

## NOILE REZULTATE ALE CERCETĂRILOR PRIVIND REACȚIA ALERGICĂ

Magda Mózes

Nu există nici o ramură a practicii medicale în care să nu se ivească necesitatea tratamentului bolilor alergice. Tocmai de aceea elucidarea patogeniei bolilor alergice sau autoalergice și autoagresive este importantă nu numai din punctul de vedere al biologiei generale, ci și din acela al medicinei practice.

Bazele cunoștințelor noastre referitoare la principiul alergiei au fost puse cu 60 de ani în urmă, de *Richet* și *Pirquet*. Pornind de la anumite date experimentale, ei au elaborat o teorie care s-a îmbogățit de atunci doar cu unele aspecte parțiale, dar a rămas acceptată în totalitatea ei până în zilele noastre. În cele ce urmează doresc să dau o scurtă privire istorică a modificărilor survenite în explicarea etiopatogeniei proceselor alergice și voi aminti în linii mari, problemele în care datele experimentale și interpretările teoretice au adus rezultate noi.

Noțiunea de reacție alergică nu s-a modificat prea mult. Ea constă în faptul că după administrarea repetată a unui antigen, reacția organismului, diferă de cea normală. Încă *Pirquet* a atras atenția asupra a doi factori importanți: antigenul și reacția modificată a organismului.

### *Antigenele*

Antigenele sînt acele substanțe macromoleculare cu radicali activi care, ajungînd în organism mai ales pe cale parenterală, modifică în parte sinteza globulinelor în așa fel, încît se formează munglobuline, așa-numiți anticorpi.

Mult timp s-a crezut că, dată fiind mărimea moleculei lor, antigenele nu pot trece prin membrana celulară și de aceea celulele se pot apăra numai prin factori extracelulari, cu anticorpi. Noțiunea de antigen s-a modificat mult în ultimul timp, și asupra acestei probleme vom reveni mai târziu.

Concepția actuală susține că antigenul, introdus în organism prin inhalare, o dată cu alimentele sau prin injecție, se leagă de o proteină și în primul rînd de proteinele serice, iar dacă e introdus prin piele se leagă de proteinele keratitei și colagenului. Sub această formă, el ajunge în sistemul reticuloendotelial (SRE), după cîteva ore inundă organismul și provoacă în limfocite și plasmocite producere de anticorpi pentru ca apoi să se elimine mai repede sau mai târziu. Deoarece fiecare antigen are mai multe grupe determinante (radicali activi) se produc mai multe feluri de anticorpi în cantități și în proporții diferite.

### *Modificarea reactivității*

Modificarea reactivității organismului la contactul al doilea cu antigenul se datorește producerii de anticorpi ce are loc între timp și de aceea se observă abea în săptămîna a 2-a sau a 3-a după primul contact. În cursul reacției antigen-anticorp (RAA) se eliberează din celule acetilcolină, histamină și alte substanțe H, heparină, hialuridază, serotonină etc. care produc vagotonie, spasmul mușchilor netezi și alte simptome specifice alergiei. Totodată apar și modificări histologice de inflamație hiperergică. Manifestarea reacției modificate a organismului este condiționată, deci, de noul contact cu antigenul și se caracterizează prin faptul că este o proprietate achiziționată în cursul vieții, producîndu-se întotdeauna în prezența unor simptome specifice alergice și nu a unor simptome caracteristice antigenului respectiv. Reacția modificată a organismului poate fi pusă în evidență prin injecția, i. c. a unei mici cantități de antigen.

## Anticorpii

Producerea de anticorpi este o problemă foarte discutată. Păreră unanim acceptată astăzi este că anticorpii se formează în limfocite și plasmocite.

Locul producerii de anticorpi este determinat de punctul de contact, de cantitatea și de proprietățile chimice ale antigenului. Astfel de ex. în cursul imunizării s. c. cu un antigen solubil, anticorpii se formează în plasmocite și în ganglionii limfatici periferici. În schimb, antigenii corpusculari (bacterii inactivate) declanșează formarea de anticorpi nu numai în ganglionii, ci și în celelalte organe limfaticе.

În cursul formării anticorpilor, ganglionii limfatici se măresc, limfocitele devin mai numeroase, înglobând aminoacizi și acumulând ARN. Cantitatea de anticorpi se poate pune repede în evidență.

Dacă sub efectul antigenului, anticorpii se formează în plasmocite, acestea se formează în număr mare din celulele reticulare ale sistemului hematopoetic, dar după două săptămâni se distrug. Anticorpi formați de ele ajung în circulația sanguină și se mișcă liberi sau se fixează la nivelul celulelor și al țesuturilor.

Producerea de anticorpi în limfocite și plasmocite se declanșează succesiv sau paralel. În bolile infecțioase, în alergica medicamentoasă și după transplantări, domină producerea de anticorpi în limfocite.

În ceea ce privește felul cum se formează anticorpii, amintim că potrivit părerii lui *Haurowitz-Pauling*, ei se produc astfel încât antigenul obligă celulele producătoare să „învețe” cum să formeze o proteină cu o structură corespunzătoare grupelor active ale antigenului (teoria „templu”).

Experiența clinică a atras însă atenția asupra faptului că în unele boli ale căror semne clinice, de laborator și histologice, deși sînt de tipul reacției alergice, nu se poate dovedi contactul organismului cu vreun antigen și în care este îndreptățită presupunerea că pentru declanșarea RAA sînt responsabile procesele din interiorul organismului. Această presupunere a fost confirmată experimental de *Caelli*, *Masugi*, etc. Procesele patologice în chestiune au fost numite boli autoalergice și prin autoagresiune, admitîndu-se că antigenul s-a format în organism. Astfel s-a constatat că definiția antigenului amintită mai sus este lacunară. Completarea noțiunii de antigen a fost posibilă datorită cercetărilor lui *Medawar* și *Burnet*.

### Teoria selecției clonale

*Burnet* a elaborat teoria selecției clonale, bazîndu-se pe rezultatele experimentale relatate de mai mulți autori. Conform acestei teorii, în populațiile homoloage de celule imunologic competente (CCI) numite de el clonuri, la începutul vieții intrauterine se formează proteine corespunzătoare diferiților radicali specifici. În măsura însă în care se dezvoltă organele și proteinele speciifice lor, clonurile care produc anticorpii corespunzători proteinelor organelor, ajung în stare „imunoparalitică”, adică se distrug. Astfel, în organism rămîn numai acele clonuri care nu formează anticorpi contra țesutului propriu al organismului. După *Burnet* aceasta este cauza că organismul dispune în momentul nașterii, de date informative, care îl fac capabil să recunoască substanța proprie și străină. Clonurile rămase produc deci nenumărate gamaglobuline, capabile să reacționeze cu fiecare variantă a proteinelor străine (Clonuri „interzise”). După naștere, aceste populații de CCI încep să elibereze anticorpii în sînge. Dat fiind însă că în CCI formarea proteinelor este nesigură, în împrejurări patologice pot să apară clonuri care să producă anticorpi contra proteinelor propriu organismului ca și cum ar fi antigeni străini, aceasta ca rezultat al unor „greșeli” și datorită faptului că CCI prezintă o tendință accentuată spre mutații.

Teoria lui *Burnet* atrage atenția asupra constatării că pentru organisme este mai importantă capacitatea de recunoaștere a substanței proprii, decît imunitatea post-infecțioasă.

În cursul evoluției, organismul dobîndește mai întîi capacitatea de a recunoaște substanța proprie și din această activitate se dezvoltă capacitatea de apărare față de substanța străină. După *Burnet*, capacitatea de a recunoaște substanța proprie este numai

o parte a sistemului de informații și control (receptori, electori și lead-back) care asigură unitatea morfologică și funcțională a organismului.

*Burnet* privește organismul în unitatea sa cu mediul și recunoaște că apariția activităților mai complexe face posibil ca organismul să se poată adapta la modificările și acțiunile nocive ale mediului. În același timp, el recunoaște unitatea organismului, în a cărei asigurare sistemele de reglare au un rol hotărâtor.

*Burnet* se întreabă cum s-a dezvoltat în cursul evoluției capacitatea organismelor de a recunoaște substanța străină, cu alte cuvinte cum se dezvoltă capacitatea clonurilor de a produce proteine care pot reacționa cu cele mai variate antigene. El crede că această dezvoltare se face prin mutație. După părerea lui, evoluția este rezultatul unei mutații, adică al formării unei „copii” greșite, ce poate supraviețui nu numai în celulele germinale, ci și în celulele somatice care dobîndesc astfel posibilitatea de a forma o proteină cu structură nouă.

Această presupuție nu poate fi acceptată, deoarece activitățile de apărare ale organismului nu sînt supuse jocului intîmplării, ci se dezvoltă în cursul filogenezei în mod logic, prin adaptarea la mediu. Dintre activitățile de apărare specifice ale organismului, fagocitoza apare deja la celenterate, iar mai târziu, paralel cu dezvoltarea sistemului nervos, la vertebrate apare și apărarea imorală (cu organele ei specifice) care atinge forma cea mai evoluată la om. Toate acestea pledează pentru faptul că procesul de adaptare a organismului la mediu este rezultatul unei evoluții lungi. Numai dacă privim apărarea specifică a organismului prin această prismă, putem înțelege fenomenul imunității înăscute.

Formarea anticorpilor se produce întotdeauna sub efectul antigenelor și se manifestă prin modificarea activității limfocitelor și plasmocitelor. Acesta este un fenomen logic care în lumina concepției genetice actuale poate fi interpretat numai ca rezultat al transformății. Între noțiunile de transformare și mutație există o deosebire fundamentală. În cursul mutației se alterează informația genetică a celulei, datorită modificării ADN. În schimb, în cursul transformăției, însușirea ereditară nu se alterează, ci dobîndește din mediul exterior o informație în plus și aceasta devine o parte integrantă a informației genetice a celulei (ADN, ARN sau proteine). O modificare provocată de o acțiune exterioară poate deveni ereditară numai prin transformare. Astfel mai verosimilă decît presupuția lui *Burnet*, pare presupunerea că antigenul transmis în CCl<sub>4</sub> o informație și prin modificarea sistemului ADN—ARN produce modificarea structurală a anticorpilor. Deci, sub efectul unei noi informații se produce o modificare mică a unui singur substrat celular (producerea de globuline), rezultatul fiind corespunzător informației primite.

Cu toate acestea, teoriei selecției clonale îi revine meritul că ia în considerare fenomenele genetice, în primul rînd informația genetică. *Burnet* consideră formarea clonurilor ca o urmare a selecției și mai puțin a adaptării. Acest fapt trebuie recunoscut, deoarece în procesul formării anticorpilor teoria templei pune accentul pe structura chimică.

Teoria selecției clonale a îmbogățit cunoștințele noastre despre mecanismul bolilor autoalergice și prin autoagresiune. *Burnet* are dreptate cînd spune că această teorie ne va dirija ca un „fir al Ariadnei” în labirintul problemelor reacției alergice, dar rezultatele experimentale vor duce cu siguranță la modificarea teoriei. În forma ei actuală, această teorie nu explică o mulțime de probleme ridicate de practică și elucidate în parte de diferiți autori. Prin teoria lui *Burnet* nu putem explica de ce există diferențe de dispoziție așa de mari între oameni, de ce reacția alergică depinde de atîta factori și de ce această reacție este influențată într-o măsură așa de mare de activitate sistemului nervos. Dacă numai antigenul ar fi excitantul celulelor producătoare de anticorpi, atunci ar fi greu de admis că sistemul nervos reglează cantitatea producerii lor, deși acest fapt e dovedit (*Ado, Zdrodovsky, Benelato, Belak*, etc.). Pe baza acestei teorii nu poate fi explicată nici diferența mare dintre așinitatea diferitelor țesuturi față de antigene etc.

#### *Interpretarea actuală a noțiunii de antigen*

Teoria clonală a lărgit în primul rînd noțiunea de antigen. În lumina acestei teorii, concepția noastră despre antigen poate fi modificată după cum urmează:

1. Sînt antigene toate substanțele macromoleculare care dispun de radicali specifici, dacă organismul n-a intrat în contact cu ele în cursul vieții intrauterine.

2. Pot fi antigene substanțele proteice proprii organismului în cazul când, ca urmare a unui proces patologic, structura lor se modifică.

3. Pot fi antigene orice substanțe proteice ale organismului cu structură normală, dacă din cauza unei influențe, clonul a suferit o mutație și structura anticorpului produs de el s-a modificat.

4. Pot fi antigene acele substanțe proteice nemodificate ale organismului, care în condiții normale nu au legătură imorală directă cu CCI (de exemplu, cristalimul, sperma, tireoglobulina). În perioada embrionară a dezvoltării, celulele mezenchimatoase nu au putut recunoaște drept „propriu” aceste substanțe.

#### *Imunotoleranța, imunoparaliza, autoalergia, autoagresiunea*

Lărgirea noțiunii de antigen face posibilă explicarea dezvoltării atât a fenomenului de imunotoleranță și imunoparaliză, cât și a bolilor autoalergice și prin autoagresiune.

1. Din cele mai sus rezultă că organismul poate recunoaște substanțele proprii, fiindcă nu are clonuri care să acționeze contra lor. Dar dacă organismul ajunge în contact cu o proteină străină, aceasta excită clonul și de aceea producerea de anticorpi devine mai intensă. Deci antigenul acționează ca un excitant și nu ca un „model”. Totuși pot să apară stări în cursul cărora organismul nu produce anticorpi contra celulelor sau proteinelor străine, ci le tolerează.

*Medawar* a efectuat experiențe pe șoareci nou-născuți, injectându-le suspensii de celule de la șoareci de alt soi, dar tot în faza embrionară a dezvoltării. El a observat că după această intervenție, șoarecii au devenit în cursul vieții lor toleranți față de toate țesuturile organismului șoarecilor străini. În legătură cu acest fenomen, *Medawar* susține că toleranța s-a dezvoltat în urma modificării centrale și nu periferice a procesului imunologic. Potrivit teoriei lui *Burnet*, această stare de imunotoleranță se aplică prin faptul că în faza de dezvoltare embrionară sau la nou-născuți clonurile din organism recunosc substanța străină ca proprie și nu produc anticorpi contra ei. Această ipoteză este înfirmată de experiențele lui *Sheldon* și colab. Trăind puț tineri de oposum cu bacteriofag, ei au constatat că anticorpii se formează de îndată ce animalele posedă coloni de celule limfatice. Acești autori susțin că în stadiile incipiente ale ontogeniei, unii cercetători au putut obține imunotoleranță, fiindcă au tratat animalele cu doze mari, în cantități imunizante, și nu din cauză că în faza respectivă de dezvoltare, organismul nu poate deosebi substanța proprie de cea străină.

Tolerarea celulelor sau proteinelor străine poate fi provocată și prin inhibiția SRE al organismului receptor, adică dezvoltând imunoparalizie. Această stare se dezvoltă prin doze mari de cortizon prin substanțe antiinfective sau prin iradiere subletală (600—800 r). În aceste cazuri activitatea SRE este inhibată, și de aceea în clonul respectiv nu se formează anticorpi.

Toleranța apare și dacă țesutul este implantat într-un teritoriu lipsit de circulație sanguină. Astfel de ex. corneea persistă fără nici o condiție, tocmai fiindcă nu ajunge în contact și deci nu poate excita celulele producătoare de anticorpi.

2. Proteina proprie (de exemplu proteinele serice sau proteinele organelor) poate să se modifice sub efectul unei inflamații sau infecții, astfel că se diferențiază față de proteina care, în perioada intrauterină, a fost recunoscută ca proprie de celulele imunologic competente. Deci în organism funcționează clonul care produce anticorpi contra acestei forme de proteine. Aceste autoantigene sînt responsabile pentru dezvoltarea bolilor autoalergice.

3. Mutația SRE, deci producerea unui tip modificat de proteine, poate surveni sub efectul unei infecții bacteriene sau virotice, în reticuloze sau în neoplasme ale SRE. În aceste cazuri, anticorpul format acționează contra proteinei proprii, la fel ca în contra unui antigen și duce la apariția bolilor autoalergice.

În această ordine de idei trebuie să mai amintim că SRE implantat poate produce anticorpi autoagresivi, care acționează contra celulelor sau organelor organismului receptor. Astfel, de ex., dacă facem o transplantare de măduvă osoasă pentru a-i suplini

activitatea inhibată prin iradiere, aceasta proliferază în organismul aflat în stare de imunotoleranță și apără organismul contra insuficienței medulare. Mai târziu însă, fiind străină și formând anticorpi contra țesuturilor organismului, produce boala secundară a transplantății homologe. În acest caz, deci, organul transplantat nu acționează ca antigen, ci ca producător de anticorpi.

4. Dacă o proteină cu structură nemodificată care în condiții normale este „izolată” de restul organismului, ajunge, datorită unui proces patologic în sânge, poate declanșa producerea de anticorpi. Astfel se explică, de ex., boala Hashimoto, în care procesul patologic al tiroidei este explicat prin reacția dintre tireoglobulina produsă de tiroidă și anticorpul său.

În concluzie: teoria selecției clonale, exceptând eroarea gravă în ce privește mutația, a deschis noi posibilități în elucidarea problemei reacțiilor alergice. Trebuie să subliniem însă că ea, deși înseamnă un pas înainte, nu poate fi considerată totuși ca o teorie care explică unitar și complet această problemă.

Sosit la redacție: 22 februarie 1963.

