



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XLIV, knj. 16.

Stern, Pavao

1972

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/2614e960-d550-457b-98eb-9c8268591f92>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1972

JOSIP JEŽIĆ*

**ACELULARNOŠĆU UZROKOVANO UBRZANJE METABOLIZMA-
-ESENCIJALNA KARAKTERISTIKA MALIGNNE STANICE**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. IV 1971. godine)

*UVOD, POSTAVLJANJE PROBLEMA I NEPOSREDNI POVOD ZA OVU
RASPRAVU*

Ma kako bio iskusan u strogim domenima naučnih istraživanja, svaki naučni radnik kad pristupa tako kompleksnom problemu kao što su maligne novotvorine mora osjetiti kao najveću teškoću, po našem shvatanju, slabost u postavljanju i formulaciji radnih hipoteza. Kažu da filozofi u tako mutnim situacijama pođu od Aristotela, da im on služi kao plutača na morima koja je solidno pričvršćena o morsko dno. Polazeći od vezikalne hematurije goveda, koja u svom latinskom nazivu ima i atribut »cancerogenes«, bili smo prinuđeni da se nešto bliže upoznamo i sa fenomenom kancera. Godinama smo prelistavali pristupačnu nam literaturu ne bismo li našli neki čvrst oslonac od koga bismo polazili, ali sa rezultatom nismo zadovoljni. Ovim se ispričavamo pred naučnom javnošću što kraj naših skromnih studija na jednom spontanom oboljenju životinja načinjemo i jedan fundamentalni problem kancera. Ako bismo mogli govoriti o nekoj čvrstoj plutači, onda su to iskustva sirove prakse komparativne patologije.

Suština diskusije oko karakteristika malignih stanica leži u pitanju da li su morfološke i fiziološke razlike među zdravom, normalnom i malignom stanicom genetske (genotipske ili genske) prirode, ili se maligna stanica i u svojim ekstremnim odstupanjima kreće ipak u normalnim okvirima devijacija, u fiziološkim granicama, bez genetskih promjena. Poznati engleski istraživač raka Eric Reid 1965. ovako formulira ovu dilemu citatom istraživača Fouldsa (34): »Two main alternative explanations of progression as a mutation in the sense of heritable alterations in the structure of the genome or as durable replicable changes in the utilisation of a structurally invariant genome«.

Neposredan povod za pisanje ove rasprave dao nam je G. F. Gause (21) svojom knjigom »Microbial models of cancer cells«, koja je izašla u naknadi North-Holland Publishing Company, u Amsterdamu

* Adresa autora: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine.

1966. Dakle, direktor Instituta za antibiotike Akademije medicinskih nauka u Moskvi izdaje na Zapadu monografiju o raku u grupi »Frontiers of Biology«, sa dokumentacijom da se radi o analogijama sa mikrobskim mutantama. Moramo priznati da je pokušaj iskorišćavanja mikroba kao studijskih modela u ovoj graničnoj oblasti sasvim razumljiv. Osobito kad držimo u vidu veliku primjenu mikroba u genetskim istraživanjima posljednjih decenija.

Njemački kirurg Karl Heinrich Bauer (5) kao istraživač i kao organizator i praktični radnik nekoliko decenija dominirao je u oblasti malignoma u Saveznoj Republici Njemačkoj. Među brojnim njegovim publikacijama ističe se djelo »Das Krebsproblem« (1963) sa nekoliko izdanja, od kojih posljednje na 1100 stranica. U uvodu kaže da u njegovoj knjizi provijava teorija somatske mutacije, kojoj posvećuje 70 stranica teksta. Uistinu Bauer nije ni u formulaciji ni u obrani teorije mutacije sam, ali je u posljednje vrijeme bio protagonist genetskih mutacija maligne stanice. Druga mu je hipoteza da organizam uopće nema mehanizma obrane od raka. Izvjesne slabosti njegove naučne argumentacije bile su naknađene autoritetom inicijatora, pa su obje teorije, a osobito mutacijske, uzimale širok zamah.

Kao mikrobiolozi i imunolozi slažemo se s Gauseom da bi nauka o raku mogla mikrobe iskorištavati kao modele za karakterizaciju malignih stanica. Samo, mi pri tom mislimo na zdrave, normalne mikrobe, a ne mutirane, dakle genetski promijenjene, kako misli Gause. Modeli i njihove analogije čine veoma podesna sredstva za biološke studije. Modeli simplificiraju, pojednostavljaju komplicirane fenomene i na taj način predstavljaju suštinu problema mnogo jasnijom i shvatljivijom.

Mikrobi su, po našem mišljenju i shvatanju, izvanredni modeli za studij malignih stanica da bi nam na jedva diskutabilan način dokazali da maligna stanica nije genetski ni genotipno promijenjena, dakle da nije mutirana. Time naši »modeli« dobivaju posve novu dimenziju, upućujući nas da nije bolesna maligna stanica već organizam od koga se odvojila. Ograničavajući se samo na malignu stanicu, bili smo svjesni da time ne obuhvatamo čitav kompleks, ali smo se nadali da bismo i ovako mogli dati određen prilog fundamentalnim istraživanjima. Weil (44) 1971. kaže: »Although the nature of »cancer« remains unknown it appears likely that it is not a disease sui generis, but rather the phenotypic expression of aetiologically and pathogenetically different disturbances of the regulatory systems responsible for cell division, differentiation and homeostasis«. (Iako priroda »kancera«, raka, ostaje nepoznata, izgleda vjerojatnim da se ne radi o bolesti sui generis nego o fenotipnoj manifestaciji etiološki i patogenetski raznih poremećaja regulatornih sistema odgovornih za diobu stanica, njihovu diferencijaciju i homeostazu.) Naša razmatranja i teze pokušavaju dati dokumentaciju i tumačenja tih fenotipnih, a ne genetskih poremećaja. Odvajajući se od svojih matičnih tkiva i organa, stanice postepeno slabe u svojoj primarnoj funkciji, što ostavlja dojam da gube tendenciju vraćanja, da su, dakle, ireverzibilno promijenjene. Samim izdvajanjem iz svoga morfološkog i fiziološkog položaja stanica je stekla određenu samostalnost, individualnost, koja ju je prinudila automatski, samim tim izdvajanjem, da proširi svoje aktivnosti na ostale vegetativne funkcije, bez kojih se

ne bi mogla održati u životu. Nekako je već logično da ta funkcionalna samostalnost za sobom povlači i određeno morfološko prilagođavanje novim funkcijama sa istovremenim gubitkom nekih ranijih anatomskih i biokemijskih svojstava. Stara dilema o odnosu forme i funkcije ovdje je pošla u korist funkcije.

Odbacivanjem teorija mutacije i genetskih alteracija, uvođenjem pojmova i termina celularizacije, decelularizacije i acelularnosti pokušavamo ispuniti postojeću prazninu.

Tezom da kancerske stanice nisu genetski izmijenjene, otvoreno je pitanje reverzibilnosti toga procesa, što je kod onih koji pitaju identično nekako sa pitanjem da li je rak izlječiv ili nije.

Konzultirani stručnjaci i prijatelji, koji su bar donekle upoznati sa ovom tezom, kao i oni koji su čuli moj jedan kraći referat na njemačkom jeziku postavili su pitanje, a neki su stavili i oštar prigovor. Dokumentacija da maligna stanica nije genetski promijenjena može dovesti do napuštanja borbe sa njom, a to bi moglo biti fatalno.

Samim ovim primjedbama našle su se uz prvo pitanje i ove dvije dileme. Mi ćemo pokušati dokumentirati odgovor na prvo pitanje, dok ćemo na druga dva odgovoriti samo rezimirano. Ne toliko da odgovaramo na postavljena pitanja, koliko da bismo i istovremeno pojačali argumentaciju odgovora na prvo pitanje.

*NEKE BIOLOSKE PODOZRIVOSTI S OBZIROM NA MUTACIONI
KARAKTER MALIGNI STANICE*

Nama se čini da je mutacijska karakteristika maligne stanice logički i biološki *contradictio in adjecto*, — da odmah kažemo našu misao. Nauka uzima danas, po pravilu, početak raka onim časom kad postojećim metodama savremene dijagnostike na bilo kojem mjestu tijela konstatira morfološki ono što se naziva »rakom«. To je vrijeme kad je odvojena stanica već formirala neku opipljivu, vidljivu tvorevinu. Ovdje se nametalo prvo pitanje: koliko se stanica odvojilo? Po iskustvima onkologa — kliničara i patomorfologa — (Alaoui, Canciullo, Czarnetzky, Dominiczak, Mogami, Tsukerman, i dr. (3, 15, 17, 20, 30, 43)), po pravilu, odvajanje se vrši na jednom mjestu. Teorijski bi morala biti dovoljna jedna jedina stanica za formiranje tumora. U nekim slučajevima je to dokazano i eksperimentom. Međutim, uzima se kao pravilo da se proces odigrava na jednom jedinom mjestu, ali da se izdvajanje vrši iz manje ili veće grupe jednako nastrojanih stanica. Na taj način čitava klinika i patomorfologija tumora dobiva karakteristike jednog i jedinstvenog procesa koji je započeo na jednom mjestu od najviše nekoliko stanica. Ukoliko je došlo do metastaza, i one su u istom kvalitetu i vrsti, pa se upravo na tom nalazu temelje dokazi da se radi o stanicama prenijetim sa primarnog ognjišta.

Duplirane maligne tumore opisao je već 1869. Billroth. 100 godina kasnije Japanci opisuju slučaj dvostrukog kancera kao naročitu interesantnost koju treba objaviti naučnom svijetu.

E. Mogami, H. Toshimi, Yamaguchi (30) referiraju jedan »very rare case of double cancer« kod starca od 69 godina sa anoreksijom kao glavnim kliničkim znakom. Bolesnik je operiran zbog maligne protuberance u veličini prsta na stražnjoj stijenci želuca. Za vrijeme operacije nađen je i tvrdi tumor u veličini vrapčevog jajašca u žučanoj kesi. Prvi je bio tubularni adenokarcinom, a drugi papilarni. I. M. T s u k e r m a n opisuje 142 slučaja multiplih tumora. 32 slučaja javila su se sinhrono, a 110 jedan iza drugog. Samo u tri pacijenta zabilježena su tri primarna tumora. Inače se najčešće javlja drugi tumor 2—3 godine iza prvog. U spomenuta tri slučaja triju tumora treći se javio 1 do 2 godine iza drugog. W y s e i saradnici (46) na 687 slučajeva karcinoma štitnjače ispitivali su koliki je rizik da dođe do sekundarnog malignog tumora. Utvrdili su da takva opasnost postoji kod tiroidnih malignoma u nešto većem procentu nego je prosjek morbiditeta među stanovništvom Connecticuta.

Općenito možemo reći da se drugi tumor javlja rijetko, treći vrlo rijetko, a četvrti spada sasvim u iznimke.

Ako primimo Heymansovu tezu da u svakom organizmu ima ne na stotine, nego hiljade nekih mikrolezija, moramo pretpostavljati da se u svakog individua stotinu puta odvoji po neka stanica, a da do tumora dolazi ipak vrlo rijetko. U zdravom organizmu te odvojene stanice propadaju momentano pod djelovanjem brojnih obrambenih mehanizama. U kanceru očito poremećena obrana dozvoljava nekoj stanici da se počne samostalno množiti, ali se samim tim nameće misao smije li, može li to pojedinačno odvajanje služiti kao suštinska karakteristika teške bolesti kao što je rak. Otvoreno je pitanje: zašto nema više inercija?

Natura facit saltus i natura non facit saltus

Pasteuru je uspjelo eksperimentalno dokazati Pouchetovu zabludu da se u epruveti na laboratorijskom stolu svakog dana ponovno javlja novi život, ali je sam zapao u drugu zabludu, ne vjerujući da je generatio aequiva ili spontanea ipak jednom ostvarila zametak čitavog današnjeg živog svijeta.

Put od prvog skoka, od pojave prve lako zamućene kapljice nekog heterotrofa na preformiranom organskom ali neživom supstratu, kapljice koja se autonomno kretala, primala hranu i stvarala sebi jednake i umirala, staza duga tri milijarde godina do sadašnjeg šarolikog živog svijeta sa nekoliko miliona vrsta, do čovjekovog mozga, stajala je stalno pod pritiskom one sile koja je dovela do te prve pojave. Stalni pritisak ostvario je i stalno kontinuirano kretanje razvoja, evolucije.

Ipak je na transportnim stazama povremeno dolazilo do zastoja kretanja stvari i energije, do određenog diskontinuiteta, do gomilanja »eksploziva« koji bi vodio do eksplozija, do revolucija, do skokova. Tako smo došli do imaginarne kontinuirane razvojne staze prekidane diskontinuiranim mutacijama.

I jedan i drugi razvoj pečatani su na genetskim nosiocima, pa je to dovelo do dvojakog tumačenja pojma koji pokriva termin »mutacija«. E. J a w e t z, J. L. M e l n i c k, E. A. A d e l b e r g (25), da spomenemo samo jedne, smatraju mutacijom svaku izmjenu slijeda nukleotida

nekoj gena koja vodi k promjeni strukture, a time i funkcije specifične bjelančevine. Suprotno tome, drugi razlikuju dugoročni inducirani, usmjereni razvoj i mutaciju. Razmaci među mutacijama idu u desetine i stotine hiljada godina. Pod mutacijama razumijemo, to je i naše gledište sa koga proučavamo naš problem, naglu pojavu u descendenata novoga genetski uvjetovanog svojstva, koga u materinjoj generaciji nije bilo, ali se prenosi na daljnje generacije.

O varijacijama u okvirima normalnih nepromijenjenih genoma govorićemo opširnije na osnovu iskustava iz mikrobiologije, pa će se odatle vidjeti i mjesto koje dajemo mutacijama.

Prema Chabertu (24), glavne karakteristike tih mutacija su diskontinuitet, zatim rijetkost (prema Demerecu, jedna mutanta i sa velikim vremenskim rokovima se javlja na 100 milijarda slučajeva), stabilnost, specifičnost (svaka mutacija se odnosi na određenu karakteristiku).

U dalnjem izlaganju osvrnućemo se na još jednu karakteristiku mutacija, na slučajnost. O nagloj pojavi malignoma jedva bismo mogli govoriti i pod pretpostavkom da je rak zaista počeo onog časa kad je kliničar na bilo kojem organu primijetio neke promjene koje govore o tumoru. Međutim, pitanje se može postaviti i nešto drukčije: ima li dovoljno osnova za tvrdnju da rak zaista tako počinje, da prije toga godinama bolesnik nije bolovao upravo od raka, a bez pojave samog tumora? S druge strane, maligna stanica nema nikakvih novih svojstava, ona se samo odvojila od tog dotadanjeg sklopa, kako ćemo u nastavku vidjeti, i time pretrpjela neke fizikalne i fiziološke promjene kojima je izgubila svojstva i funkciju koju je dotad vršila, prinuđena da manifestira svojstva samostalne jedinice. U stvari, ona manifestira svojstva acelularnih živih bića.

Kao treća podozrivost biologije prema mutacijskoj teoriji ističe se ponovo neslaganje sa još jednom, ali presudnom, karakteristikom mutacija. Mutacije su revolucije, skokovi u smislu dijalektike: *natura facit saltus*. Procesi i mehanizmi koji vode do skoka, do eksplozije, mogu biti posve jednaki ili vrlo slični, ali su efekti, posljedice eksplozije, podvrgnuti slučajnostima, te su, dakle, hazardnog karaktera. Možda ćemo biti uvjerljiviji ako ovu misao pravdamo tuđim izlaganjima. Navodimo francuskog biologa Jacquesa Monoda (31) kome nesumnjiv autoritet daje Nobelova nagrada za medicinu 1965. U Kosmosu nema svrhovitosti, nema nikakvog unaprijed skrojenog plana razvoja prema određenom cilju, veli Monod, čitav razvoj od molekule do ljudskog nervnog sistema, uključujući svijest i stvaralačku moć, rezultat je nužnosti, prinude i slučajnosti. Na pitanje šta je slučajnost u biologiji, Monod odgovara: to su genetske mutacije, koje dolaze do izražaja u darvinističkom procesu odabiranja. U beskonačnom broju mogućnosti rodio se takvom slučajnošću i život. Život je sastavljen, kaže molekularna biologija, od istih elemenata od kojih je sastavljena i neživa priroda. Dakle od njihovih atoma i molekula, ali u sastavu određenih aranžmana i odnosa. Na žalost, nauka nije objasnila hiljade mogućnosti intermolekularnih aranžmana. Stalni su i poznati aranžmani pod prinudom reprodukcije, pod okriljem slučajnosti sa milionima raznih mogućih kombinacija. Razvojni put od protozoa do čovjeka može se objasniti samo i jedino igrom

slučaja. To je kocka istih zakonitosti koje reguliraju i pad kuglice na ruletu u Monte Carlu, veli ironično J. Monod.

Međutim, šta biva kod raka? Milioni slučajeva godišnje u čitavom svijetu, sa stotine mogućnosti raznih utjecaja, među njima možda i hiljada kancerogena, ali bez ikakvih skokova slučajnosti i hazarda, uvijek s jednakim efektom — kancerom. Može sve biti, ali matematika, logika i biologija odbijaju ovdje mutacije. To bi bila proturječnost u pojmu i terminu, pridajući jednom pojmu svojstva koja on nikako nema. Potrebna su nam, dakle, druga, nova tumačenja: ona leže u pojmu i terminu *acelularnost*, o kome ćemo govoriti u nastavku.

Prema tome, nije naodmet nastaviti diskusiju o ovim elementarnim fundamentalnim pojmovima kancerogeneze. Možda će upravo ovo osvjetljavanje iz bioloških i nemedicinskih aspekata doprinijeti nešto bržem rješavanju problema.

Stanica u centru pažnje onkologa

Kad ne bi bilo morfoloških mogućnosti i karakteristika za raspoznavanje malignih stanica, mogli bismo govoriti o nekim samostalnim, možda i divljim, stanicama za koje bi, s obzirom na njihove ubitačne efekte za organizam domaćina, u cijelosti važila misao Borisa (cit. p. 5): Barsta »Stanice raka nemaju na sebi Kainova znaka po kojem bismo ih mogli raspoznati«. U tom smislu se izražava i spomenuti njemački istraživač K. H. Bauer kad »pitome« i »divlje«, buntovne, neposlušne stanice naziva sestrama. U spomenutom kapitalnom djelu on kaže: »Es sind zwar aus der Art geschlagene Geschwister, aber Geschwister mit weitgehend gleichen Erbgut«. Selley i saradnici su ovu misao preveli na engleski: »Though they are degenerated sistere, they are nevertheless sisters with essentially the same heritage«. Mi bismo to rekli: »Iako se zdrava i maligna stanica po neposrednom efektu na prvi pogled bitno razlikuju, jer jedne korisno služe čovjeku a druge su nagovještaj skore smrti, ipak su one sestre, doduše na neki način odrođene, ali u svojoj genetskoj osnovi jednake«.

Tezu o celularnoj građi živog svijeta postavio je u stvari već 1665. Robert Hooke u svom studiju finih rezova hrastove kore, pluta, uz pomoć sastavljenog mikroskopa. Njemu se pripisuje i termin »cellula«, stanica, kao neka analogija stanicama pčelinjeg saća. Termin su prihvatili A. Leeuwenhoek (1632—1723) i neki drugi od starijih autora. Tako Grew 1672. i Malpighi 1675. (cit. po T. Švobu) opisuju da su razni dijelovi biljnih stanica sastavljeni iz komorica. Lamarck (1744—1809) veli da nijedno tijelo nema života bez stanica, a Turpin i Raspail (cit po Švobu) tvrde da se baš u tim stanicama zbivaju bitni životni procesi. Brown već 1831. nalazi u stanici jezgru.

Kasniji istraživači dodali su ovoj Virchowljevoj definiciji mali dodatak »eiusdem generis« da bi istakli da se definicija odnosi i važi u okviru iste vrste.

Međutim, najjasniju formulaciju fenomena i stanične teze daju dva njemačka biologa: botaničar Schleiden i zoolog, anatom i fiziolog

Schwann (1810—1882) u svojim publikacijama iz 1838. i 1839. Prema njima, tijela životinja, biljaka i čovjeka sastoje se iz stanica koje čine konačne, dalje nedjeljive, morfološke i funkcionalne jedinice. Fiziolog Johannes Müller dao je prve dokaze da su i bolesne tvorevine, kao tumori, sastavljene od stanica. 1859. Virhow piše knjigu o celularnoj patologiji, postavljajući tezu »omnis cellula e cellula«, kojom je bolest tumačio posljedicom poremećaja u stanicama. Teza o staničnoj građi se provlači kasnije u literaturi kao jedna općenito prihvaćena istina.

Po prvoj sistematici Linnéa, mikrobi spadaju u »Chaos«, kojim ne bi uopće trebalo ljudi da se bave. Prema »staničnoj« teoriji, mikrobi su jednostavna, jednostanična živa bića bez obzira ubrajaju li se u biljke ili životinje.

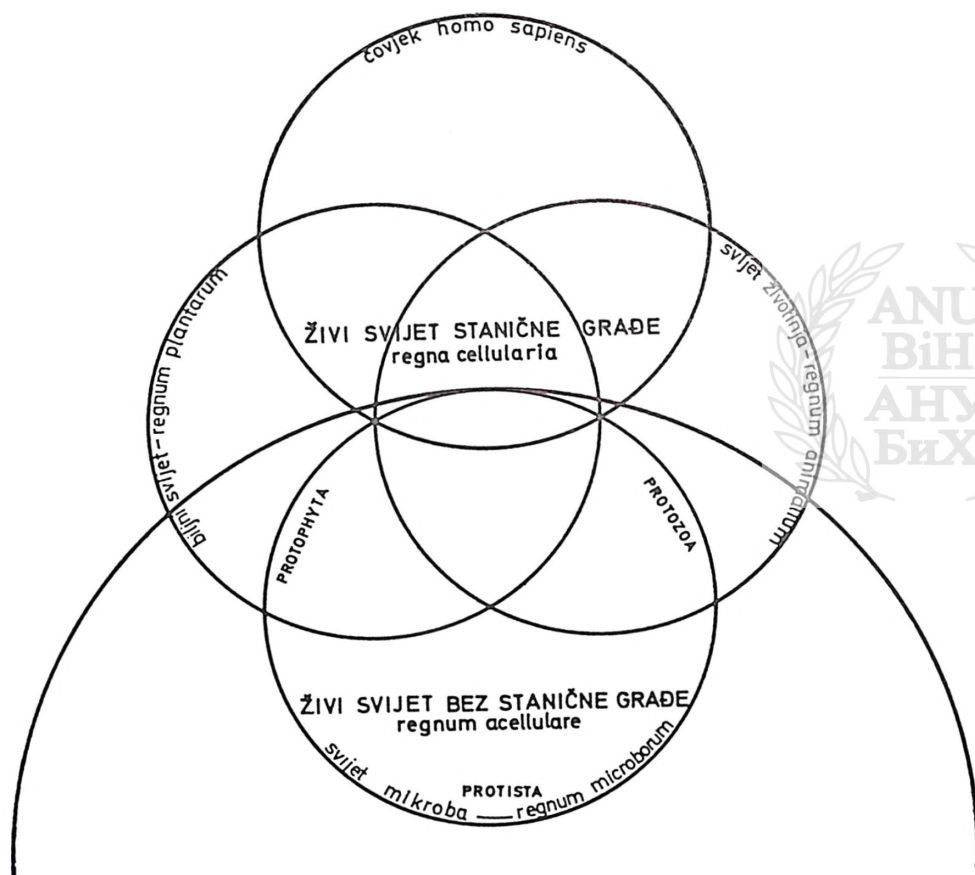
Tako je počev od Müllera, naprijed preko Virhowa, Hanselmana, Ribberta, Borsta i u novije vrijeme Albertinija, Domagka i drugik (cit. po K. H. Baueru) problem raka sveden i koncentriran na problem stanice. Kao što je stanica bila na početku, u prvoj pojavi života uopće, tako je i na početku svake pojave raka prva maligna stanica. Tako je Virhowljeva stanična patologija ovdje manifestirana u Bauerovoj misli: »Maligna stanica je početak, jedinica zbivanja i nosilac suštine maligne novotvorine«. To je rodilo i zaključnu misao: prva maligna stanica vodi svoje porijeklo iz jedne jedinice, po pravilu, misli se normalne, zdrave tjelesne stanice.

Slijede logični zaključci: svaka stanica tijela može poslužiti kao izvor, kao matična stanica malignoma. Posljednja tjelesna normalna stanica koja prelazi u prvu malignu stanicu sasvim je drugog karaktera od svoje prethodnice. Bit problema je, prema tome, u prelazu normalne stanice u malignu (K. H. Bauer, 1963, p. 95), a — po našem mišljenju — u bitnim karakteristikama novonastale stanice. I ovdje se ispoljava i simpatična tendencija Bauerovih hipoteza na opećebiološkim aspektima malignizacije kao neke vrste pandana patološkim mehanizmima kod drugih bolesti. Naša teza »acelularnosti« upravo u tom smislu nosi sasvim određene prednosti: i naše tumačenje je biološko; pitanje je samo čije je rezoniranje ispravnije, a argumentacija čvršća.

NASI ARGUMENTI — NASHA DOKUMENTACIJA ACELULARNOSTI

Od teorijskih pitanja u oblasti mikrobiologije i imunologije mnogo brige zadaje sistematika mikroba. Obrada mikroba u botanici i zoologiji ne zadovoljava. Mikrobiologija je došla do procvata u animalnoj i humanoj patologiji, pa donekle i u genetici i u tehnologiji, dok se na većini bioloških fakulteta i instituta gotovo i ne predaje niti se izučava. Samo tako se može razumijeti s koliko je upornosti sa strane biologa, jednako botaničara kao i zoologa, decenijama branjena teza, danas očita i priznata zabluda, da su mikrobi nastali recesijom, retrogradnom evolucijom od mnogostraničnih vrsta. Odatle očito današnja sistematika ne odgovara savremenim dostignućima, pa se već duže vremena traga za novom i boljom. U ovom pogledu je razumljiva i konstatacija da se tri glavna urednika internacionalnih priručnika mikrobske siste-

matike Bergey's Manual of determinative Bacteriology još 1957. nisu mogla složiti u vezi s položajem mikroba u sistematizaciji živog svijeta. U nastavnoj funkciji i u vlastitim naučnim saopćenjima akceptirali smo misli manjeg broja biologa da su mikrobi i u svom sadašnjem stanju i kao vjerojatno prvi stanovnici ove naše planete ili bar njihovi nasljednici, neke vrste živi fosili, najprimitivnija živa bića, dakle u odnosu na biljke i životinje skoro 2 milijarde godina starija, na znatno nižem razvojnom stupnju, ali istovremeno kao izvori kasnijeg razvoja u biljke i životinje. Dodamo li ovome fenomen acelularnosti o kome ćemo dalje govoriti, postaje nam van diskusije da se mikrobi sistemski izdvajaju od biljaka i životinja, kao što se biljke i životinje sasvim opravdano izdvajaju u zasebne svjetove.



NEŽIVA PRIRODA
ne poznaje stanične građe

Ovim redom misli došli smo do zaključka da živi svijet ima četiri »carstva«: regnum mikroborum, mikrobski ili acelularni svijet, regnum plantarum, biljni svijet, regnum animalium, životinjski svijet i, konač-

no, vrstu homo sapiens, čovjeka kao zasebnu kategoriju (grafički prikaz 1). Čovjek je nosilac najviše razvojne materije — mozga, koji nam, među ostalim, omogućuje i ovu diskusiju o tome odakle smo došli i kamo idemo. Dodajemo tablicu osnovnih karakteristika svih triju svjetova, kao dopunu naše teze.

*GLAVNE KARAKTERISTIKE I OSNOVNE RAZLIKE MIKROBSKOG
BILJNOG I ŽIVOTINJSKOG SVIJETA*

<i>Mikrobski svijet</i>	<i>Biljni svijet</i>	<i>Životinjski svijet</i>
Ispod 0.1 mm ili 100 mikrona, prostim okom nevidljivi, ali optičkim i većim povećanjima dostupni analizama. Ispod 0.1 mikrona ili 100 milimikrona dostupni samo elektronskim mikroskopima. Ispod 0.1 milimikrona ili 10 angstrema, u blizini veličine molekula, bit će dostupni samo novim najavljenim povećanjima elektronskih ili magnetskih mikroskopa. Virus slinavke i šapa, oko 10 milimikrona. Molekula vode je 5 angstrema, znači da je virus slinavke svega 20 × veći od molekule vode, koja spada u vrlo male molekule.	Vidljivi prostim okom, a mogu narasti do gorostasnih stabala.	Vidljivi prostim okom, a mogu narasti do gorostasnih primjeraka.
Acelularna živa bića, nemaju stanične građe. Vrlo nježna membrana, rijetka.	Mnogostanična građa. Celulozna membrana, iznimno samo mekana membrana.	Mnogostanična građa. Po pravilu, nema tvrde membrane, ali je redovno jasna dušična membrana.
Protisti, prokarioti i eukarioti. Virusi, bakterije, plavozelene alge neki protozoi nemaju formirane jezgre.	Jasno formirana jezgra u stanici.	Jasno formirana jezgra u stanici.
Protophyti i protozoi imaju formiranu jezgru, ali su i oni acelularni.		



<i>Mikrobški svijet</i>	<i>Biljni svijet</i>	<i>Životinjski svijet</i>
Nisu čvrsto vezani za supstrat u kome se nalaze. Neki su i aktivno pokretni.	Redovno nepokretni, korijenjem vezani uz zemljište na koje su nasadeni. Iznimno pokretni.	Redovno pokretni. Iznimno nepokretni.
Vanredno jednostavni oblici (loptice, kuglice, kapljice, ravni ili savinuti štapići ili još tanje a duže niti, mikroskopskog promjera). Nutarnja struktura postoji, ali vrlo nejasna pri današnjim povećalima. Nije mali broj oblika sa prelazima prema biljkama ili prema životinjama.	Vrlo diferencirani oblici sa korijenjem, stablom krošnjom, lišćem, cvijećem i plodovima. Oštro diferencirani od životinja i isto tako oštro od jednog dijela mikroba. Prema mikrobima autotrofima postoje izraziti prelazi.	Vrlo diferencirani oblici sa nutarnjim organima i neuroendokrinom funkcionalnom regulacijom. Oštro diferencirani od biljnog svijeta, a isto tako oštro i od mikroba.
Ekološki metabolizam acelulara je karakteriziran izgradnjom, sintezom i razgradnjom, dekompozicijom organske materije. Vrlo mali dio je autotrofan i kemotrofan: vrše sintezu bez klorofila, iskorišćavaju anorganske tvari (amonijak, nitrite, sulfite i sulfide) kao energetske izvore.	Autotrofi, izgradnja, sinteza organske materije uz pomoć klorofila i sunca, naj snažniji producenti organske materije na kopnu, u vodama i u morima.	Heterotrofi, uzimaju gotovu organsku hranu. Životinje i ljudi su glavni potrošači organske materije.
Nešto veći dio je isto tako autotrof, ali ima pigmente srodne klorofilu i vrše fotosintezu uz pomoć sunčane energije. I jedni i drugi proizvode organsku materiju. Ipak je najveći dio heterotrof te se hrani gotovom organskom materijom, razarajući je do potpune mineralizacije.	Fotosinteza je sirovina, tehnološki proces i motorna snaga poljoprivrede. U stvari još više: pokretač i nosilac života uopće.	
Acelulari su jedini kompletni razarači organske materije, detruenti, mineralizatori. Dakle, sinteza i dezintegracija organske materije u istom regnumu.	Ogromna sinteza, ne vrši razaranje, razgradnju.	Minimalna sinteza, minimalna razgradnja.



*Mikrobski svijet**Biljni svijet**Životinjski svijet*

Živi svijet bi mogao opstojati samo sa mikrobima, bez biljaka ili bez životinja, ili bez i jednih i drugih, kao što je i postojao 2 milijarde godina. Neovisni nosioci anabolizma i katabolizma. Pravi nosioci i konzervatori života.

Živi svijet ne bi mogao opstojati samo sa biljkama i životinjama, bez mikroba, ali bi mogao opstojati bez biljaka, sa samim mikrobima i životinjama, ili samim mikrobima, ili samo sa mikrobima i biljkama.

Živi svijet ne bi mogao opstojati samo sa životinjama i biljkama, bez mikroba, ali bi mogao opstojati bez životinja i bez čovjeka, sa samim mikrobima i biljkama, i sa mikrobima bez biljaka.

Rastu poslije diobe do pune veličine i odmah se dijele. Neki nemaju vlastitog nutarnjeg metabolizma, te samo induciraju vlastitu reprodukciju u mediju u kome se nalaze. Imaju dakle tzv. ektometabolizam, te su u tom pogledu vezani za živu stanicu.

Rastu gotovo neograničeno kroz cijeli život. Brzina rasta odaje izvjesnu ritmiku, ali ne u tako izrazitoj stadijalnoj paraboli kao kod životinja ili kao kod mikrobske populacije.

Poslije izvjesnog uzrasta više ne rastu, ali se stanice stalno izmjenjuju. Tempo uzrasta u stadijskoj paraboli od rođenja do smrti.

Hrana mora biti otopljena. Samo neki protozoi (npr. amebe) iskorištavaju i čvrstu hranu.

Hrana mora biti otopljena.

Hrana može biti otopljena, ali u većim ili manjim česticama.

Nema nervnog sistema. U protozoa zamci nekih tvorevina slični nervima.

Nema nervnog sistema.

Ima nervni sistem.

Računa se da ima oko 100.000 vrsta mikroba. Trostruki filogenetski aspekti najnižeg razvojnog stupnja: prva živa bića, sada najniži stupanj, puna adaptacija novim razvojnim formama.

Poznato preko milion vrsta biljaka.

Poznato skoro milion vrsta životinja. Vrsta *homo sapiens* premašila je 3 milijarde individua, ulazeći u logaritamsku fazu množenja svojih populacija.

Prelazni oblici. — Usvajanjem koncepcije mikrobskog svijeta kao najniže kategorije živog svijeta postavilo se pitanje koje se vidi i iz našeg grafikona: šta je sa prelazima, prelaznim oblicima od mikroba u biljni i životinjski svijet, dokle ide mikrobiologija, a gdje počinje fitologija i zoologija? Kako tih granica u prirodi nema, jer je evolucija kao

i život kontinuirani proces sa diskontinuiranim skokovima u velikim razmacima, odgovor je vrlo prost: to su mostovi koji leže i na jednoj i na drugoj obali »rijeke«. Prema tome, njih treba uzeti kao još jedan dokaz evolucije, a naše zaključke i sistematizaciju samo kao pokušaj stvaranja što prirodnijeg sistema da bismo se što lakše snašli u tom moru činjenica.

STAROST NAŠE PLANETE I ŽIVOTA NA NJOJ

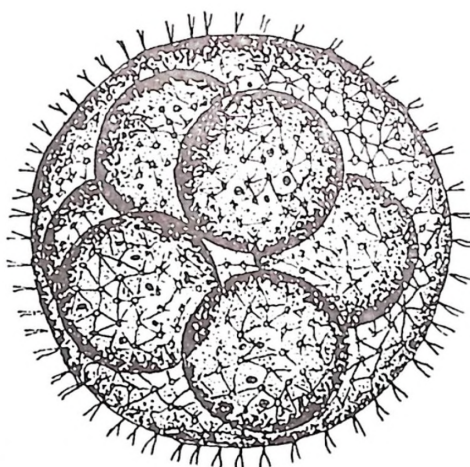
Mala kronologija će dopuniti našu dokumentaciju. Nedavno još tek je općenito usvojeno da je naša planeta stara nešto više od tri milijarde godina, a život na njoj nešto ispod 2 milijarde godina. Ipak je to skoro 5 puta više nego što se učilo u gimnaziji za vrijeme prvog svjetskog rata. U ovom pogledu izazvala su pravu senzaciju neka nova otkrića. B a r g h o r n i saradnici (4) našli su 1965. u južnom Ontariju, u stijenama prekambrija, strukturalno uz pomoć elektronskog mikroskopa utvrđene bakterije stare blizu 2 milijarde godina ($1,9 \times 10^9$). Ni godinu dana poslije toga (1966) javlja se novo otkriće iz Transwaala. U vrlo starim stijenama otkrivene su jednostavne štapičaste, fosilirane bakterije, kojima su dali ime »Eobacterium isolatum«. Savremenim metodama je utvrđeno da se radi o senzacionalnom nalazu bića starih najmanje tri milijarde godina (Natur u. Medizin, 1966). Pokaže li se ovo u provjeravanju tačnim, onda je očito i starost naše planete mnogo veća i približava se, po sadašnjim shvatanjima, najmanje petoj milijardi. Jedan američki komentator analiza kamenja sa Mjeseca misli (august 1971) da su dobiveni dokazi o starosti Zemlje od preko 4,5 milijarde godina.

Iz ovog se nameću dva zaključka.

Na ovoj dugoj razvojnoj liniji, »paraboli«, do celularizacije, je moglo doći negdje na prelazu prve dvije trećine u treću. To bi značilo da je acelularni, bestanični svijet postojao nekoliko milijardi godina prije pojave svijeta sa staničnom građom, dakle do mnogostaničnih biljaka i životinja. Time je teorija o retrogradnoj evoluciji, o postanku mikroba putem recesije, retrogradne evolucije, iz mnogostaničnog svijeta, doživjela pomalo komičan fijasko.

Fenomen celularizacije - prelomna »markacija« na stazi evolucije. Na drugom mjestu (rukopis) branimo našu tezu da je stadijalna parabola, neka vrsta balističke krivulje, putanja kojom se kreće život i njegova evolucija: jednako pojedinih individua i vrsta, kao i života na zemlji, kao cjeline. Kao na svakoj stazi, i kraj ove nalazimo »kamene« »putokaze«, »miljokaze«, »krajputaše«. Oni strše i obilježavaju ev. zavejane staze. U šumama i planinama u kojima se mora očekivati led i snijeg markacije su izdignute na povišena mjesta na stijenama ili stablima — crveni kružići sa bijelom sredinom. Na putanji razvoja živog svijeta mi bismo kao najsolidnije »markacije« uzeli: prvu pojavu života, zatim celularizaciju, tj. prelaz iz »acelularnosti« u staničnu građu, i pojavu čovjeka. Propast, nestanak života, biće završna markacija, koju će možda neki naši »susjedi« iz kosmosa zabilježiti.

Fenomen celularizacije je za našu raspravu o karakteristikama maligne stanice presudan. Prvo je pitanje na koji način su acelularna živa bića prešla u mnogostanična. Dvije teorije o tome pretežu. Starija teorija Ernesta Haeckela (4), kormijska ili kolonijska, i novija našeg Jovana Hadžije, polikariontska ili turbelarijska. Prva je dosad suvereno vladala, usvojena možda s manje kritike, jer drugog tumačenja do naših dana nije ni bilo. Svi smo mi, skoro do najmlađe generacije, učili tu teoriju na primjeru zelene alge *Volvox*. Individue te alge su se udruživale sasvim površno, a zatim sve čvršće do formacija nove vrste. Pri tome su prolazili stupnjeve morule, koja je sličila gomili stanica poput duda, murve, zatim blastule, kao neka šuplja lopta u ovojnici slijepljenih stanica, i konačno u vidu gastrule, lopte s dvostrukom ovojnicom stanica, sa ustima i crijevom. Glavnu jaču podršku za ovu teoriju crpli su biolozi iz ontogenije, iz rekapitulacije prvotnih razvojnih faza u toku intrauterinog života.



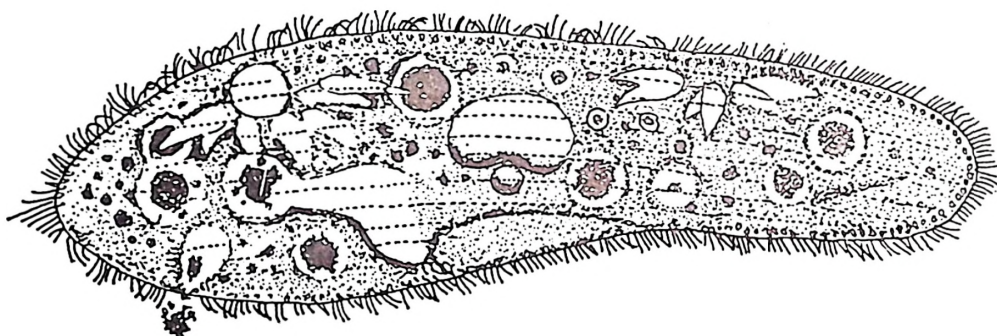
Sl. 2.

Volvox globator je, prema Haeckelu, poslužio kao model za proces celularizacije. Ovdje vidimo unutar materinje kolonije 6 mladih. Vnutri materinskoj kolonii nahodjatsja 6 dočernih.

(Gofman et col: *Biologija*. »Medicina«, Moskva, 1966.)

Prema Hadžijevoj teoriji, filogenetski razvoj mnogostaničnih životinja eumetazoa počao je od visokorazvijenih protozoa, turbelarija, sa već postojećim diferencijacijama organela, na taj način što se jezgra, karies, razdijelila u manje jezgrice. Oko svakog toga karionta (jezgrice) okupila se izvjesna protoplazma i tako su se razvile individue sa polikariontskom građom, funkcionalno usmjerene na organele iz kojih se u daljnjem razvoju formirao mnogostanični eumetazoon. Hadžija je godinama razvijao dokumentaciju za svoju teoriju i na kraju je konačno

formulirao u knjizi »Novi pogledi na filogenezu i prirodni sistem životinjskog svijeta« u izdanju SANU, Beograd 1970. Iz te dokumentacije mi ćemo ovdje iznijeti samo dvije podrške novoj teoriji. Prvo, Volvox je zelena alga, biljka, pa je u najmanju ruku nelogično pretpostavljati da su biljke služile kao polazni model za polimerizaciju i formiranje prelaza od protozoa u mnogostanične životinje. Drugi argument je u činjenici da i danas nalazimo protozoe sa polikarionskom jezgrom kao slo-



Sl. 3.

Paramecium caudatum. 1. resnički, treblje, cilije, 2. pistevariatelnie vakuoli, probavna vakuola, 3. mikronukleus, 4. citostoma, 5. citofarinks, 6. analna pora, 7. pulzativna vakuola, 8. makronukleus, 9. trihociste, 10. prilazni kanali k pulzativnoj vakuoli (bubreg). (Gofman i saradnici. *Biologija s obštei genetikoi*. »Medicina«, Moskva 1966). Paramecij je služio kao model procesa polikarionske teorije.

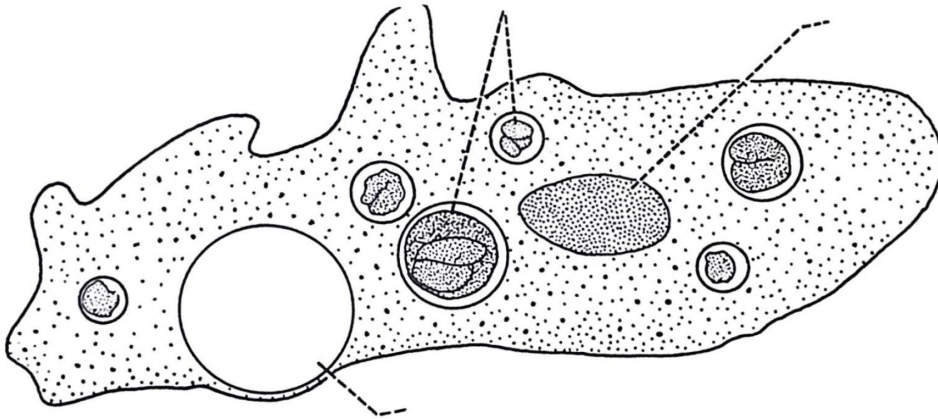
bodne vrste. Među današnjim fitoflagelatima nalazimo sve prelaze od malog broja samo rahlo povezanih stanica (cit. po Hadžiju i Švobu) do oblika kao što je Volvox, čija individua gradi na hiljade u loptu formiranih stanica, koje su među sobom organski povezane finim plazmatiskim nitima. Sam proces celularizacije je očito trajao desetine i stotine hiljada godina.

Šta se misli pod acelularnošću

Termin i pojam *acelularnost* (bestanična građa) predložen je umjesto dosadašnjeg termina »unicelularnost«, »jednostaničnost«, za sva živa bića kod kojih nema stanične građe. Priznajemo da većina udžbenika i priručnika, dakle većina autora, skoro i ne poznaje, pa i ne priznaje drugi termin za mikrobe osim »jednostanična bića«. Mikrobi su prema toj tezi, kako smo već rekli, *jednostanična živa bića sa sistematizacijom dijelom u biljke, a dijelom u životinje*. Stanična struk-

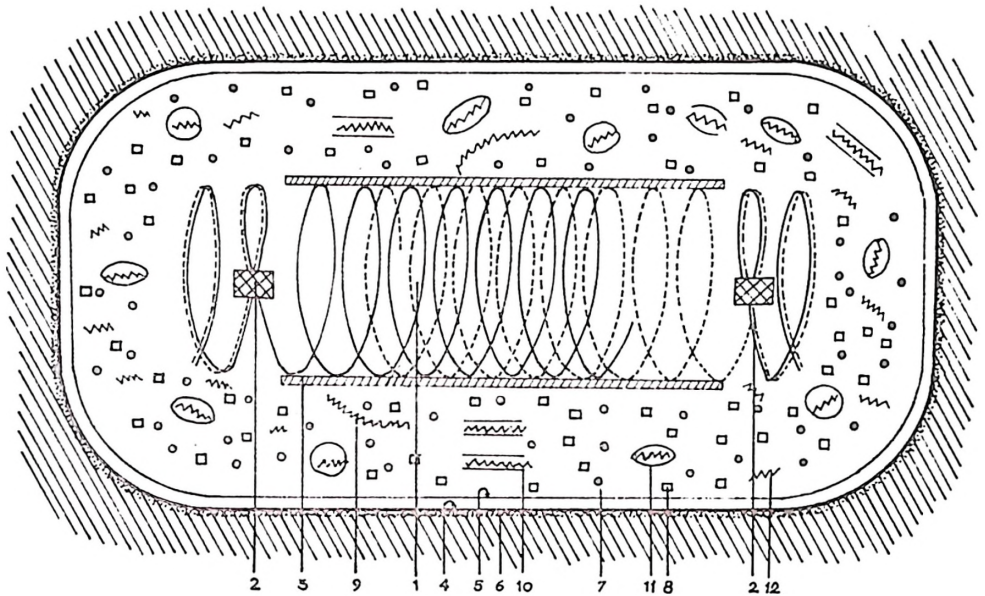
tura kao karakteristika građe čitavog živog svijeta i dosljedno tome jednostaničnost, unicelularnost, za svijet bez stanica očito je aksiom stare biologije i teško se saglašava sa novim shvatanjima i dostignućima koja više vode računa o filogenetskom razvoju i položaju i funkciji prvenstveno mikroba. Primordijalni oblik života vjerojatno nije imao ni ove građe današnjih naših acelularnih ili, po starom, »jednostaničnih« mikroorganizama. U svom primarnom sastavu to je bila kapljica ili grudica lagano zamućene tečnosti, sastavljena od bjelančevina, jezgrenih elemenata i vode. Suprotno tome, na jednom daleko višem stupnju razvoja nalazimo, npr., protozoe sa tako jasnom i kompleksnom diferencijacijom na organele sa znacima nervnog sistema.

Iz literature bismo ovdje naveli samo nastavnika protistologije u Cambridge-u *Dobela*¹⁸ (1911) i *Brenemana* (1954), zoologa sa Indiana univerziteta, a donekle i našeg *J. Hadžija*, koji stidljivo govori o acelularnim pojavama. Citiramo samo jedan pasus iz *Brenemana*: »Kad je riječ o protozoama obično se govori o jednostavnim, jednostaničnim životinjama? Međutim to nisu ni jednostavne ni jednostanične već samo 'non Cellular' ili 'acellular' životinje. To su kompletni, a strukturalno kompleksni organizmi. Mnogi od njih imaju tzv. organele, strukture za kontrakciju, za kretanje, imaju zametke nerava i strukture za osjet, strukture za napad i za odbranu. Većina protozoa ima jezgru jednaku onim višim stanicama, a kod nekih protozoa postoji i embrionalni razvoj sa nezrelim i zrelim oblicima. Može li se i smije li se jedna ameba, jedan *Diplodinium* ili jedan *Paramecium* nazivati jednostaničnom ili jednostavnom životinjom, kad su oni u stvari primjer kompleksnosti koja daleko prelazi kompleksnost mnogih višestaničnih živih bića, a svakako kompleksnost jedne jedine stanice na pr. jetre, pluća ili čak mozga«.



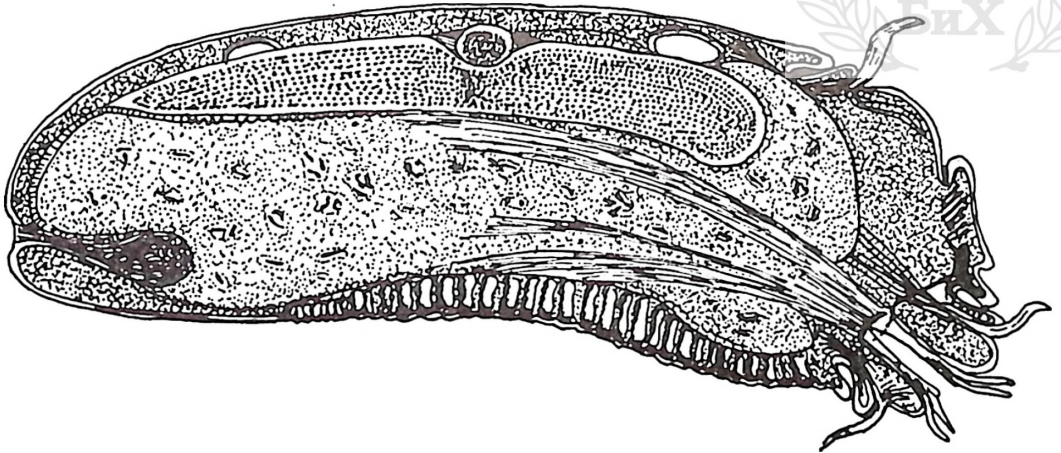
Sl. 4.

Jezgra, probavna i ektorna vakuola jedne amebe, ameba sa nutarnjom diferencijacijom i pseudopodijskim mogućnostima kretanja. Lamotte M., L'Héritier, Biologie générale. Doin, Paris 1965.)



Sl. 5.

Kako jedan američki biofizičar zamišlja bakterijsko tijelo. 1. Spiralno savijena nit desoksiribonukleinske kiseline. To je, u stvari, jezgra stanice — bakterije. 2. DRNA-polimeraza, ferment koji sintetizira desoksiribonukleinsku kiselinu. 3. Proteinska ovojnica, u stvari RNA-polimeraza, ferment koji sintetizira ribonukleinsku kiselinu. 4. Membrana bakterija. 5. Ektoplazma bakterija. 6. Kapsula — sluzava ovojnica. 7. Aminokiseline. 8. Fermenti nefiksirani, slobodni u bakterijskim sokovima. 9. Novoformirana RNA. 10. Novi ribosomi. 12. Topiva RNA. (E. Pollard, Yale Scientific Magazine, januar 1960.)

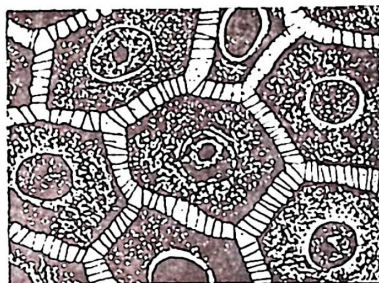


Sl. 6.

Diplodinium ecaudatum, iz predželuca preživara. Medijalni presjek. Vidi se struktura ektoplazme i endoplazme i razni fibrili koji osiguravaju retrakcije usne regije. Vidi se i kontraktilna vakuola i anus. Median sagittal section, showing the structure of the ektoplasm and endoplasm and the various fibrils which bring about retraction of the mouth region. The openings of the contractile vacuoles and the anus are shown. Hammond J. Progress in the physiology of farm animals. Butterwort, London 1954.

Sl. 7.

Epitelne stanice sa međustaničnim mostićima (plasmodesme). (Trautmann-Fiebiger, Histologie, Parey 1949.) (plasmodesme).



Celularna struktura javila se početkom treće trećine postojanja živog svijeta kao rezultat velikih strukturalnih i funkcionalnih promjena, dakle, ona je, nesumnjivo, višeg razvojnog stupnja. Kad govorimo o acelularnosti, mislimo samo na filogenetski nižu i najnižu razvojnu grupaciju od koje je evolucija pošla naviše. Mnogostanične biljke i životinje sastoje se od milijardi takvih stanica grupiranih u veći broj funkcionalnih jedinica, tkiva i organa, veće ili manje specijalizacije. Za našu daljnju diskusiju uzimamo najviše stupnjeve u toj acelularnosti, bakterije i protozoe, i to prvenstveno one kod kojih postoji i pored znakovna seksualnog množenja dobrim ili većim dijelom nesporno množenje. U tom slučaju ove jedinice ne samo da su životno daleko nad pojedinim stanicama tkiva i organa, nego su svojom vitalnošću i nad pojedinim biljkama i životinjama. Kod acelularnih svaka stanica može predstavljati dotičnu vrstu, dok kod životinja to čini samo oplođena stanica ukoliko se nađe u povoljnom miljeu za daljni život.

Visoki metabolički potencijal acelularnih organizama

U mijeni stvari i energije među neživom i živom prirodom razlikujemo anaboličke procese u kojima anorganska materija prelazi u organsku i kataboličke procese razgradnje, dekompozicije i mineralizacije organske materije. Godišnja produkcija organske materije u prirodi cijeni se na 200 do 300 milijardi tona.

Dvije trećine ovih procesa odigravaju se u moru, a jedna trećina na kopnu. Acelularna živa bića učestvuju u jednom i drugom procesu. Nekada, tokom prve dvije milijarde godina postojanja života, i jednu i drugu funkciju vršila su isključivo acelularna živa bića. Danas proces fotosinteze na kopnu nose skoro isključivo mnogostanične biljke. Samo u moru još uvijek acelularne alge i drugi neki acelularni članovi fitoplanktona nose veći udio u ovom procesu. Suprotno tome, mikrobi suvereno dominiraju u razgradnji organske materije. Tu su mikrobi skoro posve sami, pa se s pravom postavlja pitanje kako ta živa bića, tako sićušnih dimenzija, svladaju ovaj fantastično veliki proces.

U tumačenju ovog na prvi pogled, upravo čudesnog fenomena, polazimo od nekoliko naoko paradoksalnih činjenica. To su: sićušnost ispod vidljivosti našega oka i upravo time uvjetovan izvanredan metabolički potencijal, ubrzano moženje i kratko trajanje života, velika sposobnost adaptacije ekstremno varijabilnim uvjetima vanjske sredine.

Sićušnost mikroba je najbolje manifestirana time što za njih nismo ni znali dok nisu otkrivena razna optička povećala, među kojima danas igraju glavnu ulogu optički i elektronski mikroskopi. Hiljadu bakterija debelih 1 mikron dalo bi dužinu od jednog milimetra. Jedna kapljica vode ima nešto više od dvadesetog dijela kubnog centimetra, ali bi u nju stalo nekoliko desetina miliona bakterija. U jednom gramu rodne bačke zemlje može se naći i do milijardu klica. Jednako je jednostavan i njihov oblik. Uglavnom loptice, tačkice i štapići. I treći paradoks iznenaduje. Dok broj vrsta biljaka i životinja ide do miliona, vrste mikroba idu do najviše stotinu hiljada. Jedino tumačenje za ovu posljednju pojavu možemo naći u jednoj zakonitosti biocenoza: što su u nekoj sredini uvjeti za život povoljniji, to je više vrsta u toj sredini. Optimum života se naslućuje u tzv. bočatoj vodi, u mješavini morske i pitke vode, sa malo više dušika i fosfata, uz blagu temperaturu. U nepovoljnim uvjetima jedva živi nekoliko vrsta mikroba. Razgradnja organskog otpada najraznijih kvaliteta, od lišća do debelih stabala, od kišne gliste do čovjekovog leša, i to u količini od preko 200 milijardi tona svake godine, očito predstavlja proces koji stavlja velike zahtjeve i stvara nepovoljne uvjete kojima samo mali broj vrsta može udovoljiti.

Povećanje kontakta protoplasta sa njegovom vanjskom sredinom i time izvanredno povećanje aktivnosti kao rezultat sićušnosti mikroba

Uvećana aktivnost protoplasta ne bi bila moguća kad ne bi bila vezana, u stvari, uzrokovana neobičnim povećanjem srazmjera površine kroz koju se kreću procesi mijene tvari i energije prema samom protoplastu u kome se ti procesi odigravaju i u suprotnom pravcu odbacivanja detritusa.

Mi se na ovoj relaciji površina prema sadržaju mikroorganizama duže zadržavamo, jer je fenomen zbog svoje paradoksnosti ostao zanemaren.

Sa našim crtačima (Mesud Karpov i Redžo Mulahasanović) pokušali smo u svrhe nastave ilustrirati ovaj paradoks kockom. Susretljivošću prof. Manojla Marovića matematičari su nam dali i slijedeću formulu fenomena.

Ivica kocke je 1 m. Dijelimo ivicu na 10 jednakih dijelova, pa taj postupak nastavljamo dalje.

$$a_0 \text{ (ivica kocke)} = 1 \text{ m}$$

$$a_1 = 1 \text{ dm} = 1/10 \text{ m}$$

$$a_2 = 1 \text{ cm} = 1/10^2 \text{ m}$$

$$a^3 = 1 \text{ mm} = 1/10^3 \text{ m}$$

$$a^4 = 1/10 \text{ mm} = 1/10^4 \text{ m}$$

.....

$$a_n = 1/10^n \text{ m}$$

$$P^3 = 6 \cdot (1/10^3)^2 \cdot 10^3 \cdot 10^3 \cdot 10^3, \text{ m}^2$$

$$P^4 = 6 \cdot (1/10^4)^2 \cdot 10^3 \cdot 10^3 \cdot 10^3 \cdot 10^3 \text{ m}^2$$

.....

$$P_n = 6 \cdot (1/10^n)^2 \cdot \frac{10^3 \cdot 10^3 \dots 10^3 \text{ m}^2}{n - \text{puta}}$$

Dakle,

$$P_0 = 6 \cdot 1 \text{ m}^2$$

$$P_1 = 6 \cdot 10 \text{ m}^2$$

$$P_2 = 6 \cdot 10^2 \text{ m}^2$$

$$P_3 = 6 \cdot 10^3 \text{ m}^2$$

$$P_4 = 6 \cdot 10^4 \text{ m}^2$$

$$P_n = 6 \cdot 10^n \text{ m}^2$$

$$P_0 : P_1 : P_2 : \dots : P_n = 1 : 10 : 10^2 : \dots : 10^n$$

To je poznata fizikalna zakonitost da je površina tijela u srazmjeru sa sadržajem to veća što je sadržaj manji, dakle što je veličina čitavoga tijela manja. Uzima se, npr., da je srazmjer površine nekih bakterija srednje veličine prema njihovoj težini 200.000 puta veći od čovjekove prema njegovoj težini.

Tekstualno tumačenje grafičkog prikaza ovog fenomena vidi na samom grafikonu.

Izvanredna aktivnost mikrobskog protoplasta kao rezultat sićušnosti

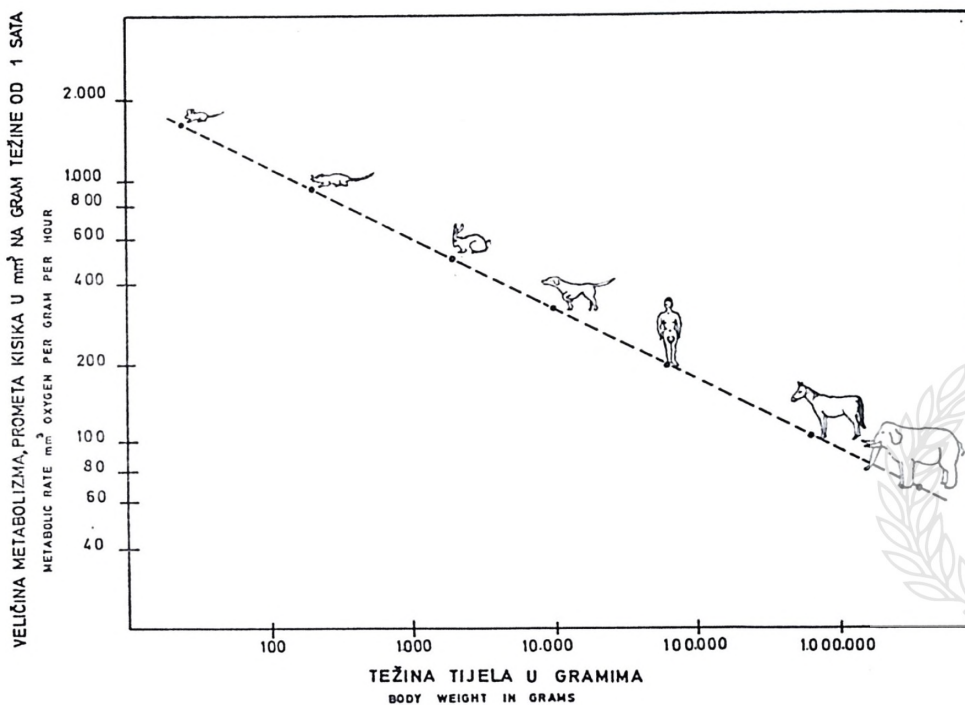
Aktivnost stanične protoplazme možemo mjeriti na razne načine, među ostalim, i efektima mijene tvari i energije u jednom gramu dotične žive materije preračunate na suhu tvar. Za naš primjer to je najlakše postići količinom ugljične kiseline koju može proizvesti za 24 sata. Jedan gram suhe tvari repe može dati za 24 sata 5 miligrama CO₂, dok gram suhe tvari korijena žita daje već 100 miligrama. Slične količine možemo dobiti sa mikrobima iz grupe penicilija i aspergilusa. Gram nekih klostridijuma, anaerobnih bakterija sa sporama, može dati i do 500 miligrama, a jedan gram azotobacter chroococcum i preko 1200 miligrama ugljične kiseline. Dakle, za 24 sata gram repe producira 5 miligrama, a gram azotobaktera 1.200 miligrama.

Znači, gram acelularnog protoplasta može kroz neke mikrobe manifestirati aktivnost 200 puta veću od grama repe, koji pored protoplazme sadrži i niz drugih komponenata.

Obratni odnosi pri porastu veličine tijela na primjeru sisavaca

Pred nama je za našu diskusiju neobično interesantan crtež koji pozajmljujemo iz biokemijske enciklopedije R. J. Williamsa i E. M.

Landsforda (45). To je vrlo očigledna ilustracija naših teza od kojih polazimo. Količina potrošnje kisika u mm^3 u odnosu na gram težine tijela raste sa smanjivanjem ukupne veličine i težine tijela dotične vrste. I obratno: promet kisika pada pri povećanju tijela životinje. Dobivene vrijednosti prenijete na logaritamsku koordinatu daju pravu liniju. To je druga potvrda da u procesu povećanja tijela površina raste na kvadrate a sadržaj, volumen, na kubove. Time se srazmjer površine prema sadržaju smanjuje, dakle obratno u odnosu na ono što smo imali



Sl. 9.

Veličina metabolizma životinja, u ovom slučaju količina kisika u mm^3 u odnosu na gram težine tijela, raste sa smanjivanjem tijela. Ako dobivene vrijednosti unesemo u logaritamsku koordinatu, dobijemo ravnu liniju, Miš troši, dakle, daleko veću količinu kisika u srazmjeri s veličinom nego slon.

(Williams R. J., Landsford E. M.: *The Encyclopedia of Biochemistry*: Reinhold, New York, 1967.)

pri smanjivanju tijela sve do razine mikroba, gdje se taj razmjer povećavao. Ove korelacije veličine tijela i potrebe, odnosno potrošnje hrane, upravo ilustruju naša dnevna iskustva o ishrani eksperimentalnih sitnih životinja. Bijeli miš težak 20—25 grama potroši skoro toliko hrane dnevno. Deset puta teži štakori i zamorci troše jedva četvrtinu, kunici desetinu, a, recimo, govedo od 200 kg zadovoljava se sa 10 kg sijena.

Ubrzano množenje — logičan i realan efekt prethodnih činjenica

Kao daljnje objašnjenje ove aktivnosti uzimamo vanrednu brzinu množenja bakterija i količinu tako nastale biomase. Uzmimo da se bakterije dijele svakih 30 minuta, pa ćemo lako izračunati brzinu kojom se smjenjuju generacije. Samo 12 sati je dovoljno da 1 mikrob dobije 17 miliona potomaka. Pri slobodnom množenju taj bi se broj već poslije 24 sata popeo na 280 triliona (280.000.000.000.000.000). Jedan poljoprivredni mikrobiolog (Löhnis) nije žalio vremena da izračuna da bi poslije 36 sati nesmetanog množenja samo jedan bakterij mogao ostvariti masu koja bi zapremila 1000 m³, te bi za njen prevoz bio potreban vlak od 100 vagona. Jedan drugi mikrobiolog-botaničar (Cohn) tim istim putem dobio je još fantastičnije cifre. Od jednog bakterija veličine 2 puta 1 mikron kroz 5 dana bi se stvorila masa koja bi mogla ispuniti sve vode, sva mora i oceane cijelog svijeta.

Na kraju — jedan primjer kako teško prodiru ova saznanja u širu svojinu. R. Wagner (cit. po Sabovljevu, 1962) (36) tumači kako svako živo biće ima »nagon« da svoju masu i svoj protok energije povećava do maksimuma. Svoju misao ilustrira primjerom Carrelovih kultura embrionalnog tkiva, koje su Carrelu uspijevale tokom dvije decenije. To je tkivo raslo intenzitetom bakterija, veli Wagner, da bi za 20 godina moglo ispuniti masu Sunca. Samo, ni Wagner, a ni mi (Ježić) u to vrijeme nismo znali tumačiti taj »nagon«. Svega je desetak godina prošlo otkako smo dobili u ruke prve kulture virusa slinavke i šapa na tripsiniziranim stanicama selektivnih tkiva. Ogromne količine virusa dobivene su za 24 sata. Kao na živom epitelu jezika! Kako? I kod Carrelovih »tkivnih« kultura i kod slinavke razbijeno je tkivo, i oslobođene stanice rastle su upravo burno.

Iako se mikrobi u prirodi, iz razumljivih razloga, ne mogu množiti do toga broja, ipak nam ove cifre dobro ilustruju ogromnu brzinu množenja i smjene generacija, što je odličan prilog tumačenju ovih efekata bakterijske djelatnosti. Uostalom, nisu u pitanju baš male količine.

Izvanredna adaptabilnost acelularnog svijeta kao cjeline

Skoro neshvatljivo široka mogućnost adaptacije karakterizira acelularni svijet. Nalazimo ga u predjelima vječnog snijega i leda, kao i na vrelinim gejzirima Islanda ili toplim izvorima Vranjske Banje. Uspoređujući adaptacionu sposobnost živih bića uopće sa tim pojavama kod mikroba, lako ćemo se uvjeriti da je adaptaciona širina mikroba znatno veća nego biljaka i životinja. Evolucija živog svijeta kroz milijarde godina daje nam više dokumenata u tom smjeru. Acelularna živa bića su bila prvi stanovnici naše planete, pa su današnji acelulari u najmanju ruku njihovi nasljednici, u svakom slučaju, neke vrste živi fosili prvoga života. Acelulari su u početku bili nosioci sinteze i razgradnje organske materije. Pojavom biljaka acelulari su na kopnu fotosintezu skoro posve prepustili biljkama te samo u morima obavljaju dobar dio i te funkcije. Suprotno tome, u razgradnji i mineralizaciji organske materije dominiraju i danas. Nekada su razgrađivali samo tvari vlastite proizvod-

nje, ali u toku evolucije oni su se kontinuirano prilagođavali novim oblicima i stupnjevima života. Protozoi važe kao poikilotermi, koji podnose vrlo velik raspon temperature, pa nemaju ni mehanizama za regulaciju temperature. Ipak mi vidimo kod patogenih acelulara vanrednu prilagođenost pojedinim vrstama sa potpuno specijaliziranim manifestacijama. Pri tom se oni i međusobno napadaju (bakteriofagi), ali uzrokuju i niz oboljenja mozga.

Anaerobnost i metabioza

Možda nam ovu sposobnost mikropske adaptacije može bolje ilustrirati relacija prema zraku i kisiku. Nalazimo ih u struji svježeg zraka sa preko 20% kisika, ali i u sredinama sa smanjenim kisikom i u potpuno anaerobnim uvjetima. Ovu širinu je lako razumjeti čim se sjetimo da su u biosferi u vrijeme pojave prvog života vladali posve anaerobni uvjeti. Slobodnog kisika jedva je bilo, živa bića su ga morala crpsti iz vode i drugih spojeva. Dodamo li ovome vjerojatnost da je organska materija nastala prije pojave života, onda možemo kao karakteristike života u to vrijeme pretpostavljati acelulare heterotrofe u anaerobnom ambijentu. Ne smijemo zaboravljati da ni danas nema dovoljno kisika na mnogim mjestima na kojima se odigravaju izvjesni životni procesi. Pri razgradnji nekih organskih supstrata, recimo mesa ili životinjskih leševa, vladaju na površini aerobni uvjeti, ali u nutrini moramo računati sa smanjenim količinama kisika do potpuno anaerobnosti. Tu bi razgradnja bila veoma otežana kad ne bi bio osiguran sinergetizam brojnih mikropskih vrsta — od isključivih ekstremnih aeroba do isključivih ekstremnih anaeroba. Sinhronom akcijom jednih i drugih procesi su neobično ubrzani.

Kao kod svih živih bića, i kod mikroba individualni ili vrsni metabolizam, tzv. »house keeping metabolism«, javlja se kao neke vrste anastomoza velikog metabolizma, mijene tvari i energije među neživom i živom prirodom. Nutarnji, mali metabolizam oslobađa potrebnu energiju za vlastite potrebe. U tom pogledu postoje velike razlike među aerobima i anaerobima. Aerobi u svom procesu disanja oslobađaju nesrazmjerno veće količine energije nego anaerobi, jer oni supstrate koji su u pitanju oksidiraju dokraja, tako da oksidirana materija nema u sebi više energije. Anaerobi atakiranu materiju razgrađuju samo do izvjesnog stupnja, te u njoj ostaju sačuvane još razmjerno velike količine energije. Druge vrste dolaze da je razgrade do slijedećeg stupnja, i taj se proces ponavlja nekoliko puta do potpune mineralizacije. Iz jednog mola glukoze neka aerobna vrsta oslobađa 689 kalorija, anaerobne vrste u pojedinom stupnju svega 20—30 kalorija. Ako se ova oksidacija sprovodi u nekom mikrobu ili stanici, onda se oslobođena energija ne javlja isključivo u vidu topline, nego u obliku biokemijskih veza adenosin triphosphata i guanosa triphosphata. Anaerobna oksidacija glukoze ide putem fermentacije: $C_6H_{12}O_6 - 2CH_3CH_2.OH + 2CO_2$. Razgradnjom glukoze u mlječnu kiselinu oslobađa se 20 Cal. Prelazom mlječne kiseline u pirogloždanu oslobađa se 16 Cal. Prema tome, aerobi razgradnjom glukoze

mogu dobiti preko 30 puta više energije nego anaerobi. Pretpostavimo li da su anaerobima potrebne za jednaku količinu svoje biomase i jednake količine energije, moraju anaerobi razgraditi 30 puta više organske materije da bi dobili potrebnu energiju za svoje životne procese.

U ranijem izlaganju smo već govorili da automatizam ograničavanja broja vrsta i individua — jedan je oblik adaptabilnosti.

Fenomen anabioze je neobično razvijen kod mikroba

Pokažu li se prilike i u tako velikoj adaptacionoj širini još uvijek suviše teške, mogu mikrobi preći u stanje potpune anabioze, u oblik spora, kristala ili u neki treći oblik uspavlivanja svih funkcija. Anabioza znači redukciju svih životnih procesa do prividne smrti. To je neka vrsta zimskog sna medvjeda, ježa, itd.

U takvom obliku mogu mikrobi podnijeti hladnoću u kojoj se vodi pretvara u tekućinu, mogu podnijeti izvanrednu sušu godinama, ali mogu podnijeti i temperature koje daleko premašuju stepene koagulacije krvi, npr. temperature tvrdo kuhanog jajeta. Isto tako, mikrobi mogu u takvom stanju podnijeti ogromne pritiske i kompletne vakuume. Pod tim uvjetima nikakav drugi život ne bi bio moguć. Očito je da ni biljke ni životinje, a još manje čovjek, ne bi izdržale ni mali dio tih nepovoljnih prilika i uvjeta. A mi moramo pretpostavljati da je takvih prilika bilo u brojnim geološkim periodima zemlje. Mislimo, u prvom redu, na glacialne dobi. To znači da će i eventualne katastrofe koje još čekaju našu planetu najduže izdržati mikrobi. Oni će i u slučaju potpune katastrofe biti među posljednjim živim bićima. Nije još tačno proučeno kako mikrobi podnose djelovanje nuklearnih emanacija, ali je utvrđeno da ih sve niže razvijene forme bolje podnose nego živa bića na višem razvojnem stupnju.

Analogije malignih stanica sa nekim karakteristikama acelularnih mikroba

Formalna geneza tumora, uzroci i mehanizmi tih procesa nisu predmet ove rasprave. Odvajanje jedne ili nekoliko stanica iz bilo koga tkiva ili organa, na jednom mjestu, kao početak malignog tumora, kao prvi lako uočljivi znakovi kancera, danas je činjenica koju niko ne osporava, pa se prihvata kao naučna istina. Od nje smo pošli u ovu raspravu. Isto tako, ostavljamo daljnjoj raspravi pitanje zašto do odvajanja dolazi samo na jednom ili dva mjesta, rijetko na tri, a sasvim iznimno na 4, iako je čitav organizam bolestan, iako je brzi rast, agresivno prodiranje u okolinu, svojstven malignim stanicama, iako možda samo malo kasnije dolazi do prave septikemije malignih stanica, do metastaza. Objašnjenje ovih pojava bilo bi vrlo interesantno za čitav kompleks raka.

Poželjno bi bilo reći ovdje nekoliko riječi i o podesnijoj terminologiji koja bi bolje pristajala našoj hipotezi. Termini: »acelularna, bestanična stanica«, tumori bestanične građe, »acelluläre Beschaffenheit der malignen Zelle«, sadrže kontradikciju u svojoj suštini u smislu našeg

pojma i termina »acelularnost«. Mislim da ne bi bila najsretnija ni »decelularizirana stanica«, kao što bi i termine recesije, degradacije, dediferencijacije, pa i Conheimove embrionalnosti trebalo ostaviti za druga značenja koja oni već pokrivaju. M. Knežević (28) u svojem radu iz 1971. upotrebljava termin »neociti« za ono što smo navikli nazivati »malignom stanicom«, pa nam se čini, bar zasad, taj termin najpodesnijim.

Tako smo bar mi shvatili taj novi termin.

Neocit je, dakle, po našem shvatanju posve normalna, čak možda nešto snažnija zdrava stanica, koja je pred opasnošću umiranja imala snage da se po zakonitosti »sve ili ništa« otrgne iz svoje »zagušljive« sredine, iz tkiva ili organa svoga porijekla, i time da se oslobodi i biokibernetičkih, homeostatskih, regulatornih mehanizama svoga domaćina. To je obrambena reakcija kojoj u biologiji možemo naći dosta analogija. U najmanju ruku to je prinuda nagona za održanjem vrste, u našem slučaju nagona za spasom života. Samo odvojena stanica nije ni maligna, ni divlja, ni anarhična, već solidno organizirani neocit, koji pod prinudom istoga nagona kojim se odvojio napušta djelomično ili sasvim specijaliziranu funkciju tkiva i organa od kojeg se odvojio i otkriva skrite, zatomljene potencijale svojih acelularnih predaka.

Neocit u svojstvu acelulara prima, usvaja i manifestira sve ono što smo u zaključku prethodnog poglavlja pripisali kao karakteristike acelularima. To je individualnost i autonomija nutrašnje organizacije, mijena tvari i energije, »house keeping metabolism«, zatim množenje i rađanje sebi jednakih i reaktivna sposobnost na vanjske podražaje, kao i široki dijapazon adaptacije na promjene životnih uvjeta u određenim sredinama. Na primjerima pojačanog metabolizma, ubrzanog množenja i velike moći i sposobnosti adaptacije raznim pritiscima kisika i drugim akcesornim djelovanjima ilustrirane su presudne novostečene osobine, koje neocitima daju, bez ikakvih genetskih promjena, strašnu moć iscrpljivanja i razaranja kojom usmrćuju svoga domaćina.

Mi smo u prethodnom poglavlju objasnili povezanost sićušnosti acelulara sa izvanrednim jačanjem njihovog metabolizma. Mutatis mutandis — sve to važi i za odvojenu stanicu. Oslobođen od stega svoga tkiva i organa, a time i od regulatornih mehanizama svoga domadara, razmjernjene radne površine prema protoplastu se nevjerovatno povećao, a to je dovelo do upravo nevjerovatno povećane mijene tvari i energije s neposrednom vanjskom sredinom. To bez ikakve sumnje i dvoumljenja objašnjava i ubrzano množenje neocita, njihovu agresivnost i prodornost u okolini, kao i kasnije metastaziranje. U stvari, to je i fatalna suština bolesti. Postoji niz teorija maligniteta, ali čvrsto vjerujemo da se u svoj biologiji i medicini jedva može naći ovako čvrsto obrazloženje jednog fenomena, procesa. Kad smo pristupili obradi ovog zadatka, mi smo već imali prilično formuliranu radnu hipotezu za etiologiju raka, kao i za patofiziologiju, za mehanizme nastajanja i razvoja. Iako smo usvojili tezu o mikrobskim modelima maligne stanice, nama se čini da za čitav

lenomen kancera moramo tražiti drugi model u kome ćemo imati sliku prekanceroze, kancera bez tumora i tumora kao treće završne faze. Stoga su razumljivi prigovori koje smo morali očekivati, koje smo već jednim dijelom i dobili na ovu našu tezu o malignim stanicama. Evo nekoliko odgovora na te prigovore.

Brzina množenja raznih novotvorina nije jednaka. Jedni, kao melanomi, korioepiteliomi i neki drugi malignomi, množe se vrlo brzo i svršavaju za nekoliko mjeseci (M. Knežević), dok se drugi protežu godinama, pa mnogi i ozdrave. Ne treba zaboraviti da se maligna stanica i poslije svoga odvajanja zadržava u tjelesnim supstratima, — ona je ostala komenzal na stolu svoga domadara. Time je organizam sada pod dvije vatre: uzroci koji su doveli do malignizacije djeluju i dalje, ali mogu i prestati a da se proces nastavlja po zakonima inercije, ali sada i pod ubrzanim metabolizmom malignoma. Brzina napredovanja procesa zavisi i sada od sposobnosti napadnutog organizma da se brani. Budući da se radi o već bolesnom organizmu, nije ga teško oboriti, — smrt je na vidiku. Uostalom, i bakterija kad je prenesemo na optimalnu podlogu prolazi tzv. lag-fazu sa veoma sporim množenjem, da bi se već poslije kratkog vremena našla u logaritamskoj fazi s izvanredno ubrzanim množenjem. Takvih faktora ima više. Hipooksidoza, npr., ubrzava diobu stanice, jer dvije manje stanice dobiju više kisika nego jedna velika, iako se količina kisika u okolini nije promijenila. S druge strane, znamo da su acelulari vrlo moćni u adaptaciji upravo na znatne razlike pritiska kisika. Iako se o Warburgovoj teoriji hipooksidoze govori s određenom skepsom, deficitarnost kisika je, po našem mišljenju, nesumnjiv faktor u kompleksu kancera.

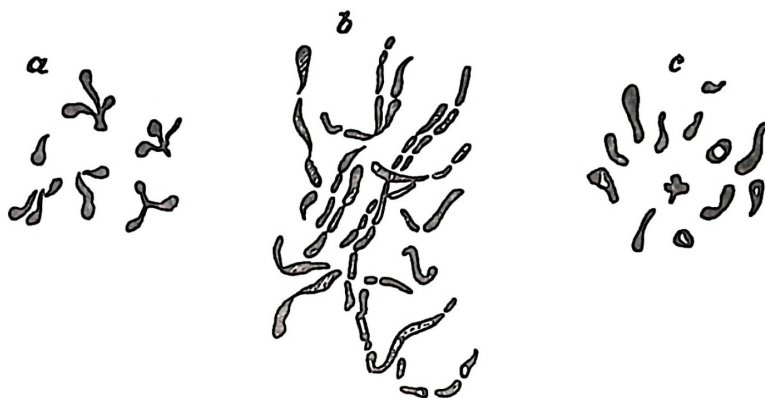
Adaptaciona sposobnost i moć neocita dolaze do izražaja u analogiji sa mikrobima prema antibioticima u razmjerno brzim i čestim pojavama rezistencije prema citostaticima. Evo samo jedan primjer. Folna kiselina je u nekim malignomima signifikantno povišena. Na žalost, te stanice postaju vrlo brzo rezistentne na antifolične agense (Cowdry).

Neociti znatno mijenjaju svoj oblik, biokemijska struktura je često alterirana, a savremenici stalno ukazuju na alteracije jezgrenih elemenata, u prvom redu dezoksi- i ribonukleinske kiseline. Naši histolozi smionostavljaju vrlo pouzdane dijagnoze na osnovu morfologije. Molekularna biologija, elektronika i druga aparatura obećaju nove morfološke karakteristike.

Kako to tumačiti acelularnošću? Zar treba što dodavati činjenici da je metabolizam neocita umnogostručen? Nekoliko naših ilustracija varijabilnosti bakterija i tekst oko adaptacione širine mikroba daju dovoljno materijala za tumačenje morfoloških promjena u neocitima bez angažiranja genoma.

Dodatno na ovu ilustraciju spominjemo Policarda (cit, po Sabovljevu — 36), koji kaže da nediferencirane stanice redovno sadrže veliku jezgru u sićušnoj citoplazmi.

Policard (zitiert nach Sabovljew) behauptet: Undifferenzierte Zellen weisen gewöhnlich einen grossen Zellkern im geringen Cytoplasma auf.

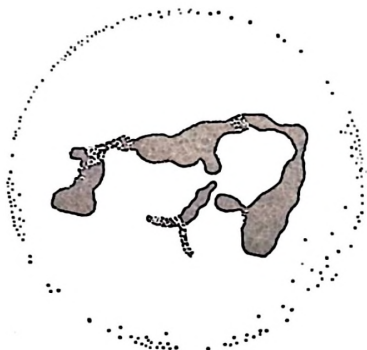


Sl. 10.

Svaki laboratorij zarazne dijagnostike je u dnevnom kontaktu sa mikrobima kao što su bakterije *Clostridium diphtheriae*, *Bacillus anthracis* ili *Bacterium pestis*. Na našoj slici su involucioni oblici tih mikroba, koji bi u dnevnoj praksi zbunili i iskusnog stručnjaka jer ovi oblici jedva sliče stereotipnim oblicima.

(Hailmann, Bakteriologi. Thieme, Stuttgart 1955.)

Involutionsformen sonst stäbchenförmigen Bakterien: *Clostridium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Bacterium pestis*.

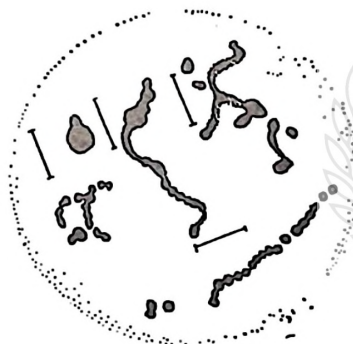


Sl. 11.

Nježni, gramnegativni štapići *Escherichia coli* pod utjecajem penicilina mogu primiti ovakve oblike, da se po prestanku djelovanja opet vrata na stare oblike.

(Revo-Žukova, Veter. med. Mikrobiologie. Njem. prijevod. Jena 1963.)

Die zarten, gramnegativen Stäbchen des *Escherichia coli* können unter dem Einflusse von Penicillin solche Formen annehmen, um aber nach beendetem Einflusse wieder zu ihrer alten Form zurückzukehren. Revo-Žukova, Veter. medizinische Mikrobiologie, Übersetzung aus dem Russischen, Jena 1963.



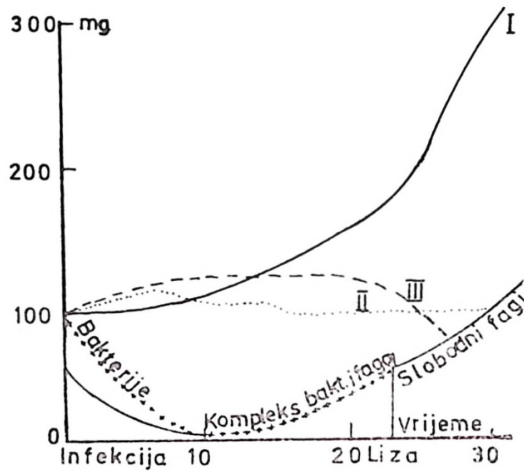
Sl. 12.

Micromyces peripneumoniae bovis, elementarna tijela i raspadnute niti, može nam služiti kao primjer polimorfizma kod prelaznih vrsta od virusa prema bakterijama. Za našu diskusiju ništa neće mijenjati, ako status »prelaznih vrsta« ne bude usvojen.

(Revo-Žukova, Veter. med. Mikrobiologie. Prijevod s ruskog. Jena 1963.)

Micromyces peripneumoniae bovis, deren elementare Körperchen und zerfallene fäden als Beispiel von Polyformismus bei den Übergangsarten von Viren und Bakterien dienen können. Revo-Žukova, Veter. medizinische Mikrobiologie.

Deutsche Übersetzung aus dem Russischen, Jena 1963.



Sl. 13.

U susretu faga i bakterija, dakle na najnižem stupnju živoga svijeta, formira se najprije kompleks faga i bakterija, iz koga izlazi fag kao pobjednik. Kako se vidi iz crteža, količine desoksiribonukleinske kiseline su utrostručene, dok su ostale komponente skoro nepromijenjene. Ovakvo povećanja DRNK smatraju mnogi autori karakterističnim za maligne stanice.

Bei der Begegnung von Fagi und Bakterien, also auf der niedrigsten Stufe der belebten Welt, bilden sich zuerst ein Komplex von Fagi und Bakterien, aus dem der Fagus als Sieger hervorgeht. Wie aus der Zeichnung ersichtlich ist, vereinfacht sich zuerst die Menge an Desoxyribonucleinsäure, während die übrigen Komponenten unverändert bleiben. Ein solches Anwachsen von DRNK ist garadezu charakteristisch für den Zellkern der malignen Zellen.
P. Morand: »Aux confins de la vie«, Paris, 1955.

L-forme bakterija znače jednu od važnijih, vrlo interesantnih pojava među transformacijama žive stanice. Pojava se uspoređuje sa preobražajem normalne tkivne stanice u maligne. Bakterija odjednom izgubi sposobnost formiranja svojih normalnih oblika: štapići se pretvaraju u globule, loptice, koje mogu toliko dobiti na veličini da ih možemo ubrojiti u velike bakterije, ali se mogu i toliko smanjiti da prolaze bakterijske filtere. Ove su promjene redovno prolazne, povremene, ali se ne isključuju ni trajne forme. Ovako u formi stabilizirane stanice imaju za 25% veći sadržaj desoksiribonukleinske kiseline, dok im je sadržaj ribonukleinske kiseline u odnosu na normalne oblike smanjen na polovinu.

Rezime u odnosu na razvojni stupanj:

Acelulari su karakterizirani trostrukim filogenetskim aspektom. Oni su prva živa bića na zemlji od kojih su se procesom celularizacije razvila višestanična živa bića, dakle biljke i životinje, i čovjek s mozgom, tim najvišim razvojnim stupnjem žive materije.

Drugi filogenetski aspekt acelulara je da su se razvijali i prilagođavali usporedno sa promjenama vanjske sredine (npr. od nultog procenta

kisika u atmosferi do 21%, i sl.) i novim formama života [npr. virusi su živjeli na preformiranoj, neživoj, organskoj materiji, poslije toga su parazitirali na bakterijama (bakteriofagi!), da bi danas uspješno djelovali i na ljudskom mozgu].

Treći filogenetski aspekt je u činjenici da su unatoč ovom razvoju zadržali acelularnu strukturu. Tako su sačuvali sićušnost i time široku radnu površinu prema sićušnoj protoplazmi. To je rezultiralo u izvanredno velikoj mijeni tvari i energije, ubrzanom množenju i genetskoj širini adaptacije od 100% anaerobnosti do potpune aerobnosti. Pred nama su i višestanična živa bića, biljke, životinje i čovjek. Osnovna jedinica njihove građe je stanica, ali uklopljena u tkiva i organe i time morfološki i funkcionalno ograničena na specijaliziranu funkciju svoga tkiva i organa.

Pred nama su i neociti, tzv. maligne stanice, koji su se odvojili od tkiva i organa višestaničnih razvojnih stupnjeva, recimo čovjeka, napustili time njihove specijalizirane funkcije a vratili i manifestirali zatamljena svojstva acelulara, ali kao komenzali na tekućim supstratima domaćina ispod čijih regulacija su se oteli. Ovo stanje i novi odnos prema svome domaćinu može nam tumačiti sve morfološke i fiziološke razlike neocita prema stanicama svoga porijekla, bez učešća genetskih promjena. To nam objašnjava i efekte njihove djelatnosti na čitav organizam domaćina.

Da zaključimo! Neociti, tzv. maligne stanice, oslobođene biokibernetskih, homeostatskih mehanizama svoga domaćina i morfoloških, anatomskih veza za organ tkiva i organa od kojih se odvajaju, ponašaju se umnogome kao acelularni organizmi. Acelularnost omogućuje pojačani metabolizam i gomilanje energije, a za »maligne stanice« se odavno zna da su bogate energijom. Obilje energije vodi do ubrzane diobe i množenja, pa i do povećanja DRNK i drugih morfoloških karakteristika maligne stanice, sve u okvirima normalnih nepromijenjenih genoma.

Na kraju je dozvoljen zaključak da je upravo acelularna suština zaista karakteristična za neocite, tzv. maligne stanice. To ujedno znači da nam normalni mikrobški acelulari mogu vrlo korisno poslužiti kao modeli za studij neocita.

ZAVRŠNA DISKUSIJA

Da ponovimo neke misli K. H. Bauera, savremenog protagoniste mutacija: »Tumorske stanice su međusobno genetski jednake, ali genetski različite od stanica matera i od svojih sestara koje su ostale u sklopu tkiva i organa svoga porijekla. To može postojati samo ako je u kancerskoj stanici nešto trajno izmijenjeno. One su asocijalne u socijalnoj državi. One su saboteri reda, tumorska stanica je po svojim novim svojstvima varijanta, ali posebna vrsta varijacija. Biologija poznaje samo tri oblika staničnih varijacija: modifikacije, bastardiranje i mutacije. Maligne stanice nisu ni prvo ni drugo, mogu, dakle, biti samo treće«. Bauer očito nije mislio na ovo četvrto što mi branimo: acelularnost. Citirali smo u početku rasprave samo K.H. Bauera, kao posljednjeg protagonistu mutacijske teorije. Ima znakova (15) da i njegova bliža oko-

lina napušta njegove teorije. Njegovo glavno djelo u kome tako odlučno brani somatsku mutaciju i tezu da tijelo ne razvija nikakve obrane protiv raka izašlo je 1963 (5). 1966. štampali su W. D o e r r, F. L i n d e r, G. W a g n e r (19) izvještaj sa Simpozijuma u čast 75 godina K. H. Bauera (Aktuelni problemi kancerologije). Tu je već napuštena jedna teorija, a izvjesna skepsa se osjeća i prema mutaciji.

»Dass die zweite Theorie nicht ganz richtig ist, kann heute kaum mehr bezweifelt werden, dass aber auch die erste sensu strictiori unrichtig sein dürfte, ist ein Problem, das noch seines endgültigen Beweises harrt. In streng wissenschaftlicher Hinsicht muss man nämlich unterscheiden zwischen einer Mutation im eigentlichen Sinn (also einer spontanen Veränderung im Ribonukleinsäureapparat der Zelle) und einem nicht spontan erfolgten Vorgang, d.h. also z.B. durch einen Vorgang, der dadurch eingeleitet wird, dass etwa der Ribonukleinsäureapparat eines Virus in das Genom einer Somazelle integriert wird. Einen derartigen Vorgang kann man nämlich unmöglich einfach als »Mutation« bezeichnen«, kaže se u referatu na Simpozijumu (1966).

Čekalo nas je baš veliko iznenađenje. Na Kongresu kirurga u aprilu 1971. godine (prikaz je izašao u rujnu iste godine) jedan glavni referat je dao 81-godišnji starac K. H. Bauer. Tu on posve napušta svoju drugu teoriju da organizam nema obrane od raka, a o mutacijama nema riječi u izvadku koji smo dobili, već se veteran onkologije zalaže za »promjene u postranim lancima desoksiribonukleinske kiseline« koje provociraju pojavu raka. Iako smo beskompromisni u traganju za naučnom istinom, nije nam bilo lako riješiti se na suprotstavljanje tezama K. H. Bauera.

Međutim, D. Schmähl (30), vjerojatno jedan od učenika K. H. Bauera, u svojoj knjizi iz 1970. uporno brani i proširuje Bauerovu teoriju s prijedlogom da se pojam »mutacijske teorije nastanka raka« proširi na »genetsku teoriju raka«. To našu raspravu čini još aktuelnijom. Tim više što Schmähl nalazi četiri razne mogućnosti nuklearnih mutacija (p. 28), pa bi naše tumačenje bilo peto.

U našim uvodnim razmatranjima smo istakli i nekoliko bioloških kontraindikacija koje govore protiv mutacija i genetskih promjena uopće. Vjerujemo da bismo u oblasti imunologije mogli naći isto tako uvjerljivih argumenata za našu tezu. Međutim, nama se odmah učinilo da je sam problem imunologije suviše krupan da bismo ga mogli dobro obraditi u neke vrste uzgredne dopune uz ovu raspravu.

Savremena dostignuća u suštini virusa, virusnoj imunopatologiji, u transplantaciji, imunosupresiji i u tumačenju sekundarnih pojava pri prenošenju tkiva i organa, napredak hematologije i transfuziologije, imunoterapija malignoma — dali su takav impuls razvoju imunologije da je i dobrim poznavacima »klasične« imunologije bilo sve teže s uspjehom pratiti ta nova otkrovenja. Štaviše, uspoređivanje spomenutih grana dalo je naslućivati da ni nosioci pojedinih oblasti ne vode dovoljno računa o dostignućima drugih. Kao da prevladavaju prakticistička pitanja konkretnih zadataka, uz zanemarivanje općih načela biologije i genetike.

Ipak je za naše rezervirano držanje u imonologiji odlučna činjenica da je odgovor na pitanje naše rasprave: da li je maligna stanica ge-

netški normalna ili izmijenjena? — presudan i za određeniji stav u pitanju imuniteta kod raka. I radne istraživačke hipoteze, a vjerojatno i zaključci, a pogotovo eventualne preporuke terapijske prirode kategorički su tražili jasan odgovor na pitanje od koga polazimo. Ima još jedan razlog za ovu rezervu. Iz područja onkologije izlazi godišnje više hiljada publikacija. Mi ih najvećim dijelom upoznajemo iz nekoliko referatnih časopisa i iz manjeg broja monografija i knjiga, koje su dobrim dijelom starijeg datuma. Od 46 referenca u ovoj raspravi, jedva je polovina novijeg datuma.

»Defektne mutacije«. — Jedna velika slabost Bauerove i dr. teorija je donekle izbjegnuta time što je iskorišćavan termin »somaticna mutacija«. Defektne mutacije su još više udaljene od savremenih bioloških definicija mutacije, koje znače naglu pojavu novih svojstava. Ima još nekoliko pokušaja tumačenja ovih staničnih alteracija u smislu gubitka nekih osobina i stanja. Tu su teorijska razmatranja o embrionalnim, nerazvijenim i o nediferenciranim stanicama. U nekih je riječ o nižim razvojnim stupnjevima, o devijacijama homeostatskih mehanizama, o imunodepresivnim pojavama, dakle o slabljenju i gubitku imuniteta, kao i o malaksavanju općih i specifičnih obrambenih snaga i sistema. Neke od ovih hipoteza imaju i genetsku osnovu. Tu bi bila, npr., Tylerova teorija (8) da tumorigeni faktori i agensi induciraju slabljenje, inaktivaciju, pa i posvemašniji gubitak histokompatibilnih gena, zvanih skraćeno H-geni. Dovoljno je da takva alteracija pogodi jednu jedinu stanicu, iako se pretpostavlja da uvijek ima više stanica. Alterirana stanica uzrokuje alergična stanja prema domaćinovom tkivu, i to uzrokuje, recimo, odvajanje stanice i ubrzani rast.

Ovo tumačenje veoma slično odbacivanju transplantata tzv. »graft-versus-nost« reakcijom. Dakle, jedna genetska pojava, ali ne u karakteru mutacija. Među oskudnom pristupačnom literaturom neočekivano smo našli jednu izvanrednu, iako samo indirektnu, potvrdu za našu hipotezu. G. E. Foley, poznati istraživač odnosa zdravih i malignih stanica, sa svojim saradnicima A. H. Handlerom i R. A. Adamsom (11) ispitivao je karakteristike rasta normalnih, embrionalnih i malignih stanica u kulturama in vitro i u pokusima na hrčkovima. Evo jednog uvodnog citata o njihovim rezultatima:

»Stanice sisavaca u kulturama in vitro, bez obzira da li su iz normalnih ili malignih izvora, ne samo da pokazuju upadljivo slične morfološke i biokemijske karakteristike nego jednako (autori kažu essentially) reaguju na razne inhibitore rasta. Osim toga, sredstva sa poznatom antitumoroznom aktivnošću in vivo bolje djeluju in vitro nego in vivo. Ove paradoksalne pojave nameću najmanje dvije moguće hipoteze«.

Sve stanice, bez obzira na njihovo porijeklo, kultivacijom in vitro modificiraju se u jedan opći tip sa sličnim biološkim i biokemijskim svojstvima. To je prva njihova hipoteza. Druga glasi: Sve stanice, bez obzira na njihovo porijeklo, jednako su osjetljive na razne metaboličke inhibitore ako su kultivirane in vitro pod identičnim uvjetima bez restriktivnih utjecaja domaćina svoga porijekla.

Autori nastavljaju. Ako je prva hipoteza tačna, moglo bi se logički pretpostaviti da sve stanice kultivirane in vitro dobivaju neka svojstva

karakteristična za maligne stanice. Samo tako možemo razumjeti da je osjetljivost na metaboličke inhibitore in vitro neočekivano izjednačena sa antitumoroznim djelovanjem tih inhibitora in vivo. U vezi s prvom hipotezom rekli bismo samo ovo. Naša hipoteza acelularnosti je 100% u saglasnosti sa prvom hipotezom Foleya i saradnika: da su zdrave i maligne stanice u kulturi in vitro modificirane na jedan opći tip sa sličnim biološkim svojstvima. A taj »opći tip« nije ništa drugo nego naš fenomen acelularnosti.

Ako je druga hipoteza tačna, vele autori, onda je očita selektivnost da metabolički inhibitori in vivo bolje djeluju na maligne stanice nego na normalne, a ne jednako na obje kao in vitro, što je vjerojatno rezultanta razlika u ponašanju domaćina prema malignim i normalnim stanicama. Na ovo pitanje možemo dati sasvim novo tumačenje. Maligna i normalna stanica, tripsinizirane i nasađene na kulturu, ponašaju se na način acelulara, pa i inhibitori mogu jednako djelovati na obje. Pogotovu ako je djelovanje inhibitora jače u razvoju, onda on djeluje selektivno na neku razvojnu fazu. Suprotno tome, u organizmu je maligna stanica u acelularnom stanju, a zdrava vezana za svoje tkivo i funkciju.

Foleyova, Handlerova i Adamsova istraživanja su objavljena 1962. Međutim, mnogi su autori već ranije postavili pitanje: odakle jednoličnost većeg broja pojava kod malignoma kraj toliko različitih uzroka, lokacija i razvojnih mehanizama? Tako je, na primjer, Greenstein (cit. K r a n t z i J e l l e f f C a r r 29) već 1954. ukazivao na uniformnost metabolizma, koji nam može tumačiti sličnost nekih procesa i kraj razlikosti uzroka i histogeneze. Tumorsko tkivo raznog porijekla i lokacije, raznih vrsta tumora, pokazuje mnogo manje međusobne razlike nego su te razlike evidentne kod tkiva i organa iz kojih su se tumori razvili. Distribucija fermentata i čitava aktivnost tumora su neobično slične, veli Greenstein, a mi se pitamo: šta može bolje tumačiti tu jednoobraznost nego fenomen acelulara? U stanici tkiva i organa dominira specijalna funkcija dotičnog organa i ništa drugo. Čim je neka stanica odatle skokom prešla u tomorožne, ona je zanemarila svoju prvotnu funkciju, prinuđena na niz drugih funkcija u kojima dominira ojačani i ubrzani metabolizam, individualnost i autonomija, i konzekventno tome — ubrzana dioba, množenje i invazija okoline, sve na direktnu štetu i iscrpljivanje domaćina. Klasične kulture bakterija, dugotrajne pasaže u staklu Carrelovog tkiva, kulture tripsiniranih stanica novijeg vremena i kulture virusa na takvim kulturama stanica, zapažanja na embrionalnim stanicama, pa i ove naše acelularne pojave — sve to govori o nečem iskonsko prirodnom, čemu ne pristaje termin »mutacija«. Pojam i termin »acelularnosti« nosi u sebi nešto fundamentalno, nešto fizikalno prirodnije i biološki jače i opravdanije.

Ireverzibilni ili reverzibilni procesi?

Konzekventno osnovnom pitanju: radi li se o genetskim promjenama ili ne? — na kraju samo mali osvrt na drugu isto tako krupnu dilemu: da li su maligni procesi ireverzibilni ili se maligna stanica može normalizirati? Mutacionisti za svoju tezu ireverzibilnosti, koja je sastavni dio teorije mutacija, navode činjenicu da kod malignih stanica

ne nalaze ni najmanjih tragova koji bi govorili o nekoj tendenciji vraćanja normalni. Suprotno tome, protivnici se pozivaju na brojne registrirane slučajeve spontanih ozdravljenja bolesnika i na daleko veći broj izliječenih medicinskim zahvatima. U obzir se moraju uzeti, dakle, jednako poznate regresije tumora, a nerijetko i njihovo potpuno iščeznuće. Istini za volju, slažemo se da se na samim stanicama jedva mogu naći znakovi neke tendencije vraćanja na normalu. A. C. Braun (9, 10) pokušava kulturama malignih pojava kod biljaka i eksperimentima na gušterima dokazati mogućnost ovog vraćanja. Mislimo da te dokaze treba tražiti samo u kliničkim slučajevima ozdravljenja. Ipak ćemo se zadržati kratko na Braunovim tumačenjima, jer su interesantna i za našu tezu. On je očito protivnik mutacionista, a razlike malignih prema normalnim stanicama tumači »multipotencijalom« stanica. Zdrava stanica ne iskorišćava kontinuirano sav svoj genetski potencijal, već najviše 10 — 20 postotaka. 80% se nalazi u nekoj represiji, van funkcije. Malignomi znače samo da su neki ranije aktivni geni represirani, a drugi aktivirani. Mi bismo njegovo tumačenje uzeli kao dopunsko tumačenje za širinu bakterijskih i malignih disocijacija koje se sve, osim mutacija, odigravaju u okvirima postojećih nepromijenjenih gena.

Međutim, ne može se reći da nisu nađene baš nikakve morfološke pojave. Ovdje bismo mogli dopuniti Brauna još jednom logički razumljivom činjenicom: da se čitava jezgra ne sastoji samo od gena već i od nosilaca drugih regulatornih mehanizama. To posebno važi za metaboličke mehanizme protoplasta. Zar se za naša razmatranja ne može pretpostaviti mehanizam ishrane u vrlo sporoj i vrlo ubrzanom aktivnosti. Sve ovisno o danoj mogućnosti mijene tvari i energije s neposrednom vanjskom sredinom. Ako klasik prve pojave života Oparin usvaja Bertalanffy-Prigoginovu teoriju termodinamike živoga svijeta, onda je možemo i mi primijeniti za naša razmatranja. Značilo bi to da je bioke-mijski sistem stanice otvoreni sistem koji se zatvara tek onim dijelom procesa koji leži u neposrednoj vanjskoj sredini.

Ako je transportni mehanizam, dakle veza vanjske sredine sa protoplastom, slab ili nedovoljan, procesi će biti usporeni. U protivnom — ubrzani. Ako mi automobilskom motoru povećamo dovod goriva i zraka, brzina i jakost se razmjerno povećavaju, a da se ništa bitno nije izmijenilo.

Iako ova usporedba nežive i žive prirode nije naučno opravdana, mi je iskorišćavamo samo kao ilustraciju. Zašto tragati za kompliciranim tumačenjima, kad su jednostavna na domaku ruke.

Ipak se ne može reći da nisu nađene baš nikakve morfološke pojave vraćanja normalni. Beogradski istraživač kancerogeneze kod vezikalne hematurije Đ. Sofrenović (40) našao je pri odvajanju malignih stanica gubitak plazmatskih niti mostića koji povezuju pojedine stanice u tkivu, dok je Japanac Naboru Idžimo (32), saradnik prof. Podvinca, ustanovio pojavu tih mostića na malignim stanicama poslije vakcinacije sa DLG.

Sve ovo, kao i razne promjene u recipročnim međustaničnim atezivnim i inhibitornim kontaktima, spada u formalnu genuzu tumora, o kojoj ćemo posebno razgovarati.



Mi bismo ovo traganje za znakovima reverzija na malignim stanicama označili dosta naivnim. Uzmimo ekstremni slučaj da se iz jetara odvojila jedna stanica i postala maligna. Ako je organizam domaćina zaista oslabio, ta će stanica za kratko vrijeme ostaviti iza sebe hiljade stanica sa nizom generacija. Po prihvaćenom modelu bakterija, te su stanice već postale donekle pasažne, slične, recimo, BCG-vakcini ili kravljnoj limfi u cjepivu protiv ljudskih, velikih boginja, velikom drugom nizu vakcinalnih živih sojeva. Notorno je poznato da je vraćanje tih sojeva na prirodni stupanj patogenosti više nego nemoguće, skoro isključeno, i broji se u velike iznimke. Uostalom, kamo bi se morala ta masa u jednom tumoru vratiti, zar na mjesto one jedne odvojene stanice?! Ili u međucelularne prostore?

Da uzmemo obrazloženje M. Kneževića (28). »U tijelu nema preformiranih tkivnih pukotina, 30 angstrema široki intercelularni prostori ispunjeni su osnovnom substancijom, koja se ne da stlačiti i potisnuti i koja ima znatna svojstva obrane od agresije. Kad bi tumorska stanica i mogla otopiti osnovnu substanciju, kako bi se stanica s promjerom od 100.000 angstrema uvukla u prostore od 30 angstrema«. Pri tom ne treba zaboraviti, dodajemo mi, da se ne radi sada već o jednoj nego o stotinama i hiljadama novih stanica, jer se ove stanice brzo množe i brzo umiru. Onoga časa kad organizam bude sposoban da se brani, i njihovo će množenje prestati i njih će nestati. Iako su maligne stanice, dakle, normalne po svojoj genetskoj suštini, stanje koje je nastalo njihovim odvajanjem i stanje organizma koje je omogućilo odvajanje stanica sili nas da povratak tih stanica u sklop tkiva ili organa iz koga su se odvojile smatramo nemogućim i, prema tome, sam proces ireverzibilnim.

Ireverzibilnost neocita ne znači ireverzibilnost bolesti!

Genetski normalni neociti nameću nam misao da kancer nije uopće bolest sui generis nego jedno mnogostruko, veoma varijabilno, dugotrajno, subkliničko trovanje. To znači da je pred naukom krupan zadatak da objasni na koji način tako brojni i raznoliki otrovi ostvaruju tako jedinstvenu morfološku i kliničku sliku. S druge strane, pred naukom i medicinskom operativom je zadatak da u budućim istraživanjima jednaku pažnju posvećuje otrovanom organizmu kao što je dosada posvećivala neocitima, kako smo nazvali maligne stanice graditelje kancerskih tumora. Čini nam se opravdana nada, vjera, da će na taj način biti znatno ublažene patnje pogođenih nesretnika i da će procenat izliječenih znatno porasti u odnosu na sadanje rezultate.

»Nihil novi sub sole« jest stara velika misao. Svi se mi trudimo da do naših radnih hipoteza dođemo studijem što obilatije bibliografske građe. U vezi s tim istakli bismo da u starijoj literaturi često dolazimo do podataka o rezultatima, iskustvima i mislima koje do danas ne samo nismo prešli, nego ih katkada pokušavamo iznijeti i kao svoje, u najviše slučajeva s jednostavna razloga što ih nismo znali. S te strane u ovoj našoj diskusiji moramo spomenuti Conheima, Ribberta, Thierscha i mnoge druge.

Tu su pojave opisane kao vraćanje u embrionalno stanje: recesija, retrogradacija, dediferencijacija i slično, s kojima naša decelularizacija i acelularnost očito imaju nešto zajedničko. To je suprotno normalnom razvoju: iz jedne embrionalne stanice postepeno se javljaju nove kvalitete i nove strukture, dolazi dakle do diferenciranja i do potpunih razvojnih stadija. Po našoj tezi se tako diferenciranje stanica vraća na jedan raniji razvojni stupanj, vrši se dakle neka vrsta dediferencijacije. Međutim, ovaj pravac spada u formalnu genezu tumora, koja nije predmet naše rasprave.

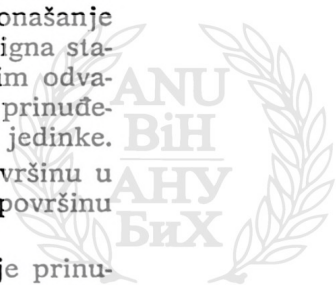
Priznajemo da se naš red misli pokriva s njihovim rezoniranjem, pa im odajemo i dužno priznanje. U stvari, mi se u činjeničnom stanju od koga polazimo ne razlikujemo mnogo. Mi se bitno razlikujemo samo u tumačenju. Mi nigdje nismo našli ovako dokumentiranu tvrdnju da maligna stanica nije genetski promijenjena. Usvajanje naše teze moglo bi znatno izmijeniti pristup čitavoj problematici.

Sadržaj

Nauka još nije uspjela odgovoriti na jedno od osnovnih pitanja onkologije: da li je maligna stanica genetski izmijenjena ili se sve njene karakteristike mogu svesti u okvire nepromijenjenih genoma? Iz aspekta mikrobiologije autor kategorički govori protiv mutacije ili nekih drugih vidova genetskih alteracija. Čitavo, znatno promijenjeno, ponašanje maligne stanice može se tumačiti acelularnošću, u kojoj se maligna stanica našla odvajanjem iz tkiva i organa svoga porijekla. Samim odvajanjem stanica je napustila dotadanju specijaliziranu funkciju, prinuđena da vrši sve životne funkcije sada nekako samostalne žive jedinice.

Izvanredna oslobođena sićušnost neobično je povećala površinu u odnosu prema protoplazmi. To je povećalo radnu, kontaktnu površinu protoplasta prema vanjskoj sredini.

Ovako povećani putevi transporta i mijene tvari i energije prinudili su protoplast na daleko širu aktivnost u neočekivano velikim dimenzijama. Pojačani metabolizam manifestira se u prvom redu ubrzanom diobom i množenjem, sa naglašenom difuzijom u okolinu. Znatne biokemijske, enzimatske i druge strukturalne promjene, pa i morfološke diferencijacije posljedica su ovih metaboličkih pojačanja i ubrzanja, bez ikakvih suštinskih promjena genoma. Radi se, dakle, o biološkoj reakciji nekoliko stanica na promjene u životnoj sredini, tj. u bolesnom organizmu. Istina je da maligna stanica ubija, uništava svoga domaćina, ali ona nije uzrok već samo posljedica jednog dubljeg procesa koji godinama alterira i slabi organizam.



**DURCH ACELLULARES BESCHAFFENHEIT HERVORGERUFENE
BESCHLEUNIGUNG DES STOFF- UND ENERGIEWECHSELS —
EIN WESENTLICHES CHARAKTERISTIKUM
DER MALIGNEN ZELLE**

ZUSAMMENFASSUNG

Der Grundlagenforschung gelang es bisher nicht, eine fundamentale Frage der Cancerologie einstimmig zu beantworten: Sollen die mannigfaltigen Manifestationen der malignen Zelle auf eine Mutation zurückzuführen sein, oder lässt sich alles im Rahmen der unveränderten Genome erklären? — Vom Aspekt der Mikrobiologie und Immunologie aus wendet sich der Referent gegen die Mutation oder irgendeine genetische Alteration. Loslösen der Zelle von ihrem Abstammungs-Gewebe bringt sie in eine acelluläre Beschaffenheit, die alle funktionellen und morphologischen Änderungen — heute der Mutation zugeschrieben — deuten kann. Die maligne »Zelle« ähnelt jetzt einer Mikrobe. Durch ihre ausserordentliche Winzigkeit ist das Verhältnis ihrer Oberfläche zum Protoplasma vergrössert. Das führt zu einem ausserordentlich lebhaften Stoff — und Energiewechsel der jetzt schon »malignen Zelle«. Der verstärkte Metabolismus offenbart sich in erster Linie durch eine beschleunigte Teilung und Vermehrung. Alle folgenden Differenzierungen können dadurch ohne Einbeziehung der Genetik erklärt werden.

LITERATURA

1. Abrikosov A. I.: Osnovi opšte patološke anatomije. Med. knjiga, Beograd 1950.
2. Ackerman L., Regato J.: Cancer, Diagnosis, treatment, prognosis Moscy, St. Louis 1970.
3. Alaoui A., Pieron R., Jagueux M., Martin E.: Carcinoid tumor of aparently primary nature and double location in the bronchus and in the ileum. Ref. Cancer, Exc. medica 18—12, 1970.
4. Barghorn, cit. Natur u. Medizin, 1966.
5. Bauer K. H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin 1963.
6. Bazala V.: Ueber die Syncancerogenese. Zagreb 1964.
7. Bergey's Manul of determinative Bacteriology. New York 1957.
8. Botsch D.: Zwei Milliarden Jahre alte Bakterien. Naturw. Rundschau 1966.
9. Braun A. C.: The reversal of Tumor Growth. Sc. Americ. 1959. pp 75—83.
10. Braun A. C.: The cancer problem. Columbia Univ. Press, 1969. Ref. Cancer, Excerpta med. V 18. Oct. 1970.
11. Brennan M. J., Simpson W. L.: Biological intereactions in normal and neoplastic growth. Little, Boston 1962.
12. Brenemann W. R.: Animal Form and Function, Boston 1954.
13. Buchanan R. E., Holt J. G., Lessel E. F.: Index Bergeyana. Churchill Livingstone, London 1966.

14. Busch H.: *Biochemistry of the Cancer*. Cell. Acad. Press, New York 1962.
15. Canciullo R., Brugneri E. R.: Multiple tumours of the air and food passages. *Ref. Cancer, Exc. medica* 18—12, 1970.
16. Cowdry V.: *Cancer Cells*. Philadelphia 1955.
17. Czarnetzki H. D., Schönfelder M., Hartig W.: Case report of triple primary cancer, *Ref. Cancer, Exc. medica* V. 18—12, 1970.
18. Dobell C.: *The principles of protistology*. Archiv f. Protistenkunde, 1911.
19. Doerr W., Linder F., Wagner G.: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie. Symposium anlässlich des 75. Geburtstages von K. H. Bauer. Springer, Berlin 1966.
20. Dominiczak K.: Carcinoma primarium quadruplex. *Ref. Cancer, Exc. medica* V. 18—12, 1971.
21. Gause G. F.: *Microbial Models of Cancer Cells*. North-Holland Publ., Amsterdam 1965.
22. Hadži J.: Novi pogledi na filogenezu i prirodni sistem životinjskog sveta. SANU, Beograd 1970.
23. Holand C. W., Klein R., Briggs A.: *Molekulare Pharmakologie*. Thieme, Stuttgart 1967.
24. Jacob M. F.: *Mutations des bacteries*. Cours de bacteriologie, Institut Pasteur, Paris 1965/66.
25. Jawetz E., Melnick J. L., Adelberg J. L.: *Pregled medicinske mikrobiologije*. Školska knjiga, Zagreb 1969.
26. Ježić J.: Pođimo korak dalje u pravcu prirodnije sistematizacije mikroba. Naučno društvo, Radovi XV, Sarajevo 1960, 101—124.
27. Ježić J.: Mikrobški svijet kao zasebna grupacija u sistematizaciji Živog Svijeta. J. mikrob. društvo, Beograd 1960, 383—394.
28. Knežević M.: Problemi kancerogeneze. *Medicinar*, Zagreb 1971, 105 — 122.
29. Krantz J. C., Jelleff Carr: *Pharmacologic principles of medical praactice*. Williams et Wilkins, Baltimore 1965.
30. Mogami E.: Early gastric cancer associated with carcinoma of the gallbladder. *Ref. Cancer-Ecerpta med.* V, 18, Oct. 1, 1970.
31. Monod J.: *Le hasard et la nécessité* Seuil. Paris 1970.
32. Naboru Idžimo (Japan): Pozitivno mišljenje o Podvinčevoj vakcini ELG. *Usmeno saopćenje, Politika* 3. VII 1970.
33. Rappaport T. F., Dausset J.: *Human transplantation*. Grune-Stratton, New York 1968.
34. Reid E.: *Biochemical Aproaches to Cancer*. Pergamon. London 1965.
35. Rewo M. E., Žukowa M. D.: *Veterinarmedizinische Mikrobiologie*. Prijevod s ruskog Fischer, Jena 1963.
36. Sabovljević A.: *Diferencijacije u životinjskom svetu*. Univerzitet N. Sad, 1962.
37. Saltykov S.: *Opća patološka morfologija*. Zagreb 1948.
38. Schmähle D.: *Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren*. Cantor, Aulendorf 1970.
39. Selley C., Eckhardt S., Nemeth L.: *Chemotherapy of neoplastic diseases*. Budapest 1970.

40. Sofrenović Dj. i sarad.: Histogeneza karcinomatoznih alteracija mokraćne bešike goveda oboljelih od hematurije. Acta veter. Beograd, 1961.
41. Švob T.: Biologija. Univerzitet, Sarajevo 1970.
42. Tausen V. C.: Nasljedstvo mikrobov. Akad. nauka, Moskva 1947.
43. Tsukerman I. M.: Primary multiple malignant neoplasms. Ref. Cancer, Excerpta med. Oct. 1970.
44. Weil R.: The role of tumours viruses in basic research and medicine. Triangle, 1971, 3—10.
45. Williams R., Landsford E. M.: The Encyclopedia of Biochemistry. Reinhold New York 1967.
46. Wyse E. P., Hill C. S., Gabnez M. L., Clark R. L.: Other malignant neoplasms associated with carcinoma of the thyroid: thyroid carcinoma of the gallbladder. Ref. Cancer-Excerpta med. V, 18, Oct., 1970.

