

Alfa-1,3-galaktosyltransferasfria grisar

Om de löser problemet med bortstötning vid xenotransplantation återstår att se

Med de moderna operationstekniker som finns utvecklade nuförtiden har en patient förhållandevis stora chanser att överleva i det fall ett vitalt organ slutar fungera. Utgången vid transplantationer av organ från en människa till en annan är idag hög, mycket tack vare de kroniska immunsuppressionsläkemedel som lanserades för ett par decennier sedan, som stoppar det transplanterade organet från att stötas bort av kroppens eget immunförsvar. Den begränsande faktorn har därför i stället kommit att bli tillgången på donatorer och organ att transplantera.

För att lösa detta problem har man på senare tid, när organ saknats för transplantation, i stället börjat använda sig av organ från andra däggdjursarter – så kallad xenotransplantation [1]. Det främsta valet är här – av etiska och avelstekniska skäl, och med avseende på infektionsrisken och dess kompatibla storlek och fysiologi – grisen. Xenotransplantation mellan gris och människa för dock med sig en rad komplikationer. Den främsta av dessa är förekomsten av främmande epitoper, till exempel de alfa-1,3-galaktosenheter som finns på ytan av grisens organ. Människor och andra primater har nämligen under evolutionens gång, i motsats till grisen, förlorat det enzym som kallas galaktosyltransferas, och som katalyserar bildandet av alfa-1,3-galaktos. Därför bildar människor antikroppar till alfa-1,3-galaktosepitoperna, vilket leder till hyperakut bortstötning av grisorganet.

Ett sätt att motverka denna bortstötning är att temporärt, med hjälp av affinitetsadsorption och uttryck av komplementreglerare, avlägsna de för det transplanterade organet skadliga antikropparna. Dock, så snart denna behandling upphör uppstår oftast i stället en försenad bortstötning av organet. En annan strategi är att före organtransplantation behandla grisarna med hämmare av galaktosyltransferasaktiviteten och därmed syntesen av alfa-1,3-galaktos, men inte heller detta är någon garanti för att organet kommer att ac-

cepteras av människans immunförsvar, eftersom det oftast ändå finns en liten andel epitoper kvar på ytan av grisorganet.

På grund av ovanstående problem har man därför börjat fokusera på att i stället försöka klona fram genetiskt modifierade grisar, vilka helt saknar uttryck av alfa-1,3-galaktosyltransferas. En forskargrupp i USA publicerade nyligen en artikel i Science, där de beskriver framtagandet av just en sådan alfa-1,3-galaktosyltransferas knock out-gris [2]. Genom att använda sig av embryonal stamcellsteknologi lyckades man med lokusspecifik precision modifiera genen för alfa-1,3-galaktosyltransferas.

Millie, Christa, Alexis, Carrel och Dotcom. Fem grisar som saknar uttryck av genen för alfa-1,3-galaktosyltransferas, klonade av företaget PPL Therapeutics.

Även om de muterade djuren vid födseln uppvisade vissa abnormaliteter, så var ingen av dessa livshotande eller inverkan på grisarnas totala välmående. Det ska påpekas att de klonade grisarna inte har en homozygot utslagning av alfa-1,3-galaktosyltransferasgenen – det vill säga är nollmuterade – utan alltså har en kopia av genen kvar. Man hänvisar dock till att det redan finns transgena möss som saknar båda allelerna, och att allt talar för att motsvarande modifiering är möjlig att genomföra också i grisar.

Förutom författarna till Scienceartikeln, vilka huvudsakligen är lokaliserade i den amerikanska delstaten Missouri, arbetar flera andra forskargrupper och företag också med att avla fram grisar som saknar problemframkallande ytmolekyler på

Aktuell grundvetenskap

sina organ, och enligt en kommentar i Science är några av dessa hack i häl på det första forskarlaget [3]. Huruvida alfa-1,3-galaktosyltransferasfria grisar är svaret på problemet med organbortstötning vid xenotransplantation återstår att se. Jag tvivlar inte på att själva kloningen är möjlig, men tills dess att vi har bevis på att dessa organ är fullgoda som transplantationsföremål ber jag ändå att få hålla jag mig reserverad.

Referenser

1. McCouzin J. Wanted: pig transplants that work. Science 2002;295:1008.
2. Lai L, Kolber-Simonds D, Park KW, Cheong HT, Greenstein JL, IM GS, et al. Production of α -1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. Science 2002;295:1089-92.
3. Kaiser J. Cloned pigs may help overcome rejection. Science 2002;295:25.

FOTO: SCANPIX/REUTERS



Ulrika Kahl

Ulrika Kahl är doktor i neurokemi och neurotoxikologi. Hon arbetar som vetenskaplig skribent och är webb- och informationsansvarig vid Human Brain Informatics samt institutionen för medicinsk epidemiologi vid Karolinska institutet. (Ulrika.Kahl@cns.ki.se)