

Transplantace a posouvání hranic medicíny

Roku 1543 měl novorozenec v Anglii statistickou naději dožít se 33,9 roku (obr. 3). O 476 let později, roku 2019, už jeho potomek mohl vzhlížet k životu dlouhému 81,3 roku. Zlom přišel s rozvojem medicíny v druhé polovině 19. století, který významně posunul bod, odkud není návratu. Jednou z obzvláště působivých ukázek úspěchů moderní medicíny je i rozvoj technik transfuzí a transplantací.

text **PETR ZOUHAR**

STAROVĚCÍ I STŘEDOVĚCÍ lékaři věřili, že řada chorob pramení z nerovnováhy tělesných tekutin a že je nemocnému možné pomoci upuštěním špatné krve. Pouštění žilou, popřípadě náhrada špatné krve (tedy jakási krevní transfuze) tak byly v popředí zájmu starých mediků i šarlatánů. Podle dobové antisemitské povídky se židovský lékař pokusil zachránit nemocného papeže Inocence VIII. (1432–1492) tím, že mu dal pít krev tří mladých chlapců. Dárci ani papež nepřežili. K serióznějším pokusům o transfuzi došlo (nejprve na zvířatech) v šedesátých letech 17. století ve Francii a Anglii. Krev se odebírala z nejrůznějšího

dobytka, přičemž zvláštní oblibu si vysloužily ovce a telata. Věřilo se totiž, že jejich beráncí povaha přejde s krví i do příjemce. Brzy výzkumníci přistoupili ke skutečným transfuzím do žil placených dobrovolníků. Ti kupodivu často i přežili (přenášené množství krve bylo totiž patrně zanedbatelné). Jakmile se však do rukou experimentátorů svěřily churavějící osobnosti jako švédský hrabě Gustaf Bonde, začala se množit úmrtí vyvolaná imunitní reakcí. Další čachry s přenosem krve pak byly na dlouhá desetiletí zakázány světskými i církevními autoritami (podobné regule dodnes dodržuje většina svědků Jehovových).

Začátkem 19. století se transfuze vrátily na scénu. Po načerpání dalekosáhlých zkušeností na pokusných zvířatech zachránil James Blundell roku 1818 krvácející rodičku transfuzí krve jejího manžela. Brzy nato byla transfuze lidské krve použita také u hemofiliků. Zárok se tak dostal do módy, což přineslo mimo jiné vznik mnoha specializovaných nástrojů. Přesto ještě dlouho docházelo po podání krve povážlivě často k úmrtí pacienta. Příčinou byla reakce tehdy ještě naprosto tajemného imunitního systému proti cizorodým strukturám, které se mohly vyskytovat v přijímané krvi. Teprve konec 19. století přinesl vysvětlení, neboť se podařilo (v souvislosti

s rozmachem očkování) pochopit základní principy imunity.

CESTA ZA BEZPEČNOU TRANSFUZÍ

Přeměnu transfuze z čiré loterie v dosti spolehlivou lékařskou techniku znamenal objev krevních skupin, zejména pak veledůležitého systému skupin AB0 (v angličtině se místo číslíce 0 používá písmeno O), se kterým přišel vídeňský lékař Karl Landsteiner v roce 1901 (dostal za to roku 1930 Nobelovu cenu). Ukázalo se, že červené krvinky lze rozdělit do tří základních skupin podle toho, jaké mají na membráně antigeny. Ty představují rozpoznávací povrchové imunitní značky, které chemicky patří mezi tzv. kyselé sacharidy. Krevní skupiny A a B mají po jednom typu, skupina AB oba typy a skupina 0 žádný. Poslední skupina 0 je tedy univerzálním dárce, protože ji jiné skupiny imunitně tolerují a nezníčí tyto krvinky při transfuzi svými protilátkami připravenými proti erytrocytům s A a B nebo skupině s oběma AB. Skupina AB toleruje jak A, tak B a AB, protože je zná a je tedy univerzálním příjemcem. Je proto vždy nutné pečlivě testovat, zda jsou krevní skupiny dárce a příjemce vzájemně kompatibilní, nebo zda při mísení krve dochází k srážení a rozpadu krve. Landsteiner původně popsal krevní skupiny A, B a 0. O rok později pak jeho žáci objevili i o poznání vzácnější skupinu AB. Její šťastní nositelé mají na erytrocytech jak sacharidy typu A, tak typu B, a nevyrábějí tudíž žádné protilátky, které by komplikovaly transfuzi.

Krevní zkoušky dramaticky zvýšily bezpečnost krevních transfuzí. Stále však bylo nutné, aby byl vhodný dárce po ruce právě v okamžiku, kdy je jeho krev potřeba. Teprve těsně před vypuknutím první světové války se podařilo provést nepřímou transfuzi: Odebraná krev mohla být po nějakou dobu skladována díky vyvázání vápníku přidáním citrátu sodného, čímž se předešlo srážení krve. Následná válka pak urychlila rozvoj krevních bank a dárcovský program se brzy rozjel i pro civilní účely. Lékaři také začali rozdělovat krev na jednotlivé složky (dnes se v drtivé většině případů přenášejí jednotlivé frakce). Za druhé světové války již bylo možné posílat přes Atlantik balíčky s vysušenou plazmou. Rovněž stabilizace krve byla vylepšena nejprve zavedením roztoku ACD (*hyselina citronová-dextróza*, 1943), kterého již bylo třeba méně, a konečně od sedmdesátých let používaným výhodnějším roztokem, který se označuje CPDA1.

Transfuze se staly nezbytnou součástí medicíny, umožnily provádění složitých operací a zachránily nespočet životů. Ročně lidé po celém světě darují necelých 120 milionů jednotek (asi 63 milionů litrů) krve. Díky rozvoji méně invazivních operačních technik v současnosti potřeba krve

RNDr. PETR ZOUHAR, Ph.D., (*1985) je absolventem Přírodovědecké fakulty UK v Praze. Postdoktorskou stáž strávil na Stockholmské univerzitě a v současnosti se ve Fyziologickém ústavu AV ČR zabývá zejména metabolismem tukové tkáně a s tím spojenou problematikou obezity a diabetu.



v rozvinutém světě mírně klesá. Přesto se lékaři z mnoha zemí stále potýkají s nedostatkem bezpečné krve a krevních produktů.

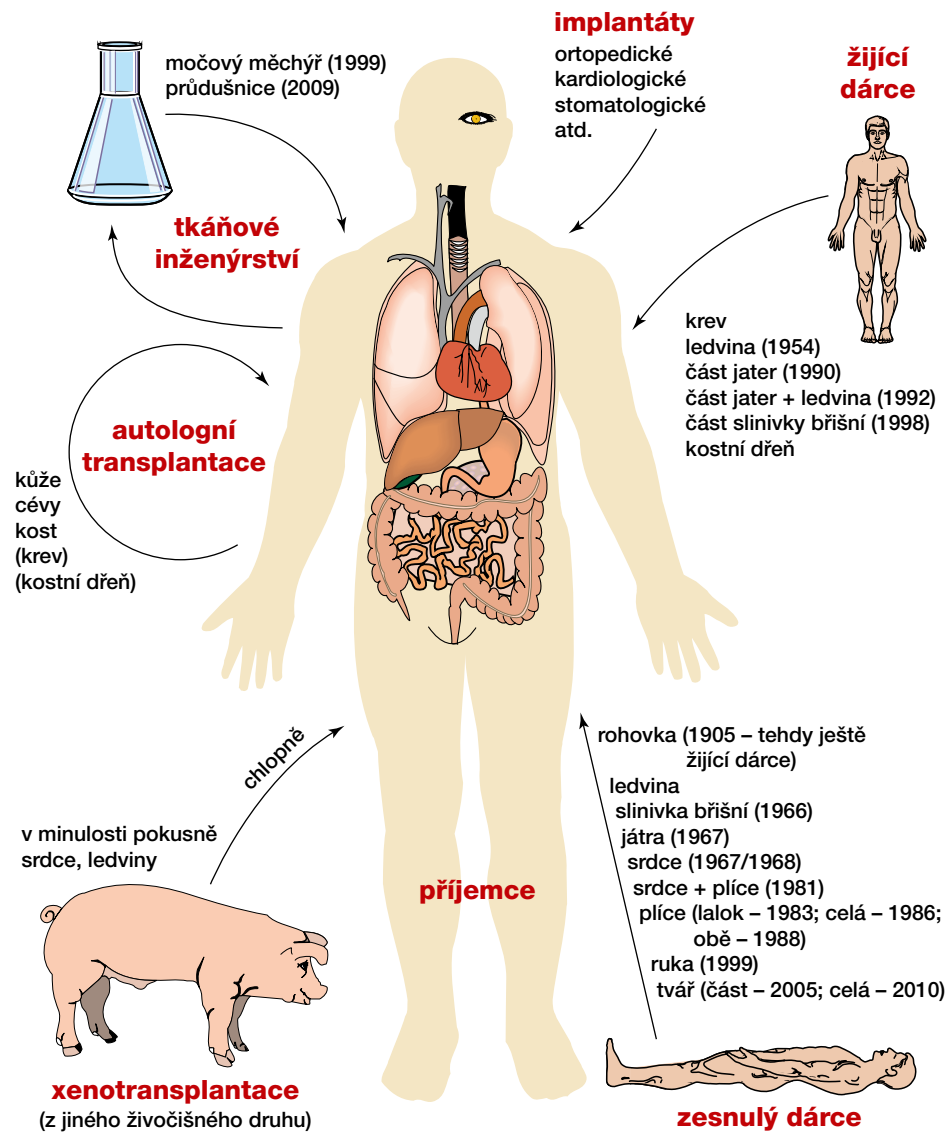
IMUNITA NEPŘÍTELEM

Zkušenost se vzájemnou neslučitelností příjemce a darované tkáně učinili i časní plastiční chirurgové. Díky rostoucí oblibě šermířských duelů vznikala v Evropě od 15. století značná poptávka po plastikách nosu. Jihoitalští chirurgové (patrně pod vlivem staroindických spisů zprostředkovaných arabskými učenými) odpověděli novou technikou náhrady kůže na nose transplantátem z paže. Boloňský lékař Gaspare Tagliacozzi (1545-1599) o těchto zákrocích napsal odborné pojednání, ve kterém si povšiml i toho, že vlastní kůže zpravidla dobře přirůstá, zatímco štěp jiného jedince je většinou odvržen.

Náhradu konkrétního orgánu transplantátem za terapeutickým účelem provedl poprvé Theodor Kocher, objevitel funkce štítné žlázy. Vyvinul velice bezpečnou a efektivní techniku operace strumy, při které vyjímá celou štítnou žlázu, aby předešel navracení nemoci. S odstupem času však zaznamenal, že odebrání celé tkáně vedlo u pacientů k úpadku fyzických i duševních schopností. Odhalil tak fyziologickou roli thyroïdních hormonů (Nobelova cena 1909) a svou hypotézu potvrdil, když jednomu pacientovi po odebrání strumy transplantoval cizí štítnou žlázu a nežádoucím účinkům tím předešel (1883). Úspěch nebyl trvalý (dnes se dysfunkce štítné žlázy řeší podáváním thyroïdních hormonů v tabletách), ale demonstroval jednoznačně užitečnost transplantací při překonávání zdravotních obtíží.

Než však bylo možno dosáhnout spektakulárních úspěchů s transplantací tak složitých orgánů, jako jsou ledvina, srdce, plíce, či játra (obr. 1), bylo nutné vyřešit několik praktických i teoretických problémů. Takový pokrok se sice obtížně dostává do novinových titulků, občas ho však zpětně docení alespoň nobelovská komise. Začátkem 20. století se tak podařilo zdokonalit způsob sešívání cév (Alexis Carrel, Nobelova cena 1912). Stejný výzkumník se pak podílel i na vývoji první perfusní pumpy, která umožnila odebráním orgánům fungovat po omezenou dobu mimo tělo.

Hlavním problémem ale zůstávala otázka, jak zabránit odhojování štěpu. Před nástupem látek tlumících imunitní reakci (imunopresiv) bylo s jistou mírou spolehlivosti možné provádět v podstatě jen autologní transplantace (tedy transplantace vlastní tkáně, např. zmíněných štěpů kůže) nebo se soustředit na orgány, do kterých má imunitní systém omezený přístup. To platí např. pro oko - transplantace lidské oční rohovky se tak podařila již roku 1905 (shodou okolností v Olomouci). I první



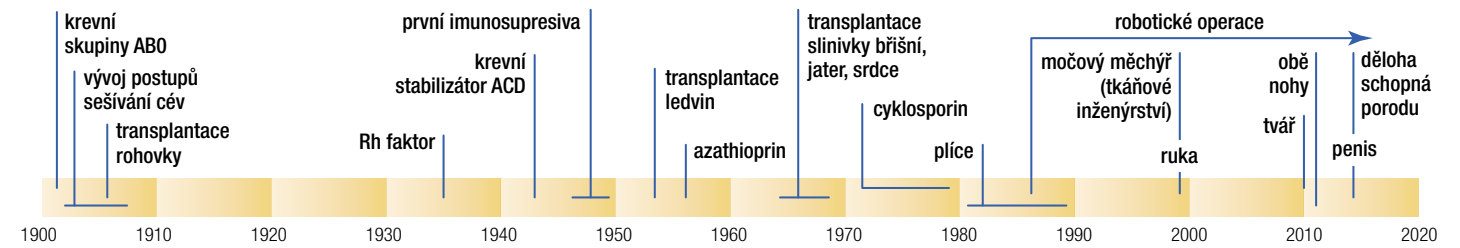
1. PŘEHLED nejčastěji transplantovaných orgánů a tkání. Číslo v závorkách udává rok první dlouhodobě úspěšné transplantace daného druhu.

Schéma Vesmír, podle návrhu Petra Zouhara

Tahanice o krevní skupiny

ZAČÁTKEM 20. STOLETÍ bylo šíření vědeckých poznatků často dosti klopotné. Tak se stalo, že se stejným objevem čtyř krevních skupin (číslovaných římsky I-IV) přišel po Landsteinerovi mimoděk i český psychiatr Jan Janský. Potřetí pak byly krevní skupiny popsány Američanem W. L. Mossem a označeny I-IV, tentokrát však v odlišném pořadí než u Janského. Nastal hned dvojitý zmatek. Nešťastné číslovaní bylo nakonec na Landsteinerovu radu opuštěno a nahrazeno současnými písmeny A, B, AB, 0. Česká vědecká obec ale ještě dlouhá léta netušila, že onen „Janský“ citovaný v zahraniční literatuře je vlastně pražský profesor.

Sám Janský si dopadu svého objevu naprosto nebyl vědom a ve chvíli, kdy se po Čechách rozkřiklo, u čeho to vlastně stál, byl už několik let po smrti. Česká společnost se však Janského jména dodatečně chopila a začala ho vyzdvihovat v protikladu k Landsteinerovi. Nobelova cena pro Landsteinera tak byla pro Prahu hořkou pilulkou. Nehledě na české city je však Landsteinerovi třeba přiznat, že své průlomové poznatky dále rozvíjel a po přesídlení do USA popsal ve dvacátých letech ještě další systémy krevních skupin: Nejprve skupiny M, N a P, později ještě Rh faktor (nejprve u makaků, anglicky rhesus macaque, a posléze u lidí). Zejména stanovování Rh faktoru se ukázalo velice významným v těhotenství, protože protilátky proti Rh antigenu procházejí (na rozdíl od anti-A a anti-B protilátek) i placentou.



2. VÝZNAMNÉ OBJEVY A ÚSPĚCHY v transfuzní a transplantaci medicíně.

Schéma Vesmír, podle návrhu Petra Zouhara

dlouhodobě úspěšnou transplantaci ledviny (1954) umožnila zejména šťastná okolnost, že dárce a příjemce byli jednovaječná dvojčata, a imunitní systém proto nemohl orgán rozpoznat (chirurg Joseph E. Murray získal za tento počín Nobelovu cenu roku 1990).

Pionýrem imunopresivní terapie byl koncem čtyřicátých let Peter Medawar (Nobelova cena 1960). Po operacích začaly být od té doby podávány nejprve glukokortikoidní hormony, následně pak byla baterie imunopresiv doplněna o účinnější azathioprin (1957). Konečně v sedmdesátých letech byl mezi metabolity houby *Trichoderma polysporum* identifikován cyklosporin A, jehož účinnost umožnila povznést transplantaci mezi regulérní lékařskou techniku zachraňující životy (spíše než životy ohrožující). Najít však optimální kompromis mezi nebezpečím odhojení

štěpu a přílišným oslabením obranyschopnosti je nadále složitý úkol.

ÚKOLY DNEŠKA

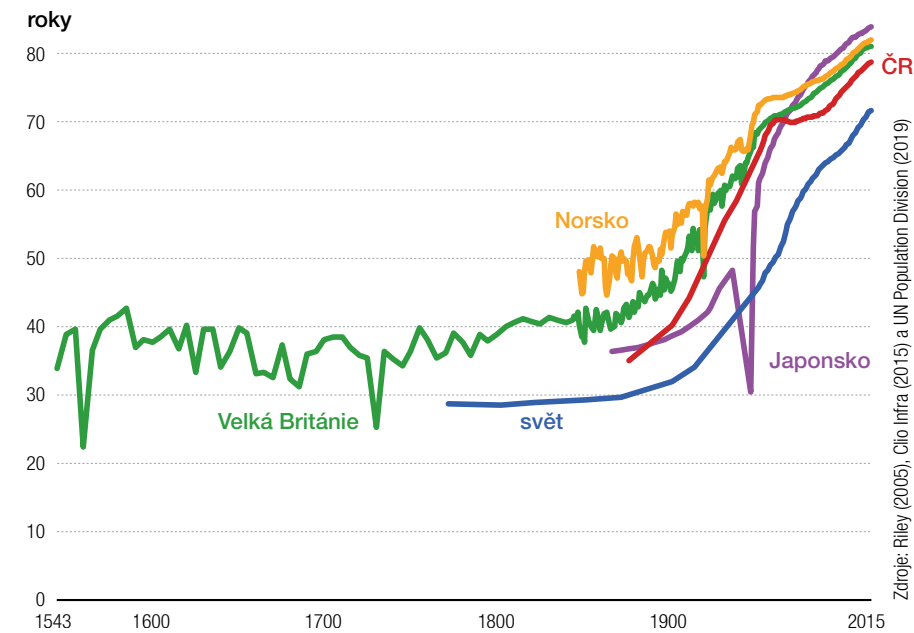
V poslední době chirurgové zaznamenali úspěchy i u tak náročných a komplexních operací, jako je transplantace celého obličejce nebo končetiny. Pacientů, kteří by nějaký druh transplantace potřebovali k prodloužení a zjednodušení života, je však mnohem více než potenciálních dárců. Hned na několika frontách se výzkum intenzivně snaží s touto výzvou vyrovnat. Kvalitnější imunopresiva a detailnější porozumění zákonitostem odhojování štěpů umožňují vrátit do hry xenotransplantáty, tedy orgány získané z jiného živočišného druhu. Po mnoha neúspěšných pokusech s opicemi a lidoopy jako dárci srdcí a ledvin se nyní zdá být

nejperspektivnějším druhem prase. Má podobnou velikost a fyziologii jako člověk, ale je mu dostatečně evolučně vzdáleno, aby se snížilo nebezpečí přenosu nových patogenů na člověka. V experimentálních zvěřincích tak nyní vědci chovají „humanizovanou“ prasata, která mají být lépe kompatibilní s lidským imunitním systémem.

Místo skutečných biologických orgánů je také možné používat různé implantáty a další technické hračky. Dobře známé jsou třeba titanové náhrady kyčelního kloubu. Už 70 let je tu s námi dialyzační aparatura nahrazující při pravidelném používání funkci nedostatkových ledvin (Vesmír 78, 310, 1999/6). K úpravě srdečního rytmu se dnes celkem rutinně implantují kardiostimulátory (Vesmír 99, 14, 2020/1). Nebezpečí přenosu chorob a nedostatek dárců mají také řešit vyvíjené syntetické náhrady krve.

Další možností je vývoj v oblasti kmenových buněk. Snad jednou bude možné vypěstovat funkční orgán (ať už ve zvířeti, nebo v nějakém inkubátoru) přímo z pluripotentních buněk pacienta (Vesmír 93, 139, 2014/3). V současnosti regenerativní medicína reálně testuje implantáty porostlé vlastními buňkami, což má zmást imunitní systém příjemce a zlepšit přijetí tkáňové náhrady. Jednou z ikon v této oblasti byl i Paolo Macchiaroni, který implantoval několika pacientům takto upravené syntetické průdušnice. Později, když většina z pacientů zemřela, se však ukázalo, že doktor falšoval výsledky a jednal neeticky, což poškodilo pověst celého oboru.

Navzdory řadě etických i praktických otázek spojených s těmito novými technikami i s problematikou transplantací obecně představuje pokrok v oblasti náhrady orgánů jeden z nejpůsobivějších příběhů moderní medicíny. Vzhledem k poměrně nízkému počtu transplantací (v rozvinuté Severní Americe nejvýše jedna orgánová transplantace na 10 000 lidí) se pokrok v této oblasti příliš nepromítá do populačních parametrů, jako je naděje dožití (obr. 3). Pro jednotlivce, který transplantaci podstoupí, se však často jedná o návrat z hranice smrti k relativnímu zdraví. A to se ještě v této oblasti můžeme nadít mnohých (zcela jistě zlomových) překvapení. ●



Zdroje: Riley (2005), Clio Infra (2015) a UN Population Division (2019)

3. VÝSLEDKEM ÚSPĚCHŮ v medicíně (očkování, antibiotika, hygienická opatření atd.) je i výrazný nárůst naděje dožití trvající od 19. století doposud. Nejvýznamnějším faktorem se stalo snížení dětské úmrtnosti. Vliv úspěchů v transplantaci medicíně je minimální. (Poznámka: Zobrazena naděje dožití v době narození představuje průměrný počet let, kterých by se novorozenec dožil, pokud by úmrtnost z roku jeho narození zůstala po celý jeho život stejná.)

Graf OurWorldInData.org, CC BY 4.0