et la surveillance de l'état de santé des xénogreffés et des personnes en contact avec eux.

La réglementation des xénogreffes devant figurer dans la loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (dite loi sur la transplantation) actuellement en préparation, l'entrée en vigueur de celle-ci entraînera l'abrogation des articles les concernant dans l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang.

Une politique d'ouverture et de transparence en matière de xénogreffes exigerait aussi l'accès aux résultats des études et au matériel de test. Qui plus est, tant la recherche que l'ensemble des domaines de la santé devraient assurer le suivi à long terme des receveurs afin que toute conséquence négative puisse être décelée dès les premiers indices.

Enfin, un très grand effort de recherche est encore nécessaire. Il est notamment urgent de mener des études de grande ampleur sur le potentiel infectieux des xénogreffes. Il faudrait, par ailleurs, avoir une meilleure connaissance des particularités de la transplantation cellulaire xénogénique et de ses avantages spécifiques. Ceux-ci n'existent, en effet, pour la plupart qu'en théorie et il s'agit d'apporter la preuve qu'ils se vérifient dans la pratique.



## The birth of a new type of treatment

Cells extracted from other species for use in treating diseases in humans

### Short version of the TA-study «Cellular Xenotransplantation»



www.michaeljfox.org

Diseases are not discriminatory – even the famous, the rich and the powerful can be afflicted. Former US President Ronald Reagan was affected by Alzheimer's while still in office and, along with Mohammed Ali, filmstar Michael J. Fox, for example, who is not yet forty, has Parkinson's disease. The foundation he has set up is aimed at raising funds for research into new types of treatment.

#### Cellular xenotransplantation – a solution for avoiding early “knock-out” through illness

**By transplanting animal cells into humans researchers are hoping to achieve a breakthrough in the treatment of certain illnesses, some of which are still considered incurable. It is a fact that initial experiences and results are promising. At the same time, many technical and medical problems are still far from being solved, and it must also be assumed that unknown hurdles still lie ahead. The study carried out by the Technology Assessment Centre which is summarised here is a first approach.**

His punch was legendary and despite his weight of almost 100 kg he danced around the ring like a ballet star. "I'm the greatest! I'm Mohammed Ali. I float like a butterfly but I sting like a bee!" The one-time world champion could hardly have foreseen that in 1996, at the age of 54, it would be with a trembling hand and a half-paralysed face that he would light the Olympic flame in Atlanta: Cassius Clay alias Mohammed Ali, Olympic gold-medallist in light-heavyweight boxing and several times world champion heavyweight boxer very visibly suffering from Parkinson's disease.

This disease is caused by the degeneration of neuronal cells in a certain part of the brain which secrete the neurotransmitter dopamine. The result is that the victim's movements become slower and he or she starts to shuffle and stoop. People suffering from Parkinson's disease speak quietly and in a monotonous tone, their facial expression tends to be fixed and their hands tremble – the disease used to be referred to as a shaking palsy. The symptoms can be relieved if the patient takes a synthetic substance to replace the missing dopamine. Side-effects can be serious, however, and may include delusions or sudden and violent motor disturbances which can be described as "on/off effects". The root cause of this incurable disease is not known, although it is thought to lie possibly in a combination of genetic and environmental factors.

Many people think of the brain as the seat of one's personality. In the opinion of medical specialists neurodegenerative diseases such as Parkinson's, but also Alzheimer's, Huntington's chorea or even rarer diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, which causes progressive paralysis, are among the most terrible illnesses which life – or rather death – may hold in store. There are other less visibly obvious but relatively common diseases, however, which are also caused by the degeneration of certain groups of cells: in diabetes mellitus, for example, the most common metabolic disease in the world,

it is the islet cells in the pancreas which stop producing insulin. If medication is not taken to counteract this defect the sugar-level in the blood remains abnormally high, which causes constant thirst, the production of excessive amounts of urine and lack of energy in the patient. In the medium term, the victim's kidneys and sight suffer. In Switzerland diabetes is the main cause of blindness in adults.

If cells that have been damaged or destroyed could be replaced it would be possible to provide a more sustainable treatment for a whole series of diseases than can be offered at present with traditional medication. Cell therapy is in fact nothing new in medicine. The greatest experience so far has been gained in the field of cell transplants in skin and cartilage. Bone marrow transplants for treating certain types of leukaemia have also been carried out for many years. In medicine new procedures are now being developed and tested which are aimed at replacing cells which no longer fulfil their function and applying the proven principle of cell transplantation in other diseases. Suitable human cell material is only available in limited quantities, however. Tests are therefore being carried out using cells from aborted and miscarried foetuses, although the use of such material as a "stock of spare parts" is highly controversial from an ethical point of view. Resorting to material from animals, which humans consume as part of their daily diet without a second thought, is considered by many people not to pose any ethical problems. It is this approach that the present report by the Technology Assessment Centre examines: the transplanting of – in some cases genetically modified – animal cells into humans. While specialists are still being thwarted by the obstacles standing in the way of transplanting or-

gans from animals to humans, they are convinced that the problems arising in transferring cells from different species can be overcome. At the same time, it is hoped that cellular xenotransplantation will prove to be a productive learning stage where valuable knowledge can be gained for transplanting animal organs into humans among other things.

So-called allogenic transplants involve replacing organs or cells of one species with others from the same species, e.g. transplants from one human to another. "Autologous" grafts involve transplant material which is supplied by the recipient him or herself and applied in a different part of the body, e.g. skin grafts to treat serious burns. Xenotransplantation is the replacement of cells or organs with material from a different species, for example transplanting material from monkeys into humans or from pigs into monkeys.

## The technical background to cellular xenotransplantation

**The implantation of cells from a different species is a medical field in its own right for which a series of specific approaches needs to be developed. Work is being done at the moment on devising ways of obtaining cells and encapsulating them for transplantation.**

In contrast to the complex system in organs single groups of cells are relatively simple. Often they are not directly connected to the blood circulation and in certain cases it is not even necessary to implant them at the site of the cells which are to be replaced for them to fulfil their therapeutic function. The more complex the tasks that transplanted cells have to fulfil in the recipient's body, however, the more difficult it is to develop a suitable type of cell therapy.

## Different degrees of complexity in cell transplants

A cell transplantation is comparatively straightforward when the xenotransplant that replaces damaged cells is required to produce and excrete soluble therapeutic substances. Since these substances can circulate in the recipient's body it is not essential to implant the cells exactly where the therapeutic substances should in fact fulfil their task. Neither is it necessary for the cell transplant to have all the characteristics of the tissue it is replacing; it is sufficient if the cells at the site of the implant survive and can produce the substance necessary for treating the illness in question. This approach can be used for example in treating haemophilia where a globulin is missing that is essential for coagulation.

**"The human body is not a machine that we can repair using living spare parts from other species."**

Doctors for Animal Protection  
in Medicine

The process is somewhat more complicated when the transplant has to correspond to a certain type of cell in order to fulfil its physiological functions and if in addition it needs to be localised at a certain site in the recipient's body. This is the case for example when eye cells are transplanted to cure certain types of sight impairments.

The most delicate operation is transplanting cells which are required to repair or replace damaged tissue at a specific site as well as functioning adequately over time and reproducing themselves. This is the case in skin grafts carried out on burn victims.

#### Different ways of obtaining transplant material

Ideally cell transplant material should be available in unlimited quantities and at any time. It should also show characteristics which are as close to those of the tissue it is to replace. The chances that transplant material conforms to these functional conditions and can be permanently integrated into the host tissue are the greatest for cells which show a certain degree of plasticity, for example owing to their ability to divide.

In most cases doctors will use fully differentiated or so-called adult cells for transplant purposes. In rare cases it is possible to obtain the cells from the patient or from living human donors through a biopsy. Animals too can be used as a source for these so-called primary isolates.

Since the plasticity of fully differentiated cells is limited, however, surgeons use embryos and foetuses, whose cells also give rise to a weaker level of rejection than adult tissue. Human foetal



Pigs are generally considered suitable potential donor candidates for cells. Cells from the pancreas of two to three adult pigs would be necessary to treat one diabetic patient.

tal cells are obtained from aborted or miscarried foetuses. In animals, the pregnant mother is sacrificed and the foetus is removed in order to obtain the desired transplant material.

Regardless of whether they are obtained from fully differentiated adult cells or plastic foetal cells, an important disadvantage in the case of these primary isolates is that they normally have to be directly transplanted. The criterion concerning unlimited availability both in time and quantity is therefore not met in many cases. A further disadvantage is that the "consumption" of embryos, foetuses or animals can be very high for one single patient: in order to successfully treat diabetes, for example, between half a million and one million purified and isolated cells must be implanted. At the present developmental stage of cell isolation

technology, up to ten human pancreases must be used in order to obtain this number of cells. If porcine islet cells were used today, experts estimate that two or three adult pigs would be needed to treat one patient suffering from diabetes.

In comparison with primary isolates, so-called cell lines of human or animal origin would meet the requirements for ideal transplant material much better. Cell lines could be cultured and reproduced in the laboratory in unlimited quantities and therefore cell transplant material in the desired volume too, and would be available as and when needed. In comparison with primary isolates, cell lines could be "standardised", which would guarantee a high and constant quality in the transplant material. Cell lines could also be increasingly improved according

to certain criteria, e.g. through genetic modification not of the animal but of the cell line itself. Once a cell line is established no more animals would have to be sacrificed to obtain transplant material, as is the case with primary isolates. Two strategies are used to obtain cell lines:

- On the one hand, cell lines can be derived from tumor cells. These are characterised by their ability to divide and their "immortality", which makes them ideal sources for therapeutic cell lines. This method brings with it, however, the risk of the recipient developing a tumor.
- On the other hand, differentiated cells can be transformed into cell lines by adding genes from DNA tumor viruses or human papilloma viruses, for example. Using this method, important characteristics of the original differentiated cells are often lost, however.

Although the fact that cell lines can be derived from one single type of cell is an important prerequisite for optimum standardisation, it can also mean that transplant material obtained from a cell line cannot totally replace the defective functions in the recipient. As a rule different cell types complement each other's functions. In addition, it is known that cell lines in long-term cultures are subject to major genetic changes, which means that at the present time it is not possible to guarantee a constant quality.

### From a microcapsule to a synthetic organ

By enclosing cell transplants from other species in capsules it is possible to alleviate some of the problems: the transplant material is protected from rejection through the recipient's immune system so that it is possible to a certain extent to avoid having to prescribe medication to reduce the immune response. In addition, the semi-porous case of the capsule offers a certain degree of protection against the transmission of animal pathogens to the patient.

Researchers are still a long way from overcoming all the problems involved in producing suitable capsules, however. As a rule implanting microcapsules, which contain a single cell, involves only minor surgical intervention. Once they have been introduced into the patient's body they can virtually never be retrieved. An additional problem, however, is that certain material which is well tolerated by the human body is not always stable enough to be used for this purpose. And finally, it is not easy to produce microcapsules which are sufficiently similar in size and in their degree of porosity. It must also be ensured that the cells are completely encapsulated and do not protrude from the case at all, otherwise they may offer a surface for the immune system to attack.

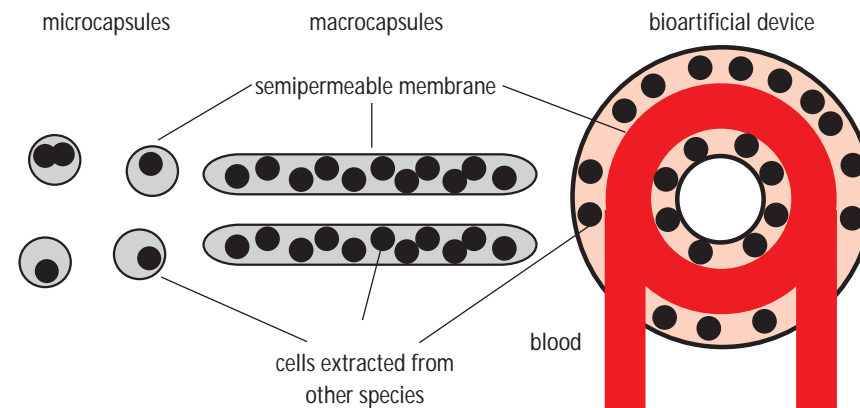
In comparison, macrocapsules are flat discs or tubes which can be a few centimetres in length and can contain up to several million cells. These capsules are normally introduced into a blood vessel, i.e. directly into the blood system. Major surgery is often needed to implant a macrocapsule into the abdomen or into a blood vessel. It is, however, possible to retrieve the capsules with a further operation. The problems encountered with implanting macrocapsules are often caused by the fact that the supply of

oxygen to the enclosed cells is inadequate, with the result that they eventually die. Further unsolved obstacles concern the frailness of the capsule cases. The material which could possibly be used for the cases is not always well tolerated in humans.

A larger and more complicated alternative to macrocapsules are the bioartificial devices, as have been tested for example in the treatment of diabetes. In such a system the recipient's blood passes through a simple tube with a diameter of up to 6 mm made out of a fine synthetic membrane. The tube is surrounded by an

acrylic reservoir containing the transplant cells embedded in a nutrient gel. The advantage of these "artificial organs" is that the cells receive a good supply of oxygen and the device can be removed at any time. The disadvantages of this system are that firstly it involves major surgery and secondly the patient's circulatory system is subjected to a certain degree of stress. It is also possible that the recipient will have to take anti-coagulants in the longterm. Bioartificial devices based on a similar principle are also used in cases of acute liver failure; they are, however, not implanted but function outside the body.

Overall it can be seen that a whole range of materials has been developed by scientists which are highly suitable for use in connection with transplantations. These materials have undergone very little clinical testing so far, however. This is due in part to a lack of the necessary equipment and in part to inadequate communication of knowledge between material researchers and doctors.



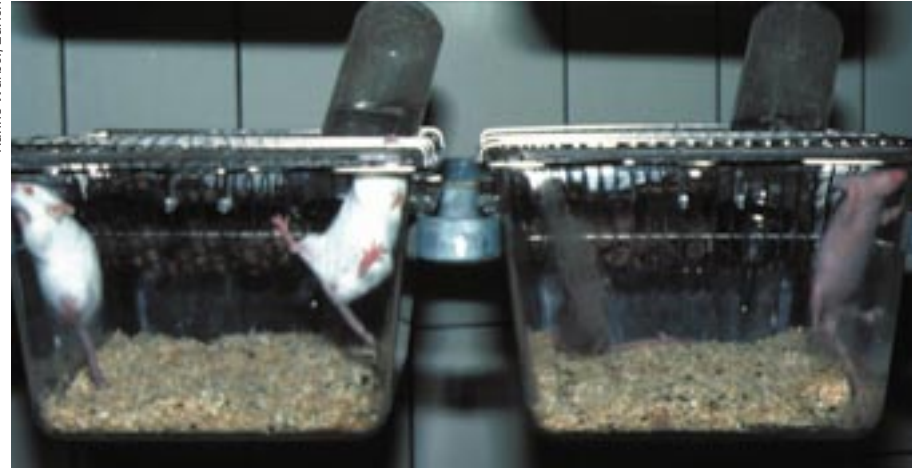
Cells from other species can be individually encapsulated in micro-capsules. Macro-capsules can contain several million cells. Finally, bio-artificial systems require more major surgery. Often, however, they are not implanted but achieve their effect outside the body.

## Organ and cell transplants: similar problems, different solutions

Cellular xenotransplantation is much more advanced from the point of view of research and clinical testing than organ xenotransplantation. It would be wrong to expect a broad-spectrum therapeutic breakthrough in the near future, however: the problems surrounding the transplantation of cells from other species have only been identified and mastered in relation to a small number of applications.

Cell transplants basically give rise to the same problems as those encountered with organ transplants: rejection of the implanted material by the patient, the threat of infection through new pathogens and an increased risk of infection in the recipient whose immune system has to be suppressed.

Hanno Würbel, Zürich



Rodents are also used in research into cellular xenotransplantation. Experiments using mice have demonstrated that encapsulating implanted cells increases their life span since they are protected from attack by the host's immune system.

### Rejection – and possible counter-measures

In transplants of foreign organs and indeed tissue a particularly severe problem arises in the recipient's immune response: the patient's body fights against the presence of the foreign implant and a rejection reaction is seen. The greater the physiological similarity between donor and recipient, the milder will be the patient's immune response. Or, in other words, if the donor and the recipient are genetically very different the immune response will be stronger. While there are hardly any problems in the case of so-called autologous transplants, when an organ is transplanted from one person to another it is essential for the recipient to be given medication (so-called immunosuppressants) to reduce his or her immune reaction to a minimum. The transplantation of organs from animals to humans causes such violent immu-

ne responses that experts do not consider this as a valid therapeutical option for the foreseeable future.

Transplanted organs are connected directly with the recipient's blood system. Since the blood vessels in the transplanted organ are in direct contact with the patient's blood they constitute the point of attack for a particularly severe form of immune response: so-called hyperacute rejection. Isolated cells are less affected, however. Rejection of implanted cells is normally less marked.

In addition results of animal experiments indicate that all cell groups can fulfil their purpose even if they are protected from the rest of the organism. For this reason they are encapsulated in a semi-porous membrane which does not prevent the therapeutic substance from entering the recipient's body but still adequately protects the transplanted material against attack by the patient's immune system. In animal experiments, for example, islet cells have been implanted in two groups of mice suffering from diabetes. One group received encapsulated islet cells while the other received unprotected cells. The animals in the second group maintained a normal blood sugar level for between three and twelve days, while the mice that received the encapsulated cells maintained normal levels for over 170 days. This indicates that encapsulating the transplant material can in fact protect it from the recipient's immune system and thus ensure that the implanted cells survive for longer. Furthermore, this immune isolation offers the patient a certain degree of protection from pathogens which might be introduced with the transplant material. Since whole "cell packages" are often contained in a (macro)capsule it is also easier to retrieve the implant if necessary.

In comparison with organ transplants, rejection by the patient's body is less critical in the case of cell transplants because they are often implanted at "immunologically privileged" sites where rejection is known to be less severe than at other sites in the body. In humans, the brain, the testicles, the thymus gland (which is responsible for controlling growth and the development of the immune system) and the anterior chamber of the eye are considered to be immunologically privileged sites. In cases where the implanted cells succeed in fulfilling their function throughout the body and it is not absolutely necessary to implant them at the original site of the cells they are meant to replace, they can be introduced at a site of low immune response.

#### Point of access for animal pathogens

Transplanting organs or cells from animals into humans constitutes a breach of the species barrier. Experts fear that pathogens which so far have only affected animals could thus cross to humans. Even retroviruses – viruses which through evolution have become a permanent part of the genetic make-up of animals and have no pathogenic effect on their host – constitute a risk as they may mutate into infectious pathogens when they merge with retroviruses that are embedded in human genes. It is quite common for viruses to cross from one species to another. Out of the 160 most recently identified "new" diseases 114 are zoonoses, i.e. diseases that have crossed from animals to humans. Since their immune system normally has to be suppressed in order for the foreign material to be accepted, transplant recipients are an especially easy target for pathogens.

**"I can only support the demand for priority to be given to less problematic research approaches, as well as open and transparent implementation of this technology."**

Prof. Jürg Schüpbach,  
National Retrovirus Centre,  
University of Zurich,  
Switzerland

In summer 1999 Novartis published the long-awaited results of a study involving 160 patients who had received live porcine cells. In one group of patients their blood had been detoxified by passing it through a bioreactor with porcine cells, while another received porcine islet cell implants; fifteen patients had burns which were treated with porcine skin grafts. In a large number of patients it was possible to demonstrate the presence of porcine cells in their bodies years after the treatment. There were no indications of infection with retroviruses from the porcine cell material, however. These results are not sufficient to allay all doubts: experts insist that the number of patients included in the study is too small for any definitive conclusions to be drawn. And in addition, since many viruses are tissue-specific it is not sufficient to examine only the blood, as was done in this study, for infection to be ruled out.

When cells from other species are transplanted various strategies may be used to reduce the risk of infection. The encapsulation of xenogenous transplant material in a semi-porous membrane has already been mentioned above. This method means that the use of immunosuppressants can be more or less avoided and the patient's own immune system can be left intact. If the pores of the semi-porous membrane are fine enough they can withhold infectious material and further reduce the risk of infection.

In certain cases it is possible to obtain transplant material through cell lines cultured in a laboratory. In comparison with transplant material taken directly from the body of an animal these cell lines can be more precisely characterised and standardised and subjected to a broader range of analyses. This means that it is easier to test them for possible risks of infection. Cell lines could be optimised to ensure that they contain no pathogens.

The uncontrolled reproduction of cells transplanted from other species can be kept in check by the genetic introduction of a sort of "suicide gene". For this purpose genes from a Herpes virus are often used in which it is known that certain substances prevent reproduction and cause the virus to perish. If the genetically modified cells that are transplanted begin to reproduce in an uncontrolled manner they could be destroyed through the specific use of medicines without affecting the patient's own human cells.

Despite the promising approaches which are now being formulated in connection with the technical problems of cellular xenotransplantation, it cannot be denied that there are still obstacles to many applications of this avant-

garde type of therapy for which no solutions appear to be imminent. Encapsulating the transplant material, for example, is a method which cannot be used in cases where the transplanted cells are supposed to take over the function of those they replace at a specific site and on a permanent basis, and where they must be fully integrated into the recipient's body and eventually be able to reproduce themselves, for example in the case of bone-marrow transplants or skin grafts. The implanted material can only be retrieved if the cells have been encapsulated and the capsules have withstood mechanical wear inside the host's body.

### Cellular xenotransplantation: initial trials in humans

**To date some hundreds of patients throughout the world have been given cellular xenotransplants as part of clinical trials. The main diseases treated were degeneration of the nervous system, diabetes and acute liver failure. It is of note that in some cases the transplantation of cells from animals into humans was done before tests had been carried out in monkeys.**

From Aids to amyotrophic lateral sclerosis, from chronic pain to diabetes and from epilepsy to Parkinson's disease, stroke and tumours – there is a whole list of diseases where therapy involving cellular xenotransplants has already been tried. The focus of treatment, however, is neurodegenerative disease, diabetes and liver failure.

#### Parkinson's disease and other pathologies of the nervous system

The first attempts to alleviate the symptoms of Parkinson's disease by implanting animal cells were made in the second half of the 1990s. So far around 60 people suffering from Parkinson's disease have been treated with neuronal cells from porcine foetuses. Since the brain is one of the immunologically privileged sites where there is little probability of massive rejection and the porcine cells were specially treated before being implanted it was not necessary to give the patient immunosuppressants or to encapsulate the cells. An autopsy performed on a patient who died in the initial phase of the trials showed that the foetal por-

cine cells had adhered to the patient's brain. Results of studies currently being carried out on the actual effectiveness of this approach should be available in the middle of 2001.

In the case of Parkinson's disease the most comprehensive pool of experience so far has been acquired with the transplantation of cells from other species. The framework for this form of therapy is good insofar as the sole aim is to produce one specific substance, namely dopamine, which means that what is required of the cell transplant is relatively simple.

Preliminary steps have also been taken with regard to treating Huntington's chorea – a disease where the balance between the various neurotransmitters in the brain is disturbed in such a way that dopamine dominates. In a certain sense, the symptoms of Huntington's chorea are the mirror-image of those of Parkinson's disease. The former also include motor disturbance, progressive psychological impediment,



The former heavy-weight boxing champion Mohammed Ali is one of the well known victims of Parkinson's disease.

dementia and finally death. Up to 24 million cells taken from the brains of porcine foetuses were implanted into one half of the brain in twelve patients suffering from Huntington's chorea. In three patients the symptoms did not worsen, in seven the disease progressed and the two remaining patients died during the trials.

Hopes have also been placed in cellular xenotransplantation for treating Alzheimer's disease and multiple sclerosis. The initial trials in this field have only just started. Individual results of tests involving rodents indicate, however, that this new form of therapy could serve to alleviate the symptoms of these severe diseases.

In Switzerland a research group at the Lausanne University Hospital headed by Prof. Aebischer is looking into amyotrophic lateral sclerosis, a rare disease of the spinal cord which causes progressive loss of skeletal muscle. In order to treat this condition the research team developed two cell lines from rodents which produce a substance that promotes neural growth. On the basis of the few trials that have been carried out so far on humans it is not possible to draw any conclusions as to whether this approach improves the patient's condition. Nevertheless, it was shown that, in comparison with the standard pharmaceutical treatment, the amount of growth factor needed could be considerably reduced if it is released by the encapsulated cell transplant directly at the site of impact in the spinal cord.

Finally, sensational results were obtained in paralysed rats which recovered a certain degree of mobility following xenotransplantation. Nine days after their spinal cord had been severed cells taken from mouse embryos were implanted at the damaged site. Between two and five weeks later newly grown neuronal cells had spread as far as 8 mm from the implant site and had taken over a bridging function at the point where the spinal cord had been severed. The result was that the paralysed animals were once again mobile. In a control group which had received neuronal cells from adult mice there were no signs of repair at the damaged site.

**“Cellular xenotransplantation offers enormous potential for treating various diseases, for example common diabetes, where medicine could provide a completely new form of therapy not involving the regular administration of insulin.”**

Prof. Karin Ulrichs, Institute for Experimental Transplantation Immunology, Würzburg, Germany

## Diabetes

Diabetes mellitus is caused by the inadequate effect of insulin, a hormone which controls blood sugar levels. In young diabetics this condition is caused by a lack of insulin, resulting from, for example, an auto-immune reaction which destroys islet cells in the pancreas that would normally produce insulin (diabetes type I). Diabetes type II often develops in overweight people of more advanced years and can be explained by the fact that the insulin produced does not have an adequate impact on its target organ.

Thanks to current surgical techniques it is now possible to transplant a whole pancreas or groups of islet cells. As a rule such major surgery is only carried out when the disease is already at an advanced stage. In comparison with a pancreas transplant, implanting isolated islet cells is less complicated and less stressful. The problem with cell transplantation, however is that up to ten human pancreases are needed to obtain the necessary quantity of bet-

ween half and one million purified and isolated islet cells. That is the "cost" of being able to give up daily insulin injections.

In an investigation carried out recently at the University of Alberta in Edmonton, Canada, researchers succeeded for the first time in proving conclusively that the transplantation of human islet cells can indeed result in normal blood sugar levels being maintained in the long term. The allogeneous cells – around 4,000 per kg body weight – were injected into seven patients via the portal vein of the liver. The patients had already stopped their daily insulin injections about a year before the results of the study were published. The decisive factor in the success of this treatment was a new type of immunosuppression programme. Despite the promising therapeutic prospects opened up by these results, this option can hardly be considered for broad usage at present owing to the volume of human cell material needed. The use of animal cells could offer an alternative solution in this respect.



Attempts to treat diabetes by implanting animal cells are only in the initial stages. Researchers are still a long way from ensuring that diabetics can totally do away with externally administered insulin following the transplantation of cells from another species. Results of an experiment carried out in Toronto in 1996 indicate that this aim is not over-ambitious, however. Encapsulated porcine islet cells were transplanted into nine monkeys suffering from diabetes. In seven of the monkeys subsequently showed normal blood sugar levels for a period ranging from 120 days to 2 years. This promising research was not continued, however, and no other research groups have been able to achieve a similar rate of success. Attempts made to use xenotransplantation in humans have produced poor results: out of a total of 36 diabetics involved in various studies worldwide who have received implants of porcine islet cells only one showed a normal blood sugar level, and that over a period of only one month.

As an alternative to primary isolates, intensive work is being carried out at present to produce and develop allogeneous and xenogeneous cell-lines for treating diabetes. In summer 2000 a research team at the University of San Diego in California announced a breakthrough in that they had succeeded in culturing an insulin-producing human cell line which remained fully functional after being transplanted into diabetic mice. If this achievement can be used in humans the number of "donor" animals could be drastically reduced.

### Acute liver failure

In Europe around one thousand people develop acute liver failure each year – an illness that can appear suddenly, as a result of poisoning for example, or develop slowly following chronic jaundice, for example. In the vast majority of cases acute liver failure can only be alleviated through a liver transplant. Like all other organs, however, livers for transplant are rare, with the result that artificial liver support systems have been developed to raise the patient's chances of survival. When the body's natural filter system receives support from the outside it has even been known to recover in rare cases. The patient can at least be kept alive until a suitable transplant organ is available or until his or her condition has stabilised enough to bear the stress of a liver transplant operation.

At present four types of artificial liver support systems are being tested which fulfil the organ's filtering function thanks to animal cells – namely from pigs' livers. These systems all function outside the body. In the reactors at present favoured by experts, the cells stored in a chamber are separated from the patient's blood plasma by a thin membrane. All four systems have been well tolerated in clinical trials. In most cases patients were connected to a liver support system for between seven hours and two days. This covered the necessary waiting time for a transplant organ; in a few cases the patients recovered so well after being on the bioreactor that they no longer needed a transplant. At least one of the types of biore-

actors is being switched from porcine liver cells to human hepatocytes, since the possibilities of using a human liver, which as a whole organ is not suitable for transplantation, have not yet been exhausted.



Optimally, bio-artificial systems that support liver function can help the damaged organ to regenerate itself, thus making a transplant unnecessary.

## Of mice and men – the ethical aspect

**In view of the fact that cellular xenotransplantation breaches the barrier between different species it not only raises technico-medical questions but challenges our traditional convictions and values. Are we surrendering part of our human character if we accept an implant of animal origin, especially in the brain? Or, from another point of view, doesn't the capacity for suffering that we share with other mammals forbid us to exploit them for our own ends?**

Two sets of problems constitute the core of the philosophical debate on cellular xenotransplantation. On the one hand, there is the question of whether the individual character of a person is threatened if he or she receives implanted cells from another species – whether, after transplantation of animal cells, that person might, to put it bluntly, suddenly demonstrate animal behaviour or preferences. On the other hand, cellular xenotransplantation raises a series of basic questions which are also of importance in relation to organ xenotransplantation: to what extent is it possible, for example, to guarantee an animal a degree of dignity and suitable living conditions that as a transplant donor is bred and kept according to specific medico-hygienic requirements? And how can we balance the chances of a cure for individual patients against the risk to which society as a whole would be exposed if xenotransplantation does in fact become a vehicle for new types of diseases? Since in the end the use of tissue of animal origin is being considered as an

alternative to using human embryonic cells, a comparison of these two factors must also be included in the debate.



At present aborted foetuses are often used to obtain cells for transplantation. Ethical problems still arise, however, even when animal cells are used.

## How "ethical" is it to use human embryonic cells?

In contrast to adult organ and tissue donors, a fetus is not in a position to take an informed and independent decision about donating its cells. The mother must decide in its place. She must declare that she is willing to allow the foetus that she wants to abort to be used as basic material for obtaining cell transplants. From an ethical point of view, it is essential in this situation that the decision concerning the abortion is taken independently of the subsequent principle of using foetal material. It would be questionable if the prospect of using foetal tissue for therapeutic purposes influenced the woman's general attitude to having an abortion and reduced her reservations about such a major intervention. Ethically it would be totally unacceptable for a woman to become pregnant with the aim of providing foetal cells to treat a third party, for example a sick relation.

A decisive factor in the legal and moral justification for the removal of essential organs is that donors must be dead when the organs are removed and not be killed for the purpose of obtaining them. A determining criterion for pronouncing an organ donor dead is proof of a total lack of brain activity – the so called concept of brain death. The complicated equipment developed for measuring brain waves in children and adults cannot be used in the cases of foetuses, however. In any case, brain tissue is in fact often removed from living foetuses since the tissue must be living when transplanted if the procedure is to be successful. The criterion of proving that the patient is brain-dead that is normally applied in relation to transplantation is somewhat tempered in this case – provocative critics talk here of "vivisection and living organ donation".

Polemics and provocation alone do not have much effect one way or the other, but they can help to highlight controversial questions and find solutions. If it were possible to obtain transplant material from animal cells it would not be necessary to use human foetal cells. The ethical problems involved here, however, are equally important.

## How human is an animal – how animal is a human being? Questions surrounding individual character

The question as to whether animal cells implanted into the brain of a human may affect the patient's personality is a central issue in the debate surrounding cellular xenotransplantation. Philosophical traditions such as the philosophy of the spirit provide different and controversial answers. Those who share Hobbes' opinion, for example, that thinking is to a certain extent the result of motion in the brain and can be explained physico-materially, will have greater reservations about transplanting animal cells into human brains than philosophers who claim that the body and the spirit are (relatively) independent.

A conclusion can hardly be reached as to the extent to which a person's identity is linked to his or her brain on the basis of philosophical thought experiments alone. Research adds interesting angles to the debate. It has been shown in animal experiments that certain behavioural patterns can indeed be transferred between different species through brain tissue transplants. In this connection, tests were done on crowing in hens in which brain tissue from quails was implanted into chick foetuses. When the chicks hatched they indeed showed behavioural deviation from the normal hen crowing pattern and their behaviour repertoire included some species-specific head movements and voice patterns typical of quails.

It would be rash to conclude from these results that animal cell transplants might affect a person's character as well as contradicting the facts that can really be proved. In humans no major personality changes have been observed in patients who have undergone neurotransplantations. Experts explain this in various ways. Firstly, the animal neuronal cells that have been used in transplants so far are of a type which do not carry character traits. Secondly, the quantity of tissue transplanted was too small for any character change to be expected.

Furthermore, as a rule brain cell transplantations are only carried out to treat diseases which in any case normally cause serious character changes and where therapy through medication also often induces psychological disturbance. It might even be possible to alleviate the character changes that a disease brings on by implanting neuronal cells from other species. It must be said that studies carried out so far have focused in particular on the motor disturbances in patients suffering from Parkinson's

disease; in contrast, almost no systematic neuropsychological analyses of character changes have been done, with the result that in fact very little is known about the – possibly very subtle – character changes in transplant patients suffering from Parkinson's disease.

### **To what extent are laboratory animals kept under acceptable conditions?**

Animals have always been used in research – for example in the form of genetically modified mice with cancer which serve as diseased models, or experimental organisms that are used to test the tolerance of pharmaceutical products. Nevertheless, using animals as sources of transplant material is a new area where humans are given permanent transplants of animal organs or cells in order to ensure their survival. According to radical specialists in animal ethics absolutely no type of xenotransplantation is acceptable.

For xenotransplantation of organs and in some cases cells genetically modified animals are normally used whose physiology has been "re-designed" in such a way as to ensure the best possible match for the requirements of the human organism. Critics point out that such genetic modification may damage the health and well-being of the animals in question. In addition, the production of transgenic animals is linked with a horrendous use of forerunners through which the mutation is developed.

Finally, keeping future donor animals under laboratory conditions of extreme hygiene can hardly be considered acceptable. Pigs, for example, which, owing to their physiological similarity with humans, are the most likely candidates for providing organs and tissue for transplants, are sensitive, intelligent animals that like to live in herds. Forcing them to grow up in isolation, cut off from their environment, is diametrically opposite to their need for variety and social contact with others of their own species.

### **Opportunities for some – risks for all?**

Not least our recent experience with BSE and new variant Creutzfeld-Jakob disease, which is thought to be linked with BSE, has increased awareness among the general public that animal diseases can jump the species barrier. In transplanting tissue from another species, where the species barrier is deliberately breached and in addition the recipient's immune system is often suppressed, this risk is bound to be even greater.

The present results of research studies do not provide a conclusive answer concerning the probability of pathogens jumping the species barrier through xenotransplantation. Various

measures and techniques, namely encapsulation and work with controlled cell-lines, allow us to hope that the risk of infection is lower when the material transplanted constitutes cells rather than organs from other species. But, at the end of the day, there is no proof that encapsulating cell transplants is in fact sufficient to ensure that the recipient is protected from animal pathogens. And as long as this proof is not forthcoming it is essential that the so-called "maximin principle" be applied: that the option chosen must be the one where maximum possible damage is comparatively less than the consequences of the other options. In relation to cellular xenotransplantation, this means that the quality of life and eventual death of patients who hope to be treated with cellular transplants must be weighed up against the number of human lives that could be affected by illness due to new pathogens jumping the species barrier through xenotransplantation.



© Peter Doeberl, Aanwangen – visipix.com

If cellular xenotransplantation becomes a vehicle for new types of diseases not only patients but also their families, friends and colleagues would be affected – not to mention medical staff.

## A promising option – with no guarantee of success

**The transplantation of organs and cells into humans from other species raises a series of technical and medical questions. Today, with the present state of knowledge in this field, xenotransplantation is consequently mainly considered as a temporary solution that should be replaced by other ways of regenerating cells, tissue and organs in the long term. In view of its controversial nature and the uncertainties surrounding xenotransplantation this new technology should be treated with caution and openness.**

Thanks to many of its qualities cellular xenotransplantation is predestined to be a promising therapeutic option for treating certain diseases: since animal cells can be encapsulated in a semi-porous membrane, for example, they are not in direct contact with the recipient's organism, which reduces the probability of rejection as well as the risk of transmission of animal diseases. Another promising option is working with cell lines instead of primary isolates.

It must be said, however, that there are only few applications where the characteristics of cellular xenotransplantation can be successfully exploited, for example in bioreactors that take over and support an organ from outside the body (e.g. liver support systems). In a whole range of other applications, however, the particular advantages of cellular xenotransplantation cannot be used: if it is not possible to encapsulate the cells or to work with cell lines

technical problems arise that are hardly less serious than those involved in transplanting organs from other species. With our present knowledge in this field, cellular xenotransplantation would appear to be a definite option in cases where the specific advantages of this new type of therapy can be used to the full.

In view of the risks involved for the human race not only in transplanting organs but also cells from different species, society as a whole

should be given the opportunity to decide to what extent this type of therapy should be developed and applied. Public debate on the issue of cellular xenotransplantation should be deliberately encouraged. In any case, restraint and caution must be recommended for the moment: official permits for carrying out xenotransplantation involving humans and a clearly worded assessment procedure for issuing permits are essential.

### Legal guidelines

Substantial legal guidelines for xenotransplantation with regard to protection from infection are provided by the federal order on the control of blood, blood products and transplant material. A modified version of this order which takes into account the particular risk of infection through xenotransplantation is due to come into force on 1st June 2001. This new version stipulates that xenotransplantations in humans are only permitted with the prior approval of the competent federal authorities. Xenotransplantations may be permitted either as part of a clinical trial (research) or as standard therapy, the requirements differing from one type of case to the other. A permit may be issued for a clinical trial involving xenotransplantation when the risk of infection for the population as a whole can be set at virtually zero and the patient is expected to benefit from the operation. A permit can only be issued for xenotransplantation as a standard therapy if there is no risk of infection for the population as a whole and the therapeutic advantages of the procedure are proven. Furthermore, under the terms of the federal order, the xenotransplant material or the donor animal must be tested for pathogens or indications of pathogens. In addition, the Federal Council is authorised to draw up requirements and procedures for issuing permits as well as a list of obligations regarding the recipient of a permit, e.g. requirements concerning donor animals and the medical follow-up of the transplant recipient and all people in contact with him or her. It is planned to include regulations on xenotransplantation in Switzerland in the federal law on transplantation of organs, tissues and cells (transplant law) which is being drawn up at present and to replace the corresponding stipulations in the order on blood when the new transplant law comes into force.

Openness and transparency with regard to xenotransplantation would also include making the results of studies and test material generally available. And researchers and the whole of the health sector should accept that transplant patients would need to be followed up for a long period in order for signs of any problems to be recognised early on.

Finally a good deal more research needs to be done in this field. There is also a need for more detailed analyses of the possible risks of infection involved in cellular xenotransplantation. In addition, further clarification should be obtained regarding the characteristics and specific advantages of cellular transplantation, since most of the advantages voiced so far are only theoretical; at present we have no proof that they also exist in practice.