

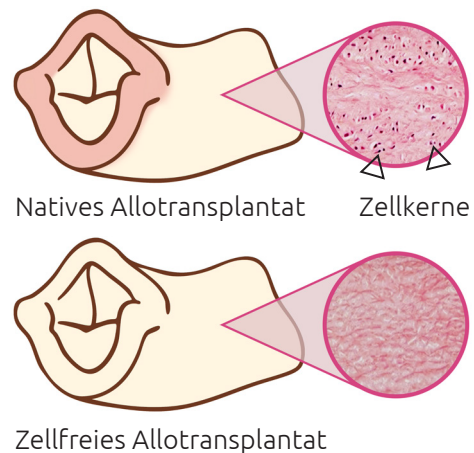
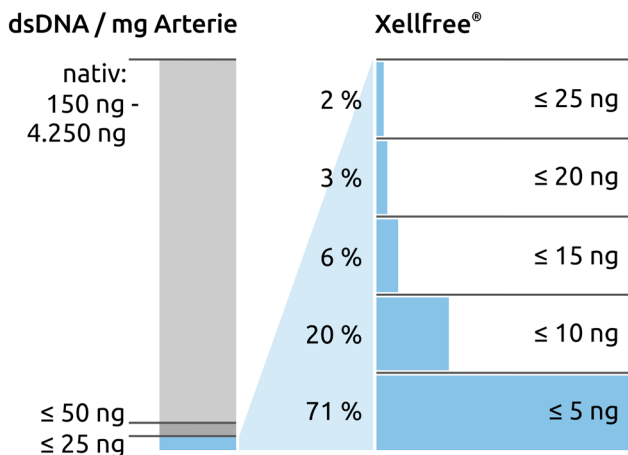
## Xellfree®

Fast dreißig Bearbeitungsschritte sind notwendig um ein Gewebe zellfrei zu machen. In diesem Newsletter beschreiben wir was „zellfrei“ bedeutet und welchen Einfluß die Zellfreiheit auf die Immunogenität eines Allotransplantats hat.



Allotransplantate, wie z.B. menschliche Herzklappen, sind anatomisch perfekt an ihre Aufgabe angepasst. Daher zeigen Allotransplantate, auch als Homografts bekannt, eine hervorragende Hämodynamik. Wie jedes Transplantat, können konventionelle Homografts vom Empfänger abgestoßen werden. Während Zellen HL-Antigene tragen, ist das Bindegewebe nicht immunologisch individualisiert. Beim Xellfree®-Verfahren wer-

den die Spenderzellen aus dem Gewebe entfernt. Das nunmehr zellfreie Allotransplantat behält seine ursprüngliche Form und volle Funktionalität und wirkt weniger immunogen als das konventionelle Homograft. Es ist technisch unmöglich die „Freiheit von Zellen“ vollständig zu bestätigen ohne das Allotransplantat zu zerstören. Daher werden am Ende der Bearbeitung Stichproben von den Rändern genommen und untersucht.



### Freiheit von dsDNA:

Die Doppelstrang-DNA (dsDNA) ist Bestandteil der Zellkerne. Die dsDNA kann spezifisch und effizient angefärbt werden und eignet sich daher als Surrogatparameter für die Zelldichte im Gewebe. In der Literatur wird „zellfrei“ als  $\leq 50$  ng dsDNA pro mg Gewebe definiert (Crapo 2011). Die Xellfree®-Technologie ist anspruchsvoller: Nach der Bearbeitung dürfen nur  $\leq 25$  ng dsDNA pro mg Gewebe nachweisbar sein. Der Restgehalt beträgt in  $>90\%$  aller zellfreien Allotransplantate sogar nur  $\leq 10$  ng/mg.

### Keine intakten Zellkerne, aber intakte extrazelluläre Matrix:

Jedes einzelne zellfreie Allotransplantat wird durch unabhängige Fachärzte oder Fachärztinnen für Pathologie histologisch untersucht. Es dürfen keine intakten Zellkerne (H&E-Färbung) nachweisbar sind. Die extrazelluläre Matrix muss eine Faserstruktur aufweisen, die auf eine gesunde Spenderin oder einen gesunden Spender schließen lässt. Allotransplantate mit z.B. gestörter Faserstruktur werden verworfen.

### Geringere Immunogenität

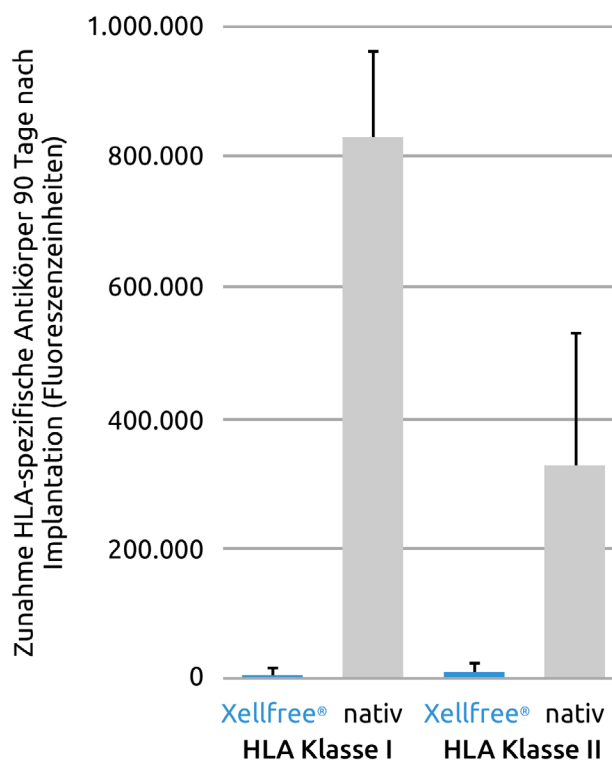
Die Langlebigkeit zellfreier Alлотransplantate hängt auch von einer geringen Immunogenität ab. Zellfreie Alлотransplantate induzieren in nur geringem Maße die Bildung von HLA-spezifischen Antikörpern, wie zuletzt Coti et al. (2020) gezeigt haben.<sup>1</sup>

Neuman et al. (2014) haben die zelluläre Immunantwort nach zellfreiem Pulmonalklappenersatz in 47 Patientinnen und Patienten quantifiziert. Nach 2,5±1,0 Jahren wurden keine signifikanten Abweichungen der Zellzahlen von den Ausgangswerten festgestellt.<sup>2</sup>

Trotz signifikant milderer humoraler und zellulärer Immunreaktion wird bei einzelnen Patienten ein frühes, Immunsystem-vermitteltes Versagen beobachtet. Ebken et al. (2020) haben in therapie-naiven Patienten präformierte Antikörper gegen zellfreie Allografts in sehr unterschiedlicher Konzentration nachgewiesen.<sup>3</sup> Ob und wie individuelle Risiken rechtzeitig erkannt werden können, um den Interventionserfolg zu stabilisieren, wird zurzeit wissenschaftlich untersucht und diskutiert.

### Fazit

Eine deutlich mildere humorale oder zelluläre Immunantwort nach zellfreiem Herzklappenersatz unterstützen das Konzept, dass zellfreie Alлотransplantate eine Grundlage für die autologe Regeneration bieten können.



*Zellfreie Alлотransplantate induzieren nicht die Bildung HLA-spezifischer Antikörper (nach Coti et al. 2020)*

**PS: Sie möchten über zellfreie Alлотransplantate berichten? Wir unterstützen Ihren Vortrag gerne mit Grafiken. Sprechen Sie uns an: [hello@corlife.eu](mailto:hello@corlife.eu)**

*Die zellfreie humane Herzklappe wird auch „Hannover-Klappe“ genannt, weil sie an der Medizinischen Hochschule Hannover klinisch eingeführt wurde. Weitere, synonyme Bezeichnungen sind „TE-Klappe“ und „mitwachsende Herzklappe“. Die wissenschaftliche Literatur und der deutsche OPS-Kode verwenden den prozessorientierten Begriff „dezellularisiert“ – für viele ein Zungenbrecher. Alternativ bietet sich das teleologische „zellfrei“ an, welches kurz und sachlich die wesentliche Eigenschaft der Gewebezubereitung beschreibt.*

- 1 Coti I, Wenda S, Andreeva A, Kocher A, Laufer G, Fischer G, Andreas M. Donor-specific HLA antibodies after fresh decellularized vs cryopreserved native allograft implantation. *HLA*. 2020 Nov; 96(5):580-588.
- 2 Neumann A, Sarikouch S, Breyman T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Bertram H, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A*. 2014 Mar;20(5-6):1003-11.
- 3 Ebken J, Mester N, Smart I, Ramm R, Goecke T, Jashari R, Boethig D, Horke A, Cebotari S, Tudorache I, Avsar M, Bobylev D, Haverich A, Sarikouch S, Hilfiker R. Residual immune response towards decellularized homografts may be highly individual. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; doi:10.1093/ejcts/ezaa393.