



# VERDER LEVEN MET EEN VARKENSHART



## Om het tekort aan orgaandonoren op te lossen passen onderzoekers in onder andere Duitsland en Amerika het DNA van dieren zo aan dat hun organen geschikt worden voor mensen. Hoe ver zijn we nu met xenotransplantatie?

**I**n januari van dit jaar transplanteerden Amerikaanse chirurgen een genetisch aangepast varkenshart naar een man van 57 jaar. De man had een levensbedreigende hartaandoening en kwam niet in aanmerking voor een menselijk donorhart omdat hij te ziek was. Het was de eerste keer dat een levende patiënt een genetisch gemanipuleerd orgaan van een dier kreeg. De man leefde na de transplantatie nog twee maanden.

Eind 2021 stonden in België 1514 en in Nederland 1298 patiënten op een wachtlijst voor een donororgaan, zo blijkt uit cijfers van Eurotransplant, een samenwerkingsverband van acht Europese landen. Een nog veel groter aantal patiënten kan baat hebben bij een donororgaan, maar komt niet op de wachtlijst omdat de indicaties streng zijn vanwege het tekort aan geschikte organen. En zelfs met die strenge indicaties krijgt niet iedereen op de lijst uiteindelijk een donororgaan. Mensen overlijden terwijl ze wachten of hun conditie verslechtert dusdanig dat ze niet meer in aanmerking komen voor transplantatie. Om die redenen verdwenen vorig jaar 145 patiënten in België en 328 in Nederland voortijdig van de wachtlijst.

### **VARKENSHARTEN**

Het is al langer mogelijk om hartkleppen van varkens naar mensen te transplanteren, maar een werkend dierlijk orgaan is nog niet gelukt, onder meer vanwege de grote kans op afstoting. Genetisch aangepaste dieren zouden als een soort overbruggings-

oplossing kunnen dienen totdat nieuwe tissue engineering technieken, zoals organen uit een 3D-printer of organen die zijn gekweekt in de collageen-elastinematrix van een leeggehaald donororgaan, verder zijn ontwikkeld.

Harten zullen naar alle waarschijnlijkheid de eerste dierlijke organen zijn die hun weg naar de kliniek vinden. 'Het hart is een spier die moet knijpen, meer niet', zei transplantatiechirurg Cyril Moers van het UMC Groningen afgelopen januari tegen *NRC*. 'Een nier moet ook allerlei biologische functies uitvoeren, zoals hormonen aanmaken, en kan daarom op meer manieren falen.' Die harten zullen veelal afkomstig zijn van varkens. Dertig jaar geleden werden hier ook apen voor gebruikt (zie kader), maar dat leidde tot veel ophef. Varkens zijn geschikte donordieren; ze zijn ongeveer even groot als mensen en lijken zowel anatomisch als fysiologisch op ons. Een ander voordeel van varkens is dat ze een korte draagtijd van 115 dagen hebben en veel jongen in één keer krijgen. Als de techniek eenmaal goed staat, kunnen organen snel beschikbaar zijn.

Voordat het zover is, moet er nog een hoop gebeuren. Zo moet worden uitgezocht welke immunosuppressiva een patiënt zou moeten krijgen; hoe artsen voorkomen dat ze virussen met het varkensorgaan mee transplanteren; welk varkensras het meest geschikt is, en welke genetische aanpassingen absoluut noodzakelijk zijn. Wereldwijd werken ongeveer twintig onderzoeksgroepen de antwoorden op deze vragen. Hun moleculaire aanpak verschilt. Het var-



## Varkens lijken anatomisch en fysiologisch op ons

### BABY FAE EN HET BAVIANENHART

In 1984 kreeg een 11-dagen oud meisje, bekend geworden als Baby Fae, een bavianenhart dat niet genetisch was aangepast. Ze stierf eenentwintig dagen later, nadat haar immuunsysteem het hart had afgestoten. De actie zorgde voor veel publieke ophef, o.a. omdat mensen het verwerpelijk vonden onze nauwe verwanten, apen, hiervoor op te offeren. Het Amerikaanse tijdschrift *Time* noemde het 'een avontuur in medische ethiek'. Onderzoekers vroegen zich af of je dit soort procedures buiten onderzoeksprogramma's moest uitvoeren en of je ouders deze keuze wel moest geven. Na deze casus kwam het onderzoek lang stil te liggen. Toen het weer op gang kwam, richtte het zich op varkensorganen en wetenschappers verkenden de mogelijkheden van genetisch manipuleren om afstoting te voorkomen.

De Vereniging voor Hart- en Longtransplantatie sprak ruim twintig jaar geleden af dat als in tien opeenvolgende experimenten bij bavianen, zes van hen meer dan drie maanden overleven met een getransplanteerd varkenshart, wetenschappers de stap naar mensen

mogen zetten. Dat is tot nu toe niet gelukt.

Toch koppelden Amerikaanse chirurgen eind 2021 een nier van een genetisch aangepast varken succesvol aan het lichaam van een hersendode patiënt. De nier werd vastgemaakt aan bloedvaten in het bovenbeen van de patiënt, die aan de beademing lag. Dankzij de DNA-aanpassing werd het orgaan niet direct afgestoten. De nier begon vrijwel meteen normaal te functioneren en is 54 uur gemonitord waarna het orgaan weer werd losgekoppeld. En slechts een paar maanden later, in januari 2022, transplanteerden Amerikaanse chirurgen een genetisch aangepast varkenshart naar een man van 57 jaar. De man had een levensbedreigende hartaandoening en kwam niet in aanmerking voor een menselijk donorhart omdat hij te ziek was. De man leefde na de transplantatie nog twee maanden. In Nederland is onderzoek naar xenotransplantatie om veiligheidsredenen verboden, in België vindt op kleine schaal wel dergelijk onderzoek plaats, maar vooral op het niveau van celtherapie.

kenshart dat de 57-jarige man kreeg, kwam van het biotechnologiebedrijf Revivicor, dat een hart ontwikkelde met tien genetische aanpassingen. De biotechnologen schakelden vier varkensgenen uit, onder andere om acute afstoting te voorkomen, maar ook om te voorkomen dat het hart eenmaal in het lichaam nog verder zou groeien. Daarnaast voegden de onderzoekers zes menselijke genen toe aan het varkensgenoom om de kans op afstoting te verkleinen. Ook het Amerikaanse eGenesis heeft inmiddels meer dan tien veranderingen aangebracht in het varkens-DNA.

### SUIKERS

Het Center for Innovative Medical Models van de Ludwig-Maximilians-Universität in München is juist van de stroming *less is more*. 'De autoriteiten zullen, als we de stap naar de mens willen zetten, eisen dat van elke DNA-aanpassing precies bekend is welke bijdrage die levert', legde directeur Eckhard Wolf uit in een eerder interview. 'Hoe meer aanpassingen je doet, hoe moeilijker dat wordt.' De Duitse onderzoekers doen daarom maar drie aanpassingen in varkenscellen. Zo schakelen ze het gen voor het enzym alfa-1,3-galactosyltransferase uit. Varkens met die genetische aanpassing hebben daardoor geen alfa-Gal-suikers. Normaal binden antistoffen van de patiënt

aan deze suikermoleculen die op het oppervlak van alle varkenscellen zitten. Het immuunsysteem valt de vreemde cellen vervolgens aan. Daarnaast passen ze het DNA van de varkens zo aan dat de varkenscellen het menselijke eiwit CD46 aanmaken. Dit eiwit zorgt ervoor dat het immuunsysteem geen auto-immunreactie ontwikkelt. Hierdoor werkt het als een soort remmer. Met deze twee aanpassingen voorkomen ze acute afstoting.

De derde aanpassing voorkomt bloedstolling na transplantatie, omdat niet-menselijk bloed in menselijke bloedvaten terecht komt. Door de varkens het menselijke eiwit thrombomoduline te laten produceren, remmen de onderzoekers die ongewenste bloedstolling.

De afgelopen jaren hebben de Duitse onderzoekers rond de vijftigduizend keer een aangepaste eicel in een varkensbaarmoeder geplaatst. Inmiddels zijn er een paar honderd varkentjes op die manier geboren. En de harten van enkele van die dieren zijn ook al getransplanteerd. Niet naar de mens, maar naar bavianen. In 2018 werden de harten van veertien genetisch gemodificeerde jonge varkens uit München naar bavianen getransplanteerd. Acht apen sterven binnen veertig dagen. Alleen de dieren die immunosuppressiva kregen en een hart dat aan een perfusiemachine doorspoeld was met zuurstof en voedingsstoffen, leefden langer. Na ruim een half jaar kregen de dieren een spuitje omdat de dieren leden onder het infuus dat ze continue moesten dragen.

Het experiment gold als een grote doorbraak in het xenotransplantatieonderzoek, maar er gebeurden ook onverwachte dingen. Zo bleven de harten van de jonge varkens doorgroeien in de bavianen. Bij vol-

wassen mensen is dat geen probleem, maar bij kinderen met een aangeboren hartafwijking wel, en zij zullen een belangrijke doelgroep vormen. Er zijn voor hen maar weinig donororganen beschikbaar.

Om dit probleem te verhelpen kwamen de onderzoekers met twee oplossingen. Zo schakelden ze bij een volgende serie eicellen het gen uit dat codeert voor de groeihormoonreceptor, waarna er kleinere varkens geboren werden. Een andere manier om aan kleinere harten te komen, is door een kleiner ras te gebruiken: de Auckland Island pigs, een klein langharig varkensras uit Nieuw-Zeeland. 'De eerste vier genetisch aangepaste dieren zijn net geboren', laat Wolf weten.

#### OPGESLAGEN VIRUS

Dat biedt twee voordelen. Enerzijds kunnen de onderzoekers het dan bij drie genetische aanpassingen laten. En anderzijds draagt dit ras minder PERVs bij zich: *porcine endogenous retroviruses*, virussen die opgeslagen liggen in het genoom van varkens en waarvan sommige varianten kunnen overdragen naar menselijke cellen. Het donororgaan van de Amerikaanse patiënt testte positief op deze virussen maar het betekende niet zijn dood. De virussen werden niet in zijn bloedcellen aangetroffen. Een publicatie in juni in *The New England Journal of Medicine* laat zien dat er wel een ander virus is aangetroffen, maar geeft geen uitsluitsel over de doodsoorzaak.

Bartley Griffith, de cardiothoracaal chirurg die de operatie uitvoerde en tevens eerste auteur van het artikel, durft wel een gok te wagen. 'Ik wed dat de patiënt aan een cytomegalovirus (pCMV) afkomstig van het varken stierf', zei hij in augustus tegen de Britse krant *The Guardian*.

## HOE DENKT NEDERLAND OVER XENOTRANSPLANTATIE?

In 2021 besteedde online wetenschapsplatform NEMO Kennislink aandacht aan xenotransplantatie onder de titel 'Het dier als donor'. In samenwerking met het Rathenau Instituut werden dialogen georganiseerd met burgers, patiënten, wetenschappers en artsen. De meeste deelnemers waren niet tegen verder onderzoek naar de inzet van dieren om het donororganentekort op te lossen, maar onder voorwaarden. Zo vonden ze dat het welzijn van het donordier zwaar weegt; evenals de proportionaliteit van de gezondheidswinst van mensen ten opzichte van de lasten voor het dier. Tegelijkertijd pleitten de deelnemers voor onderzoek naar diervrije alternatieven.

Het bedrijf Revivacor testte het varken meerdere malen op aanwezigheid van dit herpesvirus, maar de PCR-testen bleven negatief. Twintig dagen na transplantatie werd het virus in het lichaam van de man gedetecteerd. Volgens Wolf is de overdracht van cytomegalovirus te vermijden met gevoeliger testen. 'Als we virusdetectie combineren met serologisch testen op anti-PCMV-antilichamen, kan PCMV-infectie veilig voorkomen worden.'

In Duitsland is het wachten op de eerste nakomelingen van de aangepaste Auckland Island pigs. Hun harten zullen vervolgens getest worden in bavianen. Of de onderzoekers, als de kans zich voordoet, ook al een hart naar een patiënt zullen transplanteren weten ze nog niet. 'Waarschijnlijk heeft een reguliere klinische studie onze voorkeur', zegt Wolf. ●