

PROBLEME ACTUALE DE IMUNOLOGIE CELULARĂ, IMUNOCHIMIE ȘI IMUNOPATOLOGIE ÎN DISCUȚIA CELUI DE-AL IV-LEA CONGRES INTERNAȚIONAL DE IMUNOLOGIE

Cel de-al IV-lea Congres Internațional de Imunologie și-a desfășurat lucrările la Paris în Palatul Congreselor între 21—26 iulie 1980. Manifestare internațională de prestigiu succedînd congreselor de la Washington (1971), Brighton (1974) și Sidney (1977), reuniunea de la Paris a pus în dezbateră celor peste 6000 de participanți un vast repertoriu de subiecte ale imunologiei contemporane.

O primă temă supusă atenției congresului, de interes deosebit pentru fiziolog a fost cea referitoare la imunitatea naturală și macrofage. Sub președinția doctorilor B. R. Bloom, G. Cudkowicz, P. H. Lagrange și D. S. Nelson această secție a congre-

sului a abordat studiul citotoxicității naturale (R. B. *Herberman*), rolul interferonului în imunitatea naturală (I. *Gresser*), mecanismele litice ale celulelor fagocitare (S. J. *Klebanoff*), în fine reacția inflamatorie (R. M. *Fauve*). De asemenea au fost supuse discuției diferențierea macrofagelor și liniile continue de macrofage (R. van *Furth* și R. *Steinman*), rolul celulelor care prezintă antigenul în imunitatea mediată celular și al antigenelor Ia (E. M. *Shevach* și A. *Singer*), distrucția intra- și extracelulară a factorilor patogeni și relațiile cu distrucția tisulară (M. *Baggiolini* și S. *Gordon*), caracteristicile și funcțiile celulelor citotoxice naturale (NK) (G. D. *Bonnard* și R. *Kiessling*), celulele umane citotoxice (NK, K și fagocitele) în condiții normale și patologice (S. *Petrányi* și G. *Riethmuller*), inducția specifică și nespecifică a celulelor și moleculelor cu rol reglator și relațiile cu imunitatea naturală (M. L. *Lohmann-Mattes* și M.A.S. *Moore*), interferonul, modulator al răspunsului imunitar (H. M. *Johnson* și E. de *Maeyer*), în fine mecanismele rezistenței la infecție și acțiunea adjuvanților sintetici și naturali (R. J. *North* și G. H. *Werner*).

A. M. *Kaplan* și colab. din Richmond — Statele Unite ale Americii — au identificat un antigen specific macrofagelor distinct de sistemul MHC. Pentru identificare autorii au preparat antiseruri de iepure față de linia celulară U 937 a macrofagului uman activat de limfokine precum și față de macrofagele peritoneale umane. Utilizând tehnici imunologice de separare și identificare a constituenților antigenici, *Kaplan* și colab., conchid că ambele antiseruri permit definirea unui antigen comun pe membrana macrofagelor splenice și peritoneale și a monocitelor, distinct de antigenele din sistemele codificate HLA—A, —B, —C și —DR, precum și a unui antigen singular, exprimat selectiv pe membrana macrofagelor tisulare.

Se știe că macrofagele au un rol important în metabolizarea antigenului și în prezentarea acestuia către celulele imunocompetente. G. H. *Sunshine* și colab. de la Univ. College din Londra au preparat populații celulare din splină și ganglioni limfatici și au testat in vitro capacitatea acestora de a prezenta antigenul către celulele T. Cele mai active celule în prezentarea antigenului către limfocitele T și în determinarea proliferării celulare antigen-specifice s-au găsit atât în splină cât și în ganglionii limfatici. Aceste celule posedă proprietățile fiziologice ale unor celule reticulare dendritice (au densitate mică, sint Ia^+ și Fc^-) și sint rezistente la radiații.

C. *Pruzzo* și colab. din Genova plecând de la faptul că stafilococii produc enzime litice și că lizozimul purificat obținut din *S. aureus* are o varietate de efecte celulare, și-au propus să studieze rolul acestei enzime în procesul de fagocitoză bacteriană. Autorii au constatat că lizozimul din *S. aureus* reduce captarea și omorirea Klebsiellei pneumoniae de către fagocite. Specificitatea acestor efecte a fost evidențiată prin studiul fenomenului de inhibiție, utilizând anticorpi de iepure antilizozim *S. aureus* și citotriază, un inhibitor specific al lizozimului.

O temă majoră supusă atenției congresului a fost structura imunoglobulinelor și organizarea moleculară a genelor imunoglobulinelor. Cu participarea doctorilor E. A. *Kabat*, J. D. *Capra* și M. *Fougereau* au fost puse în discuție structura regiunilor variabile ale imunoglobulinelor (J. C. *Jaton* și S. *Rudikoff*), structura și funcțiile regiunilor constante (H. *Bennich*, K. J. *Dorrington*), structura tridimensională a imunoglobulinelor (R. A. *Dwek* și R. J. *Poljack*), structura genelor imunoglobulinelor (F. *Rougeon* și I. *Schlechter*), modificările în conformația anticorpilor induse de liganzi (J. *Gergely* și I. *Pecht*), harta genetică a genelor imunoglobulinelor (T. *Meo* și R. J. *Riblet*).

S-a arătat că 1% din lanțurile ușoare marine (T. *Azuma* și colab. din Cambridge) au o regiune constantă care nu poate fi deosebită de a lanțului λ_2 a proteinei mielomatoase MOPC 315, regiunile variabile λ_2 fiind diversificate printr-un proces somatic. M. *Kojima*, din Niigata (Japonia), a izolat din plasma unui bolnav cu mielom multiplu o proteină denumită MOT care aparține subgrupului IgG₁ (λ) și care nu precipită cu antiserul anti- λ . Analiza secvenței în aminoacizi a arătat că fenomenul este legat de o particularitate de structură și anume de faptul că reziduurile de aminoacizi din subgrupurile IV și V ale moleculei normale sint înlocuite în lanțul L al proteinei MOT de alți acizi aminați. Analizând rolul structural al grupărilor carboxil în exercitarea funcțiilor efectoare ale fragmentelor Fc și continuând lucrările mai vechi ale lui F. *Vivanco* și colab. cu privire la abolirea completă a capacității de activare a complementului prin modificarea grupărilor carboxil ale fragmentelor umane Fc γ , R. *Bragado* și colab. din Madrid au demonstrat că fixarea

acestor fragmente pe receptorii polimorfonuclearelor neutrofile umane se reduce substanțial (până la 30%) prin afectarea grupărilor carboxilice.

C. M. Armel și colab. de la Catedra de biofizică din Baltimore au prezentat structura tridimensională obținută prin analiza cristalografică, corelată cu determinarea secvenței acizilor aminați a fragmentelor Fab ale imunoglobulinei umane mielomatoase IgG New, iar cercetătorii australieni Bernard și colab. au analizat secvența nucleotidelor din genele responsabile de sinteza lanțurilor grele ale imunoglobulinelor, stabilind corelațiile cu secvența acizilor aminați din proteinele implicate în sinteză.

O altă temă de mare actualitate care a suscitât interesul participanților a fost aceea a cooperării celulare. Simpozionul consacrat acestui subiect a beneficiat de prezența doctorilor J.F.A.P. Miller, W. H. Fridmann și D. W. Talmage. Au fost puse în discuție restricția MHC și cooperarea celulară (J.F.A.P. Miller), celulele T supresoare (R. K. Gershon), factorii celulari T, antigen-specifici (T. Tada) și non-antigen specifici (A. Schimpl). De asemenea, în contextul aceluiași subiect, pe secțiuni s-au discutat: receptorii de membrană și cooperarea celulară (A. Kimura, D. E. Mosier, H. Waldmann), celulele T supresoare ale răspunsului prin anticorpi (R. W. Dutton și D. Eardley), cooperarea celulară stimulatorie și supresivă în răspunsul imun prin celule T (P. Beverley, L. Pilarski, R. R. Rich, M. Zembala), factorii T non-antigen specifici (C. Neauport-Sautès și I. Levkovits), rolul macrofagelor și al factorilor acestora în cooperarea celulară (M. Feldmann, R. H. Gisler), cooperarea celulară în modelele umane (J. Brochier și H. Hirschberg) și mecanismele toleranței imunitare (A. Basten și W. O. Weigle).

În contextul acestei teme, M. C. Mingari și colab. au făcut o constatare interesantă privind modificările receptorilor Fc la subpopulațiile de celule T umane drept consecință a funcției lor celulare. La om, receptorii Fc μ și Fc γ permit identificarea a două populații distincte de celule T periferice, cu proprietăți funcționale definite — subgrupurile T $_M$ și T $_G$. În vitro, în condiții particulare, celulele T pot să-și modifice fenotipul lor FcR. Astfel, după interacțiunea cu complexe imune IgG, celulele T $_G$ pierd receptorul Fc γ R și exprimă la nivelul membranei receptorul Fc μ R. Aceste celule nu dobândesc totuși proprietățile funcționale ale limfocitelor T $_M$. Astfel, ele nu răspund eficient la stimularea cu fitohemaglutinină sau aloantigene. Celulele T $_M$ activate pot pierde receptorul Fc μ R și exprima în schimb receptorul Fc γ R.

K. Hayakawa și colab. din Tokio au stabilit coexistența regiunii variabile a lanțului greu de imunoglobulină și a produsilor regiunii genetice I, pe celulele T supresoare antigen-specifice cu a factorului celulei T supresoare. Factorul celulei T supresoare antigen-specifice a fost adsorbit pe coloane de imunoabsorbție cu anti-I-J și anti-V $_H$ și recuperat ulterior cu succes prin eluție cu acizi.

Abdul R. Al-Adra din Canberra studiind rolul reglator al celulelor derivate din timus în geneza celulelor T citotoxice și plecând de la faptul că limfocitele T au un rol cheie în interrelațiile celulare imunoreglatorii cu caracter fie pozitiv (efect ajutător-„helper”), fie negativ (efect supresor) și-au pus întrebarea în ce măsură această diversitate de funcții se reflectă în eterogenitatea subpopulațiilor celulare T. Autorii au testat fenotipul Ly (lymphocytes differentiation antigens) al acestor celule cu rol în reglare. Din datele acestor autori rezultă că fenotipul celulelor „helper” (ajutătoare) este Ly 1.1+, Ly 2.1- și Ly 5.1+, pe când celulele inhibitoare sînt Ly 1.1+, Ly 2.1+ și Ly 5.1+. Testînd fenotipul Ly al celulelor citotoxice autorii au găsit că celulele citotoxice erau Ly 1.1+ și Ly 2.1+, pe când celulele inhibitoare din aceeași cultură exprimau fenotipul Ly 1.1-, și Ly 2.1+.

O lucrare interesantă cu implicații în practica clinică au prezentat M. P. Dabrowski și colab. din Varșovia care au studiat activitatea supresoare mediată de celulele T la om. S-a cercetat pe microculturi influența limfocitelor stimulate prin concanavalina A asupra răspunsului limfocitelor autologe stimulate cu PHA după amestecul ambelor populații limfocitare stimulate. Supresia mediată celular observată la limfocitele donatorilor sănătoși a fost măsurată prin incorporarea de timidină tritiată. Comparativ cu lotul martor, autorii constată că populațiile de celule T ale bolnavilor cu hepatită virală sau scleroză în plăci nu prezintă proprietăți su-

presive sau ele sînt atenuate. Dimpotrivă în culturile de limfocite ale unor bolnavi suferind de afecțiunile menționate se constată o activitate „helper” crescută.

Congresul a acordat o atenție egală receptorilor de membrană limfocitari, atît receptorilor pentru antigen și mecanismelor activării celulare (K. Rajewsky, S. Avrameas, B. Askonas), cit și receptorilor non-antigen specifici. Sub președinția doctorilor N. Warner, J. L. Preud'homme și H. G. Kunkel s-au prezentat rapoartele privind analiza biochimică și structurală a receptorilor de membrană și limfocitelor (P. D. Gottlieb), receptorii Fc ai celulelor T, markerii ai subpopulațiilor funcționale de limfocite (L. Moretta), receptorii de membrană și sistemul MHC (J. Klein), receptorii de membrană pentru lectine — markerii ai subpopulațiilor limfocitare la șoarece și om (N. Sharon). Pe secții, în același context, s-au dezbătut: rolul funcțional al receptorilor Fc (P. Perlmann, W. J. Pichler), semnalele transmbranare și evenimentele intracelulare care conduc la activarea limfocitară (M. Inbar și F. Loor), receptorii pentru mitogeni și răspunsul imun (L. Hammarström și D. Jacobs), receptorii de hormoni (D. A. Insel și C. R. Kahn), caracterizarea biochimică a receptorilor de membrană (H. de Grey și H. L. Spiegelberg), utilizarea anticorpilor monovalenți în studiul compoziției chimice a membranelor celulei imunocompetente (J. C. Howard, R. Levy), markerii de membrană ai celulelor limfoide (M. Jondal, G. D. Ross) ș.a.

T. Godal și colab. din Oslo au arătat că subpopulațiile imunologic distincte ale celulelor B umane din limfoamele non-hodgkiniene pot fi identificate prin markerii de suprafață. Lucrind pe culturi in vitro de celule B obținute de la bolnavi cu limfoame, autorii au arătat că anticorpii anti-u și anti-δ și anticorpii anti-lanțuri ușoare (anti-L) activează celulele IgM⁺ + IgD⁺ determinînd proliferarea acestora, pe cînd anticorpii anti-y nu activează celulele IgG pozitive. Studiul curbelor doză-răspuns și a cineticii activării s-a dovedit a fi în relație cu cantitatea relativă de imunoglobuline de pe suprafața acestor celule.

D. Primi și colab. din San-Francisco au studiat la rîndul lor semnalele care induc activarea celulelor T. Celulele splenice murine au fost cultivate timp de 3 zile în prezența unor cantități mici de fragmente (Fab) de anticorpi antiimunoglobuline de șoarece. Ulterior celulele au fost spălate și apoi au fost fie tratate cu tripsină, fie păstrate ca atare și recultivate timp de 18 ore. S-a constatat că au dat un răspuns neliclonal în anticorpi după cultivarea cu imunoglobuline intacte sau fragmente de anticorpi antiimunoglobulinici numai celulele care au fost supuse tratamentului cu tripsină.

Acest răspuns a fost T-dependent. Celulele T, respectiv celulele T din supernatantul de cultură activate cu concanavalină A, au fost necesare pentru răspunsul imun prin celulele B. Mai mult, imunoglobulinele anti-δ au fost mai eficiente decît anti-u în inducerea sintezei de anticorpi. În final, utilizarea a trei antiseruri diferite anti-idiotipice, comparativ cu a reactanților anti-Ig activează selectiv, de fiecare dată, idiotipul specific. Cercetările autorilor menționați demonstrează că reactanții antiimunoglobulinici potențializează răspunsul celulelor B la semnalele furnizate de celulele T.

Pentru studiul markerilor limfocitari, E. J. Holborow și K. A. Brown din Londra și-au propus să obțină o fracționare a subpopulațiilor de limfocite umane prin electroforeză și au reușit să separe în funcție de mobilitatea lor electroforetică 3 subpopulații de celule, cu mobilitate crescută, intermediară și redusă. Studiul fenomenului de rozetare (rozete E și EAC) a arătat că celulele rapide sînt celule T, celulele lente—celule B, iar celulele cu mobilitate intermediară sînt heterogene cuprinzînd atît celule T cît și celule B.

O interesantă observație privind natura funcțională a receptorilor Fc au făcut J. Caraux și colab. din Montpellier. Prin cultivarea la 37 °C în mediu lipsit de ser a limfocitelor umane, linia celulară T FcR⁺ eliberează în mediu o formă solubilă de receptor Fc (S-FcR). Această substanță S-FcR este capabilă să inhibe activitatea celulelor K, formarea rozetelor EA și să determine hemaglutinarea globulelor roșii învelite în IgG. S-FcR-ul poate fi recuperat de pe imunoabsorbantii IgG prin eluție cu acizi. S-FcR-ul purificat este compus din 2 lanțuri polipeptidice de 20 000 și respectiv de 40 000 daltoni.

În fine, C. Hardt și colab. din Mainz, au descoperit un inhibitor al interleukinei-2 (limfokină care provine din celulele T „helper” Ly-1) prezent în serul normal

de soarece dar absent din serul șoarecilor timentomizați. Inhibitorul interleukinei-2 a fost purificat de autorii citați pe Sephadex G-200. S-a constatat că el derivă din celulele T și inhibă interleukina-2 blocând cooperarea celulară T—T.

Congresul a abordat numeroase alte direcții de cercetare de importanță primordială și care reprezintă totodată împreună cu temele de cercetare menționate tot atâtea perspective de investigație în imunologia contemporană: ontogenia și diferențierea limfocitelor T și B, studiul allotipurilor și idiotipurilor, determinismul genetic al reacției imune, sistemul MHC și rolul său în apărarea imunitară, imunitatea virală, imunologia tumorală, relațiile funcționale gazdă-parazit, hipersensibilitatea imediată și întârziată, mecanismul bolilor autoimune, complementul și complexe imune, imunologia reproducerii, manipularea răspunsului imun, imunopatologia experimentală și clinică, tehnici de investigație în imunologie etc.

Delegația română la Congres a manifestat un interes constant pentru lucrările prezentate și a beneficiat de prezența cercetătorilor prestigioasei instituții bucureștene — Institutul „Dr. Victor Babeș” personal a directorului acestui institut, prof. dr. doc. Ion Moraru, vicepreședinte al Academiei de Științe Medicale, a cercetătorilor Institutului de seruri și vaccinuri „Dr. Ioan Cantacuzino” precum și a altor instituții de cercetare sau de învățămînt superior din țară.

Cercetătorii tirgumureșeni au prezentat două lucrări și anume: a) Proprietățile imunobiologice ale derivaților de benzoil-hidrazină (A. Cojocaru și colab.) și b) Rolul factorilor autoimuni în patologia distrofiei endemice tireopate (M. Hints și colab.).

Este evident că orice relatare despre un congres de imunologie, al cărui comitet științific s-a achitat pertinent de sarcina dificilă de a selecționa dintr-un număr cu mult mai mare, peste 5000 de lucrări științifice și ale cărui dezbateri s-au desfășurat timp de 6 zile în 20 de săli concomitent, lucrări repartizate pe 20 de teme și 140 de subteme de imunologie, fiecare subtemă beneficiind într-o ședință separată de avantajele discuției și controversei științifice, orice relatare, repet, nu poate decît să sondeze spațiul imunologic al acestei prestigioase reuniuni internaționale, pe care comitetul de organizare, în maniera sa specific franceză, a făcut-o extrem de agreabilă și utilă totodată. Rapoartele și sintezele comunicărilor prezentate, care vor vedea în curînd lumina tiparului la o editură de prestigiu, vor constitui neîndoielnic, un punct de referință de prim ordin pentru toți specialiștii ale căror preocupări științifice sînt tangente sau intersectează domeniul științelor imunobiologice.

A. COJOCARU