

Jacek Seweryn PODGÓRSKI

Paradygmat kognitywny a badania nad układami odpornościowymi. Iruna Cohena teoria Immunkulusa

Wprowadzenie

Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie teorii opartej na założeniach nauk kognitywnych, rozumianych jako rozszerzenie klasycznej teorii informacji i psychologii poznawczej¹, oraz ostatecznie ukazanie nowego paradygmatu badawczego, który wyewoluował z dogmatu selekcji klonalnej ogarniętego od ćwierć wieku marazmem intelektualnym.

Artykuł składa się z czterech części. Pierwsza wprowadza do podstawowych zagadnień z zakresu immunologii, jak i stara się odpowiedzieć na najbardziej fundamentalne pytania. Druga przybliża założenia paradygmatu kognitywnego², jako źródła wielu teorii z pogranicza psychologii i sztucznej inteligencji. Istotnym będzie tutaj zaprezentowanie Francisco Vareli definicji systemu poznawczego wraz ze stosownymi kryteriami³. Trzecia część ukaże nowatorski

¹ Na potrzeby kognitywnej teorii układów odpornościowych kognitywistyka wraz ze swoim „leksykonem kognitywnym” zostały specjalnie ograniczone przez immunologów do minimum (terminy i sposób hierarchizowania procesów przetwarzania informacji itd.) w celu zachowania m.in. ścisłości i jednoznaczności wyводу (U. Hershberg, S. Efroni, *The immune system and other cognitive systems*, „Complexity” 2001, 6(5), s. 14–21).

² M. de Mey, *The Cognitive Paradigm: An Integrated Understanding of Scientific Development*. Sociology of the sciences monographs, USA: D. Reidel Publishing Company, Kluwer Academic Publishers Group 1992; I.R. Cohen, *The cognitive principle challenges clonal selection*, „Immunology Today” 1992, vol. 13, s. 441.

³ F.J. Varela, *Patterns of life: intertwining identity and cognition*, „Brain & Cognition” 1997, 34(1).

trend badawczy Iruna Cohena – izraelskiego immunologa⁴, nazywany kognitywną teorią układu odpornościowego (z ang. Cognitive Theory of Immune System). Trendu, który pozwolił odpowiedzieć na wiele frapujących ludzkość pytań jak i podjąć nowe wyzwania badawcze, a tym samym ukazał model tzw. immunkulusa. Kluczowe dla tej części będzie także scharakteryzowanie pierwszych teorii korzystających z dorobku nauk kognitywnych – teorii selekcji klonalnej sformułowanej przez Franka M. Burneta i teorii sieci idiotypowych Nielsa K. Jerne’a⁵. Czwarta i ostatnia część przybliży możliwe obszary zastosowań kognitywnej teorii układów odpornościowych i hipotezy immunkulusa – jako komputacyjnego modelu reprezentującego biologiczne właściwości żywych systemów.

1. Badania nad układami odpornościowymi

Historia badań nad układami odpornościowymi, zarówno kręgowców jak i innych gatunków, zawiera wiele zaskakujących punktów i zwrotów. Skomplikowane i wiekowe procesy ewolucyjne zachodzące w żywych organizmach zmusiły badaczy do obrania konkretnej postawy badawczej. Złożoność i wielowymiarowość badań nad układami integracyjnymi, jakim jest system immunologiczny, wymaga przyjęcia jednego określonego obiektu badań, ustalenia poziomu dyskursu (np. molekularnego czy komórkowego), przyjęcia metodologii (najczęściej eksperymentalnej) oraz ostatecznie obrania konkretnego słownika naukowego syntetyzującego, zdolnego do zobrazowania wymiaru praktycznego, skomplikowanych analogii i opisu praktyk laboratoryjnych⁶.

Oczywistym jest fakt, iż obiektem badań jest układ odpornościowy tak podobny do innych obecnych w żywych organizmach (np. do rozrodczego), lecz różniący się w specyfice swego działania.

Dla niniejszej części nie jest istotnym szeroki rys historyczno-badawczy, lecz podanie zwięzłej definicji pojęcia układu odpornościowego wraz z powiązanymi terminami. Wyjaśnienie tej kwestii w wystarczający sposób ukaże obecność nauk kognitywnych, natomiast nie wyjaśni jeszcze dokładnie, w jaki sposób „wrosły” one w praktykę badawczą dziedziny, jaką jest immunologia⁷.

⁴ I.R. Cohen, *The cognitive principle challenges...*, s. 443.

⁵ N.K. Jerne, *The natural-selection theory of antibody formation*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 1955, vol. 41; N.K. Jerne, *Towards a network theory of the immune system*, „Annals of Immunology” 1974, vol. 125.

⁶ A.I. Tauber, *Historical and Philosophical Perspectives Concerning Immune Cognition*, „Journal of the History of Biology” 1997, vol. 30, s. 2–13.

⁷ Następne części artykułu szczegółowo omówią sposób, w jaki wpisano tradycję kognitywną w badania medyczne. Jest to celowy zabieg, by móc w lepszy sposób zrozumieć analogię między systemami poznawczymi a immunologicznymi.

Czym jest układ odpornościowy? Układ odpornościowy stanowi zbiór komórek (m.in. sieć limfocytów, zaprogramowanych przez geny), tkanek i mechanizmów organizmu, chroniący przed chorobami (stanami zapalnymi, z ang. *inflammation*), poprzez identyfikację i likwidowanie patogenów⁸ i komórek nowotworowych⁹. Owe elementy mechanicznie i nieustannie poszukują różnego rodzaju czynników chorobotwórczych, a tym samym rozróżniają zdrowe komórki i tkanki organizmu. Działania te mają na celu utrzymanie równowagi biologicznej – homeostazy immunologicznej¹⁰.

Z czasem mechanizmy wykrywania np. patogenów stały się skuteczniejsze w organizmach (wyewoluowały), do tego stopnia, iż komórki obronne „uczą się” i „reagują stosownie do otoczenia”. Dla przykładu każdy prosty organizm jednokomórkowy (np. bakteria) posiada określony układ enzymów, ochraniających go przed infekcją wirusową. Inne podstawowe mechanizmy odpornościowe wyewoluowały w pierwotnych komórkach eukariotycznych (np. bakterie) i pozostały w ich współczesnych descendantach i zstępach, takich jak rośliny, ryby, gady i owady, mowa tutaj o peptydach przeciwdrobnoustrojowych, np. defensynach¹¹. Bardziej zaawansowane mechanizmy rozwinęły się stosunkowo niedawno wraz z ewolucją kręgowców. Układ odpornościowy człowieka składa się z wielu rodzajów protein (np. cytokiny), komórek (np. limfocyty T i B), narządów i tkanek, które oddziałują na siebie w złożonym i dynamicznym systemie, tworząc integralną całość, sieć sprzężeń strukturalnych¹².

Umieszczenie siedmiu głównych narządów – centrów układu odpornościowego przypada na klatkę piersiową (grasica), szpik kostny, jamę brzuszną (śledziona), okolice szyi (węzły chłonne), gardło (migdałki), przewód pokarmowy i jelito cienkie (kępki Peyera), wyrostek robaczkowy.

Ewolucyjnie ukształtowany układ odpornościowy kręgowców cały czas przystosowuje i przekształca swoje reakcje odpornościowe do bardziej skutecz-

⁸ Czynniki chorobotwórcze (w literaturze medycznej – obce ciało), klasyfikowany jako twór biologiczny lub też mikroorganizm wywołujący określony stan zapalny (*inflammation*) – reakcję immunologiczną – specyficzną dla danego taksonu biologicznego.

⁹ Komórki nowotworowe są systemem o zaburzonym cyklu komórkowym wskutek mutacji (nieodwracalnych zmian) przejawiającym się w zanikaniu apoptozy (zaprogramowanej śmierci), przez co ulegają nieustannemu podziałowi, przy podwyższonym poziomie enzymu rybonukleinowego (odpowiedzialnego za replikację określonych wiązań łańcucha DNA).

¹⁰ M.R. Hyde, *Immunologia*, wyd. pod red. E. Skopińskiej-Różewskiej, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 1997, s. 4–28, 135–161.

¹¹ Grupa białek kationowych (aminokwasów) zawierających cysteinę, występuje w komórkach żernych kręgowców, reaguje (zwalcza) przede wszystkim na bakterie, grzyby i wirusy.

¹² F.J. Varela, *Patterns of life...*, s. 4; F.J. Varela, A. Coutinho, *Second generation immune networks*, „Immunology Today” 1991, vol. 12, s. 159–166.

nego rozpoznawania poszczególnych patogenów. Ten proces adaptacji prowadzi do kształtowania się tzw. pamięci immunologicznej¹³.

Wielki podział. Układ odpornościowy drogą ewolucji dokonał podziału na dwie bariery – podsystemy – ochraniające organizmy przed infekcją na kilku poziomach, które wzrastają wraz z tzw. swoistością¹⁴. Mowa tutaj o odporności wrodzonej i odporności nabytej¹⁵.

Pierwszy nieskomplikowany podsystem – bariera fizyczna – zapobiega wejściu do ciała takim patogenom, jak bakterie czy wirusy. Jeżeli patogen przełamie tę barierę, to wrodzony układ odpornościowy (*innate immune system*) zapewnia natychmiastową, lecz nieswoistą odpowiedź (brak pamięci immunologicznej). Wrodzony układ odpornościowy posiadają wszystkie rośliny i zwierzęta, czyli wszelkie istoty wyposażone m.in. w pierwotną warstwę nabłonkową.

W przypadku, kiedy „intruzi” skutecznie unikną odpowiedzi nieswoistej (wrodzonej), kręgowce posiadają kolejną barierę ochronną – adaptacyjny układ odpornościowy (*adaptive immune system*). Układ odpornościowy usprawnia swoją odpowiedź na infekcję, poprzez udoskonalone rozpoznawanie patogenu wyeliminowanego już wcześniej. Po wyeliminowaniu patogenu zastosowana odpowiedź staje się „wyuczona” i „zapamiętana”. Odpowiedź jest zachowywana w formie pamięci immunologicznej i umożliwia przystosowanie układu immunologicznego do zorganizowania szybszego i silniejszego ataku na ten patogen w przyszłości. Oczywiście jest, że odpowiedź swoista adaptacyjnego układu jest możliwa tylko dzięki współpracy – komunikacji z barierą bardziej pierwotną – wrodzoną¹⁶. Oba podsystemy nieustannie trwają w swego rodzaju pętli rekurencyjnej i nie mogą bez siebie funkcjonować.

Zastanawiającym jest fakt, w jaki sposób powyższe podsystemy – wrodzonej i adaptacyjnej odporności – rozróżniają własne (*self*) i nie-własne (*non-self*) cząsteczki – molekuly. Od początku dziejów immunologii głównym problemem była właśnie odpowiedź na to pytanie. Zasadniczo każdy paradygmat badawczy w tej dziedzinie medycyny wychodził od tego pytania. Molekuly własne są tymi elementami organizmu, które mogą być rozróżniane wśród obcych substancji

¹³ Pojęcie pamięci odpornościowej lub immunologicznej jest kluczowym dla wszelkich kognitywnych koncepcji układu odpornościowego i zostanie omówione szerzej w następnych częściach (P. Wood, *Understanding Immunology*, 2nd edition, Pearsons / Prentice Hall 2006, s. 182).

¹⁴ Poprzez pojęcie swoistości rozumie się w immunologii zdolność systemu odpornościowego do selektywnej reakcji z określonym antygenem, który rozpoznawany jest przez odpowiednie limfocyty T lub B, a także przez immunoglobuliny (wyposażone w receptory odpowiadające przestrzennej konfiguracji antygeny). Układ taki, reagując, spełnia kryterium tzw. immunokompetencji na dany antygen – czynnik wywołujący stan patologiczny w organizmie. Swoistość jest mechanizmem wzrastania prawdopodobieństwa reakcji na dany antygen, gdyż jest to nieustanny proces uczenia się drogą adaptacji do warunków w otoczeniu organicznym.

¹⁵ M.R. Hyde, *Immunologia*, s. 1–16.

¹⁶ P.M. Lydyard, A. Whelan, M.W. Fanger, *Immunologia. Krótkie wykłady*, tłum. N. Drela, G. Korczak-Kowalska, PWN, Warszawa 2008, s. 7.

przez układ immunologiczny. Natomiast nie-własne molekuły rozpoznawane są jako obce dzięki określonym i rozpoznawanym przez organizm markerom chemicznym¹⁷. Jedną z grup „obcych” molekuł nazwano antygenami, czyli generatorami przeciwciał (od ang. *antibody generator*, w skrócie *antygens*)¹⁸. Antygeny są substancjami o unikatowej strukturze, przez co mogą być rozpoznawane przez komórki UO (układ odpornościowy). Unikatowość ich polega na określonej chemicznej strukturze reagującej na receptory odpornościowe (znajdujące się np. na powierzchni komórek limfocytów). Skuteczne rozpoznanie danego antygeny prowadzi do określonej swoistej lub też nieswoistej reakcji – odpowiedzi odpornościowej.

Reakcje na konkretne antygeny lub występujące nagle braki w systemie odpornościowym mogą wywoływać choroby. Niedobór odporności występuje wtedy, kiedy system odpornościowy jest mniej aktywny niż normalnie. Taki stan może być wynikiem:

- powracających na nowo groźnych infekcji,
- uszkodzenia mechanicznego komplementarnego układu integralnego np. nerwowego, gdzie konkretne organy zaczynają nie nadążać z produkcją komórek obronnych itd.,
- choroby genetycznej,
- działania środków farmakologicznych,
- zakażenia; do najbardziej znanej formy – podręcznikowej – należy zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), powodowany retrowirusem HIV (skrót od Human Immunodeficiency Virus).

2. Paradygmat kognitywny

Kognitywistyka to nauka badająca szeroko pojętą wiedzę; jest charakteryzowana poprzez odpowiedź na dwa podstawowe pytania: czym jest wiedza? i w jaki sposób można wiedzę manipulować bądź przetwarzać ją (transformować)? Badanie czynności poznawczych ma charakter multidyscyplinarny, a tym samym zakorzenione jest w wielu obszarach badawczych: neuronauce, informatyce, filozofii i psychologii. Poznanie – jako szeroko rozumiany termin, w zależności od obszaru badań – posiada wiele znaczeń luźno powiązanych z przetwarzaniem informacji. Starając się odpowiedzieć na pytanie – czym jest pozna-

¹⁷ Każda komórka żywego organizmu posiada swego rodzaju identyfikator nazywany głównym kompleksem zgodności tkankowej, w skrócie MHC (z ang. Major Histocompatibility Complex). Występowanie cząsteczek MHC na powierzchni błony komórkowej jest kluczowym w odróżnianiu własnych i obcych komórek. Komórki nieposiadające MHC lub posiadające ten znacznik zniekształcony traktowane są przez układ odpornościowy jako „intruz” (P. Wood, *Understanding Immunology*, s. 73).

¹⁸ M.R. Hyde, *Immunologia*, s. 25–28, 109–118.

nie? – można interesować się procesami uczenia się i pamięci, jak i możliwościami zastosowania uzyskanej wiedzy; lub też kwestiami rozumowania, podejmowania decyzji i planowania; niezwykle frapujące mogą być też problemy napotykanne przy określaniu przekonań, generalizowaniu i syntetyzowaniu wiedzy; uwaga może też „krążyć” wokół pojęcia inteligencji i teorii umysłu.

W jaki sposób rozumieć, iż „poznanie” jest procesem informacyjnym? Termin „poznanie” rozumiany jako czynność jest przysłowiowym czubkiem góry lodowej w zorganizowanym świecie i wiąże się z pojęciem systemu. Klasyfikacja sformułowana przez socjologa wiedzy Marca de Mey¹⁹ mówi, żeby orzekać, iż „coś” (podmiot czy też system) poznaje, to musi składać się z czterech poziomów:

- a) poziom jednostkowy (monadyczny) – odpowiadający za rozpoznawanie wzorców – jednostki informacyjne funkcjonują niezależnie od siebie, otrzymują proste pojedyncze bodźce,
- b) poziom strukturalny – odpowiadający za analizę cech (właściwości) – rozmieszczenie informacji w zawartych we wzorcach większej grupy,
- c) poziom kontekstowy – służący do analizy kontekstowej – wzmocnienie struktury o określoną organizację, nadawanie sensu wzorcom, by mogły funkcjonować jako pojęcia (zastosowania zależne od kontekstu),
- d) poziom poznawczy – stanowi kumulację powyższych elementarnych stopni, jest syntezą – złożone konceptualne przetwarzanie informacji umożliwia wytworzenie modelu poznawanego świata (wewnętrznej reprezentacji).

Doskonałym przykładem ilustrującym powyższą klasyfikację są procesy zachodzące podczas przetwarzania informacji we współczesnych „inteligentnych” maszynach.

Tabela 1. Prosty model przetwarzania informacji dla sztucznej inteligencji

Poziom	Rozpoznawanie i percepcja w SI	Przetwarzanie informacji i komunikacja w SI
1. Jednostkowy	Dopasowywanie wzorców	Tłumaczenie słowo-w-słowo
2. Strukturalny	Analiza właściwości	Analiza syntaktyczna
3. Kontekstowy	Analiza kontekstowa	Indeksowanie formuł
4. Poznawczy	Analiza poprzez syntezę	Modele świata

Źródło: M. de Mey, *The Cognitive Paradigm: An Integrated Understanding of Scientific Development*. Sociology of the sciences monographs, USA: D. Reidel Publishing Company, Kluwer Academic Publishers Group 1992

¹⁹ M. de Mey, *The Cognitive Paradigm: An Integrated Understanding of Scientific Development*. Sociology of the sciences monographs, USA: D. Reidel Publishing Company, Kluwer Academic Publishers Group 1992; zob. także: I.R. Cohen, *The cognitive principle...*, s. 441.

Na podstawie klasyfikacji de Meya można mówić o pewnym modelu poznawczym – systemie, należałoby jednak bliżej określić stosunek procesów wewnętrznych podmiotu do jego otoczenia.

By definicja była bardziej spójna, można postawić wprost pytanie i spróbować odpowiedzieć – czym jest system poznawczy? Definicja Francisco Vareli²⁰ systemu poznawczego²¹ oscyluje wokół pojęcia tzw. funkcjonalnego zamknięcia. System jest poznawczy – zdolny do działania i percepcji w połączony sposób, jeżeli:

- a) system jest zamknięty operacyjnie, to znaczy: składa się z określonej i skończonej liczby procesów występujących na wymienionych poziomach (u de Meya są to cztery poziomy, każda modalność poznawcza – zmysł, ma swoją „czwórkę”),
- b) system zachowuje się dynamicznie – emergentnie – musi podejmować interakcje z otoczeniem, inaczej mówiąc, system jest zakorzeniony w otoczeniu, a ono w nim²² (mózg bez świata nie byłby narzędziem poznawczym, a świat bez mózgu obiektem poznawalnym).

W takim ujęciu Varela nasuwa pewną kluczową intuicję (charakterystyczną dla zwolenników ucieleśnienia w filozofii, czy też enaktywizmu w naukach kognitywnych), iż nie jest istotna architektura – sposób budowy systemu poznawczego, tylko realizacja jego dynamiki działania w istniejącym świecie. System, by móc być uznanym za inteligentny, a zarazem poznawczy, musi spełniać powyższe dwa kryteria.

3. Immunologiczny Homunkulus

Paradygmat kognitywnej teorii układów odpornościowych w głównej mierze odnosi się do prac Iruna Cohena. Prace Cohena nad CTofIS starają się przede wszystkim w sposób holistyczny przedstawić rolę układu odpornościowego jako kluczowego dla funkcjonowania obrazu ciała (rozumianego jako zbiór mechani-

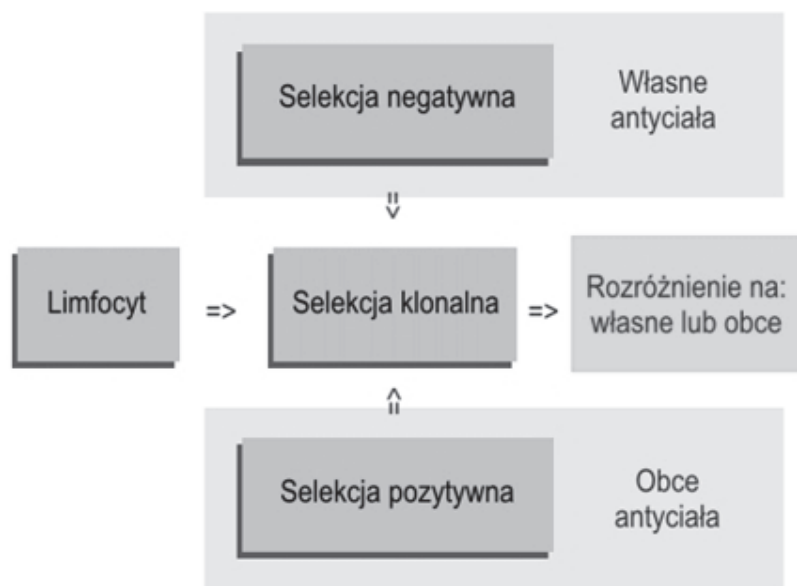
²⁰ Francisco J. Varela (1945–2001), znany neurobiolog, fenomenolog i filozof, opracował wraz z Humberto R. Maturaną (1928–) teorię autopoiesis i alternatywną teorię ewolucji za Richardem Lewontinem (tzw. naturalny dryf). Autor szeregu prac z zakresu enaktywnej teorii systemów poznawczych, pojęcia pamięci immunologicznej u kręgowców oraz sieci idiotypowych.

²¹ F.J. Varela, *Patterns of life...*, s. 12.

²² Pojęcie zakorzenienia podmiotu i świata można rozumieć w sposób następujący: człowiek przeżywa świat na poziomie psychicznym (doświadcza go nieustannie) i fizycznym (odbiera bodźce), natomiast świat kształtuje swój obraz dzięki działaniom człowieka (fizycznie ewoluuje) i tworzy pewną rzeczywistość możliwych działań (perturbacji i kompensacji). Zdaniem np. Vareli ewolucja jest procesem rekurencyjnym, zarówno świat, jak i charakter interakcji na linii świat–podmiot poznający są zależne od siebie (F.J. Varela, H.R. Maturana, *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*, D. Reidel Publishing, Dordrecht: Holland / Boston USA 1980, s. 96).

zmów poznawczych, egzystujących już na poziomie molekularnym). Nowy kierunek w badaniach nad systemami odpornościowymi zapożycza wiele z dawnej teorii systemów Weinera²³ i współczesnej kognitywistyki²⁴. Obszar tych badań wyewoluował z klasycznej teorii selekcji klonalnej Burneta i modelu sieci idiotypowych Jerne'a.

Pierwszą próbę przyjęcia słownika kognitywnego w medycynie można odnaleźć w pracach Burneta i Weinera²⁵. Natomiast pierwszą teorią w historii medycyny wyjaśniającą proces zapamiętywania i uczenia się układów odpornościowych w sensie kognitywnym była propozycja znanych noblistów Franka M. Burneta i Nielsa K. Jerne'a. Mowa tutaj o teorii selekcji klonalnej Burneta i teorii sieci idiotypowych Jerne'a.



Rys. 1. Schemat mechanizmu selekcji klonalnej (sposób w jaki limfocyt odróżnia ciała własne-swoiste od obcych-nieswoistych)

Źródło: opracowanie własne

Czym jest teoria selekcji klonalnej (clonal selection theory)? Frank M. Burnet za wcześniej wymienioną teorię otrzymał Nagrodę Nobla w 1960 r. Teoria selekcji klonalnej mówi, że m.in. limfocyty T i B rozpoznają nie tylko obce antygeny, lecz również własne receptory dla antygeny (kształty). Dzięki tej możli-

²³ S.H. Kleinstei, *Getting Started in Computational Immunology*, „PLoS Computational Biology” 2008, 4(8).

²⁴ D.W. Talmage, *Allergy and Immunology*, „Annual Review of Medicine” 1957, vol. 8, s. 419.

²⁵ Tamże, s. 422.

wości limfocyty występujące w całym organizmie zdolne są do zachowania homeostazy – po prostu regulują swoją pracę drogą komunikacji biochemicznej. Natomiast Niels K. Jerne (za swoje badania nad sieciami immunoregulacyjnymi otrzymał nagrodę Nobla w 1984 r.) uściślił powyższe założenia, stwierdzając, że zaburzenia regulacji w obrębie sieci elementów układu immunologicznego (m.in. limfocytów i wydzielanych immunoglobulin) – zwanej idiotypową – prowadzą do natychmiastowej reakcji – tzw. autoreaktywności²⁶.

Jerne jako pierwszy zauważył, iż układ odpornościowy zdolny jest do podobnych reakcji jak centralny układ nerwowy. Komórki układu odpornościowego mimo przestrzeni są zdolne do komunikacji za pomocą mediatorów (substancji biochemicznych)²⁷. Podobnie funkcjonuje układ nerwowy, gdzie poszczególne neurony wzmacniają lub osłabiają swoje połączenia za pomocą neurotransmiterów, reagując na bodźce, uczą się i systematyzują swoje „zachowania”²⁸. Czytając prace Jerne’a, mamy do czynienia z pewnym systematycznym sposobem interpretacji zjawisk organicznych za pomocą leksykonu kognitywnego. W tej wersji pamięć immunologiczna komórek obronnych (cecha AUO²⁹) i proces selekcji klonalnej przy reakcji na antygeny funkcjonują w sposób komplementarny jak formujące się sieci neuronowe – selektywnie reagujące na bodźce i pełniące określone funkcje.

W oparciu o interesujący materiał empiryczny podobny model zaproponowali dużo później Francisco J. Varela i Antonio Coutinho – był to model tzw. auto-assercji immunologicznej, gdzie limfocyty w reakcji na konkretny antygen tworzyły sieci idiotypowe – o wzbogacanej z pokolenia na pokolenie pamięci immunologicznej³⁰. Zdaniem Vareli i innych, układ immunologiczny przetwarza informacje w sposób analogiczny do pracy systemu nerwowego (m.in. porównuje uzyskane informacje, zestawia i wytwarza konkretne wzorce zachowawcze, optymalne w danej sytuacji). Układ odpornościowy jest samoorganizującym się systemem o rozproszonej mechanice działania. W przeciwieństwie do układu nerwowego nie jest wyposażony w organy zmysłowe *sensu stricto*, ale posiada sieci komórek nieustannie przeszukujące organizm w celu odnalezienia intruzów. W odróżnieniu od klasycznej teorii Jerne’a, gdzie system odpornościowy był swego rodzaju „fortecą”, Varela mówi o UO³¹ jako narzędziu rozprzestrzeniającym swoje „siły zbrojne”. Podstawową wadą klasycznego dogmatu Jerne’a jest fakt, iż wyrósł on na starej idei konieczności zapobiegania chorób (infekcji)

²⁶ N.K. Jerne, *Towards a network theory of the immune system*, „Annals of Immunology” 1974, vol. 125, s. 7.

²⁷ P.M. Lydyard, A. Whelan, M.W. Fanger, *Immunologia...*, s. 7, 88, 176.

²⁸ M.R. Hyde, *Immunologia*, s. 137.

²⁹ Skrót od: adaptacyjny układ odpornościowy.

³⁰ F.J. Varela i inni, *Cognitive networks: immune, neural and otherwise*, „Theoretical Immunology: Part II (SFI Studies in the Sciences of Complexity)” 1998, vol. 2.

³¹ Skrót od: układ odpornościowy.

przy pomocy szczepień. Dopiero model Vareli jest w pełni holistyczny (nie heteronomiczny), gdyż uwzględnia pozostałe kwestie immunologiczne, np. stany zapalne wywołane przez choroby autoimmunologiczne (zaburzenia w interakcji swoje–obce)³².

Sposób opisu i interpretacji danych badawczych rozpropagowany przez Jerne'a i Varełę wskazuje na użycie kognitywistycznej nomenklatury, lecz dopiero propozycje Iruna Cohena w pełni umożliwiają przyjęcie obiecującej postawy badawczej.

Pojęcie immunologicznego homunkulusa: według teorii selekcji klonalnej automatyczna reakcja immunologiczna (*autoimmunity*) jest rezultatem przerwania sieci produkcji (klonowania) antyciał wyposażonych w receptory odpowiadające konkretnym antygenom (tzw. ominięcie negatywnej selekcji). Układ odpornościowy nagle przestaje rozróżniać „obiekty” pod względem ich swoistości. Cohen mówi, iż wystąpienie procesu autoimmunologicznego nie jest defektem – brakiem, jak w TSK³³, raczej cechą zdrowego układu. Pewnego typu reakcje autoimmunologiczne są procesami niezwykle złożonymi, lecz nie przeczy to ich przewidywalności – wskazuje Cohen³⁴. Zdaniem omawianego immunologa – badania i obserwacje muszą posłużyć jako baza teoretyczna dla teorii integrującej procesy immunologiczne, czyli tzw. teorii homunkulusa. Cohen sugeruje, iż wzorce receptorów samoregulujących są przechowywane w pamięci immunologicznej UO, ale także w AUO, w formie sieci samoregulującej się w odpowiedzi na panujące warunki organicznego środowiska³⁵.

Pojęcie homunkulus odnosi się do archaicznej nazwy używanej przez średniowiecznych alchemików, którzy – wierząc w pierwotną formę dualizmu umysł–ciało – dosłownie mówili o małym człowieku siedzącym w czaszce i manipulującym ciałem za pomocą sterów. Współcześnie używa się tego sformułowania jako metafory. Mówi się o homunkulusie w kontekście mapy rozłożenia wszystkich reprezentacji ciała w korze mózgowej (motorycznej i sensorycznej). Drogą podobnej analogii Cohen mówi, iż immunologiczny homunkulus koduje lustrzany obraz molekularnej swoistości (*molecular self*) w sieci samoregulujących się limfocytów (T i B) występujących w ciele. W efekcie nieustannego ewolucyjnego procesu kodowania i przekształcania receptorów powstaje analogiczny obraz ciała (*body image*) o charakterze immunologicznym. Konkretnie obszary (komponenty i tkanki) układu immunologicznego, podobnie jak płaty kory czuciowej i ruchowej (homunkulus), posiadają obraz – odwzorowujący określone funkcje w układzie, np. nerwowym – przetwarzającym informacje

³² F.J. Varela, A. Coutinho, *Second generation immune networks*, „Immunology Today” 1991, vol. 12.

³³ Skrót od: teorii selekcji klonalnej.

³⁴ I.R. Cohen, *Tending Adam's Garden: Evolving the Cognitive Immune Self*, New York: Academic Press 2001, s. 9.

³⁵ Tamże, s. 174.

wzrokowe (kora wzrokowa); immunologicznym – przetwarzającym wzorce receptorów reagujących na antygeny³⁶.

Cohen, stawiając zarzut TSK – jej sposobowi pojmowania reakcji autoimmunologicznej, mówi, iż korzystnym i rozwojowym jest uznanie jego alternatywnego kognitywnego modelu³⁷. TSK jest teorią niekompletną i nieaktualną, gdyż nie przedstawia żadnego wewnętrznego stopniowalnego modelu funkcjonowania środowiska molekularnego³⁸. Model CTofIS jest teorią sieci regulatywnej, gdzie TSK wraz mechanizmem interakcji antygen–receptor itd. uważana jest za fakt.

Czy układ odpornościowy jest „drugim mózgiem”? Użycie kognitywnego języka ma długą tradycję w teoriach immunologii, ze szczególnym uwzględnieniem percepcji, pobierania i przetwarzania informacji. Fundamentalny pomysł, iż antygeny kontra antyciała (immunoglobuliny) komunikują się na zasadzie rozpoznawania schematów (*pattern recognition*), stał się standardem naukowym. Teoria klonalnej selekcji koncentruje się na opisie procesu uczenia się i treningu komórek obronnych poprzez nieustanne kojarzenie. Natomiast nabyta odporność jest uzyskiwana poprzez użycie mechanizmu pamięci komórkowej. Teoria sieciowa Jerne’a jest w pełni kognitywna, gdyż opisuje sieć współdziałających ze sobą – w sposób holistyczny – receptorów (rozróżniających swoje i obce cząsteczki i komórki)³⁹.

Dla Cohena problemem nie jest ukazanie systemu immunologicznego jako poznającego – kompetentnego wyłącznie do określonej reakcji (tak jak u Jerne’a), dla niego problemem jest ukazanie UO jako w pełni autonomicznego i komplementarnego do pozostałych – kształtującego i regulującego „siebie” (w sensie *self*). Problemem jest określenie samych granic autonomii układu odpornościowego. Dopiero wtedy można mówić o molekularnym systemie kognitywnym, spełniającym takie kryteria, jak ewolucyjny, uczący i komunikujący się z innymi systemami (np. endokrynologicznym)⁴⁰.

Rozważając pytanie o system immunologiczny jako drugi autonomiczny integralny system, musimy nie tyle odnieść się do samej teorii immunkulusa, ale wyróżnić zadania UO pod względem jego złożoności – podobnie jak w teorii informacji Shannona–Weavera:

1. Problem sygnał/szum (w jaki sposób skoncentrować się na rozpoznawaniu obiektów?). Receptory limfocytów T i B rozpoznają szeroką gamę aminokwasów i struktur białkowych. Pojedyncza molekula może posiadać wiele

³⁶ Tamże, s. 172.

³⁷ Tamże, s. 197.

³⁸ I.R. Cohen, *The cognitive paradigm and the immunological homunculus*, „Immunology Today” 1992, vol. 13, s. 492. I.R. Cohen, *The cognitive principle challenges...*, s. 444.

³⁹ I.R. Cohen, B.D. Young, *Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus*, „Immunology Today” 1991, vol. 12, s. 107.

⁴⁰ I.R. Cohen, *Tending Adam’s Garden...*, s. 237.

antygenicznych wyznaczników. System odpornościowy musi filtrować (rozpoznać) te „przyjazne”, jak i „obce” czynniki w celu dostosowania stosownej odpowiedzi wobec intruzów.

2. Problem kontekstu (kiedy reagować?). Kontekst (otoczenie) dostarcza także informacji: czy dany antygeniczny czynnik jest szkodliwy lub czy jest przyjazny. Dostarcza dodatkowych, uzupełniających informacji przy procesie filtrowania – czy atakować, czy też nie.
3. Problem odpowiedzi – w jaki sposób wybrać najwłaściwszą odpowiedź immunologiczną. Rozpoznawanie nie jest kwestią logiki Boole’a, lecz funkcją jakości, ilości, czasu i lokalizacji zdarzenia. Odpowiedź odpornościowa (co system może zrobić?) polega na doborze receptorów z ogromnego repertuaru możliwości (co system może zobaczyć?).

W powyższym zestawieniu system definiowany jest jako zbiór-sieć dynamicznych funkcji, realizowanych w procesie korespondencji komórka–komórka. Zanik sieci komunikacyjnej między komórkami i otoczeniem biologicznym świadczy o procesie degeneracji (np. występowaniu guzów rakowych), czyli przerwaniu łańcucha operacyjnego (tak jak w modelu Vareli)⁴¹.

Zdaniem Cohena, molekularny system poznawczy musi składać się z siedmiu cech: specyfiki (swoistości warunkującej emergentne funkcjonowanie całego systemu); jednostek funkcjonalnych (kolektywu); szeregu możliwych do wyboru reakcji; zdolności do komunikowania się; narządu komunikacyjnego; celu (realizowanego przez zarządzanie); zdolności do reprodukcji i dziedziczenia cech (ewolucji struktury antyciała). Proces korespondencji – komunikacji komórka–komórka ma charakter obustronny, to znaczy: wyróżnia się tzw. aktywację poliklonalną (antygen wyzwała ekspresję określonej gamy receptorów w antyciałach) i poliklonalne rozpoznawanie (dany receptor może reagować na dużą ilość antygenów). Zdaniem Cohena, o mechanizmach aktywacji antygenicznej i rozpoznawaniu w kolektywie komórkowym (poliklonalnej reakcji) należałoby mówić w kategoriach swego rodzaju metakorespondencji. Aktywność (wzmocnienia) – jak i zanik – powyższych procesów wskazuje na plastyczność w UO, na podobnej zasadzie mówi się o neuroplastyczności w mózgu⁴².

Tak przedstawiona nieliniowość interakcji między obiektami – w tym wypadku komórkami i molekułami – występującymi w środowisku (organicznym) jest cechą wyłącznie emergentnych układów dynamicznych. W podobny sposób Francisco J. Varela i Humberto Maturana definiują cechy poznawczych systemów autopoietycznych⁴³.

Wracając do krytyki TSK – klasyczna teoria Jerne’a mówiła jedynie o: osobniczości (nie o swoistości); indywiduach; reakcji klonalnej (braku możliwości szerokiego wyboru); rozróżnianiu na „swoje” lub „obce”; obronie jako celu;

⁴¹ F. Varela i inni, *Cognitive networks...*

⁴² I.R. Cohen, *Tending Adam's Garden...*, s. 338.

⁴³ F.J., Varela, H.R. Maturana, *Autopoiesis and Cognition...*

powielaniu informacji bez trwałych zmian w strukturze antyciała, itd. Można zatem śmiało przełożyć wyartykułowane przez Cohena cechy UO na klasyfikację de Meya prezentowaną we wcześniejszej części.

Tabela 2. Stopniowalny model układu odpornościowego wg klasyfikacji de Meya

Poziom wiedzy i informacji	Kognitywny paradygmat odporności
1. Poziom jednostkowy	Dopasowywanie wzorców antyciał–antygenów poprzez aktywację klonalną
2. Poziom strukturalny	Filtrowanie i koncentrowanie się na antygenach reprezentowanych w komórkach
3. Poziom kontekstowy	Określenia lokalizacji i czasu ekspresji antygeny, narażenia na infekcję, stan zapalny
4. Poziom poznawczy	Zintegrowanie systemu (m.in. zbioru siedmiu cech, pamięci immunologicznej itd.)

Źródło: M. de Mey, *The Cognitive Paradigm...*

Cohen sugeruje, iż nie można całkowicie odżegnywać się od kognitywnych wątków w teorii selekcji klonalnej, lecz należy ją rozszerzyć o dodatkowe cechy. Wystarczy, że teoria poznawczego działania UO zostanie zredukowana (w sensie „uszczuplona”) m.in. do procesów związanych z mechanizmem reakcji zapalnej i swoistości. Na tym poziomie rozważań można dyskutować o emergentnych cechach, charakterystycznych dla komunikacji międzykomórkowej – korespondencji (interakcji limfocytów T i B, immunoglobulin itd.), rozpoznawania wzorców i podejmowania „decyzji” biochemicznych⁴⁴.

4. Zastosowanie teorii

Cohen mówiąc o możliwych obszarach zastosowania swojej teorii, otwarcie wskazuje na płodną dziedzinę bioinformatyki zajmującą się symulacjami funkcjonowania żywych systemów⁴⁵. Interesujące go kwestie to:

1. Sposób komunikacji na poziomie komórka–komórka a jego konsekwencje w relacji receptor–antygen. Czym jest aktywacja i odpowiedź poliklonalna?

Cohen stara się zgłębić omówione wcześniej mechanizmy komunikacji komórkowej, za pomocą metafory językowej. Traktuje immunologię (wraz z jej osiągnięciami) w sposób komplementarny do nauk kognitywnych⁴⁶. W swoich

⁴⁴ I.R. Cohen, *Tending Adam's Garden...*, s. 236.

⁴⁵ Tenże, *Immune System Computation and the Immunological Homunculus*, [w:] *Proceedings Model Driven Engineering Languages and Systems, 9th International Conference (MoDELS 2006)*, Genova, Italy, s. 499–512.

⁴⁶ Tenże, *Tending Adam's Garden...*, s. 119.

badaniach twierdzi, iż komunikacja komórkowa bazuje na swego rodzaju języku chemicznym, o określonej składni. Składnia biochemiczna to kontekst – kiedy i jak reagować? – łączący razem ontogenetycznie różne komórki i molekuły do działania, segregujący je przy tym w klasy. System zdolny jest do abstrahowania, kodowania reprezentacji antygeny do pamięci immunologicznej AUO. Antygen jest rzeczownikiem w zdaniu (procesie immunologicznym), natomiast informacje zdobyte drogą selekcji klonalnej są orzecznikami antygeny – dobierającymi reakcje⁴⁷. System odpornościowy rozumiany w takich kategoriach nie jest pod żadnym względem teleologiczny, gdyż sam poprzez strukturę definiuje swój cel – sens.

2. Obliczeniowość procesów immunologicznych. Czy system odpornościowy funkcjonuje jak klasyczny komputer?

Podobne pytanie pojawiało się już w dziejach filozofii i informatyki – w erze funkcjonalizmu, tylko że w kontekście metafory mózg–komputer. Powtarzając słowa Cohena – teoria kognitywna UO jest w duchu i praktyce komputacyjna. Definiując pojęcie komputacji w klasyczny sposób⁴⁸, dochodzimy do wniosku, iż mamy do czynienia z procesem obliczeniowym: reakcja immunologiczna jest stanem wejściowym obrazu ciała (pewną informacją), natomiast poprawa zdrowia jest stanem wyjściowym dla obrazu ciała⁴⁹. Niestety, obliczeniowość komputacyjna, wg Cohena, jest bardziej skomplikowanym procesem, gdyż zakłada:

- brak jakiegokolwiek operatora zewnętrznego,
- brak programu czy też algorytmu wyróżniających się od hardware’u – są wyłącznie komórki i molekuły (np. DNA nie jest programem, lecz informacją, której znaczenie jest nadawane w zależności od samego jej użycia przez całą komórkę i jej elementy⁵⁰),
- nie ma centralnego punktu przetwarzania (procesora),
- nie ma standardowego systemu operacyjnego (żaden UO nie jest identyczny, nawet w przypadku bliźniąt),
- brak formalnej logiki matematycznej, operatorów i weryfikujących procedur,
- występuje nieustanna replikacja molekuł i komórek,
- występuje nieustanna śmierć (fizjologiczna zaprogramowana śmierć) jako kryterium zachowania balansu między młodymi–nowymi elementami a starymi,

⁴⁷ „Szum” lub też utrata informacji w komunikacji biochemicznej (klonowania i poliklonicznych reakcji) systemu odpornościowego stanowią same w sobie źródło istotnych informacji, które są interpretowane i wpływają na globalne funkcjonowanie dynamicznego układu (H. Atlan, I.R. Cohen, *Immune information, self-organization and meaning*, „International Immunology” 1998, vol. 10, s. 714); zob.: U. Hershberg, S. Efroni, *The immune system and other cognitive systems*, „Complexity” 2001, 6(5), s. 14–21.

⁴⁸ Obliczeniowość jest transformacją danych wejściowych do postaci danych wyjściowych.

⁴⁹ I.R. Cohen, *Tending Adam’s Garden...*, s. 138.

⁵⁰ Widać tutaj odcisnięte piętno filozofii biologii szkoły z Santiago – Maturany i Vareli, na tym poziomie mamy do czynienia z systemem autopoietycznym.

- rozproszenie swoich elementów w przestrzeni (molekuły i komórki zajmują określoną powierzchnię ciała),
- organizację *ad hoc* (komórki i molekuły komunikują i gromadzą się w razie konieczności),
- pamięć immunologiczna opiera się na ewolucji UO w odpowiedzi na gromadzoną wiedzę,
- samoorganizację (system powstaje od zarodka), rozregulowany i częściowo „zdemontowany” system może nadal funkcjonować – reagować i replikować swoje elementy, tworząc nawet swoje kultury na obcych tkankach (by przetrwać).

Zadaniem systemu immunologicznego o charakterze obliczeniowym jest nieustanne przetwarzanie stanów ciała (lokalnie i globalnie) w określone stany układu odpornościowego (także lokalnie i globalnie). Zarówno ciało, jak i UO są skazane na nieustanne „uzupełnianie się”, a tym samym ingerowanie w swój schemat funkcjonowania. Zatem musi istnieć jakiś wykształcony nadrzędny obraz ciała współpracujący z innymi integralnymi układami autonomicznymi, np. nerwowym.

W powyższym sensie UO jest mechanizmem przetwarzającym szereg skomplikowanych danych w sposób symultaniczny i sprzężony z obrazem ciała. Takie rozumowanie jest niezwykle obiecujące, gdyż zmienia sposób patrzenia na konstruowanie skomplikowanych algorytmów zdolnych do symulowania procesów zachodzących w żywych organizmach, np.: symulacji możliwych zachowań organizmu na określony patogen lub szczepionkę (immunoreakcję). Obecny jest także w środowisku akademickim silny prąd w stronę budowania m.in. zabezpieczeń usług e-commerce na wzór tych obecnych w ludzkim organizmie⁵¹.

Podsumowanie

Kognitywny paradygmat badań nad układami odpornościowymi odnosi się przede wszystkim do modelu informatyczno-teoretycznego funkcji procesów odpornościowych; przedstawia wzorce zachowań analogiczne do występujących w centralnym układzie nerwowym. System odpornościowy jest poznawczym w takim sensie, że może reagować na dany antygen na wiele sposobów, gdyż ma pewne opcje. Człowiek jako obserwator widzi tylko efekt szeregu procesów wewnętrznych integrujących informacje na temat „obcego”.

Nowy trend badawczy opracowany przez Cohena, jak i jego poprzedników m.in. Varełę, sugeruje, iż system odpornościowy funkcjonuje na zasadzie metafory – opisującej komunikację międzykomórkową jako sieć biochemicznych sy-

⁵¹ *Artificial immune systems and their applications*, red. D. Dasgupta, Springer-Verlag 1999; D. Dasgupta, *Immuno-inspired autonomic system for cyber defense*, „Information Security Technical Report” 2007, vol. 12(4).

gnałów. Stawiając pytanie, czy system immunologiczny jest drugim mózgiem – czy funkcjonuje analogicznie do pracy mózgu – Cohen udziela odpowiedzi podobnie jak zwolennicy enaktywizmu. System poznawczy (mózg i jego peryferia) jest ucieleśniony, polega na szeregu receptorów i nakierowany jest na rozproszenie prac obliczeniowych (nasuwa się metafora „rozszerzonego umysłu”), nie zamyka się tylko w jednym ośrodku – w głowie. Podobnie system poznawczy ucieleśniony w układzie immunologicznym ma wiele ośrodków przetwarzających i gromadzących informacje (np. organy odpowiedzialne za produkcję limfocytów) oraz wymaga określonego środowiska, które kształtuje i chroni. Te – jak i jeszcze wiele – zależności świadczą o plastyczności obu systemów, nie wspominając o mechanizmach synergetycznych – wzajemnego wspomagania (np. bariera krew–mózg, itd.).

Wnioski i badania uzyskane przez Cohena i jego zespół badawczy wydają się obiecujące. Badania immunologa nie tylko rozwijają dziedzinę cierpiącą na dość długi zastój badawczy, lecz nakreślają nową linię współpracy między dynamicznie rozwijającymi się naukami kognitywnymi a medycyną.

Summary

Cognitive paradigm and research in immunology.

Irun Cohen's theory of Immunculus

Contemporary Cognitive Sciences examine higher order mechanisms of processing where information, is not limited solely to the perception, transformation, application and ways of gathering knowledge. Relatively new direction in research on immunological systems borrows many of the systemic and cognitive perspective, replacing the classical dogma of clonal selection theory and immunopathological models. This area of research, called the Cognitive Theory of the Immune System, aims among others to construct complex algorithms that will be able to simulate the processes occurring in living organisms, and simulations of possible behaviors of the organism to a specific pathogen or vaccine

CTofIS paradigm is seeking above all to take a holistic approach presenting the role of the immune system as a key to the functioning of body image, which is inseparable and co-operating – complementary – to the central nervous system.