

Xenogreffes et organes transgéniques

Jean-Christian ROUSSEL

Résumé

Les organes porcins transplantés chez l'homme ou les primates non humains (PNH) sont des xenogreffes discordantes qui subissent un rejet hyperaigu. Les humains possèdent des anticorps naturels préformés contre 3 antigènes glucidiques exprimés à la surface des cellules porcines : α Gal, Neu5Gc et Sd(a).

Pour surmonter le rejet hyperaigu et les mécanismes de rejet ultérieurs, une pléthore de modifications génétiques a été introduite dans le génome porcine dans le but:

- d'éliminer des épitopes α Gal, Neu5Gc et Sd(a)
- d'inhiber l'activation du complément par l'expression transgénique de protéines régulatrices du complément humain.
- de prévenir les dysfonctionnements de la coagulation par l'expression transgénique de protéines régulatrices de la coagulation humaine.
- d'inhiber l'activation des cellules NK humaines, macrophages et lymphocytes T et de diminuer l'inflammation
- de contrôler le CMH porcine.
- d'éliminer des rétrovirus du génome porcine (PERV).

Ces modifications génétiques, associées à une immunosuppression spécifique, ont permis la réalisation de la première transplantation de coeur de porc chez l'homme le 7 janvier 2022 à Baltimore (US).

Pig organs transplanted into humans or non-human primates (NHP) are discordant xenografts that undergo hyperacute rejection. Humans have natural pre-formed antibodies against 3 carbohydrate antigens expressed on the surface of porcine cells: α Gal, Neu5Gc and Sd(a). To overcome hyperacute rejection and subsequent rejection mechanisms, a plethora of genetic modifications have been introduced into the porcine genome in order to

- eliminate α Gal, Neu5Gc and Sd(a) epitopes
- inhibit complement activation by transgenic expression of human complement regulatory proteins
- prevent coagulation dysfunction by transgenic expression of human coagulation regulatory proteins.
- inhibit the activation of human NK cells, macrophages and T lymphocytes and decrease inflammation
- control porcine MHC.
- eliminate retroviruses from the porcine genome (PERV).

These genetic modifications, combined with specific immunosuppression, made it possible to carry out the first pig heart transplant in humans on 7 January 2022 in Baltimore (US).