

N. ALLEGRETTI

IMUNOLOŠKO PREPOZNAVANJE

Uvod: reakcija na ono nepredvidivo

Melvin Cohn je pošao u svom razmatranju od pretpostavke da organizam ima uređaje, pa prema tome i sposobnost da reagira na ono „neočekivano“ ili „nepredvidivo“ (1). Tako organizam svojim enzimima ili enzimskim sustavima može detoksicirati golemo mnoštvo toksičnih tvari, svojim imunološkim sustavom može reagirati golemim mnoštvom antigena, svojim sustavom osjetnih organa i živčevlja može primiti gotovo neograničen broj dojmova, a da ne kažem na koje sve načine može nakon toga te dojmove međusobno povezati i dalje upotrijebiti. Svi mi možemo u svom organizmu proizvesti reakciju kemijskim spojevima koji su danas proizvedeni u laboratoriju, svi mi možemo proizvesti protutijela na antigene danas stvorene u laboratoriju, svi mi možemo naučiti bilo što. Međutim, nikome ne pada na pamet da ustvrdi da je prirodna selekcija obavila tečajem evolucije, tečajem filogenije takav selekcijski tlak da se uvjet evolucije sastojao u mogućnosti da se detoksiciraju oni otrovi, u mogućnosti da se stvore protutijela na one antigene, u mogućnosti da naučimo npr. papuanski jezik, višu matematiku itd. Mogućnost i sposobnost reagiranja na neočekivano (nepredvidivo) organizam (u ovom slučaju čovjek) mogao je steći ili tako, da je tečajem filogenije nastala u zametnoj lozi (genskom sustavu) genska šifra za stvaranje svih pojedinačnih uređaja za sve to ili, da ima u genskoj šifri osnovu iz koje se tek tečajem ontogenije ili života jedinke svi ti pojedinačni uređaji, svaki u jednoj ili nekoliko stanica, mogu preinakom (mutacijom) stvoriti. Prevedeno na jezik imunologije, možemo reći da svaka imunološki kompetentna stanica sadrži gensku šifru za protutijela na svaki mogući antigen, a u djelatnosti je šifra samo za jedno od tih protutijela, ali ne u svakoj imunološki kompetentnoj stanici za isto, ili je svaka prastanica imala osnovu za stvaranje genske šifre za protutijela na svaki mogući antigen, a

nastala je samo jedna genska šifra, ali ne u svakoj imunološki kompetentnoj stanici ista. Omnipotentna stanica stvara samo jednu vrst imunoglobulina, jer su geni za ostale vrste imunoglobulina potisnuti ili iz omnipotentne stanice stvaraju se specijalizirane stanice sa genima za samo jednu vrst imunoglobulina.

Danas se vodi rasprava upravo o ovome (2), a sa svrhom da se razjasni različitost među molekulama protutijela, tj. stanje da u organizmu jedna ili poneke od molekula protutijela budu komplementarne svaka za svoj „nepredvidiv, neočekivan“ antigen.

Burnet je napisao (3): „Ovo je u biti svojoj najstariji biološki problem — klasična raspra između lamarkizma i darvinizma o naravi prilagodbe u evoluciji. To je tema o kojoj se raspravljalo na bezbroj načina u potonjih 100 godina, i jedino što priželjkujem jest da se u sadašnjem nazoru nađe poneka novost u novim spoznajama ili nov pristup u rješavanju problema. To će poljepšati ono što neizbježno dodajemo, a što je zapravo otrcano i svakodnevno“.

Prepoznavanje putem imunološkog sustava

Kako god shvatili nastanak različitosti među molekulama protutijela, dakle prijenosom svih gena u zametnoj lozi ili mutacijom gena u imunocitu, tj. u somatskim stanicama (ne u zametnoj lozi), dolazimo do zaključka da samo različitost među imunocitima, kojih je veliki broj, omogućava prepoznavanje svakog antigena makar jednom stanicom. To prepoznavanje odvija se na receptoru koji se mora shvatiti kao tvorba komplementarna na antigen. Takvo razmatranje pretpostavlja svakako da receptor prethodi podražaju. U tom smislu govori i Darwinov nazor o dominantnoj ulozi selekcije na evoluciju. Shodno ovome proizlazi da bi čimbenik selekcije među imunocitima bio antigen, koji bi fiksirao određeni klon imunocita što bi imalo za posljedicu pamćenje — sjećanje na taj antigen. Dakle, analogan proces mutacije i selekcije koji je temelj evolucije (i koji stvara privid usmjerenja razvitka „žive tvari“) odvijao bi se i u svakoj jedinki. To znači da bi se inducirali oni enzimi za koje se nađe supstrat djelovanja, fiksirali bi se oni klonovi imunocita za koje se u času njihova bivanja nađe prikladan antigen (imunološko pamćenje), ustalili bi se oni krugovi i sklopovi u živčanom sustavu za koje smo imali na raspolaganju u tom času upravo adekvatan podražaj (učenje, pamćenje).

Ovime postaje jasno, ili barem pojmljivo, na koji način imunološki sustav može prepoznati sve ono za što na svojim stanicama ima komplementarnu tvorbu, receptor. Jasno je da su receptori nastali internim programom datim u šifri gena, inače promjenljivih (mutabilnih), da su nastali prije adekvatnog podražaja, a da je podražaj samo fiksirao (obavio selekciju) stanica koje je mogao podražiti. Ne moramo izmišljati ništa novo u svemiru da bi pojmlili život i evoluciju. Evolucija je samo privid razvitka a rezultat je procesa,

koji kao svugdje, vode konačno ka entropiji. Dakle, kao svugdje, po termodinamskim načelima ravnaju se i ovi procesi. Uvijek se odigrava onaj najvjerojatniji proces, a on se mora odigrati. Ako je nešto dovelo do stvaranja takvog životnog oblika koji se bolje uklapa u dati okoliš, tj. reakcije njega s okolišem vjerojatnije su od reakcija nekog drugog oblika, prvi će se bolje održati i dati privid usmjerena razvitka životnih oblika. Ako tako shvatimo reagiranje imunološkog sustava i fiksaciju klona koji je imao najveću vjerojatnost da reagira s nekim antigenom, onda će taj klon preživjeti, to će pomoći i jedinki jer će i ona bolje preživjeti, bolje preživljenje jedinke je osnovom boljeg preživljenja vrste. Prema tome taj proces mutacije i selekcije u jedinki pomoći će i njezinu održavanju, dakle, pomoći će također mehanizmu evolucije.

Ovime, pak, uopće ne razjašnjavamo pitanje kako organizam razlikuje svoje od tuđeg. Teorijom klonske selekcije to se nije moglo protumačiti, pa je sam Burnet došao na ideju da su klonovi koji su u samom početku (tečajem diferencijacije) došli u dodir s nekim, u ovom slučaju svojim, antigenima, iščezli, i on im je dao naziv „nedopušteni klonovi“ (forbidden clones). Odmah je bilo jasno da je takav nazor više-manje stvoren *ad hoc* pa i da protuslovi samoj klonskoj selekciji, jer sada, izuzetno, prikladni klonovi nisu antigenom fiksirani kao pamćenje, već su iščezli. Specifična imunološka tolerancija govorila bi tome u prilog.

Taj nazor nedopuštenih klonova brzo je bio pokoleban spoznajom da postoje autoimunološke (autoagresivne) bolesti, štoviše da se takve bolesti dadu izazvati u pokusnih životinja pod kontroliranim uvjetima. Dakle, imunociti se mogu imunizirati na vlastite antigene.

Pomišljalo se na neki drugi mehanizam koji bi u normalnim okolnostima priječio reakciju protiv svojih tkiva i organa. Davno je poznato da će tumor uspješno rasti u alogenične životinje, ako se ona prethodno imunizira na antigene davaoca tumora (4). Upravo imunološki sustav bi štitio tumor od imunološkog odbacivanja. Danas znamo da limfociti mogu uništiti *in vitro* tumorske stanice svog organizma, a da vlastiti serum to priječi (5). Slično se pokazalo u kimeričnoj životinji (6), pa u tetraparentalnih (alofeničnih) miševa (7), pa u odnosu majka-fetus (8) i konačno se pokazalo da vlastiti limfociti mogu uništiti *in vitro* vlastite normalne stanice mozga i bubrega, a to priječi vlastiti normalan serum (9). Pokušalo se spasiti nazor o nedopuštenim klonovima, ali to slabo uspijeva.

Mora se zamisliti nad tim da bi i vlastite stanice sa svojim tkivnim antigenima također bile pod udarom vlastitih limfocita, ali bi to vlastiti serum priječio. Dakle i vlastiti tkivni antigeni bili bi neočekivani i nepredvidivi za vlastite imunocite, ali vlastiti limfocit bi proizveli protutjela kojima bi te antigene štitili od napada vlastitih imunocita. Koliko god to odudaralo od klasičnog nazora zadaće imunološkog sustava da reagira protiv uljeza, protiv neočekivanog i nepredvidivog, to smo ipak još uvijek barem u okviru njegove reaktivnosti a ne nečeg ishitrenog *ad hoc*.

Međustanično prepoznavanje

Odbacivanje tuđeg transplantata (navrtka) odvija se i u nižih životinja koje nemaju ni imunološkog aparata niti imunološki kompetentnih stanica. Bodljikaši (Echinodermata) morske zvijezde, ježinci (10), trpovi pa još niže spužve (Porifera) (11) odbacuju tuđi transplantat (navrtak), a da nemaju ni imunološkog aparata niti imunocita. Dakle u izravnom dodiru stanice prepoznaju tuđe i razlikuju svoje od tuđega. Tako, ako različite spužve uronimo u morsku vodu iz koje su odstranjeni kalcijски i magnezijски ioni, one se razidu. Ponovnim dodatkom tih iona one se mućkanjem ponovo stope u jednu spužvu, i to stanice iste životinje zasebno. Isto tako se uopće ne prima transplantat tuđe (ksenogenične) spužve. Nadalje znamo da se organogeneza (morfogeneza) viših organizama odvija uglavnom tako da se zajedno održe istovrsne stanice (npr. jetra, mišići, žlijezde itd.) ili različite, ali ne bilo koje stanice (npr. bubreg, pluća, crijeva itd.). Vidimo da su organi seroznim ili vezivnim opnama odijeljeni, kao da su umotani. Sve ovo nas navodi na pomisao da ne može ni u jednom organizmu bilo koja stanica biti u dodiru s bilo kojom drugom. Što da se kaže o dodiru istovrsnih ali alogeničnih i ksenogeničnih (tuđih) stanica. Znamo, nadalje, da ne uspijeva svaka heterotopna autotransplantacija tkiva, a ortotopna uspijeva. U ovom slučaju moramo misliti također na prepoznavanje stanica u svrhu stvaranja organa (morfogeneze).

Dakle, ne radi se o stanici koja prepoznaje nešto što se od nje razlikuje, a kada je puno takvih različitih stanica da prepoznaju i čije je to što je različito, kao što to čini imunološki sustav, već se radi o prepoznavanju sebi identičnih ili takvih kompatibilnih stanica koje mogu tvoriti organ li tkivo. Dodir nekompatibilnih (nesnošljivih) stanica istog organizma dovodi do obuzdavanja (inhibicije) tih stanica *in vitro*. Ovaj fenomen je već našao svoje mjesto u biologiji pod nazivom kontaktne inhibicije (dodirnog obuzdavanja).

Model primitivnog prepoznavanja mogao bi biti magnet koji prepoznaje izvanredno feromagnetične tvari, a slabije paramagnetične i dijamagnetične tvari. One koje ne prepoznaje, tj. ne privlači ili ne odbija magnet, ne vidi kakve su i koje su i ne razlikuje ih međusobno. Kristal se može prevariti tuđom molekulom koja ne odstupa svojom veličinom više od $\pm 15\%$. Ako bismo na te sustave prepoznavanja povukli analogiju sustava morfogeneze identičnih, ili na neki način podudarnih stanica, onda možemo zaključiti da taj sustav prepoznavanja svoga radi potpunoma na drugoj osnovi od imunološkog sustava prepoznavanja tuđega i razlikovanja među tuđim. Taj prvi sustav prepoznaje samo identične ili podudarne, snošljive stanice, dopušta im da se udruže u tkiva ili organe, a stanice koje ne vidi ne prepoznaje i, jasno je, ne može ih međusobno razlikovati (13). Taj sustav imaju sve stanice od jednostaničnih životinja do onih u ptica i sisavaca. Pojedinačna stanica radi po načelu poznavanja svoga tako da se aglomeriraju svoje stanice. Imunološki sustav ima

raznolike stanice. Svaka od njih prepoznaje po jednu jedinu tvorbu koja nije identična već komplementarna na receptor imunocita. Identičnosti među imunološki kompetentnim stanicama nema jer je imunološki sustav višekloni (polikloni) i malo ima u njemu međusobno identičnih stanica. Auerbach (14) je definirao limfocit (limfoidnu stanicu) kao stanicu koja ne tvori organe. Možda bi genska promjena koja bi dovela do prevage jednog klona, dakle do monoklonosti omogućila morfogenezu limfoma. To mišljenje ima opravdanje budući da znamo da se, zahvaljujući plazmocitomu, mijelomu i drugim gamopatijama, što imaju stanice jednog ili malog broja klonova, mogla i otkriti struktura molekule imunoglobulina jer su sve molekule, ili većina njih jednake.

Zanimljivo je da se javljaju glasovi u literaturi koji govore o dvama sustavima prepoznavanja. Analize reakcija imunokompetentnih stanica govore o dvjema reakcijama: a) promjena stanice u dodiru s tuđom stanicom (antigenom) — neimunološka reakcija b) produkcija protutijela — imunološka reakcija. Slika postaje složenijom ako promatramo reakcije makrofaga, limfocita T pomagaa, limfocita T ubojice, limfocita T potiskivača i konačno limfocita B koji proizvode protutijela. Čini se da bi područje I u sklopu histokompatibilnog gena miša H-2 bilo ono koje ima zadaću onog prepoznavanja neimunološke naravi, tj. određivanja identičnosti ili bliskosti stanica i uvjetovanja morfogeneze, dok je druga genska tvorba odgovorna za imunološku reaktivnost (15).

Dva sustava prepoznavanja

Često se ponavlja u literaturi mišljenje da se u viših životinja imunološki sustav razvio iz onog primitivnog međusobnog prepoznavanja svojih stanica, organa ili tkiva. Očito je da je to pogreška, ako znamo da ta dva sustava rade potpuno oprečno. Nadalje, onaj primitivan sustav (neimunološki) izražen je i vidljiv po nekim svojim reakcijama i u viših životinja uključujući sisavce i ptice. Prema tome nepodnošljivost između stanica i njoj tuđih tvorba nazočna je od jednostaničnih do najviših višestaničnih životinja, dok se imunološki sustav javlja sa limfocitima T negdje tek na razini riba hrskavičnjača, a cirkulatorna protutijela negdje na razini riba košutnjača. Kao da visoka diferencijacija ne bi bila moguća da se nije razvio imunološki sustav. Takvo gledanje bi donekle moglo odgovoriti na pitanja: čemu uopće može poslužiti imunološki sustav, ako već stanica ima inherentno svojstvo da ne podnosi „dodir“ tuđeg. Možemo zamisliti da je u viših organizama nužno omogućiti zajednički život (koegzistenciju) i visoko diferenciranih tkiva i stanica koje bi se inače dodirrom obuzdavale pa i isključile. Organizam to radi tako da organe i tkiva omata u serozne opne i fibrozne fascije, da ih slaže jedne na druge točno redom kojim se mogu podnositi, a možda i imunološki sustav ublažava te razlike kao što smo vidjeli

već prije u primjerima blokade tumorskih antigena, blokade razlike među alogeničnim stanicama u kimeri i alofeničnom mišu, zatim blokade antigena fetusa sisavca i konačno blokade vlastitih tkivnih antigena (specifičnih za organe). Takav pogled na imunološki sustav i njegovu funkciju izvlači ga iz teleološkog gledanja da bi svrha borbe protiv neočekivanih (nepredvidivih) uljeza dovela do njegova razvitka tečajem filogenije. Lakše nam je kada i živu tvar možemo temeljiti na programu (genu) i kada živu tvar podvrgnemo kao i neživu termodinamskim načelima, pa nam se evolucija javlja samo kao privid razvitka.

Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb.

LITERATURA

1. Cohn, M.: The molecular biology of expectation, *Nucleic Acids in Immunology*, O. J. Plescia i W. Braun, Springer Verlag Berlin—Heidelberg—New York 1968, str. 671—715.
2. Osher, F. C., Neal, W. C.: Theories of antibody diversity: The great debate, *Cellular Immunology*, 17, 552—559, 1975.
3. Burnet, M. F.: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, University Press, Cambridge 1959.
4. Flexner, S. i Jobling, J.: On the promoting influence of heated tumor emulsions on tumor growth, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 4, 156—157, 1907.
5. Hellström, I., Hellström, K. E., Evans, C. A., Hoppner, G. H., Pierce, G. E. i Yang, J. P. S.: Serum-mediated protection of neoplastic cells from inhibition by lymphocytes immune to their tumor-specific antigens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 62, 362—368, 1969.
6. Hellström, I., Hellström, K. E. i Allison, A. C.: Neonatally allograft tolerance may be mediated by serum-borne factors, *Nature*, 230, 49—50, 1971.
7. Wegman, T. G., Hellström, I., Hellström, K. E.: Immunological tolerance: „Forbidden clones“ allowed in tetraparental mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68, 1644—1647, 1971.
8. Beer, A. E. i Billingham, R.E.: Immunobiology of mammalian reproduction, *Advances in Immunology*, 14, 2—84, 1971.
9. Wekerle, H., Cohen, I. R. i Feldman, M.: Lymphocyte receptors for auto-antigens, autologous serum inhibits self-recognition, *Nature New Biology*, 241, 25—26, 1973.
10. Hildemann, W. H., Dix, T. G. i Collins, J. D.: Tissue transplantation in diverse marine invertebrates, *Contemporary Topics in Immunobiology*, Vol. 4, *Invertebrary Immunology*, E. L. Cooper, Plenum Press, New York 1974, str. 141—150.
11. Humphreys, T. D.: Specificity of aggregation in Porifera, *Transpl. Proc.*, 2, 194—198, 1970.
12. Martz, E. i Steinberg, M. S.: Contact inhibition of what?, An analytical review, *J. Cell. Physiol.*, 81, 25—37, 1973.
13. Moscona, A. A.: Surface specification of embryonic cells: lectin receptors, cell recognition and specific cell ligands, *The Cell Surface in Development*, A. A. Moscona, John Wiley & Sons, New York 1974, str. 67—99.

14. Auerbach, R.: Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus, *Develop. Biol.*, 3, 336—354, 1961.
15. Benaceraff, B. i Katz, D. H.: The histocompatibility-linked immune response genes, *Advances in Cancer Research*, 21, 121—173, 1975.

S U M M A R Y

IMMUNOLOGICAL RECOGNITION

by

N. Allegretti

Immune reactivity can be considered to belong to systems capable of reacting to the „unexpected“. These ability can be displayed only by an excessive diversity existing between immunocytes. Diversity could result from different gens in the germ line or from somatic mutations. The Clonal selection theory seems to be more in accordance with the somatic mutation hypothesis. Self-recognition explained by the „forbidden clones“ hypothesis appears untenable after autoimmune diseases and blocking antibodies have been recognized.

Immunocytes are able to recognize complementary determinants. Adhesive mechanisms of the morphogenesis existing even in the lowest organisms would allow communication between identical or similar determinants (cells). Therefore, it appears unreasonable to consider this primitive self-recognizing system as giving rise to the immune system, otherwise acting in a just opposite way. The immune system would act, among others, to mitigate the incompatibility between dissimilar cells allowing them to co-exist. The immune system would, accordingly, be excluded from teleological considerations.

Yugoslav Academy of Sciences and Arts, Department of Physiology,
University of Zagreb Faculty of Medicine, Zagreb.

