

Xenotransplantation 3.0

Neue gentechnische Möglichkeiten – neue ethische Fragen?

Ethisches Gutachten im Auftrag der EKAH
Zwischenbericht

Samuel Camenzind, PhD
info@samuel.camenzind.com

23.9.2022
Vatter Business Center, Bern

1

Übersicht

- **Ausgangslage**
 - Forschungsfragen & Zweck des Gutachtens

- **Xenotransplantation**
 - Medizinische Herausforderungen
 - Biotechnologische Lösungen

- **Ethik der Xenotransplantation**
 - Würde der Kreatur, Würde des Tieres
 - Aktuelle Ansätze der Tierethik

2

2

Ausgangslage

„Xenotransplantation is the future, and always will be.“ (Norman Shumway)

The New York Times 10.1.2022

In a First, Man Receives a Heart From a Genetically Altered Pig

The breakthrough may lead one day to new supplies of animal organs for transplant into human patients.



David Bennett
1964–2022

FIRST PIG KIDNEYS TRANSPLANTED INTO PEOPLE: WHAT SCIENTISTS THINK

Nature, 605 (2022)

The genetically modified organs seemed to function for more than two days, but some researchers are sceptical that the experiments had value.

LMU plant klinische Versuche mit 8 Herzpatient:innen für 2024

Tabelle 2: Im Bereich Xenotransplantation tätige Firmen und ihre geplanten Produkte

Firma	Produkt(e) in der Entwicklung	Land	gegründet
Axonova Medical	Nervengewebe aus Embryonen von GalSafe-Schweinen der Firma Revivicor; präklinische Phase.	USA	2019
Clonorgan	Nieren und Herzklappen von mehrfach veränderten Schweinen; präklinische Phase.	China	2005
eGenesis	Nieren und Inselzellen von mehrfach veränderten PERV-Knockout-Schweinen; präklinische Phase.	USA	2014
Geneo Medicine	Hautgewebe von effach veränderten Schweinen für die Behandlung schwerer Verbrennungen; präklinische Phase.	China	
Lung Biotechnology*	Lungen (XenoLung) aus mehrfach veränderten Schweinen; präklinische Phase.	USA	2014
Makana Therapeutics**	Nieren aus Dreifach-Knockout-Schweinen; klinische Versuche geplant ab 2022.	USA	2009
Optipharm	Hornhaut (Opti-Cornea) und Inselzellen (Opti-Islet) aus Einfach-Knockout-Schweinen; präklinische Phase.	Südkorea	
Qihan Biotech	Organe, Gewebe und Zellen von zwölfmal veränderten, PERV-Knockout-Schweinen; präklinische Phase.	China	2017
Revivicor*	Nieren (UniKidney) und Herzen (UniHeart) aus neun- oder zehnfach veränderten Schweinen; klinische Versuche geplant ab 2022.	USA	2003
Xenotherapeutics	Xenoskin - Hautgewebe aus Einfach-Knockout-Schweinen für Behandlung schwerer Verbrennungen; klinische Phase.	USA	2011

* Tochterfirma von United Therapeutics; ** Tochterfirma von Recombimetics
1996 2008

SAG/STS (Hrsg.) 2022, mod. Tabelle SC

3

EKAH

- **Stellungnahme** zum Vernehmlassungsentwurf des Bundesgesetzes über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz, TxG), 2000
 - »Die Diskussion der tierethischen Aspekte [fehlt] fast vollständig«
- Gutachten *Animal Enhancement*, Ferrari et al. 2010
 - Offene Fragen, die neu geprüft werden müssen
- Gutachten *Stammzellen und Genom Editing bei Nutztieren*, Wolf 2015
 - Biotechnologische Perspektive

4

4

Forschungsfragen & Zweck

Forschungsfragen

Generieren Genomeditierung-Verfahren

- (i) neue ethischen Fragen,
- (ii) liefern sie neu Antworten auf bis anhin ungeklärte Fragen
- (iii) oder tangieren sie Antworten auf alte Fragen, wobei diese neu zu bewerten sind?

Zweck

- **Auslegung** und Analyse ethischer Fragestellung im Ausserhumanbereich zur Diskussionsgrundlage
- Bezug zur **Würde der Kreatur** (BV), Würde des Tieres (TSchG)
- Kontextualisierung in **aktuellen Entwicklungen** der Ethik der Mensch-Tier-Beziehung

5

Inhaltsverzeichnis

Zwischenbericht

1. Auftragsgegenstand
2. Methodische Überlegungen
 - Interdisziplinarität
 - Zum Verhältnis zwischen humanem und ausserhumanem Bereich
3. Medizinische Herausforderungen
 - Immunologische Abwehrreaktionen
 - Gewährleistung der physiologischen Funktionen
 - Infektionsrisiken (Xenozoonosen)
4. Biotechnologische Lösungen
 - Genomeditierung-Verfahren (GE)
 - SCNT-Klonen und GE
5. Würde der Kreatur und Schweizer Tierwürde
 - Sentientische und Non-sentientische Belastungen
 - Güterabwägung
6. Xenotransplantation im Kontext gesellschaftlicher Tiernutzung
7. Aktuelle Entwicklungen der Ethik der Mensch-Tier-Beziehung
 - Capabilities Approach (M. Nussbaum)
 - Integrity (B. Rutgers/R. Heeger)
 - Zoopolis (S. Donaldson/W. Kymlicka) ...?

6

Vorteile der Xenotransplantation (XT)

Theoretische Vision

Ziel der XT: **Lebensverlängerung** und Verbesserung der **Lebensqualität** von Patient:innen

- Verfügbarkeit, Anzahl und Qualität der Organe
- Planbarkeit der Operationen
- Vermeidung von Virusinfektionen (z.B. Hepatitis-, Herpesviren)
- Reduktion von immunologischen Abstossungsreaktionen

7

7

Medizinische Herausforderungen

Organe

CHOICE CUTS

Researchers are looking to source an increasing variety of living tissues, including solid organs, from pigs. Many are attempting to genetically engineer the animals to reduce the risk of rejection and infection in humans.

CORNEA
Pig corneas were approved for marketing in China in April.

HEART
A genetically modified pig heart implanted in a baboon's abdomen survived for 2.5 years.

LUNG
A factory farm is being designed to produce 1,000 pig lungs per year.

KIDNEY
A kidney with six genetic modifications supported a baboon's life for 4 months.

SMALL BOWEL

PANCREAS
Phase III clinical trials of insulin-producing islet cells are under way.

LIVER
Livers could be engineered to produce their own antibodies against primate immune cells.

Nature 527 (2015): 153

8

8

Medizinische Herausforderungen

Drei Problemfelder

- **Physiologische Funktionen**
 - Herz, Lunge, Leber, Nieren, Bauchspeicheldrüse, Darm
- **Immunologische Abstossungsreaktionen**
 - Hyperakute vaskuläre Abstossung (diskordante XT): Minuten
 - Akut vaskuläre Abstossung: Stunden, Tage
 - Akut zelluläre Abstossung: Tage
 - Chronische Abstossung: Monat, Jahre
- **Xenozoonosen**
 - Infektionsrisiken für Patient:innen und Gesellschaft
 - PERV (Porcine endogenous retroviruses, A, B, C)

9

Biotechnologische Lösungen

Genom-Editing: Genauer, schneller, billiger

Immunologische Abstossungsreaktionen

- Knock-Out
- Humanisierung

Xenozoonosen

- Knock-Out

Kempton et al 2020: 62

Table 1
Selection of genetically multi-modified donor pigs for xenotransplantation, generated since 2017

Genetic modification	Special features	Reference
PERV-ko	Genome-wide mutation of the PERV <i>pol</i> gene	[17]
GGTA1-ko, hCD39-tg	Targeted transgene integration into the GGTA1 locus	[27]
GGTA1-ko, anti-hCD2 mAb-tg	Targeted transgene integration into the GGTA1 locus	[9]
GGTA1-ko, [hCD55, hCD39, hTFPI, C1 inhibitor, TNFAIP3 (A20)]-5×tg	Fivefold tg into GGTA1 locus	[10]
[GGTA1, CMAH]-2×ko, [shTNFR1-Fc, hHO-1]-2×tg	<i>de novo</i> CMAH-ko in GGTA1ko, [shTNFR1-Fc, hHO-1]-2×tg cells	[28]
[GGTA1, CMAH, B4GALNT2]-3×ko	<i>de novo</i> threefold ko	[29]
[GGTA1, CMAH, B2M]-3×ko	<i>de novo</i> threefold ko	[30]
[GGTA1, CMAH, B4GALNT2, SLA-I]-4×ko	<i>de novo</i> fourfold ko	[57]
[GGTA1, B2M, CITA1]-3×ko	<i>de novo</i> threefold ko	[31]
GGTA1-ko, [shTNFR1-Fc, hHO-1]-2×tg	<i>de novo</i> onefold ko, transfection of twofold tg cells	[32]
GGTA1-ko, [hCD55, hCD99]-2×tg	<i>de novo</i> twofold tg using a 2A bicistronic vector, transfection of GGTA1-ko cells	[33]
GGTA1-ko; [hCD46, hTHBD]-2×tg	hTHBD and codon optimized hCD46 combined in bicistronic vector, transfection of GGTA1-ko cells	[34]
[GGTA1, GHR]-2×ko, [hCD46, hTHBD]-2×tg	<i>de novo</i> GHR-ko on GGTA1-ko, [hCD46, hTHBD]-2×tg cells	[21]
[GGTA1, CMAH, B4GALNT2]-3×ko, [hCD46, hCD55, hTHBD, HEPCR, hCD47, HO-1]-6×tg	<i>de novo</i> twofold ko on GGTA1-ko cells, <i>de novo</i> six, sixfold tg using two 2A polycistronic vectors, integration of two transgenes into the CMAH locus and of four transgenes into the GGTA1 locus	[11]
[GGTA1, CMAH, B4GALNT2]-3×ko, [hCD46, hCD55, hCD59, hTHBD, hTFPI, hCD39, HLA-E, hCD47]-9×tg	<i>de novo</i> threefold ko, eightfold tg using three polycistronic vectors	[12]
[GGTA1, CMAH, B4GALNT2]-3×ko, [hCD46, hCD55, hCD59, hTHBD, hTFPI, hCD39, HLA-E, hB2M, hCD47]-9×tg w/o PERV ko	<i>de novo</i> threefold ko, ninefold tg using three 2A polycistronic vectors, integration of transgenes <i>en bloc</i> into the GGTA1 locus	[13]

10

Biotechnologische Lösungen

Genom-Editing: Genauer, schneller, billiger

Immunologische Abstossungsreaktionen

- Knock-Out
- Humanisierung

Xenozoonosen

- Knock-Out

Bennett-Fall, 10-GE Schwein:

- Vier Knock-Outs (Inaktivierung von GGTA1, CMAH, B4GALNT2 und GHR)
- Sechs Knock-In-Gene (Humanisierung: Expression von CD46, CD55, TM, EPCR, CD47 und H01)

Yue et al. (2021): 54-GE Schwein

- 3 KO, 9 TG, 42 PERV-KO



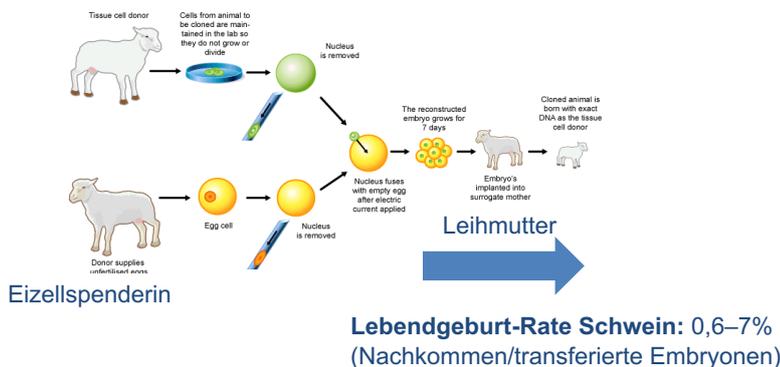
11

11

Biotechnologische Lösungen

GE und SCNT-Klonen: sicher genug?

Zellkernspender:in



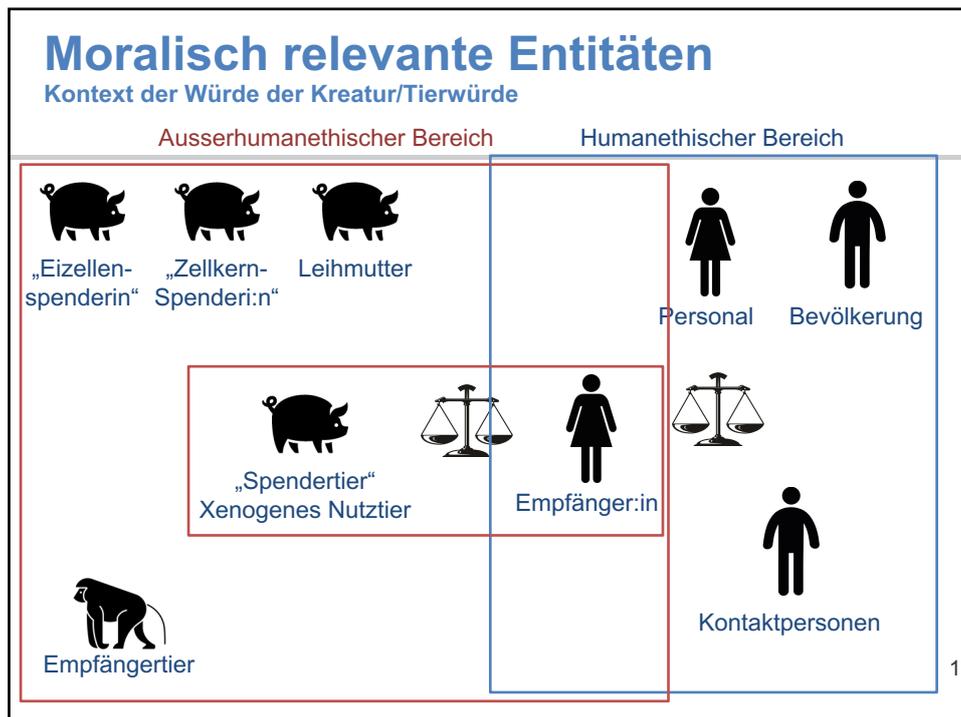
Gesundheitliche Risiken (30–40%):

- Erhöhtes Geburtsgewicht
- Atembeschwerden & Lungenversagen
- Defektes Immunsystem ect.

12

Schreiner (2005): 30

12



13

3-D Method

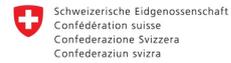
A Tool to Analyze Positions in Animal and Environmental Ethics

1. Dimension: Moral considerability: **Who** counts morally?
Anthropo-, Patho-, Biocentrism...
2. Dimension: Moral significance: Who counts **how much**?
Egalitarianism vs Hierarchic approach
3. Dimension: Practice: **How** should we treat beings who have a moral status?
Ethical Traditions (Kantianism, Utilitarianism, Rights approach ...)

Camenzind S.: The 3D Method: A Tool to Analyze Positions in Animal and Environmental Ethics. Under review.

14

Tierwürde



Artikel 1 TSchG:

Zweck dieses Gesetzes ist es, die **Würde** und das **Wohlergehen** des Tieres zu schützen.

Artikel 3 lit. a TSchG:

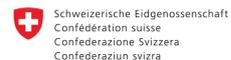
Würde: Eigenwert des Tieres, der im Umgang mit ihm geachtet werden muss.

Die Würde des Tieres wird missachtet, wenn eine Belastung des Tieres nicht durch überwiegende Interessen gerechtfertigt werden kann. Eine Belastung liegt vor, wenn dem Tier insbesondere Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden, es in Angst versetzt oder erniedrigt wird, wenn tief greifend in sein Erscheinungsbild oder seine Fähigkeiten eingegriffen oder es übermässig instrumentalisiert wird.

15

15

Tierwürde



Artikel 1 TSchG:

Zweck dieses Gesetzes ist es, die **Würde** und das **Wohlergehen** des Tieres zu schützen.

Artikel 3 lit. a TSchG:

Würde: **Eigenwert** des Tieres, der im Umgang mit ihm geachtet werden muss.

Die Würde des Tieres wird missachtet, wenn eine **Belastung des Tieres** nicht durch **überwiegende Interessen gerechtfertigt** werden kann. Eine Belastung liegt vor, wenn dem Tier insbesondere **Schmerzen, Leiden** oder Schäden zugefügt werden, es in **Angst** versetzt oder **erniedrigt** wird, wenn tief greifend in sein **Erscheinungsbild** oder seine **Fähigkeiten** eingegriffen oder es **übermässig instrumentalisiert** wird.

16

16

Tierwürde

Belastungen (fr.: *contraint*; it: *aggravio*; engl. *strain*):

- | | |
|--|---|
| - Schmerzen, Leiden, (Schäden), Angst | Sentientisch
subjektiv erfahren |
| - Eingriffe ins Erscheinungsbild/Fähigkeiten | Non-sentientisch
objektiv festgestellt |
| - Erniedrigung | |
| - Übermäßige Instrumentalisierung | |

17

17

Ethische Aspekte

Belastungen

- Inwiefern kommen sentientische und non-sentientische Belastungen bei der Xenotransplantation vor: Erzeugung, Haltung, Erforschung, Tötung?
- Welche Schweregrade kommen vor?

Moralische Gewichtung

- Welche moralische Gewichtung kommt nicht-menschlichen Primaten zu
- Lässt sich die moralische Schlechterstellung der Schweine rechtfertigen?

Tieranzahl

- Inwiefern ist die Anzahl verwendeter Tiere in der Güterabwägung relevant?
- ...

18

Aktuelle tierethische Positionen

- Kantianismus (trad. und neo-) (Korsgaard 2018)
- Kontraktualismus (trad. und neo-) (Rippe 2008)
- Utilitarismus
- Tugendethik
- **Political turn/Zoopolis** (Donaldson/Kymlicka 2011)
- **Capabilities-Ansatz** (Nussbaum 2006)
- **Integritäts-Ansatz** (Rutgers/Heeger 1999)
- Telos-Ansatz (Rollin 1996)
- Relationalismus (Palmer 2010)
- Fürsorgeethik (z.B. Gruen 2015)
- Kritische Theorie
- ...

19

Literaturliste

Donaldson, Sue/Kymlicka, Will (2011): *Zoopolis. A Political Theory of Animal Rights*, Oxford: Oxford University Press.

Gruen, Lori (2015): *Entangled Empathy: An Alternative Ethic for Our Relationships with Animals*, New York: Lantern Books.

Kempter et al. (2020): Xeno-organ donor pigs with multiple genetic modifications – the more the better? In: *Current Opinion in Genetics & Development* 64, 60–65.

Korsgaard, Christine M. (2018): *Fellow Creatures. Our Obligation to Other Animals*, Oxford: Oxford University Press.

Nussbaum, Martha C. (2007 [2006]): *Frontiers of Justice: Disability, Nationality, Species Membership*, Cambridge et al.: Harvard University Press.

Palmer, Clare (2010): *Animal Ethics in Context*, New York: Columbia University Press.

Rabin, Roni Caryn (2022): In a first, man receives a heart from a genetically altered pig. In: *New York Times*, 10.1.2022. Online unter: <https://www.nytimes.com/2022/01/10/health/heart-transplant-pig-bennett.html> (accessed 28. February 2022)

Reardon, Sarah (2015): New life for pig organs. Gene-editing technologies have breathed life into the languishing field of xenotransplantation. In: *Nature* 527 (7577), 152–154.

20

Literaturliste

Reardon, Sarah (2022): First pig kidneys transplanted into people: What scientist think. In *Nature*, 605 (7911), 597–598.

Rippe, Klaus Peter (2008): *Ethik im außerhumanen Bereich*, Paderborn: mentis.

Rollin, Bernard E. (1996 [1995]): *The Frankenstein Syndrome. Ethical and Social Issues in the Genetic Engineering of Animals*, Cambridge: Cambridge University Press.

Rutgers, Bart/Heeger, Robert (1999): Inherent Worth and Respect for Animal Integrity. In: Dol, Marcel et al. (Hrsg.) (1999): *Recognizing the Intrinsic Value of Animals*. Assen: Van Gorcum, S. 41–51.

Schreiner, Regine (2005): Klonen durch Zellkerntransfer. Stand der Forschung. Literaturlauswertung im Auftrag des Nationalen Ethikrates. Hgg. v. Nationalen Ethikrat. Berlin.

Schweizer Allianz Gentechfrei (SAG), Schweizer Tierschutz (STS) (Hrsg.) (2022): *Gentechnik bei Tieren. Boom durch Genomeditierung*, Schachen: Eigenverlag.

Yue, et al. (2021): Extensive germline genome engineering in pigs. *Nat Biomed Eng.* 2021 5(2):134-143.