

Ksenotransplantasyon**Xenotransplantation**Salih Fehmi KATIRCIOđLU¹, Hasan Attila KESKİN¹**ÖZET**

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, ksenotransplantasyondaki son ilerlemeyi vurgulamak ve sağlık sisteminin bir klinik deneyi onaylaması olası hale gelmeden önce kalan engelleri/adımları tartışmaktır.

BULGULAR: Klinik öncesi modellerde yaşamı destekleyen ksenogreftlerin uzun süreli hayatta kalması, ksenotransplantasyonun klinik deneylerinin tartışılmasına yol açmıştır. FDA onayına dayalı klinik kardiyak ksenotransplant raporları ve beyin ölümü gerçekleşmiş insanlara renal ksenotransplantlar, klinik denemelerin daha fazla değerlendirilmesine yol açmıştır. Transplant topluluğu ve bilim kurulları arasındaki tartışmalar, ksenotransplantların klinik bir denemesinin onaylanmasından önce kritik sonraki adımları belirledi. Bu adımlar, klinik bağışıklık bastırma protokolünün ve genetiği değiştirilmiş bir kaynak hayvandan alınan organın, en az 6 aylık tekrarlanabilir hayatta kalma süresine sahip insan olmayan primatlarda test edilmesini içerir. Ek olarak, uygun viral sürveyans protokolleri ve ksenogreftlerin uygun insan fizyolojisini desteklediğine dair onay, muhtemelen sağlık örgütü onayı için kritik unsurlar olacaktır. Son olarak, insan ölü modelinde yapılacak daha ileri çalışmaların, ksenogreftlere karşı insan immün ve fizyolojik tepkileri hakkında kritik bilgiler sağlanması muhtemeldir.

SONUÇ: Bu derleme, insan dışı hayvan modellerindeki mevcut ilerlemeyi ve insan ksenotransplantasyonuna ilişkin son çalışmaları vurgulamaktadır. Ayrıca, klinik bir ksenotransplantasyon denemesi onaylanmadan önce ulaşılmaması gereken kalan engelleri ve řu anda anlaşılan klinik gerekliliklerini de açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler: Ksenotransplantasyon, organ nakli, kalp nakli

ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to highlight recent progress in xenotransplantation and discuss the remaining obstacles/steps before the health system is likely to approve a clinical trial.

RESULTS: Long-term survival of life-supporting xenografts in preclinical models has led to discussion of clinical trials of xenotransplantation. The reports of clinical cardiac xenotransplant based on compassionate use health organization approval and renal xenotransplants to brain-dead humans have led to further considerations of clinical trials. Discussions between the transplant community and the scientific organizations have established critical next steps before a clinical trial of xenotransplants is likely to be approved. These steps include testing the clinical immunosuppression protocol and the organ from a genetically modified source animal in nonhuman primates with reproducible survival of at least 6 months. In addition, appropriate viral surveillance protocols and confirmation that the xenografts support appropriate human physiology are likely to be critical elements for health system -approval. Finally, further studies in the human decedent model are likely to provide critical information about human immune and physiologic responses to xenografts.

CONCLUSION: This review highlights the current progress in nonhuman primate models and recent reports of human xenotransplantation. It also describes the remaining hurdles and currently understood the requirements that remain to be achieved before a clinical trial of xenotransplantation can be approved.

Keywords: Xenotransplantation, organ transplantation, cardiac transplantation

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniđi, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Mart 2023 / March 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:**Hasan Attila KESKİN**

Adres: İhsan Doğramacı cad., 1598. Şok. Bilkent Park sitesi, F1 blok, no:22, Çankaya, Ankara, Türkiye
Telefon +90 532 477 4006
E posta: attilakeskin@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6166-7237

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Nisan 2023 / Nisan 2023

Yazar Bilgileri / Author Information:

Salih Fehmi KATIRCIOđLU: ulusalbilim@gmail.com, 0000-0002-1756-5791

Ksenotransplantasyon; farklı canlı türlerinin organ ve/veya dokularını çapraz olacak şekilde kullanmaktır, canlı hücrelerin, dokuların veya organların bir türden diğerine naklidir. Bu tür hücrelere, dokulara veya organlara "ksenogreft" veya "ksenotransplant" denir. Allotransplantasyon (aynı türün diğer bireylerinden), syngeneic transplantasyon veya izotransplantasyon (aynı türün genetik olarak özdeş iki bireyi arasında nakledilen greftler) ve ototransplantasyon (aynı kişide vücudun bir kısmından başka bir kısmına nakledilen greftler) bağışıklığı baskılanmış fareler, klinik öncesi onkoloji araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir araştırma tekniğidir. İnsan ksenotransplantasyonu, sanayileşmiş dünyanın bazı bölgelerinde önemli bir sağlık sorunu olan son dönem organ yetmezliği için potansiyel bir tedavi sunar.^{1,2} Aynı zamanda birçok yeni tıbbi, yasal ve etik sorunu gündeme getirir.³ Devam eden bir endişe, domuzlar gibi birçok hayvanın daha kısa bir ömre sahip olmasıdır yani dokuları daha hızlı yaşlanıyor. Domuzların maksimum ömrü yaklaşık 27 yıldır. Hastalık bulaşması (ksenozoonoz) ve hayvanların genetik kodundaki kalıcı değişiklikler de endişe kaynağıdır.^{5,6} Hayvan testlerine yapılan itirazlara benzer şekilde, hayvan hakları aktivistleri de ksenotransplantasyona etik gerekçelerle itiraz etmişlerdir. Geçici olarak başarılı olan birkaç ksenotransplantasyon vakası yayınlanmıştır.⁴

Bilimsel literatürde ksenotransplantasyona yönelik ilk ciddi girişimler (daha sonra heterotransplantasyon olarak adlandırıldı), 1905'te kronik böbrek hastalığı olan bir çocuğa tavşan böbreği dilimleri nakledildiğinde ortaya çıktı. 20. yüzyılın ilk yirmi yılında, kuzulardan, domuzlardan ve primatlardan alınan organları kullanmaya yönelik müteakip birkaç çaba yayınlandı.^{7,8} Organ reddi sürecinin immünolojik temeli açıklandığında, ksenotransplantasyona olan bilimsel ilgi azaldı. İlaçlarla ilgili bir sonraki araştırma dalgaları, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların keşfiyle geldi. Joseph Murray'ın 1954'teki ilk başarılı böbrek naklini takiben daha da fazla çalışma yapıldı ve bilim adamları ilk kez organ bağışının etik sorunlarıyla karşı karşıya kaldılar ve insan organlarına alternatifler arama çabalarını hızlandırdılar.

İnsan olmayan böbrekten insana 1963'te Tulane Üniversitesi'ndeki doktorlar, ölmek üzere olan altı kişide şempanzeden insana böbrek nakli girişiminde bulundu; bundan ve primatları organ donörü olarak kullanmaya yönelik birkaç başarısız girişimden ve çalışan bir kadavra organ tedarik programının geliştirilmesinden sonra, böbrek yetmezliği için ksenotransplantasyona olan ilgi dağıldı. Keith Reemtsma tarafından gerçekleştirilen bu tür 13 nakilden bir böbrek alıcısı dokuz ay yaşadı. Otopside şempanze böbrekleri normal görünüyordu ve hiçbir akut veya kronik ret belirtisi göstermedi.^{9,10}

İnsan olmayan kalpten insana hipoplastik sol kalp sendromlu "Bebek Fae" olarak bilinen Amerikalı bir kız çocuğu, 1984'te bir babun kalbi aldığında, ksenotransplantasyonun ilk bebek alıcısıydı. Prosedür, Califormia, Loma Linda'daki Linda Üniversitesi Tıp Merkezi'nde Leonard Lee Bailey tarafından gerçekleştirildi. Fae, 21 gün sonra, esas olarak ABO kan grubu uyumsuzluğundan kaynaklandığı düşünülen ve O tipi babunların nadir görülmesi nedeniyle kaçınılmaz olduğu düşünülen humoral temelli aşı reddi nedeniyle öldü. Greftin geçici olması gerekiyordu, ancak ne yazık ki uygun bir allogreft değişimi zamanında bulunamadı. Prosedürün kendisi, ksenotransplantasyondaki ilerlemeyi iletmezken, bebekler için yetersiz organ miktarına ışık tuttu. Hikaye öyle bir etki yarattı ki, bebek organ kıtlığı krizi o dönem için düzeldi.11 İnsan olmayan kalp, akciğerler ve böbrekler insana genetiği değiştirilmiş bir domuzun kalbi, akciğerleri ve böbreklerinin bir insana ilk nakli, 1996 yılının Aralık ayı ortalarında Hindistan'ın Assam kentindeki Sonapur'da gerçekleştirildi ve Ocak 1997'de duyuruldu. Alıcı, ölümcül hastalığı olan 32 yaşındaki Purno Saikia idi; ameliyattan kısa bir süre sonra birden fazla enfeksiyon nedeniyle öldü. Hintli kardiyotorasik cerrah Dhani Ram Baruah ve yardımcılarından ikisi, (Hong Kong merkezli Galler Prensi Tıp Enstitüsü'nden) Jonathan Ho Kei-shing ve CS James ameliyatları gerçekleştirdi. Baruah, Saikia'nın geleneksel cerrahiye yanıt vermediğini ve hasta ve ailesinin işleme onay verdiğini iddia etti.

Ameliyata karışan üç kişi de 9 Ocak 1997'de 1994 tarihli İnsan Organları ve Dokularının Nakli Yasasını ihlal ettikleri iddiasıyla tutuklandı. Baruah tıp çevrelerinde "çılgın bir bilim adamı" olarak reddedildi ve prosedür "aldatmaca" olarak adlandırıldı ". Baruah, nakil yapmadığını söyleyen bir ifadeyi kendisi imzaladı, ancak daha sonra itirafın kendisinden zorla alındığını iddia etti. Etik olmayan prosedür ve kusurlu cinayetten suçlu bulundular ve 40 gün hapis cezasına çarptırıldılar. Dhani Ram Baruah'ın cerrahi enstitüsünün de gerekli kaydı olmadığı tespit edildi.

Eleştirmenler, Dhani Bam Baruah'ın iddialarının ve tıbbi prosedürlerinin bilim camiası tarafından ne ciddiye alındığını ne de kabul edildiğini çünkü bulgularını hiçbir zaman bilimsel olarak hakem değerlendirmesinden geçirmediklerini söyledi. Baruah ve Ho'nun Hong Kong'daki ameliyattan sırasındaki etik ihlallerine ilişkin geçmiş şikayetleri, 1992'de Baruah tarafından geliştirilen hayvan dokusundan yapılmış kalp kapakçıkları taktıklarında ortaya çıkmıştı.

Bir yıl sonra altı hasta öldü. Asian Medical News, "uygulamanın prosedürü ve etiği konusunda" "ciddi endişelerin" dile getirildiğini bildirdi.¹¹⁻²⁰

Bir insana genetiğiyle oynanmış insan olmayan böbrek Eylül 2021'de Robert Montgomery liderliğindeki cerrahlar, NYU Langone Health'te beyin ölümü gerçekleşmiş bir insana genetiğiyle oynanmış ilk domuz böbreği ksenotransplantını gerçekleştirdiler. Böbrek, alfa-gal'in çıkarılması yalnızca tek bir gen modifikasyonu ile bir domuzdan elde edildi.^{21,22}

Ocak 2022'de Maryland Üniversitesi Tıp Merkezi ve Maryland Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kardiyotorasik cerrah Bartley P. Griffith ve Muhammed M. Mohiuddin liderliğindeki doktorlar, genetiği değiştirilmiş bir domuzdan kalp naklini standart bir insan kalp nakli için uygun olmayan ölümcül bir hasta olan David Bennett Sr.'ye gerçekleştirdi. Domuz, insanlarda hiperakut organ reddine yol açan şeker antijenlerinin üretilmesinden sorumlu enzimleri uzaklaştırmak için spesifik gen düzenlemesinden geçmişti. ABD tıbbi düzenleyicisi, prosedürü şefkatli kullanım kriterleri altında yürütmek için özel muafiyet verdi. Alıcı, nakilden iki ay sonra öldü.²³⁻²⁵

Haziran ve Temmuz 2022'de NYU Langone Health'teki cerrahlar, yakın zamanda ölmüş insanlara genetiği değiştirilmiş iki domuz kalp nakli gerçekleştirdi. Kalpler, Ocak 2022'de Maryland Üniversitesi Tıp Merkezi kalp ksenotransplantasyonunda kullanılan aynı 10 genetik modifikasyona sahip domuzlardan alındı.^{26,27} Potansiyel kullanımlar Klinik implantasyon için dünya çapındaki organ kıtlığı, yedek organlara ihtiyaç duyan hastaların yaklaşık %20-35'inin bekleme listesinde ölmesine neden olur.²⁸ Bazıları erken klinik deneylerde araştırılmakta olan belirli prosedürler, kanser, diyabet, karaciğer yetmezliği ve Parkinson hastalığı gibi yaşamı tehdit eden ve zayıflatıcı hastalıkları tedavi etmek için diğer türlerden hücre veya dokular kullanmayı amaçlar. Vitrifikasyon mükemmelleştirilebilirse, ksenojenik hücrelerin, dokuların ve organların uzun süreli depolanmasına izin verebilir ve böylece nakil için daha kolay kullanılabilir hale gelebilir.^{29,31} Xenotransplants, organ bağışını bekleyen binlerce hastayı kurtarabilir. Muhtemelen bir domuz veya babundan alınan hayvan organı, hastanın bağışıklık sistemini kandırarak onu kendi vücudunun bir parçası olarak kabul etmesi için insan genleriyle genetik olarak değiştirilebilir. Mevcut organların yokluğu ve bağışıklık sistemlerinin allotransplantları reddetmesini engellemek için verilen sürekli savaş nedeniyle yeniden ortaya çıktılar. Ksenotransplantlar bu nedenle potansiyel olarak daha etkili bir alternatiftir.³² İnsan tümör hücrelerinin bağışıklığı baskılanmış farelere ksenotransplantasyonu, onkoloji araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir araştırma tekniğidir. Nakledilen tümörün çeşitli kanser tedavilerine duyarlılığını tahmin etmek için kullanılır; Jackson Laboratuvarı da dahil olmak üzere birçok şirket bu hizmeti sunmaktadır.³³ İnsan organları, insan hastalara zarar vermeden insan biyolojisini incelemek için güçlü bir araştırma tekniği olarak hayvanlara nakledilmiştir. Bu teknik aynı zamanda gelecekte insan hastalara transplantasyon için insan organlarının alternatif bir kaynağı olarak önerilmiştir. Örneğin, Ganogen Araştırma Enstitüsü'nden araştırmacılar, insan cenin böbreklerini farelere naklettiler; bu, yaşamı destekleyen işlev ve büyüme gösterdi.^{34,35}

Potansiyel hayvan organ donörleri İnsanlara en yakın akraba oldukları için, insan olmayan primatlar ilk önce insanlara ksenotransplantasyon için potansiyel bir organ kaynağı olarak kabul edildi. Şempanzeler başlangıçta en iyi seçenek olarak kabul edildi çünkü organları benzer büyüklükte ve insanlarla iyi kan grubu uyumluluğuna sahiptirler, bu da onları ksenotransfüzyon için potansiyel adaylar yapıyor. Ancak şempanzeler nesli tükenmekte olan bir tür olarak listelendiğinden, başka potansiyel bağışçılar arandı. Babunlar daha kolay bulunur, ancak potansiyel donörler olarak pratik değildir. Sorunlar arasında daha küçük vücut boyutları, kan grubu O'nun (evrensel donör) seyrekliği, uzun gebelik süreleri ve tipik olarak az sayıda yavrularda yer alır. Ek olarak, insan olmayan primatların kullanımıyla ilgili önemli bir sorun, insanlarla çok yakından ilişkili olduklarından hastalık bulaşma riskinin artmasıdır.^{9,10}

Domuzların (Sus scrofa domesticus) şu anda organ bağışı için en iyi adaylar olduğu düşünülüyor. İnsanlardan artan filogenetik mesafeleri nedeniyle türler arası hastalık bulaşma riski azalır. Domuzların nispeten kısa gebelik süreleri, büyük yavruları vardır ve üremeleri kolaydır, bu da onları hazır hale getirir. Ucuzdurlar ve patojen içermeyen tesislerde bakımı kolaydır ve mevcut gen düzenleme araçları, ret ve potansiyel zoonozlarla mücadele etmek için domuzlara uyarlanmıştır. Domuz organları boyut olarak anatomik olarak benzerdir ve birçok nesil boyunca evcilleştirme yoluyla insanlarla yakın temas halinde oldukları için yeni bulaşıcı ajanların olasılığı daha düşüktür. [38] Domuzlardan elde edilen tedavilerin, diabetes mellituslu hastalar için domuzdan türetilen insülin gibi başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Giderek artan bir şekilde, genetiğiyle oynanmış domuzlar norm haline geliyor, bu da ahlaki kaygıları artırıyor ama aynı zamanda naklin başarı oranını da artırıyor. Xenotransplantation'daki mevcut deneyler, genellikle donör olarak domuzları ve insan modelleri olarak babunları kullanır. 2020'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi,

alfa-gal şekerleri üretmemeleri için domuzların genetik modifikasyonunu onayladı. Domuz organları, insanlara böbrek ve kalp nakli için kullanılmıştır. Rejeneratif tıp alanında, belirli bir organ oluşturamayan pankreatogenez veya nefrogenez engelli domuz embriyoları, boş bir gelişimsel nişi (blastokist) telafi ederek büyük hayvanlarda ksenojenik pluripotent kök hücrelerden fonksiyonel organların in vivo üretimine yönelik deneylere izin verir. Bu tür deneyler, son dönem organ yetmezliği olanların yaşam kalitesini artırmak için çiftlik hayvanlarını kullanarak hastanın kendi hücrelerinden nakledebilir insan organları oluşturmak için gelecekte blastokist tamamlamanın potansiyel uygulaması için temel sağlar.³⁶⁻⁴⁴

Bugüne sebebiyle, alıcının bağışıklık sisteminin tepkisinden kaynaklanan immünolojik engeller nedeniyle hiçbir ksenotransplantasyon denemesi tamamen başarılı olamadı. "Ksenozoonozlar", ksenogenetik enfeksiyonlar reddedilmelere yönelik en büyük tehditlerden biridir. Bu mikroorganizmaların girişi, ölümcül enfeksiyonlara ve ardından organların reddedilmesine yol açan büyük bir sorundur. Genel olarak allotransplantasyonlardan daha aşırı olan bu tepki, nihayetinde ksenogreftin reddiyle sonuçlanır ve bazı durumlarda alıcının ani ölümüyle sonuçlanabilir. Organ ksenogreftlerinin karşı karşıya kaldığı çeşitli organ reddi türleri vardır, bunlar hiperakut rejeksiyon, akut vasküler rejeksiyon, hücresel rejeksiyon ve kronik reddi içerir. Konak organizmada bulunan antikorların bir sonucu olarak hızlı, şiddetli ve hiperakut bir yanıt gelir. Bu antikorlar, ksenoreaktif doğal antikorlar (XNA'lar) olarak bilinir.

Hiperakut ret: Bu hızlı ve şiddetli ret tipi, nakil zamanından itibaren dakikalar ila saatler arasında gerçekleşir. Buna, XNA'ların (ksenoreaktif doğal antikorlar) donör endoteline bağlanması aracılık eder ve insan tamamlayıcı sisteminin aktivasyonuna neden olarak endotel hasarı, iltihaplanma, tromboz ve transplant nekrozu ile sonuçlanır. XNA'lar ilk olarak yeni doğanlarda hücre duvarlarında galaktoz parçaları olan bakterilerin bağırsakta kolonizasyonundan sonra üretilir ve kanda dolaşmaya başlar. Bu antikorların çoğu IgM sınıfıdır ancak IgG ve IgA'yı da içerir.

Epitop XNA'ların hedefi, alfa-galaktosiltransferaz enzimi tarafından üretilen bir a-bağlı galaktoz parçası, galaktoz-alfa-1,3-galaktozdur (a-Gal epitopu olarak da adlandırılır). Primat olmayanların çoğu bu enzimi içerir, bu nedenle bu epitop organ epiteline bulunur ve galaktosil transferaz enziminin yoksun olan primatlar tarafından yabancı bir antijen olarak algılanır. Domuzdan primata ksenotransplantasyonda, XNA'lar integrin ailesinin domuz glikoproteinlerini tanıyabilir. XNA'ların bağlanması, klasik komplemant yolu aracılığıyla kompleman aktivasyonunu başlatır. Kompleman aktivasyonu, endotel hücrelerinin yıkımına, trombosit degranülasyonuna, inflamasyona, pıhtılaşmaya, fibrin birikmesine ve kanamaya yol açan bir dizi olaya neden olur. Sonuç, ksenogreftte tromboz ve nekrozdur. Hiperakut reddin üstesinden gelmek Hiperakut rejeksiyon, ksenogreftlerin başarısına böyle bir engel teşkil ettiğinden, bunun üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler araştırılmaktadır: Tamamlayıcı zincirin kesintiye uğraması Alıcının kompleman dizisi, kobra zehiri faktörü (C3'ü tüketen) kullanılarak inhibe edilebilir, çözünür kompleman reseptörü tip 1, anti-C5 antikorları veya C1 inhibitörü (C1-INH). Bu yaklaşımın dezavantajları arasında kobra zehri faktörünün toksisitesi yer alır ve en önemlisi bu tedaviler bireyi işlevsel bir tamamlayıcı sistemden mahrum bırakır. Transjenik organlar (Genetiği değiştirilmiş domuzlar) 1,3 galaktosil transferaz gen nakavtları – Bu domuzlar, immünojenik gal-a-1,3Gal parçasının (a-Gal epitopu) ekspresyonundan sorumlu enzimi kodlayan geni içermez. Galaktosil transferaz ile rekabet eden bir enzim olan H-transferazın (α 1,2 fukosiltransferaz) artan ifadesi. Deneyler bunun α-Gal ifadesini %70 oranında azalttığını göstermiştir.^{45,46}

Tamamlayıcı kaskadı inhibe etmek için insan tamamlayıcı düzenleyicilerin (CD55, CD46 ve CD59) ifadesi. İnsanlarda 1,3 galaktosiltransferazı uzaklaştıran plazmaforez, CTL (CD8 T hücreleri) gibi efektör hücrelerin aktivasyonu, kompleman yolu aktivasyonu ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) riskini azaltır. Akut vasküler rejeksiyon: gecikmiş ksenoaktif rejeksiyon olarak da bilinen bu tip rejeksiyon, hiperakut rejeksiyon ölenirse uyumsuz ksenogreftlerde 2 ila 3 gün içinde meydana gelir. Süreç, hiperakut retten çok daha karmaşıktır ve şu anda tam olarak anlaşılabilmiştir. Akut vasküler rejeksiyon, de novo protein sentezi gerektirir ve aşırı endotel hücreleri ile konakçı antikorlar, makrofajlar ve trombositler arasındaki etkileşimler tarafından yönlendirilir. Yanıt, çoğunlukla makrofajların ve doğal öldürücü hücrelerin (az sayıda T hücreleri içeren) enflamatuar bir sızıntısı, intravasküler tromboz ve damar duvarlarının fibrinoid nekrozu ile karakterize edilir.⁴⁷

Daha önce bahsedilen XNA'ların donör endoteline bağlanması, endotelin kendisinin yanı sıra konakçı makrofajların aktivasyonuna yol açar. Endotel aktivasyonu, gen indüksiyonu ve protein sentezi söz konusu olduğu için tip II olarak kabul edilir. XNA'ların bağlanması sonuçta prokoagülan bir durumun gelişmesine, enflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına

ve ayrıca E-selektin, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre gibi lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar (yapışma molekülü-1 (VCAM-1)). Bu tepki, düzenleyici proteinler ve bunların ligandları arasındaki normal bağlanma, pıhtılaşma ve enflamatuar tepkilerin kontrolünde yardımcı olduğundan, daha da sürdürülür. Bununla birlikte, donör türün ve alıcının molekülleri arasındaki moleküler uyumsuzluklar nedeniyle (domuzun majör histokompatibilite kompleksi molekülleri ve insan doğal öldürücü hücreleri gibi) bu gerçekleşmeyebilir.

Akut vasküler reddin üstesinden gelmek ve akut vasküler reddi önlemek için çok çeşitli yaklaşımlarla birlikte immünoşüpresif ilaçların kullanılması gereklidir ve bunlara trombogenezi modüle etmek için sentetik bir trombin inhibitörü verilmesi, anti-galaktoz antikorlarının (XNA'lar) endotelial hücre aktivasyonunu önlemek için immünoadsorpsiyon gibi teknikler ve makrofajların (CD4+ T hücreleri tarafından uyarılan) ve NK hücrelerinin (IL-2'nin salınmasıyla uyarılan) aktivasyonunun inhibe edilmesi. Bu nedenle, MHC moleküllerinin ve T hücreleri tepkilerinin aktivasyondaki rolü, her tür kombinasyonu için yeniden değerlendirilmelidir.

Konaklama: Hiperakut ve akut vasküler rejeksiyondan kaçınılırsa, dolaşımdaki XNA'ların varlığına rağmen ksenogreftin hayatta kalması olan konaklama mümkündür. Kompleman kaskadı kesildiğinde, dolaşımdaki antikorlar çıkarıldığında veya işlevleri değiştirildiğinde veya aşırı yüzey antijenlerinin ekspresyonunda bir değişiklik olduğunda greft hücreleri rejeksiyona ara verir.⁴⁸ Bu, ksenogreftin, hem oksijenaz-1 (hemin bozunmasını katalize eden bir enzim) gibi yaralanmaya karşı dirence yardımcı olan koruyucu genleri yukarı doğru düzenlemesine ve ifade etmesine izin verir.

Hiperakut ve akut vasküler rejeksiyonda ksenogreftin reddi, hücresel bağışıklık sisteminin tepkisinden kaynaklanır, çünkü tepki XNA'lar tarafından ortaya çıkar. Hücresel ret, hücresel bağışıklığa dayanır ve hem doğrudan hem de dolaylı kseno tanıma yoluyla MHC molekülleri tarafından aktive edilen ksenogreft ve T-lenfositlerde biriken ve bunlara zarar veren doğal öldürücü hücreler aracılık eder. Doğrudan kseno-tanıma, ksenogreftten gelen antijen sunan hücreler, ksenogenik MHC sınıf II molekülleri yoluyla alıcı CD4+ T hücrelerine peptitler sunar, bu da interlökin 2'nin (IL-2) üretilmesiyle sonuçlanır. Dolaylı kseno tanıma, alıcı antijen sunan hücreler tarafından ksenogreftten gelen antijenlerin CD4+ T hücrelerine sunulmasını içerir. Fagosit edilmiş aşırı hücrelerinin antijenleri, konağın sınıf I MHC molekülleri tarafından CD8+ T hücrelerine de sunulabilir. Ksenogreftlerdeki hücresel reddin gücü belirsizliğini koruyor, ancak farklı hayvanlar arasındaki peptitlerdeki farklılıklar nedeniyle allogreftlerden daha güçlü olması bekleniyor. Bu, potansiyel olarak yabancı olarak tanınan daha fazla antijene yol açar ve böylece daha büyük bir dolaylı ksenojenik tepki ortaya çıkarır.

Hücresel reddi önlemek için önerilen bir strateji, hematopoietik kimerizm kullanarak donör yanıt vermemesine neden olmaktır. Donör kök hücreler, alıcının kök hücreleriyle bir arada var oldukları alıcının kemik iliğine verilir. Kemik iliği kök hücreleri, hematopoez süreci boyunca tüm hematopoietik soyanlar hücrelerine yol açar. Lenfoid progenitor hücreler bu süreç tarafından oluşturulur ve negatif seçimin kendine reaktif olduğu bulunan T hücrelerini ortadan kaldırdığı timusa hareket eder. Alıcının kemik iliğinde donör kök hücrelerinin varlığı, donör reaktif T hücrelerinin kendi olarak kabul edilmesine ve apoptoz geçirmesine neden olur.

Kronik rejeksiyon yavaş ve ilerleyicidir ve genellikle ilk ret fazlarında hayatta kalan nakillerde meydana gelir. Bilim adamları, kronik rejeksiyonun tam olarak nasıl çalıştığı konusunda hala net değil, bu alanda araştırma yapmak zordur çünkü ksenogreftler nadiren başlangıçtaki akut rejeksiyon aşamalarını geçtikten sonra hayatta kalır. Bununla birlikte, XNA'ların ve tamamlayıcı sistemin birincil olarak dahil olmadığı bilinmektedir. Ksenografttaki fibrozis, immün reaksiyonların, sitokinlerin (fibroblastları uyaran) veya iyileşmenin (akut rejeksiyonda hücresel nekrozu takiben) bir sonucu olarak ortaya çıkar. Belki de kronik rejeksiyonun başlıca nedeni damar sertliğidir. Daha önce greftin damar duvarındaki antijenler tarafından aktive edilen lenfositler, düz kas büyüme faktörlerini salgılamak için makrofajları aktive eder. Bu, damar duvarlarında düz kas hücrelerinin birikmesine neden olarak greft içindeki damarların sertleşmesine ve daralmasına neden olur. Kronik rejeksiyon, organda patolojik değişikliklere yol açar ve bu nedenle nakillerin bunca yıldan sonra değiştirilmesi gerekir. Ayrıca, allotransplantların aksine ksenotransplantlarda kronik reddin daha agresif olacağı tahmin edilmektedir.^{49,50}

Düzensiz pıhtılaşma α1,3GT'siz nakavt fareler yaratmak için başarılı çabalar gösterilmiştir; yüksek oranda immünojenik aGal epitopunda ortaya çıkan azalma, hiperakut rejeksiyon oluşumunun azalmasıyla sonuçlanmıştır, ancak koagülopati olarak da bilinen düzensiz pıhtılaşma gibi ksenotransplantasyon önündeki diğer engelleri ortadan kaldırmamıştır. Farklı organ ksenotransplantları, pıhtılaşmada farklı tepkilere neden olur. Örneğin, böbrek

nakilleri, kalp nakillerinden daha yüksek derecede pıhtılaşma bozukluğu veya bozulmuş pıhtılaşma ile sonuçlanırken, karaciğer ksenogreftleri, alıcının kanama nedeniyle birkaç gün içinde ölümüne neden olan ciddi trombositopeni ile sonuçlanır. Alternatif bir pıhtılaşma bozukluğu olan tromboz, protein C antikoagulan sistemini etkileyen önceden var olan antikorlar tarafından başlatılabilir. Bu etki nedeniyle, domuz donörleri transplantasyondan önce kapsamlı bir şekilde taranmalıdır. Çalışmalar ayrıca bazı domuz transplant hücrelerinin insan doku faktörü ekspresyonunu indükleyebildiğini, böylece ksenotransplante organ çevresinde trombosit ve monosit agregasyonunu uyarak ciddi pıhtılaşmaya neden olduğunu göstermiştir. Ek olarak, spontan trombosit birikimi, domuz von Willebrand faktörü ile temastan kaynaklanabilir. α 1,3G epitopunun ksenotransplantasyonda önemli bir sorun olması gibi, düzensiz pıhtılaşma da bir endişe nedenidir. Nakledilen spesifik organa dayalı olarak değişken pıhtılaşma aktiviteyi kontrol edebilen transgenik domuzlar, ksenotransplantasyonu, ihtiyaç duydukları organ veya doku için insan başışı almayan yılda 70.000 hasta için daha hazır bir çözüm haline getirecektir.⁵¹

Hayvan organlarının insan organlarının fizyolojik işlevlerinin yerini alınamayacağını belirlemek için kapsamlı araştırmalar gerekmektedir. Pek çok sorun, boyutu içerir. Organ boyutundaki farklılıklar, ksenotransplantların potansiyel alıcılarının aralığını sınırlar. Çoğu domuzun ömrü kabaca 15 yıldır, şu anda bir ksenogreftin bundan daha uzun süre dayanıp dayanamayacağı bilinmemektedir; hormon ve protein farklılıkları, bazı proteinler moleküler olarak uyumsuz olacak ve bu da önemli düzenleyici süreçlerin arızalanmasına neden olabilir. Bu farklılıklar aynı zamanda hepatik ksenotransplantasyon olasılığını daha az umut verici hale getirir, çünkü karaciğer pek çok proteinin üretiminde önemli bir rol oynar. Domuz kalpleri insanlardan farklı bir anatomik bölgede ve farklı hidrostatik basınç altında çalışır ve ayrıca domuzların vücut sıcaklığı 39 °C'dir (ortalama insan vücut sıcaklığının 2 °C üzerindedir). Bu farkın önemli enzimlerin aktivitesi üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir.⁵² Ksenozoonoz , aynı zamanda zoonoz veya ksenoz olarak da bilinir, enfeksiyöz ajanların ksenogreft yoluyla türler arasında bulaşmasıdır. Hayvandan insana bulaşma normalde nadirdir, ancak geçmişte meydana gelmiştir. Bunun bir örneği, bir influenza A virüsünün kuşlardan insanlara geçtiği kuş gripidir. Xenotransplantation, 3 nedenden dolayı hastalık bulaşma şansını artırabilir: implantasyon, normalde hastalık bulaşmasını önlemeye yardımcı olan fiziksel engeli aşar, transplant alıcısının bağışıklığı ciddi şekilde baskılanır ve insan tamamlayıcı düzenleyiciler (CD46, CD55 ve CD59) transgenik domuzlarda eksprese edilen virüs reseptörleri olarak görev yaptıkları gösterilmiştir ve ayrıca virüsleri tamamlayıcı sistem tarafından saldırılara karşı korumaya yardımcı olabilir.

Domuzlar tarafından taşınan virüs örnekleri arasında domuz herpes virüsü, rotavirüs, parvovirüs ve sirkovirüs bulunur. Domuz herpesvirüsleri ve rotavirüsleri, tarama yoluyla donör havuzundan elimine edilebilir, ancak diğerleri (parvovirüs ve sirkovirüs gibi) yiyecek ve ayakbulağına bulaşabilir ve ardından sürüyü yeniden enfekte edebilir. Bu nedenle, organ bağışıcısı olarak kullanılacak domuzlar katı düzenlemelere tabi tutulmalı ve mikroplar ve patojenler için düzenli olarak taranmalıdır. Hayvanda zararlı olmayanlar kadar bilinmeyen virüsler de risk oluşturabilir. Domuz genomlarına gömülü dikey olarak bulaşan mikroplar olan PERVS (domuz endojen retrovirüsleri) özellikle endişe vericidir. Ksenozis ile ilgili riskler iki yönlüdür, çünkü hem birey enfekte olabilir, hem de yeni bir enfeksiyon insan popülasyonunda bir salgın başlatabilir. Bu risk nedeniyle FDA, herhangi bir ksenotransplant alıcısının yaşamlarının geri kalanında yakından izlenmesini ve ksenoz belirtileri göstermeleri durumunda karantinaya alınmasını önermiştir.⁵³⁻⁵⁵

Babunlar ve domuzlar, doğal konakçılarında zararsız, ancak insanlarda son derece zehirli ve ölümcül olan sayısız bulaşıcı ajan taşırlar. HIV, maymunlardan insanlara geçtiğine inanılan bir hastalığa örnektir. Araştırmacılar ayrıca, kontrol önlemlerine sahip olmalarına rağmen bir bulaşıcı hastalık salgınının meydana gelip gelmeyeceğini ve salgını kontrol altına alıp alamayacaklarını da bilmiyorlar. Ksenotransplantların karşılaştığı bir başka engel de vücudun bağışıklık sistemi tarafından yabancı cisimleri reddetmesidir. Bu antijenler (yabancı nesnelere) genellikle, hastayı diğer enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirebilecek ve aslında hastalığa yardımcı olabilecek güçlü bağışıklık bastırıcı ilaçlarla tedavi edilir. Organların hastaların DNA'sına uyması için (histouyumluluk) değiştirilmesi gerekmesinin nedeni budur.⁵⁶

2005 yılında, Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi (NHMRC), hayvan virüslerinin hastalara ve daha geniş bir topluluğa bulaşma risklerinin çözümlendiği sonucuna vararak, tüm hayvandan insana transplantasyon için on sekiz yıllık bir moratoryum ilan etti. Bu, 2009 yılında bir NHMRC incelemesinin, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa tarafından ksenotransplantasyonun yönetimi ve düzenlenmesine ilişkin uluslararası gelişmelere atıfta bulunarak, "... uygun şekilde düzenlenirse riskler minimumdur ve potansiyel faydalar

göz önüne alındığında kabul edilebilirdir" ifadesinden sonra yürürlükten kaldırıldı.^{57, 58}

Domuz endojen retrovirüsleri "PERVS" , tüm memeli türlerinin olmasa da çoğunun genomlarında bulunan eski viral enfeksiyonların kalıntılarıdır. Kromozomal DNA'ya entegre oldukları için kalıtım yoluyla dikey olarak aktarılırlar. Zaman içinde biriken delesyonlar ve mutasyonlar nedeniyle, genellikle konakçı türlerde bulaşıcı değildirler, ancak virüs başka bir türde bulaşıcı hale gelebilir. PERVS başlangıçta, kültürlenmiş domuz böbrek hücrelerinden salınan retrovirüs parçacıkları olarak keşfedildi. Çoğu cins domuzların DNA'larında yaklaşık 50 PERV genomu barındırır. Bunların bazıları enfeksiyöz virüsler üretilebilir, bu nedenle hangilerinin tehdit oluşturduğunu belirlemek için her proviral genomun dizilmesi gerekir. Ek olarak, tamamlama yoluyla ve genetik rekombinasyon, iki kusurlu PERV genomu bulaşıcı bir virüse yol açabilir. Enfeksiyöz PERV'lerin üç alt grubu vardır (PERV-A, PERV-B) , ve PERV-C). Deneyler, PERV-A ve PERV-B'nin kültürde insan hücrelerini enfekte edebildiğini göstermiştir. Bugüne kadar hiçbir enfeksiyöz ksenotransplantasyon, PERV iletimini göstermedi, ancak bu, insanlarda PERV enfeksiyonlarının imkansız olduğu anlamına gelmez. Domuz hücreleri, CRISPR Cas9 genom düzenleme teknolojisi kullanılarak genomdaki 62 PERV'nin tümünü etkisiz hale getirmek ve kültürde domuzdan insan hücrelerine bulaşmayı ortadan kaldırmak için tasarlandı.⁵⁹⁻⁶² Ksenogreftler, ilk denendiklerinden beri tartışmalı bir prosedür olmuştur. Hayvan hakları grupları da dahil olmak üzere pek çok kişi, organlarını insan kullanımına sunmak için hayvanların öldürülmesine şiddetle karşı çıkıyor. 1960'larda pek çok organ şempanzelerden geldi ve ölümcül hastalığa sahip insanlara aktarıldı ve sonrasında fazla yaşamadı. Ksenotransplantasyonun modern bilimsel destekçileri, topluma yönelik potansiyel faydaların risklerden daha ağır bastığını ve bunun da xenotransplantation'ı ahlaki bir seçim haline getirdiğini savunuyorlar. Büyük dinlerin hiçbirisi, hayat kurtaran organ nakli için genetiği değiştirilmiş domuz organlarının kullanılmasına itiraz etmez. Bununla birlikte, Budizm ve Jainizm gibi dinler, uzun süredir tüm canlılara karşı şiddet karşıtlığı benimsiyor. Genel olarak, insanlarda domuz ve inek dokusunun kullanılması, bazı dini inançlar ve birkaç felsefi itiraz dışında çok az dirençle karşılandı. Rıza olmadan deney yapma doktrinleri artık izleniyor, ki bu geçmişte geçerli değildi ve bu da belirgin ekümenik yönergeler hakkında daha fazla tıbbi araştırma yapmak için yeni dini yönergeler yol açabilir. "Ortak Kural", 2011 itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri biyo-etik zorunluluğudur. 20. yüzyılın başında, ksenotransplantasyonla ilgili çalışmaların daha yeni başladığı zamanlarda, çok az kişi bunun ahlakını sorguladı ve allogreftlere "doğal" bir alternatif olarak hayvanlara yöneldi. Hiciv oyunları Serge Voronoff gibi ksenograflarla alay ederken ve Voronoff'un testislerinden yoksun biraftığı duygusal açıdan perişan haldeki primatları gösteren bazı görüntüler ortaya çıkarken , hayvan hakları endişelerine dayanan bilimi sorgulamak için henüz ciddi bir girişimde bulunulmadı . Xenotransplantation, 20. yüzyılın ilk yarısında Fransa'da ciddiye alınmadı.⁶³⁻⁷¹

1984'teki Baby Fae olayının itici güç olmasıyla birlikte, hayvan hakları aktivistleri medyanın dikkatini çekerek protesto etmeye başladılar ve bazı insanların hasta bir insanın hayatını korumak için organlarını kullanmanın etik olmadığını ve hayvanın kendi haklarının ihlali olduğunu düşündüklerini kanıtladılar. Hayvanlara, insan iradesinin talebi üzerine kesim için birer araç muamelesi yapmak, tercih etmeyecekleri bir dünyaya yol açacaktır. Nakil taraftarları, bir insan hayatını kurtarmanın, bir hayvanın kurban edilmesini haklı kıldığı iddia ederek geri püskürtüldü. Çoğu hayvan hakları aktivisti, primat organlarının kullanımını, örneğin domuzlarınkinden daha kınanması gereken bir şey olarak görüyordu. Birçok primatın zihinsel olarak yetersiz insanlardan ve insan bebeklerinden daha fazla sosyal yapı, iletişim becerileri ve sevgi sergilediğini ifade ettiler. Buna rağmen, hayvanların çektiği acıların, düzenleyicilere ksenotransplantasyonu önlemek için yeterli itici gücü sağlaması oldukça olası değildir.

Özerklik ve bilgilendirilmiş onam, xenotransplantation'ın gelecekteki kullanımları düşünüldüğünde önemlidir. Ksenotransplantasyon uygulanan bir hasta, prosedürden tamamen haberdar olmalı ve seçimini etkileyen hiçbir dış güç olmamalıdır. Hasta, böyle bir naklin risklerini ve faydalarını anlamalıdır. Bununla birlikte, transplantasyonun yan etkileri yüksek olduğundan, transplantasyondan insanlara geçen hastalık ve virüs potansiyeli nedeniyle, arkadaşların ve aile üyelerinin de onay vermesi önerilmiştir. Yakın temaslar bu tür enfeksiyonlar için risk altındadır. Ksenozoonozun meydana gelmediğinden emin olmak için yakın ilişkilerin izlenmesi de gerekebilir. O zaman şu soru ortaya çıkıyor: Hastanın özerkliği, arkadaşlarının ve ailesinin rıza verme konusundaki istekliliğine veya isteksizliğine bağlı olarak sınırlanıyor mu ve gizlilik ilkeleri çiğneniyor mu?

Halk sağlığının güvenliği dikkate alınması gereken bir faktördür. Nakilden kaynaklanan bir salgın için halk için herhangi bir risk varsa, halkı korumak

için yürürlükte olan prosedürler olmalıdır. Nakil alıcısı sadece riskleri ve faydaları anlamakla kalmaz, aynı zamanda toplum da böyle bir anlaşmayı anlamalı ve buna rıza göstermelidir.

Uluslararası Ksenotransplantasyon Derneği Etik Kurulu, önemli bir etik sorunun böyle bir prosedüre toplumsal tepki olduğuna işaret ediyor. Varsayım, nakil alıcısından ömür boyu izlemeden geçmesinin isteneceğidir; bu, alıcının izlemeyi herhangi bir zamanda sonlandırmasını engelleyecektir ki bu, Helsinki Bildirgesi ve ABD Federal Yönetmelikler Yasasına doğrudan aykırıdır. 2007'de ksenotransplantasyon, Arjantin, Rusya ve Yeni Zelanda dışındaki tüm ülkelerde etik gerekçelerle yasaklandı. O zamandan beri, uygulamaya sadece tip 1 diyabet tedavisi için gerçekleştirilmiştir. Dört biyoetik ilkesinin uygulanmasının her yerde olduğu görülüyor çünkü artık bir laboratuvarın ahlaki davranışlarında standart hale getirildi. Dört ilke, bilgilendirilmiş rıza, zarar vermemek, kişinin becerilerini başkalarına yardım etmek için kullanması ve başkalarının kaliteli bakım haklarını koruma konusundaki Hipokrat Yemini üzerinde durur.⁷³⁻⁹³

Ksenotransplantasyonla ilgili problemler, gelecekte tıbbi yararları olmasına rağmen, aynı zamanda bulaşıcı hastalıkları insan popülasyonuna sokma ve yayma riskinin de olmasıdır. Bulaşıcı hastalık sürveyansının temelini oluşturma amacıyla sahip hükümet tarafından hazırlanmış kılavuzlar bulunmaktadır. Birleşik Krallık'ta uygulamaya konulan yönergede, önce "daha sonra epidemiyolojik amaçlar için arşivlenecek olan vücut örneklerinin periyodik olarak sağlanması"; ikincisi, "ölüm durumunda ölüm sonrası analiz, ölüm sonrası numunelerin saklanması ve bu anlaşmanın ailelerine ifşası"; üçüncüsü, "kan, doku veya organ bağışlamaktan kaçınma"; dördüncüsü, "cinsel ilişkide bariyer kontrasepsiyon kullanımı"; beşinci olarak, hem adını hem de mevcut adresini kayıt altında tutmak ve yurtdışına taşınırken ilgili sağlık makamlarına bilgi vermek; ve son olarak, "bir kişinin xenotransplantasyon alıcısı statüsü de dahil olmak üzere gizli bilgileri araştırmacılara, kişinin profesyonel hizmet aradığı tüm sağlık uzmanlarına ifşa etmesi, ve mevcut ve gelecekteki cinsel partnerler gibi yakın temaslar .

KAYNAKLAR

- 1) Dooldeniya MD, Warrens AN. "Xenotransplantation: where are we today?". *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003;96 (3): 111-117.
- 2) Mitchell CB. "Xenotransplantation and Transgenics: The Need to Discuss Limits". *Cbhd*. CBHD 2000. Retrieved 19 November 2018. Xenotransplantation. Definition by the World Health Organization.
- 3) Sarah T, Jason SR. "Hybrids and Chimeras: A Consultation on the Ethical and Social Implications of Creating Human/Animal Embryos in Research" (2007), by the HFEA". The Embryo Project at Arizona State University.
- 4) Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, Arcaroli JJ, Messersmith WA, Eckhardt SG. "Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development". *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2012; 9 (6): 338-50.
- 5) Kress JM. "Xenotransplantation: Ethics and economics". *Food and Drug Law Journal*. 1998; 53 (2): 353-384. PMID 10346691.
- 6) Hoffman J, Valencak TG. "A short life on the farm: aging and longevity in agricultural, large-bodied mammals". *GeroScience*. 2020; 42 (3): 909-922.
- 7) "Organ Transplants from Animals: Examining the Possibilities". *Fda.gov*. Internet Archive. Archived from the original on December 10, 2007. Retrieved May 21, 2022.
- 8) Li KYC. "Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology". *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:47.
- 9) Reemtsma, K. "Xenotransplantation: A Historical Perspective". *ILAR Journal*. 1995;37 (1): 9-12.
- 10) Cooper DK. "A brief history of cross-species organ transplantation". *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2012 25 (1): 49-57.
- 11) Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolley WB. "Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1985;254 (23): 3321-3329.
- 12) SCMP Reporter (15 Feb 1997). "The heart of darkness". *South China Morning Post*.
- 13) Banerjee R. (15 Jan 1997) "Pig heart transplant: Not many are buying the Assam doctor's story yet".. *India Today*. Retrieved May 21, 2022.
- 14) Maharashtra Herald, (11 Jan 1997, page 5.)
- 15) Ruth Mathewson (16 Feb 1997). "Transplant surgeon to lose licence". *South China Morning Post*.
- 16) "Why the US Pig Heart Transplant Was Different From the 1997 Assam Doc's Surgery". *The Wire Science*. January 13, 2022. Retrieved May 21, 2022.

- 17) M. Gnanapragasam (16-19 Jan 1997). "Perspectives in Medical Ethics". *Bioethics in India: Proceedings of the International Bioethics Workshop in Madras: Biomangement of Biogeoresources*. University of Madras.
- 18) Rahul Karmakar (January 13, 2022). "A pig heart transplant in Assam in 1997". *The Hindu*. Retrieved May 21, 2022.
- 19) "The Infamous Cardiac Surgeon - Dr Dhani Ram Baruah, All You Need To Know". *The Sentinel (Guwahati)*. October 23, 2021. Retrieved May 21, 2022.
- 20) Agarwala, Tora (January 14, 2022). "After pig's heart transplant in the US, controversial Assam doctor points out had done historic surgery 24 years ago". *The Indian Express*. Retrieved May 21, 2022.
- 21) "Progress in Xenotransplantation Opens Door to New Supply of Critically Needed Organs". *NYU Langone News*. Retrieved May 21, 2022.
- 22) Weintraub, Karen (October 19, 2021). "Pig Kidneys to the Rescue? Groundbreaking Transplant a Step Toward Solving our Organ Shortage". *USA Today*. Retrieved September 11, 2022.
- 23) Kutz, Deborah (January 10, 2022). "University of Maryland School of Medicine Faculty Scientists and Clinicians Perform Historic First Successful Transplant of Porcine Heart into Adult Human with End-Stage Heart Disease". *University of Maryland School of Medicine*. Retrieved May 21, 2022.
- 24) "Man gets genetically-modified pig heart in world-first transplant". *BBC News*. January 11, 2022. Retrieved May 21, 2022.
- 25) Neergaard, Luran; Johnson, Carla K. (March 9, 2022). "US man who got 1st pig heart transplant dies after 2 months". *Associated Press*. Retrieved May 21, 2022.
- 26) DeVries, Colin (July 12, 2022). "Successful Heart Xenotransplant Experiments at NYU Langone Set Protocol for Pig-to-Human Organ Transplants". *NYU Langone Health*. Retrieved September 11, 2022.
- 27) Molteni, Megan (January 20, 2022). "After a Flurry of Firsts, Xenotransplantation is Suddenly Back in the Spotlight". *Stat News*. Retrieved September 11, 2022.
- 28) Healy DG, Lawler Z, McEvoy O, Parlon B, Baktiari N, Egan JJ, Hurley J, McCarthy JF, Mahon N, Wood AE. "Heart transplant candidates: Factors influencing waiting list mortality". *Irish Medical Journal*. 2005;98 (10): 235-237. PMID 16445141.
- 29) David H S. "Transplantation Tolerance Through Mixed Chimerism: From Allo to Xeno". *Xenotransplantation*. 2018;25 (3): e12420.
- 30) Platt JL, Cascalho M. "New and old technologies for organ replacement". *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2013;18 (2): 179-85.
- 31) Van Der Windt DJ., Bottino R, Kumar G, Wijkstrom M, Hara H, Ezzelarab M, Ekser B, Phelps C, Murase N, Casu A, Ayares D, Lakkis FG, Trucco M, Cooper DK. "Clinical islet xenotransplantation: How close are we?". *Diabetes*. 2012;61 (12): 3046-55.
- 32) Tisato V, Cozzi E. "Xenotransplantation: An Overview of the Field". *Xenotransplantation. Methods in Molecular Biology*. 2012;Vol. 885. pp. 1-16.
- 33) Richmond A, Su Y. "Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics". *Disease Models and Mechanisms*. 2008;1 (2-3): 78-82.
- 34) JAX® In Vivo Xenograft Services. JAX® NOTES Issue 508, Winter 2008.
- 35) Lewis, Tanya (2015-01-21). "Growing human kidneys in rats sparks ethical debate". *CBS News*. Retrieved 2015-09-26.
- 36) Michler R. "Xenotransplantation: Risks, Clinical Potential, and Future Prospects". *Emerging Infectious Diseases*. 1996;2(1): 64-70.
- 37) Kemter E, DennerJ, Wolf E. "Will Genetic Engineering Carry Xenotransplantation of Pig Islets to the Clinic?". *Current Diabetes Reports*. 2018;18(11):103.
- 38) Taylor, L. (2007). *Xenotransplantation*. Emedicine.com
- 39) Cooper D, Ekser B, Ramsoondar J, Phelps C, Ayares D. "The role of genetically engineered pigs in xenotransplantation research". *The Journal of Pathology*. 2015;238 (2): 288-299.
- 40) Reiss, MJ. "The Ethics of Xenotransplantation". *Journal of Applied Philosophy*. 2000;17(3):253-262.
- 41) Dolgin E. "First GM pigs for allergies. Could xenotransplants be next?". *Nature Biotechnology*. 2021;39(4):397-400.
- 42) Matsunari H, Nagashima H, Watanabe M et al. Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs". *PNAS*. 2013;110(12):4557-4562.
- 43) Boneva RS, Folks TM, Chapman LE. "Infectious disease issues in xenotransplantation". *Clinical Microbiology Reviews*. 2001;14(1):1-14.
- 44) Candinas D, Adams DH. "Xenotransplantation: Postponed by a millennium?". *QJM*. 2000;93 (2): 63-66.
- 45) Latemple DC, Gallili U. "Adult and neonatal anti-Gal response in

- knock-out mice for alpha1,3galactosyltransferase". *Xenotransplantation*. 1998;5(3): 191–196.
- 46) Sharma A, Okabe J, Birch P, McClellan SB, Martin MJ, Platt JL, Logan JS. "Reduction in the level of Gal(alpha1,3)Gal in transgenic mice and pigs by the expression of an alpha(1,2)fucosyltransferase". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(14): 7190–7195.
- 47) Huang J, Gou D, Zhen C, Jiang D, Mao X, Li W, Chen S, Cai C. "Protection of xenogeneic cells from human complement-mediated lysis by the expression of human DAF, CD59 and MCP". *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2001;31(3):203–209.
- 48) Takahashi T, Saadi S, Platt JL. "Recent advances in the immunology of xenotransplantation". *Immunologic Research*. 1997;16(3): 273–297.
- 49) Abbas A, Lichtman A. *Cellular and Molecular Immunology*, 5th ed., 2005; pp. 81, 330–333, 381, 386. Elsevier Saunders, Pennsylvania, ISBN 0-7216-0008-5.
- 50) Vanderpool HY. "Xenotransplantation: Progress and promise". *BMJ*. 1999;319(7220): 1311.
- 51) Cowan PJ, Robson SC. "Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation". *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2011;16(2):214–21.
- 52) Ekser B, Cooper DK. "Overcoming the barriers to xenotransplantation: prospects for the future". *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011;6(2):219–30.
- 53) Beigel J, Farrar J, Han A, Hayden F, Hyer R, De Jong M, Lochindarat S, Nguyen T, Nguyen T, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen K Y. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 (2005).
- 54) Beigel JG, et al. "Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans". *New England Journal of Medicine*. 2005;353(13):1374–1385.
- 55) Takeuchi Y, Weiss R A. "Xenotransplantation: Reappraising the risk of retroviral zoonosis". *Current Opinion in Immunology*. 2000;12(5): 504–507.
- 56) FDA. (2006) *Xenotransplantation Action Plan: FDA Approach to the Regulation of Xenotransplantation*. Center for Biologics Evaluation and Research.
- 57) "The Australian National Health and Medical Research Council's 2005 statement on xenotransplantation" (PDF). Archived from the original (PDF) on 2008-07-22. Retrieved 2008-11-06.
- 58) Dean, Tim (December 10, 2009). "Xenotransplantation ban lifted in Australia". *Life Scientist*. Archived from the original on 2009-12-15. Retrieved May 21, 2022.
- 59) Armstrong JA, Porterfield JS, De Madrid AT. "C-type virus particles in pig kidney cell lines". *The Journal of General Virology*. 1971; (2): 195–198.
- 60) Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs". *Nature Medicine*. 1997;3 (3): 282–286.
- 61) Rogel-Gaillard C, Bourgeaux N, Billault A, Vaiman M, Chardon P. "Construction of a swine BAC library: Application to the characterization and mapping of porcine type C endoviral elements". *Cytogenetics and Cell Genetics*. 1999;5(3–4):205–211.
- 62) Takeuchi Y, Patience C, Magre S, Weiss RA, Banerjee PT, Le Tissier P, Stoye JP. "Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus". *Journal of Virology*. 1998;72 (12): 9986–9991.
- 63) "Xenotransplantation: How Pig Organs Could Be Transplanted into Humans". *Animal Biotech Industries*. March 19, 2018. Archived from the original on 2018-11-06. Retrieved November 5, 2018.
- 64) Zimmerman, Carl (Oct 15, 2015). "Editing of Pig DNA May Lead to More Organs for People". *The New York Times*.
- 65) Weisman, Robert (March 16, 2017). "Startup eGenesis pushes toward goal: transplanting pig organs into humans". *The Boston Globe*.
- 66) PETA Media Center: Factsheet: Xenotransplantation Archived June 26, 2010, at the Wayback Machine. Peta.org. Retrieved on 2013-10-17.
- 67) Sharp, Leslie (2013). *The Transplant Imaginary Mechanical Hearts, Animal Parts, and Moral Thinking in Highly Experimental Science*. University of California Press. p. 38. ISBN 9780520277960.
- 68) Cooper David K C, Groth CG, McKenzie Ian FC, Goldman E, Fano A, Vanderpool HY. "Xenotransplantation". *BMJ: British Medical Journal*. 2000;320(7238): 868–869.
- 69) Rothblatt, Martine (2004). *Your Life or Mine*. Burlington, VT: Ashgate Publishing Company. pp. 109–110. ISBN 978-0754623915.
- 70) Von Derdidas, Ihrwir (2009) *A More Modest Proposal* Archived July 12, 2011, at the Wayback Machine. Hotel St. George Press.
- 71) Rémy C. "The Animal Issue in Xenotransplantation: Controversies in France and the United States". *History and Philosophy of the Life Sciences*. 2009;31(3):405–428.
- 72) Anderson M. "Xenotransplantation: A Bioethical Evaluation". *Journal of Medical Ethics*. 2006;32(4): 205–208.
- 73) Ellison T. "Xenotransplantation—ethics and regulation". *Xenotransplantation*. 2006;13 (6): 505–9.
- 74) Kaiser M. "Xenotransplantation—ethical considerations based on human and societal perspectives". *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*. 2004;99: 65–73. PMID 15347151.
- 75) Sykes M, D'Apice A, Sandrin M. "Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association". *Xenotransplantation*. 2003;10(3):194–203.
- 76) Sharp, Leslie (2013). *The Transplant Imaginary Mechanical Hearts, Animal Parts, and Moral Thinking in Highly Experimental Science*. University of California Press. p. 45. ISBN 9780520277960.
- 77) Florencio PS, Ramanathan ED. "Are Xenotransplantation Safeguards Legally Viable?". *Berkeley Technology Law Journal*. 2001;16:945. JSTOR 24116896. PMID 15212014. Retrieved May 21, 2022.
- 78) United States Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of XTx Products in Humans*. Washington, DC: US FDA, 2001.
- 79) Reichart B, Cooper DKC, Längin M, Tönjes RR, Pierson RN, Wolf E. Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. *Cardiovasc Res*. 2023 Feb 3;118(18):3499–3516.
- 80) Sugimoto S, Kobayashi E, Kanai T, Sato T. In Vivo Intestinal Research Using Organoid Transplantation. *Keio J Med*. 2022 Dec 25;71(4):73–81.
- 81) Anwar IJ, DeLaura I, Ladowski J, Gao Q, Knechtle SJ, Kwun J. Complement-targeted therapies in kidney transplantation—insights from preclinical studies. *Front Immunol*. 2022 Oct 13;13:984090.
- 82) Shahab M, Din NU, Shahab N. *Cureus. Genetically Engineered Porcine Organs for Human Xenotransplantation*. 2022 Sep 12;14(9):e29089.
- 83) Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Dec;18(12):745–761.
- 84) Denner J. Virus Safety of Xenotransplantation. *Denner J. Viruses*. 2022 Aug 30;14(9):1926.
- 85) Mueller NJ, Denner J. Porcine cytomegalovirus/porcine roseolovirus (PCMV/PRV): A threat for xenotransplantation? *Xenotransplantation*. 2022 Sep;29(5):e12775.
- 86) Kano M, Mizutani E, Homma S, Masaki H, Nakauchi H. Xenotransplantation and interspecies organogenesis: current status and issues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 5;13:963282.
- 87) Zhou Q, Li T, Wang K, Zhang Q, Geng Z, Deng S, Cheng C, Wang Y. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. *Front Immunol*. 2022 Jul 28;13:928173.
- 88) Boulet J, Cunningham JW, Mehra MR Cardiac Xenotransplantation: Challenges, Evolution, and Advances. *JACC Basic Transl Sci*. 2022 Jun 15;7(7):716–729.
- 89) Greising SM, Weiner JI, Garry DJ, Sachs DH, Garry MG. Human muscle in gene edited pigs for treatment of volumetric muscle loss. *Front Genet*. 2022 Jul 25;13:948496.
- 90) Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, Pascual M, Muller YD, Longchamp A, Bhati C, Buhler LH, Maluf DG, Meier RPH. Xenotransplantation: A New Era. *Front Immunol*. 2022 Jun 9;13:900594.
- 91) Fischer K, Schnieke A. Xenotransplantation becoming reality. *Transgenic Res*. 2022 Jun;31(3):391–398.
- 92) Mou L, Shi G, Cooper DKC, Lu Y, Chen J, Zhu S, Deng J, Huang Y, Ni Y, Zhan Y, Cai Z, Pu Z. Current Topics of Relevance to the Xenotransplantation of Free Pig Islets. *Front Immunol*. 2022 Apr 1;13:854883.
- 93) Singh AK, Goerlich CE, Shah AM, Zhang T, Tatarov I, Ayares D, Horvath KA, Mohiuddin MM. Cardiac Xenotransplantation: Progress in Preclinical Models and Prospects for Clinical Translation. *Transpl Int*. 2022 Mar 23;35:10171.