

RĂSPUNSUL IMUN DEVIAT ȘI BOLNAVUL CHIRURGICAL

E. Carasievici

Catedra de Imunologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Creșterea speranței de viață și apariția unor tehnologii operatorii avansate a lărgit spectrul patologiilor care pot beneficia de resursele intervențiilor chirurgicale. Totodată însă, au aparut noi condiții biopatologice care sugerează o reinterpretare a riscului operator.

Între aceste condiții care necesită o expertizare preoperatorie și o monitorizare post-operatorie se află și funcțiile sistemului imun. Funcția biologică denumită imunitate înseamnă ansamblul mecanismelor biologice ce îngăduie unui organism pluricelular să-și mențină coerența structurală și integritatea funcțională prin discriminarea identității moleculare proprii, nealterate, de constituenții proprii alterați, sau patogeni din mediul extern.

Funcția biologică denumită imunitate acționează în două planuri, al speciei și al individului, prin intermediul a doua categorii de procese apărute succesiv în cursul evoluției speciilor și strâns intricate la organismele superioare: imunitatea naturală, înăscută, și imunitatea specifică, dobândită sau de adaptare. Aceste două funcții sunt distribuite la 2 nivele structurale: sistemul imun nespecific și sistemul imun specific. Sistemul imun nespecific și cel specific dispun de receptori capabili să recunoască și să lege moleculele străine sau *self* alterate. Acești receptori sunt generați în moduri diferite – preformați sau ca urmare a recombinării unor segmente genice ale AND-ului în timpul dezvoltării și maturării limfocitelor – ceea ce constituie distincția majoră între cele 2 tipuri de apărare imună.

Sistemul imun nespecific reprezintă o formă universală și ancestrală de apărare împotriva infecțiilor. Apărarea imună nespecifică funcționează nu numai la nivelul unor constituenți celulari din sistemul imun, ci global, la nivelul a numeroase celule din variate țesuturi. Acest sistem utilizează cel puțin trei strategii de recunoaștere imună: a) identificarea *non-selfului* microbial (structuri moleculare specifice microorganismelor și neexistente la celulele gazdă), b) identificarea *missing-selfului* (absența sau alterarea markerilor moleculari caracteristici selfului, de ex. MHC clasa I), c) identificarea *selfului* alterat. Receptorii care recunosc aceste categorii moleculare se pot încadra în trei grupe principale: receptori membranari sau intracelulari care semnalează prezența unei infecții, receptori membranari ai endocitozei/fagocitozei și receptori solubili.

Sistemul imun specific personalizează recunoașterea structurilor moleculare identificând liganzi de dimensiuni extrem de reduse (ex. câțiva amino-acizi) eventual supt și variabilității.

Recunoașterea specifică, personalizată, a unor determinanți moleculari (epitopi) ai unor macromolecule complexe (antigene) generează memorie imunologică. Receptorii specifici corespund unui repertoriu de recunoaștere imens, diversitatea fiind generată în cursul maturării limfocitelor B și T în măduva hematopoietică și în timus. Elementele celulare ale sistemului imun sunt mobile, traficul întreprins la nivelul celorlalte sisteme celulare permițând discriminarea *self-nonsel*f sau/și exercitarea funcțiilor efectorii.

Comunicațiile intercelulare sunt asigurate de citokine, speciile citokinice fiind dependente de micromediul unui anume spațiu anatomic și de evenimentele survenite în acel context tisular.

Imaginea finală este cea a unei rețele de semnale și receptori extrem de extinsă, cu redundanțe ce asigură menținerea circuitelor efectorii, multiple interacțiuni regulatorii, și cascade de activări funcționale.

Un astfel de sistem este supus unei presiuni reacționale extreme și adesea survin dereglări cu grade variate de afectare a imunității: imunodeficiențe, imunosupresii, autoimunități. Acestea pot exista fără manifestări clinice, cu simptome fruste, sau semiologie patentă, adesea intricată cu alte patologii.

Este desigur important ca devierile răspunsului imun să fie asociate criteriilor de apreciere a riscului operator, cu atât mai mult cu cât însăși intervenția constituie un stress immunodepresor.

Un exemplu poate fi chirurgia cardiacă. Pacienții pot prezenta simptome sugestive pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic și un răspuns imun postoperator bifazic cuantificabil prin determinarea citokinelor pro și anti-inflamatorii în ser. Prima fază (ziua 1 postoperator) indică o preponderență a citokinelor proinflamatorii în timp ce în cea de a doua (ziua 5 postoperator) predomină citokinele antiinflamatorii. Aceasta ar explica de ce semnele clinice ale răspunsului inflamator sistemic apar imediat după intervenție în timp ce infecțiile survin relativ tardiv [1].

Sugestivă pentru gradul impactului indus de actul operator asupra statusului imun este și comparația dintre imunosupresia indusă de intervențiile laparoscopice și chirurgia convențională. Rezultatele arată că supresia răspunsului proinflamator mediat de celulele Th1 este prezentă după colecistectomiile convenționale, dar nu și după intervențiile laparoscopice [2].

Un factor major care influențează riscul operator este vârsta pacientului și vârsta sistemului imun, nu întotdeauna superpozabile. Repertoriul răspunsului specific se dezvoltă în organele limfoide primare în viața intrauterină. Involuția timusului începe imediat după naștere.

Riscul chirurgical și al administrării anesteziilor crește o dată cu vârsta și cu acumularea diverselor patologii, dar și cu repertoriul diminuat al reactivității imune [3].

Funcționalitatea sistemului imun este strâns legată de capacitatea sa proliferativă. Abilitatea de a genera un răspuns imun adaptat specific, depinde, în mare măsură, de puselele de proliferare clonală ca răspuns la stimulările antigenice. La persoanele adulte la care funcția de generare timică a repertoriului este în declin, mecanismele homeostatice responsabile de menținerea numărului de limfocite este controlată mai curând prin duplicarea celulelor mature decât prin generarea de celule noi.

Celulele somatice normale dețin proprietatea intrinsecă de reglare a proliferării. Pe măsura îmbătrânirii celulelor, abilitatea proliferativă descrește până la atingerea senescentei replicative. Telomerii sunt indicatorii senescentei celulare și ai capacității de proliferare. Unitățile structurale ale telomerilor sunt secvențe repetitive de ADN, care se atașează capetelor lineare ale cromozomilor. Cu fiecare diviziune celulară și replicare ADN, aproximativ 50 de baze de la capătul 3' al telomerului sunt pierdute. Astfel, lungimea telomerilor poate fi folosită pentru estimarea numărului de cicluri celulare parcurse. Celulele B și T au abilitatea de a menține lungimea telomerilor și a-și prelungi supraviețuirea prin activarea telomerasei, o enzimă altfel inactivă în majoritatea celulelor. Supraexpresia telomerasei este prezentă în celulele stem, celulele

germinale, foliculii piloși și în 90% din celulele tumorilor maligne. Cu toate acestea, limfocitele B și T nu devin rezistente la erodarea telomerică. Telomerii persoanelor sănătoase în celulele T CD4+ și CD8+ sunt erodați progresiv până la vârsta de 65 ani, când ajung la o lungime mult diminuată. Erodarea telomerilor afectează subsetul de celule T de memorie și naive. Lungimea telomerilor reprezintă, astfel, un bun marker pentru estimarea vârstei și istoriei replicative a sistemului imun. Indivizii sănătoși pierd, în medie, 2 kb din unitățile telomerice între vârsta de 20 și 70 de ani [4].

Erodarea telomerică este accelerată la pacienții cu boli autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, indiferent de vârstă. La pacienții care dezvoltă boli autoimune în tinerețe (între 20 și 30 de ani), telomerii pot fi scurtați cu aproximativ 1 kb, comparativ cu indivizii sănătoși de aceeași vârstă. Pierderea unui kb de unități repetitive telomerice corespunde cu un surplus de 20 de cicluri celulare prin care celula a trecut. Celulele T de memorie au, în general, o scurtare semnificativă a telomerilor, în comparație cu celulele T naive. În dereglările răspunsului imun din variate imunodeficiențe, atât celulele T naive, cât și celulele T de memorie evidențiază o scurtare telomerică necorespunzătoare vârstei. Această constatare nu se referă la un răspuns antigen specific izolat ca parte a procesului patologic, ci este, cu mare probabilitate, un indicator al unei îmbătrâniri accelerate a sistemului imun în ansamblu. Această constatare a scurtării telomerilor, care afectează inclusiv celulele T naive, sugerează că într-o serie de imunodeficiențe sau autoimunități este posibil ca stresul replicativ să apară timpuriu în ontogenia celulelor B. O ipoteză posibilă ar fi aceea că exportul de celule T naive generate la nivelul timusului descrește la bolnavii cu risc pentru anume imunodeficiențe, acest fenomen ducând la rândul său la creșterea proliferării homeostatice din compartimentul celulelor T periferice, cu prețul contractării repertoriului răspunsului specific. Există studii care demonstrează că exportul timic redus se asociază cu modificări fenotipice în compartimentul celulelor T naive.

Examinarea erodării telomerilor în celule B și T poate fi estimată prin determinarea lungimii telomerilor în granulocitele pacienților cu imunodeficiență, comparativ cu subiecții sănătoși. Lungimea telomerilor granulocitelor reflectă cu acuratețe erodarea telomerică din celulele stem hematopoietice, dat fiind că diferențierea granulocitelor necesită doar foarte puține cicluri celulare. Există studii care indică reducerea lungimii telomerilor din granulocite în unele autoimunități sugerând că astfel de defecte survin și la nivelul celulelor stem hematopoietice. Aceste defecte globale în hematopoieză ar trebui să fie în consens cu observația că pacienții imunodeficienți prezintă un repertoriu specific și redus, indicator al unei senescente evidente.

Astfel, este posibil ca vârsta să predisună la boli autoimune și că degenerarea sistemului imun dependentă de îmbătrânire să se asocieze cu un risc crescut de boală și cu compromiterea răspunsului față de antigenul exogen.

Este, în general, acceptat că supraviețuirea limfocitelor T și turnoverul celulelor naive depinde de recunoașterea antigenelor MHC self. Pe măsură ce timusul involuează în timpul vieții adulte sursa majoră de generare a celulelor T este preluată de proliferarea homeostatică. Dat fiind că autoproliferarea se află sub presiunea selectivă a antigenelor proprii, aceasta poate în final, conduce la contracția diversității pentru antigene a receptorilor celulelor T.

Într-adevăr, amplitudinea expansiunii homeostatice a clonelor de celule T crește cu vârsta, chiar mai pronunțat în compartimentul celulelor T citotoxice decât în cel al

celulelor T helper. Populațiile clonale expansionate homeostatic și nu repertorial sunt, în general, celule T de memorie.

Explorările de laborator sugerează că diversitatea repertoriului naiv este menținută până la vârsta de aproximativ 60 de ani. În anii care urmează, diversitatea este de 100 de ori mai redusă.

Limfopenia, selecția periferică a repertoriului și restrângerea diversității contribuie la apariția răspunsului imun deviat (autoimunități, imunodeficiențe).

Limfocitopenia este deasemenea frecvent întâlnită după intervenții chirurgicale majore, sau neoplazii avansate. În stadiile avansate ale unor cancere cu prevalență mare (bronhopulmonar, colo-rectal, gastric, faringo-laringe) procentul scăzut de limfocite asociat cu o creștere a neutrofilelor apare ca un factor de prognostic negativ. Concordant cu scăderea limfocitelor, producția și secreția factorului de creștere a limfocitelor T (IL-2) diminuează în cursul progresiei bolii, similar cu cele observate în infecția cu virusul imunodeficienței umane unde se înregistrează o scădere dramatică a limfocitelor T CD4+. Pe de altă parte tumorile produc mediatori inhibitori cum ar fi TGF-beta secretat local, sau se asociază cu limfocite T infiltrante reglatoare a căror secreție citokinică are rol imunosupresor [5, 6].

În plus, nivele ridicate circulante de M-CSF, GM-CSF, și IL-6 sunt factori predictivi ai unei evoluții agresive, refractare la variate tentative terapeutice. Similar, valori ridicate ale receptorului IL-2 solubil descoperite la diagnostic, sau după intervenția chirurgicală sugerează un prognostic rezervat.

Intervenția chirurgicală la pacienții neoplazici induce imunosupresie acută, care poate influența evoluția bolii. Ca urmare, deși chirurgia este tratamentul fundamental al tumorilor solide, imunodeficiența postoperatorie poate compromite rezultatele pe termen lung la o serie de bolnavi. Această constatare a promovat testarea unor tratamente preventive preoperatorii cu IL-2 recombinantă umană. Administrarea subcutanată a citokinei timp de trei zile preoperator are un profil farmacocinetic optim pentru disponibilitatea substanței în compartimentul limfatic și conform datelor preliminare pare să prevină imunodeficiența postoperatorie la pacienții cu cancere colorectale, gastrice, sau bronhopulmonare astfel tratați. Cu toate acestea, analiza multivariată și curbele Kaplan-Meier arată că supraviețuirea globală și intervalul liber de boală sunt afectate doar de stadiul tumorii și vârsta pacienților [7,8].

Rezecțiile radicale sunt adesea asociate cu traumatisme chirurgicale majore, timpi operatori de lungă durată, precum și importante sângerări. În aceste condiții, perioperator, sunt necesare transfuziile de sânge pentru a asigura supraviețuirea pacienților. Transfuziile sunt la rândul lor importante inductoare ale imunosupresiei, imunosupresie postulată ca promotoare a infecției postoperatorii, sau ulterior a recidivei tumorale și metastazării. Transfuzarea de sânge compatibil la nivel de grup sangvin, dar incompatibil pentru antigenele complexului major de histocompatibilitate, ar fi responsabilă de aceste efecte adverse. Descreșterea perioperatorie de interleukina 2 (IL-2) și ativitate citolitică a celulelor NK sugerează că transfuzia de sânge allogenic compromite reactivitatea imună. Mecanismele complicațiilor imunomodulatorii induse de transfuzii n-au fost complet elucidate. Riscurile potențiale au trezit însă interesul pentru transfuzia de sânge autolog. Se pare că transfuzia de sânge autolog reprezintă o alternativă eficientă pentru a reduce consumul de sânge allogenic în perioadele perioperatorii, deși nu există încă suficiente analize comparative ale parametrilor imunologici [9,10].

În plus există studii care arată că antibioticele din diverse clase acționează nu numai asupra țintelor microbiene ci interferează și cu activitatea limfocitelor T helper modificând răspunsul imun [11].

Traumatismele, care eventual vor impune sancțiuni chirurgicale, produc, la rândul lor, imunosupresie. Mecanismele posibile pentru inhibiția proliferării celulelor T ar fi anergia, depleția apoptotică a celulelor T activate, sau/și creșterea producției de citokine inhibitorii și antiinflamatorii. Imunosupresia post-traumatică se corelează cu frecvența crescută a complicațiilor infecțioase și insuficienței multiorganice [12].

Datele acumulate până în prezent indică că managementul pacientului chirurgical impune și o monitorizare adecvată a funcțiilor sistemului imun.

BIBLIOGRAFIE

1. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Thode Ch, Kuhlmann WD, Markewitz A. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 363-371.
2. Burne IB, Wilke W, Hensler Th, Holzmann B, Siewert JR. Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg* 1999; 177: 55-60.
3. Graeb C, Jauch KW. Surgery in immunocompromised patients. *Brit J Surg* 2008; 95: 1-3.
4. Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2005; 204: 55-73.
5. Masotti A, Morandini G, Ortolani R, Fumagalli L. Phase-II randomized study of pre-operative IL-2 administration in operable NSCLC. *Lung Cancer* 1998; 20: 191-202.
6. Cerea K, Romano F, Bravo AF, Motta V, Uggeri F, Brivio F, Fumagalli LA, Uggeri F. Phase IB study on prevention of surgery-induced immunodeficiency with preoperative administration of low-dose subcutaneous interleukin-2 in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2001;78:32-37.
7. Romano F, Cesana G, Berselli M, Gaia Piacentini M, Caprotti R, Bovo G, Uggeri F. Biological, histological, and clinical impact of preoperative IL-2 administration in radically operable gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2004; 88: 240-247.
8. Cesana GC, Romano F, Piacentini G, Scotti M, Brenna A, Bovo G, Vaghi M, Aletti G, Caprotti R, Kaufman H, Uggeri F. Low-dose interleukin-2 administered pre-operatively to patients with gastric cancer activates peripheral and peritumoral lymphocytes but does not affect prognosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1295-1304.
9. Chen G, Zhang FJ, Gong M, Yan M. Effect of perioperative autologous versus allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 560-5.
10. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007; 21: 327-48.
11. Morikawa K, Zhang J, Nonaka M, Morikawa S. Modulatory effect of macrolide antibiotics on the Th1- and Th2-type cytokine production. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 53-9.
12. De AK, Kodys KM, Pellegrini J, Yeh B, Furse RK, Bankey P, Miller-Graziano CL. Induction of global anergy rather than inhibitory Th2 lymphokines mediates posttrauma T cell immunodepression. *Clin Immunol* 2000; 96: 52-66.