

Transplantace

Imunitní systém je pro naše přežívání v prostředí plném infekčních mikroorganismů zásadně důležitý, ale jeho nepatřičná aktivace způsobuje potíže. To platí nejen pro autoimunitní a alergická onemocnění (viz předchozí díly seriálu), ale i pro orgánové transplantace.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

JIŽ V DRUHÉ polovině 19. století si chirurgové povšimli, že je kupodivu zásadní rozdíl, jestli použijí při léčbě poranění (např. popáleniny) kůži pocházející z jiného místa vlastního těla pacienta, nebo z jiného dárce. V prvním případě se kůže prakticky vždy dobře připojí, zatímco v druhém vydržela maximálně 2-3 týdny. Během dalších desetiletí se při pokusech s laboratorními zvířaty ukázalo, že tento záhadný jev souvisí s vnitrodruhovými genetickými rozdíly a s aktivitami imunitního systému.

Detailní zkoumání mechanismů transplantace odhojovací reakce výrazně přispělo k objasnění řady obecných imunitních mechanismů. Mimořádně plodné bylo přitom využití inbredních, tedy geneticky homogenních kmenů myši. Jejich křížením a využitím metod klasické genetiky se v padesátých letech podařilo identifikovat genový komplex na myším 17. chromozomu (nazvaný H-2), který kódoval záhadné „histokompatibilní antigeny“. O něco později

„Účinné imunosupresivní léky docela dobře potlačí i intenzivnější odhojovací reakce u geneticky velmi rozdílných párů.“

imunologové odhalili obdobné geny a jejich proteinové produkty i u lidí a nazvali je HLA. Obecně, bez ohledu na živočišný druh, se těmto povrchovým molekulám začalo říkat MHC-glykoproteiny.¹

Dobře si pamatuji, jak se ještě koncem sedmdesátých let 20. století tápavě spekulovalo o jejich možné biologické roli (evoluce určitě nebyla vedena snahou komplikovat práci chirurgům). Během osmdesátých let se ukázalo, že jsou to klíčové molekuly imunitního systému, protože vážou krátké peptidové fragmenty

proteinů, které v buňce buď vznikly, nebo jí byly pohlceny.

Pokud je buňka infikovaná nebo pohltila nějaký nebezpečný mikroorganismus, na jejím povrchu se objeví komplexy obsahující fragmenty z proteinů parazita. Ty mohou být rozpoznány různými typy T-lymfocytů a spouštějí různé obranné reakce antigenně specifické části imunitního systému.

Pro tuto funkci je velmi výhodné, aby geny kódující MHC-glykoproteiny byly mimořádně rozmanité (polymorfní) a v populaci se vyskytovaly ve stovkách různých variant, z nichž každá kóduje protein vázající jiný typ peptidových fragmentů, neboť to mocně rozšiřuje repertoár fragmentů cizorodých proteinů vystavovaných na povrchu infikovaných buněk. Tato obrovská rozmanitost je ale bohužel hlavní příčinou komplikací při transplantacích: T-lymfocyty příjemce rozpoznávají cizorodé varianty MHC-proteinů buněk transplantátu úplně stejně, jako kdyby tyto buňky byly masivně infikované

nějakým virem. (K méně intenzivnímu odhojování transplantátu může docházet, i pokud dárce a příjemce mají MHC-proteiny shodné, ale liší se ve větším počtu jiných genových produktů.)

NÁHRADNÍ ORGÁNY

Transplantovaný orgán nebo tkáň se označuje podobně jako při ovocnářském roubování jako „štěp“. Štěpy pocházející od dárce geneticky identického s příjemcem (identická dvojčata, jedinci inbredních kmenů zvířat) jsou „syngenní“ a pochopitelně

u nich nedochází k odhojování. Štěpy od geneticky neidentického dárce z téhož živočišného druhu jsou „alogenní“, od jedince jiného živočišného druhu „xenogenní“. Jako „autologní“ transplantace se označuje přenos tkání nebo buněk jedince na jiné místo jeho organismu.

Dárce orgánů jsou buď zemřelé, nebo (v případě párových ledvin či části jater) i žijící osoby. Transplantace od žijících dárců jsou výhodnější, protože transplantovaný orgán je kvalitnější (méně poškozený). Nejpočetnější jsou transplantace ledvin (jen v Evropě a USA kolem 40 000 ročně), jater (cca 15 000), srdcí (cca 5000) a rohovky (cca 15 000). V České republice bylo v roce v roce 2015 transplantováno více než 450 ledvin, 75 srdcí, 188 jater, ale také 34 plíc a 37 pankreatů.

Zdálo by se, že pro úspěch orgánové transplantace je kriticky důležitá co nejlepší genetická shoda (zvláště v genech *HLA*) mezi dárce a příjemcem. To už ale dnes není tak docela pravda, protože nynější účinné imunosupresivní léky docela dobře potlačí i intenzivnější odhojovací reakce u geneticky velmi rozdílných párů. Jako daleko důležitější se proto jeví kvalita orgánu, který je k dispozici (krátká doba od konstatování mozkové smrti dárce, kvalitní uchování a transport). Velice důležité ale je vyšetřit, jestli příjemce nemá protilátky proti buňkám dárce (mohou být důsledkem např. krevních transfuzí od dárců částečně geneticky podobných dárců orgánu) – přítomnost takových protilátek by vedla k rychlé likvidaci transplantátu. I tak je ale vždy lepší, když je genetický rozdíl co nejmenší (např. pokud je dárce blízký příbuzný). Co nejlepší genetická shoda je ale zásadně důležitá v případě transplantace kostní dřeně (viz níže).

NEFUNKČNÍ KRVETVORBA

Transplantace hematopoetických kmenových buněk se používá v případech, kdy u pacienta nefunguje nebo špatně funguje krvetvorba. To může nastat u některých vrozených poruch, při poškození nějakým vnějším vlivem (ionizující záření, některé chemikálie) nebo u některých leukemií, kdy se i v kostní dřeni množí maligní buňky. Dříve se pro tento postup používal název „transplantace kostní dřeně“, ale dnes lze ony kmenové buňky získávat nejen z kostní dřeně, ale také z pupečnickové krve nebo z krve dárce po stimulaci růstovými faktory, které je z kostní dřeně vypudí.

Vlastní „transplantace“ je technicky jednoduchá a odpovídá spíše krevní transfuzi

1) MHC – major histocompatibility complex (odvozeno od názvu příslušného genového komplexu). Oba objevy přinesly svým autorům Nobelovy ceny: Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George D. Snell (1980), Peter C. Doherty, Rolf M. Zinkernagel (1996).

2) Graft versus host.

3) Viz Jaroslav Petr, Návrat xenotransplantací, Vesmír 95, 332, 2016/6.



IMUNO-SUPRESIVNÍ LÉKY umožňují tělu přijmout cizí tkáň a orgány. Americký voják John Peck přišel v roce 2010 při explozi v Afghánistánu o všechny končetiny. Tým Bohdana Pomahače mu v říjnu 2016 v Brigham and Women's Hospital v Bostonu transplantoval obě paže.

Snímek JohnPeckJourney.org

léků. Po určité době koexistence oslabeného imunitního systému příjemce s alogenním transplantátem se sice vyvine částečná tolerance, avšak pacient přesto musí nižší dávky imunosupresivních léků brát trvale. To s sebou nese zvýšené nebezpečí infekcí a některých nádorových onemocnění.

Ideální by bylo navodit nějakým způsobem stabilní toleranci k transplantátu, a umožnit tak vysazení imunosupresivní léčby. V experimentálních myších modelech se navození transplantace tolerance daří docela dobře – postačí např. těsně před transplantací i jediná injekce protilátky proti povrchové molekule CD4 T-lymfocytů. V klinické praxi však podobné postupy doposud selhávaly. Bylo však popsáno několik případů, kdy pacienti svévolně přestali imunosupresiva brát, a přesto transplantovaná ledvina zůstala v pořádku – zjevně tedy u nich samovolně došlo k navození tolerance. U většiny takových případů byla však výsledkem nedisciplinovanosti ztráta transplantovaného orgánu.

XENOTRANSPLANTACE

Velkým problémem u orgánových transplantací zůstává nedostatek vhodných dárců (bylo by jich zapotřebí zhruba pětkrát více). Řešením by bylo použití vhodných zvířecích orgánů, např. prasat. Problém ale je, že kromě velkých rozdílů lidských a prasečích MHC-proteinů a jiných povrchových molekul obsahuje lidské sérum značné množství přirozených protilátek, které se vážou na sacharidové struktury prasečích buněk a aktivují komplement. To by způsobovalo velmi rychlé („hyperakutní“) odhojování takových transplantátů.

V posledních dvaceti letech bylo velké úsilí věnováno přípravě transgenních prasat, jejichž buňky by nesly méně antigenů rozeznávaných lidskými přirozenými protilátkami a měly některé povrchové proteiny nahrazené molekulami lidskými. Transplantace využívající orgány z takto „humanizovaných“ zvířat by již měla být zvládnutelná běžnými imunosupresivními prostředky. Tento postup ale prozatím nebyl v klinické praxi použit – hlavně kvůli obavám z přenosu zvířecích retrovirů do lidské populace (podobně jako se to stalo u retroviru HIV, který se do lidské populace dostal z afrických lidoopů). Nejnověji však byla připravena geneticky modifikovaná prasata, z jejichž genomu byly všechny potenciálně nebezpečné retrovirové sekvence eliminovány.³ Je tedy docela možné, že se již brzy takovýto xenotransplantací dočkáme. ●

a účinnou imunosupresí. Ale ani potom nemusí být vyhráno – za několik měsíců i let se může rozvinout chronická reakce, která připomíná některá autoimunitní onemocnění (chronické záněty cév, kůže, vnitřních orgánů nebo žláz) a může vést k postupné ztrátě funkce postižených tkání.

Pokud se transplantace krevních kmenových buněk používá k léčbě leukemie, může být ale přítomnost malého množství T-lymfocytů v transplantované suspenzi žádoucí, neboť ty mohou zlikvidovat malé množství zbývajících leukemických buněk. Odstraní-li se tedy z transplantované suspenze důkladně T-lymfocyty, omezí se sice riziko reakce GvH, ale pacient je více ohrožen relapsem leukemie.

Některé tkáň (např. nervové, oční rohovka, tkáň gonád) jsou po transplantaci odhojovány mnohem méně intenzivně než jiné, a říká se jim proto „imunologicky privilegované“. Je tomu tak proto, že u zvláště citlivých a funkčně důležitých tkání a orgánů jsou i při infekcích obecně tlumeny zánětlivé obranné reakce, které by je mohly poškodit, a využívá se spíše protilátek.

POTLAČENÍ ODHOJOVACÍ REAKCE

Pro úspěch transplantací je samozřejmě nezbytné použití imunosupresivních