

Antti Nykänen ja Karl Lemström

Onko ksenotransplantaatio ratkaisu pulaan elinsiirteistä?

Elinsiirto on edelleen paras ja usein ainoa mahdollinen hoitomuoto monelle vaikeaa pääte-elimen vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, mutta pula sopivista siirteistä rajoittaa transplantaatioiden määrää. Munuaisten vajaatoimintaa sairastava voi keinomunuaishoidon turvin odottaa sopivaa munuaissiirrettä. Sydämen vasemman kammion apupumppu taas antaa aikaa sydämen vajaatoimintaa sairastavalle. Pitkä odotus elinsiirtojonossa on kuitenkin monelle kohtalokas, ja keuhkon- tai maksansiirtoa odottavalle pitkäaikaisten mekaanisten tukihoitojen mahdollisuudet ovat rajalliset, jos perussairaus etenee ja vointi romahtaa.

Ksenotransplantaatio tarjoittaa elinsiirtoa eri lajien välillä – esimerkiksi sialta ihmiselle – ja siitä on povattu ratkaisua pulaan elinsiirteistä jo pitkään (1,2). Ksenotransplantaatio nousi taas otsikoihin, kun sydämen vajaatoimintaa sairastavalle henkilölle siirrettiin geenimuunnellun sian sydän Marylandissa Yhdysvalloissa tammikuussa 2022 (3). Mitä tämän virstanpylvään saavuttaminen tarkoittaa? Onko ksenotransplantaatio jo pian arkipäivää ja lopullinen ratkaisu pulaan elinsiirteistä?

Maailman ensimmäinen sydämensiirto ihmiseltä toiselle ihmiselle tehtiin vuonna 1967. Tätä kuitenkin edelsi sydämensiirto simpanssilta ihmiselle jo vuonna 1964, ja ksenotransplantaatiota yritettiin myöhemmin vielä muutaman kerran huonolla menestyksellä (1,4). Pääeste ksenotransplantaation onnistumiselle on immunologinen. Ihmisten ja ”vanhan maailman

Sinnikäs tutkimustyö ja geeniteknologian kehittyminen ovat parantaneet ksenotransplantaation tuloksia

kädellisten” kudoksista poiketen muiden eläinlajien solujen pintaa verhoaa α -1,3-galaktoosyylis- β -1,4-asetyyliglukosamiini (α -gal). Ihmisen verenkierron luonnolliset vasta-aineet tätä endoteelin hiilihydraattirakennetta kohtaan saavat aikaan komplementin ja hyytymiskaskadin voimakkaan aktivoitumisen ksenotransplantaation jälkeen, ja hyperakuutti hyljintä johtaa siirteen tuhoutumiseen jopa minuuteissa tai tunneissa (2,5).

Sinnikäs tutkimustyö ja geeniteknologian kehittyminen ovat parantaneet ksenotransplantaation tuloksia asteittain. Kun sydänsiirteen luovuttajina käytettiin muuntogeenisiä sikoja, joilta α -gal:ta tuottava entsyymi oli poistettu, siirre toimi vastaanottajapaviaaneissa 2–6 kuukautta (6). Tulokset paranivat edelleen, kun löydettiin α -gal:n lisäksi muita ksenoantigeneja, minkä vuoksi siirteeseen kylmäsäilytyksen aikana kehittyvä vaurio, käytettiin immunosuppressiota kostimulaation estoa ja vaikutettiin hyytymis- ja komplementtireitteihin sekä siirteeseen kehittyvään hypertrofiaan (4,5,7). Lähelle kliinistä ksenotransplantaatiota päästiin, kun kahdelle aivokuolleelle ihmiselle siirretyt siirtogeenisen sian munuaissiirteet toimivat ilman hyperakuuttia hyljintää 56 tunnin kestäneen tutkimuksen ajan (8).

Edellä mainittu potilas Marylandista sairasti ei-iskeemistä kardiomyopatiaa, ja hänet oli kytketty verenkierron mekaaniseen tukilaitteeseen sydämen vaikean vajaatoiminnan takia. Hän ei soveltunut normaaliin sydänsiirtoon tai sydämen vasemman kammion apupumpun asennukseen hoitomyöntävyysongelmien takia,

mutta suostui kokeelliseen ksenotransplantaatioon, johon myös Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA antoi hyväksynnän toivotoman tilanteen takia (7). Sydämen luovuttajana käytettiin siirtogeenistä sikaa, jolle oli tehty yhteensä kymmenen geneettistä muunnosta (3,9). Kolme ksenoantigeenia (α -gal, Sda ja N-glykolyylinuramiinihappo) ja kasvuhormonireseptori oli poistettu, ja kuusi ihmisen geeniä oli lisätty komplementtireaktion (CD46 ja CD55), hyytymisen (trombomoduliini ja proteiini C) sekä tulehduksen (CD47 ja hemioksigenaasi 1) hillitsemiseksi. Hyljinnäestolääkitykseen kuului CD40-kostimulaation estäjä, ja sydänsiirteen iskeemistä vauriota vähennettiin käyttämällä tavanomaisen staattisen kylmäsäilytyksen sijaan perфуusiolaitetta (3,7,10).

Siirtogeenisen sian sydän toimi aluksi hyvin, ja potilas vieroitettiin verenkierron mekaanisesta tukilaitteesta ja hengityskoneesta. Kuukauden kuluttua siirrosta ei havaittu viitteitä hyljinnästä. Sydämen toiminta heikkeni kuitenkin äkisti 49 vuorokautta ksenotransplantaatiosta. Sydämen kaikukuvauksessa näkyi voimakas diastolinen seinämän paksuuntuminen, ja sydänlihasnäytteistä löytyi turvotusta ilman selviä merkkejä hyljinnästä. Sydänlihasvaurio eteni interventioista huolimatta, ja tukihoitoista luovuttiin lohduttoman tilanteen takia 60 päivän kuluttua sydämensiirrosta (3).

Syytä ksenosiirteen pettämiseen ei täysin tiedetä, mutta siihen on voinut vaikuttaa useampi tekijä. Potilaalle kehittyi sian sytomegalovirusinfektio (pCMV), mikä oli yllättävää, koska tämä tapahtui huolimatta luovuttajaeläimen infektiovarotoimista, negatiivisesta pCMV-seu-

lonnasta ja sydämensiirronjälkeisestä lääkeprofylaksista. Tilanteessa epäiltiin myös epätyypillistä vasta-ainevälitteistä rejektiota. Sille ovat voineet altistaa annetut immunoglobuliinihoitot, koska näitä seurasi sikaan reagoivien IgG-pitoisuuksien ja sydänlihasvaurion merkkiainepitoisuuksien suureneminen (3).

Suostuessaan kokeelliseen hoitoon potilas sanoi, että vaikka hän ei selviäisi, ksenotransplantaatiosta opittaisiin paljon (11). Tämä pitää paikkansa, ja kuten usein lääketieteessä, onnistumiset nostavat esiin uusia kysymyksiä ja haasteita. Muuntogeenisen sian sydänsiirteen toimiminen ihmisessä ilman hyljintää seitsemän viikon ajan on merkittävä saavutus. Toisaalta latentin pCMV:n aktivoituminen ja siirteen äkillinen pettäminen olivat yllätyksiä, joiden perimmäisiä syitä vielä selvitetään (3).

Immunologian lisäksi ksenotransplantaation haasteina pysyvät eläinten taudinaiheuttajat, vieraan lajin anatomiset ja fysiologiset erot sekä kysymys siirteiden pitkäaikaistoimivuudesta (12,13). Eri elinten soveltuvuus ksenotransplantaatioon voi myös vaihdella esimerkiksi maksan tuottamien proteiinien lajienvälisen erojen vuoksi (14). Lisäksi ksenotransplantaatioon nivoutuu tärkeitä eettisiä kysymyksiä, jotka liittyvät sekä luovuttajaeläimiin että siihen, minkälaisia potilaita voidaan tulevaisuudessa ottaa ksenotransplantaation pitkäaikaistuloksia selvittäviin klinisiin tutkimuksiin (15,16). Vastaukset näihin kysymyksiin ratkaisevat, pysykö ksenotransplantaatio jatkossakin aivan kulman takana vai tuleeeko siitä arkipäivää ja ratkaisu pulaan elinsiirteistä niin, että elinsiirrot ihmiseltä ihmiselle siirtyvät historiaan (11). ■



ANTTI NYKÄNEN, LT, dosentti, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri
HUS, Sydän- ja keuhkokeskus
Helsingin yliopisto,
transplantaatiolaboratorio



KARL LEMSTRÖM, LT, professori, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, Sydän- ja keuhkokeskus
Helsingin yliopisto,
transplantaatiolaboratorio

SIDONNAISUUDET

Antti Nykänen: Luentopalkkio (Janssen-Cilag Oy)

Karl Lemström: Muut sidonnaisuudet (Abbott)

KIRJALLISUUTTA

1. Cooper DKC. A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012;25:49–57.
2. Otonkoski T, Häyry P. Varaosasika. *Duodecim* 1997;113:789–93.
3. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, ym. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med* 2022;387:35–44.
4. Chaban R, Cooper DKC, Pierson RN 3rd. Pig heart and lung xenotransplantation: present status. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:1014–22.
5. Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nat Rev Nephrol* 2022;18:745–61.
6. Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, ym. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat Med* 2005;11:29–31.
7. Singh AK, Griffith BP, Goerlich CE, ym. The road to the first FDA-approved genetically engineered pig heart transplantation into human. *Xenotransplantation* 2022;29:e12776.
8. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, ym. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *N Engl J Med* 2022;386:1889–98.
9. Phimister EG. Genetic modification in pig-to-human transplantation. *N Engl J Med* 2022;387:79–82.
10. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, ym. A non-randomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun* 2020;11:2976.
11. Madhusoodanan J. After the first pig-to-human heart transplant, scientists look to the future of cardiac xenotransplantation. *JAMA* 2022;328:1999–2001.
12. Shah A, Goerlich CE, Pasirja C, ym. Anatomical differences between human and pig hearts and their relevance for cardiac xenotransplantation surgical technique. *JACC Case Rep* 2022;4:1049–52.
13. Montgomery RA, Mehta SA, Parent B, ym. Next steps for the xenotransplantation of pig organs into humans. *Nat Med* 2022;28:1533–6.
14. Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, ym. Xenotransplantation: a new era. *Front Immunol* 2022;13:900594.
15. Caplan A, Parent B. Ethics and the emerging use of pig organs for xenotransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:1204–6.
16. Konstantinov IE, Cooper DKC, Adachi I, ym. Consensus statement on heart xenotransplantation in children: toward clinical translation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, julkaistu verkossa 6.9.2022. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.09.001.