

## 200428 - Dois modos de ver

Uma grande mudança conceitual ocorreu na passagem da teoria de seleção natural (Jerne, 1955) para a teoria de seleção clonal (Burnet, 1957). Na visão usual, ocorreu um progresso. Mas algo se perdeu: a apreciação de um fenômeno natural, espontâneo, de formação de uma enorme coleção de imunoglobulinas sem necessitar estimulação antigênica, passou para os bastidores.

### Um novelo de problemas complexos

A pandemia pela covid-19 talvez seja o problema mais grave já enfrentado pela humanidade e a ameaça mais séria à sua sobrevivência a longo prazo. Há um viés cultural e emocional muito forte e um entendimento muito fraco de muito do que se passa na covid-19 e suas consequências na organização econômica e político-social. Els Lagrou (2020), antropóloga, faz um relato curto e denso da situação de um modo de ver a pandemia por indígenas sulamericanos. O crescimento explosivo e desordenado das populações humanas e seu acúmulo em metrópoles, a artificialidade da agro-indústria em sua apropriação de vastas áreas do mundo natural, a tecnologia cibernética e a possibilidade de seu uso em sabotagem política; o risco sempre presente de um conflito nuclear, enfim, uma variedade de problemas imensamente complexos se superpõe à emergência da pandemia pela covid-19. Neste contexto multi-facetado, a imunologia é a área da tecnologia biomédica da qual a sociedade demanda soluções mais urgentes. Para entender a imunologia é preciso entender um pouco da história de suas ideias — e entender o que é a imunologia!

### A imunologia

A imunologia surgiu no último quarto do século dezenove como uma extensão da bacteriologia médica, então também recém criada, através de três desenvolvimentos principais:

- (a) **vacinas**: a indução de imunidade ativa artificial específica contra agentes infecciosos;
- (b) **soroterapia**: tratamento de doenças pela transferência passiva de anticorpos.
- (c) **sorologia**: anticorpos como reagentes específicos para diagnóstico de laboratório.

Estas três áreas ancestrais de pesquisa na imunologia estão sendo simultaneamente acionadas no enfrentamento da covid-19:

- (a) uma vacina efetiva contra o novo coronavírus é entendida como talvez a única solução para a covid-19.
- (b) a transfusão de soro sanguíneo de convalescentes da covid-19 tem sido ensaiada como forma de tratamento heróico em casos muito graves da doença; e,
- (c) os testes “rápidos”, isto é, que detectam a presença de anticorpos para o vírus, embora menos confiáveis que a detecção direta, porém, mais lenta e mais cara da presença do vírus por PCR (polimerase chain reaction) têm sido usados para orientar epidemiologistas e guiar as decisões políticas sobre quarentenas e outras medidas de distanciamento social.

### O entendimento do público

Aquilo que o público entende sobre a natureza de doenças infecciosas e o mecanismo de ação de vacinas depende fundamentalmente da ideia de **anticorpos** específicos como se fossem reagentes produzidos *ad hoc* pelo corpo em sua própria defesa. Esta ideia volta como um

bumerangue ao pensamento médico e científico e o afetam significativamente, embora contradita por evidências mais sofisticadas, que também são do conhecimento da ciência e da medicina.<sup>1</sup>

No século dezenove, as primeiras vacinas inventadas no laboratório por Pasteur não se baseavam na ideia de **anticorpos**; esta ideia surgiu uma dúzia de anos mais tarde quando se constatou que alguns micróbios, como os envolvidos na difteria e no tétano, secretam para o meio de cultura substâncias (proteínas) altamente venenosas (exotoxinas). Animais sobreviventes a experimentos com estas toxinas se tornavam mais resistentes a elas e isto se devia ao surgimento no sangue circulante de substâncias (antitoxinas) que agiam como antídotos (neutralizantes) específicos contra elas. Transferido para animais não-imunizados o soro sanguíneo contendo antitoxinas mostrou ter efeito protetor. Logo, casos graves de difteria em crianças estavam sendo tratados e salvos da morte pelo o soro anti-diftérico colhido de cavalos imunizados — a **soroterapia**.

Junto com as **vacinas**, a invenção da **soroterapia** foi muito importante na fundação da imunologia e deu início a um grande esforço de pesquisa biomédica nestas direções. Pasteur propunha a produção de **vacinas** por enfraquecimento (“atenuação”) dos “germes” por procedimentos empíricos por tentativa e erro. Logo se constatou que a tarefa era muito mais difícil do que se antecipava. Analogamente, anticorpos gerados em animais para muitos micróbios envolvidos em doenças humanas foram testados por **soroterapia** e quase invariavelmente fracassaram.

Ao passo que inventar novas **vacinas** e formas efetivas de **soroterapia** encontravam obstáculos não antecipados, o uso de anticorpos como reagentes específicos para o diagnóstico de doenças infecciosas — o soro-diagnóstico, ou a **sorologia** — foi muito bem sucedido e se expandiu desde então.

O uso de anticorpos como reagentes não apenas na medicina mas também em diversas áreas de pesquisa, inclusive na própria imunologia, consolidou a ideia de que o corpo pode **reconhecer** a invasão por materiais externos e formar anticorpos *ad hoc* (sob medida) em sua própria defesa. — Não se menciona, usualmente, que isto representa um grave enigma epistemológico — como é possível este reconhecer do que era desconhecido? Como reconhecer novidades?

### **Duas formas de ver: a dinâmica do corpo e a etiologia específica**

A teoria dos germes de Pasteur (1878) propondo que cada doença depende diretamente do **contágio** com um agente específico, foi fortemente negada por seu contemporâneo em Paris, Claude Bernard, o famoso fisiologista criador da medicina experimental, que defendia a ideia de que nossas células vivem em um “meio interno” com propriedades **invariantes** (Bernard, 1865; Noble, 2008). Segundo Bernard, se este “meio interno” mantiver sua **harmonia**, o contágio com um micróbio potencialmente patogênico não fará o corpo adoecer. Cientistas como Pettenkofer, na Alemanha, e Metchnikoff em Paris, beberam culturas isoladas de casos mortais do cólera e não adoeceram, em apoio às ideias de Bernard (Dubos, 1959/105). O argumento de Bernard era poderoso e Pasteur esperou que ele morresse para publicar sua teoria, em 1878. Nebulosa e mística, esta **harmonia** do organismo é uma visão da qual cientistas e poetas falam há séculos.

---

<sup>1</sup> Um relato conciso e preciso da covid-19 na Alemanha de hoje: Laura Spiney (The Guardian) [https://www.theguardian.com/world/2020/apr/26/virologist-chris...427&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c9dfd39373-2f89b48291-43666957](https://www.theguardian.com/world/2020/apr/26/virologist-chris...427&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-2f89b48291-43666957)

O contraste entre estes dois modos de ver está presente em correntes filosóficas e em teorias médicas muito mais amplas que a arena da imunologia. A ideia de uma **harmonia** na constituição do corpo é milenar e fazia parte da medicina hipocrática, assim como da medicina chinesa e é o princípio norteador da fisiologia (Noble, 2006). Por sua vez, a ideia de uma **etiologia específica** (Dubos, 1959/117) está fundamentada na noção de **causas** como parte do pensamento de Aristóteles, que além de orientar o pensamento cristão durante milênios, orienta também o pensamento médico e científico mais recente (Cecchi et al., 2001). A **etiologia específica** ganhou força, principalmente, a partir da teoria dos germes de Pasteur (Dubos, 1960) e do trabalho de Koch com o antraz e a tuberculose.

De um lado estão preocupações sobre processos biológicos mais gerais e de outro estão coisas concretas como micróbios e vírus como causas de episódios patológicos atendidos pela urgência da medicina. Há um movimento recente em favor de uma “biologia processual” que enfatiza este lado mais geral (O'Malley & Dupre, 2005; Nicholson and Dupré, 2018) mas a maioria do conhecimento se dedica a fenômenos que têm começo, meio e fim.

A seguir, sugiro como estas posturas mais gerais afetaram o desenvolvimento das teorias em imunologia e afetam o que o público e especialistas entendem hoje em dia.

### **A reviravolta na imunologia nos anos 1950**

A década de 1950 marcou uma reviravolta na pesquisa em imunologia que afastou um pouco das urgências das explicações médicas e da bioquímica de antígenos e anticorpos e aproximou dos problemas biológicos que a colocaram nos trilhos onde ela está até hoje. Isto dependeu da confluência de três desenvolvimentos:

- (a) o entendimento de que **linfócitos** são as células centrais na atividade imunológica;
- (b) o uso de **transplantes** de tecidos alogênicos (da mesma espécie animal) como “antígenos”; e
- (c) a aproximação da atividade imunológica de conceitos da teoria da evolução de Darwin como a “**seleção natural**”, ampliada no neodarwinismo.

### **Linfócitos**

Hoje, quando sabemos que a participação de linfócitos é central na geração de todos os fenômenos imunológicos, parece estranho que isto tenha sido ignorado por mais de meio século de pesquisas em imunologia, e só tenha se tornado evidente na década de 1950 (ver Gowans, 1996). Mesmo depois deste apercebimento, por mais de 10 anos o linfócito foi visto como um único tipo de células. A situação se complicou quando Miller mostrou a importância do timo e dos linfócitos T na atividade imunológica (Miller, 1961) e, em seguida, mostrou que os linfócitos T não formam anticorpos, mas “ajudam” outro tipo de linfócitos (linfócitos B) a produzi-los (Mitchell and Miller, 1968). E ainda mais outra década se passaria antes que se entendesse o envolvimento de produtos do MHC na ativação de linfócitos T (Vaz and Levine, 1970; Benacerraf & McDevitt, 1972) e da caracterização de células dendríticas como “apresentadoras” de antígenos (Steinman, 1973), que hoje são vistos como componentes básicos da atividade imunológica.

### **Transplantes alogênicos como antígenos**

O uso de transplantes de tecidos como antígenos teve início em pesquisas sobre o câncer, nas tentativas de obter uma vacina contra tumores animais transplantáveis (Kaliss & Kandustsch, 1956), mas se tornou mais importante com experimentos de Medawar e colaboradores com

transplantes de pele normal entre gêmeos bovinos (Anderson et al., 1951). Medawar supunha que gêmeos monozigóticos, geneticamente idênticos, não rejeitariam transplantes mútuos de pele, mas gêmeos dizigóticos o fariam. Para sua surpresa, gêmeos dizigóticos também aceitaram os transplantes. Isto ocorre porque gêmeos bovinos nascem como “quimeras genéticas” — contêm células um do outro — devido a vasos especiais da placenta bovina (Owen, 1945).

O fracasso destes experimentos levou Medawar a se familiarizar com o **quimerismo** genético descrito por Owen (1945) e também com um pequeno livro escrito por Burnet e Fenner (1949), no qual Burnet cita Owen e defende a ideia de **auto-tolerância** — uma versão atualizada do *horror autotoxicus* de Ehrlich (1900).

Ehrlich argumentava que seria contra o senso comum (*fortemente disteleológico*) que o corpo formasse auto-anticorpos e se prejudicasse com isso. Trabalhando meio século depois, Burnet via a auto-tolerância como condição essencial para o reconhecimento de materiais estranhos.

Medawar planejou um experimento com linhagens isogênicas de camundongos, no qual animais neonatos (alguns dentro do útero) de uma linhagem foram expostos a células de outra linhagem. Quando adultos, os animais assim tratados se tornaram “tolerantes” a transplantes de pele da linhagem doadora mas rejeitavam transplantes de uma terceira linhagem (Billingham, Brent, Medawar, 1953). Esta foi a primeira indução experimental e tolerância a transplantes alogênicos, um conceito que se tornaria de fundamental importância para a imunologia quando Burnet modificou a teoria de Jerne sobre a seleção natural da produção de anticorpos (ver adiante).

Burnet exultou quando, em 1953, Medawar e associados demonstraram a indução experimental de tolerância imunológica específica a transplantes de pele alogênica em camundongos (Billingham, Brent and Medawar, 1953). Medawar mostrou também experimentos sugerindo que a tolerância aos transplantes da linhagem doadora derivava da eliminação de linfócitos especificamente responsáveis pela rejeição, uma eliminação que de alguma forma resultava da exposição neonatal às células alogênicas. Segundo Burnet, um mecanismo natural de auto-tolerância similar ao mecanismo responsável pela alotolerância induzida experimentalmente, seria responsável pela eliminação de clones auto-reativos em organismos imaturos. Esta ideia foi central na teoria que ele publicaria em seguida.

### **Jerne e os anticorpos naturais**

No mesmo ano em que Medawar se envolvia com transplantes de pele em gêmeos bovinos (Anderson et al., 1951), Jerne publicava a sua tese de doutoramento (aos 40 anos de idade). Nesta tese (Jerne, 1951) ele mostra que, logo ao nascer, os animais produzem espontaneamente uma diversidade quase inacreditável de imunoglobulinas, que ele chamou de “**anticorpos naturais**”, sem explicar como isto se dava. Na época, não se entendia como isto seria possível, pois se imaginava que a formação dos anticorpos era induzida (instruída) pelo contato com antígenos.

Mas, a produção **espontânea** de uma enorme variedade de globulinas (anticorpos naturais) poderia explicar a formação de anticorpos por um processo baseado na “seleção” de anticorpos cuja produção **precede** o encontro com o antígeno. Jerne propôs que qualquer material que invada o corpo reage com vários destes “anticorpos naturais”, e estes teriam, então, sua produção ampliada.

Em agosto 1954, Jerne resume em uma única página uma teoria que proporia um ano depois. Nesta página há uma frase assinalada como “muito importante” e à qual Jerne se refere como “meu **testamento**” (Soderqvist, 2003/170). A frase diz:

“É bom saber que o antígeno não entra na produção dos anticorpos, ele só é necessário na fase de seleção”.

No ano seguinte, Jerne publica a teoria de seleção natural da produção de anticorpos (Jerne, 1955) que levou ao abandono das “teorias instrutivas” (de moldagem) então vigentes e aproximou a imunologia das ideias de Darwin.

### **A teoria clonal**

A teoria de seleção clonal (Burnet, 1959) com seus acréscimos e modificações é a teoria dominante na imunologia há 60 anos. Somente o relativo isolamento da imunologia da Biologia pode explicar como a ideia central da teoria se manteve inalterada por tantos anos enquanto tudo ao seu redor mudava. A imunologia nasceu e permanece sendo uma área da medicina, preocupada com a patologia e não com a fisiologia, como a genética e a bioquímica, nascidas no estudo de plantas e animais.

A teoria de Burnet nasceu explicitamente como “Uma modificação da teoria de Jerne sobre a produção de anticorpos usando o conceito de seleção clonal” (Burnet, 1957). Em resumo, ela propõe que cada linfócito forma um único tipo de anticorpo e explica as respostas imunes e o desenvolvimento da memória imunológica pela expansão de linfócitos individuais em “clones”. Mas Burnet introduz também o conceito de **auto-tolerância** como uma ideia central. Em um pequeno livro escrito anos antes (Burnet and Fenner, 1949), ele havia apontado a auto-tolerância como condição *sine qua non* para a reação a materiais estranhos ao corpo (discriminação self/nonsel).

### **Um progresso questionável**

A modificação introduzida por Burnet (1957) é considerada um progresso sobre a abordagem de Jerne (1955). A teoria de Jerne estava baseada na formação de “anticorpos naturais”, enquanto Burnet explica a formação de anticorpos específicos nas respostas imunes e a memória imunológica por **expansões clonais** movidas por multiplicação por mitose. Ao propor que cada linfócito produz apenas um tipo de anticorpo e se expande em um clone no contato com o antígeno específico, ele cria uma explicação para cada episódio imunológico.

Por outro lado, ao focar a atenção em episódios isolados de “respostas a estímulos” ele omite a produção **espontânea** dos “anticorpos naturais” proposta por Jerne e, com isso, afasta também a possibilidade de examinar a “**harmonia**” de um processo imunológico global inserido na harmonia maior do organismo. Em outras palavras, na passagem das teorias “seletivas” de Jerne (1955) a Burnet (1957) se perde a **espontaneidade** da atividade natural. O “estado default” do organismo é uma estado continua atividade (Maturana, 2002; Soto & Sonnenschein, 2016); o viver pode ser definido como a conservação da autopoiese molecular (auto-criação) e da adaptação (Maturana, 2002).

Este contraste reflete na imunologia o conflito mais geral entre a “**harmonia**” do viver (medicina hipocrática, medicina chinesa etc.) e a abordagem **estímulo-resposta**. O desaparecimento do

corpo na imunologia Burnetiana<sup>2</sup> abre um largo caminho para a abordagem **estímulo-resposta** e torna impossível qualquer abordagem “**sistêmica**”, pois a atividade está atomizada em clones que não reagem com o self pois estão voltados para fora do corpo. Em resumo, a teoria clonal:

- (a) acaba com a espontaneidade da atividade imunológica; e,
- (b) torna impossível qualquer abordagem “sistêmica”.

A ideia de processos espontâneos como o estado padrão (default) do organismo não é discutida na imunologia. Estuda-se uma atividade imunológica fracionada em “respostas imunes específicas” como eventos que resultam da estimulação com antígenos específicos. Ou seja, inadvertidamente, ou não, é feita uma opção pelo estudo de **causas específicas** de fenômenos imunológicos em detrimento de uma descrição da atividade imunológica como um todo **harmônico** inserido no organismo vertebrado com parte de sua fisiologia de construção e manutenção.

Nas últimas décadas, a tendência de estudar mecanismos e componentes “reguladores” como as Treg — linfócitos T-reguladores — é um sintoma deste ponto cego conceitual que afasta da Imunologia o pensamento sistêmico. Mas a formação de Tregs é também uma “resposta reguladora” que requer outras respostas que a regulem e isto cria uma regressão infinita. Por sua vez, uma abordagem sistêmica situa a atividade imunológica no organismo e a integra em outras atividades orgânicas.

## **Bibliografia**

- Anderson, D., Billingham, R. E., Lampkin, G. H., & Medawar, P. H. (1951). The use of skin grafting to distinguish between mozygotic and dizygotic twins in cattle. *Heredity*, 5, 379-397.
- Benacerraf, B., & McDevitt, H. O. (1972). Histocompatibility-Linked Immune Response Genes. *Science*, 175, 273.
- Bernard, C.(1865) (1927 English)). *An introduction to the study of experimental medicine*. New York: Dover.
- Billingham, R. E., Brent, L., & Medawar, P. B. (1953). Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, 172, 603-606. doi:http://dx.doi.org/10.1038/172603a0
- Burnet, M. F., & Fenner, C. (1949). *The Production of Antibodies*. Melbourne: McMillan.
- Burnet, F. M. (1957). A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Austr.J.Sci.*, 20, 67-69.
- Cecchi, M. C., Guerrero-Bosagna, C., & Mpodozis, J. (2001). El ¿delito? de Aristóteles (Aristotle's crime?). *Revista Chilena de Historia Natural*, 74, 507-514.
- Cecchi, M. C. (2007). *A Herança Aristotélica no Pensamento Biológico*. Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz. Palestra no Simpósio: Imunologia e Autopoiese.
- Dubos, R. (1960). *Pasteur. Free Lance of Science*. New York: Da Capo Press.
- Dubos, R. (1959). *Mirage of Health. Utopias, progress and biological change*. New York: Harper & Brothers.
- Dubos, R. (1950). *Pasteur, Free lance of Science*. New York: Da Capo.
- Dubos, R. (1959). *The mirage of health*. New York: Anchor Books, Doubleday.
- Gowans, J. L. (1996). The lymphocyte--a disgraceful gap in medical knowledge.

---

<sup>2</sup> O “self” burnetiano é aquilo que o sistema imune não vê— uma definição negativa.

*Immunol Today*, 17(6), 288-291.

- Jerne, N. K. (1951). A study of avidity based on rabbit skin responses to diphtheria toxin-antitoxin mixtures. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 87 (Suppl. 1), 1-183.
- Jerne, N. K. (1955). The natural selection theory of antibody formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 41, 849-857. doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.41.11.849>
- Kaliss, N., & Kandustsch, A. A. (1956). Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum. I. Effect of serum fractions. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 91, 118-121.
- Lagrou, E. (2020) [https://blogbvps.wordpress.com/2020/04/13/nisun-a-vinganca-do-povo-morcego-e-o-que-ele-pode-nos-ensinar-sobre-o-novo-corona-virus-por-els-lagrou/amp/?\\_\\_twitter\\_impression=true](https://blogbvps.wordpress.com/2020/04/13/nisun-a-vinganca-do-povo-morcego-e-o-que-ele-pode-nos-ensinar-sobre-o-novo-corona-virus-por-els-lagrou/amp/?__twitter_impression=true)
- Miller, J. F. A. P. (1961). Immunological role of the thymus. *Lancet*, 278(7205), 748-749.
- Mitchell, G. F., & Miller, J. F. A. P. (1968). Immunological activity of thymus and thoracic duct lymphocytes. *PNAS*, 5, 296-303.
- Nicholson, D. J., & Dupré, J. (Eds.). (2018). *Everything Flows: Toward a Processual Philosophy of Biology*. Oxford: : Oxford University Press.
- Noble, D. (2006). *The Music of life: Biology beyond the genome*. Oxford: Oxford University Press.
- Noble, D. (2008). Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. *Exp Physiol*, 93(1), 16-26. doi:DOI: 10.1113/expphysiol.2007.038695
- Soto, A. M., Longo, G., Montevil, M., & Sonnenschein, C. (2016). The biological default state of cell proliferation with variation and motility, a fundamental principle for a theory of organisms. *Prog Biophys Mol Biol*, 122(1), 16-23. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2016.06.006
- Steinmann, R. M., & Cohn, Z. (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. Morphology, quantitation, tissue distribution. *Journal of Experimental Medicine*, 137, 1142-1162.
- O'Malley, M. A., & Dupre, J. (2005). Fundamental issues in systems biology. *BioEssays.*, 27, 1270-1276.
- Owen, R. D. (1945). Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*, 102, 400-401.
- Soderqvist, T. (2003). *Science as autobiography. The troubled life of Niels Jerne*. New York: Yale University Press. p.170
- Vaz , N. M., & Levine, B. B. (1970). Immune responsiveness of mice to low doses of antigen. Relationship to histocompatibility (H-2) type. *Science*, 168, 852-856.