

Eva Kamerer

INDIFERENTNE ČELIJE: NOVI MODEL ZA STARI FENOMEN¹

APSTRAKT: U tekstu želim da pokažem kako su u istraživačkim područjima u kojima ne postoji objedinjujuća teorija modeli često presudni za interpretaciju empirijskih podataka i artikulaciju novih problema. To je pre svega slučaj kada naučnici nastoje da objasne kompleksne fenomene. U analizi hijerarhijskog modela karcinogeneze ukazujem na to kako je ovaj model omogućio naučnicima da se kancer razumeju kao istinski darvinovski fenomen.

KLJUČNE REČI: naučni model, karcinogeneza, matične ćelije, darvinovski fenomen, razviće

Filozofske diskusije o modelima veoma su kompleksne i one dobro odslikavaju suštinsku promenu do koje je došlo u razumevanju nauke: kada analiziramo nauku ne polazimo više od sheme koja uključuje samo naučne teorije i empirijske podatke, već i jedno područje između ova dva u kojem nalazimo razne tipove modela (Giere 2006, 60 i sl.). Modeli se, zapravo, shvataju kao medijatori, kao posrednici između naučnih teorija i sveta koji ove teorije opisuju (Morgan, Morrison 1999, 11). Pritom oni na veoma različite načine predstavljaju objekte i njihovo ponašanje. Modeli čine vrlo heterogenu klasu koja uključuje fizičke objekte, matematičke izraze, slikovne sheme, dijagrame itd. Međutim, iako se modeli ponekad međusobno veoma razlikuju, oni, po pravilu, predstavljaju idealizovane strukture koje su pogodne za reprezentovanje kompleksnih sistema. Upravo kompleksnost realnih fenomena je ono što naučnike navodi da koriste modele koji ih predstavljaju na jednostavniji način i omogućavaju njihovo objašnjenje (Frigg, Hartmann 2006, 742). Modeli kao idealizovane reprezentacije pojave kojom se naučnik bavi, ili sistema-mete (*target system*), kako se to tehnički

1 Tekst je nastao u okviru projekata br. 179041 (Dinamički sistemi u prirodi i društvu: filozofski i empirijski aspekti) i br. 41004 (Bioetički aspekti: moralno prihvatljivo u biotehnoški i društveno mogućem) koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

zove, vrlo su podesna oruđa za savladavanje problema iz još jednog razloga: oni su obično manje generalni nego teorije i njihove pretpostavke su eksplicitno formulisane. Na primer, obično je u selekcionim modelima u evolucionoj biologiji jedna od osnovnih pretpostavki da je populacija koju posmatramo beskonačno velika (Sober 2006, 88). Iako ovakva populacija ne postoji u stvarnosti, upravo pretpostavka beskonačne veličine naučniku omogućava da posmatra delovanje selekcije takoreći u čistom obliku: ako pred sobom ima beskonačno veliku populaciju, naučnik ne mora da se brine da li je pojava koju želi da objasni posledica delovanja selekcije ili nekog drugog evolucionog mehanizma.

Ponekad se istraživačka područja artikulišu upravo zahvaljujući naučnim modelima. To je slučaj pre svega kada su naučnici suočeni sa fenomenima za koje još uvek ne postoji objedinjujuća teorija koja bi predstavljala oslonac za tumačenje velikog broja empirijskih podataka. Biologija kancera upravo je takvo područje. Nedostatak objedinjujuće teorije u biologiji kancera ogleda se i u specifičnom odnosu između različitih paradigmi koje su u ovoj oblasti prisutne. Genetička paradigma, čiji izraz je model klonalne selekcije, delimično se povukla pred paradigmom kancerskih matičnih ćelija. Pored njih, danas je aktuelna i imunološka paradigma zahvaljujući kojoj su naučnici otkrili ključne stvari o interakciji tumora i imunskog sistema domaćina. Razlikovanje paradigmi treba, naravno, shvatiti kao uslovno. Nije reč o 'paradigmi' u striktnom, tehničkom smislu nego o oznaci za najopštiji okvir koji određuje specifično istraživanje. Kao što ću pokušati da pokažem, u središtu ovakvih istraživanja često se nalaze modeli koje naučnicima omogućavaju da otkriju fundamentalne aspekte fenomena kojima se bave. Štaviše, modeli su oruđe u nauci čija upotreba je često neophodna u uspostavljanju novih područja istraživanja. Tema mog teksta je jedan novi model nastanka i širenja kancera, hijerarhijski model, koji je omogućio da se ova patološka pojava razume kao suštinski darvinovski fenomen. U prvom delu teksta analiziraću osnovne aspekte hijerarhijskog modela. Drugi deo teksta biće posvećen poređenju hijerarhijskog modela sa starijim modelom klonalne selekcije. U trećem delu videćemo na koji način je hijerarhijski model pružio oslonac za analizu problema evolucionog porekla raka.

1.

Kada je naučnicima u 19. veku postalo jasno da rak nije izazvan infekcijom, oni su vrlo brzo razumeli i da je pokretač ove bolesti nekontrolisana ćelijska deoba.² Međutim, samo najlucidniji među njima, kao što je bio Rudolf Virchow, shvatili su da kancerske ćelije podsećaju na embrionalne ćelije: „U ovom stanju tkivo je zapravo *indiferentno*; ono može da se uporedi sa embrionalnim stanjima koja nastaju u najnoj ćeliji u prvo vreme nakon oplodnje, kada se stvara masa ćelija za koje još ne može da se zna šta će od njih nastati“ (Virchow 1978, 89). Embrionalne ćelije poseduju sposobnost da proizvedu diferencirane ćelije različitih tkiva u organizmu i zahvaljujući tome omogućavaju razviće organizma i formiranje jedinice sa velikim brojem specijalizovanih i funkcionalnih organa. Virchow je, dakle, kancerske ćelije povezo sa embrionalnim matičnim ćelijama i, polazeći od ove pretpostavljene veze, karcinogenezu opisao u terminima razvića. Naučnici su u to vreme već znali i za matične ćelije kod odraslog organizma i nazivali su ih germinativne ćelije. Dve stvari su na ovom mestu značajne. Prvo, izdvojen je entitet koji u dovoljnoj meri liči na ćelije raka da bi pružio oslonac za objašnjenje karcinogeneze. Drugo, na osnovu ove ćelijske sličnosti uspostavljena je analogija između procesa individualnog razvića i procesa nastanka „morbidnih oteklina“ (*die krankhaften Geschwülste*), tj. malignih tumora. Kod Virchova ova hipoteza ni na koji način nije povezana sa idejom organske evolucije, on, štaviše, nije bio pobornik teorije evolucije. Ipak, pomalo paradoksalno, on je jedan od retkih naučnika čija hipoteza o prirodi kancera u sebi povezuje motive koji su kasnije korišćeni u jednom specifičnom tipu evolucionog objašnjenja karcinogeneze. Ovaj tip objašnjenja ne svodi se na interni darvinizam, kao što je to slučaj kod modela klonalne selekcije (MKS), već se poziva na evoluciju biološke složenosti. Hipoteza Rudolfa Virchova je značajna za moju analizu i zato što su u njoj pomenuti motivi povezani na jednostavan i intuitivan način. U savremenim istraživanjima kancera toliko su se umnožili empirijski podaci da je ova istraživačka oblast suočena sa skoro neprevladivim problemima pri određivanju jedinstvenog objašnjavačkog okvira koji bi omogućio interpretaciju raspoloživog svedočansta (Weinberg 2014, 270). Virhovljeva intuicija potvrđena je tek posle sto godina u eksperimentima izvršenim 90-ih godina 20. veka. Eksperimenti sa imunodeficientnim miševima pokazali su da samo mali broj transplantiranih kancerskih ćelija mogu da izazovu rak kod ovih laboratorijskih životinja (Lapidot et al. 1994, 645). Dakle, iako su istraživači očekivali da transplantirane kancerske ćelije izazovu razvoj tumora kod organizma kome imunski sistem ne

2 Sa filozofskog stanovišta je interesantno da su kolebanja u hipotezama koje objašnjavaju poreklo raka u 20. veku praktično ista kao i ona u 19. veku: od ideje da je karcinogeneza izazvana infekcijom do ideje da je nekontrolisana deoba ćelija karakteristična za rak uzrokovana nečim unutrašnjim što nema veze sa patogenima.

funkcioniše, to se srazmerno retko događalo. Iz toga su izvukli zaključak da samo specifične kancerske ćelije mogu da iniciraju rak. Ovaj eksperimentalni rezultat poslužio je kao osnova za formulisanje modela karcinogeneze koji se razlikuje od MKS.³

Prema MKS, nastanak i progresija kancera vezuje se za genetičke mutacije u ćeliji koja je prethodno bila normalna. Deobom ove mutirane ćelije nastaju populacije ćelijskih klonova u kojima dolazi do daljih mutacija, a neke od njih se uspješnije šire zahvaljujući delovanju prirodne selekcije (Nowell 1976). Dakle, MKS predviđa da do formiranja malignog fenotipa dolazi zahvaljujući selektovanju ćelija koje se najbolje odupiru mehanizmima kojima organizam raspolaže da bi regulisao ćelijsku deobu. Osnovna obeležja kancera (*hallmarks*)⁴ formiraju se tokom evolucije ćelijskih linija, a sposobnosti tumorskih ćelija da se prošire na okolno tkivo (invazivnost) i da metastaziraju predstavljaju naknadni proizvod selekcionih procesa. Maligna transformacija podrazumeva i proces dediferencijacije ćelija⁵, tj. gubitak njihovih specijalizovanih funkcija. Hijerarhijski model (HM), koji je razvijen zahvaljujući tezi o kancerskim matičnim ćelijama, počiva na ideji da je jedan deo tumorskih ćelija sačinjen od matičnih ćelija koje, po definiciji, nisu specijalizovane. Upravo ove ćelije su nosioci metastatskog potencijala tumora. Dakle, sposobnost tumora da metastazira nije kasni proizvod njegove evolucije, već zavisi od karaktera matičnih ćelija iz kojih se on razvija. Da bismo razumeli o čemu je reč, neophodno je da prvo, u osnovnim crtama, vidimo šta su matične ćelije.

Vrlo je teško odrediti o kakvim je entitetima reč kod matičnih ćelija, pa naučnici radije govore o matičnosti. Matične ćelije su, zapravo, veoma raznolike, neke od njih postoje samo u obliku laboratorijskih artefakata, tako da je skoro nemoguće govoriti

3 Navedeni eksperimentalni rezultati uglavnom se uzimaju kao najjače svedočanstvo u prilog teorije kancerskih matičnih ćelija i hijerarhijskog modela.

4 U svom poznatom tekstu iz 2000. godine *Osnovna obeležja raka (The Hallmarks of Cancer)* Hanahan i Vajenberg izdvajaju šest osnovnih karakteristika kancerskih ćelija u kojima one odstupaju od normalne ćelijske fiziologije: „samodovoljnost u pogledu signala rasta, neosetljivost na signale koji inhibiraju rast, izbegavanje programirane ćelijske smrti (apoptoze), neograničen potencijal replikacije, kontinuirana angiogeneza i invazija tkiva i metastaza“ (Hanahan, Weinberg 2000, 57). Izraženo manje tehničkim jezikom, to znači da kancerske ćelije ne reaguju na signale koji uobičajeno regulišu ćelijsku deobu i koji ne dozvoljavaju da se ćelije neograničeno dele, da kancerske ćelije ne reaguju na signale koji nalažu da one budu uništene zato što su oštećene i nefunkcionalne, da obezbeđuju sopstveni krvotok koji omogućava da dođu do sastojaka neophodnih za rast i da su sposobne da prodru u okolno tkivo i da izazovu tumore na udaljenim mestima u organizmu. Iako ovo nije iscrpna lista karakteristika kancera, ona svakako sadrži najvažnija obeležja i obično predstavlja polazište za analizu ove patološke pojave.

5 Termin 'dediferencijacija' (*Entdifferenzierung*) potiče od Davida Hansemana, nemačkog naučnika iz 19. veka, koji je prvi analizirao rak polazeći od ćelijske kooperacije i gubitka specijalizacije (up. Hansemann 1893).

o matičnoj ćeliji kao takvoj. Matičnost je, s druge strane, stanje za koje su karakteristične dve stvari: prvo, ćelije u ovom stanju su samoobnavljajuće, one poseduju veću sposobnost deobe nego što je to inače slučaj, i, drugo, one deobom proizvode ćelije koje mogu da se diferenciraju, tj. da se specijalizuju za funkcije koje obavljaju kao deo nekog specifičnog tkiva u organizmu (Slack 2018, 2). Dakle, matična ćelija teorijski može neograničeno da se deli. Kod ove deobe moguće su različite kombinacije: deoba može da bude simetrična i da njen proizvod budu dve matične ćelije-ćerke, a moguća je i asimetrična deoba kod koje je jedna od potomačkih ćelija opredeljena, tj. progenitorska, a druga matična. Opredeljena progenitorska ćelija prolazi kroz proces specijalizacije koji joj omogućava da vrši određenu funkciju, ali ona ne može dalje neograničeno da se deli kao ćelija-majka. Matičnost je prvo uočena kod embrionalnih ćelija koje mogu da se transformišu u ćelije bilo kog tkiva. Matične ćelije postoje i kod odraslog organizma, ali one proizvode samo specijalizovane ćelije određenog tkiva. Konačno, u laboratorijskim uslovima se proizvode tzv. indukovane pluripotentne matične ćelije, koje u prirodi ne postoje. Do koje mere je definisanje matičnih ćelija problematično svedoči sledeći navod: „Realne matične ćelije obuhvataju dva fundamentalno različita tipa: pluripotentne matične ćelije koje postoje samo in vitro, i matične ćelije specifične za tkivo koje postoje in vivo u postnatalnom organizmu. Pluripotentne matične ćelije obuhvataju embrionalne matične ćelije i indukovane pluripotentne matične ćelije...suštinsko svojstvo ovih ćelija je, prvo, da one bez ograničenja mogu da se umnožavaju in vitro, i, drugo, pod odgovarajućim uslovima u kulturi one mogu da proizvedu mnoštvo ćelijskih tipova...“ (isto).

Kako, onda, definisati kancersku matičnu ćeliju? Da li je to prvobitno normalna matična ćelija u kojoj su se dogodile genetičke mutacije i izazvale maligni fenotip? Ili je to ćelija koja je tokom maligne transformacije usvojila karakteristike matičnosti? Naime, za nediferencirane kancerske ćelije možemo da kažemo da su mutirane matične ćelije, ali i da su dediferencirane somatske ćelije. Teškoće koje su u području istraživanja matičnih ćelija povezane sa njihovim definisanjem prisutne su i kod određivanja kancerskih matičnih ćelija. Pretpostavka o kancerskim matičnim ćelijama dobro objašnjava neke vrlo važne aspekte tumora, pre svega veliku heterogenost kancerskih ćelija i njihovu pokretljivost i sposobnost da formiraju metastaze. Međutim, činjenica da u tumoru postoje nediferencirane ćelije nije dovoljan osnov za tvrdnju da je reč o matičnim ćelijama. Kancerske matične ćelije u izvesnom smislu odgovaraju onome što se u filozofiji nauke naziva 'teorijski entitet'. Ponekad se čak postavlja pitanje da li je uopšte reč o realno postojećem entitetu ili samo o predstavi koja naučnicima pomaže da konceptualizuju pojavu koju žele da objasne. Za ove ćelije bi moglo da se tvrdi da su one konstruisani entiteti koji imaju iste osobine kao kancerske ćelije, budući da je eksperimentalna potvrda njihovog postojanja, kao što smo videli, prilično dvosmislena (Bertolaso 2016, 30). Naime, kancerske ćelije zaista jesu ili nediferencirane ili samo delimično diferencirane, i veza sa matičnošću deluje kao potpuno

opravdana. Međutim, niti ove karakteristike kancerskih ćelija nedvosmisleno ukazuju na matičnosti niti je jasno o kojoj vrsti matičnih ćelija je reč. Hijerarhijski model (HM) koji počiva na pretpostavci o postojanju kancerskih matičnih ćelije je skopčan sa mnogim nedoumicama koji svoj najbolji izraz nalaze u pitanju nisu li ove ćelije puka „iluzija genetičke varijabilnosti koju nalazimo u svim kancerima“ (Slack 2018, 228). Važno je, ipak, naglasiti da je za ovaj model poreklo ćelija od sekundarnog značaja, jer on je saznavno funkcionalan bilo da su kancerske ćelije nastale od normalnih diferenciranih ćelija usled genetičkih mutacija koje su izazvale njihovu dediferencijaciju, bilo da su nastale od matičnih ćelija tkiva koje su mutirale. To, naravno, ne znači da ova ne bi mogla da bude važna kada je reč o terapiji.

Prema HM, samo neke kancerske ćelije mogu neograničeno da se dele, i na tome počiva sposobnost kancera da se iznova javlja i da se širi na udaljena mesta u organizmu. Upravo ove ćelije nazivaju se kancerske matične ćelije. Ključna je njihova sposobnost samoobnavljanja. Već smo videli da ovaj model uspešno objašnjava veliku genotipsku i fenotipsku heterogenost raka. Tome odgovara predstava hijerarhijske strukture tumora. Zato se model u literaturi i naziva hijerarhijski. Tumori se sastoje od nediferenciranih ćelija, to su kancerske matične ćelije, od delimično diferenciranih ćelija, tzv. opredeljenih progenitorskih ćelija, i diferenciranih ćelija koje podležu ograničenom broju ćelijskih deoba. Dakle, nemamo više različite ćelijske linije koje nastaju klonalnom selekcijom, kao u MKS. Sada ćelijske linije tvore specifičnu hijerarhiju u kojoj kancerske matične ćelije „promovišu neoplastični rast tumora“ (Bertolaso 2016, 30)⁶. Ova hijerarhijska struktura analogna je strukturi normalnog tkiva i konačno objašnjava utisak naučnika da tumori ponekad podsećaju na defektne organe. HM takođe pokazuje jedinstvenu asocijaciju sa epidemiološkim podacima, što je od velikog značaja za prihvatljivost modela. Naime, HM predviđa da postoji specifična starosna distribucija određenih tipova kancera. Epidemiološki podaci predstavljaju snažno svedočanstvo u korist ovih predikcija (up. Slack 2018).

2.

Koje su značajne razlike između MKS i HM? MKS u svom najranijem obliku objašnjava karcinogenezu kao proces koji dovodi do formiranja tumora u kojem dominiraju ćelije sa najvećom adaptivnom vrednošću. U ovoj formi model slabo objašnjava

6 Termin neoplazija označava nenormalan, patološki rast ćelija koji dovodi do formiranja tumora. Tvorevine koje nastaju na ovaj način Firhov detaljno opisuje u svojim predavanjima iz 1862-1863. Ova predavanja odnose se, po njegovim rečima, na „pseudoplazije ili neoplazije, izrasline u najužem smislu reči, koje nastaju proliferacijom“ (Virchow 1978, 121). Sam naziv oslanja se na staru filozofsku ideju o plastičnoj sili koja oblikuje sve biološke strukture.

heterogenost kancerskih ćelija, i to, rekla bih, iz dva razloga. Prvi je vezan za pretpostavku da u osnovi razvoja kancera stoji transformacija jedne ćelije. Ta pretpostavka zahteva da pomenuta ćelija akumulira sve genetičke mutacije koje iniciraju razvoj raka, što se pokazalo kao vrlo nerealistično. Ovo može da posluži kao plastičan primer slučaja u kojem idealizovane pretpostavke koje omogućavaju modelovanje mete ponekad predstavljaju prepreku za dobro funkcionisanje modela upravo zbog svoje preterane jednostavnosti. Drugi razlog, koji nije karakterističan samo za ovaj model, je činjenica da se sve interakcije kojima se karcinogeneza objašnjava određuju kao kompetitivne: transformisana ćelija je u kompeticiji sa okolnim ćelijama zdravog tkiva oko ograničenih resursa, supklonovi koji se formiraju deobom i daljom mutacijom transformisane ćelije su u međusobnoj kompeticiji itd. Ukoliko bi međućelijske interakcije zaista bile ovakve, one bi morale da dovedu do formiranja tumora koji je homogeniji nego što to istraživanja pokazuju, budući da se očekuje da selekcija dovede do fiksiranja ćelijskih karakteristika koje su adaptivno superiorne, npr. agresivnosti (Nowell 1970, 28). HM, za razliku od MKS, predviđa da su ćelije u formiranom tumoru veoma raznolike, da među njima postoji hijerarhijski odnos i da su samo neke od njih nosioci daljeg razvoja tumora. Zasad se čini da je ovaj model superioran, budući da bolje objašnjava empirijske podatke. Priča se tu, međutim, ne završava.

U dosadašnjem poređenju govorili smo samo o MKS onako kako je isprva formulisan. Međutim, ovaj model je tokom nekoliko decenija svog postojanja nadograđivan. On se, zapravo, pokazao kao vrlo pogodan za modifikacije i usklađivanje sa novim empirijskim podacima. Tako se heterogenost tumora veoma ubedljivo objašnjava ekološkim razlozima: genetički diverzitet među ćelijama mogao bi da proistekne iz činjenice da „supklonovi (*sub-clones*) često zauzimaju različite teritorije unutar tkiva u kojima postoje različiti selektivni pritisci koji pomažu dalju supklonalnu evoluciju i divergenciju“ (Greaves 2010, 67). Evolucija tumora bi, prema ovoj verziji modela, bila analogna postanku novih vrsta onako kako je on predstavljen u Darwinovom drvetu života. Grane bi reprezentovale postanak novih ćelijskih supklonova sa novim genetičkim dizajnom (isto). Ova verzija MKS u eksplanatornom pogledu nije inferornija od HM i sasvim dobro objašnjava činjenicu da su tumorske ćelije heterogene. Mogli bismo da tvrdimo da je reč o dva rivalska modela koji objašnjavaju isti fenomen pozivajući se na različite procese i različita stanja ćelija. I ta tvrdnja ne bi bila neuobičajena. Ovi modeli se, štaviše, vrlo često shvataju kao izrazi dve suprotstavljene paradigme, stare i nove (Wicha et al. 2006, 1886). Rekla bih da je ovakav stav nije sasvim opravdan. MKS bez teškoća može da bude integrisan u HM. Bilo da početno stanje kancerske ćelije odredimo kao matičnost ili kao dediferenciranost, faza selekcije ćelijskih supklonova koja sledi deobu ove ćelije ili ćelija čini se da je sastavni deo procesa nastanka raka (Slack 2018, 233; Kreso, Dick 2014, 278). Osim toga, noviji evolucionarni modeli još upečatljivije demantuju tvrdnju da su MKS i HM suprotstavljene. Kao što ćemo videti, objašnjenja postanka kancera na pozadini evolucione bio-

logije produktivno povezuju karakter matičnosti i selekzione scenarije. Treba, međutim, napomenuti da nisu svi evolucionni modeli novijeg datuma kompatibilni sa idejom klonalne selekcije, tj. sa internim darvinizmom. U nekima od njih nema mesta za interni darvinizam.

Kakva je veza između Firhovljeve hipoteze, HM i novih hipoteza o evolucionom poreklu tumora? Videli smo da je Rudolf Firhov bio prvi koji je smatrao da bi tumor mogao da bude problem biologije razvića i da je ovaj stav zasnovao na vezi između embrionalnih i tumorskih ćelija. Karcinogeneza je počev od njega shvatana po analogiji sa procesima individualnog razvića. Ova analogija je, doduše, bila maglovita, ali je uprkos tome opstajala u istraživanju raka. Tek savremene evolucionne hipoteze, i to pre svega one koje se oslanjaju na molekularnu evoluciju, dale su joj opipljivije značenje. Među njima jedna od najzanimljivijih je hipoteza prema kojoj je uloga tumora u evolucionim prelazima ka složenijim oblicima života bila konstruktivna. Važan aspekt ove hipoteze je to da ona pretpostavlja razumevanje selekcije kao konstruktivne sile, a patoloških pojava kao adaptivnih karakteristika. Pre nego što izložim sadržinu same hipoteze, želela bih da razmotrim načelne probleme koji su vezani za shvatanje odnosa između selekcije i patoloških fenomena, jer će nam oni olakšati razmatranje pomenute hipoteze.

3.

Bolest je jedna od pojava koju je teško objasniti isključivo u terminima selekcije, ili barem princip selekcije zahteva znatne modifikacije da bi bio eksplanatorno uspešan. U slučaju nekih bolesti selekcija može da objasni zašto one nisu eliminisane iz populacije, ali ne može da objasni šta je patološko, tj. selekzione prednosti datih karakteristika nisu dovoljan kriterijum za povlačenje razlike između normalne varijabilnosti i patološkog. 'Normalno' se vrlo često pojavljuje kao strani element u selekcionim objašnjenjima. Kaže se da pod normalnim okolnostima određena karakteristika vrši svoju funkciju i iz tog razloga je u prošlosti selektovana. Kauzalna veza između 'normalnih okolnosti' i selekcije pritom ostaje nejasna. 'Normalne okolnosti' zapravo služe tome da se eliminišu dve veoma važne teškoće. Prvo, u biološkom svetu ne postoji nužna veza između određene strukture i funkcije koju ona aktuelno obavlja, ova veza je istorijskog karaktera i u mnogim slučajevima data struktura mogla bi da bude sasvim drugačija. Drugo, u nekim situacijama razlika između funkcije i sporednog efekta karakteristike nije sasvim jasna i vrlo teško je definisati kriterijum koji bi nam dozvolio njihovo razlikovanje (Kamerer 2009, 170). Međutim, pojam normalnosti samo prividno rešava ove teškoće, budući da je u osnovi veoma dvosmislen. Naime, 'normalno' može da znači 'ono što se događa u većini slučajeva', ali i 'ono što je adaptacija'. Očigledno je da pozivanje na normalnost predstavlja teorijski manevar

kojim se problemi premeštaju na drugu ravan gde je njihovo rešenje još manje očigledno. Jer, ako ono što je normalno asociramo sa statističkom distribucijom karakteristike, a ono što je nenormalno sa ekstremima krive, izmiču nam i značajni slučajevi patologije i slučajevi u kojima je karakteristika čije vrednosti odgovaraju krajevima krive zapravo funkcionalna. S druge strane, ako normalne karakteristike izjednačimo sa adaptacijama, onda teret objašnjenja prebacujemo u domen analize delovanja selekcije. Polazeći odatle, mogli bismo da postavimo pitanje zašto tokom duge evolucione istorije „selekcija nije stvorila bolje telo“ (Nesse 2005, 66), jer bi se očekivalo da je ovaj evolucionni mehanizam iz populacije eliminisao karakteristike koje su maladaptivne.

Ovi neraščišćeni odnosi između teorije evolucije i patologije pogodovali su nastanku različitih koncepcija koje nastoje da pruže evoluciono objašnjenje za prisustvo bolesti u populacijama živih organizama. Jedna od njih je takozvani maladaptacionizam. Prema ovoj koncepciji, patološke pojave su izraz suboptimalnih karakteristika organizma, a ove opet mogu da se objasne pozivanjem na selekciju i specifičnosti njenog delovanja. Uzmimo, na primer, Hantingtonovu bolest. Kod ove bolesti reč je o degenerativnim promenama nervnog sistema koje kod obolelog izazivaju nevoljne kretnje i manične ispade. Hantingtonova bolest je nasledna i dugo vremena je predstavljala zagonetku za naučnike, jer, iako je obolevanje određeno dominantnim genom kod pacijenta, ona se u populaciji javlja sa konstantnom učestalošću. Polazeći od principa prirodne selekcije očekivali bismo da se njena učestalost u ljudskim populacijama smanjuje, tj. da se iz genskog fonda elimiše gen koji stoji u osnovi ove bolesti. Objašnjenje konstantne učestalosti Hantingtonove bolesti zahteva, dakle, modifikaciju principa prirodne selekcije. Ova modifikacija elaborirana je u Hamiltonovom modelu sila prirodne selekcije, prema kome su selektivni efekti gena čije štetno delovanje se manifestuje tek u kasnijem životnom razdoblju praktično nezatni ukoliko su članovi date populacije kratkovečni (up. Hamilton 1966). A tako je bilo u ljudskim predačkim populacijama čiji članovi su retko živeli duže od tridesetak godina. Zato ni Hantingtonova bolest, tj. gen koji utiče na njeno pojavljivanje nije bio predmet delovanja selekcije. Naime, prvi simptomi ove bolesti postaju primetni tek u životnom razdoblju u kome oboleli, po pravilu, već ima potomke.

Iz navedenog primera vidimo da se disfunkcionalnost direktno objašnjava delovanjem selekcije, iako se ova disfunkcionalnost ne izjednačava sa adaptacijom. Ovo je još jedna potvrda teze da karakteristike koje su selektovane ne moraju nužno da budu korisne, odnosno da se razlika između adaptacije i osobine koja to nije ne poklapa sa razlikom između korisne i štetne osobine. Tvorac koncepcije maladaptacionizma, Džordž Vilijams, komplikovan odnos između pojma adaptacije i pojma korisne osobine izražava na sledeći način: „Evoluciona adaptacija je poseban i težak pojam koji ne bi trebalo da se koristi nepotrebno, a neki efekat ne bi trebalo da se naziva funkcija, a da nije očigledno proizveden dizajnom, a ne slučajno“ (Williams 1996, v).

Seleciona objašnjenja su u području patologije naročito zanimljiva kada karakteristike koje smo skloni da tumačimo kao patološke predstavljaju specifičan adaptivan odgovor na pritiske životne sredine. U ovom slučaju se neke abnormalnosti, počev od mučnine, groznice, pa sve do raznih hemoglobinopatija, tumače kao adaptivni odgovori na probleme koje životna sredina postavlja pred jedinku, npr. zarazne bolesti (Stojković, Tucić 2009, 90 i sl.; Nesse 2005, 67).⁷

Hipoteza o ulozi tumora u postanku evolucionih novina neposredno je vezana za pitanje „kakvu ulogu su različite patologije mogle da igraju u evoluciji“ (Kozlov 2014, 5). Definisanje evolucionih novina samo po sebi je problem i naučnici često nisu saglasni oko toga. Pod evolucionim novinama se obično podrazumeva „nastanak novih strukturnih elemenata“ (Müller 2008, 19). Ipak, preciznije određenje omogućava da se o evolucionim novinama govori na više različitih načina, od kojih ćemo ovde izdvojiti dva. Prvo, neka osobina je u evolucionom smislu nova ako „omogućava vršenje nove funkcije ili ako obezbeđuje ključni element koji dozvoljava da liniji koja evoluirala krene u novim evolucionim pravcima“ (Raff 1996, 399). Drugo, pod evolucionom novinom može da se podrazumeva neka važna promena u načinu na koji se organizmi razvijaju, dakle, promena obrazaca njihovog razvića (Stojković, Tucić 2012, 276 i sl.). Hipoteza o pozitivnoj ulozi tumora u evoluciji u sebi povezuje ova dva značenja evolucionih novina. Ona tvrdi da su tumori igrali stvaralačku ulogu u evoluciji višćelijskih organizama i da je zato postojala selekcija u njihovu korist. Prema ovoj hipotezi, tumori su obezbeđivali dodatne ćelije u kojima su novi geni, koji su se pojavljivali tokom evolucije, mogli da se eksprimiraju⁸ (Kozlov 2014, 24). Tek pod tom pretpostavkom novi geni su mogli da igraju značajnu ulogu u evoluciji. Drugim rečima, tumori su evolucionih novina u tom smislu što ćelijska masa koja ih sači-

7 Jedna od značajnih korolarija maladaptacionizma, koju vidim i kao osnovu takozvane darvinovske medicine, je zaključak da selekcija ne mora da dovede do optimalnih karakteristika. Kada se ovaj zaključak postavi u kontekst uobičajenog shvatanja o odnosu između domaćina i patogena, dobija se sasvim nova slika. Naime, tradicionalno se smatralo da domaćin i patogen koevoluiraju u pravcu miroljubive koegzistencije, a ne u pravcu povećanja virulentnosti. To, naravno, ili nije tačno, ili zavisi od komplikovanih dodatnih uslova koji utiču na delovanje selekcije. 30-ih godina 20. veka, međutim, smatralo se da je „ekstremna unutarćelijska selekcija i adaptacija“ (Fisher 2010, 125) omogućila virusima da u miru žive sa ćelijom koja im je domaćin. U ovom slučaju, selekcija bi vodila u neku vrstu retrogradne evolucije u kojoj bi postojeće biološke strukture postajale jednostavnije da bi obezbedile nesmetan opstanak u domaćinu.

8 Ekspresija gena obuhvata sve procese putem kojih se, polazeći od informacija sadržanih u genima, sintetišu proteini. Objašnjenje ekspresije gena trebalo bi da pokaže „kako se informacija u obliku linearnog sleda nukleotida u lancu polinukleotida pretvara u linearni sled amino-kiselina u polipeptidnom lancu“ (Watson et al. 2004, 344) Ovi procesi uključuju transkripciju i translaciju, tj. prenošenje informacije iz DNK u RNK, i sintezu proteina na osnovu informacija sadržanih u RNK.

njava omogućava nove funkcije u organizmu: „Postoje osobine tumora koje su mogle da se koriste u evoluciji: mnogi geni koji su obično neaktivni u normalnim ćelijama aktiviraju se u tumorskim ćelijama; tumorske ćelije mogu da se diferenciraju uz istovremeni gubitak malignosti... tumori poseduju osobine atipičnih tkiva/organa i mogu da učestvuju u morfogenetskim procesima“ (isto, 162).

Istraživači su uspeali da pokažu da neke strukture savremenih višćelijskih organizama i njihove osobine odgovaraju ćelijama tumora. Na primer, sličnost između rasta tumora i rasta nekih delova tela kod organizama mogla bi upućivati na to da su tumori tokom evolucije igrali značajnu funkciju u procesima morfogeneze. Hipoteza o evoluciji putem „neofunkcionalizacije tumora... je komplementarna sa hipotezom o evoluciji putem duplikacije gena“ (Kozlov 2014, 161). Prema hipotezi o duplikaciji gena, proces umnožavanja „redundantnih kopija na postojećem lokusu“ (Ohno 1970, 59) omogućava velike promene u evoluciji, koje odgovaraju postanku novih varijeteta u postojećim vrstama. Šta to znači? Postanak novih varijeteta u toku evolucije je povezan sa tako krupnim genetičkim promenama da one pretpostavljaju nastanak novih genskih lokusa (ovde u značenju novih gena). Vrlo je verovatno da bi selekcija eliminisala ovako velike promene koje podrazumevaju nastanak lokusa bez utvrđene funkcije. Duplikacija gena predstavlja rešenje za ovaj problem, budući da ona omogućava da se proizvode suvišne kopije već postojećih gena, koje u toku vremena mogu da mutiraju i prerastu u novi gen, a da, istovremeno, izbegnu negativnu selekciju, tj. nestanak iz genskog fonda. Isto tako, postojeće ćelije ne mogu da se koriste funkciju različitu od one koju već vrše. Za nove funkcije neophodne su dodatne ćelije, pa je moguće da tumori koji u određenom periodu nisu neophodni za organizme budu selektovani zato što obezbeđuju „postanak evoluciono novih tipova ćelija, tkiva i organa“ (Kozlov 2014, 165).

Najzanimljiviji deo analize koji polazi od ideje o neofunkcionalizaciji tumora je onaj koji pokazuje sličnosti, tj. molekularne konvergencije između procesa embrionalnog razvića, s jedne strane, i tumorigeneze, sa druge. Otuda i potiče ideja da su mehanizmi nastanka tumora oblikovali evoluciju individualnog razvića. Na primer, krajem 50-ih godina 20. veka pokazalo se da postoje značajne sličnosti između diferencijacije kancerskih ćelija, tj. njihove transformacije u normalne ćelije (i regresa kancera) i diferencijacije embrionalnih ćelija koja omogućava formiranje organizma (Arechaga, Pierce 1993, 10 i sl.). Teza da bi procesi koji su važni za embriogenezu i procesi zahvaljujući kojima dolazi do formiranja tumora mogli da budu slični veoma je intuitivna, budući da i jedni i drugi suštinski stoje u vezi sa diferencijacijom ćelija. U prvom slučaju diferencijacijom ćelija oblikuju se funkcionalna tkiva i organi, u drugom izostanak diferencijacije proizvodi bolest, ili je bar određujuća karakteristika date patologije. Zato se i tvrdi da rak deluje kao neuspela embriogeneza, odnosno defekt u razviću (Kozlov 2014, 15). Međutim, hipoteza o neofunkcionalizaciji tvrdi nešto više od toga da postoji veza između načina na koji je tokom evolucije regulisa-

no individualno razviće i načina na koji se razvija kancer. Ona tvrdi da je tokom evolucije višćelijskih organizama postojala pozitivna selekcija za tumore zato što su oni bili od adaptivnog značaja za tadašnje organizme. Ova hipoteza je prilično nova, pomalo egzotična, i mogla bi biti od značaja i za objašnjenje karcinogeneze i za modelovanje evolucije složenih bioloških struktura. Kakvo je njeno mesto u nauci mogu da pokažu samo buduća istraživanja.

Eva Kamerer
 Filozofski fakultet
 Univerzitet u Beogradu

Literatura

- Arechaga, J., Pierce, G. (1993), „On the boundary between development and neoplasia. An interview with Professor G. Barry Pierce“, *Int. J. Dev. Biol.* 37, 5-16.
- Bertolaso, M. (2016), *Philosophy of Cancer*, Springer, Dordrecht
- Fisher, S. (2010), „Are RNA Viruses Vestiges of an RNA world“, *J Gen Philos Sci* 41, 121-141.
- Frigg, R., Hartmann, S. (2006), „Scientific Models“, u: Sarkar, S., Pfeifer, J. (eds.), *Philosophy of Science. An Encyclopedia*, Routledge, New York, London, 740-749.
- Giere, R.N. (2006), *Scientific Perspectivism*, The University of Chicago Press, Chicago and London
- Greaves, M. (2010), „Cancer stem cells: Back to Darwin?“, *Seminars in Cancer Biology* 20, 5-70.
- Hamilton, W.D. (1966), „The Moulding of Senescence by Natural Selection“, *J. Theor. Biol.* 12, 12-45.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000), „Hallmarks of Cancer“, *Cell*, Vol. 100, 57-70.
- Hansemann, D. (1893), *Studien über die Spezificität, den Altruismus, und die Anaplasie der Zellen, mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste*, Verlag von August Hirschwald, Berlin
- Kamerer, E. (2009), „Normalno i abnormalno, zdravo i bolesno. Problem funkcionalnog objašnjenja u biologiji“, *Filozofski godišnjak* 22, 169-194.
- Kozlov, A.P. (2014), *Evolution by Tumor Neofunctionalization. The Role of Tumors in the Origin of New Cell Types, Tissues and Organs*, Academic Press, Oxford
- Kreso, A., Dick, J.E. (2014), „Evolution of the Cancer Stem Cell Model“, *Cell Stem Cell*, Volume 14, Issue 3, 275-291.
- Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., Murdoch, B., Hoang, T., Caceres-Cortes, J., Minden, M., Paterson, B., Caligiuri, M.A. & Dick, J.E. (1994), „A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice“, *Nature*, Vol. 367, 645-648.
- Morgan, M., Morrison, M. (1999), „Models as mediating instruments“, u: Morgan, M., Morrison, M. (eds.), *Models as Mediators. Perspectives on Natural and Social Science*, Cambridge University Press, Cambridge, New York, 10-37.

- Müller, G.B. (2008), „Evo-devo as a discipline”, u: Minelli, A., Fusco, G. (eds.), *Evolving Pathways. Key Themes in Evolutionary Developmental Biology*, Cambridge University Press, Cambridge, New York, 5-30.
- Nesse, R.M. (2005), „Maladaptation and Natural Selection“, *The Quarterly Review of Biology*, Vol. 80, No. 1, 62-70.
- Nowell, P.C. (1976), „The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations“, *Science*, Vol. 194, 23-28.
- Ohno, S. (1970), *Evolution by Gene Duplication*, Springer Science+Business Media, New York
- Raff, R.A. (1996), *The Shape of Life. Genes, Development, and the Evolution of Animal Form*, The University of Chicago Press, Chicago and London
- Slack, J.M.W. (2018), *The Science of Stem Cells*, Wiley Blackwell, Hoboken, NJ
- Sober, E. (2006), *Filozofija biologije*, Plato, Beograd
- Stojković, B., Tucić, N. (2009), *Darvinijana. Vodič kroz evoluciju biologiju*, Službeni glasnik, Beograd
- Stojković, B., Tucić, N. (2012), *Od molekula do organizma. Molekularna i fenotipska evolucija*, Službeni glasnik, Beograd
- Virchow, R. (1978), *Die krankhaften Geschwülste*, Erster Band, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Watson, J.D., Baker, T.A., Bell, S.P., Gann, A., Levine, M., Losick, R. (2004), *Molecular Biology of the Gene*, Benjamin Cummings, Cold Spring Harbor Laboratory Press, San Francisco
- Weinberg, R. (2014), „Coming Full Circle-From Endless Complexity to Simplicity and Back Again“, *Cell* 157, March 27, Elsevier Inc., 267-271.
- Wicha, M.S., Liu, S., Dontu, G. (2006), „Cancer Stem Cells: An Old Idea-A Paradigm Shift“, *Cancer Research*, Vol. 66, Issue 4, 1883-1890.
- Williams, G.C. (1996), *Adaptation and Natural Selection*, Princeton University Press, Princeton, New Jersey

Eva Kamerer

The Indifferent Cells: A New Model for an Old Phenomenon (Summary)

In the article, I want to show that in those research areas where there is no unifying theory, the models are very often decisive for the interpretation of empirical data and articulation of new problems. This is primarily the case when scientists want to explain the complex phenomena. In the analysis of the hierarchical model of the carcinogenesis I will show how this model enabled scientists to understand cancer as a genuine Darwinian phenomenon.

KEYWORDS: scientific model, carcinogenesis, stem cells, Darwinian phenomenon, development