

Disciplina de anatomie patologică a I.M.F. din Tg.-Mureș (cond.: conf. Fr. Gyergyay,
candidat în științe medicale)

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA REGENERĂRII ȘI PROLIFERĂRII TISULARE. II. IMPORTANȚA ACTIVITĂȚII MITOTICE ÎN FIZIOLOGIE ȘI PATOLOGIE

Fr. Gyergyay

Înmulțirea este unul dintre fenomenele de bază ale substanței vii. Astfel nu trebuie să ne mire faptul că numeroși autori s-au ocupat cu diferite aspecte ale acestei probleme. În primul rând s-a examinat modul cum se desfășoară înmulțirea celulelor. În această privință Acad. V. Mirza (31, 32) a demonstrat că atât în condiții normale, cât și în cele patologice, există mai multe modalități pentru diviziunea celulelor. În lucrarea de față ne-am axat în primul rând asupra problemelor legate de diviziunea mitotică a celulelor.

Deși cunoaștem destul de amănunțit morfologia înmulțirii celulare, cunoștințele noastre referitoare la factorii fizici și chimici, care determină începutul procesului de diviziune, sînt cu totul insuficiente.

Celula, ca un sistem instabil, poate exista numai în relație cu mediul. Orice schimbare a mediului provoacă în țesuturi modificări funcționale și morfologice. Experimentele efectuate pe culturi de țesuturi arată că pentru creșterea și înmulțirea normală a celulelor sînt necesare condiții fizice și chimice foarte apropiate celor existente în organism (5). Modificări relativ mici ale temperaturii, pH-ului, presiunii osmotice etc. fac imposibilă creșterea țesuturilor. Condițiile chimice sînt mult mai puțin cunoscute, cu toate că au fost întrebuițate și medii sintetice. Cu cît cunoaștem mai bine natura chimică a factorilor care joacă rol în diviziunea celulară, cu atît devine mai clar că majoritatea acestora pot fi considerate ca nutritive. Greutatea ce se ivește, dacă vrem să definim factorii prezumptivi care declanșează diviziunea, se explică parțial prin faptul că aceeași substanță poate avea roluri diferite. Cînd în celulă nu se formează de loc, sau în cantități minime, substanța poate avea rolul unui element indispensabil. Cînd se formează în celulă, dar în cantități insuficiente, atunci adăugarea ei stimulează creșterea, iar cînd se formează în exces, nu va avea acest efect. Trebuie accentuat faptul că în caz de insuficiență de nutriție a celulei, diviziunea este numai una dintre funcțiunile celulare care se alterează.

Cercetările referitoare la procesul de diviziune celulară au fost întreprinse cu metode diferite. Numeroși autori au lucrat pe culturi de țesuturi, celule izolate, ouă de animale etc. Aceste cercetări au oferit posibilitatea de a observa direct modificările cauzate de diferitele schimbări ale mediului. Astfel s-a putut constata că diferitele faze ale ciclului mitotic sînt influențabile separat: unii factori acționează în faza G_1 , S sau G_2 din intermitoză, alții în metafază sau inhibînd reconstrucția nucleului din telofază. Rezultă așadar că experiențele făcute pe culturi de țesuturi au o importanță mare în clarificarea diferitelor procese ce stau la baza fenomenului de diviziune celulară.

Pe de altă parte nu putem neglija mediul intern al organismului, în care se desfășoară toate fenomenele fiziologice ale celulelor, inclusiv și cele care se manifestă în forma de diviziune. În mod firesc raporturile din organism sînt mult mai complexe decît cele din culturile de țesuturi, tocmai prin prezența sistemelor reglatoare și corelative.

Cu metoda inițiată de *Dustin* și preconizată de mulți autori, putem urmări ritmul mitotic în diferitele țesuturi care prezintă și în stare normală o regenerare celulară accentuată. Această regenerare fiziologică este un fenomen bine cunoscut. În multe țesuturi celulele prezintă o uzură fiziologică, fiind înlocuite prin celule noi. Această înlocuire se datorește ritmului pronunțat de diviziune celulară. Regenerarea fiziologică prezintă unele aspecte particulare. Cu puține excepții (de ex. endometrul) e vorba de regenerarea unor țesuturi și a unor celule și nu a unor complexe formate din țesuturi diferite. Procesul de regenerare se desfășoară în locuri bine stabilite. În cazul epitelului malpighian regenerarea are loc în straturile bazale; regenerarea glandelor intestinale se produce în adîncimea lor prin diviziunea celulelor din vecinătatea celulelor Paneth, iar în cazul singelui înlocuirea se face în mîduva osoasă. De obicei distrugerea și regenerarea celulelor se desfășoară în locuri sau cel puțin în straturi diferite, iar între timp celulele prezintă diferite modificări de diferențiere. Contactul cu țesutul conjunctiv nutritiv, raportul cu vascularizație etc. sînt factori care dau o explicație topografiei destul de stabile a regenerării fiziologice. Aceste condiții permit ca prin stabilirea indicelui mitotic, prin oprirea mitozelor în metafază prin colchicină sau prin urmărirea autoradiografică a incorporării izotopilor radioactivi în celule, să fie determinată în mod cantitativ activitatea mitotică, respectiv timpul de autoreînnoire a diferitelor țesuturi.

Chiar primele experiențe au arătat că această activitate mitotică se modifică foarte ușor sub acțiunea diferitelor influențe ce se exercită asupra organismului. Urmărirea mecanismului de acțiune a acestor factori poate furniza date prețioase privind modul de reglare a activității mitotice din organism.

În experiențele făcute în colaborare cu *Hadnagy* am putut demonstra printre primii că excitarea corticală (frica șoarecilor de pisică) duce la scăderea activității mitotice din epiteliul corneean (9, 10, 13). La fel excitarea prin zgomot puternic (41) sau curent electric (27) au același efect. În cazul adrenalectomiei toate aceste scăderi ale activității mitotice nu au loc (26), ceea ce pune în lumină rolul important al glandei suprarenale în reacțiile amintite (8 13).

Modificările zilnice și sezoniere în metabolism și în echilibrul neuro-endocrin duc la variații regulate în activitatea mitotică. Până în ultimul timp a fost acceptată constatarea că în tumorile maligne, cu o proliferare pronunțată, aceste modificări ritmice ale activității mitotice lipsesc (33). Astfel s-a crezut că tocmai lipsa controlului humoral al înmulțirii celulare este una dintre cauzele creșterii progresive ale tumorilor. Cercetări mai noi însă nu au putut confirma această constatare, demonstrând variații zilnice și sezoniere în activitatea mitotică din tumori (34, 44). Aceste experiențe demonstrează că și înmulțirea celulelor tumorale stă sub control neuro-humoral, la fel ca și țesuturile normale, fapt de altfel demonstrat de noi prin administrare de substanțe sedative și excitante ale sistemului nervos (12, 23).

Activitatea mitotică fiind un fenomen ușor influențabil prin modificarea mediului extern și intern, se pot observa în mod firesc variații importante și în condiții patologice. Urmărind literatura de specialitate, găsim date relativ puține care arată schimbarea regimului mitotic în stările patologice. Noi ne-am propus să cercetăm în ce măsură activitatea mitotică participă în diferitele procese patologice. Atât datele din literatură, cât și modestele noastre experiențe nu ne îndreptătesc încă să formulăm concluzii generale. Totuși credem că prezentarea rezultatelor obținute nu e lipsită de interes.

Modificarea activității mitotice, determinată de condiții patologice, se reflectă în organism prin diferite alterații morfologice. Teoretic trebuie să presupunem o corelație bine determinată între distrugerea și regenerarea fiziologică a țesuturilor pentru a putea menține un echilibru normal. O intensificare excesivă a regenerării față de distrugerea celulelor duce la hiperplazie, și dimpotrivă intensificarea distrugerii și diminuarea regenerării are drept consecință atrofia țesutului.

O serie de experiențe pledează pentru faptul că substanțele de degradare ale celulelor activează cariochinezele (4). S-a putut demonstra în culturi de țesuturi că prezența proteinelor ușor metabolizabile stimulează creșterea țesuturilor, rol care se atribuie și extractelor embrionare. O astfel de acțiune am putut observa și *in vivo*. În experiențele noastre am urmărit modificarea regenerării fiziologice sub efectul administrării parenterale a hetero-proteinelor, a serurilor normale de cal și de bou, a laptelui pasteurizat, a extractelor embrionare și din corp vitros. După o scădere tranzitorie (18, 19, 36) am putut constata accentuarea activității mitotice din diferitele țesuturi.

Cercetările lui *Repciuc* (37) au dovedit că regenerarea ficatului este cu atât mai pronunțată cu cât masa hepatică necrozată este mai mare. Fenomene asemănătoare s-au putut observa în uremie și în procesele necrotice extrahepatice (35), iar *Annau*, *Manginelli* și *Roth* (2) au demonstrat creșterea raportului ficat/corp la șobolani și șoareci cu tumori, ceea ce se datorește creșterii activității mitotice din ficat. *Alov* (1) constată că moartea unei celule ajută înmulțirea și creșterea altor celule. S-a putut demonstra că rolul favorizant al înmulțirii trebuie atribuit fracțiunilor lipidice din țesuturile necrozate (38). Pornind de la această constatare am urmărit acțiunea diferitelor grăsimi și acizi grași asupra activității mitotice (*Gyerguy*,

Gyergyay-Malatinszky). În raport cu compoziția grăsimilor am putut constata astfel fenomene de stimulare cât și de inhibiție ale activității mitotice (25).

O stare patologică importantă în care se dezvoltă o atrofie generală este cașexia tumorală. În experiențele noastre am putut demonstra că la animale purtătoare de tumori activitatea mitotică e considerabil mai redusă, atât în epitelul corneean, cât și în cel intestinal (15, 17). Rezultate asemănătoare au fost observate de *Utkin* (29), *Laws* și *Wright* (42). În continuare am putut demonstra că substanțele resorbite din părțile necrozate ale tumorilor determină această inhibiție a activității mitotice de la nivelul țesuturilor normale (20). *Sümeği* (39) a demonstrat că anemia și cașexia tumorală pot fi atribuite substanțelor lipidice ce se resorb din teritoriile necrozate ale tumorilor, fapt pe care l-am putut confirma și prin experiențele noastre.

Cercetările lui *Hadnagy* și colab. au demonstrat că activitatea mitotică este în strânsă legătură cu procesele enzimatiche de fosforilare și că substanțele antimitotice își exercită acțiunea lor de frinare asupra diviziunii celulare prin inhibarea unor fermenți de fosforilare din metabolismul intermediar al hidraților de carbon. Într-adevăr inhibitorii fermentativi ai glicolizei și ai respirației scad activitatea mitotică la nivelul diferitelor țesuturi normale și tumorale, întârzie vindecarea plăgilor și regenerarea ficatului (21, 22). Pe de altă parte dozele subterapeutice de citostatice pot avea un rol stimulator asupra activității mitotice de la nivelul diferitelor țesuturi.

Baserga (3) a urmărit în cercetări aprofundate reacția diferitelor țesuturi față de substanțe citostatice și mitostatice, putând constata că perioada de latență a inhibiției este în raport direct cu timpul de autoreinoire și de viață a diferitelor tipuri de celule. Tot acest autor a delimitat o serie de procese morbide care se încadrează în „patologia aregenerativă” a țesuturilor.

În cursul experiențelor făcute împreună cu *Hadnagy* am putut demonstra că toxina tetanică și endotoxina coli dyspepsiae au o acțiune net inhibitoare asupra activității mitotice din epitelul corneean (11, 14). *Kronberg* și *Sandritter* au arătat că endotoxina bacilului dizenteric Flexner (28) are proprietăți antimitotice in vivo. Toxina difterică are o acțiune asemănătoare atât in vitro (*Csaba*, *Levaditi* și *Muttermilch*) cât și in vivo (6). Se știe că bacilii coli patogeni au un rol în dezvoltarea distrofiei la sugari. Am presupus că la sugarii distrofici trebuie să existe o inhibiție a activității mitotice care să ducă la atrofia gravă a diferitelor organe (40). Pornind de la această ipoteză, am încercat să urmărim activitatea mitotică pe intestine de sugari eutrofici și distrofici. Efectuând autopsii parțiale la scurt timp după moarte, am putut constata că în general activitatea mitotică este mai scăzută la sugarii distrofici, decât la cei eutrofici. În experiențele comparative efectuate pe șobolani infomețați s-a clarificat că inhibiția mitotică apare doar în fazele terminale ale experienței, fiind pe lângă inanție apar și fenomene toxice secundare. Astfel, pe lângă tulburările de nutriție un rol deosebit revine și substanțelor toxice în determinarea atrofiei a sugarilor (24).

În majoritatea experiențelor, utilizând factori foarte variați, s-a observat de cele mai multe ori o inhibiție a activității mitotice și nu o creștere a ei. În experiențele noastre vitamina B₁₂ a avut o acțiune stimulatorie asupra înmulțirii celulare in vivo (16). În experiențele multilaterale efectuate de *T. Maros* și colab. (30) acidul fulvic, doze mici de seleniu anorganic, oxigenul administrat intraperitoneal au avut toate o acțiune stimulatorie asupra regenerării hepatice și au desfășurat o acțiune hepatoprotectoare față de diferitele substanțe cirogene.

Nu trebuie să uităm însă că regenerarea fiziologică este numai unul dintre fenomenele tisulare care se modifică sub acțiunea diferiților factori.

Modificarea activității mitotice este în general un fenomen secundar față de procesele patologice de bază, însă consecințele ei pot avea un rol important în dezvoltarea diferitelor stări patologice, determinând uneori inhibiția ireversibilă a regenerării fiziologice de la nivelul diferitelor organe.

Sosit la redacție: 20 octombrie 1965.

Bibliografie

1. ALOV I. A.: Conferința po voprosam reghenerații i kletocinovo razmnojenia, Moskva (1958), 3—6; 2. ANNAU E., MANGINELLI A., ROTH A.: *Cancer Res.* (1951), 11, 304; 3. BASERGA A.: *Simposia genetica et biologica Italica* (1959), IX, 1; *Hematologica* (1961), 46, 61; *Gazetta Sanitaria* (1961), 288; *Arhivio Scienze Mediche* (1962), 113, 298; 4. BULLOUGH W. S., LAURENCE E. B.: *Proc. Roy. Soc. (Lond.)* (1960), B 151, 517; 5. CRACIUN E. C.: *La culture des tissus en biologie experimentale*. Masson, Paris (1931); 6. CSABA M.: *Ber. Physiol.* (1935), 92 647; 7. DUSTIN P.: *J. Radiol. Electrol.* (1951), 32, 333; 8. FRIEDENWALD J. S., BUSCHKE W.: *Amer. J. Physiol.* (1944), 141, 689; 9. GYERGYAY FR., HADNAGY CS.: *Comunicările Acad. R.P.R.* (1955), 5, 235; 10. GYERGYAY FR., HADNAGY CS., BRAUNER G.: *Revista Medicală* (1956), 2, 28; 11. GYERGYAY FR., HADNAGY CS., CALALB C., KINDA K., SZENTKIRÁLYI I., KREPSZ I.: *Revista Medicală* (1956), 2, 4, 28; 12. GYERGYAY FR.: *A neuro-endocrin rendszer szerepe a daganatos betegségekben*. Ed. Med. București (1957); 13. GYERGYAY FR., HADNAGY CS.: *Acta Physiol. Hung.* (1957), 12, 173; 14. GYERGYAY FR., HADNAGY CS.: *Acta Physiol. Hung.* (1957), 12, 179; 15. GYERGYAY FR., HADNAGY CS.: *Naturwissenschaften* (1957), 44, 381; 16. GYERGYAY FR., HADNAGY CS., HORVÁTH E., KREPSZ I.: *Értesítő (Tg.-Mures)* (1957); *Intern. Zschr. Vitaminforsch.* (1961), 31, 497; 17. GYERGYAY FR., HADNAGY CS.: *Acta Morphol. Hung.* (1958), 8, 219; 18. GYERGYAY FR., GY. MALATINSZKY É., LÁSZLÓ J.: *Acta Morph. Hung.* (1959), Suppl. VII, 39; 19. GYERGYAY FR., GY. MALATINSZKY É., FODOR FR., LÁSZLÓ I.: *Conferința Naționale de Fiziologie* (1960), 73; 20. GYERGYAY FR., GY. MALATINSZKY É., VINCZE L., MÓDY J., HADNAGY CS.: *Morfologia (Buc.)*, (1961), 6, 47; 21. GYERGYAY FR., VINCZE L., ANTALFFY A., LAKATOS O., NÜSZL L., SCHULLER L.: *Rev. Med.* (1962), 8, 369; 22. GYERGYAY FR., ANTALFFY A., GY. MALATINSZKY É., PAP TUKA P., SCHULLER L., VINCZE L.: *VIII. Intern. Cancer Congress, Moscova.* (1962), 471; 23. GYERGYAY FR., ANTALFFY A.: *Morfologia (Buc.)* (1963), 8, 13; 24. GYERGYAY FR., NAGY L., GY. MALATINSZKY É.: *Folia Histochemica et Cytochemica (Warsava)* (1963), Suppl. 1, 82; 25. GYERGYAY FR., GY. MALATINSZKY É.: *V. Symposium Internationale Histologicum Sophia* (1963), 29; 26. GHADIALLY, F. N., GREEN H. N.: *Brit. Journ. Exp. Path.* (1957), 38, 100; 27. KOVALEVA G. A.: *Konferința po voprosam reghenerații i kletocinovo razmnojenia, Moskva*, (1958), 25; 28. KRONBERG SANDRITTER: *Z. ges. exp. Med.* (1953), 120; 329; 29. LAWS J. O., WRIGHT G. P.: *Brit. J. Cancer* (1952), 6, 236; 30. MAROS T., CSIKY M., SERESTURM L., KOVÁCS V. V.: *Revista Medicală* (1960), 176; *Kísérletes Orvostudomány* (1960), 40; (1960), 183; 31. MİRZA V. D., ILIESCU FL. L., FADEI L., DUTU R., LUPOVICI J., GEORGESCU A.: *Morfologia (Buc.)* (1958), 3, 289; 32. MİRZA V. D., ILIESCU FL. L., FADEI L. V., GILCEAVA G.: *Morfologia (Buc.)* (1959), 4, 13; 33. MİRZA V. D., ILIE. B.: *Studii și cercetări Științifice, Medicina Iași* (1960), 11, 289; 34. MOLKOV Iu. N.: *cit. Utkin*; 35. PAGET G. E.: *J. Path. Bact.* (1954), 67, 401; 36. RÁCZ K.: *Spitalul* (1963), 76, 259; 37. REPCIUC E., IONESCU E., BANU I.: *Acta Morph. Hung.* (1959), Suppl. VIII, 38; 38. REPCIUC E., ANASTASIU J., VASILIU S.: *V Symposium Internationale Histologicum Sophia* (1963); 39. SÜMEGI I.: *Beitr. pathol. Anat.* (1933), 92, 210; 40. SZENTKIRÁLYI I., HADNAGY CS., GYERGYAY FR., KREPSZ I., KINDA K.: *Pediatrics* (1955), 4, 69; 41. UTKIN I. A.: *Biull. Eksp. Biol. i Med.* (1953), 11, 52; 42. UTKIN I. A.: *Voprosi onkologii* (1954), 1, 4, 3; 43. UTKIN I. A.: *Vestnik Akad. Nauk S.S.S.R.* (1956), 4, 22; 44. VOUTILAINEN A.: *Acta path. microbiol. scand.* (1953), Suppl. 89.