

# Fetus kao alokalem

---

**Rukavina, Daniel; Vlahović, Šime**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 1973, 95, 489 - 496**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:637024>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## FETUS KAO ALOKALEM

DANIEL RUKAVINA, SIME VLAHOVIĆ

*Iz Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci*

**Sažetak** Fetus sisavaca, pa tako i ljudski fetus, ima u organizmu majke položaj alokalema. Naime, dio genetičke građe, pa prema tome i antigenske, fetus nasljeđuje od oca, a ti su antigeni bar djelomično nepoznati imunološkom sustavu majke. Iako fetus ima položaj alokalema, on ipak ne podliježe reakciji odbacivanja tuđeg tkiva, što je jedan od izuzetaka u imunologiji. Brojne su hipoteze koje pokušavaju razjasniti tu neefikasnost majčine reakcije odbacivanja, kao i utvrditi faktore koji osiguravaju povlašteni položaj fetusa u majčinom organizmu. Autori su izložili najvažnije hipoteze u ovom radu: I. Ulogu uterusa kao imunološki povlaštenog

mjesta; II. Nedozrelost embrionalnih-fetalnih antigena; III. Oslabljenu imunološku reaktivnost gravidne ženke; IV. Ulogu anatomske-fiziološke barijere u otežavanju prolaza fetalnih stanica u majku, kao i majčinih stanica i protutijela u fetus; V. Značenje fibrinoidnog materijala na stanicama sincicijskog trofoblasta. Posebno su naglasili mišljenje, na temelju vlastitih eksperimentalnih istraživanja, da u zaštiti fetusa kao alokalema treba značajnu ulogu pripisati facilitacijskim protutijelima. Na taj se način može objasniti ne samo zaštita fetusa u toku normalne trudnoće, već i zaštita fetusa-novorodjenčeta od stečene imunosti majke.

Uvriježeno je mišljenje da je transplantacija stanica, tkiva i organa neprirodan događaj kojim su se počeli baviti imunobiolozi, a njihova saznanja kasnije primijenili kliničari. Međutim, čak je i liječnicima gotovo nepoznato da se kalemljenje tuđeg tkiva događa prirodno i to daleko češće, bolje reći svakodnevno. Takvo »prirodno« kalemljenje je spajanje spermija s jajnom stanicom i smještanje oplođenog jajeta u reproduktivnom traktu ženki sisavaca. Jedna komponenta toga kalema — spermij, je očevog porijekla i nosi fetusu očevu komponentu naslijeđa, a ona se bar djelomično razlikuje od genetske građe majčinog organizma. Iako se u novije vrijeme gomilaju radovi koji pokušavaju razjasniti odnose između majke i fetusa i na imunološkim principima, ipak nije postignut bitniji napredak. Štoviše, prije bi se moglo reći da je otkriće nekih imunoloških osobina u fetalnoj i novorođenačkoj dobi omogućilo utvrđivanje osnovnih zakonitosti u transplantaciji tkiva i organa, nego je doprinijelo razjašnjavanju imunoloških odnosa između majke i mladog.

Presadivanje tkiva između jedinki iste životinjske vrste (alokalem) u pravilu završava odbacivanjem

kalema. Do odbacivanja dolazi, jer se kalemljeno tkivo i primalac razlikuju u antigenima tkivne srodnosti (histokompatibilnosti). Ti antigeni su specifični i krajnji produkti gena histokompatibilnosti, pa su prema tome i razlike između kalema i primaoca uvjetovane genetički<sup>1,2</sup>. Presađeni alokalem inducira imunozni odgovor domaćina na antigene tkivne srodnosti koji su prisutni na kalemljenom tkivu, a odsutni u domaćinu. Samo u slučaju genetičke identičnosti presađeno tkivo će se prihvatiti.

U genetički nesrodnoj populaciji sisavaca, pa tako i ljudskoj, skoro će uvijek postojati neka genetička, pa prema tome i antigenska, razlika između oca i majke, što će uvjetovati i razlike između fetusa i majke. Stoga je donekle i opravdano govoriti o fetusu kao prirodnom alokalemu smještenom u organizmu majke.

Sličan položaj imaju i tumori koji su građeni od trofoblasta, jer i oni, kao i fetus, sadrže i antigene očevog porijekla. Pa ipak, usprkos intimnoj vezi s organizmom majke, fetus u pravilu ne pokazuje nikakve znakove imunoloških oštećenja. On je dakle dobro toleriran, jer se trudnoća obično uspješno završava bez imunoloških komplikacija. Trudnoća, u tom pogledu, teče nesmetano čak i u nekim slučajevima rasplodivanja životinja koje pripadaju različitim specijesima<sup>3</sup>. Ta činjenica još više ističe iznimno povlašteni položaj fetusa.

Ovaj rad je financijski potpomognut od Republičkog fonda za naučni rad SR Hrvatske (ugovor br. IX/13 i III/14 od 28. XI 1972. god.)

Primljeno 9. travnja 1973.



Jedno vrijeme se mislilo da bi se sam akt poroda mogao poistovjetiti s odbacivanjem alokalema, ali ta je ideja napuštena kada se ustanovilo da trudnoća ima isti tok i trajanje u genetički čistih sojeva, kao i u genetički nesrodnoj populaciji. I trajanje trudnoće je u gotovo svih vrsta sisavaca znatno duže od vremena odbacivanja alogenog kalema. Tako npr. glodavci obično odbacuju alokaleme kože unutar 2 tjedna nakon kalemljenja, a trudnoća traje 3 tjedna ili duže<sup>4</sup>. Čovjek također odbacuje alokaleme unutar 2—3 tjedna<sup>4</sup>, a trudnoća traje oko 9 mjeseci. Mislimo da je važno naglasiti upravo tu veliku vremensku razliku između trajanja trudnoće u žena i manifestacije imunosti na alogeno tkivo. Naime, nakon senzibilizacije tuđim antigenima proliferira specifični klonus imunokompetentnih stanica, a njegovi potomci »pamte« te antigene, pa su sposobni da vrlo snažno reagiraju u ponovnom kontaktu s njima. Takav tip reakcije je u imunologiji poznat kao reakcija »ponovljenog kalema« (second set angloameričkih autora).

Iz kliničkog iskustva znamo za primjere spontanijih abortusa koji nastupaju sve brže u naknadnim trudnoćama, a nije ih se moglo objasniti utjecajem endokrinoloških ili drugih faktora. Međutim, takvo višekratno i sve brže završavanje trudnoća podsjeća upravo na reakciju ponovljenog kalema. Ako je takav tip abortusa imunološke prirode, tada su majke senzibilizirane očevom komponentom građe placente i fetusa, pa bi morale pokazivati prisustvo stečene preosjetljivosti odgođenog tipa i na druga očeva tkiva. Rezultati pokusa *Bardawilla* i sur<sup>5</sup>. govore u prilog tom mišljenju, jer takve žene brže odbacuju kožne kaleme supruge nego indiferentnog muškarca.

Imunološka komponenta majčine reakcije je možda prisutna i u spontanijim abortusima koji su uzrokovani kromosomskim anomalijama. Interesantno je pri tome istaći da talidomidom inducirane kromosomske aberacije ne uzrokuju rane spontane abortuse<sup>6</sup>. S obzirom na poznatu imunosupresivnu aktivnost talidomida<sup>7</sup>, *Hellman*<sup>8</sup> smatra da bi to mogao biti rezultat istovremene supresije imunološkog aparata majke, zbog čega je spriječeno imunološko odbacivanje fetusa. Kako je osnovna uloga sistema tkivne srodnosti, u normalnom organizmu, eliminiranje mutiranih stanica, posebno malignih<sup>9</sup>, to možemo pretpostaviti istu reakciju i na višestaničnoj razini, što bi moglo spadati u red osnovnih homeostatskih mehanizama, koji su odgovorni za preživljavanje vrste.

Opisane pretpostavke o imunološkom odbacivanju fetusa prije možemo smatrati iznimkom nego pravilom, pa se može zaključiti da je djelovanje imunološkog sustava majke protiv fetusa, u normalnim uvjetima, vrlo efikasno spriječeno. Stoga ćemo se u daljnjem tekstu opširnije osvrnuti na faktore koji bi mogli doprinijeti zaštiti fetusa od opasnosti koje nosi boravak u imunološki zreom organizmu majke.

## I. ULOGA UTERUSA

Ako smo fetus definirali kao alokalem, onda je majka primalac, a uterus ležište kalema. S obzirom na to postavlja se pitanje uloge koju bi uterus mogao imati u sprečavanju imunološke reakcije majke.

Postoje i teorije o uterusu kao »povlaštenom mjestu«, u imunološkom pogledu. Pod povlaštenim mjestima misli se na neka mjesta u organizmu koja omogućavaju dulje preživljavanje alogenog kalema. Takva povlaštena mjesta su npr.: prednja očna komorica<sup>10</sup>, mozak<sup>11</sup>, i testisi<sup>12</sup>. Važno je naglasiti da su upravo ta mjesta u čovjeka i životinja karakteristična po učestalom pojavljivanju autoimunih oboljenja (npr. simpatička oftalmija, alergijski encefalomijelitis i aspermatogeneza). Ta mjesta sprečavaju tokom embrionalnog razvoja »prepoznavanje« specifičnih tkivnih antigena, pa na njih organizam ne postaje tolerantan<sup>13</sup>. Možemo ih smatrati izoliranim »vrecicama« koje otežavaju prepoznavanje i tuđih (transplantacijskih) antigena. U tom pogledu treba posebno istaći efikasnu zaštitu što je kalemu pružaju vrecice na obrazima hrčka, jer dopuštaju dugotrajno preživljavanje ne samo alokalema, već i ksenokalema<sup>14</sup>.

Ipak ne možemo uterus ravnopravno svrstati u grupu povlaštenih mjesta, jer uterus nije neophodan za normalno odvijanje trudnoće. Poznato je, naime, da i uznapredovala abdominalna trudnoća može završiti rađanjem donesenog djeteta carskim rezom<sup>15</sup>. Nadalje, ako se presadi alogeni kalem kože u uterus ženke koja je tretirana estrogenom, on će urasti u ležište za vrlo kratko vrijeme, ali će biti odbačen isto tako brzo kao kada ga se presadi ortotopno<sup>16</sup>. Međutim, ako se takav kalem presadi u uterus ženke koja je u preimplantacijskom stadiju trudnoće, njegovo preživljavanje je značajno produženo, obično do vremena poroda fetusa<sup>16</sup>. Stoga se čini da zaštitu osigurava u prvom redu decidualno tkivo, najvjerojatnije blokirajući aferentni put imunološkog refleksnog luka, tj. otežavajući senzibilizaciju majke<sup>17</sup>. Ako se ženku senzibilizira na tkiva davaoca kožnog kalema, tada ni decidualno tkivo ne pruža nikakvu zaštitu, tj. nije blokiran eferentni put imunološkog odgovora<sup>18</sup>. Međutim, ako se alogenu blastocistu presadi u uterus specifično senzibilizirane ženke, ona se implantira i dalje normalno razvija<sup>18</sup>. Te na prvi pogled kontradiktorne podatke možemo objasniti odsustvom snažnih antigena tkivne srodnosti na blastocisti<sup>19</sup>, kao i stvaranjem vlastite zaštitne barijere koja je izgrađena od stanica trofoblasta (vidi V.), a to svojstvo nema kožni kalem. Ti nam podaci dovoljno ukazuju na brojnost i složenost faktora koji sudjeluju u zaštiti fetusa, kao i važnost obrambenih mehanizama koje ima fetus u razvoju, o čemu će biti riječi u daljnjem tekstu.

Na temelju iznesenog mogli bismo zaključiti da uterus ima određenu ulogu u zaštiti fetusa, ali se samo tim svojstvom uterusa ne može konačno objasniti njegov povlašteni položaj.

## II. ZRELOST FETALNIH ANTIGENA

Kako majka u pravilu ne reagira na vlastite fetuse, i pored razlika u antigenima tkivne srodnosti, to se jedno vrijeme vjerovalo da antigeni fetusa sporo sazrijevaju i tek kasno u graviditetu dostignu punu zrelost. Međutim, rezultati brojnih pokusa ne dopuštaju nam takav zaključak, pogotovo kada se radi o fetalnim, a ne embrionalnim antigenima. *Medawar*<sup>20</sup> i



*Hasek*<sup>21</sup> su pokazali da tkiva fetusa, iz rane faze trudnoće, mogu inducirati toleranciju na singene kožne kaleme. *Simmons* i *Russell*<sup>22</sup>, te *Edidin*<sup>23</sup>, također su dokazali da fetusi miševa, u tom ranom razdoblju, posjeduju transplantacijske antigene. U tom smislu govore i rezultati *Woodruffa*<sup>24</sup>, koji je ekstrauterino presadio fetalna tkiva, što je izazvalo imunološku reakciju u organizmu majke i odbacivanja kalema. Već citirani podatak da snažni transplantacijski antigeni (H-2 antigeni u miša) nisu prisutni ili možda nisu adekvatno reprezentirani na stanicama blastociste<sup>19</sup> ukazuje da se o nezrelosti antigena može govoriti možda samo u najranijoj fazi embrionalnog razvoja. To može biti od važnosti za proces implantacije, pogotovo ako je domaćin prethodno senzibiliziran.

### III. OSLABLJENA IMUNOLOŠKA REAKTIVNOST GRAVIDNE ŽENKE

Poznato je da organizam gravidne ženke može izraziti gotovo punu imunološku reaktivnost prema većini tuđih antigena. Međutim, kako smo već istakli, takvu reaktivnost u pravilu ne pokazuje prema vlastitom fetusu, pa se stoga često govori o imunološkoj »inerciji« majke. Inercija, u tom slučaju, označava oslabljeno djelovanje sustava koji održava imunološku homeostazu organizma nakon kontakta s tuđim-fetalnim antigenima<sup>25</sup>. To ukazuje da je došlo do izvjesne adaptacije ili preinake homeostatskog mehanizma imunološkog odgovora.

Dosta je dokaza koji govore u prilog specifičnosti te inercije, pri čemu se misli da se inercija odnosi samo na tkiva fetusa i oca mladunčadi. Tako majka i njeni mladi, u štakora i pasa, pokazuju uzajamnu toleranciju na izmijenjene kožne kaleme<sup>25, 26</sup>. Ta tolerancija može se dokazati samo ako se izmjene kalema vrše u ranom postpartalnom razdoblju. Slični su odnosi između ljudskog novorođenčeta i majke, jer majka tolerira kaleme mladih<sup>27</sup>. *Peer*<sup>28</sup> je presađivao i kožne kaleme roditelja na djecu, pa je također primijetio da dulje preživljavaju samo majčini kalemi. Taj nalaz *Peer* tumači prethodnim izlaganjem fetusa antigenima majke, što bi rezultiralo u indukciji nekog stupnja tolerancije. U pokusima na miševima *Breyer* i *Barett*<sup>29</sup> su pokazali da ponovljene heterospecifične trudnoće slabe reaktivnost majke na alogeni tumor očevog soja. Na istom pokusnom modelu ti autori<sup>30</sup> su pokazali da je oslabljena i reaktivnost majke na normalna tkiva očevog soja (kožni kalem). Interesantno je istaknuti, da se u oba iznijeta primjera tolerancija pojačava s brojem trudnoća, do treće trudnoće. Ženke koje su imale 4 ili više trudnoća, reaguju na razini onih koje su imale samo 3 trudnoće. *Hašek* i sur<sup>31</sup>. su utvrdili da ženka može duže nositi i kaleme mužjaka s kojima je bila više puta samo parena, bez naknadne trudnoće. Prema tome, to bi bio učinak same inseminacije, odnosno izlaganja organizma ženke transplantacijskim antigenima, koji su zastupljeni na spermijima. Moglo bi se pretpostaviti da se ta specifična nereaktivnost uglavnom može očekivati u pokusima na životinjama čiji roditelji pripadaju različitim, genetički čistim sojevima, dok je od daleko manjeg značaja za genetički nesrodnu popu-

laciju životinja. Naime, svaka naknadna trudnoća može dovesti majku u kontakt s drugačijom skupinom transplantacijskih antigena. Međutim, i pored tih sumnji, pokusi *Andersona*<sup>25, 26</sup> ukazuju, da se i životinje iz genetički nesrodne populacije ponašaju na isti način. Stoga se može smatrati da su u ponovljenim trudnoćama barem neki od transplantacijskih antigena isti, što bi osiguravalo neki stupanj tolerancije na tkiva mladunčadi.

Opisana depresija imunološke reaktivnosti gravidne ženke na alokaleme i vlastite fetuse možda se može djelomično pripisati i djelovanju glukokortikoida, koji se tokom trudnoće pojačano izlučuju<sup>32</sup>. Glukokortikoidi imaju snažno depresivno djelovanje na limfatičko tkivo i koncentraciju cirkulirajućih limfocita<sup>33</sup>, pa je tako suprimirana i imunološka reaktivnost majke na alogene stimuluse. Sama placenta također može biti izvor imunodepresivnih hormona, jer u mnogih životinjskih vrsta placenta secernira ACTH i kortikosteroide<sup>34</sup>. Ta činjenica može biti od posebne važnosti za sprečavanje reakcije odbacivanja fetusa kao alokalema. Naime, imunodepresivni hormoni, koje proizvodi placenta, djeluju u neposrednoj blizini fizikalne barijere koja razdvaja majku i fetus. Stoga vjerojatno imaju, i uz skromniju produkciju, daleko snažniji depresivni učinak na imunokompetentne stanice majke, nego što se to može ocijeniti testirajući sposobnost odbacivanja alokalema koji su smješteni negdje periferno na organizmu majke<sup>17</sup>. Nije poznato da li humana placenta producira steroide s imunodepresivnim djelovanjem. Međutim, s obzirom na to da humana placenta producira čitav niz hormona, kao što su progesteron, gonadotropin, placentalni laktogen i estrogeni, a sudjeluje i u metabolizmu drugih hormona<sup>35</sup>, to nije isključeno da je ona izvor i nekih hormona koji imaju immunosupresivno djelovanje.

### IV. ANATOMSKO-FIZIOLOŠKA BARIJERA IZMEĐU FETUSA I MAJKE

Očito je, iz prethodne diskusije, da se povlašteni položaj fetusa ne može u potpunosti objasniti ni jednim od predloženih mehanizama, pa čak niti njihovim zajedničkim djelovanjem. Stoga su i razumljivi pokušaji da se zaštita fetusa od imunoloških opasnosti tokom boravka u majčinom organizmu objasni anatomskom izoliranošću od majke<sup>34</sup>. Tako su nastale teorije o anatomsko-fiziološkoj barijeri, između dva genetički različita organizma, koja razdvaja fetalne antigene od majčinih imunokompetentnih stanica. Ako takva barijera stvarno postoji, treba razmotriti njene moguće karakteristike, kao i efikasnost. U prvom redu ona bi trebala spriječiti kontakt između fetalnih stanica i majčinih imunokompetentnih stanica, tj. trebala bi blokirati aferentni put imunološkog refleksnog luka, pa tako spriječiti senzibilizaciju majke<sup>36</sup>. Međutim, dosta je podataka koji ukazuju da takvu ulogu barijere treba prihvatiti s rezervom. Možda je najbolji dokaz, u tom pogledu, hemolitička bolest novorođenčeta, uzrokovana Rh inkompatibilnošću<sup>37</sup>, jer je prolaz fetalnih stanica preduvjet za senzibilizaciju majke<sup>38, 39</sup>. Hemolitička bolest, u tom obliku,



obično se ne pojavljuje u drugih vrsta sisavaca, što ipak ne znači da se u njih fetalne stanice ne prenose u majčin krvotok. Tako je dokazan znatan prijenos fetalnih eritrocita u cirkulaciju gravidnih ženki miša<sup>40</sup>. Naši rezultati ukazuju da je taj način senzibilizacije ženki glodavaca vjerojatno neefikasan. Naime, novorođenčad glodavaca nije a priori zaštićena od djelovanja humoralnih protutijela, pa ipak je učestalost takvih oštećenja u mladim vrlo niska<sup>41</sup>.

Osim eritrocita u cirkulaciju majke mogu prelaziti i druge fetalne stanice na kojima su reprezentirani antigeni tkivne srodnosti, što ponekad uzrokuje vrlo snažnu senzibilizaciju majke. Stoga su multipare i najbolji izvor seruma za tipizaciju ljudskih antigena tkivne srodnosti (HL-A antigeni)<sup>42</sup>. *Terasaki* i sur<sup>43</sup>. su statistički pokazali da je mnogo veća učestalost kongenitalnih anomalija u djece, ako njihove majke imaju u serumu protutijela protiv HL-A antigena. Međutim, takva senzibilizacija bi se u principu mogla manifestirati i staničnom imunosti majke. Postojanje takvog tipa imunosti majke dokazao je *Sören*<sup>44</sup>. Dobio je intenzivnu KpD reakciju kada je injicirao limfatičke stanice multipara u hibride Fl. Da su majčini limfociti stvarno senzibilizirani na fetalne antigene dokazuje i podatak da mogu oštetiti fetalne stanice, ako ih se zajednički uzgaja in vitro<sup>45</sup>. U kulturi limfocita iz periferne krvi gravidnih žena mogu se naći stanice kariotipa 46/XY već pri kraju prvog trimestra<sup>46</sup>. To ukazuje da prijenos fetalnih stanica u cirkulaciju gravidne žene započinje vrlo rano, što može imati i značajnu praktičnu primjenu. Autori ističu mogućnost kako prognoze spola djeteta, tako i identificiranja kromosomskih anomalija već u ranoj fazi trudnoće.

Najnovija eksperimentalna opažanja hipertrofije paraaortalnih limfnih čvorova u koje se drenira limfa iz uterusa daju daljnju podršku mišljenju da aferentni put nije inhibiran. Naime, *Beer* i sur<sup>47</sup>. su utvrdili da heterospecifična trudnoća uzrokuje značajno povećanje paraaortalnih limfnih čvorova. Da se radi o specifičnom učinku, tj. o senzibilizaciji majke fetalnim antigenima, dokazuje nepromijenjena težina paraaortalnih limfnih čvorova u ženki koje su parene s mužjacima istog, genetički čistog, soja. Slična hipertrofija paraaortalnih limfnih čvorova u pravilu se pojavljuje i u gravidnih žena (dr. A. Beer, usmeno saopćenje). Prema tome, to je drugi primjer direktnog kontakta majčinih imunokompetentnih stanica s fetalnim antigenima, i stanicama, koje su prodrle u organizam majke.

Iako smo brojnim primjerima ilustrirali neefikasnost posteljice barijere u smislu potpunog sprečavanja senzibilizacije majke, ipak treba istaći da je njeno postojanje faktor koji bitno doprinosi sigurnosti fetusa. Pritom se treba podsjetiti da je intenzitet reakcije preosjetljivosti odgođenog tipa, kao i efikasnost te reakcije, ovisan o brojnim faktorima, kao npr.: a) dozi i vrsti antigena, b) putu senzibilizacije, c) načinu senzibilizacije itd. Mogli bismo reći da pretpostavljena barijera u prvom redu može spriječiti prodor velike količine fetalnih antigena i stanica, što je od važnosti za intenzitet imunosti reakcije majke. Čini nam se da je od još većeg interesa naglasiti

mišljenja, na temelju pokusa koji su u toku, da način na koji se majka senzibilizira fetalnim antigenima doprinosi prevladavanju humoralne komponente njene reakcije nad staničnom. Stoga bismo mogli iznijeti pretpostavku da je »kontrolirana« senzibilizacija majke, tokom trudnoće, svrshodna reakcija, koja može mehanizmom imunološke facilitacije doprinijeti zaštiti fetusa.

Anatomsko-fiziološka barijera bi mogla imati i neku ulogu u zaštiti fetusa od specifične stečene imunosti majke, pa ćemo stoga razmotriti i njenu ulogu u inhibiciji eferentnog dijela imunološkog refleksnog luka. Takvu imunost majka može najjednostavnije steći prethodnim trudnoćama, kako smo to i objasnili u ranijem izlaganju. Pri tome ćemo razmotriti moguć utjecaj kako senzibiliziranih stanica, tako i humoralnih protutijela, jer su to nedjeljive komponente imunosti reakcije organizma na tuđe antigene tkivne srodnosti. Poznato je da posteljična barijera efikasno sprečava prolaz protutijela velike molekularne težine (IgM, 19S protutijela) u cirkulaciju fetusa<sup>48</sup>. Međutim, za prolaz protutijela malene molekularne težine (IgG, 7S protutijela), koja se u imunom odgovoru vremenski pojavljuju kasnije, placenta ne predstavlja nikakvu zapreku<sup>48</sup>. Štoviše, poznato je da je koncentracija tih protutijela u novorođenčeta često viša nego li u majci<sup>49</sup>. Može se pretpostaviti da se među tim imunoglobulinima mogu naći različite vrste protutijela koja su usmjerena na antigene fetusa/novorođenčeta (npr. hemolitička, citotoksička, facilitacijska i druge vrste protutijela). Humoralna protutijela, koja su inducirana na očevu komponentu građe fetusa, mogu se naći u serumu multipara, ali nema podataka o oštećenju mladih, iako je dokazan njihov prijenos u mladunčad laboratorijskih glodavaca<sup>50</sup>. Naši pokusi su pokazali da stečena specifična imunost majke, koja je inducirana na tkiva mladih još i prije trudnoće, vrlo rijetko oštećuje fetuse/novorođenčad, iako smo u serumu novorođenčadi našli visoku koncentraciju protutijela. Ta protutijela su isključivo pripadala protutijelima malene molekularne težine. Facilitacijsku prirodu tih protutijela dokazali smo na temelju produženog preživljavanja očevih kalema, koje smo presadili na mladunčad<sup>51-53</sup>. Činjenica da smo u neke mladunčadi ipak dobili fatalna oštećenja majčinih serumom, pa te rezultate i potvrdili pasivnim prijenosom tog seruma<sup>41</sup>, ukazuje da treba sa rezervom prihvatiti stav *Lanmana* i *Heroda*<sup>54</sup> da fetus/novorođenče sisavaca niti ima niti treba zaštitu protiv majčinih citotoksičnih protutijela. Jasno je da hemolitičku bolest novorođenčeta treba promatrati odvojeno, zbog postojanja sustava krvnih grupa i prirodnih protutijela u ljudskoj populaciji. Izneseni podaci ukazuju da za humoralna protutijela barijera ne predstavlja apsolutnu zapreku, jer se protutijela malene molekularne težine nesmetano prenose.

Dugo vremena se vjerovalo da barijera vrlo efikasno sprečava prijenos majčinih imunokompetentnih stanica, pa tako i zaštićuje mladunčad od stečene imunosti majke. Međutim, poznato je da imunokompetentne stanice mogu prelaziti u fetus, ali je njihov broj obično vrlo malen<sup>17</sup>. Stoga im je učinak slab, pa se može registrirati samo u ranom novorođenč-



kom razdoblju<sup>55</sup>. U pokusima na štakorima, kada smo povećali »propusnost« placente tako što smo gravidne ženke injicirali hijaluronidazom, u većem broju mladunčadi uspostavila se imunološka tolerancija<sup>41</sup>. Pri tome nismo opazili nikakva oštećenja mladunčadi, što vjerojatno znači da su stanice prenesene u broju koji je upravo dovoljan da inducira toleranciju, ali premalen za izazivanje KpD reakcije. Međutim, mladi nisu pokazivali znakove oštećenja niti onda kada smo omogućili prijenos majčinih senzibiliziranih stanica u fetus<sup>53,56</sup>. Ta prenijeta imunost majke bila je specifična, jer su majke bile senzibilizirane kožnim kalemom oca mladih. Odsustvo znatnijih oštećenja fetusa/novorođenčadi, u tom pokusnom modelu, objašnjavamo istovremenim prijenosom facilitacijskih humoralnih protutijela u mlade. Ona su se mogla vezati na tkiva mladih i tako »prekriti« antigene determinante protiv kojih bi djelovale prenesene senzibilizirane stanice<sup>41,53,56</sup>.

Najnoviji eksperimenti *Beera* i *Billinghama*<sup>57</sup> pokazuju da senzibilizacija ženke samo jednim kožnim kalemom mužjaka, neposredno prije rasploda sa njim, omogućuje imunokompetentnim stanicama majke da vrlo lako prođu placentarnu barijeru, te da se »udome« u limfatičkom aparatu fetusa/novorođenčeta. S obzirom da se radi o specifično senzibiliziranim stanicama, to i ne začuđuje vrlo visoki postotak smrtnosti mladunčadi, s klasičnom slikom bolesti kržljanja (bolest kržljanja = bolest koja nastaje unosom alogeničkih imunokompetentnih stanica u imunološki nereaktivnog primaoca ili primaoca kojemu je reaktivnost bitno smanjena).

U gotovo identičnom pokusnom modelu pokazali smo da se mladunčad tako senzibiliziranih majki može zaštititi od opisanih fatalnih oštećenja, ako je ženka samo jedanput prije toga bila gravidna s istim mužjakom<sup>41,58</sup>. Takvu zaštitu od bolesti kržljanja ne pripisujemo spriječenom prolazu majčinih imunokompetentnih stanica, jer smo njihovo prisustvo utvrdili na temelju vrlo brzog odbacivanja očevih kalema (reakcija ponovljenog kalema), koje smo presadili na mlade. Mladi su vjerojatno bili zaštićeni humoralnim protutijelima, koja su prenesena iz majčine cirkulacije. Interesantno je da snažna senzibilizacija majke a) višekratnim kalemljenjem kožom mužjaka, ili b) kožnim kalemom i stanicama mužjaka, uz višekratne trudnoće, ne samo da potpuno ukida taj učinak majčinih stanica već štoviše omogućuje duže preživljavanje očevih kalema koje smo presadili na mlade<sup>41,58</sup>. Te rezultate objašnjavamo mehanizmom imunološke facilitacije, koja se ostvaruje prijenosom humoralnih facilitacijskih protutijela iz cirkulacije senzibilizirane majke u mladunčad. Mladunčad tih senzibiliziranih majki odbacuje majčine kaleme, koje smo presađivali istovremeno s očevim, na uobičajeni »normalan« način. To nas navodi na mišljenje da je u snažno senzibiliziranih ženki na neki način stvoren obrambeni mehanizam koji otežava prolaz majčinih senzibiliziranih limfocita. U prilog takvog mišljenja možda govore i podaci o »naslagama« IgG na placenti žena, a primarno na bazalnoj membrani stanica trofoblasta<sup>59,60</sup>. Tek kad smo injekcijom hijaluronidaze omogućili slobodniji prolaz stanica dobili smo tole-

ranciju mladih na majčine kalame, što je dokaz uspješnog prijenosa majčinih stanica u mladunčad. Međutim, nikada nije bilo mladunčeta koje bi pokazivalo znakove reakcije KpD<sup>41,58</sup>.

Pokusima na genetički čistim sojevima štakora potvrdili smo da se opaženo produženje preživljavanja očevih i/ili majčinih kalema temelji na učesću dvaju različitih mehanizama: a) imunološke facilitacije i/ili b) specifične imunološke tolerancije<sup>41</sup>.

Na temelju iznesenih podataka drugih istraživača, kao i vlastitih eksperimenata, mogli bismo podržati stav *Currija*, koji smatra da posteljična barijera otežava samo prijenos stanica<sup>62</sup>, dok je put za prijenos dobrog dijela humoralne aktivnosti nesmetan. Iznijeli smo i podatke da senzibilizirane majčine stanice ponekad mogu s lakoćom proći kroz placentarnu barijeru, što ovisi o načinu senzibilizacije majke i specifičnom odnosu stanične i humoralne imunosti majke u vrijeme trudnoće.

Od interesa je razmotriti, u svjetlu iznesenih eksperimentalnih podataka, moguće posljedice prijenosa imunokompetentnih stanica gravidne žene u cirkulaciju fetusa. Jasno je, pritom, da se učinci prenesenih stanica mogu očitovati kako u fetusu tako i u novorođenčetu teškim oštećenjima i fatalnim ishodom. S obzirom da je u kliničkoj literaturi opisan relativno malen broj takvih slučajeva, može se misliti da su često ostali neprepoznati, jer se tom aspektu patofiziologije trudnoće obraćalo premalo pažnje. Prisustvo majčinih stanica u muškom fetusu — novorođenčetu može se sa sigurnošću utvrditi na temelju XY/XX kimerizma u limfocitnim kulturama. Možda su najilustrativniji primjer takvog kimerizma u fetusu opisali *Taylor* i *Polani*<sup>63</sup>. Analizirali su stanice u krvi i timusu fetusa koji je spontano abortiran nakon 12 tjedana trudnoće i utvrdili da 10% stanica ima XX konstituciju. Autori ističu da je bolesnica u 11 trudnoća imala 7 spontanih abortusa. *Kadowaki* i sur.<sup>64</sup> su opisali slučaj tipične bolesti kržljanja kojoj je podlegao dječak u dobi od godinu dana. Pronašli su u njegovoj krvi 30—40% limfocita majčine konstitucije (XX), što je vrlo visoki stupanj kimerizma i za eksperimentalne uvjete. S obzirom da je dječak imao ekstremnu aplaziju timusa, iznijeli su interesantno mišljenje da je fetus s normalnim limfatičkim aparatom sposoban da se odupre djelovanju prenesenih imunokompetentnih stanica, ako njihov broj nije prevelik.

Uvjeti za razvoj bolesti kržljanja stvaraju se i terapijskim procedurama, u prvom redu transfuzijom fetusa in utero, u slučaju manifestne Rh senzibilizacije, kao i eksangvinotransfuzijom novorođenčeta krvlju odraslih davalaca. Klinička slika bolesti kržljanja, koja je izazvana takvim procedurama, pokazuje sve bitne karakteristike koje su opisane u pokusima na eksperimentalnim životinjama<sup>65</sup>.

Međutim, često reakcija kalema protiv domaćina, što je uzrok bolesti kržljanja, može imati kroničan tok, a tada je klinička slika »maskirana«, pa se ne pojavljuju klasični simptomi bolesti. Poznato je, iz eksperimenata na laboratorijskim životinjama, da kroničan tok reakcije kalema protiv domaćina uzrokuje visoku učestalost malignih limfoma<sup>66</sup>. Induk-



cija takve reakcije u novorođenčadi dovodi do još veće učestalosti limfoma, ali i njihovog znatno ranijeg pojavljivanja<sup>67</sup>. Noviji eksperimentalni podaci ukazuju da kroničan tip reakcije kalema protiv domaćina uzrokuje »demaskiranje« i aktiviranje onkogenih virusa, koji su i normalno prisutni, ali inaktivni ili možda suprimirani imunološkom reakcijom domaćina. Kada su jednom aktivirani, onkogeni virusi proliferiraju i podstiču malignu transformaciju<sup>68</sup>. S obzirom da se najčešće u fetus prenosi malen broj majčinih stanica, vjerojatno nedovoljan za indukciju akutne reakcije kalema protiv domaćina, logično je pretpostaviti da je reakcija mnogo češće kroničnog tipa. Eksperimentalni podaci da su muški potomci mnogo češće izloženi fatalnom oštećenju zbog prijenosa majčinih senzibiliziranih stanica nego ženski<sup>67</sup>, u korelaciji su s kliničkim iskustvom i statističkim podacima, o mnogo većoj učestalosti malignih limfoma u muške djece<sup>69</sup>.

## V. ULOGA STANICA TROFOBLASTA

Opisane teorije o ulozi anatomske-fiziološke barijere u zaštiti fetusa podstakle su mnoge istraživače da detaljnije upoznaju građu placente. Ona ima položaj pravog alokalema, jer je u intimnom kontaktu s majčinih tkivima, a fetalnog je porijekla. U sisavaca koji imaju hemohorijalnu posteljicu (npr. čovjek, miš, štakor itd.) majčina krv, pa tako i majčine imunokompetentne stanice, dolaze u direktni kontakt s fetalnim tkivima<sup>68</sup>. Prema tome, nema nikakve barijere između imunokompetentnih stanica majke, koje mogu biti i specifično senzibilizirane, i stanica trofoblata, koje čine prvi fetalni sloj posteljice. Stoga je i razumljivo što se u brojnim pokusima pokušalo utvrditi moguću zaštitnu ulogu trofoblata. Pritom se našlo da stečena imunost ženki, koje su senzibilizirane s tkivima očevog soja, može razoriti kaleme fetalnog i placentarnog tkiva hibrida F 1 (hibridi F 1: potomci nastali križanjem 2 genetički čista soja). Međutim, stanice trofoblata, iz tih kalemljenih posteljica, ne samo da nisu bile razorene, već su čak i proliferirale<sup>70,71</sup>. Ti su pokusi znatno učvrstili hipotezu da stanice trofoblata imaju izuzetan položaj i djeluju kao imunološki inertna barijera između tkiva majke i fetusa. Mišljenja da je sincijski trofoblast, koji je u direktnoj vezi s majčinom krvlju, samo majčinog porijekla<sup>72</sup>, ili da su te stanice haploidne, tj. sadrže kromatin koji je samo majčinog porijekla<sup>73</sup>, danas su odbačena. Otpornost prema protutijelima trofoblast zahvaljuje fibrinoidnom sloju koji se nalazi na površini njegovih stanica u mnogih životinjskih vrsta<sup>74</sup>. Taj materijal se nalazi i na stanicama trofoblata placente u žena, te je poznat kao Nitabuchov sloj<sup>75,76</sup>. *Bradbury* i sur.<sup>77</sup> su histokemijski odredili građu tog fibrinoidnog materijala. Utvrdili su da je to triptofanom obogaćen kiseli mukoprotein, koji sadrži obilne količine sijaličke kiseline. Sijalička kiselina čini 1—3% težine stanica trofoblata, što je neuobičajeno visoka razina, kakvu nema nijedna druga stanica u organizmu. Osim toga, sijalička kiselina daje stanicama trofoblata vrlo veliki negativni naboj<sup>78</sup>.

Poznato je da upravo elektrostatski naboj znatno utječe na interakciju stanica<sup>79</sup>, pa je logično pretpostaviti da će takva struktura sprečavati ili izrazito otežavati intimni kontakt majčinih limfocita, koji su također elektronegativni, i stanica trofoblata, pa tako i onemogućiti prepoznavanje fetalnih antigena<sup>62</sup>. Fibrinoidni sloj vjerojatno »maskira« transplantacijske antigene, koji su zastupljeni na stanicama trofoblata, pa ih zato ni stečena imunost majke ne može oštetiti. Značenje fibrinoidnog materijala, u tom smislu, dokazao je *Currie*<sup>62</sup> elegantnim pokusima na miševima. Stanice trofoblata, koje je prethodno tretirao s enzimom neuraminidazom, snažno su senzibilizirale primaoca na alogeni kalem kože. Netretirane stanice trofoblata nisu imale nikakvog senzibilizirajućeg učinka. Prema tome, ekspresivnost antigena na stanicama trofoblata je prikrivena fibrinoidnim slojem. Neuraminidaza uklanja sijaličku kiselinu iz sijalomukoproteina, pa tako omogućava »otkrivanje« transplantacijskih antigena. Debljina sloja stanica trofoblata, kao i debljina fibrinoidnog materijala na njima, ovisi o antigenim razlikama između majke i fetusa. Ti su slojevi to deblji što su veće antigene razlike između trofoblata i domaćina<sup>17,80</sup>.

Dokazano je da trofoblast iz humane placente posjeduje i antigene specifične za organ<sup>76</sup>, koji mogu inducirati stvaranje antitrofoblast protutijela u organizmu majke. Prirodnu pojavu antitrofoblast protutijela, u toku puerperija, dokazao je *Hulka* sa sur.<sup>81,82</sup>. Smatraju da se ta protutijela pojavljuju tek u puerperiju, jer tada dolazi do naglog pada razine cirkulirajućih kortikosteroida. *Curzen*<sup>76</sup> misli da bi ta protutijela mogla imati važnu facilitacijsku ulogu u zaštiti trofoblata od majčinih imunokompetentnih stanica. Naime, ta protutijela bi se mogla vezati na stanice trofoblata tokom trudnoće ili možda djelovati na same imunokompetentne stanice majke, pa tako i doprinijeti sprečavanju senzibilizacije majke na fetalne transplantacijske antigene.

## ZAKLJUČAK

Na temelju iznesene diskusije mogli bismo zaključiti da povlaštenu položaj koji ima fetus sisavaca nije moguće objasniti jednom opće prihvatljivom teorijom, već je vjerojatno rezultat djelovanja brojnih činilaca. Uzimajući u obzir rezultate naših pokusa, mislimo da u zaštiti fetusa kao alokalema treba značajnu ulogu pripisati facilitacijskim protutijelima. Na taj se način može objasniti ne samo zaštita fetusa u toku normalne trudnoće, već i zaštita fetusa-novorođenčeta od stečene imunosti majke. Posebno smo ukazali i na klinički aspekt tih odnosa, jer se ljudski fetus-novorođenče vrlo često može naći i prirodno u istim uvjetima u koje se »umjetno« dovodi fetus eksperimentalnih životinja.

## LITERATURA

1. *Batchelor, J. R.*: Histocompatibility Systems, Brit. Med. Bull., 21:100, 1965.
2. *Palm, J.*: u Transplantation of Tissue and Cells, The Wistar Press, Philadelphia, str. 113—130, 1961.



3. Gray, A. P.: Mammalian Hybrids, Common. Bureau of Animal Breeding and Genetics, Edinburgh, 1964.
4. Anderson, J. M.: Transplantation Immunology of certain Mammalian Mothers and Progeny, Proc. Roy. Soc. (B) (London), 176:115, 1970.
5. Bardawil, W. A., Mitchell, G. W., McKeogh, R. P., Marchant, D. J.: Behavior of Skin Homografts in Human Pregnancy, Am. J. Obstet. Gynec., 84:1283, 1962.
6. Faigle, J. W., Keberle, H., Riess, W., Schmid, K.: The Metabolic Fate of Thalidomide, Experientia, 18:389, 1962.
7. Hellmann, K., Duke, D. J., Tucker, D. F.: Prolongation of Skin Homograft Survival by Thalidomide, Brit. Med. J., 2:687, 1965.
8. Hellmann, K.: Immunosuppression by Thalidomide: Implications for Teratology, Lancet, 1:1136, 1966.
9. Thomas, L.: u Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitive States, Hoeber-Harper, New York, str. 529, 1959.
10. Eichwald, E. J.: u Advances in Biological and Medical Physics, Acad Press, New York i London, vol. 9 str. 93-205, 1963.
11. Rambo, O. N., Fuson, R., Hattori M., Eichwald, E. J.: Immune Phenomena Elicited by Transplanted Tumors: I. The Participation of the Eye and the Brain, Cancer Res., 14:169, 1954.
12. Greene, H. S. N.: Heterologous Transplantation of the Beown-Pearce Tumor, Cancer Res., 9:728, 1949.
13. Burnett, F. M., Fenner, F.: The Production of Antibodies, MacMillan Co., Melbourne, 1949.
14. Cohen, S. N.: Comparison of Autologous, Homologous and Heterologous Normal Skin Grafts in the Hamster Cheek Pouch, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106:677, 1961.
15. Bright, A. S., Maser, A. H.: Advanced Abdominal Pregnancy. Review of the Recent Literature and Report of Case, Obstet. Gynec., 17:316, 1961.
16. Beer, A. E., Billingham, R. E.: u Ontogeny of Acquired Immunity (CIBA Found. Symp), Elsevier-Excerpta Medica-North Holland, Amsterdam, str. 149, 1971.
17. Kirby, D. R. S.: u Human Transplantation, Grune & Stratton, New York, str. 565, 1968.
18. Kirby, D. R. S., Billingham, W. D., James, D. H.: Transplantation of Eggs to the Kidney and Uterus of Immunized Mice, Transplantation, 4:713, 1966.
19. Palm, J., Heyner, S., Brinster, R. L.: Differential Immunofluorescence of Fertilized Mouse Eggs with H-2 and non H-2 Antibody, J. Exp. Med., 133:1282, 1971.
20. Medawar, P. B.: u Biological Problems of Grafting, Blackwell, Oxford, str. 6, 1959.
21. Hasek, M.: Folia Biologica (Praha), 6:54, 1960.
22. Simmons, R. L., Russell, P. S.: The Antigenicity of Mouse Trophoblast, Ann. N. Y. Acad. Sci., 99:717, 1962.
23. Edidin, M.: Transplantation Antigens in the Mouse Embryo. The Fate of early Embryo Tissues transplanted to Adult Hosts, J. Embriol. Exp. Morph., 12:309, 1964.
24. Woodruff, M. F. A.: Transplantation and Immunological Problems of Pregnancy, Proc. Roy. Soc. (B), 148:68 1958.
25. Anderson, J. M.: Immunological Inertia in Pregnancy, Nature, 206:786, 1965.
26. Andersen, M. H., Monroe, C. W.: Experimental Study of the Behaviour of Adult Human Skin Homografts during Pregnancy, Amer. J. Obst. Gynec., 84:1096, 1962.
27. Peer, L. A., Bernhard, W., Walker, J. C.: Full-Thickness Skin Exchanges between Parents and their Children, Amer. J. Surg., 95:239, 1958.
28. Peer, L. A.: Behavior of skin grafts exchanged between parents and offspring, Ann. N. Y. Acad. Sci., 73:584, 1958.
29. Breyere, J. E., Barrett, M. K.: »Tolerance« in postpartum female mice induced by strain specific matings, J. Natl. Canc. Inst., 24:699, 1960.
30. Breyere, J. E., Barrett, M. K.: Prolonged survival of skin homografts in parous female mice, J. Natl. Canc. Inst., 25:1405, 1960.
31. Hasek, M., Haskova, V., Lengerova, A., Vojtiškova, M.: u CIBA Foundation Symposium on Transplantation, Churchill, London, str. 118, 1962.
32. Medawar, P. B.: Immunosuppressive agents with special reference to antilymphocyte serum, Proc. Roy. Soc. (B), 174:155, 1969.
33. Mannick, J. A., Egdaahl, R. H.: u Human Transplantation, Grune & Stratton, New York, str. 472. 1968.
34. Heslop, R. W., Krohn, P. L., Sparrow, E. M.: The effect of pregnancy on the survival of skin homografts in rabbits, J. Endocrinol., 10:325, 1954.
35. Grausz, J. P.: The fetus and newborn, Med. Clin. North. Am. 53:1051, 1969.
36. Billingham, R. E., Brent, L., Medawar, P. B.: Enhancement in normal homografts, with a note on its possible mechanism, Transpl. Bull., 3:84, 1956.
37. Klieger, J. A.: The Rh-factor: past, present, and future, Med. Clin. North. Am., 53:1063, 1969.
38. Cohen, F., Zuelzer, W. W., Gustafson, D., Evans, M.: Mechanisms of isoimmunization I. The transplacental passage of fetal erythrocytes in homospecific pregnancies, Blood, 23:621, 1964.
39. Cohen, F., Zuelzer, W. W.: Mechanisms of isoimmunization. II. Transplacental passage and postnatal survival of fetal erythrocytes in heterospecific pregnancies, Blood, 30:796, 1967.
40. Maurceri, H. J., Lynch, C. L., Breyere, E. J.: Significance of transplacental hemorrhage in the induction of specific maternal unresponsiveness, J. Natl. Canc. Inst., 45:997, 1970.
41. Rukavina, D.: Fiziologija reaktivnosti mladih štakora na alogeni kalem nakon senzibilizacije majke, disertacija, Medicinski fakultet u Rijeci, 1972.
42. Ceppellini, R.: u Human Transplantation, Grune & Stratton, New York, str. 21, 1968.
43. Terasaki, P. I., Mickey, M. R., Yamazaki, J. N., Vredowe, D.: Maternal Fetal Incompatibility. I. Incidence of HL-A antibodies and possible association with congenital anomalies, Transplantation, 9:538, 1970.
44. Sören, L.: Immunological reactivity of lymphocytes in multiparous females after strain specific matings, Nature, 213:621, 1967.
45. Hellström, K. E., Hellström, I., Brown, J.: Abrogation of cellular immunity to antigenically foreign mouse embryonic cells by a serum factor, Nature, 224:914, 1969.
46. Walknowska, J., Conte, F. A., Grumbach, M. M.: Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer, Lancet, 1:1119, 1969.
47. Beer, A. E., Billingham, R. E., Hoerr, R. A.: Elicitation and expression of transplantation immunity in uterus, Transpl. Proc., 3:609, 1971.
48. Sterzl, J., Silverstein, A. M.: u Advances in Immunology, Acad. Press, New York i London, vol. 6, str. 337, 1967.
49. Kohler, F., Farr, R. S.: Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin; Evidence for an active placental IgG transport, Nature, 210:1070, 1966.
50. Kaliss, N.: Transfer from mother to offspring of antifetal antibody induced in the mouse by multiparity, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 129:83, 1968.
51. Rukavina, D.: Mehanizam imunološke reaktivnosti na transplantacijske stimule u perinatalnoj dobi štakora, Magisterski rad, Medicinski fakultet, Rijeka, 1968.
52. Rukavina, D., Vlahović, S.: Reaktivnost alogениh splenocita injiciranih u mladunčad imuniziranih majki, Acta Fac. Med. Flumin., III/IV: 81, 1968.
53. Rukavina, D., Vlahović, S.: Cellular and humoral immunity in offsprings of sensitized females enhancement and tolerance, Proc. Yug. Immunol. Soc., 2:6, 1971.
54. Lanman, J. T., Herod, L.: Homograft immunity in pregnancy: the placental transfer of cytotoxic antibody in rabbits, J. Exp. Med., 122:579, 1965.
55. Billingham, R. E., Palm, J., Silvers, W. K.: Transplantation immunity of gestational origin in infant rats, Science, 147:514, 1965.
56. Vlahović, S., Rukavina, D.: Delayed rejection of skin allografts in offspring of sensitized mothers, Folia Biol. (Praha), 16:330, 1970.
57. Beer, A. E., Billingham, R. E.: Maternally acquired runt disease, Science, 179:240, 1973.



58. Rukavina, D., Vlahović, Š.: Utjecaj transplantacijske imunosti majke na imunološku reaktivnost mladih štakora, Acta Fac. Med. Flumin. (u štampi), 1972.
59. McCormick, J. N., Faulk, W. P., Fox, H., Fudenberg, H. H.: Immunohistological and elution studies of the human placenta, J. Exp. Med., 133:1, 1971.
60. Faulk, W. P.: u Ontogeny of acquired immunity (CIBA Found. Symp.), Elsevier — Exc. Med. North Holland, Amsterdam, str. 172, 1971.
61. Rukavina, D., Vlahović, Š.: u pripremi za štampu, 1973.
62. Currie, G. A.: Immunology of pregnancy: The foeto-maternal barrier, Proc. Roy. Soc. Med., 61:1206, 1968.
63. Taylor, A. I., Polani, P. E.: XX/XY Mosaicism in man, Lancet, 1:1226, 1965.
64. Kadowaki, J., Thompson, R. I., Zuelzer, W. W., Wooley, P. V., Brough, A. J., Gruber, D.: XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic aplasia, Lancet, 2:1152, 1965.
65. Hathaway, W. E., Fulginiti, V. A., Pierce, C. V., Githens, J. H., Pearlman D. S., Muschenheim, F., Kempe, C. H.: Graft-vs-host-reaction following a single blood transfusion, J. A. M. A., 201:1015, 1967.
66. Schwartz, R. S., Beldotti, L.: Malignant lymphomas following allogeneic disease: Transition from immunological to a neoplastic disease, Science, 149:1511, 1965.
67. Walford, R. L., Hildemann, W. H.: Life span and lymphomas incidence of mice injected at birth with spleen cells across a weak histocompatibility locus, Am. J. Pathol., 47:713, 1965.
68. Schwartz, R. S.: Immunoregulation, oncogenic viruses and malignant lymphomas, Lancet, 1:1266, 1972.
69. Smith, J. N., Vaughan, V. C., Diamond, L. K.: u Textbook of Pediatrics, W. B. Saunders, Philadelphia, str. 990, 1959.
70. Simmons, R. L., Russell, P. S.: The antigenicity of mouse trophoblast, Ann. N. Y. Acad. Sci., 99:717, 1962.
71. Simmons, R. L., Russell, P. S.: The immunologic problem of pregnancy, Am. J. Obst. Gynec., 85:583, 1963.
72. Gordon, I.: Origin of placental trophoblast, Nature, 185:118, 1960.
73. Galton, M.: Immune tolerance in mother and foetus, Lancet, 1:495, 1960.
74. Kirby, D. R. S., Billington, W. D., Bradbury, S., Goldstein, D. J.: Antigen barrier of the mouse placenta, Nature, 204:548, 1964.
75. Bardawil, W. A., Toy, B. L.: The natural history of choriocarcinoma: Problems of immunity and spontaneous regression, Ann. N. Y. Acad. Sci., 80:197, 1959.
76. Curzen, P.: The antigenicity of the human placenta, Proc. Roy. Soc. Med., 63:65, 1970.
77. Bradbury, S., Billington, W. D., Kirby, D. R. S.: A histochemical and electron microscopic study of the fibrinoid of mouse placenta, J. Roy. Microsc. Soc., 84:199, 1965.
78. Robbins, J.: u Immunologic Incompetence, Year Book Med. Publ., Chicago, str. 118, 1971.
79. Abercrombie, M., Ambrose, E. J.: The surface properties of cancer cells: A review, Cancer Res., 22:525, 1962.
80. Billington, W. D.: The invasiveness of transplanted mouse trophoblast and the influence of immunological factors, J. Reprod. Fertil., 10:343, 1965.
81. Hulka, J. F., Hsu, K. C., Beiser, S. M.: Antibodies to trophoblast during the postpartum period, Nature, 191:510, 1961.
82. Hulka, J. F., Brinton, V., Schaaf, J., Baney, C.: Appearance of antibodies to trophoblast during the postpartum period in normal human pregnancies, Nature, 198:501, 1963.

## SUMMARY

### THE FOETUS AS AN ALLOGRAFT

*D. Rukavina and Š. Vlahović*

The human foetus, as well as the mammalian foetus in general, has a position of an allograft in the mother's organism. According to the genetic and, thus, antigenic features of the foetus inherited from the father, the immunological system of the mother should be provoked to react against these foreign antigens. However, in spite of the possibility to be an object of the transplantation reaction, the foetus does not appear to be submitted to the rejection process, as a rule. A number of hypotheses, starting from different standpoints, are proposed to clarify such an incompetence of the mother's rejection reaction. It is also tried to recognize the factors responsible for the specific protection of the foetus. The following hypotheses have been discussed: I. The role of the uterus as an immunologically privileged site; II. The immaturity of the embryonal-foetal antigens; III. The depressed immunological reactivity of the mother due to pregnancy; IV. The role of the anatomic and physiological barrier in preventing the passage of foetal cells to the mother, as well as of maternal cells and antibodies to the foetus; V. The value of the fibrinoid layer in the syncytial trophoblast cells.

According to the authors' experimental experience, that particular role in the protection of the foetus should be ascribed to the antibodies of the facilitatory nature. This functional protective basis may explain not only the protection of the foetus but also the resistance of the foetus-newborn against the acquired immunity of the mother.

*Institute of Physiology,  
Faculty of Medicine, Rijeka*

*Received for publication  
April, 9, 1973*

*Daniel Rukavina, doktor sveukupne medicine, doktor medicinskih znanosti, asistent Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci*

*Sime Vlahović, doktor sveukupne medicine, doktor medicinskih znanosti, izvanredni profesor iz fiziologije, predstojnik Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci*

