

Nowoczesne techniki transplantacji narządów

Maria Golebiowska¹, Beata Golebiowska², Maria Klatka³

¹ Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Klinika Neurologii Dziecięcej III Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej III Katedra Pediatrii Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Golebiowska M Golebiowska B, Klatka M. Nowoczesne techniki transplantacji narządów. Med Og Nauk Zdr. 2017; 23(4): 230–234. doi: 10.26444/monz/79807

Streszczenie

Transplantologia to jedna z najbardziej intensywnie rozwijających się dziedzin medycyny, której pełny rozkwit rozpoczął się na przełomie XIX i XX wieku wraz z pierwszymi przeszczepami organów zakończonymi sukcesem, dającymi pacjentom nadzieję na „drugie życie” i zdrowie. Obecnie, po odkryciu chirurgicznych i immunologicznych aspektów transplantacji, najbardziej dotkliwym problemem jest brak organów. Naukowcy stawiają przed medycyną również coraz to nowe wyzwania wraz z wprowadzeniem procedury przeszczepu twarzy, przeszczepu u noworodka oraz planowanej procedury przeszczepu głowy.

Celem poniższej pracy jest przedstawienie najnowszych wyzwań technicznych związanych z transplantacją: hodowli organów oraz 3D bioprintingu, przeszczepu głowy, ksenotransplantacji.

Liczne badania stwierdzają niezwykle postępy w pracach nad syntetyzowaniem organów z iPSC – pierwsze próby regeneracji serca, wątroby, kości i rogówki zwiastują początek medycyny regeneracyjnej i nowej ery w transplantologii, w której możliwość użycia syntetycznych organów wyeliminuje potrzebę ludzkich dawców. Niezbędna wydaje się w planowaniu powyższych osiągnięć technika 3D bioprintingu, dzięki której będzie możliwe harmonijne odtworzenie anatomicznych i histologicznych struktur i zależności. Intensywne badania prowadzone są również w aspekcie przeszczepu głowy, w którym najważniejszymi dylematami operatywy są m.in. głęboka hipotermia, anastomoza rdzenia kręgowego oraz następcze uszkodzenie drogi rdzeniowo-wzgórzowej, niepokoją również liczne argumenty natury etycznej i moralnej, związane z przeprowadzeniem zabiegu.

Mimo iż w transplantologii obserwuje się ogromny postęp techniczny w ostatnim dwudziestoleciu, to powyższe procedury czeka jeszcze wiele wyzwań natury technicznej oraz etycznej.

Słowa kluczowe

MeSH: Transplantation, Organ Donation, Xenotransplantation, Pluripotent Stem Cells

WPROWADZENIE

Transplantologia to jedna z najbardziej intensywnie rozwijających się dziedzin medycyny na przestrzeni ostatniego dwudziestolecia. Możliwość zastąpienia chorych narządów zdrowymi organami z użyciem technik chirurgicznych nurtuje lekarzy już od 200 roku p.n.e., zaś jeszcze wcześniej – w VI wieku p.n.e. – indyjski chirurg Sushruta podejmował pierwsze próby przeszczepu skóry. Swoją pierwszą renesans transplantologia przeżyła w wieku XVI wraz z pierwszym przeszczepem autogenicznym skóry podczas operacji rhi-noplastyki, przeprowadzonej przez Gaspara Tagliacoziego. Na prawdziwy jej rozkwit chirurgzy musieli poczekać do przełomu XIX i XX wieku, kiedy to pierwsze przeszczepy zakończone sukcesem – w 1837 roku przeszczepienie rogówki przez Edwarda Zima, zaś w 1883 roku – przeszczepienie tarczycy przez Theodora Kochera – zwiastowały nadejście nowej ery pomocy pacjentom w ostatnich stadiach niewydolności narządowej [1]. W rezultacie w XXI wieku medycyna może poszczycić się znacznymi osiągnięciami w dziedzinie transplantologii – w roku 2005 po raz pierwszy dokonano częściowego (a w 2010 – całkowitego) przeszczepu twarzy, w 2011 roku – przeszczepu obydwu kończyn dolnych, a w 2014 roku – pierwszego przeszczepu u noworodka [2].

CEL PRACY

Celem artykułu jest przedstawienie najnowszych wyzwań technicznych związanych z transplantacją: head transplant, hodowli organów oraz 3D bioprintingu oraz ich multidyscyplinarne implikacje.

METODY

Przeanalizowano znaczące artykuły dotyczące nowoczesnych technik w transplantacji narządów opublikowane na przestrzeni lat 2000–2017.

Wśród 107 tekstów dotyczących head transplant, hodowli organów oraz 3D bioprintingu do analizy wybrano 26 artykułów poświęconych najnowszym technicznym dylematom związanym z transplantacją.

PRZESZCZEP GŁOWY – PROJEKT HEAVEN

Świat transplantacji od 2013 roku z ciekawością oraz przeżeniem obserwuje coraz to nowsze doniesienia dotyczące projektu HEAVEN, rozpoczętego przez włoskiego neurochirurga Sergio Canavero, naukowca Turynskiej Grupy Neuro-modulacji, do którego dołączył później chiński specjalista, znany z udziału w pierwszym na świecie przeszczepie dłoni, Ren Xiaoping. Projekt HEAVEN/GEMINI to nic innego jak HEAD Anastomosis VENTure, czyli procedura przeszczepu

Adres do korespondencji: Maria Golebiowska, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Klinika Neurologii Dziecięcej, ul. prof. A. Gębały 6, 20-093 Lublin, Polska
E-mail: golebiowska.maria8@gmail.com

Nadesłano: 8 August 2017; zaakceptowano do druku: 6 November 2017

ciała zmarłego dawcy do głowy żyjącego biorcy połączona z następczym przeszczepem rdzenia kręgowego (GEMINI). I choć procedura planowana była na rok 2017, to z roku na rok przybywa więcej medialnych artykułów aniżeli naukowych doniesień na temat medycznych możliwości zastosowania tej metody.

Pierwsze próby przeprowadzenia transplantacji głowy odbyły się na początku XX wieku. Team Carrel–Guthrie przeprowadził transplantacje głów psich w 1908 roku. Podczas tych eksperymentów głowy pozostawały bez dopływu krwi przez 20 minut i choć bezpośrednio po przeprowadzeniu przeszczepu zwierzęta reagowały na zadawane bodźce, ich stan pogarszał się gwałtownie i usypiano je w kilka godzin po zabiegu [3]. Mimo braku efektów eksperymentów transplantacji Alexis Carrel przysłużył się całemu środowisku transplantologicznemu dzięki dwóm wynalazkom – nowoczesnej metodzie zespolenia trójkątnego naczyń, zwanego w nauce o anastomozach „manewrem Carrel’a”, ułatwiającej szybkie i stabilne zaszycanie naczyń, przeciwdziałającej również krwawieniom i zakrzepom pooperacyjnym, jak również pompie perfuzyjnej, co umożliwiło dalsze badania nad maszyną płuco-serca i w konsekwencji przyczyniło się do rozwoju kardiochirurgii i chirurgii transplantacyjnej [4]. Następnie eksperymenty w dziedzinie przeszczepu głowy przeprowadzał w latach 50. Vladimir Demikhov, którego badania przyniosły dłuższą przeżywalność psów (do 29 dni) oraz lepszą reakcję na bodźce [3]. Prawdziwą inspiracją dla zespołu Canavero–Ren stały się w latach 70. doniesienia amerykańskiego neurochirurga Roberta White’a, który dokonał zakończonych sukcesem przeszczepów głowy oraz mózgu u małp i psów. Jego najważniejszym wkładem było stworzenie mechanizmu „auto-perfuzji” za pomocą naczyniowych pętli, natomiast mimo dostępnej już wówczas immunosupresji, jej wysokie dawki były jedną z głównych przyczyn niepowodzenia eksperymentów i śmierci zwierząt po 9 dniach od operacji [5, 6].

Procedura przeszczepu głowy zawiera dwa najbardziej kontrowersyjne i skomplikowane elementy, jakimi są protokoły hipotermii oraz anastomoza rdzenia kręgowego. Głęboka hipotermia (*Profound Hypotermia* – PH) stanowi niezbędny element przeciwdziałający niedokrwieniu oraz daje czas chirurgom na wykonanie zabiegu. Używana w kardiochirurgii bądź chirurgicznym klipsowaniu tętniaków podczas całkowitego zatrzymania krążenia, zapewnia brak dostrzegalnych uszkodzeń neurologicznych do 45 minut po przeprowadzonej operacji. W HEAVEN głowa biorcy będzie poddana hipotermii do 10°C, natomiast w przypadku dawcy zastosowana będzie częściowa hipotermia wyłącznie rdzenia kręgowego, aby zapobiec uszkodzeniu innych organów [7]. W anastomozie rdzenia kręgowego, czyli GEMINI, najważniejszym krokiem było stworzenie GEMINotomu – narzędzia o niezwykle ostrych, nanometrowych krawędziach – oraz mikrozłącza o ujemnym ciśnieniu, zapewniającym krążenie glikolu polietylenowego (PEG) [8, 9]. Jak najdokładniejsze i najmniej skaryfikujące cięcie jest niezwykle istotne w celu zapewnienia jak najmniej zmienionej powierzchni w celu fuzji i odbudowy aksonów po zaistnieniu jatrogennego uszkodzenia. Spojenie uszkodzonych aksonów możliwe jest dzięki miksturze chitosan-PEG glue, związków nazywanych współcześnie *fusio-gens* – fuzjogenami. PEG wykazuje działanie rehydracyjne w odwadniającym się, dezorganizującym środowisku, co umożliwia polarnym molekułom na reorganizację membran komórkowych, natomiast hydrofobowe łańcuchy boczne PEG

zapełniają miejsce danego uszkodzenia, dodatkowo je plombując [10]. Chitosan zaś działa również neuroprotekcynie i naprawczo na błonę komórkową, tworząc agregaty fosfolipidowe z dipalmitofosfatydylocholiną [11]. *Fusio-gens* wykazało wysoką skuteczność w doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach – od 100% skuteczności w elektrofizjologicznym do 93% w behawioralnym odzyskaniu sprawności przez psy, niemniej jednak wielkość uszkodzeń, w których były one testowane, jest nieproporcjonalnie mniejsza do uszkodzenia wywołanego podczas przeszczepu głowy [9]. Dodatkowo, brakuje danych dotyczących testowania powyższych związków w uszkodzeniach rdzenia kręgowego u ludzi [3].

Z jednej bardzo poważnej możliwej implikacji naukowcy z HEAVEN/GEMINI zdają sobie sprawę – przecięcie drogi rdzeniowo-wzgorzowej podczas anastomozy rdzenia może spowodować wrażenie ciągłego bólu u pacjenta po przeszczepie, a obecne badania nad rozwiązaniem tej kwestii są nadal w fazie eksperymentalnej [3, 7]. Jest to jeden z licznych dylematów technicznych i etycznych w tej procedurze. Są jednak i inne dylematy – najnowsze rozważania dotyczą implikacji przeszczepu głowy i etyczności pooperacyjnego zdrowia reprodukcyjnego, głównie w aspekcie późniejszej chęci posiadania potomstwa przez biorców ciała, zatem również i użycia materiału genetycznego gamet biorcy. Zdrowie reprodukcyjne stanowi niezwykle istotny aspekt zdrowia psychicznego i fizycznego człowieka – o ile procedura będzie sukcesem i zostanie wprowadzona do powszechnej praktyki lekarskiej, przyszłe regulacje powinny zawierać istotne zapisy dotyczące płodności dawców i biorców, przeciwdziałające wykorzystywaniu operacji do leczenia niepłodności [12]. Istotnym aspektem jest również perspektywa przeszczepów międzypłciowych, niosąca ryzyko użycia tego zabiegu jako metody zmiany płci. Niebezpieczeństwo stanowi także możliwość użycia tego zabiegu zamiast do ratowania przedwcześnie kończącego się życia – do nienaturalnego przedłużania życia kosztem życia dawców [7, 12]. Pewne jest jednak, iż ze względu na medycznych oraz etycznych wiele z tych rozwiązań należy rozważać w perspektywie futurystycznej, a nie najbliższej przyszłości. Nie zmienia to jednak faktu, że twórcy konceptu projektu w kontekście medycznym nazywają siebie podobnie jak ich przeciwnicy określają operację w kontekście etycznym, planowane próby i dywagacje nazywając Efektem Frankenstein’a [13].

TRANSPLANTOLOGIA DZIŚ – DOSTĘPNE WSPÓŁCZEŚNIE ALTERNATYWY

Po pokonaniu barier chirurgicznych i immunologicznych w transplantologii nastała nowa era, w której najpoważniejszy problem stanowi brak organów. Zapotrzebowanie na transplantację jest ogromne, o czym świadczą listy oczekujących oraz statystyki. W samej Wielkiej Brytanii w 2015 roku przeprowadzono 30 tys. przeszczepów – liczba może wydawać się ogromna, wystarczy jednak spojrzeć na listę oczekujących biorców, których liczba prawie czterokrotnie przekracza liczbę wykonywanych rocznie zabiegów [14, 15].

Brak organów do przeszczepu wynika przede wszystkim z braku dawców. Brak chęci oddania narządów po śmierci związany jest z przeświadczeniami społeczeństwa dotyczącymi osobistych przekonań, wynika z religijności, jak również obawy przed handlem organami [16]. Nawet wśród

żyjących spokrewnionych dawców nerki bądź płata wątroby istnieje wiele przeświadczeń na ten temat. Opcje legalnego, płatnego dla dawcy przeszczepu są zabronione w większości krajów (za wyjątkiem Iranu), co sprzyja rozwojowi turystyki transplantacyjnej oraz handlu organami – współczesnej formy niewolnictwa, a w konsekwencji powoduje również implikacje medyczne (zwiększoną liczbę zakażeń HBV i HCV wśród biorców oraz brak długotrwałej stabilnej opieki immunosupresyjnej) [17–19].

Kolejną racjonalną alternatywą w transplantologii zdaje się być wykorzystywanie innych gatunków w celu ratowania życia ludzkiego oraz prowadzenie licznych badań na zwierzętach związanych z transplantacją, niepozabawione jednak dylematów natury medycznej i etycznej. Ksenotransplantacja to przeszczepienie narządu lub tkanki od osobnika innego gatunku, które wykonywane było u człowieka np. w przypadku świńskich zastawek serca; badania dowodzą również zasadności wprowadzenia przeszczepów wysp trzustkowych, hepatocytów bądź rogówek od dawców zwierzęcych w niedalekiej przyszłości [20, 21]. Dylematy medyczne i etyczne również są nierozdzielnie związane z ksenotransplantacją. Ta forma transplantacji jest wśród transplantologów uznawana za ostatnią formę ratunku (np. w Szwecji tylko 40% społeczeństwa zgodziłoby się na przeszczep organu zwierzęcego, zaś 69% na przeszczep od osoby zmarłej i 77% osób od członka rodziny) [22]. Wśród problemów natury technicznej wymienia się m.in. ograniczoną żywotność przeszczepu – świńskie zastawki serca „żyją” ok. 10–15 lat, co u pacjentów z wrodzoną wadą stwarza ryzyko konieczności wielokrotnych wymian w ciągu całego życia, jak również zwiększone ryzyko chorób odzwierzęcych oraz ryzyko przeniesienia drobnoustrojów nieznanymi współcześnie, co może prowadzić do długotrwałego monitorowania pooperacyjnego, specjalnego ograniczenia interakcji społecznych ze względu na immunosupresję biorcy oraz konieczność zapobiegania przenoszenia się potencjalnych patogenów [23]. Rozważając aspekty natury moralnej, należy przypomnieć, że w części religii, głównie w islamie i judaizmie, niektóre gatunki uznawane są za nieczyste. Przeszczepy międzygatunkowe są przez islam zabronione, a ich odbiorcy są nieakceptowani społecznie, judaizm zaś dopuszcza ratowanie życia i zdrowia pacjenta, nawet za cenę poświęcenia w tym celu zwierzęcia niekoszernego, w ramach zasady *pikuach nefesh* [24]. Inaczej sytuacja ma się m.in. w Indiach, gdzie z kolei krowie zastawki serca nie byłyby społecznie akceptowane ze względu na uznawanie świętości tych zwierząt. Kolejnym dylematem, najbardziej istotnym z punktu widzenia ochrony zwierząt, jest zasadność i etyczność poświęcenia zwierząt w celu poprawy ludzkiej egzystencji, kreując tym samym kolejną formę współczesnego niewolnictwa w służbie człowiekowi. Dalszy rozwój ksenotransplantacji mógłby prowadzić od małego kroku stworzenia patogenetycznie oczyszczonych zwierząt w celach transplantacji do para-naukowych uzasadnień klonowania gatunków [25, 26].

HODOWLA I DRUK ORGANÓW – REMEDIUM PRZYSZŁOŚCI NA NIEKOŃCZĄCE SIĘ ZAPOTRZEBOWANIE NA TRANSPLANTACJE?

Idealną alternatywą dla polegania na altruizmie i woli drugiego człowieka, sposobem na obejście kwestii przeciwwskazań związanych z ksenotransplantacją oraz rozwiązaniem

umożliwiającym zapobieganie handlu organami byłyby hodowle oraz druk organów za pomocą drukarek 3D.

Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) to wynalazek noblistów z roku 2012, Shinya Yamanakiego i Johna Gurdon, którzy dowiedli możliwość indukcji pluripotencjalnych możliwości w dorosłych zróżnicowanych komórkach, co dało nadzieję na początek medycyny regeneracyjnej oraz medycyny spersonalizowanej. Fibroblasty skórne pobrane od pacjenta stymulowane są czynnikami reprogramującymi, tj. czynnikami transkrypcyjnymi Oct4, Sox2, cMyc, Klf4, co indukuje ich transformację w komórki o pluripotencjalnym charakterze [27]. Ich możliwości zostały już wykorzystane w badaniach nad regeneracją mięśnia sercowego u chorych z jego niewydolnością – różnicuje się je za pomocą cytokin, takich jak BMP czy TGF, i następnie implantuje w chory narząd za pomocą bezpośrednich iniekcji bądź iniekcji podczas osierdziowej endoskopii z pojedynczych komórek bądź klasterów, jak również w formie komórek naniesionych na macierzy-szkielecie z alginatu bądź kolagenu [28].

Najbardziej obiecującą formą uzyskania w całości nowego organu jest użycie jako szkieletu dla nowej tkanki organu wcześniej pozbawionego komórek. Takie badania przeprowadzone na zwierzętach małych okazały się sukcesem, w przypadku człowieka konieczne byłoby zastosowanie bardziej skomplikowanych metod inżynierskich w kontekście odpowiedniej sieci naczyń krwionośnych i bardziej skomplikowanej anatomii [29]. Podobnie jest w przypadku genetycznie stworzonej wątroby – komórki wątrobowej endodermy zawieszono w dwumatrycowej warstwie, samoistnie w przestrzeni trójwymiarowej stworzyły zaczątki wątroby i zaczęły produkować albuminy oraz metabolizować niektóre leki. Niezwykle ważną była obecność w tym eksperymencie ludzkich pępowinowych komórek śródbłonka, dzięki którym po 48 h od implantacji w ciele myszy, „pączki wątrobowe” rewaskularyzowały się i połączyły z naczyniami biorcy przeszczepu [30–32].

Technologie hodowli iPSC przyniosłyby w najlepszym przypadku nadzieję na uniknięcie konieczności transplantacji w odległej przyszłości, w mniej, ale również korzystnym zaś, umożliwiłyby stworzenie organów personalizowanych, co wiązałoby się z brakiem konieczności oczekiwania na dawcę oraz zakończeniem *stricte* medycznych komplikacji związanych z m.in. erą immunosupresji i chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (stworzone organy powstałyby z iPSC biorcy narządu). Powyższe rozwiązanie umożliwiłoby również pacjentom pediatrycznym otrzymanie daru transplantacji, co często nie jest możliwe ze względu na wymóg równie młodego wieku dawcy narządu [23]. Najważniejszymi dylematami związanymi z technologiami hodowli iPSC są przede wszystkim żywotność wytworzonych organów oraz zapewnienie braku nowotworzenia i powstania potwórniaka [28]. Również kwestia immunogenności narządów nie jest jednoznacznie rozwiązana – wykazano bowiem, iż tylko narządy uzyskane z embrionalnych linii komórek macierzystych (iESC) były w pełni nieimmunogenne dla biorców, w przeciwieństwie do iPSC, które w zależności od wektora użytego do ich „obudzenia” genetycznego, wykazywały większą bądź mniejszą infiltrację i odpowiedź obronną organizmu biorcy [33, 34].

Z iPSC związana jest również technologia 3D bioprinting. Drukarki 3D w ciągu ostatnich lat rewolucjonizują nie tylko przemysł, ale również świat medycyny, poczynając od

nowoczesnych metod przedoperacyjnego planowania zabiegów chirurgicznych, umożliwiających wcześniejszy trening alternatywnych metod i dojść w trudniejszych przypadkach, na wizualizacji anatomicznych anomalii i struktur rzadkich, niespotykanych dotychczas w edukacji medycznej kończąc. 3D bioprinting to odmiana trójwymiarowego druku, w której wykorzystywanym materiałem miałyby być iPSC, dzięki czemu możliwe byłoby stworzenie każdego organu [23, 35].

Powyższe dywagacje mogą wydawać się odległą przyszłością i opowieściami science-fiction, jednakże pierwsze projekty zastawek serca, kości bądź pęcherzy moczowych zostały już pomyślnie skonstruowane. Najważniejszymi wyzwaniami czekającymi tę nową dziedzinę inżynierii i medycyny są: od rozwiązań natury czysto technicznej, takich jak dobór odpowiednich pożywk dla kultur komórkowych oraz wybór materiału rusztowania dla komórek, trwałość organów, ich przeżywalność i żywotność w organizmie człowieka, po pytanie o prawa własności wyprodukowanych organoidów oraz organów [23, 34].

PODSUMOWANIE

Niestety podczas podsumowania trudu transplantologów ostatnich stuleci na uwagę zwraca pogląd wypowiedziany przez m.in. Sergia Canavero, jak również wielu innych naukowców, iż transplantologia jest zarówno cudem, jak i porażką współczesnej medycyny, która nie potrafi poradzić sobie z odwróceniem procesów chorobowych. Mimo znajomości ich powstawania jest w dalszym ciągu bezradna wobec licznych wyzwań, dla których transplantacja jest – wbrew pozorom – najłatwiejszym sposobem rozwiązania problemu. Nie ulega jednak wątpliwości, iż ratowanie ludzkiego życia i zdrowia to najważniejszy priorytet dla medycyny, w którego osiągnięciu nie powinno się zapominać o prawach człowieka, godności oraz autonomii zarówno dawców, jak i biorców. Mimo licznych osiągnięć naukowych ostatniego stulecia na transplantologię czeka jeszcze wiele dylematów naukowych, moralnych oraz prawnych, których pokonanie da drugie życie tysiącom chorych bez nadziei na odzyskanie utraconego zdrowia.

PIŚMIENICTWO

- Hamilton D. A History of Organ Transplantation: Ancient Legends to Modern Practice. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh; 2012.
- Lay K. Newborn baby is youngest organ donor in Britain. *The Times*. U.K.; 2015.
- Lamba N, Holsgrove D, Broekman ML. The history of head transplantation: a review. *Acta Neurochir*. 2016; 158: 2239–2247, doi: 10.1007/s00701-016-2984-0.
- Carrel A. (2014) Nobel lecture: Suture of blood-vessels and transplantation of organs. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1912/carrel-lecture.html. Accessed 07 August 2017.
- White RJ, Wolin LR, Massopust LC, Taslitz N, Verdura J. Cephalic exchange transplantation in the monkey. *Surgery*; 1971; 70 (1): 135–139.
- Li PW, Zhao X, Zhao YL, Wang BJ, Song Y, Shen ZL et al. A cross-circulated bicephalic model of head transplantation. *Surg Neurol Int*. 2016; 7 (Suppl 24): 623–625.
- Canavero S. HEAVEN: The head anastomosis venture project outline for the first human head transplantation with spinal linkage (GEMINI) *Surg Neurol Int*. 2013; 4 (Suppl 1): 335–342.
- Ren XP, Canavero S. Human head transplantation. Where do we stand and a call to arms. *Surg Neurol Int*. 2016; 7: 11. doi: 10.4103/2152-7806.175074.
- Canavero S, Ren X, Kim C-Y, Rosati E. Neurologic foundations of spinal cord fusion (GEMINI). *Surgery* 2016; 160 (1): 11–19.
- Cho Y, Borgens RB. Polymer and nano-technology applications for repair and reconstruction of the central nervous system. *Exp Neurol*. 2012; 233: 126–44.
- Borgens RB. Cellular engineering: Molecular repair of membranes to rescue cells of the damaged nervous system. *Neurosurgery*. 2001; 49: 370–8.
- Cuoco JA. Reproductive implications of human head transplantation. *Surg Neurol Int*. 2016; 7: 48.
- Canavero S, Ren XP, Kim CY. HEAVEN: The Frankenstein effect, *CNS Neurosci Ther*. 2017 Jun; 23 (6): 535–541. doi: 10.1111/cns.12700.
- Organ Donation NHS UK. <https://www.organdonation.nhs.uk/supporting-my-decision/statistics-about-organ-donation/>.
- European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe. International Figures on donation and transplantation. Vol 20; 2015.
- Ginossar T, Benavidez J, Gilloy ZD, Attreya AK, Ngyuen H, Bentley J. Ethnic/Racial, Religious and Demographic Predictors of Organ Donor Registration Status Among Young Adults in the Southwestern United States. *Prog Transplant*. 2017 Mar; 27 (1): 16–22. doi: 10.1177/1526924816665367. Epub 2016 Sep 20.
- Ghods AJ, Savaj S. Iranian Model of Paid and Regulated Living – Unrelated Kidney Donation. *CJASN* Nov 2006; 1 (6): 1136–1145.
- Shimazono Y. The state of the international organ trade: a provisional picture based on integration of available information. *World Health Organization Bulletin*. 2007.
- Paul NW, Caplan A, Shapiro ME, Els C, Allison KC, Paul HL et al. Human rights violations in organ procurement practice in China. *BMC Med Ethics* 2017; 18: 11.
- Burcin E, Ezzelarab M, Hara H, van der Windt DJ, Wijkstrom M, Bottino R et al. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *The Lancet* 2012; 379: 9816, 672–683.
- Hilfiker A, Ramm R, Goecke T, Haverich A. Heart valve transplantation: the urgent need for non-immunogenic porcine heart valve matrices. *Xenotransplantation*. 2013; 20: 1.
- Aboudna GM. Ethical issues in organ transplantation. *Med Princ Pract*. 2003; 12: 54–69.
- Vermeulen N, Haddow G, Seymour T, Faulkner-Jones A, Shu W. 3D bioprint me: a socioethical view of bioprinting human organs and tissues. *J Med Ethics* 2017; 0: 1–7. doi:10.1136/medethics-2015-103347.
- Rosner F. Contemporary Biomedical Ethical Issues and Jewish Law. KTAV Publishing House Inc., 2007.
- Krishna M, Lepping P. Ethical debate: Ethics of xeno-transplantation, *BJMP* 2011; 4 (3): 425.
- Hagelin J. Public opinion surveys about xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2004 Nov; 11 (6): 551–8.
- Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007; 448 (7151): 313–317.
- Fujita J, Fukuda K. Future Prospects for Regenerated Heart Using Induced Pluripotent Stem Cells. *J Pharmacol Sci*. 2014; 125, 1–5.
- Jung JP, Bhuiyan DB, Ogle BM. Solid organ fabrication: comparison of decellularization to 3D bioprinting *Biomaterials Research*. 2016; 20: 27.
- Takebe T, Zhang RR, Koike H, Kimura M, Yoshizawa E, Enomura M et al. Generation of a vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature Protocols*. 2014; 9, 396–409.
- Caralt M, Velasco E, Lanás A, Baptista PM. Liver bioengineering from the stage of liver decellularized matrix to the multiple cellular actors and bioreactor special effects *Organogenesis* 2014; 10: 2, 250–259.
- Palomo ABA, Lucas M, Dillej RJ, McLenachan S, Chen FK, Requena J, Sal MF, et al. The Power and the Promise of Cell Reprogramming: Personalized Autologous Body Organ and Cell Transplantation *J Clin Med*. 2014 Jun; 3 (2): 373–387.
- Araki R, Uda M, Hoki Y et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. *Nature*. 2013; 494: 100–104.
- Wang L, Cao J, Wang Y, Lan T, Liu L, Wang W, et al. Immunogenicity and functional evaluation of iPSC-derived organs for transplantation. *Cell Discovery*. 2015; 1, 15015.
- Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014; 32: 773–85.

Modern techniques in organ transplantation

■ Abstract

Organ transplantation is one of the most intensively developing fields of medicine, the blooming period of which began at the turn of the century with the first successful organ transplants, giving patients hope for a second chance and health. Currently, after the discovery of the surgical and immunological aspects of transplantation, the most pressing problem is the lack of organs. Scientists are also facing new challenges with the introduction of face transplantation procedures, transplantation in the newborn, and the planned procedure for head transplant.

The purpose of the study is to present the latest technical challenges of transplantation: organ culture and 3D bioprinting, head transplantation, and xenotransplantation.

Numerous studies show remarkable progress in the synthesis of iPSC organs – the first attempts of regeneration techniques of the heart, liver, bones and cornea mark the beginning of regenerative medicine and a new era in transplantation, where synthetic organs replace the need for human donors. The 3D bioprinting technique seems necessary in the planning of the above-mentioned achievements, which will enable a harmonious reconstruction of anatomical and histological structures and dependencies. Intensive research is also being carried out from the aspect of head graft, where the most important dilemmas of surgery are, e.g. deep hypothermia, anastomosis of the spinal cord, and subsequent damage to the spinothalamic tract. Additionally, numerous ethical and moral arguments related to the surgery are also the cause of disquiet.

Although, in the last two decades transplantation has been experiencing tremendous technical progress, there are still many technical and ethical challenges related with these procedures.

■ Key words

MeSH: transplantation, organ donation, xenotransplantation, pluripotent stem cells