

Kardiyak Ksenotransplantasyon:

Her Kardiyoloji Uzmanının Bilmesi Gereken 5 Şey

Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 300.000 hasta ileri kalp yetersizliği ile yaşıyor ve 2021'de 3.817 hastaya allojenik ortotopik kalp nakli (KT) uygulandı ve bu tarihi bir rekordur. Ancak, 3.400'den fazla hasta hala nakil bekleme listesinde. Hepatit C pozitif donörlerin kullanımında ve kardiyak ölümden sonra bağışta son zamanlarda kaydedilen ilerlemelere rağmen, uygun donör organlarında arz ve talep arasında büyük bir dengesizlik var. Bu nedenle, donör havuzunu genişletmek, bekleme listesi mortalitesini azaltmak ve ileri kalp yetersizliği popülasyonunda klinik sonuçları düzeltmek için esastır. Maryland Üniversitesi'nde (UMD - University of Maryland) bir domuzdan insana KT'nin erken başarısının yakın zamanda duyurulması, 21. yüzyılda ksenotransplantasyonun potansiyel umudunu göstermektedir. Ksenotransplantasyon için genetiği değiştirilmiş organların kullanımı nispeten yeni olduğu için, aşağıda, kardiyologları hastaların hastalarının sorabileceği soruları yanıtlamaya daha iyi hazırlanmaları için konuyu anlamalarına katkısı olacak bilgileri gereken kardiyak ksenotransplantasyonun 5 temel yönü kısaca gözden geçiriliyor.

Kardiyak Ksenotransplantasyonun Tarihçesi Nedir?

Xenotransplantation (Ksenotransplantasyon), bir organın bir türden diğerine nakledilmesi işlemidir. Xenotransplantation uygulaması, 1667 gibi eski bir tarihte 15 yaşındaki bir erkek çocuk bir kuzudan kan transfüzyonu aldığı anda ortaya çıktı. Ancak, 20. yüzyılın başına kadar cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler katı organ ksenotransplantasyon araştırmalarını kolaylaştırmadı.

İlk ksenotransplant, tavşan böbreğinin dilimlerinin bir insan çocuğuna transplantasyonu ile 1905'te yapıldı¹. O zamandan beri, insan olmayan primatlardan (nonhuman primates [NHP]) ve primat olmayanlardan insanlara katı organ ksenotransplantları için 30'dan fazla girişimde bulunuldu.

İlk kardiyak ksenotransplantasyon, 1964'te Mississippi Üniversitesi'nde meydana geldi, bir şempanze kalbi bir insan alıcıya nakledildi, 90 dakika sürdü.

Fakat, bu ilk deneyimler hiperakut ret ve ölümlle doluydu. Bugüne kadar toplam 10 kardiyak ksenotransplant yapıldı ve yakın zamana kadar bildirilen en uzun sağkalım,

bir babun kalbi hipoplastik sol kalp sendromlu bir yenidoğana nakledildikten sonra meydana gelen 20 gündü.

İmmünoterapi ve gen düzenleme teknolojisindeki gelişmelerle birlikte, Revivicor tarafından geliştirilen genetiği değiştirilmiş bir domuz kalbi (UHeart [xenoheart]), 7 Ocak 2022'de UMD'de 57 yaşındaki bir erkeğe nakledildi. Ameliyattan sonra 60 gün yaşadı ve bu dayanıklı ksenotransplantasyon arayışında yeni bir ölçüt belirledi.

Neden Donör Türler Olarak Domuzlar Kullanılıyor?

- İdeal bir ksenojenik donör kalbi benzer fizyolojiye sahip olmalı; immünolojik olarak uyumlu olmalı ve yaygın adaptasyon için büyütülme potansiyeline sahip olmalıdır.

Filojenik bir bakış açısından, NHP (Filojenik bir bakış açısından NHP, ksenotransplantasyon için tercih edilen donör türlerdir. Filojenik bir bakış açısından, NHP, ksenotransplantasyon için tercih edilen donör türlerdir. Ancak, bu strateji pratik ve etik sorunlarla doludur.

NHP, büyük üreme tesisleri ve önemli kaynaklar gerektirir. Ayrıca olgunluğa erişimleri, yavaş üremeleri ve genellikle cılız organlar üretmeleri uzun zaman alır. Ayrıca, organların toplanması amacıyla NHP'nin yakalanması ve çoğaltılması kavramı etik ve ahlaki açıdan zorlayıcıdır. Ek olarak, benzer türler arasında virüslerin yayılması da büyük bir endişe kaynağıdır.

Öte yandan, domuz kalpleri yapısal olarak insan kalplerine benzer ve NHP ile karşılaştırıldığında üreme daha hızlı, daha uygun maliyetli ve daha az ahlaki muamma yaratıyor. Bu nedenlerle domuzlar, insan ksenotransplantasyonu için en uygun donör tür olmaya devam etmektedir².

Ksenotransplantasyonun Önündeki Başlıca İmmünolojik Engeller Nelerdir?

Hiperakut ret- Hiperakut ret, nakledilen organın donör hücrelere karşı önceden oluşturulmuş antikolar tarafından anında tanınmasını ifade eder, bu da endotel hasarına ve greftin saatler içinde tahrip olmasına yol açar.

Domuz ksenotransplantasyonunda, hiperakut reddin ana mekanizması, domuz hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen karbonhidratlara, özellikle galaktoz a-1,3-galaktoz (a-Gal)'a karşı insan antikorları tarafından yönlendirilir. Önceden var olan bu antikorlar, kan grubumuzu belirleyen A ve B antijenlerine karşı oluşarlara çok benzer.

Hiperakut reddin ikinci bir ana bileşeni kompleman aktivasyonunu içerir. Fizyolojik koşullar altında, tamamlayıcı proteinler, kan yoluyla bulaşan patojenlerin tanınmasında ve öldürülmesinde önemli bir rol oynadıkları kan dolaşımında dolaşırlar. Koruyucu bir mekanizma olarak insanlar, organ-kan ara yüzeyinde yanlışıklıkla kompleman aktivasyonunu önleyen kompleman düzenleyici proteinleri (CRP) eksprese eder(dışa vurur). Bununla birlikte, domuz CRP'si insan kompleman proteinlerini tam olarak inhibe edemez, bu da hiperakut reddine katkıda bulunan kompleman kaskadının aşırı aktivasyonuna neden olur.

- CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) gen düzenleme teknolojisinin ortaya çıkmasıyla birlikte, bilim adamları, α-Gal'den sorumlu enzimin silindiği ve hiperakut reddi azaltmak için insan CRP'sinin (CD46, CD55, CD59) domuz hücrelerinde transgenik olarak eksprese edildiği domuzlarda mühendislik yapabildiler.

Akut Hücresel ve Antikor Aracılı Ret- Hücresel ve antikor aracılı ret, nakilden haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar. İnsan bağışıklık sistemi, HLA (human leukocyte antigens) olarak da adlandırılan MHC (major histocompatibility complex) genleri tarafından kodlanan hücre yüzeyi proteinlerinin ekspresyonu yoluyla “kendi” ve “yabancı” molekülleeri tanır. Verici ve alıcı arasında HLA uyumsuzlukları olduğunda, alıcının bağışıklık sistemi donör organı yabancı olarak tanımlayabilir ve ona saldırabilir. Bu, allojenik nakillerde ortaya çıkabilmesine rağmen, türler arasında MHC genleri ve proteinlerindeki farklılıklar nedeniyle ksenotransplantasyonda özellikle önemlidir.

- Domuz antijenlerine karşı vücudumuzun bağışıklık cevaplarını kontrol etmek , T hücrelerini tüketmek için timoglobulin, B-hücreleri antikor üretimini baskılamak için Rituksimab ve bağışıklık hücrelerinin kostimülasyonunu bloke etmek için anti-CD40 antikorlarını içeren agresif immünosupresyon tedavisi gereklidir³. Ek olarak NK (natural killer) hücreleri ve makrofajlar, ksenojenik aşı reddinde önemli bir rol oynarlar. NK hücreleri normalde viral olarak enfekte olmuş veya T hücreleri tanımasını önlemek için MHC moleküllerini aşağı regüle eden tümör

hücrelerini öldürür. Makrofajlar, makrofajlar üzerindeki SIRPa (Signal-regulatory protein alpha) ile domuz hücreleri üzerindeki CD47 arasındaki inhibitör etkileşimin kaybı nedeniyle ksenograft reddine katkıda bulunur. Yine CRISPR teknolojisi, NK hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonunu azaltan MHC I, CD33 ile ilgili **Siglecs** (*sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins* [Siglecs, siyalik asidi bağlayan hücre yüzeyi proteinleridir. Öncelikle bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar]), CD47 ve CD200 gibi insan inhibitör moleküllerini eksprese eden domuz endotelial hücreleri oluşturmak için kullanılmıştır.

KontROLSÜZ tromboz- Domuzlar ve insanlar arasındaki hematolojik uyumsuzluk, kontROLSÜZ trombozu ve donör organ hasarını da tetikleyebilir. Domuzlar, trombomodulin, EPCR (endothelial protein C receptor) ve trombin ile aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü gibi anti-trombotik proteinlerin dışa vurumuna rağmen, insan pıhtılaşma faktörlerini inhibe etmekte başarısız olurlar. Bu nedenle, bu antitrombotik proteinlerin transgenik ekspresyonu (dışa vurum), trombotik komplikasyonları en aza indirmek için kullanılmıştır.

Bağışıklık uyumluluğunun yanı sıra Domuz Xenotransplantasyonunun Karşılaştığı Diğer Zorluklar Nelerdir?

Ksenotransplantasyon bulaşıcı hastalıkların yayılma riski taşır. PERV (porcine endogenous retrovirus)'nin duyarlı insan hücre dizilerini enfekte edebildiğini gösteren önceki çalışmalar nedeniyle, bu, domuz türevli patojenlerin küresel bir pandemiye⁴ neden olabileceği endişesine yol açtı. Bu sorun, 1990'ların sonlarında ve 2000'lerde, özellikle HIV salgınının hemen ardından gelen yabancı nakline yönelik aşırı isteği azalttı.

Niu ve arkadaşlarının⁴ CRISPR teknolojisini kullandığı ve klinik uygulama için verimli domuzlar üretmek üzere tüm PERV genlerini başarıyla devre dışı bırakıldığı 2016 yılında büyük bir atılım gerçekleşti.

İnfeksiyon endişelerinin ötesinde, domuz ksenotransplantasyonu ile ortaya çıkan erken kalp fonksiyonu ve organ büyümesi ile ilgili zorluklar da vardır. Bu fenomene ilişkin içgörü, α -Gal nakavtı, insan CD46- ve trombomodulini dışa vuran (eksprese eden) domuzları kullanarak babunlara ortotopik kalp nakli gerçekleştiren Langin ve arkadaşlarının⁵ dönüm noktası niteliğindeki kavram kanıtı çalışmasından geldi.

- Araştırmacılar, insan kalp transplantasyonunda sıklıkla olduğu gibi domuz kalplerinin buz üzerinde saklanamayacağını, bunun yerine transplantasyon sonrası fonksiyonu sürdürmek için sürekli perfüzyona ihtiyaç duyduğunu buldular.
- Domuz kalpleri ayrıca, sonunda kalp fonksiyonunu tehlikeye atan hızlandırılmış kalp büyümesi gösterdi. Bu sorunun üstesinden gelmek için, kan basıncının agresif yönetimi, hızlı ve erken steroid azaltımı ve büyüme sinyallerini köreltmek için mTOR (mechanistic target of rapamycin) inhibitörü ile tedaviyi içeren çok katmanlı bir yaklaşıma ihtiyaç vardı. Bu yaklaşımla sağkalım 195 güne çıktı.

Ksenotransplantın önündeki engeller aşağıda [Tablo 1'de](#) özetlenmiştir.

Tablo 1. Domuzdan İnsana Kardiyak Ksenotransplantasyonun Önündeki Engeller

Domuz Xenotransplantasyonunun Engelleri	Klinik Manifestasyonlar	Strateji
Domuz yüzey karbonhidrat ksenoantijenleri	hiperakut ret	• α -Gal nakavtı • Üçlü nakavt (α -Gal, Neu5Gc, and SDa)
Aşırı kompleman aktivasyonu	Hyperakut ret	• $\uparrow$ Human CD46, CD55, and CD59
B- and T- cell aktivasyonu	Akut ret	• Steroidler, timoglobulin, rituksimab ve anti-CD40 antikorları ile indüksiyon immünoterapisi
NK cell and makrofaj aktivasyonu	Akut ret	• $\uparrow$ Human MHC I, CD33-related Siglecs, CD47, and CD200
kontROLSÜZ tromboz	Graft disfonksiyonu	• $\uparrow$ Human thrombomodulin, EPCR, and TAFI
Endogenous retroviruses	Zoonotic infeksiyon	• PERV genlerinin delesyonu
Primer graft disfonksiyonu	Perioperatif xenograft yetersizliği	• Ex vivo koruma ve perfüzyon

Domuz Xenotransplantasyonunun Engelleri	Klinik Manifestasyonlar	Strateji
Organ büyümesi	Masif kalp hipertrofisi	- Kan basıncı kontrolü, steroidi azaltmak ve mTOR inhibitörü kullanımı - Domuz büyüme reseptörünün nakavt edilmesi

α -Gal = α -1,3-galactose; EPCR = endothelial protein C receptor; MHC = major histocompatibility complex; mTOR = mechanistic target of rapamycin; Neu5Gc = N-glycolylneuraminic acid; PERV = porcine endogenous retrovirus; TAFI = thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor.

JACC: BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE VOL. 7, NO. 5, 2022 / AY 2022:518 – 521

Ksenotransplantasyon Yakın Gelecekte Rutin Bir Uygulama Olacak mı?

UMD (University of Maryland)'de cerrahi olarak implante edilen “Revivacor ksenoheart”, FDA tarafından acil kullanım yetkisi altında gerçekleştirilmiştir ve Mayıs 2022 tarihli yönceki sunuma kadar barı ile klinik çalışmalarda henüz değerlendirilmemektedir. Bununla birlikte, son zamanlardaki domuz kalbi ksenotransplantının erken başarısı, birçok insanın ksenotransplantasyon zamanının gelip gelmediğini merak etmesini sağladı. Bu strateji, donör kalplerinin eksikliğini çözmeye yardımcı olma potansiyeline sahip olsa da, uzun vadeli dayanıklılıkla ilgili ciddi birçok soru var.

- UMD'deki hastada kullanılan Revivacor ksenokalp, domuz karbonhidrat antijenlerinin üçlü nakavtları ve kompleman kaskadını, NK hücrelerini/ makrofajları, trombozu ve bir domuz büyüme reseptörünün silinmesini aşağı regüle eden (downregulation) insan genlerinin transgenik ekspresyonu ile toplam 10 gen modifikasyonunu barındırır.
 - Maksimum uzun vadeli greft fonksiyonu ve hayatta kalma için en uygun genetik modifikasyon kombinasyonunu değerlendirmek için NHP (Neonuma primates ([Omurgalı memelilerin insan, maymun ve benzeri bazı canlıları içine alan üst takımı])'de ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Son bilimsel gelişmeler ve insan deneyimleri gelecekteki araştırmaları desteklemelidir. Ayrıca, ksenograftın kabulü için gerekli olan yoğun immünosupresif rejim, enfeksiyon ve malinite riskini artırır.

Son olarak, dayanıklı mekanik dolaşım desteklerindeki gelişmeler de ksenotransplantın geleceğini etkiler. HeartMate 3 sol ventrikül destek cihazı (Abbott Kardiyovasküler) ile çağdaş sağkalım artık ilk 2 yıl için allojenik kalp transplantasyonu(KTP)'unkine yaklaşıyor ve 5 yılda >%50'dir.

Bu nedenle, kabul edilebilir bir alternatif tedavi haline gelmesi için bu kritere ksenotransplantasyon ile de ulaşılmalıdır.

UMD'deki hastada kısa vadede, olduğu gibi sol ventrikül destek cihazı veya allojenik KTP için uygun olmayan hastalar için vaka bazında domuz kalp nakli düşünülebilir.

Sonuçlar- Ksenotransplantasyon, KTP için donör organ havuzunu büyük ölçüde artırmak için bir yol sunar. Son bilimsel gelişmeler, özellikle CRISPR teknolojisi kullanılan gen düzenleme, xenotransplantation alanını yeniden canlandırdı, NHP'deki ve seçilmiş hastalardaki ilk deneyimler cesaret vericidir. Henüz klinik kullanıma hazır olmamasına rağmen, ksenotransplantasyon heyecan verici ve aktif bir araştırma alanıdır ve muhtemelen önümüzdeki 10 ila 15 yıl içinde insan klinik deneyleri gelecektir.

Kaynak: Yang BQ, Park AC, Schilling JD. Cardiac Xenotransplantation: 5 Things Every Cardiologist Should Know. J A C C : Basic To Translational Science Vol . 7 , NO . 5 , May 2 0 2 2 : 5 1 8 – 5 2 1.
