

## POSBILITAȚI DE TRANSPLANTARI REUȘITE ÎN LUMINA NOILOR DATE DIN LITERATURĂ

F. Wiener

Literatura cu privire la transplantarea țesuturilor și organelor este extrem de vastă. În ultimii ani s-au obținut rezultate teoretice și practice remarcabile. Totuși această intervenție prezintă încă o serie de laturi necunoscute și greu de rezolvat până în prezent. Dată fiind importanța transplantării în practica medicală, sintetizarea rezultatelor obținute și a problemelor în legătură cu ea, pare a fi de o deosebită utilitate.

În tabelul de mai jos dăm o clasificare a cazurilor de transplantare reușite, iar în cele ce urmează ne vom ocupa de bazele teoretice ale diferitelor posibilități și de corelația dintre ele.

- |   |  |
|---|--|
| A. <i>Identitate și identificare genetică</i>           | B. 3. Agamaglobulinemie  |
| A. 1. Autotransplantare                                 | B. 4. Inhibiția producției de anticorpi prin iradiere                |
| A. 2. Gemeni univitelini                                | 3. 5. Inhibiția producției de anticorpi prin droguri sau alte metode |
| A. 3. Izo-transplantare                                 | B. 6. Deconectarea circulației sanguine și limfatice                 |
| A. 4. Himere naturale                                   | C. <i>Desensibilizare specifică</i>                                  |
| A. 5. Himere artificiale                                | C. 1. Fenomenul de facilitare („enhancement“)                        |
| A. 6. Toleranță imunologică                             | C. 2. Fenomenul Billingham și Sparrow                                |
| B. <i>Lipsa sau inhibiția producției de anticorpi</i>   |  |
| B. 1. Trepte inferioare ale dezvoltării regnului animal |  |
| B. 2. Viață embrionară                                  |  |

### A. *Identitate și identificare genetică*

Noțiunea de identitate genetică este folosită de noi în înțelesul identității biologice depline a donorului și recipientului (A. 1., A. 2., A. 3.). Prin noțiunea de identificare genetică înțelegem schimbarea configurației genetice a recipientului în direcția donorului. Această schimbare este rezultatul unei intervenții active (A. 4., A. 5., A. 6.).

A. 1. Prinderea grelei mai ales în cazul autotransplantărilor ortotopice, efectuate cu o tehnică impecabilă, se soldează întotdeauna cu succes. Acest fapt nu este întâmplător, deoarece identitatea genetică este absolută sub toate aspectele.

A. 2. Între gemenii univitelini există o identitate genetică deplină. Așa se explică reușita transplantării țesuturilor și organelor efectuate între ei.

A. 3. Configurația genetică a indivizilor ce aparțin unor genuri de animale pure, rezultată după împerechieri multiple (îndelungate) devine atât de asemănătoare, încât transplantările efectuate între acești indivizi sînt întotdeauna reușite. În astfel de cazuri transplantarea nu poate fi interpretată ca o omo- sau izotransplantare, ci corespunde de fapt unei autotransplantări.

A. 4. Între gemenii bivitelini (dizigoți) identitatea genetică este incidentală, în timp ce contrariul are un caracter legic. Datorită acestui fapt, transplantările efectuate

între astfel de gemeni se soldează de obicei cu eșec, ca și în cazul omotransplantărilor, *Owen, Medawar și colb.* au observat că în cazul gemenilor bovini dizigoți, la care există un „chimerism eritrocitar” prinderea omotransplantatelor reușește. În celelalte cazuri, grefele schimbate între animale frați se distrug într-un timp foarte scurt.

Cercetînd cauza fenomenului, *Owen* presupune că în cursul vieții intrauterine, datorită anastomozelor placentare între embrioni, are loc o transplantare reciprocă de celule hematopoetice. *Hasek* numește foarte spiritual gemenii de acest fel „parabionți embrionari naturali”. Rezultă deci că preschimbarea celulelor hematopoetice în cursul vieții intrauterine ar avea drept rezultat identificarea genetică parțială sau totală a gemenilor. Prinderea grefelor pare să pledeze în favoarea acestei ipoteze.

A. 5. Luînd ca model parabionți embrionari naturali, *Hasek* a efectuat parabioze artificiale între embrioni de păsări, utilizînd metoda de unificare a membranelor chorion-alantoidice. Între cei doi embrioni de găină se stabilesc conexiuni vasculare, prin care se preschimbă globulele roșii ale embrionilor. După ecloziune, starea de parabioză se termină, însă în singelele fiecărui parabiont se pot identifica cu metode serologice globulele roșii proprii și ale partenerului. Deci și în acest caz avem de a face cu un „himerism eritrocitar”. La o vîrstă adultă, aceste himere primesc cu ușurință grefa de piele a partenerului. Omotransplantatele se prind pentru un timp relativ mai lung decît cele de control și își mențin funcțiunile caracteristice. Prinderea pentru un timp mai scurt sau mai lung a grefelor se poate atribui și în acest caz, identificării genetice ca urmare a preschimbării globulelor roșii.

A. 6. Toleranța imunologică este definită de *Medawar*, ca o stare de indiferență față de o substanță imunizantă, la care organismul ar fi reacționat în condiții normale cu un răspuns imunologic obișnuit. În principiu, fiecare organism animal poate fi făcut tolerant, dacă într-un stadiu timpuriu al vieții sale embrionare sînt introduse cu o tehnică adecvată în țesuturile sale, sau în sistemul circulator, celulele unui animal imunologic competent (celule din splină din ganglionii limfatici, din măduva roșie).

De ex. dacă într-un embrion de șobolan, aparținînd liniei A, se introduc celulele unui șobolan imunologic competent aparținînd liniei B., șobolanul nou-născut și devenit adult A, va reacționa față de organele și țesuturile animalului B, ca față de propriile sale organe. În acest caz, toleranța imunologică este reproducerea artificială a fenomenului descris de *Owen*.

Identificarea genetică a recipientului în cazul toleranței imunologice are loc sub acțiunea celulelor animalului donor. Pentru această ipoteză pledează și faptul că atît în parabioza artificială, cît și în toleranța imunologică, incapacitatea imunologică de a reacționa față de grea este specifică.

## B. Lipsa sau inhibiția producției de anticorpi

Anticorpii care joacă un rol în distrucția grefei se deosebesc în mai multe privințe de anticorpii clasici, decelabili în ser. Primii sînt legați de celulă, iar în ser apar numai în unele cazuri excepționale, fiind produși numai în organisme imunologic competente.

B. 1. La unele nevertebrate și vertebrate inferioare, nu numai omotransplantarea, ci și heterotransplantarea se poate efectua cu succes. Heterotransplantările efectuate între diferite specii de hidre au avut drept rezultat „himere” adevărate. De asemenea sînt cunoscute omo- și heterotransplantările efectuate între viermi larve de insecte și alte animale nevertebrate. Nevertebratele sînt în general animale necompetente din punct de vedere imunologic. Din organismul lor lipsesc celulele capabile de răspuns imunologic, îndeosebi celulele plasmaticе.

B. 2. Este un fapt cunoscut de mult că în viața embrionară se prind atît homotransplantatele cît și heterotransplantatele. În prinderea grefei un rol important au vîrsta și specia embrionului. Diferitele specii de embrioni devin competente din p.d.v. imunologic în diverse etape ale vieții. Mecanismul care provoacă imunitatea de transplantare se maturizează în organismul lor în faze diferite,

**B. 3.** La indivizii suferind de agamaglobulinemie, grefele se prind pe o perioadă mai lungă sau mai scurtă. Se poate pune în evidență o legătură strinsă între rejecția grelei și apariția gamaglobulinelor în ser. Încă nu s-a elucidat problema, dacă între aceste fenomene există o legătură causală, sau numai un simplu paralelism. În tot cazul, agamaglobulinemia indică existența unei anumite tulburări în mecanismul care produce imunitatea de transplantare și în producerea anticorpilor care au un rol în rejecția greiei.

**B. 4.** Iradierea letală sau subletală inhibează sistemul producător de anticorpi al organismului uman și animal. Omogrefele și izogrefele de splină, de ganglionii limfatici și măduvă roșie din animale imunizate transplantate pe animale iradiate continuă să producă anticorpi. Acest fapt demonstrează că animalul gazdă nu produce anticorpi. Celulele măduvei osoase transplantate pe animale iradiate pot să se mențină în mod permanent și pot forma adevărate timere, o dată cu restabilirea activității hematopoetice a gazdei (recipientului). Există studii care relatează prinderea de grele în urma unui tratament adecvat cu iradiere.

Totala incapacitate imunologică (inhibiție sau paralizie) ce survine în urma iradierii nu este specifică d.p.v. al recipientului. În stare de iradiere recipientul acceptă atât omotransplantatele cât și heterotransplantatele.

**B. 5.** Dintre droguri, cortizonul s-a dovedit a fi cel mai eficient. În urma unui tratament cu cortizon, timpul de supraviețuire al grefelor se dublează, ganglionii limfatici se micșorează și lipsesc celulele limfoide mari, bogate în acid ribonucleic care au un rol în producerea de anticorpi.

Tratarea grefelor cu metode fizice are de asemenea un anumit efect. Inflamația cauzată de transplantare poate fi într-o anumită măsură diminuată, dacă grefele înainte de implantare sînt supuse acțiunii căldurii sau a razelor-x, sau dacă se folosesc grefe liofilizate.

În graviditate, în boli cronice, uremie, în boala lui Hodgkin și în transfuziile exsanguine s-a observat o prindere mai persistentă a grefelor, decît la martori.

**B. 6.** Grefele implantate în camera anterioară a ochiului sau în creier, pot să supraviețuiască un timp mai îndelungat, decît în celelalte părți ale corpului. Se știe că alif în camera anterioară a ochiului, cît și în creier nu există circulația limfatică. Dacă de ex. omotransplantele sînt așezate într-o cameră de difuziune în care pătrunderea celulelor este împiedicată și această cameră este implantată într-un recipient dat, omotransplantatele supraviețuiesc un timp nelimitat.

Toate acestea ne îndreptălesc că conchidem că stabilirea conexiunilor vasculare și limfatică dintre recipient și greafă este condiția de bază a formării imunității de transplantare. Această legătură importantă asigură transportul antigenelor de transplantare la centrele imunologice precum și ajungerea în greafă a așa-ziselor celule „activate” care transportă anticorpii.

### *C. Desensibilizare specifică*

**C. 1.** Fondul acestui fenomen poate fi ilustrat prin următorul exemplu: dacă o tumoare a unui șobolan, aparținînd linei A, este greafată pe un șobolan aparținînd linei B, tumoarea regresează aprox. în timp de 2 săptămîni. Dacă cu o săptămîină înainte de transplantarea tumorii, recipientul (șobolanul din linia B) este tratat cu țesuturile tumorii distruse prin metode termice (căldură, înghețare) tumoarea nu numai că se prinde, dar continuă să crească, pînă cînd animalul gazdă moare.

Tumoarea liofilizată la iet ca și extractul ei este eficientă. Aceleași rezultate au fost obținute și prin utilizarea țesuturilor normale sau a serului șobolanilor, aparținînd linei A. Desensibilizarea are un caracter specific față de tumoarea dată, fapt confirmat și de transmiterea pasivă a capacității de facilitare prin serul sanguin.

**C. 2.** *Billingham* și *Sparrow* au stabilit că prinderea și supraviețuirea grefelor de piele pe iepuri pot fi prelungite dacă animalul va fi tratat intravenos cu o suspensie de celule epidermice ale donorului viitor. Toleranța dezvoltată după pretratament s-a dovedit a fi destul de durabilă. Specificitatea fenomenului este dovedită și de faptul că

timpul de supraviețuire a grefelor nu s-a prelungit în urma tratării iepurelui cu o suspensie de celule epidermice proprii.

O teorie unitară în vederea explicării fenomenelor expuse mai sus nu a fost încă elaborată. În practică, inhibiția sistemului producător de anticorpi cu droguri și iradiere s-a dovedit a fi o cale utilă d.p.v. biologic; ambele metode sînt foarte drastice pentru că inhibează și distrug toate sistemele de apărare ale organismului viu.

Ca explicație biologică a problemei ar putea fi propusă identificarea genetică reciprocă a donorului și recipientului. În această privință, în prezent dispunem de metode care se pot aplica numai la viața embrionară. Identificarea genetică a organismelor adulte pare astăzi irezolvabilă. Cunoașterea mai profundă a naturii proceselor care produc imunitatea de transplantare, elucidarea legăturii dintre capacitatea de codificare a acizilor nucleici, ADN și sinteza proteinelor, pot furniza în viitor elemente pentru elaborarea unei metode adecvate pentru identificarea genetică a sistemului producător de anticorpi al organismului adult.

*Sosit la redacție: 10 octombrie 1962.*

