

# KSENOTRANSPLANTASYONUN İMMÜNOLOJİK YÖNÜ

## IMMUNOLOGIC SIDES OF XENOTRANSPLANTATION

Dr. Aytül Sin, Dr. Ali Kokuludağ, Dr. Tomris Kabakçı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklardan Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İZMİR

### ÖZET

*Ksenotransplantasyon, donör organ bulma konusundaki sorunları çözümlenecek en umut verici yöntem olarak görünmektedir. Ayrıca ksenotransplantasyonda, giderek ilerleyen genetik mühendisliğinin imkanlarından da yararlanılabilir. Ancak filogenetik olarak farklı bireyler arasında yapılan doku yada organ nakillerine en büyük engel humoral immün sistemden gelmektedir, özellikle doğal antikorlar ve kompleman sistemi aracılığı ile graft endoteli üzerinde oluşan immünotopatolojik etkiler ksenotransplant rejeksiyonuna neden olur. Bununla birlikte; immünojenik olarak oluşacak "akomodasyon" olgusu, ksenograftların yaşam sürelerini uzatabilir. Bu yazıda, ksenotransplantasyon için immünojenik engeller ve bunların etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar tartışılacaktır.*

**Anahtar Kelimeler: Ksenotransplantasyon, İmmünoloji**

*Ksenotransplantasyon (Ksenotx) filogenetik olarak farklı türler arasında gerçekleştirilen doku ve organ nakilleridir. Transplantasyon (Tx) konusundaki en büyük sorun donör organ bulma sıkıntısıdır. Çalışmaların amacı graft kaynağı olarak hayvanların kullanımı ile bu problemin çözümüne ulaşmaktır. Kadavra organlarının kullanımına izin veren yasa çıkmadan önce uygulanan tx'larda ksenograft kullanılmış ancak başarısız olmuştur. 1963-64 yıllarında Keith Reemstma'nın şempanzeden insana nakil ettiği böbrek 9 ay fonksiyon görmüştür (1). Bu nedenle son yıllardaki uygulamalarda primatlardan alınan organlar kullanılmaktadır. Primatlar (goril-baboon-orangutan-şempanze-bazı gelişmiş maymun türleri) insan için en uygun tür kabul edilirler (1, 2). Ancak bu amaçla kullanılmaları için bazı engeller söz konusudur. Bunlar şöyle özetlenebilir: Yeryüzünde insana uygun primat sayısı son derece azdır, hatta bazı türler tükenme tehlikesiyle karşı karşıyadır. Üreme kapasiteleri sınırlıdır ve do-*

### SUMMARY

*Xenotransplantation is viewed as the most promising way to overcome the problems of shortage of donor organ. It can be exploited from rapidly expanding capabilities in genetic engineering for xenotransplantation. The major immunological hurdle to tissue or organ transplantations between phylogenetically-distant individuals is humoral immunity. In particular, immunopathologic effects mediated by the reaction of natural antibodies and complement of recipient with graft endothelium in the donor organ cause xenograft rejection. Nevertheless, the phenomenon called "accommodation" that will occur immunologically may allow long survival of xenografts. In this review, immunologic hurdles to xenotransplantation and studies for overcoming the consequences of these will be discussed.*

**Key Words: Xenotransplantation, Immunology**

*ğal ortamları dışında üremeleri çok güçtür. Primatlardan insana bazı öldürücü virüslerin geçişi söz konusudur. Ayrıca bazı etik nedenler de bu konudaki kullanımlarını sınırlar.*

*İnsan için uygun olan diğer bir hayvan türü ise domuzdur (3). Çünkü; uygun boyutta ve elde edilmesi kolaydır, hayati önemi olan zoonozları taşımazlar, kolaylıkla üreyebilir ve genetik mühendisliğinde kullanılabilirler. En büyük avantajı ise, domuz hücrelerinin sponstan olarak insan kompleman sistemini aktive etmemesidir.*

*Ksenotx konusunda son yıllarda giderek artan çalışmaların amacı; insanda donör olarak primat dışı hayvanlar kullanıldığında oluşacak immünojenik sorunları saptamak, bu immünojenik engellerin humoral ve hücresel özelliklerini anlamak, bu sorunların üstesinden gelecek yeni tedavi yolları araştırmaktır. Son zamanlara kadar, ksenotx'nun önündeki başlıca engelin hiperakut rejeksiyon (HAR) olduğuna inanılırdı.*

Ancak ABO ve HLA uyumsuz bireyler arasında başarıldı tx'lann gerçekleştirilmesi (4, 5, 6) ve bazı ksenograflara karşı HAR'nun oluşmaması, immün tanıma mekanizmalarının ayrıntılı incelenmesini gerekli kılmıştır.

### **KSENOGRAFTIN TANINMASI NASIL GERÇEKLEŞİR ?**

Filogenetik olarak farklı, bir alıcıya yerleştirilen ksenograft, bir kaç dakika ile saat içinde hızla rejeksiyona uğrar. Hiperakut rejeksiyonun (HAR) hemen başlaması, bu olayda uyarılmış tepkisel bir yanıtın değil de; *"doğal olarak oluşmuş"* immünitenin rol oynadığını düşündürür (herhangi bir mikroorganizmaya karşı gelişen immün yanıt gibi). Patolojik görünümü; önceden duyarlanmış bir alıcıya yerleştirilen allograftın, hiperakut rejeksiyon bulgularına benzer. İnterstisyel ödem, hemoraji, diffüz olarak trombosit ve fibrin trombusların oluşumu şeklindeki patolojik değişiklikler, endotel hücre hasarının sonucudur (7, 8, 9). Yani; *"Ksenograft rejeksiyonunun patogeneğinde küçük kan damarlarının disfonksiyonu yer alır"*.

### **KSENOGRAFTIN TANINMASINDA ROL ALAN MEKANİZMALAR**

1- Alıcıdaki doğal antikor (Ab)'lann donör organ-daki damar endotellerine bağlanması, bağlanmayı takiben klasik kompleman yolunun akü'vasyonu

2- Alıcıdaki kompleman sisteminin, doğal Ab'dan bağımsız olarak ksenograft tarafından alternatif yoldan aktive edilmesi.

3- Nakil edilen ksenograftın hücreleri üzerindeki "kompleman düzenleyici proteinlerin" türlerine spesifik olması.

4- NK hücrelerinin rolü.

Bu 4 mekanizmanın etkisiyle endotel hücreleri üzerinde çeşitli değişiklikler oluşur. Hepsinden önce, organın alınması ve korunması sırasındaki bir iskemi ile oluşan oksidan stresler de, endotel hücrelerinin bu mekanizmalara karşı duyarlılığını arttırır (10, 11, 12, 13). Bu mekanizmaları teker teker inceleyecek olursak:

#### **1- Ab BAĞIMLI-KOMPLEMAN ARACILI SİTOTOKSİSİTE**

Ksenograft rejeksiyonundaki en önemli madde doğal Ab'lardır. Tüm memeli türlerinde "dolaşan doğal Ablar" bulunur. Bunların oluşması için bilinen sensitize edici bir olay gerekmez. Çeşitli fizyolojik fonksiyonları yerine getirdikleri varsayılmaktadır (2, 14, 15,

16). Bu fonksiyonlar: İstilacı organizmalara karşı savunma oluşturmak, tümör hücrelerine karşı gözetimi sağlamak, hasar görmüş hücrelerin dolaşımdan temizlenmesi, sitokinlerin düzenlenmesi ve immün repertuarının gelişmesi. Bazı doğal Ab'lar ise, ksenograftı tanırlar (13).

Ksenograftla reaksiyona giren bu doğal ab'lar, isotip, titre ve spesifite yönünden türler arasında büyük farklılıklar gösterir. Doğal Abların tepkisel Ablardan farkı, polireaktif olmalarıdır yani birçok antijen (Ag)'le reaksiyona girebilirler. Polireaktif doğal Ab'lar, B hücrelerinin bir alt grubundan kaynaklanır (yüzeyinde CD5 eksprese eden B1 hücreleri.). Ksenoreaktif doğal Abların titresi sıklıkla hemagglutinasyon yada lenfositotoksitesite yöntemleri ile ölçülür. Bu ölçümlerle alıcının HAR için duyarlılığı, önceden saptanabilir (17, 18).

Doğal Abların hiperakut ksenograft rejeksiyonunu başlattığına dair 3 deneysel bulgu vardır (19). 1) HAR, doğal Abların konakçı dolaşımındaki varlığı ile beraber görülür. 2) Doğal Ab'lar vaskülarize ksenograflarda hızla birikir ve bu Abların azalması grafitin yaşam süresini uzatır. 3) Doğal Abların dolaşıma geri dönmesi yada pasif olarak uygulanması vaskülarize ksenograftaki rejeksiyonu tetikler. Donor organdaki Ag'lere doğal Abların bağlanması komplemanın aktivasyonuna ve sonuçta doku hasarına yol açar.

İnsandaki anti-domuz doğal Ablan IgM tipindedir. Rejeke olan ksenograflardaki IgM birikimi kompleman birikimi ile beraber olmaktadır.

#### **Doğal antikorlar tarafından tanınan antijenler**

Doğal Ab'lann ksenograftaki hedefleri nedir ? Ab'lann hedefleri hakkındaki bilgi, ksenograft rejeksiyonundaki patolojik mekanizmaları anlamada yararlı olacaktır. Bir kaç yıl önce, insan doğal Ab'lannın, endotel hücrelerindeki bir grup glikoproteini tanıdığı gösterilmiştir. Bunlar 115-125 ve 135 kD molekül ağırlığındadır ve *integrin ailesinin üyeleridir*. Ksenograftla reaksiyona giren serumdaki doğal Ab'lann % 90'ı bu glikoproteine spesifik olarak bağlanır (13, 20). İntegrinlere Ab bağlanması kompleman aktivasyonunun yanı sıra, hücrede yeni sinyaller de oluşturur. Böylece endotel hücre bütünlüğünün kaybına ve fonksiyonlarında düzensizliğe yol açar. Bu olaylar akut ve hiperakut rejeksiyonda önemli rol oynayabilir (21).

#### **2- KOMPLEMAN AKTİVASYONU**

Hiperakut rejeksiyonun temelinde kompleman akti-

vasyonu yer alır. Konjenital kompleman eksikliğinde, komplemanın inaktivasyonunda veya kobra venom faktörle tüketildiği alıcılarda hiperakut ksenograft rejeksiyonu görülmez. Ayrıca rejeke olan grafüa komplemanın hızla biriktiği gösterilmiştir (11, 19, 22). Kompleman aktivasyonu, doğal Ab'ların ksenograftta depolanması ile tetiklenir. Ab spesifik olarak, endotel hücre Ag'lerine bağlanır ve bu şekilde C1q'nun bağlanması için bir çekirdek oluşturur. C1q aracılığı ile klasik kompleman yolu aktive olur. Ancak; Ab olmadan da alternatif yoldan hücre yüzeyinde komplemanın direkt olarak aktive olmasıyla hiperakut rejeksiyon başlatılabilir. Normal fizyolojik koşullarda alternatif yolun aktivasyonu faktör H gibi plazma proteinleri tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon, ksenografttaki hücre yüzeyinde ve mikrobiyal yüzeylerde bozuk olabilir. Domuz endotel hücrelerinin insan alternatif kompleman yolunu tetiklemediği gösterilmiştir. Bu özellik domuz ksenograftının bir avantajıdır.

Ksenografttaki doku hasarına aracılık eden kompleman komponenti, asıl olarak membran atak komplemanıdır (MAC). C5b'nin C6-C9 kompleman komponentleri ile dizilimsel birlikteliğinden MAC oluşur. MAC, endotel hücre membranı üzerine yerleşir. Yeterli miktara ulaştığında kalsiyum girişi için kanal oluşturur ve membran zedelenmesi ile birlikte hücre lizisi gerçekleşir (23).

Komplemanın diğer biyolojik aktif komponentleri olan anafatoksinler de (C3a ve C5a) ksenograft rejeksiyonunda rol alırlar. C3a/C5a'ya doğal Ab'lann bağlanması ile bir enzim aktive olur. Bu enzim, yapısal bir proteoglikan olan heparan sülfatın endotelden ayrılmasına ve endotel bütünlüğünün kaybına neden olur. C3a/C5a inflamatuvar hücreleri aktive ederek taşıdıkları oksijen radikalleri ve proteazların salınımına ve böylece endotel hasarına neden olurlar.

### 3- KOMPLEMAN AKTİVASYONUNU DÜZENLEYEN PROTEİNLER

Tüm nükleuslu hücreler (daha az oranda da eritrositler) üzerinde bulunan bir glikoprotein dizisidir. Hücre yüzeyi üzerindeki komplemanın aktivasyonunu düzenler. Serumda yada hücre membranı ile birlikte bulunan bu proteinler, kompleman aktivasyonunu düzenleyen proteinler olarak bilinir (23).

Fonksiyonları ve buldukları yerler:

**CI inhibitor (CI INH);** serum proteini. CI ile etkileşerek klasik kompleman yolunu inhibe eder. Plazma proteini olan C4 bağlayan protein (C4bp);

membran proteini olan **Decay-accelerating faktör (DAF);** transmembran protein olan **Membran co-faktör protein (CD46)** ve hücre reseptörleri olan **CR1/CR2** C3 konvertaz ile etkileşerek klasik kompleman yolunu inhibe ederler. Plazma globülünü olan **Faktör H** alternatif yolu inhibe eder. **CD59** hücre membranında bulunan bir glikoproteindir. MAC'ı inhibe eder. **Homologous restriction factor (HRF)** ise CD59'a benzer dağılım ve aktivite gösterir ancak etkisi daha zayıftır.

Bu moleküllerin amacı; spontan olarak oluşabilecek kompleman aktivasyonundan yada herhangi bir inflamatuvar reaksiyon sırasındaki kompleman aracılıklı hasardan otolog hücreleri korumaktır. Ancak hücre membranında bulunan bu proteinler türlere spesifiktir ve heterolog komplemana göre otolog komplemanı daha etkili bir şekilde inhibe ederler. Dolayısı ile ksenografttaki kompleman düzenleyici proteinler, alıcının kompleman sisteminin aktivasyonunu inhibe etmede etkisiz kalabilir ve kompleman ksenograftta hasara yol açar. Bu proteinlerin fonksiyonundaki böyle bir defekt, az miktardaki komplemanın, ksenograft içinde önemli hasara yol açmasına neden olur. Kompleman düzenleyici proteinlerin türlere spesifik olması, allografta göre bir ksenograftı humoral hasar için çok daha duyarlı hale getirir (9,13).

### 4- NK HÜCRELERİNİN ROLÜ

Ksenograftın tanınmasındaki diğer bir mekanizma, insan NK hücrelerinin ksenografttaki endotel hücreleri ile etkileşimidir (122, 19). Inverardi; NK hücrelerinin ksenograft üzerinde bir takım etkiler oluşturabileceğini ileri sürmektedir (24). Bu mekanizma akut vasküler rejeksiyon patogeneğinde daha önemli olabilir. Çünkü genelde inanılan görüş; "*HAR'nun hücreyel değil humoral faktörler aracılığı ile oluştuğu*"dva. NK hücrelerinin HAR'daki rolü konusundaki veriler sınırlıdır.

### 4- MEKANİZMANIN ETKİSİ İLE ENDOTELDE OLAN DEĞİŞİKLİKLER

HAR'nun patolojisinden daha önce söz edilmişti. Graftta oluşan bu görünüm endotel hücre hasarının bir sonucudur. Normal dokudaki endotel; damar içindeki hücrelerin ve plazma proteinlerin damar dışına çıkışını engelleyen bir bariyerdir ve trombus oluşumunu inhibe eder. Normalde endotel hücre yüzeyinde bulunan thrombomodulin ve heparan sülfat antitrombotik etkiye katkıda bulunur.

Kültürdeki endotel hücreleri ksenoreaktif doğal

Ab'lar ve kompleman ile karşılaştırılrsa, tek katlı normal yapısı bozulur ve yarıklar oluşur. Hedef olan integrinlerin doğal Ab'lar ile etkileşimi sonucu sitotoksik etkiden bağımsız olarak, hücre için siklik nucleoid düzeylerinde değişiklikler oluşarak bu yeni morfoloji ortaya çıkar. Yarıklar porların oluşumuna neden olarak kan hücreleri ve plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına yol açar, trombositlerin adhezyonu için bir çekirdek oluşturur. Eğer zararlı uyarılar ve sitokinlerle karşılaşırsa endotel hücresi aktive olur (22). Böylece engel oluşturma ve geçirgenlik özelliklerini kaybeder, ayrıca antitrombotik etkili thrombomodülin ve heparan sülfatı da kayberek prokoagülan özellik kazanır. Doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör salınımı ile de prokoagülan etki oluşturur. Aktif endotelden, trombosit aktive edici faktör (PAF) salınarak trombositlerin endotele yapışmasına ve aktivasyonuna neden olur.

## **KSENOTRANSPLANTASYONUN KLİNİK SONUÇLARI**

### **HİPERAKUT KSENOGRAFT REJEKSİYONU**

Uyumsuz türler arasındaki tx'larda doku, bir kaç dakika ile saat içinde rejeke olur. Sırası ise; doğal Ab'ların grafta bağlanması, kompleman aktivasyonu, endotel hasar ve grafttaki kan damarlarının fonksiyon kaybı ile doku reddi gerçekleşir. Ab bağlanmadan kompleman direkt olarak aktive olabilir.

### **AKUT KSENOGRAFT REJEKSİYONU**

Eğer alıcının doğal anti-donör Ab'ları tükenmişse yada kompleman aktivasyonu inhibe edilmişse, HAXR oluşmaz ve ortaya iki olasılık çıkar. Ya akomodasyon gerçekleşir. Ya da vaskülarize graft en az 3-5 gün süre ile yaşar ve daha sonra gecikmiş tip rejeksiyon oluşur ki buna akut vasküler ksenograft rejeksiyonu (AXR) denir. Ancak hangi orguda AXR, hangisinde akomodasyon gelişeceği önceden saptanamaz AXR, histolojik olarak hiperakut ksenograft rejeksiyonuna benzer fakat AXR'da trombozun yaygınlığı çok daha belirgindir. Bu tip rejeksiyon, hiperakut rejeksiyona duyarlı olmayan birbirine yakın türler arasında gözlenir (hamslerden-sıçana yada maymundan baboona gibi)

### **AKOMODASYON**

Eğer alıcının dolaşımındaki antigraft Ab'ları geçici olarak yok olursa (tükenme-azalma) ve bu sırada tx yapılsa, bu Ab'lar yeniden dolaşıma dönse bile rejeksi-

yon olayı görülmeyecektir. Bu olay donör ABO, HLA'sına karşı Ab barındıran bazı alıcılarda ve çok az sayıdaki ksenotransplantasyonda gözlenmiştir ve "Akomodasyon" olarak adlandırılmaktadır. Ab ve kompleman tarafından gerçekleştirilen vasküler hasara karşı, kazanılmış direnci bildirmek için seçilmiş bir terimdir (2,22,25).

Akomodasyonun nasıl olduğu bilinmiyor. Doğal Ab'ların repertuarında değişiklik olması, donör endoteli üzerindeki Ag ekspresyonunda değişiklik olması, antikor ve kompleman aracılığı ile oluşan doku hasarına karşı endotel duyarlılığının değişmesi, ileri sürülen hipotezler arasındadır. Klinik olarak ksenotx'nun başarılması için akomodasyonun sağlanması gerekir. Akomodasyon olmadan ksenotx yapılabilmesi için, ya ksenograftla reaksiyona giren doğal Ab'ların yada bunları sentez eden hücrelerin ortadan kalkması gerekir. Plazmaferez bu Ab'lann uzaklaştırılmasında başarı sağlar ve graftın yaşam süresini kısmen uzatabilir. Ancak antitimik globulin (ATG) yada total lenfoid irradiasyonu, ksenograftın uzun süreli yaşamasını sağlamada başarısızdır (10,13).

### **HÜCRESEL KSENOGRAFT REJEKSİYONU**

Vaskülarize olmuş ksenografta karşı yönelmiş hücresel immün yanıt hakkında çok az şey biliniyor. Genelde inanılan şu ki; T hücre reseptörlerinin (TCR) repertuarına bağlı olan direk tanınmanın sınırlılığı, sitokinlerin uyumsuzluğu, hücre adhezyon moleküllerinin uyumsuzluğu, yanıtı öncelikle CD4 aracılıklı yapacaktır (13, 26). HAXR'nun engellenmesi, kalp ve böbrek ksenograftlarının uzun süre ile yaşamasına izin verirse; o noktada hücresel yanıtın oluşumu ile ilgili daha çok bilgi elde edilecektir.

### **TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

**AMAÇ:** Graftı humoral immünite aracılıklı vasküler hasardan korurken aynı zamanda konakçıdaki savunma sistemlerinin devamını sağlamaktır.

Tedavideki sorunlar, allotransplantasyondan çok daha ürkütücüdür. Çünkü doğal immünite viral organizmalara karşı savunmada son derece yaşamsal rol oynar. Diğer taraftan ise ksenograftın bir avantajı vardır bu da; grafta dışardan gerekli girişimlerin yapılabilmesidir.

### **1) DOĞAL ANTİKORLAR VE B HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİ**

HAXR, komplemanın inaktivasyonu/inhibisyonu ve

doğal Ab'lann tüketilmesi ile önlenebilir. *Gelişen spesifik metotlarla doğal Ab'larca tanınan determinantlar belirlenir. Epitoplar da yeterince belirlendiği zaman, bu bilgi immunabsorbanların yada blokan ajanların geliştirilmesi için kullanılabilir.* Anti donör Ab'lannın blokajı ve/veya absorpsiyonu, ABO engeline karşı başarılı renal allograft tx'na izin vermiştir. Son zamanlardaki bulgulara göre, gelişen immünabsorbanlar ile doğal Ab'lann bağlanması % 90 bloke edilebilir (27).

Doğal Ab'lann devamlı uzaklaştırılması ancak bunlan sentezleyen B hücreleri üzerinden gerçekleştirilir. Böylece; immüsupresif ajanlarla tedavi sonlandılsa bile Ab düzeylerindeki düşüklük devam etmektedir. Ancak bunun için gerekli olan immüsupresif doz toksik olabilir (28).

Diğer bir yaklaşım, B hücrelerini fonksiyonel olarak yeteneksiz hale getirmek amacı ile bu hücrelere karşı yönelmiş Ab'lann uygulanmasıdır. Daha spesifik immünoterapi ise, anti idiotipik ajanların kullanımı ile başlanabilir (29).

## **2) Ag EKSPRESYONUNUN DIŞARDAN MÜDAHALE İLE DEĞİŞTİRİLMESİ**

Ksenotx'nun bir avantajı, immün sistem aracılığı ile gelişen hasara karşı nakledilen organın duyarlılığı azaltmak için, donörlere müdahale etme imkanının olmasıdır.

Geller son zamanlarda, "İnsan doğal Ab'lan tarafından tanınan hedef Ag'lerin ekspresyonu, domuzdan domuza farklılık göstermektedir. Bu farklılık kısmen genetik bir temele dayanır" görüşünü ileri sürmüştür. Bulgular çok sınırlı olmasına rağmen; donörlere müdahale edilerek, düşük düzeyde Ag ekspresyonu olan soyların elde edilebileceği fikri bu araştıncıların cesaretlendirmektedir (13).

İlgili epitoplar hakkında daha çok bilgi edinmek sureti ile, "Ag'lerin dışardan müdahale ile değiştirilen sentezleri" gündeme gelmiştir.

## **3) KOMPLEMANIN İNHİBİSYONU VE DÜZENLENMESİ**

Bazı çalışmalardan elde edilen gözlemlere göre: "Hiperakut rejeksiyon, kompleman eksikliği yada tüketilmesinin söz konusu olduğu hayvanlarda oluşmaktadır." Bu nedenle son zamanlardaki ilgi ksenotx'da kompleman inhibisyonu üzerinde toplanmaktadır.

Hali hazırda kompleman aktivasyon sistemi ile etkilenebilen ajanlar vardır. Bu tür ajanlardan birisi "cobra venom faktör (CVF)dür." CVF alternatif yolu aktive

ederek komplemanın harcanmasına neden olur böylece hiperakut rejeksiyonu önler. Saflaştırılmış CVF oldukça iyi tolere edilir. Yabancı protein olduğu için humoral yanıtı arttırdığından, bazı modellerde CVF kullanımını sınırlanmıştır (30, 31). Ancak zaten immüsupresif kullanan graft alıcılarda bu sorun çözümlenebilir.

CVFden daha etkili olabilen, komplemanın genel inhibitörü sCRİ dir. Soluble CR1 recombinant bir proteindir, faktör I için kofaktör olarak fonksiyon görür. Faktör I; C3 ve C4'ün ayrılmasına aracılık eder, klasik ve alternatif yolların inhibisyonuna neden olur. sCRİ; Pruitt tarafından kemiricilerde ve domuz-primat modellerinde hiperakut rejeksiyonu önlemek için kullanılmıştır (32).

CVF ve sCRİ ile ilgili problem, bunların etkinliği konusudur. Komplemanın alternatif yolunun bu ajanlarca inhibisyonu bakteriyel enfeksiyon riskini önemli ölçüde arttırır.

Diğer bir tedavi şekli ise, klasik kompleman yolunun inhibisyonudur. Bu yol invaziv organizmalara karşı korumada alternatif yol kadar önemli değildir.

CI inhibitor, doğal Ab'lar ve komplemanla oluşan endotel hücre aktivasyonunu ortadan kaldırır Ksenotx'da CI inh. kullanımı önerildi ancak kullanımı sınırlıdır çünkü zayıf bir inhibitördür.

## **4) HÜCREDE BULUNAN KOMPLEMAN AKTİVASYON İNHİBİTÖRLERİ**

Ksenografttaki kompleman aktivasyonunu inhibe etmek için diğer bir yaklaşım ise hücrede bulunan kompleman düzenleyici proteinlerden yararlanmaktadır. Bu moleküllerin kompleman aracılıklı hasardan hücreyi koruduğunu, özellikle otolog komplemanı heterolog komplemana göre daha etkili bir şekilde inhibe ettiğini daha önce belirtmiştik. Alıcıdaki kompleman inhibitor proteinlerinin, heterolog komplemana karşı bu duyarsızlığı ksenotx'na karşı önemli bir immünolojik engel oluşturmaktadır.

Dalmasso ve arkadaşlarının ileri sürdüğü fikir ise: "İnsandaki bu kompleman inhibitor proteinlerinin tür spesifikliğini, bu molekülleri başka bir lokalizasyonda konakçıya vererek kendi lehimize kullanabilir miyiz ?" Saflaştırılmış insan DAF molekülü, domuz endotel hücrelerinin plasma membranlarıyla birleştirilirse ve daha sonra bu doku transplante edilirse, yerleştiği hücreyi insan doğal Ab'lan ve komplemanı tarafından lizis edilmekten korur (33). Aynı şekilde, insan Cd59'lan ksenograft hücrelerinde eksprese olduğunda, bu hücre-

yi insan kompleman tarafından lizis edilmekten koruduğu Akami tarafından gösterilmiştir (34).

Cary ve arkadaşları; insan DAF'ını eksprese eden transgenik fareler ve son zamanlarda da transgenic domuzlar geliştirdiler (35). Kooyman, Oldham ve Kağan ise bu tür çalışmaları daha da genişleterek, bir kaç kompleman düzenleyici proteini eksprese eden transgenic fare'ler geliştirdiler (13). Bu hayvanlardan alınan kalp, insan plazması ile perfüze edildiğinde kompleman birikiminin olmadığı McCurry tarafından gösterildi. Bu görüşün genişlemesi, transgenik hayvanlarda insana özgü kompleman düzenleyici proteinlerin sabit ekspresyonuna kadar uzanacaktır.

## KSENOTRANSPLANTASYON İÇİN UMUTLAR

Ksenotx'nun klinik olarak uygulanabilirliği, donör endoteline karşı yönelmiş Abların varlığına rağmen, vaskülarize bir graftın humoral rejeksiyona karşı göstereceği dirence bağlıdır. Bunun örneği ise akomodasyondur. Akomodasyon sağlanırsa, doğal Ab'lar ve komplemanın etkisini ortadan kaldırmak için ksenograft alıcısına verilen tedaviler kesilebilir. Eğer akomodasyon sağlanamazsa o zaman devam eden tedavi ile ortaya çıkan immün eksikliğin riskleri de göz önüne alınmalıdır. Ancak akomodasyonun, ABO ve HLA engellerine karşı renal allotransplantasyonlarda ve domuz-primate ksenotransplantasyonunda sağlanmış olması önemlidir.

Diğer bir soru, "eğer humoral akomodasyon sağlanırsa, ardından hücre sel yanıt önemli bir engel olarak ortaya çıkar mı ?" Ancak öyle görünüyorki hali hazırda kullanılabilir immünsuprasyon ajanlar ortaya çıkan bu T hücre yanıtının üstesinden gelebilecektir. NK hücrelerinin erken graft yetmezliğine yada rejeksiyonun daha geç formlarına katılıp katılmadığı ve bu etkinin ortadan kaldırılıp kaldırılmayacağı da önemli bir sorudur.

## KAYNAKLAR

1. Reemtsma K. Xenografts. Transpl Proc 1989; 21 (1): 517-519.
2. Najarian JS. Overview of in vivo xenotransplantation studies: Prospects for the future. Transpl Proc 1992; 24(2): 733-738.
3. Edwards J. Complement activation by xenogeneic red blood cells. Transplantation 1981; 31: 226-27.
4. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. Transplant Proc 1987; 19: 4538-4542.

5. Bannett AD, Me Alack RF, Raja R et al. Experiences with known ABO-mismatched renal transplants. Transplant Proc 1987; 19: 4543-4546.
6. Palmer A, Welsh K, Gjorstrup P, et al. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoabsorption to enable renal transplantation. Lancet 1989; 1: 10-12.
7. Platt JL, Vercellotti GM, Dalmaso AP, et al. Transplantation of discordant xenografts: A review of progress. Immunol Today 1990; 11: 450-456.
8. Platt JL, Dalmaso AP, Vercellotti GM, Lindman BJ, Turman MA, Bach FH. Endothelial cell proteoglycans in xenotransplantation. Transplant Proc 1990; 22 (3): 1066.
9. Platt JL, Bach FH. The barrier to xenotransplantation. Transplantation 1991; 52: 937-947.
10. Hammer C. Xenotransplantation: State of art. Transplant Proc 1993; 25 (4), suppl 3 : 35-37.
11. Bach FH. Discordant Xenografting: A summary and look to the future. Transplant Proc 1992; 24(2): 739-742.
12. Inverardi LA, Bender JR, Samaja M, Pardi R. The role of NK cells in the recognition of xenografts. Transplant Proc 1992; 24:459-461.
13. Platt JL. Xenotransplantation: Immunological hurdles and prospects for future success. J Nephrol 1993; 6(4): 182-192.
14. Casali P, Notkins AL. CD5+B lymphocytes, polyreactive antibodies and the human B-cell repertoire. Immunol Today 1989; 10: 364-368.
15. Bendtzen K, Severson M, Jonsson V, Hippe E. Autoantibodies to cytokines-friends or foes. Immunol Today 1990; 11: 167-169.
16. Avrameas S. Natural antibodies 1991; 12: 154-159.
17. Hammer C. Preformed natural antibodies (PNAB) and possibilities of modulation of hyperacute xenogeneic rejection. Transplant Proc 1989; 21: 522-523.
18. He X Tepper I, Copet L, Smith C, Rccmtsma K, Rose E. Incidence of preformed antibodies against potential xenodonors in human sera. Transplantation 1990; 49: 1022-1024.
19. Platt JL, Fischel RJ, Matas AJ, Reif SA, Bolman RM, Bach FH. Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. Transplantation 1991;52:214-220.
20. Platt JL, Lindman BJ, Chen H, Spitalnik SL, Bach FH. Endothelial cell antigens recognized by xenoreactive human natural antibodies. Transplantation 1990; 50: 817-822.
21. Geller RL, Bach FH, Vercellotti GM, Fischel RJ, Bolman RM, Platt JL. Activation of endothelial cells in hyperacute xenograft rejection. Transplant Proc 1992; 24: 592.
22. Stevens RB, Platt JL. The pathogenesis of hyperacute xenograft rejection. Am J Kidney Dis 1992; 220 (4) 414-421.
23. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, WB Saunders, Philadelphia, 1991, pp 269-275.
24. Inverardi L, Samaja M, Molterini R, et al. Early recognition for a discordant xenogeneic organ by human circulating lymphocytes. J Immunol 1992; 149: 1416-1423.
25. Platt JL, VercoHotti GM, Dalmaso AP et al. Transplantation of discordant xenografts: a review of progress. Immunol Today 1990; 11: 450-456.

26. Auchincloss H Jr. Xenogeneic transplantation. *Transplantation* 1988; 46: 1-20.
27. Turman CA, Casali P, Notkins AL, Bach FH, Platt JL. Polyreactivity and antigen specificity of human xenoreactive monoclonal and serum natural antibodies. *Transplantation* 1991; 52: 710-717.
28. Figueroa J, Fuad S, Kunjummen BD, Platt JL, Bach FH. Suppression of synthesis of natural antibodies by RS-61443: potential use in discordant xenografting. *Transplantation* 1993; 55: 1371-1374.
29. Geller RL, Bach FH, Turman MA, Casali P, Platt JL. Evidence that polyreactive antibodies are deposited in rejected discordant xenografts. *Transplantation* 1993; 55: 168-172.
30. Gewurz H, Clark DS, Cooper MD, Varco RL, Good RA. Effect of cobra venom-induced inhibition of complement activity on allograft and xenograft rejection reactions. *Transplantation* 1967; 5: 1296-1303.
31. Leventhal JR, Dalmaso AP, Cromwell JW, et al. Prolongation of cardiac xenograft survival by depletion of complement. *Transplantation* 1993; 56: 1-8.
32. Pruitt SK, Baldwin WM, Marsh HC, et al. The effect of soluble complement receptor type I on hyperacute xenograft rejection. *Transplantation* 1991; 52: 868-873.
33. Dalmaso AP, Vercollotti GM, Platt JL, Bach FH. Inhibition of complement-mediated endothelial cell cytotoxicity by decay accelerating factor: potential for prevention of xenograft hyperacute rejection. *Transplantation* 1991; 52: 530-533.
34. Akami T, Sawada R, Minato N, et al. Cytoprotective effect of CD59 antigen on xenotransplantation immunity. *Transplant Proc* 1992; 24: 485-487.
35. Cary N, Moody J, Yannoutsos N, Wallwork J, White D. Tissue expression of human decay accelerating factor, a regulator of complement activation expressed in mice: a potential approach to inhibition of hyperacute xenograft rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 400-401.