

# İmmünsüpresif ilaçlar olmadan organ nakli mümkün mü?

Is organ transplantation possible without immunosuppressive drugs

Mine Ün<sup>1</sup>, Oytun Erbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## ÖZ

Organ ve hücre nakilleri geniş çapta kabul gören tedaviler haline gelmiştir. Ancak nakillerden sonra ömür boyu kullanılması zorunlu olan immünsüpresif ilaçlar yüksek düzeyde toksiktir. İlaçları kullanmadan nakil yapılabilmesi için geliştirilen yöntemler alıcıda donöre özgü toleransı tetiklemeye çalışır. Hematopoietik kök hücre nakli sonucu oluşan kimerizmin, insanlar dahil birçok türde donöre özgü toleransı indüklediği gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Hematopoietik kök hücre nakli, immünsüpresif ilaçlar, organ nakli.

## ABSTRACT

Organ and cell transplantations have become widely recognized treatments. However, the immunosuppressive drugs that are required to be used for a life time after transplantations are high-level toxic. Methods developed to perform transplantation without using the drugs attempt to induce donor-specific tolerance in the recipient. Chimerism due to hematopoietic stem cell transplantation has been shown to induce donor-specific tolerance in many species including humans.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppressive cell, organ transplantation.

## İNSAN LÖKOSİT ANTİJENİ (HLA)

Savunma sistemimizin asıl amacı vücudumuzda bulunan yabancı maddelerle savaşmaktır. Bunun için bize ait olan ile olmayanı ayıran bir sisteme sahiptir. İnsan lökosit antijeni, bağışıklık sistemimizin kendinden olmayanı tanımasını sağlayan bir yapıya sahiptir. Vücudumuz yabancı maddeyi tanıyamaz ise onu vücudun bir parçası olarak algılar ve onlarla savaşamazdı.<sup>[1]</sup>

İnsan lökosit antijeni bir kişinin doku tipini oluşturur. Nakil esnasında HLA uyumu yoksa alıcı, donörden verilen organı yabancı madde olarak algılar ve nakil başarısızlığa uğrar. Bu yüzden HLA, nakillerde alıcı ve verici (donör) arasındaki uyuma bakmak için kullanılır.<sup>[1]</sup>

## İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR

Organ nakli sonrasında nakledilen organların başarı ile çalışmasındaki en önemli etkenlerden biri immünosüpresyondur. İmmünosüpresyon, vücuda verilen ilaçlarla bağışıklık sisteminin baskılanması ve görevini kısmen yapamaz hale getirilmesi anlamını taşır. Gerek canlıdan, gerekse kadavradan yapılsın tüm nakil ameliyatlarından sonra vücut, yeni takılan organa karşı, savaşmaya başlar. Nakledilen organı bir yabancı gibi kabul ederek onu vücuttan atmaya, reddetmeye çalışır.<sup>[2]</sup>

Organ nakillerindeki başarının giderek artması immünsüpresif ilaçların bulunması ile mümkün olmuştur. 1950'li yıllardan itibaren hem sayıları hem de kaliteleri artan bu ilaçlar sayesinde bugün

**İletişim adresi:** Mine Ün. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, 34295 Sefaköy, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.

**e-posta:** unmine13@gmail.com

## Atrf:

Ün M, Erbaş O. İmmünsüpresif ilaçlar olmadan organ nakli mümkün mü? FNG & Demirođlu Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2018;3(1-2):17-20.

organ nakillerinin en önemli sorunu olmaya devam eden reddetme olaylarına karşı daha başarılı tedaviler yapılabilmektedir.<sup>[2]</sup>

İmmünsüpresif ilaçların zararlarının oldukça fazla olduğu ortaya konmuştur. Ancak buna rağmen günümüzde başarılı bir organ nakli için nakil reddini önlemek amacıyla halen immünsüpresif ilaçları ömür boyu kullanmak gerekmektedir. İmmünsüpresif ilaçlar, genellikle kalsinörin inhibitörü, antiproliferatif ajan ve kortikosteroidler içeren ajanların kombinasyonunu gerektirir.<sup>[3-5]</sup>

Kalsinörin inhibitörleri nefrotoksiktir, gastrointestinal toksisiteler ve kemik iliği baskılanmasına yol açabilir. Steroidler osteoporozu ve hiperlipidemiye şiddetlendirir ve avasküler nekroza neden olur. İmmünsüpresif ilaçlar, hipertansiyon ve diyabeti tetiklemekle birlikte enfeksiyon ve kanser riskini de önemli ölçüde artırır. Üstelik bu ilaçlar organ reddini kesin olarak önleyememektedir. Aynı zamanda çok maliyetlidir. Organ naklinde her ne kadar kısa vadeli sonuçlar iyi olsa da, ilaçların toksisiteleri bu ilaçları devamlı kullanan hastaların yarısının 10 yıl içinde ölümüne neden olmaktadır. Organı reddetmeyi engelleyen bu ilaçlara olan ihtiyacı en aza indirmek veya ortadan kaldırmak için yeni tedavilerin geliştirilmesi, nakil toplumu için büyük ilgi çekmektedir.<sup>[6-11]</sup>

## İMMÜNOLOJİK TOLERANSIN KLİNİK İNDÜKSİYONU

Organ nakli için immünsüpresif ilaçlar gereklidir. İlaçların toksik olması farklı yöntemlerin aranmasına neden olmuştur. Alıcının nakledilen organa toleransını indüklemek için başka bir deyişle o organı alıcının immün sisteminin kabul etmesini sağlamak için çalışmalar yapılmaktadır.<sup>[2]</sup>

Bazı deneysel hayvan modelleri hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) sonucunda oluşan kimerikliğin organ reddini önlediğini ve immünsüpresif ilaç kullanımına gerek kalmadan başarılı olunabileceğini göstermiştir. Çünkü kimeriklik insanlar dahil birçok türde donöre özgü toleransı indüklemektedir.<sup>[12-14]</sup> Hematopoietik kök hücre nakli, donörden alınan kan yapıcı hücrelerin hastaya nakledilmesidir.<sup>[15]</sup> Kimerizm, genetik olarak farklı olan iki hücre serisinin aynı organizmada bulunması durumunu ifade

eder.<sup>[16]</sup> Hücre naklinde 'kimerizm' terimi ilk kez 1956'da Ford ve ark. tarafından hematopoietik kök hücre nakli yapılan bir hayvanın taşıdığı yabancı hematopoietik sistemi tanımlamak için kullanılmıştır.<sup>[17]</sup>

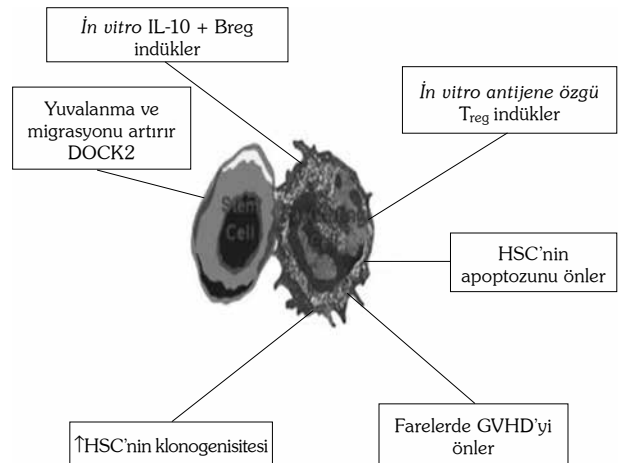
Hematopoietik kök hücre nakli sonucu oluşan kimerizm, allojenik kök hücre naklinden sonra donör kaynaklı lenfohematopoietik hücrelerin alıcıda bulunması şeklinde tanımlanır.<sup>[16]</sup> Bu yaklaşım insanlarda da uygulanabilmektedir.<sup>[18,19]</sup>

Yapılan başlangıç çalışmalarında dayanıklı kimerikliğe ulaşılsa da alıcıların çoğu immünsüpresyondan faydalanmıştır.<sup>[19,20]</sup>

## HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Hematopoietik kök hücreler ve vücutta immünolojik yanıt uyarmayan (tolerojenik) CD8+/TCR'ler ile modüle edilmiş biyomühendisliğin hazırladığı hücresele ürün (FCRx), nakil kolaylaştırıcı hücrelerle (FC) birlikte alıcıya verilir (Şekil 1).<sup>[21,22]</sup> Hematopoietik kök hücreler nakledilince donör lenfohematopoietik hücreleri alıcıya yerleşir ve alıcıda yeni kan hücreleri oluşur (Engrafman).<sup>[16]</sup>

Nakil kolaylaştırıcı hücreler düzenleyici T hücrelerinin oluşunu indükler (Düzenleyici T hücreleri, immün sistemi baskılayan hücrelerdir). Bu sayede alıcı, donörden kök hücrelerle birlikte alınan T lenfositlerine immünolojik reaksiyon göstermez. Nakil kolaylaştırıcı hücreler,



**Şekil 1.** Hematopoietik kök hücreler, kolaylaştırıcı hücrelerle birlikte nakledilir.<sup>[6]</sup> HSC: Hematopoietik kök hücre; GVHD: Graft-versus-host hastalığı.

Graft-versus-host hastalığı (GVHD)'ni kuvvetle önler.<sup>[23]</sup> Bu haliyle FC, tolerans indüksiyonunu klinik olarak temsil eder.<sup>[2]</sup>

Böylece HSCT uygulaması ilaç toksisitesini engellemekle birlikte HLA uyumsuzluğu ve GVHD riskini en aza indirmiş olur.<sup>[6]</sup> (GVHD, donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendrom olup en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir. Nakli takip eden iki yıl içinde GVHD gelişme riski %50-60'dır.<sup>[24]</sup>

Bu yöntem sadece organ naklinde değil aynı zamanda otoimmün hastalıklarda da işe yaramaktadır.<sup>[2]</sup>

## HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLGULARI

**Olgu 1-** Elli yaşında böbrek yetmezliği olan erkek hastaya, HLA uyumlu canlı bir donörden böbrek ve FCRx nakli gerçekleştirildi. Kimeriklik birinci ayda %30 idi. Fakat kademeli olarak azaldı ve beş ay sonra kayboldu. Böbrek fonksiyonu ilk altı ayda mükemmeldi ve GVHD kanıtı yoktu. Mikofenolat mofetil 6. ayda kesildi. Alıcının bir yıllık standart tedavisi sırasında yeni başlamış proteinüri saptandı. Alıcı ilerleyen süreçte böbrek yetmezliği tehlikesi altına girdi. Takrolimusun kademeli olarak azaltılması durduruldu ve Rituksimad ilave edildi. Daha sonra hastanın böbrek fonksiyonu normale döndü. Hastaya takrolimus tedavisi daima uygulanmak zorundadır. İlk olguda istenilen sonuç elde edilememiştir.<sup>[2]</sup>

**Olgu 2-** Hipertansiyona bağlı son dönem böbrek hastalığı olan 56 yaşındaki bir erkek hastaya, HLA uyumlu canlı bir donörden böbrek ve FCRx nakli yapıldı. Nakil sonrası vücudun toleransı yüksekti ve böbrek fonksiyonu normal seyretti. Hasta taburcu edildi. Ancak nadir görülen bir olay yaşandı. Birinci ayda %95, 2. ayda %100 kimerizm elde edildi. Graft-versus-host hastalığı veya engraftment sendromu kanıtı yoktu. Nakilden üç ay sonra hasta, sepsis ve belirsiz bir ateşli hastalık geçirdi. Serum keratininin arttığı ve böbrek biyopsisinde yaygın hemorajik nekroz olduğu görüldü. Büyük bir tarama sonucunda renal arter boyunca kan akışı olmadığı görüldü. Nakledilen böbrek tekrar geri alındı. Standart

immünsüpresif ilaçlarla birlikte yeni bir böbrek nakli yapıldı. Yani ikinci olgu da başarısız oldu.<sup>[2]</sup>

**Olgu 3-** Polikistik böbrek hastalığı nedeniyle son dönem böbrek hastalığı gelişen 43 yaşındaki bir erkek hastaya, HLA uyumlu canlı bir donörden böbrek ve FCRx nakli gerçekleştirildi. Nakilden bir ay sonra %95 donör kimerikliği vardı. Altıncı aya kadarki süreçte kimerizm %63 ile %100 arasında dalgalandı. Graft-versus-host hastalığı veya engraftment sendromu gözlenmedi. Altıncı aydaki kimerik testi, %100 donör B hücresi, T hücresi ve miyeloid hücre üretimi olduğunu gösterdi. T hücresi kimerikliği sürekli olarak %100 idi. Böbrek stabil ve normal fonksiyonunda kaldı. Mikofenolat mofetil nakilden sonraki altı ayda, takrolimus nakilden sonraki bir yılda kesildi. Nakilden 6, 12 ve 24 ay sonra yapılan protokol biyopsileri histolojik olarak normaldi. Bağışıklık baskılanması kesildikten sonra donör kimerikliği %100'de kaldı. Bu olgu hematopoietik kök hücre naklinin ilk başarısını temsil etmektedir.<sup>[2]</sup>

Sonuç olarak, 3 olgu hematopoietik kök hücre naklinin donöre özgü toleransı tetiklediğini göstermektedir.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

### Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Lim J, Bae SC, Kim K. Understanding HLA associations from SNP summary association statistics. *Sci Rep* 2019;9:1337.
2. Leventhal J, Abecassis M, Miller J, Gallon L, Ravindra K, Tollerud DJ, et al. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med* 2012;4:124ra28.
3. Barry JM. Immunosuppressive drugs in renal transplantation. A review of the regimens. *Drugs* 1992;44:554-66.
4. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:365-76.
5. Helderman JH, Van Buren DH, Amend WJ Jr, Pirsch JD. Chronic immunosuppression of the renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(8 Suppl):S2-9.

6. Leventhal JR, Ildstad ST. Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by facilitating cell-enriched donor stem cell infusion: The importance of durable chimerism. *Hum Immunol* 2018;79:272-6.
7. Ildstad ST, Shirwan H, Leventhal J. Is durable macrochimerism key to achieving clinical transplantation tolerance? *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:343-4.
8. Ildstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature* 1984;307:168-70.
9. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
10. S n chal M, Dorent R, du Montcel ST, Ghossou JJ, Pavie A, Petitclerc T, et al. End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:1-6.
11. Li C, Yang CW. The pathogenesis and treatment of chronic allograft nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:513-9.
12. Orloff MS, DeMara EM, Coppage ML, Leong N, Zuo XJ, Prehn J, et al. Alterations of the interleukin-4 pathway in production of tolerance by mixed hematopoietic chimerism. *Surgery* 1995;118:212-9.
13. Kawai T, Cosimi AB, Sachs DH. Preclinical and clinical studies on the induction of renal allograft tolerance through transient mixed chimerism. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:366-71.
14. Huang CA, Fuchimoto Y, Scheier-Dolberg R, Murphy MC, Neville DM Jr, Sachs DH. Stable mixed chimerism and tolerance using a nonmyeloablative preparative regimen in a large-animal model. *J Clin Invest* 2000;105:173-81.
15. Khaddour K, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-. 2019 Jan 22.
16. Sargın D. Graft fonksiyonu ve kimerizm. 7. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 08-10 Mart 2012, Antalya, Türkiye. Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/232/graft-fonksiyonu-ve-kimerizm-deniz-sargin.pdf>
17. Hamerton JL, Harnes DWH. Cytological identification of radiation chimeras. *Nature* 1956;177:239-47.
18. Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, Benike C, Millan MT, Shizuru JA, et al. Tolerance and chimerism after renal and hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008;358:362-8.
19. Sachs DH, Sykes M, Kawai T, Cosimi AB. Immuno-intervention for the induction of transplantation tolerance through mixed chimerism. *Semin Immunol* 2011;23:165-73.
20. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Saidman SL, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008;358:353-61.
21. Kaufman C, Colson YL, Wren SM, Watkins S, Simmons RL, Ildstad ST. Phenotypic characterization of a novel bone marrow-derived cell that facilitates engraftment of allogeneic bone marrow stem cells. *Blood* 1994;84:2436-46.
22. Fugier-Vivier IJ, Rezzoug F, Huang Y, Gaul-Layman AJ, Schanie CL, Xu H, et al. Plasmacytoid precursor dendritic cells facilitate allogeneic hematopoietic stem cell engraftment. *J Exp Med* 2005;201:373-83.
23. Colson YL, Christopher K, Glickman J, Taylor KN, Wright R, Perkins DL. Absence of clinical GVHD and the in vivo induction of regulatory T cells after transplantation of facilitating cells. *Blood* 2004;104:3829-35.
24. Akpek G. Kronik Graft -versus- Host Hastalığı: Yeni Tanımlama ve Sınıflama Kriterleri. 9. Mezuniyet Sonrası Eđitim Kursu. Available from: [http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/9\\_MSEK\\_11.pdf](http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/9_MSEK_11.pdf)