

Proces kancerogenezy opisany przy pomocy wzorów matematycznych

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 29, 50-375 Wrocław

Otrzymano 29.05.2021

Zaakceptowano 18.06.2021

Madej J. A.

Process of carcinogenesis described by mathematical formulas

Summary

The paper presents neoplasms as dissipative structures formed *de novo* in the host organism under conditions far from thermodynamic equilibrium. The neoplastic process has also been described as a form of random "blastoid regeneration" (Fig. 2), and the use of information theory elements in this process has been shown to be expedient. The dissipative (precancerous) state may regress, or a thermodynamic branch may develop, and from it – as a result of neoplastic transformation – neoplasm, as illustrated in Figure 4, in the form of an ontogenetic "tree". Structures dissipative with fluctuating changes can probably create more and more organized formations, and thus the molecular level would explain Darwin's theory of evolution and selection. Neoplasms are emergent structures created in the creative process and as disordered and unstable systems, they tend to the state of thermodynamic equilibrium, i.e. death. Their death can be accelerated by anti-cancer therapy or they die with the death of the macro-organism.

Keywords: tumours-emergence structures, random blastoid regeneration, "thermodynamic branch", ontogenetic tree, mathematical formulas, elements of information theory

„Sprzeczność doktryn to nie katastrofa, to szansa”

Alfred North Whitehead

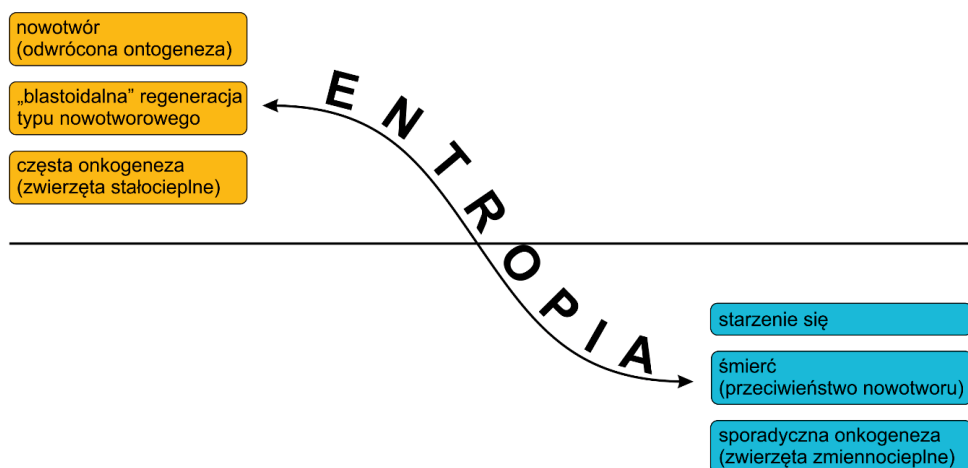
Nowotwór to struktura dysypatywna (dissipate – rozpraszać) powstała *de novo* w organizmie żywiciela w warunkach dalekich od jego równowagi termodynamicznej. Samoorganizacja struktury nowotworowej rozpoczyna się w punkcie bifurkacyjnym, zgodnie z prawem prawdopodobieństwa wynikającym ze wzoru Laplana: $P = a/n$, gdzie P – prawdopodobieństwo, a – liczba zaistniałych zdarzeń i n – liczba wszystkich możliwych i prawdopodobnych zdarzeń (1). Przedstawiona w tej pracy entropia jest miarą nieuporządkowania układu makroskopowego, gdzie zależność między nią a prawdopodobieństwem p_j , występowania danego stanu mikroskopowego, przedstawia wzór:

$$S = -k \sum_{(j=1)}^w p_j \ln p_j$$

W organizmach żywych będących układami otwartymi zachodzą procesy nieodwracalne, w których miarę „nieporządku” wyraża się liczbą W mikrostanów, określającą liczbę sposobów, według których z elementów mikroskopowych (mikroskopowa postać II zasady termodynamiki) daje się zrealizować dany

stan makroskopowy układu. Każdy układ makroskopowy jest bowiem utworzony z tzw. mikroukładów (6). Tak więc w układzie makroskopowym mikrostrany dążą do spełnienia tego warunku. Im większa jest entropia, tym dany stan jest bardziej prawdopodobny; w znaczeniu termodynamicznym – bardziej nieuporządkowany. Stąd im więcej jest możliwych mikrostanów, tym mniej uporządkowany jest układ i tym większy jest w nim „nieporządek”, dlatego też powstanie wysoko zorganizowanych struktur komórkowych ze zbioru nieuporządkowanych cząsteczek prekursorów łączy się ze znacznym obniżeniem entropii układu. Po podziale komórki rosną, odtwarzając uporządkowaną strukturę podobną do tej, jaką miała komórka macierzysta w stanie równowagi dynamicznej (steady state). Jednocześnie makroskopowa postać II zasady termodynamiki mówi, że entropia dąży do osiągnięcia jak największej wartości. Oba wymienione stany makro- i mikroskopowy można przyporządkować procesowi nowotworowemu (ryc. 1).

We wcześniejszej pracy (12) omówiono istnienie 4 czynników onkogennych (n_1 – czynnik genetyczny, n_2 – czynnik fizyczny, n_3 – czynnik chemiczny i n_4 – czynnik biologiczny) oraz możliwości działania pojedynczych czynników lub ich kombinacji w indu-



Ryc. 1. Zmiany entropii w procesach metabolicznych ustroju

kowaniu nowotworów (11). Powstaje zatem 16 sposobów indukowania nowotworu, przy założeniu, że $n_0 = 0$ (brak indukcji nowotworu), co można wyrazić sumarycznym wzorem:

$$N(\text{nowotwór}) = \sum_{n_0}^{n_1} n_0 = 0, n_1 = 16$$

Cztery wymienione czynniki mogą indukować dwa różne typy nowotworów – typ A (nowotwór złośliwy) i typ B (nowotwór niezłośliwy). Ujmując to matematycznie, można wyróżnić pięć (I-V) mikrostanów (możliwości), w zależności od tego, ile czynników spowoduje typ A, a ile typ B nowotworu (tab. 1). Każdy z tych typów może być zrealizowany w różny sposób, w zależności od tego, które z czynników spowoduje typ A, a które typ B. Mikrostan I i V są najbardziej zróżnicowane i uporządkowane; każdy daje się zrealizować tylko na jeden sposób, a miara nieporządku $W = 1$. Natomiast mikrostan III jest najmniej zróżnicowany, najbardziej nieuporządkowany, zaś miara nieporządku $W = 6$.

Liczba W oznacza prawdopodobieństwo termodynamiczne wiążące się z prawdopodobieństwem ma-

tematycznym P , wyrażającym stosunek liczby przypadków sprzyjających danemu zdarzeniu do liczby wszystkich możliwych przypadków. Najbardziej prawdopodobny jest stan o największym nieporządku (stan III). Prawdopodobieństwo P jest liczbą ułamkową ($0 < P < 1$), prawdopodobieństwo termodynamiczne W jest liczbą większą od zera ($0 < W < N$), natomiast N jest na ogół liczbą bardzo dużą.

Zależność między entropią a prawdopodobieństwem występowania danego stanu układu wyraża wzór:

$$S = k \cdot \ln P$$

gdzie: k – stała Boltzmanna ($1,38 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$), P – prawdopodobieństwo termodynamiczne. Im większe jest P , tym większe prawdopodobieństwo występowania odpowiedniego stanu układu. Im większy wzrost entropii, tym proces jest w mniejszym stopniu odwracalny i do układu trzeba dostarczyć więcej energii, aby mógł on powrócić do stanu początkowego (21).

Prawdopodobieństwo działania jednego z 16 różnych czynników onkogennych (P_0) jest równe $1 : 16$. Jeżeli wiadomo z góry, który czynnik zadziała, prawdopodobieństwo wyboru jest równe jedności. Stosunek tych dwóch prawdopodobieństw $P/P_0 = 16$ i na jego podstawie można wyliczyć ilość informacji, posługując się wzorem:

$$I = \log_2 \frac{P}{P_0}, \log_2 16 = 4$$

gdzie I – ilość informacji w bitach.

Gdy entropia układu w stanie początkowym wynosi $S_1 = k \cdot \ln W_1$, a w stanie końcowym $S_2 = k \cdot \ln W_2$,

Tab. 1. Sposób działania 4 czynników onkogennych (n) na indukcję dwóch różnych typów nowotworów – złośliwy typ A i niezłośliwy typ B

Liczba czynników onkogennych/ typ nowotworu (mikrostanu) A lub B		Rozkład liczby czynników onkogennych						Liczba mikrostanów W	Prawdopodobieństwo P
I	1 – typ A	1	2	3	4			1	1/16
	0 – typ B	0							
II	3 – typ A	1, 2, 3	2, 3, 4	3, 4, 1	4, 1, 2			4	4/16
	1 – typ B	4	1	2	3				
III	2 – typ A	1, 2	2, 3	3, 4	4, 1	1,3	2, 4	6	6/16
	2 – typ B	3, 4	4, 1	1, 2	2, 3	2, 4	3, 1		
IV	1 – typ A	4	1	2	3			4	4/16
	3 – typ B	1, 2, 3	2, 3, 4	3, 4, 1	4, 1, 2				
V	0 – typ A	0						1	1/16
	4 – typ B	1	2	3	4				

Objaśnienia: liczba wszystkich możliwości: $16 = 2^4$, 0 – brak nowotworu

to przy przejściu ze stanu początkowego do stanu końcowego entropia układu zmieni się o:

$$S = S_2 - S_1 = k \cdot \ln \frac{W_2}{W_1} = k \cdot \ln \frac{P_2}{P_1}$$

gdzie: P_1 – mniejsze, P_2 – większe prawdopodobieństwo, W_1 – mniejszy, W_2 – większy nieporządek. Zależność istniejąca między W i P jest jednak wprost proporcjonalna (tab. 1).

Równanie logistyczne opisuje ewolucję populacji, np. komórek w liczbie N z uwzględnieniem szybkości ich proliferacji, obumierania i ilości dostępnych substancji. Równanie to można zapisać:

$$\Delta N / \Delta t = r N / K - N / -m,$$

gdzie: r i m – stałe charakteryzujące tempo powstania i śmierci komórek, K – pojemność nośna otoczenia.

W nowotworach dochodzi do całkowitej ewolucji populacji X jako funkcji czasu, co wyraża się rosnącymi wartościami $K - m/r$. Binarny podział komórek daje wzrost ich liczby (y) wg wzoru:

$$y = 2^{tT}$$

gdzie: t – czas, T – czas między podziałami. W sytuacji, gdy z jednej komórki powstaje 1, 3 i więcej komórek, stosuje się wzór:

$$x = y_0 c^{xt}$$

gdzie: y_0 – wyjściowa liczba komórek, c – podstawa logarytmu naturalnego, x – funkcja komórek powstających w czasie t . Funkcja ta opisuje liczbę komórek w rozwoju zarodkowym i we wczesnych stadiach rozwoju guzów nowotworowych.

Indukcja nowotworu przez czynniki $n_1 \dots n_4$, działające z zewnątrz (Z) lub od wewnątrz (W) organizmu, może prowadzić do powstania dwóch rodzajów nowotworów, tj. typu A (nowotwór złośliwy) i typ B (nowotwór niezłośliwy). Ich rozwój uzależniony jest od stanu odporności organizmu (O). Stąd można wyróżnić następujące warianty:

- działanie czynników Z , W i $Z + W > O = N_{A,B}$,
- działanie czynników Z , W i $Z + W < O \neq N_{A,B}$,
- brak działania lub niewykrycie czynników Z , W i $Z + W < O = N_{A,B}$,
- brak działania lub niewykrycie czynników Z , W i $Z + W < O \neq N_{A,B}$.

Dwie ostatnie możliwości budzą uzasadniony niepokój, zwłaszcza gdy weźmie się pod uwagę fakt istnienia w organizmie komórek nowotworowych, powstających w nim codziennie (ok. 10^4), ale eliminowanych przez sprawnie działający układ immunologiczny. Obronne mechanizmy immunologiczne wchodzą do akcji z chwilą powstania komórek nowotworowych, a więc na etapie zbyt późnym, gdy zawiodły już wcześniejsze mechanizmy antynowotworowe. Codzienna produkcja komórek nowotworowych w ustroju świadczy o tym, że powstają one najprawdopodobniej niezależnie od w.w. czynników onkogennych Z , W i $Z + W$, stąd można wysunąć przypuszczenie, że komórki nowotworowe

(KN) typu A lub B powstają w organizmie na zasadzie samoorganizującej się biotransformacji (II zasada termodynamiki), a więc są stałym zagrożeniem dla makroorganizmu. Mikroukłady termodynamiczne tworzą makroukłady, np. poprzez wymuszenie termodynamiczne (entropia) lub/i wymuszenie temperaturowe. Powstają zatem komórki nowotworowe KNA, B o określonej, stałej liczbie (ok. 10^4 /dzień), a więc KNA, B = const.

Nowotworzenie jako forma „bezlądnej regeneracji”

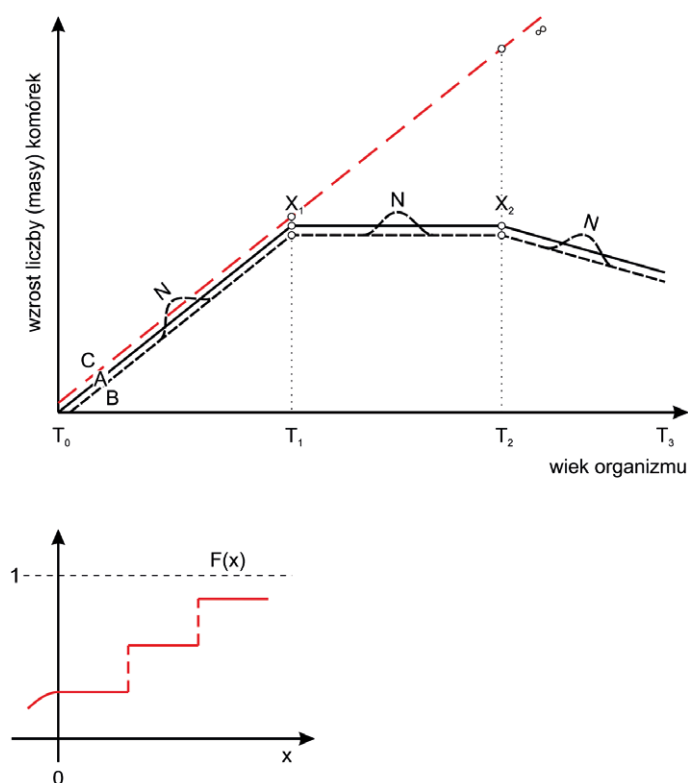
Aktualnie przyjmuje się, że im wyższy stopień rozwoju ewolucyjnego organizmu, tym mniejszą posiada on zdolność do regeneracji. Zdolność ta maleje także wyraźnie wraz z wiekiem, natomiast u osobników starszych rośnie szybkość proliferacji nowotworowej. Te tkanki, które fizjologicznie szybko regenerują, najczęściej ulegają nowotworzeniu i powstaje sytuacja, w której wszystkie komórki są w cyklu mitotycznym i liczba ich wzrasta wg równania:

$$y = e^{xt}$$

gdzie: y – liczba komórek powstających w czasie t , x – względna liczba komórek powstających w jednostce czasu i e – podstawa logarytmu naturalnego.

Źródłem komórek nowotworowych są nisko zróżnicowane komórki macierzyste o dużej dynamice rozplemu mogące przy niewielkich błędach w regulacji tego procesu ulec transformacji nowotworowej o cechach „blastoidalnej formy regeneracji”, co odpowiada „blastemii regeneracyjnej”, spotykanej fizjologicznie np. u płazów i gadów. Towarzyszy temu odróżnicowanie prawidłowego wzorca enzymów w komórkach nowotworu złośliwego, który bardziej przypomina wzór w komórkach płodowych, czyli nisko zróżnicowanych, aniżeli wzór w komórkach osobników dojrzałych. Stąd nowotwór złośliwy można określić jako bezładną formę „blastoidalnej regeneracji” tkanek u ssaków, wyzwoloną nietypowymi dla regeneracji przyczynami, formą zupełnie bezużyteczną dla organizmu. W przebiegu regeneracji można wyróżnić trzy etapy: 1 – etap prawidłowego wzrostu w miejscu uszkodzenia, 2 – etap regeneracji fizjologicznej lub patologicznej, np. powstanie nadmiernie rozrosłej ziarniny (tzw. dzikie mięso – *caro luxurians*), czyli zachwianie homeostazy mitotycznej, ale jeszcze bez cech proliferacji nowotworowej oraz 3 – etap „blastoidalnej regeneracji” o cechach typowych dla złośliwej proliferacji nowotworowej (12).

Opisane etapy odpowiadają przyrostowi entropii w komórkach w stopniu wprost proporcjonalnym do rozrostu tkanki, czyli im komórka młodsza, tym produkuje więcej entropii, ponieważ procesy tworzenia są znacznie trudniejsze niż procesy rozpadu, dlatego też ewolucja w kierunku rozwoju wymaga większego nakładu energii (entropii negatywnej). Cały wydatek energetyczny komórki idzie na rozplem i nie starcza go już na różnicowanie się ich, co ma szczególne



Ryc. 2. Występowanie przedziałów czasowych, punktów krytycznych oraz dystrybuenta rozkładu skokowo-ciągłego w procesie onkogenezy

Objaśnienia: T_0-T_1 , T_1-T_2 , T_2-T_3 – przedziały czasowe; A – linia wzrostu ontogenetycznego; B – linia wzrostu regeneracyjnego (prolifracja nienowotworowa) – powtórzenie procesu A, N – nadmierna regeneracja; C – linia wzrostu bezładnej „regeneracji blastoidalnej” (prolifracja nowotworowa)

znaczenie w nowotworach złośliwych. Na rycinie 2 przedstawiono występowanie tzw. trzech przedziałów czasowych, tj. T_0-T_1 , T_1-T_2 i T_2-T_3 oraz dwóch punktów krytycznych X_1 i X_2 w okresie rozwoju organizmu, a także powstanie bezładnej „blastemy regeneracyjnej” tkanek o cechach złośliwej proliferacji nowotworowej.

Linia A oznaczono na rycinie ograniczony genetycznie wzrost ontogenetyczny typowy dla rosnącego, a następnie dojrzałego organizmu, co prowadzi do ustabilizowania się procesu, gdzie liczba komórek obumierających i nowo powstałych jest *const.* a następnie w okresie starości – nieznaczny ich spadek, np. neuronów. Linia B oznaczono z kolei wzrost tkanek obserwowany w procesie regeneracji, czyli proliferacji nienowotworowej, a więc powtórzenie w „miniaturze” ontogenezy. Istnieją tu dwie możliwości: 1 – powtórzenie procesu wzrostu (A), czyli regeneracji fizjologicznej i 2 – nadmierna regeneracja tkanek (*caro luxurians*), ale jeszcze bez cech proliferacji nowotworowej. Oba warianty mogą wystąpić we wszystkich trzech przedziałach czasowych. Linia C oznacza nieograniczony wzrost złośliwej tkanki nowotworowej („blastemy regeneracyjnej”), co prowadzi do „nieśmiertelności” komórek, czyli odwrócenia ontogenezy, inaczej mówiąc jej zablokowania. Usytuowanie linii C może być różne w zależności od

tempa wzrostu komórek nowotworowych, tj. prosta C może być różnie nachylona w stosunku do osi czasowej, a kąt nachylenia α względem tej osi jest miarą dynamiki wzrostu komórek nowotworowych. Punkty krytyczne oznaczono: X_1 – w którym procesy A i B zmieniają swoją funkcję aż do punktu X_2 , zaś proces C rośnie oraz X_2 – charakteryzujący się spadkiem procesu A i B oraz dalszym wzrostem procesu nowotworowego C do nieskończoności, czyli stanu „nieśmiertelności” komórek nowotworowych. Wartości prostej C w punktach krytycznych mogą przybierać wielkości od równych prostym A i B, w których proces nowotworowy jest ułatwiony, aż do wartości znacznie je przewyższających, co oznacza zupełnie już niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Przedstawione dane odpowiadają interpolacji liniowej (aproksymacji funkcjonalnej), często stosowanej w badaniach doświadczalnych, gdzie dysponuje się skończoną liczbą danych do określenia zależności między wielkościami, jako najprostszy przypadek interpolacji wielomianowej: $ABC = y = f(x)$ funkcja interpolacyjna.

Przy założeniu, że objętość nowotworu jest wprost proporcjonalna do liczby komórek, jej wzrost w czasie będzie opisany równaniem wykładniczym: $N = N_0 \cdot e^{at}$ (10), gdzie e – podstawa logarytmu naturalnego, N – liczba komórek nowotworowych. Z przyjętych założeń wynika, że objętość nowotworu rośnie z czasem, a czas podwojenia objętości równa się:

$$t_2 = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

a zatem wyznaczenie wartości α pozwala obliczyć czas t_2 , po upływie którego objętość nowotworu wzrośnie dwukrotnie.

Elementy teorii informacji w biologii

Cała informacja o komórce żywej jest zapisana w jej DNA, za wyjątkiem niektórych wirusów, gdzie lokalizuje się w RNA, co daje temu pierwszemu kwasowi nukleinowemu wyraźną przewagę selekcyjną. Wynika to z faktu, że DNA zbudowany jest z dwu komplementarnych nici, pozwalających na kontrolę uszkodzonych informacji, np. wskutek mutacji, a nie jej bezpowrotną utratę, jak mogłoby być w przypadku pojedynczej nici RNA. Podobnie w DNA komórki cztery zasady azotowe budują ok. 4000 nukleotydów o zawartości 8000 bitów (Binary Information Theoretical Unit) informacji, co ma zasadnicze znaczenie w procesach związanych z dziedziczeniem informacji przez komórki potomne. Stąd poprzez wprowadzenie do biologii pojęcia informacji tłumaczy się m.in. występowanie zjawiska selekcji. Przy zdarzeniach o niejednakowej częstotliwości ich występowania, ilość informacji przypadających na sygnał oblicza się ze wzoru Shannona:

$$I = - \sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i \left(\frac{\text{bit}}{\text{sygnał}} \right)$$

gdzie $p_1, p_2 \dots p_n$ – prawdopodobieństwo poszczególnych zdarzeń (9, 15).

Miedzy tym wzorem a wzorem na entropię Boltzmanna istnieje pewna analogia, gdyż informacja jest miarą nieokreśloności i dlatego średnią ilość informacji I nazwano entropią H zbioru zdarzeń, czyli $I = H$, a więc:

$$H = - \sum_{i=1} p_i \log p_i$$

Wykazano na przykład, że powstaniu komórki nowotworowej bardzo wyraźny spadek entropii, a do obniżenia jej w układzie o 1 kcal/mol/stopień potrzeba 10^{23} bitów informacji. Entropia ma wartość maksymalną, gdy zjawisko jest najbardziej niepewne, czyli w przypadku, gdy prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń będą sobie równe. Natomiast gdy zjawisko jest pewne, to zdarzenie przyjmuje tylko jedną postać i entropia ma wartość zerową. Niezależnie od tego w teorii informacji, zwanej entropią informacyjną, stosuje się wielkość określającą ilość informacji zawartej w wiadomości wysłanej przez jej źródło (15):

$$H = - \sum_{k=1}^N p_k \log p_k$$

gdzie: N – liczba możliwych wiadomości, p_k – prawdopodobieństwo emisji k -tej wiadomości, a ilość informacji w niej zawartej $I_k = -\log p_k$. Jednostka ilości informacji (wzór) jest tzw. bitem (wg ISO szanonem).

Dzięki teorii prawdopodobieństwa Kołmogorowa można mierzyć możliwość zajścia danego zdarzenia losowego, np. nowotworu, ilorazem liczby zdarzeń elementarnych sprzyjających danemu zdarzeniu i liczby wszystkich możliwych zdarzeń elementarnych (15). Z kolei teoria Bayesa ujmuje pojęcie prawdopodobieństwa *a priori*, dla opisanego zjawiska przed wykonaniem doświadczenia lub obserwacji pojęcia prawdopodobieństwa *a posteriori*, dla opisu wzbogaconej już wiedzy po przeprowadzonym doświadczeniu (9).

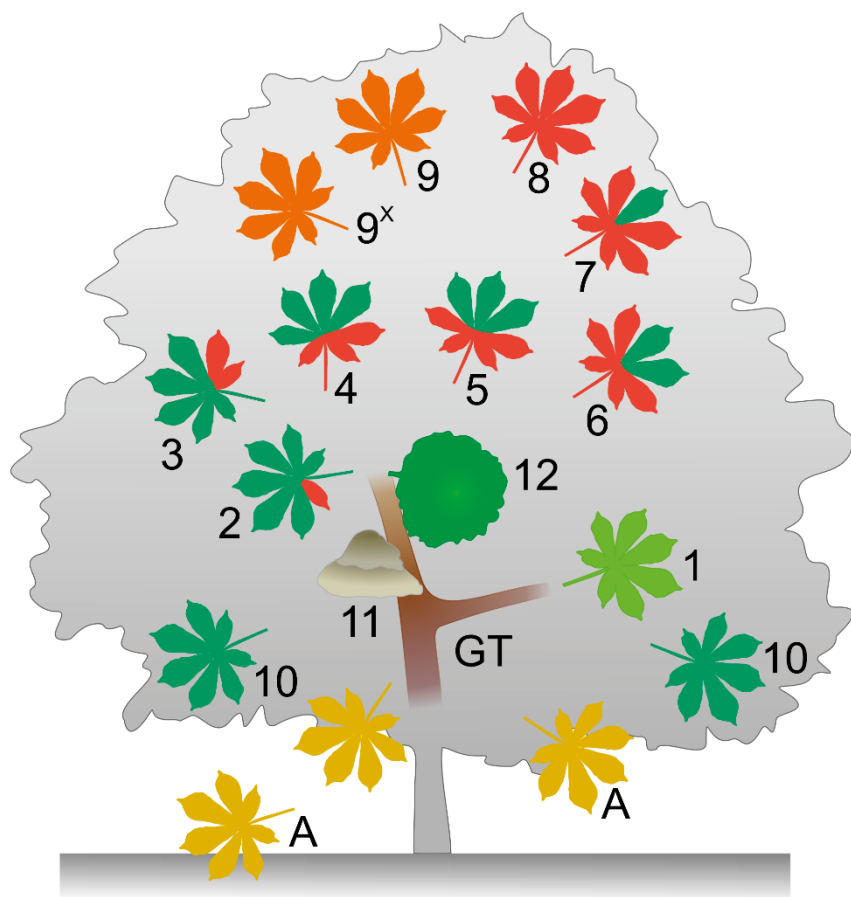
Dystrybucja zmiennej losowej, czyli kumulacja funkcji rozkładu, to funkcja dla danej zmiennej losowej x przyporządkowująca każdej liczbie rzeczywistej x prawdopodobieństwo $P(x < -x)$, która to funkcja w pełni charakteryzuje rozkład prawdopodobieństwa tej zmiany. Dla nowotworu złośliwego, rosnącego wykładniczo, przybiera prawdopodobnie charakter dystrybucji rozkładu mieszanego, tj. skokowo-ciągłego, gdyż komórki nowotworowe rosną z różną szybkością, raz szybciej, raz wolniej (ryc. 2). Pozostaje to w zgodzie z hipotezą Przybory, mówiącej o tym, że kancerogeneza może być szybka, jednostajna, proliferacyjna lub transformatywna (18).

Podsumowanie

Według Tilla (cyt. 5), tylko komórki macierzyste odnawiają klon nowotworowy, ponieważ zachodzące w nich procesy dojrzewania, różnicowania i tworzenia komórek ukierunkowanych dojrzewających i końco-

wych są zaburzone w stopniu wprost proporcjonalnym do złośliwości guza. Gdy osiągają one pełną dojrzałość jakościową i ilościową, mamy do czynienia z powstaniem nowotworu łagodnego, natomiast gdy nie są w pełni zdolne do reprodukcji – powstaje nowotwór złośliwy. O kwalifikacji, czy są to komórki macierzyste świadczy wysoka aktywność ich telomerazy, ekspresja markerów komórek embrionalnych (oct^{3/4}, nanog) oraz sprawne usuwanie toksyn (3, 7). Niezależnie od tego w stanie Gd cyklu komórkowego istnieją stany kontrolujące niepełne (Gd') i końcowe różnicowanie (TD), co charakteryzuje szybko rosnące i mało zróżnicowane nowotwory, w odróżnieniu od wolno rosnących i dobrze zróżnicowanych. Te ostatnie charakteryzują się defektem tylko przy przejściu w stan końcowy TD; przy sprawnie działających regulatorach Gd i Gd' oraz Gc, Gs i Gn (3, 8).

Mutacje prowadzące do onkogenezy mogą dotyczyć genu (punktowe, samorzutne, tj. 1/tys.-1/milion komórek), chromosomów (genomowe) lub genomu, czyli zespołu chromosomów. Mutacje mogą powodować, że gen występuje nawet w kilkudziesięciu odmianach allelicznych. Mutacje genów, jak i aberracje chromosomów mogą nastąpić również w trakcie przenoszenia kopii genów wędrujących (transpozonów) w nowe miejsce. Mutacje stanowią aż 1/3 z 6×10^{26} błędów, jakie powstają przy podziałach komórki w ciągu całego życia człowieka (13). Na przykład mutacja w genie białka supresorowego p53 może prowadzić do onkogenezy, a jednocześnie geny supresorowe, np. *tRNA*, mogą znosić fenotypowy efekt w innych genach lub, jako supresory wewnątrzkomórkowe, przywracają normalną aktywność polipeptydu w sytuacji, gdy dojdzie do 2 mutacji w obrębie tego samego genu, czyli wypadnięcia nukleotydu i wstawienia dodatkowego nukleotydu (www.cancer.org Website of the American Cancer Society). Dokładnie opisano to w raku jelita grubego u ludzi, jako wieloetapowy rozwój molekularny, gdzie kluczowy gen *APC* (adenomatous poliposis coli na chromosomie 5q powoduje mutację typu średniego) → wczesny gruczolak, gen *K-ras* (chromosom 12 p – wzrost w mutacjach czynnościowych) → gruczolak pośredni, gen *DCC* (chromosom 18 q – delecja alleli) → gruczolak późny i gen *TP53* (chromosom 17p – delecja alleli, wzrost w mutacjach czynnościowych) → rak. Jest to efekt nagromadzenia się mutacji genetycznych wywodzących się z dwóch szlaków, tj. niestabilności chromosomalnej i niestabilności mikrosatelitarnej (2, 20). Niestabilność mikrosatelitarna obejmuje mutacje linii zarodkowych w jednym z 6 genów (*hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH3*, *hPMS1* i *hPMS2*) kodujących enzymy „naprawy” błędów replikacji DNA. Błędy te kumulują się i są wykrywane w „mikrosatelitach” powtarzających się sekwencji DNA. Niestabilności chromosomalne natomiast obejmują mutacje i delecje fragmentów chromosomów z utratą heterozygotyczności LOH (loss of heterozygosity) i inaktywacji niektórych genów supresorowych (2).



Ryc. 4. Drzewo przedstawiające „onkogenezę” wywodzącą się z gałęzi termodynamicznej organizmu

Objaśnienia: A – apoptoza (zmniejszona w nowotworach); GT – gałąź termodynamiczna; 1 – nowotwór niezłośliwy; 2 – rak (*carcinoma in situ* – Tis – aktualnie IN intraepithelial neoplasia); 3 – nowotwór złośliwy (I° złośliwości) – stopniowanie histologiczne (grading) wg Brodersa – 0-25% komórek atypowych; 4 – II° (25-50% komórek atypowych); 5 – III° (50-75%); 6 – IV° (75-100%) – intensywność wybarwienia liści; 7 – V° (tylko dla raka prostaty wg Gleasona: 1. stopień to rak dobrze zróżnicowany, a 5. stopień to rak niskozróżnicowany oraz dla raka pęcherza moczowego wg AJCC – American Joint Committee on Cancer: T_a – rak nieinwazyjny, brodawkowaty, Tis – rak nieinwazyjny płaski, T₁ – naciek w *lamina propria*, T₂ – naciek błony mięśniowej powierzchniowy, T_{3a} – naciek głęboki, T_{3b} – naciek tkanki tłuszczowej okołopęcherzowej, T₄ – naciek przylegających struktur anatomicznych; 8 – N1-3° – przerzut; najczęściej do węzła chłonnego. Dodatkowe określenia stadium zaawansowania klinicznego (staging) w klasyfikacji TNM (*tumor-noduli-metastasis*) to: cTNM (clinical) – badanie kliniczne i obrazowe bez uwzględniania badań morfologicznych, pTNM (pathology) – uwzględnienie badań makro- i mikroskopowych, np. biopsji, rTNM (recurrent) – ponowna ocena po nawrocie po leczeniu pierwotnym, ycTNM – ocena nowotworu po leczeniu przedoperacyjnym, aTNM (autopsy) – ocena pośmiertna, mTNM (multiple) – mnogie zmiany pierwotne w jednym narządzie. W niektórych nowotworach stosuje się też podstopnie, np. Ia lub Ib. Kombinacja T, N, M pozwala na ustalenie ogólnego stopnia zaawansowania klinicznego (stadium nawrotu) na: 0, I, II, III lub IV° (wg UICC – Union Internationale Centre le Cancer). Dla chłoniaków nieziarniczych stosuje się klasyfikację z Ann Arbor na 4° złośliwości, obejmującą tylko węzły chłonne (I°-III°) i IV° – dodatkowe zajęcie narządu poza limfatycznego; 9 – M1 – przerzut odległy; 9^x – w skórze, np. w czerniaku złośliwym jest przerzut do węzła chłonnego klasyczny, przerzut *in transit* oraz wysiew skórny skórny lub wg Clarka uzależniony od głębokości nacieku czerniaka (I do V); 10 – prawidłowe gałęzie drzewa; 11 – huba drzewna (zespoły paraneoplastyczne-paraneoplastyczne – PS); 12 – jemiola MEN 1 i MEN 2 (zespoły mnogich nowotworów różnych narządów endokrynologicznych – multiple endocrine neoplasia, np. MEN 1 (guzy przytarczyc, przysadki, trzustki), MEN 2 (guzy tarczycy, nadnercza, nerwiaki)

grafowi spójnemu nieorientowanemu i niezawierającemu cykli (15). Drzewo to obrazuje wspólny pień dla nowotworów, od którego oddzielają się gałęzie, a z nich coraz drobniejsze gałązki, dające początek potomnym komórkom nowotworowym. Tak więc drzewo to graficznie odzwierciedla nie tylko stosunek pokrewieństwa między komórkami nowotworowymi, ale także stopień ich złośliwości (progresji).

Uważa się, że do indukcji nowotworu złośliwego koniecznych jest 4-5 mutacji silnych, chociaż nieletalnych, z wyjątkiem białaczek, w których może być ich mniej, gdyż komórki białaczkowe powstające w szpiku kostnym, a zatem fizjologicznie, łatwo krążą między tkankami z krwią (14). Nowotwór to zaburzenie nieodwracalne, ale nie prowadzące z początku do śmierci komórki ($\Delta S \leq \Delta S_{kr} > 0$), czyli ma charakter „życia zmutowanego”. Komórki nowotworowe, podobnie jak i wszystkie inne komórki żywe, muszą zwalczać tworzącą się entropię – „wroga życia”, ale bez którego to wroga nie byłoby walki, a więc i życia. Tak więc wg Schrodingera w metabolizmie ważne jest to, aby organizm uwolnił się od entropii, którą musiał stale produkować, pobierając z otoczenia ujemną entropię (17, 21). Teoria ta nie tłumaczy jednak powstania życia ani też procesów ewolucji. Szybkość tworzenia entropii jest bowiem większa w okresie embrionalnym niż w organizmie dojrzałym. Mamy wówczas do czynienia ze stanem dalekim od równowagi, gdzie nie obowiązują związki między bodźcami a przepływami, co wnika ze wzoru:

$$G = \frac{1}{T} \sum_i X_i I_i > 0$$

W przypadku nowotworów, zgodnie z pojęciem termodynamiki nierównowagowej Prigogine’a, mamy do czynienia ze stanem dalekim od równowagi. Organizmy żywe nie tylko utrzymują swoje uporządkowanie, pozornie sprzeczne z II zasadą termodynamiki, ale też na drodze ewolucji dążą do wzrostu komplikacji, co ma być pochodną cech swoistego dla życia procesu ewolucji, czyli autoreplikacji i zdolności do mutacji. Te ostatnie uważa się za substraty ewolucji. Powstają warunki do powstawania struktur dysypatywnych, którym towarzyszy wzrost źródeł entropii, czyli

wzrost dyssypacji energii $d f/dt > 0$. Struktury te, przy zmianach fluktuacyjnych, mogłyby tworzyć coraz to bardziej zorganizowane twory i tym sposobem poziom molekularny tłumaczyłby teorię ewolucji i selekcji wg Darwina. Wykazano bowiem, że układy biologiczne mają przeszłość, ponieważ grupa tworzących je cząsteczek jest wynikiem ewolucji, celem której jest uczestnictwo w autokatalizie i generacji nowych form zdolnych do samoorganizowania się (17). Zdziwiający jest przy tym fakt, że wszystkie organizmy żywe mają identyczne składniki budulcowe, np. tylko 20 spośród kilkuset znanych aminokwasów tworzy u nich białko i to lewoskrętne, a także identyczne ATP. W związku z tym, a także dlatego, że komórki nowotworowe jako struktury żywe mają przeszłość, to prawdopodobnie obejmuje je pojęcie procesu niemarkowskiego – odwrotnie do procesów Markowa (cyt. za 15). Te ostatecznie są bowiem procesami stochastycznymi, w których znajomość wartości realizacji w chwili t pozwala na wyznaczenie związków probabilistycznych dla tej realizacji w przyszłości, tj. rozkładu prawdopodobieństwa dla chwil późniejszych od chwili t , a dodatkowe informacje o wartościach wcześniejszych niż t nie pozwalają na wyrokowanie przyszłości. Są to zatem procesy realizowane przez układy zapominające przeszłość, np. ruchy Browna czy emisja cząsteczek wypromieniowanych przez substancje radioaktywne.

In vitro zauważono, że komórka nowotworowa po zetknięciu z komórką cytotoksyczną albo ulega śmierci, albo też przeżywa, co pozwala na przypuszczenie, że komórkę tę można uznać za fluktuację samodzielnie replikującą się. Uzależnione jest to od licznych parametrów procesów replikacji oraz destrukcji i pozwala przewidzieć szybkość wzrostu nowotworu (4). Jednocześnie zaobserwowano, że komórki cytotoksyczne mogą mylić martwe komórki nowotworu z żywymi, co utrudnia im niszczenie nowotworu.

Poprzez tzw. pętlę regulacyjną, wytworzoną przez sprzężenie zwrotne ujemne, takie czynniki zewnętrzne i wewnętrzne, jak choroba czy starość mogą powodować wzrost fluktuacji i nieregularności parametrów homeodynamiki ustroju. Pętla ta utrzymuje bowiem tzw. poziom nastawczy („set point”) redukujący zakłócenia zewnętrzne i wewnętrzne. Jednocześnie przekształcenie się sprzężeń zwrotnych ujemnych w dodatnie skutkuje uszkodzeniem homeodynamiki i powstaniem tzw. błędnego koła chorobowego. Odchylenie od stanu równowagi, czyli tzw. sygnał błędu, musi być korygowane przez wspomniany system sprzężenia zwrotnego. Odchylenie ΔN od normy N_0 w kierunku jego zwiększenia lub zmniejszenia to właśnie sygnał błędu dN/dt , który powinien być wyrównany $(+)$ dN/dt . Całka błędu $S (+) \Delta t$ jest informacją stymulującą, np. kumulacją lipidów w tkankach, jak też prowadzi do aktywacji procesu glukoneogenezy z lipidów $S (-) \Delta t$ (22).

Nowotwór złośliwy złożony jest z komórek o wyrażnie zwiększonej zdolności do samoodnawiania, która to

cecha prawdopodobnie koresponduje z pierwotną jego zdolnością do samoorganizacji termodynamicznej. Komórki nowotworowe rosną wykładniczo z szybkością porównywaną do wzrostu drobnoustrojów. Zmutowany gen nowotworowy, np. „egoistyczny gen”, który nie odnosi sukcesu ewolucyjnego i sam nie utrzuca swego uniesmiertelnienia, prawdopodobnie prowadzi do mutacji pozbawionej wartości przystosowawczej komórek nowotworowych. Pod uwagę bierze się także dryft genetyczny, czyli czynnik ewolucji eliminujący gen lub zwiększający jego obecność, co hamuje, względnie przyspiesza procesy selekcji (19). Transformacji nowotworowej towarzyszy prawdopodobnie obecność emergencji, stanowiącej podstawę ewolucji emergentnej, tj. skokowemu powstawaniu coraz to nowych systemów biologicznych, np. komórek, odmiennych jakościowo od jednostek niższego szczebla. Należy także uwzględnić mechanizm różnicowania się komórek nowotworowych na komórki potomne (specjacja) oraz stopniowość przemian ewolucyjnych (gradualizm – 21). Według Wynne-Edwarsa dobór grupowy faworyzuje przystosowania korzystne dla przeżycia populacji, np. komórek, nawet gdyby cechy te były niekorzystne dla poszczególnych osobników (22). Z kolei dobór krewniaczy wg Hamiltona charakteryzuje się tym, że osobniki spokrewnione mają wiele genów identycznych, a więc sukces reprodukcyjny krewnych osobnika jest genetycznie równoważny przeżyciu i namnożeniu się samego osobnika (22). Po to, aby ewolucja nie stała w miejscu, konieczna jest zmienność alleliczna poprzez rekombinację DNA. Ciągłość ewolucji zapewnia także reprodukcja, jako nieodzowny konkurent dla starości i śmierci.

Obliczono, że w przeciętnym genie jest ok. 1000 zasad azotowych, a więc liczba możliwych sekwencji takiego genu wynosi 10^{602} . Dotychczas w czasie ewolucji trwającej ok. 3,5 mld lat (pierwsze mikroskamieliny mają $3,8 \cdot 10^9$ lat, a Ziemia $4,6 \cdot 10^9$) zostało wykorzystanych zaledwie 10^{50} sekwencji przy założeniu, że co 1 min następowała zmiana mutacyjna (aktualnie przyjmuje się, że pojedynczy gen może ulec więcej niż 10^9 przypadkach mutacji w ciągu całego życia człowieka). Tak więc do „przetestowania” pozostało jeszcze 10^{552} sekwencji, czyli organizmy żywe mają przed sobą olbrzymią przestrzeń ewolucyjną (15).

Nowotwory są strukturami emergencyjnymi powstałymi w ustroju *de novo* w procesie twórczym nieuporządkowanym z własnej gałęzi termodynamicznej i jako układy nietrwałe nieuchronnie zmierzają do stanu równowagi, a więc śmierci i przemiany materii organicznej w nieorganiczną (8, 11). Nowotwory złośliwe mogą wcześniej obumrzeć niż makroorganizm, a to wskutek pomyślnej terapii przeciwnowotworowej lub giną wraz z nim. Jedyną drogą ich przeżycia jest hodowla komórek *in vitro*, co zapewnia im „nieśmiertelność”, jak np. w przypadku komórek raka szyjki macicy HeLa (nazwy pochodzącej od nazwiska ciemnoskórej pacjentki Henrietty Lawrance), która to

hodowla utrzymywana jest w sposób ciągły prawie od 100 lat.

Piśmiennictwo

1. Blumenfeld L. A.: Problemy fizyki biologicznej. PWN, Warszawa 1978.
2. Bonn N. A., Colledge N. C., Walker B. R.: Dawidson – choroby wewnętrzne. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2009.
3. Gałzka A., Łapucki M.: Wykorzystanie komórek macierzystych w medycynie. Post. Biol. Kom. 2012, 39, 301-315.
4. Garay R. P., Lefever A.: Kinetic approach to the immunology of cancer: stationary states properties of effector – target cell reactions. J. Theoretical Biology 1978, 73, 417-438.
5. Jędrzejczak W. W.: Zagadka tworzenia krwi. Omega WP, Warszawa 1987.
6. Kane J. W., Sterheim M. M.: Fizyka dla przyrodników. PWN, Warszawa 1988.
7. Kawiak J., Zabel M. (red.): Seminaria z cytofizjologii. Wyd. II Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2014.
8. Klimek R., Madej J. A., Sieroń A.: Nowotwory a choroby nowotworowe. Wyd. R K, Kraków 2006.
9. Kupers B. O.: Geneza informacji biologicznej. PIW, Warszawa 1991.
10. Levin B.: Genes V, Oxford 1994.
11. Madej J. A.: Chaos deterministyczny. Med. Weter. 2020, 76, 195-199.
12. Madej J. A.: Etiologia i patogeneza nowotworów. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2000.
13. Madej J. A.: Molekularne mechanizmy metastazy nowotworowej – wybrane zagadnienia. Med. Weter. 2014, 70, 136-146.
14. Madej J. A.: Patomorfologia raków. Med. Weter. 2018, 74, 5-15.
15. Nowa encyklopedia powszechna. Tom IV, PWN, Warszawa 1997.
16. Pilawski A. (red.): Podstawy biofizyki. PZWL, Warszawa 1985.
17. Prigogine J., Stengers W.: Order out of chaos: man's dialogue with nature. PIW, Warszawa 1990.
18. Przybora L. A.: Kancerogeneza Homo sapiens jako efekt indeterminizmu w biologii. Pat. Pol. 1977, 28, 153-164.
19. Szarski H.: Mechanizmy ewolucji. Wyd. IV. Warszawa 1989.
20. Szczeklik A. (red.): Choroby wewnętrzne. PZWL, Warszawa 2011.
21. Szrodinger E.: What is life. Cambridge Univ. Press., New York 1945.
22. Traczyk W. Z., Trzebski A. (red.): Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2007.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: janusz.madej@upw.edu.pl