

Chirurgie 2024 · 95:603–609
<https://doi.org/10.1007/s00104-024-02093-y>
 Angenommen: 16. April 2024
 Online publiziert: 15. Mai 2024
 © The Author(s) 2024

Redaktion
 U. Settmacher, Jena
 F. Rauchfuß, Jena



Xenotransplantation von Organen

Michael Schmoeckel¹ · Matthias Längin^{2,3} · Bruno Reichart^{3,4} · Jan-Michael Abicht^{2,3} · Martin Bender^{2,3} · Joachim Denner^{3,5} · Georg Marckmann^{3,6} · Paolo Brenner^{1,3} · Eckhard Wolf^{3,7} · Christian Hagl^{1,8}

¹Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum – Standort Großhadern, München, Deutschland

²Klinik für Anästhesiologie, LMU Klinikum Großhadern, München, Deutschland

³DFG-Sonderforschungsbereich TR127 – Xenotransplantation, LMU München, München, Deutschland

⁴Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin, LMU München, München, Deutschland

⁵Institut für Virologie, Fachbereich für Veterinärmedizin, FU Berlin, Berlin, Deutschland

⁶Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, LMU München, München, Deutschland

⁷Genzentrum und Center for Innovative Medical Models (CIMM), LMU München, München, Deutschland

⁸Partner Site München, Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DZHK), München, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Genetische Modifikationen der Spenderschweine zur Reduktion der Pathobiologie nach xenogener Transplantation**
 Verhinderung von xenogenen Abstoßungsreaktionen • Verhinderung von xenogenen Gerinnungsstörungen • Nichtschämische Perfusionstechnik des Spenderschweineherzens • Entwicklung eines nichtnephrotoxischen immun-suppressiven Regimes mit CD40- oder CD40L(CD154)-Kostimulationsblockade • Kontrolle des schnellen Wachstums der Xenoorgane • Mikrobiologische Sicherheit
- **Patientenauswahl für eine xenogene Herztransplantation**
- **Patientenauswahl für eine xenogene Nierentransplantation**

Zusammenfassung

Die Transplantation genetisch veränderter Schweineherzen und -nieren kann in den nächsten Jahren eine Lösung für den bestehenden Mangel an Organspendern darstellen. Fortschritte im Bereich des „Genetic Engineering“, aber auch verbesserte Organpräservations-techniken, eine Immunsuppression mit Kostimulationsblockade (Anti-CD40/CD40L-mAb) sowie eine verbesserte virologische Diagnostik, um eine Übertragung von pathogenen Schweineviren auf den Empfänger zu verhindern, haben hierzu beigetragen. Da Landrasse-Schweineorgane auch im Transplantatempfänger ihre Originalgröße erreichen, werden nun Schweinerassen verwendet, die entweder ein für den Menschen passendes Endgewicht erreichen (z. B. Auckland Island-Schweine) oder deren Wachstumshormonrezeptor genetisch inaktiviert wurde (z. B. in 10fach genetisch veränderten Schweinen der Fa. Revivicor/United Therapeutics, USA). Mit der ersten klinischen Pilotstudie an terminal Herzkranken wird in Deutschland in ca. 2 Jahren gerechnet.

Schlüsselwörter

Genetic Engineering · Organpräservierung · Herz · Niere · Pilotstudie

In der vergangenen Dekade wurden im Bereich der Xenotransplantation erhebliche Fortschritte erzielt: Genetisch modifizierte (GM) Spenderschweine wurden generiert, Organkonservierungstechniken verbessert und wirksamere immunsuppressive Therapieregime entwickelt [1–5]. Ein Meilenstein wurde im Januar 2022 erreicht, als die erste klinische Schweineherzenotransplantation bei einem Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in Baltimore, MD, USA, stattfand [6, 7]. Der Patient verstarb zwar nach 2 Monaten aufgrund der Übertragung eines Schweinevirus, des porzinen Zytomegalievirus, das zu einem Multiorganversagen und einer getriggerten Abstoßungsreaktion

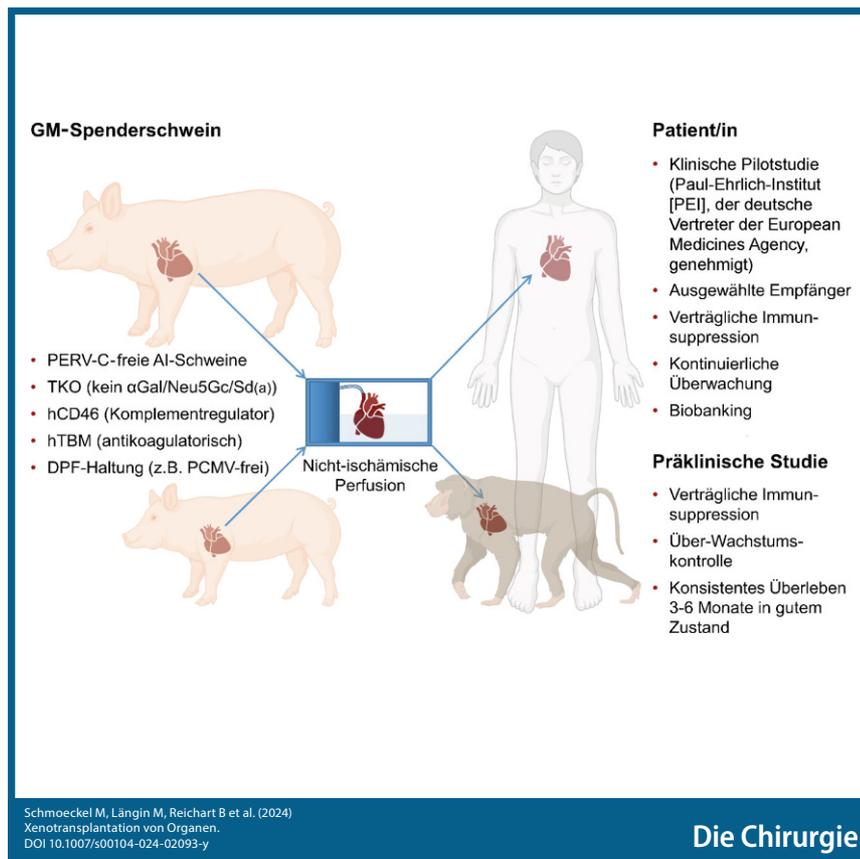
führte. Dennoch markierte dieser Heilver-such einen entscheidenden Schritt, um die klinische Machbarkeit der kardialen Xenotransplantation zu zeigen.

Im September 2023 wurde erneut an der University of Maryland in Baltimore eine zweite Xenoherztransplantation bei einem 58-jährigen Patienten durchgeführt, der aufgrund schwerwiegender peripherer Gefäßerkrankungen und Komplikationen mit inneren Blutungen nicht für eine allogene Herztransplantation oder ein Linksherz-Assist-Device (LVAD) infrage kam. Das Spendertier wies wiederum die gleichen 10 Genmodifikationen (10-GM) wie beim ersten Mal auf; der Patient verstarb nach



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Graphic abstract



40 Tagen an einer akuten Abstoßungsreaktion.

Mitte 2022 erfolgten 3 orthotope Herztransplantationen in hirntoten Empfängern in New York (Langone Hospital) unter Verwendung derselben 10-GM-Schweine (United Therapeutics/Revivicor, Blacksburg, VA, USA). Die Herzen schlugen 72 h und 60 Tage lang ohne Anzeichen einer Abstoßung [8].

Mit dem gleichen Modell waren schon 1 Jahr zuvor xenogene Nierentransplantationen in Birmingham, AL, und wiederum in New York von unterschiedlich genetisch modifizierten Tieren erfolgt. Die Organe zeigten bis zu 54 h postoperativ eine normale Funktion. In New York konnte zum ersten Mal eine bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktion einer nur einfach GM-xenogenen Transplantatniere (α Gal-knock-out) erfolgreich therapiert werden [9].

Obwohl diese Experimente wertvolle Einblicke liefern, limitiert der instabile Zustand der hirntoten Empfänger längere Beobachtungszeiten [10, 11]. Zudem

akzeptieren weder FDA (Food and Drug Administration) noch EMA (European Medicines Agency) die Ergebnisse für die Zulassung einer zukünftigen Pilotstudie am Menschen. Für aussagekräftigere Daten müssen daher präklinische Langzeitdaten an nichtmenschlichen Primaten (NMP) erbracht werden.

Genetische Modifikationen der Spenderschweine zur Reduktion der Pathobiologie nach xenogener Transplantation

Verhinderung von xenogenen Abstoßungsreaktionen

Die Komplexität der Pathobiologie bei der Xenotransplantation übertrifft bei Weitem die der Alлотransplantation, da insbesondere die angeborene Immunantwort eine herausragende Rolle spielt [12–14]. Sowohl Menschen als auch nichtmenschliche Primaten (NMP) produzieren kurz nach der Geburt Antikörper, die auf das Kohlenhy-

dratantigen „ $\alpha(1,3)$ Gal“ reagieren, das auf der Oberfläche unveränderter Schweinezellen vorhanden ist. Folglich heften sich diese Antikörper schnell an die vaskulären Endothelzellen des Transplantats, wenn ein nicht modifiziertes Schweineorgan in einen Menschen oder Pavian transplantiert wird. Dies löst die Aktivierung der Komplementkaskade aus – bis hin zur Bildung von Membranangriffskomplexen C5b-9 – und führt zur Infiltration von Leukozyten. Letztendlich kommt es zur Thrombosierung des Transplantats innerhalb von Minuten bis Stunden. Diese schnelle, von präformierten Antikörpern abhängige Abstoßung, wird als „hyperakut“ bezeichnet und ist durch histopathologische Merkmale wie venöse Thrombosen, Verlust der vaskulären Integrität, interstitielle Blutungen, Ödeme und die Infiltration von mononukleären Zellen gekennzeichnet [12].

Menschen haben im Gegensatz zu NMP neben Anti- $\alpha(1,3)$ Gal weitere präformierte Antikörper, nämlich gegen N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) und ein Glykan, das dem humanen Sd(a)-Blutgruppenantigen ähnelt [15, 16].

Um die $\alpha(1,3)$ Gal-, Neu5Gc- und Sd(a)-Epitope als Zielantigene für Abstoßungsreaktionen beim Menschen zu eliminieren, wurden Schweine mit inaktiven α -1,3-Galactosyltransferase (GGTA1)- [17], Cytidinmonophosphat-N-Acetylneuraminsäure-Hydroxylase (CMAH)- [18, 19] und β -1,4-N-Acetyl-Galactosaminyltransferase 2 (B4GALNT2)-Genen [20] erzeugt, was zu den sog. „Triple-Knock-out(TKO)-Schweinen“ führte.

Die Komplementaktivierung kann jedoch auch über alternative Wege erfolgen, die nicht mit der Antikörperbindung zusammenhängen, wie beispielsweise durch einen Ischämie-Reperfusionsschaden. Dies kann durch humane Komplementregulatoren (RCAs) verhindert werden – nämlich CD46 [21], CD55 [22] und CD59 [23]. Xenotransplantate von TKO-Tieren mit starker zusätzlicher Überexpression von einem oder mehreren humanen RCAs zeigten einen weitgehenden Schutz vor komplementvermittelten Abstoßungsreaktionen [14, 24, 25].

Verhinderung von xenogenen Gerinnungsstörungen

Die Dysregulation der Gerinnung stellt einen weiteren Aspekt der Pathobiologie nach Xenotransplantation von Schweineorganen dar [26]. Sie wird von mehreren Faktoren beeinflusst, insbesondere durch die eben beschriebene Immunantwort, die eine Aktivierung des Gefäßendothels fördert und letztendlich zu einem prokoagulatorischen Zustand führt. Wesentlich ist aber auch die molekulare Inkompatibilität zwischen den Gerinnungsregulatoren von Schwein und NMP/Mensch.

Physiologisch bindet NMP/menschliches Thrombomodulin (TBM) auf Endothelzellen Thrombin aus dem Blutkreislauf. Dieser TBM-Thrombin-Komplex unterstützt die Bildung von aktiviertem Protein C, das eine starke antikoagulative Wirkung hat; Fibrinablagerungen in den Kapillaren werden somit verhindert. Demgegenüber kann porcines TBM zwar NMP/humanes Thrombin binden, aber nicht ausreichend Protein C aktivieren. Infolgedessen bilden sich massiv schädliche Fibringerinnsel im Kapillarsystem des Spenderorgans, was schließlich zur thrombotischen Mikroangiopathie führt.

Dies kann effektiv verhindert werden, indem Spenderschweine verwendet werden, die menschliches TBM auf ihren Endothelzellen exprimieren [27, 28].

Nichtischämische Perfusionstechnik des Spenderschweineherzens

Über 2 Jahrzehnte hinweg waren die präklinischen Ergebnisse nach orthotopen xenogenen Herztransplantationen inkonsistent mit einer perioperativen Sterblichkeitsrate von 40–60% [15, 29, 30]. Diese „perioperative kardiale Xenograftdysfunktion“ (PCXD) beruht auf einem Ischämie-Reperfusionsschaden, denn Schweineorgane sind deutlich weniger resistent gegenüber einer Ischämie als menschliche Herzen. Seit 2015 wird die PCXD durch eine kontinuierliche, nichtischämische Perfusion der Transplantate mit einer kalten hyperonkotischen, oxygenierten kardioplegischen Lösung verhindert [31, 32]. Diese Konservierungstechnik wurde auch in den ersten klinischen Versuchen in Baltimore angewendet ([6, 7], persönliche Mitteilungen).

Entwicklung eines nichtnephrotoxischen immunsuppressiven Regimes mit CD40- oder CD40L(CD154)-Kostimulationsblockade

Anfängliche Studien zur Schweineherztransplantation in Paviane verwendeten konventionelle immunsuppressive Regime ohne langfristigen Erfolg. Seit 2000 wurde die Kostimulationsblockade angewendet, zunächst mit einem monoklonalen Antikörper (mAb) gegen CD40L(CD154; [33, 34]). Aufgrund thrombotischer Kom-

plikationen beim Menschen wurde er durch einen chimären Anti-CD40-mAb ersetzt, was erstmals zu längeren Überlebenszeiten führte [1, 3–5, 36]. In den klinischen Versuchen in Baltimore verwendete man humanisierte Versionen eines Anti-CD40- bzw. CD40L-Antikörpers zusammen mit Kortison und Mycophenolat-Mofetil ([6, 7], persönliche Mitteilungen).

Kontrolle des schnellen Wachstums der Xenoorgane

Die für Xenotransplantationsversuche verwendeten Schweinerassen wie „Deutsche Landrasse“ oder „Large White“, wiegen ausgewachsen 200–300 kg und haben dann entsprechend große Herzen mit einem Gewicht von ca. 1 kg. Sie sind daher viel zu groß für einen menschlichen Empfänger, geschweige denn für einen Pavian. Neuere Erkenntnisse [1, 37] zeigten, dass das Wachstum des Spenderorgans genetisch reguliert ist: Das porcine Spenderherz verhält sich, als ob es sich noch im Körper eines schnell wachsenden Schweins befände. Zusätzlich führt der höhere Blutdruck bei den Pavianempfängern zu einer konzentrischen Hypertrophie des juvenilen Schweineomyokards. In Kombination bedingen diese Faktoren eine extreme Hypertrophie mit Entwicklung einer dynamischen linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion [37].

Dieses überschießende Wachstumssphänomen wurde auch nach xenogener

Hier steht eine Anzeige.



Abb. 1 ▲ Auckland Island-Schweine im Tierversuchsgut der LMU, München-Oberschleißheim. (Mit freundl. Genehmigung, © LMU München, alle Rechte vorbehalten)

Nierentransplantation beobachtet [38, 39] und hat ebenso die Langzeitergebnisse limitiert.

Strategien zur Verhinderung der kardialen Größenzunahme umfassen in einem experimentellen Setting die medikamentöse Senkung des Blutdrucks, das frühzeitige Absetzen von Kortison und v. a. die Behandlung mit Sirolimus, einem ubiquitären Wachstumshemmer. Diese Maßnahmen reichen für Langzeiterfolge in präklinischen Experimenten aus.

» Überschießendes Wachstum wird sowohl nach xenogener Herz- als auch Nierentransplantation beobachtet

Für zukünftige klinische Anwendungen werden kleinere Spenderrassen benötigt, wie die Auckland Island (AI)-Schweine aus Neuseeland mit einem idealen Gewichtsbereich von 70–90 kg. Hierzu wurde eine kleine Herde von PERV-C- (s. unten) freien AI-Schweinen in der Nähe von München in einem Tierversuchsgut der LMU München etabliert (▣ Abb. 1).

Mikrobiologische Sicherheit

Eine Xenotransplantation kann mit der Übertragung von porzinen Mikroorganismen wie Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten verbunden sein [40–42]. Während Bak-

terien, Pilze und Parasiten einfach durch Zucht eliminiert werden können (oder antibiotisch behandelt werden), ist die Situation bei Viren komplizierter, aber lösbar.

In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass auch bei Allotransplantationen menschliche Viren wie HSV (Herpes simplex-Viren), CMV (Zytomegalievirus), EBV (Epstein-Barr-Virus), HIV (humanes Immundefizienzvirus), Tollwut oder Hepatitis B/C übertragen werden können – auch wegen der Kürze der Zeit, in der Explantationen stattfinden und die kein umfassendes Screening erlaubt. Im Gegensatz dazu können Schweine als Spender vor der Operation sorgfältig umfassend auf pathogene Viren untersucht werden. Xenogene Zoonosen sollten deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit zu vermeiden sein.

Wichtig ist das Hepatitis-E-Virus Genotyp 3 (HEV3), ein gut untersuchtes zoonotisches Virus, das durch den Verzehr von unzureichend gegartem Schweinefleisch oder durch Kontakt mit Schweinen auf den Menschen übertragen wird. Bei Immunsupprimierten können chronische Infektionen verursacht werden, bestehende Lebererkrankungen verschlimmern sich [43, 44].

Ein Herpesvirus, das porcine Zytomegalievirus – eigentlich ein porcines Roseolovirus (PCMV/PRV) –, ist ein weiterer, gefährlicher Mikroorganismus. PCMV/PRV ist

eng mit den menschlichen Herpesviren 6 und 7 verwandt [45], also nicht mit dem humanen CMV, das nach Allotransplantationen schwerwiegende Lungenkomplikationen verursacht [46]. Bis vor Kurzem wurde gezeigt, dass PCMV/PRV nur für NMP schädlich ist: Die Übertragung des Virus auf Paviane und Rhesusaffen verringerte signifikant die Überlebenszeit der Xenotransplantate [47, 48]. Aber auch bei der ersten Transplantation eines 10-GM-Schweineherzens auf einen Menschen in den USA wurde PCMV/PRV übertragen und trug offensichtlich zum Tod des Empfängers bei [6, 7]. Das Virus interagiert dabei wohl direkt mit seinem Immunsystem und den Endothelzellen. Die virale Sicherheit entscheidet demnach wesentlich über den Erfolg von Xenotransplantationen, und es müssen daher entsprechend sensitive Untersuchungsmethoden zum Ausschluss verwendet werden [49].

Da es gegen PCMV/PRV keine Vakzine oder Medikamente gibt, kommt in München eine präventive Strategie zum Einsatz: PCMV (und HEV [Hepatitis-E-Virus]) werden durch frühzeitiges Entwöhnen der Ferkel eliminiert, d. h. die Ferkel werden nicht mehr gesäugt, da sonst die Viren über die Schnauze der Mutter übertragen werden können. Die Tiere werden nach der Geburt per Sectio in eine DPF („designated pathogen free“)-Unit verbracht und unter gezielt keimfreien Bedingungen aufgezogen [50].

» Die virale Sicherheit entscheidet wesentlich über den Erfolg von Xenotransplantationen

Diese Strategie kann jedoch nicht porcine endogene Retroviren (PERVs) eliminieren, da diese in das Genom aller Schweine integriert sind [51]: PERV-A und -B sind in allen Schweinen nachweisbar, und können menschliche Zellen in vitro (unter speziellen experimentellen Bedingungen) infizieren. PERV-C ist nicht in allen Schweinen vorhanden und infiziert nur Schweinezellen. Allerdings kann PERV-C mit PERV-A rekombinieren, und die resultierenden Rekombinanten können menschliche Zellen infizieren [52–54]. Deshalb wurden für München Auckland Island-Schweine ausgewählt, die PERV-C-frei sind [55].

Festzuhalten bleibt, dass die Übertragung von PERVs in keiner der vielen klini-

schen und präklinischen Xenotransplantationsstudien, die bisher durchgeführt wurden, und in keinem der experimentellen PERV-Infektionsversuche beobachtet wurde [56].

Patientenauswahl für eine xenogene Herztransplantation

Die Auswahl der ersten Patienten für klinische Studien zur kardialen Xenotransplantation erfordert sorgfältige Überlegungen, um die inhärenten Risiken zu rechtfertigen und mit hoher Wahrscheinlichkeit günstige Ergebnisse zu gewährleisten [57, 58].

Mögliche erste Kandidaten könnten ältere Patienten >70 Jahre oder intensivpflichtige Personen sein, die für eine mechanische Kreislaufunterstützung (MCS) aufgrund einer Antikoagulationsunverträglichkeit nicht geeignet sind. Darüber hinaus kommen terminal Kranke mit (degenerierten) Bio- oder mechanischen Herzklappenprothesen, hypertropher Kardiomyopathie, biventrikulärem Herzversagen oder einer Postinfarkt-Ventrikelseptum-Ruptur infrage [59]. Diese Patienten werden auch aufgrund ihrer Abhängigkeit von inotropen Medikamenten und den dann vorhandenen Arrhythmien instabil [35].

Neugeborene und Säuglinge mit komplexen angeborenen Herzkrankheiten – wie z. B. dem hypoplastischen Linksherzsyndrom – können aufgrund des Mangels an Spendern und der schlechten Ergebnisse an einer MCS [60] oder auch nach dem Versagen einer Fontan-Operation – am meisten von einer kardialen Xenotransplantation profitieren. Auch eine nachfolgende Allotransplantation („bridge to allotransplantation“) ist vorstellbar.

Ein Vorteil bei Neugeborenen wäre darüber hinaus ihr noch unreifes Immunsystem. In Kombination mit einer Thymektomie/Spenderthymustransplantation zum Zeitpunkt des Eingriffs könnten dies Voraussetzungen für eine operative Toleranz sein [61].

Patientenauswahl für eine xenogene Nierentransplantation

Während nach einer Herztransplantation eine ausreichende Pumpfunktion des Transplantats ganz im Vordergrund steht,

erfordert die xenogene Nierentransplantation – neben der suffizienten Ausscheidung harnpflichtiger Metabolite – auch eine Funktionalität endokriner Systeme wie die des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die Homöostase von Kalzium, Phosphat, Vitamin D und dem Parathormon und die von Erythropoietin. Trotz einer Speziesinkompatibilität von Renin war in präklinischen NMP-Experimenten jedoch kein gestörter Flüssigkeitshaushalt zu beobachten. Bislang war in diesen Studien lediglich ein Trend zu erhöhten Kalziumspiegeln zu messen. Erythropoietin steht als rekombinantes humanes Medikament zur Verfügung und kann daher – falls nötig – substituiert werden. Vorteilhaft ist, dass – anders als beim Menschen – eine porcine Niere auch in der Lage ist, Harnsäure auszuscheiden [62].

Für den Beginn klinischer Xenotransplantationen werden v. a. Patienten mit Shuntproblemen infrage kommen, aber auch HLA(humanes Leukozytenantigen)-Hypersensibilisierte. Bei Letzteren werden Cross-Match-Tests entscheidend sein, um bestehende Anti-SLA („swine leukocyte antigen“-)Antikörper zu detektieren (z. B. mit Tests wie „complement dependent cytotoxicity“ [CDC], [63–67]).

Fazit für die Praxis

- **Multiple Modifikationen des Schweinegenoms, neue Organpräservationsstechniken, die Immunsuppression mit Kostimulationsblockade, kleinere Spenderspezies und effiziente Virusnachweismethoden haben es ermöglicht, ein Langzeitüberleben von Schweineherzen und -nieren nach Transplantation in nichtmenschliche Primaten zu erzielen.**
- **Die Gefahr einer Übertragung von Infektionen kann durch Auswahl entsprechender Rassen, sensitive Assays und Aufzucht in einer DPF („designated pathogen free“-)Unit ausgeschlossen werden.**
- **Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass klinische Xenotransplantationen in den nächsten Jahren bedeutende Fortschritte machen und die diejenigen einer mechanischen Kreislaufunterstützung, der Stammzellübertragung und regenerativen Medizin übertreffen werden. Mit dem Beginn erster klinischer (von FDA [Food and Drug Administration] und EMA [European Medicines Agency] zugelassener) Studien wird in den nächsten Jahren gerechnet.**

- **Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung sind Teams, die sich mit der Methode der Xenotransplantation präklinisch erfolgreich beschäftigt haben.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Schmoeckel

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum – Standort Großhadern
Marchioninistr. 15, 81377 München,
Deutschland
michael.schmoeckel@med.uni-muenchen.de

Danksagung. Unsere Arbeiten zur xenogenen Organtransplantation werden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB-TR 127 „Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation—from bench to bedside“), den Schweizerischen Nationalfonds (CRSII5_198577 Sinergia project „Xeno2Cure“) und die Leducq Foundation (Network n° 23CVD01) gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Reichart und E. Wolf sind Gründer und Board Members von XTransplant, 82319 Starnberg-Leutstetten. M. Schmoeckel, M. Längin, J.-M. Abicht, M. Bender, J. Denner, G. Marckmann, P. Brenner und C. Hagl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die dem vorliegenden Beitrag zugrunde liegenden tierexperimentellen Studien wurden nach positivem Votum der Regierung von Oberbayern, die Heilversuche in USA nach Genehmigung durch die FDA durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Längin M, Mayr T, Reichart B et al (2018) Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* 564:430–433
2. Reichart B, Längin M, Radan J et al (2020) Pig-to-human primate heart transplantation: The final step toward clinical xenotransplantation? *J Heart Lung Transplant* 39:751–757
3. Mohiuddin MM, Goerlich CE, Singh AK et al (2022) Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months. *Xenotransplantation*: e12744
4. Kim SC, Mathews DV, Breedon CP et al (2019) Long-term survival of rhesus macaque renal xenografts is dependent on CD4 T cell depletion. *Am J Transplant* 19:2174–2185
5. Ma D, Hirose T, Lassiter G et al (2022) Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. *Am J Transplant* 22:46–57
6. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK et al (2022) Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med* 387:35–44
7. Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L et al (2023) Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. *Lancet* 402:397–410
8. Moazami N, Stern JM, Khalil K et al (2023) Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. *Nat Med* 29(8):1989–1997
9. Loupy A, Goutadier V, Giarraputo A et al (2023) Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. *Lancet* 402:1158–1169
10. Novitzky D (1984) Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *J Heart Transplant* 4:63–69
11. Bery A, Marklin G, Itoh A et al (2022) The Specialized Donor Care Facility (SDCF) Model and Advances in Management of Thoracic Organ Donors. *Ann Thorac Surg* 113:1778–1786
12. Schmoeckel M (2000) Xenotransplantation hDAF-transgener Schweineherzen. Untersuchungen ex vivo und im Primatenmodell. Pabst Science Publishers
13. Cooper DKC, Hara H (2023) Xenotransplantation—a basic science perspective. *Kidney* 4:1147–1149
14. Reichart B, Cooper DKC, Längin M et al (2022) Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. *Cardiovasc Res* 118:3499–3516
15. Byrne GW, McGregor CG (2012) Cardiac xenotransplantation: progress and challenges. *Curr Opin Organ Transplant* 17:148–154
16. Sykes M, Sachs DH (2019) Transplanting organs from pigs to humans. *Sci Immunol*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6298>
17. Phelps CJ, Koike C, Vaught TD et al (2003) Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 299:411–414
18. Kwon DN, Lee K, Kang MJ et al (2013) Production of biallelic CMP-Neu5Ac hydroxylase knock-out pigs. *Sci Rep* 3:1981
19. Lutz AJ, Li P, Estrada JL et al (2013) Double knockout pigs deficient in N-glycolylneuraminic acid and galactose alpha-1,3-galactose reduce the humoral barrier to xenotransplantation. *Xenotransplantation* 20:27–35
20. Estrada JL, Martens G, Li P et al (2015) Evaluation of human and non-human primate antibody binding to pig cells lacking GGTA1/CMAH/beta4GalNT2 genes. *Xenotransplantation* 22:194–202
21. Diamond LE, Quinn CM, Martin MJ et al (2001) A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation. *Transplantation* 71:132–142
22. Cozzi E, White DJG (1995) The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med* 1:964–966
23. Fodor WL, Williams BL, Matis LA et al (1994) Expression of a functional human complement inhibitor in a transgenic pig as a model for the prevention of xenogeneic hyperacute organ rejection. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11153–11157
24. Schmoeckel M, Cozzi E, Chavez G et al (1999) Xenotransplantation hDAF-transgener Schweineherzen. *Zentralbl Chir* 124:604–608
25. Wolf E, Schmoeckel M, Reichart B (2023) Cardiac xenotransplantation—from bench to bedside. *Eur J Transplant* 1:192–206
26. Cooper DKC, Wang L, Kinoshita K et al (2023) Immunobiological barriers to pig organ xenotransplantation. *Eur J Transplant* 1:167–181
27. Cowan PJ, Robson SC (2015) Progress towards overcoming coagulopathy and hemostatic dysfunction associated with xenotransplantation. *Int J Surg* 23:296–300
28. Wuensch A, Baehr A, Bongoni AK et al (2014) Regulatory sequences of the porcine THBD gene facilitate endothelial-specific expression of bioactive human thrombomodulin in single- and multitransgenic pigs. *Transplantation* 97:138–147
29. Shu S, Ren J, Song J (2022) Cardiac xenotransplantation: a promising way to treat advanced heart failure. *Heart Fail Rev* 27:71–91
30. Mohiuddin MM, Reichart B, Byrne GW, McGregor CGA (2015) Current status of pig heart xenotransplantation. *Int J Surg* 23:234–239
31. Steen S, Paskevicius A, Liao Q, Sjöberg T (2016) Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. *Scand Cardiovasc J* 50:193–200
32. Längin M, Reichart B, Steen S et al (2021) Cold non-ischemic heart preservation with continuous perfusion prevents early graft failure in orthotopic pig-to-baboon xenotransplantation. *Xenotransplantation* 28:e12636
33. Bühler L, Basker M, Alwayn IP et al (2000) Coagulation and thrombotic disorders associated with pig organ and hematopoietic cell transplantation in nonhuman primates. *Transplantation* 70:1323–1331
34. Samy KP, Butler JR, Li P, Cooper DKC, Ekser B (2017) The Role of Costimulation Blockade in Solid Organ and Islet Xenotransplantation. *J Immunol Res*. <https://doi.org/10.1155/2017/8415205>
35. Reichart B, Längin M, Denner J et al (2021) Pathways to clinical cardiac xenotransplantation. *Transplantation* 105:1930–1943
36. Anand RP, Layer JV, Heja D et al (2023) Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature* 622:393–401
37. Längin M, Buttgerit I, Reichart B et al (2023) Xenografts Show Signs of Concentric Hypertrophy and Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction After Orthotopic Pig-to-baboon Heart Transplantation. *Transplantation* 107:e328–e338
38. Soin B, Ostlie D, Cozzi E et al (2000) Growth of porcine kidneys in their native and xenograft environment. *Xenotransplantation* 7:96–100
39. Tanabe T, Watanabe H, Shah JA et al (2017) Role of intrinsic (graft) versus extrinsic (host) factors in the growth of transplanted organs following allogeneic and xenogeneic transplantation. *Am J Transplant* 17:1778–1790
40. Denner J (2022) Virus Safety of Xenotransplantation. *Viruses* 14:1926
41. Denner J (2017) The porcine virome and xenotransplantation. *Virology* 14:171
42. Denner J, Schuurman HJ, Patience C (2009) The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes—chapter 5: Strategies to prevent transmission of porcine endogenous retroviruses. *Xenotransplantation* 16:239–248
43. Meng XJ (2010) Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol* 140:256–265
44. Denner J (2015) Xenotransplantation and Hepatitis E virus. *Xenotransplantation* 22:167–173
45. Denner J, Bigley TM, Phan TL, Zimmermann C, Zhou X, Kaufner BB (2019) Comparative Analysis of Roseoloviruses in Humans, Pigs, Mice, and Other Species. *Viruses* 11:1108
46. Kotton CN, Torre-Cisneros J (2022) International CMV Symposium Faculty Cytomegalovirus in the transplant setting: Where are we now and what happens next? A report from the International CMV Symposium 2021. *Transpl Infect Dis* 24:e13977
47. Denner J (2018) Reduction of the survival time of pig xenotransplants by porcine cytomegalovirus. *Virology* 15:171
48. Denner J, Längin M, Reichart B et al (2020) Impact of porcine cytomegalovirus on long-term orthotopic cardiac xenotransplant survival. *Sci Rep* 10:17531
49. Denner J, Schuurman HJ (2022) Early testing of porcine organ xenotransplantation products in humans: Microbial safety as illustrated for porcine cytomegalovirus. *Xenotransplantation* 29:e12783
50. Egerer S, Fiebig U, Kessler B et al (2018) Early weaning completely eliminates porcine cytomegalovirus from a newly established pig donor facility for xenotransplantation. *Xenotransplantation* 25:e12449
51. Denner J, Tönjes RR (2012) Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses. *Clin Microbiol Rev* 25:318–343
52. Halecker S, Krabben L, Kristiansen Y et al (2022) Rare isolation of human-tropic recombinant porcine endogenous retroviruses PERV-A/C from Göttingen minipigs. *Virology* 19:30
53. Denner J, Schuurman HJ (2021) High Prevalence of Recombinant Porcine Endogenous Retroviruses (PERV-A/Cs) in Minipigs: A Review on Origin and Presence. *Viruses* 13:1869
54. Karlas A, Irgang M, Votteler J et al (2010) Characterisation of a human cell-adapted porcine endogenous retrovirus PERV-A/C. *Ann Transplant* 15:45–54
55. Fiebig U, Krüger L, Denner J (2024) Determination of the Copy Number of Porcine Endogenous Retroviruses (PERV) in Auckland Island Pigs Repeatedly Used for Clinical Xenotransplantation and Elimination of PERV-C. *Microorganisms* 12:98
56. Denner J (2018) Why was PERV not transmitted during preclinical and clinical xenotransplantation trials and after inoculation of animals? *Retrovirology* 15:28
57. Kögel J, Marckmann G (2023) First-of-its-kind Xenotransplantation: Bedarf an ethischer Reflexion in Wissenschaft und Gesellschaft. *Ethik Medizin* 35:137–143
58. Caplan AN, Parent B (2022) Ethics and the emerging use of pig organs for xenotransplantation. *J Heart Lung Transplant* 41:1204–1206

59. Schmoeckel M, Längin M, Reichart B et al (2023) Current status of cardiac xenotransplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* <https://doi.org/10.1055/a-2235-8854>
60. Rossano JW, VanderPluym CJ, Peng DM et al (2021) Pedimacs Investigators. Fifth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report. *Ann Thorac Surg* 112:1763–1774
61. Goldstone AB, Bacha EA, Sykes M (2023) On cardiac xenotransplantation and the role of xenogeneic tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 166:968–972
62. Iwase H, Klein EC, Cooper DK (2018) Physiologic Aspects of Pig Kidney Transplantation in Nonhuman Primates. *Comp Med* 68:332–340
63. Tector AJ, Adams AB, Tector M (2023) Current status of renal xenotransplantation and next steps. *Kidney* 4:278–284
64. Byrne GW (2018) Does human leukocyte antigens sensitization matter for xenotransplantation? *Xenotransplantation* 25:e12411. <https://doi.org/10.1111/xen.12411>
65. Ladowski JM, Houp J, Hauptfeld-Dolejssek V et al (2021) Aspects of histocompatibility testing in xenotransplantation. *Transpl Immunol* 67:101409
66. Yamada K (2023) Revivacor United Therapeutics Symposium. Experience with 10GE pig kidneys and GalTKO thymokidneys towards clinical trials. In: IPITA-IXA-CTRMS Joint Congress. San Diego, CA, USA, S 25–28
67. Wang ZY, Reyes L, Estrada J (2023) Patients on the transplant waiting list have anti-swine leukocyte antigen class I antibodies. *Immunohorizons.* <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2300056>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Xenotransplantation of solid organs

Transplantation of genetically modified porcine hearts and kidneys could become a solution to the persistent shortage of human organ donors. Progress has been made in genetic engineering of donor pigs, preservation techniques after organ harvesting and immunosuppression using co-stimulation blockade with anti-CD40/CD40L monoclonal antibodies. Progress has also been made in the development of methods that detect pathogenic porcine viruses and prevent their transmission to the recipient. As normal land breed pig organs continue to grow in the recipient to their original size, different pig breeds (such as Auckland Island pigs) are now used which reach a final size suitable for humans. Alternatively, a knock-out of the growth hormone receptor gene has been established, e.g., in the 10GM genetically modified pigs from Revivacor/United Therapeutics, USA. The first clinical pilot studies including patients suffering from terminal heart failure are expected to start in Germany in about 2 years.

Keywords

Genetic engineering · Organ preservation · Heart · Kidney · Pilot study