

um/Socialstyrelsen, 1995: 7, 75-97, 111-4.

4. Underlagsrapport från Storstadstutredningen. Stockholm: Allmänna förlaget, 1989:59. (SOU 1989:111).
5. Allebeck P, Forkman A, Kindlund HL, Lindberg A, Stjernfeldt M, Swartling P. Vården för invandrare behöver reformeras. Psykiska och sociala problem försummade. Läkartidningen 1994; 91: 2326-32.
6. Alfredsson L, Ahlbom A, Theorell T. Incidence of myocardial infarction among male Finnish immigrants in relation to length of stay in Sweden. Int J Epidemiol 1982; 11: 225-8.
7. Tomson Y, Åberg H. Risk factors for cardiovascular disease – a comparison between Swedes and immigrants. Scand J Prim Health Care 1991; 12: 147-54.
8. Järhult B, Lindholm L, Lanke J, Carlsson L, Isacson Å, Scherstén B. Befolkningsinriktat preventivt arbete i Olofström. Betydande disposition för kardiiovaskulär sjukdom hos finländare. Läkartidningen 1992; 89: 1915-8.
9. Theorell T, Vigborg A, Kallner A, Dahlen G, Walinder O. A comparison between Finnish immigrants and native Swedes in the greater Stockholm region – social and medical risk indicators of ischemic heart disease. Scand J Soc Med 1980; 8: 105-15.
10. Häll L. Invandrades hälsa. Valfärdsbulletinen 1996 (nr 5).
11. Ekberg J. Hög kvalitén på befolkningsstatistiken! Ekonomisk Debatt 1995; 23: 4.
12. Vågerö D, Lundberg O. Socio-economic differentials among adults in Sweden – towards an explanation. In: Lopez, Castelli and Valkonen, eds. Premature adult mortality in developed countries. Oxford: Oxford University Press, 1995.
13. Vågerö D, Gullberg A. Yrke och dödlighet under 1980-talet. Stockholm: Epidemiologiskt centrum/Socialstyrelsen och Stockholms universitet, 1996. (EpC-rapport 1996:3).
14. Ågren G, Romelsjö A. Mortality in alcohol-related diseases in Sweden during 1971–80 in relation to occupation, marital status and citizenship in 1970. Scand J Soc Med 1970; 20: 134-42.
15. Ahlbom A. Biostatistik för epidemiologer. Lund: Studentlitteratur, 1990: 105 ff.

Försiktig optimism om xenotransplantationer

Brist på organ är idag det viktigaste problemet inom transplantationskirurgin. En möjlig lösning vore att använda djur, i första hand grisar, som donatorer, men problemet med den hyperakuta avstöttningsreaktionen har först på senare tid kunnat lösas genom användning av genetiskt modifierade grisar. Ännu återstår dock svåra frågor av framför allt mikrobiologisk karaktär att lösa. Risken för överföring av virus, särskilt retrovirus, i någon form är det man fruktar mest. Vid ett stort möte i USA förra året var alla deltagare överens om att mer forskning behövs, men också om att man bör gå långsamt fram, innan xenotransplantation kan bli ett användbart alternativ.

I Sverige är medelväntetiden för en njurtransplantation cirka två år. Väntetiden för lever-, hjärt- respektive lungtransplantation är något kortare, men ca 15–20 procent av dessa patienter avlider innan något lämpligt organ blivit tillgängligt. Internationellt är situationen likartad.

En möjlighet att lösa organbristproblemet vore att använda djur som donatorer. Redan på 1960-talet transplanterades ett mindre antal patienter med njure från schimpans eller babian. Vanligen stöttes njuren bort inom någon vecka, men i ett fall fungerade transplantatet väl i drygt sex månader. När det blev möjligt att ta till vara organ från avlidna koncentrerades utvecklingen dock till användning av mänskliga organ.

Hyperakuta avstötningen kan nu undvikas

Idag studeras ånyo möjligheten att använda djur som donatorer. Det största intresset gäller därvid användning av grisar. Den immunologiska barriären blir då högre. Människan har preformerade antikroppar mot gris (vilka kan jämföras med blodgruppsantikroppar).

Vid transplantation av vaskulariserade grisorgan utlöser dessa tillsammans med komplement en hyperakut avstöttningsreaktion riktad mot antigener på endotelcellerna. Reaktionen leder till trombos i transplantatet inom minuter till timmar. Man har dock studerat möjligheten att använda extrakorporeal perfusion av grisleverar som temporär behandling av patienter med leversvikt.

Celltransplantat däremot är primärt icke-vaskulariserade och vaskulariseras efter hand genom inväxt av blodkärl från mottagaren. Dessa transplantat utlöser inte någon hyperakut avstötning. De kliniska studier som genomförts rör transplantation av celler som neuron eller pankreasöar från gris. Hos vissa patienter har åtminstone delar av transplantatet överlevt under månader upp till ett år, men några påtagliga terapeutiska effekter har hittills inte redovisats.

Bristen på donatorer är dock störst på organsidan. Genom att använda organ från genetiskt modifierade grisar verkar den hyperakuta avstötningen kunna undvikas. Dessa grisar uttrycker en human komplementreglerare (DAF, decay accelerating factor) på sina endotelceller. Denna faktor hindrar de preformerade antikropparna mot gris från att aktivera komplementet. Trots dessa framsteg återstår ett flertal problem av såväl immunologisk som mikrobiologisk karaktär att lösa.

Svåra mikrobiologiska problem återstår att lösa

Ett tvådagarsmöte under rubriken »Cross species transmission, infectivity and pathogenesis» i Washington, juli 1997, koncentrerades helt på de mikrobiologiska frågorna vid xenotransplan-

Författare

ERIK LARSSON

docent, överläkare, avdelningen för klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

ANNIKA TIBELL

med dr, överläkare, transplantationskirurgiska kliniken, Huddinge sjukhus.

tation. Vid xenotransplantation kan nämligen infektiösa agens överföras från djur till människa. Det är också möjligt att rekombination mellan humana virus och djurvirus kan ge upphov till nya agens med ändrad patogenitet. Detta kan hanteras åtminstone delvis genom användning av specialuppfödda, mikrobiologiskt väldefinierade djur. Grisen, liksom andra däggdjur, har dock i sin arvsmassa ett flertal kopior av s k endogena retrovirus (ERV). Vissa av dessa porcina endogena retrovirus (Po-ERV) kan ge upphov till kompletta retroviruspartiklar som kan infektera och växa i humana celler (se nedan).

Grisen sannolikt lämpligaste donatorn

De stora primaterna kan te sig som ett naturligt val om djur skall användas som donatorer till människor. De är relativt lika människan, vilket ger immunologiska och fysiologiska fördelar. Babianer diskuteras som donatorer av benmärg till patienter med HIV-infektion (bavianen är resistent mot HIV) och som donatorer av hjärtan till barn. Antalet primater är dock begränsat, och många anser det etiskt diskutabelt att använda dessa högt intelligenta och människan närstående djur. Dessutom är många apor infekterade med olika retrovirus, bl a lentivirus och spumavirus (foamy virus). Deras eventuella patogenitet efter xenotransplantation är oklar. Jonathan Allen, primatforskare och retrovirusexpert från San Antonio, Texas, varnade, nu liksom i tidigare inlägg och artiklar, för att använda primater som donatorer. Apan har också endogena retrovirus, som är ofullständigt kartlagda.

Inom överskådlig tid torde grisar vara den mest intressanta djurarten på grund av tillgänglighet, lämplig storlek samt avelsegenskaper som underlättar framtagande av såväl mikrobiologiskt definierade som transgena djur. Dessutom har grisen sedan länge levt nära människan. Måhända är vi därför mer adapterade till grisens patogener. Tidigare studier angående grisens mikrobiologi har framfört allt rött agens som påverkar uppfödning och avel. De senaste åren har man också studerat förekomst av organismer som liknar dem som ger besvär hos immunsupprimerade patienter. Några exogena retrovirus har hittills inte identifierats hos gris. Kartläggning av grisens endogena retrovirus pågår.

Överföring av andra agens än virus

Vid xenotransplantation kommer mikrobiologiskt definierade djur, s k SPF(specifikt patogenfria)-djur, att användas. Sådana djur förlöses med kej-

sarsnitt och föds upp i en »ren» miljö med filterad luft, steriliserat foder etc. Djuren följs också med odlingar och serologiska undersökningar för att garantera att de är fria från ett definierat antal mikroorganismer. En sådan uppfödning minskar också risken för organismer som inte finns på listan, men det är inte fråga om gnotobiotiska djur.

Man var enig om att överföring av svamp och bakterier inte skulle ge några större problem. En hög beredskap ansågs dock behövas för att upptäcka resistensutveckling hos bakterier, något som torde vara aktuellt framför allt i länder med stor antibiotikaanvändning inom jordbruket. Prionsjukdomar har ännu inte identifierats hos gris, men mer forskning krävs. En eventuell prionsmitta drabbar dock endast mottagaren av transplantatet och torde inte spridas vidare i samhället.

Överföring av virus

Jay A Fishman, infektionsläkare från Boston, Massachusetts, och David Onions, veterinärvirolog från Glasgow, diskuterade screening av grisar, avsedda som donatorer. Troligen kommer man vid xenotransplantation att möta samma typ av problem som idag är aktuell vid behandling av immunsupprimerade patienter. I de pågående pilotstudierna screenas donatorerna för ett stort antal virus som skulle kunna orsaka sjukdom hos en immunsupprimerad mottagare. Listan inkluderar naturligtvis kända zoonotiska virus. Vid en xenotransplantation kringgås dock de naturliga barriärerna som hud och slemhinnor, och transplantatet kommer i direktkontakt med mottagarens celler. Dessutom är mottagaren vanligen immunsupprimerad. Man testar därför även för virus som kan växa i humana celler in vitro, och för de virus som liknar dem som ger sjukdom hos allotransplanterade patienter samt för virus som kan ge infektioner hos djuret eller miss-tänks kunna påverka transplantatet.

Ändrad patogenitet efter artgränsöverskridande

Virus kan dock ändra patogenitet när det korsar artgränser. Ett exempel är gnagarnas hantavirus, som orsakar hög mortalitet hos människa. Människa och gris har dock levt i nära kontakt under lång tid utan att någon sådan sjukdom påvisats. Smittsamheten hos virus kan också ändras i samband med mutationer. Under 1987–88 härjade en pandemi med hög dödlighet hos hund. Ursprunget visades vara kattparvovirus som genom en mutation blivit infektiöst för hund. Ytterligare ett exempel är influensavirus, där grisen fungerar som mellanvärd. Virusreservoaren verkar finnas hos fåglar, hos vilka i princip alla

patogena stammar av influensavirus identifierats, även de som gav upphov till pandemierna spanska sjukan (1918) och asiaten (1957).

Redan under normala betingelser överförs följaktligen virus mellan djurarter och från djur till människa. En immunsupprimerad patient utsöndrar dock virus under längre tid, vilket generellt ökar risken för smittspridning och för virusrekombinationer. En eventuell infektion hos mottagaren kan spridas till patientens närmaste omgivning och eventuellt vidare ut i samhället. För att öka säkerheten diskuterades vaccinationsprogram för mottagare, närstående individer och sjukhuspersonal.

Problem relaterade till retrovirus

Retrovirus är ett samlingsnamn för ett stort antal RNA-virus med olika morfologi, proteinsammansättning och effekter på de celler i vilka de förökas. Den gemensamma nämnaren är att dessa virus utnyttjar så kallad omvänd transkription för sin förökning. Med detta menas att de vid infektion »skriver om» sin arvsmassa från RNA till DNA. Detta sker med hjälp av ett enzym, s k omvänt transkriptas. I form av DNA kan viruset sedan integreras i cellens arvsmassa.

Retrovirus kan ha två funktionstillstånd. Exogena retrovirus infekterar vissa celler hos virusnegativa individer. Endast celler som kan föröka virus, dvs har receptorer som kan binda virusets dockningsprotein, är mottagliga. Endogena retrovirus finns definitionsmässigt inkorporerade i alla celler hos en art inklusive könscellerna och nedärvs enligt mendelska lagar. I undantagsfall kan även ett exogent retrovirus infektera könsceller och bli endogent.

Det existerar ett komplext samspel mellan endogena och exogena retrovirus. Ett virus kan vara endogent i en art och exogent i en annan. Det finns också flera exempel på att retrovirus kan vara apatogena i en art men vara sjukdomsframkallande i en annan art. Såväl HIV-1 som HIV-2 har överförts från apa till människa. I fallet HIV-2 har en sådan överföring skett flera gånger. Hittills har inga exogena retrovirus identifierats hos gris. Även om ett sådant virus skulle identifieras torde det dock finnas goda möjligheter att hålla donatorsdjuren fria från exogena retrovirus.

Däremot står det nu helt klart att alla undersökta arter har endogena retrovirus (ERV) eller rester av dessa inkorporerade i sin arvsmassa. Således har det beräknats att ca 1 procent av människans arvsmassa utgörs av ERV eller retroviruslika sekvenser. Dessa kan i vissa fall aktiveras och bilda viruspartiklar. Vanligare är dock att de endast uttryck-

ANNONS

er delar av sin arvs massa i form av proteiner eller har så många mutationer att de inte kan uttryckas (är transkriptionellt tysta).

Robin Weiss, London, Jonathan Stoye, Oxford, och David Onions, Glasgow, redogjorde för studier av grisens ERV, s k PoERV (Po=porcint). Det har visats att några PoERV (antalet ännu okänt) kan bilda kompletta retroviruspartiklar som in vitro kunnat infektera och föröka sig i en human cellinje. Det betyder att människans celler kan uttrycka åtminstone en receptor till vilken grisens retrovirus kan bindas. Någon sådan receptor har ännu inte karakteriserats. Vid transplantation av grisorgan till människa kommer det följaktligen att överföras virus som skulle kunna förökas i människans celler. Ett antal frågor om vad som kan tänkas hända efter en xenotransplantation formulerades vid mötet:

Kommer PoERV att aktiveras?

Kan en sådan aktivering leda till sjukdom?

Kan det aktiverade PoERV genom rekombination med människans egna retrovirussekvenser ge upphov till nya eventuellt farliga virus?

Hur stora är riskerna?

Hur kan riskerna minimeras?

Vad innebär det på sikt?

Dessa frågor studeras bland annat hos primater transplanterade med grisorgan. Walid Heneine från Centers for Disease Control and Prevention (CDC) redogjorde för metoder att detektera infektion med PoERV. En svårighet är att PoERV finns i alla grisceller. Man måste följaktligen utesluta att ett positivt prov beror på att mottagaren har donatorsceller cirkulerande i blodet. Vanligen detekterades virus med en polymerkedjereaktions(PCR)-metod, och man använde sedan en startsekvens (primer) för andra delar av grisens DNA för att identifiera eventuella cirkulerande grisceller. Man försöker nu utveckla en PCR-metod som upptäcker PoERV endast när det är inkorporerat i humant DNA. Resultat presenterades också från den kliniska studie i Boston, Massachusetts, där Parkinson-patienter transplanterats med neuron från fetal gris. Ingen av de 20 testade patienterna hade tecken på PoERV-infektion.

Hur kan riskerna minimeras?

Vid ett kvällsmöte ordnat av NIH diskuterades hur man skall handskas med det faktum att endogena retrovirus kommer att överföras vid xenotransplantation med gris, eller annat djur, som donator. Idealt vore naturligtvis om grisar fria från PoERV kunde användas. Olika alternativ diskuterades:

Avel. En möjlighet vore att försöka avla bort virussekvenserna. (Detta har lyckats avseende vissa ERV-sekvenser hos höns.) Om en sådan bortavling skall lyckas hos gris måste åtminstone tre saker gälla: Virussekvenserna eller någon av deras delar får inte ha någon viktig funktion, t ex för grisens immunsystem, eller vara involverade i viktiga specialiserings- eller differentieringsmekanismer. Vidare måste det föreligga en polymorfism, dvs en viss variation mellan olika grisar i antal och typ av uttryckta PoERV. Slutligen får grisens PoERV inte vara för många. Det är idag oklart om dessa förutsättningar föreligger hos gris. Även om det vore möjligt att avlägsna sekvenserna genom avel kommer det att ta lång tid och vara förenat med stora kostnader. Möjligt är dock att antalet på detta sätt skulle kunna reduceras.

Vacciner. En annan möjlighet vore att framställa ett vaccin. Relativt effektiva vacciner har framställts mot ett liknande retrovirus, kattleukemivirus. Enligt David Onions torde framställning av ett vaccin mot PoERV vara genomförbart idag. Även detta alternativ är förenat med relativt stora kostnader, och ett vaccin ger heller inte ett 100-procentigt skydd.

Antivirala medel. Antivirala medel, verksamma framför allt mot cytomegalovirus, används idag i ökande omfattning efter transplantationer. Redan nu finns också medel effektiva mot retrovirus som skulle kunna användas till patienter som genomgår xenotransplantation. Det är dock oklart hur länge sådana medel skulle behöva ges. Risk för resistensutveckling torde också föreligga.

Bortklippning av retrovirussekvenser. Ett teoretiskt attraktivt alternativ vore att helt enkelt klippa bort retrovirussekvenserna ur arvs massan med s k knockout-teknik. Denna är dock så vitt vi vet inte tillgänglig i fråga om gris idag. Alternativt skulle uttrycket av PoERV kunna regleras. Dessa möjligheter begränsas dock om antalet PoERV är stort eller om det visar sig att PoERV har viktiga funktioner hos gris.

Huruvida PoERV verkligen utgör en reell risk i samband med xenotransplantation är idag oklart. Möjligt är att människan redan utsatts för PoERV genom föda och genom oavsiktlig inokulation och att vi är väl adapterade till dessa virus. Xenotransplantation innebär dock en speciell situation där grisceller under längre tid överlever inuti en immunsupprimerad mottagare. Som påpekats i flera internationella utredningar innebär xenotransplantation överväganden mellan vad som får göras för att rädda

den enskilda patienten och vilka risker som detta kan innebära för populationen i stort. Långtidseffekterna av xenotransplantation måste också diskuteras.

Försiktig optimism

Trots vissa meningsskiljaktigheter slutade mötet i en viss optimism. Alla var överens om problemen och om att man bör gå långsamt fram. De flesta ansåg också att ett mindre antal kliniska pilotstudier kan genomföras. Ytterligare data samlas bland annat genom primatstudier och genom noggrann uppföljning av de enstaka patienter som genomgår xenotransplantation. Avslutningsvis tillsattes en expertgrupp med bred representation från human och veterinär mikrobiologi för att följa upp de mikrobiologiska riskerna. Detta möte kommer också att följas upp med flera möten som behandlar utveckling av ett regelverk för xenotransplantation respektive ett möte som syftar till en mer övergripande risk-nytta-analys av xenotransplantation som framtida behandling. •