

Litteratur

1. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996;64:222-31.
2. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000;46:701-6.
3. Jeppesen PB, Staun M, Mortensen PB. Adult patients receiving home parenteral nutrition in Denmark from 1991 to 1996: who will benefit from intestinal transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1998;33:839-46.
4. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. The quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999;44:844-52.
5. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.

Xenotransplantation

Ejvind Kemp & Paul Peter Leyssac

Xeno er det græske ord for fremmed. Xenotransplantation kan defineres som overførsel af organer, celler eller arvematerialer fra en art til en anden.

Muligheden af at behandle patienter med svært organsvigt med transplantation af organer eller celler fra dyr er blevet mere og mere nødvendig pga. den ekspanderende og katastrofale mangel på donororganer til transplantation mellem mennesker (allotransplantation).

Visionerne og håbet for vellykket xenotransplantation er f.eks. at kunne transplantere en grisensyre til en patient med udslykt nyrefunktion. Selve ideen er jo ret simpel, men endnu er det ikke lykkedes at føre den ud i livet.

I gennem de sidste 40 år har man gjort mange forsøg på at overkomme de fysiologiske og immunologiske barrierer mellem mennesker og dyr. Men på trods af mange videnskabelige forsøg, for ikke at tale om publikation af tusinder af videnskabelige artikler og bøger, er det stadigvæk umuligt at tilbyde en xenotransplantation til en dødeligt syg patient [1-5].

Man troede, at det kunne ordnes i løbet af nogle år med intensiv forskning, før man havde en brugbar klinisk xenotransplantationsmodel. Men tidsmønsteret har vist sig at være anderledes. I dag tror mange forskere, at man kan begynde på kliniske forsøg om fem år, mens andre mener, at det vil tage betydelig længere tid. I alle fald skal man regne med en del år fra de første kliniske forsøg til det stadium, hvor klinisk xenotransplantation er en rutinebehandling, sådan som transplantation af organer mellem mennesker er det i dag.

Man taler om to undergrupper af xenotransplantation: Konkordant xenotransplantation er brugt, når donor og modtager hører til hinanden tæt beslægtede arter, mens diskordant xenotransplantation bruges i betydningen transplantation mellem hinanden fjernstående arter. Eksempelvis er

chimpanse og menneske nærtstående arter, mens gris og menneske er fjernstående arter.

Da proceduren ved xenotransplantation foretages over artsbarrierer, er immunologien mellem de to arter, som man vil transplantere imellem, af meget stor betydning, og det har voldt store vanskeligheder at udrede de immunologiske mekanismer, der er involveret. Imidlertid er mulighederne for succes så lovende, at man gerne arbejder imod dårlige odds. Succes med xenotransplantations ville faktisk starte en ny æra i den medicinske historie. Alle typer af xenotransplantation af større organer ville være mulig i en langt større skala end set i dag, hvis indsamlingen af organer til transplantation kunne baseres på donordyr.

I begyndelsen af det 20. århundrede udarbejdede en fransk kirurg, *Carrell*, en brugbar teknik til at sy små blodkar sammen, og dermed blev det muligt at transplantere organer. Gennem den første halvdel af det 20. århundrede var der kun få forsøg på xenotransplantation, og de mislykkedes alle pga. voldsomme akutte afstødninger (hyperakut rejektion).

I 1963 foretog amerikanske kirurger imidlertid et gennembrud. Chimpansenyrer blev transplanteret til patienter med slutstadiet af nyresvigt (konkordant). Nogle af disse patienter overlevede i måneder. Den længst overlevende var en 23-årig skolelærer – hun overlevede i ni måneder og døde af ukendt årsag med en normal nyrefunktion. Ved obduktionen så de to transplanterede nyrer fra donor, chimpansen, normale ud, både når man undersøgte nyrerne ved makroskopisk og ved mikroskopisk teknik.

Herefter kom der en bølge af interesse, undersøgelser og eksperimenter i xenotransplantationsforskningen. Man blev klar over vigtigheden af mere viden om xenotransplantation, især inden for immunologien. Det viste sig, at afstødningspro-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

cessen er lynhurtig (hyperakut), når man transplanterer mellem hinanden fjertstående arter som f.eks. gris og menneske (diskordant). Det skyldes, at mennesket har præformerede antistoffer i blodet mod grisen. I løbet af få minutter sætter disse antistoffer sig på antigener på overfladen af endotelcellerne i det transplanterede organ. Antistofantigen binder komplementet, og komplementsystemet og koagulationssystemet aktiveres. Endotelets cellemembraner ødelægges, og hobe af celler i blodet danner tromber. Cellerne dør, og organet går til grunde.

Trods den voldsomme, hyperakutte afstødning er grisen blevet det foretrukne donordyr. Avlsmulige, anatomiske og fysiologiske faktorer - for ikke at tale om dyrevelfærd - er så fordelagtige, at grisen er det dyr, xenoforskere satser på til brug ved klinisk transplantation.

En ny æra blev startet i 1990'erne med introduktion af genmanipulation. Engelske xenoforskere fremavlede såkaldte transgene grise, som er grise, i hvis organer man har inkorporeret menneskelige komplementfaktorer, så man på denne måde kunne narre det menneskelige immunsystem, sådan at det ikke ville reagere aggressivt mod de transplanterede genmanipulerede grisener. Her så man overlevelse på op til tre måneder af sådanne transgene donoryrer, når de blev transplanteret til bavianer. Hermed var der nået en ny rekord i xenoforskningen - nu kunne den hyperakutte rejektion undgås.

Det næste store fremskridt var opdagelsen af et særligt vigtigt vævstypesystem for xenotransplantation til mennesker. Det var amerikanske forskere med *Uri Galili* i spidsen, der opdagede, at mennesker og nogle aber havde en helt anden afstødningsmekanisme af xenografter end alle andre væsener.

Galilis opdagelse

Mennesker, menneskeaber og andre aber fra den gamle verden (f.eks. Afrika og Indien), såkaldte østaber, mangler et antigen, som alle andre pattedyr er i besiddelse af. Til gengæld har mennesket naturlige antistoffer mod antigenet. Antigenets epitop er et kulhydratmolekyle betegnet alfa-gal. Det dannes af et enzym, alfa 1,3-galactosyltransferase. Mennesker, menneskeaber og andre østaber har ikke genet for dette enzym. De øvrige pattedyr, der har alfa-gal-antigenet, har til gengæld ikke præformeret alfa-gal-antistof. I **Fig. 1** vises udviklingen.

Det gjaldt nu om at fremavle grise, der passede bedre til menneskets immunsystem end de førnævnte transgene grise. Hvis man på grise kunne fjerne genet for alfa 1,3 galactosyltransferase (som man kan det på mus), ville det være et stort fremskridt. Næsten imod alle forudsigelser er det nu lykkedes skotske dyrlæger at skabe sådanne alfa-gal-knockoutgrise. Det er de samme skotske forskere, som for fem år siden skabte det første vellykkede, klonede får Dolly. I dag er sådanne grise også fremavlet af en amerikansk forskergruppe.

Det er nu håbet, at disse knockoutgrise i forbindelse med

almindelig immunosuppressiv terapi vil kunne føre til længelevende organer. Det er også muligt at indflette eller udslette mere end et gen i et og samme organ.

Mens vi venter på dette, kan man sammenligne situationen for xenotransplantation med forskningsproblemer inden for f.eks. kræft og sukkersyge. Desværre er man jo ikke nået til behandlingsformer for disse sygdomme, således at de er blevet udryddet. På samme måde må man prøve at se på xenotransplantationsforskningen, der nu fra at være en fantasidrøm i hvert fald er blevet en seriøst arbejdende videnskabelig disciplin med egne selskaber og tidsskrifter fordelt over hele verden.

Alfa-gal-epitopen er det væsentligste molekyle for fremkomsten af hyperakut rejektion. Sammenligningsvis er ABO-systemet væsentligt ved blodtransfusioner og HLA-systemet ved organtransplantationer som vist i **Fig. 2**.

Virus

I mange lande gør man sig rede til at overvåge eventuelt kommende xenotransplantationspatienter med alle tænkelige muligheder for forsigtighedsregler. Man er nemlig især bange for at kunne overføre virusinfektioner fra dyr til mennesker og

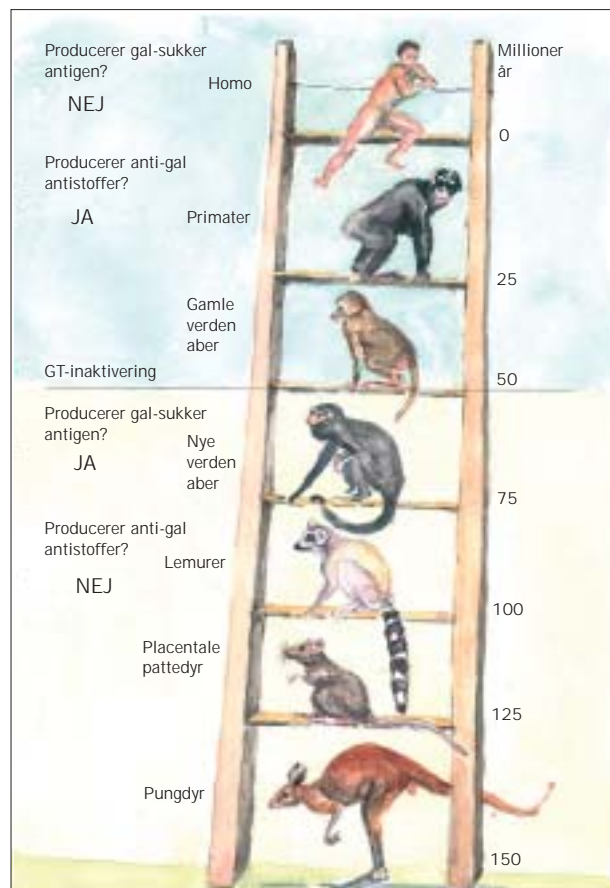


Fig. 1. Udviklingen af det for xenotransplantation vigtigste antigen-antistofsystem: alfa-gal og anti-alfa-gal, set i lyset af artenes udvikling.

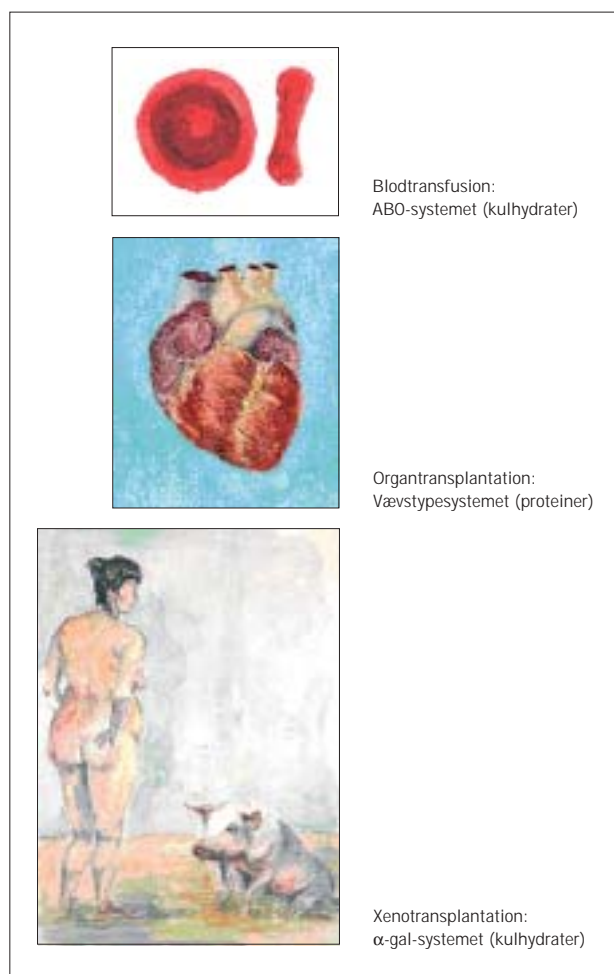


Fig. 2. Vigtige antigensystemer.

for, at disse virusinfektioner oven i købet måske kan udvikles til at blive endnu farligere ved mutationer. På denne måde kunne smitten teoretisk set overføres til patienternes omgivelser, det vil sige give risiko for en epidemi. Man er af gode grunde blevet skræmt af sygdomme som den spanske syge og af hele hiv-æraen (og nu svær akut respiratorisk syndrom (SARS)), hvor man også mener, at virus kan stamme fra dyr. Alligevel vil man i mange lande arbejde med problemet vedrørende indførsel af klinisk xenotransplantation, idet det i øjeblikket ser ud til at man får hold på virusruslen, inden man går i gang med de kliniske afprøvninger.

Klinisk xenotransplantation

I adskillige europæiske lande og i Amerika og Japan er man meget ihærdige med at forberede klinisk xenotransplantation. I Norden er det især Sverige, som er foregangsland på dette område.

Ved intensiv forundersøgelse af donor mener man, at risikoen for virusinfektion vil være forsvindende lille. Endvidere mener man, at en meget omhyggelig monitorering hurtigt vil

kunne afsløre uventede infektioner. Men, men ... virologerne er ikke enige om disse standpunkter.

Danske tiltag og fravalg

I Danmark har man valgt at se tiden an. Danmark ville ellers kunne skabe en stor xenoeksport.

Vi har knowhow til at fremstille egnede xenodonorer. Vi har donordyr nok – der slægtes ca. 25 millioner grise om året her i landet. »The Danish transgenic pig study group« har eksisteret i ti år – den består af interesserede forskere og svineavlere. Gruppen mangler imidlertid kapital til projektet. Dog foregår der på Landbohøjskolen, Odense Universitetshospital, Amtssygehuset i Herlev og Tandlægehøjskolen et samarbejde om xenotransplantation. Her arbejdes der blandt andet med alfa-gal-knockoutmus. I samarbejdet deltager mange fra »The Danish transgenic pig study group«. Det er billigere – men ikke så klinisk relevant – at arbejde eksperimentelt med mus end med svin. På længere sigt kan man håbe på bedre tider for eksport af danske genmanipulerede svineorganer til transplantationsbehandling.

Over hele verden går diskussionen nu om fremtidens mulige xenotransplantation. Pessimisterne mener, at xenotransplantation aldrig bliver mulig, mens optimisterne mener, at man efter yderligere forsøg vil kunne redde mange mennesker med vellykkede xenotransplantationer.

Korrespondance: *Ejvind Kemp*, Sauntes Vænge 4, DK-2820 Gentofte.

Antaget den 30. oktober 2003.
Amtssygehuset i Herlev, Patologisk Institut.

Litteratur

1. Cooper DKC, Kemp E, Platt JL et al. Xenotransplantation. Second ed. Berlin: Springer, 1997: 1-854.
2. Galili U, Avila JL. Alfa-gal and anti-gal. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999: 1-394.
3. Kemp E. Xenografting – the future of organ transplantation. Odense: Odense University Press, 1978: 1-117.
4. Kemp E, Giese J, Leyssac PP. Organtransplantation og stamcellemedicin. København: Munksgaard, 2003: 1-150.
5. Platt JL. Xenotransplantation. Totowa: Humana Press, 2002: 1-270.