



System
odpornościowy,
ja immunologiczne

System odpornościowy, ja immunologiczne

Wprowadzenie

Bartłomiej Swiatczak

Wydział Historii Nauk

University of Science and Technology of China

przekład: Ewa Bodal

Abstrakt

Pogląd głoszący, że układ odpornościowy rozróżnia to, co swoje, od tego, co obce, był jednym z centralnych założeń immunologii w drugiej połowie XX wieku. Pogląd ten miał wpływ na projekty eksperymentalne i interpretowanie danych. Jednakże w obliczu nowych dowodów empirycznych konieczny jest w immunologii nowy aparat konceptualny.

Słowa kluczowe: filozofia immunologii; „ja” immunologiczne; rozróżnienie „swoj/obcy”.

W ciągu ostatnich kilku dekad immunologia stała się przedmiotem uwagi kilku dziedzin nauk humanistycznych. Ten odnoszący sukcesy i szybko rozwijający się dział biologii stawiany był jako przykład zmiany paradygmatu i rozwoju konceptualnego w historii nauki (Silverstein 1989; Tauber 1994; Tauber i Chernyak 1991). Jego dyskurs polityczny i militarny był intensywnie analizowany w kontekście nauk politycznych i antropologii (Cohen 2009; Haraway 1989; Martin 1990; Napier 2003). Immunologia reprodukcyjna przyciągnęła uwagę badań nad genderem (Howes 2008), zaś interakcje społeczne w tej dziedzinie badane były z punktu widzenia epistemologii nauki (Fagan 2007). Układ odpornościowy stał się tematem refleksji filozoficznej na temat istoty organizmu i „ja” (Howes 1998; Pradeu 2010; Pradeu 2012; Tauber 1994). Własności poznawcze układu odpornościowego wywoływały dyskusję na temat istoty systemów poznawczych (Hershberg i Efroni 2001; Varela i in. 1988; Varela 1994; Cohen 2001).

Jednym z motywów przewodnich przewijających się przez większość tych humanistycznych badań nad immunologią jest zagadnienie dotyczące immunologicznego „ja”. Pogląd, że rolą układu odpornościowego jest ignorowanie tego, co swoje i atakowanie tego, co obce, był kluczowy dla immunologii przez kilka dekad po II Wojnie Światowej (Tauber 1994; 2012). Został wprowadzony przez Macfarlane’a Burneta jako część Teorii Selekcji Klonalnej (Burnet 1959), lecz implikacje jego obecności w immunologii można prześledzić do Ilji Miecznikowa i jego badań nad tożsamością organizmu w kontekście immunologii i biologii rozwojowej (Tauber 1994; Tauber i Chernyak 1991). Znaczenie modelu „swój/obcy” zilustrować może fakt, że immunologia definiowana jest często jako nauka dotycząca tego co swoje lub jako nauka o rozróżnieniu „swój/obcy” (Klein 1984; Lopez-Larrea 2012; Wilson 1971).

Pogląd, że układ odpornościowy dokonuje rozróżnienia pomiędzy tym, co swoje, a tym, co obce, jest intuicyjnie poprawny. Jeśli układ odpornościowy jest w stanie chronić jednostkę przed infekcją i patologią, musi mieć władzę odróżnienia tej jednostki od obcych, patologicznych czynników. Jak inaczej układ ten mógłby stać na straży organizmu? Ta prosta koncepcja wydawała się też pomocną w wyjaśnianiu zjawisk takich jak odrzucanie przeszczepu i reakcja autoimmunologiczna. Z punktu widzenia modelu „swój/obcy” choroba autoimmunologiczna jest rodzajem błędnego rozpoznania swoich tkanek jako obcych. Infekcja i patologia wynikają z niepowodzenia w skutecznym reagowaniu na to, co obce (Khalturin i Bosch 2007).

Dodatkowe wsparcie dla realizmu dotyczącego „ja” immunologicznego pochodzi z empirycznej obserwacji, że układ odpornościowy raczej chroni jednostkę niż pojedyncze komórki. Rzeczywiście układ odpornościowy może poświęcić pojedyncze komórki ciała, by chronić „ja”. Cytotoksyczne limfocyty T lub komórki NK mogą zabić zainfekowane lub patologicznie przekształcone komórki organizmu, aby zapobiec rozprzestrzenieniu się patogenu i choroby (Trambas i Griffiths 2003). Odkryto, że apoptoza, regulowana śmierć komórki, może również służyć jako skuteczna strategia obrony w różnych formach działań układu odpornościowego (Barber 2001). Wobec tego tylko organizmy wielokomórkowe mogą być wyposażone w układ odpornościowy. Obecność tego układu wskazuje na pewien stopień zintegrowania wewnętrznego, który – wraz z innymi istotnymi własnościami – może konstituować organizm jako jednostkę biologiczną (zob. Ben-Neriah i Karin 2011; Domazet-Loso i Tautz 2010). Z tego punktu widzenia immunogenność może być postrzegana jako kryterium tego, co należy do organizmu (Pradeu 2010). Układ odpornościowy wydaje się raczej bronić słabo emergentnej (redukowalnie emergentnej) jednostki wyższego rzędu niż części, które ją konstituują (idea słabej emergencji została rozwinięta i zastosowana w kontekście biologii przez Bedau 1997; 2008).

Pomimo swej długiej historii i intuicyjnego powabu, paradygmat rozróżnienia „swój/obcy” przeżywa kryzys od lat osiemdziesiątych. Powodem nie jest to, że koncepcja immunologicznego „ja” okazała się niejasna czy niejednoznaczna (Matzlin-

ger 1994) (w istocie większość kluczowych pojęć biologicznych, takich jak gen, organ, odporność czy życie, jest niedookreślona). To raczej dowody empiryczne podważyły jej wiarygodność. Z jednej strony odkryto, że reakcja autoimmunologiczna jest ważną częścią fizjologii organizmu (Cohen 1992; Coutinho i in. 1995; Quintana i Cohen 2004). Z drugiej strony stało się jasne, że rozpoznanie nieszkodliwych ciał obcych jako części organizmu jest istotne dla zachowywania integralności i zdrowia. Istotnie, władza odpowiadania na to, co obce, jak na swoje, okazuje się zasadnicza w chronieniu jednostki przed alergią (McFadden i Basketter 2000); służy za podstawę tolerancji pokarmowej i zapewnia utrzymanie określonej populacji mikroobów komensalnych w jelitach. Wykazano również, że ta niespodziewana z punktu widzenia modelu „swój/obcy” funkcja układu odpornościowego jest formą strategii obronnej przed drobnoustrojami oportunistycznymi. Przy rozpoznaniu jako obce, pewne bakterie oportunistyczne mogłyby wywoływać odzypalne uszkodzenie tkanek, otwierając sobie w ten sposób drogę do zainfekowania i skolonizowania organizmu gospodarza (Hill i Artis 2010).

Kryzys paradygmatu „swój/obcy” w immunologii zainspirował wielu badaczy do poszukiwania alternatywnego aparatu pojęciowego, mogącego ująć reaktywność układu odpornościowego. Sugerowano, że zamiast rozróżniać między tym, co swoje, a tym, co obce, układ ten zajmuje się raczej odróżnianiem zakaźnego obcego od nie-zakaźnego swojego (Janeway 1992). Pomimo rozwiązania niektórych problemów poprzedniego modelu, zaktualizowany model autorstwa Janeway’a nie był w stanie wziąć pod uwagę takich zjawisk jak zapalenie sterylne, gdzie układ odpornościowy reaguje pomimo braku czynnika zakaźnego. Wobec tego Polly Matzinger sformułowała tak zwany „Model zagrożenia”, według którego układ odpornościowy zajmuje się raczej ochroną jednostki przed uszkodzeniem niż rozróżnianiem między tym, co swoje, a tym, co obce. Z punktu widzenia tego modelu układ odpornościowy rozpoznaje i odpowiada na cząsteczki uwalniane podczas stresu lub uszkodzenia tkanek, które działają jako sygnały zagrożenia (sygnały alarmowe) (Matzinger 2002). Model Matzinger został częściowo potwierdzony przez obserwację, że endogenne ligandy wrodzonych receptorów odpornościowych inicjujące reakcje zapalne są obficie obecne w przypadku infekcji i uszkodzenia tkanek. Tym niemniej, najnowsze dane kwestionują ten model, gdyż istnieje coraz więcej dowodów na to, że agoniści wrodzonych receptorów odpornościowych mogą pobudzać receptory do promowania tolerancji i hamowania reakcji zapalnych w pewnych wypadkach (omówione w Kubinak i Round 2012).

Należy zauważyć, że większość prób sformułowania ogólnego modelu reaktywności układu odpornościowego opartych było na założeniu, że układ odpornościowy może być włączony lub wyłączony, aktywny bądź nieaktywny. Niemniej jednak, coraz więcej danych wskazuje na to, że układ odpornościowy nigdy nie jest wyłączony i że jego zdolności różnicowania są niezwykle subtelne i nie dają się zredukować do logiki binarnej (Eberl 2010; Leng i Bentwich 2002; Świątczak i in. 2011). Zamiast trwania w dwóch możliwych przeciwnych stanach, układ odpornościowy

reaguje w sposób unikatowy, ściśle dopasowany do określonego środowiska biochemicznego i mikrobiowego, neutralizując potencjalnie niebezpieczne wahania w obrębie tego środowiska (Garret i in. 2010; Barbosa i Rescigno 2010). Jest to szczególnie wyraźne w kontekście układu odpornościowego jelit, stale zajętego próbkowaniem antygenów, wydzielaniem przeciwciał klasy IgA i tworzeniem peptydów antymikrobiotycznych. Co więcej, różnicowanie się pro-zapalnych limfocytów T z prekursorów limfocytów T jest integralną częścią procesu indukowania tolerancji w układzie odpornościowym. Równowaga pomiędzy limfocytami T zapalnymi (Th1, Th17) a przeciwzapalnymi (Treg, Th2) powstrzymuje te pierwsze od wywoływania zapaleń jelit.

Działalność układu odpornościowego nie ogranicza się do inicjowania reakcji odpornościowych. Bierze on również udział w modulowaniu siły ścisłych połączeń pomiędzy komórkami nabłonka, w regulacji funkcji innych układów ciała i w utrzymaniu dobrego stanu ciała poprzez usuwanie martwych, uszkodzonych i zmutowanych komórek. Aktywność układu odpornościowego okazuje się zatem wysoce dynamiczna i skomplikowana. Rzeczywiście, zdolność układu do neutralizowania efektów wahań biochemicznych i mikrobiologicznych zależy od całej sieci komórek i molekuł integrujących informacje o różnych aspektach środowiska w danej niszy anatomicznej (Cohen 2000). Kluczowymi uczestnikami w tym zachodzącym na poziomie systemowym procesie są komórki dendrytyczne, które stanowią łącznik pomiędzy rozpoznaniem immunologicznym a reakcją odpornościową (Rimoldi i in. 2005; Rescigno 2011; Świątczak 2012). Skoro model podziału na „swój/obcy” skazany jest na porażkę, potrzebny jest nowy szeroki aparat pojęciowy mogący przedstawić funkcję układu odpornościowego. Podejście poznawcze dostarcza jeden możliwy zestaw metafor i koncepcji mogących pomóc zrozumieć działanie układu odpornościowego oraz pomagających docenić bogactwo i złożoność stanów układu odpornościowego. Nauki humanistyczne, wyposażone w abstrakcyjny aparat konceptualny, mogłyby wnieść coś do trwającej debaty dotyczącej konceptualizacji aktywności układu odpornościowego.

Niniejszy numer *AVANTU* stanowi pewien krok w kierunku interdyscyplinarnej debaty dotyczącej fundamentalnych problemów pojęciowych w immunologii. Zawiera recenzje oraz przeglądy napisane przez znanych badaczy, których praca poświęcona jest teoretycznym podstawom immunologii. Autorzy łączą szeroką wiedzę na temat układu odpornościowego z głębokim zrozumieniem społecznych, historycznych, teoretycznych oraz filozoficznych aspektów immunologii. Komentarz Alfreda Taubera poświęcony jest obecnemu statusowi metafory „ja” („tego co swoje”) w immunologii. Podkreśla w nim potrzebę wrażliwości ekologicznej i wskazuje, że układ odpornościowy nie może być badany bez wzięcia pod uwagę kontekstu interakcji z bakteriami komensalnymi i innymi układami ciała. Wywiad z Urim Hershbergiem pomaga zrozumieć rolę metafor w immunologii i podejmuje ważne pytania dotyczące statusu „ja” immunologicznego. Neeraja Sankaran dokonuje przeglądu historiografii immunologii poczynawszy od 1999 roku pokazując, że

nie jest to już niedojrzały obszar badań, ale kwitnąca i fascynująca dziedzina. Yair Neuman przedstawia komentarz do własnego, autorskiego podejścia do „ja” immunologicznego, które rozumie jako proces interpretacyjny. We wstępie do swojej niedawno opublikowanej książki, Ed Cohen argumentuje, że polityczne i prawne konotacje pojęcia *immunity* są wciąż w domyśle obecne w konceptualnej strukturze immunologii. Serię artykułów naszych gości zamyka krótki przegląd wybranych książek i artykułów poświęconych podstawowym problemom immunologii, przygotowany przez Jacka Podgórskiego.

Bibliografia

- Barber, G.N. 2001. Host defense, viruses and apoptosis. *Cell Death Differ.* 8: 113-126.
- Barbosa, T. i Rescigno, M. 2010. Host-bacteria interactions in the intestine: homeostasis to chronic inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2: 80-97.
- Bedau, M.A. 1997. Weak Emergence. Red. J. Tomberlin. *Philosophical Perspectives: Mind, Causation, and World:* 375-399. Oxford: Blackwell Publishers.
- Bedau, M.A. 2008. Is Weak Emergence Just in the Mind? *Minds and Machines* 18: 443-459.
- Ben-Neriah, Y. i Karin, M. 2011. Inflammation meets cancer, with NK-kappaB as the matchmaker. *Nature Immunology* 12: 715-723.
- Burnet, F.M. 1959. *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity.* Nashville: Vanderbilt University Press.
- Cohen, I.R. 1992. The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunol Today.* 1992 Dec;13(12): 490-4.
- Cohen, I.R. 2000. *Tending Adam's Garden: evolving the cognitive immune self.* Academic Press.
- Cohen, E. 2009. *A Body Worth Defending: Immunity, Biopolitics, and the Apotheosis of the Modern Body.* Durham, NC: Duke University Press.
- Coutinho, A., Kazatchkine, M.D. i Avrameas, S. 1995. Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol.* 7: 812-818.
- Domazet-Lošo, T. i Tautz, D. Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. *BMC Biol.* 8, 66 (2010).
- Eberl, G. 2010. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 3: 450-460.
- Fagan, M.B. 2007. The search for the hematopoietic stem cell: social interaction and epistemic success in immunology. *Studies in History and Philosophy of Science Part C* 38 (1): 217-237.
- Garrett, W.S., Gordon i J.I., Glimcher, L.H. 2010. Homeostasis and Inflammation in the Intestine. *Cell* 140: 859-870.
- Haraway, D. 1989. The Biopolitics of Postmodern Bodies: Determinations of Self in Immune System Discourse. *Differences: A Journal of Feminist Cultural Studies*, Vol. 1: 3-43.

- Hershberg, U. i Efroni S. 2001. The immune system and other cognitive systems. *Complexity*, 6: 14-21.
- Hill D.A. i Artis D. 2010. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 28: 623-667.
- Howes, M. 1998. The self of philosophy and the self of immunology. *Perspectives in Biology and Medicine* 42: 118-30.
- Howes, F. 2008. Conceptualizing the Maternal-Fetal Relationship in Reproductive Immunology: 247-271. Ed. Kroker, K., Keelan, J. and Mazumdar, P. *Crafting Immunity: Working Histories of Clinical Immunology*. Aldershot: Ashgate.
- Janeway, C.A. 1992. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*. 1992 Jan. 13(1): 11-6.
- Klein, J. 1984. *Immunology: The Science of Self/Nonself Discrimination*. John Wiley & Sons Inc.
- Khalturin, K. i Bosch, T.C. 2007. Self/nonself discrimination at the basis of chordate evolution: limits on molecular conservation. *Curr Opin Immunol*. 19: 4-9.
- Kubinak, J.L. i Round, J.L. 2012. Toll-like receptors promote mutually beneficial commensal-host interactions. *PLoS Pathog*. 8: e1002785.
- Leng, Q. i Bentwich, Z. 2002. Beyond self and nonself: fuzzy recognition of the immune system. *Scand J Immunol*. 56: 224-232.
- Lochner, M., Peduto, L., Cherrier, M., Sawa, S., Langa, F., Varona, R., Riethmacher, D., Sitahar, M., Di Santo, J.P. i Eberl, G. 2008. In vivo equilibrium of proinflammatory IL-17+ and regulatory IL-10+ Foxp3+ RORgamma t+ T cells. *J Exp Med*. 205(6): 1381-1393.
- Lopez-Larrea, C. (Red.) 2012. *Self and Nonself*. Springer
- McFadden, J.P. i Basketter, D.A. 2000, Contact allergy, irritancy and 'danger', *Contact Dermatitis* 42: 123-17.
- Martin, E. 1990. Towards an anthropology of immunology: The body as nation state. *Medical Anthropology Quarterly*, 4: 410-426.
- Martin, E. 1994. *Flexible Bodies. The Role of Immunity in American Culture from the Days of Polio to the Age of AIDS*. Boston: Beacon Press.
- Matzinger, P. 1994. Tolerance, danger, and the extended family, *Annu Rev Immunol*. 12: 991-1045.
- Matzinger, P. 2002. The danger model: a renewed sense of self, *Science* 296: 301-305.
- Napier, A.D. 2003. *The age of Immunology – Conceiving a future in an alienating world*. University of Chicago Press.
- Neuman, Y. 2004. Meaning making in the immune system. *Perspectives in Biology and Medicine* 47:317-328.
- Pradeu, T. 2010. What is an organism? An immunological answer. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 32: 247-268.
- Pradeu T. 2012. *The Limits of the Self: Immunology and Biological Identity*. Elizabeth Vitanza (túm.), Oxford University Press.

- Quintana F.J. i Cohen I.R. 2004. The natural autoantibody repertoire and autoimmune disease. *Biomed Pharmacother*, 58: 276-281
- Rescigno M. 2011. Dendritic cells in bacteria handling in the gut. *J Leukoc Biol*. 90: 669-672.
- Rimoldi M., Chieppa M., Salucci V., Avogadri F., Sonzogni A., Sampietro G.M., Nespoli A., Viale G., Allavena P. i Rescigno M. 2005. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol*. 6: 507-514.
- Silverstein, A. 1989. *A History of Immunology*. San Diego: Academic Press.
- Silverstein A.M. i Rose NR. 1997. On the mystique of the immunological self. *Immunol Rev*. 159: 197-206.
- Świątczak B. 2012. Gdzie jest dyrygent? *Wiedza i Życie* 8: 42-48.
- Świątczak B., Rescigno M. i Cohen IR. 2011. Systemic features of immune recognition in the gut. *Microbes Infect*. 12-13: 983-991.
- Trambas C.M. i Griffiths G.M. 2003. Delivering the kiss of death. *Nat Immunol*. 4: 399-403.
- Tauber, A. I. 1994. *The Immune Self: Theory or Metaphor?* New York and Cambridge: Cambridge University Press.
- Tauber, A. I. 2012. The biological notion of self and nonself. *Stanford Encyclopedia of Science*, <http://plato.stanford.edu/entries/biology-self/>.
- Tauber, A. I. i Chernyak, L. 1991. *Metchnikoff and the Origins of Immunology: From Metaphor to Theory*. New York: Oxford University Press.
- Varela, F. 1994. A cognitive view of the immune system. *World Futures*, 42: 31-40.
- Varela, F. J., Coutinho, A., Dupire, B., i Vaz, N.N. 1988. Cognitive networks: Immune, neural, and otherwise. Ed. A. S. Perelson. *Theoretical Immunology, Part Two*. Redwood City: Addison-Wesley Publishing Co., 359-75.
- Wilson D. 1971. *The science of self: a report of the new immunology*. Essex: Longman.