

# BIOSAM informererer »»»

## *Organ-grise*

### *- Risici, regler og realisering*

**L**ivslang lægekontrol af organmodtagere og af deres samlever og af andre kontakter, som de kommer tilstrækkeligt tæt på til, at udveksling af legemsvæsker kan forekomme - det indgår i det forslag til sikkerhedsregler for forsøg med xeno-transplantationer, som britiske myndigheder nu sidder og finpudser på. Xeno-transplantationer er betegnelsen for transplantation af organer mellem arter, men reglerne er lavet med specifikt henblik på transplantation fra grise til mennesker. Forsøg af denne type har været ventet i adskillige år, og for en gangs skyld har regelmagere haft tid til at overhale virkeligheden: Kliniske forsøg med overførsel af organer fra gris til menneske er fortsat ikke søgt igangsat, men briterne er nu i hvert fald ved at være klar med rammerne for sådanne forsøg.

Storbritannien huser verdens formentlig største bestand af transgene, potentielle organ-grise, ejet af medicinalkoncernen Novartis, og det er sandsynligt, at nogle af de første forsøg vil finde sted dér.

Høringsfristen for forslaget til sikkerhedsregler udløb i midten af december. Efter en sidste afpudsning af reglerne vil et meget omfattende kontrolapparat kunne danne ramme om kliniske forsøg. Apparatet omfatter overvågning af organgrisene, af personer der arbejder med dyrene, af organmodtagere og deres nære kontakter samt af sundhedspersonale. Hensigten er at give mulighed for hurtig registrering af tegn på smittespredning, der kan stamme fra den helt nye form for nærkontakt mellem arter, samt at lagre data, der muliggør eftersøgning af smitekilder.

Hvad organmodtagerne angår er man nødt til, konstateres det, at forlade sig på, at de frivilligt vil indgå i den livslange overvågning, afstå fra forældreskab, altid sørge for at

sundhedsmyndigheder kan finde dem og give dækkende oplysninger til myndighederne om nære kontakter - hvis læger så får besked og som ikke må give blod og så videre. Der findes ikke lovgivningsgrundlag for tvang på området. Man må bygge på informeret samtykke. Derfor vil der, fremgår det af bemærkningerne til regelforslaget, næppe heller i starten blive givet tilladelse til kliniske forsøg, som omfatter personer med nære kontakter, der ikke kan give informeret samtykke - eksempelvis børn.

Denne "BIOSAM informerer" afrapporterer dels en ekspertkonference om xeno-transplantation, som blev afholdt af Teknologirådet for BIOSAM i samarbejde med Københavns Universitet i marts 1999. Og dels supplerer den med den seneste udvikling på området. BIOSAM har tidligere behandlet konferencen i sit nyhedsbrev 1/99.

Professor dr.med. Ejvind Kemp bidrog ved planlægningen af konferencen og deltog tillige som ordstyrer.

Oplægsholdere på konferencen var:

**Jan Ottesen**, afd.leder, NOVO Park A/S

**Gustav Groth**, professor, dr.med., Karolinska Institutet, Sverige

**David K.C. Cooper**, MD, PhD, Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, USA

**Robin A. Weiss**, professor, tidl.: Institute of Cancer Research, Chester Beatty Laboratories, London

**Nr.: 4, januar 2000**

Nu mangler bare forsøgsansøgningerne. På

verdensplan er status, at der gøres forsøg med transplantation af celler fra grise til henholdsvis diabetikere og personer med Parkinsons sygdom, og at disse behandlings effekt fortsat diskuteres. Udvortes, forbigående tilkobling af griselever til patienter med akut forgiftning og leversvigt er også ved at rulle i gang. Det næste skridt vil eventuelt blive kliniske forsøg med transplantation af organer som nyrer eller hjerner. Det kan være lige rundt om hjørnet, men hjørnet kan vise sig at være af den meget langstrakte slags, erklærede den amerikanske hjertekirurg og ekspert med hensyn til xenotransplantation, David Cooper, på en dansk konference om emnet, afholdt af BIOSAM i marts 1999.

David Cooper ironiserede over, at han har gjort sig det til en vane at sige, at det sker om fem år, men ironi eller ej - som de øvrige lægelige og naturvidenskabelige oplægsholdere på konferencen var han overbevist om, at transplantation af organer fra grise til mennesker, faktisk vil blive en ny behandlingsmulighed. Alt tyder på, at den vil blive udviklet og taget i brug skridt for skridt, snarere end i form af et enkelt, markant gennembrud.

### **Organmangel**

I 1991 var David Cooper medforfatter til en videnskabelig bog om xenotransplantation. Da bogen skulle genudgives i opdateret udgave i 1997, var den vokset til den dobbelte størrelse, fortalte han på BIOSAM's konference. Forskningsindsatsen på området har kort sagt været intensiv op igennem halvfemserne, dels som følge af den genteknologiske udvikling, dels på grund af et voksende misforhold mellem henholdsvis udbuddet af og efterspørgslen efter organer til transplantation.

Opgørelser fra USA viser, at der fra 1988 til 1998 ganske stabilt var omkring 12.000 hjernedøde donorer til rådighed årligt:

- Men efterspørgslen bliver ved med at vokse, konstaterede David Cooper.

Med ujævne mellemrum har der i løbet af lægevidenskabens historie været gjort forsøg på at behandle mennesker ved at tilføre dem væv og organer fra dyr - såsom forsøg med blodtransfusioner fra får til mennesker i 1600-tallet og forsøg i tyvernes Paris med at transplantere testikler fra aber til aldrende mænd.

I 1960'erne blev adskillige forsøg gjort, pri-

mært i USA. Nyrepatienter fik nyrer fra chimpanser og bavianer, og i et enkelt tilfælde virkede en sådan nyre i patienten i ni måneder. En enkelt patient fik et chimpansehjerte, men levede kun med det i et par timer. I 1984 fik den nyfødte baby Fae i USA et bavianhjerte, som virkede i tyve dage. Alt i alt var forsøgene med at bruge organer fra dyr ikke meget succesfulde, mens udviklingen inden for menneske-til-menneske-transplantation på dette tidspunkt var i hastig udvikling, hjulpet på vej af hjernedødsriteriet.

Carl Gustav Groth, professor ved den transplantationskirurgiske afdeling på Karolinska Institutet i Stockholm, beskrev i sit oplæg til konferencen, hvordan indførelsen af hjernedødsriteriet i en del år nærmest stillede udforskning af muligheder for xenotransplantation i bero.

Den selvsamme udvikling af menneske-til-menneske-transplantationer, som en overgang satte forsøg på brug af organer fra dyr i stå, har imidlertid efterhånden skabt grundlag for ny udforskning af muligheder for xenotransplantation. Såvel David Cooper som Carl Gustav Groth henviste her ikke alene til de generelt voksende organkøer og til patienter, der dør i ventetiden, men også til grupper af patienter, der slet ikke bliver lukket ind i køen, fordi der må prioriteres hårdt, når udbuddet af organer er så begrænset.

En del potentielle modtagere afvises af generelle helbredsårsager, fortalte David Cooper. En diabetiker, hvis hjerte er nedbrudt af sygdommen, og som også har en lettere nedsat nyrefunktion, står for eksempel ikke stærkt i konkurrencen med en anden patient, der ligeledes har dårligt hjerte, men i øvrigt er ved godt helbred:

- Hvis vi havde et ubegrænset antal organer, kunne vi give dem alle en chance for en transplantation, og måske vil de ikke leve 10-20 år, men måske vil de få en god livskvalitet i 5-10 år, og set fra deres synsvinkel vil det være meget værd, sagde han.

I Skandinavien drøftes nu brug af organer af mindre end optimal kvalitet, fortalte Carl Gustav Groth, og han tilføjede, at der i forbindelse med nyretransplantationer i Sverige i stadig større omfang anvendes levende donorer. Det har at gøre med manglen på organer. Men brugen af levende

donorer har også et kvalitetsaspekt.

Det blev understreget af David Cooper:

- Virkningen af hjernedød er ret ødelæggende for nogle organer. I en del tilfælde, hvor et transplanteret hjerte ikke fungerer godt, kan det forklares med skader, som er sket i forbindelse med hjernedøden, sagde han.

Udover gruppen af patienter med et dårligt fungerende organ er nye og store patientgrupper i de seneste år kommet til som potentielle modtagere af reservedele. Håbet er således, at diabetikere og mennesker med Parkinsons sygdom vil kunne behandles gennem tilførsel af friske celler, henholdsvis insulinproducerende celler fra bugspytkirtler samt nerveceller.

Transplantationsteknikkerne har således nået et punkt, hvor kirurgernes ønske simpelthen er, fremgik det: Et ubegrænset antal organer med mere, der kan tages fra levende, sunde donorer, og hvor der er en høj grad af standardisering og infektionskontrol. Det er dette ønske, som søges opfyldt gennem udvikling af transgene grise med egenskaber, som er tilpasset det menneskelige immunsystem.

### **Krydse artsbarrieren**

I xenotransplantationsforskningens tidlige historie har menneskeaber været stærkt inde i billedet som donorer, men det ligger efterhånden ganske fast, at det i dag er grisen, der tiltænkes rollen som organleverandør. Den almindelige vurdering er, at brug af i tusindvis af truede og stærkt menneskelignende dyr som menneskeaber til dette formål ville vække betydelig modstand, og på konferencen fremgik det af indlæg fra begge sider af Atlanten, at der ikke satses i den retning.

Grise forbruges derimod i forvejen i meget store tal, og hjerteklapper fra grise er i mange år blevet opereret ind i mennesker, ligesom sukkersyge længe blev behandlet med insulin fra svin. Desuden er grise lette at avle, og deres organer antages at have en passende størrelse.

Valget af grisen betyder imidlertid, at der skal findes metoder til at overvinde forskelle mellem grises og menneskers immunsystem.

Mennesker, primater, store fugle som strudse og emuer, krybdyr og en enkelt stor gnaver har det fællestæk, forklarede dyrlæge Jan

Ottesen, Novo Nordisk, at de bærer rundt på antistoffer mod et bestemt sukkerstof, alfa-galactose, der findes på overfladen af de fleste andre dyrs celler, og som minder om de menneskelige blodtyper A, B og 0. Alfa-galactose findes blandt andet på overfladen af grise celler og regnes i dag for langt den vigtigste grund til, at der foregår en såkaldt hyperakut afstødning, når en abe tilføres et organ fra en gris.

Det fremmede organ genkendes øjeblikkeligt som fjendtligt, og i løbet af minutter - eller højst timer - opstår der voldsom blødning i organet, som ødelægges og afstødes.

Ved transplantation fra menneske til menneske uden samtidig immunundertrykkende behandling af modtageren vil det fremmede organ også blive afstødt, men det drejer sig om en anden reaktion, der strækker sig over en uges tid, hvor celler fra modtageren invaderer organet og ødelægger det. Og ved hjælp af immunundertrykkende medicin er det i dag muligt at strække denne afstødning over mange år.

Den hyperakutte afstødning, som skyldes artsforskelle mellem grise og mennesker, antages ikke at kunne overvindes alene ved hjælp af undertrykkelse af modtagerens immunsystem. Det hænger blandt andet sammen med, viser forsøg med aber, at produktionen af antistoffer mod alfa-galactose sættes drastisk i vejret - der er tale om 100-300-dobling - i forbindelse med indsættelse af et griseorgan. Det kan kendte immunundertrykkende midler ikke hamle op med.

Alle grisens blodkar, som menneskeligt blod skal passere igennem efter en transplantation, er dækket med alfa-galactose. Grise uden det gen, der står bag produktionen af alfa-galactose, ville formentlig - det er i hvert fald en specialistforventning i dag - kunne levere organer, som i henseende til immunologi var meget lig menneskelige organer. Hidtil har det ikke vist sig muligt at udvikle sådanne grise, og forsøg på at tilføre gener, der skulle kunne ændre på alfa-galactosen har heller ikke været succesfulde.

Derimod er det lykkedes at tilføre grise det menneskelige gen bag et protein, som virker i menneskets immunsystem, hvor det modvirker hyperakut afstødning af menneskelige organer. Transplantation af organer fra

transgene grise med denne egenskab til aber, der samtidig er blevet behandlet med store doser immunundertrykkende midler, har resulteret i en overlevelsestid på op til 90 dage, med et gennemsnit på 30-40 dage.

I forhold til den næsten øjeblikkelige afstødning af organer fra almindelige grise er det en meget betydelig forøgelse af overlevelsestiden, understregede både Jan Ottesen og David Cooper, men det ligner fortsat ikke et meget tiltrækkende tilbud til mennesker.

### **Tilpasse patienten**

Jan Ottesen erklærede sig overbevist om, at:

- De teknologier, der skal til for at få dette til at virke, vil blive udviklet og forfinet, så det vil blive muligt at lave xenotransplantationer.

Set med hans øjne bestod de tekniske udfordringer i at udvikle dyr, som på flere måder er tilpasset det menneskelige immunsystem, samt i at finde metoder til at kombinere med immunundertrykkende behandling og dermed gøre afstødningstiden længere og længere.

At søge at tilpasse transplantationsorganerne sådan, at de kommer overens med det menneskelige immunsystem, er imidlertid kun en af to muligheder, gjorde David Cooper opmærksom på. Den anden mulighed er at søge at påvirke modtagerens immunsystem sådan, at det kan forliges med de artsfremmede organer.

Der er gjort forsøg med aber, hvis immunsystem er blevet sat helt i stå, og som derpå har fået indsat et hjerte fra en anden abe. Det synes at virke sådan, at immunsystemet får en art hukommelsestab. Når det kommer sig igen, anerkender det øjensynlig det nye organ som sit eget:

- Vi har aber, som på den måde har levet fem år med et transplanteret organ uden at have fået nogen behandling efter den første måned, fortalte David Cooper.

Den samme øvelse lader sig dog ikke uden videre gentage, når der samtidig skal springes hen over artsgrænsen mellem gris og abe eller menneske. Men der bliver forsøgt med aber, som behandles med griseplasma - hvide blodceller - der er tilført knoglemarvsceller fra grise. Idéen er at tilføre abens immunsystem tolerance over for grise celler. Risikofrit er det ikke. De tilførte knoglemarvsceller kan agere fjendtligt i forhold til den fremmede

vært, og det kan give sig udslag i skader på organer. David Cooper vurderede imidlertid, at sådanne problemer vil være til at overvinde. Han karakteriserede behandlingen, der kunne få modtageren til at tolerere det fremmede organ, som "den endelige løsning". Som svar på et debatindlæg medgav han, at det i princippet nok ville være det bedste, hvis man kunne undgå at behandle modtagerens organisme, men at han ikke havde tiltro til, at man vil kunne undlade det.

En anden mulighed for forberedelse af organmodtageren går ud på at rense modtagerens blod for de antistoffer, der sætter den hyperakutte afstødning i gang. Der er blevet eksperimenteret med at tage blod fra aber og sende plasmaet gennem en søjle af alfa-galactose, som antistofferne så binder sig til, hvorpå blodet returneres til aben. En således behandlet bavian, der desuden får immunundertrykkende medicin, kan overleve med et grisehjerte i fire-fem dage, før den påny begynder at producere antistofferne. Helt at indstille dens produktion af antistofferne har ikke været muligt.

Endelig er der gjort forsøg med at behandle aber, som har fået organer fra grise, med stoffer - blandt andet fra kobra-gift - som er specifikt rettet mod den hyperakutte afstødningssreaktion. På den måde kan afstødningstiden bringes op på 6-25 dage. I denne periode afstødes de fremmede organer langsomt på grund af en anden og langsommere immunreaktion, der også er speciel for xenotransplantation, og som altså ligeledes skal overvindes, før griseorganer i immunologisk forstand kan siges at være på højde med organer fra mennesker.

David Cooper opsummerede med et citat fra en amerikansk immunolog:

- Der er tre gyldne regler for gennemførelse af en succesfuld xenotransplantation. Desværre kender vi ingen af dem. Det opsummerer vores aktuelle viden. Men vi arbejder hårdt på sagen, sagde han.

### **Smitte mellem arter**

Robin Weiss, professor i virologi ved Windyer Institute of Medical Sciences, University College London, belyste overskridelsen af artsgrænsen fra et andet ståsted. Hvor immunologer og transplantationskirurger koncentrerer sig om at overvinde barriererne, interesserer virologer sig for de risici, som er forbundet med at gøre det.

Nedbrydning af de menneskelige forsvarsværker baner ikke alene vejen for organer, men også for smitte, som de måtte medbringe. Jo mere succesfuld den ene gruppe af specialister er med hensyn til at fremme positive relationer mellem den menneskelige organisme og organer fra grise, des større udfordringer bliver der altså for den anden specialistgruppe.

Primater bærer på flere virus, der kan smitte mennesker, end grise gør. Det er nok en god grund til at satse på grise fremfor på primater, anførte Robin Weiss og lagde til, at grise også bedre kan avles under sterile forhold - fødes ved kejsersnit og derpå opfostres sådan, at smitte undgås. Ud fra den synsvinkel kan grise altså udgøre en renere kilde til organer og væv end mennesker og primater.

På den anden side, fortsatte Robin Weiss, kan dyrene kun undersøges for kendte smittekil-der, og der findes adskillige eksempler på, at virus overraskende har bredt sig fra grise og andre dyr til mennesker.

Det influenzavirus, som lå bag den spanske syge for 80 år siden, og som dræbte flere mennesker, end der blev dræbt under den første verdenskrig, kom formentlig fra grise. På den malaysiske halvø, hundrede kilometer syd for den malaysiske hovedstad Kuala Lumpur, udbrød i foråret 1999 en epidemi blandt mennesker af en dødelig hjernebetændelse, forårsaget af et virus som lokale bestande af grise var bærere af (senere kendt som Nipah-virus). Fornylig er der hos grise fundet et hepatitis e-virus. Det er meget udbredt blandt grise og kan overføres til mennesker. Det ser ikke ud til at skade nogen af parterne noget særligt, men har altså kun været kendt i et par år. Og faktisk er der i de allerseneste år også fundet tre andre, hidtil ukendte virus hos grise, hvoraf et kan overføres til mennesker.

HIV kom formentlig fra primater, fortsatte Robin Weiss. Han erklærede sig "aldeles overbevist om", at HIV2 stammer fra aber, der normalt er smittet med et virus - SIV - som de ikke plejer at udvikle sygdom af, men som er dødeligt for mennesker.

### **Samme virus, forskellig virkning**

Det samme virus kan opføre sig højst forskelligt i forskellige værter, understregede Robin Weiss. Andre aber bærer for eksempel på et

virus, beslægtet med herpes sim-plex, der giver dem sår, men ikke andet, men i mennesker fremkalder dette virus en speciel ondartet hjernehindebetændelse.

- Det siges, at den ekstra smitterisiko, som transplantationer indebærer, kan være minimal. Men den kan lige så vel være maksimal. Det er problemet. Vi kender ikke risikoen. Vi kan ikke regne på den, sagde Robin Weiss.

Ved transplantation bliver en fysisk barriere gennembrudt, understregede han. Erfaringen fra dyrkning af menneskelige svulster på forsøgsmus med dårligt immunforsvar er, at det menneskelige væv kan blive inficeret med virus fra musene. Det sker i omkring en enkelt procent af tilfældene i forbindelse med den første transplantation og i 30 procent af tilfældene, hvor der er tale om serier af transplantationer. Og det drejer sig om virus, som mennesker tilsyneladende ikke normalt bliver smittet med, trods det samliv med musene som er en følge af, at disse dyr gerne opholder sig i maddepoter, kornsiloer og så videre:

- Jeg tror, at transplantation vil gøre det mere sandsynligt, at det som *kan* ske også *vil* ske, vurderede Weiss.

Organmodtagere behandles med immunundertrykkende medicin, og det er kendt, at immunundertrykkelse kan gøre mennesker sårbare over for virus, der er uskadelige for andre, uddybede han og henviste til et eksempel, hvor en laborant døde, efter at være blevet smittet med et almindeligvis uskadeligt virus, der hyppigt anvendes i laboratorieforsøg. Det viste sig, at laboranten bar på en arvet defekt i immunsystemet:

- Så vi skal huske, sagde Weiss, at virus, der normalt ikke er patogener i mennesker, kan virke sådan hos immunundertrykte værter. De kan tilpasse sig til vækst i sådan en vært, og dermed kan de måske blive mere patogener.

Virus og mikroorganismer er normalt kun kendt som skadelige, hvis de forårsager sygdom hos deres naturlige vært. Og nogle er slet ikke kendt, i hvert fald ikke som risici. Frem til marts 1997 blev grise-retrovirus - virus der er indbygget i arvmassen - for eksempel slet ikke diskuteret. Eksistensen af disse virus hos grise havde da været kendt i et kvart århundrede uden at give anledning til bekymring og nærmere undersøgelse. I dag diskuteres de en hel del. Godt

nok er de ikke kendt som skadelige, men man ved ikke, hvad de eventuelt kunne forårsage i menneskelige værter. Og da grisene fødes med dem indbygget i deres dna, er de såre vanskelige at slippe af med.

### **Virus i arvemassen**

Retrovirus er et ganske almindeligt fænomen, som findes hos næsten alle hvirveldyr. De er opstået i forbindelse med almindelig smitte, hvor virus - som består af dna - har inficeret kønsceller, har lejet sig i disses dna og således er blevet arvelige. Det antages, at menneskets arvemasse indeholder tusindvis af sådanne retrovirus, og at de gennemgående kan betragtes som fossiler, ikke er aktive og ikke kan slå ud som infektion.

Forsøg med dyrkning af frisk væv fra grise har imidlertid vist, at de indeholder aktive retrovirus, som kan inficere menneskelige celler. Robin Weiss har deltaget i forsøg med tre grupper af grise-retrovirus. To af dem lader sig dyrke i celler fra menneskenyrer, den sidste i en anden type menneskeceller. Hvad denne forskel skyldes kan ikke forklares.

Ikke alene grise, der holdes som husdyr, men også vildsvin bærer på de kendte retrovirus, og de bærer ikke blot på dem i en enkelt, men i mange kopier - et sted mellem tyve og hundrede kopier, hvoraf formentlig kun enkelte er intakte, lød skønnet fra Robin Weiss. Dertil kommer syv grupper af grise-retrovirus, der næppe er aktive. Hvis den såkaldte knockout-teknik lod sig anvende på grise, ville man med stor tålmodighed kunne avle alt dette ud af grisene, men hidtil er det kun lykkedes at bruge teknikken på mus.

Knockout-teknikken, som blev forklaret af Jan Ottesen, går ud på at tilføje fosterstamceller en dna-sekvens, som er et spejlbillede af den sekvens, der er ansvarlig for, at et bestemt gen bliver udtrykt, men med en stopfunktion indsat i sekvensen. Den tilførte sekvens vil føre til inaktivering af genet, når ellers den placerer sig, så den erstatter sin modpart. Ved hjælp af markørgener kan det konstateres, i hvilke celler det sker. Disse manipulerede celler, hvor tændemekanismen således er erstattet af en slukkemekanisme, kan nu indsættes i et tidligt befrugtet æg, og man kan på traditionel vis avle sig frem til dyr, hvor den uønskede egenskab er ude af funktion i alle celler. Men foreløbig er det altså kun lykkedes på mus, idet fosterstamcel-

ler fra andre dyr ikke har vist sig dyrkbare på samme vis.

Dagens genteknologi muliggør kort sagt ikke fremstilling af grise, hvis arvemasse er rensset for retrovirus.

Robin Weiss understregede, at han ikke ville male Fanden på væggen. De tre kendte grupper af aktive grise-retrovirus forekommer at være ret svage. Det er vanskeligt at dyrke dem i et laboratorium, og man ved ikke, om de ville vokse i et levende menneske. Det centrale er, understregede han, at man ikke kan vide sig sikker, og at det kunne ske, at de ikke blot ville vokse, men også blive styrket i menneskelige værter.

Retrovirus kan afstedkomme mange forskellige sygdomme, diverse kræftformer, sygdomme i immunsystemet, i nervesystemet og så videre. Som hovedregel skal der dog mange kopier til, for at sygdom fremkaldes. Men i kraftigt immunundertrykte patienter er der også netop lagt til rette for massive angreb.

I sommeren 1999, efter BIOSAM's konference, offentliggjorde et stort forskerhold resultaterne af en undersøgelse af 160 mennesker, spredt rundt i verden, der har været i kontakt med grisevæv eller -organer som led i behandling. Undersøgelsen førte til konstatering af, at grise-celler kan overleve i adskillige år i en menneskekrop. Der blev ikke fundet grise-retrovirus, som ikke kunne antages at stamme fra sådanne overlevende grise-celler. Hvilken grad af sikkerhed dette indebærer er fortsat genstand for diskussion. Af gode grunde har det jo ikke kunnet lade sig gøre at undersøge mennesker, der har modtaget hele griseorganer og samtidig er blevet kraftigt immunundertrykte.

Robin Weiss har kommenteret, at der er meget langt fra undersøgelsens "intet bevis for risiko" til det "bevis for ingen risiko", som han mener, at offentligheden ønsker. Artiklens hovedforfatter var Khazal Paradis, direktør i Novartis for klinisk forskning vedrørende xenotransplantationer.

### **Skabe adgangsvej**

De i forvejen uoverskuelige smitterisici kompliceres yderligere, når talen er om gensplejsede grise, forklarede Robin Weiss på konferencen.

Hvis der beskyttes mod hyperakut afstødning, kan det samtidig afmontere beskyttelsen mod virus, der trænger ind, iklædt en fedtkappe, som bærer det famøse alfa-galactose. Normalt provokerer dette sukkerstof altså menneskets immunsystem til voldsom og øjeblikkelig offensiv, og indtrængende virus ødelægges sammen med det fremmede organ. Men situationen kan vise sig at være en hel del anderledes, når der er tale om organer fra transgene grise, der er tilført et gen fra det menneskelige immunsystem, som modvirker den hyperakutte afstødning.

Det selvsamme gen, som modvirker denne afstødning, har nemlig også en modtagefunktion i forhold til visse virus. Genet giver for eksempel modtagelighed for mæslingevirus. Disse grise kan altså blandt andet smittes med mæslinger. Og omvendt er der mulighed for, at grisevirus inde i disse grise så at sige kan lære sig at benytte de menneskelige virusreceptorer, som ikke findes i almindelige grise.

Der kan argumenteres for, vurderede Weiss, at mennesker og menneskeaber har mistet alfa-galactosen, fordi det beskytter dem mod virus fra andre arter:

- Ved at introducere menneskelige gener i dyr kan vi komme til at lære lurende virus at benytte menneskelige receptorer, før organer fra dyrene anbringes i mennesker, forklarede Robin Weiss og tilføjede, at beskyttelse mod hyperakut afstødning således samtidig kan vise sig at være en metode til at bane vejen for virus.

- Dette spørgsmål er hidtil slet ikke blevet drøftet, og det kan kun rejses af virologer, for immunologer tænker slet ikke på disse gener på den måde. De tænker på dem som gener, der dæmper afstødningssreaktioner. Virologer tænker på dem som receptorer, der indfanger virus. Men det drejer sig altså om det samme molekyle, sagde Weiss.

Også muligheder for, at menneskelige virus, herunder retrovirus, kan inficere grisene - altså smitte den anden vej rundt - skal tages i betragtning. Hverken HIV1 eller HIV2 inficerer normale grise-celler, men det kan være anderledes med nogle typer transgene grise. Der findes ikke megen viden om smitte fra menneske til gris, ej heller om sandsynligheden for at virus fra forskellige arter slår sig sammen og danner hybridvirus, men det kan forekomme, gjorde Weiss opmærksom på.

Som eksempel nævnte han, at influenzavirus formentlig indeholder en blanding af virusgener fra virus, der findes hos grise og ænder.

Robin Weiss var fortaler for et langsomt og forsigtigt videre arbejde med forsøg på området. Han understregede, at han ikke var modstander af xenotransplantation, men at det var hans opgave som virolog at mane til forsigtighed:

- Måske vil der kun blive tale om retrovirus-smitte i et eller to tilfælde ud af 1.000.

Men hvad skal vi stille op med en promilles risiko? spurgte han og fortsatte:

- Set fra den enkelte patients synsvinkel kan chancerne for nytte opveje risikoen for smitte. Men i dette tilfælde er der også en risiko for hele samfundet, og det er en helt ny udfordring til lægevidenskaben. Der er risiko for, at smitte kan brede sig fra patienten til dennes mage, til afkom, til andre passagerer i en bus. Det kan lyde vildt, men hvor kom HIV fra, og hvor kom den spanske syge fra? Der er tale om noget lidt sandsynligt, men ikke om noget umuligt.

#### **Viden forudsætter forsøg**

De mange åbne spørgsmål med hensyn til smitterisici udgør nok en væsentlig del af diskussionerne om xenotransplantation, men der er også andre udfordringer. For eksempel er der spørgsmålet, om organer fra grise overhovedet vil kunne fungere i mennesker. Og hvor længe vil de kunne holde? Og vil de have den rette størrelse?

Det fremgik af debatten, at specialisterne ikke forventede, at griseorganer helt vil kunne erstatte menneskelige donororganer. Forventningen var således, at det vil være nødvendigt at fortsætte med menneskelige donorprogrammer, også selv om xenotransplantationer bliver en realitet.

Der er betydelige biokemiske forskelle mellem mennesker og grise, gjorde David Cooper opmærksom på. Hverken legemstemperatur eller pH-værdi er helt de samme. Dertil kommer den forskel, at mennesket i modsætning til grisen er et opretstående dyr, hvilket kan have betydning for blodbanerne i organer. Grise har almindeligvis ikke særligt stærke hjerter, og det kan blive nødvendigt at træne potentielle hjerteleverandører i trædemøller, mente Cooper.

I forhold til et andet organ, nemlig leveren, var han ganske skeptisk med hensyn til transplantationsmulighederne. Stofskifteforskellene er for store til, at det er sandsynligt, at en griselever vil kunne fungere i et menneske, mente han. Leveren laver omkring 2500 proteiner, som er lidt forskellige fra gris til menneske.

Heller ikke Carl Gustav Groth troede, at det vil være muligt at få en griselever til at udføre alle en menneskelig levers funktioner. Men han lagde til, at griselevere kan blive meget nyttige, anvendt udvortes til afgiftning af personer med forgiftning og akut leversvigt:

- En griselever kan opsuge giftstoffer, som hurtigt ville slå et menneske ihjel, anførte han. Således anvendt kan griselevere redde liv, mens der ventes på et menneskeligt organ.

Under debatten blev det oplyst, at dyr, der er blevet klonet, og hvor det befrugtede æg på anden vis er blevet gjort til genstand for indgreb og håndtering, har organer, der ikke fungerer som i almindelige dyr. Det gælder særligt hjertet, nyrerne og leveren. For eksempel kan hjertet i sådanne dyr være 30-40 procent tungere end normalt. Derfor blev der stillet spørgsmålstegn ved kvaliteten af organer fra transgene dyr.

Fælles for en stor del af de åbne spørgsmål er, at de kun kan afklares gennem forsøg med mennesker. Adskillige gange under debatten blev der gjort opmærksom på dette dilemma: En høj grad af sikkerhed med hensyn til xenotransplantationernes virkninger og effektivitet kan kun opnås ved faktisk at gå i gang med kliniske forsøg. Resultater fra dyreforsøg kan være vejledende, men også vildledende. Hvis sikkerhed gøres til en forudsætning for kliniske forsøg, vil de ikke kunne komme i gang. Medmindre man beslutter sig for helt at lukke af for muligheden for xenotransplantationer, bliver det centrale diskussionsemne altså, hvilken grad af sikkerhed/usikkerhed der kan accepteres som udgangspunkt for forsøg.

Dilemmaet kendes fra alle mulige andre områder af lægevidenskab og indebærer blandt andet, at de mennesker, som deltager i forsøg med helt ny behandling, påtager sig risici i en helt anden størrelsesorden end senere patienter, når - og hvis - behandlingen bliver rutine. Forsøg er ikke gratis.

Under konferencens debat blev der nævnt eksempler fra et center for hjertetransplantationer, hvor i starten kun hver femte patient overlevede mere end et år. I dag - hvor der på verdensplan er udført omkring 50.000 hjertetransplantationer (og i øvrigt mere end en halv million nyretransplantationer), overlever ni ud af ti en hjertetransplantation, udført på det samme center, i mere end to år.

Også blandt de første modtagere af griseorganer vil der være en ret høj dødelighed, men det vil, blev der argumenteret, dreje sig om mennesker, som ellers vil dø, fordi de ikke kan få et menneskeligt organ. Og det vil dreje sig om mennesker, der ikke bliver lovet guld og grønne skove og et langt liv, men som melder sig med åbne øjne og ikke kun styret af håb på egne vegne, men også af et ønske om at bidrage til udvikling af ny behandling.

#### **Risici ved traditionel transplantation**

Flere oplægsholdere fremhævede, at problemer og risici, som er forbundet med brug af organer fra dyr, skal vurderes i forhold til problemer og risici ved brug af organer fra hjernedøde mennesker. Carl Gustav Groth:

- Normalt fortæller vi ikke ret meget om de etiske og lægelige problemer, der er knyttet til brug af hjernedøde donorer, men alle, som arbejder med transplantation, ved, at der er en række problemer. Brug af sådanne organer bliver stadig debatteret i offentligheden. Der er stadig mennesker, som misbilliger det. Og der er stadig hospitalsansatte, som har problemer med det.

Ved hver anden hjertetransplantation bliver det fremmede hjerte afstødt i løbet af ti år. Årsagerne er ukendte, men konsekvensen for den enkelte patient er, at han eller hun må regne med, at der er 50 procents sandsynlighed for, at der atter vil blive behov for udskiftning efter ti år:

- Hvis vi kan bruge grise er antallet af organer ubegrænset, så selv om et grisehjerter kun skulle vare i ti år, kan vi bare indsætte et nyt, sagde David Cooper.

Han gjorde desuden opmærksom på, at menneskelige donororganer ikke er det rene, der findes:

- Mange menneskelige donororganer kan ikke bruges på grund af HIV. Mange andre bruger vi, selv om vi ved, at vi overfører virus, der for eksempel kan have kræftfremkaldende virkninger. Så vi løber risici med



menneskelige transplantater, fordi vi overfører organer fra donorer, der har kendte eller nogle gange ukendte smittekilder, som vi så udsætter modtageren for. Men vi mangler organer i udpræget grad, og hvis vi undgik alle organer med virusinfektioner kunne vi formentlig slet ikke bruge nogen.

Også Robin Weiss nævnte risikoen for smitte fra menneskelige organer. Der kendes en række eksempler på smitteoverførsel via transplantation, også af alvorlige sygdomme, fortalte han og henviste desuden til smitte med HIV og leverbetændelse, overført gennem blodtransfusion, der er en form for transplantation:

- Der er risiko ved al lægelig behandling. Ved ny behandling er der nye risici. Vi kan ikke undersøge for dem, før vi kender til dem, sagde han.

### **Moratorium?**

I den internationale debat om xenotransplantation er der flere gange blevet fremsat forslag om et moratorium for at hindre forskningen på feltet i at bevæge sig så hurtigt frem, at der ikke bliver tid til at undersøge og overveje risici og etiske udfordringer. Kjeld Møllgård, rektor for Københavns Universitet, talte i sin velkomst til konferencen imod et sådant moratorium: - Vi ved ikke, hvad vi har behov for at vide, før vi ved, hvad der er at vide, argumenterede han.

Hverken af konferencens oplægsholdere eller under debatten blev der talt imod denne opfattelse. Ingen erklærede sig altså for et moratorium. Den almindelige indstilling syntes at være, at valget står mellem et definitivt stop for forskning på feltet eller en langsom forsøgsvirksomhed, hvor man skridt for skridt prøver af, om og hvor langt teknikken kan bære. Det var den langsomme prøven sig frem, som samlede anbefalinger. Den samme fremgangsmåde anbefales i øvrigt også af Novartis.

Konkret vil det sige, at der først gøres forsøg med det mindst omfattende og mindst risikable, hvor der blandt andet ikke er brug for kraftig immunundertrykkende behandling. Samtidig arbejdes der videre med laboratorieforsøg og således udbygges grundlaget på flere måder for en vurdering af forholdet mellem nytte for patienterne og risiciene for offentligheden. Forsøgsbehandling foregår som tidligere nævnt for øjeblikket i form af transplantation af nerveceller til Parkinson-

patienter og af insulinproducerende  $\beta$ -celler til diabetikere, og sådanne forsøg har vist, at grise-celler kan overleve længe i en menneskekrop. Det sker desuden i form af forsøg med udvortes tilkobling af griselever til patienter med akut behov for afgiftning.

Der er hidtil ikke fremsat konkrete bud på, hvor meget man skal have at tilbyde patienter, før næste skridt - transplantation af nyrer eller hjerter - vil være berettiget. På konferencen blev der både talt om mindst et par måneder, et halvt år, et år og mere end et år med god livskvalitet.

Der blev advaret mod at udsætte forsøg, til man kunne vente lige så gode resultater som ved nutidens transplantation af hjerter fra hjernedøde, menneskelige donorer. Men der blev også advaret mod at skride hastigt frem, eksempelvis presset af patientgrupper, der ikke ville være nådige senere, hvis noget gik galt som følge af en forceret udvikling. Og der blev talt for regulering og kontrol ved hjælp af såvel nationale som internationale komitéer.

- Vi må også tænke over, at en masse af dette drives af bioteknologisk industri, ikke mindst Novartis, og at vi må være sikre på, at industrien ikke skubber os hurtigere afsted, end der er videnskabeligt grundlag for, sagde David Cooper.

- Jeg vælger almindeligvis det standpunkt, sagde Robin Weiss, at alt dette er ganske farligt. Andre, for eksempel lederen af forsknings- og udviklingsafdelingen i Novartis, vil vælge et andet standpunkt og sige - hvad er det nye? Dyr har overført virus til mennesker i hele menneskehedens historie. Og det er selvfølgelig rigtigt.

Omvendt blev der også rapporteret om tilbageholdenhed fra industriens side, angiveligt på grund af en dobbeltbekymring, dels for menneskehedens helbredstilstand, dels for egne investeringers sikkerhed og udbytte. At få lov at eksperimentere med de transgene grise, som Novartis er i besiddelse af, er for eksempel et uopfyldt ønske for mange forskere.

Mens der således var forskellige vurderinger af, om producenter presser på eller holder udviklingen tilbage, var der øjensynlig enighed om at se det som et problem, at

forskning vedrørende xenotransplantation i så høj grad finansieres og styres af private interesser. Danmark er så godt som blottet for forskning på feltet, og det offentlige er ikke i besiddelse af basal kompetence til at følge med i den internationale udvikling.

Danmark er imidlertid i besiddelse af fagfolk med de kundskaber, der skal til, vurderede Jan Ottesen:

- Det er bare et spørgsmål om finansiering og om at bringe disse folk sammen, sagde han.

### **Prisen?**

Økonomiske aspekter af xenotransplantation blev i øvrigt kun kort berørt på konferencen, der var koncentreret om lægelige og naturvidenskabelige sider af emnet og heller ikke havde sundhedsøkonomiske specialister blandt oplægsholderne.

Såvel David Cooper som Carl Gustav Groth ventede kraftige forøgelse af antallet af transplantationer i en situation, hvor der i princippet og mod betaling var ubegrænset adgang til organer.

Carl Gustav Groth nævnte, at mindst 50.000 dødsfald i USA hvert år skyldes hjerteanfald, og han mente, at halvdelen af de ramte havde en chance for at overleve, hvis de straks kunne få et nyt hjerte. Det ville svare til en tidobling af antallet af hjertetransplantationer, som for øjeblikket foretages i USA, gjorde han opmærksom på. Dertil skal, tilføjede han, lægges mulighederne for vækst i nye behandlinger af diabetes og Parkinsons sygdom. Seks millioner mennesker har diabetes i USA, og en tredjedel af dem tager insulin og kunne måske hjælpes med transplantation af insulinproducerende celler:

- Antallet af behandlede patienter kunne blive enormt, erklærede Carl Gustav Groth, som var fortrøstningsfuld med hensyn til de udgifter, der ville være forbundet med at behandle et enormt antal patienter. Han forventede, at det kunne opvejes af besparelser med hensyn til for eksempel dialyse af nyrepatienter, kostbar ventetid i intensivafdelinger samt sygedagpenge.

Lidt mere forsigtigt forventede David Cooper en femdobling af udgifterne til transplantation, der aktuelt udgør omkring en halv procent af sundhedsudgifterne i USA:

- Det kan ikke undgå at blive dyrt, sagde han, men tilføjede, at en række andre aktivite-

ter i sundhedsvæsenet, såsom psykiatrisk døgnpleje og behandling af ekstremt tidlige fødte børn, også er meget dyre, og at det ikke er let at forstå, hvorfor netop transplantation skal vurderes særskilt, når der prioriteres.

I en opsummering nævnte Peter Sandøe, professor, filosof og formand for Dyreetisk Råd, prioritering af ressourcer inden for forskning og sundhedsvæsen som en af udfordringerne fra udviklingen af xenotransplantationer. Brug af dyr som organleverandører kræver overvejelser om dyrevelfærd. Risiko for smitte fra grise til mennesker og derfra videre til andre mennesker fordrer afvejning af hensyn, henholdsvis til patienter med et desperat behandlingsbehov og til en bredere offentlighed, som kan blive udsat for smitte. Og dertil kommer så spørgsmålet om brugen af ressourcer.

- Bliver vi så fascinerede af disse teknologier, at de løber af med os, så vi kommer til at bruge vores ressourcer forkert, spurgte Peter Sandøe og tilføjede et spørgsmål om demokratisk kontrol med udviklingen:

- Det handler ikke alene om lokal kontrol, men også om det voldsomme pres fra bioteknologiske virksomheder, der skaber en efterspørgsel i offentligheden. Skal vi give efter for den efterspørgsel? Skal de bioteknologiske firmaer sætte dagsordenen eller skal det gøres af andre?

Også spørgsmålet om "hvilket liv vi ønsker at leve" blev trukket frem af Peter Sandøe, men blev ikke grebet af andre deltagere i debatten.

### **WHO-debat**

Den internationale debat om muligheder og risici ved xenotransplantationer fortsætter blandt andet i et elektronisk debatforum, sat i værk af Verdenssundhedsorganisationen, WHO.

Også her drejer debatten sig kun i begrænset omfang om eksistentielle, sociale og økonomiske spørgsmål. I centrum er dels smitterisici, dels dyrevelfærd, dels hensyn til de potentielle organmodtagere, dels diskussion af alternative metoder til at dække efterspørgslen efter organer til transplantation. Alternative metoder vil i denne sammenhæng først og fremmest sige indførelse af et system med formodet samtykke til organ donation. Under et sådant system, der blandt

andet fungerer i Belgien, antages alle at ville lade sig bruge som organdonor i tilfælde af hjernedød, medmindre de aktivt har erklæret det modsatte.

I et debatindlæg vurderer Jim Wright, professor i patologi ved Dalhousie University i Canada, at sådanne ordninger ikke øger mængden af tilgængelige organer noget særligt. Han nævner, at USA og Canada, hvor samtykke skal erklæres, har henholdsvis 22 og 14 hjernedøde organdonorer pr. million indbyggere. Under det belgiske system med formodet samtykke er tallet 20, og i omkring en fjerdedel af tilfældene siger familien nej på vegne af deres hjernedøde slægtning.

Ifølge Jim Wright er der ingen, som venter, at et system med formodet samtykke kan bringe antallet af hjernedøde organdonorer op over 50 ud af en million indbyggere. Det vil ikke kunne dække efterspørgslen, som fortsat vokser. Og afstanden mellem udbud og efterspørgsel ville være enorm i et scenario, hvor insulinkrævende diabetes kunne behandles ved transplantation af insulinproducerende celler fra bugspytkirtler: Det er en meget og stadig mere udbredt lidelse, og der kræves celler fra tre-fire donorer pr. patient.

Andre alternativer, som trækkes frem i debatten, er forebyggelse af insulinkrævende diabetes - fremhævet som den hyppigste årsag til organsvigt - samt udvikling af metoder til behandling ved hjælp af fosterstamceller. For begge disse alternativer gælder dog, at de videnskabeligt og teknisk foreløbig er særdeles fjerne.

I februar afholdes herhjemme en eksperthøring om xenotransplantation for Folketingets Forskningsudvalg og Sundhedsudvalg. Høringen, der afholdes internt for de to udvalg, er arrangeret af Teknologirådet i samarbejde med Etisk Råd.

Af: Gitte Meyer (DJ)

Noter:

OECD/WHO - international debat om xenotransplantation:  
[www.oecd.org/dsti/sti/s\\_t/biotech/xenosite/country.htm](http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/xenosite/country.htm)

UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority: [www.doh.gov.uk/ukxira.htm](http://www.doh.gov.uk/ukxira.htm)

Campaign for Responsible Transplantation: [www.crt-online.org](http://www.crt-online.org).

*Search for Cross-Species Transmission of Porcine Endogenous Retrovirus in Patients Treated with Living Pig Tissue.* Af Khazal Paradis et al., Science, vol.285:1236-1241.

*Xenografts and Retroviruses.* Af Robin A. Weiss, Science, vol.285:1221-1222.

*Xenotransplantation. Från djur till människa - möjligheter och risker* (www.spri.se)

*Från en art till en annan - transplantation från djur till människa.* Betænkning af den svenske Xenotransplantationskomité. (www.faktainfo.se)

*Knald eller fald for organer fra grise.* Fra Rådet til Tinget, nr. 117 juni 1998 (kan ses på [www.tekno.dk](http://www.tekno.dk))

*UK: Klar med regler for grise-organer.* Fra Rådet til Tinget, nr. 131, september 1999 (kan ses på [www.tekno.dk](http://www.tekno.dk))

*Animal-to-Human Transplants. the ethics of xenotransplantation.* Nuffield Council on Bioethics. 1996.

*Animal Tissue into Humans.* The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation. Udsendt 1996 og accepteret af den britiske regering i januar 1997.

*The Science and Ethics of Xenotransplantation.* Uncaged Campaigns. 1997.

*Ethics of Xenotransplantation: Animal Issues, Consent and Likely Transformation of Transplant Ethics.* A.S.Daar. World Journal of Surgery. November /december 1997.

*Xenotransplantation: The Background.* Novartis. primo 1998.

*Stepwise approach to solving global organ donor crisis.* Novartis. 28.april 1998.

BIOSAM-materiale:

*Xenotransplantation.* BIOSAM informerer 1/1999.

*Xenotransplantation.* Artikelsamling fra ekspertmøde om xenotransplantation den 22. marts 1999 arrangeret af Teknologirådet for BIOSAM i samarbejde med Københavns Universitet.

*Dolly og klonerne.* BIOSAM informerer 2/1999.

*Biochips - fremtidens genetiske måleinstrument.* BIOSAM informerer 3/1999

*Organ-grise - Risici, regler og realisering.* BIOSAM informerer 4/2000.

Materiale og information om BIOSAM kan ses på BIOSAM's hjemmeside **[www.tekno.dk/biosam](http://www.tekno.dk/biosam)**. Eller fås i BIOSAM's sekretariat i Teknologirådet v. Anne Funch Rohmann, telefon direkte 33 45 53 64 eller e-mail [afr@tekno.dk](mailto:afr@tekno.dk).

BIOSAM er et samarbejdsorgan for etiske spørgsmål knyttet til bioteknologisk forskning og anvendelse af bioteknologi, herunder kloning og ændring af genfunktion hos pattedyr. BIOSAM er nedsat af regeringen og har til formål at sikre åbenhed og information til offentligheden om den bioteknologiske udvikling. BIOSAM skal sikre at der så tidligt som muligt gøres opmærksom på udviklinger inden for bioteknologien, der kan tænkes at krænke samfundets etiske normer. BIOSAM udgøres af repræsentanter fra råd og komitéer.

Medlemmerne af BIOSAM er:

Kamma Bertelsen (Den Centrale Videnskabetiske Komité)

Edith Holm (Den Centrale Videnskabetiske Komité)

Peter Sandøe (Det Dyreetiske Råd)

Karsten Vig Jensen (Det Dyreetiske Råd)

Ove Svendsen (Dyreforsøgstilsynet)

Pia Haubro Andersen Fischer (Dyreforsøgstilsynet)

Linda Nielsen (Det Ethiske Råd)

Lene Koch (Det Ethiske Råd)

Henrik Toft Jensen, koordinator for BIOSAM (Teknologirådet)

Lars Klüver (Teknologirådet)

Den udpegende organisation er i parentes.