
Kidney Xenotransplantation

Kornrawee Sawasdichai, Suwasin Udomkarnjananun

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Kidney transplantation is the best treatment for patients with end-stage kidney disease. However, there are still many patients today who have not received a kidney transplant and are still on the waiting lists. The gap between the demand for kidney transplants and the limited availability of human organs has led to prolonged waiting times, higher mortality rates, and a significant burden on healthcare systems worldwide. Kidney xenotransplantation, the transplantation of kidneys from non-human species, most commonly pigs, into humans, has emerged as a potential solution to the global shortage of donor organs for patients with end-stage kidney disease. Despite promising advances in genetic engineering, immunosuppressive therapies, and xenotransplantation protocols, the clinical application of kidney xenotransplants remains challenging. These include immune rejection, potential zoonotic infections, and long-term organ viability. This review explores the current state of kidney xenotransplantation, focusing on recent breakthroughs in gene editing technologies such as CRISPR-Cas9, which enable the creation of genetically modified pigs with organs more compatible with human recipients. We also discuss the immunological hurdles and strategies to modulate the human immune response. We also explore the efforts to eliminate the transmission of porcine viruses.

Keywords: renal transplantation; kidney failure; ESKD; renal replacement therapy; RRT; ESRD; renal failure

Corresponding author: Kornrawee Sawasdichai

Email: por.sawasdichai@gmail.com

Received: 12 March 2026; Revised: 13 April 2026; Accepted: 24 April 2026

<https://doi.org/10.63555/jnst.2026.286811>



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การปลูกถ่ายไตจากสัตว์สู่คน

กรรวิ สวัสดิไชย, สุวสิน อุดมกาญจนนันท์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การปลูกถ่ายไต เป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนมากที่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากปัญหาที่มีผู้บริจาคไตไม่เพียงพอต่อจำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายไต ทำให้ผู้ป่วยต้องรอการปลูกถ่ายไตเป็นเวลานาน เพิ่มอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น และเพิ่มค่าใช้จ่ายให้กับระบบสาธารณสุขทั่วโลกอย่างมาก การปลูกถ่ายไตจากสัตว์สู่คน เป็นการนำไตของสัตว์ต่างสายพันธุ์มาปลูกถ่ายให้กับคน ซึ่งเป็นหนทางที่จะนำไปสู่การแก้ปัญหาการขาดแคลนอวัยวะสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีตัดต่อพันธุกรรมในปัจจุบัน รวมถึงยาควบคุมที่มีประสิทธิภาพนำไปสู่การพัฒนากระบวนการปลูกถ่ายไตจากสัตว์สู่คนให้มีความก้าวหน้ามากขึ้น แต่ยังคงต้องคำนึงถึงปัญหาอุปสรรคต่างๆ ได้แก่ การปฏิเสธไต และการติดเชื้อจากสัตว์สู่คน บทความฉบับนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันวิทยาที่เกิดขึ้นระหว่างหมูกับคน เทคนิคการตัดต่อพันธุกรรมที่ชื่อว่าคริสเปอร์แคสไนน์ (CRISPR-Cas9) ที่ช่วยให้การปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนเป็นไปได้มาก นอกจากนี้ยังรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อไวรัสในหมูที่อาจแพร่เชื้อไปสู่คน นอกจากนี้ยังมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาถึงผลกระทบในระยะยาวต่อไปเพื่อให้เข้าใจอาการและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นต่อคนที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจากสัตว์ รวมถึงประเด็นทางจริยธรรมที่เป็นอุปสรรคด้วย

คำสำคัญ: เปลี่ยนไต; สัตว์ไต; ไตวาย; ไตเสื่อม; โรคไตเรื้อรัง; ผ่าตัดปลูกถ่ายไต; สุกร

บทนำ

การปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นความก้าวหน้าของทางการแพทย์ที่นำไปสู่การรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรัง เช่น ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย หัวใจล้มเหลวเรื้อรังระยะสุดท้าย ตับแข็ง เป็นต้น ซึ่งเป็นการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และสามารถกลับไปใช้ชีวิตได้ตามปกติอีกครั้ง¹ ปัญหาสำคัญคือการขาดแคลนอวัยวะ ข้อมูลจากสมาคมปลูกถ่ายแห่งประเทศไทย ในปีพ.ศ. 2566² มีผู้ป่วยที่ลงทะเบียนรอรับบริจาคอวัยวะ 6,634 ราย ซึ่งเป็นผู้รอไต 6,186 ราย แต่มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 968 ราย แสดงถึงความขาดแคลนของอวัยวะบริจาคที่ไม่เพียงพอต่อจำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่าย การปลูกถ่ายอวัยวะจากสัตว์สู่คน จึงเป็นหนึ่งในวิธีที่จะช่วยแก้ปัญหาการขาดแคลนอวัยวะได้ การปลูกถ่ายอวัยวะจากสัตว์สู่คน คือ การนำอวัยวะจากสัตว์มาปลูกถ่ายให้แก่คน โดยมีการใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรมมาช่วยในการดัดแปลงพันธุกรรม

ของสัตว์ให้มีความเข้ากันได้กับคนมากขึ้น เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดการปฏิเสธอวัยวะหลังการปลูกถ่าย³ สัตว์ที่มีการศึกษาและนิยมนำมาใช้มากที่สุดคือหมู โดยอวัยวะที่เริ่มมีการทดลองใช้ในการปลูกถ่ายคือหัวใจและไต ในบทความนี้จะกล่าวถึงการปลูกถ่ายไตเป็นหลัก

การใช้อวัยวะจากหมู

แม้ว่าหมูจะมีวิวัฒนาการที่ห่างจากคนเมื่อเทียบกับลิง แต่หมูถูกเลือกที่จะนำมาศึกษาในการทดลองปลูกถ่ายอวัยวะสู่คน เนื่องจากหมูมีขนาดและโครงสร้างของอวัยวะที่ใกล้เคียงกับคน รวมถึงการทำงานทางสรีรวิทยาที่คล้ายคลึงกับอวัยวะของคน นอกจากนี้หมูยังมีการเจริญพันธุ์ได้ในจำนวนที่มากกว่าลิงต่อการตั้งครรภ์ 1 ครั้ง และมีการเจริญเติบโตที่รวดเร็ว โดยใช้เวลาเพียง 6-10 เดือนจนมีขนาดที่เหมาะสมสำหรับการบริจาคอวัยวะ แต่มีระบบภูมิคุ้มกันที่ต่างจากคนมากกว่าเมื่อเทียบกับลิง อย่างไรก็ตาม

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: กรรวิ สวัสดิไชย

อีเมล: por.sawasdichai@gmail.com

รับบทความ: 13 มีนาคม 2569; **ปรับปรุงแก้ไข:** 13 เมษายน 2569; **รับตีพิมพ์:** 24 เมษายน 2569



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ลิงมีหมู่เลือดเช่นเดียวกับคน ซึ่งเป็นที่ปัจจัยสำคัญในการพิจารณาเรื่องการปลูกถ่ายไต แต่ในหมู่มิมีการแบ่งหมู่เลือดเหมือนคน จึงสามารถตัดปัญหาหลักในประเด็นนี้ออกไปได้ ส่วนเรื่องการตรวจดูความเข้ากันได้ทางภูมิคุ้มกันของผู้รับและผู้บริจาค (HLA typing) นั้นไม่ได้เป็นข้อพิจารณาสำคัญทั้งในหมูและลิง³ (ตารางที่ 1) สรุปปัจจัยต่างๆ ที่สำคัญต่อการได้มาซึ่งอวัยวะปลูกถ่ายจากหมูและลิง

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่างหมูกับลิงในบทบาทของผู้บริจาคอวัยวะ

ปัจจัย	หมู	ลิง
สภาพพร้อมใช้งาน (Availability)	ไม่จำกัด	จำกัด
ศักยภาพในการผสมพันธุ์ (Breeding potential)	ดี	ไม่ดี
ระยะเวลาในการเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์	4-8 เดือน	3-5 ปี
ระยะเวลาในการตั้งครรภ์เฉลี่ย	114 วัน	180 วัน
จำนวนลูกต่อครอก	5-12 ตัว	1-2 ตัว
ระยะเวลาในการเจริญเติบโตจนได้อวัยวะในขนาดที่เหมาะสม	6 เดือน	9 ปี
ค่าใช้จ่ายในการเลี้ยงดู	ต่ำกว่า	สูง
ความเหมือนทางกายวิภาคเมื่อเทียบกับคน	ใกล้เคียง	เหมือน
ความเหมือนทางสรีรวิทยาเมื่อเทียบกับคน	ใกล้เคียง	เหมือน
ความสัมพันธ์ทางระบบภูมิคุ้มกันกับคน	แตกต่าง	คล้าย
ความจำเป็นในการพิจารณาเรื่องหมู่เลือด	ไม่จำเป็น	จำเป็น
ความเสี่ยงในการรับโรคจากสัตว์	ต่ำ	สูง

ดัดแปลงจาก Cooper DKC และคณะ³

อุปสรรคในการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คน

การปฏิเสธไต

การปฏิเสธไตแบ่งเป็น 3 ประเภทตามกลไกการเกิด (รูปที่ 1)

การปฏิเสธไตเฉียบพลันขั้นรุนแรง (Hyperacute Rejection)

อุปสรรคที่สำคัญที่สุดในการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนคือการปฏิเสธไต (graft rejection)⁴ เนื่องจากมีความไม่เข้ากันของโมเลกุลจากสายพันธุ์ที่ต่างกัน (molecular incompatibilities) ระหว่างหมูกับคน การปฏิเสธไตเฉียบพลันขั้นรุนแรงเกิดขึ้น

ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากผ่าตัดต่อหลอดเลือดจากไตเข้าสู่ผู้รับ ส่วนใหญ่มักเกิดภายในหลักนาทีถึงชั่วโมง เกิดจากการที่ร่างกายผู้รับมีสารภูมิคุ้มกัน หรือ แอนติบอดี (Antibodies) ที่ลอยอยู่ในกระแสเลือดอยู่ก่อนแล้ว เมื่อเลือดไหลเข้าสู่ไตที่นำมาปลูกถ่าย สารภูมิคุ้มกันจะพบกับสารก่อภูมิคุ้มกัน หรือ แอนติเจน (Antigens) ที่แปลกปลอมบนผิวเซลล์ของไตปลูกถ่าย และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทันที ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณเนื้อเยื่อและหลอดเลือดไต ทำให้ไตขาดเลือดเฉียบพลัน เปลี่ยนเป็นสีดำนทันที และไม่สามารถทำงานต่อไปได้

ในปีพ.ศ. 2449 Mathieu Jaboulay ศัลยแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อดังในเรื่องการผ่าตัดหลอดเลือด ได้รายงานการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนเป็นรายแรกของโลก⁵ หลังการปลูกถ่ายไตได้ 3 วัน เขากลับพบว่าไตที่ปลูกถ่ายหยุดทำงาน และมีปัญหาหลอดเลือดที่อุดตัน และเข้าใจผิดว่าเป็นจากเทคนิคการผ่าตัดหลอดเลือดที่ไม่ดี หลายปีในภายหลังจึงได้ค้นพบว่าสาเหตุคือการปฏิเสธไตเฉียบพลันขั้นรุนแรง

Xenoantigens หมายถึง สารก่อภูมิคุ้มกันที่มาจากสิ่งมีชีวิตต่างสายพันธุ์ ซึ่งในที่นี้หมายถึง สารก่อภูมิคุ้มกัน หรือ แอนติเจนในหมู (Porcine antigens) ที่มากระตุ้นสารภูมิคุ้มกันในร่างกายคน ก่อให้เกิดปฏิกิริยาการปฏิเสธไต แอนติเจนตัวที่สำคัญที่สุดคือ galactose- α 1,3-galactose (α -Gal)⁶ เนื่องจากในร่างกายคน รวมถึงสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่นๆนั้นไม่มีแอนติบอดีตามธรรมชาติอยู่แล้ว คือ anti α -Gal Ab ซึ่งมีอยู่ในเลือดประมาณ 1-4% เป็นปริมาณที่เพียงพอที่จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดการอักเสบ และทำให้เกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันขั้นรุนแรงตามมาได้⁷ α -Gal ถูกสร้างโดยเอนไซม์ alpha-1,3-galactosyltransferase ซึ่งถูกเข้ารหัสผ่านยีนที่ชื่อว่า GGTA1⁸ นำไปสู่การตัดต่อพันธุกรรมหมู โดยยับยั้งการแสดงออกของยีน GGTA1 (α -Gal Knockout pigs)

นอกจากนี้ ในภาวะปกติ จะมีโปรตีนบนผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่ควบคุมไม่ให้เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป (complement regulatory proteins) โปรตีนเหล่านั้นได้แก่ membrane cofactor protein (MCP/CD46), decay accelerating factor (DAF/CD55), and membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL/CD59) ซึ่งโปรตีนเหล่านี้บนเซลล์หมูไม่สามารถยับยั้งกระบวนการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ในร่างกายคนได้⁹ จึงนำไปสู่การแก้ไขตัดต่อพันธุกรรมหมู โดยใส่ยีนที่ทำหน้าที่สร้าง complement regulatory proteins เหล่านี้¹⁰

การปฏิเสธไตแบบล่าช้า (Delayed Xenotransplant Rejection)

เกิดขึ้นหลังปลูกถ่ายไตเป็นเวลาหลักวันถึงสัปดาห์ เป็นกลุ่ม

อาการที่เกิดขึ้นจากการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่อาศัยแอนติบอดี (acute humeral xenograft rejection) และการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่อาศัยเซลล์ (acute cellular xenograft rejection)¹¹

Acute humeral xenograft rejection

หลังมีการตัดต่อพันธุกรรมหมู α -Gal Knockout pigs มีการทดลองมากมายที่นำไตหมูไปปลูกถ่ายในลิงแล้วไม่พบการปฏิเสธไตเฉียบพลันขั้นรุนแรง แต่พบการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายหลังปลูกถ่ายไตไปแล้วหลายสัปดาห์ โดยพบระดับแอนติบอดีต่อแอนติเจนของหมูปริมาณมาก แต่ไม่ใช่ anti α -Gal Ab จึงทราบว่า ยังมีแอนติเจนที่สำคัญในหมูอีก 2 ตัว คือ N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) และ Sid antigen (SD(a))¹²⁻¹³ ซึ่งถูกสร้างโดยเอนไซม์ cytidine monophosphate-N-acetylmuramic acid และ β -1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase และถูกเข้ารหัสผ่านยีนที่ชื่อว่า CMAH¹⁴⁻¹⁵ และ B4GALNT2/B4GALNT2L¹⁶⁻¹⁷ ตามลำดับ นำไปสู่การตัดต่อพันธุกรรมหมูโดยยับยั้งการแสดงออกของยีนเหล่านี้¹⁸

นอกจากนี้ บนผิวเซลล์ของหมวยังมีสิ่งที่เรียกว่า Swine leukocyte antigens class I and II (SLA-I and SLA-II) ซึ่งเปรียบเสมือน human leukocyte antigens (HLAs) ในคน SLA-II มีคุณสมบัติเป็น xenoantigen ด้วยเช่นกัน ในคนที่เคยมีประวัติได้รับเลือดตั้งครรรค์ หรือ เคยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมาก่อน (sensitized patients) จะมี anti-HLA antibodies ที่สามารถทำปฏิกิริยากับ SLA molecules บนผิวเซลล์ของหมู และกระตุ้นให้เกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่อาศัยสารน้ำได้¹⁹

Acute cellular xenograft rejection

การปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่อาศัยเซลล์ ต้องอาศัยการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวหลายชนิด ทั้ง Macrophages, NK cells, Neutrophils, Dendritic cells, T cells และ B cells ตัวที่มีบทบาทหลักเลยคือ T cells

Macrophages ทำหน้าที่หลากหลายในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คน ตั้งแต่การกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) การหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) และเป็นเซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cells) โดยต้องมีการกระตุ้น macrophage ก่อนจะทำหน้าที่เรียก T cells เข้ามาบริเวณไตปลูกถ่ายได้ โดยมีการกระตุ้น macrophage ผ่านกระบวนการต่างๆ ได้แก่ เซลล์ของไตปลูกถ่ายที่ได้รับบาดเจ็บจะหลั่งสาร monocyte chemoattractant protein-1 เรียก macrophage มาที่ไตปลูกถ่าย²⁰ เซลล์ของไตปลูกถ่ายที่ได้รับบาดเจ็บจะหลั่งโมเลกุลของเซลล์ที่ถูกทำลาย (danger-associated molecular patterns; DAMPs) ไปกระตุ้น macrophage ผ่าน

ตัวรับ Toll-like receptors (TLRs)²¹ α -Gal บนเซลล์หมู จับกับโปรตีน galectin-3 ที่อยู่บน macrophage²² สารประกอบเชิงซ้อนของภูมิร่างกาย (immune complexes) จับกับตัวรับเอฟซี (Fc receptor) บน macrophages²²

นอกจากนี้ยังมีกระบวนการยับยั้งการกระตุ้น macrophages ตามธรรมชาติด้วย ได้แก่ การส่งสัญญาณระหว่าง CD47 บนผิวเซลล์หมู กับ Signal regulatory protein α (SIRP α) บน macrophage ของหมูด้วยกัน เพื่อบ่งบอกว่าเป็นพวกเดียวกันไม่ให้ถูก macrophage เก็บกิน²³ แต่เนื่องจากเซลล์หมูไม่สามารถส่งสัญญาณยับยั้งไปยัง macrophage ของคนได้ นำไปสู่การตัดต่อยีนของคนที่ทำหน้าที่สร้าง CD47 เข้าสู่ยีนของหมู เพื่อให้ยับยั้งการเก็บกินของ macrophages ได้สำเร็จ²⁴

NK cells ทำให้เกิดการปฏิเสธไต โดยกลไกแรกคือการเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรง (direct cytotoxicity) โดยการหลั่งสาร perforins และ granzymes ทำลายเนื้อเยื่อไตปลูกถ่ายโดยตรง ซึ่งถูกควบคุมโดยตัวรับที่กระตุ้นการทำงาน (activating receptors) กับ ตัวรับที่ยับยั้งการทำงาน (inhibitory receptors) เมื่อ activating receptors เช่น NKG2D จับกับ โปรตีน pULBP-1 บนเซลล์ของหมู จะเกิดการกระตุ้น NK cells ให้ทำลายเซลล์ของหมู²⁵ เมื่อ inhibitory receptors เช่น KIR2DL4, ILT2, ILT4, CD94/NKG2A จับกับ HLA class I บนเซลล์ของคนปกติ จะไม่เกิดการทำลายเซลล์ แต่เซลล์หมูไม่มี HLA จึงไม่สามารถยับยั้ง NK cells ได้²⁶ ดังนั้น การทำให้เซลล์ของหมูสามารถแสดง HLA-Cw3 และ/หรือ HLA-G, และ/หรือ HLA-E สามารถช่วยลดการทำลายไตปลูกถ่ายจาก NK cytotoxicity ได้²⁷ อีกกลไกหนึ่งคือ การเป็นพิษต่อเซลล์โดยอาศัยแอนติบอดี (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity; ADCC) โดยอาศัยการจับกันของ immune complex บนผิวเซลล์หมู กับ CD16 บน NK cells กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง perforins และ granzymes²⁸ มีการทดลองในหลอดทดลองพบว่า การใช้ antiCD-16 Ab สามารถยับยั้งการกระตุ้น NK cells ได้²⁹

การกระตุ้น T cells (T cell activation) คล้ายกับกระบวนการที่เกิดในคน T cells จะรับรู้การมีอยู่ของแอนติเจนได้ ต้องผ่านกระบวนการนำเสนอก่อน ซึ่งมีทั้งการรับรู้ทางตรงและทางอ้อม (direct pathway and indirect pathway) เช่นเดียวกับการนำเสนอสารก่อภูมิคุ้มกัน (allorecognition) ในคน โดยต้องอาศัยมีสัญญาณเสริม (costimulatory signals) ด้วยเช่นกัน ได้แก่ การจับกันของ CD80/CD86 บน antigen presenting cells กับ CD28 บน T cells และการจับกันของ CD40 บน antigen presenting cells กับ CD40L บน T cells³⁰ นอกจากนี้ยังมีสัญญาณยับยั้งการตอบสนอง (inhibitory pathway) ด้วย ได้แก่ การจับกันของ PDL-1 บน antigen

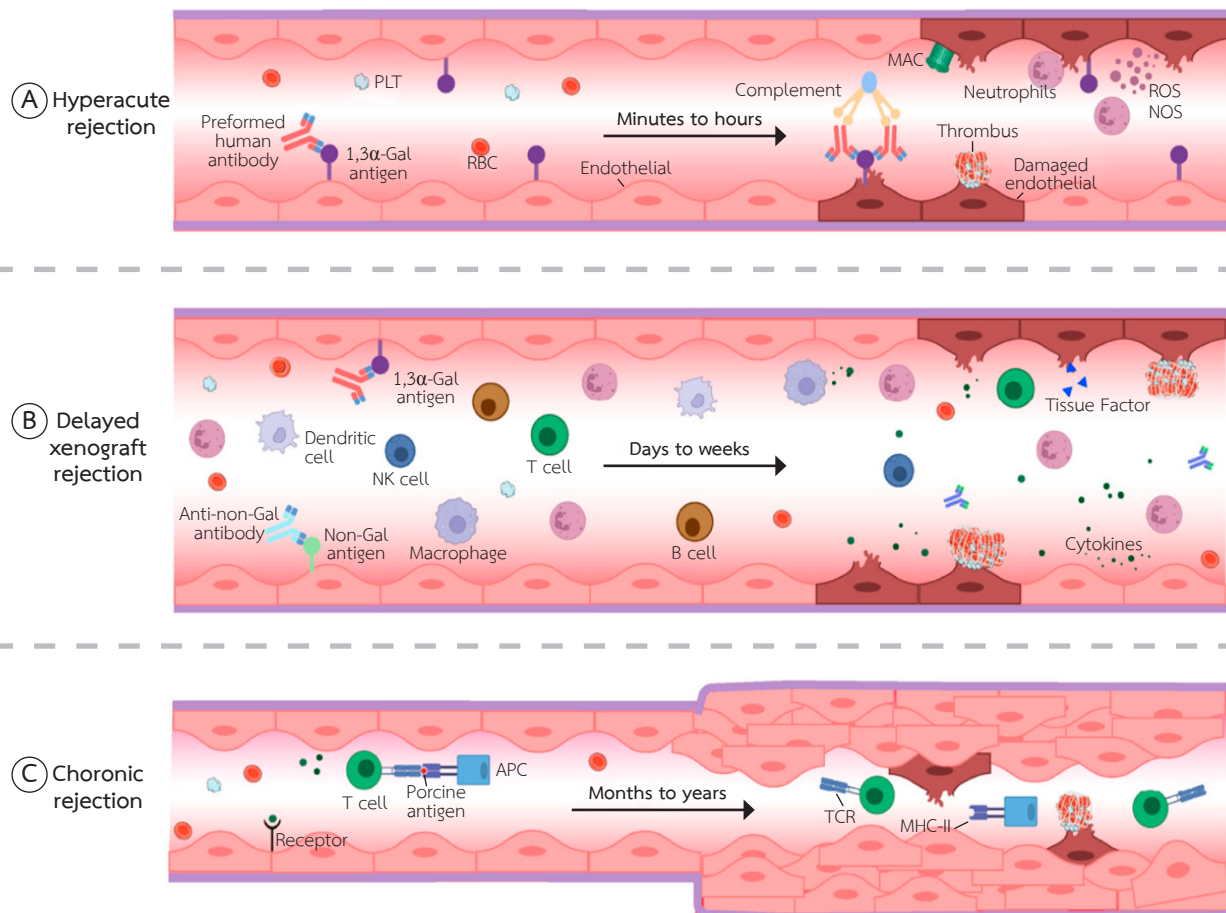
presenting cell กับ PD-1 บน T cells นำไปสู่การนำมายู่เป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการกระตุ้น T cells ผ่าน costimulatory pathways และ coinhibitory pathway เหล่านี้ ได้แก่ anti-CD40 monoclonal antibody, CTLA4Ig ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CD80/CD86³¹ นอกจากนี้การลด SLA-I, SLA-II expression ก็สามารถช่วยยับยั้งการกระตุ้นทั้ง T-cell และ NK cell ได้³²

B cells ทำหน้าที่หลักในการสร้างแอนติบอดี โดยต้องอาศัย T cells เป็นตัวกระตุ้น เพื่อให้ได้แอนติบอดีที่มีความจำเพาะสูงและมีความสามารถในการจับสูง ดังนั้น การขจัด B cell หรือการยับยั้งการทำงานของ B cell โดยใช้ anti-CD40, anti-CD20

หรือ anti-CD83 antibodies สามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายได้³³⁻³⁴

Chronic Xenotransplant Rejection

เกิดขึ้นภายหลังปลูกถ่ายไตเป็นเวลาหลายเดือนถึงปี หลักฐานทางพยาธิวิทยาที่พบคือ เซลล์เยื่อหลอดเลือดเพิ่มจำนวนหนาขึ้น หลอดเลือดตีบลง เกิดพังผืดบริเวณรอบ และพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดขนาดเล็ก³⁵ โดยยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด เชื่อว่าเป็นผลจากทั้งปัจจัยทางภูมิคุ้มกัน และไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะความผิดปกติในการควบคุมการแข็งตัวของเลือดในเซลล์หนู³⁶



รูปที่ 1 กลไกการเกิดการปฏิเสธไต (A) Hyperacute rejection (B) Delayed xenograft rejection (C) Chronic xenograft rejection
PLT, platelets; RBC, red blood cells; MAC, macrophages; ROS, reactive oxygen species; NOS, nitric oxide synthase; TCR, T cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; gal, galactose.

อ้างอิงจาก Qiao Zhou และคณะ¹¹

ความผิดปกติในการควบคุมการแข็งตัวของเลือด Coagulation Dysregulation

การปฏิเสธไตทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อหลอดเลือดเกิดการหลั่ง Tissue factor (TF) ออกมา TF ทำหน้าที่

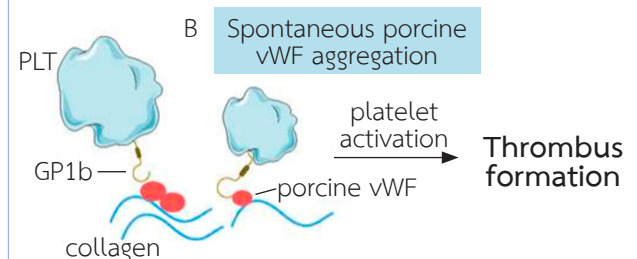
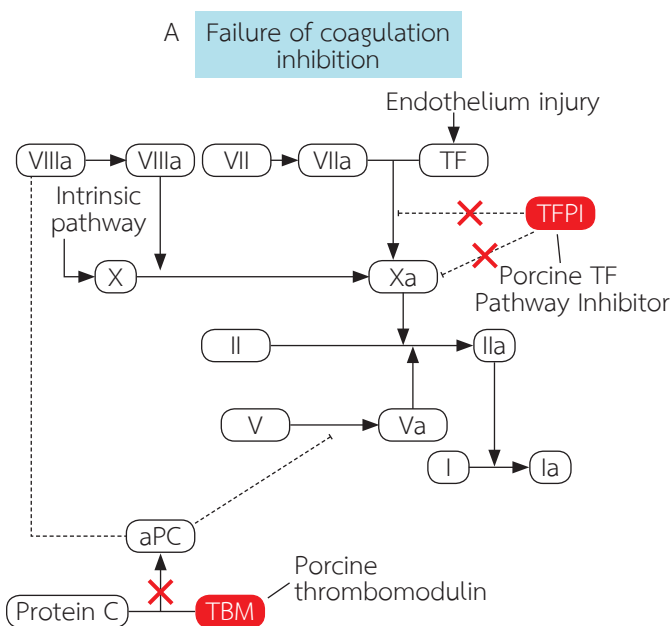
เป็นตัวประกอบร่วมของ factor VII โดยจับกันเป็นสารเชิงซ้อน TF-Factor VII complex ทำการกระตุ้นการสร้าง thrombin ต่อไป ซึ่ง thrombin จะทำหน้าที่ในการเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin นอกจากนี้ thrombin และ fibrinogen ยังมีผลต่อ

การกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์จากเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด และ เซลล์เยื่อหลอดเลือดเอง โดย thrombin จับกับตัวรับบนผิวเซลล์ (protease activated receptor-1; PAR1) และ fibrinogen จับกับโปรตีน glycoprotein IIb/IIIa บนเกล็ดเลือด แล้วไปกระตุ้น การแสดงออกของ CD40 บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือด ซึ่งจะ ไปจับกับ CD40L บนเกล็ดเลือด กระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ ตามมา ในขณะเดียวกัน เมื่อเกิดการอักเสบเซลล์เยื่อหลอดเลือด จะหลั่ง von Willebrand Factor (vWF) ออกมามากขึ้น และ คอลลาเจน (collagen) ที่อยู่ใต้เซลล์เยื่อหลอดเลือดที่ได้ รับบาดเจ็บจะกระตุ้นให้เกิดการรวมกันของเกล็ดเลือด เกิดเป็น ลิ่มเลือดในที่สุด³⁷ (รูปที่ 2)

ในภาวะปกติที่เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด จะเกิด กระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือดควบคู่ไปด้วย โดยมีโปรตีน Thrombomodulin ที่อยู่บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือด ทำงาน ร่วมกับ thrombin ในการกระตุ้น protein C ผ่านตัวรับบนผิวเซลล์ เยื่อหลอดเลือด (Endothelial protein C receptors; EPCR) เพื่อเปลี่ยน protein C เป็น activated protein C แล้วออกฤทธิ์ ร่วมกับ protein S ในการยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด นอกจากนี้

ยังมี Tissue factor pathway inhibitors (TFPI) มาจับกับ TF-Factor VII complex ยับยั้งการสร้าง thrombin

ในการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คน กระบวนการแข็งตัวของเลือดนี้ จะเกิดมากขึ้น และกระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือดจะลดลง เนื่องจากความไม่เข้ากันของหมูกับคน โดย TFPI ของหมู ไม่สามารถยับยั้งกระบวนการสร้าง thrombin ของคนได้³⁸ และ เซลล์เยื่อหลอดเลือดของหมูมีความไวในการหลั่ง vWF ออกมา มากเกินไปโดยไม่ต้องอาศัยการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อหลอดเลือด มากกระตุ้น³⁹ รวมถึง thrombomodulin ของหมู ไม่สามารถกระตุ้น protein C ได้ดีนัก⁴⁰ นอกจากนี้การปฏิเสธไตยังทำให้เกิดการอักเสบ ที่เพิ่มมากขึ้น โดยรวมแล้วการแข็งตัวของเลือดจึงมากผิดปกติ เกิดเป็นลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดขนาดเล็ก (Thrombotic microangiopathy; TMA) นำไปสู่การตัดต่อพันธุกรรมหมู ให้มียีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีนต่างๆที่ช่วยควบคุมกระบวนการ แข็งตัวของเลือดในคน (coagulation-related proteins)⁴¹ หรือตัดต่อยีนที่สร้าง vWF ของคนเข้าไปในหมู⁴² พบว่าสามารถ เพิ่มอัตราการอยู่รอดของไตที่ปลูกถ่ายได้



รูปที่ 2 การควบคุมการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติระหว่างเซลล์หมูกับคน (A) กระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ (B) vWF ของหมูที่หลั่งมากผิดปกติ

TF: Tissue Factor; TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor; aPC, Activated Protein C; TBM, Thrombomodulin; vWF, von Willebrand Factor; PLT, Platelets; GP1b, glycoprotein Ib.

อ้างอิงจาก Qiao Zhou และคณะ¹¹

ไวรัสจากหมู

อีกหนึ่งอุปสรรคต่อการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนคือ ความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสในหมูสู่คน เชื้อที่มีการศึกษาและรายงานมากที่สุดคือ Porcine endogenous retroviruses (PERV) และ Porcine cytomegalovirus (PCMV)

Porcine endogenous retroviruses (PERV)

PERV อยู่ในกลุ่ม retrovirus ที่แทรกรหัสพันธุกรรมของ PERV รวมอยู่ในยีนของหมู และถูกถ่ายทอดจากแม่หมูสู่ลูกหมู PERV แบ่งประเภทเป็น PERV-A, PERV-B, PERV-C โดย PERV-A, PERV-B พบได้ในหมูทุกตัว และสามารถติดต่อไปที่เซลล์ของคนได้จากหลักฐานในหลอดทดลอง ส่วน PERV-C พบในหมูบางตัวเท่านั้น และไม่ติดต่อสู่คน⁴³ นำไปสู่แนวทางการแก้ปัญหาเพื่อลดความเสี่ยงในการติดเชื้อ PERV จากหมูสู่คน หลังปลูกถ่ายไต ได้แก่ ตัดต่อพันธุกรรมโดยลบรหัสพันธุกรรมของ PERV ในยีนของหมูออก แล้วนำมาเลี้ยงเพาะพันธุ์ในพื้นที่ปิด เพื่อไม่ให้ได้รับเชื้อ PERV เข้ามาใหม่⁴⁴ นอกจากนี้การทดลองในหลอดทดลองยังพบว่า ยา antiretroviral ที่ใช้ในการรักษา HIV ได้แก่ กลุ่ม reverse transcriptase inhibitors เช่น zidovudine, tenofovir และยาในกลุ่ม integrase inhibitors เช่น dolutegravir สามารถลดระดับไวรัส PERV ได้

Porcine cytomegalovirus (PCMV)

PCMV อยู่ในกลุ่ม herpes virus ที่มักมีการติดเชื้อแอบแฝงอยู่ในหมู (latent infection) มีการศึกษาในขั้นก่อนการศึกษาทางคลินิก (Preclinical trial) ปลูกถ่ายหัวใจจากหมูสู่ลิง⁴⁵ พบการถ่ายทอดเชื้อ PCMV จากหมูสู่ลิง แต่ไม่พบ PERV ซึ่งเป็นการ

ติดเชื้อ PCMV เฉพาะในอวัยวะที่ปลูกถ่าย ยังไม่พบหลักฐานการติดเชื้อในกระแสเลือดหรืออวัยวะอื่นในตัวผู้รับอวัยวะ ซึ่งการใช้ไตจากหมูที่ติด PCMV มีอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายน้อยกว่าเมื่อเทียบกับไตจากหมูที่ไม่ติด PCMV จึงมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาที่ใช้ในการรักษา CMV ในคน ได้แก่ ganciclovir, foscarnet และ zidovudine สามารถลดระดับเชื้อ PCMV ได้⁴³

จากการศึกษาที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีวิธีที่สามารถช่วยรักษาโรคติดเชื้อไวรัสจากหมูได้ ฉะนั้น หลักการที่สำคัญที่สุดคือ ต้องหลีกเลี่ยงการรับอวัยวะจากหมูที่ติดเชื้อไวรัสเหล่านี้มาปลูกถ่ายสู่คน วิธีการที่มีความไวในการตรวจมากที่สุดคือการตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อนั้นๆโดยตรง โดยวัดในเชิงปริมาณ (Quantitative Nucleic Acid Testing; QNAT) เพื่อที่จะได้มั่นใจในการคัดเลือกอวัยวะจากหมูตัวนั้นๆมาใช้ในการปลูกถ่ายต่อไป

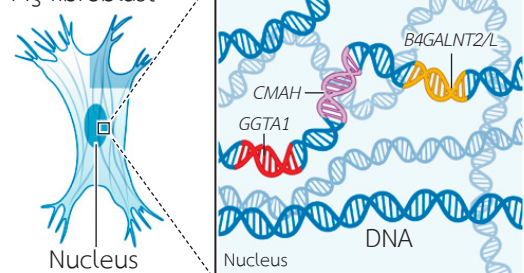
แนวทางการป้องกันการปฏิเสธไตจากหมูสู่คน

การตัดต่อพันธุกรรมหมู

เพื่อให้มีความเข้ากันได้ระหว่างเซลล์หมูกับระบบภูมิคุ้มกันของคนมากขึ้น เพื่อลดอัตราการเกิดการปฏิเสธไตจากการปลูกถ่าย ปัจจุบันใช้เทคนิคพันธุกรรมที่เรียกว่า Clusters regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-associated protein (Cas9) หรือ CRISPR/Cas9⁴⁶ ซึ่ง CRISPR คือการถอดรหัสพันธุกรรม เพื่อหาส่วนที่เราต้องการตัด Cas9 เป็นเอนไซม์ที่มาดัดรหัสพันธุกรรมในส่วนนั้น (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 3)

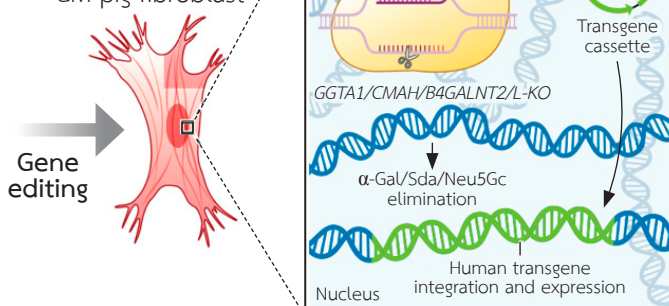
In vitro

Pig fibroblast



Gene editing

GM pig fibroblast



รูปที่ 3 กระบวนการตัดต่อพันธุกรรมในเซลล์หมูโดยใช้ CRISPR/Cas9

Cas9, CRISPR-associated protein 9 (the “scissors” enzyme that cuts DNA); sgRNA, single guide RNA (the molecule that directs Cas9 to the specific DNA sequence); GM, genetically modified; KO, knockout; GGTA1, Glycoprotein alpha-galactosyltransferase 1; CMAH, cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase; B4GALNT2, beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyltransferase 2; Gal, galactose; Sda, Sd(a) antigen (produced by the B4GALNT2 gene); Neu5Gc, N-glycolylneuraminic acid.

อ้างอิงจาก Ali A. และคณะ¹⁰

ตารางที่ 2 ยีนต่างๆ ที่เป็นเป้าหมายในการดัดต่อพันธุกรรมในหนู แบ่งตามกลไกการเกิดการปฏิเสธไต

	ยีนที่ดัดต่อ (Genetic modification)
Hyperacute rejection	
α -Gal Ag	GGTA1-KO
Complement regulatory proteins	hCD46-tg, hCD55-tg, hCD59-tg
Delayed xenograft rejection	
Non α -Gal Ag : Neu5Gc, Sda	CMAH-KO, B4GALNT2/L-KO
Macrophage activation	hCD47-tg
NK cytotoxicity	hHLA-E-tg, hHLA-G1-tg
T cell activation	hPD-L1-tg hCIITA-DN (reduces SLA-II expression) ¹⁰
Coagulation dysregulation	
Coagulation-related proteins	hTBM-tg, hTFPI-tg, hEPCR-tg
Systemic inflammation	
	hHO-1-tg ¹⁰ (anti-inflammatory proteins)

KO, knockout; h, human; tg, transgenic; CIITA-DN, dominant-negative class II transactivator; Gal, galactose; Ag, antigen; Neu5Gc, N-glycolylneuraminic acid; Sda, Sd(a) antigen; NK, natural killer; GGTA1, Glycoprotein alpha-galactosyltransferase 1; hCD, Human Cluster of Differentiation; CMAH, cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase; B4GALNT2/L, beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyltransferase 2; HLA; human leukocyte antigen; hPD-L1, Human Programmed Death-Ligand 1; hCIITA-DN, Human Class II Transactivator - Dominant Negative; SLA-II, Swine Leukocyte Antigen Class II; hTBM, Human Thrombomodulin; hTFPI, Human Tissue Factor Pathway Inhibitor; hEPCR, Human Endothelial Protein C Receptor; hHO-1, Human Heme Oxygenase-1

ยากดภูมิ¹¹

Glucocorticoids

ในการปลูกถ่ายไตจากหนูสู่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ไม่ใช่คน (non-human primates) glucocorticoids เป็นยาที่นิยมใช้ในหลายการทดลอง ทั้งในช่วง Induction และ maintenance phase เนื่องจาก glucocorticoid สามารถยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันได้หลายวิธี ได้แก่ ลดจำนวน T cells (T cell depletion) ผ่านการยับยั้ง IL-2, ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ B cell, เหนี่ยวนาให้ Eosinophil ตาย (apoptosis), ลดการแสดงออกของ MHC class II และ Fc receptors บนเซลล์ macrophages ผ่านการยับยั้ง cytokines ต่างๆ เช่น IL-1, TNF- α และ prostaglandins

Calcineurin inhibitors

ในการทดลองปลูกไตจากสัตว์สู่ non-human primates มีการศึกษาที่ใช้ทั้ง Cyclosporin และ Tacrolimus แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าเป็นยาที่ใช้ได้ดีเป็นหลักในการปลูกไตจากหนูสู่คนหรือไม่

Antiproliferative agents

มีการศึกษาที่ใช้ยากดภูมิ antiproliferative agents ที่หลากหลาย ทั้ง cyclophosphamide, mTOR inhibitors, mycophenolate mofetil และ leflunomide ซึ่งข้อมูลยังมีจำกัด ส่วนใหญ่เป็นการทดลองปลูกไตจากสัตว์สู่ non-human primates ยังไม่สามารถระบุได้ว่ายาตัวไหนที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นหลัก

Monoclonal antibodies (mAb)

Tocilizumab เป็น anti-IL6 mAb ที่มาแย่งจับบริเวณตัวรับของ IL-6 (IL-6 receptors) มีการศึกษาว่าช่วยลดภาวะอักเสบหลังการปลูกถ่ายไตจากสัตว์สู่ non-human primates และช่วยป้องกันการเกิดการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ⁴⁷ Rituximab เป็น anti-CD20 mAb ที่ใช้ลดจำนวน B cell (B cell depletion) ส่วน Polyclonal anti-thymocyte globulins (ATGs) เป็น immunoglobulins ที่สกัดมาจากกระต่าย ทำหน้าที่ยับยั้ง T cells เป็นหลักผ่านกระบวนการ T cell activation-induced apoptosis และ complement-dependent lysis ในการศึกษาการปลูกถ่ายไต

จากสัตว์สู่ non-human primates พบว่าการใช้ ATG ร่วมกับยากดภูมิอื่นๆ สามารถเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายได้⁴⁸

Blockade of costimulatory signals

Belatacept หรือ CTLA4Ig (Cytotoxic T lymphocyte-associated protein) เป็น immunoglobulin ที่มาแย่งจับกับ CD80/CD86 ไม่ให้จับกับ CD28 บน T cells ได้ เป็นการยับยั้งการกระตุ้น T cells³¹ มีหลายการศึกษาที่ใช้ CTLA4Ig ในการปลูกถ่ายไตจากสัตว์สู่ non-human primates บางการศึกษาพบว่าไม่พบการปฏิเสธไตใน 30 วันแรก บางการศึกษาพบว่าช่วยเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายได้ แต่บางการศึกษาพบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิดปฏิเสธไตได้ ดังนั้น CTLA4Ig ยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดว่ามีประโยชน์หรือไม่ มีการศึกษาพบว่าการใช้ antiCD40 mAb มาแย่งจับ costimulatory signals ระหว่าง CD40 กับ CD40L เพื่อยับยั้งกระบวนการกระตุ้น T cells สามารถเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่าย และป้องกันการเกิดปฏิเสธไตได้³³

มีรายงานเคสจากการศึกษาปลูกถ่ายไตจากหมูสู่ลิง โดยใช้ยากดภูมิ induction therapy ด้วย ATG ร่วมกับ anti-CD20 mAb และ maintenance therapy ต่อด้วย antiCD-40 mAb ร่วมกับ Rapamycin ที่เป็น mTOR inhibitors และ methylprednisolone เสริมด้วย Tocilizumab และ Etanercept (TNF- α antagonist) พบว่า ไตที่ปลูกถ่ายมีอายุได้นานถึง 136 วัน โดยที่วันที่ 108 หลังปลูกถ่ายไต ทำการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจไม่พบหลักฐานของการปฏิเสธไตหรือลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็กเลย หลังจากนั้นลิงที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเสียชีวิตจากติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด⁴⁸

Complement inhibition

Tesidolumab เป็น anti-C5 antibody ที่มีการศึกษาการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่ลิง พบว่าการทำ triple knockout xenoantigen pigs ร่วมกับ ใช้ tesidolumab, steroid, mycophenolic acid สามารถช่วยลดการเกิดปฏิเสธไต และเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายได้⁴⁹

จากข้อมูลที่ยกกล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ามีการศึกษาทดลองปลูกถ่ายไตจากหมูสู่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดต่างๆ ในขณะที่ข้อมูลการศึกษาการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนยังมีไม่มาก และการศึกษาที่มีจะเป็นการปลูกถ่ายในผู้ป่วยสมองตายเป็นส่วนใหญ่ ล่าสุดมีการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนเป็นครั้งแรก เมื่อวันที่ 16 มีนาคม พ.ศ. 2567 ณ โรงพยาบาลแมสซาชูเซตส์เจเนอรัล สหรัฐอเมริกา โดยอาสาสมัครเป็นผู้ป่วยชายอายุ 62 ปี เป็นไตวายเรื้อรังจากเบาหวาน และความดันโลหิตสูง เคยได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมาก่อน แต่หลังผ่าตัดได้ 5 ปี พบว่าไตที่ปลูกถ่ายทำงานล้มเหลว จึงต้องกลับมาฟอกเลือดใหม่ และได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นครั้งที่ 2 โดยใช้ไตจากหมูที่มีการตัดต่อพันธุกรรมทั้งหมด 69 ตำแหน่ง

หลังปลูกถ่ายไตจากหมูสำเร็จ ไตทำงานได้ดี และได้ออกจากโรงพยาบาลในวันที่ 3 เมษายน พ.ศ. 2567 แต่ทางทีมแพทย์กลับได้รับข่าวร้ายว่าอาสาสมัครท่านนั้นได้เสียชีวิตลงเมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 โดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน

ประเด็นทางจริยธรรม

ประเด็นทางจริยธรรมเหล่านี้ทำให้การศึกษาปลูกถ่ายไตจากสัตว์สู่คนดำเนินไปได้ลำบาก เช่น ความเป็นส่วนตัวของอาสาสมัครหากเข้าร่วมวิจัย เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลถึงผลข้างเคียงในระยะยาว จึงจำเป็นต้องมีการติดตามต่อหลังปลูกถ่ายไตเป็นเวลานานหลายปีหรืออาจจะตลอดชีวิต ปัญหาทางด้านจิตวิทยาคนในสังคมอาจมีค่านิยมที่ไม่ยอมรับในการตัดสินใจเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา อาจมีการล้อเลียน หรือแสดงความรังเกียจเกิดขึ้น หรือบางกลุ่มศาสนาอาจไม่ยอมรับ ปัญหาการจัดสรรอวัยวะ หากในอนาคตการปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คนสามารถทำได้จริง การจะตัดสินใจว่าผู้ป่วยคนใดควรจะได้รับไตจากคน หรือไตจากหมู ยังไม่อาจทำได้ และสุดท้ายสวัสดิภาพของสัตว์ หมูที่ถูกเลี้ยงมาในห้องทดลองซึ่งอาจไม่ได้เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของหมู รวมถึงการค้าขายผิดกฎหมายที่อาจจะเกิดขึ้นตามมาได้

บทสรุป

การปลูกถ่ายไตจากหมูสู่คน อาจเป็นทางออกในการแก้ปัญหาอวัยวะบริจาคที่ไม่เพียงพอได้ ปัจจุบันมีการพัฒนาทางพันธุวิศวกรรม เพื่อแก้ปัญหาความไม่เข้ากันทางระบบภูมิคุ้มกันระหว่างหมูกับคนได้แล้ว ขั้นตอนต่อไปในอนาคตคือ การทำการทดลองทางคลินิกกับคน ซึ่งอาจจะยังมีอุปสรรคอยู่ ได้แก่ ภาวะสลดไต ความปลอดภัยในแง่ติดเชื้อจากสัตว์สู่คน กระบวนการคัดกรองที่มีความไวสูงสุด เพื่อให้เลือกหมูที่จะนำมาศึกษานั้นสะอาดปราศจากเชื้อมากที่สุด รวมถึงประเด็นทางจริยธรรมที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Bezinover D, Saner F. Organ transplantation in the modern era. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):32. doi: 10.1186/s12871-019-0704-z
2. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2566 [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 16]. Available from: <https://www.transplantthai.org/?page=annual-report>.
3. Cooper DK, Gaston R, Eckhoff D, Ladowski J, Yamamoto T, Wang L, et al. Xenotransplantation-the current status and prospects. Br Med Bull. 2018;125(1):5-14. doi: 10.1093/bmb/ldx043.

4. Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(12):745-761. doi: 10.1038/s41581-022-00624-6.
5. Rodger D, Hurst DJ. Mathieu Jaboulay's (1860-1913) contribution to xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2022;29(5):e12765. doi: 10.1111/xen.12765.
6. Good AH, Cooper DK, Malcolm AJ, Ippolito RM, Koren E, Neethling FA, et al. Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in humans. *Transplant Proc.* 1992;24:559-62.
7. Galili U. Evolution and pathophysiology of the human natural anti- α -galactosyl IgG (anti-gal) antibody. *Springer Semin Immunopathol.* 1993;15(2-3):155-71. doi: 10.1007/BF00201098.
8. Cooper DK, Good AH, Koren E, Oriol R, Malcolm AJ, Ippolito RM, et al. Identification of alpha-galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol.* 1993;1(3):198-205. doi: 10.1016/0966-3274(93)90047-c.
9. Lu T-Y, Xu X-L, Du X-G, Wei J-H, Yu J-N, Deng S-L, et al. Advances in innate immunity to overcome immune rejection during xenotransplantation. *Cells.* 2022;11(23):3865. doi: 10.3390/cells11233865.
10. Ali A, Kemter E, Wolf E. Advances in organ and tissue xenotransplantation. *Annu Rev Anim Biosci.* 2024;12:369-90. doi: 10.1146/annurev-animal-021122-102606.
11. Zhou Q, Li T, Wang K, Zhang Q, Geng Z, Deng S, et al. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. *Front Immunol.* 2022;13:928173. doi: 10.3389/fimmu.2022.928173.
12. Lai L, Kolber-Simonds D, Park KW, Cheong HT, Greenstein JL, Im GS, et al. Production of alpha-1, 3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science.* 2002;295(5557):1089-92. doi: 10.1126/science.1068228.
13. Chen G, Qian H, Starzl T, Sun H, Garcia B, Wang X, et al. Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in a baboon using Gal-knockout pig kidneys. *Nat Med.* 2005;11(12):1295-8. doi: 10.1038/nm1330.
14. Miwa Y, Kobayashi T, Nagasaka T, Liu D, Yu M, Yokoyama I, et al. Are N-glycolylneuraminic acid (Hanganutziu-Deicher) antigens important in pig-to-human xenotransplantation? *Xenotransplantation.* 2004;11(3):247-53. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00126.x.
15. Martin MJ, Rayner JC, Gagneux P, Barnwell JB, Varki A. Evolution of human-chimpanzee differences in malaria susceptibility: relationship to human genetic loss of N-glycolylneuraminic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(36):12819-24. doi: 10.1073/pnas.0503819102.
16. Byrne GW, Du Z, Stalboerger P, Kogelberg H, McGregor CGA. Cloning and expression of porcine β 1,4 N-acetylgalactosaminyl transferase encoding a new xenoreaction antigen. *Xenotransplantation.* 2014;21(6):543-54. doi: 10.1111/xen.12124.
17. Byrne G, Ahmad-Villiers S, Du Z, McGregor C. B4GALNT2 and xenotransplantation: a newly appreciated xenogeneic antigen. *Xenotransplantation.* 2018;25(5):e12394. doi: 10.1111/xen.12394.
18. Martens GR, Reyes LM, Li P, Butler JR, Ladowski JM, Estrada JL, et al. Humoral reactivity of renal transplant-waitlisted patients to cells from GGTA1/CMAH/B4GalNT2, and SLA class I knockout pigs. *Transplantation.* 2017;101(4):e86-e92. doi: 10.1097/TP.0000000000001646.
19. Ladowski JM, Hara H, Cooper DK. The role of SLAs in xenotransplantation. *Transplantation.* 2021 Feb;105(2):300-7. doi: 10.1097/TP.0000000000003303.
20. Mok D, Black M, Gupta N, Arefanian H, Tredget E, Rayat GR. Early immune mechanisms of neonatal porcine islet xenograft rejection. *Xenotransplantation.* 2019;26(6):e12546. doi: 10.1111/xen.12546.
21. Xu XC, Goodman J, Sasaki H, Lowell J, Mohanakumar T. Activation of natural killer cells and macrophages by porcine endothelial cells augments specific T-cell xenoresponse. *Am J Transplant.* 2002;2(4):314-22. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20405.x.
22. Fox A, Mountford J, Braakhuis A, Harrison LC. Innate and adaptive immune responses to nonvascular xenografts: evidence that macrophages are direct effectors of xenograft rejection. *J Immunol.* 2001;166(3):2133-40. doi: 10.4049/jimmunol.166.3.2133.
23. Cadili A, Kneteman N. The role of macrophages in xenograft rejection. *Transplant Proc.* 2008;40(10):3289-93. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.08.125.
24. Cooper DK, Ezzelarab MB, Hara H, Iwase H, Lee W, Wijkstrom M,

- et al. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: a historical review. *Xenotransplantation*. 2016;23:83-105. doi: 10.1111/xen.12219.
25. Lilienfeld BG, Garcia-Borges C, Crew MD, Seebach JD. Porcine UL16-binding protein 1 expressed on the surface of endothelial cells triggers human NK cytotoxicity through NKG2D. *J Immunol*. 2006;177(4):2146-52. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2146.
26. Long EO, Kim HS, Liu D, Peterson ME, Rajagopalan S. Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. *Annu Rev Immunol*. 2013;31: 227-58. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075005.
27. Forte P, Baumann BC, Weiss EH, Seebach JD. HLA-e expression on porcine cells: protection from human NK cytotoxicity depends on peptide loading. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2085-93. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00987.x.
28. Ochoa MC, Minute L, Rodriguez I, Garasa S, Perez-Ruiz E, Inoges S, et al. Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. *Immunol Cell Biol*. 2017;95(4):347-55. doi: 10.1038/icb.2017.6.
29. Lei T, Chen L, Wang K, Du S, Gonelle-Gispert C, Wang Y, et al. Genetic engineering of pigs for xenotransplantation to overcome immune rejection and physiological incompatibilities: The first clinical steps. *Front Immunol*. 2022;13:1031185. doi: 10.3389/fimmu.2022.1031185.
30. Samy KP, Butler JR, Ping L, Cooper D, Burcin E. The role of costimulation blockade in solid organ and islet xenotransplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:8415205. doi: 10.1155/2017/8415205.
31. Vabres B, Le Bas-Bernardet S, Riochet D, Cherel Y, Minault D, Hervouet J, et al. hCTLA 4-Ig transgene expression in keratocytes modulates rejection of corneal xenografts in a pig to non-human primate anterior lamellar keratoplasty model. *Xenotransplantation*. 2014;21(5):431-43. doi: 10.1111/xen.12107.
32. Hein R, Sake HJ, Pokoyski C, Hundrieser J, Brinkmann A, Baars W, et al. Triple (GGTA1, CMAH, B2M) modified pigs expressing an SLA class I(low) phenotype: effects on immune status and susceptibility to human immune responses. *Am J Transplant*. 2020;20(4):988-98. doi: 10.1111/ajt.15710.
33. Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, Hoyt RF, Thomas ML III, Lewis BGT, et al. Role of anti-CD40 antibody-mediated costimulation blockade on non-Gal antibody production and heterotopic cardiac xenograft survival in a GTKO. hCD46Tg pig-to-baboon model. *Xenotransplantation*. 2014;21(1):35-45. doi: 10.1111/xen.12066.
34. Gonzalez-Stawinski GV, Davis RD Jr. Rituximab as monotherapy for elicited xenoreactive antibody responses. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(12):1462-6. doi: 10.1016/j.healun.2006.09.008.
35. Lin CC, Ezzelarab M, Shapiro R, Ekser B, Long C, Hara H, et al. Recipient tissue factor expression is associated with consumptive coagulopathy in pig-to-primate kidney xenotransplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(7):1556-68. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03147.x.
36. Cowan PJ. Coagulation and the xenograft endothelium. *Xenotransplantation*. 2007;14(1):7-12. doi: 10.1111/j.1399-3089.2006.00368.x.
37. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-49. doi: 10.1056/NEJMr0801082.
38. Cowan PJ, d'Apice AJ. Complement activation and coagulation in xenotransplantation. *Immunol Cell Biol*. 2009;87(3):203-8. doi: 10.1038/icb.2008.107.
39. Cross-Najafi AA, Lopez K, Isidan A, Park Y, Zhang W, Li P, et al. Current barriers to clinical liver xenotransplantation. *Front Immunol*. 2022;13:827535. doi: 10.3389/fimmu.2022.827535.
40. Roussel JC, Moran CJ, Salvaris EJ, Nandurkar HH, D'Apice AJF, Cowan PJ. Pig thrombomodulin binds human thrombin but is a poor cofactor for activation of human protein c and TAFI. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1101-10. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02210.x.
41. Rosales IA, Colvin RB. The pathology of solid organ xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019; 24(5):535-42. doi: 10.1097/MOT.0000000000000681.
42. Connolly MR, Kuravi K, Burdorf L, Sorrells L, Morrill B, Cimen A, et al. Humanized von Willebrand factor reduces platelet sequestration in ex vivo and in vivo xenotransplant models. *Xenotransplantation*. 2021;28(6): e12712. doi: 10.1111/xen.12712.
43. Mehta SA, Saharia KK, Nellore A, Blumberg EA, Fishman JA. Infection and clinical xenotransplantation: Guidance from the Infectious Disease Community of Practice of the American

- Society of Transplantation. *Am J Transplant*. 2023;23(3): 309-15. doi: 10.1016/j.ajt.2022.12.013.
44. Niu D, Wei HJ, Lin L, George H, Wang T, Lee IH, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*. 2017;357(6357):1303-7. doi: 10.1126/science.aan4187.
45. Yamada K, Tasaki M, Sekijima M, Wilkinson RA, Villani V, Moran SG, et al. Porcine cytomegalovirus infection is associated with early rejection of kidney grafts in a pig to baboon xenotransplantation model. *Transplantation*. 2014;98(4):411-8. doi: 10.1097/TP.0000000000000232.
46. Naeimi Kararoudi M, Hejazi SS, Elmas E, Hellström M, Naeimi Kararoudi M, Padma AM, et al. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9 gene editing technique in xenotransplantation. *Front Immunol*. 2018; 9:1711. doi: 10.3389/fimmu.2018.01711.
47. Iwase H, Hara H, Ezzelarab M, Li T, Zhang Z, Gao B, et al. Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts. *Xenotransplantation*. 2017;24(2):10.1111/xen.12293. doi: 10.1111/xen.12293.
48. Iwase H, Liu H, Wijkstrom M, Zhou H, Singh J, Hara H, et al. Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date. *Xenotransplantation*. 2015;22(4):302-9. doi: 10.1111/xen.12174.
49. Adams AB, Lovasik BP, Faber DA, Burlak C, Breedon C, Estrada JL, et al. Anti-C5 antibody tesidolumab reduces early antibody-mediated rejection and prolongs survival in renal xenotransplantation. *Ann Surg*. 2021;274(3):473-80. doi: 10.1097/SLA.0000000000004996.
50. Harvard Medical School. First genetically edited pig kidney transplanted into human [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 20]. Available from: <https://hms.harvard.edu/news/first-genetically-edited-pig-kidney-transplanted-human>