

DOMUZDAN İNSANA KALP NAKLİ

Tıp İçin Anlamı Ne?

Bir umut mu yoksa çaresizliğin yanılgısıdır

6 Haziran 2022- Boston'daki Amerikan transplant kongresi ATC(American Transplant Congress)'. Kongre, ASTS(American Society of Transplant Surgeons) ve AST(American Society of Transplantation)'nin ortak toplantısıdır.

İlk kalp ksenotransplantasyonu olgusunda, domuzdan alınan genetiği değiştirilmiş kalp insana implante edildikten 2 ay sonra Mart 2022'de ölen hasta ilke kez Bostonda 6 haziran Amerikan Transplant Kongresinde tartışıldı (The American Transplant Congress 2022. Clinical Xenotransplantation Updates. The Maryland Experience. Presented June 6, 2022)

Aşağıda yukarıda belirtilen kongre ve toplantılardaki raporlara dayanan e sonra Engl J Med. 'online22 Haziran 22, 2022'de online yayınlanan öncü olgunun sırası İLE Geri planındaki tam metin yayınından önce ilk tartışma ve görüşler; tam metin metin olgu bildiriminin özeti ve bunun tartışması yer almaktadır.

Başlarken

Ölümün ardından

İlk tartışma ve görüşler....

Bilimsel başarılar genellikle büyük yeni soruları gündeme getiriyor ve 7 Ocak'ta Maryland'de yaşayan hasta David Bennett'in bir domuzdan genetiği değiştirilmiş bir kalbin nakledildiği olağanüstü ameliyatı da farklı olmadı.

Son-evre kalp yetersizliği olan 57 yaşındaki hasta, standart bir nakil için defalarca reddedildi ve ventriküler destek cihazı için de kötü bir aday olarak değerlendirildi. Şimdi ()12 şubat 2022yeni 'genetiği değiştirilmiş domuz' kalbi sağlıklı bir şekilde atıyor ve bağışıklık sistemi tarafından 'doku reddi olmaksızın' Bennett olarak 'kendi kalbi' kabul edildi, doktorları prosedürün gerçekleştiği Maryland Üniversitesi'nde ve gerçekten de dünya bilinenden çok daha fazla bilinmeyenle bir yolculuğa çıktı. Birçok uzmana göre sadece birkaç yıl önce bile insanlar kalp ve diğer organlar için ksenotransplantasyonun hala çok uzakta olduğunu düşünüyorlardı, Bennett'in birkaç günlük umut veren sonuçlarına dayanarak ve şimdi çok hızlı hareket etmeye başlanmış gibi görünüyor".

- Donör kalplere olan talep, arzin çok üzerindedir ve ventriküler destek pompalarının ve yapay kalplerin geliştirilmesindeki ilerlemelere rağmen, pıhtılaşma, inme ve enfeksiyon açısından bunlar için hâlâ önemli sınırlamalar vardır. Bu cihazların kullanımı tüm gelişmelee rağmen artış göstermeden ziyade plato çiziyor olarak görülüyor. Yani, insan dışı bir organ kaynağı kavramı heyecan verici ve eğer insanlar bunu hasta kalbin yerine göreve alabilir ve işe yararsa ksenotransplantlara çok ihtiyaç var,
- Unutulmaması gereken Kalp ksenotransplantasyonu daha önce hiç başarılı olmamış eski bir fikirdir, ve standart kalp nakli 1 yıllık sağ kalım yaklaşık %90 ve 1 yıllık düşük reddedilme riski ile çitayı yükseltti.

Yeni prosedürün bu standardı karşılayıp karşılamadığı ve örneğin kronik red veya uzun süreli immünosupresyona bağlı kanserler gibi komplikasyon potansiyeli bilinmiyor. Bunlar "daha fazla zaman ve dikkatli takip gerektiren hayati sorulardır.

Henüz daha Yeni Bir Teknoloji...

"Bu, kalp naklinde ileriye dönük heyecan verici ve cesur bir adımdır. Ama birçok zorluğu var.

- Prosedürün 10 gen modifikasyonunun, "kalbin hiperakut reddini ve transplantasyondan sonra aşırı büyümesini önlemeyi ve organı daha az immünojenik hale getirmeyi" amaçladığı bildirildi. Ancak bu hedeflere ulaşılsa bile, aynı değişiklikler ambulasyon veya stres sırasında olduğu gibi kalbin insan fizyolojisine uyumunu potansiyel olarak engelleyebilir mi? Bu tür bir adaptasyon önemli hale gelebilir
- Örneğin, normalde bir domuz kalbinin "dört ayaklı bir konfigürasyonda akış sağladığını ve domuzun sıcaklığının doğal olarak insanlardan birkaç derece daha yüksek olduğu ve bu nedenle nispeten hipotermik bir ortamda çalışacağı" gözlemlendi.
- **Modern tıbbi ve cihaz tedavisine rağmen ileri kalp yetersizliğihastaları için transplantasyonun "altın standart" olmaya devam ettiği kabul ediliyor.**

Ancak "eğer "pompa fonksiyonunu" kaybetmiş kalp yerine organ sağlayan domuz kalpleri yetiştirilebilirse (genetik düzenlemeler ve immün supresyon), ve 50 yıldır yapılan bir ameliyat tekniği ile bu kalp implante edilebilirse ve gen düzenleme ve kişiye özel immünosupresyon ile reddedilme yönetilebilirse, o zaman ileri KY ve transplantasyon dünyasında yapılan birçok şeyi çok hızlı bir şekilde değiştirdiğini düşünmek zor değildir.

Gen düzenleme tekniğinin kalbin immünolojik uyumluluğunu başarılı bir şekilde geliştirmesi kesinlikle büyük bir ilerleme olacaktır. Fakat başarılı bir sonuç için gen silme (deletion) ve ekleme (insertion) işlemlerini en güvenli şekilde seçmek için yeterli genomik bilgiye sahip miyiz? Bunun hala gelişmekte olan bir teknoloji olduğu takdir edilmeli ve tahmin edilmeyen sonuçların olabileceğine dikkat edilmelidir.

Örneğin, ksenotransplantasyon ve gen değiştirme tekniklerinin yaşlı ve genç insanlar, kadınlar ve erkekler ve farklı etnik köken ve ırklardan insanlar dahil olmak üzere bir dizi hastada araştırılması gerektiği bildirildi.

Çünkü bu tasarlanmış donör kalplerinin klinik olarak deneyimlenme şeklini etkileyecek, soya, cinsiyete, yaşlanmaya dayalı bazı farklılıklar olabilir.

Ksenotransplantasyon tekniğinin sağlık eşitliği (health equity) üzerindeki potansiyel etkisi de dikkate alındığında bunun kesinlikle çok seçkin bir popülasyonda kullanılacak ve çok pahalı bir teknoloji olacağı düşünülmelidir. Tüm potansiyel sonuçları düşünmek için gerçekten geniş bir bakış açısına ihtiyaç vardır, dolayısı ile bu alanın gelişmesi gerekiyor.

- Genetiği değiştirilmiş domuz kalbi transplantasyonun başarılı olması durumunda ana strateji haline gelmesi durumunda prosedürün potansiyel maliyetlerine dikkat edilmesi önemlidir. Bu strateji muhtemelen, **Total yapay kalp desteği gibi mevcut tüm seçenekleri meşru bir şekilde tükettikten sonra** öncelikle nasıl kullanılacağına dair diyalogu teşvik edebilir.
- Ayrıca, sahaya, yetersiz olarak atılan birçok bağışlanan kalpten daha fazla yararlanmayı öğretebilir. Daha az mükemmel olanların kullanımını genişletme fırsatlarına rağmen, sunulan organların genel kullanım oranı yaklaşık üçte bir civarındadır,
- Bu alanın gelişmesi gerekiyor çünkü bugün aktif olarak hastalar nakli yapılıyor. Ama gerçek gelecek, sol ventrikül disfonksiyonunun biyolojisi hakkında transplantasyonun nadir görülen bir olay olduğu kadar yeterli bir anlayışa sahip olmaktır. Kalp nakli tek başına oyunun sonu olmayabilir. Gerçek son oyun organ naklinden kaçınmak olabilir. Bu görüş tartışmalı olabilir. Ancak gelecekle ilgili vizyon, nakil için kullanabileceğimiz bir hayvan kaynağına sahip olduğumuz bir yer değildir. **Bazı uzmanlara göre gelecek vizyonu, kalp naklinin modasının geçmesidir.**

Domuz Kalbi Transplant Hastasının Ölümü

Bir Sondan Daha Çok Bir Başlangıçtır....

7 Ocak'ta öncü ksenotransplant prosedürünü gerçekleştiren cerrah, hasta David Bennet Sr'nin ölümüyle ilgili yaptığı basın açıklamasında, Genetiği değiştirilmiş domuzun kalbi "bir "rock yıldızı" gibi , güzel bir şekilde çalıştı

Kurum temsilcileri, hasta Bennett'in operasyondan 60 gün sonra 8 Mart'taki ölümünün nedeni hakkında fazla ayrıntı sunmuyor, ancak bulguları resmi olarak yayınlandığında ayrıntılandırılacaklarını söylediler.

Ancak yorumları, bir suçlu olarak implante edilen kalbin benzersiz doğasını önemsizleştiriyor ve bunun yerine hastanın genel klinik durumunu ve enfeksiyonlarla devam eden bir savaşa dönüşen şeyi ima ediyor gibi görünüyor.

- Son-evredeki KY ile yatalak olan 57 yaşındaki Bennett ventriküler destek cihazı için zayıf bir aday değerlendirildi ve ECMO'da, birkaç büyük merkezde geleneksel kalp transplantasyonu için geri çevrildikten sonra kendisine olağanüstü ameliyat teklif edildiği bildirildi.
- Merkezin hasta ile ilgili açıklamasında, hastanın durumu 45. veya 50. güne kadar çok iyi gidiyordu dedi. Ancak enfeksiyonlar, kısa sürede hastanın engellenmiş bağışıklık sisteminden faydalandı. Hastanın "Önceden var olan durumu ve vücudunun ne kadar kırılgan ('Frailty') olduğu göz önüne alındığında, bağışıklık sisteminin baskılanması (immunosupresyon) ile enfeksiyonunu kontrol etme arasındaki dengeyi sağlamakta güçlük çekildi. Bennett çoklu organ yetmezliğine girdi ve bu onun vefatıyla sonuçlandı.

Büyük Beklentilerin Ötesinde...

- Cerrahlar, Bennett deneyimini kalp ksenotransplantasyonu için bir kilometre taşı olarak güvenle sundular. "Sahadaki çoğu insanın en çılgın hayallerinin ötesinde, bunun mümkün olduğunun kanıtı; bu tedavinin potansiyeli açısından oldukça olumlu görülen genetiğiyle oynanmış bir organı alıp 9 hafta boyunca kusursuz işleyişini izleyebilmiş olunmasıdır.

Ancak, bunlar başarıyı biraz fazla övmüş olsalar bile, daha ihtiyatlı olunmasına dair sorular var: Bunun tarihi bir olay olduğuna şüphe yoktur; Elimizde çok az kanıt varken bazı uzmanlar bunun hastanın kırılganlığı veya enfeksiyondan ölümü olduğu sonucuna varılması düşünülmüyor,,sorunun kalpte değil hastada yattığına emin olmak, karar vermek çok zor ve erkendir.

- Örneğin, "6 ila 8 hafta, **hızlanmış vaskülopati** formları gibi bazı kardiyak komplikasyonların belirgin hale gelebileceği zaman dilimi civarındadır. **İmmün aracılı kardiyak allograft vaskülopati**, kalp transplantnakli başarısızlığının yaygın bir nedenidir.
- Kolaylıkla, kardiyak bir tehlikeye yol açabilecek potansiyel enfeksiyona yanıt olarak immünosupresyonun 6 ila 7 haftada modifiye edilmiş olması olabilir," Bunun bilimsel olarak doğru bir şekilde rapor edilmesi çok gerçekten önemlidir.
- Gerçek ölüm nedeni hakkında kesin olarak çok az şey biliniyor gibi görünüyor, ancak hiperakut reddin olmadığı gerçeği ileriye doğru atılmış büyük bir adımdır; ve en azından eldeki sınırlı bilgiden bunun gerçekleşmediği (somut kanıtların varlığı) biliniyor,
- Ayrıca, Bennett'in enfeksiyonlarla mücadelesini ve benzersiz immünosupresif rejimindeki ayarlamaları, en azından kendi bakım ekibi tarafından karakterize edildiği gibi aynı tehditle karşı karşıya kalan birçok kalp nakli alıcısının deneyimiyle paralel olarak görülüyor. İmmunosupresif rejim tipik olarak, bir şekilde standartlaştırılmış bir immunosupresan rejime tabi tutulurlar (zaten her nakil hastasında bu stratejide yürüyor) ve "sonra, nakil sonrası sürecine bağlı olarak biraz artırarak veya azaltarak biraz değiştirilir.
- Rejim, yeni reddetme belirtilerine yanıt olarak özellikle yoğun hale gelebilir, "ve bunun her türlü enfeksiyona karşı duyarlılığı etkileyeceği biliniyor.

Tam Çember

- Domuz kalbi, Bennett'in bağışıklık sisteminden ve fizyolojisinin diğer elverişsiz yönlerinden gelen saldırılara karşı iki cephede korunuyordu; bunların her ikisi de başarıya engel olabilirdi: Kalbi sağlayan domuzun genetik modifikasyonu (Revivicor) ve hasta için benzersiz agresif bir antirejeksiyon ilaç rejimi.

- Güçlü bir insan antikor cevabını tetikleyen spesifik domuz hücre yüzeyi karbonhidratlarını hedef alan 3 genin devre dışı bırakılmasının, greftin neredeyse anında başarısız olmasına neden olacak bir hiperakut reddetme cevabını önlediği bildirildi. Bazıları CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) teknolojisini kullanan diğer genetik manipülasyonlar, domuz endojen retrovirüsleri için kodlanmış genleri susturdu.

Diğerleri miyokardiyal büyümeyi kontrol etmeyi ve greft mikroanjiyopatisini köklendirmeyi amaçlıyordu.

Bennett'in kendisi, UMSOM (University of Maryland School of Medicine)'a göre B-hücresi proliferasyonu, T-hücresi aktivasyonu ve antikor üretimi için kritik olan iyi bilinen bir yolu inhibe eden, araştırılmış bir anti-CD40 monoklonal antikor (KPL-404, Kınıksa Pharmaceuticals) dahil olmak üzere güçlü immunosupresanlar ile tedavi edildi.

Ama ne yazık ki, bu yoğun immunosupresyon onu gerçekten de – o yaşın yarısına gelmiş olsa bile – çok zor bir zamana hazırladı.

Her zamankinden daha az immunosupresyon kullanılan şu anki yaş, 30 yıllık progresif başarıya dayanmaktadır.

Domuz kalbi ile bu çığır açan ksenotransplantasyon, temelde zamanı, tanım gereği immunosupresyonun yoğunluğunun aşırı yüksek olması gerektiği bir zamana geri döndürüyor, çünkü gerçekten ne bekleyeceğimizi bilinmiyordu.

Kseno-Organların Ortaya Çıkan Rolü

Ksenotransplantasyon, transplantasyon için mevcut organ havuzunu genişletmek için potansiyel bir strateji olarak lanse edilmiştir. Bennett'in çığır açan ameliyatı dünyayı organ kıtlığı krizini çözmeye bir adım daha yaklaştırıyor. Potansiyel alıcıların uzun listesini karşılamak için yeterli donör insan kalbi yoktur.

Ancak bu önerilen tek yaklaşım değildir. Örneğin, kısmen ideal olmayan ek kalplere alan açarak ve öngörülen greftin hayatta kalması için düzenleyici talimatları gevşeterek, kullanılabilir hale gelen insan organlarını daha verimli kullanmak için önlemler alınabilir.

Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bağışlanan organların üçte ikisinden fazlası atılıyor. Yani mesele aslında yeterli organa sahip olunmaması değil, insanların almaya istekli olduğu yeterli organa sahip olunmamasıdır. Yine de, umut vadeden tüm yolları takip etmek önemlidir ve "*genetik manipülasyon*" yolu dikkat çekicidir.

Böbrekler gibi organlar muhtemelen domuzlardan ksenotransplantasyonun ilk çalışması için en mantıklı ve uygun olanı olabilir, çünkü hem böbrekler için transplantasyon bekleme listesi de çok uzun, hem de ancak böbrek nakli başarısız olursa hasta ölmez; bu özellikle kalp transplantasyonu talebinin değerlendirilmesinden gözden kaçır. Hastaların hayatların hayatlarını riske atmadan bağışıklık sistemini baskılanmasını sağlar.

Bir nakilden fayda görebilecek pek çok hasta, bir nakil için listeye bile girmeyecektir. Bunun muhtemel Nedenleri: Birden fazla komorbiditelerin varlığı; bir nakil merkezinden çok uzakta yaşıyor olması; ya da kitlesel olarak çok büyükler ya da çok küçükler.

Sınırsız organ olsa bile, nakilden yararlanabilecek insanların ihtiyaçlarını asla karşılanamaz. Bu nedenle, daha fazla mevcut donör organı kullanılsa bile, ksenotransplantasyonun doldurulmasına yardımcı olabileceği bir boşluk olacaktır.

Bennett'in emsalsiz immunosupresyon tedavisi ile genetiği değiştirilmiş domuz kalbi ameliyatı değerlendirildikten sonra ideal olarak bir sonraki adım doğru hastada bir klinik güvenlik araştırması yapılması olacaktır; ve doğru hasta, tanımlı gereği, ne mekanik dolaşım desteği ne de allogreft transplantasyonu gibi yaşamı uzatan bir seçeneğe sahip olmayan hasta olacaktır..

Domuz Kalbi Alıcısında Ölüm Nedeninin olası İpuçları

David Bennett'in 8 Mart'ta, genetiği değiştirilmiş bir domuzun kalbini almasından iki ay sonra ölümünün altında yatan neden bilinmiyor, [bu](#) öncü ameliyatın gerçekleştiği kardiyak ksenotransplantasyon programı direktöründen gelen vakayla ilgili bir ilerleme raporu fikir verir. Bennett diyastolik KY'den öldü ama mekanizma hala araştırılıyor.

Acil neden tek veya çoklu olabilse de, şimdiye kadarki kanıtlar bağışıklık reddine işaret etmemektedir ve yakın zamanda önerilen bir şüpheli, domuz sitomegalovirüs enfeksiyonunun rolünü desteklememektedir.

PCMV (porcine cytomegalovirus) ile enfeksiyon Amerikan transplant kongresinde (aTC) sadece ayakta duran bir izleyicinin önünde gözlemlendi (6 Haziran, Boston). Kongre, American Society of Transplant Surgeons (ASTS) ve American Society of Transplantation'ın (AST) ortak toplantısıdır.

Zorlu Klinik seyir- Hastanın ölümünün erken karakteristikleri; immün red veya ksenograftın diğer direk etkilerinden veya türünün ilk örneği prosedürün kendisinden ziyade, ameliyat sırasındaki azalmış, son- evre klinik durumuna odaklandı.

- ATC sunumunda 57 yaşındaki Bennett'in Maryland Üniversitesi ekibine iskemik olmayan kardiyomiyopati, çoklu inotroplar üzerinde ve intra-aortik balon pompası ihtiyacı ile sunulduğu söylendi. Hasta birden fazla kalp durması (arrest) ve canlandırma geçirmişti ve ameliyat sırasında 40 gün veno-arteriyel ekstrakorporeal membranoksijenasyon (ECMO) dahil olmak üzere neredeyse 2 ay hastanede yatmıştı.
- Nakil prosedürü, A tipi aort diseksiyonunu tetikleyen aort çapraz klempinin çıkarılmasına kadar planlandığı gibi gitti. Çıkan aortaya greft, inen aortaya stent yerleştirildi. 2 gün sonra bile diseksiyonun renal artere kadar uzandığı görüldü, bu yüzden geri dönüp renal artere de stent takmak zorunda kalındı.

Bennett'e ayrıca transplantasyondan sonraki ilk 10 gün içinde iki araştırma amaçlı laparotomi uygulandı, BT görüntülemeye olası bağırsak inflamasyonu ve iskemik belirtileri görüldü.

Ayrıca, deneysel ilaç rejiminde büyük değişikliklere yol açan bir dizi enfeksiyonla savaşmak zorunda kaldı.

- Daha da ötesi, bunlar arasında immünosupresanlar Metilprednizolon ve Mikofenolat mofetil (MMF), araştırma aşamasındaki anti-CD 40 antikoru KPL-404 (Kiniksa Pharmaceuticals) ve antiinflamatuvar Etanercept (Enbrel) ve Tocilizumab (Actemra) yer alan deneysel ilaç rejiminde büyük değişikliklere yol açan bir dizi enfeksiyonla mücadele etmek zorunda kalındı.
- Özellikle bir sepsis epizodu, MMF'nin geçici kesilmesini ve metilprednizolon dozajının azaltılmasını zorladı. 30 günlük MMF'nin askıya alınmasının Bennett'in nihai klinik kötüleşmesi ve ölümünde bir rol oynayıp oynamadığı bilinmiyor, ancak bu oldukça olasıdır.
- Gerçekçi olarak, Bennett'in ölümü muhtemelen çok faktörlüdür. İşleme girerken çok kötü bir klinik durumdaydı ve sonrasında da birçok klinik zorlukla karşılaştı, dolayısı ile ölüme tek bir şeyin neden olduğunu söylemek çok zor. Bu, hastanın kalbinin, ne Bennett'te ne de donör domuzda, immünolojik redde veya PCMV enfeksiyonuna sekonder başarısız olduğu yönündeki spekülasyonları azaltmadı. Bennett'in dolaşımı, virüsün kendisini değil, viral DNA'nın izlerini gösterdi.

DCMV'nin Bir Rolü Var mı?

Bennett'in ölümünden haftalar sonra, daha önce bildirildiği gibi, donuz sitomegalovirüsü (DCMV)'nin nakledilen kalpte ve donör domuzun dokularında tanımlandığı duyuruldu.

Nakledilen domuz kalplerinde PCMV varlığı, hayvan modellerinde iyi bilinen bir potansiyel tehlikeydir, ancak uygun tarama ile önlenemediği kabul edilmektedir. Bennett'in durumunda, domuz donörünün ameliyat öncesi taramasında virüsün belirtileri gözden kaçırılrsa da PCMV'nin potansiyel olarak Bennett'in ölümüne katkıda bulunmuş olabileceği kabul edildi.

Klinik öncesi kanıtların, PCMV'nin bir ksenograft organına zarar verebileceği gözlemlendi.

Ksenotransplantasyon immünologları her türün bir sitomegalovirüs (CMV)'si vardır ve bunlar oldukça türe özgüdür dedi. Yaklaşık 10 yıl önce, PCMV'nin bir domuz böbreğinde olması durumunda; CMV'nin bir babunda domuz böbreğinin çok daha kısa bir hayatta kalmasına yol açtığı gösterildi. Bununla birlikte, CMV'nin babuna veya herhangi bir babun hücrelerine bulaştığına dair hiçbir kanıt yoktu.

- DNAemi, dolaşımdaki hücresiz PCMV DNA'sı muhtemelen domuz kalbinden dökülüyor, ancak kalbin domuz hücrelerinin dışında virüsün kendisine dair hiçbir iz yok.
- Hücresiz DNA, ameliyattan yaklaşık 20 gün sonra Bennett'in dolaşımında ortaya çıktı ve konsantrasyonlar en az 50. güne kadar yükseldi. Post-hoc polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi, PCMV'yi yalnızca domuz dalak ve nakledilen kalpteki domuz hücrelerinde ortaya çıkardı.

Transplantın Reddi Herzaman Önceliktir

Bennett'in yeni kalbi, korumak için tasarlanmış domuzun 10 geninden üçünün düzenlenmesinin bir sonucunda implantasyon sonrası ilk saatlerdeki felaketten akut reddin kaçınarak kritik bir testi geçti.

- Bennett'in yeni immunosupresan rejimine rağmen kronik bağışıklık reddi her zaman bir endişe kaynağı olmasına rağmen, ameliyat sonrası 34, 50 ve 56. günlerde miyokard biyopsisi ve nekropsi "tipik ksenograft reddi belirtisi göstermedi; alışık olmadığımız bir atipik reddetme olasılığı var (?)".
- 50. günde, hastanın klinik takibi sırasında diyastolik fonksiyonu ekokardiyografik bozulma belirtileri gösterildi ve bir miktar kırmızı kan hücresi ekstrasvazasyonu ile interstisyel ödem görülmeye başlandı, ki bunu bir süre içinde çözeceğini düşünülse de bu sonunda fibroblastlara ve hasar dokusuna dönüştüğü görüldü.
- En sonunda Bennett bir kez daha veno-arteriyel ECMO'ya gitti ancak 10 gün sonra öldü. Fibrozisin histolojik kanıtları bulundu ve miyokard hasarının geri döndürülemez olduğuna inanıldı. Histolojik fibroz saptanması ekibin iyileşmeden vazgeçmesine neden oldu.
- *Bennett'in zenotransplantasyon yolculuğu kalp transplantasyonu alanına çok şey öğrettiği söylenebilir. "Bu kesinlikle bir başarısızlık değildi; araştırmacılar bunu büyük bir başarı, KY uzmanları ise "tünelin ucundaki çok zayıf da olsa mum ışığı" olarak görüyor.*

Tüm deneyler hayvan modellerinde yapılabilir, ancak bu tür insan deneyleri yapılamadığı sürece gerçek reddetme mekanizmasını öğrenemeyiz.

Geleceğe Işık Tutacak Klinik Araştırmalar

İnsanları kapsayan araştırmalar her zaman öngörülen tedaviye uyum derecesi ve insan doğasının ksenotransplantasyonda kapris ve beklentilerine tabidir. Halk sağlığına yönelik riskleri azaltmak için önlemler alınır. Bu tür riskler teorik olarak domuz virüslerinin veya diğer patojenlerin hastaya transferini ve ardından genel popülasyona salınmasını içerir.

Bu başarılı ksenotransplantasyon deneyiminden sonra klinik deneylerin olasılığı ileriye bakan transplant nefroloğu ve epidemiyolog tarafından aşağıdaki potansiyel tartışmalı konuyu gündeme getirdi:

Bennett'in, Öncelikle tedaviye uyumsuzluk geçmişi nedeniyle, geleneksel bir allograft nakli için defalarca reddedildiği biliniyor.

- Allograft kontrindikasyonu gelecekteki herhangi bir zenotransplantasyon denemesine kaydolmak için nispi bir kontrendikasyon olabilir mi?
- Yoksa bu alanın, bir hastanın taburcu olduktan sonra yalnızca tüm ilaçlara (enfeksiyonla mücadele edenler de dahil) değil, aynı zamanda rutin temas raporlaması gibi kamu güvenliği için oluşturulmuş kurallara uymaya hazır olduğunun standart bir ölçüsüne mi ihtiyacı var mı? Yoksa bu saha, hastanın taburcu olduktan sonra sadece tüm ilaçlara (enfeksiyonla mücadele edenler de dahil olmak üzere) değil, aynı zamanda rutin temas raporlaması gibi kamu güvenliği için oluşturulmuş kurallara da bağlı kalmaya hazır olduğunun standart bir ölçüsüne mi ihtiyaç duyuyor?
- Bu araştırmalar için için uygun olmayan uyumsuz bir hasta seçimi araştırmacıları meraklandırıyor. Transplantasyon ekibi veya halk sağlığı yetkilileriyle işbirliği yapmayı reddetmeleri halinde yayılabilecek zoonotik bir enfeksiyon riski taşıyan bir hastayı hastaneden taburcu edilirse, bu alanın itibarı ve geleceği için gerçekten olumsuz sonuçlar doğurabilir.

- Emsalsiz bu Bu ilk ksenogreft denemenin kahramanı hasta Bennett ve tüm yakın temasları, taburcu olması durumunda takip edilmek istediklerini kabul eden onay formlarını imzaladı. Bennett'in kendisi, biriyle başka herhangi bir yakın teması olup olmadığını yetkililere bildirmek için bir onay imzaladı.
- Ama bunlar sadece kağıt üzerinde olup eğer Bennet hayatta kalsaydı, onun gerçek yaşamda nasıl davranacağını kimse bilmiyor.
- **Kaynak:** American Transplant Congress 2022. Clinical Xenotransplantation Updates. The Maryland Experience. Presented June 6, 2022.

Domuz Kalbi Transplant Vakası Yeni Ayrıntılar ve İçgörüler ile Yayınlandı

Genetiği Değiştirilmiş Domuzlardan İnsana Kardiyak Ksenotransplantasyon

Kaynak: GriffithBP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, LorberM, Grazioli A, Saharia KK, Hong SN, Susan M. Joseph, Ayares D, et al. **Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation** . (June 22, 2022/ DOI: 10.1056/NEJMoa2201422)

Özet

1. Venoarteriyel ECMO'ya bağımlı olan ve geleneksel bir allogreft dahil olmak üzere standart tedaviler için aday olmayan, iskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan 57 yaşındaki bir erkek, 10 ayrı gen düzenlemesi olan genetiği değiştirilmiş bir domuz kaynaklı hayvandan bir kalp aldı.
2. İmmünosupresyon, CD40 blokajına dayanıyordu. Hasta ECMO'dan ayrıldı ve ksenograft belirgin bir red olmaksızın normal şekilde fonksiyon gördü.
3. Nakil sonrası 49. günde ani diyastolik kalınlaşma ve ksenogreft başarısızlığı meydana geldi ve 60. günde yaşam desteği kesildi.
4. Otopside, ksenogreftin ödemli olduğu ve ağırlığının neredeyse iki katına çıktığı bulundu.
5. Histolojik inceleme, mikrovasküler tromboz kanıtı olmaksızın dağınık miyosit nekrozu, interstisyel ödem ve kırmızı hücre ekstrasvazasyonu ortaya çıkardı – bunlar tipik red ile uyumlu olmayan bulgulardır. Bu değişikliklerden sorumlu mekanizmaları belirlemek için çalışmalar devam etmektedir.

Güncellenen Tartışma

Güncellenen Tartışma. 24 Haziran 2022 // David Bennett, Sr ve onun nakledilen, genetiği değiştirilmiş domuz kalbinin öğreteceği çok şey olduğu kesindir ve bu hafta hakemli bir dergide yayınlandı.

Bennett, öncü ameliyatta domuz kalbini aldıktan sonra 2 ay yaşadı ve yeni vaka raporu mevcut klinik, anatomik ve histolojik kanıtların çoğunu ve altta yatan ölüm nedeni veya nedenlerine ilişkin diğer potansiyel ipuçlarını bir araya getiriyor.

- Vaka raporu aynı zamanda otopside ortaya çıkan bir gizemi de açıklıyor: Yaygın interstisyel ödem nedeniyle büyük ölçüde büyümüş bir kalp ve hücresel düzeyde, mikrovasküler hasar ve - muhtemelen bir sonuç olarak - yeni rapora göre miyosit nekrozu.
- Miyokardın kendisi, "*diyastolik kalp yetersizliği*" ile tutarlı olarak "kalınlaşmış ve sert" olarak tanımlandı. Bu, Bennett'in son 10 gününü ve altta yatan birkaç sürecin muhtemel yakınsamasını karakterize ediyordu. Ancak rapor, klinik veya hayvan modellerinde anlaşıldığı üzere herhangi bir geleneksel greft reddi belirtisinin eksik olduğunu belirtiyor.
- Greft başarısızlığının nedeni yeni bir doku reddi formu olsaydı, herhangi bir hücresel kanıt basitçe tanınmaz hale gelmiş olabilir, domuzdan insana ilk kalp transplantasyonunun eşi görülmemiş doğası göz önüne alındığında, donör hayvanın çoklu anti-inflamatuar gen silmeleri ve kısmen araştırma amaçlı immünosupresyon rejimi ile herhangi bir hücresel kanıt basitçe tanınmaz olabilirdi.

Karakteristik trombosit birikimi veya kapiller damarların trombozu gibi bir şey görülmemesi fulminan red olasılığına karşıdır, .

Önümüzdeki Zorluklar- Rapor, daha önce bildirildiği gibi, nakledilen kalbin domuza özgü bir virüs içerdiğine dair kanıtlar da dahil olmak üzere, ameliyat sırasında ve sonrasında organ hasarı ve diğer klinik gelişmeler hakkında üstünkörü ayrıntılar veren vakayla ilgili son toplantı sunumlarına dayanmaktadır.

Ksenotransplantasyonun art arda yinelemeleriyle erken deneyim kazanıldığında, teknolojinin olgunlaşmasıyla başarı çitası yükseltilebilir. Muhtemel zorluklardan bazıları ksenotransplantasyona özgü olacaktır.

Diğer birçok yeni teknolojinin aksine, ksenotransplantasyon potansiyel halk sağlığı riskleri sunar, kimse bu risklerin ne kadar büyük olduğunu bilmiyor, bu yüzden bu nakilleri çok fazla şeffaflık ve müzakere ile yapmak önemlidir.

Gelecekteki ksenotransplantların sonuçlarının daha iyi olacağı deneysel bir aşamada kalırken şimdilik klinik denemelerin bir parçası olarak yapılmasının daha iyi olacağını düşünüyoruz.

Başarısızlığa Ne Sebep Olabilir?

Greft başarısızlığının nihai kaynağı olarak bağışıklık reddi bir olasılık olmaya devam ediyor ve kanıtlar, potansiyel nedenlere ilişkin erken spekülasyonların odak noktası olan diğer birkaç mekanizmayı dışlamadı.

- Örneğin, nakledilen domuz kalbi, daha önce bildirildiği gibi domuz sitomegalovirüsü (PCMV) ile enfekte olmuştur; ve Bennett dolaşımında PCMV'den DNA izleri gösterdi. Nakledilen kalpte bulunan bir otostopçu virüs ve bunun virüs DNA'sının hastanın kanında olduğu - virüsün kendisi değil, sadece DNA'da - domuz kalp hücrelerinden alınan DNA gibi sürekli olarak gösterildi. İçine konulduğunda kalp enfeksiyon kapmıştı, ancak bu virüsün kalpten insan karaciğerine, böbreğine veya dalağına sıçrayabileceği anlamına gelmez.
- Yine de, PCMV, hastanın genel olarak nakil ameliyatından önce bile ciddi derecede düşük durumu ve ameliyat sonrası zorlu klinik seyrindeki gibi bir şüpheli olmaya devam ediyor. Örneğin, daha önce belirtildiği gibi, Bennett operasyondan önce birden fazla tkardiyak arrest ve canlandırma yaşadı ve o zamana kadar neredeyse 2 ay 40 gün veno-arteriyel ECMO'da hastaneye kaldırıldı.
- Ayrıca transplantasyon prosedürü, aort çapraz klempinin çıkarılmasına kadar planlandığı gibi gitti, bu da endovasküler onarım gerektiren A tipi aort diseksiyonuna yol açtı. Bennett ayrıca bağırsak inflamasyonu ve iskemi belirtileriyle ilgili olarak ameliyattan sonraki 10 gün içinde iki laparotom işlemine de katlandı.

- Raporda hasta ayrıca, ameliyat sonrası 43. günde kötü, uzun süreli bir sepsis epizoduyla savaşmak için ve yine 50. günde "varsayılan antikor aracılı reddetme" nedeniyle iki kez IVIG (intravenous immunoglobulin) aldı. Havuzlanmış donör antikorlarından türetilen IVIG'ye karşı bir reaksiyon, gözlemlenen olağandışı miyokardiyal hasarın olası nedenleri listesine eklenebilir.
- Araştırmacılar gelecekteki hastalar için olası taburculuk sonrası sorunlar arasında gerekli olacak uzun vadeli gözetim için önceden rıza formu olacağını öne sürdü. Örneğin, Hastanın domuzdan enfeksiyon kaptığı endişesi olursa, aylar ya da yıllar sonra kendisinin, ailelerinin ve yakın temaslılarının kan örneği vermeleri ya da karantinaya almaları beklenebilir. Ailenin ve hastanın bilgili, uyanık ve açık gözlerle girmesini istenecek konular bunlardır.

Hızla Kötüleşme- Bennett'in durumu, ameliyat sonrası 50. günde, ekokardiyografi ile belirlenen çarpıcı derecede miyokardiyal duvar kalınlaşması ve interstisyel ödemin neden olduğu kalp büyümesi görüldüğünde hasta dramatik olarak kötüleşti.

- Kalp inanılmaz derecede katılaştı, ancak son ana kadar çok kötü olmayan sistolik bir fonksiyonu sürdürdü; hastanın kalbi sanki bir gecede şişmiş gibiydi.
- Raporda, endomiyokardiyal biyopsinin antikor aracılı veya akut hücrel reddi değil, damar dışına çıkmış eritrositler ve ödem ile fokal kapiller hasar gösterdiği belirtildi. Miyokardiyal hücreleri nekroza kaybetmeye başlandı, ancak bu tipik bir redd tipi nekroz değildi. yoruma göre, hücreler hızlı mikrovasküler yıkımdan kaynaklanan iskemiden ölüyorlardı.

Kompleman birikiminin sanal yokluğunda fokal kılcal kapiller hasar ile birlikte bu bulgular, normalde insan allotransplantasyonunda görülmez. Belirgin aniden ortaya çıkan diyastolik yetersizlik ve sistolik disfonksiyon olmaksızın global patolojik miyokardiyal kalınlaşma açıklanamamıştır. Patolojik bulgular, potansiyel olarak greft yetmezliğine yol açabilecek bilinmeyen hücrel bir mekanizma yeni bir reddetme biçimini temsil edebilir. Bennette uygulanan immünoşüpresan rejim benzersizdi ve genetiği değiştirilmiş bir domuz kalbi bir insanda ilk kez kullanıldı. Raporda, miyokardiyal hasarın geri döndürülemez görüldüğünden yaşam desteğinin nakil ameliyatından 60 gün sonra geri çekilmesine karar verildiği belirtildi.

Gelecek

Bu deneyimden öğrenilen, gelecekteki kardiyak ksenotransplantasyon için alınacak bariz dersler arasında:

Bennett'ten daha sağlam durumda olan ve muhtemelen sarkopenik olmayan ve yakın zamanda uzun süreli mekanik dolaşım desteği almayan hastaları seçmek olabileceği söylendi.

- Ön- uça, daha az kritik hasta olan ancak devam eden tıbbi tedaviden fayda görme olasılığı olmayan bir hastayı seçmeye çalışmak , ve geleneksel kalp nakli için aday olmayan kişiler.
- Bennett'in ameliyat öncesi aldığı anti-B-hücreli ve anti-T-hücreli indüksiyon tedavisi -sırasıyla Rituximab ve Antitimosit globulin ile- muhtemelen ortadan kaldırılabilecek ya da gelecekteki çabalarda azaltılacaktı.
- Ksenotransplantasyon, Onaylanmamış tıbbi tedavilere ihtiyaç varmış gibi görünüyor; araştırma amaçlı anti-CD40 antikoru KPL-404'ü (Kiniksa Pharmaceuticals) içeren agresif immünoşüpresan tedaviye dayanıyordu ve bu da başka soruları gündeme getiriyordu.
- Domuz kalbin reddedildiğine dair makul miktarda şüphe var gibi görünüyor. Bunu çözmek açıkçası çok önemli, çünkü bize immünoşüpresyon rejiminin yeterli olmadığını söyleyebilir.

Toplumdaki diyabet, hipertansiyon ve damar hastalığı gibi durumları yönetmeye yönelik evrensel çabalardan, ve bu koşullar birçok organ yetmezliği vakasına ve nakil için kaynak talebine neden olduğundan bildirilen ksenotransplant gelişmelerin bir alternatif oluşturarak organ nakli için azalan bir

talebin habercisi olup olmadığı merak edilebilir.Yaşlanma, kalbin, böbreklerin ve diğer organların fonksionlarında progresif bir düşüşle ilişkili olduğundan, yaşam beklentisini uzatan gelişmeler nihayetinde organ yetmezliği prevalansını ve potansiyel olarak transplantasyon talebini artıracaktır.

Donör domuz Revivicor tarafından geliştirilip sağlandı ve deneyimde kullanılan araştırma amaçlı KPL-404 antikor ilacı Kınksa tarafından sağlandı.

Platt ve Cascalho'dan vaka raporu ve başyazı için diğer açıklamalar NEJM.com'da mevcuttur.