



Ksenotransplantasyon: Bilimsel ve Etik Sınırlar

Dr. Şafak Mirioğlu
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

smirioglu@gmail.com

  @smirioglu

Sunu Planı

- ✓ Neredeyiz?
- ✓ En önemli bilimsel engeller neler?
- ✓ Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Neredeyiz?

Received: 7 December 2021 | Revised: 15 December 2021 | Accepted: 16 December 2021

DOI: 10.1111/ajt.16930

ORIGINAL ARTICLE

AJT

First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model

Paige M. Porrett¹  | Babak J. Orandi¹  | Vineeta Kumar¹  | Julie Houp¹ | Douglas Anderson¹ | A. Cozette Killian¹ | Vera Hauptfeld-Dolejssek¹ | Dominique E. Martin² | Sara Macedon¹ | Natalie Budd¹ | Katherine L. Stegner¹ | Amy Dandro³ | Maria Kokkinaki³ | Kasinath V. Kuravi³ | Rhiannon D. Reed¹ | Huma Fatima¹ | John T. Killian Jr.¹ | Gavin Baker¹ | Jackson Perry¹ | Emma D. Wright¹ | Matthew D. Cheung¹  | Elise N. Erman¹ | Karl Kraebber¹ | Tracy Gamblin¹ | Linda Guy¹ | James F. George¹ | David Ayares³ | Jayme E. Locke¹ 

Neredeyiz?

- ✓ Organ havuzu!
- ✓ Neden domuzlar?
 - ✓ Enfeksiyöz ajan profilinin daha uygun olması
 - ✓ İnsan dışı primatlar yerine domuzların tercih edilmesinin etik yönden daha az sorunlu olması
 - ✓ Üreme oranının yüksekliği
 - ✓ Yavru hacimlerinin büyüklüğü
 - ✓ Yetiştirilmelerinin daha ucuz olması
- ✓ Domuz endoteline karşı gelişen doğal antikorlar insanlarda sık!

Neredeyiz?

GGTA1 galaktoziltransferaz → Galaktoz- α -1,3-galaktoz (α Gal)

Sitidin monofosfat-N-asetilnöraminik asit hidrolaz (CMAH) → N-glikolilnöraminik asit

Beta-1,4-N-asetil-galaktozaminiltransferaz 2 (β 4GalNT2) → Sda

GGTA1 knockout (GTKO)
Triple knockout (TKO)

Neredeyiz?

Deletion of carbohydrate xeno-antigens

GGTA1-KO, CMAH-KO, B4GALNT2-KO, B4GALNT2L-KO

Expression of human complement pathway regulatory genes

hCD46-tg, hCD55-tg, hCD59-tg, hC1-INH-tg

Expression of human coagulation-regulatory genes

hTBM-tg, hEPCR-tg, hTFPI-tg, hCD39-tg, hCD73-tg

Prevention of cell-mediated rejection

LEA29Y-tg, hCTLA4-Ig-tg, pCTLA4-Ig-tg, SLA class I-KO, CIITA-DN-tg, hTRAIL-tg, PD-L1-tg
HLA-E/b2M-tg, hCD47-tg

Expression of anti-inflammatory proteins

A20-tg, hHO-1-tg, shTNFR1-Fc-tg

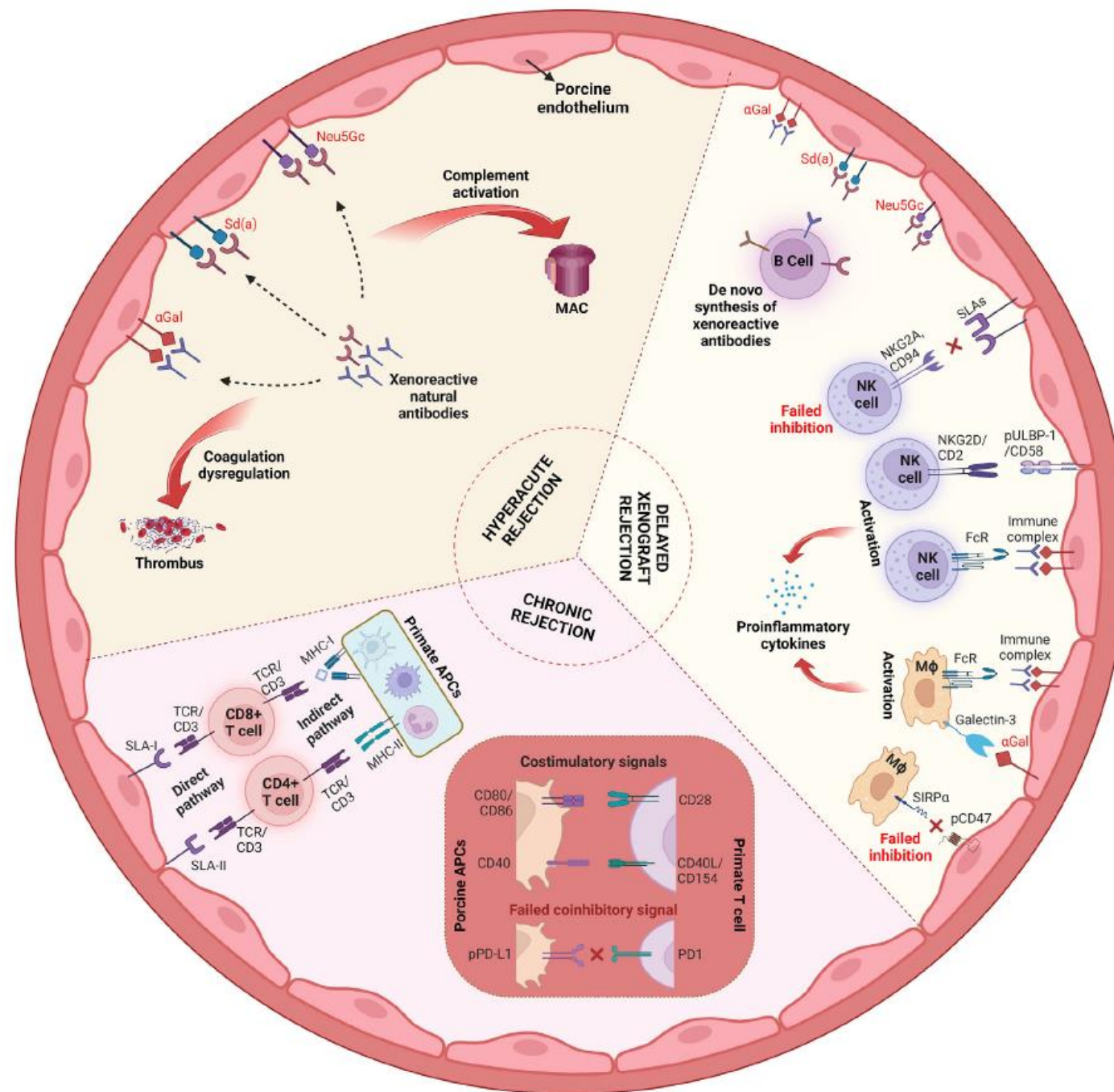
Reduction of growth

GHR-KO

Reduction/elimination of the risk of PERV transmission

Knockdown of PERV expression, genome-wide KO of the PERV pol gene

FIGURE 2 | Summary of genetic modifications in source pigs for xenotransplantation and the goals for which they are introduced. KO, knockout/inactivation; tg, transgenic.



**Doğal
immünite
daha fazla
role sahip?**

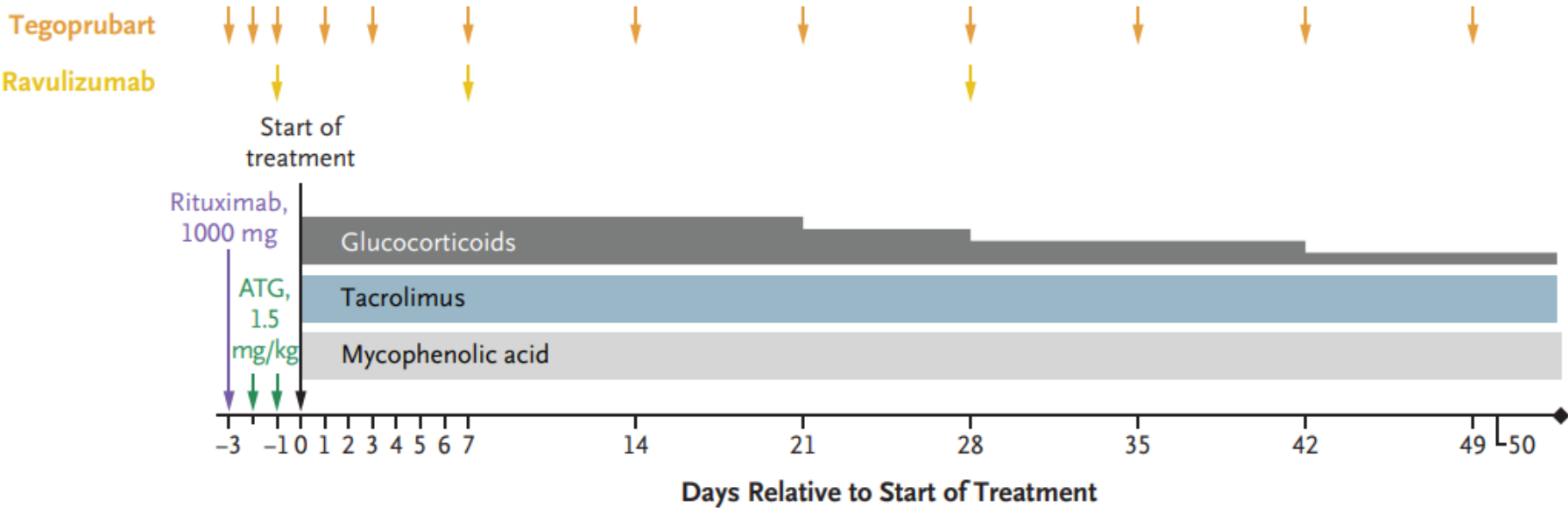
TABLE 5 Pharmacologic immunosuppression regimen

Immunosuppressive medication	POD 0	POD 1	POD 2	POD 3
Anti-Thymocyte Globulin (Rabbit)	175 mg	175 mg	175 mg	—
Rituximab	1800 mg	—	—	—
Tacrolimus	—	1 mg AM	1 mg AM	2 mg AM
	1 mg PM	1 mg PM	2 mg PM	—
Mycophenolate mofetil	—	1000 mg AM	1000 mg AM	1000 mg AM
	2000 mg PM	1000 mg PM	1000 mg PM	—
Methylprednisolone ^a	500 mg	250 mg	125 mg	90 mg

Abbreviations: POD AM, morning of post-operative day; POD PM, afternoon of post-operative day.

^a Additional methylprednisolone given for brain death management.

A Planned Immunosuppressive Regimen



Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation

Authors: Robert A. Montgomery, M.D., D.Phil., Jeffrey M. Stern, M.D. , Bonnie E. Lonze, M.D., Ph.D. , Vasishta S. Tatapudi, M.D., Massimo Mangiola, Ph.D., Ming Wu, M.D., Elaina Weldon, M.S.N., A.C.N.P.-B.C., +22, and Zoe A. Stewart, M.D., Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published May 18, 2022 | N Engl J Med 2022;386:1889-1898 | DOI: 10.1056/NEJMoa2120238 | [VOL. 386 NO. 20](#)

Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease

Authors: Tatsuo Kawai, M.D., Ph.D. , Winfred W. Williams, M.D. , Nahel Elias, M.D. , Jay A. Fishman, M.D. , Kerry Crisalli, R.N., Alban Longchamp, M.D., Ivy A. Rosales, M.D., +31, and Leonardo V. Riella, M.D., Ph.D.  [Author Info & Affiliations](#)

Published February 7, 2025 | N Engl J Med 2025;392:1933-1940 | DOI: 10.1056/NEJMoa2412747

Article | Published: 25 August 2025

Pig-to-human lung xenotransplantation into a brain-dead recipient

[Jianxing He](#) , [Jiang Shi](#), [Chao Yang](#), [Guilin Peng](#), [Chunrong Ju](#), [Yi Zhao](#), [Hui Liu](#), [Ping He](#), [Xiaoqing Liu](#), [Zuopeng Zhang](#), [Chuanbao Chen](#), [Dengke Pan](#), [Zifeng Yang](#), [Wenda Guang](#), [Hongtao Li](#), [Zhonghua Chen](#), [Menyang Liu](#), [Hengrui Liang](#), [Weiqing Huang](#), [Kyeongman Jeon](#), [Toyofumi F. Chen-Yoshikawa](#), [A. Justin Rucker](#), [Amos Lal](#), [Nanshan Zhong](#), ... [Xin Xu](#)  [+ Show authors](#)

[Nature Medicine](#) **31**, 3388–3393 (2025) | [Cite this article](#)

Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation

Authors: Bartley P. Griffith, M.D., Corbin E. Goerlich, M.D., Ph.D. , Avneesh K. Singh, Ph.D. , Martine Rothblatt, Ph.D., Christine L. Lau, M.D., Aakash Shah, M.D. , Marc Lorber, M.D., Alison Grazioli, M.D., Kapil K. Saharia, M.D., Susie N. Hong, M.D., Susan M. Joseph, M.D., David Ayares, Ph.D., and Muhammad M. Mohiuddin, M.D. -5 [Author Info & Affiliations](#)

Published June 22, 2022 | N Engl J Med 2022;387:35-44 | DOI: 10.1056/NEJMoa2201422 | [VOL. 387 NO. 1](#)

Article | [Open access](#) | Published: 26 March 2025

Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation

[Kai-Shan Tao](#), [Zhao-Xu Yang](#), [Xuan Zhang](#), [Hong-Tao Zhang](#), [Shu-Qiang Yue](#), [Yan-Ling Yang](#), [Wen-Jie Song](#), [De-Sheng Wang](#), [Zheng-Cai Liu](#), [Hai-Min Li](#), [Yong Chen](#), [Rui Ding](#), [Shi-Ren Sun](#), [Ming Yu](#), [Ji-Peng Li](#), [Wei-Xun Duan](#), [Zhe Wang](#), [Jing-Wen Wang](#), [Jia-Yun Liu](#), [Min-Wen Zheng](#), [Xi-Jing Zhang](#), [Wen Yin](#), [Wei-Jun Qin](#), [Dong-Mei Bian](#), ... [Ke-Feng Dou](#)  [+ Show authors](#)

[Nature](#) **641**, 1029–1036 (2025) | [Cite this article](#)

Genetically engineered pig-to-human liver xenotransplantation

[Wenjie Zhang](#) ^{1,#} · [Qingxiang Xu](#) ^{1,#} · [Kaixiang Xu](#) ^{2,#} · [Runqiu Jiang](#) ^{3,#} · [Shouyu Wang](#) ^{1,#} · [Meijuan Zheng](#) ^{3,#} · [Nian Liu](#) ^{4,#} · [Deling Jiao](#) ^{2,#} · [Zhangding Wang](#) ^{1,#} · [Jian Ge](#) ^{6,#} · [Xianfu Lu](#) ⁵ · [Guoqiang Li](#) ¹ · [Fan Huang](#) ¹ · [Lei Liu](#) ¹ · [Yin Yin](#) ¹ · [Yang Liu](#) ¹ · [Jianxiong Guo](#) ² · [Kai Liu](#) ² · [Hong-Jiang Wei](#) ²   · [Beicheng Sun](#) ¹   [Show less](#)

Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the 10 GE Xenokidney in Patients With ESRD (EXPAND)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT06878560

Sponsor ⓘ United Therapeutics

Information provided by ⓘ United Therapeutics (Responsible Party)

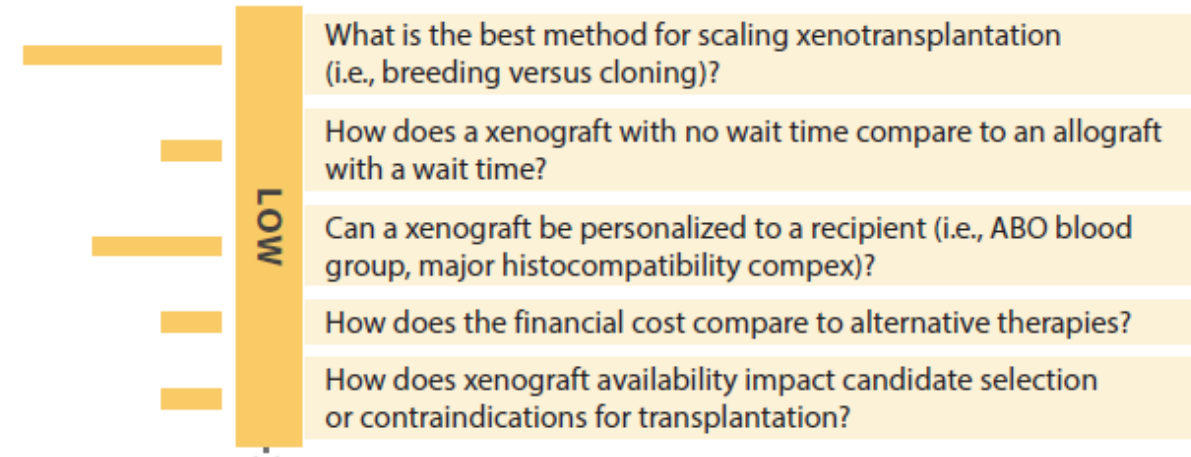
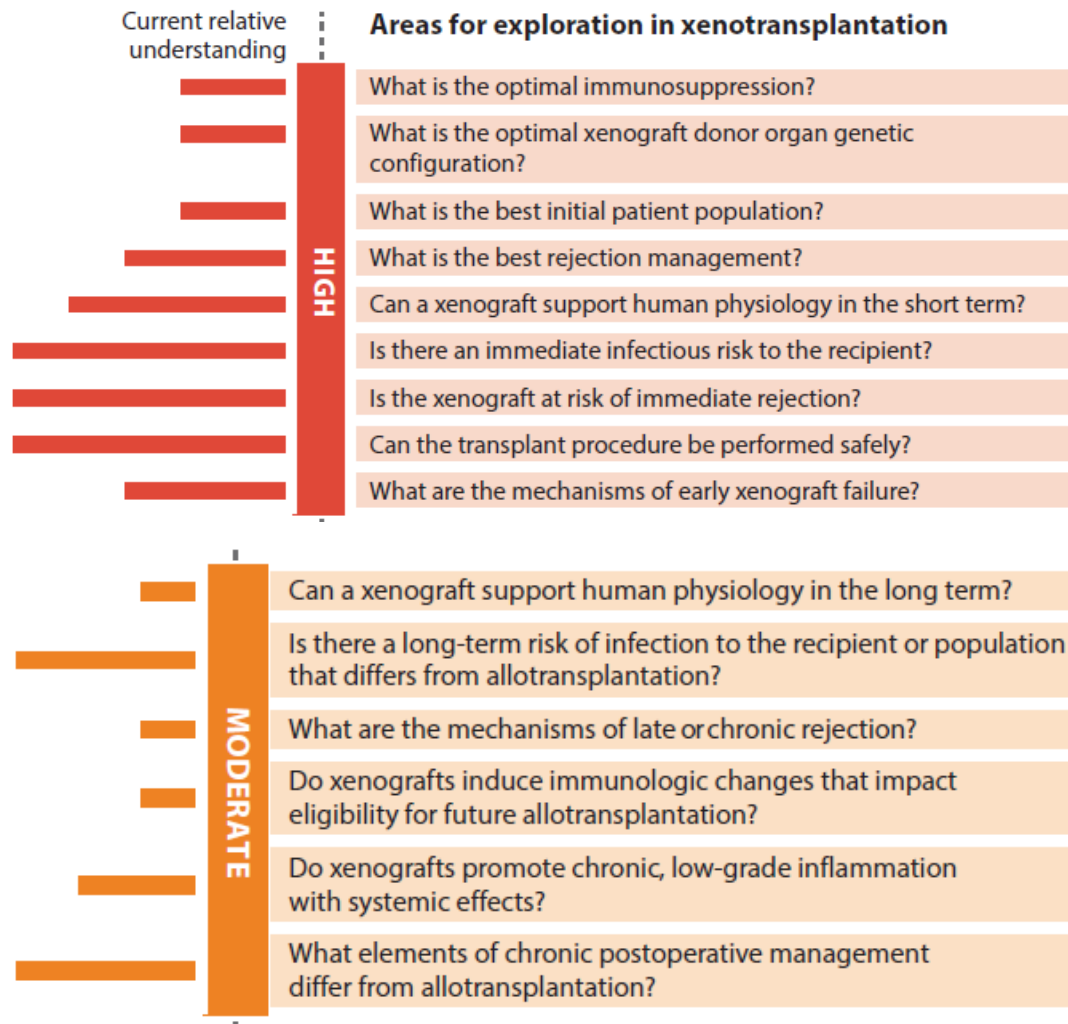
Last Update Posted ⓘ 2025-09-02

This is a Phase 1/2/3, multicenter, open-label, safety and efficacy study of the 10 GE Xenokidney in patients with ESRD. The study will be comprised of the following:

- A Screening Period up to 52 weeks.
- Part A consists of the 10 GE Xenokidney transplantation followed by a 24-week Post-transplant Follow-up Period, including the evaluation of all study endpoints and safety assessments.
- Part B is a Long-term Follow-up Period that extends for the lifetime of participants who received the 10 GE Xenokidney, including but not limited to documentation of participant survival, 10 GE Xenokidney survival, and screening for zoonotic infections.

There will be 2 groups of participants enrolled in the study. Group 1 will be participants deemed ineligible for conventional allogeneic kidney transplantation due to medical reason(s). Group 2 will be participants on an OPTN kidney transplant waitlist but are more likely to die or go untransplanted within 5 years than receive a kidney transplant.

En önemli bilimsel engeller neler?



En önemli bilimsel engeller neler?

Hasta seçimi

- ✓ Hastaların yaklaşık %30'unda TKO domuzlara karşı tespit edilebilir antikor yok. ¹
- ✓ Hiperakut rejeksiyon aşıldı, ancak sonrası?
- ✓ Böbrekte 56. saatte antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) bulguları! ²
- ✓ Kalpte ABMR bulguları! ³
- ✓ IVIG! ³
- ✓ Güncel test yöntemleri erken graft kaybına neden olacak antikorları tespit edemiyor olabilir mi?
- ✓ Donör spesifik antikorların tespiti için daha duyarlı yöntemlere ihtiyaç var mı?

Tector AJ. *Transplantation* 2025;109:231-4.

¹ Martens GR et al. *Transplantation* 2017;101:e86-e92.

² Loupy A et al. *Lancet* 2023;402:1158-69.

³ Mohiuddin MM et al. *Lancet* 2023;402:397-410.

En önemli bilimsel engeller neler?

Çapraz reaksiyon ve allosensitizasyon

- ✓ Domuz ve insan MHC arasındaki yapısal benzerlikler
 - ✓ Korunmuş domuz-insan amino asit dizileri
- ✓ Uzun dönemde rejeksiyon?
- ✓ Tersisi mümkün mü?
 - ✓ Ksenografta maruziyet sonucu oluşan anti-domuz antikorları, ksenograft kaybı yaşandıktan sonra hastanın allograft transplantasyonu olasılığını nasıl etkiler?

Optimal immünosupresyon

- ✓ Preklinik modellerde en iyi sonuç, T ve B hücre depleasyonu, kompleman blokajı, CD40/CD40L inhibisyonu, mikofenolik asit ve glukokortikoid kombinasyonu ile alındı.
- ✓ Kalsinörin inhibitörü ve mTORi ilavesi?

En önemli bilimsel engeller neler?

Donör seçimi ve genetiği

- ✓ Mevcut 10 GE domuzlar yeterli mi?
- ✓ Kalpte büyüme! Rejeksiyonla mı ilişkili?

Parsons modeli yeterli mi?

Xenotransplantation Research -the Nonhuman Primate Model Is Preferable to the Human Decedent Model

D. K. C. Cooper^{1}, L. Mou², J. D. Cleveland³, J. H. Simmons⁴ and D. C. Cleveland³*

En önemli bilimsel engeller neler?

Hayvan tesisleri

- ✓ pCMV ile enfeksiyon!
- ✓ 'Barrier facilities'
- ✓ Patojenlere yönelik testlerin gözden geçirilmesi ihtiyacı

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Hayvan kullanımı ve sağlığı

- ✓ Hayvanların feda edilmesi
- ✓ Genetik müdahale
- ✓ Patojen içermeyen tesislerde izolasyon -> sosyalliğin engellenmesi
- ✓ Anestezi ve cerrahi -> ağrı ve stres
- ✓ 3R: 'replacement, reduction, refinement'
 - ✓ Reduction -> bir domuzdan birden çok organ eldesi
 - ✓ Refinement -> yetiştirilme koşullarının iyileştirilmesi
 - ✓ Replacement?

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Zoonoz riski

- ✓ Etkenin yakın temastaki kişilere bulaşı? Toplum sağlığı!
- ✓ CRISPR-Cas9 ile çeşitli virüslerin inaktivasyonu
- ✓ Yaşam boyu izlem?

2.5.7. The importance of complying with long-term or life-long surveillance necessitating routine physical evaluations and the archiving of tissue and/or body fluid specimens for public health purposes even if the experiment fails and the xenotransplantation product is rejected or removed (US Department of Health and Human Services 2025)

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Çalışmadan çekilme hakkı

- ✓ Hasta, uzun dönemdeki takip sürecinde çalışmadan ayrılmak ister ve yaşam boyu izlemiden vazgeçerse ne olacak?
- ✓ Nürnberg Kodu ve Helsinki Bildirgesi: 'gönüllüler istediği zaman herhangi bir nedenle araştırmadan ayrılabilir'.
- ✓ Odysseus anlaşması: 'ksenograft alıcıları bu haklarından gönüllü olarak feragat eder'.
- ✓ Odysseus anlaşmasının uygulanması?

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Hasta seçimi

- ✓ Konjenital kalp hastalıklarına bağlı organ ihtiyacı
- ✓ Pediatrik hastalar?
- ✓ Allotransplantasyona köprü olarak ksenotransplantasyon?

Erişilebilirlik ve eşitlik

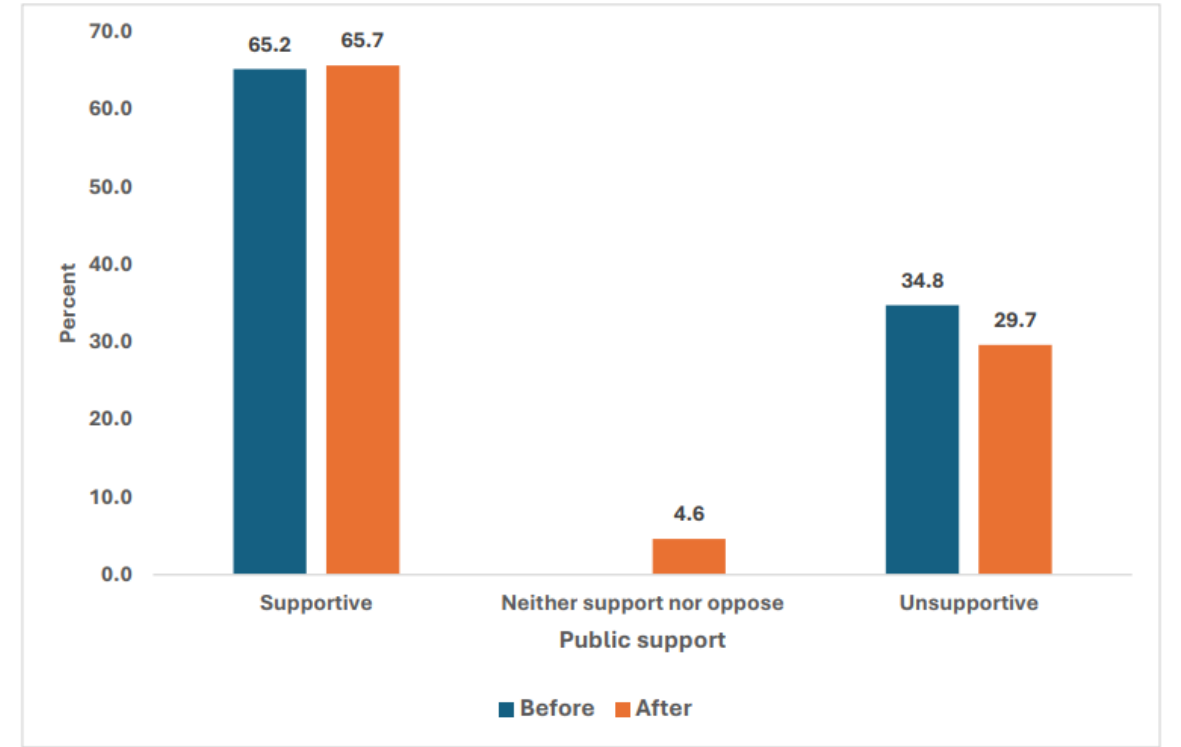
- ✓ Hangi ülkeler?
- ✓ İktisadi boyut: sosyal güvenlik sistemleri bu süreci karşılayacak mı?

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Toplumun görüşü ve bilgilendirilmesi

- ✓ Büyük Britanya
- ✓ n=3193
- ✓ %65.2 ksenotransplantasyon olasılığından haberdar
- ✓ Olumlu bakış oranı cinsiyet, ırk, inanç ve beslenme biçimiyle ciddi ilişkilere sahip

Appendix 6: Which of the following best describe your support in principle for animal to human organ transplants (after information provided)? (n=3,173).



Analysis was limited to respondents who answered both before and after questions. Chi-squared statistic=2700, $p<0.001$.

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

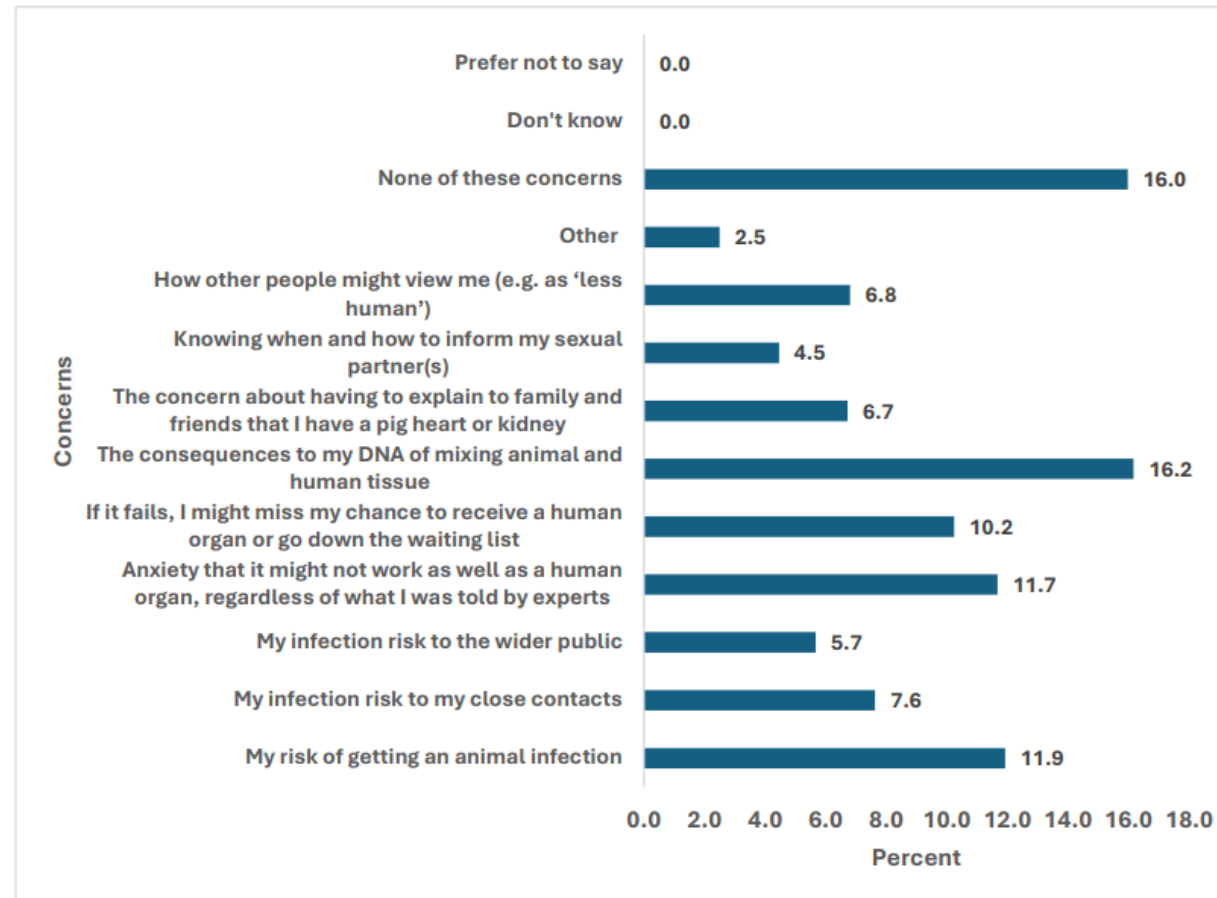
Appendix 8: Why do you think animal to human transplantation should NOT be allowed? (n=1,070), multiple responses allowed.



Note: This analysis is limited to those who were unsupportive of XT. Reported percentages are the percentages of responses that sum up to 100%.

Hangi etik sorunlarla karşı karşıyayız?

Appendix 10: Which of the following concerns would you have if you were offered a transplant from a pig? (n=3,193), multiple responses allowed.



Reported percentages are the percentages of responses that sum up to 100%.

A Nationwide Assessment of Turkish Society's Knowledge and Attitudes Toward Xenotransplantation

Sami Akbulut^{1,2,3} | Zeynep Kucukakcali² | Ali Ozer³  | Cemil Colak² 

n=10650
Organ bağıışı %0.6

Q10 – Do you think it appropriate to Tx organs and tissues from animals to humans?	A – Yes	3886 (36.5)
	B – No	3562 (33.5)
	C – No idea	3202 (30.1)
Q11 – Do you believe it is ethical to Tx of organs or tissues from any animals to humans?	A – Yes	4617 (43.4)
	B – No	4558 (42.8)
	C – No idea	1475 (13.9)

Q13 – Do you think there is a fatwa of the Presidency of Religious Affairs regarding organ or tissue transplantation from animals to humans in case of necessity?	A – Yes	1229 (11.5)
	B – No	4304 (40.4)
	C – No idea	5117 (48.1)
Q14 – Do you think that organs and tissues can be Tx from halal animals to humans?	A – Yes	4042 (38.0)
	B – No	3557 (33.4)
	C – No idea	3051 (28.7)
Q15 – Do you think that organs and tissues can be Tx from non-halal animals to humans?	A – Yes	2621 (24.6)
	B – No	4779 (44.9)
	C – No idea	3250 (30.5)



Biyoteknoloji ve genetik alanındaki gelişmeler, bilim insanlarına hayvanların genetik yapılarını değiştirebilme imkanlarını sağlamıştır. Hayvanlarda biyomedikal araştırmalar ile hastalıklar ve tedavileri için hayvan modellerinin geliştirilmesi, medikal önemi olan hormon ve enzimlerin hayvanlarda üretilmesi, türler arası transplantasyon uygulamaları için organ ve dokuların geliştirilmesi ve kısa yoldan istenen verim özelliklerini taşıyan hayvan popülasyonlarının geliştirilmesi mümkün hale gelmiştir. Ayrıca türler arası nakil, özellikle çiftlik hayvanlarının organ ve dokularının insanlara nakli (xenotransplantasyon), organ talebini karşılamaya bir çözüm olarak gözükmektedir. Bu genel bilgilendirmeden sonra domuzdan elde edilen organ ve dokularla ilgili sorunuza gelince; İslam alimleri açlık ve susuzluk gibi, hastalığı da haramı mübah kılan bir zaruret saymışlar, hayati öneme sahip bir tedavinin helal olan nesneler ve yöntemlerle yapılabilme imkanı bulunmadığı hallerde (zaruret gereği), tedavide haram olan nesnelerden de yararlanılmasını caiz görmüşlerdir. Bu itibarla, tedavi olması zorunlu olan bir hastanın tedavisinde, helal yollarla bir alternatif bulunmaması ya da bulunan çözümlerin verimli ve sağlıklı olmaması halinde, dinen necis sayılan hayvanların dokularının ve bu hayvanlarda geliştirilen doku ve organların insana nakledilmesi caiz olur. Ancak alternatif bir tedavi yöntemi olduğu sürece dinen haram olan yol ve yöntemlerden faydalanmak caiz değildir.

Özet

- ✓ Ksenotransplantasyonda son 5 yılda gördüğümüz gelişmeler, farklı grupların uzun yıllar boyunca harcadığı emeğin kollektif ürünüdür.
- ✓ Hiperakut rejeksiyon engeli aşılmıştır.
- ✓ Alıcı seçimi, donör seçimi ve genetiği, çapraz reaksiyon ve sensitizasyon ile optimal immünolojik testlerin ve immünosupresif tedavinin oluşturulması en önemli bilimsel engeller arasında yer almaktadır.
- ✓ Ksenotransplantasyon alanında çeşitli etik sorunlar da söz konusudur.
- ✓ Hayvan kullanımı ve sağlığı, zoonoz riski ve bu riskin toplum sağlığına potansiyel etkisi, alıcı seçimi, gönüllülerin çalışmadan çekilme hakkı ile erişilebilirlik ve eşitlik etik sorunlar arasında ön plana çıkmaktadır.
- ✓ Toplumun görüşü ve doğru şekilde bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Özet

Peter Medawar, 1960:

We should solve the problem (of organ transplantation) by using heterografts (xenografts) one day if we try hard enough, and maybe in less than 15 years.

Norman Shumway:

Xenotransplantation is the future of transplantation, and always will be.

Roy Calne, 1995:

Xenotransplantation is just around the corner, but it may be a very long corner.

İHTİYATLI İYİMSERLİK



Fotoğraf: Burak Baştürk

Çatalca, Tour of İstanbul 2024.