

ROLUL IMUNOBIOLOGIC AL TIMUSULUI

F. Wiener

Fiziologia și patologia timusului sînt tratate în manualele clasice și recente, atît în cadrul capitolului rezervat glandelor endocrine cît și în capitolul rezervat țesuturilor limfactice.

Referindu-se la fiziopatologia timusului, *Bargmann* (1943) citează părerea lui *Chvostek*, după care patologia umană nu cunoaște îmbolnăviri cauzate de hipofuncția sau hiperfuncția acestui organ.

În legătură cu fiziologia timusului trebuie menționate și opiniile autorilor clasici, după care timusul ar fi un organ fără importanță vitală, cu rol în metabolismul calciului și deci în dezvoltarea scheletului. În privința rolului său anti-toxic, și endocrin acesta nu poate fi exclus. *Hammar* (1927), luînd în considerație bogăția glandei în limfocite, consideră timusul ca un organ limfatic și ca o rezervă de nucleoproteine a organismului.

Lucrările concludente ale lui *Erich* și *Harris* (1942), *Dougherty* și *White* (1945) despre rolul limfocitelor în producerea de anticorpi, au atras pentru prima oară atenția cercetătorilor asupra legăturii ce ar putea să existe între timus și procesele imunologice. A devenit verosimilă ipoteza conform căreia timusul, ca un organ bogat în limfocite, și asemănător splinei și ganglionilor limfatici, ar putea să fie și unul din centrul de producere ai anticorpilor din organism.

Cercetările întreprinse pe baza acestei ipoteze au avut drept obiective studierea acțiunii timentomiei asupra producerii de anticorpi (*Hammar* 1938, *MacLean* 1957), detectarea antigenelor în timus, (*Fagraeus* 1947, *Kaplan* 1960) precum și studierea modificărilor histologice din timus caracteristice producerii de anticorpi (*Wiseman* 1931, *Azar* 1960, *Askonas* 1960). Trebuie să remarcăm că cercetările menționate au fost executate numai pe animale adulte.

Cercetările experimentale — cu unele excepții neînsemnate — s-au soldat cu rezultate negative. Astfel producerea de anticorpi la animalul adult nu este influențată, sau este foarte puțin modificată de timentomie. De asemenea antigenele introduse în organism independent de modul inoculării, nu pot fi decelate practic în timus. În fine, apariția în timus a plasmocitelor pironinofile, indicatori sensibili ai producerii de anticorpi, sub acțiunea unui stimul antigenic nu a putut fi pusă în evidență. *Askonas* și *White* (1960) au încercat să determine în mod indirect producerea de anticorpi pe secțiuni histologice din timusul cobailor imunizate cu ovalbumină. În acest scop ei s-au folosit de capacitatea țesuturilor de a îngloba glicina marcată cu ^{14}C în antiovalbumina care se formează în cursul imunizării. Măduva roșie, splina și ganglionii limfatici au prezentat o activitate accentuată, în timp ce în țesutul timic prezența glicinei marcate n-a putut fi detectată.

Cu toate rezultatele experimentelor de mai sus, rolul imunologic al timusului a putut fi totuși pus în evidență parțial.

S-a observat că limfocitele timice sînt celule „imunologic competente“, dar competența lor imunologică se manifestă în afara timusului. S-a mai remarcat că fragmente de țesuturi timice transplantate în camera anterioară a ochiului unui alt animal sînt capabile să producă anticorpi atunci cînd provin de la un animal imunizat anterior (*Stoner* și *Hale*, 1958). Asemenea fragmente timice produc în culturi de țesuturi gamaglobuline (*Thorbecke* 1953). Dovada decisivă a fost furnizată de experiențele lui *Billingham* și *Brent* (1959) care, injectînd limfocite provenite din timusul șoarecilor competenți imunologic, la șoarecii nou-născuți, aparținînd unei alte linii înbred, au reușit să provoace la aceste animale fie toleranță imunologică, fie boala „runt disease“ asemănătoare bolii secundare cauzate de radiațiile ionizante.

Cercetările n-au clarificat încă cu toată certitudinea rolul factorilor hormonal secretați de timus, în determinarea acestei competențe. *Metcalf* (1956) a extras din timus un factor, care injectat la șoarecii adulți sau nou-născuți timentomizați, stimulează în mod temporar proliferarea limfocitelor și pe care l-a denumit „lymphocytosis stimulating factor“. În prezent nu se cunoaște măsura în care factorul descris de *Metcalf* este identic sau se deosebește de factorul hormonal extras tot din timus de *Szentgyörgyi* (1962), *Hegyeli* (1963). Alți autori, *Osoba* (1963) atribuie rețelei epitelo-reticulare din timus facultatea de a determina competența imunologică.

În același timp este necesară o explicație a faptului, de altfel foarte interesant, după care competența imunologică a limfocitelor timice se manifestă numai în afara timusului în condiții experimentale, în timp ce în timus competența lor imunologică rămîne doar potențială. Pentru acest ultim fapt pledează incapacitatea timusului de a produce anticorpi și de a localiza antigenele injectate în organism. În pofida faptelor care mai așteaptă explicații adecvate, competența imunologică a limfocitelor timice poate fi acceptată ca fiind dovedită.

Faptele citate mai sus, precum și observația surprinzătoare a lui Good (1954) că agamaglobulinemia este sindromul cel mai caracteristic ce însoțește tumorile timusului, a dat un nou avânt cercetărilor în legătură cu rolul timusului în procesele imunologice. Datorită însă descoperirii toleranței imunologice, atenția cercetărilor s-a îndreptat îndeosebi asupra timusului animalelor nou-născute. Rezultatele acestor cercetări au corespuns așteptărilor.

Animalele care au supraviețuit timentomiei (șoareci, șobolani, iepuri), se dezvoltă normal în următoarele săptămâni, dar rămân susceptibile față de infecții. Creșterea lor în condiții sterile are ca rezultat o scădere accentuată a mortalității. (Miller 1961). În afara susceptibilității față de infecții, animalele în luna a doua — treia care urmează timentomiei, se îmbolnăvesc mortal prezentind simptome asemănătoare „bolii secundare” a radiochimerelor, sau asemănătoare celei denumite „runt disease”. Simptomele cele mai caracteristice ale afecțiunii sînt diareea și pierderea în greutate („wasting disease”). Histologic se observă tabloul caracteristic al aplaziei limfoide a țesuturilor limfatice (splină, ganglioni limfatici, Miller 1963. Jankovitz 1962).

Consecința logică a observațiilor de mai sus a fost studierea producerii de anticorpi la animalele aduite timentomizate după naștere. Archer și colab. (1961), Miller și colab. (1961), Waksman și colab. (1962), Sherman (1963) și Roose (1963) au studiat elaborarea de anticorpi la șoarecii, șobolani și hamsterii timentomizați la intervale scurte după naștere. Rezultatele au dovedit în mod concludent că titrul anticorpilor la animalele timentomizate este scăzut, iar în unele cazuri s-a semnalat chiar lipsa totală a producerii de anticorpi.

Din numărul mare de experiențe efectuate, cea a lui Good (1961) a fost foarte instructivă. 8 animale timentomizate la naștere, au fost sacrificate și autopsiate pentru a se controla calitatea timentomiei. La cinci animale la care anticorpii nu au fost puși în evidență, timusul lipsea în întregime, în timp ce la celelalte trei animale la care s-au găsit anticorpi în cantități infime, s-au pus în evidență resturi timice mai mari sau mai mici.

Lipsa producerii de anticorpi — cum a reieșit din cercetările ulterioare — este numai un fenomen parțial al incapacității totale imunologice a organismului timentomizat. Incompatibilitatea animalelor timentomizate față de țesuturile homologe a scăzut, iar aceste țesuturi transplantate au supraviețuit un timp mai îndelungat. (Martinez 1962). În unele cazuri s-a reușit chiar prelungirea supraviețuirii heterotransplantelor, iar în altele a putut fi învinsă și incompatibilitatea de sex (fenomenul Eichwald-Silmser).

Inhibarea reacțiilor imunologice a fost evidențiată și prin lipsa reacțiilor „gazdă față de donor”, („graft versus host”), prin lipsa reacțiilor alergice și tuberculice. precum și a fenomenului Arthus la majoritatea animalelor timentomizate. O experiență cu totul demonstrativă a fost aceea care a arătat că la animalele timentomizate nu s-a putut provoca encefalomielite alergică (Arnason, 1962).

A reieșit clar că timentomia efectuată imediat după naștere are o influență covârșitoare, care se răsfrînge tardiv asupra calității răspunsului imunologic al animalului adult. În ce mod și prin ce mecanism, a fost întrebarea la care se aștepta răspuns. Răspunsul a fost într-o anumită privință dat de experiențele în care s-au efectuat timentomiile. Interpretarea aprofundată a faptelor însă a fost posibilă numai după elucidarea relațiilor existente între timus și celelalte organe limfoide. Miller (1961, 1962) a observat că în singele șoarecilor timentomizați numărul limfocitelor este scăzut. Numărul absolut al limfocitelor a fost de 2800 față de 6600 la șoarecii netimentomizați. Totodată în organele limfoide, în special în splină, s-au observat modificări caracteristice. Astfel numărul centrilor germinativi este foarte scăzut, iar greutatea splinei a scăzut la animalele timentomizate la 45 mg/10 g (față de normalul 101 mg/10 gr) greutate corporală. La clarificarea mecanismului au contribuit și alte fenomene observate după timentomie. Astfel Goç

(1962) n-a reușit să provoace creșterea în volum a splinei (fenomenul Simonsen) la șoarecii nou-născuți, cu limfocite provenite de la animalele timentomizate. La animalele adulte timentomizate imediat după naștere, se poate provoca boala „*run disease*” prin inocularea lor cu celule competente din punct de vedere imunologic (Aisenberg 1962). Competența imunologică a organismului timentomizat poate fi însă restabilită prin implantare în organismul respectiv a fragmentelor timice (Miller 1962). Aceste experiențe au contribuit în mod indirect la clarificarea mecanismului de acțiune a timentomiei efectuată la naștere.

Este poate surprinzător dar nu și întimplător faptul că experiențele efectuate pe păsări au ușurat în mod substanțial interpretarea armonioasă a faptelor experimentale. Păsările, în afară de timus, mai posedă un organ analog timusului așa numita Bursa Fabricius. Acest organ derivă din epiteliul cloacal, are forma unui sac piriform și este așezat pe suprafața dorsală a cloacei. Ca și timusul el se dezvoltă pînă la maturitatea sexuală a animalului ca apoi să regreseze în mod treptat. Celulele sale ca și timocitele, sînt de origine epitelială.

Experiențele efectuate în vederea clarificării rolului Bursei Fabricius se rezumă la următoarele: extirparea bursei (fie hormonal, fie chirurgical) înainte sau imediat după ecloziune are drept rezultat scăderea producerii de anticorpi și inhibă apariția reacțiilor alergice întîrziate. Extirparea timusului nu influențează producerea de anticorpi, în schimb slăbește capacitatea de reacție a păsării adulte față de transplantate. Experiențele par a dovedi că producerea de anticorpi și reacțiile alergice pe de o parte și imunitatea de transplantare pe de altă parte — spre deosebire de mamifere — la păsări este dirijată de două organe independente, dar cu o structură similară (Werner 1962; Aspinall 1963; Graetzer 1963).

Pe baza faptelor experimentale, s-a reușit să se încheie o teorie care interpretează în mod satisfăcător rolul imunobiologic al timusului. Conform acestei teorii, timusul este organul care reglează procesele imunologice din organism. Limfocitele timice populează în perioada ce urmează nașterea, organele limfatice, aceste organe devenind astfel „competente” d.p.v. imunologic.

După Fichtelius (1960) timusul și splina pot fi considerate împreună un ganglion limfatic cu o potențialitate crescută. Timusul produce limfocitele, cu care splina produce anticorpi. Această interrelație strînsă este demonstrată și de experiențele lui Auerbach (1963) efectuate în culturi de organe. Cultivarea concomitentă a timusului cu splina a avut drept rezultat o diferențiere mai rapidă a acestor organe, decît cultivarea lor separată. Good (1962) susține că timusul, în afară de capacitatea lui de a determina competența imunologică a organismului, conține informațiile necesare recunoașterii antigenelor străine de organismul adult.

Și astfel se leagă concepția actuală despre rolul imunologic al timusului de teoria care interpretează în mod general fenomenele de imunitate, așa zisa teorie „clonală” a imunității. Burnet (1962) autorul teoriei, atribuie un rol important timusului în formarea clonilor celulari cu calități imunologice. După el în timusul fătului, la începutul vieții sale extrauterine, are loc diferențierea imunologică a celulelor, îndepărtarea clonilor celulari „interziși” care ar putea să producă anticorpi față de organismul propriu, precum și înmulțirea clonilor celulari capabili să recunoască antigenele străine. Aceștia din urmă populează organele limfoide, făcîndu-le apte pentru producerea de anticorpi. Miller, Marshall și White (1962) în sinteza lor despre rolul imunobiologic al timusului, emit o ipoteză cutezătoare dar întru totul în concordanță cu concluziile teoriei clonale. După ei timusul are și un rol de „homeostază imunologică”, exercitînd un control sever asupra integrității chimice a celulelor sale și în același timp îndepărtează clonii neoplazice înainte ca aceștia să se înmulțească. Așa dar timusul ar avea un rol în apărarea organismului față de procesele neoplazice.

Autorii citați susțin caracterul ipotetic și o serie de observații experimentale zilnice lor teoretice.

teoriei lor. Totuși trebuie să menționăm o serie de observații experimentale și clinice care fac verosimile conclu-

Este de mult cunoscut că îndepărtarea timusului scade incidența leucemiei limfoide la linia de șoareci înbred unde prezența acestei boli este de 100%. (Law 1950). Observații similare relatează Kaplan (1950) Law și Miller (1960) și Gross (1959) în leucemiile cauzate prin iradierea cu raze Rtg., prin tratarea animalelor cu dimetii colantren sau în cazul inoculării lor cu un virus carcinogen. Miller (1960) a distrus celulele timusului cu ajutorul metodelor imunologice, împiedicând astfel malignizarea celulelor limfoide. Importanța acestei observații este subliniată și de faptul că în leucemii nu odată timusul reprezintă punctul de plecare al procesului leucemic.

Se cunoaște de mult că în miasthenia gravis pot fi puse în evidență și alterații ale țesutului timic. Acestea din urmă sînt asemănătoare cu modificările histologice din ganglionii limfatici în faza producerii de anticorpi. Punerea în evidență a autoanticorpilor în cursul bolii, precum și reproducerea experimentală a bolii — prin injectarea de țesut muscular, încorporat în adjuvant Freund — face verosimil rolul timusului în bolile autoagresive (Strauss 1960, Marschal 1961).

O dovadă care pledează în favoarea acestei concepții este că timusul și țesutul muscular posedă antigene comune (histologii au descris în timus în repetate rînduri celulele mioide Bargman (1943). Pentru acest fapt pledează și observațiile făcute la șoarecii la care bolile autoagresive apar în mod spontan. La linia de șoareci înbred NZB/Bl Burnet și Holmes (1962) au descris apariția unei anemii hemolitice spontane. Pe lângă apariția de auto-anticorpi ei au observat în timus prezența foliculilor, a centrilor germinativi și a plasmocitelor. Ei au presupus o legătură cauzală între apariția de autoanticorpi și modificările histologice din timus, caracteristice producerii de anticorpi. Helyer (1963), a transplatat fragmente timice de la șoareci înbred NZB Bl la șoareci nou născuți, normali. Ca rezultat al transplantării fragmentelor timice, la șoareci s-a dezvoltat boala autoagresivă.

Good (1954) a atras atenția cercetătorilor asupra legăturii dintre timus și producerea de imunoglobuline. Observația lui Good că tumorile timusului sînt însoțite de agamaglobulinemie a fost confirmată de mai multe cazuri clinice. Observații clinice din ce în ce mai multe — efectuate asupra sugarilor — vin să ne confirme că simptomul însoțitor caracteristic al leziunilor timusului este insuficiența limfocitară și activitatea tulburată a sistemului imunologic al organismului.

Datorită cercetărilor descrise timusul a ajuns în centrul atenției nu numai a imunologilor ci și a clinicienilor. Desigur o serie de probleme trebuie încă clarificate. Totuși se poate afirma cu toată certitudinea că elucidarea rolului imunobiologic al timusului reprezintă punctul de plecare a multor idei fructuoase în fundamentarea unui capitol nou al imunologiei, cit și a activității practice medicale.

Sosit la redacție: 25 ianuarie 1964.

Bibliografie

1. AISENBERG A. C., WILKES B., WAKSMAN B. H.: J. exp. Med. (1962), 116, 759; 2. ARCHER O., PIERCE I.: Fed. Proceed. (1961), 20, 26; 3. ARNASOV B. G., JANKOVIC B. D.: Fed. Proceed (1962), 21, 274; 4. ASKONAS B. A., WHITE R. G.: Brit. J. exp. Path (1956), 37, 61; 5. ASPINALI R. L., MEYER R. K., GRAETZER M. A., WOLFE H. R.: J. Immunol. (1963), 90, 872; 6. AUERBACH cit. GRAETZER 14; 7. AZAR H. A.: Arch. Path. (1960), 70, 29; 8. BARGMANN W.: Der Thymus. Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. VI. 4. Springer Verlag Berlin (1943); 9. BILLINGHAM R. E., BRENT L.: Phil. Trans. Roy. Soc. B. 242, 439; 10. FLETCHER M.: Austral. Ann. Med. (1962), 11, 79, cit. FABIANI G., DELAUNAY (1963), Biol. Med. 52, 446; 11. EHRICH W. E.: Handbuch der Allgemeinen Pathologie. Bd. VII 1. Springer Verlag Berlin (1956); 12. FICHELUS K. E.: Ciba Found. Symposium Haemopoiesis Churchill London (1960); 13. GOOD R. A., DALMAN S. O. A. P., MARTINEZ C., ARCHER O. K.

- PIERCE I. C., PAPERMASTER B. W.: *J. exp. Med.* (1962) 116, 773; 14. GRAETZER M. A., WOLFE H. R., ASPINALI R. L., MEYER R. K.: *J. Immunol.* (1963), 90, 878; 15. GROSS L.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* (1959), 100, 325; 16. HAMMAR J. A.: *Zschr. mikrosk. anat. Forsch.* (1927), 9, 49; (1938), 44, 425; 17. HARRIS T. N., RHOADS J., STOKES J. In: *J. Immunol* (1948), 58, 27; 18. HEGYELI A., MC-LAUGHLIN I. A., SZENT-GYÖRGYI A.: *Proc. V. S. Not. Acad. Sci.* (1963), 49, 230; 19. HELYER B. J., HOWIE J. B.: *Lancet* (1963). II, 1026; 20. HESS M. W., COTTIER H., STONER R. D.: *J. Immunol* (1963), 91, 425; 21. KAPLAN H. S., *J. Nat. Cancer Inst.* (1950), 11, 83; 22. KAPLAN M. H., COON A. H.; DEANS, A. K.: *J. exp. Med.* (1950), 91, 15; 23. LAW, L. W., MILLER J. H.: *J. Nat. Cancer Inst.* (1950), 11, 253, 425; 24. MACLEAN L. D., ZAK S. J., VARCO R. L., GOOD R. A.: *Transplant. Bull.* (1956), 4, 21; 25. MARSHALL A. H. E., WHITE R. G.: *Lancet* (1961), I, 1030; 26. MARTINEZ C., KERSEY J., PAPERMASTER B. W., GOOD R. A.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* (1962), 109, 193; 27. METCALF D.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1958), 73, 113; 28. MILLER J. F. A. P. (1960) *Brit. I. Cancer* 14, 244; (1961), *Lancet* 11, 748; (1962), *Proc. Roy. Soc. B.* (1956), 415; 29. MILLER J. F. A. P., MARSHALL A. H. E., WHITE R. G.: (1962), *Advances in Immunol.* 2, 111; 30. OSOBA D., MILLER F. P. A.: *Nature* (1963), 199, 653; 31. ROOSE R. A., WILSON D., DEFENDI V.: *Fed. Proc.* (1963), 22, 599; 32. SZENT-GYÖRGYI A., HEGYELI A., MCLAUGHLIN I. R.: *Proc. U. S. Nat.: Acad. Sci* (1962), 48, 1439; 33. SHERMAN J. D., ADNER M. M., COSTEA N., SCHWARTZ R., LEWIS F. B., DAMESHEK W.: *Fed. Proc.* (1963), 22, 600; 34. STONER R. D., HALE W. M.: *J. Immunol* (1955), 75, 203; 35. STRAUSS A.: *Proc. Soc. Biol. Med.* (1960), 105, 184; 36. THORBECKE C. I.: *J. exp. Med.* (1960), 112, 279; 37. WAKSMAN B. H., ARNASON B. G., IANKOVIC B. D.: *J. exp. Med.* (1962), 116, 187; 38. WARNER N. L., SZENBERG A.: *Nature* (1962), 196, 784.

