

Institutul de endocrinologie din București  
(director: prof. dr. Șt. Milcu, membru al Academiei Republicii Socialiste România)

## IMUNOENDOCRINOLOGIA : CONȚINUTUL ȘI PERSPECTIVELE UNEI NOI ȘTIINȚE

dr. Ligia Simionescu, dr. V. Săhleanu

Epoca actuală de dezvoltare a științei este caracterizată, între altele, prin apariția a noi discipline științifice. Unele dintre ele sînt rezultatul diferențierii — după conținut — a ramurilor preexistente: astfel medicina internă a dat naștere, prin *filiațiune*, la gastro-enterologie, cardiologie, pneumologie etc. Altele sînt axate pe metode și tehnici noi — cum ar fi medicina nucleară. În expunerea de față ne interesează atît acestea din urmă, cît mai ales cele care apar la intersecția unor științe clasice: științele „de graniță”, cum ar fi biofizica sau neuroendocrinologia. Ambele categorii de discipline sînt științe de „hibridare” și idealul urmărit în dezvoltarea lor este de a deveni „științe de sinteză” în adevăratul înțeles al acestui cuvînt. În acest caz împrumutul de concepte, tehnici și metode face loc *asimilării* reciproce a unui material faptic și teoretic, integrării lor într-un ansamblu, ajungînd să se contureze un nou punct de vedere. Rapida afirmare a unor științe „de graniță”, de „intersecție” sau „de sinteză” (cum ar fi, pe lângă cele amintite, și histochimia sau cibernetica) exprimă interesul deosebit — teoretic și aplicativ — al conexiunilor dintre științe, fecunditatea lor „doctrinară” și „practică”.

În ultima vreme, apropieri semnificative s-au produs între imunologie și endocrinologie. Scopul expunerii de față este trecerea în revistă a citorva zone de contact și discutarea perspectivelor pe care le au cercetările din aceste domenii, pentru a fundamenta o nouă disciplină.

### A. Aspecte nosografice.

Nosografia endocrinopatiilor s-a îmbogățit cu entități anatomico-clinice legate de tulburări ale mecanismelor imunologice; entitățile clinice descrise anterior și-au găsit o nouă interpretare patogenică.

În acest sens, semnificativ este cazul așa-numitei tiroidite Hashimoto. Ea a fost înglobată, în ultimul deceniu, printre bolile de autoagresiune (Roitt, 1956). Mai precis, s-a admis că tiroida aruncă în circulație material „autoantigenic”, material față de care organismul produce anticorpi (autoanticorpi). S-a presupus mai întîi că un autoantigen ar putea fi tireoglobulina *normală*, deoarece, închisă în foliculii tiroidieni, eu nu are contact direct cu circulația, organismul (în viața embrio-fetală) nu a fost „învățat” să o recunoască ca pe o componentă proprie (*self*). Pătrunderea în circulația sistemică a unor antigene pînă atunci „sechestrare”, ar putea deslășui formarea de autoanticorpi care să acționeze autoagresiv asupra celulelor care conțin antigenul. Alte cercetări mai noi (Daniel 1967 a) arată că tireoglobulina este în mod normal scindată și eliberată în circulație în cantități mici, ceea ce favorizează menținerea toleranței (Daniel 1967 b). *Intreruperea* acestei prezențe a fragmentelor de tireoglobulină în sine ar fi răspunzătoare de apariția autoanticorpilor tireoglobulinici la expuneri ulterioare. Există și posibilitatea unei autoagresiuni imunologice *celulare* — și nu prin anticorpi circulanți. Tiroiditele din aceste „tiroidite” sînt infiltrate masiv cu celule rotunde.

În ultimii ani cercetări sistematice au arătat: 1) că prezența de autoanticorpi nu înseamnă neapărat autoagresiune; 2) că autoanticorpii pot fi numai „martori”

sau „demascatori“ ai unui proces de suferință tisulară, a cărui realitate o „trădează“; 3) că se poate vorbi deseori de un *coeficient de autoagresiune*, deci că procesul autoagresiv nu conturează un grup aparte de boli ci el se poate combina cu alte procese patologice în cadrul multor entități nosografice; 4) că autoagresiunea poate fi, uneori, utilă; 5) că apariția autoanticorpilor, în cantitate mare, poate traduce a *perturbare* a „homeostaziei imunologice“ (o perversiune a mecanismelor imunologice) deci că asemenea cazuri de boală *nu sint*, propriu-zis boli tiroidiene; b) că este posibil să se creeze o patologie experimentală a tiroidei, a glandei suprarenale, a testiculului etc., folosind metode de tip imunologic. Vom ilustra succint unele dintre aceste afirmații.

1) Autoanticorpi „tiroidieni“ (adică antitiroidieni) au fost detectați la 5,5% dintre martorii normali (*Irvine* 1965), la 6,5% dintre donatorii de sînge (*Acătugăriței*, *L. Simionescu* și *R. Stamatescu*, 1969), la 11,6% din persoanele „sănătoase“ cercetate de *Schiller* (1965) pentru depistarea autoanticorpilor împotriva celulelor parietale gastrice.

2) La peste 30% din bolnavii eutiroidieni care au primit radioiod se găsesc autoanticorpi tiroidieni (citotoxici, microsomiali, tireoglobulinici) în primul an după administrare (*Einhorn* 1965) în afara semnelor clinice și funcționale de tireopatie.

3) Autoanticorpii pot fi prezenți în titruri crescute într-o serie de boli neclasificate printre imunopatii (tireotoxicoză, hipotiroidie, mixedem), fără ca absența lor să modifice simptomatologia clinică sau morfibiochimică.

Noțiunea de *coeficient de autoagresiune* este analogă cu noțiunea de *coeficient nevrotic* pe care unul dintre noi a propus-o mai de mult pentru utilizare clinică. Mai explicat — în loc de a considera că unele boli *sint* sau *nu sint* nevrose, am găsit că e folositor să cercetăm, la fiecare bolnav (indiferent de boală) măsura în care există un răsunset somatic al unor tulburări psihice sau neurocentrale. sau un răsunset psihic (ori neurocentral) al suferinței viscerale; în felul acesta sesizăm factori reglatori importanți care ar putea agrava suferința sau, dimpotrivă (pe cale psihoterapeutică ori corticoviscerală) ar ajuta la compensare sau la vindecare. Analog, deci, atribuim mecanismelor autoimunitare un rol în constituirea, agravarea, întreținerea sau vindecarea bolii. Analogia este prețioasă și din punctul de vedere al interpretărilor patogenice. al analizei adecvate a lanțului causal: autoîntreținerea pe *cale imunologică* face să dispară, dintre determinanții actuali, factorii *princeps* ai bolii. *Sublata causa fără tollitur effectus* — ceea ce are evident și corolare terapeutice.

4) Prezența autoanticorpilor cu specificitate de organ în leziunile de iradiere (*Einhorn*) în arsuri (*Thivolet* 1968) sau la silicotici (*Barbu* 1969) confirmă punctul de vedere că intervenția autoanticorpilor este cel puțin ca intenție un proces fiziologic a cărui utilitate urmează a fi demonstrată (*Boyd* 1964; *Simionescu* 1959; *Simionescu* 1967).

5) Prezența simultană a autoanticorpilor organospecifici pentru două sau mai multe organe poate fi greu explicată prin teoria „antigenului degradat“. Este cazul tiroidei autoimune asociată cu anemia pernicioasă — cu autoanticorpi antifactor intrinsec și anti celulă gastrică parietală (*Schiller*, *Cruchaud*) — cu suprarenalita imunologică sau cu colita ulceroasă (*Breakley* 1962); sau simultan cu hipofizita granulomatoasă și cu suprarenalita limfocitară (*Kiaer* 1969). Alteori s-a observat asociația bolii Addison cu hipoparatiroidia idiopatică și anemia pernicioasă (*Hung* 1963).

6) Variate specii de animale de laborator au servit pentru a mima experimental procesele autoagresive observate la om. Tiroidita autoimună și izoimună a fost realizată prin inoculare pe diferite căi, cu sau fără adjuvanți, la iepure (*Milcu* 1958; *Pop* 1960; *Milcu* 1964; *Witebsky* 1956; *Stylos* 1968); maimuță (*Kite* 1966, *Doebbler* 1966), ciine (*Evans* 1969); cobai (*Sehgal* 1968); șobolan (*Kalden* 1968). În mod analog au fost realizate suprarenalite imunologice (*Milcu* 1959, *Witebsky* 1962, *Levine* 1968, *Werderlin* 1969; *Steiner* 1960, *Colover* 1958) sau orhite imunologice (*Votsin* 1968, *Foulet* 1969).

## B Aspecte diagnostice.

Diagnosticul unor boli endocrine este favorizat, azi, prin aplicarea unor tehnici imunologice și imunochimice.

În primul rând menționăm căutarea autoanticorpilor față de organul endocrin în cauză sau față de produsele sale specifice. În privința tiroidei, cercetarea de laborator a mers spre identificarea a mai multe antigene specifice.

Folosind tehnici serologice diferite au fost identificate trei antigene specifice tiroidei. Reacția de precipitare sau în gel de agar și reacția de hemaglutinare a hematiilor tanate încărcate cu tireoglobulină au pus în evidență anticorpii anti-tireoglobulinici și implicit antigenul tireoglobulinic (Rott 1958, Witebsky 1957, Paine 1957). Antigenul localizat în fracțiunea „microsomială” abundent și activ în tiroida tireotoxică, a fost identificat cu ajutorul reacției de fixare a complementului (Goudie 1957, Trotter 1957). Testele de citotoxicitate au pus în evidență prezența unor antigene de suprafață pentru celulele tiroidiene (Pulvertaft 1959). Existența acestor antigene ale membranei celulei tiroidiene a fost confirmată și prin testul de hemadsorbție mixtă (Jonsson 1965, Jonsson 1968). Tehnicile folosite pentru identificarea autoanticorpilor s-au rafinat progresiv. Astfel, în „preistoria” imunoendocrinologiei s-a recurs la reacția Abderhalden de depistare a fermenților litici de apărare (Abwehrfermente).

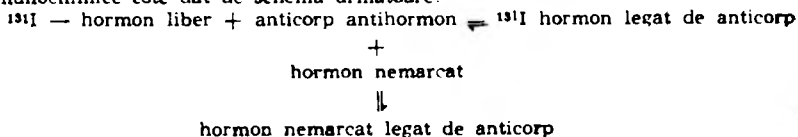
Investigațiile uzuale recurg azi la tehnicile serologice devenite clasice: reacția de precipitare în gel de agar Oudin sau Ouchterlony, imunoelectroforeza (Scheiddeger 1955), reacția de fixare a complementului (Goudie 1957), reacția de hemaglutinare a hematiilor tanate încărcate cu antigen tiroidian (Boyden 1951). În cazuri speciale se recurge la tehnici de citotoxicitate (Pulvertaft), de hemadsorbție mixtă (Jonsson 1965) sau la tehnici histologice și imunohistochimice (White 1957), la intradermoreacție (Buchanan 1958), anafilaxia cutanată pasivă (Ovary 1958), la testul spotului fluorescent (Lessoif 1959) etc.

Menționăm rapid dezvoltarea tehnicilor imunochimice, pentru dozarea cantitativă a hormonilor proteici și polipeptidici din singe. Dozarea chimică a acestor hormoni este, din motive lesne de înțeles, practic imposibilă iar dozările biologice sînt greoaie, costisitoare și puțin sensibile. Tehnici imunochimice de uz clinic s-au elaborat pentru hormonii proteici și polipeptidici cum sînt hormonii hipofizari somatotrop, gonadotrop (ICSH, LH), prolactina, ACTH, TSH, MSH, ca și pentru tireoglobulină, tirocalcitonină, parathormon, insulină, glucagon, gastrină, renină, angiotensină, eritropoetină, secretina și recent și pentru hormonii steroizi.

O scurtă cronologie a inovațiilor din acest domeniu este instructivă.

Un mare salt de sensibilitate la  $1:5 \cdot 10^6$ , fără a impieta asupra specificității și reproductibilității, a fost marcat de tehnica de hemaglutinare a hematiilor tanate și încărcate cu antigen (Boyden 1951). Folosind o reacție de inhibiție a acestui fenomen, Read și Bryan (1960) au propus o nouă metodă de dozare a hormonilor proteici.

În 1956, Berson și Yalow descriu reacția competitivă — pentru anticorpul corespunzător — dintre insulina endogenă nemarcată și insulina marcată. Această observație a stat la baza tehnicii de dozare publicată în 1960 (Yalow și Berson), actul de naștere al unui nou domeniu: *radioimunologia*. Principiul metodelor radioimunochimice este dat de schema următoare:



Rezultatele sînt reproductibile și concordante. Deși pînă în prezent nu cunoaștem în detaliu relația dintre structura antigenică și activitatea biologică hormonală — aplicarea metodei s-a dovedit a fi utilă. Pentru hormonul de creștere, metoda permite un salt cu două ordine de mărime față de metodele imunologice și

cu patru ordine de mărime față de cele biologice. Dificultățile aplicării metodei țin mai ales de redușa disponibilitate în hormoni foarte puri și de antișeruri mono-specifice. La o înzestrare tehnică corespunzătoare (inclusiv automatizarea) un laborator poate executa sute de dozări pe săptămână.

De uz zilnic suficient de larg sint, astăzi, dozările care privesc: hormonul de creștere (STH, GHG), hormonul tireotrop (TSH), gonadotrofinele (FSH și ICSH), hormonul corticotrop (ACTH), insulina. Înafară de utilizarea lor în clinica endocrinologică clasică, aceste dozări sint interesante și prin contribuțiile la nosologie, fiziopatologie etc. Astfel dozările de STH au permis o nouă clasificare a tulburărilor de creștere (*Franchimont* 1968) și a obezității (*Rüedi* 1968), studierea unor substanțe cu acțiune inhibitorie asupra hormonului (*Miller* 1968) și a interrelațiilor hormonale cu insulina (*Gerschberg* 1969). Dozările de TSH au dus la detectarea unor molecule de tireotrop imunochimic diferite în unele situații patologice (*Odell* 1967). Forme multiple (particulare) s-au descris și la insulină (*Roth* 1968). Dozările de gonadotrofine au stat la baza unor progrese substanțiale în ginecologia funcțională și în diagnosticul obstetrical. În diagnosticul precoce al sarcinei, metodele imunologice sint net superioare — ca randament — celor biologice (*Hobson* 1969). Dozările de insulină au adus clarificări și surprize în fiziologia, fiziopatologia și clinica pancreasului (*Gagliardino* 1966, 1968) și a obezității (*J. Vague* 1968).

Metodele imunologice au confirmat secreția unor substanțe hormonoide de tipul glandotrofinelor de către unele tumori maligne. (*Faimann*, 1967; *Jones*, 1969).

### C. Aspecte terapeutice

Amintim că terapia multor boli infecțioase, alergice și „imunitare“ (boli prin pervertirea sensului pozitiv, defensiv, al acestor reacții), beneficiază evident de hormoni sau de substanțe sintetice înrudite. Această terapie este centrată azi de corticoterapie. Introducerea în terapeutică a compușilor de tip cortizon a fost de altfel răsplătită încă de acum douăzeci de ani cu un premiu *Nobel* pentru medicină și fiziologie (*Hench* și *Kendall*).

Imunitatea antiinfecțioasă nu se rezumă însă la mecanisme de anticorpogeneză, de constituire a barierelor tisulare, de mobilizare a fagocitelor etc. Întregul proces de izolare față de noxele mediului (care interesează igiena și profilaxia), de lichidare a pătrunderii de germeni și de învingere a „bolii“ (cu tot cortegiul ei fiziopatologic și histopatologic) implică reglarea endocrină și nervoasă și poate beneficia de tratamente stimulative sau substitutive. În această privință resursele endocrinologice sint departe de a fi epuizate; folosirea curentă a corticoizilor, a adrenalinei și noradrenalinei indică doar o cale pe care s-ar putea obține succese.

De mare însemnătate este *modificarea* terenului endocrin al organismului, sau modificarea prin intervenții hormonale a terenului (constituției). C. I. *Parhon* arăta încă în 1948 interesul edificării unei „științe a terenului“ (*edafologia*) iar unul dintre noi și-a consacrat prompt teza de doctorat, acestui subiect (*Săhleanu* 1949). C. I. *Parhon* a efectuat încă de la începutul secolului cercetări experimentale în acest domeniu. Am prezentat cu altă ocazie (*Săhleanu* 1960) o privire de ansamblu asupra bibliografiei internaționale referitoare la relațiile dintre sistemul endocrin și apărarea antiinfecțioasă. Recent problema a fost detaliată și completată (*M. Lungu*, 1967) în legătură cu agresiunile virotice.

Aceste date îndreptătesc conceptul de tratament hormonal profilactic, curativ și adjuvant — în bolile infecțioase și în bolile cu perturbări ale reacțiilor imunologice.

În altă ordine de idei menționăm că terapia endocrină ridică probleme de resortul imunologiei. Nu ne referim numai la bolile endocrine prin agresiune infecțioasă și nici la cele prin agresiune imunologică. Hormonii *exogeni* (folosiți în terapia de substituție) dau naștere la anticorpi, ceea ce scade progresiv eficacitatea administrării lor și poate duce la accidente. Cităm astfel insulino-rezistența la diabetici tratați timp îndelungat cu insulină heterologă (*Moinat* 1958; *Morse* 1961; *Ezrin* 1959) șocul anafilactic la insulină (*Raynaud* 1925) etc. Se poate întrevădea și

o terapie *imunologică* în endocrinologie — prin antihormoni și prin seruri anti-glandele endocrine.

#### D. Aspecte fiziologice și fizopatologice.

Deși unele date despre „leziunile” glandelor endocrine în bolile infecțioase (și, uneori, despre *variațiile* biochimice în aceste boli) s-au strîns încă de la sfîrșitul secolului al XIX-lea, interpretarea lor n-a putut fi clară înainte ca progresele fiziopatologiei endocrine să nu fi pus la îndemînă cîteva scheme interpretative mai complexe. Astăzi ni se pare natural ca unele modificări structurale și biochimice să le privim ca efecte lezionale propriu-zise, de dezintegrare, de regresie sau involuție și de deficit biologic: „degenerările”, de exemplu. Altele se cer privite fie ca *dismorfii și deviații corelative*, explicîndu-se prin legături funcționale cu alte organe atinse sau solícitate, fie ca expresia unor solícitări cu rol pozitiv în adaptare, apărare, reglare sau compensare.

Cercetările experimentale l-au dus pe H. Selye la concluzia că există un „sindrom general de adaptare” (relativ) nespecific, la care participă activ (prin activare) hipofiza corticotropă și suprarenalele; timusul suferă o involuție. Cercetări experimentale personale ne-au arătat că există *solícitări* relativ specifice în situațiile de stress, la care participă și tiroida, glanda pineală etc. (Săhleanu, 1966).

Constatarea *participării* unei glande în procesul imunologic sau infecțios nu ne spune încă nimic asupra semnificației „reacțiilor” sale în procesul de apărare. În cazul special al tiroidei, o suită de cercetări experimentale (Milcu, Săhleanu, Holban 1957-1963) ne-au arătat că există o „participare” în situații ca: administrarea de toxine sau vaccin, sensibilizarea și șocul anafilactic, septicemia parazită etc. Am căutat să distingem reacțiile favorabile organismului de cele care reprezintă scăderea capacităților sale biologice; dar cercetările pe această linie sînt încă insuficiente.

Datele de care dispunem astăzi ne indică intervenția hipofizei, pinealei, tiroidei, suprarenalelor, pancreasului endocrin (și mai puțin a gonadelor) în desfășurarea reacțiilor de imunitate. Nu trebuie să uităm că geneza anticorpilor este un „capitol” al sintezei proteice (cum au susținut încă de mult Danielopolu, Benetato și cum susține școala lui Zardovski) și că factorii hormonalii influențează profund această sinteză. Nu trebuie să uităm că aceiași factori influențează activitatea sistemului nervos — organul de conducere al apărării și al homeostaziei. Un aspect important al dinamicii apărării este oglindit în variația elementelor figurate ale singelui. R. Holban (1963) a strîns un material amplu care demonstrează intervenția hormonilor în această variație.

Atenția imunologilor se îndreaptă, recent, spre timus, organ pe care endocrinologii îl revendică, presupunînd că ar fi și un organ endocrin. După impresia noastră (1969), timusul este un „punct strategic” în care se intersectează reglarea imunologică cu reglarea endocrină (un alt punct strategic fiind, probabil, hipotalamusul).

#### E. Aspecte metodologice și tehnice.

Endocrinologia a făcut apel mai întîi la metodele imunologice clasice; treptat s-a interesat mai mult de metodele imunochimice. Am menționat mai sus utilitatea lor în dozări. Dar cîmpul de eficacitate al acestor metode include și probleme specifice biochimice, de chimie structurală și compozițională a proteinelor, de biochimie comparată a hormonilor polipeptidici etc. Metodele pot fi folosite pentru cercetarea purității unor preparate (Li 1960), pentru urmărirea alterărilor suferite în cursul extracțiilor și fracționărilor etc. (Li 1960). Se poate studia de asemenea relația dintre structura antigenică și activitatea biologică.

A fost analizată prin metode imunochimice natura chimică a insulinei circulante, detectîndu-se o nouă componentă, insulina grea (Roth 1968) sau *protein lik* insulina (Yip 1968). Studii de *biochimie comparată* privind insulina (D'Onofri 1967), hormonul tireotrop (Uttiger 1965), hormonul de creștere (Josmouch 1968, Tash

jan 1966, Hayashida 1958) au permis obținerea unor prețioase informații asupra înrudirii structurii antigenice a hormonilor diferitelor specii cu implicații în utilizarea lor în terapia hormonală (Knobıl 1964) și în precizarea posibilităților de folosire în imunodozări, ținând seama că materialul glandular este mai ușor de obținut de la animal.

Tehnicile de imunofluorescență pot servi pentru localizarea sediului de producere a hormonilor într-un anumit tip celular: ACTH (Ricci 1968), glucagon (Lomsky 1968). Dar și ca auxiliar al metodelor clasice de influențare a sistemului endocrin, cele imunologice deschid noi perspective de lucru. Cîtăm distrugerea țesuturilor secretorii prin anticorpi specifici (Levi-Montalcni, 1966) ceea ce am propune să se numească *glandectomie* sau *ectomie imunologică*. Este o metodă oarecum opusă imunosupresiei hormonale. Astfel, imunizarea animalelor cu hormon gonadostimulant a dus la diminuarea dezvoltării foliculare cu persistența corpului galben sau la distrugerea țesutului luteal cu dezvoltarea evidentă a foliculilor (imunizarea cu I.H). În ultimul caz însămințarea a permis fecundarea dar a urmat reabsorbția fetală sau absența sarcinei (Talaat 1969).

#### F. Perspective

Impresia noastră este că ajutorul reciproc pe care și-l pot da imunologia și endocrinologia depășește cadrul tehnico-metodologic și chiar interpretările clasice. Într-o interpretare *contemporană*, anticorpii pot fi priviți ca un sistem biochimic (poate de reglare) operind în sectorul macromoleculelor (molecule informaționale), împletindu-și acțiunea cu cel endocrin care operează evident în sectorul micromoleculor (ex. reglarea glicemică) — dar, firește, nu numai în acest sector. Știm că hormonii influențează sinteza acizilor nucleici, a proteinelor etc. și — prin aceasta — influențează creșterea normală și patologică (tumorală). Anticorpii sint priviți de obicei ca avind o funcție *antixenică*, de apărare împotriva invaziilor de germeni. Nu este însă absurd să inversăm perspectiva, să privim anticorpii (și alte mecanisme imunologice) ca importante componente de autoreglare, intervenind specific în procese de stimulare și de frinare a creșterii oganelor (Burch și Burwell) sau de apărare față de proliferarea canceroasă (Burnet). Nu trebuie exclusă, firește, nici influențarea funcțională a organelor. Cercetări preliminare *ad hoc* ne-au arătat (1965) că anticorpii pot stimula funcțional și proliferativ celulele, că în funcție de doză obținem, apoi, inhibiție funcțională, inhibiție proliferativă, citoliză. Este cunoscut faptul că în multe cazuri de hipertiroidism, în sine circulă un factor de stimulare tiroidiană (LATS) care are „însușiri” de anticorp (Burke 1968; Kriss 1968). Pe scurt, anticorpii ar putea fi considerați (ipotetic) ca un sistem umoral de reglare și autoreglare (nu numai de apărare) alături de cel endocrin și avind importante relații cu sistemul nervos (L. Simionescu și V. Săhleanu 1968, 1969).

#### G. Tradiții și contribuții din țara noastră.

Lucrări de imunoendocrinologie au fost publicate sub semnătura lui Gh. Marinescu împreună cu Papazolu. Mai târziu, C. I. Parhon și St. Milcu (1935) au cercetat valoarea unor reacții de hemoliză în unele boli endocrine.

În ultimul deceniu, sub conducerea acad. St. M. Milcu s-au efectuat lucrări privind participarea glandelor endocrine în stressul infecțios, factorii anticorpali în patologia endocrină a omului, producerea experimentală a unor leziuni prin factori de agresiune imunologică. O revistă generală a problemelor imunologice întilnite în clinica endocrină a fost publicată de unul dintre noi (Simionescu, 1967).

Așa după cum am arătat, imunologia actuală tinde să se apropie de fiziopatologie și de clinica medicală și să se desprindă de bacteriologie și de clinica bolilor infecțioase. Pe de altă parte, apropierea ei de genetică înglobează sinteza anticorpilor și reacțiile de tip antigen-anticorp, printre problemele de biologie moleculară. Imunoendocrinologia răspunde unor probleme de reglare. Ea este, pînă la un punct, și ecoul concepțiilor lui D. Danielopolu care a încercat să încadreze imunologia în fiziologie, punind însă accentul pe sistemul nervos vegetativ.

o terapie *imunologică* în endocrinologie — prin antihormoni și prin seruri anti-glande endocrine.

#### D. Aspecte fiziologice și fiziopatologice.

Deși unele date despre „leziunile” glandelor endocrine în bolile infecțioase (și, uneori, despre variațiile biochimice în aceste boli) s-au strîns încă de la sfîrșitul secolului al XIX-lea, interpretarea lor n-a putut fi clară înainte ca progresele fiziopatologiei endocrine să nu fi pus la îndemînă cîteva scheme interpretative mai complexe. Astăzi ni se pare natural ca unele modificări structurale și biochimice să le privim ca efecte lezionale propriu-zise, de dezintegrare, de regresione sau involuție și de deficit biologic: „degenerările”, de exemplu. Altele se cer privite fie ca *dismorfii și deviații corelative*, explicîndu-se prin legături funcționale cu alte organe atinse sau solicitate, fie ca expresia unor solicitări cu rol pozitiv în adaptare, apărare, reglare sau compensare.

Cercetările experimentale l-au dus pe H. Selye la concluzia că există un „sindrom general de adaptare” (relativ) nespecific, la care participă activ (prin activare) hipofiza corticotropă și suprarenalele: timusul suferă o involuție. Cercetări experimentale personale ne-au arătat că există *solicitări* relativ specifice în situațiile de stress, la care participă și tiroida, glanda pineală etc. (Săhleanu, 1966).

Constatarea *participării* unei glande în procesul imunologic sau infecțios nu ne spune încă nimic asupra semnificației „reacțiilor” sale în procesul de apărare. În cazul special al tiroidei, o suită de cercetări experimentale (Milcu, Săhleanu, Holban 1957-1963) ne-au arătat că există o „participare” în situații ca: administrarea de toxine sau vaccin, sensibilizarea și șocul anafilactic, septicemia parazitară etc. Am căutat să distingem reacțiile favorabile organismului de cele care reprezintă scăderea capacităților sale biologice; dar cercetările pe această linie sînt încă insuficiente.

Datele de care dispunem astăzi ne indică intervenția hipofizei, pinealei, tiroidei, suprarenalelor, pancreasului endocrin (și mai puțin a gonadelor) în desfășurarea reacțiilor de imunitate. Nu trebuie să uităm că genaza anticorpilor este un „capitol” al sintezei proteice (cum au susținut încă de mult Danielopolu, Benetato și cum susține școala lui Zarodovski) și că factorii hormonalii influențează profund această sinteză. Nu trebuie să uităm că aceiași factori influențează activitatea sistemului nervos — organul de conducere al apărărilor și al homeostaziei. Un aspect important al dinamicii apărării este oglindit în variația elementelor figurate ale singelui. R. Holban (1963) a strîns un material amplu care demonstrează intervenția hormonilor în această variație.

Atenția imunologilor se îndreaptă, recent, spre timus, organ pe care endocrinologii îl revendică, presupunînd că ar fi și un organ endocrin. După impresia noastră (1969), timusul este un „punct strategic” în care se intersectează reglarea imunologică cu reglarea endocrină (un alt punct strategic fiind, probabil, hipotalamusul).

#### E. Aspecte metodologice și tehnice.

Endocrinologia a făcut apel mai întîi la metodele imunologice clasice; treptat s-a interesat mai mult de metodele imunochimice. Am menționat mai sus utilitatea lor în dozări. Dar cîmpul de eficacitate al acestor metode include și probleme specifice biochimice, de chimie structurală și compozițională a proteinelor, de biochimie comparată a hormonilor polipeptidici etc. Metodele pot fi folosite pentru cercetarea purității unor preparate (Li 1960), pentru urmărirea alterărilor suferite în cursul extracțiilor și fracționărilor etc. (Li 1960). Se poate studia de asemenea relația dintre structura antigenică și activitatea biologică.

A fost analizată prin metode imunochimice natura chimică a insulinei circulante, detectîndu-se o nouă componentă, insulina grea (Roth 1968) sau *protein like* insulina (Yip 1968). Studii de *biochimie comparată* privind insulina (D'Onofrio 1967), hormonul tireotrop (Uttiger 1965), hormonul de creștere (Jostmovich 1968, Tash-

jan 1966, *Hayashida* 1958) au permis obținerea unor prețioase informații asupra înrudirii structurii antigenice a hormonilor diferitelor specii cu implicații în utilizarea lor în terapia hormonală (*Knobal* 1964) și în precizarea posibilităților de folosire în imunodozări, ținând seama că materialul glandular este mai ușor de obținut de la animal.

Tehnici de imunofluorescență pot servi pentru localizarea sediului de producere a hormonilor într-un anumit tip celular: ACTH (*Ricci* 1968), glucagon (*Lomsky* 1968). Dar și ca auxiliar al metodelor clasice de influențare a sistemului endocrin, cele imunologice deschid noi perspective de lucru. Cităm distrugerea țesuturilor secretorii prin anticorpi specifici (*Levi-Montalcini*, 1966) ceea ce am propune să se numească *glandectomie* sau *ectomie imunologică*. Este o metodă oarecum opusă imunosupresiei hormonale. Astfel, imunizarea animalelor cu hormon gonadostimulant a dus la diminuarea dezvoltării foliculare cu persistența corpului galben sau la distrugerea țesutului luteal cu dezvoltarea evidentă a foliculilor (imunizarea cu I.H). În ultimul caz însămintarea a permis fecundarea dar a urmat reabsorbția fetală sau absența sarcinei (*Talaat* 1969).

### F. Perspective

Impresia noastră este că ajutorul reciproc pe care și-l pot da imunologia și endocrinologia depășește cadrul tehnico-metodologic și chiar interpretările clasice. Într-o interpretare *contemporană*, anticorpii pot fi priviți ca un sistem biochimic (poate de reglare) operând în sectorul macromoleculor (molecule informaționale), împletindu-și acțiunea cu cel endocrin care operează evident în sectorul micromoleculor (ex. reglarea glicemică) — dar, firește, nu numai în acest sector. Știm că hormonii influențează sinteza acizilor nucleici, a proteinelor etc. și — prin aceasta — influențează creșterea normală și patologică (tumorală). Anticorpii sînt priviți de obicei ca avînd o funcție *antixenică*, de apărare împotriva invaziilor de germeni. Nu este însă absurd să inversăm perspectiva, să privim anticorpii (și alte mecanisme imunologice) ca importante componente de *autoreglare*, intervenind specific în procese de stimulare și de frinare a creșterii oganelor (*Burch* și *Burwell*) sau de apărare față de proliferarea canceroasă (*Burnet*). Nu trebuie exclusă, firește, nici influențarea funcțională a organelor. Cercetări preliminare *ad hoc* ne-au arătat (1965) că anticorpii pot stimula funcțional și proliferativ celulele, că în funcție de doză obținem, apoi, inhibiție funcțională, inhibiție proliferativă, citoliză. Este cunoscut faptul că în multe cazuri de hipertiroidism, în sine circulă un factor de stimulare tiroidiană (LATS) care are „însușiri“ de anticorp (*Burke* 1968; *Kriss* 1968). Pe scurt, anticorpii ar putea fi considerați (ipotetic) ca un sistem umoral de reglare și autoreglare (nu numai de apărare) alături de cel endocrin și avînd importante relații cu sistemul nervos (L. *Simionescu* și V. *Săhleanu* 1968, 1969).

### G. Tradiții și contribuții din țara noastră.

Lucrări de imunoendocrinologie au fost publicate sub semnătura lui Gh. *Marinescu* împreună cu *Papazolu*. Mai tîrziu, C. I. *Parhon* și Șt. *Milcu* (1935) au cercetat valoarea unor reacții de hemoliză în unele boli endocrine.

În ultimul deceniu, sub conducerea acad. Șt. M. *Milcu* s-au efectuat lucrări privind participarea glandelor endocrine în stressul infecțios, factorii anticorpali în patologia endocrină a omului, producerea experimentală a unor leziuni prin factori de agresiune imunologică. O revistă generală a problemelor imunologice întîlnite în clinica endocrină a fost publicată de unul dintre noi (*Simionescu*, 1967).

Așa după cum am arătat, imunologia actuală tinde să se apropie de fiziopatologie și de clinica medicală și să se desprindă de bacteriologie și de clinica bolilor infecțioase. Pe de altă parte, apropierea ei de genetică înglobează sinteza anticorpilor și reacțiile de tip antigen-anticorp, printre problemele de biologie moleculară. Imunoendocrinologia răspunde unor probleme de reglare. Ea este, pînă la un punct, și ecoul concepțiilor lui D. *Danielopolu* care a încercat să încadreze imunologia în fiziologie, punînd însă accentul pe sistemul nervos vegetativ.



În perspectiva pe care am schițat-o, imunoendocrinologia are însă relații și cu embriologia, morfologia, biochimia, genetica, gerontologia etc. — deci poate deveni, treptat una dintre „pozițiile cheie” ale biologiei medicale de mâine.

*Bibliografia la autori.*

*Sosit la redacție: 17 noiembrie 1969*

---