

***HALVÅRSRAPPORT FRA HELSEDEPARTEMENTETS
INTERIMSORGAN FOR XENOTRANSPLANTASJON
1. AUGUST 2004***

1. INNLEDNING	5
2. IMMUNOLOGISKE PROBLEMSTILLINGER / STATUS.....	5
3. XENOTRANSPLANTASJON VERSUS SMITTEFARE.....	6
4. UKXIRA'S FEMTE ÅRSRAPPORT OM XENOTRANSPLANTASJON	7

1. Innledning

Interimsorganet for xenotransplantasjon ble opprettet 4. juli 2003. I henhold til mandatet skal Interimsorganet ha ansvar for å følge med på utviklingen innen feltet på verdensbasis, samt holde seg oppdatert på utviklingen i andre land, herunder i forhold til retningslinjer fra internasjonale organisasjoner.

Det følger av mandatet at Interimsorganet skal levere halvårsrapporter til Helsedepartementet 1. august og 1. februar. Ved brev av 26. januar 2004 ble Interimsorganets halvårsrapport pr. 1. februar 2004 oversendt. Interimsorganet redegjorde her for den faglige utvikling på feltet som hadde funnet sted siden overleveringen av NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon. Videre vurderte Interimsorganet hvilken betydning dette burde få i forhold til fremtidig rettslig regulering av feltet.

Herved overleveres Interimsorganets halvårsrapport pr. 1. august 2004. Interimsorganet har i denne halvårsrapporten redegjort for enkelte vitenskapelige publikasjoner på xenotransplantasjonsfeltet som er publisert i tiden etter forrige halvårsrapport. Videre har Interimsorganet redegjort for den femte årsrapporten fra det britiske rådgivnings- og overvåkningsorganet for xenotransplantasjon, UKXIRA.

Interimsorganet har i halvårsperioden 1. februar – 1. august 2004 hatt møte 5. mai 2004. For øvrig har medlemmene kommunisert pr. e-post og telefon ved ferdigstillelse av halvårsrapporten. Interimsorganet har i halvårsperioden bestått av Inger Lise Gjørsv (leder), Odd Geiran, Espen Rimstad, Kari Mjølhus, Tom Eirik Mollnes, Tore Tennøe og Magne Roland. Helsedepartementet har ivaretatt sekretariatsfunksjonen.

2. Immunologiske problemstillinger / status

I forrige halvårsrapport redegjorde Interimsorganet for det største gjennombruddet de siste par årene innenfor fagfeltet immunologi, nemlig produksjon av "Gal knock-out" griser. Disse grisene mangler galaktose alfa1-3 galaktose (α -gal), som mennesket har naturlig forekommende antistoff mot. Fravær av α -gal forventes å redusere avstøtningsreaksjonen betydelig. Arbeid med disse grisene foregår i flere laboratorier, men foreløpig er ikke nye data publisert. Når det gjelder fagstatus på immunologisiden har det utover dette ikke skjedd vesentlige ting relevant for xenotransplantasjon siden forrige halvårsrapport.

Når det gjelder bioartificiell (kunstig) lever basert på griseleverceller, ble det mot slutten av 2003 publisert en artikkel med oppfølging over 3 år av 8 pasienter som fikk slik behandling i påvente av human levertransplantasjon. Pasientene ble behandlet ved at blodet ble sirkulert utenfor kroppen (extracorporealt) gjennom en søyle med griselever celler (fra 8 til 46 timer før human lever var tilgjengelig) uten komplikasjoner. Alle pasientene hadde fungerende organ etter 3 år og det kunne ikke påvises antistoffer mot PERV hos pasientene.

Referanse:

Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, Irgang M, Kraemer M, Puhl G, Frank J, Muller AR, Steinmuller T, Denner J, Neuhaus P, Gerlach JC. Clinical

extracorporeal hybrid liver support - phase I study with primary porcine liver cells. Xenotransplantation 2003;10:460-9.

3. Xenotransplantasjon versus smittefare

Det har lenge vært kjent at naturlig forekommende antistoffer i humant serum gjenkjenner galaktose alfa1-3 galaktose (α -gal) som finnes blant annet på overflaten av griseceller. Naturlig forekommende antistoffer i humant serum hemmer også replikasjon (formering) av PERV. Dette ble vist ved at PERV formering ble blokkert i immundefekte mus som hadde fått transplantert grisevev og deretter gitt humant serum (McCane et al 2004). Imidlertid er PERV som replikerer i griseceller som uttrykker det humane genet hDAF, mer resistent mot komplement induisert inaktivering etter tilsetning av humant serum enn PERV som replikerer i griseceller som ikke uttrykker dette genet (Magre et al 2004). hDAF er et av flere gener som kan introduseres i kildedyr for å dempe avstøtningsreaksjoner, blant annet for å hindre den skadelige effekten av antistoffer mot α -gal.

PERV som stammer fra griser som er genmodifisert på en slik måte at de ikke har α -gal på celleoverflater er også relativt resistent for inaktivering av humant serum (Quinn et al 2004). Imidlertid viste denne studien videre at frie viruspartikler av PERV fra normale griser også er relativt resistente for inaktivering av humant serum. Studien stiller derfor spørsmål ved om naturlig forekommende antistoffer i humant serum rettet mot α -gal virkelig er en viktig inaktiveringsmekanisme for PERV. Dette kan ha betydning når man for eksempel sammenligner ulike inaktiveringsstudier av PERV.

Undersøkelse av to linjer av miniatyrgris hvorav den ene kan overføre PERV til humane celler og den andre ikke, har vist at de grisene som kan overføre PERV var infisert med et eksogent PERV virus, og det var en rekombinasjon mellom dette virus og et endogent PERV som ble overført (Scobie et al 2004; Wood et al 2004). Dersom mekanismene bak dette klarlegges kan det danne grunnlaget for å avle frem kildedyr som ikke har muligheten til å produsere overførbare PERV.

Referanser:

Magre S, Takeuchi Y, Langford G, Richards A, Patience C, Weiss R. Reduced Sensitivity to Human Serum Inactivation of Enveloped Viruses Produced by Pig Cells Transgenic for Human CD55 or Deficient for the Galactosyl- $\{\alpha\}$ (1-3) Galactosyl Epitope. J Virol 2004;78:5812-9.

McKane BW, Ramachandran S, Xu XC, Olack BJ, Chapman WC, Mohanakumar T. Natural antibodies prevent in vivo transmission of porcine islet-derived endogenous retrovirus to human cells. Cell Transplant. 2004;13:137-43.

Quinn G, Wood JC, Ryan DJ, Suling KM, Moran KM, Kolber-Simonds DL, Greenstein JL, Schuurman HJ, Hawley RJ, Patience C. Porcine Endogenous Retrovirus Transmission Characteristics of Galactose $\{\alpha\}$ 1-3 Galactose-Deficient Pig Cells. J Virol 2004;78:5805-11.

Scobie L, Taylor S, Wood JC, Suling KM, Quinn G, Meikle S, Patience C, Schuurman HJ, Onions DE. Absence of replication-competent human-tropic porcine endogenous retroviruses in the germ line DNA of inbred miniature Swine. *J Virol.* 2004;78:2502-9.

Wood JC, Quinn G, Suling KM, Oldmixon BA, Van Tine BA, Cina R, Arn S, Huang CA, Scobie L, Onions DE, Sachs DH, Schuurman HJ, Fishman JA, Patience C. Identification of exogenous forms of human-tropic porcine endogenous retrovirus in miniature Swine. *J Virol.* 2004; 78:2494-501.

4. UKXIRA's femte årsrapport om xenotransplantasjon

Som nevnt i forrige halvårsrapport har man i Storbritannia opprettet en ordning med et rådgivende organ (UKXIRA) som blant annet skal vurdere søknader om xenotransplantasjon. Organet skal også overvåke fagfeltet og holde seg oppdatert i forhold til utviklingen nasjonalt og internasjonalt. Siden 1998 har UKXIRA publisert årsrapporter hvor det redegjøres for status på fagområdet xenotransplantasjon. Den første rapporten omfatter perioden mai 1997 – august 1998. Den femte, - og foreløpig siste rapporten, omfatter perioden januar 2002 – september 2003. Rapporten ble tilgjengelig på Internet april 2004.¹

I den siste årsrapporten har UKXIRA blant annet redegjort for fagstatus på området, herunder status når det gjelder ulike former for xenotransplantasjon (transplantasjon av hele organer, transplantasjon av celler og bioartificiell "organer"). Felles for alle disse formene for xenotransplantasjon er at det fortsatt vil være nødvendig med ytterligere forskning og/eller utprøving før man kan si om disse behandlingsformene kan tas i bruk. UKXIRA har videre påpekt at utviklingen på andre medisinske fagfelt vil kunne få direkte innvirkning på satsingen og utviklingen på xenotransplantasjonsfeltet. Særlig utviklingen når det gjelder forskning på og terapeutisk bruk av stamceller, er trukket frem som eksempel på en teknologi som vil kunne bli et alternativ til xenotransplantasjon. I forordet til rapporten påpeker UKXIRA's formann at man i perioden som rapporten omfatter "*has seen more developments in fields that offer alternatives to xenotransplantation, than in this form of technology itself.*"

Av rapporten fremgår imidlertid at UKXIRA i januar 2003 mottok en søknad om å utføre klinisk utprøving av xenotransplantasjon på mennesker. Om denne søknaden uttales det i årsrapporten (side 6, pkt. 2.3 – 2.5) følgende:

"The trial was to involve the use of a bio-artificial liver assist system to temporarily provide essential liver function to patients with acute liver failure. Most of the issues raised by the company prior to the application being made were covered by the procedure guide, which was made available to them. A number of issues requiring further clarification were raised with the applicant. These issues had been identified by members of UKXIRA and by the appointed assessors to whom the application had been sent in accordance with the published UKXIRA procedure. UKXIRA took the view that, subject to resolution of these issues, there was sufficient merit in the application to justify further interaction with the applicant, although serious omission remained that needed to be addressed. In the event the application was withdrawn in March 2003.

¹ <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/ukxira/publications.htm>

Despite the failure to complete the process, it was felt that this work undertaken by UKXIRA had been worthwhile. It demonstrated that the UKXIRA was in a good position to ask informed questions and make a decision had the application continued.

There have been no further applications during the period covered by this report. This is likely to be because scientific advances have not occurred as quickly as was once anticipated rather than regulatory controls deterring applicants. Commercial companies with whom we have contact continue to stress the value they place on robust regulatory oversight. However, as Section 3 reports, there are developments in other areas that provide alternatives to xenotransplantation. Xenotransplantation interests in other countries have similarly not advanced sufficiently to justify human studies to our knowledge. We continue to work closely with several national and international organisations to develop common guidelines (see Section 4).”