

OPINII

Model patogenic al bolilor inflamatorii cronice reumatismale pe nivele de integrare patogenica

G.A. SAVULESCU, MANUELA CAZAN *

Acumularea unor, elemente patogenice noi si complexe, pe langa cele cunoscute, considerate ca au stat la baza aparitiei si intretinerii bolilor cronice reumatismale, implica de fapt o multitudine de modificari biochimice si imunologice, tisulare si umorale, a caror sistematizare adecvata constituie o reala necesitate. In cele ce urmeaza, ne propunem sa prezentam o incercare de sistematizare patogenica a acestor boli sub forma unui model axat pe nivele de integrare patogenica, care sa permita aplicarea unor cai terapeutice rationale corespunzatoare. Evident ca modelul patogenic pe care il propunem nu poate sa fie perfect, dar presupunem ca ar putea sa fie util deci ar merita sa fie cunoscut, eventual discutat, completat si ameliorat.

Ca exemple tipice de boli reumatismale cronice ne vom referi la: poliartrita reumatoida, la spondilita anchilozanta si la osteoartroze.

Poliarttrita reumatoida, tipul clasic de boala cronica inflamatorie este o boala autoimuna prin exces de antigen si producere de complexe imune circulante, boala ce are un determinism de histocompatibilitate (HLA DR) cu o repartitie tisulara prezenta in limfocitele B; in macrofage, in spermatozoizi, in celulele Langerhans si in celulele endoteliale.

Spondilita anchilozanta este tot o boala cronica inflamatorie reumatismala la care prezenta complexelor imune circulante este mai greu de stabilit dar la care exista o participare imuna demonstrata prin cresterea imunoglobulinelor plasmatiche (IgG si IgM) la peste 60% din pacienti, ca si un determinism de histocompatibilitate (HLA-B 27) mai puternic decit la poliartrita reumatoida (HLA DR).

Boala artrozica este o boala degenerativa, de uzura, fara o participare imuna si fara un determinism de histocompatibilitate. Cu toate acestea, manifestarile ei au, de multe ori, o componenta inflamatorie supraadaugata, ce ne permite sa vorbim de artroze "incalzite". Acest aspect clinic face ca diagnosticul diferential cu poliartrita reumatoida seronegativa sa fie uneori, foarte dificil.

Aceasta diversitate patogenica prezenta in cele trei exemple de mai sus, a condus la diferentierea tratamentului pe fiecare grupa de afectiune reumatismala in parte. Dorim sa aratam ca exista si o alta optiune terapeutica posibila; Pentru aceasta propunem un model patogenic bazat pe patru nivele de integrarea modificarilor patologice si a nume: genetic, organaspecific, histo-biochimic si cuantic.

I. Primul nivel, cel genetic, este deterministic si probabilistic.

II. Cel de al doilea nivel, cel organo-specific, este nivelul bolii organizate. De constituirea acestui nivel, in sensul modificarilor patologice, depinde posibilitatea de a pune un diagnostic.

III. Cel de al treilea nivel cel histo-biochimic, reprezinta modificarile patologice ale biochimiei celulare ce se produc in tesuturile afectate ce premerg aparitia unei boli, sau care insotesc o boala organizata.

IV. Cel de al patrulea nivel, cel cuantic, este reprezentat de modificarile produse in moleculele active biologice care depind de nivelul de excitatie cuantica moleculara.

Nivelul genetic este reprezentat de un sistem poligenic si anume, de sistemul HLA ale carui gene ocupa locusuri diferite pe cromozomii perechii VI si este clasificat in trei grupe distincte, si anume: 1. HLA A, HLA B, HLA C; 2. genele HLA D si HLA DR; 3. componentii complementului si proactivatorii fractiunii C3. In bolile reumatismale inflamatorii cronice sint importante genele HLA D, HLA DR, si HLA B, care induc proliferarea intensiva in special a limfocitelor T3, celule cu rol de aparare. Toate aceste gene produc antigene tisulare de natura glicoproteica. Ansamblul sistemului de antigene tisulare HLA, controlate genetic, reprezinta o unitate functionala care intervine in recunoasterea substantelor *non-self*. Sistemul HLA actioneaza in strinsa legatura cu imunoglobulinele plasmatiche care, la rindul lor, se afla si ele sub un control genetic riguros.

In poliartrita reumatoida este important sistemul antigenic HLA DR 4, care este reprezentat la peste 40% din bolnavi. In spondilita anchilozanta gasim prezent antigenul HLA B-27 la peste 90% din bolnavi, dupa unii autori.

Nivelul organo-specific, cel al bolii, cuprinde procesele inflamatorii complexe ce intervin in indepartarea moleculelor proteice uzate, a celulelor lezate de factori externi sau de imbatrinire, a anumitor antigene tisulare ajunse in circulatia sanguina, procese ce se organizeaza in anumite conditii (agresiune virala, microbiana, fizico-chimica sau traumatica) in ceea ce se numeste boala de autoagresiune. In afectiunile cronice reumatismale acest nivel este reprezentat de remanieri patologice ale tesutului conjunctiv si osos, cu formare de fibrinoid, hialin si amiloid la nivelul cartilajilor, sinovialei si al tesutului osos. Clinic vom constata dureri, tumefactii si redoare articulara cu proliferarea sinovialei si in final cu distrugerii articulare. In poliartrita reumatoida, boala prin autogresiune, vom intalni urmatoarele etape: formarea complexelor imune (antigen/anticorp) prin exces de antigen; fixarea complementului pe complexe imune; lezarea trombocitelor cu eliberare de amine biogene vasoactive (calicreina, bradichinina, bradichininogen etc.); cresterea permeabilitatii vasculare prin acesti factori si de alti factori eliberati de leucocite; localizarea complexelor imune pe peretii vasculari; eliberarea de factori chemotactici (opsonine, care vor aduce in focar mai multe imunoglobuline) infiltrarea tesuturilor cu polimorfonucleare si cu macrofage; ingestia complexelor imune de catre neutrofile cu eliberarea de enzime lizozomale; cresterea, in consecinta, a ratei de distrugerii tisulare (proteoliza) si a cantitatii de antigen. Toate aceste modificari patologice se pot urmari prin dozarea factorului reumatoid, a proteinei C reactive, a imunoglobulinelor plasmatiche etc.

Nivelul histo-biochimic este reprezentat de modificarile biochimice de la nivel celular. Membrana celulara si cele intracelulare pot fi lezate prin peroxidarea acizilor grasi polinesaturati (fosfolipide). Peroxizii pot lua nastere un cursul producerii de eicosanoizi (Acid arahidonic, prostaglandine, tromboxani, leucotriene, lipoxine), reactii chimice influentate si de specia chimica numita radicali liberi derivati de oxigen (RLDO), specie ce se intretine ubicuitar. Cei mai importanti RLDO sint: oxigenul singlet (O_2), instabil; anionul superoxid (O_2^-), specie cu mare toxicitate si cu posibilitatea initierii unor reactii in lant; apa oxigenata (H_2O_2), specie mai putin toxica dar cu posibilitatea de a forma radicali hidroxili (HO), cea mai nociva specie de radicali liberi derivati de oxigen. Celulele au posibilitatile de aparare prin sistemul protector antioxident (SPAO) si prin macrocortin (inhibitor al fosfolipazei A7). SPAO este format din doua componente: enzimatica si neenzimatica. Prima componenta este compusa din superoxid-dismutaza (SOD), catalaza (CAT) si glutatation-peroxidaza (GSH-Px), enzime care, in conditii fiziologice, au posibilitatea de a reduce sau neutraliza actiunea toxica a unor peroxizi biologic activi ca si a RLDO in exces. Astfel, SOD transforma O_2^- in H_2O iar CAT si GSH-Px reduce H_2O_2 in H_2O si O , evitind producerea celor doua reactii generatoare de HO: reactia de tip Haber-Weiss (unirea H_2O_2 cu O_2 in prezenta Fe^{3+}) si reactia de tip Fenton, (Fe^{2+} in exces transforma direct H_2O_2 in HO cu refacerea Fe^{3+}). A doua componenta a SPAO este cea neenzimatica si cuprinde o serie de substante cu actiune antioxidanta, cum ar fi: vitamina C, vitamina E, beta-carotenu, seleniul si altele (Halliwell) In conditii patologice (surplus de peroxizi si RLDO) aceasta reechilibrare este mai dificila. Excesul intracelular al

peroxizilor si al RLDO duce la proteoliza, la distrugeri celulare, cu aparitia de proteine denaturate care pot deveni autoantigene.

Nivelul cuantic este cel al orbitalelor electronice moleculare care descriu miscarea de rotatie a electronilor nivelul lor depinzind de variatia energiei moleculare. *Procesele intime ale* vietii sint controlate de energia electronilor care se elibereaza cind trec prin orbitale inferioare sau, se acumuleaza cind o molecula devine excitata, electronii ocupind orbitale superioare. Excitatie moleculara poate fi indusa de lantul respirator, de radiatiile ionizante, de lumina solara, etc. energie care este ulterior distribuita si altor grupe celulare sau in cazul unor boli ce intereseaza intreaga economie a organismelor, tuturor celulelor. RLDO au fost studiate la inceput in cadrul bolii de iradiere. Acesti radicali liberi, derivati de oxigen au o existenta posibila independenta, obtinindu-se prin ruperea legaturilor intermoleculare de tip covalent si au unul sau mai multi electroni impari pe ultimul orbita. Aceasta le confera puterea oxidanta ce depinde de de specia chimica dar si de nivelul de excitatie cuantica moleculara. Actiunea oxidanta, la aceeasi specie de RLDO, depinde de orbitalul pe care se afla electronul impar care poate intra mai usor sau mai greu in reactie.

INTERRELATIA INTRE NIVELELE DE PATOGENITATE

Impartirea pe nivele de patogenitate este un artificiu in scopul de a trage consecinte utile pentru terapeutica. Toate aceste nivele patogene sint intr-o continua intrepatrundere greu de separat uneori. Integritatea lor ne permite o descriere analitica ce are avantajul patrunderii din aproape in aproape a diverselor fenomene biologice, chimice si cuantice. Din acest punct de vedere, vom incerca sa urmarim legaturile existente intre aceste nivele.

Ce inseamna determinismul probabilistic al nivelului genetic? Un organism cu un anumit antigen de histocompatibilitate poate face un anumit grup de boli si numai acestea. Pe de alta parte, acest determinism nu este obligatoriu. Nu toti oamenii posesori de HLA B-27 vor face spondilita anchilozanta, sau o boala inrudita. Numai o parte vor face aceste boli si numai in anumite conditii interne (un sistem imunitar prea putin sau prea puternic exprimat) sau externe (infectii microbiene, virale, traumatice, factori chimici sau fizici). Nivelul genetic va mai influenta nivelele histo-biochimic si cel cuantic pe calea unui determinism structural. Spre exemplu, enzimele sistemului antioxidant sint codificate diferit in diverse organe, sau actiunea lor antioxidanta poate fi mai complet sau mai incomplet exprimata. Pe de alta parte, una si aceeasi reactie chimica are diverse feluri de a se realiza (timp de reactie, cantitatea si calitatea reactantilor etc.) depinzind si starea de excitatie cuantica. Privite separat, dereglarile ce se produc in nivelele histo-biochimic si cuantic, si care conduc la procesele inflamatorii locale, pot premerge instalarea bolii cu ani de zile. Fazele de debit ale bolilor cronice inflamatorii reumatismale sint, uneori, greu de incadrat nosologic, avind o evolutie ce poate intra in remisiuni rapide spontan. O posibila prevenire eficienta a bolilor cronice reumatismale inflamatorii ar trebui sa aiba in vedere acest aspect care poate permite evitarea formelor avansate de boala. Cind modificarile organice sint importante (distrugeri articulare si remanieri osoase cu anchiloze consecutive) diagnosticul este usor de pus dar terapeutica devine greu de aplicat, periculoasa si costisitoare.

Nivelul genetic este si el influentat de cele 1 alte nivele. In bolile cronice inflamatorii reumatismale SPAO este depasit ceea ce duce la acumularea intracelulara de peroxizi si RLDe. fapt ce duce la agresiunea ADN-ului si a ARN-ului. Consecinta: dereglarea sintezei proteice, exces de antigen prin distrugeri celulare.

TEORIA INTEGRALITATII CEROURILOR PATOGENICE REPARATORII

Acumularea de eicosanoizi rezultind din metabolizarea acidului arahidonic prin actiunea

fosfolipazei A2 asupra fosfolipidelor reprezinta primul cerc patogenic (in cadrul biochimiei inflamatiei) cu *feed-back* pozitiv. In conditii patologice acest cerc patogenic se autoamplifica. Cel de al doilea cerc patogenic cu *feed-back* pozitiv (nivelul histo-biochimic) este reprezentat de acumularea intracelulara de RLDO, acumulare ce duce si ea la conditii patologice. Ca raspuns la aceste cercuri patologice cu *feed-back* pozitiv, exista doua cercuri cu *feed back* negativ care, in conditii fiziologice au un rol benefic echilibrind dereglarile oxidative.

Primul cerc reparator, la nivel celular, este realizat de actiunea macrocortinului (lipomodulin, proteina inhibitorie), un polipeptid cu greutatea moleculara de 44000 daltoni. Macro cortinul este un

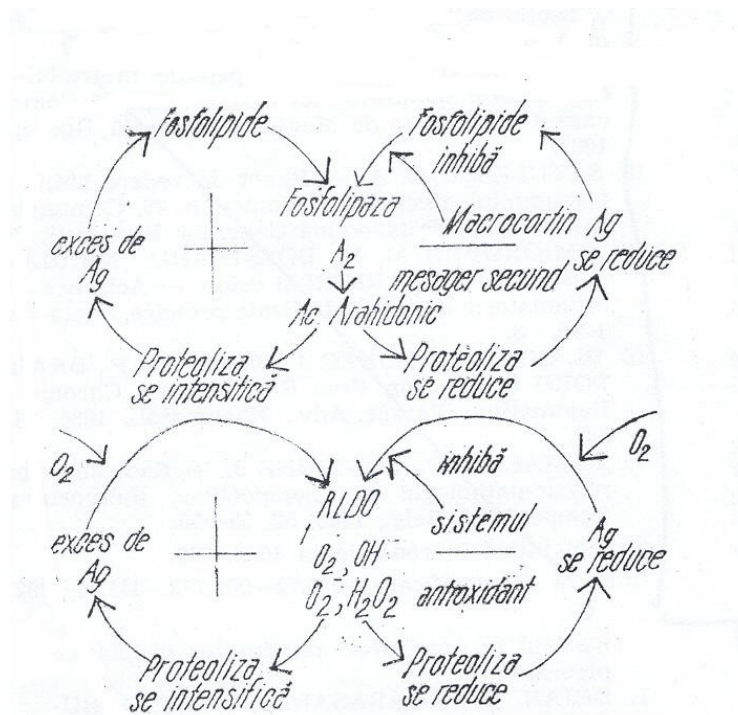


Fig. 1. — Nivele de integrare patogenică :
 I. Nivelul genetic — determinist și probabilist.
 II. Nivelul organospecific — boala organizată.
 III. Nivelul histobiochimic — modificări biochimice în celule.
 IV. Nivelul cuantic — energia moleculară crește.

hormon tisular produs si depozitat in macrofage, fiind considerat un mesager secund (M.M. Dale, R. F. Flower). Functia lui este de a inhiba fosfolipaza A2 ceea ce duce la reducerea productiei de prostaglandine, leucotriene, tromboxani si lipoxine precum si la reducerea altor peroxizi biologic activi ai inflamatiei.

Cercurile Patogenice Reparatarii

Cel de al doilea cerc reparator este legat de primul si este constituit de un sistem protectiv antioxidant format, la rindul lui, din enzimele antioxidante, dar si din glicoproteine (transferina, ceruloplasmina, lactoferina), din histone, haptoglobine, albumine, glucoza, ascorbat, tocoferol, din acid uric, uree, aminoacizi (metionina, cisteina), din ioni metalici (zinc, seleniu) etc. Toate aceste substante

reduc agresiunea data de RLDO. In cazul bolilor inflamatorii cronice reumatismale apare o autoagresiune prin exces de antigen (cel puțin în cazul poliartritei reumatoide seropozitive). Am văzut că acest exces de antigen se realizează prin creșterea cantității de eicosanoizi și RLDO intracelular. Agresiunea imunologică, la rândul ei, are ca efect distrugerile tisulare (proteoliza) tot prin această cale biochimică. Cercurile reparatorii, în condiții fiziologice active și eficiente, sunt depășite în condiții patologice cercurile patogene produc și întretin simptomatologia inflamatorie autoamplificându-se.

Consecințe terapeutice posibile. Deoarece toate cele patru nivele de patogenitate sînt într-o strînsă relație funcțională nu este nevoie, din punct de vedere terapeutic, să acționăm asupra fiecărui nivel. Dacă putem acționa eficient asupra unui singur nivel de patogenitate vom putea, influența pozitiv evoluția bolii sau să prevenim agravarea ei. Un tratament asupra nivelului genetic este, pentru moment, cel puțin dificil. Nu poate fi exclusă posibilitatea unui astfel de tratament în viitor.

Obiectivul principal al terapiei este eficiența. Se ridică întrebarea care ar fi nivelul, dintre cele trei ramuri, asupra căruia tratamentul poate avea cea mai mare eficiență?

Tratamentul care influențează nivelul organo-specific este diferit pentru fiecare grup de boli reumatismale. Pentru poliartrita reumatoidă el se adresează bolii de autoagresiune imunitară prin imunomodulatoare, imunosupresoare etc. Antiinflamatoarele nesteroidice și cele steroidice se adresează atât nivelului organo specific cit și celui histo-biochimic. Inconveniența terapiei imunologice active este că are eficiența în doze apropiate de cele toxice. Cele mai mari posibilități, de eficiență terapeutică ar trebui să existe în terapeutică ce se adresează nivelului histo-biochimic și cuantic, mai precis acele medicamente care ar putea reduce dezvoltarea cercurilor cu *feed-back* pozitiv, ducînd la reducerea oxidărilor celulare ca și la scăderea nivelului de excitație cuantică moleculară.

În acest scop, propunem, pe lângă antiinflamatoarele nesteroidice, asocierea unui tratament cu polipeptide injectabile neantigenice care și-au dovedit efectul antiinflamator pe modelele experimentale la animal (M. R. Simionovici și colab.) și care au o acțiune posibilă în reumplerea macrofagelor cu macrocortin (stimulînd astfel primul cerc reparator) cu administrarea concomitentă de medicamente antioxidante (Epurox Orgoteina, metionina, glutation, ascorbat, tocoferol aliopurinol, seleniu și altele) care vor susține cel de al doilea cerc reparator. Într-o lucrare ulterioară, vom reveni cu rezultate experimentale și terapeutice obținute prin această asociere.

Subliniem că acest tratament poate fi considerat ca un tratament specific nivelului biochimic și cuantic. Din punctul de vedere al bolii organizate el este un tratament general care nu se adresează unei anumite boli ci procesului inflamator. Terapeutică propusă se adresează în special, stadiilor incipiente de boală putîndu-se astfel realiza o profilaxie a formelor avansate de boli inflamatorii cronice reumatismale prin oprirea evoluției lor.

Concluzii. 1. Sintem de părere că modelul propus constituie un cistig în înțelegerea și posibilitățile de tratament al bolilor cronice inflamatorii reumatismale.

2. Modelul propus scoate în evidență dereglările produse în, nivelele histo-chimic și cuantic, dereglări ce sînt unitare pentru toate grupele de boli reumatismale. Evoluția lor se face de la stadiile incipiente nediferențiate reversibile la stadiile avansate net diferențiate și greu reversibile, de boală bine organizată.

3. O consecință a acestui model ar fi tratamentul posibil unitar, nediferențiat, în formele și stadiile incipiente de boală, prin asocierea de polipeptide neantigenice, antioxidante și antiinflamatorii nesteroidice

4. Modelul patogen, împreună cu teoria integrității cercurilor patogene și reparatorii ar putea fi extins la abordarea și înțelegerea patogeniei altor boli cronice cu participare inflamatorie.