

## Kto stoi na straży harmonii? O harmonii, fagocytach i tożsamości immunologicznej

Jacek S. Podgórski<sup>1</sup>  
Zakład Filozofii Nauki  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Abstrakt

Zadaniem niniejszego wprowadzenia jest nakreślenie pewnych ram historycznych i teoretycznych współczesnej immunologii. Dyscyplina ta stosunkowo niedawno ukształtowana stara się wyjaśnić wszelkiego rodzaju zjawiska stojące na straży integralności organizmu. Organizmu rozumianego jako złożona struktura, wielosystemowa, ukształtowana w toku ewolucji. W wypadku tak szeroko rozumianego pojęcia odporności ewidentnie wymagana jest wnikliwa dyskusja, dlatego filozofowie biologii i naukowcy immunolodzy od pół wieku analizują podstawowe definicje i dochodzą do interesujących konkluzji.

**Słowa kluczowe:** fagocytoza; jaźń immunologiczna; swoistość immunologiczna; teoria sieci Jerne'a; teoria tolerancji immunologicznej.

### Wstęp

Standardowo immunologię prezentuje się jako dyscyplinę badającą sposób, w jaki organizmy żywe bronią się przed infekcjami, groźnymi substancjami i obcymi tkankami. Klasyczny paradygmat przyjmuje, że organizm jest w stanie bronić się dzięki wysoce wyspecjalizowanym mechanizmom rozróżniania obiektów na swoje (*self*) i obce (*non-self*). Pytanie o tożsamość organizmów było również podejmowane przez filozofów biologii. Wraz z immunologami usiłowali udzielić odpowiedzi na dwa rodzaje pytań. Pierwszy ma charakter ontologicznych i dotyczy natury jaźni immunologicznej (*immune self*): Jakie są granice tego, co własne?, Jak definiujemy to, co własne?, Jak immunologiczna jaźń organizmu zmienia się w czasie? itp. (Schaffner 1993: 8–19; Sarkar 1991: 125–138). Drugi rodzaj problemów związany był z procedurami wyjaśniania w immunologii: Czy używane w obrębie immuno-

<sup>1</sup> Specjalne podziękowania dla Łukasza Afeltowicza.

logii pojęcia i modele satysfakcjonująco wyjaśniają badane zjawiska?, Czy redukcjonistyczny opis zjawisk odpornościowych w kategoriach struktur molekularnych jest wystarczający? (Schaffner 1993: 64–89; Sarkar 1991: 138–163).

Ujęcie zjawisk odpornościowych w kategoriach „ja/nie-ja” dominowało od lat 50. Dziś jednak paradygmat ten jest coraz częściej kwestionowany. Dzieje się tak dlatego, że coraz więcej badań ujawnia zachowania układu odpornościowego, które nie dają się ująć w kategoriach mechanizmów rozróżniania obiektów na swoje i obce (Janeway i in. 2001).

W niniejszym, wprowadzającym tekście nakreślone zostaną podstawy standardowego paradygmatu immunologii i jego historię oraz wskazać jego ograniczenia i ewentualne alternatywne konceptualizacje. Przed przystąpieniem do tego należy jednak wprowadzić pewne podstawowe kategorie z zakresu immunologii.

### **Układ odpornościowy**

Układ odpornościowy stanowi zbiór komórek (m.in. sieć limfocytów, zaprogramowanych przez geny), tkanek i mechanizmów organizmu, chroniących przed chorobami poprzez identyfikację i likwidowanie patogenów i komórek nowotworowych. Owe elementy nieustannie poszukują różnego rodzaju czynników chorobotwórczych, a tym samym rozróżniają zdrowe komórki i tkanki organizmu. Działania te mają na celu utrzymanie równowagi biologicznej – homeostazy immunologicznej (Clark 2007: 3–14; Klein 1990).

W toku rozwoju gatunkowego mechanizmy wykrywania patogenów wyewoluowały do tego stopnia, że komórki obronne „uczą się” i reagują stosownie do otoczenia. Dla przykładu, każdy prosty organizm jednokomórkowy (np. bakteria) ma określony układ enzymów ochraniających go przed infekcją wirusową. Układ odpornościowy człowieka składa się z wielu rodzajów protein (np. cytokiny), komórek (np. limfocyty T i B), tkanek (np. tkanki błony śluzowej, jamy gardłowo-nosowej) i narządów (np. grasica, śledziona), które oddziałują na siebie w złożony i dynamiczny sposób, tworząc skomplikowany system sprzężeń strukturalnych (Janeway i in. 2001; Howes 2008). Narządy układu odpornościowego można podzielić na centralne (pierwotne) oraz obwodowe (wtórne).

Na układ odpornościowy ssaków składają się dwa powiązane podsystemy: odporność wrodzona i nabyta (Clark 2007: 3–7). Odporność wrodzona to system pierwotnych mechanizmów oraz barier fizycznych; jest to swego rodzaju pierwsza linia obrony. Bariery te to między innymi różnego rodzaju tkanki, które utrudniają patogenom dostęp do organizmu. Jeżeli patogen przełamie te bariery, to wrodzony układ odpornościowy rozpozna i usunie go, jednak system ten nie jest w stanie zapamiętać wzorca patogenu ani w przyszłości dostosować się do podobnej infekcji. System wrodzony jest pozbawiony pamięci immunologicznej.

W wypadku, kiedy „intruzi” skutecznie unikną odpowiedzi nieswoistej (wrodzonej), u ssaków uruchamia się kolejna bariera ochronna, czyli nabyty lub inaczej adaptacyjny układ odpornościowy. Podsystem ten jest w stanie zapamiętać kolejne infekcje i w przyszłości usprawnić swoją odpowiedź na nie, rozpoznając patogen wyeliminowany już wcześniej. Gdy „intruz” zostaje zniszczony, podsystem „wyczuwa się” odpowiedzi. Pozwala to w przyszłości szybciej rozpoznawać i niszczyć zagrożenia tego typu (Clark 2007: 43–60).

Jak widzimy na przykładzie powyższego podręcznikowego opisu, immunologia jest zdominowana przez metaforę konfliktu zbrojnego, w którym „wrogie siły” są wyraźnie odróżnialne od „własnych armii”, niczym umundurowani żołnierze i oznaczone pojazdy. Problem jednak w tym, że metaforyka ta jest coraz częściej kwestionowana. Trudno wskazać obiekt, który miałby być odpowiednikiem wyrażonego, zawsze rozpoznawanego oznakowania (Howes 2008: 280–284). Weźmy za przykład przyjazne gospodarzowi bakterie jelitowe, które nie są zwalczane przez układ odpornościowy, choć strukturalnie przypominają patogeny. System odpornościowy zostawia w spokoju własne komórki, jednak zaczyna traktować je jako „wrogie”, gdy te obumrą lub zostaną uszkodzone. Ciekawym przykładem jest transplantacja organów. Przed zabiegiem sprawdza się liczbę zgodnych markerów tkankowych między dawcą a biorcą, jednocześnie tłumiąc chemicznie układ odpornościowy biorcy. Jednak markery te niekiedy zawodzą – zgodny pod ich względem organ może zostać odrzucony przez organizm biorcy. Przypuszczalnie dzieje się tak dlatego, że w momencie operacji organizm zostaje poddany stresowi, a w efekcie wyzwolona zostaje silna reakcja immunologiczna (Wood 2006). Zagadką wciąż pozostaje wiele chorób immunologicznych, które – generalnie rzecz ujmując – polegają na tym, że układ odpornościowy zaczyna atakować i niszczyć komórki własnego organizmu. W związku z powyższymi wątpliwościami o układzie odpornościowym myśli się coraz częściej w kategoriach sieci, systemu poznawczego, a nawet interlokutora prowadzącego dialog z organizmem (Cohen 2001).

Przejdźmy teraz do historycznej rekonstrukcji rozwoju paradygmatu „swój/obcy” oraz współczesnych prób wykroczenia poza jego ograniczenia.

### **Paradygmat „swój/obcy” i poza**

Historię paradygmatu należy zacząć od przywołania prac Claude’a Bernarda (1813–1878), francuskiego lekarza i fizjologa (Silverstein 1989). Zadawał on pytanie o to, w jaki sposób wyznaczone są konkretne ograniczenia metaboliczne konieczne do normalnego funkcjonowania żywych organizmów. W jego ujęciu ciało składało się z wyraźnie podzielonych modułów, a autonomia całości była uzależniona od równowagi wewnętrznych elementów. Taka forma cielesnego atomizmu radykalnie zmieniała perspektywę postrzegania funkcji organizmu, który uzależniony jest od wewnętrznej architektury organicznego środowiska (Tauber 1994: 51–53). Kolejną innowacją Bernarda było wprowadzenie metaforyki wojskowej do namysłu nad odpornością. Zdaniem Bernarda organizm, aby osiągnąć stan home-

ostazy, korzysta z „sił zbrojnych”, by zaatakować i zniszczyć „wroga”, który zakłóca jego równowagę.

Kolejnym ważnym etapem były badania Ilii Miecznikowa (1845–1916) nad zachowaniem i znaczeniem fagocytów dla odporności. Opisywał on odporność w następujący sposób: aby organizm należycie funkcjonował, konieczny jest system regulacyjny, czyli nadający „wszystkiemu” porządek; „harmonię” organizmu zakłócają obce czynniki, a za jej przywrócenie odpowiedzialne są wyspecjalizowane jednostki ukształtowane w toku selekcji naturalnej (Tauber 2003: 897). Taką jednostką miał być badany przez Miecznikowa fagocyt, którego funkcją jest pochłanianie, a tym samym neutralizowanie obcych lub uszkodzonych komórek (Tauber 2003: 898–901). Fagocyt spełniał funkcję strażnika rozróżniającego i oddzielającego to, co własne (nieszkodliwe, sprawne), od tego, co obce (toksyczne, uszkodzone) (Tauber, Chernyak 1991: 135–175).

W pierwszej połowie XX wieku immunologia skupiała się na próbie ustalenia chemicznej bazy reakcji odpornościowych. Po II wojnie światowej głównymi tematami badań stały się transplantologia i reakcje autoimmunologiczne oraz szeroko pojęta genetyka. W tym czasie sir Frank Macfarlane Burnet (1899–1985) w jednej ze swoich licznych publikacji wprowadził pojęcie swoistości, czy też jaźni immunologicznej. Na podstawie tej zaczerpniętej z psychologii kategorii wyrosła teoria immunologicznej tolerancji (Burnet 1957: 67–69). Burnet w następujący sposób opisywał proces reakcji odpornościowej: organizm posiada tożsamość biologiczną, która nabywana jest już w okresie prenatalnym; tożsamość ta ma podstawę genetyczną. Każda komórka, która ma odpowiedni wzorzec będzie tolerowana przez system immunologiczny jako nieszkodliwa, podczas gdy inne obiekty, nieposiadające tego wzorca, wywołą reakcję odpornościową.

W tym okresie immunologia koncentrowała się między innymi na badaniu struktury i funkcji limfocytów. Burnet postawił hipotezę, wedle której komórki te związane były z mechanizmem nabytej odporności (Burnet 1959). Została ona rozwinięta i przetestowana przez innych badaczy. Burnet mówił o odporności w kategoriach pamięci immunologicznej komórek, które zapamiętują intruza, by w przyszłości szybciej go rozpoznać. To ujęcie, nadbudowane niejako nad wcześniejszymi pomysłami, znane było jako *paradygmat selekcji klonalnej* (Silverstein 2002: 793–796). Miał on tłumaczyć między innymi zjawisko autoimmunizacji leżące u podstaw chorób autoimmunologicznych.

Odmienne ujęcie zaproponował Niels Kaj Jerne (1911–1994). Centralną kategorią jego modelu wyjaśniającego była sieć immunologiczna, czyli zbiór wzajemnie powiązanych komórek należących do układu odpornościowego, które miały za zadanie nie tyle chronić przed obcym, co regulować – hamować lub wzmacniać – swoje własne reakcje (Jerne 1974: 373–389). Można powiedzieć, że Miecznikow i Burnet koncentrowali się na pojedynczych komórkach, podczas gdy Jerne zwrócił uwagę na powiązania między wyspecjalizowanymi agentami. Przykładowo, zwracał uwagę na działanie antyciał (ich produkcję, formowanie się i regulowanie). Według

jego koncepcji antyciało nie tylko rozpoznaje obcy antygen, ale jest również zdolne do rozpoznawania specyficznych antygenów charakterystycznych dla własnych struktur. Oznacza to, że w zależności od sytuacji „rozpoznający” element może być niekiedy elementem „rozpoznawanym”. Mówiąc prościej: rozpoznawanie swoje/obce uzależnione jest od „dyskutujących” ze sobą elementów, które podlegają konkretnym regułom „gramatycznym” zmiennej biologii odpornościowej (Jerne 1984: 5–24).

### Konkluzja

Wskazać należy trzy kluczowe momenty w historii immunologii (Sarkar 1996: 125–170). Najpierw Miecznikow stwierdził, że układ odpornościowy pełni dwie funkcje: określa tożsamość organizmu oraz utrzymuje jego integralność – jedność. Drugim ważnym momentem było sformułowanie przez Burneta mechanizmu rozróżniania „swój/obcy”. Trzeci moment to opisanie przez Jerne’a zjawiska odporności jako „elastycznego” i „dyskursywnego” (Varela 1994: 31–40). W jego propozycji opis zjawisk odpornościowych nie może być odzwierciedleniem sztywnej logiki rozróżniania swoje/obce. Opis takiego systemu, zdaniem Jerne’a, powinien ilustrować zdolności poznawcze systemu, które podlegają zmianom środowiska biologicznego (Jerne 1985: 439–451; Cohen 1992: 490–494).

### Bibliografia

- Burnet, F.M. 1957. A modification of Jerne’s theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*, 20: 67-69.
- Burnet, F.M. 1959. *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Vanderbilt University Press: Nashville.
- Clark, W. R. 2007. *In Defense of Self, How the Immune System Really Works in Managing Health and Disease*, Oxford University Press, New York.
- Cohen, I.R. 1992. The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunology Today*, 13: 490-494.
- Cohn, M. 1998. The self-nonsel self discrimination in the context of function. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 19 :475-484.
- Crist E., Tauber A.I. 1999. Selfhood, Immunity, and the Biological Imagination: The Thought of Frank Macfarlane Burnet. *Biology and Philosophy*, 15 :509-533.
- Howes, M. 2008. Self and Nonsel self, red. S. Sarkar, A. Plutynski, A Companion to the Philosophy of Biology. Blackwell Publishing, Oxford.
- Janeway, Ch.A., Jr, Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M. J., red. 2001. *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science, New York.
- Jerne, N.K. 1974. Towards a network theory of the immune system. *Annals of Institute Pasteur/Immunology (Paris)*, 125C: 373-389.

- Jerne, N.K. 1984. Idiotypic Networks and Other Preconceived Ideas. *Immunological Reviews*, 79: 5-24.
- Jerne, N.K. 1985. The generative grammar of the immune system. *Bioscience Reports*, 5: 439-451.
- Sarkar, S. 1996. Biological information: A skeptical look at some central dogmas of molecular biology. red. S. Sarkar, *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*. Kluwer Academic Publishers Group, Dordrecht.
- Schaffner, F.K. 1993. *Discovery and Explanation in Biology and Medicine*. University of Chicago Press, Chicago.
- Silverstein, A.M. 1989. *A History of Immunology. 2nd Edition*. Academic Press, San Diego.
- Silverstein, A.M. 2002. The Clonal Selection Theory: what it really is and why modern challenges are misplaced. *Nature Immunology*, 3: 793-796.
- Stewart, J. 1993. Cognition without neurones: adaptation, learning and memory in the immune system. *CC-AI: The Journal for the Integrated Study of Artificial Intelligence, Cognitive Science and Applied Epistemology*, 11: 7-30.
- Stewart, J. 2004. The Affirmation of Self: A new Perspective of the Immune System. *Artificial Life*, 10: 261-276.
- Stewart, J., Varela F.J. 1989. Exploring the meaning of connectivity in the immune network. *Immunological Reviews*, 110: 37-61.
- Talmage, D.W. 1957. Allergy and Immunology. *Annual Review of Medicine*, 8: 239-256.
- Tauber, A.I. 2003. Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nature Reviews. Cell Biology*, 4: 897-901.
- Tauber, A.I., Chernyak, L. 1991. *Metchnikoff and the Origins of Immunology: From Metaphor to Theory*. Oxford University Press, New York.
- Tauber, A.I., red 1991. *Organism and the origins of self*. Kluwer, Dordrecht.
- Varela, F.J. 1994. A cognitive view of the immune system. *World Futures*, 42: 31-40.
- Varela, F.J. 1997. Patterns of life: intertwining identity and cognition. *Brain & Cognition*, 34(1): 72-87.
- Wood P. 2006. *Understanding Immunology. 2nd Edition*. Pearsons / Prentice Hall.



**Edward Jenner**  
1749-1823



**Louis Pasteur**  
1822-1895



**Eli Metchnikoff**  
1845-1916



**Paul Ehrlich**  
1854-1915



**Karl Landsteiner**  
1868-1943



**Peter B. Medawar**  
1915-1987



**Frank Macfarlane Burnet**  
1899-1985



**Niels K. Jerne**  
1911-1994



**Polly Matzinger**  
1947

**from 1700 - 1850**

experimental immunology era

- 1718** Royal experiment by Lady Mary Wortley Montagu
- 1798** Edward Jenner, Smallpox vaccination
- 1857-1870** Louis Pasteur, Confirmation of the role of microbes in fermentation
- 1862** Ernst Haeckel, Recognition of phagocytosis

**1875**

- 1879** Louis Pasteur, Attenuated chicken cholera vaccine development
- 1883** Elie Metchnikoff, Cellular theory of immunity
- 1885** Louis Pasteur, Rabies vaccination development
- 1894** Richard Pfeiffer, Bacteriolysis

**1900**

modern immunology era

- 1900** Paul Erlich, Antibody formation theory
- 1901** Karl Landsteiner, A, B and O blood groupings
- 1906** Clemens von Pirquet, coined the word allergy
- 1907** Svante Arrhenius, coined the term immunochemistry
- 1917** Karl Landsteiner, Haptens

**1925**

pre-wars years

- 1938** John Marrack, Antigen-Antibody binding hypothesis
- 1944** Peter Medwar, Immunological hypothesis of allograft rejection
- 1949** Frank Macfarlane Burnet & Frank Fenner, Immunological tolerance hypothesis

**1950**

post-wars years

- 1953** Medwar, et al., Immunological tolerance hypothesis
- 1955-1959** Niels K. Jerne, et al., Clonal selection theory
- 1959** James Gowans, Discovery of lymphocyte circulation
- 1961-1962** Jacques Miller, Discovery of thymus involvement in cellular immunity
- 1971** Peter Perlmann & Eva Engvall, invented ELISA
- 1974** Rolf Zinkernagel & Peter Doherty, MHC restriction

**1975**

contemporary immunology era

- 1983** Luc Montagnier, Discovery of HIV
- 1986** Hepatitis B vaccine produced by genetic engineering
- 1974** Niels K. Jerne, Immune Network Hypothesis
- 1994** Polly Matzinger, 'Danger' model of immunological tolerance
- 1996-1998** Identification of Toll-like receptors

**2000**

- 2001** Discovery of FOXP3 gene