

Anders Persson, biträdande forskare, Centrum för forskningsetik, Göteborgs universitet (*apersson@cre.gu.se*)

## Optimismen falnar om xenotransplantation

### Lång väg kvar innan hela grisorgan kan överföras till människa

I november 1999 presenterade den svenska xenotransplantationsutredningen sitt betänkande [1]. Det utgjordes av en gedigen genomgång av det rådande kunskapsläget och presenterade en rad förslag om hur området bör regleras och övervakas. Utredningen fick positiv kritik, bl a i Läkartidningen, även om det manades till försiktighet vad gäller tidiga kliniska prövningar [2]. Remissinstanserna ställde sig också i huvudsak positiva till rapporten och dess förslag.

Sedan dess har det emellertid varit tämligen tyst om xenotransplantation i den allmänna debatten i Sverige.

#### Turbulens i Storbritannien

Utomlands, framför allt i Storbritannien, har det däremot rått turbulens under det gångna året. Storbritannien är kanske det land där debatten om xenotransplantation varit häftigast. Man har en lång tradition av djurrättsaktivism och en av världens strängaste lagstiftningar avseende behandlingen av djur. Landet har också varit ett av de främsta inom den sentida xenotransplantationsforskningen, och man har varit en föregångare i fråga om att skapa ett regelverk för området och en organisation för att övervaka detta.

Ett av de största problemen förknippade med att använda grisorgan för transplantation till människa är att grisceller på sin yta har en sockerstruktur, Gal.α. 1–3 Gal. Människan (och gamla världens aparter) har visat sig ha preformerade antikroppar, vilka binder till detta antigen och därvid utlöser en komplementreaktion. Försök att transplantera grisorgan till människa skulle därför kunna resultera i en snabb och våldsam avstöttningsreaktion, hyperakut avstötning. Under 1990-talet utvecklades vid det Cambridgebaserade bioteknikföretaget Imutran (från och med 1996 ägt av läkemedelsföretaget Novartis) en stam av transgena grisar till vilka stora förhoppningar knutits. Genom att ta fram grisar med en mänsklig gen för ett komplementreglerande protein (hDAF) hoppades forskarna vid Imutran att den hyperakuta avstötningen skulle kunna undvikas. Försök att transplantera sådana genmodifierade grisorgan till apor inleddes i mitten av 1990-talet.

#### Flera kommersiella aktörer

Xenotransplantation har lockat många kommersiella aktörer, såväl större läkemedelsföretag som mindre bioteknikfirmor

[3]. I mitten av mars år 2000 uppenbarade sig en ny sådan aktör på arenan, då bioteknikföretaget PPL Therapeutics tillkännagav den lyckade födseln av fem klonade griskulingar. Med kloningstekniken som utgångspunkt hoppades man kunna utveckla en heltäckande strategi för att komma tillrätta med såväl hyperakut avstötning som andra immunologiska reaktioner.

Pressmeddelandet var fullt av entusiasm. Enligt företagets verkställande direktör var alla tekniska hinder nu avlägsnade, och kliniska försök skulle kunna inledas inom några få år [4]. Londonbörsen reagerade minst sagt positivt. Kursen på företagets aktier ökade snabbt med ca 60 procent [5].

#### Risk för överföring av patogener

Förutom avstöttningsproblematiken har risken för överföring av patogener, främst endogena retrovirus (PERV), från grisorgan till mottagarna, i värsta fall även till den övriga befolkningen, varit det stora debattämnet när det gäller xenotransplantation. Flera in vitro-studier har påvisat PERV-infektion av mänskliga celler, men en studie redovisad 1999 av 160 patienter som genomgått transplantation med grisceller eller varit extrakorporealt kopplade till ett grisorgan visade inga tecken på infektion [6].

Anmärkningsvärt med denna studie var för övrigt att den omfattade 100 ryska patienter vilka hade undergått »extracorporeal splenic perfusion as an immunotherapy for various conditions«. Mjältarna hade tagits från, som det uttrycktes, »healthy slaughterhouse pigs«.

#### Förnyad riskdiskussion

Diskussionen och forskningen om PERV har fortsatt. I början av september år 2000 publicerades en amerikansk in vivo-studie, som visade att PERV kunde infektera SCID (Severe Combined Immunodeficiency)-möss [7]. I augusti meddelade Roslin Institute att man avsåg att avsluta sitt xenotransplantationsprogram. Spekulationerna började omedelbart. Ian Wilmut, känd som »mannen bakom Dolly«, ansåg att huvudorsaken till tillbakadragandet var just virusrisken [8]. Detta dementerades senare av företaget, vilket i stället hävdade att det handlade om omprioriteringar i forskningsverksamheten. Företagets amerikanska ägare, Geron Bio-Med, ville ha en koncentration på stamcells forskning [9]. Marknaden reagerade

negativt på den förnyade riskdiskussionen. Så sjönk t ex värdet på PPLs aktier med ca 10 procent [5].

### Fallet Imutran stegrade dramatiken

I slutet av september stegrades dramatiken ytterligare. I en serie artiklar i den brittiska dagstidningen Daily Express avslöjades att någon på Imutran läckt flera tusen sidor dokument till djurrättsorganisationen »Uncaged campaigns« [10-12]. Dokumenten rörde Imutrans djurstudier, som utfördes vid och av företaget Huntingdon Life Sciences, ett företag som kritiserats i andra sammanhang för sina djurförsök.

Enligt tidningen visar dokumenten att aporna som använts i experimenten utsatts för onödigt lidande, att experimenten varit slarvigt utförda och, kanske än mer uppseendeväckande, att vissa resultat friserats inför publicering i vetenskapliga tidskrifter. Så skall forskarna i en artikel ha hävdad att inga apor avlidit av hyperakut avstötning, medan den aktuella försöksserien uppvisade just två sådana fall. I ett annat fall beskrevs hälsotillståndet för den babian som levtt längst med ett gris-hjärta, 39 dagar, som gott ända till slutet. I själva verket, fortsätter Daily Express, visar dokumenten att djuret hade klara tecken på ett försämrat hälsotillstånd under de sista dagarna, och att det transplanterade grishjärtat vägt tre gånger så mycket som normalt när babianen dog.

Imutran vidtog åtgärden att stämna »Uncaged campaigns« för att förhindra att dokumenten spreds vidare, då de enligt företaget lämnade ut affärshemligheter och utsatte namngivna personer för risk. Det sistnämnda är ju tyvärr en realitet. Våld och hot mot forskare som är inblandade i djurförsök har blivit vanligare. I början av mars år 2001 meddelades att Huntingdons verkställande direktör misshandlats så svårt utanför sitt hem att han fick sys med flera stygn i huvudet. En förbipasserande som försökt ingripa och stoppa misshandeln hade sprejats i ansiktet med tårgas.

Rättstvisten avgjordes i mitten av januari 2001 till Imutrans fördel. »Uncaged campaigns« förbjöds att sprida såväl det läckta materialet som en rapport man skrivit baserat på detta, »Diaries of despair« [13].

Novartis hade dock långt tidigare låtit meddela att man avsåg att lägga ned Imutran och flytta sin xenotransplantationsforskning till USA. Man uppgav sig vara missnöjd med de resultat som nåtts av Imutran och valde i stället att samarbeta

*Förutom avstöttningsproblematiken har risken för överföring av patogener, främst endogena retrovirus, från gristransplantaten till mottagarna, i värsta fall även till den övriga befolkningen, varit det stora debattämnet när det gäller xenotransplantation. De resultat som erhållits i djurförsök är otillräckliga för att motivera en övergång till kliniska försök. När det gäller celltransplantationer är bilden något ljusare. Flera kliniska studier, bl a avseende Parkinsons sjukdom, har utförts eller är under arbete i USA och Europa.*

*En fortsatt utveckling på xenotransplantationsområdet är dock inte möjlig med de resurser som statliga eller andra icke-kommersiella finansörer kan eller är beredda att ställa till förfogande. Den kommersiella sektorns medverkan är därför nödvändig även på ett grundläggande stadium.*

med ett amerikanskt företag, Biotransplant. Detta företag har satsat på att utveckla en besättning av miniatyrsvin vilka är relativt fria från PERV. Man arbetar också på en teknik för att kunna inducera immunologisk tolerans hos mottagarna av transplantaten. I detta syfte har man utvecklat och tagit patent på hybrida (gris-människa) pluripotenta stamceller [14].

### Viss pessimism om framtiden för xenotransplantation

I början av år 2001 publicerade United Kingdom Xenotransplantation Interim Authority (UKXIRA), det organ som har att godkänna och övervaka kliniska xenotransplantationsförsök i Storbritannien, sin tredje årsrapport [15]. Denna andades viss pessimism om framtiden för xenotransplantation. I genomgången av utvecklingen på området konstaterades att den optimism som funnits i slutet av 1990-talet när det gäller att transplantera hela grisorgan till människa nu är avsevärt mindre. De resultat som erhållits i djurförsök är otillräckliga för att motivera en övergång till kliniska försök.

Samtidigt understryker rapporten bristen på mänskliga organ. Även om man i Storbritannien vidtagit åtgärder för att öka donationsviljan ser man det som osannolikt att efterfrågan skall kunna mötas med organ från människa. Att befolkningen anammar en hälsosammare livsstil skulle minska behovet, men samtidigt pekar man på att det finns en rad olika sjukdomstillstånd som inte kan förebyggas och vid vilka transplantation aktualiseras (att implementera hälsosamma livsstilar är heller inte det enklaste).

När det gäller celltransplantationer ges en något ljusare bild. Flera kliniska studier, bl a avseende Parkinsons sjukdom, har utförts eller är under arbete i USA och Europa. Samtidigt finns möjligheten att stamcellsforskningen kommer att erbjuda alternativ. Det brittiska parlamentet tog nyligen beslutet att tillåta sådan forskning på mänskliga embryon. En fördel med att använda mänskliga stamceller i stället för gris-celler är att risken för PERV-smitta undviks.

Rapporten konkluderade sålunda:

»Some progress towards xenotransplantation as a clinical therapy has been made in specific areas such as cell therapies for the treatment of Parkinson's disease. Although alternative therapies are in development, xenotransplantation may still offer the prospect of a viable treatment within a worthwhile timeframe. However, on the basis of current evidence,

whole-organ xenotransplantation, as a solution to the ongoing shortage of organs for transplant, appears still to be some way off« (sidan 20).

Rapporten konstaterade också att besluten att avsluta Roslin-institutets xenoprogram och att lägga ned Imutran avsevärt skulle minska den brittiska forskningen på området. Här kan man även utläsa en kritik av Novartis för beslutet att flytta verksamheten:

»... in our opinion, scientific research involving the use of animals is best conducted in countries where appropriate regulatory controls are in place to ensure that due regard is given to animal welfare.« (sidan 6).

## Krav på öppenhet inte helt oproblematiskt

Den ovan relaterade utvecklingen ger upphov till flera reflektioner. En övergripande sådan är att medicinsk (även annan) teknologiutveckling är beroende av en rad andra faktorer än de rent vetenskapliga. Finansiärers, politikernas och den allmänna opinionens inställning samt konkurrerande teknologiers framgångar påverkar utgången.

Den aktuella forskningens öppenhet gentemot det omgivande samhället är en sådan viktig faktor. Under hösten år 2000 stämde »The campaign for reasonable transplantation«, en organisation som motsätter sig xenotransplantation, amerikanska Food and Drug Administration (FDA), det organ som skall pröva och godkänna ansökningar om att få utföra kliniska xenotransplantationsförsök i USA. Anledningen till stämningen uppgavs vara FDAs ovilja att lämna ut begärd information om de ansökningar man behandlat. I januari i år presenterade FDA emellertid ett lagförslag som syftar till att öka tillgängligheten till sådan information [16].

Nya biomedicinska teknologier som xenotransplantation, genterapi och behandling med stamceller upplevs av många som kontroversiella. Bristande kommunikation och öppenhet mellan de aktörer som är verksamma på dessa områden och det övriga samhället hotar därför att allvarligt skada allmänhetens förtroende och kan i slutänden slå tillbaka mot dessa teknologier. Att skapa insyn och möjlighet till debatt är därför av yttersta vikt, något som nyligen har uppmärksamats i den svenska bioteknikutredningens betänkande [17].

Kravet på öppenhet är dock inte helt oproblematiskt. Biomedicinsk forskning har under de senaste decennierna blivit allt mer beroende av kommersiella finansiärer. En studie av den finansiella utvecklingen för amerikansk cancerforskning, ett område som måste sägas ha varit mycket väl omhuldat av såväl den amerikanska staten som olika filantropiska institutioner, visar på ett starkt ökande inslag av kommersiella intressenter sedan början av 1970-talet. År 1974 beräknade man att läkemedelsindustrins bidrag stod för ca 2 procent av de samlade resurserna för cancerforskning i USA. År 1997 var motsvarande siffra 31 procent [18].

De flesta torde också vara överens om att utvecklingen av teknologier som de ovan nämnda inte är möjlig med de resurser som statliga eller andra icke-kommersiella finansiärer kan eller är beredda att ställa till förfogande. Den kommersiella sektorns medverkan är därför nödvändig även på ett grundläggande stadium. Det önskvärda i denna situation kan man ha delade meningar om, men det måste anses vara rimligt att företagen har rätt att hemlighålla sådan teknisk information som ger dem konkurrensfördelar och som kan patenteras.

## Finansiella och vetenskapliga krav

Ytterligare en problematik som aktualiseras i anslutning till den finansiella situationen för mycket av den biomedicinska forskningen är vilka förväntningshorisonter som är rimliga.

Den moderna xenotransplantationsforskningens historia är kort. Är det över huvud taget rimligt att börja ställa krav på kliniska applikationer? På ett annat område, genterapi, inleddes kliniska studier redan i början av 1990-talet, men det är först nu man börjar skönja effektiva resultat [19].

De kommersiella finansiärerna kräver dock resultat, helst snabba sådana. I jakten på resurser kan det därför vara frestande att gå ut och lova för mycket, att bedriva »science by press release« och skapa orealistiska förväntningar. Vetenskapens och marknadens tidsperspektiv kan se olika ut, men det är i det här fallet den sistnämnda som måste anpassa sig till den förstnämnda, inte tvärtom.

## Referenser

1. Från en art till en annan – transplantation från djur till människa. SOU 1999: 120.
2. Welin S. Stramare regler för xenotransplantation föreslås i ny rapport: Risken för allvarlig smitta kan inte uteslutas. Läkartidningen 2000;97:1926-8.
3. Persidis A. Xenotransplantation. Nat Biotechnol 1999;17:205-6.
4. PPL Therapeutics. PPL produces world's first cloned pigs. Press release 2000-03-14.
5. <http://www.londonstockexchange.com/>
6. Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. Science 1999;285:1236-41.
7. Van der Laan LJW, Lockey C, Griffeth BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, et al. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. Nature 2000;407:591-4.
8. Radford T, White M. Gene fears end pig testing. The Guardian 2000: 14 aug.
9. Dorey E. PERV data renew xeno debate. Nat Biotechnol 2000;18:1032-3.
10. Johnston L, Calvert J. Terrible despair of animals cut up in name of research. Daily Express 2000: 21 sept.
11. Johnston L, Calvert J. Animal tests probe after we expose suffering. Daily Express 2000: 22 sept.
12. Animal lab shuts down after we reveal horror. Daily Express 2000: 28 sept. Osign.
13. The High Court of Justice Chancery Division. Case no HC 0004406. 11 Jan 2001.
14. Birmingham K. New xeno joint venture. Nat Biotechnol 2000;18: 1128.
15. United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority. Third annual report, September 1999–November 2000.
16. FDA. Availability for public disclosure and submission to FDA for public disclosure of certain data and information related to human gene therapy or xenotransplantation. Federal Register 2001;66: 4688-4706.
17. Att spränga gränser. Bioteknikens möjligheter och risker. SOU 2000:103.
18. McGeary M, Burstein M. Sources of cancer research funding in the United States. National Cancer Board, Institute of Medicine, 1999.
19. Smith CIE. Genterapin kanske på väg att infria förväntningarna. Läkartidningen 2001;98:924-6.