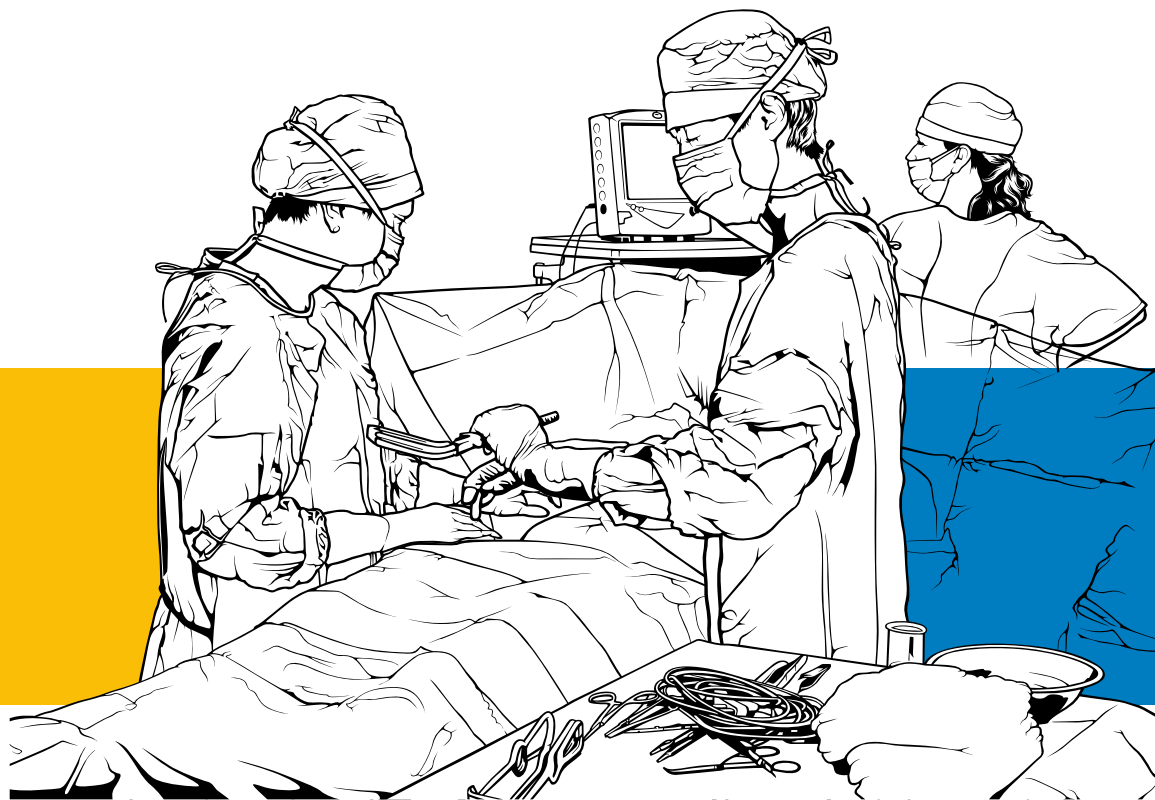




Czy ksenotransplantacja będzie wkrótce dostępną procedurą medyczną?

To może być przełom w transplantologii – ogłosili branżowe czasopisma i portale medyczne, gdy w połowie marca specjaliści ze szpitala Massachusetts General Hospital w Bostonie przeszczepili nerkę od genetycznie zmodyfikowanej świni 62-letniemu pacjentowi. Według lekarzy nerka niemal natychmiast zaczęła pracować. Po kilku tygodniach pacjent opuścił szpital. To pierwsza tego typu operacja i pierwszy przypadek przeszczepienia genetycznie zmodyfikowanej nerki świni żywemu człowiekowi.

Czy to oznacza, że jesteśmy na etapie, w którym zbliżamy się do rejestracji ksenotransplantacji jako procedury medycznej, jakie badania naukowe przyczyniły się do rozwoju ksenotransplantacji i czy społeczeństwa są przygotowane na ksenoprzeszczepy? O tych i innych aspektach takich zabiegów mówi prof. Małgorzata Czyż, Kierownik Zakładu Biologii Molekularnej Nowotworów z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

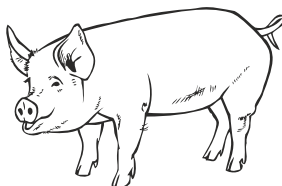


W latach 90. prof. Małgorzata Czyż pracowała w Zakładzie Immunologii Transplantacyjnej przy Vienna International Research Cooperation Center nad regulacją ekspresji czynnika tkankowego w komórkach śródbłonna, który jest ważnym elementem procesu krzepnięcia. Współpracowała z prof. Fritzem Bachem z Harvard Medical School, który należał do najwybitniejszych specjalistów w dziedzinie immunologii transplantacyjnej. Był pionierem w badaniach nad przeszczepem międzygatunkowym. Badał możliwość przeszczepienia człowiekowi serca świni. Współpracował z wieloma zespołami na całym świecie, zajmując się immunologicznymi, molekularnymi oraz genetycznymi mechanizmami zaangażowanymi w aktywację komórek śródbłonna, która przyczynia się do odrzucenia ksenoprzeszczepu.

Dlaczego świnia?

Świnia jest od wielu lat obiektem badań jako potencjalny dawca narządów do ksenoprzeszczepu przede wszystkim ze względu na wielkość, anatomię i fizjologię narządów, ale także liczebność potomstwa oraz krótki czas osiągnięcia dojrzałości reprodukcyjnej – wyjaśnia prof. Małgorzata Czyż. Oczywiście wykorzystanie narządów ssaków naczelnych byłoby technicznie prostsze ze względu na większe podobieństwo genetyczne z człowiekiem, ale zdecydowanie niewystarczające ze względu na ogromne zapotrzebowanie na narządy do przeszczepów. Nie bez znaczenia są także kwestie etyczne wykorzystania zwierząt blisko spokrewnionych z człowiekiem.

Minęło 30 lat od czasu, gdy zajmowałam się molekularnymi podstawami przeszczepu międzygatunkowego. Były to czasy, w których nie było owieczki Dolly, a metoda CRISPR-Cas9 (powszechnie wykorzystywana obecnie metoda do wprowadzania modyfikacji genetycznych) nie była jeszcze stosowana do edycji genomu. Trzeba było więc być wizjonerem, jakim niewątpliwie był profesor



Bach, aby organizować naukowców wokół rozwiązywania problemów związanych z ksenotransplantacją.

Postęp naukowy, jaki dokonał się w ostatnich latach, sprawił, że ksenoprzeszczepy stały się bardziej realne

Dobra tolerancja immunologiczna w przeszczepach międzygatunkowych została już osiągnięta chociażby w badaniach naukowych, w których wykorzystuje się myszy z deficytem immunologicznym do przeszczepu ludzkich komórek, np. nowotworowych, w celu testowania potencjału przeciwnowotworowego nowych związków. Dzięki współczesnym metodom wprowadzania modyfikacji genetycznych zmutowano ponad 8 tys. mysich genów, powstało ponad tysiąc modeli ludzkich chorób w organizmach zwierzęcych. Capecchi, Evans i Smithies otrzymali w 2007 roku nagrodę Nobla za opracowanie metody zastosowania zarodkowych komórek macierzystych do wprowadzenia modyfikacji genetycznych u myszy.

W 2012 roku laureatami nagrody Nobla za „prze-programowanie” zróżnicowanych komórek w komórki totipotencjalne zostali Gurdon i Yamanaka. Sklonowanie owieczki Dolly przez naukowców z Instytutu Roslin dowiodło, że genom komórki somatycznej dorosłego osobnika może zostać przeprogramowany w taki sposób, aby komórka uzyskała cechy komórki totipotencjalnej w celu wygenerowania identycznego genetycznie organizmu. Kilka lat później sklonowano świnię, używając komórki somatycznej z hodowli komórkowej. Można było wprowadzić zmiany genetyczne z zastosowaniem rekombinacji homologicznej do DNA komórki somatycznej, aby uzyskać pożądane zmiany w organizmie zwierzęcia.

W 2020 roku dwie naukowczynie Charpentier i Doudna otrzymały nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za metodę CRISPR/Cas9. Pod koniec ubiegłego roku w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii zatwierdzono pierwszą terapię z użyciem CRISPR/Cas9 do edycji genomu komórek macierzystych szpiku kostnego pacjentów z ciężkimi postaciami anemii sierpowatej. Projekt sekwencjonowania ludzkiego genomu pozwolił na opracowanie szybkich metod, co można wykorzystać w sekwencjonowaniu organizmów zwierzęcych. Te i bardzo wiele innych osiągnięć naukowych przyczyniło się do postępu w opracowaniu metod modyfikacji genetycznych organizmów zwierzęcych w celu wykorzystania ich narządów do ksenoprzeszczepów. Na końcowy sukces eksperymentu medycznego, takiego jak ksenotransplantacja, zawsze składają się osiągnięcia naukowe tysięcy naukowców z wielu dziedzin.

Historia prac nad ksenoprzeszczepami jest długa, ale ostatnie kilkanaście lat to duże przyspieszenie. Prawdziwym przełomem było „wyprodukowanie” tzw. 10 GE. Są to świnię z 10 modyfikacjami genetycznymi: czterema polegającymi na inaktywacji genów świni i sześcioma polegającymi na wprowadzeniu ludzkich transgenów. Modyfikacje te mają zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Narządy pobrane od świń 10 GE były wykorzystane do transplantacji narządów innym zwierzętom, ale także w badaniach przedklinicznych skutków ksenotransplantacji u pacjentów ze śmiercią mózgową. W ostatnich dwóch latach w amerykańskich klinikach przeszczepiono serca od zmodyfikowanych genetycznie świń

dwóm żyjącym pacjentom, ale żaden z pacjentów nie przeżył dłużej niż dwa miesiące.

Ryzyko wszczepienia wirusów zwierzęcych

Czy to oznacza, że nie jesteśmy jeszcze na etapie, w którym zbliżamy się do rejestracji ksenotransplantacji jako procedury medycznej? Myślę, że nie jesteśmy. Jeden z pacjentów, któremu przeszczepiono serce zmodyfikowanej genetycznie świni zmarł prawdopodobnie z powodu namnożenia się retrowirusa świni w przeszczepionym narządzie. Projekt przeszczepu człowiekowi narządu zwierzęcego zawsze

budził kontrowersje ze względu na możliwość wszczepienia razem z narządem zwierzęcym wirusów, które mogą okazać się zjadliwe w organizmie człowieka po przeszczepie.

Biotechnolodzy z firmy eGenesis, którzy przygotowali zmodyfikowaną genetycznie świnię do przeszczepu nerki, twierdzą, że wprowadzili również zmiany, które zmniejszają ryzyko rozwoju infekcji retrowirusowej. Firma podaje, że świnię została poddana łącznie 69 modyfikacjom.

Wcześniejsze transplantacje świńskich nerek pacjentom ze śmiercią mózgową były m.in. ukierunkowane na zbadanie, czy nie dochodzi po pewnym czasie do transmisji świńskich retrowirusów. Pacjent, któremu przeszczepiono nerkę 16 marca, jest ciągle monitorowany w celu wczesnego wykrycia infekcji. Na tym etapie trudno powiedzieć, czy wprowadzone modyfikacje będą wystarczające.



Trwają dalsze badania nad wprowadzeniem kolejnych modyfikacji genetycznych. Jedną z nich jest wprowadzenie transgenu kodującego ludzki inhibitor czynnika tkankowego, który jest białkiem antykoagulacyjnym blokującym inicjację procesu krzepnięcia. Byłby to powrót do koncepcji sprzed 30 lat w nowej odsłonie. Zamiast regulować ekspresję czynnika tkankowego, nad czym wówczas pracowaliśmy, planuje się wprowadzić ludzki gen kodujący naturalny inhibitor tego białka do świńskiego genomu.

Rzetelne, kontrolowane badania

Modyfikacje genetyczne w organizmie zwierzęcia, dawcy narządu do ksenoprzeszczepu, są konieczne, ale wywołują obawy i wątpliwości. Podejmowanie ryzyka w pracy badawczej jest ważne i potrzebne, ale rodzi określone konsekwencje. Otwartym pozostaje pytanie, jak kontrolować badania tego rodzaju, jak zabezpieczyć się przed „osiągnięciami” nieetycznych naukowców czy produktami nieuświadomionej niewiedzy. Kilka przykładów osiągnięć tego rodzaju pojawiło się ostatnio w azjatyckich laboratoriach. Profesor Bach zawsze podkreślał, że użycie narządu zwierzęcego do przeszczepu w klinice musi być poprzedzone rzetelnymi badaniami kontrolowanymi przez instytucje publiczne. Ksenotransplantacje prowadzone w amerykańskich klinikach są eksperymentami medycznymi zaaprobowanymi przez FDA w ramach specjalnego programu. Rada Europy przyjęła zasady etyki obejmujące transplantację narządów, ale nie ma w nich mowy o ksenotransplantacji.

Zasadnym jest też pytanie, czy społeczeństwa są przygotowane na ksenoprzeszczepy. Z pewnością pojedynczy pacjenci, dla których będzie to jedyna opcja na przeżycie dodatkowych kilku miesięcy lub lat, będą chcieli podjąć takie ryzyko. Zwłaszcza, że w przypadku nerek nawet przeszczepy od dawcy spokrewnionego nie zawsze utrzymują się przez wiele lat i pacjenci nieraz wymagają kolejnych zabiegów.

Tak zresztą było w wypadku 62-letniego pacjenta, u którego wykonano ksenotransplantację nerki. W 2018 r. przeszczepiono mu ludzką nerkę, która przestała pracować po pięciu latach, pacjent wrócił do dializ, ale wystąpiły powikłania. Na kolejny przeszczep od ludzkiego dawcy mężczyzna musiałby czekać dobrych kilka lat. Niewykluczone, że nie doczekałby takiego zabiegu.

Czy za jakiś czas wymiana ludzkich narządów na zwierzęce będzie czymś naturalnym? To wciąż trudno przewidzieć na podstawie tych pierwszych prób ksenotransplantacji u żyjących pacjentów.

Ksenoprzeszczepy są nadzieją dla pacjentów na całym świecie, którzy znajdują się na liście oczekujących na przeszczep od żywego lub zmarłego dawcy. Są również szansą na ograniczenie nielegalnego handlu narządami. W Polsce obecnie na transplantację czeka ok. 2 tys. osób (nie licząc przeszczepów rogówki). Najwięcej pacjentów potrzebuje właśnie przeszczepu nerki. Niestety, w ostatnich latach liczba takich zabiegów spadała. W Polsce wskaźnik dawstwa to niewiele ponad 10 dawców na milion mieszkańców. Zdecydowaną większość przeszczepów - nawet 95% - stanowią przeszczepy od zmarłych. Tylko 3-5% przeszczepianych narządów pochodzi od żywych dawców.

Postscriptum

Tuż przed publikacją ogłoszono, że pierwszy pacjent z ksenoprzeszczepem nerki zmarł po około 2 miesiącach od operacji – dodaje prof. Czyż. Lekarze twierdzą, że przeszczepiona nerka nie była przyczyną śmierci. W międzyczasie, 12 kwietnia, transplantolodzy z New York University Langone Health przeszczepili kolejną nerkę od zmodyfikowanej genetycznie świni. Tym razem biorcą jest 54-letnia kobieta, która z powodu ciężkiej niewydolności serca i nerki nie została zakwalifikowana do transplantacji ludzkich narządów. Pacjentce przed ksenotransplantacją wprowadzono pompę wspomagającą pracę serca (LVAD). Przeszczepioną nerkę nazwano UThymoKidney, gdyż do nerki dołączono tkankę grasicy od tej samej świni, aby ograniczyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepu przez układ immunologiczny pacjentki.

Kolejna ksenotransplantacja przeprowadzona w innym ośrodku niż poprzednie wskazuje, że badania nad ksenoprzeszczepami są zaawansowane i różne rozwiązania weszły w fazę eksperymentów klinicznych. Są doniesienia, że w 2025 roku FDA zatwierdzi pierwsze badania kliniczne nad wykorzystaniem w transplantacji narządów od zmodyfikowanych genetycznie zwierząt.