Rudolf Klimek Janusz M. Madej Aleksander Sieroń

Rak - nowotwory a choroby nowotworowe

Czcigodnym P.T. Profesorom
Uniwersytetu Jagiellońskiego
w 100. rocznicę
biochemicznego i fizycznego
odnowienia medycyny
Autorzy

Autorzy:
Prof. zw. dr hab. n. med. dr h.c. Rudolf Klimek
Prof. zw. dr hab. Janusz M. Madej
Prof. zw. dr hab. n. med. dr h.c. Aleksander Sieroń

Rak - nowotwory a choroby nowotworowe

Projekt okładki:
Arkadiusz Morawski

ISBN 83-923871-1-2

Wydawca:
Rudolf Klimek

Copyright © Prof.zw.dr h.c. Rudolf Klimek

Kraków 2006

Skład komputerowy i druk:
Drukarnia MK
Nowy Targ, ul. Waksmundzka 63 A

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden fragment tej książki nie może być reprodukowany, powielany, przechowywany w systemach odtwarzających albo w jakiejkolwiek innej formie za pomocą urządzeń mechanicznych i elektronicznych, fotokopiujących, zapisujących lub innych bez wcześniejszej zgody wydawcy

Spis treści

Przedmowa 5

Rozdział I

Dysypatywna natura nowotworów i ich leczenie - *Rudolf Klimek*

1. Wstęp 17
2. Zdrowie i choroba nowotworowa 19
3. Przyczyna powstawania nowotworu 20
4. Życie jako pojęcie naukowe 25
   4.1. Życie jako istotna cecha całości układów biologicznych 28
5. Chory człowiek 32
6. Biofizyczne potwierdzenie dysypatywnej istoty nowotworów 36
   6.1. Fale radiowe i rezonans 36
   6.2. Atomowe korzenie raka 38
7. Cytomolekularne potwierdzenie dysypatywnej istoty nowotworów 44
8. Immunologiczne potwierdzenie dysypatywnej struktury nowotworów 47

Rozdział II

Rak jako choroba - *Rudolf Klimek*

1. Onkologia – nauka i praktyka 57
2. Rak szyjki macicy 60
   2.1. Uwarunkowania jego powstania i rozwoju 60
   2.2. Przyczyna raka szyjki macicy 64
   2.3. Zapobieganie rakowi szyjki macicy 67
   2.4. Rozpoznawanie raka szyjki macicy 69
   2.5. Podsumowanie 72
3. Medyczne uwarunkowania raka szyjki macicy 79
   3.1. Naukowa i zawodowa rola lekarza 79
   3.2. Rak szyjki macicy w praktyce 81
4. Wskaźniki diagnostyczno-rokownicze 87
   4.1. „Specyficzność" markerów nowotworowych 87
   4.2. Stany przedrakowe jako lokalne markery 88
   4.3. Markery ogólnoustrojowe 89
   4.4. Zakażenia i stany zapalne a nowotwory 91
   4.5. Dojrzewanie i starzenie a choroby nowotworowe 94
   4.6. Podsumowanie 96
      4.6.1. Stochastyczne uwarunkowanie raka 97
      4.6.2. Przyczyna choroby nowotworowej 98

Rozdział III

Polietiologia i patogeneza nowotworów - *Janusz M. Madej*

1. Hipoteza tzw. klonalnej ewolucji nowotworów 103
2. Kancerogeneza jako wynik zaburzeń struktury elektronowej w DNA 106
   2.1. Działanie czynników kancerogennych na DNA 106
   2.2. Struktura elektronowa puryn i pirymidyn 109
   2.3. Błędne sparowanie zasad w DNA 110
   2.4. Energia konformacji w biheliksie DNA 111
   2.5. Podsumowanie 111
3. Fizyczne podstawy wnikania do komórki czynników kancerogennych - analiza teoretyczna 112
   3.1. Działanie bodźców i strumieni 113
   3.2. Transport poprzez błony komórkowe 114
   3.3. Rola strumieni w transporcie przez błonę komórkową 115
4. Nowotwory jako efekt kaskady zmian molekularnych 116
5. Naprawa DNA i błędy w naprawie 123
6. Mutacja genów i pseudogenów 125
   6.1. Onkogeny 127
   6.2. Protoonkogeny 128

6.3. Antyonkogeny ... 130
6.3.1. Gen p 53 ... 131
6.3.2. Gen p 53 a apoptoza ... 133
6.3.3. Gen Rb ... 134
6.3.4. Inne antyonkogeny ... 136
6.3.5. Podsumowanie ... 137
7. Rola mitochondrium w mutacji kancerogennej genomu mtDNA ... 138
8. Metabolizm cytoszkieletu oraz składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) w kancerogenezie ... 140

Rozdział IV

Bioenergetyka komórki nowotworowej - *Janusz M. Madej*

1. Druga zasada termodynamiki w kancerogenezie ... 145
2. Molekularne podstawy termodynamiki biochemicznej na przykładzie komórek nowotworowych ... 150
2.1. Produkcja energii przez komórkę ... 150
2.2. Glikoliza i produkcja ATP ... 150
2.3. Entropia jako funkcja podukładów komórek ... 154
2.4. Oddychanie i produkcja ATP ... 155
2.5. Podsumowanie ... 156
3. Biotermodynamika nierównowagi komórki nowotworowej ... 157
4. Zaburzenia relacji między entropią a temperaturą (własna teoria onkogenezy) ... 163
5. Wymiana ciepła między organizmem a środowiskiem ... 166
6. Samoorganizowanie się komórek nowotworowych ... 171
7. Podsumowanie ... 173
8. Rola zmian temperatury w kancerogenezie ... 173
9. Różnicowanie komórek ... 177
9.1. Patologia różnicowania i dojrzewania komórek ... 178
9.2. Cechy morfologiczne komórek nowotworowych ... 178
9.3. Rozregulowanie rozwoju i różnicowania ... 180
9.4. Aneksyny jako przekaźniki sygnału mitogenicznego ... 181
9.5. Wpływ genów na regulację cyklu komórkowego ... 181
9.6. Wpływ czynników fizyko- chemicznych na czynniki wzrostu cyklu komórkowego ... 182
10. Biochemiczne podstawy regulacji cyklu mitotycznego komórek nowotworowych ... 183
10.1. Kinazy serynowo-treoninowe ... 183
10.2. Kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) ... 184
10.3. Pozostałe zaburzenia cyklu komórkowego ... 185
11. Kancerogeneza jako przeciwstawność starzenia się komórek ... 186

Rozdział V

Medycyna fotodynamiczna - konsekwencja zmian termodynamicznych organizmu - *Aleksander Sieroń*

1. Zmiany entropii w organizmie człowieka ... 193
2. Diagnostyka fotodynamiczna ... 197
2.1. Diagnostyka autofluorescencyjna i fotodynamiczna ... 200
3. Terapia fotodynamiczna ... 202
4. Termodynamiczne aspekty Pozytronowej Emisyjnej Tomografii (PET) ... 209

Rozdział VI

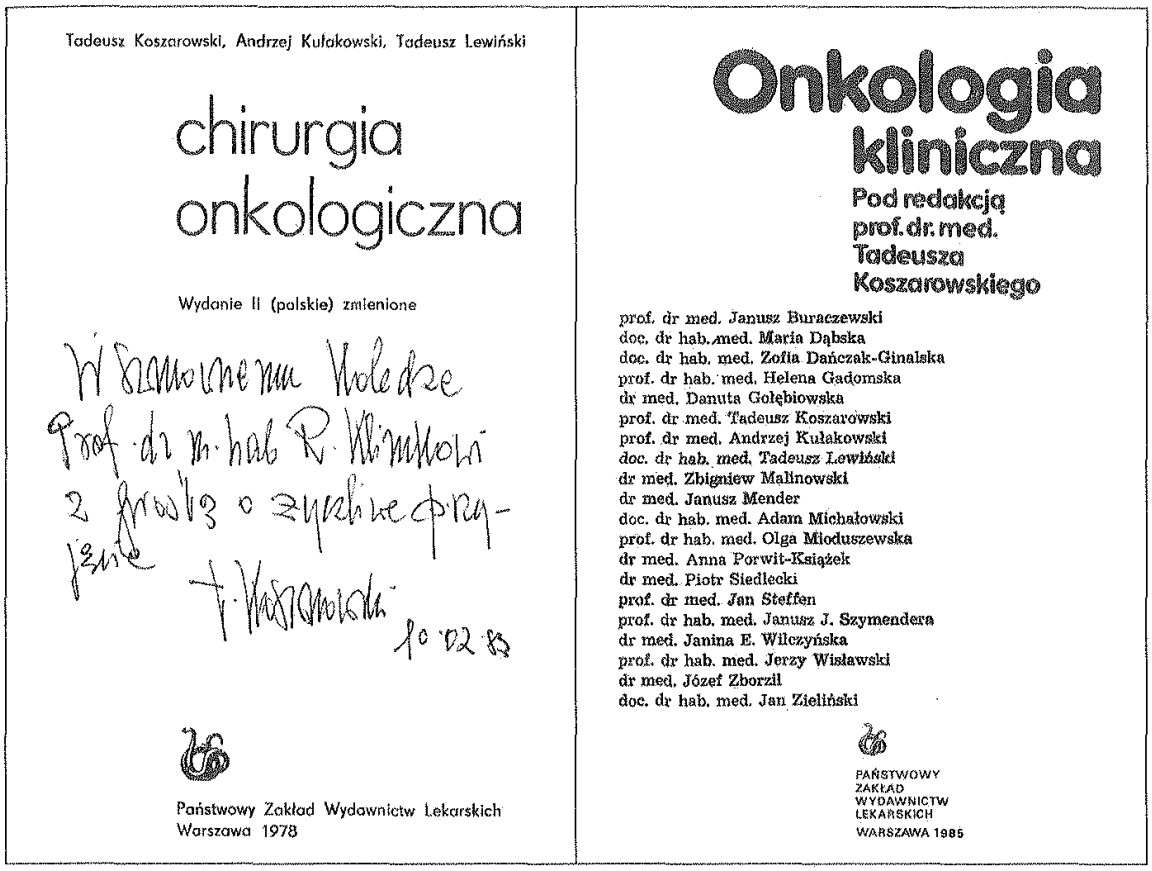
Prawda i mity o raku - *Rudolf Klimek*

1. Choroby nowotworowe w ujęciu medycznej termodynamiki ... 211
1.1. Społeczne struktury dysypatywne ... 214
1.2. Psychiczne struktury dysypatywne ... 215
1.3. Nowotwory jako naturalne zjawisko ... 218
1.4. Nałogi a nowotwory ... 219
2. Mity o przyczynie raka ... 221
3. Samoobrona przed nowotworami ... 222
4. Życie z własnym rakiem ... 224
5. Rak bez tajemnic ... 225
6. Nowotwór i choroba nowotworowa jako przyczyna i skutek ... 229

Przedmowa

Życie i śmierć czy zdrowie i choroba, jako zwroty językowe na zasadzie kontrastu zestawionych w nich wyrazów opisują pewną rzeczywistość i zarazem zmuszają człowieka do zastanowienia się nad sensem użytych w nich słów. Rzecz też w tym, by na pytanie: czym jest zdrowie? - nie odpowiadać słynnymi słowami wieszcza, że „ten się tylko dowie – kto je traci", czyli na podstawie własnego przeżytego już doświadczenia, ale trzeba wcześniej o tym wiedzieć zanim bezpowrotnie straci się zdrowie, a nawet życie. Motto mojej książki wydanej w 1985 roku „Rak jest alternatywą śmierci, więc nie obawiajcie się" wywołało wielostronną reakcję społeczną, zwłaszcza ze strony osób kojarzących pojęcie raka tylko z końcowym etapem śmiertelnej choroby nowotworowej. Po dwudziestu latach w odniesieniu do komórek człowieka nadal aktualne jest to twierdzenie oparte na termodynamicznej interpretacji samoorganizowania się w organizmach nowotworów i powodowanych przez nie chorób nowotworowych, nazywanych także zbyt często tym samym słowem: rak. Niestety problem polega też na tym, że ten wyraz kojarzy się z reguły z zagrożeniem życia ludzkiego, co zasadniczo utrudnia zapobieganie nowotworom i zwalczanie chorób nowotworowych. W tym samym roku dla uczczenia półwiekowej działalności Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie zespół jego wybitnych pracowników przedstawił ogółowi lekarzy zebrane przez trzy pokolenia własne doświadczenia i nagromadzoną wiedzę w podręczniku pt. „Onkologia kliniczna" (PZWL, Warszawa 1985) pod redakcją znakomitego uczonego i humanisty prof. Tadeusza Koszarowskiego, który w przedmowie stwierdził między innymi: *„Choroby nowotworowe nie mają dokładnie opracowanej nozologii i stale jeszcze podstawę klasyfikacji tworzą syndromy kliniczne i anatomopatologiczne. Wynika to z braku dostatecznego poznania przyczyn i mechanizmów rozwojowych tych chorób. Syndromy – o których mowa – tworzą około 200 jednostek onkologicznych o różnej symptomatologii, obrazie morfologicznym, przebiegu klinicznym, sposobie leczenia i rokowaniu. Cechą charakterystyczną z punktu widzenia praktycznego jest konieczność stosowania wielu technik w rozpoznawaniu i leczeniu oraz ścisłego współdziałania różnych dyscyplin nauk przyrodniczych w zwalczaniu tych chorób. W skali zjawiska*

społecznego włączyć tu należy nauki socjologiczne i ekonomiczne. Jest to więc dziedzina wiedzy „ par excellence" wielodyscyplinarna i wymaga działania zespołowego. Znajduje to swoje odbicie na łamach „Onkologii klinicznej".... *Opanowanie w krajach rozwiniętych ogromnej większości chorób zakaźnych, płynące stąd stałe zwiększanie liczebne grupy ludzi przeżywających ponad 50 lat, w której częstość chorób nowotworowych rośnie, urbanizacja i określony styl życia (obyczaje i nałogi) powodują ciągły wzrost liczby chorych na nowotwory. Zaledwie połowa chorych z tym rozpoznaniem rozpoczyna prawidłowe leczenie, pozwalające na wykorzystanie możliwości współczesnej medycyny. Przyczyną są zbyt późne zgłoszenia chorych do lekarza i – niestety – błędy lekarskie ... Według przeprowadzonych badań wśród lekarzy zakres współczesnej wiedzy o chorobach nowotworowych jest niezadowalający".* Ten wielce zasłużony dla onkologii uczony tak podsumował kliniczną diagnostykę nowotworów: *„Mimo wielu tysiącleci badania, rozpoznawania i leczenia nowotworów nauka lekarska do chwili obecnej nie stworzyła obiektywnie opracowanej nozologii (tzn. patoklinicznego opisu i wyodrębnienia) nowotworowych jednostek chorobowych wszechstronnie i jednolicie ujętych. Z jednej strony świadczy to o niezmiernie powolnym i niedostatecznym rozwoju wiedzy o istotnych cechach i mechanizmach rozwoju chorób nowotworowych, z drugiej ogromnie utrudnia stworzenie systematycznej nauki o chorobach nowotworowych w całej złożoności obrazów i zagadnień klinicznych. Problemy nozologiczne częściowo naświetlają stale modyfikowane podziały mikroskopowo – morfologiczne (w pewnym stopniu tylko wiążące się z rozwojem, dynamiką i charakterystyką kliniczną chorób nowotworowych), ujęcia topograficzne w odniesieniu do zajętego nowotworem narządu, wreszcie klasyfikacje ujmujące w momencie rozpoznania stan rozwoju choroby lokalny, regionalny czy uogólniony. Dalej wchodzą w grę płeć, wiek, stan ogólny i zmiany biochemiczne w ustroju. Dopiero stworzenie z tych danych konkretnych, kompleksowo ujętych i systematyzujących zespołów cech o charakterze określonych syndromów może doprowadzić do jasno sprecyzowanych określeń chorobowych jednostek onkologicznych i być punktem wyjścia nauki – onkologii klinicznej".* W świetle tych danych, a także na podstawie osiągnięć biochemii, endokrynologii i ginekologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w książce pt. „Rak – przyczyna, uwarunkowania, samoobrona" (PWN, Warszawa 1985) podjąłem próbę ujednolicenia istniejących teorii onkologicznych opisując neogenezę jako naturalne zjawisko przyrodnicze w celu zmniejszenia częstości występowania nowotworów, ułatwienia ich rozpoznawania i leczenia oraz wskazania człowiekowi na możliwość świadomej samoobrony przed najgroźniejszym wrogiem jego zdrowia i jeszcze nazbyt często życia! Dla pełnego wykorzystania aktualnej wiedzy ludzkiej w powyższym zakresie konieczne było zapoznanie się z najnowszymi osiągnięciami nie tylko biologii i medycyny, ale przede wszystkim fizyki, zwłaszcza z właściwościami tzw. struktur dysypatywnych (rozpraszających), by lepiej uświadomić sobie złożoność omawianego problemu i doniosłość idei syntetyzujących w przyrodzie, a zwłaszcza w medy-



cynie. Niestety medycyna uległa zbyt wielkiemu, a nawet wręcz niebezpiecznemu dla człowieka rozdrobnieniu specjalistycznemu i dlatego nie obejmując całości spraw nieraz oddaje się modnym, lecz jednostronnym poglądom, które w jej praktycznej działalności nie wytrzymują próby czasu.

Poznanie istoty i termodynamicznej przyczyny nowotworów zbiegło się z odkryciem w 1977 roku metody badania sekwencji DNA przez zespoły A. Sangera i W. Gilberta, co zapoczątkowało rewolucję genetyczną zakładającą, że każde dziedziczne zaburzenie można przypisać do określonej grupy nukleotydów w chromosomach. Program badań nad ludzkim genomem zakończył się sukcesem i równocześnie skłonił uczonych do zajęcia się związanych z tym problemów społecznych, prawnych, filozoficznych, etycznych itp. Pozostała jednak konieczność zrozumienia jego funkcji i powrotu do pierwotnego pojęcia genu, skoro 99,9% sekwencji DNA jest identyczne u każdego człowieka, a nawet znacznie różniące się między sobą komórki indywidualnych organizmów mają taką samą genetyczną tożsamość. Dopiero uhonorowanie w 2005 roku Nagrodą Nobla reakcji metatezy nadało bardziej uogólniający sens wszystkim zarówno aktywnym jak i pozornie nieczynnym, a ściślej nieuchwytnym funkcjom całego genomu. Pomimo podobnego uhonorowania w1977 roku odkrycia struktur dysypatywnych przez I. Prigogine'a i potwierdzenia w 1980 roku ich związku z diagnostyką nowotworową za pomocą metod opartych na magnetycznym rezonansie jądrowym – możliwości medycznej termodynamiki zostały na długo wyparte z pierwszeństwa badań onkologicznych na rzecz obrazowania za po-

mocą tomografii komputerowej i poszukiwań takiego trójwymiarowego badania w czasie rzeczywistym z wykorzystaniem ultrasonografii.

Rak należy do najdłużej towarzyszących człowiekowi śmiertelnych chorób i na ich przykładzie można prześledzić rozwój nauki o chorobach (nozologii) wśród dyscyplin medycznych zdominowanych przez technologię i redukcjonizm biologii molekularnej. Bezradny wobec chorób pierwotny człowiek szukał pomocy u szamanów lub godził się z losem, a współcześni pacjenci coraz częściej bezkrytycznie ufają medialnym źródłom informacji na czele z internetem zamiast korzystać z porad lekarzy. Jednocześnie medykom, przytłoczonym nadmiarem zbyt szczegółowych lub wręcz bezużytecznych klinicznie informacji - trudno dotrzeć do koniecznych uogólnień, a sama nozologia kojarzy się raczej z samą nazwą niż zmieniającą się nauką o chorobie. Tymczasem w miarę postępu wiedzy ogólnoludzkiej i zachowań ludzi w środowisku społecznym następuje wtórna zmiana nie tylko metod diagnostyczno-terapeutycznych, ale też samego pojęcia chorób i ich przyczyn, czego najlepszym przykładem jest onkologia kliniczna.

W okresie determinizmu naukowego czymś niewyobrażalnym była możliwość rozwoju choroby, jeśli ustaje przyczyna jej powstania albo brak dolegliwości i objawów klinicznych pomimo stwierdzenia zakażenia drobnoustrojami chorobotwórczymi. Także choroby endokrynne często rozpoznaje się dopiero przy niedoborze w wydzielaniu hormonów lub ich nadmiarze w stosunku do tzw. normy, czyli zakresu wartości stwierdzanych u ludzi zdrowych, zapominając o zależności ich efektów od wielu innych czynników. Obecnie można już tłumaczyć nawet możliwość samoorganizacji komórkowych kwasów dezoksyrybonukleinowych pod wpływem stanu całej komórki. Biorące w tym udział nukleotydy jako katalizatory reakcji metatezy nie ulegają zmianie, przez co wydawać się mogły jako części genomów o nieustalonej funkcji (nawet nazwanych nonsensownymi genami czy kodonami). Tym samym redukcjonizm biologii molekularnej osiągnął swój kres w nauce o budowie jądrowego DNA, kończąc dominację zwolenników wyłącznie genetycznego uwarunkowania kancerogenezy na rzecz konieczności wszystkich onkologicznych czynników. Dlatego na szczególne zainteresowanie zasługują wyniki epidemiologiczno-klinicznych badań przedstawione we wzorowej pod tym względem monografii *Gastrointestinal cancer in Poland,* (Jagiellonian University Press, 2004) pod redakcją wybitnego lekarza i epidemiologa prof. Wiesława Jędrychowskiego, który od wielu lat kieruje międzynarodowym zespołem złożonym z przedstawicieli różnych dziedzin medycyny, biologii, psychologii i socjologii. Badania te obejmują olbrzymi zakres od molekularnej epidemiologii do obserwacji ludzkich zachowań w pracy, szkole i podczas wypoczynku w różnych okresach życia człowieka od jego poczęcia. Największą ich zaletą jest pełne udokumentowanie przedstawianych faktów i ich łączne zestawienie na przykładzie nowotworów przewodu pokarmowego z wtórnym podziałem chorych na kobiety i mężczyzn. Szczególnie cenne poznawczo są dane dotyczące częstości występowania róż-

nych czynników warunkujących rozwój choroby nowotworowej oraz ich wzajemny do siebie liczbowy stosunek. Na przykład według także światowego piśmiennictwa powszechnie uznawane za czynniki onkogenne wirusy i inne infekcje oraz zaburzenia genetyczne ustępują w częstości ich łącznego wpływu (15%) tak istotnym zmiennym jak odżywianie (30-35%) i palenie papierosów (30-32%)!

Nowotwór jest alternatywą życia komórek, których metabolizm z różnych powodów ulega uszkodzeniu uniemożliwiającemu ich dalsze istnienie, co jest wielokrotnie potwierdzonym faktem. Jedynie pewnym i rozstrzygającym jego rozpoznaniem jest nadal badanie histopatologiczne, które dodatkowo pozwala klinicystom na potwierdzenie stanów przed nowotworowych na poziomie komórkowym. Przełomowym wydarzeniem w onkologii okazało się wprowadzenie obrazowania tkanek i narządów na poziomie atomowym za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego, co umożliwiło bezpośrednie badanie metabolizmu komórkowego nie tylko nowotworów, ale – co o wiele ważniejsze z punktu widzenia medycznego – także stanów przedrakowych. Ma to szczególne znaczenie przy coraz powszechniejszym stosowaniu biofizycznych metod w onkologii.

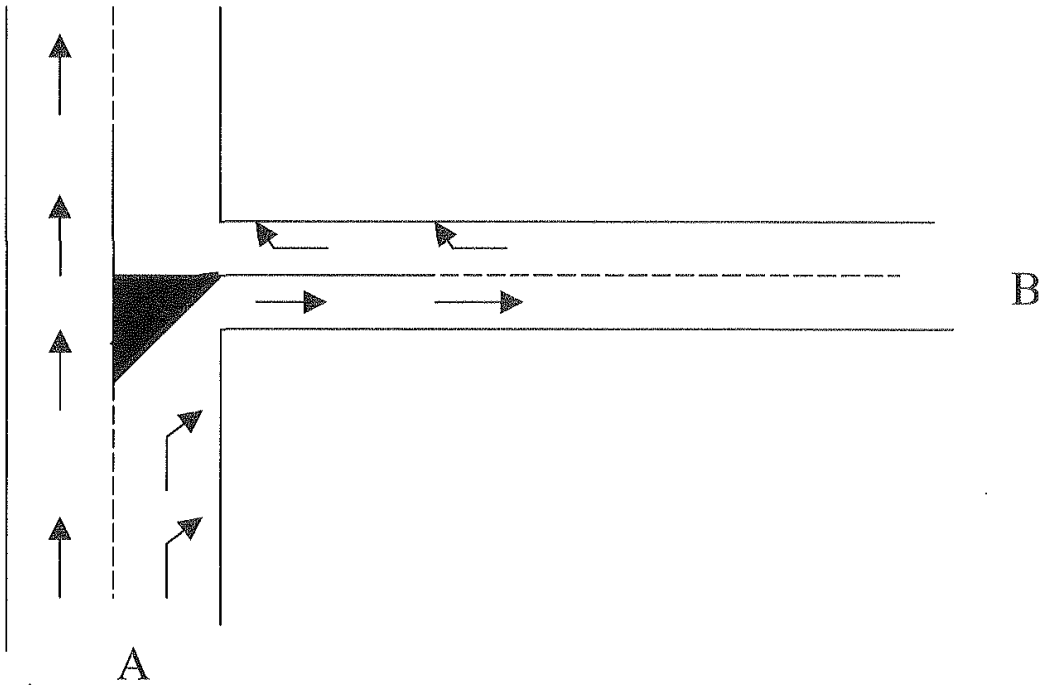
Słowo „rak" nie może pozostać bez jednoznacznego wyjaśnienia jego znaczenia, podobnie jak choroby nowotworowe nie mogą być utożsamiane z ich przyczynami, czyli nowotworami. Z naturalności procesów nowotworowych wynika też konieczność jednoznacznego wyjaśnienia dlaczego powstają nowotwory, skoro już Leonardo da Vinci stwierdził, że natura niczego nie produkuje w nadmiarze i nie tworzy nic zbędnego. Pierwszym celem nowotworzenia jest regulacja liczby komórek w tkankach, ponieważ powstały nowotwór jest równocześnie sygnałem dla reszty organizmu, że część jego komórek jest zagrożona śmiercią, jeśli lokalne mechanizmy obronno-naprawcze i/lub z pomocą całego organizmu nie zlikwidują tego ryzyka. Klon komórki nowotworowej ma własną i niepowtarzalną tożsamość, a jego komórki rozwijają się dzięki pobieraniu i zwiększonemu rozpraszaniu (dysypacji) materii i energii w organizmie człowieka, prowadząc do jego wyniszczenia i śmierci, co kładzie też kres istnieniu nowotworowej tkanki.

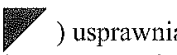
Zgodnie z ogólną wiedzą w praktycznym postępowaniu medycznym należy posługiwać się definicjami zdrowia i choroby dostosowanymi do współczesnego rozumienia biologicznych struktur i procesów jako zdarzeń czasoprzestrzennych wobec zbyt wolnego przechodzenia medycyny z epoki zdominowanej biologią molekularną na konieczne już wykorzystywanie medycznej termodynamiki. Temu celowi ma służyć nasza książka dotycząca nowotworów i chorób nowotworowych, do której wspólnego opracowania zaprosiłem dwóch polskich pionierów wprowadzania mechaniki kwantowej i dynamicznej termodynamiki do praktycznej medycyny. Prof. Janusz A. Madej w dwóch wydaniach książki „Etiologia i patogeneza nowotworów" (wyd. II, α-medica press, 1999) i w monografii „Podstawy cytopatologii (Urban & Partner, 2003) zestawił wszystkie

dotychczasowe teorie neogenezy wraz ze swoim oryginalnym ogólnobiologicznym jej powiązaniem z temperaturą bezwzględną i entropią. Prof. Aleksander Sieroń na podstawie swoich wieloletnich doświadczeń z zastosowaniem fizyki i biofizyki w diagnostyce i terapii napisał i zredagował jedne z pierwszych na świecie podręczników poświęconych klinicznemu wykorzystaniu termodynamiki: „Zarys fotodynamicznej diagnostyki i terapii nowotworów" (α-medica press, 1997), „Diagnostyka i terapia fotodynamiczna" (Urban & Partner, 2004), „Zastosowanie pól magnetycznych w medycynie" (α-medica press, 2000) oraz „Zarys termodynamiki medycznej (wspólnie z A. Ślęzakiem, α-medica press, 1998). W tej ostatniej książce po raz pierwszy w literaturze przedstawiono zmiany entropii dla zdrowego człowieka, a także dla niektórych schorzeń. Badania prof. Sieronia dowodzą, podobnie jak niektóre moje prace, że niezbędne dla zrozumienia wielu chorób są ich aspekty termodynamiczne. Najistotniejszym uzupełnieniem w okresie dwudziestu jeden lat okazało się uhonorowane w 2005 roku Nagrodą Nobla odkrycie przebiegu reakcji metatezy, czym można wytłumaczyć m.in. rolę całości układu w odniesieniu do każdego jego składnika, w tym oczywiście ulegającej transformacji nowotworowej komórki (układu) w wyniku zmian w budowie kwasów nukleinowych (mikroukładów). Nie tylko cytoszkielet komórkowy, ale pozornie nieaktywne części genomu jądra komórki można uważać za swoiste biokatalizatory, a nawet dopuszczać możliwość samoorganizacji jądrowego DNA. Na szczęście medyczna termodynamika umożliwia bardzo przystępne zrozumienie tych szczytowych osiągnięć nauki, czego najlepszym dowodem była pierwsza prezentacja przez Komitet Nagrody Nobla reakcji metatezy jako zamiany partnerów pomiędzy dwoma parami tancerzy. Podobnie w naszej monografii chodzi o zasadniczą zmianę sposobu myślenia z dociekań analitycznych na syntezę zjawisk i ich wyjaśnianie w sposób zrozumiały dla jak największej liczby osób, a nie tylko specjalistów. Dlatego opisujemy przyczynę i uwarunkowania najlepiej poznanego nowotworu u człowieka jakim jest rak szyjki macicy, by w kolejnych dopiero rozdziałach zestawić dokonania biologii molekularnej i medycznej termodynamiki w rozwoju onkologii teoretycznej i klinicznej z zamiarem przekonania Czytelników o naturalności nowotworzenia jako zjawiska uniwersalnego nie tylko w biologii, ale także w fizyce, chemii, psychologii i socjologii. Świadomie - na ile to było możliwe – ograniczyliśmy powtarzanie poruszanych kwestii, a tylko dla specjalistów przytaczamy wykorzystane przez nas piśmiennictwo, a specjalistyczne opisy uzupełniamy równie wartościowymi popularnymi informacjami o terminach wymagających fachowego przygotowania. Na przykład katalizator w reakcji metatezy można porównać do odpowiedniego oznakowania jezdni z równoczesnym ustawieniem zapory wymuszającej przestrzeganie przez kierowców zaleceń znaków drogowych dla zabezpieczenia płynności komunikacji samochodowej. Przy słabym, ale systematycznie nasilającym się ruchu pojazdów na jednokierunkowej ulicy głównej (A) początkowo wystarcza znak podporządkowania na łączącej się z nią przecznicy (B). W razie dalszego nasilenia transportu samochodowego zachodzi

konieczność zainstalowania na obu dojazdach regulacji świetlnej, która z kolei na głównej drodze (A) zacznie ograniczać płynność ruchu pojazdów przez ich postoje na czerwonym świetle. Dla ponownego przywrócenia płynności wystarczy na wzór reakcji metatezy wprowadzić na obu jezdniach dwa pasy ruchu z odpowiednimi nakazami kierunku jazdy i równocześnie dla wymuszenia ich przestrzegania zainstalować stałą barierę wykluczającą złamanie nakazu (ryc. 1.). Znaki drogowe i zbudowana zapora

tworzą łącznie „metatezowy katalizator" i tylko pozornie nie biorą udziału w reakcji metatezy usprawniającej ruch pojazdów. Podobnie mogą funkcjonować części genomu określane przez część badaczy jako „nieczynne", bo dotąd tylko nie dostrzeżono ich funkcji. Nie może też ulegać wątpliwości pełnienie funkcji katalizatora reakcji metatezy w metabolizmie komórek przez cytoszkielet komórkowy, którego rolę też można porównać do utrzymywania płynności transportu drogowego przez zbudowanie bezkolizyjnych skrzyżowań autostrad.



Ryc. 1. Katalizator reakcji metatezy () usprawniający nasilony ruch pojazdów na połączeniu jednokierunkowej ulicy (A) z jej dwukierunkową przecznicą (B)

W 2005 roku Y. Chauvin, RH. Grubbs i RR. Schrok otrzymali Nagrodę Nobla za opracowanie metody reakcji metatezy w syntezie organicznej, która oprócz ogromnej wartości poznawczej pozwoliła na zupełnie nową przemysłową syntezę leków i wielu biologicznie czynnych substancji, a przede wszystkim polimerów. Nazwa metody pochodzi od greckich słów: meta (zmiana) i thesis

(położenie, pozycja), a polega ona na wymianie części pomiędzy dwoma substancjami: AB + CD → AC + BD z udziałem katalizatora. To proste równanie, które można odnieść do równie uniwersalnego wzoru A. Einsteina obrazuje piątą z kolei Nagrodę Nobla w zakresie chemii organicznej węgla (1912 V. Grignard i P. Sabotier, 1950 O. P. Diels i K. Adler, 1975 H. C. Brown i G. Witting oraz 2001 W. S. Knowles, R. Noyori KC. Sharpless). Wcześniej metatezowa polimeryzacja etylenu przez K. Zieglera została uhonorowana Nagrodą Nobla w 1963 roku, a w 1966 roku otrzymał ją G. Natta za cykliczną polimeryzację olefin z użyciem chlorków tungstenu jako inicjatorów syntezy, ale bez wyjaśnienia mechanizmu reakcji metatezy. Dopiero użycie rentgenowskiej krystalografii i nukleomagnetycznego rezonansu jądrowego pozwoliło na opisanie i izolację pośrednich metaloorganicznych kompleksów, a tym samym na ostateczne wyjaśnienie mechanizmu tej reakcji. To właśnie otworzyło nowy etap chemii organicznej przez przemysłową produkcję metatezowych katalizatorów, charakteryzujących się niespotykaną dotąd wydajnością, a przede wszystkim ekologiczną doskonałością w bardziej „zielonej" chemii. Jeśli zauważymy, że metakompleksami są hemoproteidy (hemoglobina, mioglobina, chlorofil, cytochromy), to nie trudno dopatrzyć się biologicznego znaczenia tego nowego odkrycia dla teoretycznej medycyny, w tym także do nowego ujęcia roli genów w kancerogenezie. Najważniejszym z tych ostatnich osiągnięć technologii użytecznej w medycynie jest wyprodukowanie leków nanocząsteczkowych, przeciwko którym chorobotwórcze drobnoustroje nie mają jeszcze wykształconych mechanizmów umożliwiających im przeżycie i rozmnażanie, jak to wykazano np. w odniesieniu do *Helicobacter pylori.* Nie tylko likwidują oporne na dotychczasowe leczenie mikroorganizmy, ale dzięki immunostymulacji ułatwiają odbudowę uszkodzonych tkanek oraz znalazły już zastosowanie sanitarne przez zmniejszanie zagrożeń infekcyjnych w środowisku jako preparaty nieszkodliwe dla człowieka i zwierząt, a dodatkowo usuwające niemiłe zapachy. Ich zaletą obok braku toksyczności jest aktywne działanie w bardzo małych stężeniach.

Poznanie budowy ludzkiego genomu doprowadziło do ponownego zwrócenia uwagi na traskryptujące kwasy rybonukleinowe i kodowane przez nie białka, a także na kwasy nukleinowe w pozajądrowych strukturach komórek. Nawet powołano nową dyscyplinę naukową – nutrigenomikę, zajmującą się wpływem odżywiania na genom. Równocześnie podkreślono brak wyjaśnienia znaczenia większości składników DNA, bo zgodnie z redukcjonistycznym rozumowaniem aktywne są tylko zmieniające swe położenie nukleotydy w genomie. Właśnie reakcja metatezy zaprzecza temu, by współistniejące struktury nie miały na siebie wzajemnych oddziaływań tak, jak w przykładzie regulacji ruchu drogowego miałyby być bez znaczenia znaki drogowe, zwłaszcza te nieruchome! Co więcej, pomimo wystarczającej sygnalizacji znakami drogowymi ustawia się też zapory dla niedozwolonego kierunku jazdy, by całość mogła sprawnie funkcjonować nawet wbrew błędom kierowców nie przestrzegających znaków drogowych. Znaki i zapory drogowe w przenośni ilustrują działanie bardzo złożonych substancji katalizujących reakcję metatezy.

W książce przedstawiamy aktualną wiedzę onkologiczną w pełnym zakresie, od poziomu atomowej budowy ustroju poprzez przejawy życia komórek do społecznych uwarunkowań stanu zdrowia każdego człowieka w zamieszkałym przez ludzi środowisku, korzystając też z osiągnięć ekologii jako relacji między światem zwierząt i resztą przyrody. Nowotwory przedstawiamy jako samoorganizujące się biologiczne struktury dysypatywne w oparciu o własne doświadczenia jako oryginalną polską wersję wyjaśnienia jednej z największych tajemnic medycyny. Autorzy książki zdają sobie sprawę, że każdy rozdział bazujący na doświadczeniach jego autora, próbuje odpowiedzieć na istotne perspektywiczne spojrzenie medyczno-termodynamiczne. W związku z tym każdy rozdział książki przygotowaliśmy oddzielnie. Teoretycznie i praktycznie zajmowaliśmy się nowotworami przez dostatecznie długi czas, by oswoić się z przemijaniem jednostronnych poglądów onkologicznych, zwłaszcza usiłujących dostrzegać swoiste i wyłącznie w neogenezie spotykane czynniki.

Treść książki nawiązuje do badań onkologicznych mojego Nauczyciela Prof. Bolesława Skarżyńskiego, który wspólnie z Prof. H. von Euler-Cheplinem, laureatem Nagrody Nobla w dziedzinie chemii z 1929 r. – napisał dzieło swego życia „Biochemie der Tumoren" (1942, F. Enke Verlag, Stuttgart), przetłumaczone na język włoski (Biochemica dei Tumori, 1945). Dziełem tym została zapoczątkowana epoka biochemii w onkologii po spektakularnych osiągnięciach wcześniej dominujących okresów patomorfologii i epidemiologii. Autorzy omówili wpływ hormonów na rozwój i tworzenie guzów w badaniach eksperymentalnych oraz zebrali fakty dotyczące biochemii wirusów, mutacji i powstawania komórek rakowych przez promieniowanie i bodźce chemiczne. Powstanie nowotworu związali z jądrem komórkowym, z genem i jego mutacją jako nowym punktem wyjścia badania raka. Uznawali, że tworzący jedność chemiczną gen jest nukleoproteidem, ale wówczas jego dokładna budowa była nieznana. Współcześnie brzmią stwierdzenia, że *„komórka rakowa jest komórką, która uległa mutacji, a dieta sprzyja rozwojowi raka"* z sugestią, aby wykryć, jaki tryb życia i odżywiania może przyczynić się do zwalczania choroby nowotworowej!

B. Skarżyński, jeszcze przed wyjazdem naukowym do Szwecji, gdzie spędził okres II wojny światowej - odkrył występowanie estrogennych hormonów w kwiatach wierzby, czym nawiązał do ogólnobiologicznych osiągnięć swego nauczyciela rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego Leona Marchlewskiego o przynależności do hemoproteidów zarówno zwierzęcej hemoglobiny, jak i roślinnego chlorofilu. W latach 1953-1955 uogólnił poglądy onkologiczne w dwóch ostatnich swoich pracach pt.: „Chemizm kancerogenezy" i „Biochemia Nowotworów", stwierdzając m.in.: *„Datujące się od przeszło 50 lat badania chemiczne nad nowotworami wychodziły z założenia, że wykazanie różnic składu chemicznego tkanki prawidłowej i nowotworowej oraz różnic w przebiegu procesów chemicznych rozgrywających się w komórce nowotworu, wytłumaczy, na czym polega istota powstawania raka. Badania te doprowadziły do nagromadzenia nadzwyczaj bogatego materiału faktycznego, nie dając jednak*

BIOCHEMIE
DER TUMOREN

VON

PROF. DR. PHIL. ET MED. HANS v. EULER
UND
DOZENT DR. MED. BOL. SKARZYNSKI

UNIVERSITÄT STOCKHOLM

MIT 8 ABBILDUNGEN UND 49 TABELLEN

1943

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Profesor dr med. Bolesław Skarżyński i jego dzieło „Biochemia nowotworów"

odpowiedzi na zasadnicze pytania stawiane przez onkologa klinicystę...Zawiodły wszystkie wysiłki zmierzające ku temu, aby zidentyfikować w nowotworach jakiś swoisty związek chemiczny właściwy wyłącznie komórce nowotworowej, a nieobecny w tkance prawidłowej. Różnice między tkanką prawidłową a nowotworem mają charakter tylko ilościowy, a nie jakościowy". Każde z powyższych uogólnień jest aktualne do chwili obecnej, a kierując się bogatym doświadczeniem i twórczą intuicją zawarł w dwóch zdaniach patomechanizm nowotworów: *„Istotnym momentem w przekształceniu tkanki prawidłowej w nowotworową jest uszkodzenie komórek nie idące tak daleko, aby uczynić komórkę niezdolną do życia, ale wystarczające, aby przekształcić w swoisty sposób jej metabolizm. W myśl tych faktów nagromadzonych przez biochemię, kancerogeneza byłaby reakcją tkanki prawidłowej na stale powtarzające się nieznaczne uszkodzenia, na niekorzystne warunki środowiskowe stworzone przez czynnik rakotwórczy"* (Alma Mater 2006/3). W tym sformułowaniu każde słowo ma współcześnie pełne wytłumaczenie w odkrytym dopiero w 1967 roku uniwersalnym zjawisku samoorganizacji struktur dysypatywnych. Właśnie na poziomie biofizyki w 1977 roku wyjaśniłem etipotatogenezę nowotworów, w której wystarczającą przyczyną ich powstawania jest stan dysypatogenny komórki. Profesor pozostawił mi niezwykłą pamiątkę w postaci egzemplarza in statu nascendi drugiego wydania „Biochemie der Tumoren", tzn. w oprawionej

książce obok bezpośrednio naniesionych korekt do istniejącego tekstu, dołączone są wolne kartki ze stronami częściowo lub w pełni zapisanymi na maszynie lub odręcznie. Najbardziej symbolicznie wyglądają jednak puste strony, których już nie zdążył zapisać Autor wezwany do kraju, by tak jak przed stu laty jego mistrz Leon Marchlewski tworzyć ze swoimi studentami i asystentami od nowa polską biochemię, a przede wszystkim nie pozwolić na zerwanie kontaktów z zachodnią nauką. Działo się to w czasach, kiedy wycofywano pojedyncze zeszyty z prenumerowanych zagranicznych czasopism z artykułami o genach lub tłumaczono z języka angielskiego książki z informacją redakcyjną o usunięciu z nich zdań czy rozdziałów dotyczących genów. Tylko dzięki niemu na bieżąco śledziliśmy analizę i syntezę cyklopeptydowych hormonów oksytocyny i wazopresyny oraz pierwsze wyniki rewelacyjnych badań nad biochemią kwasów nukleinowych, które zapoczątkowały nowy etap w rozwoju nie tylko polskiej endokrynologii, ginekologii i onkologii.

Nawiązując do polskich twórców postępu medycyny, pragniemy początkującym onkologom ułatwić ich badania przez możliwie jak najobszerniejsze ujęcie neogenezy w bardziej specjalistycznych częściach książki, której treść dostosowana jest też dla pacjentów, niejednokrotnie mających większą od medyków wiedzę z zakresu nauk ścisłych i humanistycznych. Mogą więc pominąć zbyt specjalistyczne medycznie rozdziały, ponieważ i tak o wynikach walki z rakiem w większym stopniu decyduje ogólne wychowanie i zachowanie ludzi niż sama medycyna, skoro nowotwory przewodu pokarmowego uwarunkowane są przede wszystkim sposobem i rodzajem odżywiania, a nowotwory narządu rodnego kobiet łączą się z prokreacją. W tym odpowiedzialna rola przypada lekarzom wszystkich bez wyjątku specjalności, a nie tylko kolegom z uzyskaną i bardzo pożądaną podspecjalizacją onkologiczną. Wynika to z naturalności neogenezy, a tym samym postępowanie każdego lekarza musi się łączyć z prewencją i profilaktyką onkologiczną nie zapominając o znaczeniu wczesnego wykrywania stanów przed i nowotworowych.

W przygotowaniu książki korzystaliśmy z doświadczeń i pomocy wielu P. T. Kolegów i Współpracowników, za co składamy serdeczne podziękowania. Słowa wdzięczności kierujemy też do pierwszych recenzentów naszych rozdziałów P.T. Profesorów: A. Basty, K. Czajkowskiego, A. Kuliga, R. Poręby, A. Reronia, A. Skręta, S. Słupka, M. Spaczyńskiego, W. Szymańskiego, A. Ślęzaka, J. Wacławika i J. Wilczyńskiego za cenne uwagi we wspólnych wysiłkach w walce z rakiem.

Prof. zw. dr hab. med. dr h.c. Rudolf Klimek, FRSM, LFWLA,
profesor zwyczajny Uniwersytetu Jagiellońskiego

I

DYSYPATYWNA NATURA NOWOTWORÓW I ICH LECZENIE

1. Wstęp

W 1977 roku została odkryta termodynamiczna istota i dysypatogenna przyczyna nowotworów po kilkudziesięciu latach własnych badań teoretycznych i klinicznych (33-36). Podanie sprawdzonego współczesnego stanowiska w sprawie ich rozpoznawania i leczenia jako normalnego zjawiska przyrodniczego, niestety powodującego śmiertelne choroby nowotworowe – jest celem tej monografii o raku, będącej kontynuacją treści naszych książek na ten temat w ujęciu medycznej termodynamiki (41, 50, 83, 84, 97, 98).

Życie człowieka jest najwyższą wartością, a tym samym takie znacznie muszą mieć także zdarzenia, które je urzeczywistniają poczynając od zaistnienia zygoty, a następnie zarodka, płodu i wreszcie noworodka. Z kolei każde zdarzenie (struktura lub proces) uwarunkowane jest jego otoczeniem i dlatego medycyna musi zawsze wspólnie je obejmować swym zainteresowaniem niezależnie od tego jaką nazwę przyjmujemy dla całości zjawisk. Całość zaś jest czymś więcej niż tylko sumą jej składników i relacji między nimi, zwłaszcza w życiu każdego człowieka z jego kulturą, tj. właściwym mu sposobem istnienia i bytowania. Niestety, zamiast współczesnej interpretacji równoczesnych zdarzeń materialnych, energetycznych i psychoemocjonalnych człowieka, teoretyczne rozważania nad istotą i przyczyną chorób sprowadza się tylko do poziomu genomu, tj. budowy zawartego w jądrze komórkowym kwasu dezoksyrybonukleinowego – DNA.

Kilkaset sklasyfikowanych w medycynie chorób określa się powszechnie mianem raka, którego tajemnice polegają na nieuleczalności tych śmiertelnych chorób, wyniszczeniu organizmu w ich końcowej fazie i co najgorsze-zwykle niespodziewanym początku i to w całym zakresie ludzkiego życia. Mimo tych niewątpliwych nozologicznych podobieństw nie spodziewano się aż do końca XX wieku, że łączyć je może ta sama przyczyna i dlatego usiłowano do każdej z nich przypisać jakiś indywidualny powód, a nawet w roku 1926 przyznano Na-

grodę Nobla J. A. Fibigerowi za odkrycie *Spiroptera neoplatsica*. Opisano wiele kancerogennych czynników, w tym także naturalnie występujących genów, którym przemysłowa medycyna przypisała nazwę onkogenów. Mediogenne szkody poczyniła naiwna zapowiedź zmniejszenia o połowę liczby zachorowań już w XX wieku i wreszcie zlikwidowanie raka. Podkreśla się przy tym jego złowieszczość, potęgując i tak już wielki strach przed samym zachorowaniem, a jako możliwość jego wyleczenia propagowano głównie jego wczesne wykrycie. Niestety nawet wśród wielu lekarzy utrwaliła się dwuznaczność pojęcie raka zarówno jako określenie nowotworu, jak i powodowanych przez niego chorób nowotworowych.

Bezkrytyczni wobec potęgi wiedzy ogólnej uczeni nadal powołują się na różne teorie i często mylą nawet etiologię z patogenezą poszczególnych chorób nowotworowych, a zaniedbania w swym ogólnym samokształceniu usprawiedliwiają błędnie rozumianym przez nich prawie do odmiennych poglądów. Rzecz w tym, że medycyna nie jest już samodzielną dziedziną teoretyczną, ponieważ stale łączy się z koniecznością działania w służbie zdrowia i życia zawsze konkretnej osoby, co pociąga za sobą indywidualną odpowiedzialność za skutki głoszonych poglądów.

Po kilkudziesięciu latach własnych badań teoretycznych i klinicznych (31-36, 38-42, 70-72, 76, 77) dysypatywna istota nowotworów została poddana sprawdzeniu przez ostatnie 25 lat ich rozpoznawania i leczenia jako normalnego zjawiska przyrodniczego, niestety powodującego śmiertelne choroby nowotworowe. Dzięki wyizolowaniu z chemosyntetyzyjących siarkowych bakterii i następnie ustaleniu struktury biochemicznej cytochromu S, różnego również od hematoproteidowych cytochromów C zwierząt i roślin F (75) łatwiej było zaakceptować leczniczą efektywność już femtogramowych dawek hormonów podwzgórzowych i związek raka szyjki macicy z niewydolnością podwzgórza (33). Z kolei termodynamiczna teoria nowotworów została potwierdzona przy wprowadzeniu w USA obrazowania za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego w praktycznej medycynie (68, 69, 86). Znalazło to udokumentowanie w promocji doktoratami honoris causa medycyny w Krakowie dwóch późniejszych w tych dziedzinach laureatów Nagrody Nobla A. V. Schallyego i P. Lauterbura (22, 54), a w międzynarodowej ocenie pracy *„Etiopathogenesis of tumors and theories of oncogenesis"* (38) nikt merytorycznie nie podważył tego stanowiska (60, 63).

W samej nazwie nowotworów zawarta jest najbardziej wyróżniająca ich cecha tworzenia się de novo w stosunku do tkanek wielokomórkowego organizmu i to dostrzeżona zanim medycyna z morfologicznego etapu komórkowego z XIX wieku przeszła pod koniec poprzedniego stulecia na atomowy poziom samoorganizujących się struktur dysypatywnych, tzn. rozpraszających energię i materię (12, 13, 36, 64, 76, 89, 90, 95). Tym razem nie oznacza to redukcjonizmu budowy ciała człowieka do stanu atomów, jak o tym wielu błędnie sądzi, ale chodzi o uniwersalne zjawisko nowotworzenia coraz to sprawniejszych ukła-

dów poczynając od powstania nowych cząsteczek chemicznych, a na budowach satelitarnych miast wokół wielkich aglomeracji, czy społecznych rewolucjach kończąc (39, 53). Chodzi bowiem o naturalne i uniwersalne zjawisko, w którym obowiązują te same termodynamiczne prawa natury niezależne od wielkości i rodzaju uczestniczących w nim układów, tj części przyrody wziętych do rozważań. Układem może być zarówno atom i cząsteczka, jak i komórka, organizm, człowiek, rodzina, społeczeństwo itd., a z których każdy z osobna ma swoje własne otoczenie.

Redukcjonizm w biologii molekularnej dotarł do ustalenia sekwencji jądrowego DNA (genomu), by przekonać się, że wszystkie i to jakże różne komórki organizmu mają ten sam genom, co zygota! Oznacza to, że sam skład kwasów dezoksyrybonukleinowych nie decyduje o wzroście, różnicowaniu i rozwoju komórek, bo równie istotne są kwasy rybonukleinowe i wreszcie biologicznie czynne białka. Wprowadzono więc dodatkowe uogólnienia w postaci transkryptomu i proteomu, by zrozumieć to, co w poprzednich etapach rozwoju biologii łącznie określano po prostu mianem genu. Wystarczy jednak zmienić analityczny sposób myślenia na całościowe ujmowanie każdego zdarzenia przez przypomnienie uniwersalnych praw przyrody, zwanych termodynamicznymi.

2. Zdrowie i choroba nowotworowa

Współczesna medycyna musi uwzględniać termodynamiczną istotę zdrowia i chorób przez podkreślenie znaczenia stanu organizmu w stosunku do możliwości jego zachorowania pod wpływem najróżniejszych czynników chorobotwórczych. Zachowując szacunek dla wszystkich dotychczasowych interpretacji chorób i ich podziałów wymaga to uwzględnienia kwantowej termodynamiki, która w XX wieku zmieniła wszystkie dziedziny wiedzy.

Medycyna epoki biologii molekularnej doprowadziła do unifikacji wszystkich poprzednich teorii kancerogenezy przez redukcjonistyczne sprowadzenie każdej z nich do poziomu kwasów dezoksyrybonukleinowych. Podobny los spotkał dzielenie przyczyn chorób nowotworowych na dziedziczne, chemiczne, fizyczne i wirusowe, chociaż nadal redukcjoniści usiłują podtrzymać ideę onkogenów i dlatego koniecznym okazuje się sięgnięcie do uogólniających doświadczeń klinicznych i wreszcie uznania praw kwantowej mechaniki i termodynamiki, które zdominowały technologię XX wieku. W 1985 roku po 50 latach polskich doświadczeń T. Koszarowski podsumował onkologię kliniczną (80) a B. Skarżyński i H. von Euler uczynili to z teoretyczną onkogenezą publikując w 1942 roku „Biochemię nowotworów", czym zapoczątkowali biologię molekularną w całej medycynie (4, 22).

Zdrowie oznacza stan wewnętrzny organizmu człowieka, w którym pozostające we wzajemnej równowadze jego części składowe (mikroukłady) i relacje między nimi jako całość (układ) zapobiegają zachorowaniu, czyli utracie swego stabilnego stanu i zapewniają wymianę poprzez swoje brzegi (swoją powierzch-

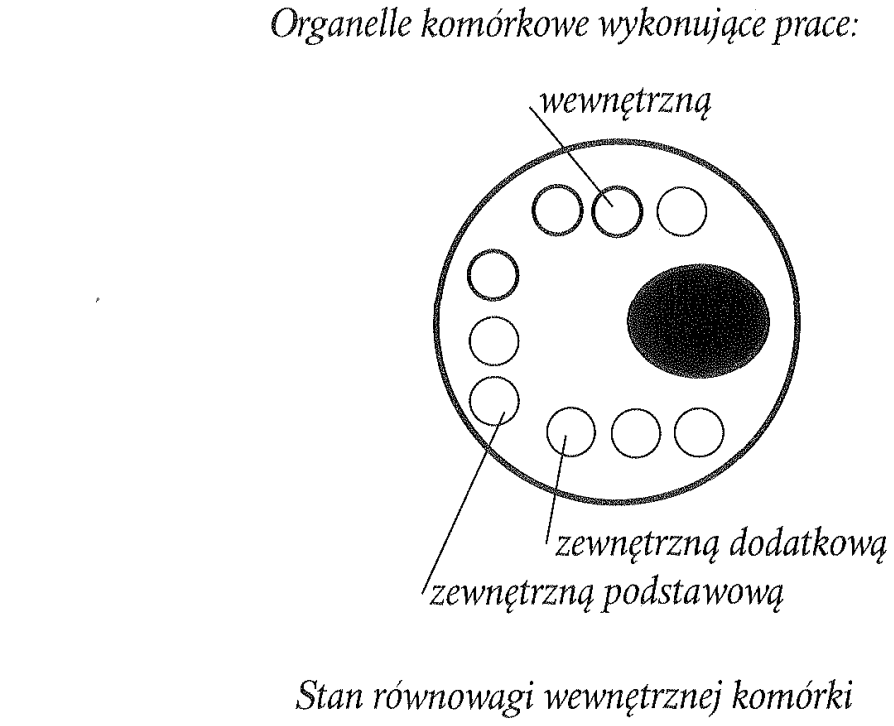
nię) materii i energii z otoczeniem. U ludzi oddziaływania te nie są tylko fizykalnie materialno-energetyczne, ale równocześnie psychiczne i emocjonalne. Człowiek przede wszystkim żyje w otoczeniu zamieszkanym przez ludzi (co Grecy nazywali eukumene) i dlatego nie można go poniżać przez sprowadzenie do poziomu ekologii flory i fauny.

Choroba oznacza utratę stanu wewnętrznej równowagi człowieka na charakteryzującej każdy układ biologiczny gałęzi jego możliwych stabilnych stanów wewnętrznych. W stanach bliskich równowagi człowiek łatwiej powraca do zdrowia niż w stanach dalekich od swej równowagi, które ostatecznie poprzedzają jego śmierć w tzw. punkcie bifurkacyjnym osobistej gałęzi. Właśnie wtedy człowiek umiera jako całość (układ), chociaż jego komórki, tkanki, a nawet całe narządy jako mikroukłady mogą nadal funkcjonować w ustroju innego człowieka. I na odwrót, nieustannie na swej indywidualnej gałęzi termodynamicznej komórki (mikroukłady) giną, by istniała całość każdej osoby pomimo oddziaływania na nią procesów samego starzenia i bodźców chorobotwórczych.

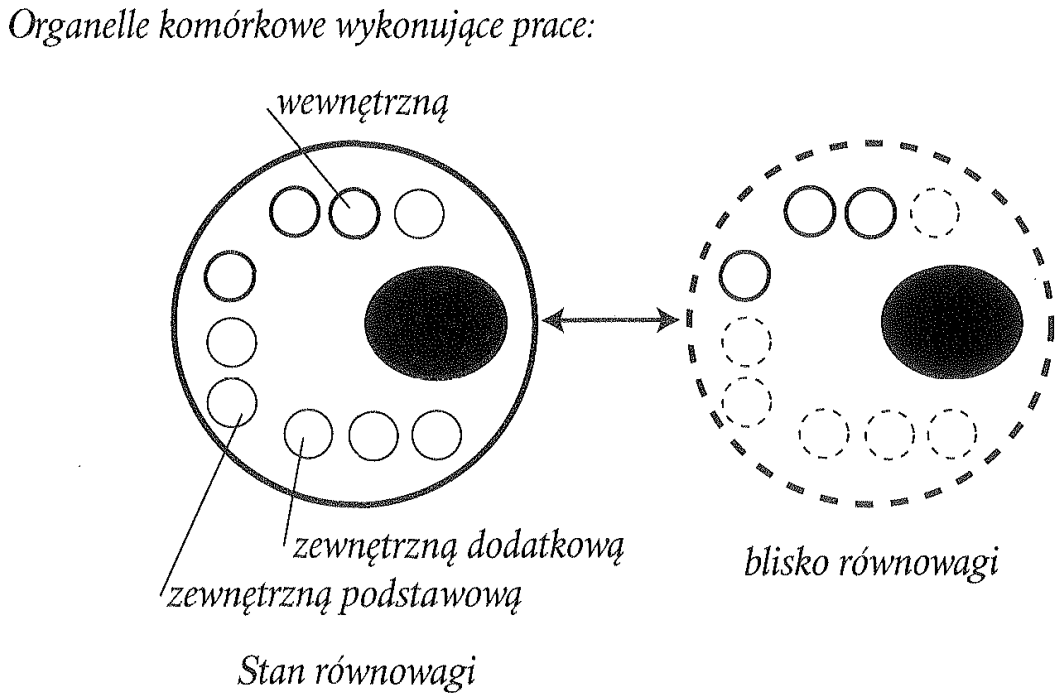
3. Przyczyna powstawania nowotworu

Każdy człowiek wykonuje dwa rodzaje pracy: wewnętrzną i zewnętrzną. Oczywiście najistotniejszą i podstawową jest praca wewnętrzna dla utrzymania własnego istnienia i rozwoju. Natomiast jego praca zewnętrzna dotyczy podstawowego dla jego metabolizmu dostarczania najogólniej pojętego wyżywienia i wydalania produktów przemiany materii i energii (praca zewnętrzna podstawowa), oraz dodatkowego działania na rzecz otoczenia, w tym udziału w życiu społecznym (praca zewnętrzna dodatkowa). Niestety każdej z tych prac towarzyszy produkcja „bezużytecznej" entropii, która jest tym mniejsza im lepiej ta praca jest zorganizowana i stąd popularnie uznaje się ją za miarę chaosu, nie uporządkowania (vide rozdziały III i IV). Zgodnie z zasadami termodynamiki suma entropii powstającej w układzie i w jego otoczeniu musi być zawsze dodatnia. Na przykład człowiek usprawniając własną pracę, czyli zmniejszając swoją dotychczasową produkcję entropii musi ją równocześnie zwiększać w otoczeniu przez rozpraszanie w nim materii i energii, co określa się mianem dysypacji. Podobnie przy wykorzystywaniu własnych wyspecjalizowanych swoiście organelli każda komórka organizmu wykonuje pracę wewnętrzną i zewnętrzną, by istniał i rozwijał się cały ustrój (ryc. 1). Jeżeli z najrozmaitszych przyczyn, a nawet tylko w wyniku starzenia się organizmu zacznie zmniejszać się dopływ do niej substratów koniecznych dla jej własnego metabolizmu, to w pierwszej kolejności ulega ograniczeniu jej dodatkowa praca dla dobra pozostałych komórek ustroju, ponieważ ważniejsze jest własne istnienie niż produkcja np. hormonów, enzymów trawiennych czy nawet przeciwciał (ryc. 2).

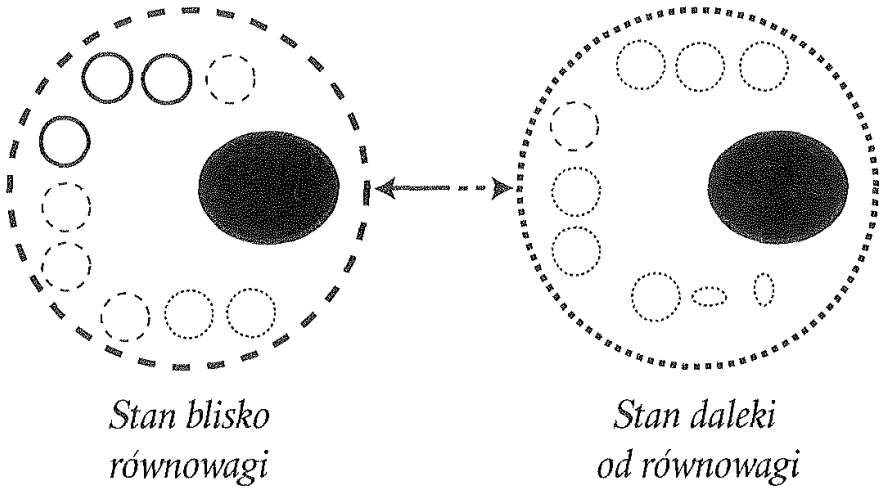
Wówczas praca zewnętrzna zostaje ograniczona do zapewnienia niezbędnych substratów dla samego istnienia, a maleje lub w końcu ustaje działalność organelli komórkowych koniecznych dla dodatkowej pracy zewnętrznej (ryc. 3).



Ryc. 1. Wewnętrzne i zewnętrzne prace komórki w stanie równowagi (jądro ●, organelle o o o)



Ryc. 2. Wewnętrzne stany równowagi (——) i blisko równowagi (– – –) komórek i ich organelli

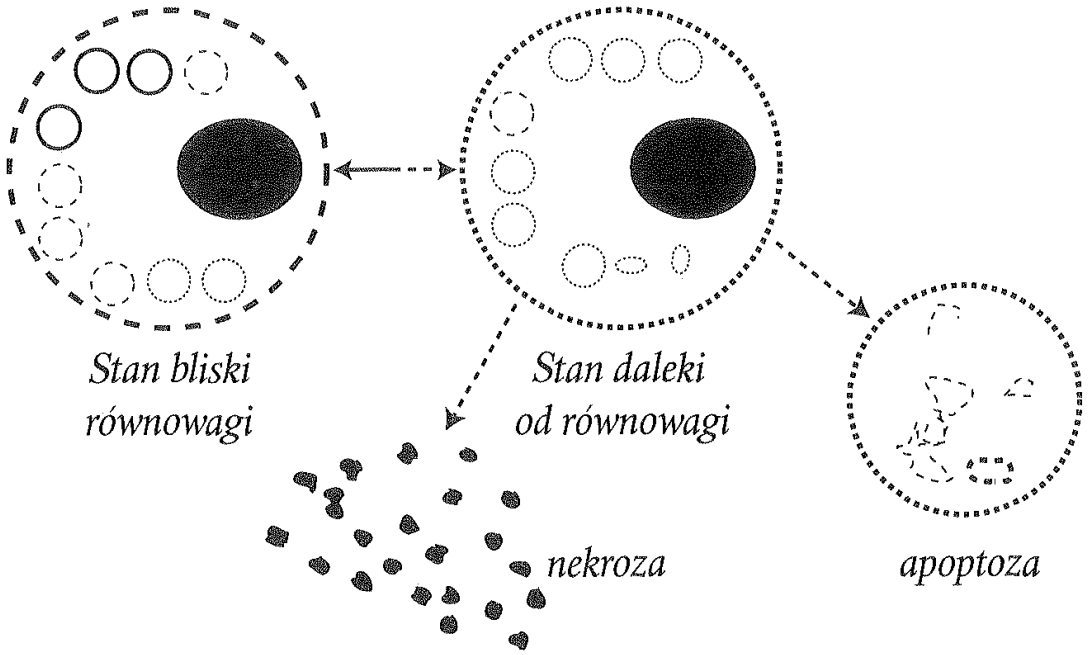


Ryc. 3. Wewnętrzne stany blisko (– – –) i dalekie (• • •) od równowagi komórek i ich organelli

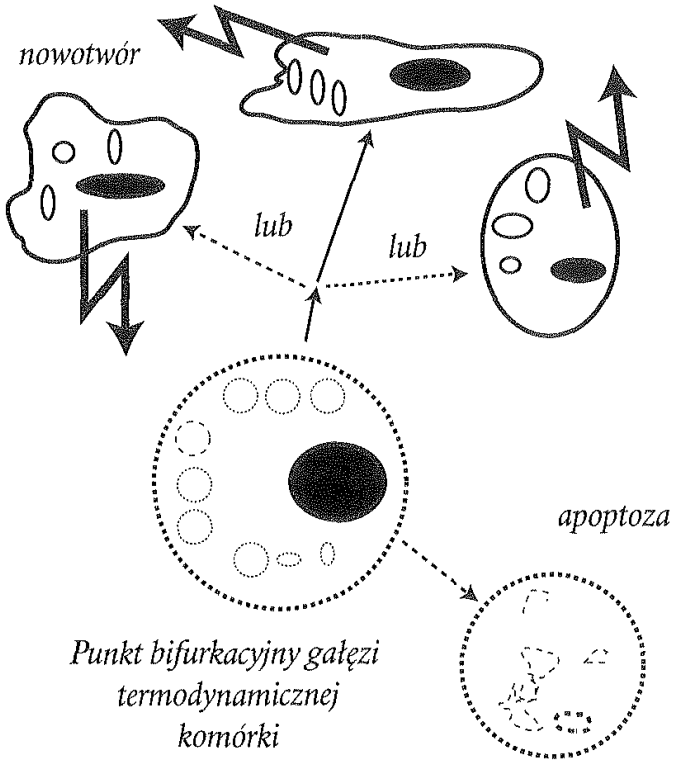
W razie dalszego ograniczania substratów, znajdująca się już w stanie oddalonym od własnej równowagi komórka zaczyna czerpać masę i energię z rozkładu własnych nieczynnych organelli, co poprawnie opisuję się jako apoptozę (53). Wreszcie na gałęzi możliwych jeszcze stabilnych stanów wewnętrznych taka komórka osiąga punkt, poza którym już nie może istnieć, skoro wyczerpała nawet swoje własne zasoby materialno-energetyczne.

Fizycy nazywają ten punkt bifurkacyjnym, ponieważ w takich stanach wewnętrznych dalekich od równowagi (dysypatogennych) alternatywą śmierci komórki jest jej samoorganizacja z zachowanych jeszcze dotychczasowych jej składników w nowy, ale zarazem sprawniejszy układ, tzn. produkujący w tych krańcowo trudnych warunkach otoczenia mniej entropii niż dotychczasowa komórka (ryc. 4). Jednakże ten nowotwór równocześnie musi w swym otoczeniu zwiększać entropię przez dysypację, tj. rozpraszanie w nim materii i energii (ryc. 5).

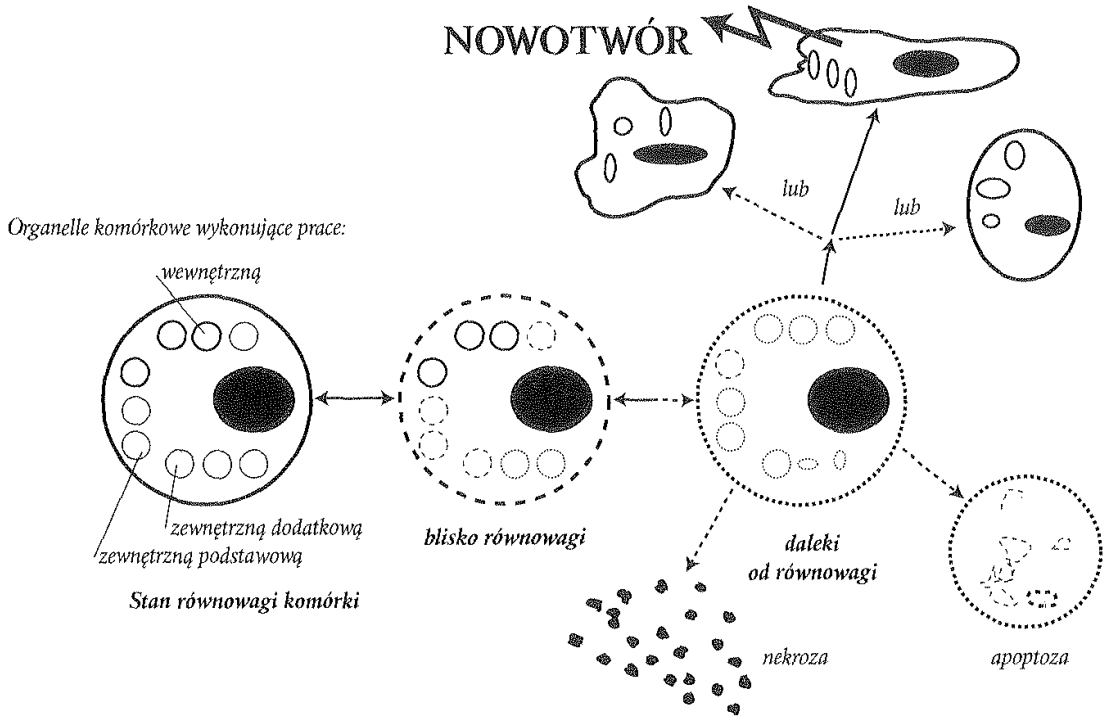
Nowy twór (układ) rozpoczyna znowu od stanu równowagi swą własną gałąź termodynamiczną możliwych swoich już stabilnych stanów wewnętrznych. To uniwersalne zjawisko w przyrodzie, odkryte w 1967 r. prze noblistę I. Prigogine'a nie tylko pozwoliło w 1977 r. wyjaśnić przyczynę powstawania nowotworów jako biologicznych struktur dysypatywnych , ale także ich różnorodność pomimo nawet równoczesnego powstawania z jednakowych komórek organizmu (33-36). Każda struktura dysypatywna powstaje w wyniku procesów



Ryc. 4. Komórka w punkcie bifurkacyjnym jej gałęzi termodynamicznej możliwych stanów wewnętrznych



Ryc. 5. Komórka w stanie dysypatogennym i możliwe do samoorganizacji struktury dysypatywne nowotworu



Ryc. 6. Samoorganizacja nowotworu (⚑) w miejsce i ze składników komórki doprowadzonej do stanu dysypatogennego na jej gałęzi termodynamicznej

statystycznie uwarunkowanych i to tylko jako jedna z wielu możliwych do samoorganizacji układów, stąd np. tak wiele rodzajów raków szyjki macicy czy piersi, nawet równocześnie rozpoznanych u jednej i tej samej osoby. **Jedyną wystarczającą przyczyną powstawania nowotworów jest wewnętrzny stan dysypatogenny komórki, do którego prowadzi bardzo wiele różnorodnych, ale tylko koniecznych czynników.** (ryc. 6)

Nowotwory jako naturalne struktury biologiczne (układy) mogą nadal istnieć i rozwijać się tylko w ustroju indywidualnego człowieka (otoczenie), nie można ich przenieść ani zakazić nimi, a w hodowlach *in vitro* trzeba zapewnić im odpowiedni stały dopływ materii i energii wraz z usuwaniem zbędnych produktów ich metabolizmu. Komórka nowotworowa ma własną gałąź termodynamiczną możliwych jej stanów wewnętrznych i zawsze jest ściśle odgraniczona od otaczających ją komórek organizmu, nawet tych znajdujących się w stanie dysypatogennym, które rozpoznajemy klinicznie jako stany przedrakowe i to nie tylko na poziomie morfologii, czy biologii molekularnej, ale również biofizyki, jeśli wspomnieć o obrazowaniu i spektroskopii za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (2, 3, 12, 44, 48).

W stanach fizjologicznych (zrównoważonych) nasilenie bodźców chorobotwórczych musi być o wiele znaczniejsze niż w niestabilnych stanach dalekich od równowagi. Poza ogólnym stanem samego organizmu o rozwoju choroby

decyduje to, czy czynnik patogenny jest tylko konieczny do zachorowania, a więc jako jeden z możliwych tego uwarunkowań, czy też wystarczający, tzn. jedyny. Każda część organizmu (mikroukład) pozostająca dostatecznie długo w niestabilnym stanie dalekim od równowagi może albo zginąć, albo ulec samoorganizacji w nowy układ, zdolny do istnienia w swoim dotychczasowym otoczeniu.

4. Życie jako pojęcie naukowe

Tożsamość każdego człowieka wyznacza zygota, to jest pojedyncza komórka powstała z połączenia statystycznie dobranych od biologicznych rodziców dwóch różnych komórek rozrodczych. Życie tej komórki nie powstaje *de novo,* ponieważ istnieje ono wcześniej w obu tworzących zygotę gametach, czyli pochodzi z komórek obu rodziców, a tym samym wymaga współczesnej oceny komórkowej budowy każdego żywego organizmu. Człowiek nie jest jednak jedynym klonem zygoty, ponieważ oprócz jego komórek somatycznych powstają z niej także komórki rozrodcze dla następnego ludzkiego pokolenia oraz komórki ciążowe tworzące wraz z matką wspólne struktury, tzn. błony płodowe i łożysko. Bez tych ostatnich struktur brzegowych nie ma możliwości pomyślnego przebiegu i zakończenia ciąży i dlatego nic nie może zastąpić organizmu matki w rozwoju człowieka jako efektu zapłodnienia.

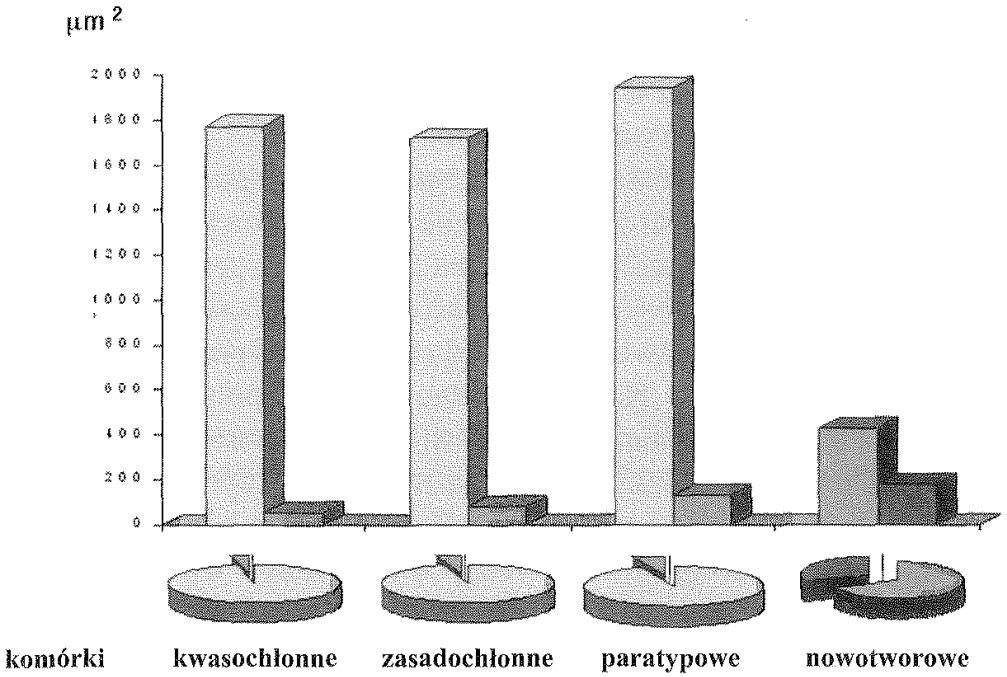
Uczeni XIX wieku sprowadzili żywe organizmy do przestrzennych struktur komórkowych i jednocześnie oddzielili jednokomórkowce od reszty flory i fauny. Nie tylko umożliwili oglądanie tych struktur, ale w granicach organizmów wielokomórkowych odkryli też samodzielny świat własnych i obcych mu pojedynczych komórek. Termodynamiczna interpretacja wielokomórkowej budowy ciała wprowadza podział komórek na stabilne i labilne. W pierwszym wypadku komórki tworzą ustalone struktury tkankowe, a w drugim samodzielnie ruchome układy biologiczne, np. najdłużej znane krwinki krążące we krwi z tym, że już erytrocyty można uważać za apoptotyczne pochodne erytroblastów, a więc posiadających tylko zewnętrznie wygląd komórkowy. Do labilnych komórek należą nie tylko komórkowe składniki płynów ustrojowych, ale także np. naturalne makrofagi i limfocyty naciekające tkanki utworzone ze stabilnych komórek. Najwyraźniej zaznacza się doniosła rola komórek labilnych w razie pojawienia się na ich powierzchni szkodliwych czynników nieorganicznych, organicznych oraz biofizycznie czynnych białek lub mikroorganizmów. Kres egzystencji wielu z nich zaprogramowany jest nawet w złuszczających się komórkach nabłonków powierzchni ciała, czy w cyklicznie odnawiającej się błonie śluzowej macicy. Z naciskiem trzeba podkreślić, że jest to zawsze cytomolekularne, tzn. całościowe oddziaływanie komórek i ich składników. Na przykład w wydzielinie miesiączkowej znajduje się hemoglobina o powszechnie uznanej roli w utlenowaniu całego organizmu, ale po odłączeniu z niej hemu przez degradację apohemoglobiny powstają bakteriobójcze peptydy, co ma

zasadnicze znaczenie w zabezpieczeniu przeciwzapalnym narządu rodnego przed kolejną owulacją!

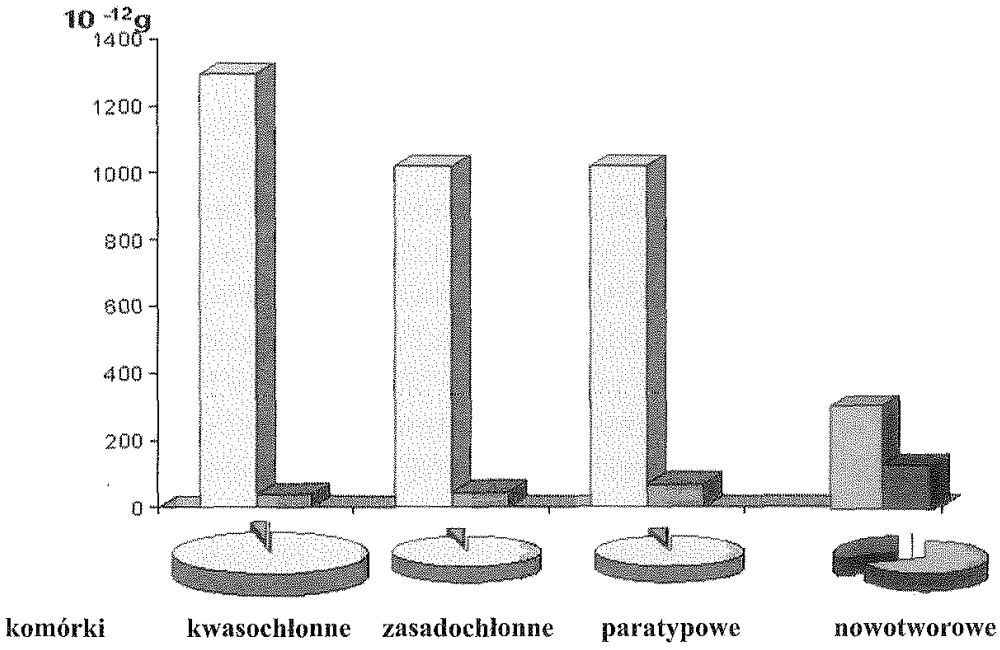
Cytomolekularna funkcja każdej komórki szczególnie wyraźnie zaznacza się przy wirusowym zakażeniu, zwłaszcza gdy nie przeszkodzi wniknięciu wirusa do swojego wnętrza. Jeżeli komórka nie zginie, co jest powszechnym zjawiskiem – to w krańcowych wypadkach może przedłużyć swą egzystencję przez wbudowanie wirusa w swój genom, a to pociąga za sobą zmianę jej komórkowej tożsamości genetycznej. U jednokomórkowców oznacza to początek nowego klonu przystosowanego do zakażonego środowiska, a w organizmach wielokomórkowych - niestety - powstanie nowotworu, jako sygnału materialno-energetycznego o braku wydolności lokalnych mechanizmów obrono-naprawczych. Jeżeli organizm jako całość dopuści do rozwoju takiego klonu nowotworowego, to dolegliwości i objawy choroby nowotworowej stają się tylko kwestią czasu. Ta lokalna i uogólniona walka człowieka z rozwijającym się nowotworem błędnie nazywa się okresem utajenia i pochodzi z okresu morfologicznej medycyny, kiedy nie istniały metody równoczesnego badania stanów energetycznych.

Istnienie całości organizmu, jego narządów, pojedynczych komórek i atomów (np. tlenu) - jednoczy biofizyczna budowa człowieka na poziomie struktur atomowych, od kilkudziesięciu lat bezpośrednio badanych w wymiarach przestrzennych i energetycznych za pomocą technologii opartej o magnetyczny rezonans jądrowy. Dzięki tej metodzie można nie tylko lokalizować poszczególne atomy organizmu, ale również ich stan energetyczny przez pomiar czasu relaksacji ich jąder po ich rezonansowym pobudzeniu. Nawet wbudowanie plazmidu do bakterii można ocenić tą metodą, co w konsekwencji pozwala na rozpoznanie zmienionego, czy zmieniającego się genomu komórkowego zanim nastąpi transformacja nowotworu. Oznacza to, że zmiana genomu przez wbudowanie wirusa, podobnie jak przez spontaniczne mutacje, nie musi oznaczać transformacji nowotworowej jako alternatywy śmierci komórki, ale na pewno zmienia jej pracę jako całości. Tym samym zmienia się jej oddziaływanie na otoczenie, od czego zależy los każdej indywidualnej komórki.

Przejawy życia, określanego jako spontaniczna i wzajemna zamiana materii i energii, ludzie postrzegają głównie jako zmiany materialne, które trafnie określiła laureatka Nagrody Nobla W. Szymborska pisząc, że materia jest przenicowaną nicością. W rzeczywistości materia i energia, których identyczność wyraża równanie A. Einsteina $E=mc^2$ to tylko awers i rewers jednego i tego samego układu czasoprzestrzennego. Dawno już Leonardo da Vinci docenił ruch jako jedną z podstawowych cech życia, ale jak obecnie wiemy- już w atomach ciągle coś się porusza i dlatego dla uściślenia pojęcia życia należy każdorazowo odnosić je do konkretnego układu. Część filozofów łączy pojawienie się życia z początkiem istnienia materii. W odniesieniu do człowieka początkiem jego życia jako zdolnego do prokreacji układu psycho-biofizycznego jest powstanie zygoty, a wyróżnia go zdolność samooceny stanu własnego zdrowia w społeczno-ekonomicznym otoczeniu (ryc. 7 i 8).



Ryc. 7. Zamiana materii na energię przy samoorganizacji komórek nowotworowych wyrażająca się gwałtownym zmniejszeniem powierzchni cytoplazmy i jądra w odniesieniu do komórek kwasochłonnych, zasadochłonnych, a nawet paratypowych w rozmazach pochwowych



Ryc. 8. Zamiana materii na energię przy samoorganizacji komórek nowotworowych wyrażająca się gwałtownym zmniejszeniem suchej masy cytoplazmy i jądra w odniesieniu do komórek kwasochłonnych, zasadochłonnych, a nawet paratypowych w rozmazach pochwowych

W 1909 roku wprowadzono pojęcie genu jako materialnego nośnika dziedziczności, co ostatnio doprowadziło do poznania struktury całego genomu człowieka w postaci nici kwasu dezoksyrybonukleinowego. Jednakże przy tym dopiero ujawnił się pominięty na samym początku energetyczny składnik genu, w którego dynamicznej materialno-energetycznej strukturze kwasów dezoksyrybonukleinowych stwierdza się w jądrze komórkowym najgłębsze oznaki życia, tzn. genomową samoorganizację materialno-energetyczną. Uczeni potrafią wydzielić z genomu komórek sekwencje DNA odpowiadające znanym wirusom, ale tak uzyskane „wirusy" nie są zakaźne, zaś pozbawione tych sekwencji w genomie zwierzęta tracą np. płodność. Ponad połowa ludzkiego genomu odpowiada strukturze znanych wirusów, a ich „obecność" określa się mianem endosymbiozy dla odróżnienia od egzosymbiotycznych naturalnych wirusów. W tym ujęciu w organizmie człowieka wszystkie labilne komórki znajdują się właśnie w tych egzosymbiotycznych relacjach w odniesieniu do pozostałych komórek organizmu.

Bliższe poznanie przekazu życia zostało opóźnione z powodu rozdzielnego traktowania dwóch tożsamych składników genu, tj. materii i energii. Na przykład transformacja nowotworowa komórek nabłonka szyjki macicy łączy się z zamianą znacznej części ich masy na energię, by mogło nadal trwać życie w nowej formie w miejsce komórek skazanych na śmierć, ale kosztem zwiększonego rozpraszania materii i energii w najbliższym otoczeniu (55). Tak wielkiej zamiany materii na energię nie obserwujemy w normalnym podziale komórkowym, łącznie z zygotą.

4.1. Życie jako istotna cecha całości układów biologicznych

Z termodynamicznego punktu widzenia komórkę wyróżnia zawartość życia (bio) wchodzącego w skład całości będącej czymś więcej niż sumą jej biochemicznych i biofizycznych składników. Znacznie tej całości komórkowej można wykazać przez badanie stanu termodynamicznego aktywności tożsamych komórek w zależności od ich lokalizacji w tkankach, jako cytomolekularnych oddziaływań. Z reguły najaktywniejsze są komórki znajdujące się na brzegu swego tkankowego terytorium, co potwierdzają badania tak na poziomie biochemicznym, jak to wykazał M. Klimek ze współpracownikami (10, 30, 109), jak i biofizycznym, co było pierwszym dowodem na słuszność interpretacji nowotworzenia jako samoorganizującej się struktury dysypatywnej z użyciem NMR spektroskopii i obrazowania (36, 68, 69, 86). Natomiast zgodnie z teorią reakcji metatezy można przedstawić całość układu jako istotny element metabolizmu komórki, spełniający rolę decydującego katalizatora w procesach komórkowych i wyjaśniać tym też znaczenie części pozornie nieczynnych błon komórkowych czy tylko o nieokreślonej dotychczas bliżej funkcji części komórkowego lub mitochondrialnego kwasu nukleinowego.

Każda wyróżniona całość posiada powierzchnię brzegową, która w nanostrukturach może być zbudowana z większej liczby cząsteczek niż zawiera ich wnętrze układu, co stanowi domenę zainteresowań fizyków. Między takim nanoukładem czysto fizycznym a komórką pojawia się właśnie życie umownie określane mianem „bio". Nazywane związkami biochemicznymi naturalne białka po zdenaturowaniu stają się pozbawionymi życia związkami chemicznymi w rezultacie zaniku biologicznej aktywności przez zmianę formy czasoprzestrzennej, a nie składu atomów tworzących ich strukturę. Każdy przedrostek modyfikuje podstawowe znaczenie wyrazu np. słowo: chodzić przez dodanie różnych prefiksów, jak od-, pod-, do- i wy- oznacza cztery różne czynności dotyczące chodzenia. Natomiast prefiks bio- nie tylko modyfikuje samą nazwę zdarzenia (struktury lub procesu), ale przede wszystkim podkreśla współistnienie w nim życia jako jego najbardziej charakterystycznej cechy. W komórkowych zdarzeniach biochemicznych i biofizycznych biorą udział nie tylko układy biologiczne, których biologiczną aktywność można określić. Określanym przedrostkiem bio życie, pojawiające się pomiędzy czysto fizycznym poziomem subkomórkowym a biologicznym komórkowym – stanowi największą tajemnicę, którą tylko w przybliżeniu można pośrednio opisać i badać.

Życie istnieje i na pewno przejawia się z udziałem metaloporfiryn wchodzących w skład hemoglobiny, chlorofilu czy cytochromów, z których na przykład przez degradację biochemicznej apohemoglobiny powstają wielocząsteczkowe peptydy o właściwościach bakteriobójczych i hemopoetycznych, które będąc już związkami organicznymi obecnie można po prostu sztucznie syntetyzować. Na szczęście tylko żywe komórki z prostych aminokwasów wytwarzają *de novo* wymienione biochemiczne hemoproteidy konieczne do istnienia tkanek czy całych organizmów. Istnieje jednak zasadnicza różnica między biologicznymi układami, jakimi są z jednej strony komórki a z drugiej wielkocząsteczkowe białka i kwasy nukleinowe jako związki biochemiczne, które w naturalnej postaci nie muszą wykazywać uchwytnej metodycznie swoistej biologicznej aktywności, jak to ma miejsce w białkach strukturalnych komórki czy pozornie „nieczynnych" częściach genomu. Różnica polega na tym, że niezależnie od zrozumienie samej istoty życia, komórka stanowi najmniejszy samodzielny żywy układ, który może nie tylko istnieć, ale także być początkiem klonu komórek o tej samej genetycznej tożsamości lub ulec samoorganizacji w zupełnie nową komórkę o zmienionej tożsamości. Właśnie tym różni się komórka od wielocząsteczkowych związków biochemicznych, które samodzielnie nie mogą się powielać, chociaż same składają się na komórkową całość jako jej mikroukłady. Tą nową komórkową formą życia można dokładniej wyjaśnić sens znanego powszechnie twierdzenia, że całość układu jest czymś więcej niż sumą jego składników (mikroukładów).

Zewnętrzna powierzchnia komórki stanowi granicę, przez którą komórka wymienia materię i energię z otoczeniem dzięki związkom biochemicznym tworzącym błonę komórkową i spełniającym funkcje strukturalno-czynnościowe.

Po odkryciu reakcji metatezy błona komórkowa jako istotna część cytoszkieletu komórkowego może być równocześnie klasycznym przykładem biologicznego katalizatora, czyli integralną częścią metabolizmu komórkowego, skoro już Leonardo da Vinci zauważył, że natura niczego nie wytwarza w nadmiarze i bez celu. Komórka funkcjonuje i reaguje zawsze jako całość, która decyduje także o budowie i degradacji własnych części. Tej cechy nie posiadają biochemiczne związki wielocząsteczkowe łącznie z wirusami, które dopiero po wniknięciu do komórki mogą indukować własne rozmnażanie i tym powodować kres istnienia zainfekowanej nimi komórki albo integrując się z jej genomem spowodować zmianę tożsamości genetycznej tak, że powstaje nowotworowa komórka. Metabolizm komórkowy może jednak być też zaburzony przez proste antymetabolity, jak to się dzieje przy eksperymentalnym wywoływaniu nowotworów wątroby przez karmienie szczurów żółcienią maślaną. Ten prosty dwuazowy związek chemiczny blokuje syntezę komórkowych białek, których niedostatek usiłuje komórka nadrobić zwiększoną ich produkcją, ale to ostatecznie prowadzi do konieczności zmiany metabolizmu komórkowego i w efekcie transformacji nowotworowej i to nawet po zniknięciu tego barwnika z wątroby.

Śmierć komórki jest alternatywą jej życia, wyrażającego się spontaniczną odwracalną zamianą materii i energii przez zdolne do własnej reprodukcji komórki jako samodzielne lub podstawowe elementy wielokomórkowych organizmów. W tym ujęciu znaczący wyjątek stanowią komórki rozrodcze spełniające ten warunek dopiero po połączeniu w zygotę, czemu równocześnie towarzyszy kres istnienia ogromnej liczby komórek jajowych i plemników. Ten proces jednak jest zabezpieczony przez podstawową funkcję prokreacyjną organizmu matki, która pozostałe towarzyszące zapłodnieniu komórki rozrodcze wykorzystuje do jeszcze bliżej nie określonych procesów biologicznych.

Kres istnienia komórki następuje albo w wyniku spowodowanej przez czynniki zewnętrzne gwałtownej martwicy (nekroza – śmierć patologiczna) albo z powodu powolnego fizjologicznego procesu zwanego apoptozą, która nie oznacza jednak likwidacji samego życia, skoro powstające w tym procesie apoptotyczne ciałka nadal są biologicznymi układami, często odnajdywanymi w sąsiednich komórkach. Na przykład w blastocyście jako klonie zygoty stwierdza się komórki apoptotyczne w trakcie jej wędrówki do miejsca zagnieżdżenia w macicy. Kres istnienia części struktur komórkowych nie oznacza śmierci utworzonej przez nie całości jaką jest blastocysta. Podobnie nie istnieje zaprogramowana śmierć każdego człowieka jako całości, chociaż nieustannie swój kres osiągają jego komórki.

W komórkowej formie życia istotną rolę odgrywają wielocząsteczkowe związki biochemiczne: białka i kwasy rybonukleinowe, które oddzielnie lub łącznie w ścisłym związku z całością komórki mogą powielać się same, albo tylko własne fragmenty, a nawet służyć do produkcji nieorganicznych nanostruktur. W tym ostatnim przypadku dostrzegamy bezpośredni styk biologii i martwej natury, dobrze znany z historii odkrycia natury wirusów, czy samych

związków organicznych, np. mocznika, a na cyklopeptydowych hormonach podwzgórzowych kończąc. Części nici kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) wykorzystuje się od 1991 roku jako podstawowe elementy samoorganizujących się mikroskopijnych jedno- i dwuwymiarowych struktur. Strukturalna nanotechnologia DNA jest już samodzielną dziedziną badawczą, jako wydajny system technologiczny prostych struktur dynamicznych i to nie tylko związanych z biologią, ale za pomocą nici kwasu dezoksyrybonukleinowego między innymi rozpina się mosty srebrnych nanodrucików między złotymi elektrodami. Uczeni dysponując olbrzymią liczbą takich zestawów twierdzą, że samoorognanizcja nowych układów zachodzi w sposób oczekiwany i jest to jedno z ważniejszych nowych potwierdzeń słuszności przedstawionej w 1977 roku termodynamicznej istoty powstania nowotworów jako samoorganizujących się biologicznych struktur dysypatywnych, skoro samoorganizujące się struktury można nawet obecnie projektować.

Każdy proces wymaga przepływu energii. W procesach informacyjnych jest to energia sterownicza wskazująca różnice między siłami fizycznymi, zaś w procesach energetycznych poświęcona jest na wykonanie pracy dla przeprowadzenia transformacji jednych stanów fizycznych w drugie. Dlatego dwa procesy: informacyjny jako określający typ reakcji i energetyczny, świadczący o jej natężeniu - muszą być ze sobą sprzężone dla utrzymania równowagi funkcjonalnej, zwanej homeostazą.

Podstawowym źródłem energii w przyrodzie ożywionej są procesy spalania wodoru i fotosynteza, w której przemieszczanie się elektronów przebiega w odwrotnym kierunku. W łańcuchu oddechowym elektrony przenoszą się spontaniczne ze związków uwodorowanych (cukier, tłuszcz, białko) do tlenu, czego produktem jest woda. W procesie fotosyntezy, a także chemosyntezy odwrotny proces jest sprzężony z dostarczaniem energii świetlnej lub chemicznej przez systemy białek zawierających hematoproteidy. Samożywne bakterie chemosyntetyzujące zamiast z fotosyntezy czerpią energię z utleniania np. siarki, jak to ma miejsce u chemoautotroficznych bakterii *Thiobacillus thioparus* posiadających hematoproteidowy cytochrom S analogiczny do cytochromu C komórek zwierzęcych i cytochromu F komórek roślinnych (75). Funkcja komórki ogranicza się do syntezy elementów wyjściowych, a wszystkie złożone jej struktury powstają wyłącznie na drodze odpowiednio ewolucyjnie przystosowanej samoorganizacji. W tym ujęciu istotne jest, że już komórka pierwotniaka z własnym cyklem życiowym zawiera wszystkie elementy charakterystyczne dla komórek organizmu wielokomórkowego, któremu odpowiada pod względem biologicznym pełnionych funkcji (78, 84).

5. Chory człowiek

Człowiek jako całość nie może przeorganizować się w innego człowieka, chociaż już jego własny system psychiczny może ulec samoorganizacji w razie znalezienia się w swym punkcie bifurkacyjnym (Psychiczne struktury dysypatywne str. 215). Takiej samoorganizacji nie mogą już dokonać narządy (serce, wątroba czy nerki) i dopiero przeszczepienie obcego narządu ratuje człowieka przed śmiercią. Natomiast na co dzień komórki doprowadzone do stanu dysypatogennego dokonują samoorganizacji, ale dzięki gwałtownemu zwiększeniu dysypacji w swym najbliższym otoczeniu są ostrzegawczym sygnałem dla reszty organizmu, że lokalne mechanizmy regulacyjne, obronne i naprawcze nie funkcjonują sprawnie. Wzmocnienie tych porządkowych sił może prowadzić nie tylko do bezpośredniej likwidacji komórek nowotworowych, ale także do normalizacji ich najbliższego otoczenia. Tym właśnie zasadniczo różnią się choroby nowotworowe od pozostałych chorób, że śmiertelne zagrożenie pochodzi od własnych komórek i tkanek.

Pełnoobjawowa śmiertelna choroba nowotworowa znana jest w swym końcowym etapie jako wyniszczenie, chociaż każdy lekarz zna przypadki szybko występujących zgonów, pomimo pomyślnego usunięcia nawet małych struktur nowotworowych. Do stanu dysypatogennego komórek prowadzą najrozmaitsze konieczne czynniki, łącznie z naturalnym procesem starzenia się organizmu. Wiele z nich jest nawet wystarczającym powodem mniej lub więcej specyficznych chorób zakaźnych, pasożytniczych, adaptacyjnych, immunologicznych, zawodowych, radiacyjnych, itd. Możemy eliminować lub skutecznie zwalczać wiele dysypatogennych czynników, ale musimy oswoić się z naturalnością onkogenezy i zapobiegać jej skutecznie na odwracalnym jeszcze etapie stanów dysypatogennych komórek. Natomiast w leczeniu choroby nowotworowej należne miejsce powinna zajmować ochrona organizmu przed jatrogenny przyspieszaniem wznowy nowotworów przez niewłaściwe postępowanie z komórkami w stanie dysypatogennym (1, 45, 46, 61, 63).

Choroby nowotworowe tworzą kilkaset jednostek onkologicznych o różnej symptomatologii, obrazie morfologiczno-czynnościowym, przebiegu klinicznym, sposobie leczenia i rokowaniu, co z praktycznego punktu widzenia oznacza konieczność stosowania wielu metod oraz ścisłego współdziałania różnych dyscyplin nauk przyrodniczych i humanistycznych w zwalczaniu tych chorób. Problemy nozologiczne częściowo ułatwiają stale modyfikowane podziały mikroskopowo-morfologiczne, ujęcia topograficzne w odniesieniu do zajętego nowotworem narządu, wreszcie klasyfikacje ujmujące w momencie rozpoznania stan rozwoju choroby lokalny, regionalny czy uogólniony (37, 80, 81, 83, 85, 88, 91, 94, 100, 101).

W służbie zdrowia, życia i godności człowieka merytoryczną wartość ma jej wymiar kliniczny, pozbawiony ozdobników biologii molekularnej przez wymienianie nazw różnych kinin, receptorów, ścieżek metabolicznych itp. na rzecz

praktycznych i przydatnych dla indywidualnych pacjentów badań oraz jednoczesne traktowanie uwarunkowań stanu wewnętrznego organizmu nie tylko od czynników wewnętrznych ale i środowiskowych, z podkreśleniem decydującej ilościowej przewagi tych ostatnich w przyczynowym uwarunkowaniu nowotworzenia jako zjawiska samoorgnizowania się biologicznych struktur dysypatywnych, analogicznie do ich występowania w fizyce, chemii, a nawet w socjologii (9, 17, 18, 34, 78, 79, 104-106).

Tylko na poziomie rozważań termodynamicznych można porównać tak różne karcynogenne czynniki, jak np. wirusy, mutacje genów, promieniowanie ultrafioletowe, starzenie, składniki diety oraz rodzaj i czas wysiłku fizycznego. Wiele bowiem istnieje czynników koniecznych do doprowadzenia każdego układu, nie tylko biologicznej komórki - do dysypatogennych stanów nieuchronnie zagrażających jego istnieniu, co niesłychanie rzadko może, a nieraz nawet musi prowadzić do samoorganizacji jego składników w bardziej sprawny układ pod warunkiem zwiększenia przez ten nowy twór rozpraszania materii i energii w jego otoczeniu. To właśnie ta dysypacja powoduje dolegliwości i objawy w chorobach nowotworowych, kończących się wyniszczeniem organizmu w razie spóźnionego i/lub niewystarczającego leczenia, ograniczonego do usuwania tylko zmian nowotworowych bez koniecznej likwidacji i/lub zapobiegania stanom przed nowotworowym (dysypatogennym).

Dla przyczynowej profilaktyki istotne jest przede wszystkim określanie grup ryzyka onkologicznego dla każdego ze znanych nowotworów. Wiadomo np. że zapobieganie porodom przedwczesnym znamiennie ogranicza także występowanie raka szyjki macicy, skoro do obu tych stanów klinicznych predysponują te same czynniki (5, 25-29, 99). Przebyte krwotoki położnicze nie tylko prowadzą do skrócenia ciąży, braku laktacji i zaburzeń miesiączkowania, ale w przyszłości do nowotworów szyjki macicy, skoro u kobiet z pociążową niewydolnością podwzgórzową aż w 20% stwierdza się patologiczne zmiany rozpoznawane cytologicznie i/lub kolposkopowo (67). Również psychogenne lub jatrogenne czynniki w wyniku zbyt wczesnego i przedłużonego stosowania pigułek antykoncepcyjnych, diencefalozy (choroby podwzgórza mózgu) nie tylko charakteryzują się ogólnie znanymi klinicznymi objawami i dolegliwościami, ale przed wszystkim zwiększonym ryzykiem raka szyjki macicy (56, 66). Właśnie takie czynniki są potencjalnie dysypatogenne u kobiet, analogicznie jak sposób odżywiania czy wysiłek fizyczny dominują w chorobach przewodu pokarmowego ludzi, odpowiadając za kilkadziesiąt procent uwarunkowań tych chorób. Profilaktyczne badania cytologiczne, a zwłaszcza hybrydyzacyjne powinny obejmować przede wszystkim grupy wysokiego ryzyka, a badając wszystkie kobiety powinny być dodatkowo uzupełnione o pozaonkologiczne informacje wynikające z badań przesiewowych (51, 52, 71).

Badania przesiewowe w profilaktyce nowotworów mają sens w stosunku do raka, który jest częsty w populacji i stanowi ważny, ale możliwy do leczenia z powodzeniem problem zdrowotny. Do oceny choroby nowotworowej koniecz-

ne jest zawsze określenie stanu wydolności chorego. Na przykład w organizmie człowieka nie ma nowotworów niezależnych od układu neurohormonalnego, a twierdzenie o braku hormonalnej zależności raków piersi, gruczołu krokowego i trzonu macicy pochodzi z epoki endokrynologii klinicznej, kiedy ograniczano ją tylko do hormonów sterydowych. Celem leczenia onkologicznego jest nie tylko wyeliminowanie z organizmu wszystkich komórek nowotworowych, ale według medycznej termodynamiki, także równoczesne likwidowanie stanów przednowotworowych w komórkach i tkankach, określanych stanami dysypatogennymi. Pewne nadzieje wiąże się z klinicznym wykorzystaniem tzw. komórek macierzystych, które posiadają zdolność do samo odnawiania i różnicowania się w komórki potomne dla utrzymania dynamicznej równowagi odpowiedniej liczby i stanu komórek somatycznych w razie uszkodzenia tkanek i narządów oraz znaczącej w tym roli szpiku kostnego jako „domu" tych komórek.

Organizm ssaków zbudowany jest z ok. 200 różnych fenotypowo rodzajów komórek, nie mniej wszystkie z nich mają identyczny materiał genetyczny. Często komórki te ulegają modyfikacji, jako wynik zróżnicowania ekspresji genów, co prowadzi do powstania fenotypów odległych od wyjściowych struktur komórek rodzicielskich. Wśród nich są różne komórki macierzyste (cloning stem cells, clonogenic cells) i prekursorowe krwi oraz układu immunologicznego. Komórki macierzyste (uni – lub pluripotencjalne) mają nieograniczoną zdolność do dzielenia się i stąd uważa się je za nieśmiertelne (immortalized). Cykl komórkowy komórek macierzystych trwa długo, bo do 48 godzin, stąd też czynniki kancerogenne, np. czynniki fizyczne, uszkadzają komórki będące w fazie bardzo wrażliwej na ich działanie, tj. w fazie syntezy DNA i mitozy. Z komórki macierzystej po podziale powstaje jedna komórka macierzysta i jedna komórka różnicująca się. Niezróżnicowanie komórek macierzystych i ich zdolność do proliferacji powoduje, że wiele nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu prowadzi do nowotworzenia. Często komórki macierzyste dzielą się asymetrycznie, tj. zmienione patologicznie składniki komórki są przekazywane komórkom potomnym, które później ulegają różnicowaniu, natomiast komórki macierzyste potomne mają cytoplazmę wolną od związków nieprawidłowych. Stąd może wynika ich „nieśmietelność". Należy także wspomnieć o tym, że populacje komórek pochodzące od osobników starych wyraźnie częściej ulegają spontanicznej transformacji nowotworowej niż od młodych, jak również są bardziej podatne na działanie kancerogenów.

Badania epidemiologiczne wskazują, że obecnie notuje się 10 milionów zachorowań nowotworowych na świecie, co ulegnie za 20 lat podwojeniu w wyniku: wzrostu liczby zewnętrznych czynników środowiskowych (kancerogenów), starzenia i zwiększania liczbowego społeczeństw oraz lepszej wykrywalności nowotworów, co niestety sprzyja też ich nad wykrywalności. W powstawaniu ponad 80% nowotworów złośliwych uczestniczą kancerogeny, które dotyczą głównie indywidualnych ludzkich zachowań. Na przykład czynniki zawarte w dymie spalanego tytoniu warunkują nowotwory złośliwe nie tylko płuc (aż

80-90% u mężczyzn), ale też jamy ustnej, gardła, krtani, trzustki, pęcherza moczowego i nerki, a samo porzucenie palenia istotnie zmniejsza ryzyko nowotworzenia. Natomiast składniki diety mogą działać zarówno szkodliwie, jak i ochronnie, podobnie jak zróżnicowany wysiłek fizyczny. Wśród czynników zawodowych największe ryzyko dotyczy skóry, dróg oddechowych, płuc i pęcherza moczowego, ale obejmują one tylko ok. 5% nowotworów mężczyzn i 1% u kobiet. W Wielkiej Brytanii rak jest głównie chorobą starczą, ponieważ tylko 5% spośród 225000 nowych przypadków zarejestrowanych w 2001 roku wykryto u ludzi poniżej 15 roku życia, a 25% poniżej 60 roku życia. W latach 1971-2001 stwierdzono przyrost raka o 20% u mężczyzn i o 39% u kobiet, chociaż Amerykanie po pierwszym programie podboju kosmosu właśnie w 1971 roku zapowiadali obniżenie zachorowań o połowę i w końcu likwidację tych chorób.

Płeć, wiek i status socjalno-ekonomiczny warunkują zależne i zarazem odmienne dla każdego raka przeżycie i to z uwzględnieniem dostępności świadczeń medycznych. Wśród ludzi mniej zamożnych stwierdza się bardziej zaawansowaną chorobę w momencie jej rozpoznania, gorszy ogólny stan zdrowia, bardziej agresywną postać choroby, gorszy dostęp do optymalnych metod diagnostyczno-terapeutycznych i mniejszą w tym współpracę chorego. Wreszcie dostrzeżono zasadnicze różnice w odniesieniu do życia każdego z osobna człowieka, a ściślej do celu jego życiowych funkcji w układzie społecznym. Współtwórca cybernetyki M. Mazur ściśle określił system (układ) jako zbiór elementów i relacji między nimi, przy czym nie może być elementów nie należących do żadnego z jego podsystemów (89). Układy są wyodrębniane ze względu na spełniane funkcje, a nie oddzielność przestrzenną, a metody badawcze wskazują nowe możliwości systemu lub błędy dotychczasowych obserwacji i służą do badania zjawiska, a nie pojęć słownych, które nie mają sprowadzać się tylko do tego co dany wyraz (termin stary lub nowy) oznacza, lecz do sprawniejszego opisu badanego zdarzenia (struktury lub procesu). Najważniejszą według M. Mazura jest zasada postępowania od ogółu do szczegółu, tzn. wychodząc w badaniu zjawisk od założeń ogólnych do rozpatrywania przypadków szczegółowych zdarzeń, a nie poglądów badaczy, bo: „jeżeli »coś« musi być to »to« jest", a „rzeczy są takie, jakie być muszą." Należy dodać, że natura rozwiązuje wiele problemów jednakowymi sposobami, skoro np. jajniki wszystkich ssaków wydzielają zdumiewająco zbliżone do siebie substancje chemiczne. Co więcej, receptory plemników (m.in. hOR17,4) dla substancji wydzielanych przez jajo są takie same jak występujące w nosie człowieka i to niezależnie od tego, czy są to feromony jaj kobiecych, krowich, czy króliczych. Plemniki są też przyciągane przez tak proste związki chemiczne jak 4-t-butylo-bnzeno-propionaldehyd. Czteromikronowej wielkości plemnik tylko przez 2 doby musi odnaleźć komórkę jajową do zapłodnienia na przestrzeni kilku centymetrów w narządzie rodnym, co przy zachowanych proporcach porównać można do przepłynięcia przez pływaką Bałtyku i to reagując na zapachowe bodźce w niewiarygodnych

stężeniach 1:100000! Tak samo działają w femtogramowych (10^{-15}g) dawkach neurohormony podwzgórzowe, których tą niewyobrażalną wówczas aktywność odkryto w latach 1957–1963 przez ich podawanie do nosa chorym kobietom z powodu niewydolności podwzgórza (31, 32). Dzięki temu dla uzyskania 1 mg neurohormonu pobudzającego gonady m.in. do produkcji plemników laureaci Nagrody Nobla z 1977 roku musieli pobrać i przerobić tkanki podwzgórza pobrane aż z 180 000 (!) sztuk zwierząt gdyż zrozumieli, że wykorzystywane przez 10 lat preparaty zaledwie z kilkunastu tysięcy podwzgórzy *a priori* stanowiły niedostateczny ilościowo materiał (60).

6. Biofizyczne potwierdzenie dysypatywnej istoty nowotworów

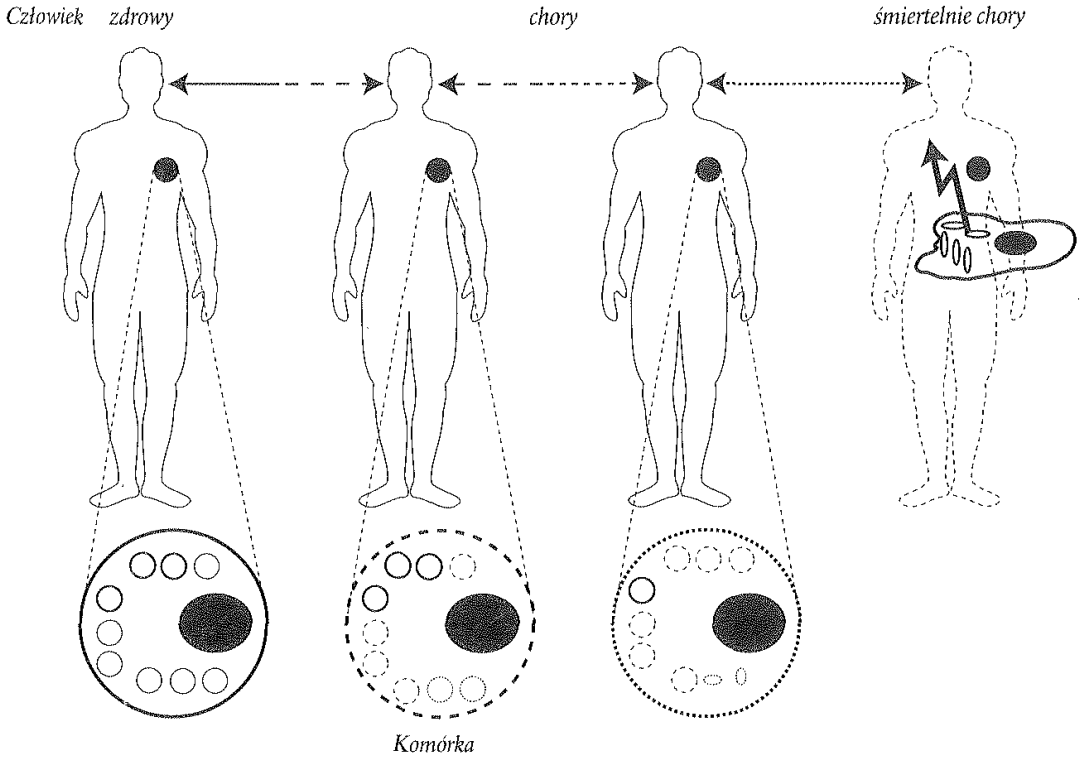
6.1. Fale radiowe i rezonans

Energia rozchodzi się w przestrzeni poprzez fale w ośrodkach stałych, ciekłych i gazowych przez drgające ich cząstki, które nie zmieniają swego średniego położenia. Najlepiej znane są fale akustyczne jako dźwięki, infra- i ultradźwięki, które odbite od przeszkód wracają jako echo. Dawno też odkryto związane z falami zjawisko rezonansu, polegające na szybkim wzroście zakresu drgań cząstek pobudzonego falą ośrodka, gdy częstość wymuszonych drgań jest zbliżona do własnej, charakterystycznej dla niego częstości drgań, co wykorzystuje się np. przy strojeniu instrumentów, gdy na dźwięk kamertonu (przyrząd o wzorcowym dźwięku 440 drgań na sekundę) rezonuje jedna struna czy piszczałka. Niektóre zwierzęta mają nawet specjalne narządy, tzw. rezonatory w postaci worków krtaniowych wzmacniających głos i wpływających na jego wysokość i barwę.

Fale elektromagnetyczne rozchodzą się w próżni z prędkością c= 299792 km na sekundę jako zmiany rozkładu ładunków np. atomów czy okładzin kondensatorów. Oczywiście i w tym wypadku występuje zjawisko rezonansu w postaci rezonansowego pochłaniania promieniowania elektromagnetycznego, nazywanego magnetycznym rezonansem jądrowym (NMR – nuclear magnetic resonance), gdy dotyczy pochłaniania energii fal o częstości radiowej przez jądra atomowe lub paramagnetycznym rezonansem elektronowym, gdy odnosi się do atomów lub słabo z nimi związanych elektronów. Po ustaniu pobudzenia rezonujące jądra i atomy zwracają pochłoniętą energię przez pewien czasokres zwany czasem relaksacji, dzięki czemu można je dokładnie lokalizować i oceniać ich stan. Najważniejsze w tym jest równoczesne i nierozłączne określanie masy i energii badanych struktur.

Ultradźwięki czy promienie rentgenowskie od lat służą do poznawania wnętrza organizmu, ale uzyskane dzięki nim obrazy powstają w wyniku zróżnicowanego odbicia czy przejścia tych fal przez istniejące struktury. Natomiast obrazy uzyskiwane za pomocą magnetycznego rezonansu powstają w wyniku

oddawania pochłoniętej w trakcie wzbudzenia rezonansowego energii przez tylko jeden rodzaj atomów tych pierwiastków, którym – jak przy użyciu kamertonu – odpowiada ściśle określona długość fali radiowej (czytaj – jej częstotliwość), różna nawet dla każdego z izotopów tego samego pierwiastka. Najwięcej w tkankach jest jąder wodoru i dlatego ten pierwiastek najczęściej używany jest do wywoływania w nim rezonansu, by w efekcie uzyskiwać informacje o masie i energii zbudowanych m.in. przez niego układów. Energia człowieka stała się mierzalna na poziomie atomów, ale aby to w pełni wykorzystać trzeba zmienić redukcjonistyczny sposób myślenia kategoriami biologii molekularnej na syntetyzujące poglądy medycznej termodynamiki, którą wbrew swej trudnej do pojęcia nazwie można łatwiej zrozumieć niż silić się na obejmowanie pamięcią lawinowo narastających szczegółów w poznawaniu biochemicznego poziomu funkcjonowania organizmu. Podstawowym pojęciem medycznej termodynamiki jest układ, jako dowolnie wyróżniona do rozważań część przyrody (atom, komórka, tkanka, serce, układ krążenia, system nerwowy, człowiek) oddzielona swym brzegiem od reszty przyrody, zwanej otoczeniem. Układy, które przez swoje brzegi (osłony materialne) wymieniają materię i energię nazywamy otwartymi i do nich właśnie należą wszystkie układy biologiczne. O istnieniu i ewentualnym rozwoju tych układów decydują ich stany wewnętrzne, z których najbardziej uporządkowane nazywamy równowagowymi, a najmniej wydolne – jako dalekie od równowagi. Zbiór możliwych stanów stabilnych każdego układu nazywamy gałęzią termodynamiczną, która kończy się w tzw. punkcie bifurkacyjnym, poza którym taki układ nie może istnieć! (ryc. 9)



Rycina 9. Termodynamiczna gałąź życia człowieka i jego komórek w stanach wewnętrznej równowagi (——), blisko (— — —) i daleko (• • •) od należnej z wieku równowagi wewnętrznej organizmu

6.2. Atomowe korzenie raka

Obrazowanie wnętrza organizmu i spektroskpowe oznaczanie stanu jego dowolnej części za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRIS-magnetic resonance imaging and specrtoscopy) dopiero po trzydziestu latach docenione zostało nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w osobach P. Lauterbura (chemik) i P. G. Mansfielda (fizyk). W 1973 r. P. Lauterbur zastosował fale elektromagnetyczne z różnych kierunków w stosunku do głównego pola magnetycznego organizmu, dzięki czemu z pojedynczych sygnałów otrzymał obrazy dwuwymiarowe. Dzięki ich komputerowym opracowaniom powstały obrazy trójwymiarowe, a więc takie same jakie uzyskuje się w tomografii komputerowej. Istnieje jednak między nimi zasadnicza różnica. W 1978 r. uhonorowano nagrodą Nobla twórców komputerowych tomografów, które stały się szczytem techniki morfologicznego oglądania wnętrza organizmu dzięki zastosowanym w nich promieniom rentgenowskim, pierwiastkom radioaktywnym czy też falom ultradźwiękowym, przechodzącym przez badane struktury lub obok nich. P. Lauterbur nazwał nowy rodzaj tomografii zeugmatografią od greckiego słowa *zeuge* – „łączyć coś z czymś", ponieważ obraz może powstać tylko dzięki atomowemu rezonansowi badanego przedmiotu, którego atomy dosłownie łączą dwa pola magnetyczne: stałe i pulsujące z częstotliwością fal radiowych. W zeugmatografii wykorzystywał proton wodoru, ponieważ ma on najsilniejszy sygnał i jest najbardziej rozpowszechniony w organizmie.

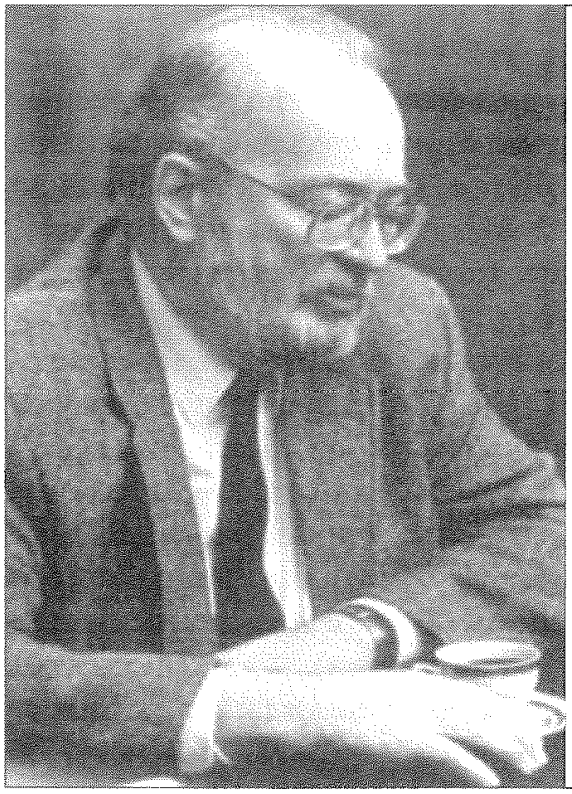
Dzięki magnetycznemu rezonansowi jądrowemu spełniony został jeden z podstawowych wymogów medycyny, jakim jest wizualizacja położenia i stanu atomów w badanych strukturach ustroju człowieka. Jednak istota tej nowej „morfologii" jest właśnie jak najbardziej dynamiczna. Obrazy powstają przez jednoczesne i nieodłączne, nierozerwalne badanie przestrzenne i dynamiczne jąder atomów, tworzących stale zmieniające się części wielokomórkowego organizmu. Oczywiście takie dynamiczne obrazowanie struktur z jednej strony dostarcza nowych dowodów na konieczność termodynamicznej interpretacji zdrowia i chorób, a z drugiej - rozszerza zakres klinicznych zastosowań tomografii. Po prostu zmiany czasu relaksacji rezonujących jąder atomów należą do najwcześniejszych zmian czynnościowych i to zanim pojawią się uchwytne zmiany biochemiczne czy fizjologiczne, a następnie dopiero morfologiczne. Takie obrazowanie i spektroskopia obejmują największy u ludzi zakres badań, od psychoemocjonalnych stanów fizjologicznych do patologicznych zmian związanych z chorobą nowotworową.

R. Klimek, wprowadzając do medycyny w latach 1957-60 leczenie za pomocą naturalnych hormonów podwzgórzowych, za których wyizolowanie i oznaczenie ich struktury dwadzieścia lat później przyznano nagrodę Nobla - stwierdził neuroendokrynologiczne uwarunkowanie raka szyjki macicy (Gin. Pol. 1964, 35, 290-291). Następnie wspólnie z J. Madejem opisał odmienną reaktywność naczyń krwionośnych na te hormony w stanach rakowych i przed-

nowotworowych szyjki macicy (Oxytocin and it's analogues. Cracow, PTE, 1964), a z A. Paradysz opisał współistnienie z tymi stanami odkrytego przeze niego klinicznego zespołu podwzgórzycy pociążowej (Gin. Pol. 1969, 40,125--128; Gin. Pol. 1967, 38, 641-645; Folia Medica Cracoviensa 1969, 11/1, 3-12) i z E. Walas-Skolicką predyspozycję niewydolności podwzgórza do powstania zmian nowotworowych (Arch. Anat. Cytol. Pathol. 1997, 25/5, 305-309). Razem z M. Pawlikowskim już w 1971 roku napisał pierwszy kliniczny podręcznik *„Neuroendokrynologia Kliniczna"* (wyd. PZWL, Warszawa 1973), kiedy to dopiero poznano strukturę pierwszych hormonów podwzgórzowych, czym przybliżono biologię molekularną do psychologii. Wreszcie w 1978 r. uogólnił własne kilkunastoletnie badania nad neurohormonalnym uwarunkowaniem raka szyjki macicy (*„Neuroendokrynne uwarunkowania raka szyjki macicy"* Gin. Pol. 1978, 49, 369) i nadał im nową termodynamiczną interpretację (*„Dysypatywna struktura nowotworów na modelu raka szyjki macicy"* Gin. Pol. 1978, 49, 765-770), uzupełniając to następnie o ich samoorganizację jako dysypatywnych struktur jajnika (*„Neuroendokrynologiczne aspekty rozpoznawania nowotworów jajnika jako struktur dysypatywnych"* Pat. Pol. 1979, 30/2, 187--193) i nowotworów w ogóle (*„Neuroendocrinologic aspects of the dissipative structure of tumors"* Mat. Med. Pol. 1980, 12, 91-96). Ta termodynamiczna teoria onkogenezy wyjaśniła fakty kliniczne, ale wymagała potwierdzenia na atomowym poziomie budowy organizmu.

W 1980 r. R. Klimek wspólnie z P. Lauterburem (chemik) i M. H. Mendonca-Dias (fizyk) uogólnili wyniki oddzielnych dotychczas badań w publikacji o czasach relaksacji magnetycznego rezonansu jądrowego w nowotworach w ramach ich interpretacji jako samoorganizujących się struktur dysypatywnych i ich badania *in vivo* przez NMR zeugmatograficzną wizualizację. Stwierdzili, że czasy te są obiektywnymi wskaźnikami (markerami), których ocena musi być interpretowana zgodnie tak z prawami fizyki, jak i biologii. Uwarunkowana i powodowana przez wiele czynników neogeneza tym różni się zasadniczo od innych chorób, że nowotwory pojawiają się jako nowe dysypatywne struktury, którego to fenomenu nie znajduje się w innych chorobach. (*Nukleomagnetyczny rezonans (NMR) atomów jako dowód dysypatywnej struktury nowotworów. Nucleomagnetic resonance of atoms as an evidence of dissipative structure of malignant tumors.* Przegląd Lekarski, 1982, 39, 313-317 – praca przedstawiona w dniu 15.I.1981 na wspólnym posiedzeniu Polskich Tow. Ginekologicznego, Endokrynologicznego i Patologów). Pomiary wielkości i lokalizacje nowotworów mogą być wykonywane także za pomocą innych technik tomografii komputerowej, lecz obrazowanie za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego jest nie tylko najbezpieczniejsze i najlepsze do wielokrotnego użycia, lecz także umożliwia wcześniejszą diagnozę nawet stanów przedrakowych, co wykazali już w pierwszej wspólnej pracy, jednoznacznie potwierdzając nową teorię neogenezy na poziomie atomowym także w kolejnych pracach:

1. Klimek R., Lauterbur P. C., Mendonca-Dias M. H.: A discussion of nuclear magnetic resonance (NMR) relaxation time of tumors in terms of their interpretation as self-organising dissipative structures and of their study by NMR in vivo by NMR zeugmatographic imaging. Gin. Pol. 1981, 52, 493-502; Materia Medica Polona, 1983, 15/119, 47-53.
2. Klimek R., Lauterbur P. C., Mann W. J., Mendonca-Dias M. H.: Nukleomagnetyczny rezonans w diagnostyce i terapii ginekologicznej. (Nuclear magnetic resonance in gynecological diagnostics and therapy). Mat. Nauk. XXI Zjazdu PTG, Poznań,1981,II, 27-28.
3. Klimek R., Lauterbur P. C., Mann W. J., Mendonca-Dias M. H., Kaplan C.: Nuclear resonance technique in human surgery. Cases' report. Przegl. Lek., 1982, 39, 335-338.
4. Klimek R., Lauterbur P. C., Mendonca-Dias M. H., DeBlase F., Doroszkiewicz W.: Nuclear magnetic resonance relaxation time as a proof of the plasmid in Escherichia Coli. Przegl. Lek., 1982, 39, 533-534.
5. Klimek R., Lauterbur P. C., Mann W. J., Mendonca-Dias M. H.i inni Preliminary study of NMR and NMRZ in gynecologic oncology. Presented at the Xth World Congress of Gynecology and Obstetrics. October 20,1983. San Francisco.
6. Mann W. J., Mendonca-Dias M. H., Lauterbur P. C., Klimek R., Stone M. L., Bernardo M. L., Chumas J., Heidelberger R., Acuff V., Taylor A.: Preliminary in vitro studies of nuclear magnetic resonance spin-lattice relaxation time and three-dimensional nuclear magnetic resonance imaging in gynecological oncology. Am. J. Obst. Gynec., 1984, 148, 91-96.



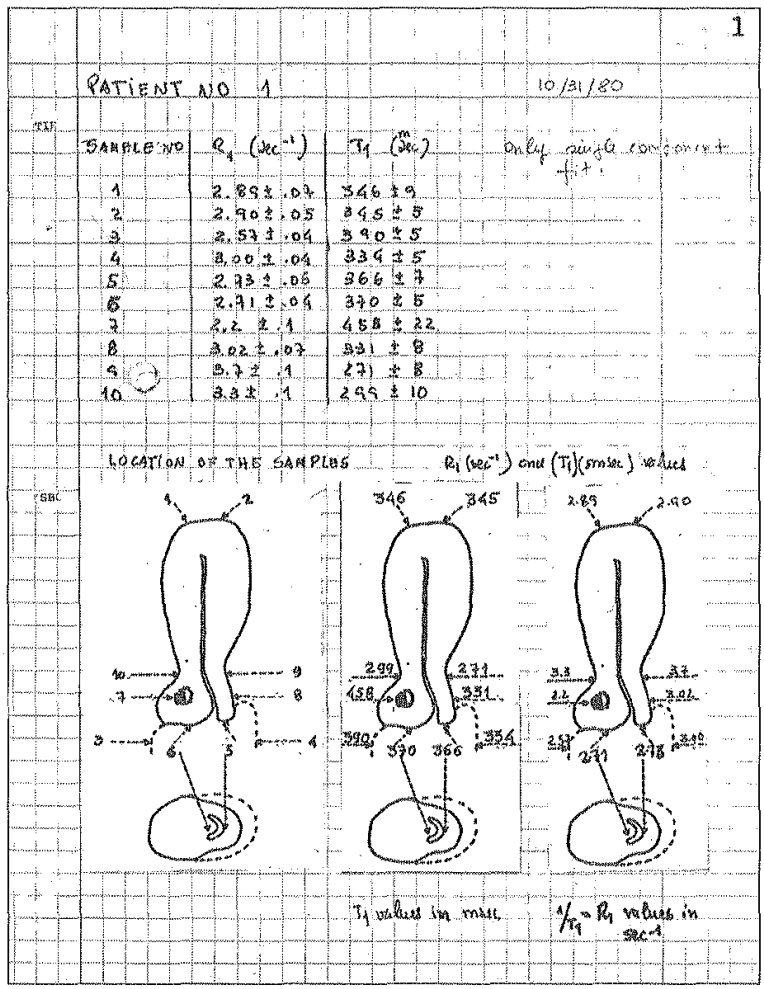
Professor Dr. Rudolf Klimek

Dear Rudy

Thank you for the memories of your scientific and personal help during your visit to Stony Brook many years ago, and for your warm hospitality during my visit to Cracow in 1988. Please accept my congratulations on your long service, and my best wishes for the future.

Paul Lauterbur

Prof. Paul Lauterbur



PATIENT NO 1 — 10/31/80

SAMPLE NO	R_1 (sec^{-1})	T_1 (msec)
1	2.89 ± .04	346 ± 9
2	2.90 ± .05	345 ± 5
3	2.57 ± .04	390 ± 5
4	3.00 ± .04	334 ± 5
5	2.73 ± .05	366 ± 7
6	2.71 ± .04	370 ± 5
7	2.2 ± .1	458 ± 22
8	3.02 ± .07	331 ± 8
9	3.7 ± .1	271 ± 8
10	3.3 ± .1	299 ± 10

only single component fit.

LOCATION OF THE SAMPLES — R_1 (sec^{-1}) and (T_1)(msec.) values

T_1 values in msec — $1/T_1 = R_1$ values in sec^{-1}

Protokół pierwszego badania rozkładu wartości magnetycznego rezonansu jądrowego w raku szyjki macicy

BACTERIAL SAMPLES "ESCHERICHIA COLI" , 11/3/80

TUBE NO	R	R_1 (sec^{-1})	T_1 (msec)
11	R^+	1.02 ± .02	982 ± 15
12	R^+	1.013 ± .007	988 ± 6
13	R^+	1.02 ± .02	976 ± 15
14	R^+	.97 ± .03	1031 ± 31
15	R^-	1.115 ± .007	897 ± 5
16	R^-	1.218 ± .008	821 ± 5
17	R^-	1.206 ± .008	829 ± 6
18	R^-	1.167 ± .008	857 ± 6

NOTES

Protokół pierwszego badania czasów relaksacji przed i po wprowadzeniu plazmidu do komórek Escherichia coli

Wyniki tych badań i ich konsekwencje przedstawił następnie we własnych opracowaniach monograficznych:

1. Nukleomagnetyczny rezonans (NMR) atomów jako dowód dysypatywnej struktury nowotworów. Nucleomagnetic resonance of atoms as an evidence of dissipative structure of malignant tumors. Przegląd Lekarski, 1982, 39, 313-317
2. Struktury dysypatywne a homeostaza społeczna. (Dissipative structures and social homeostasis). „Procesy samoregulacji w oświacie". (Self-regulation in education). M. Pęcherski, J. Tudrej (red.). PWN, Warszawa, 1983, 124, IKN, Warszawa 1984, 84-95.
3. Rak - przyczyna, uwarunkowania, samoobrona. (Cancer - Cause, Predisposing factors and Host-defense). PWN, Warszawa 1985.
4. The potential of NMR for the evaluation of fetal development. in: Schenker J. G. and Weinstein D. (eds), „The intrauterine life - Management and therapy" 1986 Elsevier Science Publishers B. V.: Excerpta Medica, ICS 689, 1986, 235-243.
5. Perinatal hypertension in terms of medical thermodynamics. in: Cosmi E. V., DiRenzo G. C., Guidetti R. (eds), Hipertensione Perinatale, CIC Edizioni Int., 1987, p. 7-12., (Magnetic resonance imaging and spectroscopy in perinatology. II National Congress of Perinatology, Perugia, 1987).
6. Electron and nuclear magnetic resonance in terms of atomic medicine. In: Belfort P., Pinotti J. A., Eskes T. K. A. B. (eds): General Gynecology. The Parthenon Publishing Group, 1988, vol. 6 275-281.
7. Cancer conquered?! IGP. AM, Cracow 1988, 2nd ed., IGP. AM, Cracow 1989.
8. Przyszłość i medycyna. (The future and medicine). PWN, Warszawa, 1989, wspólnie z F. Palowskim.
9. Magnetic resonance imaging and spectroscopy. In: Maeda K. et al (eds): Computers and perinatal medicine. Elsevier Science Publishers (Biomedical Division), 1990, 173-182.
10. Conquering cancer ourselves. New trends in gynecology and obstetrics. J. Libbey CIC s.r.l., Roma, 1990, Vol. VI/2 53-117.
11. Jak pokonać raka? (How to fight a cancer?). PWN, Warszawa-Kraków, 1987, 1989, 1993.
12. Introduction to the technology of magnetic resonance imaging in infertility. in: Advances in Assisted reproductive Technologies. S. Mashiach et al. (ed). Plenum Press N.Y. 1990, 525-531.
13. Prenatal and Perinatal Psycho-Medicine. DWN-DReAM, Cracow, 1992.
14. Apoptosis in terms of subcellular self-organization of cancer as a new dissipative structure. Medicine Biologie Environnement, 1994, 22/2, 571-575.

Także opublikował wspólnie z M. Dziechciowskim, B. Jaskulską i I. Kaim: *Medycyna za zamkniętymi drzwiami. (Medicine behind the closed door), DREAM, Kraków, 1999*, z A. Frączkiem *Zastosowanie obrazowania za pomocą*

magnetycznego rezonansu. Rez. Magn. Med. 1993, 1/1,86-90) i z T. J. Popielą *Menopauza a nowotwory i choroby nowotworowe.* Menopauza – prokreacja, starzenie, nowotwory, 2003, 2/1, 17-21. Ostatnio podsumował ten temat we własnych artykułach: *„Biology of Cancer: Thermodynamic Answers to Some Questions.* Neuroendocrinology Letters, 2001, 22, 413-416, *„Choroby nowotworowe w ujęciu medycznej termodynamiki.* Gin Pol 2003, 74, 746-753, *The etiology of cancer in historical view,* Gin Onkol 2004, 2(4), 214-222, *Autoteleologiczne przyczyny jatrogennych szkód* w *położnictwie i ginekologii* (w. T. Paszkowski – red. Zapobieganie szkodom jatrogennym w położnictwie i ginekologii. Baccarat Lublin 2004, 9-15) oraz *Zdrowie i choroby nowotworowe: teoria dysypatywna nowotworów 25 lat później* (J. Kotarski – red. Kontrowersje w ginekologii onkologicznej, Lublin 2005, 42-46.

Nauczyciel i wychowawca R. Klimka Prof. B. Skarżyski (lekarz-biochemik) w 1941 r. napisał wspólnie z laureatem Nobla H. von Eulerem (chemikiem) dzieło „Biochemie der Tumoren", czym zapoczątkowali erę biologii molekularnej w medycynie. R. Klimek z kolei razem z laureatem nagrody Nobla P. Lauterburem (chemikiem) wprowadzili do kliniki człowieka medyczną termodynamikę na poziomie atomowym, korzystając z metody obrazowania za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego w oparciu o prototyp tomografu w SUNY at Stony Brook (USA) w latach 1980-1983. Od 1981 r. przez wiele lat kierował w Krakowie Międzyuczelnianą Radą Naukową ds. Magnetycznego Rezonansu. Następnie przeprowadził międzynarodową dyskusję nad własną pracą: *„Etiopatogenesis of Tumors and theories of oncogenesis"* (Gin Pol 1983, 64, 603-609), co pozwoliło na szczegółowy matematyczny, fizyczny, chemiczny, biologiczny, psychologiczny, socjologiczny i kliniczny opis atomowych korzeni nowotworów w książce *„Rak – przyczyna, uwarunkowania, samoobrona"* (PWN Warszawa, 1985) oraz w skróconej wersji jako oddzielny zeszyt New Trends in Gynecology and Obstetrics, zatytułowany *„Conquering cancer ourselves".* (J. Libbey CIC s.r.l., Roma, 1990, Vol. VI, No 2). Problem ten w formie spopularyzowanej dla społeczeństwa przedstawił w trzech wydaniach książki: *„Jak samemu pokonać raka?"*, natomiast dla lekarzy opracował nową metodę indukcji i stymulacji immunologicznej samoobrony Gynantrenem (Solco-Trichovac), jako przykład przyczynowej profilaktyki i leczenia nowotworów (Gin Pol 1987, 58, 552-556, Int. J. Gynecol. Obstet. 1989, 28, 41-44). Wcześniej wskazał na możliwość śródoperacyjnego weryfikowania rozległości operacji onkologicznych przez natychmiastowe oznaczanie czasów relaksacji rezonansu magnetycznego w usuniętych tkankach i narządach.

Rak jest chorobą *sui generis* i z bardzo wielu powodów nie może być porównywalny z żadną inną chorobą. Przede wszystkim dlatego, że przez wiele wieków był nie tylko tłumaczony, ale uznawany przez wielu ludzi za tragiczny, nieodwracalny los. Grozy dopełniał niezrozumiały fakt jego występowania w całym okresie indywidualnego życia człowieka oraz niespodziewany i spontaniczny początek, zwłaszcza u noworodków i ludzi młodych. Po opanowaniu

średniowiecznych plag (dżuma, cholera, ospa, tyfus) rak nie przestał być jedną z klęsk ludzkości, a brak od tak dawna zapowiadanego sukcesu nawet w poszukiwaniu wywołującej go przyczyny dodatkowo zwiększał obawy przed tą chorobą.

Spór na jaką chorobę częściej człowiek umiera bardziej dotyczy medycyny społecznej niż zdrowia pojedynczej osoby. Ma to ogromne znaczenie w organizowaniu zapobiegania nowotworom, ale o ostatecznym wyniku decyduje jednak wczesne rozpoznanie i leczenie poszczególnych osób. Tylko lekarz może dostrzec początki jeszcze bezobjawowej i bez dolegliwości przebiegającej choroby nowotworowej, która zawsze ma swój indywidualny przebieg. Rzecz w tym, że mimo olbrzymiego postępu cywilizacji większość chorych na raka jest zbyt daleko od możliwości korzystania z dobrodziejstw już osiągniętej wiedzy onkologicznej i z nowych udogodnień w działalności klinicznej oraz ze zdolności i umiejętności ludzi medycyny. Można to ująć ważnym stwierdzeniem: prognoza (lekarskie przewidywanie sukcesu leczniczego) zależy od wczesnego rozpoznania, co obok profilaktyki (zapobiegania chorobom) uwarunkowane jest wiedzą i zachowaniem każdego człowieka, natomiast wyleczenie lub śmierć zależy od doskonałości leczenia. Istotnym narzędziem tej walki o życie, lub tylko o jego przedłużenie, jest uświadomienie społeczne, gdyż ocenia się że aż 25% zmarłych z powodu raka jest ofiarą własnej nieświadomości!

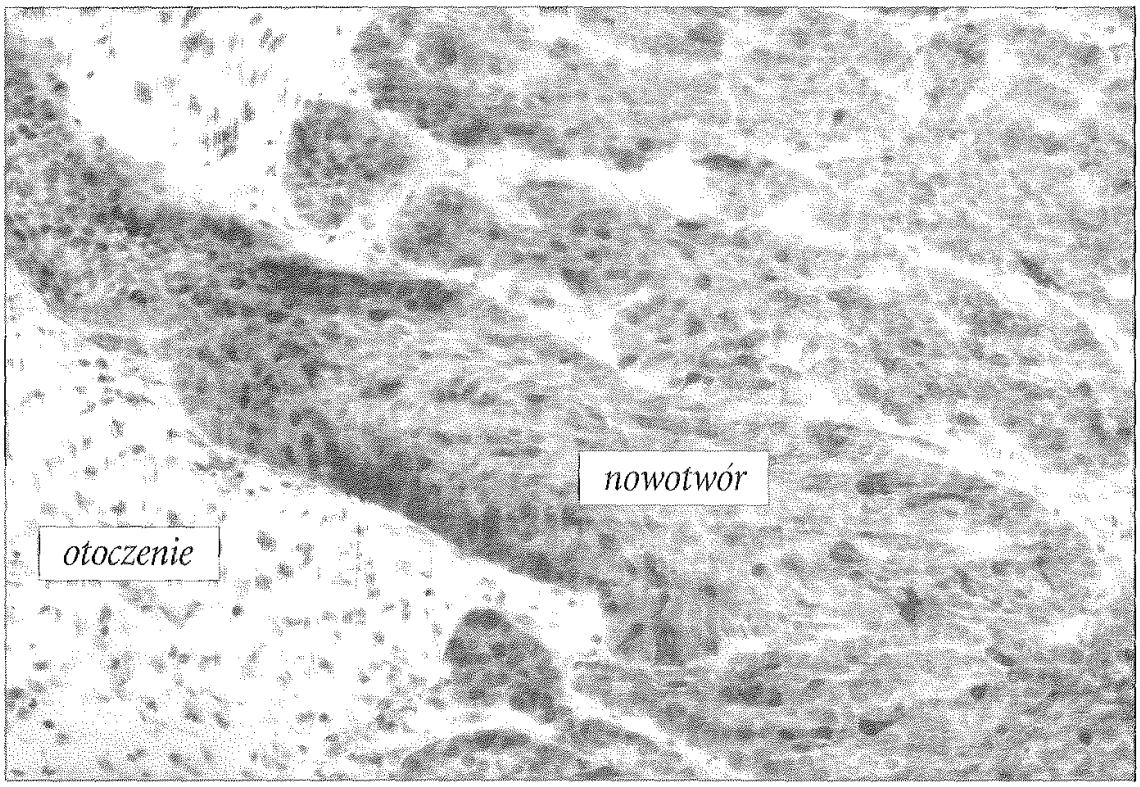
7. Cytomolekularne potwierdzenie dysypatywnej istoty nowotworów

Komórka wymaga licznych zmian molekularnych by osiągnąć fenotyp nowotworowy, a niektóre mutacje wydają się mieć większe znaczenie dla zrealizowania tego procesu, np. w wielu nowotworach znaleziono rzeczywiście podwyższoną aktywność telomerazy, ale wzrost aktywności tego enzymu nie jest jednoznaczny z zakończeniem transformacji nowotworowej (19,20). In vivo nie ma pojedynczej zmiany molekularnej, która mogłaby przeprowadzić komórkę przez złożony proces kancerogenezy, chociaż możliwe jest osiągnięcie fenotypu nowotworowego przez prawidłową komórkę w warunkach in vitro, np. przez komórkę nabłonka jajnika dzięki wprowadzeniu zmian w zakresie: SV40, hTERT, NRAS lub KRAS (82). Ta koncepcja nie uwzględnia wpływu sąsiadujących zdrowych komórek, a w szczególności komórek układu immunologicznego na postęp lub zahamowanie transformacji nowotworowej. Wyklucza to możliwość przeniesienia warunków eksperymentu teoretycznego do środowiska *in vivo* (6-8).

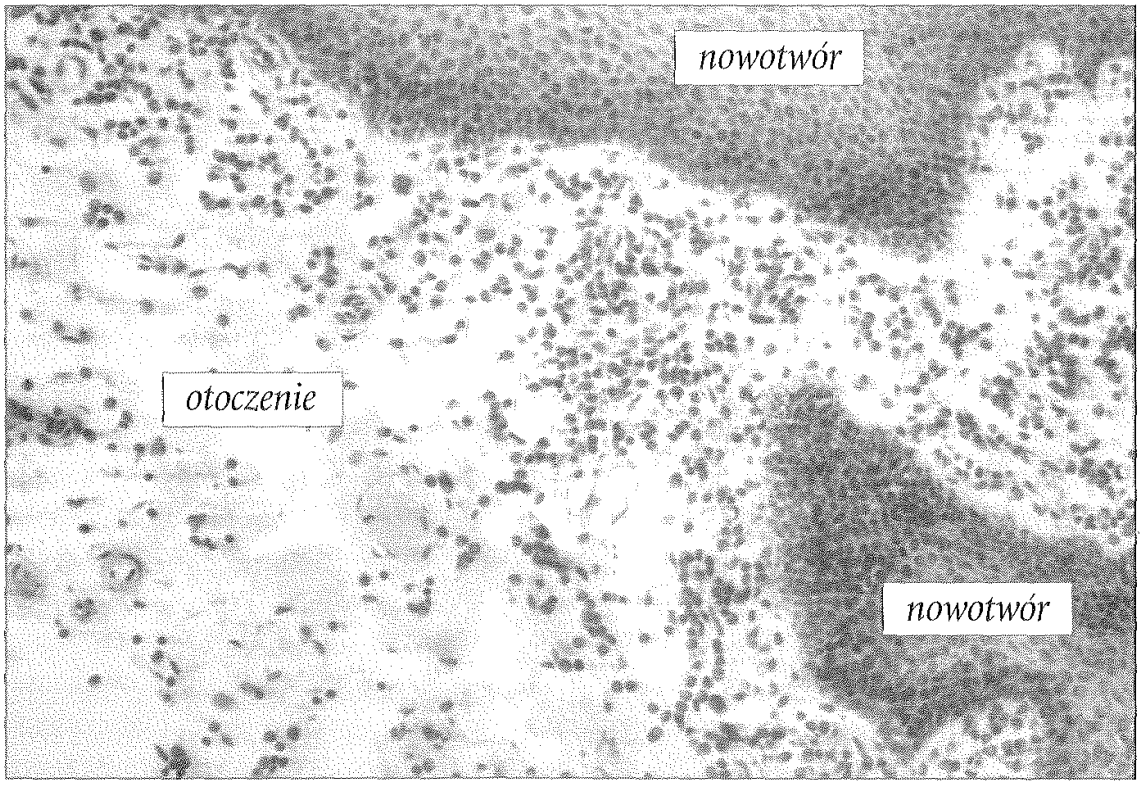
Wobec niezbitych dowodów na towarzyszące neogenezie genetyczne aberracje szczególnego znaczenia nabiera określenie zakresu topograficznego zmian objętych potencjalnie niebezpieczeństwem transformacji nowotworowej. W wyjaśnieniu powstawania raka jako dysypatywnej struktury podkreśla się istnienie obszaru narażonego na transformację nowotworową i określa go mianem dysypatogennym, w którym znajdujące się komórki rozpoczęły już niejako drogę do transformacji nowotworowej. Zgodnie z zasadami termodynamiki komórki

dysypatogenne mogą nie tylko powrócić do stanu równowagi albo umrzeć, ale mogą również rozpocząć wydajniejszy z punktu widzenia rozpraszania energii sposób życia, czyli transformację nowotworową (41). To nie tylko podkreślenie trójwymiarowości zjawiska, ale również wskazanie na jego otoczenie, w którym odbywa się decydująca o rozwoju choroby nowotworowej interakcja pomiędzy układem immunologicznym a nowotworem. Również przez to otoczenie dochodzi do rozsiewu nowotworu niezależnie - czy będzie to przejście pojedynczej komórki nowotworowej, czy tylko pasaż ciałka apoptotycznego zawierającego kluczową dla transformacji nowotworowej mutację. W wielu nowotworach wykazano zmiany genetyczne sprzyjające, przybliżające komórkę do fenotypu nowotworowego w zdrowym histopatologicznie marginesie, np. utratę heterozygotyczności w sąsiadującej z guzem zdrowej tkance gruczołu sutkowego (14, 15).

Zgodnie z termodynamiczną teorią nowotworów zagrożona śmiercią komórka wybiera zawsze sposób na większą dysypację energii w otoczeniu, co w pewnych sytuacjach może ją doprowadzić do transformacji nowotworowej. Metalotioneina (MT) bierze udział w naprawie uszkodzonego DNA w komórce nowotworowej i komórkach ją otaczających, co M. Klimek wykorzystał do potwierdzenia istnienia dysypatogennej przestrzeni wokół guza, w której zachodzą już zmiany genetyczne, co prawda nie umożliwiające jeszcze uzyskania przez komórkę fenotypu nowotworowego, lecz na tyle istotne, że jej istnienie musi być uwzględnione w planowaniu terapii (30, 107-109). Uzyskanie fenotypu nowotworowego przez komórkę jest zjawiskiem złożonym, zaburzeniem licznych ważnych dla życia procesów, takich jak: różnicowanie, apoptoza, wzrost, angiogeneza, migracja, adhezja, regulacja cyklu komórkowego i w końcu kresu istnienia komórki (vide rozdz. IV). Już w 1972 roku JFR Kerr i wsp. wykazali, że apoptoza jest związana z regulacją liczby komórek w tkankach prawidłowych, a w przypadku tkanki nowotworowej szczególnie w guzach nabłonkowych ulega nasileniu (24). Część ciałek apoptotycznych znaleziono też w obrębie cytoplazmy komórek prawidłowych, a w chorobie nowotworowej ciałka apoptotyczne są nawet znacznie częściej fagocytowane przez komórki raka niż przez makrofagi (10). Zjawisko to nabiera szczególnego charakteru w sytuacji, gdy do ciałka apoptotycznego, powstającego w wyniku apoptozy komórki nowotworowej włączone zostanie zmutowane DNA i pojedynczy zmutowany gen pochodzący od komórki nowotworowej może zostać wbudowany do prawidłowej komórki i dalej replikować, wyjaśniając tym np. powstawanie przerzutów nowotworowych (15, 20). Z progresją nowotworu oraz występowaniem przerzutów związano ekspresję metalotioneiny jako uznanego czynnika anty-apoptotycznego i regulującego gospodarkę wewnątrzkomórkową cynku (10, 11). Na podstawie nasilenia ekspresji MT w naprawie uszkodzonego DNA można wnioskować o natężeniu zmian genetycznych zachodzących w komórce nowotworowej i komórkach ją otaczających oraz o możliwości ingerencji ciałek apoptotycznych pochodzących z komórek nowotworowych w homeostazę „zdrowych" komórek marginesu.



Ryc. 10. Nasilenie stężenie metalotioneiny w brzegowych komórkach nowotworu i jego otoczenia



Ryc. 11. Nasilenie stężenia metalotioneiny w brzegowych komórkach nowotworów i ich otoczeniu

Dla zobrazowania istoty opisywanego zjawiska w świetle dysypatywnej teorii nowotworów przeprowadzono porównanie ekspresji metalotioneiny w guzie i zdrowym histopatologicznie marginesie raka endometrium. Ekspresja metalotioneiny w komórkach raka endometrium i związek poziomu ekspresji MT z klinicznym i zaawansowanym rakiem endometrium został już wyjaśniony (87, 103). Wyraźna ekspresja w podścielisku guza i zdrowym histopatologicznie marginesie guza oraz jej zmniejszenia wraz ze wzrostem odległości od guza wydaje się określać granice przestrzeni, w której zachodzą dynamiczne zmiany genetyczne (ryc. 10 i 11). Rzeczywiście M. Klimek i wsp. wykazali zwiększoną ekspresję metalotioneiny nie tylko w komórkach raka endometrium, ale również w zdrowym nabłonku endometrium sąsiadującym z guzem i w mięśniówce gładkiej macicy w bezpośrednim sąsiedztwie nacieku (30, 107, 109). Potwierdza to słuszność koncepcji R. Klimka o istnieniu dysypatogennej przestrzeni wokół guza, w której prawdopodobnie zachodzą zmiany, nie umożliwiające jeszcze uzyskania przez komórkę fenotypu nowotworowego, lecz na tyle istotne, że jej istnienie musi być uwzględnione w planowaniu terapii.

8. Immunologiczne potwierdzenie dysypatywnej struktury nowotworów

Od stuleci znany jest fakt, że tylko całkowite chirurgiczne usunięcie nowotworu może doprowadzić do wyleczenia, a zakres usuwania przy tym tkanek organizmu ma być tylko tak wielki, jak to jest konieczne dla pewności całkowitego usunięcia zmian patologicznych i równocześnie tak mały, jak tylko jest możliwe ze względu na ochronę integralności samego organizmu. Z czasem okazało się, że nie tylko guz, ale i odpowiednie węzły chłonne należy usuwać z powodu możliwości występowania w nich przerzutów nowotworów. Usuwano je radykalnie, gdy przekonano się, że im więcej z nich wykazuje zmiany nowotworowe, tym rokowanie jest gorsze. To czysto chirurgiczne postępowanie tylko dotąd podnosiło efektywność leczenia, dopóki moda na usuwanie każdego napotkanego węzła chłonnego nie stała się powszechna. Nie uwzględniono bowiem przy tym, że węzły chłonne to nie tylko miejsca potencjalnych przerzutów, lecz przede wszystkim niesłychanie efektywne, immunologicznie czynne bariery właśnie ograniczające postęp chorobowego zniszczenia. Przyjęto ostatecznie, że należy usuwać tylko zmienione, a nie zdrowe węzły chłonne i wreszcie zakres operacji zaczęto planować od zbadania stanu węzłów chłonnych w miejscach najbliższych lokalizacji nowotworów złośliwych. W końcu chirurgia przekazała bardziej zaawansowane stany chorobowe radioterapii, jako mniej niszczącej ogólny stan chorego. W obu metodach leczenia doceniono znaczenie wczesnego podjęcia terapii, wieku organizmu i jego stanu wyjściowego przed zachorowaniem, a także udowodniono dobrotliwy wpływ terapii ogólno wzmacniającej, poczynając od transfuzji krwi a kończąc na szybkim leczeniu chorób współ-

istniejących i normalizacji stanu neurohormonalnego. Zachęceni tym lekarze wprowadzili z kolei chemioterapię nowotworów.

Każda z wyżej wymienionych metod jest w jakimś stopniu skuteczna, może być względnie samodzielna, ale najefektywniejsze jest ich łączenie ze względu na zwiększenie wielokierunkowości ich działania. Wszystkie razem i każda z osobna zasadniczo wpływają tak na nowotwór, jak i na organizm człowieka, ale ostateczny efekt zależy przede wszystkim od stanu równowagi pomiędzy tymi dwoma biologicznymi układami. Przy wyborze postępowania leczniczego decydują się nie tylko losy chorego, ale równocześnie sprawdza się faktyczna wiedza leczącego, jego prawdziwe przekonanie o istocie raka i aktualności teorii na jego temat! Na szczęście z definicji medycyny wynika, że każde jej słowo ma moc sprawczą, a więc nie trudną do weryfikacji jest postawa każdego lekarza. Oczywiście przykro musi być np. zwolennikom konizacji szyjki macicy czy histerectomii w każdym przypadku śródnabłonkowej neoplazji u niepłodnej kobiety, kiedy chorzy pytają czy nie można u nich zastosować leczenia zachowawczego, nawet jeśli tylko *ex juvantibus* mieliby przekonać się o stopniu zaawansowania własnej choroby.

Wyleczenie polega na usunięciu przyczyny choroby i przywróceniu pełnej sprawności mechanizmom obronno-naprawczo-przystosowawczym organizmu. Jednym z takich podstawowych mechanizmów jest właśnie system immunologiczny, który w obecnym stanie wiedzy tylko umownie można odróżniać od systemu neurohormonalnego! Z rozważań termodynamicznych wynikają dwa ogólne kierunki w immunoterapii chorób nowotworowych: bezpośredni, skierowany przeciwko nowotworom i pośredni, powodujący normalizację lub wystarczającą zmianę otoczenia nowotworu tak, by znalazł się on w stanie dalekim od stanu początkowego swej gałęzi termodynamicznej.

Od 1986 roku najbardziej reprezentatywną dla pierwszego kierunku jest metoda opracowana przez SA. Rosenberga i wsp. w NCI w Bethesda, uwzględniająca niepowtarzalną tożsamość każdego nowotworu (Science1986). W pierwszym jej etapie stosowano limfocyty własne chorego, otrzymane z krwi drogą leukoferezy i in vitro „nauczono" je korzystać ze zwiększonej syntezy interleukiny-2 do zwalczania nowotworów. Należy podkreślić, że limfocyty obok rozpoznawania antygenów własnych organizmu mają też zdolność rozpoznawania komórek powstałego w nim nowotworu. Dlatego właśnie limfocyty od konkretnego chorego, a nie np. od zdrowego dawcy są bardziej skuteczne w reagowaniu. Metoda ta, znana jako immunoterapia adaptacyjna, została znamiennie udoskonalona, gdy pochodzące z krwi limfocyty LAK (lymphokine activated killer cell) zastąpiono limfocytami wyhodowanymi bezpośrednio z hodowli tkankowej usuniętej części guza lub jego przerzutów. Stąd nazwa tych limfocytów – TIL (tumor infiltrated lymphocyte), których spektrum rozpoznawania obcego organizmowi guza jest bardzo specyficzne. Ich 50 – 100 razy większa aktywność od LAK jest dodatkowo wzmacniana użyciem supresyjnego leku w tak małej dawce, by hamował tylko działanie limfocytów supresyjnych za-

trzymujących reakcję immunologiczną. Tę metodę mobilizacji sił skierowanych bezpośrednio na zwalczanie obcych komórek można porównać do całkowitego chirurgicznego usuwania nowotworów. W innych metodach usiłuje się osiągnąć to przez przeciwciała monoklonalne lub z coraz większym powodzeniem stosowane metody oparte na genetycznej nanotechnologii. Immuno- i hormonoterapia skierowana przeciwko nowotworom jest najbardziej spektakularnym i powszechnie dostrzeganym osiągnięciem biologii molekularnej.

Drugi rodzaj terapii immunologicznej reprezentuje metoda immunopotencjalizacji R. Klimka z 1985 roku, skierowana na zmianę stanu biologicznego otoczenia nowotworu, w którym powstał i zgodnie z prawami termodynamiki tylko w nim może dalej rosnąć i rozwijać się (42,43,45-47). Metoda ta została sprawdzona najpierw w przypadkach śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) i polega na podaniu w odstępach dwutygodniowych 3 iniekcji 0,5 ml Gynatrenu, który jest szczepionką wyprodukowaną pierwotnie przeciwko rzęsistkowicy i nieswoistym zapaleniom pochwy u kobiet. Składa się z zawiesiny inaktywowanych bakterii *Lactobacillus acidophilus* w izotonicznym roztworze soli fizjologicznej z dodatkiem 0,25% fenolu. Pojedyncza dawka zawiera około $7x10^9$ komórek takich szczepów tej bakterii, które nie mają zdolności do transformacji patogennej. Efekt ich działania polega na złożonej reakcji krzyżowej z antygenami powierzchniowymi innych składników flory bakteryjnej pochwy poprzez indukowanie przeciwciał swoistych tak miejscowych jak i uogólnionych. Łączy się to ze wzrostem immunoglobulin we krwi oraz w wydzielinie pochwy. Procesy te są zarówno komórkowe jak i humoralne, a zapobiegają nawrotom i reinfekcji nie tylko przez *Trichomonas vaginalis*. Skuteczność takiego leczenia wykazano również w przypadkach tzw. niespecyficznego zapalenia pochwy *(vaginosis)* a efekt uzyskuje się bez konieczności leczenia partnera seksualnego. Wreszcie terapia ta może być stosowana jako uzupełnienie przyczynowego leczenia ostrych zapaleń pochwy *(vaginitis)* o ustalonej etiologii bakteryjnej i wirusowej. Wprowadzenie pierwotnie tej szczepionki do leczenia onkologicznego u przewlekle chorych kobiet z niewydolnością podwzgórzowo- przysadkową stanowi nowy etap w walce z chorobami nowotworowymi i to nie tylko narządu rodnego. W wyniku stymulacji lokalnych i ogólnoustrojowych mechanizmów immunologicznych ze środowiska pochwy znikają obce mu organizmy, powraca prawidłowa flora z pałeczkami *Lactobacillus vaginalis* na czele, następuje normalizacja zakwaszenia pochwy i wzrost immunoglobulin w nabłonku szyjki macicy i pochwy, a także we krwi. Na przykład spośród 61 kobiet leczonych z powodu niepłodności w wieku 20-35 lat u 24 z nich stwierdzono badaniem cytologicznym i kolposkopowym, a w razie wątpliwości potwierdzano też histopatologicznie- śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN1 – 13 przypadków, CIN2 - 9 i CIN3 - 2). Zastosowano u nich 3-krotnie co 2 tygodnie iniekcję 0,5 ml Gynatrenu i już po dwóch iniekcjach zniknęła neoplazja u 13(54%), o połowę też zmniejszyła się liczba CIN1 i CIN2 oraz zniknął CIN3. Równocześnie u tych kobiet w połowie przypadków (52,9%)

zniknęły oznaki zapalenia i o tyle samo poprawiła się obecność naturalnego *Lactobacillus vaginalis*. U pozostałych 37 leczonych Gynatrenem kobiet bez współistniejącego CIN stwierdzono cofanie się zapalenia aż w 82% i wyższy też był odsetek naturalnej flory bakteryjnej (65). Natomiast u kobiet z bakteryjną vaginozą następuje już po 4 tygodniach w 68% cofanie stanu zapalnego i zanik widocznych naczyń w strefach regeneracji z 50% do 14%. U pacjentek ze współistniejącym CIN utrzymuje się nieprawidłowy rysunek naczyniowy dłużej (spadek z 50% do 33%), podobnie jak i aktywna strefa regeneracji nabłonka szyjki macicy (40%), dzięki czemu stosowanie immunopotencjalizacyjnej szczepionki można uznać za istotny prognostyczny test kliniczny (1). Tę metodę immunoterapii można porównać do cofania się zmian patologicznych na szyjce macicy u kobiet z zespołem podwzgórzycy pociągowej pod wpływem normalizacji jej stanu naturalnymi hormonami podwzgórzowymi (32,33,72).

Przedstawione dwa kierunki immunoterapii pozostają w zgodzie z termodynamiczną definicją raka i wytyczają zakres immunoterapii nowotworów. Immunoterapia, podobnie jak neurohormonoterapia - należą do ogólnoustrojowych metod leczenia nowotworów i stanów przedrakowych. W przeciwieństwie do metod lokalnych (chirurgicznych, radiologicznych, laserowych i termicznych) mogą być zupełnie samodzielne, jeśli równocześnie skutecznie usuwają komórki nowotworu jako dodatkowe źródło rozpraszania materii i energii w organizmie. W metodzie immunopotencjalizacji dochodzi pożądane współdziałanie symbiotycznych bakterii *Lactobacillus vaginalis,* które dla zabezpieczenia własnego istnienia w naturalnym środowisku pochwy rywalizują z patologicznymi dla człowieka bakteriami i wirusami. Przez wymianę z nimi plazmidów stanowią naturalny antygen do aktywacji całego układu odpornościowego człowieka, w tym także na komponentę białkową wirusów. Dzięki nowoczesnej technologii uzyskano pierwsze szczepionki złożone tylko z komponentów białkowych kilku wirusów ludzkiego brodawczaka HPV (Human Papilloma Virus), które działają na powyżej opisanej zasadzie immunopotencjalizacji. Taką szczepionką jest Gardasil, stosowany przeciwko wirusom brodawczaka, ale nie zawierający ich podstawowej nukleinowej części. Zakres działania Gynatrenu jest o wiele szerszy i wykorzystuje naturalną symbiozę fizjologicznej flory, a tym samym od tysiącleci przystosowanej do reagowania na każdy biologiczny patogen, oczywiście łącznie z wirusami. Kilkadziesiąt warunkujących neogenezę znanych typów HPV jest zwalczane przez organizm właśnie przy współudziale bakterii saprofitycznych w rodzaju *Lactobacillus vaginalis,* o czym świadczy wysoki odsetek samo wyleczeń z zakażeń, a nawet zapaleń wirusowych nie tylko szyjki macicy u kobiet po rozpoczęciu współżycia seksualnego. Oczywiście zawierająca białka kilku najbardziej potencjalnie kancerogennych wirusów HPV szczepionka Gardasil - znakomicie uzupełnia ten mechanizm i ma niewątpliwe profilaktyczno-terapeutyczne znaczenie. Rzecz jednak w tym, że rak szyjki macicy zaledwie w kilkunastu procentach ma bezpośredni przyczynowo-skutkowy związek z zakażeniem przez zbyt wiele istniejących typów HPV.

Prowadzone profilaktyczne badania cytologiczne ograniczają się głównie do onkologicznych aspektów, pomijając o wiele częstsze stany zaburzeń neurohormonalnych i poza wirusowych zakażeń. Część propagatorów szczepień Gardasilem zamiast nowocześnie tłumaczyć to znakomite immunopotencjalizujące osiągnięcie nanotechnologii, nie nazywa poprawnie jego działania przeciwwirusowym, ale bezpośrednio przeciwrakowym. Nie tylko zawęża w ten sposób ogólnobiologiczne efekty tej szczepionki dla utrzymywania, przywracania i pielęgnowania zdrowia człowieka, ale eksponuje tylko jeden z koniecznych czynników onkogennych. W ten sposób osłabia się społeczną świadomość zagrożeń ze strony o wiele bardziej i częściej wpływających na te choroby czynników, tzn. sposobów wychowania, zachowania i życia kobiet w zakresie prokreacji.

Po epoce chirurgicznej do leczenia nowotworów dołączyła się radioterapia, a po niej chemioterapia. Każda z tych metod po latach ma swoje ściśle ustalone wskazania i przeciwwskazania oraz określoną efektywność zależną od postępu nauki i sztuki medycznej, ale żadna z tych metod pierwotnie nie zakładała wzmocnienia naturalnych mechanizmów obronnych organizmu. Nawet bardzo obiecująca chemioterapia prowadzi w niektórych przypadkach do powstawania klonu komórek z już istniejących nowotworów, które są na nią oporne. Tego rodzaju powstawanie nowych linii komórek nowotworowych może być rozpoznawane przede wszystkim na drodze procesów immunologicznych. Komórki nowotworowe w porównaniu z komórkami tkanek macierzystych organizmu mogą nadal produkować charakterystyczne dla tych tkanek enzymy czy hormony o tej samej lub zmienionej strukturze i/lub funkcji, albo zaprzestać ich produkcji czy też syntetyzować zupełnie nowe związki biochemiczne. Te cztery możliwości komórek pozwalają na wyobrażenie sobie ogromnej liczby antygenów komórek nowotworowych, by produkować przeciw nim leki. Dlatego odwieczna koegzystencja symbiotycznych mikroorganizmów powinna być wykorzystywana przy produkcji immunopotencjalizacyjnych szczepionek, ponieważ nie tylko współdziałają z labilnymi komórkami człowieka (makrofagami, leukocytami, limfocytami i erytrocytami), ale dla własnego przede wszystkim istnienia eliminują ze swego środowiska patogenne organizmy. Właśnie Gynatren jest tym lekiem, który przez indukcję mechanizmów odpornościowych z bardzo wielkim prawdopodobieństwem powodzenia powinien być wykorzystywany nie tylko w zapobieganiu, ale również w leczeniu istniejących procesów nowotworowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bałajewicz M, Dembowska J, Klimek R, Test of immunopotentialization in colposcopy - a clinical evaluation. Eur J Obstet Gyn Reprod Biol 1989; 33: 253-257. – 2. Bałajewicz M, Frączek A, Kulig S, Olszewski E, Klimek R. Topografia czasów relaksacji T1 i T2 operacyjnych preparatów krtani w raku krtani. Materiały XIX Ogólnopolskiego Seminarium Magnetycznego Rezonansu Jądrowego i jego

zastosowania. 1986; Kraków 1987: 95-99. – 3. Bałajewicz M, Klimek M, Popiela TJ. Nowe możliwości fizycznego obrazowania w ginekologii. Gin Prakt 2002; 5: 14-18. – 4. Basta A, Klimek R, Zdebski Z.(red) Dzieje Krakowskich Nauk Ginekologicznych w XX wieku. PTG; Kraków 2000. – 5. Bręborowicz GH, Paszkowski T. Poród przedwczesny. OWN Poznań 2006. – 6. Boehm JS, Hahn WC. Understanding transformation: progress and gaps. Curr Opin Genet Develop 2005;15:13-17. – 7. Brown SB, Brown EA, Walter J. The role of photodynamic therapy in cancer treatment, Lancet Oncology 2004; 5: 497-508. – 8. Cherian MG, Jayasurya A, Bay BH. Metallothioneins in human tumors and potential roles in carcinogenesis. Mutat Res 2003; 533: 201-209. – 9. Czerniawski DS, Romanowski IM, Stiepanowa NW. Modelowanie matematyczne w biofizyce, PWN Warszawa 1979. – 10. Dutsch-Wicherek M, Popiela TJ, Klimek M, Rudnicka-Sosin L, Wicherek Ł, Oudinet JP, Składzień J, Tomaszewska R. Metallothionein stroma reaction in tumor adjacent healthy tissue in head and neck squamous cell carcinoma and breast adenocarcinoma. Neuroendocrinology Letters 2005; 26(5): 567-574.

11. Forsti A, Louhelainen J, Soderberg M et al. Loss of heterozygosity in tumor-adjacent normal tissue of breast and bladder cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 1372-1380. – 12. Frączek A, Klimek R. Zastosowanie obrazowania za pomocą magnetycznego rezonansu (MR) w ginekologii i położnictwie. Rez. Magn Med 1993; 1/1: 86-90. – 13. Friebe Z. Ocena zmienionych nowotworowo komórek błony śluzowej macicy przy zastosowaniu metody nmr, Poznań 1997; AM, rozprawa habilitacyjna. – 14. Garcia-Olmo D, Garcia–Olmo DC. Functionality of circulating DNA: the hypothesis of genometastasis. Ann N Y Acad Sci 2001; 945: 265-275. – 15. Garcia-Olmo D, Garcia–Olmo DC, Ontanon J, Mertinez E. Horizontal transfer of DNA and the „genometastasis hypothesis". Blood 2000; 95:724-725. – 16. Graczykowa A. (red) Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów, DW Bellona,Warszawa 1999. – 17. Gumiński K. Termodynamika procesów nieodwracalnych. 1983; PWN Warszawa. – 18. Hagmajer E, Sowiński P. Zespół wyniszczenia nowotworowego. Zwalczanie Nowotworów 2002; 1: 268-276. – 19. Hahn WC. Immortalization and transformation of human cells. Mol Cel 2002; 13: 351-361. – 20. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2: 331-341.

21.Halicka HD, Bedner E, Darzynkiewicz Z. Segregation of RNA and separate packing of DNA and RNA in apototic bodies during apotosis. Exp Cell Res 2000; 260: 248-256. – 22. Kaim I, Klimek M, Popiela TJ. 60-lecie epoki biochemii nowotworów. Ginekol Prakt 2001; 10: 32-38. – 23. Kaim I, Klimek R, Migdał M. Neuroendokrynne dojrzewanie kobiet a prokreacja i neogeneza. Gin Prakt 2005; 4(85): 2-5. – 24. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26: 239-257. – 25. Klimek M. Monitorowanie ciąży i prognozowanie porodu jako zdarzeń czasoprzestrzennych. Kraków, 1996: DREAM Publ. Comp. Inc. – 26. Klimek M, Klimek R. CIN po ciąży wysokiego ryzyka.

Ginekol Pol 1990; 61: 575-577. – 27. Klimek M, Klimek R. Niepłodność. w. Janicki K. (red), Domowy Poradnik Medyczny, PZWL Warszawa 2004; 669-678. – 28. Klimek M, Klimek R, Mazanek-Mościcka M. Biological diagnosis and prognosis in practical obstetrics. Polish J Gynaec Invest 1999; 2 (2): 57-66. – 29. Klimek M, Klimek R, Mazanek-Mościcka M. Preterm birth as an indicator of cancer risk for the mother. It J Gynacol Obstet 2002; 3: 73-77. – 30. Klimek M, Wicherek Ł, Gałązka K, Tetłak T, Popiela TJ, Kulczycka M, Rudnicka-Sosin L, Dutsch-Wicherek M. Cycle dependent expression of endometrial Metallothionein. Neuroendocrinology Letters 2005; 26(6): 663-666.

31. Klimek R. Ciąża i poród w świetle badań na układem oksytocyna-oksytocynaza. Fol Med Cracow 1964; 6: 471-489. – 32. Klimek R. (red) Zespoły podwzgórzowe - diagnostyka i terapia. Gin Pol 1974; 45: 913-1018. – 33. Klimek R. Neuroendokrynologiczne uwarunkowania raka szyjki macicy. Ginekol Pol 1978; 49: 369-373. – 34. Klimek R. Dysypatywna struktura nowotworów na modelu raka szyjki macicy. Ginekol Pol 1978; 49: 765-770. – 35. Klimek R. Neuroendocrinologic aspects of the dissipative structures of tumors. Mat Med Polona 1980;1-2: 91-96. – 36. Klimek R. Nukleomagnetyczny rezonans (NMR) atomów jako dowód dysypatywnej struktury nowotworów. Przegl Lek 1982; 39: 313-317. – 37. Klimek R. (red.) Ginekologia. PZWL, Warszawa, wyd I 1977; wyd II 1982. – 38. Klimek R. Etiopathogenesis of tumors and theories of oncogenesis. Ginekol Pol 1983; 54: 603-609. – 39. Klimek R. Struktury dysypatywne a homeostaza społeczna. w. Pęcherski M, Tudrej J (red). Procesy samoregulacji w oświacie. PWN 1983; 124-133. – 40. Klimek R. Stan szyjki macicy jako wskaźnik zdrowia kobiety. Mat. Konf Naukowej Sekcji Patologii Szyjki Macicy i Kolposkopii PTG Kielce 1984; 19-25.

41. Klimek R. Rak - przyczyna, uwarunkowania, samoobrona. PWN Warszawa 1985. – 42. Klimek R. Neuroendokrynologiczne i ginekologiczne uwarunkowania kancerogenezy. Mat Jubileuszowego Zjazdu PTG Kraków, 1985; 1: 11-18. – 43. Klimek R.: Immunotherapy of cervical intraepithelial neoplasia. in: Bompiani A, Carenza L, Salvadori B, Pachi A. (eds), Roma, 1986; I: 275-281. – 44. Klimek R. NMR imaging in terms of human atomic pathology. Europ J Obstet Gyn & Reproductive Biology 1986; 3; Europ J Ob Gynecol 1987; 24(2): 135-143. – 45. Klimek R. Immunoterapia nowotworów jako sprawdzian poprawności nauczanych definicji raka. Gin Pol Supl. 1987; 223-233. – 46. Klimek R. Leczenie nowotworów jako samoorganizujących się struktur dysypatywnych. Ginekol Pol 1989; 60: 177-181. – 47. Klimek R. Indukcja i stymulacja immunologicznej samoobrony Gynatrenem (Solco Trichovac) jako przykład przyczynowej profilaktyki i leczenia nowotworów. Ginekol Pol 1987: 58: 552-560. – 48. Klimek R. Nuclear magnetic resonance in obstetrics and gynecology. Int J Gynecol Obstet 1990; 32: 199-205. – 49. Klimek R. Cervical cancer as a natural phenomenon. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 36: 221-238. – 50. Klimek R. Conquering cancer ourselves. New trends in gynecology and obstetrics. J. Libbey CIC s.r.l. Roma 1990; 6(2): 53-117.

51. Klimek R. Profilaktyczna i teoretyczna psychomedycyna z perspektywy 40 lat działalności uniwersyteckiej. Ginekol Pol 1993; 64: 467-472. – 52. Klimek R. Jak samemu pokonać raka. DWN DReAM, Kraków, 1993. – 53. Klimek R. Apoptosis in terms of subcellular self-organization of cancer as a new dissipative structure. In: The INEC European Institute of Ecology and Cancer (Forni E, Santamaria L, eds). Pavia: Medicine Biologie Environnement 1994; 22: 571-575. – 54. Klimek R. Neuroendokrynologia ginekologiczna w zarysie historycznym. Magazyn Medyczny Ginekologia 2002; 3-4: 39-42. – 55. Klimek R. Biology of cancer: thermodynamics answers to some questions. Neuro Endocrinol Lett 2001; 22: 413-416. – 56. Klimek R. Medyczna termodynamika jako nowy etap w rozwoju medycyny. Menopauza 2003; 2: 65-78. – 57. Klimek R. Choroby nowotworowe w ujęciu medycznej termodynamiki. Ginekol Pol 2003; 74: 746--752. – 58. Klimek R. Korekta książki: „Etiologia i patogeneza nowotworów". Menopauza 2003; 1: 79-83. – 59. Klimek R. The etiology of cancer in historical view. Gin Onkol 2004; 2(4): 214-222. – 60. Klimek R. Rola neuroendokrynologii eksperymentalnej i klinicznej w rozwoju medycyny. Endokrynologia Polska 2004; 5(55): 7-11.

61. Klimek R. Autoteleologiczne przyczyny jatrogennych szkód w położnictwie i ginekologii. w: Zapobieganie szkodom jatrogennym (T. Paszkowski ed). Lublin IZT 2004. – 62. Klimek R. The etiology of cancer in historical view. Ginekol Onkol 2004; 2(4): 214-222. – 63. Klimek R. Jatrogenne przyczyny raka szyjki macicy w Polsce. Przegląd Ginekologiczno-Położniczy 2005; 5(2):100--115. – 64. Klimek R, Cichocki T, Frączek A, Rydzy M. Czas relaksacji T1 w różnych strukturach ludzkiego jajnika. Society of Magnetic Resonance in Medicine. Kraków 1985; 132. – 65. Klimek R, Dembowska J, Bałajewicz M, Plechanow J. Effect of immunopotentialization on rate of vaginal smear normalization according to appearance of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Obstet 1989; 28: 41-44. – 66. Klimek R, Kołacz M. Wójcik R. Czas laktacji a wiek menopauzalny. Ginekol Pol 2000; 71: 599-603. – 67. Klimek R, Krupiński L, Madej J, Paradysz A. Cytohormonalne i kolposkopowe obserwacje w przypadkach zespołu podwzgórzycy pociążowej. Folia Medica Cracoviensia 1967; 9: 441-447. – 68. Klimek R., Lauterbur PC, Mann WJ et al. Nuclear resonance technique in human surgery. Cases' report Przegl Lek 1982: 39: 335-336. – 69. Klimek R, Lauterbur PC, Mendoca-Dias MH. A discussion of nuclear magnetic resonance relaxation time of tumors in terms of their interpretation as self-organising dissipative structures and of their study by NMR in vivo by NMR zeugmatographic imaging. Ginekol Pol 1981; 52: 493-502. – 70. Klimek R, Madej J. Równoczesność zmian nabłonkowych i naczyniowych w kancerogenezie. Ginekol Pol 1985; 56: 53-57. -

71. Klimek R, Mazanek-Mościcka M, Stettner J, Wójcik R. Czynniki rokownicze w leczeniu nowotworów złośliwych jako struktur dysypatywnych. Ginekol Pol 2000; 71: 419-426. – 72. Klimek R, Paradysz A. Współistnienie zespołu podwzgórzycy pociążowej z rakiem szyjki macicy. Ginekol Pol 1969; 40: 1251-1256. - 73. Klimek R, Pawlikowski M. Neuroendokrynologia kliniczna.

PZWL Warszawa 1973. – 74. Klimek R, Popiela TJ. Menopauza a nowotwory i choroby nowotworowe, Menopauza 2003; 2(1): 17-21. – 75. Klimek R, Skarżyński B, Szczepkowski TW Biochemia samożywnych bakterii siarkowych Cz. III. Cytochrom in Thiobacillus thioparus. Acta Biochim Pol 1956; 3: 261-266. – 76. Klimek R, Słupek S, Wacławik J. Medycyna a termodynamika fenomenologiczna. Cz. I. O konieczności zastosowania pojęć termodynamiki fenomenologicznej w medycynie. Ginekol Pol 1983; 54: 377-384. – 77. Klimek R, Walas-Skolicka E. Le syndrome hypothalamique post-gravidique comme agent de risque de developpement de cancer du col uterin. Arch Anat Cytol Path 1977; 25(5): 305-309. – 78. Konieczny L, Roterman I. Strategia działania organizmu żywego. Kraków 2000; ZK. – 79. Konieczny L, Roterman I. Nowotwory – struktura czy organizacja? Menopauza 2003; 3(3): 87-91. – 80. Koszarowski T. (red) Onkologia kliniczna. Warszawa 1985; PZWL.

81. Kotarski J. (red) Kontrowersje w ginekologii onkologicznej. Lublin 2005. – 82. Liu J, Yang G, Thompson-Lanza JA et al. A genetically defined model for human ovarian cancer. Cancer Res 2004; 64: 1655-1663. – 83. Madej JA. Etiologia i patogeneza nowotworów. Bielsko-Biała 1999; α-medica press. – 84. Madej JA. Podstawy cytopatologii. Urban & Partner 2003. – 85. Malarewicz A. Ilustrowana cytodiagnostyka ginekologiczna. BGW Warszawa 1994. – 86. Mann WJ, Mendonca-Dias MH, Lauterbur PC, Klimek R, Stone ML, Bernardo ML, Chumas J, Heidelberger R, Acuff V, Taylor A. Preliminary in vitro studies of nuclear magnetic resonance spin-lattice relaxation time and three-dimensional nuclear magnetic resonance imaging in gynecological oncology. Am J Obst Gynec 1984; 148: 91-95. – 87. McCluggage WG, Maxwell P, Hamilton PW, Jasani B. High metallothionein expression is associated with features predictive of aggressive behaviour in endometrial carcinoma. Histopathology 1999; 34: 51-55. – 88. Markowska J. (red): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002. – 89. Mazur M. Cybernetyka i charakter. Psychologia XXI wieku. Aula 1996. – 90. Nicoli G., Prigogine I.: Self-organization in non-equilibrium. Wiley New York 1977.

91. Paszkowski T. (red). Zapobieganie szkodom jatrogennym. Lublin: IZT 2004. – 92. Pesch B, Bruning T, Frentzel-Beyme R et al. Challenges to molecular epidemiology. European Epi Marker 2003; 7: 1-5. – 93. Popiela TJ, Żabińska-Popiela M, Klimek R, Podsiadło-Kleinrok B, Tabor J. Współczesne metody różnicowania zmian patologicznych sutka wykrytych badaniem fizykalnym. Gin Prakt 2001; 4(57): 3-5. – 94. Popiela T. Rak żołądka. PZWL Warszawa 1987. – 95. Prigogine I. From being to becoming: time and complexity in the physical science. San Francisco 1980: W. H. Freeman & Co. – 96. Semczuk A, Berbec H, Kostuch M et al. Detection of K-ras mutations in cancerous lesions of human endmetrium. Eur J Gynaecol Oncol 1997; 18: 80-83. – 97. Sieroń A. (red) Zarys fotodynamicznej diagnostyki i terapii nowotworów. Bielsko Biała; α-medica Press 1997. – 98. Sieroń A. (red) Zastosowanie pól magnetycznych w medycynie. Bielsko Biała, Alfa medica press 2000. – 99. Słomko Z. (red)

Biofizyczne monitorowanie w medycynie perinatalnej. PWN Warszawa 1991. – 100. Stafl A. Cervicography. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 107-114. -

101. Spaczyński M. Onkologia ginekologiczna. Wrocław 1997; Urban &Partner. – 102. Ślęzak A, Sieroń A. Zarys termodynamiki medycznej. Bielsko Biała; α-medica press 1998. – 103. Theocharis SE, Margeli AP, Klijanienko JT, Kouraklis GP. Metallothionein expression in human neoplasia. Histhopathology 2004; 45:1 03-118. – 104. Walas-Skolicka E, Jaskulska B, Kaim I. Rudolfa Klimka życie w przyszłości. Miniatura Kraków 2002. – 105. Wacławik J, Klimek R, Słupek S. Medycyna a termodynamika fenomenologiczna. Cz. II. Pojęcie struktur dysypatywnych. Ginekol Pol 1984; 55: 153-159. – 106. Wacławik J, Słupek S, Klimek R. Struktury dysypatywne - warunki występowania i przykłady. Mat XII Zjazdu Termodynamików Kraków-Rytro 1984; cz. II. 857-867. – 107. Wicherek Ł, Gałązka K, Popiela TJ, Dutsch-Wicherek M, Czekierdowski A, Pabian W, Banas T, Migdał M, Klimek M. Metallothionein expression and infiltration of cytotoxic lymphocytes in uterine and tubal implantation site. J Reprod Immunol 2006; 70: 119-131. – 108. Wicherek Ł, Klimek M, Dutsch-Wicherek M, Kolodziejski L, Skotniczny K. The molecular changes during placenta detachment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125: 171-175. – 109. Wicherek Ł, Popiela TJ, Gałązka K, Dutsch-Wicherek M, Oplawski M, Basta A, Klimek M. Metallothionein and RCAS1 expression in comparison to immunological cells activity in endometriosis, endometrial adenocarcinoma and endometrium according to menstrual cycle changes. Gynecol Oncol 2005; 99: 622-630. – 110. Wolski H, Klimek R. Poporodowy wskaźnik dojrzałości noworodka jako kryterium zdrowia matki. Ginekol Pol 2003; 74: 1360-1366.

II

RAK JAKO CHOROBA

1. Onkologia – nauka i praktyka

Pojawiające się niespodziewanie w dowolnym miejscu ciała i w każdym okresie życia człowieka guzy były znane i oczywiście leczone począwszy od najwcześniejszych zapisów wiedzy ludzkiej. Nazwa guz przetrwała aż do naszych czasów w literaturze medycznej (angielskie - *tumor),* chociaż powszechniej używane jest wprowadzone przez ojca medycyny - Hipokratesa – określenie rak (greckie - *karkinos),* bardziej spopularyzowane przez rzymskiego lekarza Celsusa jako - *cancer.* Porównanie to nasunęło się przy oglądaniu u kobiet guzów twarzy lub piersi, których rdzeń przypominał odwłok, a rozgałęzienia odnóża raka. Od greckiej nazwy guza: *ónkos* - pochodzi także słowo *o n k o l o g i a,* oznaczające naukę o nowotworach. Nazwy te jednak pod względem merytorycznym nie wytrzymują konkurencji z polskim określeniem tych guzów jako *nowotwory.* Zasadniczą bowiem ich cechą jest powstawanie na nowo, to znaczy nowotworzenie się komórek w miejsce i ze składników dotychczasowych komórek i tkanek. Jest to całkowicie nowy twór (nowotwór) zbudowany z zupełnie różnych biologicznie komórek niż te, z których powstał!

Trzeba od razu zaznaczyć, że nie wszystkie guzy są nowotworami, nie są nimi na przykład krwiaki powstałe wskutek wylewu krwi po uderzeniu lub zranieniu, nadmierne blizny po źle gojących się ranach, bąble podskórne po ukąszeniu owadów, ropnie wokół wbitej drzazgi czy powiększone węzły chłonne pod pachami lub w pachwinach z powodu rozległych skaleczeń i zapaleń kończyn. W żadnym bowiem z wymienionych przykładów nie mamy do czynienia z rozrostem zupełnie nowych komórek, lecz odpowiednio z nagromadzeniem krwi lub jej skrzepów, nadmiernym wzrostem naskórka i skóry, nagromadzeniem wysięku itd. Łatwo też możemy podać przyczynę tych zmian i przewidzieć ich przebieg. Guzy zaś nowotworowe pojawiają się nawet w miejscach pozornie nie zmienionych, jakby bez wyraźnej przyczyny, i z reguły nie leczone prowadzą do wycieńczenia organizmu i w końcu do jego śmierci, i stąd przylgnęło do nich piętno śmiertelnych chorób. Ale już na początku XIII wieku wiedziano, że raka można skutecznie leczyć przez całkowite usunięcie go w granicach

zdrowych tkanek, natomiast pozostawienie choćby ich najmniejszej części nie pozwala na wyzdrowienie. Przez długie wieki też nie wierzono w możliwość samowyleczalności z nowotworów.

Najtragiczniejszy jednak w skutkach okazał się opis objawów i dolegliwości obserwowanych u większości chorych w ostatnim okresie przed śmiercią z powodu raka. Utrata ogólnych sił i masy ciała, trudności w przyjmowaniu pokarmów i spełnianiu innych czynności fizjologicznych, zaburzenia świadomości i wreszcie ból, czego z reguły nie ma na początku choroby - potocznie określane są właśnie mianem raka, zamiast poprawniej - pełnoobjawową chorobą człowieka spowodowaną przez nowotwór! Jego powstawanie początkowo jest zupełnie bezobjawowe, i z reguły jest jeszcze skutecznie zwalczane przez siły obronno-naprawcze ustroju, jeżeli miejscowa samoobrona zawiodła. Kolejną złowrogą cechą nowotworów jest ich występowanie u ludzi młodych. Przed wiekami przeciętna długość życia była znacznie krótsza niż obecnie, to też nawet rzadkie przypadki występowania nowotworów u ludzi młodych budziły sensację! Tak zrodziły się obawa, lęk, trwoga i strach przed rakiem. Przez wieki rak był uważany za niespodziewaną tragedię pojedynczych ludzi, ponieważ ludzkość bardziej przerażały dziesiątkujące ją zarazy, epidemie cholery, dżumy, malarii. Chociaż długo nie znano ich przyczyn, to jednak wiedziano o ich „naturalnym" przemijaniu. Z chwilą przedłużenia średniej długości życia ludzi, zwłaszcza powyżej 50, a później ponad 60 lat – rak stał się jednak zjawiskiem społecznym.

Punktem zwrotnym w walce z rakiem okazał się wiek XIX dzięki odkryciu świata mikroorganizmów, zwłaszcza bakterii, które okazały się przyczyną wielu chorób. Oczywiście w mikroorganizmach zaczęto szukać przyczyn chorób nowotworowych. Równocześnie wykryto komórkową budowę roślin i zwierząt oraz opracowano komórkową teorię chorób człowieka. Zaczęto odróżniać komórki nowotworowe tworzące guzy od komórek, z których zbudowane są prawidłowe tkanki ciała. Wówczas okazało się, że nowotwory powstają częściej w drogach moczowych i przewodzie pokarmowym u zarażonych przez pasożyty (przywry) rolników egipskich pracujących w mule rzecznym. Także częściej stwierdzano raka moszny u mężczyzn, którzy w wieku chłopięcym zeskrobywali sadze z wewnętrznych ścian wąskich przewodów kominowych. Zaczęto podejrzewać smołę jako przyczynę raka dłoni i przedramion u smolarzy. Tak więc drażnienie skóry, czynniki chemiczne, pasożyty, a następnie grzyby, algi, pierwotniaki i bakterie zostały posądzone o powodowanie raka. Dopiero odkryte pod koniec XIX wieku promieniowanie potwierdziło częstsze występowanie raka płuc u górników wydobywających pewne gatunki rud (zwłaszcza uranowej), o czym donoszono już w XV wieku. W połowie XIX wieku wiedziano o częstszym występowaniu raka szyjki macicy u wrażliwych i sfrustrowanych mężatek, a pod jego koniec – za przyczynę nowotworzenia uznano też nieprawidłowe umiejscowienie komórek zarodkowych w organizmie człowieka. Jak na jedną chorobę, za którą początkowo uznawano raka, to znaleziono zbyt wiele przyczyn. Uznając komórkę za podstawową jednostkę budowy ustroju, wprowa-

dzono nowe określenie dla nowotworów - *neoplasma* (nowotwór), ograniczając pojęcie „rak" *(carcinoma)* do tkanek nabłonkowych, a stosując nową nazwę - „mięsak" *(sarcoma)* dla struktur łącznotkankowych.

Dla zrozumienia współczesnego mianownictwa trzeba więc przypomnieć, że guz *(tumor)* oznacza wszystkie nowotwory w ogóle, zaś rak *(cancer)* może określać zarówno wszystkie nowotwory, jak też nowotwory rozrastające się nawet w tkankach odległych od miejsca swego pierwotnego powstania, lub też być synonimem choroby nowotworowej. Wszystko to razem nie upraszcza całej sprawy, a tylko dodatkowo ją komplikuje. Dlatego dla zrozumienia tej choroby trzeba zapoznać się najpierw z nowotworami jako zjawiskiem biologicznym, które nie zawsze prowadzi do zachorowania, a nawet może zasadniczo przyczyniać się do zapobiegania chorobie nowotworowej, co nadal dla wielu zainteresowanych tą dziedziną może wydawać się paradoksem.

Rak nie jest nieuniknionym przeznaczeniem chociażby z tego powodu, że każda przyszłość jest określona przez przeszłość i teraźniejszość, a więc sam człowiek może przyczyniać się do jego pokonywania, ponieważ każdy rodzaj tej choroby powszechny w jednym może być rzadki w innym kraju. Ponad trzykrotnie maleje zachorowalność na raka żołądka wśród Japończyków, jeśli przeniosą się z Kraju Kwitnącej Wiśni na równie czarujące Hawaje, gdzie rak ten występuje z taką samą częstotliwością u nich, jak i u stałych mieszkańców europejskiego pochodzenia. Już ten przykład wskazuje, że oprócz dziedziczności (przeszłość) nowotwór warunkowany jest także stanem środowiska (teraźniejszość). Sytuację pogarsza dodatkowo fakt, że różnego rodzaju „teoretycy", nawet zawodowo parający się problematyką nowotworową, nie zawsze są w stanie dostatecznie śledzić postęp całej wiedzy ludzkiej, przez co - hołdując już nieaktualnym lub przemijającym poglądom - dodatkowo zaciemniają obraz nowotworzenia i chorób nowotworowych.

Co w powyższej sytuacji ma robić człowiek, który ani naukowo, ani zawodowo nie zajmuje się nowotworami? Komu ma zaufać w tej do niedawna jednej z największych zagadek ludzkości, okrytej tajemniczym słowem: rak? Odpowiedź jest tylko jedna: sobie, a ściślej własnemu rozsądkowi w ocenie każdej publikacji czy wypowiedzi dotyczącej raka.

Jeśli ktokolwiek pisze lub tylko mówi o raku, to najpierw dla uwiarygodnienia informcji musi odpowiedzieć uczciwie, czy sam widział raka u człowieka, czy ma własne o nim wyobrażenie, czy tylko powtarza cudze poglądy? Żyjemy bowiem w epoce, w której zbyt często od tego, co wiemy, ważniejsze jest skąd to wiemy. Natomiast własne doświadczenie jest najlepszym sprawdzianem i wówczas broni przed fałszywymi teoriami. Dlatego dla sprawdzenia wiarygodność danych o współczesnym rozumieniu istoty raka, należy zapoznać się przynajmniej z opisem wyglądu i uwarunkowań jakiegokolwiek nowotworu. W tym celu najbardziej przydatny jest jeden z najlepiej poznanych z nowotworów - rak szyjki macicy, który rozpoznany w początkowym okresie rozwoju klinicznego jest całkowicie wyleczalny! Dowodzi to dobrej znajomości jego natury (23).

2. Rak szyjki macicy

2.1. Uwarunkowania jego powstania i rozwoju

Informację o raku szyjki macicy zawdzięczamy przede wszystkim łatwej dostępności do badania szyjki macicy, istnieniu wzajemnie uzupełniających się kilku metod jego wykrywania, możliwości nawet powtarzalnego pobierania części szyjki do badań mikroskopowych jako ostatecznie rozstrzygających o rozpoznaniu, skuteczności leczenia i rehabilitacji oraz możliwości dłuższej kontroli po leczeniu z użyciem badań nie powodujących żadnych ujemnych następstw. Najważniejsze jednak jest wykrycie sygnałów samego już zagrożenia nowotworowego, jakimi są łatwo zauważalne przez kobiety zdarzenia np. krwawienia po stosunkach lub po zaprzestaniu miesiączkowania w okresie przejściowym (klimakterium), a nawet tylko skrócenie laktacji.

Ponad 120 czynników mogących warunkować powstawanie raka można zestawić w kilka następujących grup:

1. wczesne współżycie seksualne, biorąc pod uwagę wiek kobiety w czasie pierwszego stosunku, zawarcia małżeństwa, pierwszego przeżytego orgazmu, porodu itp.;
2. status materialny kobiety w okresie, w którym rozpoczęła ona życie seksualne;
3. warunki socjalno-ekonomiczne małżeństwa, tj. liczebność rodziny, zawód kobiety i jej męża;
4. życie seksualne, tzn. szczegóły samego aktu współżycia, czas trwania małżeństwa, liczba małżeństw (lub partnerów);
5. stosowane metody antykoncepcyjne.

Dwie pierwsze grupy, jako dotyczące młodego wieku, uzano za najistotniejsze: im wcześniejsze - zwłaszcza przed uzyskaniem pełnej dojrzałości - współżycie seksualne, tym większe zagrożenie rakiem szyjki macicy, coraz częściej nazywanym „rakiem przedwczesnego współżycia seksualnego".

Rak szyjki macicy rzadko występuje u dziewic i kobiet samotnych, natomiast zachorowalność wzrasta wraz z liczbą przebytych ciąż, stąd jego potoczna nazwa: rak matek. Występuje on szczególnie rzadko u zakonnic katolickich. Ale rzadki jest także u kobiet w Irlandii, które późno wstępują w związki małżeńskie i rzadko odbywają stosunki. Odwrotna sytuacja panuje w Iranie. Okazuje się, że większy wpływ na powstanie tego raka od liczby przebytych ciąż, ma wiek kobiety w okresie pierwszej ciąży, zwłaszcza jeśli występuje ona poniżej 20. lub powyżej 35. roku życia. Wraz ze wzrostem liczby partnerów rośnie odsetek zachorowań na raka. Współudział czynnika męskiego nie ulega wątpliwości, ponieważ udowodniono częstsze występowanie tego raka u kobiet, których mężowie wykonują pewne zawody oraz opisano przypadki częstszego zachorowania kolejnych żon tego samego partnera, jeśli pierwsza z nich zmarła z powodu raka szyjki macicy. Wpływ czynnika męskiego starano się wyjaśnić u żydówek,

u których niski procent zachorowalności wyjaśniano obrzezaniem partnerów, a więc zmniejszeniem ekspozycji narządu rodnego na smegmę (mastkę), która sama lub zawarte w niej czynniki miałyby powodować nowotworzenie. Odsetek ten jednak nie wzrasta u nich przy współżyciu z partnerami nieobrzezanymi. Pomimo obrzezania oraz idealnej higieny osobistej i tylko przy jednym partnerze kobiety te także zapadają na raka szyjki macicy. Niska zapadalność na raka u żydówek łączy się przede wszystkim z ich religijnymi regułami.

Rak szyjki macicy rzadko występuje przed 20. rokiem życia, po czym zachorowalność i śmiertelność wzrasta do 65. roku, ale później maleje z większą szybkością. Spadku tego nie obserwuje się u Murzynek, u których rak szyjki macicy występuje parokrotnie częściej, ale decydujący okazał się nie czynnik rasowy, lecz ekonomiczno-socjalny, gdyż badania porównawcze kobiet różnych ras żyjących w jednakowym standardzie nie wykazały różnic. Choroba jednak występują tym częściej im wcześniej rozpoczęto współżycie płciowe (zwłaszcza jeśli to nastąpiło przed 17. rokiem życia) lub zawarto związek małżeński (zwłaszcza przed 20. rokiem życia). Kilkakrotnie częściej niż przeciętnie zapadają na raka szyjki macicy prostytutki. Także wykazano czterokrotnie częstsze występowanie raka szyjki macicy u więźniarek w porównaniu z odpowiednio dobraną pod względem wieku, rasy i przeszłości położniczej grupą kontrolną. Wśród tych pierwszych 30% uprawiało prostytucje, 20% przebyło kiłę lub rzeżączkę i aż 80% rzęsistkowicę, wcześniej miały miejsce wielokrotne małżeństwa, separacje i rozwody, wczesne i przypadkowe stosunki płciowe, wczesne ciąże i częstsze ich przerywanie oraz najrozmaitsze sposoby zapobiegania ciąży. Choroba ta występuje częściej u narkomanek, bo wystarczy sobie uświadomić, że dla zdobycia narkotyków - nie mówiąc już o pozostawaniu pod ich wpływem - kobiety te uprawiają prostytucję, dokonują najrozmaitszych przestępstw prowadzących do miejsc odosobnienia więziennego. Zachorowalność ta jest większa u kobiet, które nadużywają alkoholu i palą papierosy, ale działają tutaj mechanizmy raczej ogólnoustrojowe, podobnie jak stany zapalne narządu rodnego ułatwiając rozwój omawianego typu raka.

Łatwo zrozumiałe dla ogółu powyższe fakty stanowią tylko część badań, które w raku szyjki macicy znalazły bardzo dobry model dla obserwacji nowotworzenia, ponieważ rak szyjki macicy powstaje na granicy dwóch nabłonków: płaskiego - pokrywającego pochwę i powierzchnie pochwową szyjki macicy, oraz walcowatego - wyścielającego kanał szyjki. W stanach fizjologicznych obydwa nabłonki znajdują się w równowadze i granica miedzy nimi jest wyraźna. U większości noworodków szyjka macicy pokryta jest nabłonkiem walcowatym, któremu odpowiada odczyn zasadowy wydzieliny pochwy. W okresie dojrzewania (od 13. do 15. roku życia) odczyn pochwy zmienia się na kwaśny, co jest jednym z bodźców do wypierania i zastępowania nabłonka walcowatego przez nabłonek plaski. U dojrzałej kobiety (od 19. do 20. roku życia) zwykle granica między nabłonkami pokrywa się z zewnętrznym ujściem kanału szyjki macicy. Zastępowanie nabłonka walcowatego przez płaski nie zawsze przebiega

w jednej linii, lecz często odbywa się w nieregularnych polach, określanych jako strefa odnowy (regeneracji). Należy zauważyć, że nowe komórki powstają z dzielących się podstawowych komórek leżących na błonie podstawowej nabłonka. Ten nieustanny proces jest pod stałą kontrolą układu psychoneurohormonalnego całego organizmu.

Organizm w stanach bliskich równowagi - określanych jako niefizjologiczne, patologiczne czy chorobowe - może nadal istnieć w tych stanach, a nawet powrócić do równowagi dzięki siłom naprawczo-obronnym przez zwiększenie zużycia materii i energii. Obrazowo można to zilustrować podwyższeniem temperatury ciała, tak częstym w przypadku chorób. Jest to nic innego jak przyspieszenie przemiany materii organizmu, aby z jej zapasów lub kosztem mniej w danych warunkach potrzebnych struktur utrzymać organizm w stanach bliskich równowagi i jeszcze go do równowagi przybliżyć. Organizm znajdujący się w stanach bliskich równowagi jest więc w stanie choroby. Jakże ta termodynamiczna definicja choroby jest niezwykle prosta i zupełnie wystarczająca! W czasie choroby organizm korzysta nie tylko z zewnętrznych i własnych zapasowych źródeł energii i materii, ale także ze zmniejszenia ich zużycia przez mniej w danej sytuacji użyteczne struktury, choćby tylko przez zahamowanie ich czynności i ograniczenie zużycia przez nie środków energetycznych. Ale nie trudno wyobrazić sobie także możliwość wykorzystania tych wręcz nieużytecznych materialnych struktur jako źródła dodatkowej materii i energii, która mogłaby utrzymać przy życiu cały organizm kosztem istnienia nawet całych komórek.

Łatwo można wyobrazić sobie komórkę, którą niewydolne mechanizmy regulacyjne ustroju pozbawiają najpierw dopływu materii i energii koniecznej do wykonywania przez nią dodatkowej pracy zewnętrznej dla potrzeb ogólnoustrojowych, a następnie wręcz do samego jej istnienia. Taka komórka nagle znajduje się w grożącym śmiercią stanie dalekim od równowagi, spowodowanym zmianą swego dotychczas sprzyjającego fizjologicznego otoczenia, czyli reszty organizmu. Gdy stan komórki osiąga tzw. punkt bifurkacyjny, bo dalej nie może już się przesunąć od stanu równowagi, to jeśli nie wróci do stanów bliskich równowagi zgodnie z prawami termodynamiki musi zginąć! Właśnie w tym stanie istnieje wyjątkowo rzadka możliwość samo zorganizowania się układu w nową strukturę dysypatywną, która właśnie w takich i tylko w takich nowych warunkach może nadal egzystować, jeśli potrafi dodatkowo pobierać i rozpraszać materię i energię w dotychczasowym otoczeniu, co określa się jako dysypację! Rak jest właśnie taką strukturą dysypatywną powstałą w punkcie bifurkacyjnym dotychczasowej komórki, która znalazła się w stanie dysypatogennym! Powtórzmy to jeszcze raz! Dzięki ogólno przyrodniczemu zjawisku samoorganizowania się struktur dysypatywnych najbardziej zagrożone śmiercią części ustroju mogą się przeorganizować w nowe biologiczne struktury, zwane nowotworami, ale tylko i wyłącznie w tych warunkach mogą powstawać i nadal trwać. Dzieje się tak dlatego, że ich podstawową cechą jest zdolność zarówno do

pobierania z otoczenia, a więc z wnętrza organizmu dodatkowych ilości materii i energii wraz z równoczesnym ich rozpraszaniem, czyli dysypacją celem podtrzymania miejscowego stanu dalekiego od równowagi. Choroba nowotworowa różni się od innych chorób organizmu tym właśnie, że jest nierozerwalnie związana z powstawaniem w organizmie nowych struktur biologicznych z materii i energii zagrożonych śmiercią komórek własnego ustroju!

Nowotwory powstają tylko w organizmach wielokomórkowych. Nie oznacza to jednak, że identyczne zjawisko nie zachodzi u jednokomórkowców, lecz biologia nazywa je po prostu mutacją. Pod wpływem zmian środowiska wewnętrznego lub zewnętrznego również jednokomórkowce mogą się znaleźć w stanie dysypatogennym, czyli w swym punkcie bifurkacyjnym. Wówczas, jeśli potrafią przeorganizować się w nową strukturę dysypatywną, to jako nowy układ rozpoczynają od stanu równowagi własną gałąź termodynamiczną możliwych stanów wewnętrznych. Po prostu dają początek nowemu rodzajowi pojedynczych komórek, przystosowanych do tych właśnie zmienionych warunków otoczenia. Dlatego u jednokomórkowców nie obserwujemy nowotworów, tylko mutacje, ale zjawisko jest identyczne, różne jest tylko otoczenie każdej z osobna komórki.

Z zupełnie innego powodu także człowiek, jak każdy wielokomórkowy ustrój, nie może w całości przemienić się w nowotwór. Organizm człowieka jako system termodynamiczny dla swojego istnienia i możliwości wykonywania pracy zewnętrznej składa się m.in. z wielu współistniejących i współdziałających podsystemów wewnętrznych: układu krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, kostnego, nerwowego, hormonalnego, immunologicznego czy pokarmowego, które nie mogą istnieć samodzielnie. Każdy z nich wykonuje pracę zewnętrzną na korzyść pozostałych współukładów, dzięki czemu mogą same utrzymywać się i ewentualnie rozwijać swój własny stan wewnętrzny. Równowaga dynamiczna pomiędzy tymi wszystkimi układami zapewnia prawidłowe funkcjonowanie ustroju jako całości i - jak już wiemy - znana jest jako stan równowagi fizjologicznej.

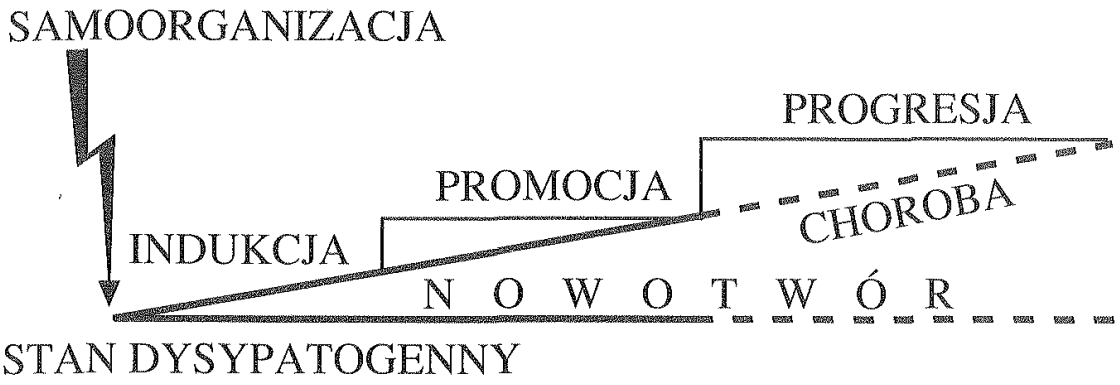
Natomiast nowotwór jest biologiczną strukturą dysypatywną samoorganizującą się wewnątrz organizmu jako alternatywa śmierci jego mikroukładów, i jeżeli nie zostanie zlikwidowany przez wewnętrzne siły naprawczo-obronne organizmu, to będzie się rozwijał w nim i jego kosztem. Organizm bowiem jest jego niepowtarzalnym i jedynym otoczeniem. Nie może więc żyć dłużej niż żyje organizm. Tak natura wyklucza możliwość samodzielnego życia nowotworów, które są życiem tylko w obrębie życia. Od wirusów, bakteriofagów czy plazmidów, które też w organizmie mogą się powielać i rozmnażać, różnią się przede wszystkim zdolnością samoorganizowania się, powstawania od nowa. Przyczyną ich powstawania jest stan dysypatogenny układu, z którego powstają.

2.2. Przyczyna raka szyjki macicy

Przyczynę definiujemy jako pierwszy w czasie człon związku przyczynowo-skutkowego. W naszych rozważaniach skutkiem jest rak, a pierwszym i jednocześnie sprawczym członem tego związku jest dysypatogenny stan układu biologicznego jakim jest komórka. Układ w stanie dysypatogennym nie jest jeszcze nowotworem, ponieważ odpowiada on punktowi bifurkacyjnemu na gałęzi termodynamicznej stabilnych stanów dotychczasowego układu. Oznacza to, że komórka w tym stanie może nawet wyjątkowo poprzez stany bliskie równowagi powrócić do stanu równowagi pierwotnej, ale z reguły ulega zniszczeniu. Alternatywą kresu jej istnienia jest przekształcenie się w nową strukturę dysypatywną. Z tego wynika, że rak jest strukturą następującą bezpośrednio po układzie znajdującym się w stanie dysypatogennym. Rodzaj powstającego nowotworu jest tylko najbardziej prawdopodobny, ale nie ściśle określony, co wyklucza wyjątkowość przyczyny i dopuszcza możliwość istnienia wielu mechanizmów prowadzących do stanów dysypatogennych. Na gałęzi bowiem termodynamicznej, czyli – na gałęzi zbioru wszystkich możliwych stanów stabilnych układu nowe struktury mogą powstawać tylko w stanach dalekich od równowagi. Istotnym zaś warunkiem samoorganizacji raka musi być zdolność komórki do przekształcenia, gdyż w przeciwnym wypadku alternatywą jest tylko śmierć. Użyteczność pojęć termodynamicznych staje się oczywista, jeśli uwzględni się, że te stany dysypatogenne komórek to nic innego, jak zmiany przedrakowe, które medycyna od dawna i coraz częściej może dzisiaj rozpoznawać dzięki postępowi technologii medycznej opartej o osiągnięcia wiedzy XX wieku.

Doświadczenia kliniczne wykazują ponad wszelką wątpliwość, że ze stanów przedrakowych może rozwinąć się nowotwór w 50 lub 60%, ale czasem tylko w 10%. W organizmie wielokomórkowym bowiem już na poziomie subkomórkowym dochodzi do uśmiercania i usuwania takich struktur dysypatogennych, a nie dopiero przeorganizowanych w nowotwór. Powstające komórkowe struktury dysypatywne można by porównać do pojedynczych baniek mydlanych, które szybko pękają, kiedy zaś utworzą one pianę - to mamy już do czynienia z tkankową transformacją nowotworową i tak właśnie powstaje klon zupełnie nowego biologicznego organizmu. Jeśli komórka nowotworowa nie zostanie przez siły obronne organizmu zlikwidowana i zacznie się dzielić na potomne komórki, to zaczyna się następna faza rozwoju nowotworu tworzącego swoją tkankę. Gdy liczy ona około miliona komórek, możemy wyczuwać ją jako pojedyncze guzy czy zgrubienia. Na tym dopiero poziomie proces powstawania raka staje się możliwy do rozpoznania dzięki badaniu klinicznemu, co daje jeszcze szansę całkowitego wyleczenia (Ryc. 1).

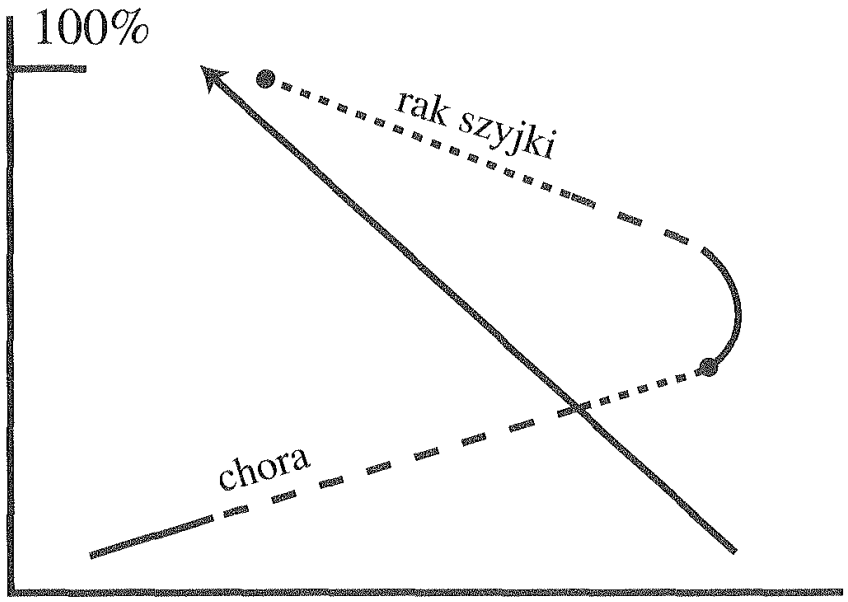
Wysiłek człowieka w walce z tym naturalnym zjawiskiem biologicznym powinien być skierowany na wzmocnienie sił obronno-naprawczych organizmu, i to zarówno w czasie długiego etapu subkomórkowego, jak i komórkowego, mó-



Ryc. 1. Etiopatogeneza choroby nowotworowej

wiąc wprost - człowiek zawsze winien dbać o swoje zdrowie. Najważniejszym elementem samoobrony człowieka jest jego świadoma postawa psychiczna, a poznanie istoty raka znosi przede wszystkim obawę przed jego tajemniczością, nieuleczalnością, zakaźnością, zaraźliwością, dziedzicznością i jednocześnie daje niepowtarzalną możliwość pomocy sobie jeszcze na etapie stanów przednowotworowych. Dzięki olbrzymiemu postępowi fizyki już na tym etapie można za pomocą nowoczesnych urządzeń śledzić zaburzenia energetyczne organizmu, które zawsze wyprzedzają zmiany morfologiczne, strukturalne. Medycyna musi wkraczać tam, gdzie powstają i utrzymują się stany dysypatogenne w organizmie człowieka i właśnie z tego powodu każdą strukturę nowotworową należy usunąć jako dodatkowe źródło utrzymywania i rozszerzania dysypatogennych stanów wewnątrz organizmu. Nie wystarczy jednak usunąć już zorganizowane tkanki nowotworowe, ponieważ pozostawienie obszarów dysypatogennych prowadzi do ponownej samoorganizacji nowotworów. Leczenie musi być zawsze ukierunkowane już na likwidacje stanów dysypatogennych. Jeżeli nowotwór nie zdążył zapewnić sobie dostatecznego dopływu materii i energii dla samodzielnego rozwoju, np. przez spowodowanie rozwoju łoża naczyniowego, to - jak wykazano we wczesnych postaciach raka śródnabłonkowego szyjki macicy - samo zlikwidowanie warunków dalekich od równowagi pozbawia nowotwór jego naturalnego środowiska, a tym samym musi on samorzutnie zginać, tak jak samorzutnie powstał (Ryc. 2).

W wielokomórkowym organizmie nieprzerwanie zachodzi wiele zagrożeń nowotworowych, a nawet ich samoorganizowanie się. Komórki nowotworowe nie tylko mogą nie różnić się od swego otoczenia, ale nawet mogą zachować w nie zmienionej postaci część swoich dotychczasowych funkcji, np. produkcję hormonów charakterystycznych dla ich macierzystego do niedawna narzą-



Ryc. 2. Efekt terapeutyczny ↑, ● punkt bifurkacyjny, stany równowagowe –, bliskie równowagi --, dalekie od równowagi • • • •

du. Co więcej, mogą one podjąć produkcję hormonów o identycznej budowie, z tymi, które normalnie powstają tylko w komórkach bardzo wyspecjalizowanych gruczołów wydzielania wewnętrznego lub układu nerwowego. Ale nawet w takich wypadkach komórka nowotworowa jest całkowicie nową biologicznie strukturą, co z naciskiem należy podkreślić – zupełnie obcą wielokomórkowemu organizmowi, jakkolwiek nadal pozostającą z nim w ścisłej łączności. Odznacza się całkiem nowymi właściwościami biologicznymi, nie tylko chemicznie czy fizycznie uchwytnymi, ale zwłaszcza nadmiernym pobieraniem i rozpraszaniem materii i energii. Właśnie tym ostatnim działaniem daje otoczeniu czysto fizyczny sygnał, zrozumiały nie tylko w świecie ożywionym. To lokalne zwiększenie zapotrzebowania na energię i materię przy jednoczesnym zwiększaniu ich rozpraszania jest dodatkowym sygnałem dla organizmu, by uruchomił ogólnoustrojowe mechanizmy naprawczo-obronne, jeżeli lokalne siły nie zapobiegły powstaniu bądź nie zniszczyły powstałych komórek nowotworowych. Mówienie więc o wyzwoleniu się raka spod kontroli organizmu człowieka, o braku przepływu informacji miedzy tymi dwoma współistniejącymi ale różnymi układami biologicznymi jest nieporozumieniem. Przecież niektóre formy nowotworów nawet same produkują naturalne hormony czy neurohormony jako nośniki wysoko wyspecjalizowanej informacji. Nawet te nowotwory, które tylko niszczą tkanki produkujące informatory czy nośniki informacji wewnątrzustrojowej, samym ich niszczeniem informują organizm o zaburzeniach jego stanu wewnętrznego.

2.3. Zapobieganie rakowi szyjki macicy

Medyczna termodynamika w prosty sposób objaśnia od dawna obserwowane fakty, np. medycyna od dawna posługuje się określeniem punktu najmniejszej odporności *(punctum minoris resistentiae)* ustroju, czyli miejsca największego zagrożenia jego struktury dynamiczno-przestrzennej. Zgodnie z zasadami termodynamiki tylko w miejscach dysypatogennych powstają samoorganizujące się struktury dysypatywne, które jedynie dzięki dysypacji materii i energii w otoczeniu mogą nadal istnieć i rozwijać się. Rak powstaje przez samorzutną reorganizację elementarnych mikroukładów, co lekarz rozpoznaje dopiero w znacznie późniejszych etapach na poziomie komórek i tkanek, jeśli nie posługuje się metodami pozwalającymi na wcześniejsze wykrycie tego stanu w miejscach dysypatogennych lub w powstałych już strukturach dysypatywnych.

Poznano dużo czynników prowadzących do stanów dalekich od własnej równowagi części składowych szyjki macicy. Zakażenie wirusami i bakteriami chorobotwórczymi lub pierwotniakami może nie wywołać u zdrowej kobiety objawów, a czynnik biologiczny wcześniej lub później zginie w wyniku działania fizjologicznej flory i wydzieliny pochwowej. Ale już u kobiety z niedomogą hormonalną, która powoduje, że nabłonek pochwy jest cieńszy, a jej biocenoza jest zaburzoną, to wirusy lub bakterie będą się łatwiej rozmnażać i powodować zmiany miejscowe oraz dolegliwości odczuwane przez kobietę, a także przez jej partnera seksualnego. Podobnie przy pęknięciu szyjki macicy przy porodzie lub podczas przerywania ciąży czy brutalnego stosunku lub masturbacji przyrządami mogącymi uszkodzić ciągłość tkanek - rana zagoi się szybko u kobiety zdrowej. Przedłużone gojenie występuje u kobiet z niedomogą hormonalną czy istniejącymi stanami zapalnymi szyjki, pochodzenia rzęsistkowego, wirusowego, grzybiczego lub bakteryjnego.

Likwidowanie przytoczonych przykładowo powyżej stanów ulega znacznemu utrudnieniu, gdy szyjkę macicy zamiast płaskiego pokrywa nabłonek walcowaty, znacznie mniej odporny na działanie szkodliwych czynników. Nabłonek taki pokrywa szyjkę u kobiet niedojrzałych, które ponadto nie mają w pełni uruchomionych neurohormonalnych, immunologicznych i metabolicznych mechanizmów regulacyjnych i obronnych. U kobiet dojrzałych także z różnych powodów obserwujemy na szyjce poza jej kanałem nabłonek walcowaty, który też może ulegać szkodliwym wpływom. Na granicy nabłonka walcowatego i płaskiego szyjki macicy trwa nieustannie miejscowy proces równowagowy dwóch morfologicznie różnych struktur. W warunkach równowagi (zdrowia) całego organizmu jakiekolwiek zachwianie tej równowagi na granicy nabłonka łatwo się wyrównuje, a utrzymujące się stany blisko równowagowe (chorobowe) zostają ograniczone. Gojenie się ran czy przebieg infekcji bakteryjnej lub wirusowej niczym nie różni się wówczas od podobnych procesów regeneracyjnych czy schorzeń zapalnych w innych miejscach organizmu. Efekt zaś leczenia

zależy od stanu całego organizmu, poczynając od jego elementarnych mikroukładów, a kończąc na wydolności psychoemocjonalnej.

Z przytoczonych przykładów jasno wynika, że nie tylko same komórki, ale również ich wytwory (śluz, przesącz, płyn i połączenia międzykomórkowe) biorą udział w tych procesach, a ich odrębności (przez nas dostrzeganej) nie wyróżnia Natura, „widząc" w nich jedynie odmienny układ tych samych atomów jako materialny substrat obserwowanych procesów, także psychicznych. Dobrze ilustrują to zagadnienie stwierdzane psychogenne uwarunkowania nowotworów powstających częściej u ludzi, którzy mieli tragiczne przeżycia. Ponieważ przy raku szyjki macicy tylko w połowie przypadków można wskazać na przyczyny materialne, wśród pozostałych czynników wymienia się np. nawet częstszy brak związków uczuciowych i emocjonalnych z matką w okresie dzieciństwa. Trudno wyeliminować ten czynnik, skoro wczesne stosunki płciowe, wielość partnerów, niski stan higieniczny własny i partnera, niedojrzałość ogólna i samego narządu moczowo-płciowego, alkoholizm, narkomania, palenie papierosów, niski standard życiowy idą w parze z rozbitymi rodzinami, samotnymi matkami i z nie chcianymi dziećmi. Te niekwestionowane czynniki warunkujące częstsze powstawanie raka jakże wydają się trudno sprawdzalne oraz pozornie odległe od biologicznych i molekularnych, a więc znacznie bardziej pierwotnych zmian warunkujących kancerogenezę. Na tym tle niemal śmieszne wydają się spekulacje na temat pojedynczych czynników czy mechanizmów jako „pewnych" przyczyn raka.

Jedyną przyczyną raka jest możliwość przedłużenia życia w zagrożonej śmiercią części szyjki macicy w formie powstałej *de novo* biologicznej struktury dysypatywnej. Wszystkie inne „przyczyny", słusznie i doskonale wyjaśniane przez wiele teorii nowotworowych, dotyczą jedynie uwarunkowania procesu nowotworzenia przez poszczególne czynniki. Na szczęście filozofowie włączają zespół warunków w rozszerzone pojęcie przyczyny i dlatego uznanie struktury dysypatywnej za istotę nowotworów, znosząc konkurencyjność dotychczasowych poglądów na temat kancerogenezy, nie odbiera im znaczenia, a tylko zmusza do poszanowania podstawowych praw przyrody, a zwłaszcza zasad termodynamiki dla nowoczesnego także leczenia zagrożeń onkologicznych. Na przykład wystarczy wyobrazić sobie wczesną postać nowotworu śródnabłonkowego szyjki macicy u kobiety ze stanem zapalnym pochwy i szyjki macicy, z niedostateczną obroną immunologiczną w komórkach oraz brakiem saprofitycznej flory bakteryjnej w pochwie, przez co wydzielina pochwy faworyzuje rozwój mikroorganizmów chorobotwórczych. Wymienione zmiany oczywiście utrzymują stan nabłonka szyjki macicy daleki od jego własnej równowagi fizjologicznej. Wstrzyknięcie takiej kobiecie trzykrotnie w odstępach dwutygodniowych szczepionki likwidującej mikroorganizmy chorobotwórcze i zwiększającej obronę immunologiczną komórek przywraca saprofityczną florę bakteryjną, przez co zasadniczo normalizuje się wydzielina pochwowa. Innymi słowy, na swej gałęzi termodynamicznej stan szyjki macicy przesunie się

w kierunku równowagi lub blisko niej. Zniknie stan dysypatogenny komórek, a tym samym nawet już istniejący nowotwór może ulec zanikowi, bo jest żywym organizmem przystosowanym do innego środowiska (otoczenia), właśnie zapalnego, którego już nie ma. Opublikowanie informacji o pierwszych takich przypadkach jest kolejnym dowodem na słuszność właśnie termodynamicznej interpretacji powstawania nowotworów, która w prosty sposób wyjaśnia podobne przypadki wyleczenia kobiet przez normalizację stanu neurohormonalnego, używając do leczenia samych hormonów lub leków regulujących ich wydzielanie, np. bromokryptyny. Likwidowanie stanów dysypatogennych komórek i czynników dysypatogennych (doprowadzających komórki do stanów dysypatogennych) prowadzi nie tylko do zapobiegania chorobie nowotworowej, ale i do wyleczenia. Z termodynamicznego punktu widzenia wiadomo, że nowotwór nie tylko powstaje w stanach dysypatogennych, ale także jedynie w takich właśnie stanach dalekich od równowagi może nadal istnieć i rozwijać się! To jest jego „naturalne" środowisko.

2.4. Rozpoznawanie raka szyjki macicy

Najprostszą metodą rozpoznawania raka szyjki macicy jest badanie mikroskopowe komórek złuszczających się samoistnie bądź pobranych szpatułką z dowolnych miejsc na szyjce lub też aspirowanych z jej kanału. Drugą samodzielną metodą jest kolposkopia, polegająca na oglądaniu szyjki macicy za pomocą aparatu optycznego (podobnego do lornetki umocowanej na statywie), dającego powiększenia 30-100 razy i umożliwiającego ocenę nie tylko nabłonka, ale także jego podścieliska, głównie naczyń krwionośnych, które w stanach fizjologicznych i chorobowych wyglądają odmiennie. Dzięki udoskonaleniu tych przyrządów można uzyskiwać obrazy mikroskopowe (kolpomikroskopia) i automatycznie je fotografować (cerwikografia). Przy użyciu kolposkopii bada się rysunek naczyniowy, odległości miedzy kapilarami, wygląd powierzchni nabłonka, tonacje koloru przed i po miejscowym zastosowaniu płynów kontrastujących, wreszcie ocenia się samą granice miedzy nabłonkiem zmienionym a prawidłowym. Dzięki takiemu postępowaniu można wyróżnić kilka nieprawidłowych obrazów, jak: mozaika, punktowanie, zbielenie nabłonka itp., chociaż niemożliwe jest do przewidzenia, który z nich ulegnie progresji w kierunku nowotworowym. Natomiast prawidłowy obraz kolposkopowy z dużym prawdopodobieństwem wyklucza taką przemianę na najbliższe lata, ponieważ w stanie równowagi nic nowego nie może powstać.

W uzasadnionych przypadkach pobiera się wycinki lub nawet całą szyjkę macicy do oceny w wyspecjalizowanych laboratoriach histopatologicznych. Do takiego badania można przesłać prawie całą szyjkę, uzyskaną metodą konizacji (tak nazwanej od kształtu uzyskanego materiału), przy czym coraz częściej jest to zarazem postępowaniem leczniczym przy bardzo wczesnych postaciach raka (rozpoznawanych np. kolposkopowo). Wreszcie najnowszą metodą, niewymaga-

jącą nawet pobierania materiału, jest trójwymiarowe obrazowanie całej objętości szyjki przez magnetyczny rezonans wchodzących w jej skład jąder atomów.

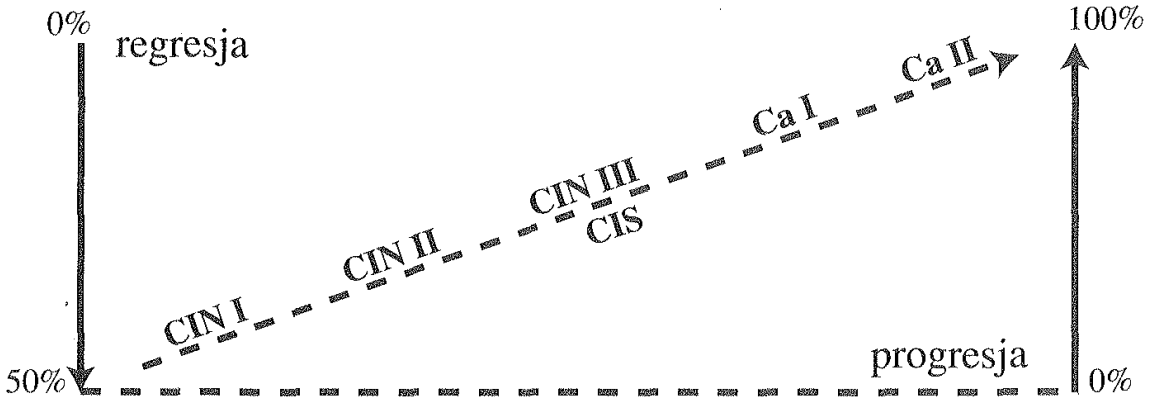
Dzięki powyższym metodom lekarz może wielokrotnie i przez dziesiątki lat obserwować zmiany toczące się na szyjce macicy. To z kolei pozwala na kojarzenie obserwowanych zmian z ogólnym stanem zdrowia całego organizmu i sytuacją społeczną badanej osoby, wreszcie z ogólną wiedzą lekarską. Przykładem postępowania diagnostycznego, a zarazem olbrzymiej odpowiedzialności lekarskiej, jest rozpoznawanie u kobiety ciężarnej raka przedinwazyjnego, tzn. nie przekraczającego jeszcze granic nabłonka, ponieważ znaczny odsetek przypadków tego raka ulega samoistnemu zniknięciu po porodzie.

Oprócz spraw ogólnoustrojowych w zapobieganiu, rozpoznawaniu, leczeniu, a także w naukowym badaniu istoty raka ogromne znaczenie ma ocena stanu szyjki macicy. Chodzi przy tym nie tylko o zmiany zapalne, uszkodzenia fizyczne i chemiczne, czy też o odczyny immunologiczne, ale także o stany określane mianem przedrakowych. Tylko 10% tych ostatnich po pewnym czasie (od kilku miesięcy do dziesiątków lat) przekształca się w nowotwór, ale mimo tak niskiego prawdopodobieństwa wszystkie zagrożenia muszą być leczone.

W nowotworzeniu ograniczonym tylko do nabłonka szyjki macicy, ale już kolposkopowo i cytologicznie zauważalnym wyróżnia się jeszcze trzy etapy coraz bardziej obejmujące całą wysokość nabłonka. Pomiędzy najbardziej zaawansowanym rakiem *in situ* obejmującym całą grubość nabłonka, a pojawieniem się mniej zaawansowanych form upływa odpowiednio średnio 12, 38 i aż 85 miesięcy, ale każda z tych form może przejść bezpośrednio w raka inwazyjnego, tzn. przekroczyć w głąb granicę nabłonkową. Dzieje się to jednak częściej w etapach bardziej zaawansowanych niż wczesnych. Średnio wiek kobiet z rakiem *in situ* jest o 10 lat niższy od wieku kobiet z rakiem inwazyjnym. Fakty powyższe dobrze ilustrują statystyczny charakter procesu nowotworowego (Ryc. 3).

Reasumując, można wyróżnić trzy kolejne stadia rozwoju raka szyjki macicy, który początkowo jest ograniczony do samego nabłonka:

1. Nabłonek pokrywający nasze ciało spoczywa na oddzielającej go od reszty organizmu błonie podstawowej, przez którą zaopatrywany jest w substancje odżywcze i informacyjne ze spoczywających pod nią naczyń krwionośnych. Rak może początkowo stanowić niewielką zmianę, która nie obejmuje całego przekroju nabłonka, od jego błony podstawowej aż do powierzchni, lub zajmować wszystkie jego warstwy, i wówczas nazywa się rakiem ograniczonym do nabłonka *carcinoma in situ.* Ze względu na trudności nie tylko kolposkopowego, ale i mikroskopowego rozróżniania tych form - noszą one zgodną w medycynie nazwę szyjkowego śródnabłonkowego nowotworzenia, w skrócie CIN od angielskiej nazwy - *cervical intraepithelial neoplasia.* W zależności od rozległości tych zmian mogą one być zupełnie niewidoczne na szyjce nie tylko gołym okiem, ale nawet kolposkopowo, a o istnieniu raka dowiadujemy się jedynie z powodu szybszego złuszczania się jego komórek, co możemy zaobserwować w mikroskopie po pobraniu rozmazów z powierzchni i kanału szyjki.



Ryc. 3. Stochastyczne continuum nowotworzenia

Rak rozwijający się w kanale szyjki daje o sobie znać później niż przy występowaniu na tarczy szyjki macicy, gdzie można go najczęściej zobaczyć, chociaż długo nie daje żadnych objawów klinicznych, tym samym może wyglądać jak miejscowe tylko zbielenie nabłonka, przybierać postać budowy mozaikowej lub wykazywać ostro zaznaczone odgraniczenie od reszty nabłonka przy badaniu kolposkopwym po zadziałaniu rozcieńczonym kwasem octowym lub mlekowym. Wówczas też można oglądać, zwykle niewidzialne w normalnych warunkach, zmiany unaczynienia szyjki. Równocześnie jednak wiele kobiet zamiast cielisto wyglądającego nabłonka płaskiego ma na powierzchni szyjki prawidłowy nabłonek walcowaty, który wyróżnia się swoistą czerwoną barwą. Niestety bardzo często lekarze nazywają tę zmiany nadżerką, o czym nie może być mowy, gdyż termin ten sugeruje brak co najmniej nabłonka na tej części szyjki macicy. Tymczasem jest to tylko pojedynczy nabłonek walcowaty i mniej odporny na urazy od wielowarstwowego płaskiego i dlatego łatwiej dopuszczający do krwawienia.

2. Zaawansowany rak daje obraz stałego zbielenia, jakby zrogowacenia, guzkowaty wzrost lub niszowate ubytki oraz stale towarzyszące zmiany naczyniowe, stąd częste krwawienia, nawet przy delikatnym dotyku, i zwiększona wydzielina, co przy łatwości powstawania stanów zapalnych prowadzi do upławów. Te miejscowe zmiany długo utrzymują się w tej postaci.

3. Bardziej zaawansowany rak rozpoczyna rozprzestrzeniać się w formie guzów na najbliższą okolicę trzonu macicy i pochwy. Wówczas zwykle dołączają się i inne objawy choroby nowotworowej, które zmuszają kobietę do szukania pomocy lekarskiej. Najczęściej są to stałe krwawienia, a nawet krwotoki, upławy, ogólne osłabienie, utrata masy ciała. Niestety dolegliwości bólowe są jednym z ostatnich sygnałów tej choroby, zwykle w okresie przerzutów (rozprzestrzeniania się) raka na inne, nawet odlegle, narządy.

Z powyższego opisu jasno wynika, że okresowa kontrola stanu narządu rodnego, podobnie jak to czynimy od dawna w stosunku do uzębienia - może w porę

wykryć raka w okresie bezobjawowym. Ból zęba jako sygnał ostrzegawczy też nie jest pierwszym objawem uszkodzenia uzębienia, ale dostatecznie wczesnym w porównaniu z rakiem. Rak szyjki macicy dotyczy narządu rodnego i z reguły występuje u kobiet, które macierzyństwo „mają" już za sobą.

2.5. Podsumowanie

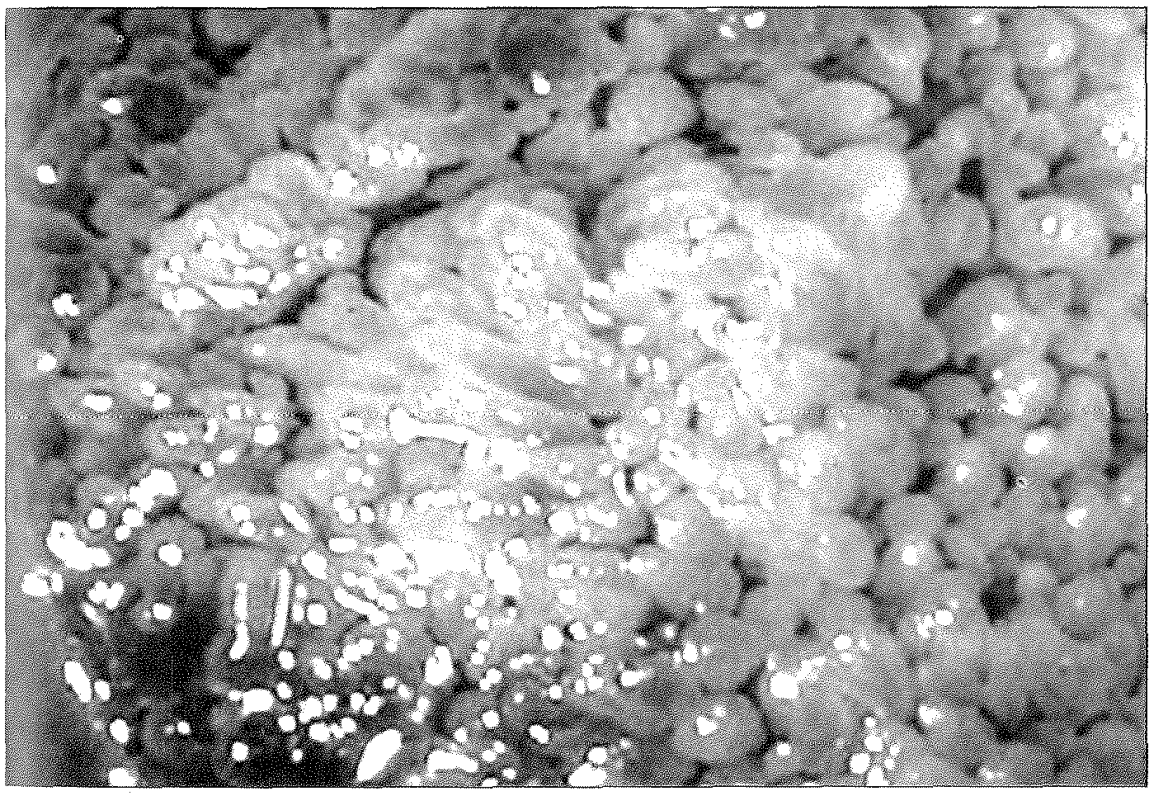
Współczesne podręczniki nawet onkologii określają nowotwory złośliwe jako stan, w którym dochodzi do nie kontrolowanego rozwoju zmienionych morfologicznie (budowa) i czynnościowo (funkcjonalnie) komórek, początkowo w miejscu pierwotnej zmiany, potem do naciekania otaczających tkanek i wreszcie do wędrowania i namnażania się zmienionych komórek w miejscach odległych (przerzuty). Ta definicja oddaje co prawda charakterystyczny i już od tysiącleci znany przebieg choroby i służyć może do określenia stopnia zaawansowania choroby, ale nic nie mówi o przyczynie i istocie tego zjawiska, dodatkowo strasząc „nie kontrolowanym rozwojem własnych komórek". W podręcznikach anatomii patologicznej dla studentów medycyny definiowano nawet nowotwór złośliwy jako populacje nieodwracalnie zmienionych własnych komórek organizmu, odznaczających się słabiej lub silniej wyrażoną autonomią rozmnażania i różnicowania, co prowadzi do postępujących zmian anatomicznych (morfologicznych) i zaburzeń czynnościowych organizmu, a w końcu do jego zguby. Inna, powielana w wielu podręcznikach na świecie współczesna definicja łagodzi ten rzekomy brak kontroli organizmu nad rakiem, nazywając go nieprawidłową tkanką rozrastającą się w nadmiarze i w sposób nie skoordynowany z pozostałymi tkankami, ale za to dodaje, że ta nadmierna proliferacja utrzymuje się mimo wyeliminowania przytaczanego konkretnego czynnika, który ją wywołał.

Przytoczone definicje nowotworów opierają się na wciąż obowiązującej w medycynie teorii komórkowej, wprowadzonej w połowie XIX wieku przez Rudolfa Virchowa. Ale nadal obowiązuje podane przez Henri de Mondeville'a na początku drugiego tysiąclecia twierdzenie, że nie można wyleczyć żadnego raka, jeśli nie usunie się go radykalnie w całości, ponieważ – jeśli pozostawi się nawet niewielką część – złośliwość szerzy się w podłożu. Znakomity polski ginekolog-operator Stefan Schwarz tak podsumował swoje ponad pięćdziesięcioletnie doświadczenie w walce z rakiem o zdrowie i życie ludzi: „Operując [...] zdawałem sobie jasno sprawę z tego, że stosując nawet najbardziej wyrafinowane udoskonalenia techniki operacyjnej - i uzyskując wydatnie lepsze wyniki, przeprowadzam leczenie tylko objawowe, a nie przyczynowe". Korzystając z ogólnego postępu wiedzy, a nie tylko medycyny uniwersyteckiej - należy zdefiniować nowotwór w oparciu o zrozumienie ogólno przyrodniczych praw, które zbyt wielu ludziom wydają się niedostępne, ponieważ noszą piętno matematyki, fizyki czy chemii, ale na szczęście pod koniec XX wieku dyscypliny te znalazły się pod silnym wpływem właśnie biologii (12, 16-22, 49, 57, 58, 64-68).

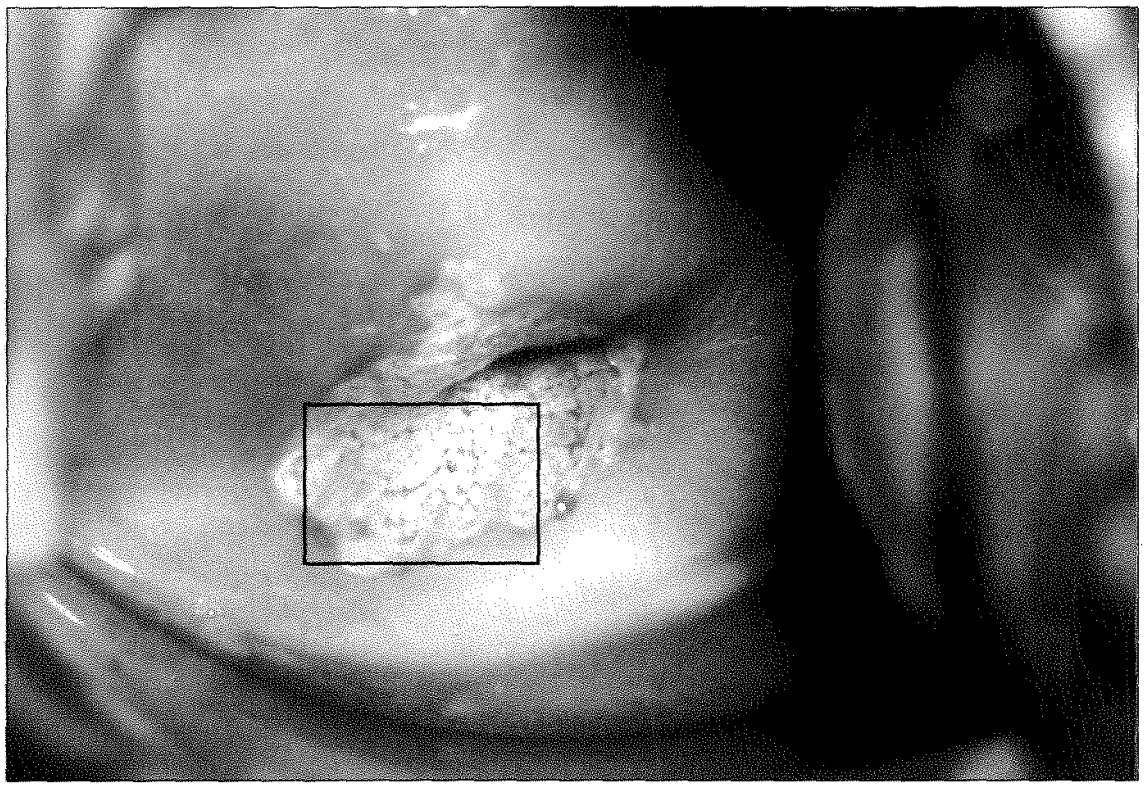
Często na płaskonabłonkowej powierzchni pochwowej szyjki macicy wokół ujścia jej kanału znajduje się walcowaty nabłonek tworząc tzw. ektopię, która jest często błędnie rozpoznawana jako nadżerka. Obserwowana jest też strefa regeneracji, czyli zastępowanie ektopowego walcowatego nabłonka kanału przez komórki płaskonabłonkowe, które w stanach chorobowych mogą przekształcać się w śródnabłonkową dysplazję dużego stopnia i w inwazyjnego raka. Zmiany te można rozpoznawać i automatycznie rejestrować specjalną cyfrową fotokamerą zwaną cerwikografem, a opracowaną i wprowadzoną do medycyny jako nowoczesna metoda diagnostyczna przez prof. Adolfa Stafla, autora wydawanych od dziesiątków lat na całym świecie znakomitych atlasów kolposkopowych. Jako jeden z najważniejszych autorytetów w diagnostyce onkologicznej dostosował tę metodę do powszechnych profilaktycznych badań kobiet (100) i z jego zbiorów pochodzą zamieszczone fotografie (s. 73–76).

Cerwikografia w dobie internetu jest szczytowym osiągnięciem szybkiego i krótkotrwającego morfologicznego obrazowania stanu szyjki macicy będąc bardzo istotnym ambulatoryjnym narzędziem w walce z rakiem tak, jak obrazowanie i spektoskopia morfologiczno-energetyczna za pomocą magnatycznego rezonansu jądrowego w oddziałach szpitalnych.

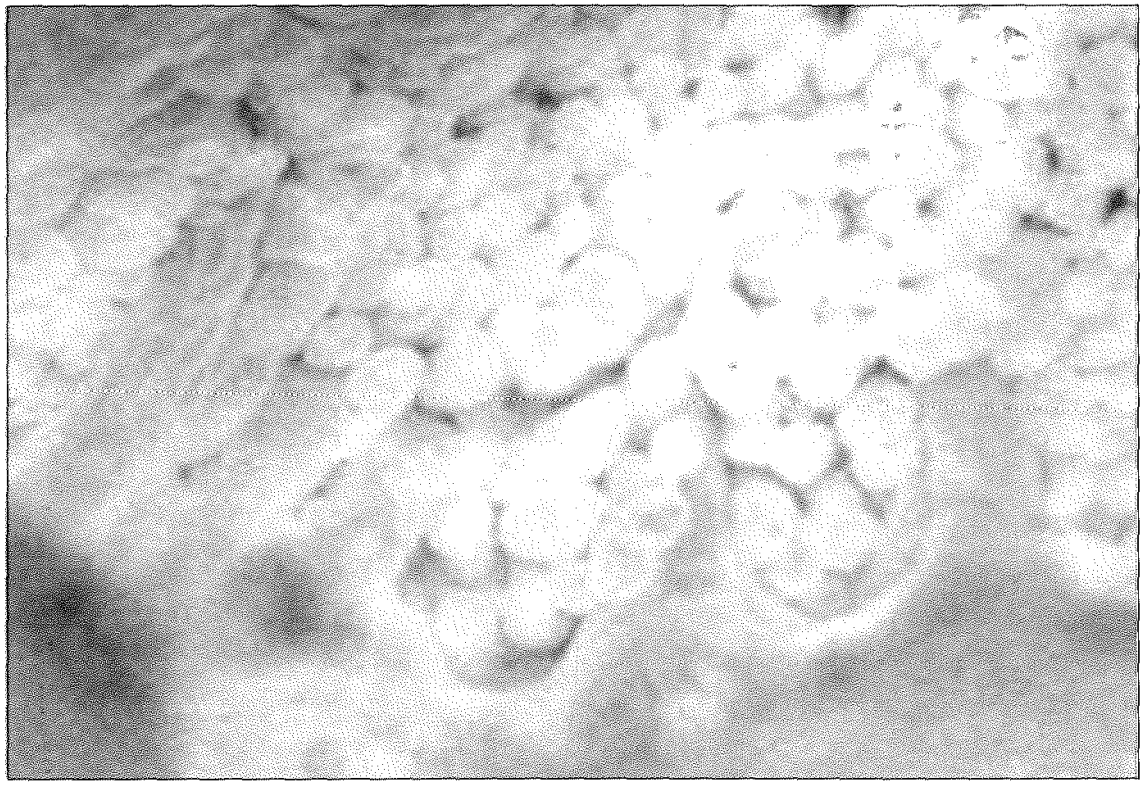
Przedstawiony rak szyjki macicy można zastąpić przykładami nowotworzenia w innych narządach i tkankach, a więc odmiennie uwarunkowanych przez swe najbliższe otoczenie. Okazuje się też, że czynniki warunkujące raka szyjki macicy mogą zapobiegać rakowi trzonu macicy lub sutka i odwrotnie. Na przy-



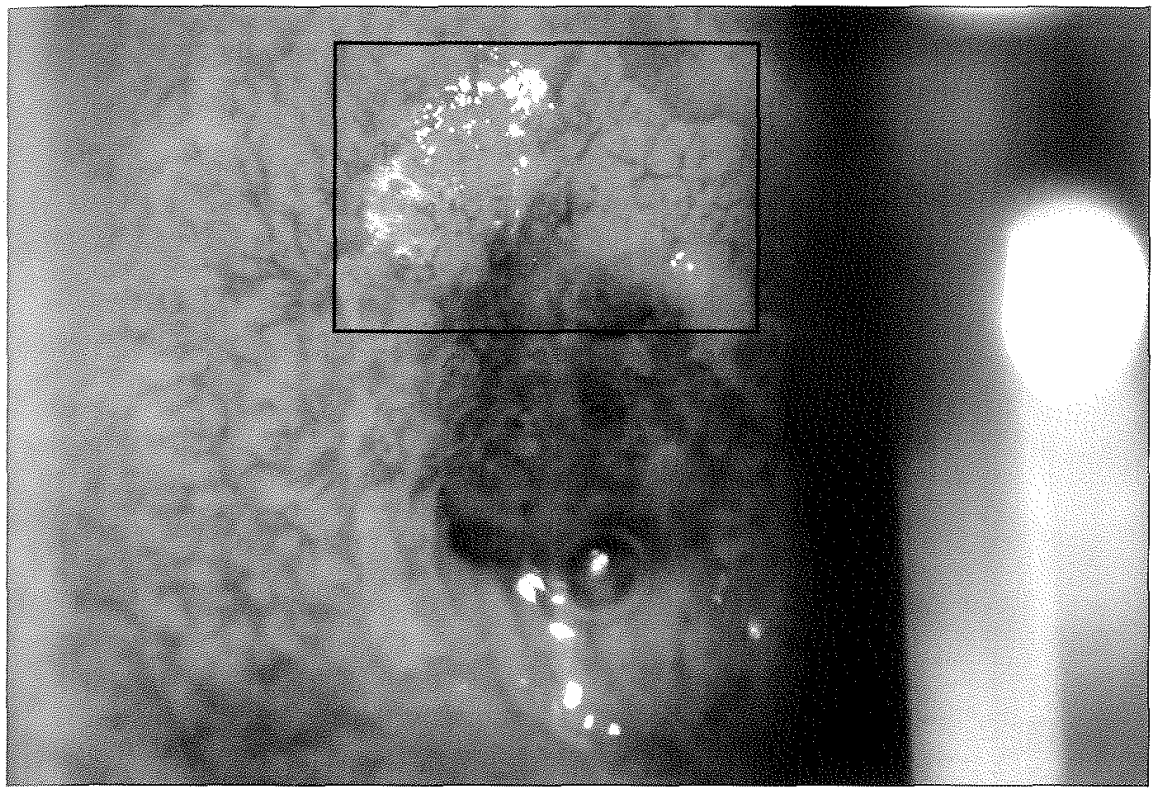
Powiększenie ektopii nabłonka walcowatego szyjki macicy w cerwikografii A. Stafla



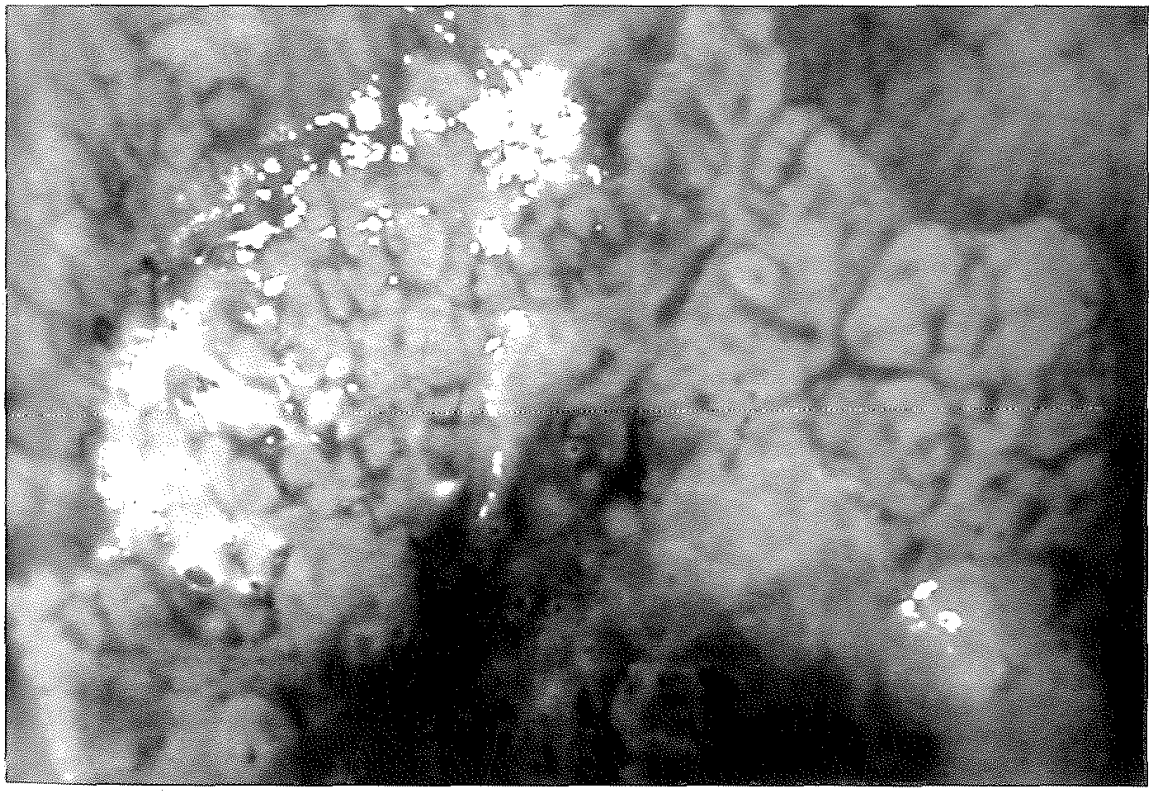
Strefa regeneracji szyjki macicy w cerwikografii A. Stafla



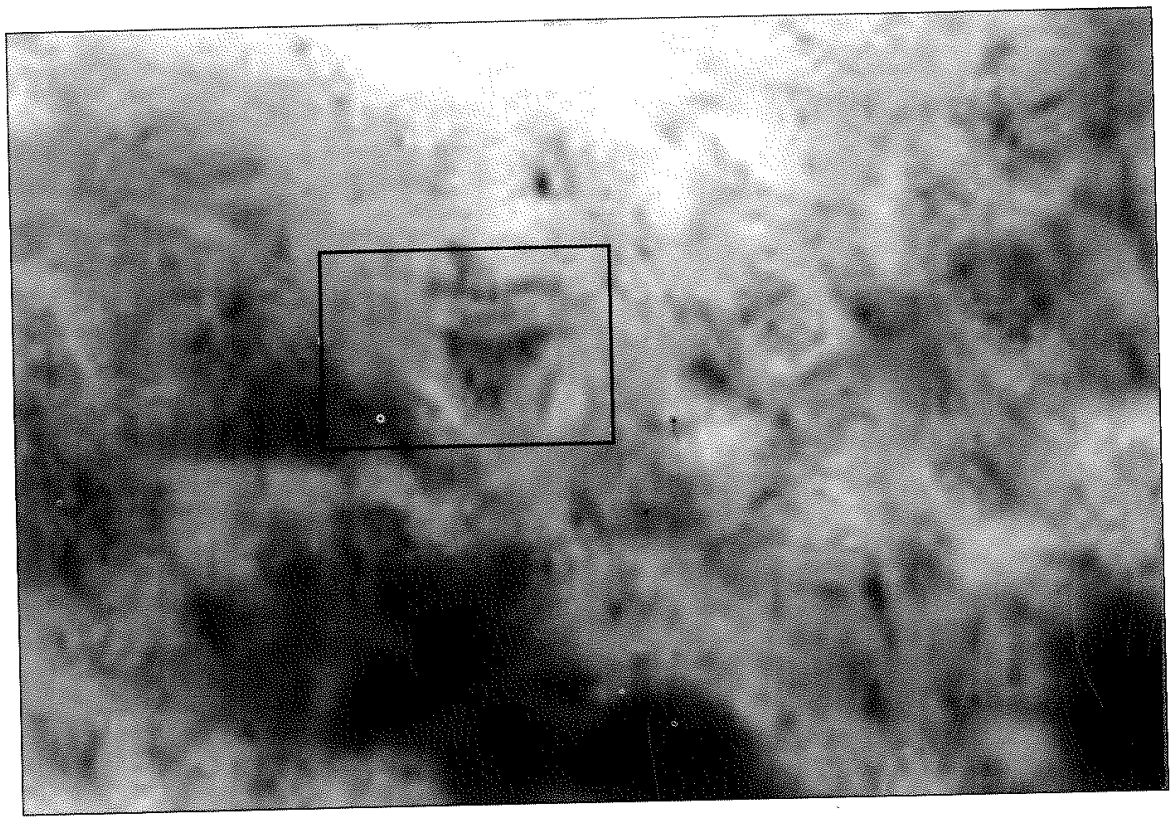
Powiększenie strefy regeneracji szyjki macicy w cerwikografii A. Stafla



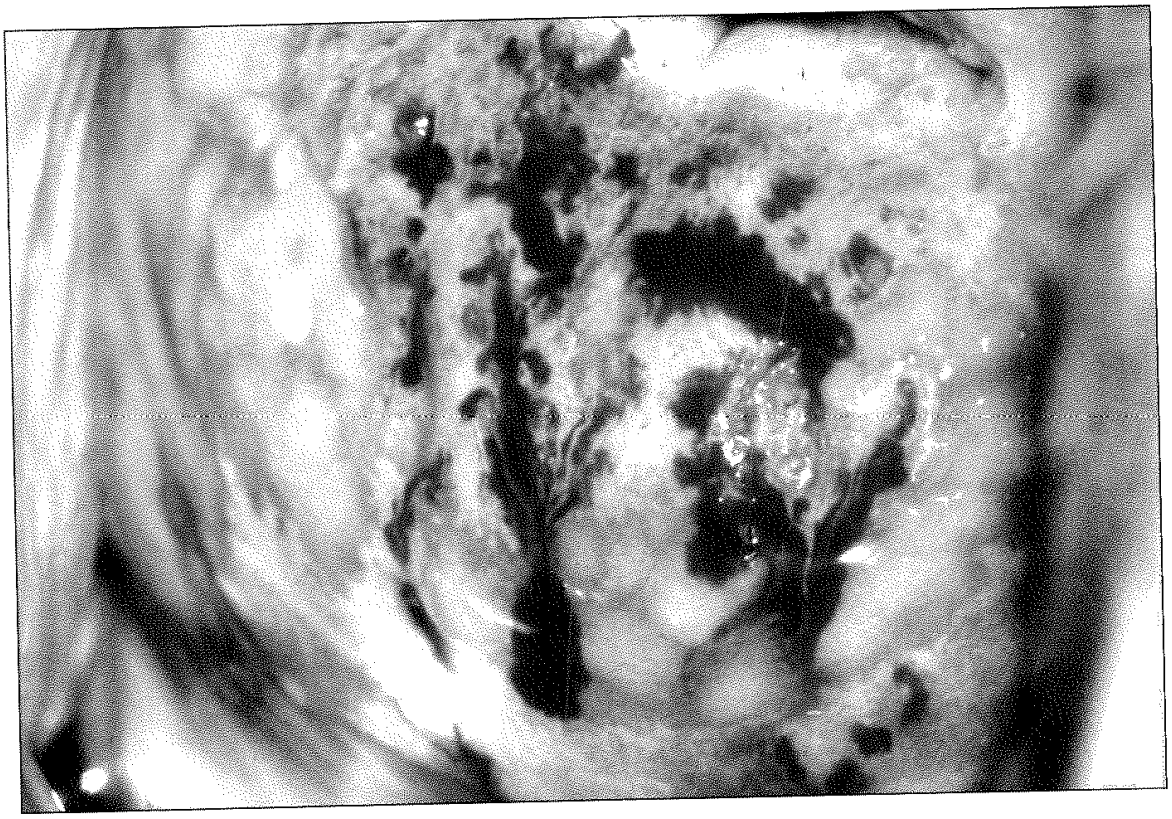
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia w cerwikografii A. Stafla



Powiększenie śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia w cerwikografii A. Stafla



Inwazyjny rak szyjki macicy w cerwikografii A. Stafla



Powiększenie inwazyjnego raka szyjki macicy w cerwikografii A. Stafla

kład długotrwałe stosowanie leków chemicznych dając regresje lub wyleczenie stwierdzonych nowotworów ułatwia równocześnie powstanie i rozwój nowych, w innych częściach organizmu. Wszystkie powyższe fakty znajdują proste wyjaśnienie w ogólno przyrodniczym zjawisku, jakim są samoorganizujace się struktury dysypatywne, którymi w kategoriach medycznych są nowotwory.

Tajemnica raka pozostawała długo poza granicami poznania biologii oraz medycyny i została dopiero wyjaśniona dzięki poziomowi współczesnej wiedzy. Rak okazał się naturalnym zjawiskiem przyrody, jednym z podstawowych mechanizmów utrzymywania gatunku, niestety łącznie z eliminowaniem części lub nawet całych organizmów mniej przystosowanych do istniejących warunków swego otoczenia. Rak jako tajemnica został pokonany. Co więcej, zmieniając jego określenie z zabójcy na biologiczny regulator - zasadniczo ogranicza się lęk przed samym już słowem „rak", który dla zagrożonych mikroukładów ustroju okazał się nawet alternatywą śmierci.

Nowotwór jako twór biologiczny może pojawić się w organizmie w każdym okresie życia człowieka. W Polsce stwierdzamy około 200 zachorowań na 100 000 osób, nieco więcej u mężczyzn niż u kobiet, z czego mniej niż 10 zachorowań przypada na pierwsze dwie dekady życia, a sto razy więcej osób umiera w 80. roku życia. Na poziomie komórkowym nowotwór pojawia się niespodziewanie i w dowolnym miejscu jako nowy biologiczny układ o wieloczynnikowym uwarunkowaniu, nieprzewidywalnym i z reguły samoistnie nieodwracalnym, zwykle etapowym wzroście i rozwoju w miejsce naturalnych struktur organizmu, niszcząc przy tym swoje biologiczne otoczenie, zarówno w miejscu swego pierwotnego powstania, jak i przerzutów do odległych nawet części ustroju chorego. Nie będąc zjawiskiem dziedzicznym ani zaraźliwym może stawać się odporny na dotychczas skuteczne leczenie, ale nie jest zdolny do własnego i samodzielnego życia poza organizmem, w którym powstał. Wreszcie nie leczony lub niewłaściwie leczony skraca długość życia organizmu, w którym się zorganizował.

W przytoczonej definicji nowotworów bliższego omówienia wymaga niespodziewane pojawienie się nowotworu i to w dowolnym miejscu, jeśli rozpoznanie rozpoczynamy na poziomie komórki zawierającej jądro i cytoplazmę. Zygota jako pierwsza komórka ustroju i jak każda komórka przed swym podziałem wraca do fazy bezjądrowej, by podzielić miedzy komórki potomne swój materiał jądrowy. W tym bezjądrowym stanie jest wiele struktur biologicznie czynnych, zbudowanych jak cały świat z atomów, w których nie da się już rozdzielać materii i energii, czyli budowy i funkcji. Dzięki zbudowaniu najpierw soczewki, a w konsekwencji później mikroskopu - człowiek zobaczył wreszcie mikroorganizmy i komórki. Niestety, by rozpoznać mikroskopowo komórki organizmu - muszą one najpierw być z niego wyjęte, odpowiednio zabarwione i tym samym z reguły zniszczone, a przynajmniej organizmowi już nieprzydatne. Z tego więc powodu, jeśli nie ma tak sprzyjających warunków, jak dostępność do badań mikroskopowych przez samozłuszczanie się komórek skóry

czy szyjki macicy - nie można przecież nakłuwać bez przerwy różnych części naszego ciała, by tylko sprawdzić, czy tam pojawił się stan przed rakowy czy już rak. Nawet jeżeli podejrzenia takie są słuszne, zawsze należy brać pod uwagę powstanie powikłań i szkód przy samym pobieraniu tego materiału.

Na poziomie komórkowym niesłychanie trudno przewidzieć czas i miejsce powstania nowotworu w sposób całkowicie bezpieczny dla badanego człowieka. Na szczęście ogromny postęp wiedzy sprawił, że zamiast pojedynczych komórek można dzięki wykorzystywaniu zjawiska magnetycznego rezonansu jąder atomów oglądać wnętrze organizmu nawet całkowicie ubranego człowieka i to bez konieczności nawet dotykania go i z dokładnością do dziesiątych części milimetra, obserwować na jakim miejscu swej gałęzi termodynamicznej znajduje się wybrany do obserwacji dowolny mikroukład organizmu. Mikroukłady pozostające w stanie równowagi (na początku swej gałęzi życia lub gdzieś w pobliżu) są zdrowe i nie grozi im śmierć w takim samym stopniu jak tym, które znajdują się w stanie dalekim od wewnętrznej, czyli fizjologicznej równowagi organizmu. Nie jest to zresztą metoda przydatna wyjątkowo dla onkologii, gdyż na tej samej zasadzie wykorzystywania magnetycznego rezonansu jądrowego można również już od wielu lat wskazać podobną drogę przewidywania zawału serca, co obecnie w wielu już krajach stanowi rutynowe badanie.

Stan wewnętrzny każdego człowieka tylko w idealnych warunkach mógłby się utrzymywać jako równowagowy. Każde przeżycie człowieka, każdy stres psychiczny i fizyczny, każde oddziaływanie otoczenia łączy się z reakcją stanu wewnętrznego układu, który w sposób nieodwracalny oddala się od swego punktu idealnego, leżącego na początku jego gałęzi termodynamicznej. Dlatego życie zgodne z otaczającym środowiskiem naturalnym i ze sobą samym jest najlepszym sposobem oddalania momentu śmierci. Z punktu widzenia medycznej termodynamiki utrzymywanie stanu wewnętrznego organizmu w zdolności do własnego istnienia i do wykonywania pracy zewnętrznej, zapewniającej funkcjonowanie organizmu jako układu otwartego – zależy od współdziałania jego wszystkich wewnętrznych układów, poczynając od poziomu jąder atomowych, przez komórki i ich wytwory, tkanki, narządy i systemy, a na właściwościach całego ustroju z jego niepowtarzalnym życiem psychicznym i emocjonalnym kończąc. Jednym z naturalnych regulatorów życia okazały się nawet nowotwory, które pozbawione emocji i psychiki bezwzględnie nakazują każdemu człowiekowi płacić za historię jego własnego życia.

Natura nic nie daje za darmo, jest w swych prawach okrutna i zarazem uczciwa. Pozwala każdemu żyć dzięki temu, że codziennie ginie tysiące komórek i innych żywych elementów (mikroukładów), a czasem przez przemianę nowotworową ich śmierć jest nawet przyspieszona - tylko po to, aby całość organizmu mogła funkcjonować. Podobnie umierają poszczególni ludzie, aby mógł żyć gatunek *Homo sapiens*.

3. Medyczne uwarunkowania raka szyjki macicy

3.1. Naukowa i zawodowa rola lekarza

Medycyna zawdzięcza swoją wyjątkową pozycję w społeczeństwie z powodu praktycznego wykorzystywania wiedzy dla promocji, ochrony i przywracania zdrowia człowiekowi, czy jedynie pielęgnowania w najogólniej pojętym cierpieniu psycho-emocjonalno-somatycznym. Z tym właśnie łączy się odwieczne żądanie pacjentów: *primum non nocere,* co z kolei stało się pierwszą podstawową zasadą medycyny. Dlatego szczególnego znaczenia nabierają zaniedbania jako rezultat błędnego działania i/lub zaniechania koniecznych postępowań z powodu braków w najogólniej pojętym wykształceniu. Problem ten dawno rozwiązał wymiar sprawiedliwości w stosunku do wszystkich bez wyjątku ludzi przez uznanie nieskuteczności tłumaczenia się lub usprawiedliwiania brakiem znajomości prawa w odniesieniu do przestępczych postępowań i zachowań. W medycynie europejskiej tę zasadę ogranicza się do dysponowania przeciętną wiedzą i warunkami jej wykorzystywania, co jednak w USA sprowadzono do zasięgania rozstrzygającej opinii kilku miejscowych lekarzy o tej samej specjalizacji. Niestety zapomniano, że właśnie w naukach przyrodniczych najpełniej obowiązuje prawda jako racja przed większością, słynne motto Uniwersytetu Jagiellońskiego *„Plus ratio quam vis."* Brakiem użytecznej w medycynie informacji na pewno nie mogą tłumaczyć się redaktorzy i autorzy naukowych książek i rozpraw, a zwłaszcza sygnatariusze medycznych zaleceń i opinii. W obecnej epoce medycznej termodynamiki zapomina się też, że akademickie podręczniki biofizyki nie zawsze piszą fizycy, tylko przyuczeni w tej wiedzy lekarze, przez co dodatkowo opóźnia się ogólne kształcenie lekarzy o jedno co najmniej pokolenie (4, 28, 34, 39).

Polskie położnictwo wyrasta z tradycji Uniwersytetu Jagiellońskiego, który od wieków swoim wkładem do ogólnej wiedzy współtworzy europejską medycynę, tzn. nie tylko adoptuje osiągnięcia innych nauk, ale również medycy wpływają na rozwój biologii, chemii i fizyki. Warto więc korzystać z rodzimej nauki zamiast adoptować obce i nie zawsze lepsze wzorce. Kilkadziesiąt lat codziennej praktyki i obserwacji położnictwa na świecie z punktu widzenia ogólnej wiedzy wskazuje na znaczenie własnej tradycji skoro europejska perinatologia jest znacznie opóźniona o kilkadziesiąt lat w praktycznym wprowadzeniu teorii względności do oceny wieku płodowego oraz wykorzystaniu kwantowej termodynamiki w postępowaniach profilaktyczno-leczniczych, a diagnostyka enzymatyczna tylko wyjątkowo jest wykorzystywana do oceny stanu łożyska. Podobnie zaniedbana jest terapia neuroendokrynologicznie zagrożonych ciąż za pomocą adrenokortykotropiny oraz prewencja krwotoków położniczych i porodów instrumentalnych jako uwarunkowań nowotworów narządu rodnego. Regres w położnictwie wyraża się coraz częstszą, bo aż pięciokrotnie większą zamianą naturalnych porodów na wzniecane i instrumentalne zbyt wczesne

rozwiązania ciąży bez poprawy śmiertelności okołoporodowej, a niestety ze zwiększeniem wcześniactwa i zachorowalności dzieci. Nic nie usprawiedliwia takiego stanu rzeczy, zwłaszcza wobec postępu wiedzy na temat uwarunkowań indywidualnej daty porodu w jednym z trzech ostatnich dni osiągnięcia pełnej dojrzałości płodowej przez dziecko i takiej samej adaptacji matki do porodu nie tylko narządu rodnego i jej stanu psycho-emocjonalnego, a także nawet powłok ciała. Przebyty poród przedwczesny zwiększa też ryzyko raka szyjki macicy, czego już nie mogą przemilczać ginekolodzy, zwłaszcza specjalizujący się w onkologii. Neuroendokrynologów musi zastanowić zwiększenie zachorowalności matek (podwzgórzyca pociążowa, przedwczesne climarche i seniarche). Przytoczone przykłady dotyczą zaniedbań w wiedzy podstawowej i medycznej, ale o wiele groźniejsze są zaniedbania położnicze w odniesieniu do wiedzy ogólnej (25, 26, 29, 30, 36).

Ciąża jest zjawiskiem czasoprzestrzennym. Potwierdzenie teorii względności i mechaniki kwantowej w 1919 r. wymagało obserwacji w zasięgu całej kuli ziemskiej, co obecnie każdy ginekolog może sprawdzić dokonując ultrasonograficznej biometrii płodu w odstępach dwu tygodni. Z przyrostu parametrów przestrzennych oblicza się nie tylko aktualną i okołoporodową masę i wiek płodu, ale także stopień jego dojrzałości. Każdy lekarz i położna bezpośrednio po porodzie kwantując zaledwie sześć cech noworodka może uzyskać maksymalnie 12 technicznych punktów kwantowych i określić dokładnie dojrzałość dziecka, a tym samym sprawdzić słuszność swoich decyzji o dacie rozwiązania ciężarnej (38, 67).

Niestety naturalnym zjawiskiem czasoprzestrzennym jest także powstawanie i rozwój nowotworów, a ciąża ma bezpośredni związek z rakiem szyjki macicy (8, 10, 14, 47). Patologiczny jej przebieg jest koniecznym, a nie wystarczającym jego warunkiem i dlatego tym energiczniej należy zwalczać poglądy tych lekarzy, którzy usiłują sprowadzić jedynie neogenezę do infekcji wirusami lub chlamydiami. Ich naiwność łatwo wykazać wielokrotnie stwierdzanym faktem o koniecznych łącznych uwarunkowaniach raka szyjki macicy i porodów przedwczesnych. Każda przecież choroba świadczy przede wszystkim o stanie odpornościowo-obronnym organizmu i dopiero w dalszej kolejności o tym, czy patogenny czynnik jest wystarczającym do spowodowania swoistych objawów i dolegliwości chorobowych, czy tylko jednym z wielu koniecznych ich uwarunkowań. Ludzie, którzy z powodu narkomanii czy chronicznego niedożywienia nabywają cech zespołu niewydolności immunologicznej umierają szybciej w wyniku każdej infekcji, a nie tylko zakażenia oportunistycznym wirusem HIV. Miliony kobiet po rozpoczęciu współżycia seksualnego zostaje zarażonych wirusami, chlamydiami i innymi patogennymi mikrobami, ale w ogromnej większości eliminują je pobudzonym pod ich wpływem układem odpornościowym, w czym m.in. decydującą rolę odgrywa mikrobójcze działanie peptydów powstających z hemoglobiny w trakcie krwawienia miesiączkowego czy połogowego oraz obecność w pochwie symbiotycznych bakterii.

Na podstawie własnych doświadczeń z wielu lat pracy w Uniwersyteckiej Katedrze Biochemii (1952-1956) i następnie konfrontacji wyników badań teoretycznych z kliniką należy chronić lekarzy praktyków przed zalewem informacji naukowych, których sami nie tylko nie mogą zastosować w swej medycznej działalności, ale nawet ocenić ich wartość w porównaniu z również teoretycznymi badaniami pozamedycznymi. Społeczeństwo natomiast ponosi jatrogenne konsekwencje oderwania medycyny od uniwersytetów, gdzie samodzielnie rozwija się nie tylko filozofia i humanistyka, ale przede wszystkim biologia, chemia i fizyka od początku XX wieku wykorzystując m.in. kwanty i czas rzeczywisty w czasoprzestrzennym rozwoju przyrody. Czas najwyższy, by biolodzy, chemicy i fizycy przyswoili praktykującym lekarzom uogólnienia kwantowej termodynamiki, aby pozwolić każdemu człowiekowi rodzić się w jego naturalnym indywidualnym dniu. Przykładowo instrumentalne rozwiązanie ciąży wyłącznie dlatego, że rozwój płodu trwa już 36 tygodni jest oczywistym zawinionym błędem, skoro aż połowa wszystkich dzieci kończy okres swego płodowego dojrzewania dopiero po 40 tygodniach (38, 51, 52, 67).

3.2. Rak szyjki macicy w praktyce

Rak szyjki macicy jako choroba występująca jedynie u kobiet stanowi wyjątkowy przykład przedmiotowych i podmiotowych zainteresowań ginekologii tak w sensie teoretycznym, jak i praktycznym. Niestety kobiety umierają z powodu omawianego raka w zależności od daty pierwszego jego rozpoznania, a nie od sposobu leczenia poszczególnych jego stopni. Właśnie stąd wynika potrzeba nie tylko zmiany poglądów opartych na teoriach komórkowych, ale przede wszystkim konieczność poszukiwania zupełnie nowych metod leczenia i bezwzględnego zwalczania wszelkiej promocji neogenezy, w której niechlubny udział ma nawet część lekarzy i przemysłu medycznego.

Bardzo niską wciąż wykrywalność i niezadowalające wyniki leczenia raka szyjki macicy można poprawić jedynie przez uwzględnienie współczesnego stanu wiedzy ogólnej na temat istoty nowotworów jako przyczyny chorób nowotworowych i zaniechanie rozpowszechniania wątpliwej wartości komercyjnych opinii propagujących np. badanie wybranych wirusów, które nawet według ich autorów dopiero „stanie się wkrótce..." i „prawdopodobnie zostanie uznane za milowy krok..." Takimi proroctwami przemysł już niejednokrotnie makdonalizował medycynę, a nawet „niekwestionowani badacze" zapowiadali obniżenie już w XX wieku o 50% częstość zachorowań na nowotwory. Tego nie da się zrobić bez uwzględnienia organizmu jako całości oraz środowiska życia, pracy i wypoczynku człowieka jako jego otoczenia. Na przykład w podręczniku „Ginekologia" już w 1977 roku wprowadzono zasadę konieczności równoczesnej oceny stanu hormonalnego, zapalnego i onkologicznego w tym samym preparacie uzyskanym z rozmazów pochwowych (12). Cytolog za pomocą mikroskopu ma przecież nie tylko „polować" na atypowe komórki, ale

określić na tej podstawie ogólny stan jego macierzystej tkanki, skoro w niej zmiany onkologiczne są najrzadsze. W końcu opłacane jest całe badanie cytologiczne, a nie tylko fakt znalezienia lub braku w rozmazach komórkowych zmian atypowych. Taki cytolog wymaga od klinicystów informacji o pacjentce, a nie tylko o miejscu pobrania materiału, ale sam zachowuje dla siebie informacje o pozaatypowych składnikach preparatu, jemu zresztą bezużytecznych, a jakże cennych dla lekarza uwagach o stanach zapalnych czy hormonalnych badanych tkanek. Ten problem jest echem minionej epoki morfologicznej w medycynie, skoro po 25 latach doczekano się postulowanych w 1980 roku jednoczasowych badań stanu całego organizmu na poziomie atomowym i otrzymywaniu wyników zapisanych na jednej dyskietce komputerowej za pomocą spektroskopii i obrazowania z użyciem aparatury wykorzystującej zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego (15, 18, 41-43, 61).

Na trudnej drodze poznania przyrody człowiek musiał poznać budowę białek i kwasów rybonukleinowych, określić chemiczny skład wirusów i genów, w których składzie z życzeniową fantazją dopatrzył się nawet onkogenów. Rzecz w tym, że pojęcie zasadniczego czynnika dziedziczenia pochopnie zredukował do konkretnych cząsteczek kwasu dezoksyrybonukleinowego. Jednak gdy poznał cały genom przekonał się, że do dziedziczenia konieczne są zawsze związane z nim transkryptomy i proteomy. Wreszcie, co najmniej połowa ludzkiego genomu ma skład analogiczny do wirusów, ale wyosobniona część wirusowa z genomu nie działa jak naturalny wirus, a genom pozbawiony tej części traci swoje dziedziczne właściwości. Z tej naukowej perspektywy żenująco wypadają spory medyków o wyższości profilaktycznych badań wirusowych i im podobnych nad całością profilaktyki i rozpoznawania raka szyjki macicy.

Rak szyjki macicy jako choroba występuje jedynie u kobiet i nierozerwalnie łączy się z ich rolą w podtrzymywaniu gatunku, a od bardzo dawna uznawany był za „chorobę matek", a ostatnio określany jest „rakiem wczesnego współżycia seksualnego". Dotyczy więc nie tylko medycyny, ale i socjologii. Wreszcie jest najlepiej poznanym i łatwo dostępnym w badaniu ludzkim nowotworem, dzięki czemu posłużył jako model do opracowania współczesnej neogenezy. Każda choroba, a przede wszystkim nowotworowa dotyczy w szczególności stanu całego organizmu, w tym także chorego z innych przyczyn człowieka. Właśnie na przykładzie braku większych efektów profilaktyki i zbyt niskich wyników leczenia raka szyjki macicy w Polsce wielokrotnie podkreślano pierwszoplanową rolę w tej trudnej walce ginekologów (6, 11, 22, 45, 50). Człowiek jako podmiot i przedmiot medycyny stanowi całość fizyczno-psychiczno-emocjonalno-duchową i cały ten zakres obejmuje uwarunkowanie raka szyjki macicy. Historia związała go ze współżyciem seksualnym i macierzyństwem, a tym samym z powołaniem zawodowo-naukowym ginekologów przez opisanie ich działań i/lub zaniechań, które same przez się nie mogą spowodować nowotworzenia, lecz tylko je ułatwiać i/lub podtrzymywać, tzn. promować.

Rak szyjki macicy - jak każdy nowotwór - jest efektem naturalnego i wieloczynnikowo uwarunkowanego procesu wieloetapowego, a jego stany przedrakowe opisano dokładnie jako stochastyczne, a nie zdeterminowane continuum kolejnych etapów śródnabłonkowej neoplazji. Zarówno bowiem w miejsce niezmienionego nabłonka, jak i każdego stopnia śródnabłonkowej neoplazji (CIN1-3) może pojawiać się nowotwór bez pośrednich etapów. Co więcej, wymienione stany nabłonka, jak i różne rodzaje raków mogą występować obok siebie z tym, że granice różnych nowotworów są wyraźnie odgraniczone również od siebie, a nie tylko od niezmienionej nowotworowo tkanki. Dowodzi to z jednej strony konieczności statystycznej interpretacji wszystkich uwarunkowań neogenezy, a z drugiej - odmienności strukturalnej nowotworów w odniesieniu do reszty organizmu. Na przykład kobiety z zespołem podwzgórzycy pociążowej (niewydolności neurohormonalnej podwzgórza) mają co najmniej w 10% przypadków cytologicznie, a dwukrotnie częściej kolposkopowo rozpoznawane stany przedrakowe. W razie dodatkowego wykrycia u nich śródnabłonkowej neoplazji szyjki (CIN) okazało się, że w 67% przypadków przebyły krwotoki położnicze, w 52% miały skróconą laktację, a u 70% z nich stwierdza się tzw. „nadżerki", ale przy braku u nich CIN statystycznie znamiennie rzadziej stwierdza się przebycie krwotoków (25%), zaburzeń laktacji (7%) i istnienie „nadżerki" (36%). Natomiast u kobiet z CIN, ale bez zespołu podwzgórzycy dane te odpowiednio wynoszą: 28%, 18% i 42%. Jeśli więc uwzględnić, że krwotoki położnicze powodują m.in. podwzgórzyce, to w świetle przytoczonych danych oczywistym staje się przyczynowo-skutkowy udział krwotoków ginekologicznych w neogenezie szyjki macicy (10, 18).

Metodą leczenia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy jest między innymi immunopotencjalizacja, tj. wzmacnianie obronności immunologicznej ustroju. Zastosowanie Gynatrenu (Solcotrichovac) u 35 kobiet doprowadziło nie tylko do cofnięcia się CIN, ale także do ciąży u 15 niepłodnych kobiet. Nawrót CIN nastąpił jedynie w 3 przypadkach i to po przebytych ciążach, co nie byłoby niczym zaskakującym, gdyby nie dotyczyło tylko tych ciąż, które zakończyły się niepowodzeniem. Wskazuje to na znaczenie w patogenezie omawianego raka nie tylko samej ciąży, ale także i jej przebiegu z udziałem stanu psychiczno-emocjnoalnego zawiedzionych niepowodzeniem matek (8).

Niestety w przeciwieństwie do zmian anatomicznych i fizjologicznych nadal nagminnie nie dostrzega się szkodliwości wpływów duchowych, psychicznych i emocjonalnych, gdy np. określona najczęściej regułą Naegelego „data" porodu podawana jest przez lekarza bez koniecznego uświadomienia ciężarnej, że poród faktycznie może nastąpić w dużym zakresie czasu aż 6 tygodni! Bezkrytyczni lekarze usiłują ukończyć każdą ciążę wtedy, gdy minie np. 7 lub 10 dni po tak wyznaczonym przez nich jedynie statystycznym terminie porodu, zapominając, że część z tych kobiet z powodu zaburzenia mechanizmów samoistnego rozpoczęcia się porodu powinna urodzić nawet o kilka tygodni wcześniej. Co gorsze, coraz częściej i to operacyjnie kończy się ciąże tylko dlatego, że trwają

już 39 czy 40 tygodni (?!). Dehumanizacja położnicza osiągnęła swój szczyt przez rutynowe stosowanie aparatów ultrasonograficznych, w których skale do monitorowania ciąży kończą się z reguły na 40. i/lub 41. tygodniu. W ten sposób dosłownie połowa wszystkich ciężarnych pozbawiona zostaje należytej, a co więcej - możliwej pomocy właśnie sonograficznej przez wykorzystanie polskich programów prognozy porodu. Statystyczne, a nie indywidualne postrzeganie płodu, a nawet ciąży poza oczywistym zwiększeniem liczby przedłużonych i operacyjnych porodów spowodowało przede wszystkim znaczny wzrost liczby cięć cesarskich i porodów dzieci niedojrzałych, których zachorowalność i śmiertelność nie ulega zmianie już od dziesiątków lat. Niestety znajduje to smutną analogię w braku praktycznie postępu w leczeniu raka szyjki macicy od 1950 roku, udokumentowanego 515125 przypadkami analizy 3- i 5-letnich wskaźników przeżywalności (24). Właśnie stąd wynika potrzeba nie tylko zmiany poglądów opartych na teoriach komórkowych, ale przede wszystkim konieczność poszukiwania zupełnie nowych metod leczenia i bezwzględnego zwalczania wszelkiej promocji neogenezy, w której niechlubny udział ma także część ginekologów. Warto więc uświadomić im własne błędy tym bardziej, że mogą one prowadzić także do pozaonkologicznych zagrożeń zdrowia i życia kobiet, ponieważ np. krwotoki pozostają w związku patogenetycznym z wieloma innymi chorobami niż nowotoworowe (9, 11, 32, 45, 49, 50, 53, 62).

Promocja ginekologiczna raka szyjki macicy może dotyczyć aż dziesięciu uwarunkowań, jakimi są: 1. błędne przewidywanie i określanie terminu porodu; 2. zbyt częste operacyjne porody zamiast możliwych rozwiązań siłami i drogami natury; 3. skracanie poporodowej laktacji zamiast jej promocji; 4. akceptacja wczesnego współżycia seksualnego; 5. błędne leczenie hormonalne; 6. długotrwałe i pochopne stosowanie antykoncepcji hormonalnej, zwłaszcza u dziewcząt i u kobiet z ryzykiem onkologicznym; 7. rzadkie rozpoznawanie i niewłaściwe leczenie zespołów podwzgórzowych, zwłaszcza uwarunkowanych przez nie poronień i przedwczesnych porodów; 8. fałszywie negatywna (tzn. błędna) diagnoza kliniczna, kolposkopowa, cervikograficzna oraz cytologiczna; 9. usuwanie lub niszczenie zmian nowotworowych bez normalizacji ich otoczenia, z florą bakteryjną pochwy włącznie; 10. zbyt radykalne i agresywne leczenie zmian przedrakowych (26).

Pierwsze cztery uwarunkowania dotyczą bezpośrednio ciąży, zwłaszcza jej zaistnienia w młodym wieku kobiet, a poprzez swoją powszechność stanowią najgroźniejszy w skutkach, ale najłatwiejszy do usunięcia problem onkologiczny! Pozostałe czynniki rozkładają się równomiernie na braki odpowiedniego przygotowania zawodowego w zakresie endokrynologii, farmakologii i onkologii klinicznej. Schematyczne, długotrwałe i nadmierne stosowanie preparatów hormonalnych zmienia nie tylko rytm i wielkość ich endogennej produkcji, ale przede wszystkim stan całej homeostazy organizmu. W ginekologii dotyczy to szczególnie antykoncepcji hormonalnej, zwłaszcza u osób młodych w okresie dojrzewania. Syntetyczne preparaty zawierają bowiem także półprodukty,

skutecznie czasem konkurujące z hormonami przez blokowanie ich receptorów i dlatego wskazana jest częsta zmiana rodzaju preparatów. Natomiast w położnictwie powszechny brak zrozumienia dla enzymatycznego monitorowania ciąży pozbawia możliwości wczesnego i właściwego rozpoznawania niewydolności neurohormonalnej regulacji ustroju dla skutecznego zapobiegania nawykowym poronieniom i porodom przedwczesnym, a także krwotokom okołoporodowym.

W profilaktyce onkologicznej nie rozpoznawanie stanów przedrakowych i rakowych, poczynając od zaniechania klinicznego badania we wziernikach a na braku należytej dbałości i wykształcenia w kolposkopii, cervikografii lub cytologii kończąc - niewątpliwie promuje niejako przez przyzwolenie neogenezę. Ale równie szkodliwe w efekcie jest zbyt rozległe usuwanie stanów przedrakowych, a więc nadmiernie agresywne działanie w miejscach o zmniejszonej *a priori* tkankowej wydolności obronno-naprawczej, jak wykazały to negatywne następstwa przy wprowadzaniu laserowej techniki leczenia tzw. nadżerek.

Wreszcie samo usuwanie lub niszczenie nowotworu jest likwidacją jedynie skutku a nie jego przyczyny i uwarunkowań, stąd brak działań normalizujących miejscowe otoczenie usuniętego raka stanowi dalszy przykład ginekologicznych zachowań promujących. To prawda, że usuwając całkowicie samą zmianę wyleczymy człowieka z konkretnego nowotworu, ale nie likwidując należycie stanów przednowotworowych przyśpieszamy ponowną samoorganizację nowotworową.

Na koniec wymienić należy subiektywną promocję raka polegającą na opóźnianiu rzetelnej informacji onkologicznej przez wpływowych nieraz ludzi, niestety z różnych pobudek przywiązanych do nieaktualnych już postaw z punktu widzenia ogólnej wiedzy pozamedycznej, a także nawyków klinicznych. Na przykład pod koniec XX wieku nie można było oczekiwać więcej od teorii komórkowej z połowy XIX wieku. Z czysto morfologicznym pojmowaniem świata już na początku ubiegłego stulecia zerwał P. Picasso podkreślając w kubizmie znaczenie funkcji malowanych narządów w relacji do całości prezentowanych postaci. Także każdy człowiek patrząc z oddali prawidłowo postrzega las jako całość, a dopiero przy zbliżeniu dostrzega drzewa i relacje między nimi. Czas najwyższy, by współcześni „komórkowcy" zrozumieli, że las to materialno-energetyczna całość stanowiąca więcej niż sumę drzew i relacji między nimi, bo faktycznie zapewniająca istnienie nie tylko im, ale także leśnej florze i faunie.

Człowiek jako podmiot i przedmiot medycyny stanowi niepowtarzalną całość fizyczno-psychiczno-emocjonalno-duchową i cały ten zakres obejmują uwarunkowania omawianego raka, ściśle związanego ze współżyciem seksualnym i macierzyństwem, a tym samym z ginekologicznym powołaniem zawodowo-naukowym. Niestety do czynników obiektywnych dołączają się też treści publikacji na temat raka szyjki macicy, w których m.in. można spotkać błędne opinie o niezależności hormonalnej raka szyjki macicy, bezprzedmio-

towe licytacje o wyższości cytodiagnostyki nad hybrydyzacyjnymi badaniami wirusów, czy sprowadzenie przyczyny nowotworzenia tylko do zakażenia chlamydiami.

Fakt poznania istoty raka, jako zjawiska naturalnego i to za każdym razem o własnej indywidualnej tożsamości zmusza do zapobiegania przykładowo wymienionym jatrogennym uwarunkowaniom i do skutecznego leczenia już stanów przedrakowych, jeśli chcemy poprawić wyniki leczenia dopiero zdiagnozowanych zachorowań. W 1993 roku Zgromadzenie Ogólne Europejskich Ginekologów w Debreczynie zatwierdziło zasady szkolenia specjalistów w Europie, w którym uznano niepodzielność ginekologii i położnictwa jako jednej dyscypliny zachowawczo-operacyjnej, obejmującej diagnostykę, leczenie oraz prewencję i nadzór po leczeniu chorób u kobiety (1). Wszelkie próby rozdziału tej specjalności, a zwłaszcza dominacji jednego ze sposobów postępowania diagnostycznego lub leczniczego muszą być skazane na niepowodzenie ze szkodą dla ochrony zdrowia i życia kobiet, a tym samym gatunku *Homo sapiens*. W odniesieniu do leczenia nowotworów jest to tym istotniejsze, że rak powstaje na bazie istniejących schorzeń i/lub zaawansowanych procesów starzenia jako choroba drugiej generacji. Dlatego właśnie w ramach Europejskiej Unii Specjalistów Medycznych powołano trzy podspecjalności ginekologiczne: endokrynologiczną, onkologiczną i perinatologiczną nie jako wydzielonych samodzielnych specjalizacji, lecz zespół specjalistów ukierunkowanych na zawodową pomoc konsultacyjną dla ginekologów w razie zdiagnozowania przez nich zmian onkologicznych. Natomiast z naturalnego samoorganizowania się nowotworów wynika, że immanentną składową działalności ginekologów jest cała profilaktyka i prewencja tej potencjalnie śmiertelnej choroby przy każdej wizycie pacjentki. Pozwólmy więc kobietom być w opiece lekarzy, których nazwa specjalności nie kojarzy się z zagrożeniem onkologicznym. Przykładem takiego właściwego postępowania jest wydana w 1987 r. książka „Rak żołądka" (63), w której uogólnienia autorów oraz wytyczne dotyczące wczesnego wykrywania i rezultaty przeprowadzonego leczenia onkologicznego wynikają przede wszystkim z olbrzymiego doświadczenia w nowoczesnym leczeniu chirurgicznym wszystkich wymagających tego postępowania chorych gastroenterologicznie, a nie tylko ze stanami przed- i nowotworowymi. Właśnie taki model powinien być rozpowszechniony nie tylko w stosunku do raka żołądka czy samej chirurgii, ale także w odniesieniu do pozostałych nowotworów i dyscyplin medycznych. Np. rak żołądka jest trzecim, co do częstości występowania nowotworem u kobiet. W przytoczonej książce sprowadza się walkę z rakiem na jej właściwe miejsce, tzn. jak najbliżej potencjalnie i już chorych. Z przytoczonych w książce tabel i rycin niedwuznacznie wynika konieczność większego udziału w walce z nim oprócz endokrynologów, także ginekologów, a przede wszystkim lekarzy pierwszego kontaktu! Autorzy - chirurdzy stwierdzili, że m.in. „Wśród własnych chorych na 27 611 badań endoskopowych wykryto 1659 wrzodów żołądka, a zrakowacenie wrzodu stwierdzono u 51 (3,07%) chorych" lub „w długim okre-

sie po pierwotnym zabiegu, w badaniach endoskopowych częstość występowania raka w kikucie można określić na 4,6%. Wyniki te dotyczą 776 chorych po resekcji żołądka". Dla nich rak ani na chwilę nie ginie z obszaru występowania o wiele częstszych zmian chorobowych i dlatego lepiej go widzą, rozpoznają i leczą na tle całej medycyny niż mogą to czynić wyspecjalizowani onkolodzy, co należy odnieść jeszcze raz z całym przekonaniem do ogółu ginekologów i lekarzy rodzinnych.

Współczesnym przykładem jest wydana w 2005 r. książka „Wczesna diagnostyka chorób nowotworowych" (MCKP UJ, Kraków), wyróżniająca się wysokim poziomem przekazywanej wiedzy onkologicznej z rzadko spotykaną umiejętnością informacji w pełni zrozumiałej dla każdego czytelnika zainteresowanego problemami zdrowia i/lub chorób. A. B. Skotnicki na przykładzie odtwarzania nieodwracalnie uszkodzonego szpiku przedstawił najnowocześniejszy sposób leczenia nowotworów w ogóle z koniecznością przywracania hemopoezy dla całkowitego wyleczenia, co dodatkowo dokumentuje 270 obserwacjami transplantacji szpiku, stwarzając tym wielu nieuleczalnym dotąd chorym szansę całkowitego wyleczenia! W. Nowak przedstawiając stanowisko chirurga zwrócił uwagę, że krótkie i szybkie wyjaśnianie charakteru zmian stwierdzanych w piersiach u kobiet kończy proces leczniczy, a jedynie około 20% wszystkich stwierdzanych struktur dotyczy stanów złośliwych. Z własnych doświadczeń uznał biopsję mammotomiczną za metodę z wyboru w diagnostyce niebadalnych zmian w gruczole piersiowym. Ten kierunek psychoprofilaktyki rozszerzył L. Szczepaniak o ukazywanie młodym lekarzom ich zawodu jako powołania w służbie życia, zdrowia i godności człowieka oraz granic przekazywania dramatycznej prawdy o terminalnym stanie pacjentów, zwłaszcza dzieci i roli bliskich osób towarzyszących chorym, także w czasie ich hospitalizacji.

4. Wskaźniki diagnostyczno-rokownicze

4.1. „Specyficzność" markerów nowotworowych

Neoangiogeneza, czyli angiogeneza nowotworowa tym się różni od fizjologicznej angiogenezy, że pojawia się niesłychanie szybko i z małą ilością elementów mięśniowych w ścianie naczyń w wyniku dwóch przeciwstawnych działań (18, 44). Z jednej strony nowotwór dla swojego przeżycia promuje powstanie naczyń, ale przez te naczynia organizm stara się dostarczyć elementy nie tyle odżywcze dla nowotworu, ile czynniki obronne, które miałyby za zadanie zniszczyć źródło dysypatywnej działalności nowotworu. Skoro na naczynia krwionośne w neogenezie można patrzyć z punktu widzenia zarówno układu, jak i otoczenia, te same czynniki mogą być zarówno markerami fizjologicznymi, jak i nowotworowymi w zależności od tego, z którego punktu widzenia się je rozpatruje.

Dotychczas nie znaleziono takich markerów nowotworowych, które by nie występowały w stanach pozanowotworowych, a można jedynie mówić o ilościowych przesileniach, o tendencjach wzrostowych czy malejących poziomach tych markerów. Nie można też twierdzić, że jakikolwiek występujący w tkankach marker jest specyficznym w odniesieniu nie tylko do częstości, ale i do rodzaju nowotworów u ludzi w poszczególnych miejscach na świecie. Częstość i rodzaj nowotworów, na które zapadają ludzie urodzeni w wielkich miastach chińskich i przeniesieni za swojego życia do Kalifornii odpowiada nie nowotworom z ich rodzinnego kraju, ale z kraju osiedlenia, gdzie żyją. Choroby nowotworowe są uzależnione od bezpośredniego otoczenia; żeby częstość poszczególnych rodzajów nowotworów u chińskich mężczyzn czy u kobiet żyjących w Kalifornii była taka, jak w mieście ich urodzenia, należałoby przenieść otoczenie chińskie do Kalifornii. Wobec tego szukanie markerów specyficznych dla poszczególnych nowotworów musi uwzględniać nie tylko ludzi, ale również środowisko, w którym się znajdują i całe ich dziedzictwo biologiczno-kulturowe, a nie tylko skład genomu człowieka.

4.2. Stany przedrakowe jako lokalne markery

Stany przed nowotworowe można klinicznie rozpoznać z mniejszą lub większą dokładnością. W ogólnym przekonaniu przypisywanie dużego znaczenia tym stanom jest dobrym klinicznym przykładem poszukiwania onkologicznych zagrożeń, co w ginekologii objawia się szukaniem cytologicznych i kolposkopowych zmian patologicznych szyjki macicy, ale wiadomo, że te dwie uzupełniające się metody a także cerwikoskopia, która je łączy, nie dają wystarczająco pewnego rozpoznawania. Jedna i druga metoda dają co najmniej kilkanaście procent błędów fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych – zgodność badania cytologicznego z badaniem histopatologicznym wg różnych autorów waha się od 64 do 86%, badania kolposkopowego 87-91% (7, 33, 46-48, 55, 60).

Istnieje też możliwość rozpoznawania stanów dysypatogennych na poziomie biofizycznym za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego, ale koszt takiego badania jest wysoki i wymaga odpowiednio przeszkolonych specjalistów, którzy zmiany biofizyczne mogliby przełożyć na język najpierw morfologiczny, a później kliniczny zgodnie z obowiązującą klasyfikacją chorób nowotworowych na poziomie patologii morfologicznej, a nie czynnościowej. Wobec tego stosowanie markerów lokalnych jest zawodne, ponieważ albo są mało opłacalne, albo specyficzne żeby badać wszystkich ludzi za pomocą magnetycznego rezonansu całego organizmu, co jest technicznie i teoretycznie możliwe, czy tylko u wszystkich kobiet prowadzić badanie cytologiczne i kolposkopowe jednego nowotworu, jakim jest rak szyjki macicy. Dla zbadania w województwie kieleckim 30.000-40.000 kobiet co 2 lata wydaje się ogromne sumy po to, żeby wykryć 12-20 przypadków raka szyjki macicy (59). Równocześnie przy tym pomija się kilka istniejących nowotworów.

4.3. Markery ogólnoustrojowe

Markery „specyficzne" czy lokalne często zawodzą i dlatego należałoby rozwiązywać profilaktykę nowotworów za pomocą nowych markerów rozwojowych, a mianowicie takich informacji, które mogą sugerować w jakiej grupie ludzi należałoby się spodziewać większego czy mniejszego zagrożenia jakimś specyficznym nowotworem. Wiadomo na przykład, że kobiety z zespołem podwzgórzycy pociążowej w co najmniej 20% (do 43.3%) mają podejrzane zmiany kolposkopowe, a w 10% (do 48.7%) zmiany cytologiczne (40, 44, 48, 70). Niestety wciąż niewielu lekarzy chce te zespoły chorobowe rozpoznawać, czy w ogóle oprócz cytologii stosować kolposkopię lub cerwikografię. Niedoczynność podwzgórza prowadzi do raka szyjki macicy, a jego nadczynność do raka endometrium (2, 3, 14). I stąd pytanie, ile osób potrafi rozpoznać nadczynność podwzgórza, a ile jego niedoczynność? Na tym zasadza się konieczność uświadomienia ogółowi społeczeństwa, a przede wszystkim lekarzom, że droga do zwalczania nowotworów wiedzie poprzez wyszukiwanie grup ryzyka nie na podstawie markerów lokalnych („specyficznych") i przydatnych w pewnych okolicznościach, ale na zasadzie markerów, które pozwalają podejrzewać istnienie częstszego zagrożenia nowotworowego w pewnych grupach ludzi. Trzeba liczyć się też z reakcją społeczną na odkrycie natury nowotworów jako samoorganizujących się struktur dysypatywnych, określanych jako alternatywa śmierci. W 1985 roku większość ludzi uważała, że mówienie o nowotworze jako alternatywie śmierci jest nonsensem, gdyż ludzie umierają na nowotwory. Tymczasem powstanie nowotworu jest tylko pierwszym sygnałem zagrożenia śmiercią. Przechodzenie życia przez kres jednego komórkowego istnienia właśnie się realizuje, gdy komórka tracąc swoją dotychczasową biologiczną tożsamość staje się nową strukturą, a więc jest to przekaz życia w zupełnie nowej formie, na innej gałęzi termodynamicznej nowej już komórki.

Przykładem nowoczesnego podejścia do poszukiwania markerów ogólnoustrojowych jest zwrócenie uwagi na wspólne korzenie raka szyjki macicy i porodu przedwczesnego lub uwzględnianie nie tylko istnienia czy braku poporodowej laktacji, ale znaczenia jej długości w generowaniu wieku menopauzy. Są to pojęcia pozornie proste i łatwo dostępne, ale trudne do akceptacji przez środowisko, nawet lekarskie. Na reprezentatywnej grupie osób stwierdzono, że lekarz niewłaściwie interpretujący takie terminy jak „poród", czy „poród przedwczesny" zupełnie inaczej postępuje w swojej codziennej praktyce (28, 29, 46). Na przykład lekarze definiujący poród przedwczesny jako zakończenie ciąży przed 37. tygodniem jej trwania w porównaniu z lekarzami, którzy poprawnie stosują w definicji porodu przedwczesnego kryteria dojrzałości płodu - częściej wykonują cięcia cesarskie (62.5% vs.37.5%), w przypadkach „ciąż przenoszonych" częściej stosują indukcję farmakologiczną porodu (66% vs 34%), rzadziej uwzględniają w wywiadzie onkologicznym poronienia (44.5% vs 55.5%), porody przedwczesne (37.5% vs 62.5%), porody indukowane (34.4

vs. 65.6%) czy cięcia cesarskie (26.19% vs 73.81%), rzadziej też pytają kobiety w wywiadzie lekarskim o laktację poporodową (45.3% vs 54.7%).

W związku z powyższym edukację onkologiczną należałoby zacząć od samych lekarzy, od znaczenia posługiwania się przez nich pewnymi pojęciami, np. porodu przedwczesnego i raka. Od rozumienia pojęcia porodu zależy postępowanie kliniczne, ale niestety niezależnie od rozumienia istoty raka postępowanie jest tylko rutynowe, skoro od 50 lat przeżywalność i komfort życia ludzi nie zależy od sposobu leczenia, tylko od stopnia w którym rozpoznano u nich nowotwór. Postęp medycyny w walce z nowotworami nastąpi dopiero wówczas, kiedy w każdej z ich kolejnych faz rozwojowych uzyska się coraz lepszą przeżywalność, a nie tylko na etapie wczesnego rozpoznawania. Badania muszą być zwrócone w poszczególnych specjalnościach na czynniki ogólnoustrojowe, które w przypadku ginekologii dotyczą menarche, pokwitania, dojrzewania, liczby porodów, czasu laktacji, początku menopauzy, ale równocześnie także rodzaju i sposobu stosowania środków hormonalnych, nie mówiąc już o odżywianiu. Czynników odżywczych jest tak dużo, że trudno przypisać każdemu z nich pewną specyficzność, skoro nie łatwo jest prowadzić nawet badania wpływu poszczególnych środków hormonalnych na promocję czy zapobieganie częstości pojawiania się raka u kobiet w przyszłości. Na przykład na częstość występowania nowotworów narządu rodnego u kobiet wpływa jatrogenne prowadzenie najbardziej fizjologicznej ciąży (13, 14, 19). Nie tylko zaniedbania przy operacji, spóźniona pomoc, niewłaściwe leczenie krwotoków i uboczne działania indukcji porodu (51, 52), ale samo to jak lekarz rozumie pojęcie „porodu przedwczesnego" wpływa na częstość wykonywania indukcji porodu i cięcia cesarskiego (35). Zapobieganie porodowi przedwczesnemu to nie tylko kwestia zapobiegania utracie zdrowia czy śmierci dziecka, ale immanentna sprawa zakwalifikowania kobiety w przyszłości do grupy ryzyka onkologicznego. W świetle termodynamicznej teorii nowotworów ważne jest, aby większą rolę przypisać czynnikom rokowniczym ogólnoustrojowym, które mają olbrzymie znaczenie w profilaktyce u wszystkich ludzi, a nie tylko u osób, u których występuje ograniczony czynnik rokowniczy. Na przykład podczas działania lekarskiego dotyczącego ciąży, poczęcia, niepotrzebnej nadmiernej stymulacji jajników, wygaszania czynności podwzgórzowych itp., należy pamiętać, że u takiej pacjentki nie tylko wystąpi więcej porodów bliźniaczych, nie tylko więcej dzieci urodzi się przedwcześnie, ale tym samym przez stresogenne działanie u ich matek i otoczenia powstaje większe zagrożenie nowotworowe narządu rodnego. 70-80% pacjentek po przebyciu bez powodzenia leczenia niepłodności przy niektórych metodach wspomagania rozrodu i po zostawieniu ich samym sobie - nie tylko przechodzi ciężki uraz psychiczny i/lub ponosi straty materialne, ale jest również możliwe biologiczne uszkodzenie przez wyłączone podwzgórze lub stymulowane i nakłute jajniki. Również skuteczna nawet terapia z powodu niepłodności prowadzi do skrócenia czasu ciąży, do częstszych porodów instrumentalnych i do częstszych zaburzeń ciąży (6, 54). Oznacza to,

że organizm kobiety niepłodnej już przed ciążą nie jest w stanie równowagi. Dlatego do pozytywnych ogólnoustrojowych czynników rokowniczych powinien należeć poród chcianego dziecka z następową odpowiednio długo trwającą laktacją, w przeciwieństwie do zagrożeń kobiety, która nie tylko nie zaszła w ciążę, ale co więcej roniła wielokrotnie, miała przedwczesne porody, skróconą laktację i przebyła nieefektywne leczenie niepłodności.

4.4. Zakażenia i stany zapalne a nowotwory

Bakterie i wirusy są przyczyną chorób zakaźnych, których rozpoznanie ma od dawna ustalone kryteria łącznie z tak bardzo podkreślaną obecnie rolą stanu obronno-odpornościowego organizmu. Ale zarażenie, czyli stwierdzenie obecności mikrobów w organizmie nie daje jeszcze podstaw do rozpoznania u części osób choroby zakaźnej wobec braku powodowanych przez nie specyficznych objawów i dolegliwości. A mimo to usiłuje się nadal udowodnić, że bakterie i wirusy są także przyczyną raka lub miażdżycy naczyń z ich chorobowymi następstwami. Zwolennicy zakaźnej teorii nowotworów często przyznają, że oprócz mikrobów i znanych od dawna takich czynników, jak np. wiek, rasa, płeć, klimat - zawsze działać musi bliżej dla nich nieokreślony czynnik, nawet naukowo nazywany czasem co-factorem, co w medycznej termodynamice określa się po prostu działaniem dysypatogennym. Choroby nowotworowe tym różnią się od innych schorzeń, że ich wystarczającą przyczyną jest uniwersalne zjawisko samoorganizacji tzw. struktur dysypatywnych, którymi okazały się nowotwory.

Natura rozwiązuje podobne zjawiska przy pomocy tych samych mechanizmów, np. neoangiogeneza tym się różni od fizjologicznej angiogenezy, że pojawia się szybko i z małą ilością elementów mięśniowych w ścianie naczyń. Nowotwór rozpraszający energię dla swojego przeżycia promuje powstanie naczyń, jako elementów transportowych. Ale również organizm stara się dostarczyć przez nie elementy obronne dla zniszczenia źródła dysypatywnej działalności nowego układu i dlatego na naczynia krwionośne w neogenezie można patrzyć z punktu widzenia zarówno układu, jak i otoczenia.

Na podstawie obserwacji całych populacji ludzkich stwierdzono, że nie można mówić o nowotworach bez równoczesnego uwzględnienia ich otoczenia. Nie wszyscy ludzie zainfekowani bakteriami lub wirusami zapadają na nowotwory, a także nie zawsze w tej samej częstości, mimo tego samego natężenia bodźców. Na tym zasadza się konieczność uświadomienia ogółowi społeczeństwa, a przede wszystkim lekarzom, że droga do zwalczania nowotworów wiedzie poprzez wyszukiwanie u ludzi ryzyka nie na podstawie przydatnych w pewnych okolicznościach markerów lokalnych ("specyficznych"), ale na zasadzie informacji, które pozwalają podejrzewać istnienie częstszego zagrożenia nowotworowego w pewnych grupach ludzi. Przykładem tego nowoczesnego podejścia jest zwrócenie uwagi na wspólne korzenie raka szyjki macicy i porodu przedwczesnego lub istnienia czy braku laktacji po porodzie.

Przestano już mówić o specyfice onkogenów, skoro się okazało, że one są naturalnymi genami. Przyjdzie i czas również na to, że przestanie się mówić o zagrożeniu nowotworowym przez poszczególne wirusy bez uwzględniania czynników ogólnych. Właśnie zaburzenia rozwojowe, zniszczenie ośrodków neuroendokrynnych czy immunologicznych prowadzi też do tego, że w każdej tkance czy narządzie w zależności od sprzyjających okoliczności istnieje zwiększona możliwość samoorganizacji nowotworu. Rzecz polega na tym, żeby w momencie zachorowania zwracać uwagę na te czynniki, które stoją u podstaw etiologii, a nie dopiero patogenezy. Klasyczne objawy i dolegliwości zapalenia w postaci zaczerwienienia, obrzmienia, bólu, podwyższonej temperatury, upośledzonej funkcji, itd. stanowią odczyn obronny na tak różne bodźce zewnątrz- i wewnątrzpochodne, jak np.: urazy mechaniczne (ciała obce, ucisk, zranienie), bodźce fizyczne (promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe, ciepło i zimno), chemiczne (kwasy, zasady, metale ciężkie i gazy, toksyny, alergeny) i biologiczne (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty, owady, nowotwory), a także chorobotwórcze produkty przemiany materii (uwalniane enzymy, hormony, kompleksy immunologiczne). Zapalenie może więc powstać nie tylko w wyniku zakażenia drobnoustrojami. I odwrotnie, w razie wydolnych mechanizmów obronno-naprawczych organizmu zakażenie się nawet chorobotwórczymi drobnoustrojami może być bezobjawowe i/lub przejściowe bez negatywnych skutków dla człowieka. Natura przy tym wykorzystuje te same mechanizmy i struktury, a ustrój reaguje zawsze jako całość w zależności od jego stanu wewnętrznego, czym najlepiej tłumaczy się odmienną podatność ludzi na każdy rodzaj zakażenia (32, 56, 69).

Wieloczynnikowe uwarunkowanie stanów zapalnych różni się zasadniczo od podobnego, ale tylko z nazwy wieloczynnikowego uwarunkowania chorób nowotworowych, ponieważ do rozpoznania tych ostatnich wystarczające jest stwierdzenie w ich przebiegu komórek nowotworowych nawet bez jakichkolwiek oznak zapalnych. Co prawda w 1926 roku przyznano nawet nagrodę Nobla duńskiemu patologowi J. A. G. Fibigerowie za „odkrycie" Spiroptera carcinoma, jako krętka powodującego raka u zwierząt karmionych zakażonymi tą bakterią karaluchami. Obecnie odnajdujemy echo tej pomyłki w pracach nad Helicobacter pylori czy Chlamydiami. Dlatego dla przestrogi przed podobnymi uproszczeniami przy wirusowych zakażeniach należy przypomnieć, że na 100 przypadków zakażenia Helicobacter pylori z objawami zapalenia występują wykrywalne objawy dyspeptyczne w 40%, wrzód trawienny – w 15%, a rak żołądka w 2%. Tylko o połowę mniej wrzodów żołądka powstaje w wyniku uszkodzenia błony śluzowej przez nie steroidowe środki przeciwzapalne. Prowadzą do tego też takie czynniki, jak np. stres i palenie tytoniu, a nawet przyspieszone opróżniania żołądka z pokarmów płynnych. Przy założeniu, że tylko połowa populacji jest zarażona tą bakterią, która aż w połowie takich przypadków wywołuje stany zapalne oznacza to prawdopodobieństwo powstania i to dopiero za 10 lat jednego raka wśród 400 osób, czyli rocznie u 0, 0002% (!) ludzi. Ten wynik najlepiej

świadczy o wielkości przyczynowo-skutkowego związku *Helicobacter pylori* z rakiem żołądka, a na pewno stawia pod znakiem zapytania celowość stosowania antybiotykoterapii w każdym przypadku tego zakażenia, czyli u kilku tysięcy osób dla wyeliminowania jednego raka żołądka!

Bakteryjna teoria nowotworów ma ostatnio mniej zwolenników niż powodowane wirusami stany zapalne wątroby lub szyjki macicy, w której z ok. 100 różnych szczepów wirusów wyróżniono typy o niskiej i wysokiej onkogenności. Papilloma wirusy uważa się nawet za czynniki inicjujące kancerogenezę, pomijając przy tym etap o wiele częstszych stanów zapalnych i fakt pojawienia się raka szyjki macicy bez ich udziału lub z równoczesnym współudziałem chlamydii. Oczywiście zorientowani wyłącznie na zakażenia badacze zapominają o roli układu neurohormonalnego i odpornościowego w utrzymaniu i/lub przywracaniu prawidłowej homeostazy. Zachowują się tak, jakby w mieszanym lesie rozumianym jako całość interesowały ich tylko pewne rodzaje drzew, a nie tak jak powinno być zarówno wszystkie rodzaje drzew z nieodłącznymi relacjami między nimi, jak i geograficzne położenie lasu z jego całą florą i fauną.

Różnorodne czynniki mogą samodzielnie lub we współdziałaniu doprowadzać do powstania nowotworu, ale zawsze musi to zachodzić przy udziale także organizmu, a przynajmniej którejś z jego części *(loci minoris resistentiae)*. Rzecz w tym, dlaczego i kiedy w destrukcyjnym zapalnym procesie nagle pojawiają się komórki rakowe, tak zasadniczo różne od dotychczasowych, z których składowych części i w ich miejsce powstają, i dodatkowo są ostro odgraniczone od reszty tkanki, do tego momentu jedynie zapalnie zmienionej. Nawet nowotwory, których samoorganizacja uwarunkowana jest przy udziale dysypatogennych zarazków nie są zakaźne. Infekcja pasożytnicza, bakteryjna czy wirusowa, podobnie jak wrodzona czy nabyta mutacja w genomie – same nie powodują raka, ponieważ nie zmieniają biologicznej tożsamości komórek, a jedynie na tyle mogą oddalić stan ich równowagi wewnętrznej, że komórkom pozostaje alternatywa śmierci lub stochastyczna zmiana ich tożsamości (m.in. genomu), by w tak niebezpiecznym otoczeniu utrzymać biologiczną egzystencję kosztem większego rozpraszania (dysypacji) materii i energii w reszcie organizmu. To przyspiesza śmierć całego ustroju i to wraz z nowotworem, ponieważ każdy nowotwór jest przystosowany tylko do jednego biologicznego otoczenia, tj. niepowtarzalnej tożsamości każdego wielokomórkowego organizmu i tylko w nim może istnieć i rozwijać się, ale i razem z nim musi zginąć.

W ujęciu medycznej termodynamiki to zapalenie, a nie samo zakażenie wirusem jawi się jako zdarzenie świadczące przede wszystkim o lokalnych i/lub uogólnionych stanach oddalonych od fizjologicznej homeostazy. Stopień tego nasilenia zależy od rodzaju i siły bodźców patogennych oraz wydolności organizmu z tym, że w miarę oddalania się od równowagi fizjologicznej coraz mniejsze siły zewnętrzne lub wewnętrzne wywołują zwielokrotnione efekty. Np. w zespołach nabytego z powodu nadużycia narkotyków braku odporności immunologicznej (AIDS) najmniej wirulentne mikroby, jak HIV czy wirusy

opryszczki – świadczyć mogą o śmiertelnym nawet niebezpieczeństwie. Należy też uzmysłowić sobie znaczenie czasu każdej przyczynowej przeciwzapalnej terapii, która powinna trwać na tyle długo, na ile jest to konieczne do zwalczenia zakażenia, ale równocześnie tak krótko, by nie promować rozwoju drobnoustrojów opornych na stosowane leki. Chodzi o wykorzystanie reaktywności organizmu jako całość. Ze zrozumieniem rozpoznawania i leczenia holistycznego jest podobnie jak z pojmowaniem pojęcia lasu: gdy patrzyć na niego z oddali, wówczas postrzega się las jako całość, ale trzeba zbliżyć się do niego, aby dostrzec pojedyncze drzewa, zauważyć relacje między nimi, a także inne rośliny, zwierzęta etc. Wszystkie te elementy flory i fauny są istotne dla lasu jako całości. Tak samo powinien postępować lekarz z pacjentem i przybliżyć się do całości chorego, zamiast np. jedynie zlecać kolejne badania laboratoryjne tylko z powodu nieprawidłowego wyniku jednego z nich. Analogicznie nie może zapominać o tym, że wirus musiałby zawsze być stwierdzany przed spowodowaniem swoistego nowotworu, by uznać to jako jego przyczynę, a nie tylko jako nawet jeden z najczęstszych czynników doprowadzających komórkę do stanu dysypatogennego, który zawsze jako wystarczająca przyczyna poprzedza zaistnienie specyficznego nowotworu (16, 31, 39).

4.5. Dojrzewanie i starzenie a choroby nowotworowe

Człowiek może świadomie ograniczać prokreację, co w wielu krajach doprowadziło już do realnej groźby wynarodowienia najbardziej rozwiniętych krajów. Wszystko to się dzieje wbrew wynikającego też z własnych obserwacji twierdzenia, że kobieta może uczynić dosłownie wszystko dla urodzenia dziecka łącznie ze świadomością pewnego własnego zgonu w trakcie porodu, albo w razie potwierdzenia bezpłodności popełnia samobójstwo, by umożliwić małżonkowi powodzenie w innym związku. Niestety podobny los może spotykać też kobiety usiłujące przez kolejną ciążę podtrzymać rozpadające się małżeństwo.

Ciąża jako zjawisko czasoprzestrzenne zapewnia powstanie rodziny jako najcenniejszego układu podtrzymującego istnienie gatunku i dlatego podstawowym zadaniem małżonków jest właśnie urodzenie co najmniej dwóch potomków (6, 27, 31). Ciąża jest darem szczególnym nie tylko z powodu biologicznego przekazywania w komórkach ludzkiego życia, ale i podtrzymywania zdrowia psycho-emocjonalnego rodziny, jeśli ma miejsce w optymalnym stanie zdrowia kobiety. Dane raz życie jest zarazem gatunkowo zadanym obowiązkiem jego dalszego przekazu, który natura zabezpieczyła po ludzku jakże nadmierną produkcją milionów gamet, by matka mogła urodzić w swym życiu maksymalnie kilkanaście dzieci.

Człowiek jako samodzielny układ biologiczny nie może przedłużyć swego życia, ale wszystkie jego komórki mogą w tym celu ulec nowotworowej samoorganizacji, a wyjątkowo nawet jego układ psycho-emocjonalny, bo jako

całość ludzie mogą się tylko starzeć (33, 37). Każdy nowotwór świadczy o braku dostatecznej efektywności całego systemu obronno-naprawczego ustroju, czyli o jego stanie dalekim od należnej z racji wieku strukturalno-czynnościowej równowagi wewnętrznej. Nowotworów nie mają jednokomórkowce, bo w momencie samoorganizacji w nową biologiczną strukturę dysypatywną stają się klonem komórek o nowej tożsamości z lepszym przystosowaniem do środowiska. Istnienie nowotworów potwierdza wyższość samego życia w ogóle nad życiem każdego wielokomórkowego organizmu, skoro każda komórka w ten sposób może przedłużać swą egzystencję. Ludzkie życie może tylko pokoleniowo przetrwać dzięki zaistnieniu ciąży. Przekazywanie samego życia kolejnemu pokoleniu w odniesieniu do człowieka nie dotyczy tylko biologii, ale także procesów psycho-emocjonalnych jakże często potężniejszych od zjawisk ekologicznych (50). Człowiek sam decyduje o prokreacji i to nawet bez konieczności informowania o tym partnera seksualnego, zwłaszcza gdy ewentualna ciąża staje się zagrożeniem jego osobistego stanu społeczno-ekonomicznego. Najczęściej opóźnia możliwość zajścia w ciążę, przez co świadomie ogranicza się podstawowy element czasoprzestrzennego procesu, w którym właśnie optymalny czas poczęcia określa biologia, a tylko dopuszcza psychologiczna motywacja. Niestety tylko niepłodne osoby znają wartość ciąży jako najcenniejszego daru życia, a ogromna większość ludzi wręcz lekceważy to podstawowe zadanie dla utrzymania gatunku *Homo sapiens*. U kobiet bardzo istotne znaczenie ma fizjologiczny przebieg ciąży i porodu we właściwym dla nich czasie i wielomiesięczna laktacja, jako czynniki promujące zdrowie i tym samym zapobiegające dodatkowo przedwczesnej menopauzie. Z naturalnego zmniejszania się w menopauzie zdolności naprawczo-regeneracyjnej i odpornościowej wynika większa częstość neogenezy w wyniku coraz mniejszej zdolności do usuwania nowo powstających komórek nowotworowych i to pod wpływem coraz to mniej nasilonych bodźców tak psycho-emocjonalnych, jak i fizycznych.

W okresie starości coraz łatwiej można obserwować sprawcze działanie czasu, który jako integralny składnik ustroju od poczęcia wyznacza kres życia, czyli punkt bifurkacyjny najdalej położony na indywidualnej gałęzi wewnętrznych stanów człowieka. Dbanie więc o sprawność psycho-emocjonalno-fizyczną całości ustroju jest najlepszą prewencją nie tylko menopauzy, ale tej najgorszej z chorób, popularnie zwanej rakiem. Ogólne osłabienie, zmęczenie i znużenie oraz ograniczenie wydolności fizycznej i zaburzenia łaknienia połączone ze spadkiem masy ciała stanowią najważniejszy sygnał początku choroby nowotworowej, znanej w swej końcowej fazie jako zespół wyniszczenia nowotworowego, który w Polsce rozpoznaje się rocznie u ponad 50 tysięcy osób (5). Tylko 20-30% pacjentów umiera z powodu nowotworów bez objawów wyniszczenia, co w tej chorobie do niedawna wydawało się trudne do wyjaśnienia. Zmniejszenie masy ciała o 30% na ogół prowadzi do śmierci, chociaż wyjątkowo żyją też chorzy ze spadkiem masy początkowej ciała o 50 %! Człowiek jako układ biologiczny umiera z powodu utraty zdolności do wymiany materii i energii ze

swym otoczeniem i tym zajmuje się medyczna termodynamika, wykorzystując w pełni możliwości nie tylko diagnostyczne za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (15, 16, 41-43), ale i w leczeniu nowotworów z wykorzystaniem efektu fotodynamicznego (64, 65).

4.6. Podsumowanie

Nowe kierunki w diagnostyce i leczeniu nowotworów często dotyczą głównie przełomowego, jakkolwiek tylko pozornego tryumfu technologii nad nauką XX wieku. Dzięki technologii komputery i statki kosmiczne czy telewizja i internet stały się ogólnie znanymi i docenianymi osiągnięciami przez całą ludzkość. Skromniejszy zachwyt wzbudziły przeszczepienia narządów, zwłaszcza serca u ludzi, a kontrowersyjnym stało się sklonowanie pierwszych zwierząt, ale mimo to społeczeństwo często łączy z postępem wiedzy głównie przerażające wybuchy bomb atomowych i wodorowych. i to bardziej z powodu ich nazwy niż rozumienia analogii między makro- i mikrokosmosem. Jeszcze większe różnice dotyczą praktycznego wykorzystywania wiedzy i technologii, czego najlepszym przykładem jest diagnostyczne obrazowanie za pomocą ultrasonografii, promieniowania jonizującego oraz magnetycznego rezonansu jądrowego i/lub elektronowego. Otrzymane za ich pomocą trójwymiarowe obrazy mogą wyglądać nawet identycznie, ale tworzone są na zupełnie różnych podstawach naukowych i większość użytkowników nie potrafi ściśle wyjaśnić tych różnic i zbyt często bezkrytycznie ufa technologii. Właśnie w wymienionych sposobach obrazowania, używana do ich uzyskania aparatura - zbudowana jest z wykorzystaniem współczesnej wiedzy technologicznej, ale czasem ma zainstalowane błędne z medycznego punktu widzenia programy, jak to ma miejsce przy wyznaczaniu ultrasonograficznym daty porodu każdego z osobna noworodka.

Pojęcie raka kojarzy się z chorobą śmiertelną, w której wczesne rozpoznanie może uratować życie. Zasada ta jednak dotyczy każdej choroby, ale w onkologii przez wiele lat była jedyną przesłanką do wczesnego wykrywania nowotworów, kiedy nie znano nie tylko ich przyczyny, ale przede wszystkim dopatrywano się podobieństwa ich etiopatogenezy do pozostałych chorób. W klasycznym rozumowaniu np. choroba zakaźna była skutkiem działania bakterii czy wirusów, których eliminacja farmakologiczna wystarczyć miała do wyleczenia. Tymczasem nawet w przypadkach zakażenia prątkami gruźlicy czy kiły nie zawsze dochodzi do zachorowania, co jeszcze bardziej się ujawnia w czasie epidemii wirusowych. Docenia się przy tym ogólny stan organizmu chorego, ale nadal tkwi w nadziei znalezienia takiej właśnie jednej zewnętrznej, a przez to łatwej do usunięcia przyczyny w chorobach nowotworowych. Ten infekcyjny kierunek myślenia nadal pokutuje pomimo oczywistego, a przez wieki naturalnie i eksperymentalnie potwierdzonego - braku możliwości zakażenia się tak nowotworami, jak i chorobami nowotworowymi. Tylko komórki dzięki swym kwasom dezoksy- i rybonukleinowych (DNA i RNA) mogą dzielić się samo-

dzielnie, ale już wirusy namnażają się tylko przy współudziale tych pierwszych. Obok DNA i RNA istotne również są kodowane przez nie białka i nie dziwi już udział tych samych czynników w patomechanizmie rozwoju nowotworów, regeneracji tkanek czy rozwoju zygoty. Wreszcie większą wagę przypisuje się warunkom wystarczającym zamiast koniecznym, bo jeśli coś jest wystarczające, to nie potrzeba już żadnych innych koniecznych uwarunkowań. Do zrozumienia tych prostych prawd nie potrzeba znajomości współczesnej fizyki, podobnie jak dla poznania przyczyny raka wystarczy przypomnieć, że słowo: etiopatogeneza łącznie określa dwa zdarzenia: etiologię (przyczynę) i patogenezę (powstawanie i rozwój) nowotworu jako przyczyny choroby nowotworowej.

Dla wielu chorób, np. zawodowych i zakaźnych - znaleziono ich przyczyny i uwarunkowania, wykazano także charakter dziedziczny wielu innych schorzeń, dolegliwości i objawów, co znacznie ułatwiło leczenie czy wręcz całkowite ich wyleczenie. Tylko w odniesieniu do pojawiających się nagle i często w najmniej spodziewanych miejscach nowotworów nie tylko zbyt długo nie wskazano na przyczynę, ale także nie umiano wyjaśnić częstej dysproporcji między wielkością zmian patologicznych a szybkością przebiegu śmiertelnej choroby nowotworowej niezależnie od sposobów jej leczenia. Nie pomogły olbrzymie nakłady finansowe i wysiłki na całym świecie uczonych, którzy dopatrywali się nawet specyficznych onkogenów, a prostą zbieżność budowy wirusów z tworzącymi genom kwasami nukleinowymi tłumaczyli długim okresem utajenia rozwoju raka.

4.6.1. Stochastyczne uwarunkowanie raka

Odkrycie tajemnicy raka dokonało się w końcu XX wieku, a było poprzedzone bardzo obszernymi badaniami epidemiologicznymi i przede wszystkim neuroendokrynologicznymi, które w stosunku do najlepiej zbadanych raków szyjki i trzonu macicy wskazały na neurohormonalne ich uwarunkowania. Najpierw te dwa najlepiej poznane nowotwory o przeciwstawnym uzależnieniu i przebiegu klinicznym zostały niezależnie połączone odpowiednio z niedoczynnością (14) i nadczynnością podwzgórza (2, 3). Pozwoliło to na zupełnie nowoczesną interpretację dobrze znanych miejscowych stanów przedrakowych macicy z ogólnoustrojowymi zaburzeniami neurohormonalnymi (21). Z całym naciskiem należy podkreślić zasadniczą różnicę między rakiem a stanami przedrakowymi, które od pozornie zdrowych tkanek tylko tym się różnią, że w nich częściej pojawiają się nowotwory. Co więcej, chociaż uszeregowano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy w zależności od stopnia wzrastającego zagrożenia inwazją nowotworową w sekwencji CIN I – CIN II – CIN III, to wykazano niezbicie, że nawet przy współistnieniu CIN III z CIN I proces ten może wystąpić najpierw w mniej zaawansowanym stopniu. Dotyczy to także cofania się tych zmian patologicznych tak samoistnie, jak i pod wpływem immunopotencjalizacji.

Ponad wszelką wątpliwość udowodniono stochastyczne uwarunkowanie neogenezy. Z jednej strony istnieje wiele czynników i najrozmaitsze uwarunkowania kancerogenezy w powtarzalnym odsetku zachorowań, ale z drugiej strony nie można przewidzieć u której osoby powstanie jakikolwiek nowotwór i w jakim stadium rozwoju choroby zostanie rozpoznany, a tym właśnie zajmuje się medycyna. Każdy chory z osobna przestaje być zainteresowany tym jaką miał szansę zachorowania: 5% czy 80%, skoro wykryto u niego raka, bo dla niego jest to 100%! Dochodzi do tego brak wyraźnego postępu w leczeniu nowotworów w drugiej połowie XX wieku pomimo olbrzymich nakładów finansowych na badania, które niewątpliwie przyczyniły się do znacznego ogólnego postępu naukowego i technologicznego. Mimo to nie osiągnięto ani zapowiadanego decydującego zwiększenia efektywności leczenia, ani w końcu całkowitego wyeliminowania nowotworów. Okazało się wręcz, że to ostatnie życzenie w ogóle nie może być spełnione w świetle osiągnięć ogólnej ludzkiej wiedzy.

Gwałtowna przemiana każdej komórki w nowotwór objawia się nagłym zwiększeniem rozpraszania materii i energii w jego najbliższym otoczeniu. To z kolei jest sygnałem dla organizmu, że niebezpieczeństwo nie zostało zlikwidowane lokalnie i wymaga ogólnoustrojowej reakcji naprawczo-obronnej. W tym czasie szybkie tworzenie nowych naczyń krwionośnych (neoangiogeneza) jest objawem tej walki, a nie jedynie ekspansji samego nowotworu. Wszystko ostatecznie zależy od stanu całego organizmu i dlatego u zdrowych ludzi nie może rozwijać się choroba nowotworowa, chociaż nieustannie pojawiają się sygnały od samoorganizujących się komórek nowotworowych!

W stanach chorobowych (czytaj: bliskich i dalekich od należnej z racji biologicznego wieku równowagi organizmu) łatwiej mogą powstawać i niestety dalej się rozwijać nowotwory, prowadzące do zespołu dolegliwości i objawów choroby nowotworowej, która jest chorobą drugiej generacji, ponieważ rozwinąć się może tylko w chorym lub niewydolnym ze starości organizmie.

4.6.2. Przyczyna choroby nowotworowej

Przyczyną choroby nowotworowej jest nowotwór, jako różny od organizmu gospodarza układ biologiczny, termodynamicznie sprawniejszy (tj. produkujący w swoim wnętrzu mniej entropii) od dotychczasowych części organizmu, z których i w miejsce których powstał. Wystarczającym warunkiem powstania pierwszej komórki nowotworowej w organizmie wielokomórkowym jest stan dysypatogenny dotychczasowej komórki, która musi ulec samoorganizacji w nową strukturę dysypatywną, bo inaczej zginie! Oczywiście dla doprowadzenia komórki do tego krańcowego stanu konieczny jest udział wielu czynników, które w zależności od ich zestawu i czasu działania doprowadzają do stanu dysypatogennego. Fizycy nazywają go punktem bifurkacyjnym, umiejscowionym w zakresie niestabilnych stanów dalekich od wewnętrznej równowagi każdego, a nie tylko biologicznego układu. Dlatego czynników koniecznych dla zaistnie-

nia neogenezy nie można nawet potocznie nazywać przyczynami nowotworów, jak to powszechnie stosuje się do onkogenów, wirusów, stresów, narkotyków, a nawet przebytych ciąż czy długości laktacji. Każdy z tych przykładowo wymienionych czynników może być wystarczającym jedynie do wywołania np. stanów zapalnych czy chorób endokrynnych, ale nie nowotworowych, ponieważ do tego nie wystarcza sama jego obecność, a nawet specyficzne działanie.

W całej biologii każdy układ ma swe otoczenie, z którym dla swego istnienia i rozwoju musi wymieniać – najogólniej ujmując – materię i energię poprzez swoje brzegi. Dlatego nie można rozpatrywać oddzielnie układu i otoczenia każdego nowotworu, którym jest ustrój gospodarza łącznie z żyjącymi w nim mikrobami.

Świat jedno- i wielokomórkowców tworzy całość, u jednych i u drugich oprócz normalnych podziałów komórkowych powstają z komórek nowe struktury dysypatywne, które u pierwszych dają nowe linie zmutowanej bakterii, a u drugich – nowotwory. Pierwsze żyją w każdym środowisku, jako samodzielne jednokomórkowce, a drugie mogą istnieć tylko w dotychczasowym otoczeniu biologicznym, bo tylko w takim dla swego istnienia i rozwoju same produkują mniej entropii zwiększając ją na zewnątrz swego układu, ponieważ suma entropii w obu współistniejących układach (nowotwór i chory) musi być dodatnia. Jeśli więc ustrój jako całość ma przetrwać, to musi w porę zniszczyć każdą pojawiającą się komórkę nowotworową.

PIŚMIENNICTWO

1. Boils PF, De Oliveira G, Dexeus J, Diederich NH, Klimek R, Koschade E, Kurjak A, Lambotte R, Maerki B, Michalas S, Schenker J, Schlader G, Wagner H. H, Wladimiroff JW. Recommendation of the EBGO for Basic Postgraduate Training in Gynecology and Obstetrics. in. Gynecology-Obstetrics, EBGO-European Board of Gynecology and Obstetrics, Chapter 6, Training of Medical Specialists in the EU 1995; 35-39. – 2. Dilman VM. et all. Hypothalamopituitary hyperactivity and endometrial carcinoma. Am J Obst Gynec 1968; 102(6): 880-889. – 3. Dilman WM. Dlaczego człowiek umiera. PZWL Warszawa 1974. – 4. Homa T, Klimek R, Pabian W. Fiftieth anniversary of Hans von Euler-Cheplin and Bolesław Skarżyński's „Biochemie der Tumoren". A Remarkable Medical Publication During World War II. In: Klimek R. (ed.): Pre- and Perinatal Psycho-Medicine. DReAM, Cracow 1992; 115-119. – 5. Jędrychowski W. Gastrointestinal cancer in Poland. Jagiellonian Univ Press Kraków 2004. – 6. Kaim I., Klimek R., Migdał M: Neuroendokrynne dojrzewanie kobiet a prokreacja i neogeneza. Gin Prakt 2005; 4(85): 2-5. – 7. Karwan A. Ocena wartości badania cytologicznego grup III, IV i V przez porównanie z wycinkiem badania histologiczno-patologicznego. Wiad Lek 1994; 47: 181-184. – 8. Klimek M., Klimek R. CIN po ciąży wysokiego ryzyka. Ginekol Pol 1990; 61: 575-577. – 9. Klimek M., Klimek R. Niepłodność w K. Janicki (ed.) Domowy Poradnik Medycz-

ny. PZWL Warszawa 2004: 659-668. – 10. Klimek M, Klimek R, Mazanek-Mościska M. Preterm birth as an indicator of cancer risk for the mother. Int J Gynecol Obstet 2002; 3: 373-77. –

11. Klimek R. Zespół podwzgórzycy pociążowej jako przyczyna nawykowych poronień. Pamiętnik XVII Zjazdu PTG Poznań 1967; Cz I: 76-78. – 12. Klimek R. (red.) Ginekologia. PZWL Warszawa, wyd I1977 i wyd II 1982. – 13. Klimek R. Dysypatywna struktura nowotworów na modelu raka szyjki macicy. Ginekol Pol 1978; 49: 765-770. – 14. Klimek R. Neuroendokrynne uwarunkowania raka szyjki macicy. Ginekol Pol 1978; 49: 369-375. – 15. Klimek R. Nukleomagnetyczny rezonans (NMR) atomów jako dowód dysypatywnej struktury nowotworów. Przegl Lek 1982; 39: 313-317. – 16. Klimek R. Ekologiczne czynniki w ujęciu termodynamiki medycznej. (Ecological factors in terms of medical thermodynamics). AWF, Kraków 1983; 35: 118-125. – 17. Klimek R. Struktury dysypatywne a homeostaza społeczna. w: Pęcharski M, Tudrej J. (red.) Procesy samoregulacji w oświacie PWN, Warszawa 1983; 84-89. – 18. Klimek R. Rak-przyczyna, uwarunkowania, samoobrona. PWN Warszawa 1985. – 19. Klimek R. (red) Położnictwo. PZWL Warszawa 1988. – 20. Klimek R. Leczenie nowotworów jako samoorganizujących się struktur dysypatywnych. Ginekol Pol 1989; 60: 177-181. -

21. Klimek R.: Casual prevention of cancer as a natural biological phenomenon. Medicine Biologie Environment 1990; 18: 8-12. – 22. Klimek R. Narząd płciowy kobiety. w. Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. Kokot F. (red.) PZWL Warszawa 1990; t 2: 415-434. – 23. Klimek R. Cervical cancer as a natura phenomenon. Euro J Obstet Gynec Reprod Biol 1990; 36: 221-238. – 24. Klimek R. Ocena rozpoznawania i leczenia raka szyjki macicy na świecie. Przegl Lek 1992; 51: 1-3. – 25. Klimek R (ed.) Prenatal and Perinatal Psycho-Medicine. DWN-DReAM Cracow 1992. – 26. Klimek R. Rola ginekologów w etiopatogenezie raka szyjki macicy Ginekol Pol 1992; 63: 92-96. – 27. Klimek R Clinical psychology in terms of ecumenical medicine. Pre- and Perinatal Psychology J 1993; 8 (2): 119-128. – 28. Klimek R. Wpływ psychologicznych barier u leczonych i leczących na postęp w onkologii. Psycho-Med'93 Katowice 1993. – 29. Klimek R. Odpowiedzialność lekarza za właściwe rozumienie terminu porodu. w. Zdebski Z. (red.) Problemy Perinatologii Klinicznej 1995; 13-24. - 30. Klimek R. Apoptosis in terms of subcellular self-organisation of canceer as a new dissipative structure in. Forni E. Santamaria L. (ed) Medicine Biologie Environment 1994; 22, 571-575. –

31. Klimek R Ciąża a wychowanie i nauczanie seksualne człowieka. Ginekol Pol 1994;65: 462-465. - 32. Klimek R. Narząd płciowy kobiety. w: Kokot F. (red) Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. PZWL Warszawa 1998; 562-574. – 33. Klimek R. Stany przed- i nowotworowe w świetle współczesnej wiedzy. Kolposkopia 2001; 1(1): 41-42. 34. Klimek R. Zawodowa odpowiedzialność polskich uczonych. Ginekol Pol 2001; 72: 527-534. – 35. Klimek R. Przyczynowa hormonalna prewencja porodu przedwczesnego. Medycyna

Wieku Rozwojowego 2003; 7(3) Supl 1: 41-50. – 36. Klimek R. Szkodliwość kalendarzyków ciążowych podobna do talidomidu. Ginekologia po Dyplomie, 2005; 3: 95-98. – 37. Klimek R. Prokreacja, starzenie i nowotwory. Menopauza 2002; 1(1): 1-4. – 38. Klimek R. (red), Basta A, Bręborowicz GH, Chazan B, Czajkowski K, Dębski R, Dubcak J, Fedor-Freybergh P, Hajek Z, Kamiński K, Klimek M, Krzysiek J, Lauterbach R, Lukacin S, Malarewicz A, Maly Z, Marianowski L, Oleszczuk J, Pisarski T, Reron A, Roztocil A, Sajdak S, Skręt A, Stencl J, Szymanski W, Wilczyński J, Unzeitig V, Zdebski Z. Declaration of the Childbirth in XXI century. Archives of Perinatal Medicine 2001; 7(3): 8-14; Gin Prakt 2001; 9(2)6: 6-13; Ginekol Pol 2002; 73: 3-13. – 39.Klimek R, Kaim I, Jaskulska B, Dziechciowski M. Medycyna za zamkniętym drzwiami, czyli rozmowy o zdrowiu. DREAM. Kraków 1999. – 40. Klimek R, Krupiński L, Madej J. et all. Cytohormonalne i kolposkopowe obserwacje w przypadkach podwzgórzycy pociążowej. Fol Med Cracoviensis 1967; 9: 441-447. -

41. Klimek R, Lauterbur PC, Mendonca-Dias MH. A discussion of nuclear magnetic resonance (NMR) relaxation time of tumors in terms of their interpretation as self organising dissipative structures and of their study by NMR in vivo by NMR zeugmatographic imaging. Ginekol Pol 1981; 52: 493-502. – 42. Klimek R, Lauterbur PC, Mann WJ, Mendonca-Dias MH, Kaplan C. Nuclear resonance technique in human surgery. Cases' report. Przegl. Lek., 1982, 39, 335. – 43. Klimek R, Lauterbur PC, Mendonca-Dias MH, DeBlase F, Doroszkiewicz W. Nuclear magnetic resonance relaxation time as a proof of the plasmid in Escherichia Coli. Przegl Lek 1982; 39: 533-534. – 44. Klimek R, Madej J. Równoczesność zmian nabłonkowych i naczyniowych w kancerogenezie. Ginekol Pol 1985; 56: 53-56. – 45. Klimek R, Matuszewski H, Zdebski Z. Odległe poporodowe zaburzenia endokrynologiczne. Ginekol Pol 1964; 35: 251-256. – 46. Klimek R, Mazanek-Mościcka M, Stettner J, Wójcik R. Czynniki rokownicze w leczeniu nowotworów złośliwych jako struktur dysypatywnych. Ginekol Pol 2000; 71: 419-426. – 47. Klimek R, Paradysz A. Współistnienie zespołu podwzgórzycy pociążowej z rakiem szyjki macicy. Ginekol Pol 1969; 40: 1251-1256. – 48. Klimek R, Paradysz A, Szarek D. Częstość występowania dyskariozy w rozmazach pochwowych u kobiet z zespołem podwzgórzycy pociążowej. Ginekol Pol 1971; 42: 1019-1021. – 49. Klimek R, Pawlikowski M. Neuroendokrynologia kliniczna. PZWL Warszawa 1973. – 50. Klimek R, Reroń A. Medical versus social aspects of unwanted pregnancy. Int J Pre Perinat Psych Med 1998; 3: 287-293.-

51. Klimek R, Stanek J. Metody diagnostyczne w ciąży o wysokim ryzyku. PZWL Warszawa 1978. – 52. Klimek R, Stanek J. Diagnostyka i postępowanie w ciąży o wysokim ryzyku. PZWL Warszawa 1983. – 53. Kokot F. (red.) Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. PZWL Warszawa 1990. – 54. Krzysiek J, Klimek R. Poronienia, porody przedwczesne i niedotlenienie wewnątrzmaciczne płodów w ciążach po leczeniu braku jajeczkowania. Gin Pol 1981; 52: 45-50. – 55. Madej J. Kolposkopia PZWL Warszawa 1982. – 56. Ma-

dej. J, Klimek R. Obserwacje kolposkopowe rezultatów immunopotencjalizacji w obrębie szyjki macicy. Ginekol Pol 1988; 59: 147-150. – 57. Madej JA. Etiologia i patogeneza nowotworów. Wyd II α-medica press 1999. – 58. Madej JA. Podstawy cytopatologii. Urban & Partner 2003. – 59. Malarewicz A. Profilaktyka nowotworów żeńskich narządów płciowych, ze szczególnym uwzględnieniem raka szyjki macicy. Biuletyn Świętokrzyskiej Izby Pielęgniarek i Położnych 1998; 45: 6-8. - 60. Malarewicz A. Ilustrowana cytodiagnostyka ginekologiczna. BGW Warszawa 1994. -

61. Mann WJ, Mendoca-Dias MH, Lauterbur PC, Klimek R. et al. Preliminary in vitro studies of nuclear magnetic resonance spin-lattice relaxation time and three-dimensional nuclear magnetic resonance imaging in gynecological oncology. Am J Obst Gynec 1984; 148: 91-95. – 62. Pertyński T. (red): Menopauza, ICZMP, Łódź 2001, t. I-IV, 13-14. – 63. Popiela T.(red) Rak żołądka. PZWL Warszawa 1987. – 64. Sieroń A. (red) Zarys fotodynamicznej diagnostyki i terapii nowotworów. Bielsko Biała α-medica press 1997. – 65. Sieroń A. (red) Zastosowanie pól magnetycznych w medycynie. Bielsko Biała α-medica press 2000. – 66. Spaczyński M. Onkologia Ginekologiczna. Wrocław Urban & Partner 1997. – 67. Szymański W (red.) Położnictwo Rudolfa Klimka, DREAM Kraków 1999. – 68. Ślęzak A, Sieroń A. Zarys termodynamiki medycznej. Bielsko Biała α-medica Press 2000. – 69. Tomaszewska B, Kanik B, Dziechciowski M, Janeczko J, Klimek R. Ogólnoustrojowe uwarunkowania ginekologicznych stanów zapalnych. Terapia 2000; 1: 13-14. – 70. Zdebski Z, Niespodziański K, Kućmińska A. et al. Częstość występowania zmian podejrzanych tarczy części pochwowej szyjki macicy u kobiet z zespołem podwzgórzycy pociążowej. Ginekol Pol 1981; 51: 925-929.

III

POLIETIOLOGIA I PATOGENEZA NOWOTWORÓW

(wybrane zagadnienia)

1. Hipoteza tzw. klonalnej ewolucji nowotworów

Modelem, na którym prowadzono badania klonalnej ewolucji powstawania nowotworów był rak okrężnicy u ludzi, gdyż zidentyfikowano rodziny obciążone genetycznie skłonnością do choroby zwanej polipowatością gruczolakowatą. Polipy te wykazują zdolność do złośliwienia, za który to proces ma być odpowiedzialny gen APC (adenomatous polyposis coli - gruczolakowata polipowatość jelita grubego). Gen ten jest zlokalizowany w pobliżu środkowej części dłuższego ramienia chromosomu 5. Wykryto także kilka dziedzicznych mutacji genu APC, które występują w raku okrężnicy, zarówno w przypadkach pojawiających się sporadycznie, jak i rodzinnie. W ten sposób poznano pierwszy etap procesu ewolucji klonalnej raka okrężnicy i potwierdzono możliwość mutacji tych samych genów w komórkach guzów ujawniających się zarówno rodzinnie jak i spontanicznie. Mutacje genu APC wiążą się jednocześnie z tworzeniem przez komórki niekompletnego białka, co przy uszkodzeniu obu alleli genu, prowadzi do zaniku hamowania podziałów komórki. Wykazano także, że komórki raka okrężnicy mają często wyłącznie zmutowane kopie dwóch dodatkowych genów supresorów nowotworów. Jeden z nich - p 53 - znajduje się na chromosomie 17, a prawidłowy jego produkt uczestniczy w takich procesach biochemicznych jak np. naprawa uszkodzeń DNA. Drugim jest gen DCC (deleted in colorectal cancer - brakujący w raku okrężnicy), który jest zlokalizowany w chromosomie 18. Gen ten koduje białko obecne na powierzchni komórek okrężnicy i ułatwia ich wzajemną adhezję.

W komórkach raka niezmiennie są mutacje, które nie obserwowano w komórkach polipa, co świadczy o tym, że dodatkowe mutacje miałyby prowadzić do wzrastającej agresywności nowotworu. Np. komórki niektórych polipów

mają mutacje w genie „*ras*" (chromosom 12) bez genu p 53, ale komórki nowotworów powstałych z tych polipów ujawniają już obie te mutacje. Nie udowodniono jednoznacznie, że o przekształceniu polipa w guz złośliwy decyduje jakaś szczególna kolejność mutacji genów „*ras*", p 53 i DCC, choć wydaje się, że najpierw dość często ulega mutacji gen „*ras*".

Analiza cytogenetyczna spontanicznych gruczolakoraków jelita grubego wykazała istnienie aberracji dotyczących zarówno liczby jak i struktury chromosomów. Można także identyfikować mutacje w *locus* pewnych genów. Np. w neoplazji nabłonka jelita grubego dochodzi od 3 do 7 mutacji w obrębie różnych genów, tj. genów antynowotworowych, onkogenów oraz genów odpowiedzialnych za naprawę DNA. Częste delecje alleli notowano w regionach 5 q, 17 p oraz 18 q, posiadających *loci* odpowiednio dla genu APC, MCC (mutated in colorectal cancer), p 53 oraz DCC, mutacje punktowe w obrębie chromosomu 12 p w *locus* protoonkogenu *K- ras*. Zaobserwowano, że zmiany w genomie komórki w czasie transformacji nowotworowej są skorelowane z przekształceniem polip - gruczolak - rak. Proces ten rozpoczyna się mutacjami w genie APC, później w obrębie genu MCC, co predysponuje do powstania gruczolaków. Wzrostowi wielkości i dysplazji gruczolaków towarzyszą mutacje w genach *K- ras i* DCC, a ostateczne przekształcenie w raka to zmiana w obrębie genu p 53.

Przypuszcza się, że produkt białkowy genu APC zaangażowany jest w proliferację komórek, a jego funkcja związana jest z rolą cytoszkieletu w tym procesie. Najczęstszymi mutacjami w obrębie genu APC są delecje jednego lub dwóch nukleotydów oraz insercje o charakterze mutacji nonsensowych i mutacji miejsc składania, prowadzące do zmiany ramki odczytu i powstanie skróconego produktu białkowego. Mutacje wymienionego genu notowano nie tylko w nowotworach jelita grubego, ale także w nowotworach przełyku, żołądka, jelita cienkiego i skóry, co wskazuje, że ekspresja tego genu ma miejsce w różnych tkankach prawidłowych i sugeruje uniwersalną rolę jego produktu białkowego.

Gen DCC, będący genem antynowotworowym, koduje polipeptyd o charakterze białka błonowego i jest homologiczny z cząsteczkami adhezyjnymi komórek nerwowych i odpowiadających im glikoprotein powierzchniowych biorących udział prawdopodobnie w interakcji komórek i transmisji sygnałów komórkowych. Przypuszcza się, że obniżenie lub brak ekspresji genu DCC prowadzi do zaburzeń kontroli wzrostu i różnicowania komórek. W przypadku raka jelita grubego można mówić o dwóch szlakach kancerogenezy - jednym związanym z utratą genu DCC i anaplazją komórek błony śluzowej oraz drugim - nie związanym z zaburzeniami genetycznymi w genie DCC.

Gen MCC, jako gen przeciwnowotworowy, ulega bardzo wcześnie mutacji, tj. na etapie przejścia nabłonka prawidłowego w stadium gruczolaka. Mutacje te spotyka się głównie w nowotworach spontanicznych, podczas gdy w genie APC są to mutacje zarówno dziedziczne jak i somatyczne. Wskazuje to, że mu-

tacja tylko w jednym z tych genów jest wystarczająca dla spowodowania podobnego efektu fenotypowego.

W przemianie nowotworowej jelita grubego mutacje genu p 53 powodują przejście gruczolaka w stadium nowotworu złośliwego i występują w 60 - 90 % raków tego odcinka przewodu pokarmowego. Mutacje protoonkogenu *ras* mogą pojawić się na bardzo wczesnym etapie rozwoju nowotworów jelita grubego. Rodzina tych genów (*H- ras, K- ras, N- ras*) należy to do najczęściej mutujących protoonkogenów w różnego typu nowotworach. Przekształcenie protoonkogenu *ras* w onkogen jest najczęściej wynikiem mutacji punktowej w kodonach 12, 13 lub 61. Powoduje to utratę aktywności GTP- azy przez białko Ras. Nowotworom jelita grubego towarzyszą mutacje genu *K- ras* zlokalizowane na chromosomie 12 p, które w 84% dotyczą kodonów 12 i 13.

Podobne obserwacje poczyniono w gwiaździaku (*astrocytoma*) mózgu u ludzi, gdzie wykazano w jego chromosomach więcej niż jedną kopię genu kodującego receptor dla czynnika wzrostowego komórek naskórka (EGF). Powoduje to pojawienie się na powierzchni komórek dodatkowych receptorów, a to może prowadzić do zwiększonej reaktywności komórek na EGF. Zjawisko to może być odpowiedzialne za przemianę guza ze stadium średnio do bardziej zaawansowanego. A więc pojawienie się nowotworów mózgu związane jest z unieczynnieniem genu p 53, utratą pewnego genu w chromosomie 9, patologiczną amplifikacją genu kodującego receptor dla EGF i utratą co najmniej jednej kopii chromosomu 10. Należy także dodać, że uszkodzenie genu p 53 nie tylko zwalnia hamowanie proliferacji, ale pobudza proces tworzenia się nowych naczyń krwionośnych, które wrastając w obszar guza nowotworowego, pomagają odżywiać jego komórki, a jednocześnie za ich pośrednictwem nowotwór jest rozsiewany po organizmie. Nieprawidłowe zaś białka będące produktem zmienionego genu chronią komórki nowotworowe przed niszczącym działaniem radioterapii.

Poznanie rodzajów zmian genetycznych, warunkujących narastającą agresywność nowotworów złośliwych, może usprawnić ich terapię. Jeśli mutacje występują w ściśle określonej kolejności, wówczas ich wykrycie w komórkach guza ułatwi ustalenie stopnia zaawansowania choroby, a także pozwoli wykryć wznowę dzięki wychwyceniu mutacji w komórkach nie tworzących jeszcze dostrzegalnego guza. Badania biologii nowotworów dostarczają licznych dowodów na złożoność i wieloetapowość kancerogenezy. To też wiedza o przyczynach i mechanizmach nowotworowej transformacji komórek, pomimo licznych badań, jest nadal fragmentaryczna i pozostaje w sferze lepiej lub gorzej udokumentowanych hipotez.

2. Kancerogeneza jako wynik zaburzeń struktury elektronowej w DNA

Nowotwory uważane są za struktury dysypatywne, tj. rozpraszające energię i materię, a więc wykazujące tendencję do wzrostu entropii w otoczeniu. Te elementy termodynamiczne można połączyć z elementami informacji genetycznej komórki poprzez rekcje elektromagnetyczne. Stąd teorie zakładające zmiany w procesach genetycznych powinny uwzględniać także reakcje przebiegające na poziomie jąder atomowych. Obserwacje takie możliwe są do przeprowadzenia dzięki metodzie magnetyczego rezonansu jądrowego (nuclear resonanse magnetic - NMR), w której jądra atomowe rezonując przechwytują energię i zmieniają swój stan dynamiczno-przestrzenny. Po ustaniu działania fal elektromagnetycznych, jądra atomowe oddają przyjętą energię i wracają do poprzedniego stanu, a trwanie tego zjawiska nazywa się czasem relaksacji NMR i zależy od stanu równowagi z otoczeniem rezonujących jąder; im czas ten jest dłuższy, tym stan jest bardziej oddalony od równowagi. Zmiany czasu relaksacji należą do najwcześniejszych zaburzeń czynnościowych, nim pojawią się zmiany biochemiczne, a następnie morfologiczne. Wykazano miedzy innymi, że komórki nowotworowe mają większy czas relaksacji, aniżeli komórki prawidłowe.

Wzrost intensywności emitowania przez komórkę fotonów pozwala na podniesienie entropii, co wiąże się ze zmniejszeniem ilości informacji wykorzystywanej przez komórkę. Wnikanie fotonów do komórki powoduje degeneracyjną emisję fotonów z DNA oraz dekondensację tego kwasu nukleinowego. Stan taki mogą wywoływać czynniki kancerogenne.

2.1. Działanie czynników kancerogennych na DNA

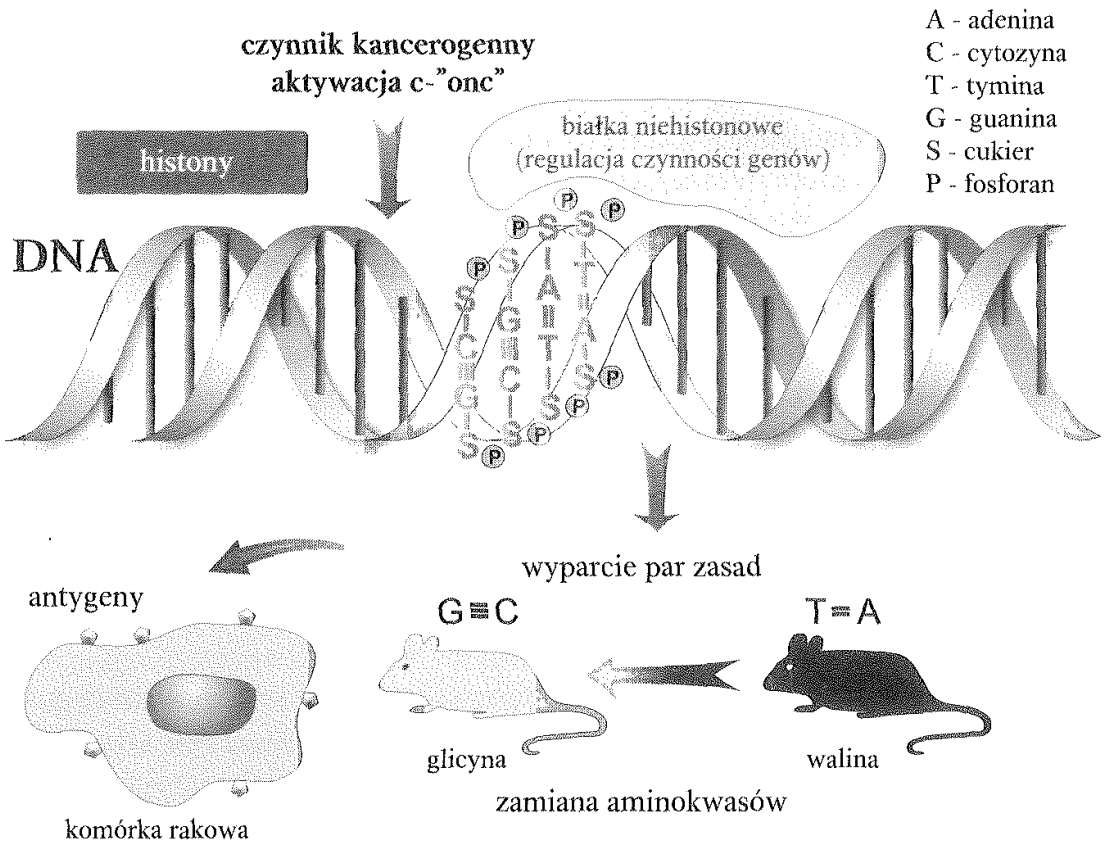
Watson i Crick opisali biheliks jako II - rzędową strukturę DNA. Pod pojęciem tym rozumiemy konformację dotyczącą podwójnej spirali oraz oddziaływania zasad w stosie (base stacking).

DNA zbudowany jest z nukleotydów zawierających cztery zasady: adeninę (A), cytozynę (C), tyminę (T) i guaninę (G). Układ zasad w cząsteczce DNA stanowi informację, jaką niesie gen i która determinuje kolejność aminokwasów w łańcuchu polipetydowym. Informacja ta przekazywana jest do cząsteczki RNA, co nosi miano transkrypcji.

Kwasy nukleinowe mają zdolność do międzycząsteczkowego oddziaływania z różnymi związkami chemicznymi i jonami metali. Np. srebro wiąże się z DNA bogatym w pary zasad G - C, a rtęć z DNA bogatym w A - T. Z kolei jony cynku stabilizują strukturę II -rzędową DNA, a jony miedzi destabilizują ją. W przypadku jonów miedzi szczególnie aktywnymi w ich wiązaniu okazały się pary zasad G - C. Natomiast jony Mg^{2+} i Mn^{2+} tworzą z kwasami nukleinowymi tylko kompleksy poprzez wiązanie z resztami kwasu fosforanowego, a nie budują innego rodzaju struktur.

Szczególnie niebezpieczne dla DNA są czynniki kancerogenne. Substancje te, a właściwie ich biologicznie czynne postacie, wchodząc w reakcje chemiczne z DNA, uszkadzają go. W sytuacji niemożności naprawy poprzez enzymy „wycinające" (egzo- i endonukleazy), glikozydazy i polimerazy, wypełniające ubytki po „wycięciu" i odtworzenie nici DNA przez ligazy, jest reparacja poreplikacyjna. Dochodzi do replikacji uszkodzonego DNA, ale powstają luki odpowiadające zmienionym zasadom. Luki te zostają wprawdzie wypełnione, lecz proces uzupełnienia jest podatny na błędy, prowadzące do nieprawidłowego tworzenia zasad i tym samym do mutacji. Np. w procesach metylacji DNA mogą być zaburzenia w pozycji genów (10^{-3} mutacji na komórkę/pokolenie), zaś częstość mutacji spontanicznych waha się od 10^{-6} do 10^{-7}. Wiadomo także, że obecność kancerogenu może je zwiększać 10 do 100 razy.

Mutacja polega na zmianie, wypadnięciu lub dodaniu (substytucji, delecji lub addycji) nukleotydów w zespole trzech zasad kodujących jeden aminokwas. Przykładowo z mutacją punktową mamy do czynienia w ludzkim raku pęcherza moczowego, gdzie para zasad G - C jest zastąpiona parą T - A. Zjawisko to polega na innym rozmieszczeniu ładunków w cząsteczce, czyli tautomeryzacji i tworzeniu się fałszywych par zasad. Mutacja w obrębie onkogenu prowadzi zatem do produkcji swoistego białka - produktu aktywowanego c - onkogenu, w którym jeden aminokwas - glicyna zastąpiony jest waliną (ryc. 1). Taka



Ryc. 1. Kancerogeneza w wyniku mutacji punktowej

zmiana struktury I - rzędowej białka - kinazy daje zmianę jego właściwości i aktywności, stanowiąc istotny etap w rozwoju nowotworu. Jednocześnie należy podkreślić, że mutacja punktowa polega na podstawieniu pojedynczej zasady azotowej przez inną. Powstaje nowy tryplet, który koduje nowy aminokwas, a więc powstaje białko wariantowe. Wynika to z faktu, że cztery typy zasad azotowych występują w grupach po trzy ($4^3 = 64$ możliwości kombinacji). Taki tryplet zwany kodonem, koduje każdy aminokwas. Stąd mówi się, że kod genetyczny jest trójkowy, bezprzecinkowy i nie nakładający się.

Jak wspomniano, kancerogenna aktywność związków chemicznych może być związana z indukcją mutacji punktowych w obrębie wysoce specyficznych miejsc protoonkogenów. Mutacja genów z rodziny „*ras*" - kodujących białka regulujące przepływ sygnałów przez błony - jest najczęstszym przykładem pobudzenia onkogenu w czasie chemicznej kancerogenezy w różnych tkankach. Po zadziałaniu czynników kancerogennych chemicznych powstają bezpośrednio lub po zmetabolizowaniu tzw. elektrofilne kompleksy, tj. elektronowo ujemne ugrupowania cząsteczek, mogące atakować wiele elektronowo bogatych lub nukleofilnych kwasów nukleinowych, tworząc z nimi układy kowalencyjne. Reakcje te przebiegają na ogół przy atomach azotu, siarki i tlenu i są reakcjami nieenzymatycznymi, czyli nieswoistymi. Przyłączenie kancerofilnych postaci kancerogenu do DNA komórki może być dziedziczne, łącznie z niestabilnością chromosomów i ekspresją genów, w tym onkogenów. Powoduje to replikację trwale uszkodzonego DNA i promocję oraz progresję z proliferacją komórek nowotworowych włącznie. Inicjowane kancerogenem komórki tworzą klony zmienione fenotypowo, tzw. ogniska preneoplastyczne. Pewna ich część może przekształcić się następnie w guzy nowotworowe.

Działanie promieni jonizujących (czynnik fizyczny) powoduje w obrębie DNA absorpcję fotonów uczynniających zasady pirymidynowe (tyminę i cytozynę) z następowym tworzeniem trwałych dimerów pirymidyny, a także nietypowych wiązań aminokwasowych. W przypadku promieni UV - B - C dochodzi do miejscowej denaturacji, rozrywania łańcucha, tworzenie mostków z białkiem, dimerów pirymidyny i produktów uwalniania w wiązaniu fosforanu i dezoksyrybozy. Promienie te działają jonizująco, tj. oddzielają one elektrony od atomów, co powoduje „agresywność" cząsteczek, z następowym uszkodzeniem DNA. Przykładem może być rak skóry u chorych z *xeroderma pigmentosum* - chorobie odznaczającej się nadwrażliwością w stosunku do promieni UV, przy jednoczesnej wrodzonej niemożności naprawy uszkodzeń wywołanych tym promieniowaniem.

Uszkodzenie struktury DNA, z następową mutacją kancerogenną, mogą także powodować czynniki utleniające, np. rodniki hydroksylowe $OH^{\bullet -}$, rodniki $RO^{\bullet}$, wodorotlenki ROOH, rodniki nadtlenkowe $ROO^{\bullet}$ czy anionorodniki nadtlenkowe $O^{\bullet -}$. Obserwuje się wówczas utratę lub utlenienie jednej z zasad, chemiczne związanie leżących naprzeciw lub sąsiadujących ze sobą zasad (dimeryzacja), addycję cząsteczki wody do jednej z zasad, przerwanie

jednego łańcucha DNA (single strand break), zerwanie obu łańcuchów DNA (double strand break) oraz addycję obcej cząsteczki do jednego z łańcuchów DNA. Uszkodzenia te, jeśli usytuowane są w tzw. protoonkogenach i nie zostaną w porę naprawione, mogą doprowadzić do przekształcenia się komórki prawidłowej w nowotworową.

Przyłączenie się wirusowego DNA do genomu komórki jest analogiem mutacji lub innych uszkodzeń tego kwasu nukleinowego, prowadzących do nowotworzenia i dowodzi udziału onkogenów komórkowych w patogenezie nowotworu.

2.2. Struktura elektronowa puryn i pirymidyn

Istotne znaczenie w biologii molekularnej ma poznanie budowy elektronowej puryn i pirymidyn, gdyż zrozumienie oddziaływań między tymi zasadami jest podstawą pojęcia II - rzędowej struktury kwasów nukleinowych. Zasady tworzą pary dzięki wiązaniom wodorowym, a nadbudowywanie się zasad w jednej nici stabilizowane jest jako oddziaływania hydrofobowe i siły Van der Waalsa. Siły te odpowiedzialne za utrzymanie się par zasad A - T i C - G, analizuje się jako składowe: polarną i dyspersyjną.

Stan, w którym w pewnej odległości występują ładunki dodatnie lub ujemne, nosi miano dipolu elektrycznego, którego wielkość charakteryzuje tzw. moment dipolowy. Cząsteczki mające moment dipolowy nazywamy polarnymi, a nieposiadające go - niepolarnymi.

W celu obliczenia energii oddziaływania dwu cząsteczek pomiędzy sobą można wykorzystać dwa modele matematyczne. Częściej stosuje się tzw. przybliżenie dipolowe (D), gdzie całkowite oddziaływanie E_D wynosi:

$$E_D = E_{\mu\mu} + E_{\mu\alpha} + E_L$$

$E_{\mu\mu}$ - oddziaływanie dipol - dipol, $E_{\mu\alpha}$ - oddziaływanie dipol - dipol indukowany oraz E_L - energia wynikająca z oddziaływania dyspersyjnego.

Odmiennym modelem jest aproksymowanie oddziaływania monopol - indukowany dipol. Wszystkie ładunki dodatnie i ujemne są jako oddzielnie istniejące monopole. Wówczas cała energia oddziaływania E_M wynosi:

$$E_M = E_{pp} + E_{p\alpha} + E_L$$

E_{pp} - oddziaływanie monopol - monopol, $E_{p\alpha}$ - energia pomiędzy monopolem a indukowanymi przez nie dipolami powstałymi w drugiej cząsteczce oraz E_L - energia wynikające z działania dyspersyjnego. Model ten jest dokładniejszy od poprzedniego, gdyż obejmuje sumę wszystkich indukowanych monopoli w cząsteczce.

W cząsteczce A można ponumerować atomy jako a_1, a_2 ... a_n, a w cząsteczce B - b_1, b_2... b_n, zaś odległość między nimi oznaczyć jako R. Energia oddziaływania monopol - monopol wyraża się wówczas wzorem:

$$E_{pp} = \sum_{a \varepsilon A} \sum_{b \varepsilon B} \frac{\alpha_a \beta_b}{R_{ab}}$$

aεA - oznacza „dla wszystkich a w A".
Po przekształceniu równanie to można zapisać:

$$E_{pp} = -\frac{1}{2} [\, \alpha B \, (EA \rightarrow B)^2 + \alpha A \, (EB + B)^2 \,]$$

EA → B - pole indukowane w B przez monopole w A, w tym miejscu cząsteczki B, w którym zlokalizowany jest indukowany dipol.

Równania te pozwoliły na obliczenie, że para G - C jest najbardziej stabilną, a para A - A najbardziej niestabilną. I tak energia oddziaływania w kJ/mol par zasad (EM) w najbardziej stabilnej orientacji wynosi dla: G - C - 80,4, G - G - 60,7, C - C - 50,5 ... i dla A - A - 24,3.

2.3. Błędne sparowanie zasad w DNA

Różnice między poszczególnymi purynami i pirymidynami wynikają z odmienności ich energii rezonansu i liczby elektronów. Tych ostatnich może być 10 (cytozyna, uracyl), 12 (adenina, tymina) i 14 (guanina). Największą energię rezonansu ma adenina (3,89 kcal/mol), cytozyna (2,28) i uracyl (1,92). Stąd połączenia adeniny są najtrwalsze. Puryny są donorami elektronów, ale słabymi ich akceptorami, natomiast pirymidyny mają właściwości zarówno słabych donorów, jak akceptorów elektronów.

Substancje mutagenne powodują, że jedna z tysięcy zasad azotowych, tworzących spiralę DNA, zmienia swe położenie, co odbija się na procesie genetycznym. Zmiana ta będzie się powtarzała przy odtworzeniu cząsteczki DNA w komórkach potomnych. Problem oceny stanu podstawowego i wzbudzonego zasad w DNA, np. przez promieniowanie jonizujące, prowadzi do zmian w równowadze w cytozynie i adeninie, a tym samym do możliwości powstawania spontanicznych mutacji. W efekcie mutagenezy spontanicznej lub indukowanej powstają w DNA pary zasad różniące się od par typu G - C i A - T. Jak wspomniano zaburzenie równowagi w cytozynie powoduje wbudowywanie adeniny w nowym łańcuchu, co przy dalszej replikacji prowadzi do powstania pary A - T w miejscu pary G - C. Szereg mutacji charakteryzuje się dezaminacją zasad i wskazuje na znacznie mniejsze różnice w energiach rezonansu równowagi aminowo-aminazowej cytozyny i guaniny w pierwszym stanie wzbudzonym, niż w stanie podstawowym. Sprzyja to kopiowaniu tego błędu w procesach kolejnych replikacji DNA.

Czas życia singletowego stanu wzbudzonego wynosi 10^{-8} s, a trypletowego o kilka rzędów więcej. Prawdopodobieństwo przejścia w mutagenną formę tautomeryczną jest dla pary zasad dodatnio zjonizowanych 10^{21} razy większe, niż dla jej stanu podstawowego.

2.4. Energia konformacji w biheliksie DNA

Metylacja DNA jest kluczowym elementem w procesie ekspresji genów, różnicowaniu się komórek i ich mutacji. Energia konformacji molekuł obliczona dla pary guanina - cytozyna (G - C) m^5C - C, tj. pary cytozyna zmetylowana na piątym węglu - guanina w podwójnej heliksie DNA, wynosi:
- G - C - G - m^5C - G - m^5C - G - C - G - C - C - G - C - G - m^5C - m^5C - G - C - G - czyli:

$$E = E_{el} + E_{pol} + E_{dis} + E_{rep} + E_{tor},$$

E_{el} - energia elektrostatyczna, E_{pol} - energia polaryzacyjna, E_{dis} - energia rozproszenia, E_{rep} - energia odpychania i E_{tor} - energia torsyjna (skrętu).

Całkowita energia konformacji jest wyższa na końcu (-224,47 kcal/mol^{-1}) niż na początku stanu wzbudzenia (-233,87 kcal/mol^{-1}). Stwierdzenie to pozostaje w pewnej sprzeczności z budową podwójnej helisy DNA. Wniosek ten wynika z obliczeń sumy poszczególnych energii, np. dla pary G - C i pary m^5C - G:

Energia	ogólna	odpychania	rozproszenia	polaryzacji
G - C	- 2,914	0,165	- 2,227	- 0,176
m^5C – G	- 10,545	4,169	- 13,184	- 0,432

a dla par zasad:

Energia	ogólna	polaryzacji	elektrostatyczna	rozproszenia + odpychania
G - C G – C	- 13,023	- 2,559	- 7,356	- 3,108
C - G G – m^5C	- 15,436	- 2, 615	- 8, 822	- 3, 995

2.5. Podsumowanie

Pod wpływem czynników kancerogennych natury fizycznej, chemicznej i biologicznej zachodzą lokalne zaburzenia helikalnej struktury DNA, przyczyniając się do powstania mutacji. Uzależnione jest to od liczby uszkodzeń, a także od indywidualnej sprawności mechanizmów naprawy DNA.

Dwa równania matematyczne (przybliżenie dipolowe oraz oddziaływanie monopol - indukowany dipol) pozwalają na obliczenie, że para zasad guanina -

cytozyna jest najbardziej stabilną, a para adenina - adenina niestabilną w DNA. A zatem substancje mutagenne powodują, że jedna z tysięcy zasad azotowych, budujących DNA, zmienia swoje położenie, a tak powstały błąd będzie odtworzony w komórkach potomnych.

Przedstawiono także zasady błędnego sparowania zasad oraz zachowanie się energii konformacji w biheliksie DNA, ze szczególnym uwzględnieniem metylacji tego kwasu nukleinowego. Metylacja DNA to kluczowy element w procesie ekspresji genów, różnicowania się komórek, ich mutacji i możliwości kancerogenezy. Badania DNA są wykorzystywane do wykrycia sekwencji ściśle sprzężonych z genem, ale nie umiejscowionych w obrębie tego genu. Trawiąc DNA endonukleazami restrykcyjnymi otrzymuje się różne mapy restrykcyjne z homologicznych genów, które zawierają jednak różne sekwencje zasad. Zjawisko to określa się jako polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP - restriction fragment length polymorphism). W chorobie genetycznie sprzężonej z RFLP, nosiciel jej będzie miał 1 chromosom z prawidłowym genem a 1 z genem wadliwym. Przy rozdziale fragmentów restrykcyjnych wykrywa się 2 pasma hybrydyzacji, różne od pojedynczego pasma, jeżeli oba geny są identyczne. Osobnik, który odziedziczył chromosom kodujący chorobę wykazuje wprawdzie tylko pojedyncze pasma hybrydyzacji, ale różniące się od pasma produkowanego przez prawidłowe chromosomy. A więc RFLP jest punktem wyjścia do badań zmierzających do identyfikacji genu odpowiedzialnego za sprzężone z nim choroby, co wykorzystano już w badaniach zjawisk mutacyjnych uczestniczących w indukcji takich nowotworów jak np. *retinoblastoma*.

3. Fizyczne podstawy wnikania do komórki czynników kancerogennych - analiza teoretyczna

Przedstawienie zjawisk biologicznych w oparciu o prawa matematyczno - fizyczne odgrywa doniosłą rolę we współczesnej medycynie. Na podstawie odpowiednich wzorów matematycznych można obliczyć różne zmiany zachodzące w komórkach, w tej liczbie zmiany w obrębie błon biologicznych. Można np. określić rozkład stężeń niektórych substancji między środowiskiem zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym, co z kolei ułatwia zrozumienie metabolizmu komórek, a także prześledzić transport tych związków przez błony biologiczne. Błony biologiczne ulegają zmianom pod wpływem różnych czynników modyfikujących strukturę i konformację poszczególnych ich składników. Zmiany te mogą być wywołane przez czynniki natury chemicznej, fizycznej oraz przez czynniki biologiczne np. wirusy. Niektóre z nich doprowadzają do transformacji komórki prawidłowej w nowotworową.

3.1. Działanie bodźców i strumieni

Większość procesów zachodzących w komórkach przebiega pod wpływem odpowiednich bodźców (czynników). Do procesów uwarunkowanych działaniem różnych bodźców można również zaliczyć transformację nowotworową komórek. Przyjęto, że bodźce wyraża się przy pomocy gradientów (grad). Z fizykochemicznego punktu widzenia bodźcami o których tu mowa są: gradient temperatury, gradient potencjału elektrycznego, gradient potencjału chemicznego, powinowactwo chemiczne i inne. Jednocześnie należy zaznaczyć, że bodźce wyrażone przy pomocy gradientów są zawsze wektorami, tj. wielkościami skierowanymi w przestrzeni w określonym kierunku, gdyż gradient *ex definitione* jest wektorem. Wyjątkiem w tym względzie są bodźce natury chemicznej będące wielkością skalarną.

Wielkością liczbową gradientu określonej wielkości skalarnej A jest stosunek przyrostu tej wielkości do odległości Δx, na której ten przyrost nastąpił. Dla wielkości skończonych zapisuje się to w postaci:

$$\text{grad A} = \Delta A / \Delta x$$

zaś różniczkowo:

$$\text{grad A} = \frac{dA}{dx}$$

Jak wspomniano, czynniki chemiczne (n 2) i czynniki fizyczne (n 1) mogą prowadzić do indukcji nowotworowej. Biorąc pod uwagę któryś dowolnie wybrany bodziec (czynnik x), przedstawiony gradient stężenia w kierunku osi x, to ma on postać:

$$X = \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

c - dowolna różnica stężeń między dwoma miejscami oddalonymi od siebie o odległość x.

Na ogół takie długotrwałe działanie na komórkę jest charakterystycznym dla większości czynników kancerogennych natury chemicznej i fizycznej. Stwierdzono bowiem, że działanie wymienionych czynników trawa z reguły od kilku miesięcy do wielu lat.

Wielkością charakteryzującą dowolny proces fizyczny jest strumień (I), tj. ilość wielkości fizycznej przechodzącej w jednostce czasu przez jednostkę powierzchni (np. błonę komórkową), przy założeniu, że czynnikiem wywołującym strumień jest bodziec.

Rozplem komórek nowotworowych charakteryzuje się wzrostem entropii do wartości krytycznej, co pozwala na osiągnięcie nowego ustabilizowanego stanu, nie prowadzącego do śmierci komórki ($0 < \Delta S < \Delta S_{kr}$). Stąd też mamy do czynienia z procesem nieodwracalnym, w którym komórki mogą się adaptować przez zmianę swego metabolizmu.

Termodynamika liniowa procesów nieodwracalnych mówi, że dla procesów stacjonarnych strumienie są funkcjami liniowymi, tj. funkcjami wszystkich bodźców w układzie. Równanie liniowej termodynamiki procesów nieodwracalnych (równanie fenomenologiczne), a więc dotyczące także nowotworów, może być przedstawione przy pomocy wzoru:

$$I_i = \sum^{n} L_{ik} X_k$$

no, n_1, $n_2 \ldots n_i$, powstaje 16 możliwości zaindukowania nowotworu, przy założeniu, że no = 0 (brak indukcji nowotworu), I_i - i- ty strumień, X_k - k- ty bodziec i L_{ik} - współczynniki fenomenologiczne.

3.2. Transport poprzez błony komórkowe

Błony komórkowe są strukturami, których właściwości i aktywność enzymatyczna w dużej mierze decydują o kontroli procesów metabolicznych i wymianie substancji między cytoplazmą a środowiskiem komórki. Procesy biologiczne są stałym i niezbędnym składnikiem sekwencji zjawisk, następujących pomiędzy pierwszym kontaktem komórki z czynnikami stymulującymi a własną reakcją w postaci transformacji blastycznej.

Proces przechodzenia substancji przez błony komórkowe dzieli się na dwie grupy:

- procesy, w których struktura samej błony nie ulega nieodwracalnym zmianom oraz
- procesy endo- i egzocytozy - przebiegające ze znacznym przeobrażeniem błony.

Pierwszą grupę stanowią: bierny transport beznośnikowy (dyfuzja prosta), bierny transport nośnikowy (dyfuzja ułatwiona) oraz aktywny transport. Druga grupa dotyczy procesów zachodzących dzięki nakładowi energii pochodzącej z hydrolizy i obejmuje ona złożony aktywne transport.

W celu lepszego zrozumienia opisanych procesów, zwłaszcza w powiązaniu ze strukturami morfologicznymi komórki, opracowano także inny podział transportu na: transport homocelularny i transport intracelularny. Transport homocelularny dotyczy błony komórkowej i jego działanie związane jest z utrzymaniem stałego, optymalnego składu substancji rozpuszczalnych w cytoplazmie. Pośrednio transport ten przyczynia się do ochrony komórki przed czynnikami patogennymi wnikającymi z zewnątrz. Transport intracelularny obejmuje układy transportowe znajdujące się w błonach organelli komórkowych, tj. w mitochondriach i siateczce śródplazmatycznej. Transport ten zapewnia stały skład środowiska wewnątrzkomórkowego.

3.3. Rola strumieni w transporcie przez błonę komórkową

Celem określenia przepuszczalności różnych rodzajów komórki dla rozmaitych substancji oznacza się stałą przepuszczalności, tj. ilość substancji przechodzącej w jednostce czasu przez jednostkę powierzchni komórki, przy różnicy stężeń pomiędzy jej wnętrzem a otoczeniem. Obliczenia przepuszczalności błony opiera się na prawie dyfuzyjnym Ficka, gdzie substancja S dyfunduje przęz powierzchnię A z szybkością dS/dt, zależną od różnicy stężeń tej substancji między obszarami oddalonymi od siebie o określoną odległość:

$$\frac{dS}{dt} = \mathrm{DA}\,\frac{dc}{dx}$$

gdzie: D - współczynnik dyfuzji, S - substancja dyfundująca, dc - różnica stężeń na odcinku dx, A - powierzchnia błony.

Równanie to w odniesieniu do błony komórkowej przybiera postać:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{DA\,(C_z - C_w)}{M}$$

C_z - stężenie substancji S na zewnątrz komórki, C_w - stężenie substancji wewnątrz komórki i M - grubość błony.

Uszkodzenie komórek przez takie czynniki jak: różnego rodzaju promieniowanie, zmiany pH, wysoka temperatura, drażnienie elektryczne itp. prowadzi do wzrostu przepuszczalności błony komórkowej. Przenikanie substancji przez błonę biologiczną może być mierzone strumieniem tej substancji $I_1 \rightarrow I_2$ z jednej strony błony (a) na drugą (b):

$$\text{(a) } I_1 \rightarrow I_2 = \mathrm{D}\,C_w$$
$$\text{(b) } I_2 \leftarrow I_1 = \mathrm{D}\,C_z$$

C_w - stężenie substancji po stronie (a), C_z - stężenie substancji po stronie (b), D - stała oznaczająca stosunek współczynnika dyfuzji. Stąd też różnica strumieni:

$$I_2 \leftarrow 1 - I_1 \rightarrow 2 = \mathrm{D}\,(C_z - C_w) = \frac{dS}{dt} = \mathrm{I}$$

Gdy $\frac{dS}{dt} = 0$, a strumień jest zgodny z gradientem stężenia, to wyżej opisany transport określa się mianem transportu stacjonarnego.

Można przyjąć, że czynniki natury fizycznej, a także niezłożone czynniki chemiczne mogą wnikać do wnętrza komórki na zasadzie wspomnianego transportu prostego opisanego według mechanizmu strumieni. W przypadku natomiast złożonych czynników chemicznych kancerogennych transport prosty jest najprawdopodobniej niewystarczający, tak jak to się dzieje przy wielu innych substancjach przedostających się do wnętrza komórki i nieodzownych dla

jej metabolizmu. Zgodnie z powyższą zasadą, przedstawia się prawdopodobnie sprawa z transportem niektórych substancji do wnętrza komórek nowotworowych. Przykładem może być transport leucyny do komórek raka wysiękowego Ehrlicha, gdzie stwierdzono zdecydowanie szybsze transportowanie izomerycznej formy L tego aminokwasu aniżeli formy D. Po osiągnięciu stanu równowagi dynamicznej stężenie leucyny było około 5- krotnie wyższe w obrębie komórki rakowej aniżeli w środowisku zewnętrznym. Odwrotne zjawisko obserwowano u myszy - nosicieli przeszczepialnej białaczki limfatycznej L 1210 - gdzie stwierdzono wyraźny spadek ilości proliny, kwasu glutaminowego i izoleucyny w komórkach białaczkowych, wzrost natomiast w/w aminokwasów w surowicy krwi zwierząt, w porównaniu z myszami zdrowymi. Zjawisko to świadczy o wyraźnym zaburzeniu równowagi dynamicznej między aminokwasami w relacji komórka - surowica krwi i spowodowane jest upośledzeniem transportu tych związków do wnętrza komórki nowotworowej.

4. Nowotwory jako efekt kaskady zmian molekularnych

W klasycznym ujęciu onkogenezy wyróżnia się trzy etapy:

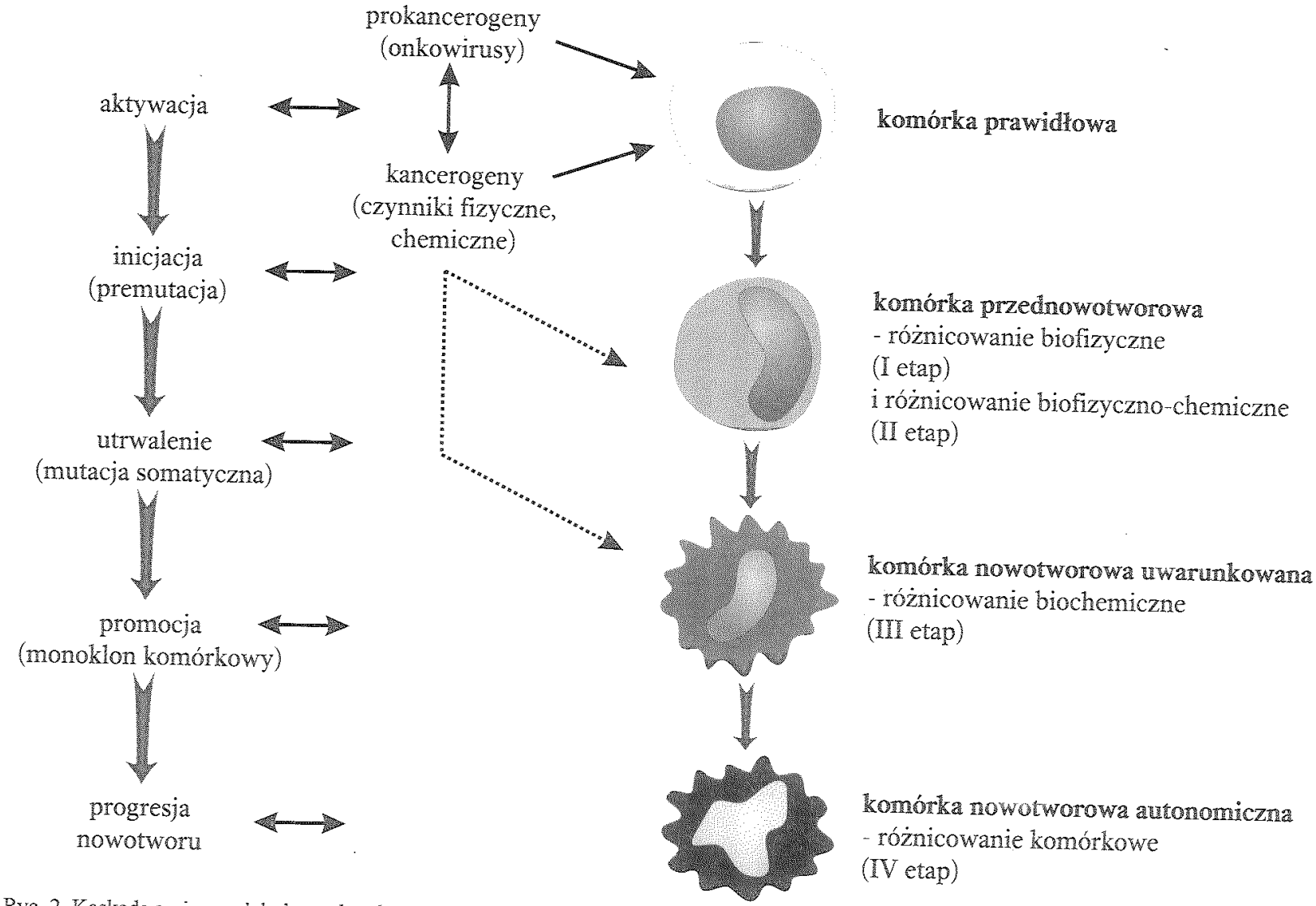
1 - etap inicjacji, w którym czynnik kancerogenny po przedostaniu się do wnętrza komórki uszkadza jej DNA. Okres ten nosi nazwę fiksacji kancerogenu i może być jeszcze odwracalny,

2 - etap promocji, w którym zmiany dotyczą już genotypu, a większość czynników inicjujących rozwój nowotworu przekształca się w związki elektro- i nukleofilne, łatwo łączące się z makrocząsteczkami komórkowymi. Z czasem komórka ulega pełnej transformacji nowotworowej,

3 - etap progresji, w którym następuje wzrost zmienionych nowotworowo komórek. W tym okresie dopiero nowotwór może być rozpoznany klinicznie, gdyż zazwyczaj osiąga on pewną masę i objętość, a populacja guza liczy ok. 1 x 10^9 komórek. Przeważnie wzrost nowotworu przebiega niepowstrzymanie i podwaja on swoją masę przeciętnie co 90 dni. Należy jednak zaznaczyć, że przejście kolejnych etapów kancerogenezy nie jest automatyczną konsekwencją procesów inicjacji. W niniejszym rozdziale opisano etapowość kancerogenezy jako efekt kaskady zmian molekularnych w komórce.

Pierwszy etap - zaburzenia biofizyczne

Zaburzenia biofizyczne w komórce mogą być spowodowane różnymi kancerogennymi czynnikami fizycznymi. Zaburzenia te wyraża się wzorami matematycznymi i są one pierwszymi bardzo trudnymi do prześledzenia etapami zmian patologicznych komórki, prowadzącymi do zróżnicowania biofizycznego (ryc.2). Procesy biofizyczne obejmują takie zjawiska jak: entropia i entalpia, nadprzewodnictwo, pole magnetyczne i inne, a więc znajdujące się na poziomie elektronowo-fotonowo-fononowym (bioplazmy), czyli na etapie opisanym



Ryc. 2. Kaskada zmian molekularnych w kancerogenezie

przez mechanikę kwantową. Przykładem obecności tych zjawisk w komórce jest istnienie nadprzewodnictwa, które wykryto w lizosomach i rybosomach oraz półprzewodnictwa (jak gdyby kryształów) w białkach cytoplazmatycznych i DNA jądra.

Problem magnetyzmu w biologii nie został jeszcze dokładnie poznany, chociaż wiadomo, że organizm żywy jest mechanizmem magnetycznym, w którym procesy chemiczne i elektryczne są pobudzane słabymi i średnimi polami magnetycznymi. Uważa się, że w początkowej fazie kancerogenezy powstają w komórkach zaburzenia momentu magnetycznego, a więc zmienionych spinów do stanu wyjściowego, czyli stanu relaksacji. Z kolei cząsteczka lub kwant promieniowania elektromagnetycznego może odrywać od atomów elektrony, względnie rozrywać wiązania chemiczne, pozostawiając jakby ślad swego przejścia w postaci par jonów, czyli obiektów naładowanych elektrycznie (+ lub -). Przyjmuje się, że proces ten jest szczególnie groźny dla kwasów nukleinowych, gdyż np. pole magnetyczne może hamować syntezę DNA w niektórych komórkach. W przypadku neutronów, jako cząstek obdarzonych masą, zderzenie się ich z jądrem atomowym prowadzi do przekazania uderzonemu jądru części swej energii. Masa kinetyczna neutronu zostaje przekazana protonowi, co powoduje procesy jonizacji. Wykazano m.in., że większość komórek organizmu posiada powyżej 60% atomów wodoru. Ma to duże znaczenie w przypadku działania neutronów i protonów, gdyż ich masy zbliżone są do masy wodoru. Przekazanie bowiem energii z ciała uderzającego na ciało uderzone jest skuteczne przy równych masach zderzających się ciał.

W przypadku nowotworów mamy do czynienia z istnieniem jak gdyby dwóch zbiorów fizycznych:

- mniej uporządkowanego, tj. złożonego z komórek, które uległy transformacji nowotworowej i
- bardziej uporządkowanego, obejmującego komórki prawidłowe.

Każdy czynnik patogenny działa biologicznie dopiero po przekroczeniu charakterystycznej dlań wartości progowej. W przypadku promieniowania jonizującego, wykazującego właściwości muta- i kancerogenne, często brak jest ustalonej dawki progowej, np. dla uszkodzeń aparatu genetycznego. Efekt biologiczny po napromieniowaniu komórki jest dopiero wtedy widoczny, gdy powstanie odpowiednia minimalna ilość trafień w tzw. „tarcze", za które uważa się DNA jądra. W komórce oprócz bezpośredniego działania promieniowania spotyka się też z ich działaniem pośrednim, np. radiolizą wody na rodniki $H^{\bullet}$, $OH^{\bullet}$, $HO_2^{\bullet}$ i H_2O_2. Rodniki te mogą powodować rozpad biocząsteczek na fragmenty lub utleniać grupy - SH, co prowadzi do utraty lub zmiany aktywności biologicznej tych cząsteczek.

Zjawiska bioenergetyczne komórek nowotworowych przedstawiono dokładnie w rozdziale „Bioenergetyka komórki nowotworowej". W tym miejscu należy tylko dodać, że komórki nowotworowe mają nadmiar energii, którą prawdopodobnie tracą w procesie bioluminescencji. Każda komórka rozporzą-

dza bowiem pewną sumą energii, która wzrasta w komórkach nowotworowych, a więc ma wartość dodatnią.

Zjonizowane atomy i cząsteczki tworzą się na etapie zaburzeń biofizycznych, który przechodzi następnie w zaburzenia biofizyczno-chemiczne.

Drugi etap - zaburzenia biofizyczno-chemiczne

Na etapie tym pierwotne produkty ulegają wtórnym reakcjom, jony zderzają się i reagują z normalnymi cząsteczkami, a cząsteczki wzbudzone podlegają spontanicznej dysocjacji. Powstaje układ stabilnych cząsteczek i niestabilnych wolnych rodników (WR).

Prawdopodobny udział wolnych rodników w zaburzeniach biofizyczno-chemicznych związanych z etiopatogenezą powstawania nowotworów, został przedstawiony w rozdziale I. Aspekt patogenności WR i to zarówno pochodzenia endo- jak i egzogennego, ma polegać na wywoływaniu zmian konformacyjnych i wielkości cząsteczek, początkowo na poziomie molekularnym, a następnie komórkowym i narządowym. Stąd też wolne rodniki uważane są za czynniki promocyjne we wzroście nowotworu, gdyż depolaryzując błony komórkowe wpływają na aktywność receptorów, np. w przypadku zakażeń onkowirusami. Wolne rodniki reagują ze sobą, a także ze związkami z otoczenia, tworząc końcowe produkty chemiczne, co jest wstępem do powstania III etapu zmian, tj. etapu zaburzeń biochemicznych.

Trzeci etap - zaburzenia biochemiczne

W procesie transformacji komórki prawidłowej w nowotworową biorą także udział czynniki chemiczne o właściwościach kancerogennych. Do związków tych zalicza się czynniki chemiczne pierwotne, działające bezpośrednio, prawdopodobnie z pominięciem I i II etapu zmian i wtórnie (pro- i prekancerogeny), wpływające bezpośrednio poprzez „drug metabolizing enzymes"- enzymy metabolizujące. Na tym etapie zachodzą w komórce zmiany patologiczne na poziomie submolekularnym, molekularnym oraz pełnych związków chemicznych. Możemy zatem mówić o różnicowaniu biochemicznym.

Wiele związków kancerogennych, np. kancerogenne amidy ulegają w ustroju N-hydroksylacji, a powstający tzw. proksymalny kancerogen obdarzony jest silnym, dodatnim ładunkiem i podlega aktywacji w czynną, elektrofilną pochodną tego związku z wytworzeniem w nich miejsc związanych z atomami C lub N. Dopiero ta pochodna łączy się z DNA, RNA i białkami komórki, stając się substancją nukleofilną. Dochodzi do reakcji z makrocząsteczkami komórki i wytworzenia wiązań kowalencyjnych. Np. w kwasach nukleinowych największą reaktywność ze związkami kancerogennymi wykazuje guanina, co wpływa na zmianę konformacyjną tych cząsteczek i może powodować zaburzenia w transkrypcji niektórych genów.

Najistotniejszym ogniwem w kancerogenezie jest uszkodzenie aparatu genetycznego komórki, a zwłaszcza DNA. Uważa się nawet, że nowotwór jest „chorobą DNA", a zatem prawidłowa ocena początku tego procesu będzie możliwa wtedy gdy określimy w której komórce szeregu rozwojowego nastąpi zmiana genetyczna. Przy uszkodzeniu DNA obserwuje się utratę zasad purynowych i powstanie nie związanych reszt dezoksyrybozy, depirymidyzację oraz deaminację cytozyny i adeniny z wytworzeniem odpowiednio uracylu i hipoksantyny, a więc nieprawidłowych zasad w DNA. Spotyka się także spontaniczne rozwarcie pierścienia cyklicznego imidazolu w adeninie oraz nasilona hydratację pirymidyny. Efektem końcowym tych procesów jest powstanie błędów w enzymatycznej syntezie DNA, dokonywanej przez polimerazę tego kwasu. Błędy te polegają na zastępowaniu pojedynczych heterocyklicznych zasad pirymidynowych i purynowych innymi zasadami w komplementarnej nici DNA. Błąd w polimeryzacji nici DNA jest kopiowany w procesie kolejnych replikacji tego kwasu, co może wywoływać mutację i w konsekwencji prowadzić do kancerogenezy. Niestety, mimo tych wiadomości nie ustalono, które miejsca przyłączenia związków chemicznych w DNA są odpowiedzialne za kancerogenezę. Jest to przede wszystkim utrudnione wskutek możliwości tworzenia się dwu lub więcej takich połączeń naraz.

Niezależnie od opisanych zjawisk istnieją także związki chemiczne promotorowe, które potęgują działanie substancji kancerogennych o właściwościach inicjujących. Promotor działa prawdopodobnie jako derepresor dekarboksylazy ornitynowej (ODC), w wyniku czego następuje wzrost poziomu tego enzymu, a także poliamin, mających przyspieszać stymulację komórek transformowanych.

Ostatnio sugeruje się, że u podstaw kancerogenezy chemicznej leżą zaburzenia czynności tzw. wapniowego układu przekaźnikowego. Jony wapnia, a także cAMP mają zdolność aktywowania kinaz białkowych, tj. enzymów, dzięki którym komórki mogą odbierać bodźce z otoczenia. Znane są dwie drogi przekazywania tych bodźców komórce:
- poprzez diacetyloglicerol i kinazę białkową C i
- przez cAMP i kinazę białkową A.

Obie wymienione drogi są ściśle powiązane z przemianą kaskadową kwasu arachidonowego. Okazało się, że np. estry forbolu, jako substancje promocyjne w indukowaniu nowotworów działają właśnie poprzez tzw. wapniowy układ przekaźnikowy, uczynniając kinazę białkową C. Także cAMP może hamować proliferację komórek nowotworowych, w związku z czym jego zawartość w tych komórkach spada, w porównaniu z komórkami normalnymi.

Istotną sprawą jest działanie czynników promocyjnych na swoiste receptory, obecne w błonie komórkowej, powodując zmianę jej przepuszczalności i depolaryzację. Do czynników takich zalicza się m.in. nadmiar PUFA (polyunsaturated fatty acids) i prostaglandyny, niedobór witaminy A , C i E, niedobór jonów wapnia i selenu, detergenty, np. sole żółciowe i inne. Zmiany w błonie komórkowej mogą powodować zaburzenia w gospodarce jonów wapnia, które

mają za zadanie jej stabilizację. Nadmiar tych jonów prowadzi do zaburzeń pompy Na^+ - K^+, pobudzenia aktywności dekarboksylazy ornitynowej, hydrolaz (gamma-glutamylotransferazy, leucyloaminopeptydazy, aminopeptydazy, acylazy aktywowanej kobaltem, fosfatazy kwaśnej, beta-glukuronidazy, esterazy niespecyficznej alfa i lizozymu), aktywności homo- i heterotransglikolizacyjnej oraz enzymów błonowych (5' - nukleotydazy, fosfatazy zasadowej i adenozynotrójfosfataz - Na^+ - K^+, Ca^{2+} i Mg^{2+} - zależnych). Zostaje uruchomiona cała kaskada zaburzeń metabolicznych, tj. obserwuje się zmiany poziomu fosfolipdów, cholesterolu, kwasów tłuszczowych nasyconych i nienasyconych, kwasów żółciowych, glikoproteidów, histomukoidu, kwasów sjalowych oraz niektórych aminokwasów.

Wskutek otwierania się kanałów wapniowych powstaje możliwość kumulowania się jonów wapnia w limfocytach białaczkowych u zwierząt; spada zaś zawartość jonów magnezu, efektem czego jest obniżenie elastyczności błon i uaktywnienie ich struktury. Może to mieć pewne znaczenie w penetracji onkowirusów do wnętrza komórki. Z kolei hiperpolaryzacja błony komórkowej spowodowana jest prawdopodobnie przewagą procesów anabolicznych nad katabolicznymi, czym tłumaczy się niekontrolowaną proliferację komórek nowotworowych.

Nadmiar jonów wapnia uczynnia także proteazy, które mają zdolność pobudzania podziałów mitotycznych komórki. Proteazy mogą także pośrednio uczestniczyć w aktywacji oksydaz, co prowadzi do powstania dużych ilości nadtlenków rodników. Nadtlenki te są wytwarzane w komórkach prawidłowych w błonie plazmatycznej przez układ oksydaz NADPH, a w cytozolu przez cytochrom P-450 i oksydazę ksantynową oraz monoaminową i są przekształcane przez takie enzymy jak: katalaza, peroksydaza glutationowa i dysmutaza nadtlenkowa. Niedobór w/w enzymów spotyka się np. w limfocytach białaczkowych u zwierząt, co prowadzi do osłabienia intensywności procesów rozpadu nadtlenków. Niezależnie od tego, wzmożeniu ulegają procesy peroksydacji w komórkach, a także spada ilość innych, nieenzymatycznych inhibitorów czynników kancerogennych, np. glutationu, cynku czy selenu. W wielu nowotworach obserwuje się ponadto zwiększoną syntezę prostaglandyny E2, co może również zmniejszyć ilość zredukowanego glutationu w komórce, jako dawcy elektronów w syntezie tego związku. Mechanizm tego zjawiska, w powiązaniu z przemianą wspomnianego już kwasu arachidonowego, nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony. Wzrostowi zawartości nadtlenków lipidowych towarzyszy także podniesienie się ilości endo- i egzogennych wolnych rodników. W końcu należy zaznaczyć, że kancerogeny chemiczne mogą, podobnie jak czynią to wspomniane czynniki biofizyczne, ujawniać lub aktywować utajone onkowirusy.

Zaburzenia biofizyczno-chemiczne w komórkach stanowią czynnik usposabiający do łatwiejszego wnikania wirusów do jej wnętrza, o czym już wspomniano. Wirusy powodujące transformację nowotworową mają onkogeny nieodzowne do zainicjowania tego procesu. Ostatnio wykazano, że gena-

mi homologicznymi do onkogenów wirusa są tzw. protoonkogeny - „*c-onc*". Uaktywnienie protoonkogenu wywołuje kaskadę zmian molekularnych, a jeżeli utrzymuje się ona przez dłuższy czas, może nawet inicjować stan przednowotworowy lub transformację nowotworową. Jeżeli w komórkach, wskutek zaburzonej regulacji, np. „*c-myc*" nagromadzą się duże ilości substancji kodowanych przez „*myc*", to staje się ona „nieśmiertelną" i ciągle replikuje DNA w przeciwieństwie do komórek prawidłowych. Jednak samo „unieśmiertelnienie" nie wystarczy do konwersji komórki prawidłowej w nowotworową. Konieczne jest bowiem uaktywnienie co najmniej jeszcze jednego onkogenu. Należy także dodać, że czynniki kancerogenne natury fizycznej, podobnie jak i czynniki chemiczne indukujące nowotwory, mogą działać na komórkę prawidłową kolejno jeden po drugim, albo też wpływać nań równocześnie.

Czwarty etap - zaburzenia biologiczno - strukturalne

Większość czynników kancerogennych natury fizycznej i chemicznej działa na komórkę przez okres kilku miesięcy do paru lat. Zaburzenia te prowadzą do różnicowania komórkowego, kolejno na poziomie ultrastrukturalnym, mikro- a w końcu makroskopowym. Zmiany te są już stosunkowo dobrze poznane w patomorfologii onkologicznej. W procesie tym komórka zmienia swój charakter morfologiczny, zmienia się też dynamika jej wzrostu, przy czym ogólny kierunek zmian zmierza do coraz to większej złośliwości (progresji). Zmiany takie mają charakter skokowy, w związku z czym pozwala to mówić o etapach w rozwoju nowotworów.

Wiadomości o przyczynach i mechanizmach nowotworowej transformacji komórek dostarczają wielu dowodów na złożoność i wieloetapowość kancerogenezy, ale pomimo dużych postępów, są one jeszcze ciągle niepełne i pozostają w sferze różnie udokumentowanych hipotez.

PIŚMIENNICTWO

1. Barbacid M.: Oncogenes and human cancer: cause or consequence? Carcinogenesis 7, 1037, 1986.
2. David H.: Das Konzept der „Organellopathien" - Bestandteil einer modernen Zellularpathologie. Zentralbl. allg. Pathol. Anat. 135, 15, 1990.
3. Lieberman M.N.: The role of DNA damage and repair in disease. Envir. Path. 20, 53, 1982.
4. Liu C.Q., Wen Y.K,.Cao H.: An introduction to quantum biology. Science Press, 1989.
5. Look A.T.: Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. Science 7, 1059, 1997.
6. Madej J.A., Kuryszko J.: Histoenzymatische und ultrastrukturelle Untersuchungen der Plasmamembranen lymphoider Zelle bei Mäusen mit transplantierbarer Leukämie L 1210. Arch. exp. Vet. Med. 6, 939, 1986.

7. Madej J.A.: Fizyczne podstawy procesów wnikania czynników leukemogennych do komórki limfatycznej u bydła (analiza teoretyczna). Medycyna Wet. 43, 70,1988.
8. Madej J.A., Kuryszko J.: Ultraenzymatische Untersuchungen biologischer Membranen lymphoider Zelle bei Mäuser, Träger der transplantierbaren Leukämie L 1210. Arch. exp. Vet. Med. 3, 419, 1988.
9. Madej J.A.: Białaczka jako efekt kaskady zmian molekularnych. Medycyna Wet. 46, 279, 1990.
10. Madej J.A.: Teoria kancerogenezy jako skutek zaburzeń relacji między entropią a temperaturą. Medycyna Wet. 48, 451, 1992.
11. Madej J.A.: Onkogeneza jako wynik zaburzeń struktury elektronowej w DNA. Medycyna Wet. 50, 115, 199.
12. Minamoto T., Yamashita N., Ochiai A., Mai M., Sugumura T., Ronai Z.: Mutant K - ras in apparmenthy normal mucosa of colorectal cancer patients. Cancer 75, 1520, 1995.
13. Naber S.P.: Molecular pathology - detection of neoplasia. N. Engl. J. Med. 331, 22, 1994.
14. Pawlikowski M.: Neuropeptydy a nowotwory. Pol. Arch. Med. Wew. 79, 177, 1988.
15. Selter H., Montenarh M.: The emerging picture of p 53. Int. J. Biochem. 26, 145, 1994.
16. Toribara N.W., Sleisenger M.H.: Screening for colorectal cancer. N. Engl. J. Med. 332, 861, 1995.
17. White E.: p 53, guardian of Rb. Nature, Lond. 371, 21, 1994.
18. Wiman K.G.: The retinoblastoma gene: role in cell cycle control and cell differentiation. FASEB J. 34, 777, 1994.

5. Naprawa DNA i błędy w naprawie

Informacja genetyczna zawarta w DNA musi być stabilna, aby organizm mógł prawidłowo funkcjonować. Jest to możliwe dzięki istnieniu różnych systemów naprawczych, służących do reparacji uszkodzeń DNA wywołanych przez czynniki zewnętrzne jak i wewnętrzne. Najwięcej uszkodzeń powstaje w procesach endogennych, głównie jako konsekwencja błędów w replikacji DNA. W trakcie życia człowieka ma miejsce około 10^{17} podziałów komórkowych, z których każdy wymaga wprowadzenia we właściwe miejsce 6×10^9 nukleotydów. Jest zatem 6×10^{26} okazji w przeciągu życia do powstania błędu, który może dać początek mutacjom, wynikającym jedynie z procesu replikacji. Uszkodzenia te mogą powstać w wyniku spontanicznej hydrolizy, niespecyficznej metylacji, dezaminacji DNA lub błędnego włączenia do matrycy niekomplementarnych zasad podczas replikacji. Zmiana sekwencji nukleotydów może obejmować zmiany puryny na drugą purynę lub pirymidyny na inną pirymidynę, np. A/T –,G/C, czy też zmiany puryny na pirymidynę i odwrotnie, np. A/T

–T/A, A/T – C/G. Uszkodzenie DNA jest także spowodowane przez czynniki zewnętrzne, np. promieniowanie jonizujące, ultrafiolet lub związki chemiczne. Do takich uszkodzeń należy:
– rozpad zasady lub utrata, względnie zmiana jej zdolności do tworzenia wiązań wodorowych
– uszkodzenie podwójnego heliksu, wskutek tworzenia dimerów między sąsiadującymi pirymidynami
– dołączenie do zasad dużych cząsteczek dających miejscowe odkształcenie lub powstanie połączeń chemicznych między dwoma łańcuchami DNA lub między DNA i białkiem
– przerwanie jednocześnie ciągłości jednego lub dwóch łańcuchów.

DNA jest uszkadzane w każdej komórce 10 tysięcy razy dziennie przez wolne rodniki u ludzi i 100 tys. razy u szczura. Enzymy wycinają utlenione zasady azotowe i nukleozydy, które są następnie wydalane z moczem. Mierząc ich ilość w moczu, można określić nasilenie procesu niszczenia DNA. Obecnie uważa się, że najgroźniejszy jest rodnik $OH^{\cdot}$, który powstaje w wyniku reakcji nadtlenku wodoru z jonami żelaza lub miedzi.

U ludzi bezpośrednio w proces naprawy zaangażowane są produkty białkowe około 70 genów, które biorą udział w kilku systemach naprawczych. Naprawa DNA jest jednym z podstawowych mechanizmów ochrony przed mutagennym działaniem związków chemicznych. Proces naprawy z reguły obejmuje dwa etapy: wycięcie uszkodzenia i syntezę naprawczą. Wyjątek stanowią jednoetapowy proces naprawy przez bezpośrednią rewersję uszkodzenia oraz system naprawy przez rekombinację. Do mechanizmów naprawy uszkodzonego DNA zalicza się:
- fotoreaktywację, czyli naprawę nie wymagającą obecności komplementarnej nici DNA, ani też nacięcia w łańcuchu tego kwasu. Jest to proces enzymatyczny powodujący rozszczepienie dimerów pirymidynowych powstających w DNA pod wpływem promieni ultrafioletowych.
- usunięcia zmienionej zasady lub zasad przez wycięcie z DNA uszkodzonych fragmentów, uzupełnienie brakujących odcinków i ligację powstałych fragmentów. Naprawa ta dotyczy tylko jednej z dwóch nici DNA.
- rekombinację lub naprawę postreplikacyjną, co dotyczy uszkodzeń obejmujących obie nici DNA. Dokładny opis tych reakcji jest zawarty w podręcznikach biochemii.

Jednym z systemów naprawy uszkodzeń DNA jest także, niedawno poznana, naprawa przez wycinanie nukleotydów – NER (nucleotide excision repair), z którą związana jest między innymi grupa genów XP, kodujących białka naprawcze NER. W systemie tym istnieją dwa, częściowo nakładające się szlaki, tj. naprawa w obrębie całego genomu (global genome repair – GGR) oraz naprawa uszkodzeń sieci transkrybowanej genów aktywnych (transcription - coupled repair – TCR), która jest szybsza i wydajniejsza od naprawy typu GGR. Mechanizm NER jest bardzo skomplikowany, składa się z kilku etapów i uczestniczy w nim ponad 30 różnych białek.

Wykazano, że osoby o obniżonej zdolności do naprawy DNA (DNA repair capacity – DRC) częściej spotyka się wśród chorych na raka niż w grupie osób zdrowych. Chorzy na raka wykazują wyraźnie mniejszą zdolność naprawy uszkodzeń DNA, co wykazano w limfocytach krwi, podwyższony natomiast poziom adduktów DNA. Świadczy to o dużym polimorfizmie genów naprawy typu NER, kodujących enzymy metabolizujące środowiskowe czynniki rakotwórcze. Dotychczas poznano kilkanaście subsytytucji nukleotydowych w DNA wybranych genów, kodujących białka zaangażowane w różne mechanizmy naprawy DNA, w tym genów NER, których częstość uzależniona jest od rasy, tak jak miało to miejsce w przypadku polimorfizmu genów metabolizmu kancerogenów. Stąd geny naprawy DNA należy zaliczyć do tzw. genów wrażliwości na nowotwory.

Zmiany w DNA, które nie zostaną usunięte na czas w procesie naprawy prowadzą albo do śmierci komórki, albo do mutacji, a więc zmiany na trwałe pozostającej w tym kwasie nukleinowym. Zaburzenia mechanizmów naprawczych DNA w ustroju leżą u podstaw wielu wrodzonych chorób (np. zahamowania wzrostu, opóźnienia umysłowego), postępującego zwyrodnienia układu nerwowego, obniżenia odporności, przyspieszenia procesu starzenia, jak również pozostają w ścisłym związku ze zwiększoną zapadalnością na nowotwory.

Mutacje związane z genami naprawy, szczególnie ich zwielokrotnienie w komórkach nowotworowych, przyczyniają się do nieskuteczności chemioterapii nowotworów. Wiedza o funkcjonowaniu naprawy DNA może przyczynić się do opracowania nowych leków przeciwnowotworowych, a zwłaszcza inhibitorów enzymów naprawy odpowiedzialnych za oporność niektórych nowotworów na leczenie.

6. Mutacja genów i pseudogenów

Geny mogą ulegać następującym zmianom mutacyjnym, tj.:

- mutacji punktowej, czyli mutacji typu „substytucji zasady" - polegającej na zmianie w obrębie pojedynczej pary nukleotydów, np. wymianie pary AT na parę GC, CG lub TA. Taka zmiana w DNA może prowadzić do zmian w mRNA, którego translacja da łańcuch peptydowy różniący się od łańcucha prawidłowego tylko w jednej pozycji sekwencji aminokwasowej
- mutacji „zmiany sensu", czyli zmianie jednego aminokwasu na inny, np. mutacja w centrum aktywnym enzymu powodująca zmniejszenie, a nawet zanik aktywności tego białka
- mutacji nonsensowej, a więc mutacji punktowej, gdzie kodon determinujący aminokwas zostaje zmieniony w kodon terminacyjny, w efekcie czego zanika na ogół funkcja produktu tego enzymu
- mutacji „zmiany ramki odczytu" polegającej na delecji lub insercji pary nukleotydów w obrębie cząsteczki DNA. Insercja lub delecja zasady w sekwencji DNA powoduje zmianę ramki (fazy) odczytu, z następową determinacją

przez kodony całkowicie nowej sekwencji aminokwasów. Oprócz tego mutacje te powodują pojawienie się kodonu terminacyjnego hamującego syntezę i tak już zmienionego łańcucha polipetydowego, a także utratę aktywności enzymatycznej białka w genie kodującym enzym

- mutacji wywołanej przez sekwencje DNA zdolne do „wskakiwania" w środek genu. Te mutacje to transpozony mogące aktywować geny normalnie nieaktywne, tj. geny skaczące i pseudogeny. Są one bardzo podobne do retrowirusów, a w procesie ich przemieszczania bierze udział odwrotna transkryptaza (rewertaza).

Mutacja punktowa białka, np. w składzie aminokwasów, może na początku mieć normalną konformację, czyli prawidłowy sposób sfałdowania i budowę III- cio rzędową. Mutacja ta nie jest jednak tak zupełnie typowa, gdyż o ułamek procenta zwiększa labilność białka konformacji oraz podnosi stopień swobody do przyjęcia konformacji inny niż ta, która umożliwia normalne funkcjonowanie. Wprawdzie prawdopodobieństwo tego zdarzenia jest małe, ale zapoczątkowane powoduje, że reakcja łańcuchowa zaczyna działać. Mogą tworzyć się dimery, czyli cząsteczki podwójne itd., przy czym należy zaznaczyć, że reakcja ta przebiega w tempie wykładniczym.

Pseudogeny są fragmentami DNA o sekwencji prawie identycznej z sekwencjami genów normalnych, ale zawierają liczne mutacje, które uniemożliwiają powstanie funkcjonowania białka wg zawartej w nich informacji. Pseudogeny wywodzą się prawdopodobnie z cząsteczek mRNA, ale nie mając sekwencji promotorowych, nie mogą ulegać ekspresji. Stąd określa się je jako mutacje „milczące" - stanowiące dodatkowy bagaż.

Liczne z opisanych mutacji są wywołane przez mutageny, często o charakterze kancerogennym. Ma to miejsce zwłaszcza w pewnych rejonach DNA, zwanych „gorącymi miejscami mutacji". Są to często pojedyncze nukleotydy lub krótkie fragmenty złożone z powtarzających się nukleotydów, względnie zawierają nietypowe zasady. W takich miejscach może następować „ześlizgiwanie" się polimerazy DNA i wzrost częstości mutacji w całym kwasie nukleinowym.

Do najprostszych elementów ruchomych genomu należą sekwencje insercyjne. Istotną cechą warunkującą ruchomość jest występowanie na obydwu końcach sekwencji insercyjnych (5` i 3`) krótkich sekwencji o odwrotnej osi symetrii, komplementarnych względem siebie TG - CA AC - GT, tj. układ „inverted repeat". Przy wbudowywaniu sekwencji w nowe miejsce genomu jest podwojenie krótkiego odcinka genomu gospodarza, który poprzedza i kończy sekwencję insercyjną, występując w tej samej orientacji przestrzennej, tj. układ „direct repeat", np. AATTG ..... AATTG TTAAC.....TTAAC.

Sekwencje insercyjne są odpowiedzialne za delecje, inwersje i translokacje fragmentów genomu, a także za ich aktywację lub represję.

Pod względem budowy i funkcji podobne do ruchomych elementów są prowirusy retrowirusów. Oba końce prowirusa mają dwie identyczne kopie se-

kwencji powtarzalnych tzw. long terminal repeat (LTR), a także każda z nich ma na swoim końcu krótki odcinek o układzie „inverted repeat". Wbudowywanie się prowirusa do genomu związane jest, podobnie jak inkorporacja ruchomych sekwencji, z podwojeniem kilku par nukleotydów genomu gospodarza w układzie „direct repeat". Ponadto pewne retrowirusy przenoszą także protoonkogeny, które mogą ulec w komórce zakażonej niekontrolowanej transkrypcji i prowadzić do wzrostu nowotworowego.

Są również retrowirusy nie zawierające wprawdzie w genomie onkogenów, ale mogące aktywować komórkowe onkogeny przez promotora obecnego w obrębie prawej sekwencji LTR, co także prowadzi do niekontrolowanej nadmiernej transkrypcji onkogenu.

6.1. Onkogeny

Geny biorące udział w transformacji nowotworowej określa się mianem onkogenów (dosłownie geny guzów) lub genów - onc (oncogenes). Zidentyfikowano ponad 100 onkogenów, które dzieli się na dwie grupy:

- onkogeny komórkowe (c -onc - cellular oncogenes), czyli protoonkogeny, obecne w prawidłowych komórkach jako integralna część ich genomu. Biorą one udział w rozwoju zarodka, różnicowaniu i wzroście a ich ekspresja, przejawiająca się syntezą białek onc, jest na bardzo niskim poziomie. Ich aktywacja prowadzi do transformacji komórek prawidłowych w nowotworowe
- onkogeny wirusowe (v - onc - viral oncogenes), homologiczne do genów c - onc występujących w onkogennych wirusach RNA (retrowirusach). Ich materiał genetyczny przepisywany jest w komórce gospodarza przy udziale odwrotnej transktyptazy, czyli rewertazy, RNA-zależnej polimerazy DNA, na DNA, co jest odwróceniem kierunku przepływu informacji, w porównaniu do obserwowanego w komórkach prawidłowych (DNA -- RNA -- białko). Jednoniciowy RNA wirus po skopiowaniu na dwuniciowy DNA może ulec integracji z genem komórki zakażonej, dzięki strukturze sekwencji, na końcach transkryptu. Jest to tzw. faza prowirusa, w której geny wirusowe podlegają ekspresji i replikacji łącznie z genem gospodarza przy pomocy jego własnych enzymów.

W genomie onkogennych retrowirusów są obecne trzy geny oznaczone symbolami *„gag"*, *„pol" i „env"*. Gen *„gag"* koduje białko strukturalne wirusa zawierające antygeny grupowo-swoiste (gs), gen *„pol"* koduje odwrotną transkryptazę, a gen *„env"* - białka wchodzące w skład otoczki wirusa. Oprócz wymienionych genów, genom HTLV (human T leukemia virus – wirus białaczki T receptorowej człowieka) ma jeszcze jeden region zlokalizowany za genem *„env"*, oznaczony symbolem *„pX"*. Gen ten koduje białko o ciężarze cząsteczkowym 40 kD i jest prawdopodobnie genem transformującym. Z kolei genom retrowirusa mięsaka Rousa zawiera dodatkowo gen *„src"*. Produktem tego genu jest kinaza białkowo-tyrozynowa odpowiedzialna za transformację. Jej odkrycie stało się kamieniem milowym w zrozumieniu mechanizmów

biochemicznych, tj. anormalnej fosforylacji szeregu białek i wykazało, w jaki sposób onkowirus może dać efekty plejoratywne w transformacji. Wśród tych krytycznych białek najlepiej poznano winkulinę, tj. białko obecne w miejscu kontaktu jednej komórki z drugą w *„foci"*, czyli skupiskach komórkowych. Nieprawidłowa fosforylacja winkuliny tłumaczy zaokrąglanie się komórek oraz ich mniejszą adhezję do podłoża i do siebie, obserwowanych w procesie transformacji. Pewne enzymy glikolityczne są prawdopodobnie białkami docelowymi dla *„src"* - kinazy białkowo-tyrozynowej. Wyjaśnia to, dlaczego komórki transformowane wykazują zwiększoną szybkość glikolizy.

Produkt działania *„src"* może też katalizować fosforylację fosfatydyloinozytolomono- i difosforanu. Jako związki wtórne powstają: trifosforan inozytolu uwalniający jony wapnia z siateczki śródplazmatycznej i diacyloglicerol, pobudzający aktywność błonową kinazy białek C. Ta ostatnia fosforyluje szereg białek, również tych obecnych w pompie jonowej, np. systemu antyportowego Na^+/H^+, co może stymulować mitozę.

Onkogeny indukują nowotwory zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, ale dotąd nie ustalono, czy są one przyczyną wszystkich nowotworów spontanicznych. Przyjmuje się bowiem, że onkogeny są obecne tylko w tych retrowirusach, które są zdolne do szybkiego indukowania nowotworów. Pozostałe retrowirusy - indukujące nowotwory wolniej lub w mniejszym odsetku - nie zawierają onkogenów.

Onkogeny wykryto u retrowirusów indukujących niektóre białaczki i mięsaki. W białaczce limfatycznej B - receptorowej wykryto onkogen *„ebl"* kodujący kinazę tyrozynową w błonie komórkowej, w erytroleukemii - onkogen *„erb"*, który koduje w błonie komórkowej i błonach cytoplazmatycznych białko podobne do receptora dla EGF (epidermal growth factor - czynnik wzrostu naskórka), w białaczce mieloblastycznej - onkogen *„myb"*, wiążący DNA w jądrze komórki, zaś w białaczce mielocytarnej - onkogen *„myc"*, podobny do TCGF (cell growth factor - czynnik wzrostu limfocytów T), kodujący białko w błonie komórkowej.

Z przytoczonych faktów wynika, że onkogeny retrowirusów kodują nie tylko kinazy białek, ale różne białka cechujące się właściwościami biologicznymi.

6.2. Protoonkogeny

Do chwili obecnej poznano 5 mechanizmów zmieniających ekspresję lub strukturę protoonkogenów w onkogeny, a mianowicie:

1 - insercja promotora. Pewne onkowirusy nie mają onkogenów, ale zakażając komórki, tworzą kopie DNA (cDNA) dzięki rewertazie. Ten zintegrowany dwuniciowy cDNA to prowirus, a jego kopie są obramowane na obu końcach przez sekwencje zwane LTR (long terminal repaet). Np. przy infekcji limfocytów B u kur przez wirusy białaczki ptasiej, prowirusy są wbudowywane w pobliżu genu *„myc"*. Jest on aktywowany przez sekwencję LTR działającą jako promotor i dochodzi wówczas do transkrypcji, w której powstaje

„myc" - mRNA, jak i do translacji z wytworzeniem odpowiedniego produktu. Rezultatem jest powstanie nowotworu z komórek B.

2 - insercja sekwencji wzmacniających transkrypcję. Czasem prowirus jest wbudowany poniżej lub powyżej genu *„myc"*, lecz w postaci odwróconej, a pomimo tego gen zostaje aktywowany. Aktywacja nie może być ustawiona we właściwym kierunku. Zamiast tego, w procesie uczestniczą sekwencje wzmacniające obecne w LTR - retrowirusy. Oba wyżej wymienione mechanizmy działają wspólnie w procesie onkogenezy wirusowej.

3 - translokacja chromosomalna. Fragment jednego chromosomu może zostać oderwany i potem przyłączony do drugiego chromosomu. Zjawisko to spotyka się często w nowotworach, np. translokacja chromosomu Philadelphia w chłoniakach Burkitta.

4 - amplifikacja genu. Gen reduktazy dihydrofolianowej ulega amplifikacji, co powoduje wzrost aktywności enzymu aż do 400 razy. Te zwielokrotnione kopie genów można wykryć jako homogennie barwiące się regiony w określonych chromosomach. Mogą też występować jako chromosomy DM (double minute – bardzo małe chromosomy) i są wtedy pozbawione centromerów. Przypuszcza się, że *„c -ras"*, wytworzone przez amplifikację genów, mogą odgrywać rolę w przekształceniu komórki nowotworowej w formę bardziej złośliwą (tzw. progresja nowotworu).

5 - mutacja punktowa. Wykazano, że w genach izolowanych z nowotworów obecna jest tylko jedna mutacja punktowa, w porównaniu do *„c -ras"* protoonkogenów z prawidłowych komórek. Np. sekwencja *„c -ras"* protoonkogenu normalnych komórek *„c -ras"* onkogenów z raka pęcherza moczowego ludzi, różnią się tylko jedną zasadą, co powoduje zmianę jednego aminokwasu w pozycji 12 białka p21.

Z przytoczonych mechanizmów dotyczących aktywacji onkogenów wynika wniosek, że prawdopodobnie zwiększona ilość produktów onkogenów może być wystarczającym bodźcem do pchnięcia komórki w kierunku uzłośliwienia się.

Genami homologicznymi do onkogenów wirusa są tzw. protoonkogeny, czyli geny, które mogą wywołać nowotwór, np. *„c -onc"* obecny w prawidłowych komórkach organizmu, niemniej w normalnych warunkach nie posiadający właściwości onkogennych. Różnice między genem onkogenym retrowirusowym a *„c -onc"* są minimalne. Wykazano, że np. protoonkogeny z normalnych komórek człowieka w porównaniu z genem obecnym w raku pęcherza moczowego, o czym już wcześniej wspomniano, różnią się tylko jednym nukleotydem, co powoduje zmianę 12 aminokwasu w kodowanym przez protoonkogen białku z glicyny na walinę. Gen izolowany z komórek raka pęcherza moczowego jest także bardzo podobny do onkogenu *„c -ras"*, znajdującego się w wirusie mięsaka szczurów.

Geny *„c - onc"* są analogiczne z onkogenami retrowirusa *„v - onc"*, które bardzo szybko wywołują nowotwór. A więc *„v -onc"* mają swoje odpowiedniki w DNA prawidłowej komórki, np. odpowiednikiem *„v - onc"* jest *„c - ras"*

u szczurów. W retrowirusach zidentyfikowano około 20 *„v -onc"* odpowiedzialnych za rozwój nowotworów u ptaków, kotów i małp. Każdy *„v -onc"* retrowirusa powstaje przez rekombinację i mutację żywiciela. Uważa się, że *„c - onc"* odgrywają także istotną rolę w fizjologii komórek, gdyż są skrzętnie przechowywane w procesie ewolucji oraz biorą udział w procesach odnawiania i różnicowania komórek.

Zmiany w ekspresji onkogenu *„c -onc"* mogą być spowodowane chromosomalną translokacją tego genu do *locus* immunoglobinowego oraz wbudowaniem retrowirusa do genomu komórki w sąsiedztwie onkogenu. Sądzi się, że są one związane z onkogenezą u ludzi i zwierząt. Zwiększona ekspresja różnych *„c -onc"* jest związana nie tylko z transformacją nowotworową, ale powstaje np. w życiu płodowym (wody płodowe, owodnia) oraz w łożysku. Ponadto, wzmożoną ekspresję *„c -myc"* i *„c -myb"* spotyka się we wczesnych etapach różnicowania prawidłowych komórek limfo- i mielopoetycznych, przy czym ich aktywność zanika w miarę dojrzewania.

Obecnie uważa się, że pierwotną przyczyną transformacji nowotworowej jest „zakażenie" komórki przez RNA - lub DNA - wirusy i wbudowane się ich materiału genetycznego do DNA komórki. Teoria ta wywodzi się zarówno z teorii mutacyjnej, gdyż wskazuje na pionowe przekazywanie informacji wirusa, jak również z teorii regulacji genów, która mówi o stałym istnieniu genu nowotworowego we wszystkich pokoleniach, jako integralnej części genomu komórki (teoria Hubnera i Todaro). Podkreśla się również fakt, że w trakcie zakażenia wirusem dochodzi do silnego uszkodzenia cytoplazmy i karioplazmy komórki, co na ogół prowadzi do obumarcia komórki docelowej. Powstający wówczas nowotwór byłby jedynie skutkiem „manipulacji" eksperymentatora, czyli artefaktem.

6.3. Antyonkogeny

W związku z tym, że nowotwory są zaburzeniami homeostazy organizmu w zakresie kontroli wzrostu a także, że w procesie kancerogenezy wykazano wiele mechanizmów o charakterze sprzężeń zwrotnych, poszukuje się ostatnio genów, które kodowałyby proces hamowania wzrostu i różnicowania komórek nowotworowych. Po raz pierwszy wykryto takie geny w 1987 roku i nazwano je genami hamującymi nowotworzenie (tumor suppressor genes), czyli antyonkogenami (antioncogenes) lub recesywnymi genami nowotworzenia (recessive cancer genes). Są one genami, których produkty mają hamować ekspresję fenotypu nowotworowego oraz indukować różnicowanie końcowe komórek nowotworowych.

Dowodem potwierdzającym istnienie antyonkogenów są badania nad hybrydami komórek nowotworowych z komórkami prawidłowymi. W wyniku fuzji obu rodzajów tych komórek nie ujawniono bowiem ich cech złośliwości, a więc fenotyp nowotworowy został przytłumiony. Podobną supresję uzyskano

po wprowadzeniu do komórek nowotworowych izolowanych chromosomów komórek prawidłowych, a użycie pojedynczych chromosomów pozwoliło na określenie tych z nich, które wywoływały efekt supresyjny. Jednocześnie zaobserwowano, że czasem niektóre komórki odzyskiwały swoje złośliwe cechy, któremu to zjawisku towarzyszyła utrata określonego chromosomu lub jego części.

Innym dowodem na istnienie antyonkogenów są spostrzeżenia mówiące o tym, że niektórym nowotworom towarzyszą aberracje struktury chromosomów, np. delecje. Takie delecje ujawnia się na poziomie molekularnym techniką analizy długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP - restriction fragment lenght polymorphism). Pozwala to na mapowanie na chromosomach tych *loci*, w których wystąpiło zjawisko utraty heterozygotyczności - LOH (loss of heterozigozity), tzn. *loci*, gdzie obecne są geny supresorowe.

6.3.1. Gen p 53

Jednym z bardzo interesujących antyonkogenów jest białko p53, umiejscowione na terenie jądra komórki. Gen p 53 usytuowany jest w chromosomie 17 u ludzi, a w 11 u myszy. W genie tym zachodzą bardzo często mutacje punktowe, a także insercje i delecje alleli w *locus* p 53. Zmiany w *loci* antyonkogenu kodującego wymienione białko związane są z rozwojem takich nowotworów u ludzi jak: rak jelita grubego, rak płuc, rak sutka i rak wątroby. Prawidłowy allel tego autosomalnego genu koduje fosfoproteinę jądrową o masie 53 kDa (kilo-daltonów) i długości około 375 aminokwasów i uczestniczy w kontroli proliferacji komórkowej.

Białko p 53 posiada kilka domen wysoce konserwatywnych, a także ma zdolność tworzenia kompleksów z białkami komórkowymi i z białkami wirusowymi, takimi jak: białko E 6 ludzkiego wirusa brodawczaka HPV (*human papilloma virus*), białko 5 E 1 B adenowirusa oraz białko stresowe (heat shock protein) o masie 70 Da (daltonów).

Allele genu p 53 zmutowane punktowo kodują białko o zaburzonej zdolności regulowania wzrostu komórki. Oprócz tej mutacji, w nowotworach ludzi wykryto obecność delecji, zmiany budowy lub utraty allelu tego genu. Należy przy tym dodać, że obecność białka p 53, a także zmiany jego koncentracji w komórkach nowotworowych bada się przy wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko p 53, tj. p Ab 421.

Białko p 53 o prawidłowych cechach utrzymuje stabilność genomu, hamuje cykl komórkowy w fazie G_1, wzrost komórek, transformację i wzrost nowotworów oraz indukuje apoptozę, zwłaszcza po uszkodzeniu DNA. Natomiast produkty białkowe zmutowanego genu p 53 działają odwrotnie, a więc mogą powodować transformację nowotworową.

„Wyłączenie" funkcji białka p 53 może być dokonywane w organizmie przez produkt działania onkogenu *mdm 2*, wytworzonego u człowieka w chro-

mosomie 12, a u myszy w chromosomach tzw. minutowych, a także białka tworzone przez onkowirusy, tj. adeno - papowawirusy oraz wirusy *papilloma*. Np. białko Ad 2, 44 kD E 1 b - produkowane przez adenowirusy, czy białko E 6 - wytworzone przez wirusy *papilloma*, po skompleksowaniu z p 53, znoszą jego działanie regulacyjne w promowaniu lub hamowaniu transkrypcji genów. Dochodzi wówczas do inicjacji nieśmiertelności tych komórek i zahamowania ich wzrostu na uszkodzenia DNA. A więc rola genu p 53 jako „strażnika genu" może się ujawnić wówczas, gdy komórka zatrzymana jest w fazie G_1, tj. wtedy, gdy ma czas na reparację DNA i nie zezwala na kopiowanie błędów. Niestety komórki mające zmutowany gen p 53 nie zatrzymują się w fazie G_1, efektem czego może być szybki wzrost klonu komórek nowotworowych.

Komórki wchodzą w cykl komórkowy wskutek aktywacji kompleksu białkowego zwanego czynnikiem rozpoczynającym dojrzewanie - MPF (maturation promoting factor). Uważa się, że MPF lub jego pewne podjednostki, są białkami kinazowymi, zaś jego aktywność jest regulowana za pomocą cykliny o masie cząst. ok. 55 000. Na cykl komórkowy mają także wpływ „*c-onc*" takie jak: *ras, myc, myb, abl, mos, ros, erb, src* - biorące udział między innymi w produkcji białek - kinaz, względnie białek dla receptorów (EGF - epidermal growth factor - czynnik wzrostu naskórka, PDGF - platelet-derived growth factor - płytkowy czynnik wzrostu).

Mechanizm regulacji cyklu komórkowego przez p 53 nie jest dokładnie poznany, ale uważa się, że może on być regulatorem transkrypcji genów, ulegając wówczas wielomiejscowej fosforylacji przez wiele kinaz. Np. kinaza cdk 1 (cell division kinase - kinaza do podziału komórki) fosforyluje białko p 53 w pozycji Ser - 315. Na stopień ufosforylowania p 53 mają również wpływ białka transformujące wirusów onkogennych DNA. Tym samym p 53 może odgrywać główną rolę w regulacji wzrostu, różnicowania i apoptozy komórki.

Ekspresja genu białka p 53 regulowana jest przez wiele antygenów w tym przez antygen PCNA (proliferation cells nuclear antigen - jądrowy antygen komórek proliferujących), który jest kofaktorem enzymu replikacyjnego polimerazy S. Spadek aktywności p 53 blokuje zatem wejście w fazę S cyklu komórkowego.

Ostatnio wykryto białka hamujące aktywność kinazową różnych cdk zwane CKI (cyclin dependent kinases inhibitors), a najważniejszymi z nich jest p 21 - produkt genu zwanego *pic 1* (p 53 mediated inhibitor of cdk - pośredniczący w hamowaniu cdk). I tak w komórkach stransformowanych cdk są w kompleksach mających ponadto odpowiednią cyklinę i $p\,21^{pic1}$, zaś po transformacji nowotworowej dominują kompleksy cdk/cyklina, bez $p\,21^{pic1}$. p 21 hamuje także replikację DNA, a transkrypcja tego genu jest pobudzona przez antyonkogen p 53. Np. w komórkach ludzi i myszy zablokowanych w fazie G_1 promieniami jonizującymi, dochodzi do zwiększenia zawartości p 21 tylko pod warunkiem jednoczesnej obecności białka p 53. Stąd przypuszcza się, że niedobór tego białka prowadzi do wzrostu nowotworowego przez hamowanie inhibitora kinaz odpowiedzialnych za replikację przez komórkę cyklu komórkowego.

Innym inhibitorem kinaz cdk jest białko p 16 ^{INK4} (inhibitor of cdk 4), a gen kodujący je zlokalizowano w wielu liniach nowotworowych. Gen ten nazwano MTS 1 (multiple tumor suppressor 1 - hamujący wiele nowotworów) lub CDK 4 I (CDK 4 inhibitor). Między innymi stwierdzono, że delecje lub mutacje genu p 16 są znacznie częstsze w liniach komórek nowotworowych niż w odpowiadających im guzach pobranych od chorych (rak pęcherza moczowego, rak oskrzeli, rak sutka, a także ostre białaczki i czerniak złośliwy). Duża częstotliwość występowania tych aberracji wskazuje, że zaburzenia p 16 ^{INK4}, a tym samym i cdk 4, odgrywają ważną rolę w kancerogenezie.

Wykazano, że p 21 ^{pic1} jest istotnym czynnikiem antynowotworowym, gdyż jego nadekspresja w fazie G_1 zapobiega proliferacji komórek. Zmutowanie antyonkogenu p 53 doprowadza do zaburzenia składu w/w kompleksów. Prawidłowy bowiem p 53 działa właśnie indukując ekspresję genu *pic 1*, w odpowiedzi np. na czynniki uszkadzające DNA.

W końcu należy dodać, że uszkodzenie genu p 53 nie tylko zwalnia hamowanie proliferacji, ale pobudza proces tworzenia się nowych naczyń krwionośnych, poprzez produkcję czynnika angiogenezy - TAF (tumor angiogenesis factor), które wrastając w obszar guza nowotworowego pomagają odżywiać jego komórki, a jednocześnie za ich pośrednictwem nowotwór jest rozsiewany po ustroju. Nieprawidłowe zaś białka, będące produktem zmienionego guza, chronią komórki nowotworowe przed niszczącym działaniem radioterapii.

6.3.2. Gen p 53 a apoptoza

Apoptosis - termin grecki oznaczający opadanie liści z drzew lub płatków z kwiatów - dotyczy pojedynczych komórek i zachodzi fizjologicznie w organizmie w przebiegu morfogenezy lub adapatacji tkanki do zmienionego poziomu hormonów. Zjawisko to zwane jest także programowaną śmiercią komórki - PCD (programative cell death) i stanowi regulator ich liczby w tkance lub umożliwia usunięcie komórek, które stały się zbędne w jakimś etapie rozwoju. Tym samym apoptoza stanowi ważny element homeostazy tkanek.

Apoptozę obserwuje się także w nowotworach, np. regresja guzów zależnych od estrogenów, występująca po usunięciu jajników, zachodzi dzięki temu zjawisku. Również zabijanie komórek nowotworowych przez komórki NK (natural killers) lub cytotoksyczne limfocyty T zachodzi poprzez indukowanie w nich apoptozy. Podobnie przebiega zabijanie przez limfocyty komórek opłaszczonych przeciwciałami - ADC (antibody- dependent cytotoxicity - cytotoksyczność zależna od przeciwciał).

Często o podatności komórek nowotworowych na apoptozę, indukowaną czynnikami uszkadzającymi DNA, decyduje obecność w nich zmutowanej formy genu p 53. W komórkach, w których notuje się delecje tego genu supresora lub też został on doświadczalne zablokowany, nie udało się wyindukować apoptozy promieniami jonizującymi. Podatność komórek nowotworowych na

śmierć poprzez apoptozę może zależeć od fazy cyklu komórkowego, w której zastosowano leki. Jedne z nich zabijają komórki w fazie G_1, inne, np. promienie UVB w fazie G_2. Tak więc wiedza dotycząca mechanizmu apoptozy komórek nowotworowych może być przydatna w terapii nowotworowej. Należy także wspomnieć, że gen p 53 współdziała z genem Rb w zakresie indukcji apoptozy i transformacji nowotworowej (ryc.3).

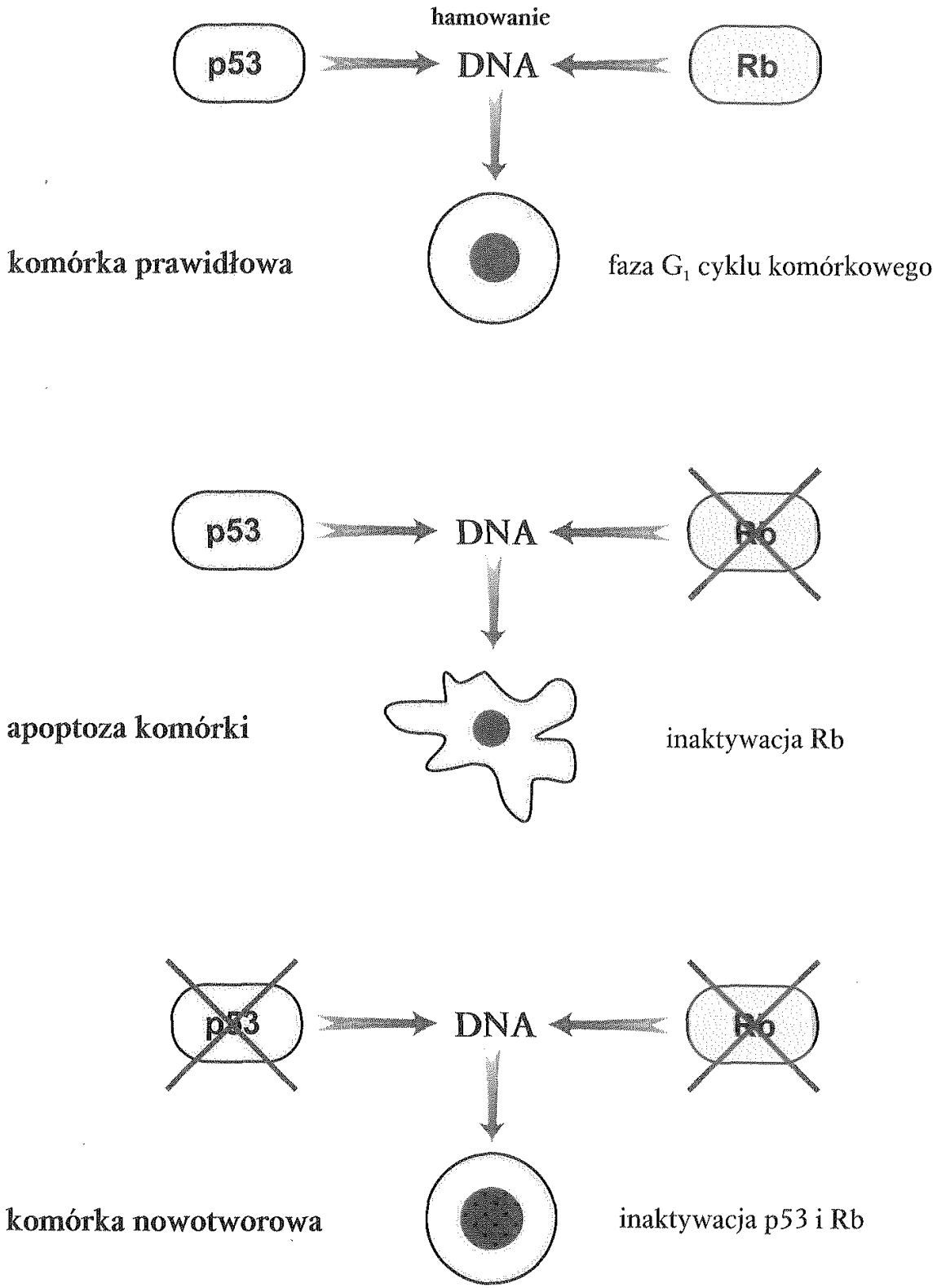
Związek między onkogenami a apoptozą ustalono na podstawie obserwacji, że w gruczole krokowym u szczura po kastracji jest aktywacja genów *c - fos* i *c- myc*. Ważnym mediatorem apoptozy jest także gen kodujący białko p 53, mający właściwości genu supresorowego nowotworów, o czym już wspomniano. Gen dziki hamuje podziały komórkowe, a gen zmutowany może dać sygnał dla wzrostu nowotworów. Ekspresja transfekowanej dzikiej formy genu p 53 na mysich komórkach białaczkowych wywołuje ich śmierć na drodze apoptozy, a efekt ten ulega zahamowaniu pod wpływem Il- 6 (interleukiny).

Aktywacja protonkogenów *c- myc* może indukować apoptozę, a o tym jaki skutek wywoła ta reakcja decyduje także inny onkogen, tj. *bel 2*. Zapobiega on indukcji śmierci komórek na drodze apoptozy przez *c- myc* i pozwala na ekspresję *c- myc* bez aktywacji wspomnianego procesu.

6.3.3. Gen Rb

Gen ten został zidentyfikowany jako genetyczne *locus* predysponujące do rozwoju siatkówczaka (*retinoblastoma)* u ludzi i zwany jest genem Rb (retinoblastoma suspectability gene - gen podatności na siatkówczaka). Utrata funkcji genu odpowiedzialna jest także za rozwój innych nowotworów człowieka, np. kostaniakomięsaka (*osteosarcoma*). *Retinoblastoma* powstaje w wyniku dwustopniowej mutacji w obrębie genu Rb o cechach supresorowych, którego *locus* jest w długim ramieniu chromosomu 13. Poznano budowę i funkcję *locus* Rb, a także jego produktu - białka p 105 Rb. W komórce zygotycznej powstaje mutacja jednego allelu, tj. mutacja obecna w plemniku lub komórce jajowej. Drugi allel genu Rb ulega mutacji w życiu płodowym lub po urodzeniu i dopiero wówczas rozwija się nowotwór. Mutacja w genie supresorowym Rb jest więc recesywna tak długo, jak długo utrzymuje się „dziki" allel Rb, a więc jak długo *locus* Rb jest w stanie heterozygotyczności choroba nie rozwija się. Produkt dzikiego allelu kompensuje funkcje zmutowanego allelu. Eliminacja normalnego genu Rb, np. w skutek delecji prowadzi do ujawnienia nowotworu.

Produkt genu Rb jest białkiem o masie 110 kDa, zlokalizowanym na terenie jądra komórkowego, ale fosforylacji ulega w wielu miejscach komórki. Analiza cytologiczna chromosomów tego nowotworu pozwoliła na wykazanie delecji fragmentu q 14 w obydwu chromosomach 13, podczas gdy normalnie komórki osób o dużym ryzyku występowania choroby mają jeden prawidłowy chromosom 13, a drugi z delecją q 14 obejmującą gen Rb -1, czyli antyonkogen.



Ryc. 3. Współdziałanie genów supresorowych (p53) w indukcji apoptozy i transformacji nowotworowej

Białka transformujące kilka onkogenów DNA wirusów współdziałają z białkiem p Rb, hamując jego funkcję, co prawdopodobnie leży u podstaw indukcji transformacji nowotworowej przez te wirusy. Regulacja aktywności białka p Rb przebiega przy udziale fosforylacji i defosforylacji, przy czym są dwa intrygujące aspekty tych procesów, tj.:

- antygen T wirusa SV 40, odpowiedzialny za transformację nowotworową, tworzy kompleks z nieufosforylowanym produktem genu Rb, co świadczy o tym, że p Rb jest czynnikiem hamującym proliferację oraz
- białko p Rb ulega ufosforylowaniu, a produkt genu Rb defosforylacji głównie w fazie G_1 cyklu komórkowego. Hiperfosforylacja p Rb pojawia się w fazie S oraz na granicy faz G_2 i mitozy.

Duży stopień ufosforylowania białka pRb na granicy faz cyklu komórkowego może decydować o rozpoczęciu fazy S, lub o tym czy komórka po zakończeniu mitozy osiągnie stan G_0 czy G_1. Z kolei pRb nieufosforylowane hamuje wzrost komórek. Białko Rb ulega defosforylacji przez czynniki powodujące zahamowanie cyklu komórkowego i zapoczątkowuje różnicowanie się komórek. Zróżnicowanie końcowe komórki lub komórki stare, nie mogące rozpocząć fazy S w odpowiedzi na traktowanie mitogenami, nie są zdolne do fosforylowania p Rb. Dodanie nieufosforylowanego Rb hamuje cykl komórkowy w fazie G_1. Przypuszcza się, że pRb funkcjonuje jako czynnik hamujący transkrypcję na drodze hamowania funkcji kinaz, np. cdk 1 (p 34 cdk 2) - kluczowych dla przebiegu cyklu komórkowego.

Z białkiem p 105 Rb mogą być tworzone kompleksy białkowe pochodzenia zarówno komórkowego (np. *c- myc, c- abl,* kinaza cdk) jak i wirusowego (adeno -i papowawirusy, wirusy *papilloma*). Zwielokrotnienie np. 1000 x genu *c- myc* obserwowano w *neuroblastoma* (tzw. double minutes - bardzo małe chromosomy), w drobnokomórkowym raku płuc i w białaczce promielocytarnej. Gen Rb wprowadzony do komórki nowotworowej, nie zawierającej jego prawidłowego białkowego transkryptu, znosi lub osłabia fenotyp nowotworowy i hamuje proliferację komórek. Fakt ten, a także możliwość tworzenia wymienionych kompleksów wskazuje, że białkowy produkt genu Rb uczestniczy w regulacji wzrostu komórek. To działanie p 105 zachodzi głownie w komórkach będących w fazie G_0/G_1 cyklu.

6.3.4. Inne antyonkogeny

Gen *WT - 1* ulegając inaktywacji wywołuje u dzieci guz Wilmsa, tj. złośliwy nowotwór nerek (*nephoblastoma*), a produktem jego jest białko o m. cz. 52 - 54 Da - zaliczane do czynników transkrypcyjnych, zawierających motyw „palców cynkowych" (zinc- finger). Może się ono wiązać z sekwencjami nukleotydowymi w DNA, z którymi łączą się też białka EGR -1 (early growth response zinc - finger protein)- białka cynkowego palca - wczesnej odpowiedzi wzrostowej.

Kompetencja białka WT - 1 w to samo miejsce wiązania w DNA hamuje ekspresję genów stymulowanych przez białko EGR -1. Są to geny związane z proliferacją komórek i kodujące między innymi czynniki wzrostu (PDGF). Cechę zaniku guza nowotworowego najprawdopodobniej warunkuje chromosom 11 p 13. Białko WT -1 współdziała także z białkiem p 53.

Gen *NF -1* koduje białko cytoplazmatyczne o m. cz. 330 kDa, zwane neurofibrominą. Brak lub inaktywacja tego genu powoduje powstanie zarówno niezłośliwych jak i złośliwych guzów mózgu. Działa ono prawdopodobnie jako białko GAP (peptyd związany z gonadoliberyną), aktywujące GTP-azę (guanozynotrifosfatazę), będącą produktem onkogenu „*ras*". Modulacja aktywności GTP-azowej białka p 21 ras decyduje o tym czy występuje ono w formie aktywnej, czy nieaktywnej. Białko p 21 ras aktywne jest niezbędne w cyklu komórkowym, a konsekwencją braku w komórkach genu *NF -1* może być wzrost poziomu aktywnej p 21 ras, zdolnej do przekazywania sygnałów do mitozy, stymulowania podziałów a w końcu do kancerogenezy. Stąd gen ten może być białkiem o działaniu antyproliferacyjnym.

Z mutacjami genów supresorowych związane są także rzadko występujące nowotwory samorzutne, tj. rak sutka i rak jajnika (mutacja w genie *BRCA -1 i BRCA - 2*) oraz mnogie nowotwory gruczołów dokrewnych (mutacja w genach *MEN*).

Innym przykładem istotnej roli antyonkogenów jest fakt, że przeniesienie ludzkiego chromosomu 11 do komórek w hodowli *in vitro* raka HeLa znosi całkowicie cechy nowotworowe tych komórek.

6.3.5. Podsumowanie

Zmiany chromosomowe w nowotworach dzieli się na trzy grupy, tj.:
1 - prostą wymianę fragmentów obu chromosomów, bez ubytku informacji genetycznej
2 - wymianę nieidentycznych fragmentów między chromosomami, prowadzącą do delecji lub addycji na danym odcinku chromosomów, np. w opisanych nowotworach typu *retinoblastoma* czy *nephroblastoma*
3 - zwiększenie ilości DNA w określonym regionie chromosomu, co wiąże się także z nadmierną ekspresją onkogenów.

Geny supresorowe są antagonistami genów „*c-onc*", stąd określa się je mianem genów „*anty- onc*". Produktem tych genów są białka supresorowe, mające właściwości kompleksowania z białkami wirusów onkogennych oraz zdolność regulowania ekspresji genów i kontroli cyklu komórkowego.

W opisanych rodzajach nowotworów stwierdzono stan homozygotyczności w odpowiednich *loci* genów supresorowych. Utrata aktywności supresorowej jest zatem ważnym etapem prowadzącym do kancerogenezy.

Dokładna analiza produktów genów, jak to się np. udało w przypadku sklonowania normalnego genu Rb, stwarza możliwości usprawnienia terapii onko-

logicznej. Polegałoby to na wprowadzeniu prawidłowych chromosomów kodujących czynniki hamujące wzrost do komórek nowotworowych, co mogłoby skorygować ich zmienną szybkość wzrostu. Może to stanowić jedną z atrakcyjniejszych metod terapii nowotworów.

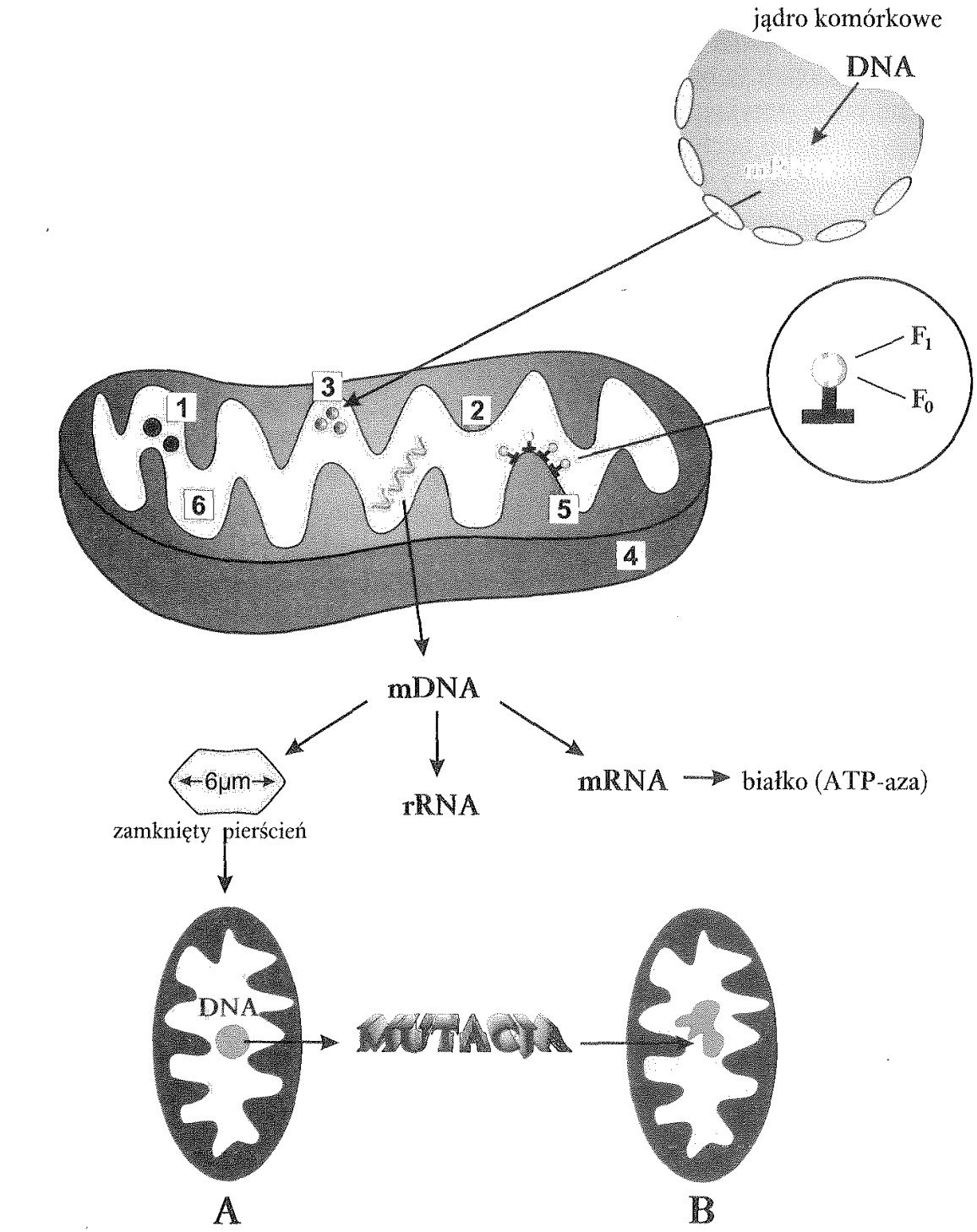
7. Rola mitochondrium w mutacji kancerogennej genomu mtDNA

Mitochondrialny DNA (mDNA, mtDNA), stanowiący zaledwie 0,2 % całkowitego DNA komórki, ma kształt kolisty, podobnie jak DNA komórek prokariotycznych. mDNA jest dwuniciowy i nie związany z histonami, koduje niewiele białek, a w porównaniu z jądrowym ma większą zawartość guaniny i cytozyny. Wymieniony kwas nukleinowy tworzy pętle od której zaczyna się replikacja, biegnąca następnie w jednym kierunku. Replikacja nie zachodzi w sposób zsynchronizowany, lecz przebiega w sposób ciągły podczas całego cyklu komórkowego i nie jest skoordynowana z cykliczną replikacją DNA jądrowego. Synteza DNA zachodzi wolniej w mDNA niż w jądrowym. Stąd wniosek, że mDNA jest w dużym stopniu niezależny od DNA jądra komórkowego. Stosunek mDNA do ogólnej ilości mitochondrialnego białka jest zróżnicowany, np. w nowotworach i komórkach zarodkowych jest on dużo większy niż w mitochondriach komórek funkcjonalnie dojrzałych.

Czas replikacji mDNA jest różny od jądrowego, gdyż zaczyna się już w fazie G_2 i trwa do końca cytokinezy. W mitochondriach są obecne polimery DNA i RNA zależne od DNA i różnicujące się od jądrowych. Transkrypcja mDNA odbywa się równocześnie na dwóch niciach w przeciwieństwie do transkrypcji DNA jądrowego. Ponadto mDNA koduje wewnętrzne RNA rybosomów, tRNA, białka rybosomalne i kilka innych białek aktywizujących enzymy mitochondrialne. Mimo że struktury te mają własny DNA, ale jak już wspomniano, nie jest on zupełnie „uzależniony" od jądra komórki.

W mitochondriach powstaje duża ilość wolnych rodników (WR), które są produktem ubocznym oddychania komórkowego. Wolne rodniki uszkadzają w mitochondriach kompleksy enzymatyczne związane z produkcją ATP oraz mDNA, na bazie którego to kwasu nukleinowego wytworzona jest część tych kompleksów. mDNA w odróżnieniu od DNA jądrowego, nie ma osłony białkowej i jest łatwo narażony na działanie WR, co potwierdzono także w badaniach *in vitro*. Ilość mDNA rośnie wraz ze wzrostem wolnych rodników, co obserwuje się w miarę starzenia się komórki.

Szczególnie interesującą cechą jest zdolność mDNA do mutacji i przekazanie w potomnej komórce tej cechy mitochondrium, a nie do jądra komórkowego. Mamy zatem do czynienia z „dziedziczeniem cytoplazmatycznym", tj. dziedziczeniem, które nie jest określane przez geny jądra komórkowego. Są jednak wyjątki od tej reguły, np. zmiany w genach mitochondrialnych mogą wywoływać także zmiany w białkach strukturalnych błon mikrosomalnych i jądrowych.



Objaśnienia: 1 - granule, 2 - grzebienie, 3 - rybosomy, 4 - błona zewnętrzna, 5 - błona wewnętrzna, 6 - matriks, F1 i F0 - jednostki fosforylujące, A - transkrypcja iRNA na DNA oraz translacja informacji na białko wewnątrzmitochondrialne, B - mitochondrium potomne

Ryc. 4. Możliwość mutacji mDNA i przekazywanie pozajądrowe tego kwasu nukleinowego potomnemu mitochondrium

Mutacje mitochondrialne powodują, że nowy organizm może zawierać mozaikę komórek, zależnych od mutacji, które zaszły w tych organellach, nawet gdy jądro komórkowe zachowało swą identyczność. Zmiany zachodzące w mitochodriach są więc uzupełniającym źródłem różnorodności istot żywych. Można także przyjąć, że mają one dodatkowy, negatywny wpływ na przenoszenie mutacji o cechach kancerogennych. Tak więc mutacja mitochondrialna może być jednym z mechanizmów tłumaczących dziedziczenie cech kancerogennych, a w rezultacie powstanie komórek nowotworowych (ryc. 4).

Wykazano, że ilość i wielkość mitochondriów w komórkach nowotworowych podlega dużym wahaniom, prawdopodobnie skutkiem osłabienia w nich przemian tlenowych, a nasileniem się procesów glikolitycznych. Opisano ich zupełny brak, np. w pojedynczych komórkach raka sutka u szczurów, wzrost w gruczolakach tarczycy typu Hurhlego u ludzi, spadek ilości w mało zróżnicowanych nowotworach, zaś megamitochondria (powyżej 4μ wielkości) w komórkach raka wysiękowego Ehrlicha i Yoshida. Spotyka się też obrzęk mitochondriów z częściowym lub całkowitym zanikiem grzebieni, ale obraz ten nie jest cechą charakterystyczną wyłącznie dla komórek nowotworowych. Ponadto wykazano w mitochondriach komórek nowotworowych mniej nukleotydów pirymidynowych i niższą wartość P : 0, wzrost natomiast ładunku energetycznego niż w komórkach prawidłowych.

8. Metabolizm cytoszkieletu oraz składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) w kancerogenezie

Współdziałanie komórek ze składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM - extracellular matrix) ma wpływ na proliferację komórek nowotworowych, ich inwazyjność i zdolność do dawania przerzutów. Do składników tej macierzy zalicza się kolagen, elestynę, fibronektynę, lamininę oraz glikozaminoglikany, które w połączeniu z białkami tworzą proteoglikany. Substancje te produkowane są przez fibroblasty, osteoblasty i odontoblasty.

Na migrację komórek, ich różnicowanie i metabolizm mają wpływ substancje budujące błonę podstawną, takie jak kolagen typu IV i laminina. Z kolei laminina i fibronektyna łączą się ze specyficznymi receptorami w błonie komórkowej i powodują adhezję komórek do kolagenu. I tak w fibroblastach stransformowanych nowotworowo zanika ilość fibronektyny, w przeciwieństwie do prawidłowych fibroblastów, przez co słabnie ich przyczepność do podłoża. Zmiany w genomie komórki, spowodowane wirusem mięsaka Rousa (gen *„src"*), prowadzą do reorganizacji cytoszkieletu komórki i zaniku włókien rozprężeniowych, zbudowanych z filamentów aktyny. Produktem genu *„src"* jest kinaza białkowa swoista dla tyrozyny, powodująca fosforylację niektórych białek, np. winkuliny. Białko to jest odpowiedzialne za umocowanie filamentów aktywnych w błonie komórkowej, a fosforylacja winkuliny może wpływać na reorganizację cytoszkieletu. Reakcję tę ułatwiają śródbłonowe receptory

komórki, np. CSAT (cell surface attachment proteins), tzw. integryny, które „wiążą" składniki macierzy zewnątrzkomórkowej (laminina, fibronektyna) z wewnątrzkomórkowymi białkami cytoszkieletu (winkulina, alfa - aktynina).

Jak wspomniano składniki macierzy zewnątrzkomórkowej oddziaływują na elementy cytoszkieletu komórki. Ten ostatni zbudowany jest z sieci włókienek białkowych, czyli filamentów zgrupowanych w trzy rodzaje, tj. mikrofilamenty aktynowe (o śred. około 6 nm), filamenty pośrednie (7 - 11 nm) i mikrotubule (ok. 24 nm). Filamenty aktynowe noszą miano włókien rozprężeniowych (stress fibers) i przypuszcza się, że biorą udział w adhezji komórek do podłoża oraz wzmagają wytrzymałość mechaniczną ich błony. Z kolei do filamentów pośrednich, tworzących nitkowate włókienka, często biegnących wzdłuż mikrotubul komórek (MTOCs - microtubule organizing centers), zalicza się: filamenty keratynowe, desminowe, wimentynowe, glejowe i neurofilamenty.

Obecność określonych typów filamentów pośrednich w różnego rodzaju komórkach ułatwia ich identyfikację, np. przy użyciu przeciwciał sprzężonych z barwnikami fluorescencyjnymi przeciwko danemu rodzajowi filamentów. Ma to istotne znaczenie w diagnostyce komórek nowotworowych i tak np. raki zawierają filamenty keratynowe (tkanka nabłonkowa), zaś komórki mięsaków (tkanka mezenchymalna) - filamenty wimentynowe. Nie jest to jednak regułą, gdyż niektóre komórki mają różne rodzaje filamentów pośrednich, lub występuje inny rodzaj keratyny w komórkach nabłonkowych, jak ma to miejsce w pewnych komórkach raka.

Mikrotubule zbudowane są z globularnego białka - tubuliny, przy czym jego polimeryzacja może zachodzić spontanicznie *in vitro*, zaś *in vivo* towarzyszy jej hydroliza GTP (guanozynotrifosforanu), co przyspiesza kinetykę procesu a także z białek towarzyszących MAP (microtubule associated proteins). Z mikrotubul powstaje wrzeciono kariokinetyczne, szczególnie wrażliwe na działanie substancji zaburzających polimeryzację tubuliny. Np. alkaloid ziemowitu jesiennego (kolchicyna) i jej pochodna (kolcemid) powodują zanikanie wrzeciona i blokują mitozę. Jedna cząsteczka kolchicyny wiąże się z jednym dimerem tubuliny inhibując jej polimeryzację. Podobnie winblastyna i winkrystyna hamują tę reakcję i są stosowane jako cytostatyki w terapii onkologicznej.

Mikrotubule i mikrofilamenty, np. tubulina, odgrywają doniosłą rolę w stymulacji komórki, polegającej na modulacji ich błony komórkowej. Wskutek wiązań receptorów dochodzi do tworzenia łatek (paatching), a później czap (capping). Te ostatnie wymagają nakładu energii, co wskazuje na tworzenie się wiązań kowalencyjnych, natomiast tworzenie łatek nie wymaga energii (wiązanie niskowalencyjne). Po kapingu jest wpuklenie zewnętrznej błony komórkowej razem z „czapkami" i następowa stymulacja komórki.

IV

BIOENERGETYKA KOMÓRKI NOWOTWOROWEJ

Bioenergetyka zajmuje się zagadnieniami przemian energetycznych oraz analizą tendencji do zmian stanów równowagi w żywym organizmie. Może być zastosowana do analizowania różnych zjawisk związanych z wymianą energii. Z punktu widzenia termodynamiki układy zorganizowane dzieli się na entropijne i negentropijne, czyli o entropii ujemnej, zwanej ektropią. Tylko żywe układy są układami negentropijnymi, dążącymi do nieporządku i chaosu zgodnie z II zasadą termodynamiki. Negentropię wyraża wzór:

$$N = -S = K \log \frac{1}{D}$$

gdzie: $\frac{1}{D}$ - miara uporządkowania (informacji) układu. Stąd w organizmie rozwijającym się wartość bezwzględna negentropii (N) rośnie, przy równolegle malejącej entropii (S).

Inna różnica związana jest z pojęciem energii swobodnej układu, tj. tej części całkowitej energii układu, która może wykonywać pracę w warunkach izotermicznych, bez zmiany temperatury układu. Wyraża się ją wzorem:

$$\Delta F = \Delta H - T_0 \Delta S$$

ΔF – energia swobodna układu, ΔH – entalpia, czyli zdolność do wykonywania pracy, T_0 – temperatura bezwzględna i ΔS – entropia układu.

W organizmie żywym ilość energii swobodnej rośnie, a więc ΔF ma wartość dodatnią, wzrasta także negentropia układu, stąd ΔS ma znak ujemny ($-\Delta S$ czyli ΔN) i cały wyraz ($T \Delta S$) dodaje się do pracy ($+ T \Delta N$). A więc $\Delta F = \Delta H + T \Delta N$, czyli zdolność do pracy w organizmie żywym, rosnącym wzrasta, czemu towarzyszy kumulacja energii swobodnej.

Komórki organizmu są w sensie termodynamicznym układem otwartym i zachodzą w nich procesy nieodwracalne, ale przy niezmieniającej się temperaturze. Procesom tym towarzyszą zjawiska integralnie związane z istotą ży-

cia, takie jak: transport (przepływ) substancji, transport energii oraz transport ładunku elektrycznego. Wymienione rodzaje transportu mogą być sprzężone zarówno z dopływem energii, jak i przepływem ładunku elektrycznego. Dzięki temu układ może uniknąć znalezienia się w stanie równowagi termodynamicznej, co oznacza śmierć organizmu, a znaleźć się w stanie termodynamicznym stacjonarnym, co sprzyja życiu.

Dokładne poznanie wymienionych zjawisk ułatwia zrozumienie wielu funkcji fizjologicznych ustroju, np. wykorzystanie energii w procesach metabolicznych, co być może wyjaśni także niektóre procesy patologiczne jak np. procesy bioenergetyczne w kancerogenezie.

Komórki ustroju są termodynamicznym układem otwartym, tj. mogą wymieniać energię i materię ze środowiskiem zewnętrznym. Najczęściej wykorzystywanym przez komórkę rodzajem energii jest energia powstająca w reakcjach chemicznych i zawarta w związkach chemicznych. Energetyka chemiczna komórek podporządkowana jest I zasadzie termodynamiki (entalpia) i II zasadzie termodynamiki (entropia). Zmianę entalpii w komórce można zapisać równaniem:

$$\Delta H = \Delta Q = \Delta U$$

H – entalpia, Q – ciepło i U – energia wewnętrzna. Powyższy wzór wskazuje na to, że utrata lub otrzymanie ciepła przez komórkę wiąże się ze zmianą jej energii wewnętrznej, czyli entalpii.

Zmianę entropii (ΔS) można zapisać z kolei równaniem:

$$\Delta S = \frac{\Delta Q}{T}$$

T – temperatura bezwzględna i Q – ciepło.

Zmiana entropii ΔS zależy wyłącznie od jej wartości w stanie początkowym i końcowym układu w procesach odwracalnych, co wynosi $\Delta S = 0$. W procesach nieodwracalnych do jakich zalicza się nowotworzenie, $\Delta S > 0$.

W związku z powyższym wyróżnia się trzy stopnie zmian w komórce jako wynik zaburzeń bioenergetycznych spowodowanych czynnikami uszkadzającymi. Są to :

- zaburzenia odwracalne - nieznaczny wzrost entropii poniżej wartości krytycznej (kr) i powrót do stanu pierwotnego; $\Delta S = 0$.
- zaburzenia nieodwracalne - wzrost entropii do wartości krytycznej i osiągnięcie nowego ustabilizowanego stanu nie prowadzącego do śmierci komórki; $\Delta S \leq \Delta Skr > 0$.
- zaburzenia letalne - wzrost entropii przekracza wartość krytyczną i prowadzi do śmierci komórki; $\Delta S > Skr > 0$.

Ten rozdział poświęcono stanowi drugiemu, przykładem którego jest właśnie rozrost komórek nowotworowych. Nowy ustabilizowany stan ma miejsce wówczas, gdy wartość entropii przekracza dopuszczalne granice i powstaje sytuacja, do której komórki muszą się adaptować przez zmianę swojego me-

tabolizmu. Dlatego też stan ten może charakteryzować się zwiększeniem lub zmniejszeniem niektórych funkcji komórek lub też dysfunkcją, czyli zmianą jej struktury i czynności lub też zmianą różnicowania.

1. Druga zasada termodynamiki w kancerogenezie

Komórce nowotworowej przypisuje się, podobnie jak i innym komórkom, trzy zasadnicze funkcje, tj.:
- samozachowalność, a więc zdolność do magazynowania i przekształcenia energii,
- samoodtwarzalność, czyli rozmnażanie się oraz
- samoregulację, a więc zdolność do kontrolowania swoich własnych procesów.

Funkcja energetyczna jest główną cechą komórki i ściśle związana jest z pozostałymi jej funkcjami. Spełniona jest także zasada przemiany jednego rodzaju energii na inny jej rodzaj lub wykorzystanie pracy na koszt energii.

Komórki z reguły przybierają kształt kulisty, a także struktury sześciokątne, tj. formy, które najmniejszą powierzchnią otaczają możliwie największą objętość. Kształt ten wynika z zasad termodynamiki wyrażających się w izoperimetrii, a więc przybieranie takiego kształtu, który jest najoszczędniejszy konstrukcyjnie i energetycznie.

W żywym organizmie zachodzą procesy nieodwracalne. Procesy te są źródłem przyrostu entropii, zaś wymiana entropii ze środowiskiem zewnętrznym jest miejscem strat entropii komórki kosztem wzrostu entropii otoczenia. Komórka zwiększa entropię na drodze przemian metabolicznych substancji pokarmowych. Usuwając zbędne produkty i wydzielając ciepło traci entropię na rzecz środowiska, gdzie występuje jej wzrost. Jednocześnie należy zaznaczyć, że stężenia składników komórki są na ogół stałe, ale nie znajdują się w stanie prawdziwej równowagi, lecz tworzą układ tzw. równowagi dynamicznej. Stąd też powstanie jakiegoś związku jest dokładnie równoważone jego usuwaniem lub rozpadem.

Całkowita zmiana entropii organizmu i otoczenia może być dodatnia, ujemna lub równa zeru, tj. wtedy gdy układ pozostaje w stanie równowagi termodynamicznej. Natomiast stan termodynamiczny stacjonarny jest charakterystyczny dla prawidłowo funkcjonującego dojrzałego organizmu. Stan ten jest regulowany na zasadzie sprzężenia zwrotnego.

W procesach rozwoju, komórki organizmu przyswajają sobie materię i energię ze środowiska zewnętrznego i potrafią nadać im formę zorganizowaną o mniejszej entropii i większej entalpii swobodnej. Entropia komórki, stanowiącej układ otwarty, zmienia się z określoną szybkością:

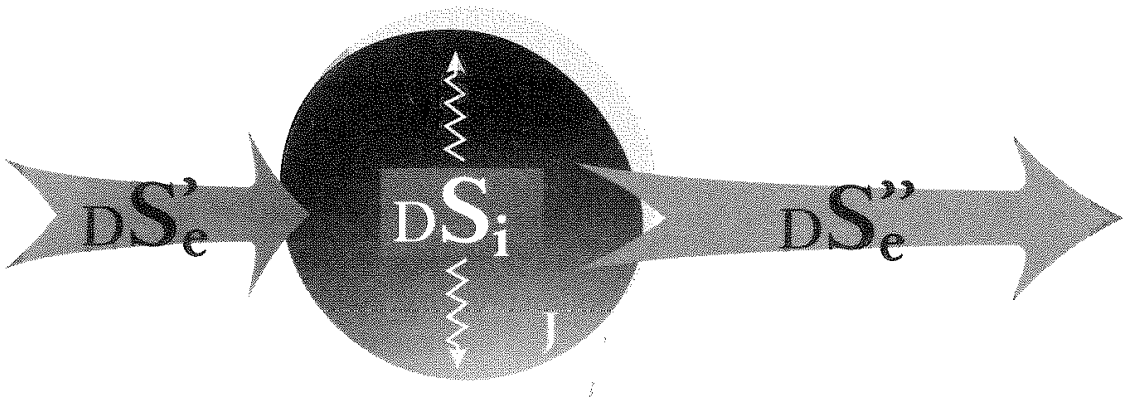
$$\frac{\Delta S_{org.}}{\Delta t} = \frac{\Delta S_e}{\Delta t} + \frac{\Delta S_i}{\Delta t}$$

$\frac{\Delta S_e}{\Delta t}$ - szybkość w jakiej entropia jest wymieniana ze środowiskiem zewnętrznym,

$\frac{\Delta S_i}{\Delta t}$ - szybkość z jaką entropia tworzona jest przez zachodzące w układzie procesy nieodwracalne.

Gdyby komórki były układem zamkniętym ($\frac{\Delta S_e}{\Delta t} = 0$), to ich entropia rosłaby z określoną szybkością ($\frac{\Delta S_{org.}}{\Delta t} = \frac{\Delta S_e}{\Delta t} > 0$) w związku z tworzeniem się w procesach nieodwracalnych. W momencie spadku entropii aż do stanu zerowego ($\frac{\Delta S_i}{\Delta t} \rightarrow 0$) komórki znalazłyby się w stanie równowagi termodynamicznej, co prowadziłoby do ich śmierci.

Komórki jako układ otwarty wymieniają entropię (ΔS_e) ze środowiskiem zewnętrznym i otrzymują jednocześnie entropię ($\Delta S_e' > 0$) wraz z substancjami odżywczymi wnikającymi do cytoplazmy oraz oddają entropię ($\Delta S_e'' < 0$) wraz z zdegradowanymi produktami przemiany materii i zdegradowaną energią w postaci ciepła. Równocześnie zachodzą procesy nieodwracalne, tworzące entropię (ΔS_i). W komórkach dojrzałych, a więc nie zmieniających swej masy, szybkość tworzenia się entropii jest równa szybkości jej oddawania (ryc. 1):



Objaśnienia: entropia wymieniona w jednostce czasu ze środowiskiem zewnętrznym:

$\frac{DS_e}{Dt} = \frac{DS_e'}{Dt} - \frac{DS_e''}{Dt}$ i równa się entropii powstałej w komórce

w jednostce czasu wynosi: $\frac{DS_i}{Dt}$, J – jądro komórkowe.

Ryc. 1. Model komórki prawidłowej w stanie termodynamicznym stacjonarnym

$$\frac{\Delta S_i}{\Delta t} = \frac{\Delta S_e}{\Delta t}$$

W tej sytuacji entropia organizmu nie zmienia się w czasie

$$\frac{\Delta S_{org.}}{\Delta t} = 0, \quad S_{org.} = \text{const.}$$

i komórki pozostają w stanie termodynamicznym stacjonarnym.

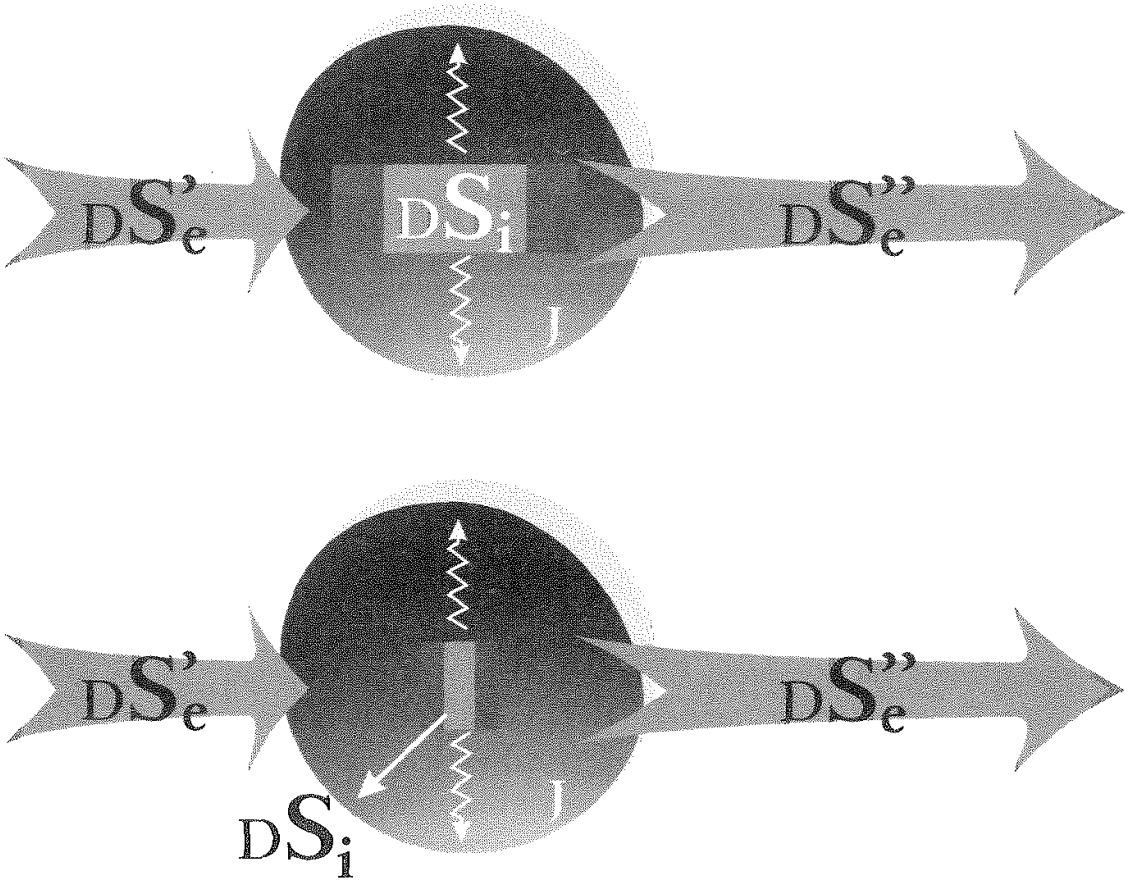
W stanie termodynamicznym stacjonarnym stale czynne są procesy nieodwracalne tworzące entropię, czemu przeciwstawiają się procesy konstruktywne związane z wymianą entropii ze środowiskiem zewnętrznym, a więc zmniejszające entropię.

Doświadczalnie wykazano, że organizmy młode mają żywszy metabolizm, gdyż są w stanie wzrostu i oddają więcej ciepła do środowiska zewnętrznego, a więc cechują się większą dysypacją (rozproszeniem) energii niż organizmy dojrzałe. Pewną analogię można przeprowadzić w odniesieniu do komórek nowotworowych. W komórkach tych procesy metaboliczne przebiegają zdecydowanie żywiej niż w komórkach prawidłowych, co może sugerować, że szybkość produkcji entropii jest wprost proporcjonalna do metabolizmu komórek nowotworowych. Ponadto w wyniku selekcji i zmienności występuje w komórkach nowotworowych zjawisko progresji, tj. skłonność do większej złośliwości i odmładzania się komórek. W nowotworze następuje zatem szybka selekcja na korzyść tych klonów komórkowych, które mają większe zdolności do przeżycia i odznaczają się najmniejszą wrażliwością na mechanizmy regulujące i obronne organizmu. Niepohamowana i niekontrolowana proliferacja komórek nowotworowych, wynikająca ze wzmożonego ich metabolizmu, wymusza w związku z tym inną, najczęściej dodatkową produkcję entropii, co z kolei prowokuje jej degradację (ryc. 2).

W okresie embrionalnym szybkość tworzenia się entropii jest bardzo duża i maleje w miarę rozwoju ontogenetycznego, aby osiągnąć stałe minimum w okresie dojrzałości. Spełniona zostaje zatem zasada Prigogine`a, a więc w stanie stacjonarnym szybkość tworzenia się entropii jest stała i przyjmuje najmniejszą wartość:

$$\frac{\Delta S_i}{\Delta t} > 0$$

Pewne analogie można także poczynić porównując wzmożony metabolizm komórek nowotworowych w porównaniu do bardzo intensywnego rozwoju organizmu w okresie embriogenezy. Embriogeneza czyli rozwój ontogenetyczny, jest według prawa biogenetycznego Haeckla krótką rekapitulacją filogenezy. Jest to jakby skondensowany w życiu osobniczym ślad bardzo długiej drogi rodowej.

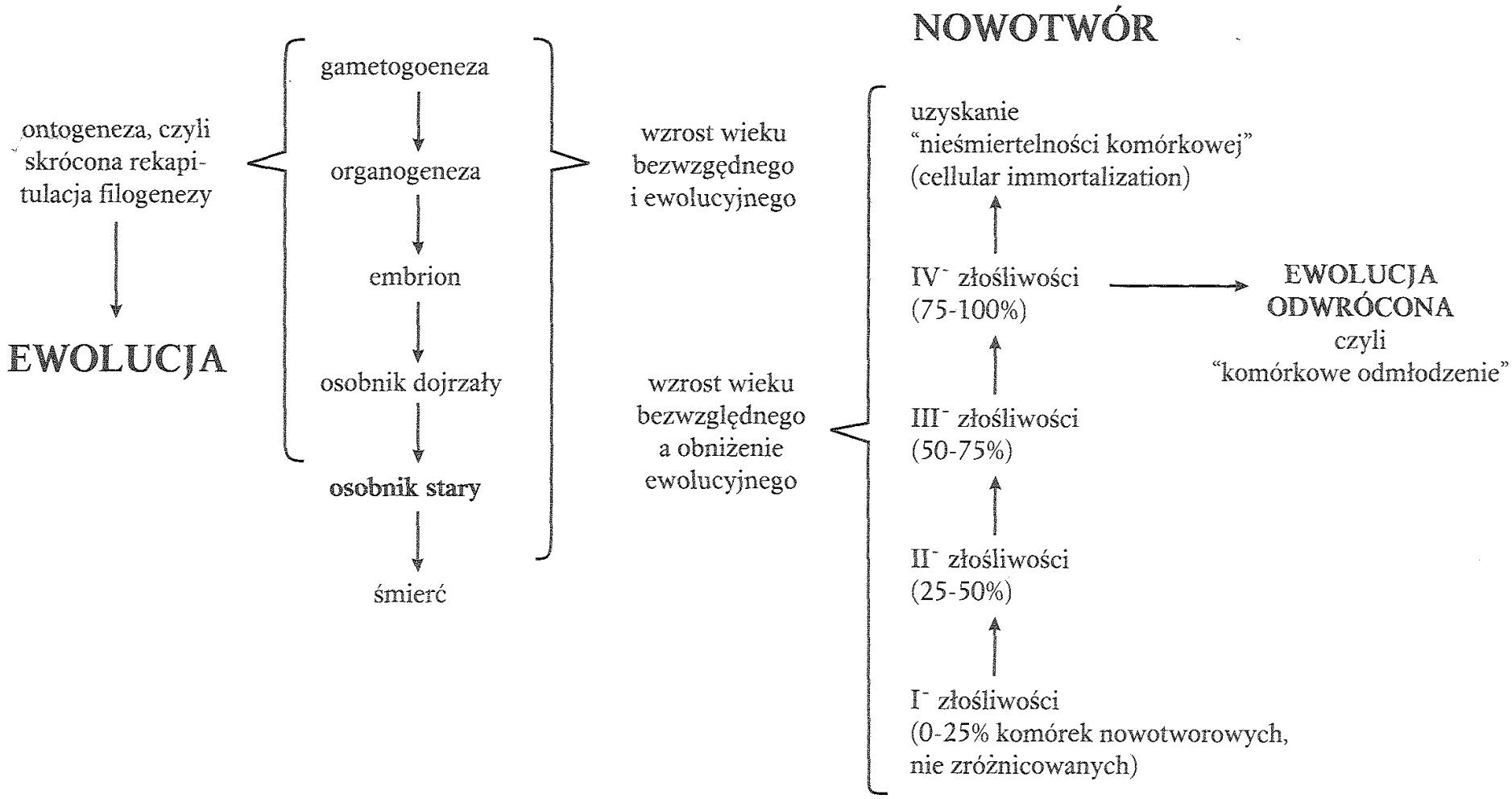


Objaśnienia: entropia wymieniona w jednostce czasu ze środowiskiem zewnętrznym nie jest równa entropii powstałej w komórce w jednostce czasu, lecz większa (A):

$\frac{DS_i}{Dt} > \frac{DS''_e}{Dt} - \frac{DS'_i}{Dt}$ lub, co następuje prawdopodobnie bardzo rzadko – mniejsza (B):

$\frac{DS_i}{Dt} < \frac{DS''_e}{Dt} - \frac{DS'_i}{Dt}$, przy czym: DF Dt > 0 – wzrost dysypacji, J – jądro komórkowe.

Ryc. 2. A i B Model komórki nowotworowej w stanie termodynamicznym niestacjonarnym



Ryc. 3. Nowotwór jako przykład „odwrócenia" ewolucji

Pierwszą istotną cechą komórki nowotworowej jest jej powstanie *de novo* wewnątrz wielokomórkowego organizmu żywiciela. Można zatem założyć, że nowotwór jest przykładem „odwrócenia" także zjawiska ewolucyjnego, co wynika z opisanych już danych, w sensie termodynamicznym (ryc. 3).

2. Molekularne podstawy termodynamiki biochemicznej na przykładzie komórek nowotworowych

2.1. Produkcja energii przez komórkę

Źródłem energii dla przemian metabolicznych komórki podczas jej przekształceń są procesy glikolityczne, przebiegające ze zużyciem glukozy, glikogenu oraz z wytworzeniem kwasu mlekowego i kwasu pirogronowego, przy czym energia utleniania komórkowego zostaje zmagazynowana w ATP. Jest on pośrednikiem energii chemicznej między dostarczającymi energii reakcjami utleniania cząsteczek pokarmowych, bez względu na to czy są to procesy tlenowe, czy też beztlenowe, a tymi procesami, które nie mogą przebiegać spontanicznie, lecz zachodzą przy dostarczaniu im energii chemicznej z zewnątrz. Energia chemiczna ATP służy do wykonywania pracy w komórce z odłączeniem końcowej reszty fosforanowej i powstaniem ADP. Liczne reakcje, będące etapami ładowania i rozładowywania energii zawartej w ATP, są katalizowane przez układy enzymatyczne. Jest to komórkowy cykl energetyczny, w którym centralną rolę spełnia ATP i jego pochodne, tj. ADP i AMP.

W wyniku aktywacji komórki spoczynkowe, np. limfocyty proliferują i mogą ulegać transformacji, z czym wiąże się nasilenie procesów glikolitycznych, wzrost przemian cyklu pentozowego, nasilenie aktywności LDH oraz wzmożenie wytwarzania zredukowanego NADP i NAD. W skrajnej postaci aktywacji limfocytów może prawdopodobnie dochodzić do derepresji onkogenów, zawierających informację dla transformacji nowotworowej. Mamy zatem do czynienia z limfoproliferacją nowotworową.

2.2. Glikoliza i produkcja ATP

Zmiany entropii jakiegoś procesu są zależne od zmian całkowitej energii układu i innej wielkości, zwanej energią swobodną (ΔF^0). Zależność ta ma istotne znaczenie w energetyce chemicznej, ponieważ zmiany energii swobodnej dają się łatwo zmierzyć i mogą być użyte do przewidzenia kierunku przebiegu reakcji chemicznej i jej stanów równowagi.

Celem glikolizy jest dostarczenie energii w procesie degradacji glukozy. Glikoliza może przebiegać zarówno w warunkach tlenowych, jak i beztlenowych, przy czym znaczenie jej jako źródła ATP nie jest duże.

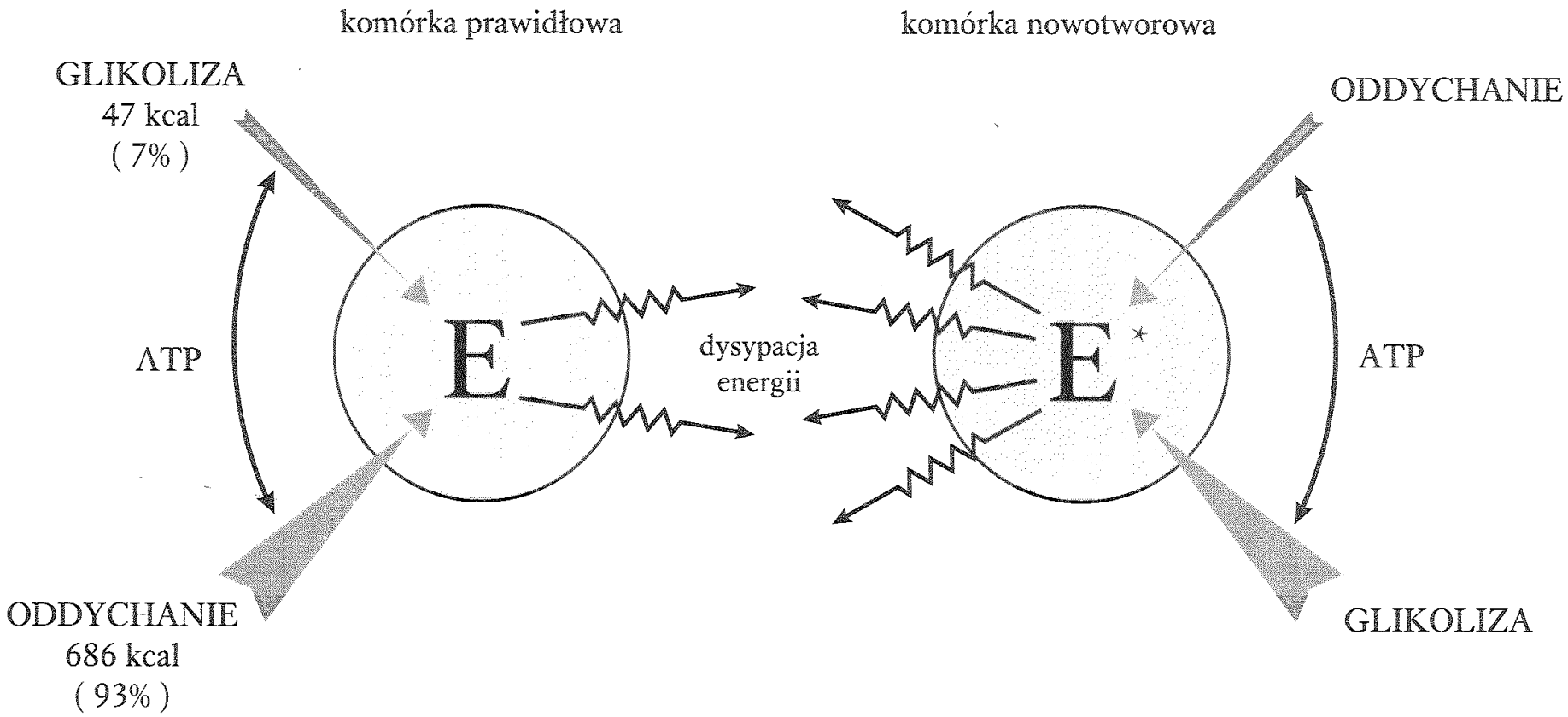
Beztlenowy rozkład glukozy na 2 cząsteczki mleczanu przebiega dwuetapowo i wiąże się ze znacznym spadkiem energii swobodnej. W I etapie wynosi

on 47 kcal, zaś w II etapie, gdzie zostają utworzone po 2 cząsteczki ATP i H_20, G^0 = 32,4 kcal. Różnica energetyczna między I i II etapem reakcji, wynosząca 7,3 kcal, przeznaczona jest do syntezy każdego mola ATP z ADP i fosforanu. Zatem w całej komórce duża część ubytku swobodnej energii związana z rozpadem glukozy magazynowana jest w formie ATP i wynosi około 31%. Energia ta stanowi „zysk" komórki z rozkładu glukozy, gdyż komórki nie rozkładają tego cukru tylko po to, aby się go pozbyć, ale po to, aby tworzyć ATP. Natomiast w warunkach tlenowych 2 cząsteczki pirogronianiu powstałe z rozkładu glukozy, mogą podlegać w mitochondriach rozpadowi do CO_2 i H_2O. Towarzyszy temu synteza 38 cząsteczek ATP, a więc liczba przewyższająca kilkunastokrotnie ilość cząsteczek tego ufosforylowanego nukleotydu, powstającego z glukozy w warunkach jej beztlenowego rozkładu.

Reasumując należy stwierdzić, że komórki otrzymują energię z przekształceń glukozy w glikolizie beztlenowej z wytworzeniem mleczanu, który następnie opuszcza komórkę. Jednocześnie ilość energii dostępnej na tym etapie wynosi zaledwie 47 kcal/mol glukozy (około 7%), podczas gdy tlenowy rozkład glukozy dostarcza 686 kcal /mol (93%). W procesie tym mleczan nie opuszcza komórki, podobnie jak pirogronian, lecz jest utleniany z odzyskaniem około 93% energii glukozy. A więc za cenę uzyskania energii przez glikolizę komórka „płaci haracz" w postaci utraty 93% całkowitej energii, którą mogłaby otrzymać poprzez tlenowy rozkład glukozy (ryc.4).

W glikolizie komórki muszą zużyć 10-krotnie więcej glukozy niż przy reakcji tlenowej, aby wykonać podobną pracę. Ma to duże znaczenie w przypadku komórek mogących egzystować zarówno w warunkach tlenowych, jak i beztlenowych, do jakich zalicza się komórki nowotworowe. Uważa się, że komórki mają defekt metaboliczny, powodujący zużywanie dużej ilości glukozy w procesie glikolizy, nawet wtedy gdy są zaopatrywane w tlen i zdolne do stałego oddychania.

Wykazano, że komórki nowotworowe mają wysoką aktywność glikolityczną, co ma być wynikiem obniżonej wydolności oddechowej mitochondriów tych komórek. Może to powodować spadek poziomu ATP w komórkach nowotworowych i zwiększenie szybkości glikolizy w warunkach aerobowych. I tak w wątrobiakach (*hepatomata*) wolno rosnących u szczurów glikoliza ulega obniżeniu, natomiast w nowotworach szybko rosnących obserwuje się znaczny wzrost tempa tej reakcji i spadek wytwarzania glukozy. Wynika to prawdopodobnie z występowania różnych form molekularnych kluczowych enzymów glikolitycznych w komórkach wątrobiaków u szczurów, w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Zmiana form tych enzymów, a zwłaszcza obniżona wrażliwość kluczowych enzymów tej drogi na hamujące działanie ATP, mogą tłumaczyć aktywną glikolizę aerobową w komórkach nowotworowych w warunkach obniżonego poziomu glukozy w środowisku, tj. w warunkach, w których glikoliza w zdrowych komórkach wątroby ulega zahamowaniu.



Objaśnienia: różnica w grubości strzałek oznacza ilość wyprodukowanej energii (E); różnica w ilości strzałek świadczy o wielkości rozproszonej energii (dysypacji energii); * – dziesięciokrotnie więcej glukozy, aby uzyskać tę samą ilość energii.

Ryc. 4. Porównanie produkcji i dysypacji energii przez komórkę prawidłową i nowotworową

Podsumowując przytoczone fakty należy przyjąć, że w komórkach nowotworowych mamy do czynienia z pewnego rodzaju „błędnym kołem energetycznym". Wysoka aktywność glikolityczna tych komórek prowadzi do spadku ilości glukozy i ATP. W tej sytuacji prawidłowe komórki nie prowadziłyby glikolizy, natomiast w komórkach nowotworowych jest ona nadal zachowana, ale już jako glikoliza aerobowa. Ta „wymuszona" niejako reakcja jest jednak bardzo mało wydajna energetycznie, o czym już wcześniej wspomniano, gdyż wymaga około 10-krotnie większej ilości glukozy, aby wykonać tę samą pracę, jaką wykonywałyby komórki prawidłowe. A więc potrzebny jest olbrzymi nakład substratu, aby osiągnąć ten sam cel energetyczny. Komórki nowotworowe muszą wykonać tę pracę, aby przeżyć i dalej proliferować, gdyż jest to ich warunkiem *sine qua non* egzystencji. Zahamowanie glikolizy w tych komórkach równałoby się bowiem nie tylko zahamowaniu transformacji oraz syntezy białek w komórce, ale także niemożności dalszej proliferacji kancerogennej i ich śmierci.

Z punktu widzenia bioenergetyki wydaje się, że opisany proces ma jeszcze jedno istotne znaczenie. A mianowicie prawdopodobnie pomaga on w „utracie" przez komórkę nadmiaru wytworzonej energii, gdyż komórki młode (słabo zróżnicowane), do jakich zalicza się komórki nowotworowe, charakteryzują się większą entropią niż komórki prawidłowe, mające obniżoną entropię z powodu wysokiego stopnia zorganizowania. Wykazano bowiem, że komórki nowotworowe charakteryzują się żywszymi procesami metabolicznymi niż prawidłowe, co sugeruje, że wzrost entropii jest wprost proporcjonalny do metabolizmu komórek nowotworowych. A zatem tkanka nowotworowa przybiera charakter embrionalny, czyli przypomina stadium zablokowanej ontogenezy. Jak wspomniano, notuje się wówczas powrót do archaicznej formy uwalniania energii przez glikolizę beztlenową. Aby żyć, komórki nowotworowe muszą się ciągle mnożyć, co pociąga za sobą nieustanne produkowanie i jednoczesne pozbywanie się nadmiaru energii, czyli odbywają się w organizmie procesy jej dysypacji (rozpraszania). Dysypacja energii wymusza z kolei dalszy wzrost poboru energii, a ta powstaje w procesie wymuszonej glikolizy. Tak więc zamyka się „błędne koło energetyczne".

Komórki nowotworowe wykonują wzmożoną pracę, czyli mają większą entropię aniżeli komórki prawidłowe, które są jednocześnie komórkami bardziej pierwotnymi i to zarówno w sensie morfologicznym jak i biochemicznym. To z pozoru paradoksalne zjawisko jest z punktu widzenia bioenergetyki zasadne. Można bowiem przyjąć, że nowotwór jest stanem energetycznym wymuszonym, tzn. stanem, gdzie procesy fizyko-chemiczne prowadzą do wzrostu masy, zróżnicowania podziałowego, a następnie do integracji na każdym etapie różnicowania w nową jednostkę biologiczną. Tą nową jednostką może być nowotwór, w którym dochodzi do wzbudzenia pola elektrycznego, a więc do zmian momentu magnetycznego. Aby utrzymać materię w stanie wzbudzenia trzeba ją ciągle do tego zmuszać, a więc dostarczać traconą energię. Stąd też stany

wymuszone muszą być stale „dokarmiane energetycznie". Materia w stanie wymuszonym zmierza do najniższego poziomu energetycznego, oddając nadmiar energii elektromagnetycznej i mechanicznej w postaci fotonów lub energii ruchu rytmicznego drobin.

Stan wymuszenia może być spowodowany działaniem na komórkę czynników kancerogennych egzo - lub/i endogennych prowadzących do zaburzeń bioenergetycznych, takich jak: zaburzenia odwracalne i letalne (śmierć komórki) lub zaburzenia nieodwracalne, tj. wzrostu entropii do wartości krytycznej i osiągnięcie nowego ustabilizowanego stanu nie prowadzącego do śmierci komórki. Stan ten jest charakterystyczny dla nowotworów złośliwych i manifestuje się adaptacją komórek do nowej sytuacji przez zmianę ich metabolizmu. W stanie tym komórka funkcjonuje na wyższym poziomie entropii niż komórka prawidłowa, co wpływa na zmianę jej czynności.

2.3. Entropia jako funkcja podukładów komórek

Relacje termodynamiczne między entropią, pracą i temperaturą wskazują, że zmiany entropii zachodzą nie tylko wskutek pracy, ale przede wszystkim poprzez wymianę ciepła Q. Miarą ciepła jest przyrost iloczynu temperatury i entropii.

Np. w białaczce limfatycznej u zwierząt mamy do czynienia z istnieniem jakoby dwóch podukładów:

- mniej uporządkowanego, tj. złożonego z limfocytów stransformowanych nowotworowo i
- bardziej uporządkowanego, obejmującego limfocyty prawidłowe.

Jak wspomniano, limfocyty białaczkowe oddają więcej ciepła (dysypacja energii) niż limfocyty prawidłowe, co świadczy o tym, że między podukładami 1 i 2 istnieje wymiana energii w postaci ciepła. Zmiana entropii związana z wymianą ciepła przepływającego z układu o temp. T (1) do układu o temp. T (2) może być wyrażona równaniem:

$$\Delta S = (\frac{Q_1}{T_1} - \frac{Q_2}{T_2})Q_2$$

przy spełnionym warunku, że $S > 0$. Jeżeli zatem ciepło doprowadzone jest do podukładu drugiego, to:

$$Q_2 > 0 \text{ oraz } \frac{Q_2}{T_2} - \frac{Q_1}{T_1} > 0$$

,czyli $T_1 > T_2$, a więc ciepło przepływa z układu o temperaturze wyższej do układu o temperaturze niższej. W tej sytuacji dochodziłoby do wyrównania biotermodynamicznego tych podukładów. Mając jednak na uwadze fakt, że proces nowotworowy jest zjawiskiem bioenergetycznie nieodwracalnym i dysypatywnym można znaleźć uzasadnienie dla twierdzenia, że temperatury opisanych

wyżej podukładów nie wyrównują się. Przyrost entropii będzie większy od tego, który by był spowodowany odwracalnym dodaniem ciepła ΔQ, co można wyrazić wzorem:

$$\Delta s = \frac{\Delta Q_e}{T} + \frac{\Delta Q_1}{T} \quad \text{lub} \quad \Delta S = \Delta S_e + \Delta S_1.$$

Na przyrost entropii ΔS składa się: $\Delta S_0 =$, będący wynikiem wymiany ciepła z otoczeniem. Ciepło ΔQ_i jest ciepłem wytworzonym w procesach dysypatywnych, rozpraszających energię, a więc

$$\Delta S_1 = \frac{\Delta Q_1}{T} > 0$$

Przedstawione zjawisko wykorzystywane jest między innymi we wczesnej diagnostyce niektórych nowotworów, np. raka sutka. Jest to metoda termografii, czyli pomiar natężenia promieniowania podczerwonego wysyłanego przez wszystkie komórki żywe.

Z punktu widzenia biotermodynamiki nowotwór można określić mianem podukładu nie zsynchronizowanego z całością ustroju, a więc tworu, który „odłączył" się od tego układu i stał się praktycznie samowystarczalny. Stąd rodzi się intrygujące pytanie, czy istnieje możliwość ponownego włączenia nowotworu w ten układ? Być może jest to możliwe na drodze „retransformacji" bioenergetycznej entropii, a więc uzyskanie przez komórki stanu stacjonarnego, tj. stanu w jakim znajdowała się komórka prawidłowa, albo przez jej anihilację.

Założenia te znajdują prawdopodobnie także oparcie o teorię względności Einsteina ($E = mc^2$), mówiącej o tym, że materia i energia nie ulegają zniszczeniu, natomiast w pewnych warunkach mogą być one przekształcone z jednej postaci w drugą. Teoretycznie powstaje możliwość zmiany masy nowotworu na energię i uwolnienie ustroju na tej drodze od choroby nowotworowej. Mielibyśmy wówczas do czynienia z przeciwstawieństwem stanu wymuszonego, a więc ze zmianą układu nowotworowego, tj. samoistny powrót do stanu biologicznego podstawowego. Zaistniałaby sytuacja powrotu do pierwotnego układu jako całości integracyjnej ustroju. Komórki nowotworowe zachowują bowiem genetyczne uwarunkowania konieczne do różnicowania się, a więc przy właściwym ich pobudzeniu mogą przekształcić się w komórki i zaprzestać dalszych podziałów.

2.4. Oddychanie i produkcja ATP

Oddychanie, czyli enzymatyczne utlenianie cząsteczek pokarmowych przez tlen jest podstawowym źródłem energii w komórkach tlenowych. Układy enzymatyczne, w formie ATP, są bardziej złożone niż te, które prowadzą procesy glikolityczne.

Glikolityczny, całkowity rozkład glukozy w warunkach tlenowych prowadzi do powstania 36 cząsteczek ATP. Biorąc pod uwagę fakt, że standardowa energia swobodna utleniania glukozy wynosi 686 kcal, a każda cząsteczka ATP wymaga wkładu 7,3 kcal, to przybliżona wydajność procesu magazynowania energii wynosi:

$$\frac{36 \cdot 7{,}3 kcal}{686 kcal} \bullet 100 = 38\%$$

Jednakże przy uwzględnianiu stężenia ATP, ADP i fosforanu w komórce, odzyskanie energii poprzez utlenianie glukozy jest wyższe i prawdopodobnie przekracza 60%. Wykorzystanie energii, wyrażone jako wydajność procentowa ATP, określana jest mianem wydajności energetycznej łańcucha oddechowego. Około 50% entalpii swobodnej uzyskuje komórka właśnie w postaci ATP.

W nowotworach szybko rosnących wzrasta tempo glikolizy aerobowej. Teoretycznie zakładając powinny one produkować więcej glukozy niż jest to wymagane do zachowania ich integralności komórkowej, w konsekwencji tego muszą rozwinąć się mechanizmy rozpraszające nadmiar wytworzonej energii. Powinna wystąpić niska aktywność ATP- azy, co osłabiłoby kontrolę stężenia ATP i ADP z jednoczesnym ograniczeniem zużycia adenozynotrójfosforanu. Wydaje się prawdopodobne „zużycie" tą drogą energii przez komórkę, co potwierdziły obserwacje poczynione u myszy i bydła *in vivo* i *in vitro*. W błonach biologicznych limfocytów białaczkowych notowano wyraźny spadek aktywności ATP-azy - Ca^{2+} - zależnej oraz słabiej zaznaczonego obniżenia się aktywności ATP-azy - Mg^{2+} - zależnej. Należy także wspomnieć, że deficyt ATP-az w błonach komórek nowotworowych przemawia za nadmiernym zużyciem ATP. Hydrolizie jednej cząsteczki ATP towarzyszy bowiem transport dwóch jonów wapnia.

Niezależnie od tych obserwacji wykazano, że dodatnie glukozy do hodowli komórek nowotworowych powoduje obniżenie ich oddychania, a zjawisko to nazwano efektem Crabtree. Efekt ten prawdopodobnie spowodowany jest wzrostem potencjału fosforylacyjnego w cytozolu komórki, w wyniku włączenia fosforanu do metabolitów glikolitycznych. Notuje się wówczas trzykrotne obniżenie stężenia fosforanu w komórkach nowotworowych inkubowanych z glukozą z jednoczesnym 2-3 -krotnym wzrostem potencjału fosforylacyjnego.

Przytoczone w tym rozdziale informacje upoważniają do stwierdzenia, że nowotwór można uznać za strukturę dysypatywną typu chemicznego, tj. taką, w której, w warunkach dalekich od stanu równowagi, układ chemiczny może zmieniać się periodycznie, czyli wykonywać oscylacje.

2.5. Podsumowanie

Bioenergetyka zajmuje się badaniem zmian energetycznych towarzyszących reakcjom biochemicznym. Komórki są praktycznie izotermiczne i wy-

korzystują energię chemiczną do napędzania procesów życiowych. Energia ta może być przekształcona w energię cieplną, elektryczną, mechaniczną lub energię promieniowania. Pierwsza zasada termodynamiki, mówiąca, że energia całkowita układu i jego otoczenia jest stała, ma w układach biologicznych ograniczone znaczenie. Natomiast II zasada termodynamiki spełnia się całkowicie, czyli jeżeli proces zachodzi samorzutnie, to musi rosnąć entropia całkowita układu. Entropia jako miara nieuporządkowania układu rośnie maksymalnie z chwilą osiągnięcia przez układ stanu równowagi. Jest to stan prowadzący do śmierci komórki.

3. Biotermodynamika nierównowagi komórki nowotworowej

Biotermodynamika nierównowagi zajmuje się układami w stanie dalekim od równowagi, gdzie nie są spełnione liniowe zależności między bodźcami (czynnikami X) a transportem. Wprawdzie układ może i wówczas znaleźć się w stanie stacjonarnym, ale nie jest to jednak stan stabilny:

$$X = \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

c - dowolna różnica stężeń między dwoma miejscami oddalonymi od siebie o odległość x.

W przypadku fluktuacji bodźca przekraczającej wartość progową może on ulec wzmocnieniu i szybkość powstawania entropii wzrośnie. W wyniku fluktuacji parametrów fizycznych mogą powstawać błędy przy replikacji sekwencji kodu genetycznego. Następstwem tego mogą być spontaniczne mutacje, mające tendencję do utrwalania się. Zmutowana komórka podlega procesowi, którego efektem jest na ogół powstanie nowych, wyżej zorganizowanych struktur, tj. struktur zwanych dysypatywnymi (rozpraszającymi). Towarzyszy im bowiem wzrost źródła entropii, a więc wzrost dysypacji energii:

$$\frac{\Delta \varphi}{\Delta t} > 0$$

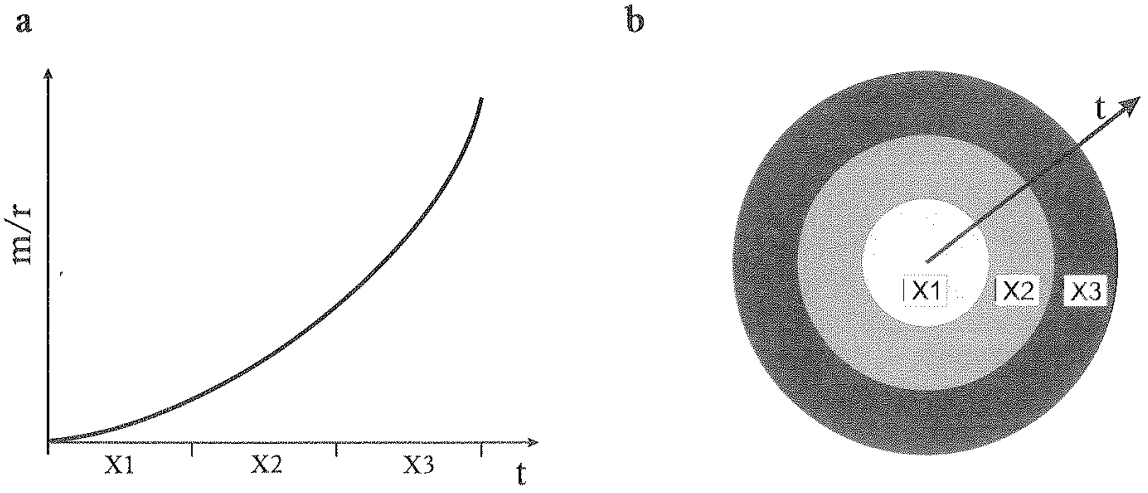
Szczególnie duże zainteresowanie budzą ostatnio struktury dysypatywne w procesach biologicznych, np. w badaniu pobudliwości komórek nerwowych, w pochodzeniu rytmów biologicznych (tzw. zegarów biologicznych), a nawet w procesie kancerogenezy. Komórka prawidłowa w stanie spoczynku (nieaktywna) znajduje się w stanie termodynamicznym stacjonarnym. W momencie proliferacji, a więc uaktywnienia się zachodzi w niej szereg istotnych zmian metabolicznych, a mianowicie: wzrasta poziom replikacji DNA, zwiększa się ryzyko występowania mutacji i błędów replikacyjnych, następuje aktywacja onkogenów, osłabienie, a nawet zniesienie kontroli ekspresji genów oraz rośnie wrażliwość na zakażenie onkowirusami. Destabilizujące działanie onkowirusa na błonę komórkową warunkuje fluktuację krytyczną bodźca X, jakim jest

np. potencjał spoczynkowy tej komórki. W efekcie dochodzi do silnych zmian przepływu jonów sodu i potasu, wzrostu produkcji entropii i komórka znajduje się w stanie termodynamicznym dalekim od równowagi, a więc w stanie niestacjonarnym, z którego nie wraca już do stanu wyjściowego, a mianowicie do stanu termodynamicznego stacjonarnego. Następuje więc powolna, wieloetapowa i nieodwracalna transformacja nowotworowa. Proliferacja komórek nowotworowych charakteryzuje się wzrostem entropii do wartości krytycznej, a więc powyżej granic dopuszczalnych, co pozwala na osiągnięcie nowego ustabilizowanego stanu nie prowadzącego do śmierci tej komórki ($0 < \Delta S_e \leq \Delta S_{kr}$). Mamy zatem do czynienia z procesem nieodwracalnym, w którym komórki prawidłowe mogą adaptować się poprzez zmianę swojego metabolizmu. W stanie tym komórka funkcjonuje na wyższym poziomie entropii, niż w warunkach fizjologicznych, co wpływa na zmianę jej czynności.

Według współczesnej koncepcji patogenezy nowotworów, zwłaszcza białaczek, występuje zahamowanie dojrzewania (maturation arrest) komórek na wczesnych etapach limfopoezy, połączone z nie kontrolowaną proliferacją tych postaci komórkowych, które w swym rozwoju ulegają zatrzymaniu. Stąd próby leczenia białaczek mają polegać na przełamaniu tej swoistej „blokady" dojrzewania i wzbudzania komórek do dalszego różnicowania i dojrzewania.

Organizmy żywe są układami otwartymi i zachodzą w nich procesy nieodwracalne. Procesy te zachodzą w stanie nierównowagi a jako miarę „nieporządku" przyjmuje się liczbę W mikrostanów, wyrażających 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. A więc w układzie makroskopowym mikrostany dążą samoistnie do spełnienia tego warunku. Im większa jest entropia, tym dany stan staje się bardziej prawdopodobny (w znaczeniu termodynamicznym najbardziej nieuporządkowany). A zatem im więcej jest możliwych mikrostanów tym mniej uporządkowany jest układ, tym większy jest w nim „nieporządek". Stąd powstanie wysokozorganizowanych, trójwymiarowych struktur komórkowych, ze zbioru występujących w sposób nie uporządkowany cząsteczek prekursorów, łączy się ze znacznym obniżeniem entropii układu. Po podziale komórki rosną, odtwarzając uporządkowaną strukturę podobną do tej, jaką miała ich komórka macierzysta w stanie równowagi dynamicznej (steady state). Z kolei makroskopowa postać II zasady termodynamiki mówi, że entropia dąży do osiągnięcia największej wartości. Oba wymienione stany, mikro- i makroskopowy, można przyporządkować procesowi nowotworowemu.

Nowotwór to klon, czyli potomstwo jednej komórki - komórki macierzystej nowotworu, przy czym nowotwór złośliwy składa się ze znacznie większej ilości komórek macierzystych niż tkanka prawidłowa a nawet nowotwór niezłośliwy. Z kolei ten ostatni ma większą liczbę komórek macierzystych niż tkanka normalna. A więc zmutowana komórka podlega procesowi, którego efektem



Ryc. 5. Wzrost dysypacji energii w czasie t w komórce: a) w układzie współrzędnych, b) w przestrzeni kulistej

jest na ogół powstanie nowych, wyżej zorganizowanych struktur dysypatywnych (rozpraszających). Towarzyszy im bowiem wzrost źródeł entropii, a więc wzrost dysypacji energii (ryc.5).

Tak więc nowotwór jest strukturą dysypatywną i jak wynika z II zasady termodynamiki, samoorganizowaną nową strukturą biologiczną. Morfogeneza molekularna oznacza proces powstawania kształtu nowotworu. Samoorganizacja dotyczy także błon biologicznych, których lipoproteidy na zasadzie powinowactwa chemicznego, tworzą samorzutnie, tj. bez dodatkowej instrukcji, strukturę o mniejszej energii. Np. po homogenizacji komórek fragmenty endocytoplazmatycznego retikulum można odnaleźć jako „mikrosomy", tj. fragmenty zamknięte w małe pęcherzyki. Podobnie jest w przypadku wewnętrznej błony mitochondrium.

Rozwój komórki nowotworowej, podobnie jak i całego młodego organizmu, wymaga większego nakładu energii, czyli tzw. entropii negatywnej, stąd cały wydatek energetyczny idzie w komórce na jej rozplem i nie wystarcza już na jej różnicowanie się. Dotyczy to zwłaszcza komórek nowotworu złośliwego. Wcześniej wykazano już istnienie 4 czynników onkogennych (n_1, n_2, n_3, n_4) i możliwość działania pojedynczych czynników lub ich rekombinacji w indukowaniu nowotworów. Powstaje więc 16 możliwości indukowania nowotworu, przy założeniu, że $n_o = 0$ (brak indukcji nowotworu). Można to wyrazić sumarycznym wzorem:

$$N \text{ (nowotwór)} = \sum_{n0}^{n1} \qquad n_o = 0,\ n_1 = 16$$

Cztery wymienione czynniki n (1, 2, 3 i 4) mogą indukować dwa różne typy nowotworów, typ A (nowotwór złośliwy) i typ B (nowotwór niezłośliwy).

Ujmując to matematycznie można wówczas wyróżnić pięć (I -V) mikrostanów (możliwości) w zależności od tego ile czynników spowoduje typ A, a ile typ B nowotworu (tabela 1). Każdy z tych typów może być zrealizowany w różny sposób w zależności od tego, które z czynników spowodują typ A, a które typ B.

Ilość czynników onkogennych typ nowotworu (mikrostanu) A lub B		Rozkład ilości czynników onkogennych				W	P
I	1 czynnik – typ A	1	2	3	4	1	1/16
	0 czynników – typ B	0					
II	3 czynniki – typ A	1, 2, 3	2, 3, 4	3, 4, 1	4, 1, 2	4	4/16
	1 czynnik – typ B	4	1	2	3		
III	2 czynniki – typ A	1, 2	2, 3 | 3, 4	4, 1 | 1, 3	2, 4	6	6/16
	2 czynniki – typ B	3, 4	4, 1 | 1, 2	2, 3 | 2, 4	3, 1		
IV	1 czynnik – typ A	4	1	2	3	4	4/16
	3 czynniki – typ B	1, 2, 3	2, 3, 4	3, 4, 1	4, 1, 2		
V	0 czynników – typ A	0				1	1/16
	4 czynniki – typ B	1	2	3	4		

Tab. 1. Sposób działania czterech czynników (n) onkogennych na indukcję dwóch różnych typów nowotworów – złośliwy typ A i niezłośliwy typ B.; W - liczba mikrostanów; P - prawdpodobieństwo

Mikrostany I i V są najbardziej zróżnicowane, uporządkowane, każdy daje się zrealizować tylko na jeden sposób, a miarą nieporządku W =1. Natomiast makrostan III jest najmniej zróżnicowany, najbardziej nieuporządkowany, zaś miara nieporządku W = 6.

Liczba W oznacza prawdopodobieństwo termodynamiczne, wiążące się z prawdopodobieństwem matematycznym (P), wyrażającym stosunek liczby przypadków sprzyjających danemu zdarzeniu do liczby przypadków wszystkich możliwości. Jak wynika z tabeli 1 najbardziej prawdopodobny jest stan o największym nieporządku (typ III).

Prawdopodobieństwo P jest liczbą ułamkową ($0 < P < 1$), zaś prawdopodobieństwo termodynamiczne W jest liczbą większą od zera ($0 < W < N$), natomiast N jest liczbą na ogół bardzo dużą. Między W a P jest jednak zależność wprost proporcjonalna.

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

$$S = k \ln P$$

k - stała Boltzmana ($1{,}38 \times 10^{-23}$ 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 trzeba wówczas do układu dostarczyć więcej energii, aby mógł on powrócić do stanu początkowego.

Prawdopodobieństwo działania jednego z 16 różnych czynników onkogennych (Po) jest równe 1:16. Znając z góry informację, tj. czynnik który zadziała na pewno, prawdopodobieństwo wyboru jest równe jedności. Stosunek tych dwóch prawdopodobieństw P/Po = 16 i z niego można wyliczyć ilość informacji, posługując się wzorem:

$$I = \log_2 (\frac{P}{Po}), \quad \log_2 16 = 4$$

I - ilość informacji w bitach.

Gdy entropia układu w stanie początkowym jest $S_1 = k \ln W_1$, a w stanie końcowym $S_2 = k \ln W_2$, to przy przejściu ze stanu początkowego do stanu końcowego entropia układu zmieni się o:

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

P_1 – mniejsze, P_2 – większe prawdopodobieństwo, W_1 – mniejszy a W_2 – większy nieporządek. Między W i P jest jednak zależność wprost proporcjonalna (tabela 1).

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

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

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

Z czasem N = K – m/r, tj. zaistnieje sytuacja w której tyle komórek powstaje, co i ginie. W nowotworze mamy jednak do czynienia z ewolucją całkowitej populacji X jako funkcji czasu, co wyraża się rosnącymi wartościami K – m/r .

Podziały komórek binarne dają wzrost ich liczby (y) według wzoru:

$$y = 2^{tZ}$$

t – czas i Z – czas między podziałami. W sytuacji, gdy z jednej komórki powstaje jedna, trzy i więcej komórek stosuje się wzór:

$$x = y_0\, e^{xt}$$

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

Istnienie 16 możliwości zaindukowania nowotworu przez czynniki n1 ... n4 działające z zewnątrz (I) jak i od wewnątrz (II) organizmu daje dwa typy nowotworów: typ A (nowotwór złośliwy) i typ B (nowotwór niezłośliwy). Ich powstanie uzależnione jest oczywiście od stanu odporności (O) organizmu.

Stąd można wyróżnić następujące warianty:
- działanie czynników I, II i I + II > 0 = $N_{A, B}$,
- działanie czynników I, II i I + II < 0 ≠ $N_{A, B}$,
- brak działania lub nie wykrycie czynników I, II i I +IIW 0 = $N_{A, B}$,
- brak działania lub nie wykrycie czynników I, II i I + II 0 ≠ $N_{A, B}$.

Dwie ostatnie możliwości budzą szczególny niepokój, zwłaszcza, gdy weźmie się pod uwagę fakt istnienia w organizmie komórek nowotworowych, codziennie w nim powstających (ok. 10^4), ale eliminowanych przez sprawnie działający układ immunologiczny. Obronne mechanizmy immunologiczne wchodzą do akcji z chwilą powstania komórek nowotworowych lub guza nowotworowego, a więc na etapie późnym, gdy zawiodły już wcześniejsze mechanizmy antynowotworowe, tj. witaminy A, E i C, enzymy naprawcze DNA – endonukleazy, glikozydazy, polimeraza gamma, enzymy fotoreaktywujące, a także enzymy utleniające - SOD, CAT, GSH - px i glutation.

Istniały dwie hipotezy kancerogenezy, tj. hipoteza genetyczna i epigenetyczna. Pierwsza zakłada, że wszystkie komórki mają onkogeny, a różne kancerogeny atakują „*c-onc*" (cellular oncogens), albo przez zmianę sekwencji regulatorowych, albo przez wywołanie transdukcji lub mutacji. Obecność w/w kancerogenów nie jest warunkiem *sine que non*, gdyż do aktywacji „*c-onc*" wystarczą same spontaniczne transdukcje chromosomów lub inne błędy genetyczne występujące szczególnie w przebiegu mitozy. Z kolei hipoteza epigenetyczna mówi, że nowotwór jest wynikiem nieprawidłowego różnicowania się komórek, a więc jest on patologicznym odpowiednikiem blastemy regeneracyjnej u osobników, które w rozwoju filogenetycznym utraciły normalne zdolności regeneracyjne. W końcu należy wspomnieć, że niektóre nowotwory mogą powstać w wyniku mechanizmów genetycznych, inne - epigenetycznych. Możliwe też, że obydwa mechanizmy mogą tu współdziałać.

Obecnie uważa się, że proces różnicowania się komórek nowotworowych jest długi i wieloetapowy, tj. przebiega on według schematu:
komórki pnia (stem cells) - klonogenne komórki przejściowe (self- renowal -transit cells) - końcowe stadium zróżnicowania komórki (end- stage- differentiated cells).

Codzienna produkcja komórek nowotworowych w organizmie świadczy o tym, że powstają one najprawdopodobniej niezależnie od działania wyżej wymienionych czynników onkogennych I, II i I + II. Stąd można wysunąć przypuszczenie, że komórki nowotworowe (KN) typu A lub B (komórki nowotworu złośliwego i komórki nowotworu niezłośliwego) powstają w organizmie na zasadzie samoorganizującej się biotransformacji (II zasada termodynamiki), a więc są stałym zagrożeniem dla makroorganizmu. Jest zrozumiałe, że przy tak masowej, codziennej produkcji nowych komórek, część z nich ulega transformacji nowotworowej, jako tzw. „odpady" biologiczne na „taśmie produkcyjnej". Jak już wspomniano mikroukłady termodynamiczne tworzą makroukłady, np. poprzez wymuszenie termodynamiczne (entropia) lub/i wymuszenie tempe-

raturowe. Tworzą się wtedy komórki nowotworowe ($KN_{A,B}$) o określonej, stałej liczbie (ok. 10^4 komórek/dzień), a więc $KN_{A,B}$ = const.

Ilość tworzonych komórek w ciągu doby jest ogromna, np. w jelicie szczura $1{,}38 \times 10^9$ (w ciągu 30 dni ilość ta jest równa liczbie komórek całego jego organizmu). Łatwo zatem o „pomyłkę" w produkcji komórek i powstanie komórek nowotworowych. Wprawdzie komórka może w ciągu jednej minuty naprawić do 300 uszkodzeń DNA, ale takie reparacje mogą wypaść błędnie. Stąd przy najmniejszej nawet pomyłce w układzie immunologicznym liczba tych komórek może rosnąć z 10^4 do 10^5 ... aby przy 1×10^9 powstał guz nowotworowy rozpoznawalny już klinicznie. Wprawdzie obecność komórek $KN_{A,B}$ to jeszcze nie guz nowotworowy, ale po ich przeszczepieniu np. nagim myszom (nude mice - „nu") powstaje typowy wzrost nowotworowy, a więc komórki te są zupełnie stransformowane i zdolne do indukcji tkanki nowotworowej.

Należy także wspomnieć o tym, że istnieją krótkie odcinki DNA genomu komórki, tzw. transposomy, mogące odrywać się od chromosomów i przez pewien czas „żyć" w komórce życiem niezależnym, a później znów integrować się z DNA komórkowym, ale już w innym miejscu. Przypominają one wirusy i stąd niektórzy uważają je za ewolucyjne prekursory tych mikroorganizmów. Wzmożona aktywacja prawidłowych genów czy wspomnianych transposomów może prowadzić do onkogenezy.

Reasumując można założyć, że do wyindukowania nowotworów nie są konieczne czynniki onkogenne n1 ... n 4 zgrupowane jako czynniki I, II i I + II (czynniki zewnętrzne i wewnętrzne). Powstanie on samoistnie (samorganizacja biotransformatywna) jako konieczność termodynamiczna (II zasada termodynamiki) - entropia. Stąd wynika, że nie ma możliwości pewnego uchronienia się przed powstaniem komórek nowotworowych, nawet przy zupełnej eliminacji czynników onkogennych. Jest to cena jaką płaci makroorganizm za rozwój ewolucyjny. Brzmi to fatalistycznie, ale jest faktem dokonanym i tym samym zmniejsza znaczenie czynników onkogennych, gdyż i bez ich udziału komórki nowotworowe powstaną wewnątrz organizmu wielokomórkowego. Oczywiście należy pamiętać, że rola czynników onkogennych jest ogromna, zwłaszcza w przyspieszaniu czy zwiększaniu liczby nowotworów, ale nie są one warunkiem *sine qua non* do ich wywołania.

4. Zaburzenia relacji między entropią a temperaturą (własna teoria onkogenezy)

Wyróżnia się dwa rodzaje energii: potencjalną i kinetyczną. Dla przemian komórkowych główne znaczenie ma energia kinetyczna cząsteczek, czyli energia ruchu, która jest wprost proporcjonalna do temperatury bezwzględnej. O obecności energii kinetycznej świadczą ruchy Browna, tj. ruchy bardzo małych cząsteczek, poruszających się coraz szybciej w miarę wzrostu temperatury.

W komórkach stale dochodzi do przekształcania się energii potencjalnej w inne jej postacie (np. potencjał elektryczny, ruch) lub w energię kinetyczną (ciepło). Potencjalna energia cząsteczek ma wysoki stopień uporządkowania, natomiast kinetyczna energia cząsteczek ma charakter chaotyczny. W miarę zmiany energii potencjalnej na kinetyczną wzrasta jej nieuporządkowanie.

We wszystkich komórkach w procesach metabolicznych wytwarzane jest ciepło. W związku z powyższym II zasadę termodynamiki (zmiany entropii) można przedstawić w komórce w sposób uproszczony, gdyż w układzie o stałej temperaturze nie występuje żaden gradient przemiany energii cieplnej w energię potencjalną lub w pracę.

Relacje współzawodnictwa między entropią a energią determinuje temperatura. W niskich temperaturach przeważa czynnik energii i tworzą się wówczas struktury niskoenergetyczne i uporządkowane, np. kryształy. Wewnątrz tych struktur każda cząsteczka oddziaływuje na sąsiednie, a odpowiednia energia kinetyczna jest mała w porównaniu z energią potencjalną, związaną z tymi oddziaływaniami. Cząsteczka jest jakby „uwięziona" między sąsiednimi cząsteczkami. W wysokich z kolei temperaturach czynnikiem determinującym jest entropia, a więc panuje bezład cząsteczkowy. Wzrasta znaczenie ruchu cząsteczki zostaje zaburzona regularność kryształu. Przy wzroście temperatury najpierw substancja przechodzi w stan ciekły, a następnie w gazowy.

Ruch cząsteczki z jednego położenia równowagi na drugi wymaga zerwania jej związków z sąsiednimi cząsteczkami. Wzrasta wówczas energia potencjalna cząsteczki (tzw. energia aktywacji), aby mogła ona wykonać pracę przeciwko siłom wiążącym ją w tym położeniu. Jest to przejście cząsteczki przez barierę potencjału.

Prostym przykładem dyfuzji atomów w ciałach stałych jest mechanizm lukowy, polegający na kolejnych przeskokach atomu z węzła sieci krystalicznej do sąsiedniej luki. Jest to oczywiście tylko wtedy możliwe, gdy w sąsiedztwie atomu pojawi się luka, przy czym kierunek dyfuzji jest odwrotny do kierunku dyfuzji atomu. Gdy dominującym defektem struktury ciała są atomy w przestrzeniach międzywęzłowych, mamy do czynienia z dyfuzją międzywęzłową. Polega ona na kolejnych przeskokach atomu z jednej przestrzeni międzywęzłowej w drugą .

Żywa komórka charakteryzuje się ciągłą aktywnością metaboliczną uwarunkowaną reakcjami chemicznymi, stanowiącymi na równi z przewodzeniem ciepła przykład procesów nieodwracalnych. Dlatego też, oprócz szybkości reakcji chemicznych, istotną rolę w procesach nieodwracalnych spełnia szybkość takich zjawisk, jak przenoszenie ciepła i dyfuzja materii.

Termodynamika procesów nieodwracalnych wprowadza dwa typy wielkości: strumienie cieplne oznaczone symbolem φ oraz siły uogólnione (F). Zgodnie z prawem Fouriera strumień ciepła jest proporcjonalny do gradientu temperatury. Gradient ten jest „siłą" powodującą przepływ ciepła. Zgodnie

z tą definicją zarówno strumienie, jak i siły zanikają w równowadze cieplnej. Z kolei znajomość strumieni i sił pozwala określić produkcję entropii.

W produkcji entropii uczestniczą wszystkie możliwe procesy nieodwracalne. Każdy z nich reprezentowany jest przez iloczyn strumienia i odpowiedniej siły F. Całkowita produkcja entropii przypadająca na jednostkę czasu będzie wynosiła $\Delta S = \Delta_i S/\Delta t$; jest zatem sumą wkładów wniesionych przez poszczególne procesy, z których każdy jest wyrażony iloczynem φ F.

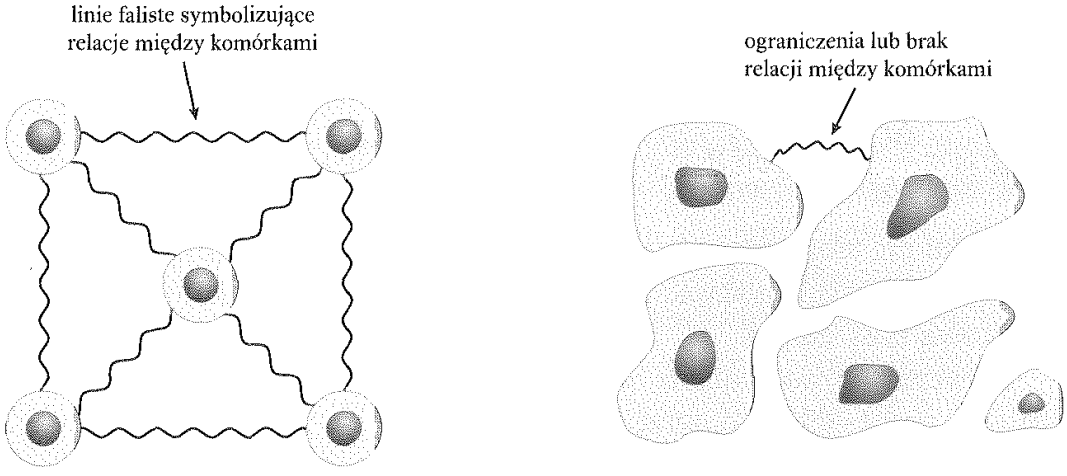
W procesach nieodwracalnych przyrost entropii będzie większy od tego, który był spowodowany odwracalnym dodaniem ciepła dQ_e, co wyraża się wzorem:

$$\Delta S = \frac{\Delta Q_0}{t} + \frac{\Delta Q_i}{t}$$

Ciepło ΔQ_i spowodowane jest nieodwracalnym dodaniem ciepła wytworzonego w procesach dysypatywnych (rozpraszających), procesach chemicznych, względnie w procesach związanych ze zmianą struktury. A zatem:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta Q_i}{\Delta t} > 0$$

Przyczynami procesów nieodwracalnych w komórce są bodźce termodynamiczne, np. gradient temperatury czy potencjały elektryczne. Gradient temperatury w komórce powoduje przepływ składników. Kinetyczny stan równowagi ulega więc stale fluktuacjom (odchyleniom) to w jednym, to w drugim kierunku. W stanach dalekich od równowagi fluktuacje mogą wyraźnie rosnąć i wówczas układ może przejść do stanu mniej lub bardziej uporządkowanego z wytworzeniem struktur dysypatywnych. Energia tych struktur maleje, a istnienie ich zapewnia nieodwracalne i nadmierne rozproszenie materii i energii. W związku z tym układ dynamiczny w biofizyce może być przedstawiony dwojako (ryc. 6):



Zbiór I - uporządkowany,
np. komórki prawidłowe

Zbiór II - nieuporządkowany,
np. komórki nowotworowe

Ryc. 6. Dwutorowość biofizyczna układów dynamicznych (komórek)

- jako zbiór oddziaływujących na siebie punktów (np. komórek), gdzie linie faliste symbolizują wzajemne relacje między punktami, co odpowiada zbiorowi uporządkowanemu, np. komórkom prawidłowym oraz
- jako zbiór, którego każdy punkt (np. komórka nowotworowa) zachowuje się niezależnie od pozostałych, co odpowiada zbiorowi nieuporządkowanemu, np. komórkom nowotworowym.

5. Wymiana ciepła między organizmem a środowiskiem

Wymiana ciepła miedzy organizmem a otoczeniem odbywa się różnymi drogami, np. przez przewodzenie ciepła, konwekcję czy promieniowanie. Energia pochłonięta przez ustrój prowadzi do wzrostu jego temperatury, który zależny jest zarówno od wartości tej energii, jak i od właściwości termodynamicznych organizmów żywych. Ustrój żywy utrzymuje stałą temperaturę, jeżeli ilość ciepła produkowana w jednostce czasu, czyli moc wytworzona, będzie równa ilości ciepła oddanego w jednostce czasu do otoczenia, czyli mocy oddanej w formie ciepła.

Różnica temperatur jest sprawą ruchu ciepła i jeżeli ta różnica jest duża, to układ znajduje się w stanie dalekim od równowagi i pojawiają się strumienie o pewnym uporządkowanu. Są to procesy porządkujące przez fluktuację, a tworzące się w ten sposób struktury - o czym już wcześniej wspomniano - strukturami dysypatywnymi. Towarzyszy im bowiem wzrost źródła entropii, a więc dysypacji energii.

Utrzymanie stałej temperatury wymaga odprowadzenia ciepła z organizmu do otoczenia. Moc cieplna, będąca stosunkiem ciepła ΔQ_i wytworzonego w ustroju do czasu Δt, czyli $P_i = \frac{\Delta Q_i}{\Delta t}$, musi być równa strumieniowi cieplnemu φ przekazanemu do otoczenia. Strumień cieplny wyraża się stosunkiem ciepła ΔQ_e, oddanego do otoczenia przez daną powierzchnię, do czasu Δt, a więc $\varphi = \frac{\Delta Q_e}{\Delta t}$. Jeżeli $P_i = \varphi$ czyli $\frac{\Delta Q_i}{\Delta t} = \frac{\Delta Q_e}{\Delta t}$, to energia wewnętrzna organizmu nie ulega zmianie i znajduje się on w stanie stacjonarnym. Przy wymianie ciepła może wystąpić zmiana temperatury ciała i układ traci lub zyskuje dodatkową ilość ciepła.

Wówczas na moc oddaną do otoczenia składa się moc wytworzona w organizmie w procesach nieodwracalnych:

$\frac{\Delta Q_i}{\Delta t}$ i moc $\frac{\Delta Q_z}{\Delta t}$ pochodzące z ostygnięcia ciała, np. o wartość Δ t.

$$\frac{\Delta Q_i}{\Delta t} + \frac{\Delta Q_z}{\Delta t} = \frac{\Delta Q_e}{\Delta t}$$

W temperaturach fizjologicznych dla danego organizmu błony komórkowe charakteryzują się płynnością, przy czym należy podkreślić, że zbyt duża płynność błon może prowadzić do utraty ich integralności i zniszczenia. Aby uchronić się przed tym komórki wykształciły mechanizmy regulujące płyność błon. Np. błony komórek organizmów zmiennocieplnych (homoiotermicznych) są zdolne do funkcjonowania w szerokim zakresie temperatur, a zatem utrzymują swą płynność pomimo zmiany temperatury zarówno otoczenia, jak i samego organizmu. I tak w niskich temperaturach wzrasta ilość nienasyconych i krótkich łańcuchów węglowodorowych, co utrzymuje płynność tych błon na prawidłowym poziomie. Zmiany ilości nienasyconych łańcuchów zachodzą dzięki regulacji enzymatycznej, np. wraz z obniżeniem temperatury wzrasta aktywność desaturazy w stosunku do długich łańcuchów tłuszczowych. Z kolei odpowiednią płynność błon komórek organizmów stałocieplnych (poikilotermicznych) zapewnia, przynajmniej w pewnym stopniu obecność w błonie cholesterolu lub jego analogów.

Cholesterol reguluje płynność błony przez wpasowywanie się między łańcuchy węglowodorowe, co zapobiega ich krystalizacji. Wysokie stężenia tego lipidu likwidują ostrość przejścia faz w dwuwarstwie. Odwrotnie, cholesterol utrudnia ruchy łańcuchów węglowodorowych na większą skalę, co z kolei zmniejsza płynność błon. A więc cholesterol łagodzi przejście między różnymi stopniami płynności błony.

Konsekwencją zmian w płynności błony są zmiany w dostępności receptorów błonowych (ich „wynurzanie" lub „zanurzanie") lub zmiany w aktywności enzymów błonowych (Na^+ - K^+ - ATP -azy, cyklazy adenylowej, fosfolipazy A).

Komórki pobudzone, np. makrofagi po działaniu gamma-interferonu, limfoblasty pobudzone ConA, fibroblasty zarodkowe oraz niektóre komórki nowotworowe mają w dwuwarstwie lipidowej domeny (okolice) zbudowane z lipidów obojętnych (triglicerydów, estrów cholesterolu), które tworzą mieszaninę w postaci kropel między warstwami fosfolipidów błonowych. Obecność domen lipidowych w plazmolemmie przyczynia się m.in. do zmniejszenia wrażliwości na anestetyki i leki przeciwnowotworowe. Np. komórki białaczki limfatycznej opornej na winblastynę hodowane *in vitro* w środowisku pozbawionym lipidów mają zmniejszoną zawartość triglicerydów błonowych, a także liczbę domen lipidowych w duwarstwie plazmolemmy, a jednocześnie stają się wrażliwe na winblastynę. Prawdopodobnie obecność domen lipidowych wpływa na przepuszczalność plazmolemmy dla leków. Wykazano, że jonofor monenzyna hamuje powrót 50% receptorów LDL po 15 minutach na powierzchni komórki i podwyższa pH w endosomie. Receptor LDL ma sekwencję homologiczną do

prekursora czynnika EGF, ale zjawisko to nie zostało jeszcze dokładnie wyjaśnione.

Jednocześnie należy wspomnieć, że rozprężenie fosforylacji oksydacyjnej służy między innymi jako źródło ciepła do utrzymania stałej temperatury ciała u zwierząt hibernujących oraz u zwierząt żyjących w niskich temp. W procesie termogenezy specjalizuje się tkanka tłuszczowa brunatna, bogata w mitochondria. To one zawierają białko rozprężające (termogeninę), czyli białko p 32.000, podobne do translokazy ATP - ADP. Białko to stanowi drogę przepływu protonów z cytoplazmy do *matrix*, czyli doprowadza do zwarcia gradientu protonowego z następowym wytworzeniem ciepła. Taka dysypacja drogi protonowej jest aktywowana przez wolne kwasy tłuszczowe, uwolnione z triacylogliceroli w odpowiedzi na sygnały hormonalne. Przechodzenie zatem dużej ilości protonów przez kanały białka p 32.000 powoduje rozproszenie energii i jej emisję w postaci ciepła. Mała tylko ilość protonów, odwrotnie jak w innych komórkach organizmu, przechodzi przez cząsteczki syntetazy ATP, przyczyniając się do niewielkiej syntezy ATP.

Przedstawione dane upoważniają do postawienia pytania, czy w organizmach stałocieplnych temperatura nie jest czynnikiem determinującym proces nowotworzenia, w przeciwieństwie do organizmów zmiennocieplnych, u których kancerogeneza występuje niezmiernie rzadko? Utrzymanie niezależnej od otoczenia temperatury przez organizmy stałocieplne wymaga stałego równoważenia energii. A więc im niższa jest temperatura otoczenia, tym więcej energii potrzebują organizmy stałocieplne, aby utrzymać niezmienną temperaturę ciała. Ilość wytworzonego ciepła, potrzebna do utrzymania stałej temperatury ciała, łączy się z nasilonymi przemianami ustrojowymi, które są 10-krotnie wyższe w porównaniu z przemianami organizmów zmiennocieplnych. Metaboliczny koszt utrzymania życia jest u stałocieplnych wysoki, gdyż około 80 - 90% energii pochodzącej z przemian oksydacyjnch jest zużywana na utrzymanie równowagi cieplnej. Zwierzęta stałocieplne płacą więc wysoką cenę za zwiększoną niezależność od temperatury otoczenia. Niezależnie od tego w każdej temperaturze otoczenia poziom przemiany materii w organizmach stałocieplnych jest jednym z czynników układu sprzężeń zwrotnych, odgrywających rolę regulacyjną, czego nie obserwuje się u istot zmiennocieplnych.

Podobnie różny charakter ma zależność między zużyciem tlenu przez te organizmy a temperaturą otoczenia. W organizmach zmiennocieplnych zużycie O_2 przebiega podobnie jak w układach biologicznych *in vitro* i podwaja się zgodnie z prawem Van`t Hoffa przy wzroście temperatury o 10° C (283 K). Zużycie tlenu wzrasta u nich wraz z temperaturą środowiska, a wzrost ten przebiega w sposób wykładniczy. Natomiast w organizmach stałocieplnych zużycie tlenu obniża się liniowo do punktu krytycznego, po przekroczeniu którego proces ten odbywa się już prawie niezależnie od temperatury otoczenia.

U zmiennocieplnych strumienie i siły (φ, F) mają prawdopodobnie tendencję do zanikania (duża stabilność układów). Natomiast u stałocieplnych

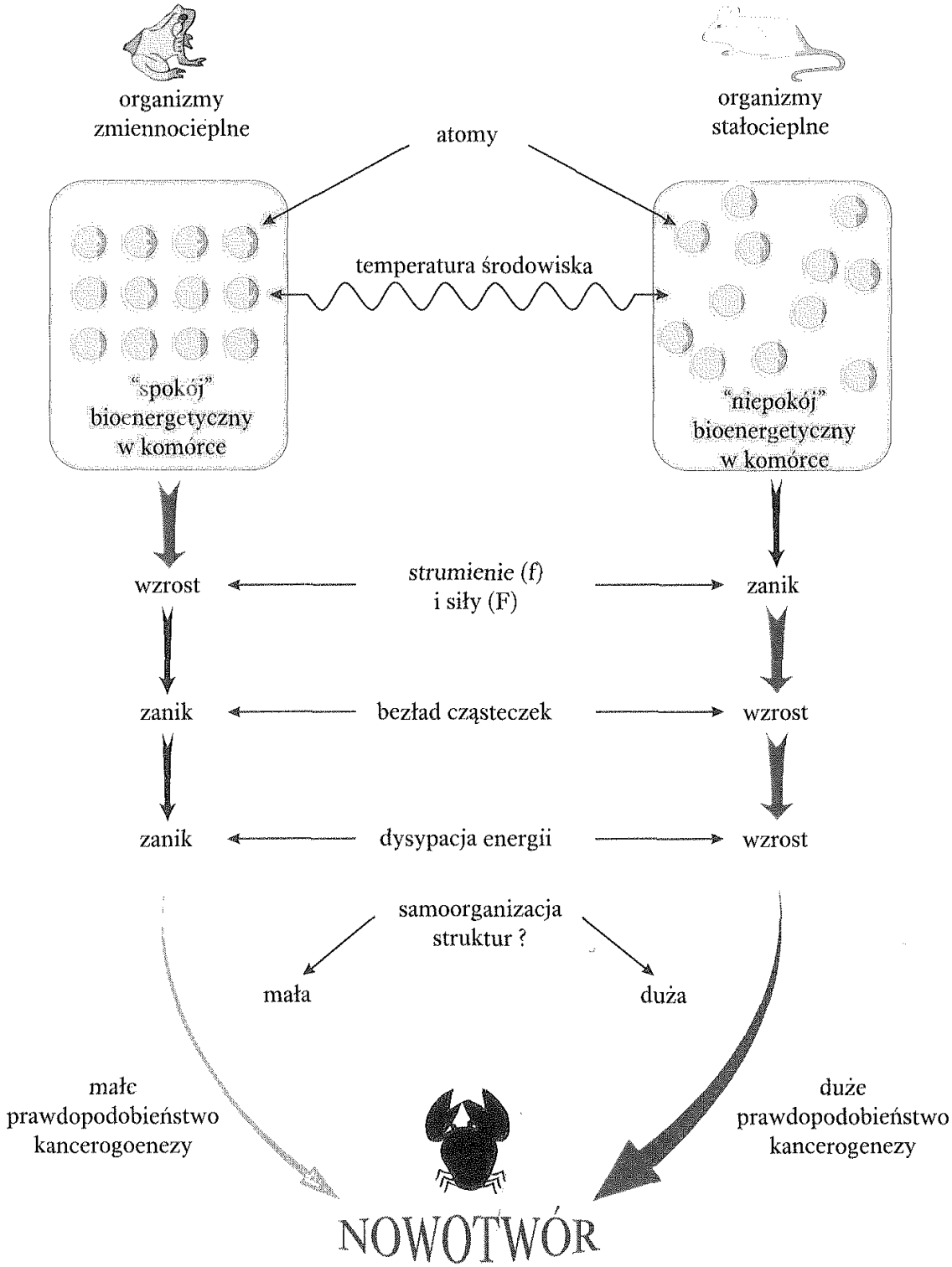
powinno zachodzić odwrotne zjawisko. Przy niestabilności układu jest duża dysypacja energii i możliwość samoorganizowania się struktur, np. struktur nowotworowych.

Doprowadzenie lub oddanie ciepła z organizmu prowadzi do zmian entropii. Organizmy stałocieplne są zatem w nieustannej walce z tworzącą się entropią, tym większą, im organizm wykazuje natężoną aktywność metaboliczną. Wzmaga to procesy transportu, zwiększając z jednej strony źródło entropii, a z drugiej nasilając zapotrzebowanie na energię i materię w postaci pokarmów. Pobranie np. pewnej ilości ciepła zwiększa chaotyczność ruchów cieplnych cząsteczek układu, co zwiększa chaos na różne mikrostany, a tym samym zwiększa zmiany termodynamiczne. Następstwem tego może być wzrost bezładu cząsteczkowego. Energia ulegając przekształceniu pobudza cząsteczki do silniejszych drgań i wahań, co może powodować przerwanie cząsteczek lub odwrotnie - fuzję dwóch sąsiednich, z następowym uszkodzeniem informacji genetycznej. Np. oddzielenie elektronów od cząsteczki powoduje jej „agresywność" w stosunku do DNA i prawdopodobieństwo kancerogenezy. Ma to zwłaszcza miejsce w tych tkankach, które charakteryzują się fizjologicznie największą labilnością metabolizmu, np. układ rodny czy gruczoł mlekowy. Z narządów tych wywodzi się aż 80% wszystkich nowotworów spotykanych u kobiet.

Uszkodzenie DNA, jak wspomniano ma istotne znaczenie w indukcji nowotworów. Problem ten należy rozpatrywać w dwu płaszczyznach:

- wysoka specjalizacja komórek w organizmach stałocieplnych pociąga za sobą potrzebę zwiększenia zawartości DNA w jądrze komórkowym. Np. jądra komórkowe jamochłonów zawierają ok. 10%, a gadów (zmiennocieplne) ok. 80% DNA w porównaniu z komórkami ssaków (100%). Jednocześnie należy podkreślić, że część materiału genetycznego komórek zróżnicowanych u ssaków jest nieaktywna, ale stan aktywności łatwo jest wywołać, np. poprzez sygnał hormonalny (środowisko wewnętrzne), czy temperaturę (środowisko zewnętrzne) oraz
- ze względu na to, że suma czasu podziału komórki, tj. $S + G_2 + M$ (S - synteza, G_2 - czas poprzedzający mitozę M) jest stała w organizmach stałocieplnych (10-14 godz. w komórkach ssaków), to długość całego cyklu zależy głównie od trwania okresu G_1. Zależności tej nie obserwuje się w organizmach zmiennocieplnych, a także w komórkach nowotworowych, które pozostają w fazie spoczynkowej G_0 i zawierają tetraploidalną ilość DNA, odpowiadającą komórkom fazy G_2.

Ciepło przepływające z układu o temperaturze wyższej do układu o temperaturze niższej mogłoby doprowadzić do wyrównania biotermodynamicznego tych układów (tak, jak się to dzieje w procesach fizycznych). Proces nowotworowy jest jednak zjawiskiem nieodwracalnym i dysypatywnym, a więc można przyjąć, że temperatury opisanych układów nie wyrównują się (przynajmniej w organizmach stałocieplnych). Przyrost entropii będzie większy od tego, który był spowodowany odwracalnym dodaniem ciepła ΔQ. Wykazano także, że komórki nowotworowe pozbywają się nadmiaru energii na zasadzie „błędnego



Ryc. 7. Hipoteza własna kancerogenozy w oparciu o zaburzenia relacji między entropią a temparaturą

koła energetycznego", tj. wymuszonej produkcji energii, jej dysypacji i powtórnej produkcji.

W organizmach zmiennocieplnych brak jest różnic między temperaturą ich ciała a temperaturą otoczenia, a więc temperatury te wyrównują się (tzw. adaptacja behawioralna). Nie mamy zatem do czynienia z ciągłym narastaniem bezładu cząsteczkowego, z czym zawsze musimy się liczyć w przypadku organizmów stałocieplnych. Ten „spokój" bioenergetyczny u zmiennocieplnych może być głównym powodem niezmiernie rzadkiego występowania nowotworów (ryc.7).

6. Samoorganizowanie się komórek nowotworowych

Przykładem samoorganizowania się w układzie biologicznym jest grupowanie się komórek, w którym to zjawisku podstawową rolę odgrywa „zegar biologiczny". Grupowanie się komórek następuje wskutek „łamania" ich symetrii przestrzennej i nosi miano biologicznej bifurkacji. Populacja komórek żyje na danym terenie tak długo, dopóki nie wyczerpie dostępnych zapasów pożywienia i dopiero wówczas ulega ona przeobrażeniu uzyskując jednocześnie labilność, co pozwala jej na zawładnięcie nowymi terenami (np. właściwość taką wykazują przerzuty nowotworowe). Uważa się, że migracja komórek jest reakcją na powstanie w ich otoczeniu gradientu stężenia cAMP, substancji kluczowej w tym procesie.

Grupowanie się komórek jest procesem porządkowania ich przez „fluktuacje". W sytuacji braku pożywienia, czy bodźca patologicznego, np. bodźca kancerogennego oddziaływującego na komórkę, ta ostatnia nie wysyła sygnału, który jest wyrazem chaotycznego zachowania się fluktuacji. Nawet ta jedna fluktuacja może ulec wzmocnieniu i przyczynić się do organizowania nowego środowiska. Układ oddala się od stanu „równowagi dynamicznej" osiągając próg stabilności swej „gałęzi termodynamicznej". Czułość stanów dalekich od równowagi na fluktuacje zewnętrzne, to cecha prowadząca do samorzutnego organizowania się układu na zasadzie „dopasowywania" się do swojego otoczenia. Niezależnie od tego komórki podlegają także licznym „fluktuacjom" produkowanym przez ich wewnętrzną aktywność.

Prostym przykładem samoorganizowania się jest populacja makrocząsteczek reprodukujących się przez polimeryzacje zachodzące w obrębie układu zasilanego monomerami, np. monomerami A i B. Przy założeniu, że polimeryzacja jest autokatalityczna, tj. już zsyntetyzowany polimer służy jako model do tworzenia łańcucha o takiej samej sekwencji elementów, to każdy typ polimeru charakteryzuje się pewną sekwencją monomerów A i B, którą można opisać za pomocą zbioru parametrów określających szybkość syntezy kopii przez polimer. W pewnych warunkach w populacji przeżywa jeden typ polimeru o sekwencji np. ABAB..., podczas, gdy pozostałe polimery są jedynie „fluktuacjami" w stosunku do tego pierwotnego. Stabilność strukturalna powstaje wtedy,

gdy w następstwie „błędów" w kopiowaniu pojawia się w układzie nowy typ polimeru, charakteryzujący się nie znaną dotychczas sekwencją oraz nowym zespołem parametrów i zaczyna się mnożyć, rywalizując z dotychczasowymi gatunkami o monomery A i B. Przeżywają wówczas według Darwina osobniki „najlepiej przystosowane" (survival of the fittest).

Grupowanie się (fuzja) komórek w hodowlach tkankowych u ssaków zachodzi spontanicznie bardzo rzadko; częściej natomiast po stymulacji wirusowej lub chemicznej. Np. wirus Sendai (wirus RNA) inaktywowany ultrafioletem lub przez beta-propiolakton, wychodząc z komórek zabiera ze sobą fragment lipoproteinowej błony komórkowej. W tej sytuacji osłonka wirusa łączy się z receptorami powierzchniowymi dwu linii komórkowych, co doprowadza do przylegania do siebie i fuzji komórek w mieszanej hodowli tkanek. Przykładami z kolei związków chemicznych stosowanych do wywołania fuzji komórek jest izoleucyna oraz glikol polietylenowy. Ten ostatni stosowany jest w doświadczalnym połączeniu protoplastów komórek tytoniu z ludzkimi komórkami nowotworowymi HeLa.

Do istotnych zjawisk kontaktowych obserwowanych w hodowlach komórek *in vitro* należą:

- zależność wzrostu komórek od przyczepiania się do podłoża stałego (anchorage dependence of growth),
- zjawiska hamowania kontaktowego migracji (contact inhibition of locomotion) i kontaktowego zahamowania wzrostu (contact inhibition of growth), czyli zależnym od gęstości zahamowania wzrostu (density dependent inhibition of growth),
- zjawiska kontaktowego naprowadzenia (contact guidance) i wybiórczego zatrzymania (selective fixation),
- agregacja komórek.

Wymienione zjawiska mają swoje odpowiedniki w zachowaniu się komórek w organizmach zwierząt podczas procesów morfogenezy, regeneracji i w nowotworach.

Wyniki badań agregacji komórek są między innymi wykorzystywane do przewidywania lokalizacji przerzutów nowotworowych. Wykazano bowiem, że sposób rozmieszczenia się dwu typów komórek w agregacie zależy od swobodnej energii oddziaływań między powierzchniami komórek. Oznaczając komórki jako a i b oraz odpowiednio:
W_{aa} - pracę adhezji, będącą miarą jej siły pomiędzy komórkami tego samego typu a, zaś W_{bb} - pracę adhezji pomiędzy jednakowymi komórkami b oraz jako W_{ab} - pracę adhezji między różniącymi się między sobą komórkami a i b, można przewidzieć, że adhezja heterotypowa będzie zastąpiona homotypową,

gdy $W_{ab} < \frac{W_{aa} + W_{bb}}{2}$ i nastąpi wówczas sortowanie się komórek.

Jeżeli zaś $W_{ab} > \frac{W_{aa}+W_{bb}}{2}$ dochodzi do mieszania się komórek w agregacie.

Komórki embrionalne z różnych narządów zmieszane razem *in vitro* grupują się w oddzielnych miejscach według swego pochodzenia tkankowego, zgodnie z zasadą Virchowa - „*omnis cellula e cellula eiusdem generis*". Nadto komórki pochodzące z różnych gatunków organizmów także grupują się zgodnie z ich pochodzeniem tkankowym, a nie gatunkowym. Komórki te rozpoznają się wzajemnie i łączą przez adhezję na zasadzie oddziaływań elektrycznych (jonowych). W czasie fuzji komórek, np. komórek A i B, dochodzi do powstania połączeń typu AA, BB i AB oraz innych kombinacji złożonych z więcej niż dwóch komórek. Ponadto pozostaje wiele komórek, które nie ulegają fuzji.

Błędy przy odtwarzaniu sekwencji kodu genetycznego, powstające w wyniku fluktuacji parametrów fizycznych, są źródłem spontanicznych mutacji, następstwem których może być powstanie komórek nowotworowych. W związku z tym pojedynczą komórkę można traktować *in vitro* jako „fluktuacyjną", tj. taką, która stale i w sposób niekontrolowany może pojawić się i rozwijać przez replikację.

7. Podsumowanie

Przedstawiono hipotezę nasilonej kancerogenności w organizmach stałocieplnych w stosunku do organizmów zmiennocieplnych w oparciu o zaburzenia w relacji między entropią a temperaturą. W organizmach stałocieplnych jest duża niestabilność układu bioenergetycznego w związku z nieustanną walką z tworzeniem się entropii, następstwem czego jest wzrost sił i strumieni (φ, F), wzrost bezładu cząsteczkowego, znaczna dysypacja energii, prawdopodobieństwo uszkodzenia informacji genetycznej oraz możliwość tworzenia się struktur nowotworowych. Natomiast w organizmach zmiennocieplnych, w związku z wyrównywaniem się temperatur dwu układów, tj. ciepła i otoczenia, mamy do czynienia z odwrotnymi zjawiskami, aniżeli w/w wymienione i dużym „spokojem bioenergetycznym", który zapewne jest powodem znacznego organiczenia kancerogenności.

Samoorganizowanie się komórek jest procesem porządkowania ich przez „fluktuacje" i oddaleniem się od stanu równowagi. Wynikiem mogą być błędy w odtworzeniu kopii genetycznych, spontaniczne mutacje i kancerogeneza. Samoorganizowanie się komórek jest prawdopodobnie oparte o zaburzenia relacji między entropią a temperaturą.

8. Rola zmian temperatury w kancerogenezie

Metodą termografii, opartej na zasadzie promieniowania promieni podczerwonych, można wykryć w guzie nowotworowym nieznaczne różnice

temperatury między nim a tkanką prawidłową. Już ta mała różnica temperatur (o ok. 0,1 °C) wystarczy, aby przekonać się, że temperatura bierze prawdopodobnie udział w procesie nowotworzenia. Przykładowo można wykazać, że temperatura ciała wynosi T = 37 °C (310 K), a temperatura guza nowotworowego jest wyższa i
równa T + ΔT. Wówczas różnica mocy podzielona przez szybkość strat ciepła obszaru o temperaturze 310 K wynosi:

$$\frac{\Delta H}{H} = \frac{4_e \cdot \delta \cdot AT^3 \cdot \Delta T}{\Delta T^4} = \frac{4\Delta T}{T} = 0,01$$

Znając T, otrzymamy:

$$T = 0,011\frac{T}{4} = 0,01\frac{310K}{4} = 0,775\ K$$

A - powierzchnia ciała, e - zdolność emisyjna, δ - 5,67 x 10^{-8} W/m^2 i K - stała Stefana – Boltzmana.

Z kolei stosując metodę cytometrii przepływowej zauważono, że wzrost temperatury do 43 °C przez 90 minut powoduje zablokowanie cyklu komórkowego w fazie S, trwającego około 2 godzin dla komórek białaczki ludzkiej HL - 60 i białaczki mysiej L 1210. Czas podwojenia populacji komórkowej wydłużał się z około 15 do 25 godzin.

Podstawową strukturą błony komórkowej jest podwójna warstwa lipidów (bilayer), tj. ośrodek, w którym tłuszczowce i białka mogą przemieszczać się w dwu wymiarach. Np. wymiana fosfolipidów sąsiadujących ze sobą w obrębie jednej warstwy błony (dyfuzja boczna) zachodzi z szybkością około 10^{-6} sek., a wymiana cząsteczek między warstwami tzw. ruchy flip - flop, co około 10^{-5} sek. A więc fosfolipidy są w nieustannym ruchu, co uzależnione jest m.in. od temperatury otoczenia.

Temperatura przejścia fazowego (Tc) zależy od rodzaju lipidu, tj. od rodzaju grup polarnych, długości i stopnia nasycenia łańcuchów nienasyconych, liczby i pozycji występujących w nich wiązań nienasyconych (podwójnych), a także ich konfiguracji cis lub trans. Przykładowo sztuczne błony, zbudowane z jednego rodzaju lipidu, podczas ochłodzenia wykazują ostre przejście z fazy półpłynnej w stałą, krystaliczną. Z kolei błony złożone z różnorodnych lipidów nie mają ostrej fazy Tc, tj. zachodzi w nich oddzielenie się części lipidów w fazie półpłynnej. Np. cholesterol, stanowiący u ssaków około 33% składu molekularnego błony komórkowej, sztucznie wprowadzony do takiej błony, przesuwa stan półpłynny do wnętrza hydrofobowego błony i podwyższa temperaturę Tc (przejścia fazowego). Efektem może być wygięcie łańcuchów molekularnych, zawsze powstające przy wiązaniach podwójnych i zależne od położenia takiego wiązania w łańcuchu.

Cholesterol wykazuje dualistyczny charakter działania na błony fosfolipidów. Cząsteczki tego związku wsunięte między łańcuchy lipidowe w błonie

osłabiają oddziaływanie między łańcuchami, zapobiegając powstaniu konfiguracji krystalicznej. Z drugiej strony przy obecności cholesterolu w niskich temperaturach wzrasta zdolność przepuszczania różnych substancji przez błony uformowane z nasyconych fosfolipdów, natomiast w temperaturach wysokich ulega ona obniżeniu. Należy pamiętać, że łatwe krzepnięcie lipidów sprzyja tworzeniu się struktur krystalicznych, a więc niskoenergetycznych (niskoentropowych) i wtedy cząsteczki są jakby „uwięzione" między sąsiednimi cząsteczkami. Odwrotnie, płynność błony biologicznej (wzrost Tc) powoduje bezład cząsteczkowy, wzrasta znaczenie ruchu i zostaje zaburzona regularność kryształu. Ponieważ błony biologiczne mają mieszaninę reszt kwasów tłuszczowych o różnej długości i różnym stopniu nasycenia, to Tc bardzo często nie ma konkretnej wartości i przejście fazowe następuje stopniowo, w szerokim zakresie temperatur. Przykładowo spadek temperatury poniżej 23 °C daje zwiększenie aktywacji enzymów oddechowych w mitochondriach oraz zmiany we wzajemnym oddziaływaniu cząsteczek lipidów. Stąd błony mitochondrialne w organizmach stałocieplnych mają mniej nasyconych kwasów tłuszczowych niż błony u zmiennocieplnych.

Temperatura przejścia fazowego i w konsekwencji płynność błon, mogą się zmieniać pod wpływem jonów wiązanych przez polarne cząsteczki lipidów, pod wpływem białek, a także pewnych leków. Błona komórkowa reguluje bowiem nierównomierne rozmieszczenie jonów między komórką a środowiskiem. Wewnątrz komórki jest dużo jonów potasu a mało sodu, a na zewnątrz komórki odwrotnie. Np. wewnątrzkomórkowe stężenie jonów sodu w erytrocycie człowieka wynosi 19 mmol/dm^3, a potasu - 136, zaś w raku wysiękowym Ehrlicha odpowiednio: 50 i 125 mmol/dm^3. Tę asymetrię rozmieszczenia stężeń kationów można wyrównać przenosząc komórki z temperatury 37 °C do 6 °C, w której występuje utrata znacznej ilości jonów potasu, a stężenie jonów sodu wzrasta aż do momentu wyrównania stężeń kationów między środowiskiem a komórką. Powrót do temperatury 37°C przywraca wyjściową sytuację. Mechanizm ten jest uwarunkowany przez układ enzymatyczny, tj. przez Na^+ - K^+- zależną ATP-azę.

Bioenergetyka w najszerszym pojęciu obejmuje swym zakresem wiele spośród najistotniejszych, najbardziej zadziwiających i wyspecjalizowanych procesów zachodzących w żywym organizmie. Wśród nich do najciekawszych zagadnień, dalekich jeszcze od rozwiązania, należy bioenergetyka komórek nowotworowych z ich transformacją i samoorganizacją. Przy niestabilności układu jest duża dysypacja energii i możliwość samoorganizowania się struktur, np. struktur nowotworowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ackers G. K., Smith E. R.: Free energy coupling within macromolecules. J. Mol. Biol. 170, 223, 1983.
2. Ernster L. (pod red.).: Bioenergetics, Elsevier, 1984.
3. Fujimori K., Covell D. G., Flecher J. E., Weinstein J. N.: A modeling analysis of monoclonal antibody throagh tumors: a binding - site barrier. J. Nucl. Med. 31., 1191, 1990.
4. Gierer A.: Generation of biological patterns and form: some physical, mathematical and logical aspects. Prog. biophys. Molec. Biol. 37, 1, 1981.
5. Harold F. M.: The vital force: a study of bioenergetics. Freeman, 1986.
6. Klimek R., Cichocki T., Frączek A., Rydzy M.: Nuclear magnetic resonance (NMR) relaxation time T 1 values of human ovarin structures. Am. J. Obstet. Gynecol. 2, 117, 1986.
7. Klimek R., Słupek S., Wacławik J.: Medycyna a termodynamika fenomenologiczna. Część II. Pojęcie struktur dysypatywnych. Gin. Pol. 55, 153, 1985.
8. Klimek R.: Etiopathogenesis of tumors and theories of oncogenesis. Gin. Pol. 54, 603, 1983.
9. Klimek R.: Nuclear magnetic resonance in obstetric and gynecology. Int. J. Gynecol. Obsetet. 32, 199, 1990.
10. Klimek R.: Biology of cancer: thermodynamic answers to some questions. Neuroendocrynology Letters. 22, 413, 2001.
11. Klimek R., Popiela T.: Menopauza a nowotwory i choroby nowotworowe. Menopazuza 2, 17, 2003.
12. Klimek R.: Prokreacja, starzenie i nowotwory. Menopauza 1, 1, 2002.
13. Klotz I. M.: Introduction to biomolecular energetics. Academic Press, 1986.
14. Lehninger A. L. (pod red.).: Biochemia. Molekularne podstawy struktury i funkcji komórek. PWRiL, Warszawa, 1979.
15. Madej J. A.: Bioenergetyka komórki białaczkowej. Medycyna Wet. 44, 352, 1989.
16. Madej J. A.: Molekularne podstawy termodynamiki biochemicznej limfocytów białaczkowych. Medycyna Wet. 48, 110, 1992.
17. Prigogine E.: Time, structure and fluctuations. Science 201, 777, 1978.
18. Prigogine I.: From being tobecoming. W. H. Freeman and Comp, San Francisco, 1980.
19. Prigogine I., Stengers I.: Order out of chaos: man`s new dialogue with nature. PIW, Warszawa, 1990.
20. Sherrat J. A., Nowak M. A.: Oncogenes, antioncogens and the immune response to cancer: a mathematical model. Proc. R. Soc. Lond. Biol. 248, 261, 1992.

9. Różnicowanie komórek

Z procesem podziału komórkowego wiąże się ściśle proces różnicowania. Jednocześnie należy podkreślić, że nie ma ostrej granicy między procesami wzrostu i różnicowania, gdyż wzrost jest pojęciem ilościowym, zaś różnicowanie dotyczy tylko organizacji i heterogenności żywego ustroju. Komórki prawidłowe, jak i nowotworowe są układem dynamicznym zarówno w fazie wzrostu, jego braku, jak również gdy ich masa ulega zmniejszeniu. Wynika to z faktu, że stanowią one populacje komórkowe, w których stale zachodzą procesy różnicowania i obumierania komórek.

Różnicowanie się komórek obejmuje takie zagadnienia jak zmiany molekularne, determinujące biochemiczno-morfologiczne różnice między komórkami, czynniki inicjujące przemiany, prowadzące do powstania z jednej komórki wielu komórek o różnych właściwościach i nieodwracalność zmian zaistniałych w różnicujących się komórkach. Komórki różnicują się najczęściej wychodząc z fazy G_1 i przechodzą przez fazę G_0 lub rzadziej - z fazy G_2 poprzez fazę G_0. Komórki zróżnicowane często zatracają zdolność ponownego wejścia w cykl mitotyczny.

Wchodzenie komórek w cykl z fazy Go wymaga uczynnienia i regulacji szeregu reakcji biochemicznych, tj. programu plejotropowego. Ma to duże znaczenie w leczeniu nowotworów cytostatykami. Komórki G_0 są niewrażliwe na te leki i są obecne w większości nowotworów. W czasie leczenia cytostatykami eliminuje się z nowotworów komórki będące w cyklu, pozostawiając nienaruszone komórki G_0, które po pewnym czasie wchodzą do cyklu dając początek odnowie nowotworu.

Różnicowanie komórek poszczególnych tkanek związane jest ze specyficznymi zmianami aktywności ich genomu, tj. zróżnicowanej aktywacji i represji określonych zespołów genów. Zmiany te zależą od modyfikacji DNA w czasie różnicowania, amplifikacji określonych genów oraz współdziałania między jądrem a cytoplazmą komórki, np. w fazie S cyklu komórkowego DNA ulega metylacji z wytworzeniem 5- metylocytozyny w wyniku działania metylazy DNA. Sugeruje się, że proces ten, mieszczący się w pojęciu biochemii morfogenetycznej, może mieć istotne znaczenie nie tylko w embriogenezie, ale i innych formach różnicowania się komórek, jako wynik chemicznej modyfikacji DNA.

Wykazano w fazie G_1 cyklu komórkowego stany, które kontrolują zarówno wzrost, jak i różnicowanie komórek i nazywa się je GD i GD`. Komórki będące w tych stanach mogą pozostać w spoczynku, wzrastać, różnicować się częściowo lub całkowicie a nawet odróżnicowywać się od tego stanu. Kancerogeneza może być inicjowana przez defekty w procesach integrujących kontrolę komórkowego wzrostu i różnicowania w stanie GD i GD`. Promocja łączy się z rozwojem w zainicjowanych komórkach zdolności do nieodwracalnego różnicowania i proliferacji nowotworowej. Takie zaburzenia na etapie GD lub GD`

są charakterystyczne zwłaszcza dla szybko rosnących i słabo zróżnicowanych nowotworów złośliwych.

9.1. Patologia różnicowania i dojrzewania komórek

Należą tu procesy transformacji komórkowej, stany przed nowotworowe oraz nowotwory. Dojrzałość tkanki nowotworowej manifestuje się stopniem jej upodobnienia do tkanki macierzystej. Nowotwór dojrzały odtwarza prawie zupełnie tkankę macierzystą, natomiast nowotwór niedojrzały jedynie ją przypomina. W tkance nowotworowej lub w stanach w/w mogą się pojawić nieprawidłowości budowy komórek, głównie w ich jądrach. Obserwuje się:
– powiększenie komórek (*macrocytosis*)
– zmianę kształtu komórek (*heterocytosis*)
– powiększenie się jądra oraz zmianę proporcji jądro/cytoplazma (N/C – *nucleus/cytoplasma*) na korzyść jądra (*macronucleosis*)
– nadbarwliwość jądra, co spowodowane jest wzrostem ilości chromatyny, czyli liczby chromosomów (*hyperchromatosis*)
– jednoczesne powiększenie i nadbarwliwość jądra (*hypernucleosis*)
– jednoczesna nieregularność kształtu i nadbarwliwość jądra (*heteronucleosis*)
– wzrost liczby jąder komórkowych (*polynucleosis*)
– powiększenie jąderka (*hypernucleolosis*)
– wzrost liczby jąderek w jądrze (*polynucleolosis)*
– nieprawidłowe figury podziału np. (*mitosis abortiva*)
– gromadzenie się chromatyny pod postacią grudek w karioplazmie lub jej kumulację na obrzeżu błony jądrowej (*marginatio*).

Ponadto spotyka się pochłanianie jednej komórki nowotworowej przez drugą (*canibalismus cellularis*) oraz niejednolitość obrazu komórek (*anisocytosis, anisokariosis*).

Całość opisanych zmian nosi miano atypii komórkowej.

9.2. Cechy morfologiczne komórek nowotworowych

Nowotwory są chorobami klonalnymi, tj. spowodowanymi istnieniem w organizmie klonu komórek nowotworowych. Klon ten powstaje w wyniku transformacji nowotworowej komórki macierzystej, co łączy się z występowaniem trwałych zmian cytokinetycznych, metabolicznych, zmian struktury antygenowej oraz wrażliwości na czynniki sterujące proliferacją, różnicowaniem i dojrzewaniem komórek. W związku z istnieniem bloku w procesie różnicowania i dojrzewania, klon komórek nowotworowych może wykazywać dużą różnorodność cech morfologicznych, cytogenetycznych, immunologicznych i molekularnych.

Komórki nowotworowe mają cechy autonomiczne. Oznacza to, że utraciły dotychczasową zdolność do reagowania na bodźce ze strony organizmu

żywiciela, wymykając się w pewnym stopniu spod jego kontroli. W efekcie rozrastają się nadmiernie i niezgodnie z anatomiczną i czynnościową organizacją ustroju, przy czym autonomia uzależniona jest od indywidualnych cech różnych nowotworów, jak również od stopnia ich progresji.

Nowotwory dzielą się na nowotwory niezłośliwe i nowotwory złośliwe. Komórki nowotworu niezłośliwego często są identyczne jak komórki tkanki zdrowej (macierzystej). Stosunek jądra (N) do cytoplazmy (C) i kariotyp są prawidłowe; to samo odnosi się do organelli komórkowych i nielicznych figur mitotycznych. Wyjątek stanowią onkocyty nowotworów wywodzące się z przekształconych komórek pewnych nowotworów, np. tarczycy, oskrzeli. Takie komórki są kwasochłonne i bogate w mitochondria.

W komórce nowotworu złośliwego jądro jest z reguły powiększone, a stosunek N/C zmieniony na jego korzyść. Ponadto wykazuje ono hiperchromazję, tj. zawiera dużą ilość chromatyny, która często ulega zbryleniu lub układa się pod błoną jądrową. Jąderko jest powiększone i bogate w RNA lub spotyka się liczne jąderka. Skrócenie czasu interfazy manifestuje się obecnością licznych figur podziałowych. Czasem komórka nowotworowa dzieli się amitotycznie. Cytoplazmy jest mało i jest ona zasadochłonna, wskutek obecności dużej ilości ziarnistego RNA. Spada także w cytoplazmie ilość cAMP i mogą pojawić się wodniczki jako wyraz adaptacji lub zwyrodnienia, względnie jako objaw zdolności syntezy takich substancji jak śluz, lipidy czy glikogen. Czasem cytoplazma zachowuje zdolność do syntezy keratyny (nabłonek pokrywowy) lub glukuronianu bilirubiny (rak z komórek wątrobowych).

Błona komórkowa zawiera więcej kwasu sjalowego niż w normie, mniej natomiast jonów wapnia, efektem czego jest wzrost ładunku ujemnego tej błony. Ułatwia to oddzielenie się komórek nowotworowych od siebie, któremu to zjawisku sprzyjają dodatkowo nieliczne lub zupełnie nie występujące połączenia typu „gap junctions". Ponadto na błonie komórkowej komórki nowotworowej znajdują się białka typowe tylko dla tkanek płodowych, np. antygen rakowozarodkowy – CEA (carcinoembryonic antigen), czy alfa - fetoproteina.

Metabolizm komórki nowotworowej jest wyraźnie nasilony, co charakteryzuje się wysoką syntezą kwasów nukleinowych, przy czym znaczna ilość energii pochodzi z glikolizy, zarówno beztlenowej jak i tlenowej.

Poza zróżnicowaniem morfologicznym, komórki nowotworowe cechują się zróżnicowaniem czynnościowym, tj. podejmowaniem przez nie wysoko wyspecjalizowanych funkcji typowych dla tkanki prawidłowej, takich jak: produkcja śluzu, ziaren melaniny, hormonów, enzymów, kinin, prostaglandyn, sekretyn, żółci, gamma-globulin, substancji antygenowych czy amin katecholowych. Przykładem tych ostatnich jest serotonina, powstająca z aminokwasu tryptofanu, w warunkach fizjologicznych w ilości 1%, natomiast w rakowiaku, czyli guzie srebrochłonnym (*carcinoid s. argentaffinoma*) w ilości 60%.

W ustroju mogą być produkowane hormony typowe dla danego rodzaju guza nowotworowego wywodzącego się z gruczołów dokrewnych, albo zupeł-

nie inne, obce dla tej tkanki. Obie nieprawidłowości noszą nazwę ektopowego wytwarzania hormonów (ectopic production), przy czym mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze w pełni poznany. Np. ektopowe wytwarzanie ACTH spotykane jest głównie w raku płuc, raku trzustki i grasiczaku. Udało się także uzyskać ACTH z komórek nowotworowych *in vitro*. Wśród innych hormonów wytwarzanych ektopicznie wymienia się somatotropinę, parathormon, hormon melanotropowy, tyreotropowy, antydiuretyczny i gonadotropowy.

Należy także dodać, że istnieją nowotwory produkujące hormony, choć nie wywodzą się z gruczołów dokrewnych. Do hormonów tych należą między innymi gastryna, tyreotropina, adrenokortykotropina, gonadotropina i inne. Klasycznym przykładem jest rak anaplastyczny płuc wydzielący ACTH i prowadzący do powstania zespołu Cushinga.

Tempo rozplemu komórek nowotworowych oblicza się wg wzoru: dN/dt, gdzie N – liczba komórek i t – czas. Wzór ten oznacza przyrost komórek ($N_2 - N_1$) na jednostkę czasu w przedziale ($t_2 - t_1$), czyli różnicę d (differentiatia), między liczbą komórek N_2 w czasie t_2 a liczbą komórek N_1 we wcześniejszym punkcie czasowym t_1.

9.3. Rozregulowanie rozwoju i różnicowania

Komórki embrionalne (2 – 7 dniowe), a także aktywowane oocyty i spermatogonia myszy zdolne są do podziałów, gdyż zawierają specyficzne dla tych stadiów transkrypty niektórych genów (np. *c- mos, c- fos*) oraz wykazują cechy różnicowania się w wielu kierunkach, a więc są komórkami pluripotencjalnymi. Takie komórki wszczepione podskórnie lub dootrzewnowo dorosłym myszom powodują powstanie potworniakoraka (*teratocarcinoma*), a ich złośliwość związana jest z podtrzymywaniem ich niezróżnicowanego, embrionalnego charakteru. Jednak pod wpływem niektórych czynników środowiska komórki embionalne mogą podlegać wielokierunkowemu różnicowaniu, co może prowadzić do utraty złośliwości nowotworu i zahamowania podziałów komórkowych. Z potworniakoraka rozwija się niezłośliwy potworniak (*teratoma*), zbudowany z różnych typów komórek, pochodzących nawet z czterech listków zarodkowych, a także tkanek pozazarodkowych. Z tego wniosek, że w potworniakoraku są komórki niezdeterminowane, które w guzie ulegają nieskoordynowanym i przypadkowym determinacjom i różnicują się. Różnicowanie komórek w guzie nie jest uzależnione od miejsca wszczepienia komórek, liczby komórek ani też ilości pasaży. Podjęcie natomiast różnicowania przez komórkę jest procesem nieodwracalnym i wiedzie do utraty zdolności klonu do samoodnowy. Komórki potworniakoraka są genetycznie komórkami prawidłowymi, a karcenogeneza nie ma charakteru mutacji genomu. Dowodem na to jest fakt, że niektóre komórki z guza złośliwego wstrzyknięte do blastocysty zarodka myszy włączały się w prawidłowy rozwój i podlegały sygnałom rozwojowym zarodka. Stąd wniosek, że komórki potworniakoraka zachowują się jak komórki transfor-

mowane nowotworowo tylko po wszczepieniu ich osobnikom dorosłym, natomiast mają zdolność do włączania się w prawidłowy rozwój w zarodku, gdy są wstrzyknięte w odpowiednio wczesnym stadium. Spadek tempa namnażania się komórek sprzężony jest z różnicowaniem się ich, co wskazuje na udział genów programu w regulacji namnażania się komórek i włączania ostatecznego ciągu różnicowania komórek docelowych. Tym sposobem udowodniono, że rozwój i różnicowanie odbywa się w ciągu zmian w systemie receptorów komórki, które wyznaczają jej zdolność do reakcji na określony bodziec.

9.4. Aneksyny jako przekaźniki sygnału mitogenicznego

Aneksyny są białkami cytoplazmatycznymi wiążącymi się z anionowymi fosfolipidami w obecności jonów wapnia i występują w dwóch formach: rozpuszczalnej i związanej z błoną. Oprócz funkcji przekazywania sygnałów, uczestniczenia w endo- i egzocytozie, homeostazie wapnia, oddziaływaniu cytoszkieletu z błoną komórkową, w procesie krzepnięcia krwi i procesach zapalnych, biorą one udział w syntezie DNA i w regulacji wzrostu i transformacji komórek, oddziaływując jako wewnątrzkomórkowy pośrednik dla czynników wzrostu.

Aneksyna I jest jednym z głównych komórkowych substratów białkowej kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), a aneksyna II - białkowej kinazy tyrozynowej kodowanej przez onkogen retwirusa mięsaka Rousa. W proliferujących ludzkich fibroblastach poziom aneksyny I ulega podwyższeniu, a aneksyny II - obniżeniu. W wyniku stymulacji komórek EGF aneksyna I wiąże się z błoną komórkową, gdzie ulega fosforylacji. Poziom fosforylacji w fibroblastach *in vitro* jest niższy niż 1% w komórkach spoczynkowych i rośnie do 25% w komórkach po stymulacji EGF. Wskazuje to na możliwość włączenia aneksyny I w szlak wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów mitogenicznych

Odmianą cyklu komórkowego, spotykaną między innymi w komórkach nowotworowych, jest endoreplikacja, w której pojawia się replikacja DNA w fazie S DNA, ale bez następowej mitozy. Efektem jest wzrost ilości DNA, co prowadzi do powstania jąder poliploidalnych.

9.5. Wpływ genów na regulację cyklu komórkowego

Protoonkogeny są kluczowymi elementami pobudzającymi i regulującymi wzrost komórek. Pewne z nich kodują białka receptorowe, przyjmując sygnały do wzrostu. Np. produktem protoonkogenu *„sis"* jest białko prawie identyczne z PDGF, a protoonkogenu *„erb – B"* białko bardzo podobne do receptora dla EGF. Również przemiany fosfatydyloinozytoli są kontrolowane przez protonkogeny, i tak fosforylacja tych związków do jedno – lub dwufosforanowych pochodnych ma miejsce przy udziale kinaz, które są identyczne z produktami

genów wirusa mięsaka UR 2 i *„v –src"* mięsaka Rrousa i odpowiadających ich protoonkogenów *„c – ras" i „c-src"*. Rola protoonkogenów w regulacji wzrostu komórek polega na kodowaniu kinaz wchodzących w skład receptorów przyjmujących sygnały. Kinazy te są identyczne z produktami genów wirusa mięsaka UR 2 i *„v-src"* mięsaka Rousa i odpowiadających im *„c-onc"*, tj. *„c-ras" i „c-src"*.

9.6. Wpływ czynników fizyko-chemicznych na czynniki wzrostu cyklu komórkowego

Cykl komórkowy można modelować przy pomocy substancji chemicznych, zwłaszcza leków lub czynników fizycznych (promieniowanie jonizujące, nadfiolet) hamując go lub pobudzając. Wymienione czynniki albo działają na określone formy cyklu, albo na cały cykl komórkowy. Do środków hamujących cykl zalicza się przede wszystkim cytostatyki, stosowane w leczeniu nowotworów oraz w celu stłumienia zbyt silnej odpowiedzi immunologicznej, czyli wywołuje się immunosupresję. Odwrotnie, podanie antygenu powoduje wprowadzenie komórek do cyklu, np. limfocytów. Z kolei jest wiele środków farmakologicznych a także czynników fizycznych, np. promienie rentgenowskie, które hamują cykl komórkowy, jako zjawisko uboczne, niepożądane.

Podobnie czynniki wzrostu i różnicowania (cytokiny) mogą pobudzać albo proliferację, albo różnicowanie komórek. Np. komórki nabłonkowe naskórka pobudza się do proliferacji przy pomocy TGF – alfa (transformujący czynnik wzrostu), a pobudza do różnicowania za pomocą TGF – beta. Do innych czynników wzrostowych i różnicowania zalicza się: EGF (naskórkowy czynnik wzrostu), PDGF (płytkowy czynnik wzrostu), FGF (czynnik wzrostowy fibroblastów), NGF (czynnik wzrostowy nerwów), TNF (czynnik martwicy nowotworów) oraz ok. 20 cytokin – interleukin (IL). Np. TNF może prowadzić do śmierci komórki włączając w nich program apoptozy.

Sygnał do podziału jest przekazywany przez błonę komórkową po związaniu czynnika wzrostowego z receptorem transbłonowym. Na ogół część cytoplazmatyczna receptora ma aktywność kinazy tyrozynowej i po związaniu czynnika wzrostowego enzym ten fosforuluje białko przekaźnikowe ras, które z kolei aktywuje wiele białek, tj. kinaz MAP (mitogen activating proteins – białka aktywowane przez mitogen), a więc czynnik wzrostowy. Na koniec kinazy MAP aktywują białka i rozpoczyna się transkrypcja i synteza nowych białek. W reakcjach tych uczestniczy również fosfataza C, biorąc udział w wytworzeniu informatora II rzędu (diacyloglicerolu i trifosforanu inozytolu).

10. Biochemiczne podstawy regulacji cyklu mitotycznego komórek nowotworowych

10.1. Kinazy serynowo-treoninowe

Kluczową rolę w regulacji cyklu mitotycznego komórek odgrywa rodzina kinaz serynowo-treoninowych, zwanych kinazami zależnymi od cyklin (cyclin - dependent kinases - cdk). Cykliny dzielą się na dwa rodzaje: cykliny mitotyczne (klasy A i B) i cykliny G_1 (klasy C, D i E).

Pierwsze są niezbędne do podziału komórkowego, drugie są obecne w komórce już w fazie G_1 i aktywują cdk uczestniczące we wszystkich fazach cyklu komórkowego. Najlepiej poznaną cdk jest $p34^{cdc2}$, a miarą jej aktywności enzymatycznej jest zdolność fosforylacji histonu H 1. Stąd też używa się nieraz określenia kinaz rodziny cdk jako kinazy histonu H 1 (histone H 1 kinase - H 1 K).

Za możliwością udziału cdk w patogenezie nowotworów przemawiają obserwacje interakcji kinaz z onkoproteinami wirusowymi. Są to białka kodowane przez onkogenne wirusy DNA, odpowiedzialne za transformację nowotworową zakażonych komórek. Zalicza się tu białko adenowirusa E 1 A, antygen wirusa SV 40, białko E 6 i E 7 wirusa *papilloma* HPV (human papilloma virus). Wykazano między innymi, że transformacja komórek nabłonka płuc szczura antygenem T wirusa SV 40 prowadzi do znacznego, bo 20- krotnego zwiększenia się komórkowego stężenia białka cdk 1 i cykliny A. Podobnie w ludzkich keratynocytach transformowanych białkiem E 6 i E 7 wirusa HPV 16 i 18 obserwowano 5- 20 krotny wzrost zawartości białka cdk 1, cykliny A i B. A więc deregulacja ekspresji białek kompleksu H 1 K może być ogniwem mechanizmu onkogenezy wirusowej.

Zwiększoną w porównaniu ze zdrową tkanką zawartość mRNA i białka cdk 1 stwierdzono u człowieka w raku sutka, raku okrężnicy i raku żołądka. Notowano także w komórkach *osteosarcoma* amplifikację genu „cdk 4" oraz nadmierną ekspresję jej mRNA i białka. Podobną amplifikację jednego lub kilku genów regionu q 13 - 14 chromosomu 12 spotykano w glejakach niezróżnicowanych mózgu u ludzi.

Ostatnio wykryto białko p 21 będące inhibitorem kinaz: cdk 1 - cyklina B, cdk 2 - cyklina A lub E oraz cdk 4 - cyklina D. p 21 hamuje także replikację DNA, a transkrypcja jego genu jest pobudzona przez antyonkogen p 53. Np. w komórkach ludzi i myszy, zablokowanych w fazie G_1 promieniami jonizującymi, dochodzi do zwiększenia zawartości p 21 tylko pod warunkiem jednoczesnej obecności białka p 53. Stąd przypuszcza się, że niedobór białka p 53 prowadzi do rozrostu nowotworowego przez hamowanie inhibitora kinaz odpowiedzialnych za realizację przez komórkę cyklu podziałowego.

Innym inhibitorem kinaz cdk jest białko p 16 $^{INK\,4}$ (inhibitor of cdk 4), a gen kodujący je zlokalizowano w regionie p 21 chromosomu 9, którego nie-

prawidłowości obserwowano w wielu liniach nowotworowych. Gen ten nazwano MTS 1 (multiple tumor suppressor 1 - hamujący wiele nowotworów) lub CDK 4 I (CDK 4 inhibitor). Między innymi stwierdzono, że delecje lub mutacje genu p 16 są znacznie częstsze w liniach komórek nowotworowych niż w odpowiadających im guzach pobranych od chorych (rak pęcherza moczowego, rak oskrzela, rak sutka, a także ostre białaczki i czerniak złośliwy). Duża częstotliwość występowania tych aberracji wskazuje, że zaburzenia p 16 $^{INK\,4}$, a tym samym i cdk 4, odgrywają ważną rolę w onkogenezie.

Rodzina kinaz pobudzających cykl komórkowy jest więc interesującym obiektem badań zarówno biologii podstawowej, jak i patologii molekularnej. Dokładne poznanie ich funkcji, tj. nadmierna ekspresja jak i hamowanie ich inhibitorów w komórkach nowotworowych, może być kluczem do zrozumienia kancerogenezy.

10.2. Kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA)

Obecność czynników istotnych dla rozpoczęcia syntezy DNA można wykazać dzięki doświadczeniom prowadzonym z hybrydami komórkowymi, np. komórki HeLa synchronizowano w cyklu mitotycznym i powodowano ich fuzję w fazie S z komórkami w fazie G_1. Jądro komórki w fazie G_1 natychmiast rozpoczynało syntezę DNA, gdy znajdowało się we wspólnej cytoplazmie z jądrem w fazie S. Start do tej fazy kontrolowany jest przez produkt genu cdc 2^+ (cell division cycle) lub jego homolog, czyli fosforylowaną kinazę białkową.

Innym przykładem są limfocyty T, które można pobudzić do podziałów PHA (fitohemaglutyniną) i po około 6 godz. w ich jądrze pojawia się białko, które jest produktem ekspresji onkogenu *„c - myc"*. Nie można wprawdzie wykryć go metodami immunocytochemicznymi w komórkach podczas fazy G_0, ale jego obecność jest warunkiem *sine qua non* wejścia w fazę S. Jeżeli bowiem zahamuje się w komórkach *in vitro* ekspresję genu *„c- myc"* podaniem antysensowego oligomeru *„c- myc"*, to zostaje także zablokowana aktywność polimerazy DNA. Mimo tego komórka rozpoczyna fazę G_1, co manifestuje się obecnością zmian morfologicznych, syntezą RNA i transkrypcją genów receptora IL - 2 (interleukiny -2) i transferyny.

Od dawna obecność onkogenu *„c- myc"* wiąże się ze wzrostem nowotworowym i to zarówno u ludzi jak i zwierząt. Przykładem wielokrotnego powielenia tego genu jest mieloblastyczna linia komórek nowotworowych człowieka HL 60.

Podobnie jak opisane limfocyty, także fibroblasty myszy hodowane *in vitro* można skłonić do dodatkowego wzrostu podaniem do środowiska nabłonkowego czynnika wzrostu EGF (epidermal growth factor). Powoduje to transkrypcję genu *„c- myc"* oraz genu *„c -fos"* w tych komórkach; pojawia się w nich *„c- myc"* mRNA oraz *„c- fos"* mRNA. Dla poparcia tezy o regulacyjnej funkcji w cyklu mitotycznym produktu genu *„c- myc"* wykonano również obserwacje

na izolatach jąder komórkowych człowieka. Syntetyzowano DNA, a następnie hamowano tę reakcję podobnie jak i aktywność polimerazy wymienionego kwasu nukleinowego przez przeciwciała skierowane przeciwko białku będącemu produkten *„c- myc"*. Udowodniono także, że produkt genu *„c- myc"* fizycznie wiąże się z DNA polimerazą alfa i bezpośrednio może regulować jej aktywność.

Badania nad DNA w cyklu mitotycznym mają ogromne znaczenie praktyczne w onkologii. Wykazano bowiem, że czynniki wywołujące nowotwory działają na aparat genetyczny komórki i mogą spowodować transformację nowotworową na drodze mutacji. Badanie mutagenności czynników onkogennych oparte jest na dwóch testach, tj. teście mikrobiologicznym Amesa i teście SCE (sister chromatide exchange) - a więc wymianie odcinków nici DNA pomiędzy siostrzanymi chromatydami.

W teście SCE wykorzystuje się fakt, że w procesie replikacji DNA po ukończeniu fazy S cyklu mitotycznego koło każdej chromatydy powstaje nowa chromatyda siostrzana, a odcinki tych chromatyd ulegają wymianie między sobą. Wymiany takie są bardzo częste w przypadku działania na komórkę czynników mutagennych. Odróżnienie z kolei w preparacie cytologicznym chromatydy macierzystej od siostrzanej wykonuje się w ten sposób, że w fazie S komórce podaje się BUdR (bromourydynodezoksyrybozę), która zostaje wbudowana do łańcucha DNA. BUdR podaje się komórkom w ciągu dwóch cykli mitotycznych i po pierwszym cyklu powstają pary chromatyd złożone z materiału starego (znaczone BUdR), a w drugim cyklu powstaje para złożona z nici starej oraz para chromatyd zbudowana z obu chromatyd znakowanych. Są to więc naprzemiennie leżące odcinki ciemne i jasne. Im silniej działa mutagen, tym częściej dochodzi do wymiany części nici chromatyd, tym więcej jest naprzemiennie leżących odcinków o różnej barwliwości. Np. w limfocytach prawidłowych *in vitro* jest kilkanaście wymienionych odcinków pomiędzy siostrzanymi chromatydami, a wskutek działania mutagenu, np. promieni jonizujących, może dość do kilkudziesięciu wymian.

Ocena biologiczna wymienionych testów polega nie tylko na wychwytywaniu mutacji, ale także ocenie innych uszkodzeń DNA, np. aberracji chromosomów, fragmentacji czy reparacji DNA.

10.3. Pozostałe zaburzenia cyklu komórkowego

Odmianą cyklu komórkowego jest endoreduplikacja, w której pojawia się replikacja DNA w fazie S, ale bez następowej mitozy. Efektem jest wzrost ilości DNA, co manifestuje się powstaniem jąder poliploidalnych. Zjawisko to ma miejsce zarówno w procesach fizjologicznych, np. w chondrocytach lub komórkach trofoblastu, jak i patologicznych, np. w komórkach nowotworowych.

Inną odmianą cyklu komórkowego jest endomitoza, w której zachodzi replikacja DNA, częściowa kondensacja chromosomów, a także ich podział

na oddzielne chromatydy siostrzane w obrębie zachowanej otoczki jądrowej. Efektem tych procesów jest wzrost liczby chromosomów w jądrze, ale ilość jąder a także liczba komórek w tkankach jest niezmieniona. Jest to proces nie przez wszystkich badaczy uznawany za pewny.

Po prawidłowym podziale kariokinetycznym (mitotycznym) komórki można czasem zauważyć brak cytokinezy, np. w hepatocytach lub komórkach trofoblastu. Tym sposobem powstają komórki dwu – lub wielojądrowe. Taki cykl komórkowy można także wywołać doświadczalnie podając cytochalazynę B lub estry forbolu.

11. Kancerogeneza jako przeciwstawność starzenia się komórek

Wzrost zachorowalności na nowotwory, zwłaszcza złośliwe, jest wprost proporcjonalny do procesu starzenia się organizmu. Potwierdzają to obserwacje kliniczne stwierdzające, że ponad 80% nowotworów u ludzi pojawia się powyżej 55 roku życia, a szczyt umieralności tych osób przypada na 6 i 7 dekadę życia. Np. u bardzo starych mężczyzn prawdopodobieństwo występowania raka prostaty jest niemal 100 %, chociaż nie umierają oni z powodu tego nowotworu. Do chwili obecnej, mimo wielu badań, dokładnie nie wiadomo dlaczego ilość nowotworów wzrasta wraz z wiekiem. Ustalono jednakże, że w okresie starości powstają dogodne warunki do klinicznego zamanifestowania się kancerogenezy w postaci rozrostu guza nowotworowego. Powstaje więc sytuacja w której to, co jest niekorzystne dla makroorganizmu żywiciela (starzenie się) staje się korzystne dla nowotworu. Obserwuje się charakterystyczną przeciwstawność zjawisk, a więc specyficzny „antagonizm" między ustrojem starzejącym się a rozwijającym się nowotworem.

Na znaczne różnice biochemiczne między okresem starzenia się a nowotworzeniem zwrócono uwagę już wcześniej. Uważa się nawet, że nowotwór jest w pewnym sensie lokalnym „odmłodzeniem" się części tkanki, tzn. jest to nawrót pewnych cech atawistycznych w organizmie. Wynika to z faktu, że filogenetycznie stara tkanka, a więc bogata w węgiel, zaczyna patologicznie „młodnieć" poprzez wzmożoną gospodarkę krzemem (tzw. odmłodzenie biochemiczne). Dlatego też w wieku starczym nowotwory mają zdolność większego kumulowania tego pierwiastka, a także sodu i potasu, mniejszą natomiast możliwość gromadzenia magnezu i wapnia, w porównaniu z otaczającymi tkankami.

Prawo biogenetyczne Haeckla przypisuje ontogenezie cechy rekapitulacji filogenezy. Jest to jakby skondensowany ślad bardzo długiej drogi rodowej w życiu osobniczym. Stąd też na uwagę zasługuje fakt, że najstarszą ontogenetycznie jest tkanka łączna, tj. tkanka, z której wywodzą się wszystkie typy białaczek - chłoniaków. Tkanka łączna wykazuje większą zawartość krzemu, co związane jest z jej słabszym zróżnicowaniem. Istnieją przypuszczenia,

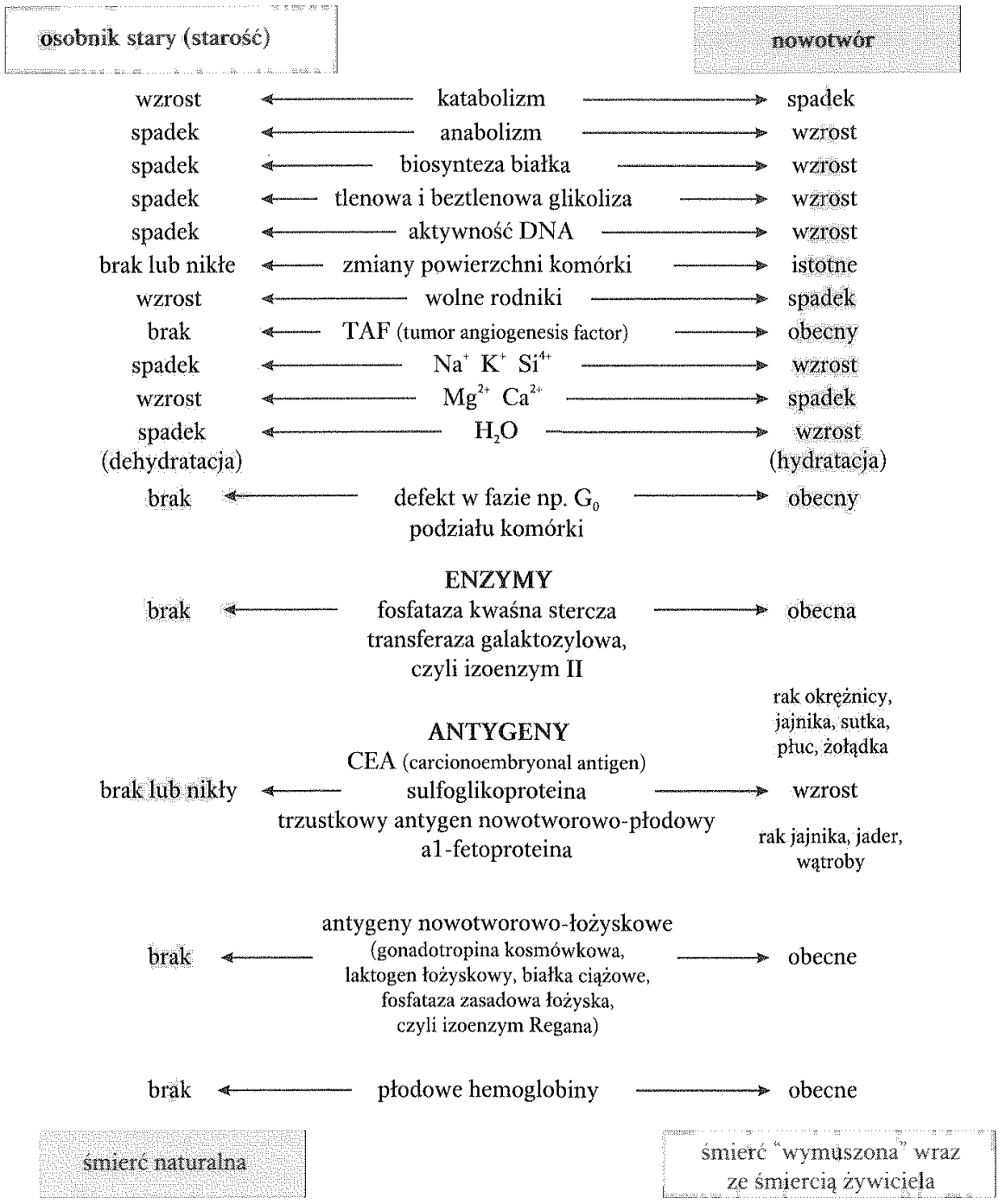
że w czasie życia embrionalnego krzem spełnia rolę transportera wapnia. W tym kontekście równowaga krzem - wapń miałaby więc charakter zarówno filo- jak i ontogenetyczny, a na pewno filozoficzny.

Proces dokonany jakim jest embriogeneza ulega w nowotworze „odwóceniu", gdyż tkanka już zróżnicowana podlega dezitegracji. Anizotropowość nabyta w toku rozwoju ustępuje miejsca biologicznie pierwotniejszej izotropowości. Wraz z cofnięciem się ontogenezy w tkance nowotworowej zmienia się również typ oddychania, gdyż obserwuje się wzrost beztlenowej glikolizy, którą spotyka się we wczesnym stadium tkanki embrionalnej. Jest to więc powrót do archaicznej postaci uwalniania energii poprzez fermentację.

Przegląd wybranych cech, wskazujących na różnice (antagonizm) między procesem starzenia się a nowotworem przedstawiono na ryc.8. Z prezentowanego zestawienie wynika, że różnice między nowotworem a organizmem starzejącym się dotyczą wielu szlaków metabolicznych i procesów podziałów komórkowych, a także obecności nowych biomarkerów, np. enzymów czy antygenów.

Istniejące znaczne różnice między organizmem starym a nowotworem zachodzą na poziomie bioenergetycznym komórki. Energetyka chemiczna komórek podporządkowana jest I zasadzie termodynamiki (entalpia) i II zasadzie termodynamiki (entropia). Szybkość zmiany entropii w okresie embriogenezy jest bardzo duża i maleje w miarę rozwoju ontogenetycznego, aby osiągnąć stałe minimum w okresie dojrzałości. Stąd komórki nowotworowe mają żywszy metabolizm niż komórki prawidłowe, a zatem szybkość produkcji entropii jest wprost proporcjonalna do metabolizmu komórek nowotworowych. Wymusza to najczęściej dodatkową produkcję entropii. Odwrotne zjawisko spotyka się w organizmie dojrzałym, a zwłaszcza w okresie starości.

Proces nowotworowy pojawił się dopiero na pewnym etapie rozwoju ewolucyjnego, tj. u *Metazoa*, a także analogicznie u roślin wyższych. Organizmy należące do królestwa *Protozoa* nie chorują na nowotwory, względnie proces ten u jednokomórkowców nie został zdiagnozowany. Wynika stąd, że nowotwory dotyczą tylko organizmów wielokomórkowych, mimo że z organizmami jednokomórkowymi mają wiele cech wspólnych. Organizmy jednokomórkowe są samowystarczalne, a więc nie uzależnione od innych komórek, a podlegają jedynie modelowaniu przez środowisko zewnętrzne. Do takiej samodzielności dążą także komórki nowotworowe, zwłaszcza nowotworów złośliwych. W drodze do uzyskania samodzielności nowotwór złośliwy zaczyna „nabywać" cechy coraz to bardziej prymitywne, np. wykazuje duże zdolności cytoformatywane oraz możliwość migrowania metodą ruchu ameboidalnego. Efektem tego jest zasiedlanie coraz to nowych narządów i tkanek na zasadzie tworzenia przerzutów. Przypomina to „szukanie" przez nowotwór nowych miejsc do przetrwania, gdyż *in situ* w guzie macierzystym szansa jego na przeżycie maleje wraz z rozrostem guza pierwotnego. Wynika to z dwu co najmniej powodów; po pierwsze makroorganizm niszczy część komórek nowotworowych na drodze znanych



Ryc. 8. Starość jako przeciwstawność nowotworzenia (wybrane cechy)

mu mechanizmów obronnych, po drugie część komórek samoistnie obumiera wskutek niedotlenienia i niedożywienia, spowodowanego niewspółmiernością tempa wzrostu samego miąższu nowotworu do naczyń krwionośnych jego podścieliska.

Dając przerzuty, komórki nowotworowe, wykazują wiele cech podobnych do pierwotniaków, zwłaszcza typu amebocytów. Komórki takie mają „*ex definitione*" dużą samodzielność i znacznie łatwiej adaptują się aniżeli organizmy wielokomórkowe, dojrzałe i żyjące gromadnie. Na tej drodze komórki nabywają

nowej cechy, tj. ulegają zmienności. Zmienność jest istotnym atutem ewolucji. W wyniku zmienności i selekcji komórek występuje w nowotworze zjawisko progresji, a więc stała skłonność do rozwoju w kierunku coraz to większej złośliwości. Następuje więc selekcja na korzyść tych odmian komórek nowotworowych, które odznaczają się najmniejszą wrażliwością na mechanizmy regulujące i obronne organizmu.

Od samego początku kancerogenezy toczy się ostra walka, między organizmem żywiciela a nowotworem. Organizm żywiciela (makroorganizm) dąży do zniszczenia nowotworu i odwrotnie, nowotwór walczy o przetrwanie i usiłuje przeciwdziałać nad nim kontroli organizmu. Następuje typowa walka miedzy starym a nowym. Z reguły walkę tę wygrywa twór nowy, a więc nowotwór złośliwy. Z punktu widzenia biologicznego a zwłaszcza ewolucji, jest to logiczne. Opisane zjawisko jest prawdopodobnie wyrazem dążności organizmu do „nieśmiertelności", poprzez nieprzerwany cykl życiowy w postaci „nieśmiertelnych" komórek nowotworowych (cellular immortalization), np. komórek HeLa, poprzez ciągle odnawiane dla ich przeżycia medium. Do komórek takich można zaliczyć limfocyty zawierające antygen jądrowy wirusa Epsteina - Barr. Komórki te nie są zdolne do wytworzenia nowotworu, ale są już „nieśmiertelne". Przykłady te świadczą o tym, że jest to najprawdopodobniej jedyna w biologii droga, na której komórki mogą uzyskać „nieśmiertelność". Trudno jednak zrozumieć, czemu dążność do „nieśmiertelności" odbywa się właśnie na drodze procesu patologicznego, jakim dla klinicysty jest nowotwór. Mimo tego nie pozostaje to w sprzeczności z punktem widzenia ogólnobiologicznego, zgodnie z którym nowotwór jest zupełnie nowym ewolucyjnie tworem dla utrzymania istnienia życia.

Ostatnio postawiono pytanie, czy powstanie odporności komórkowej było potrzebne jako mechanizm hamujący indukcję nowotworów, czy też odwrotnie, brak nowotworów u bezkręgowców powoduje nieposiadanie przez nie tej rezystencji. Odpowiedź na takie pytanie jest trudna i do chwili obecnej nie rozstrzygnięta. Niemniej pozostaje faktem, że nowotwory pojawiają się dopiero u kręgowców, a więc u osobników z dobrze rozwiniętą odpornością typu komórkowego. Ustalono to na podstawie licznych badań nad ontogenezą i filogenezą odporności. W badaniach uwzględniono pierwotną strukturę białek surowicy i płynów ustrojowych na podstawie analizy ich sekwencji aminokwasowej.

Wiadomo także, że kręgowce, poza nielicznymi wyjątkami, utraciły w rozwoju filogenetycznym zdolność do regeneracji całych narządów czy części ciała, jak to ma miejsce u zwierząt niższych. Np. u salamandry po utracie przez nią kończyny powstaje na jej miejscu guzowatość z niezróżnicowanej tkanki, tzw. blastema regeneracyjna, a dopiero później występuje dojrzewanie i różnicowanie się tej tkanki i wytworzenie brakującej kończyny. U osobników, które w rozwoju filogenetycznym utraciły zdolność regeneracji odpowiednikiem takiej blastemy regeneracyjnej, może być nowotwór. W takim ujęciu nowotwór powstaje nie w wyniku mutacji somatycznej, ale raczej jako następstwo niepra-

widłowego różnicowania. Stąd obecność w komórkach niektórych nowotworów złośliwych antygenów neonatalnych, np. CEA - *carcinoembryonal antigens* czy alfa - 1 fetoproteiny Jak wspomniano nowotwory u niższych kręgowców są rzadkością, sporadycznie obserwuje się je także u bezkręgowców. Być może uwarunkowane jest to m.in. długością filogenetycznego czasu potrzebnego do kształtowania się układu nowotwór - żywiciel, czyli wzajemnego przystosowania się obu systemów biologicznych. Podobne zjawisko występuje w układzie pasożyt (tasiemiec) - żywiciel (ryba). Ryby jako filogenetycznie najstarsze kręgowce miały czas przed innymi kręgowcami stać się żywicielami pierwszych tasiemców. Mała patogenność tych pasożytów względem ryb może być uważana za dowód „długowieczności" układu żywiciel - pasożyt. Wielce prawdopodobne jest więc, że podobny mechanizm działał w układzie nowotwór - niższe kręgowce. Przeciwnie u ssaków czas wzajemnego „kontaktu" był ewolucyjnie znacznie krótszy.

Wiele zagadnień związanych z kancerogenezą jako przeciwstawnością procesu starzenia się organizmu wymaga jeszcze wyjaśnień i uściśleń. Niemniej można sądzić, że w stosunkowo krótkim czasie osiągnie się wyraźny postęp w odniesieniu do tego zagadnienia, tak doniosłego dla współczesnej medycyny i ogólnej biologii. Kluczem do rozwiązania tego problemu będą równoległe badania onkologiczne i geriatryczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Augustyniak A., Ostrowska J., Skrzydlewska E.: Oksydacyjne modyfikacje białek w procesie starzenia się organizmu. Post. Hig. Med. Dośw. 55, 53-69, 2001.

2. Cramer W. A., Knaff D. B.: Energy transduction in biological membranes. Springer-Verlag, Berlin, 1990.

3. De Vita V. J., Hellman S., Rosenberg S. A.: Cancer principles and practice of oncology. Lippincott – Raven Publ. Philadephia – New York. 5th ed. 1997.

4. Darnell J., Lodish H., Baltimore D.: Molecular cell biology. Scientific American Books, 1995.

5. Fuller G. M., Shields D.: Podstawy molekularne biologii komórki. PZWL, Warszawa, 2000.

6. Jeggo P.A.: Identification of genes involved in repair of DNA double-strand breaks in mammalian cells. Radiat. Res. 150, 380-391, 1998.

7. Kawiak J. (pod red.).: Podstawy cytofizjologii. PWN, Warszawa, 1997.

8. Krontiris T. G.: Molecular medicine: oncogenes. N. Engl. J. Med. 333, 303-307, 1995.

9. Kruś S., Skrzypek-Fakhoury E. (pod red.): Patomorfologia kliniczna. PZWL, Warszawa, 1996.

10. Lees E.: Cyclin dependent kinase regulation. Curr. Opin. Cell Biol. 7, 773-779, 1995.

11. Leyko W. (pod red.).: Biofizyka dla biologów. PWN, Warszawa, 1983
12. Liu C. Q., Wen Y. K., Cao H.: An introduction to quantum biology. Science Press, 1989.
13. Madej J. A.: Molekularne podstawy termodynamiki biochemicznej limfocytów białaczkowych. Medycyna wet. 48, 110-115, 1992.
14. Madej J. A.: Onkogeneza jako wynik zaburzeń struktury elektronowej w DNA. Medycyna Wet. 50, 115-120, 1994.
15. Madej J. A.: Etiologia i patogeneza nowotworów. Alfa – Medica Press, 1999.
16. Madej J. A.: Relacje termodynamiczne między nowotworem a organizmem żywiciela. Medycyna Wet. 56, 486-489, 20.
17. Murray A., Hunt T.: The cell cycle. Freeman Press, 1993.
18. Mycielska M., Szatkowski M., Djamgoz M.B.A.: Contribution of functional voltage-gated Na^+ channel expression to cell behaviours in the metastatic cascade in rat prostate cancer. J. Phys. 2, 76- 80, 2001.
19. Prigogine I., Stengers I.: Order out of chaos: man`s new dialogue with nature. PIW, Warszawa 1990.
20. Ross D. F.: Breast cancer. Churchill Livingstone, New York, 1999.
21. Russ J. A., Nesnow S.: Polycyclic aromatic hydrocarbons: correlations between DNA adducts and ras oncogene mutations. Mutat. Res. 424, 155-166, 1999.
22. Sancer A., Sancer H. K.: DNA repair enzymes. A. Rev. Biochem. 57, 29-34, 1988.
23. Sherr C. J., Roberts J. M.: Inhibitionn of mammalian G1 cyclin – dependent kinases. Genes Dev. 9, 1149-1157, 1995.
24. Sherrat J. A., Nowak M. A.: Oncogenes, antioncogenes and the immune response to cancer: a mathematical model. Proc. Res. Soc. Lond. Biol. 248, 261-273, 1992.
25. Sogin M. L.: Early evolution and the origin of eucaryotes. Curr. Opinion Genet. Develop. 1, 457-466, 1991.
26. Storg M., Kodyn R.: Signal transduction during apoptosis: implications for cancer therapy. Front. Biosci. 23, 365-375, 1998.
27. Trzeciak A., Błasiak J.: Naprawa DNA w komórkach ssaków. Post. Biol. Kom. 4, 707-729, 1999.
28. Weinstein R.: Tumor suppressor gene. Science 254, 1138-1143, 1991.
29. Whithe E.: p53, guardian of Rb. Nature, Lond. 371, 21-28, 1994.
30. Williams G. T., Smith C. A.: Molecular regulation of apoptosis: genetic controls on cell death. Cell 74, 777-779, 1993.
31. Wood R. D., Michell M., Sgouros J., Lindahl T.: Human DNA repair genes. Science. 291, 1284-1289, 2001.
32. Yu Z., Chen J., Ford B. N., Brackley M. E., Glickman B. W.: Human DANN repair systems: An overview. Env. Mol. Mutagen 33, 3-20, 1999.

V

MEDYCYNA FOTODYNAMICZNA - KONSEKWENCJA ZMIAN TERMODYNAMICZNYCH ORGANIZMU

1. Zmiany entropii w organizmie człowieka

W oparciu o własne badania oraz polskie i zagraniczne piśmiennictwo A. Ślęzak i A. Sieroń w książce „Zarys termodynamiki medycznej" omówili przedmiot termodynamiki, elementy termodynamiki procesów nieodwracalnych, transport bierny przez membrany pojedyncze i złożone oraz nieliniową termodynamikę procesów nieodwracalnych, wykorzystując 42 podstawowe pozycje piśmiennictwa, a w posłowiu zauważyli: *„Obecny okres rozwoju nauki cechują częste przejawy refleksji filozoficznej nad nią samą i nad możliwościami poznawczymi człowieka. Podejmowane są również przez uczonych zagadnienia przekraczające ramy poszczególnych dyscyplin naukowych. Podłożem tych refleksji są powszechnie odczuwane zagrożenia dla zdrowia i życia, a także odwiecznie towarzyszące człowiekowi pragnienie zrozumienia świata w jego integralności, szczególnie dominującej w okresie mody na wąskie specjalizacje. Tego rodzaju postawy są szczególnie częste wśród przedstawicieli nauk o wysokim prestiżu społecznym".* W książce tej przedstawili też termodynamiczny scenariusz rozwoju człowieka jako biologicznego układu otwartego, w którym okres płodowy przebiega w dość ściśle zadanych warunkach temperatury, ciśnienia itd. w otoczeniu organizmu matki (1).

Bardzo szybkim procesom tworzenia i różnicowania płodu o ujemnym źródle entropii towarzyszą różnie nasilające się procesy o jej dodatnim źródle, np. procesy spalania i to na koszt matki dzięki wspólnemu metabolizmowi, zabezpieczonemu głównie przez połączony krwiobieg. Wobec ciągłego wzrostu organizacji płodu jego entropia maleje, dzięki temu jej produkcja jest mniejsza niż szybkość wymiany entropii z otoczenia. W całym tym okresie nie można ostro odgraniczyć płodu od matki, ponieważ cała gospodarka entropowa jest tu wspólna. Z chwilą porodu następuje zmiana zewnętrznych warunków fizycz-

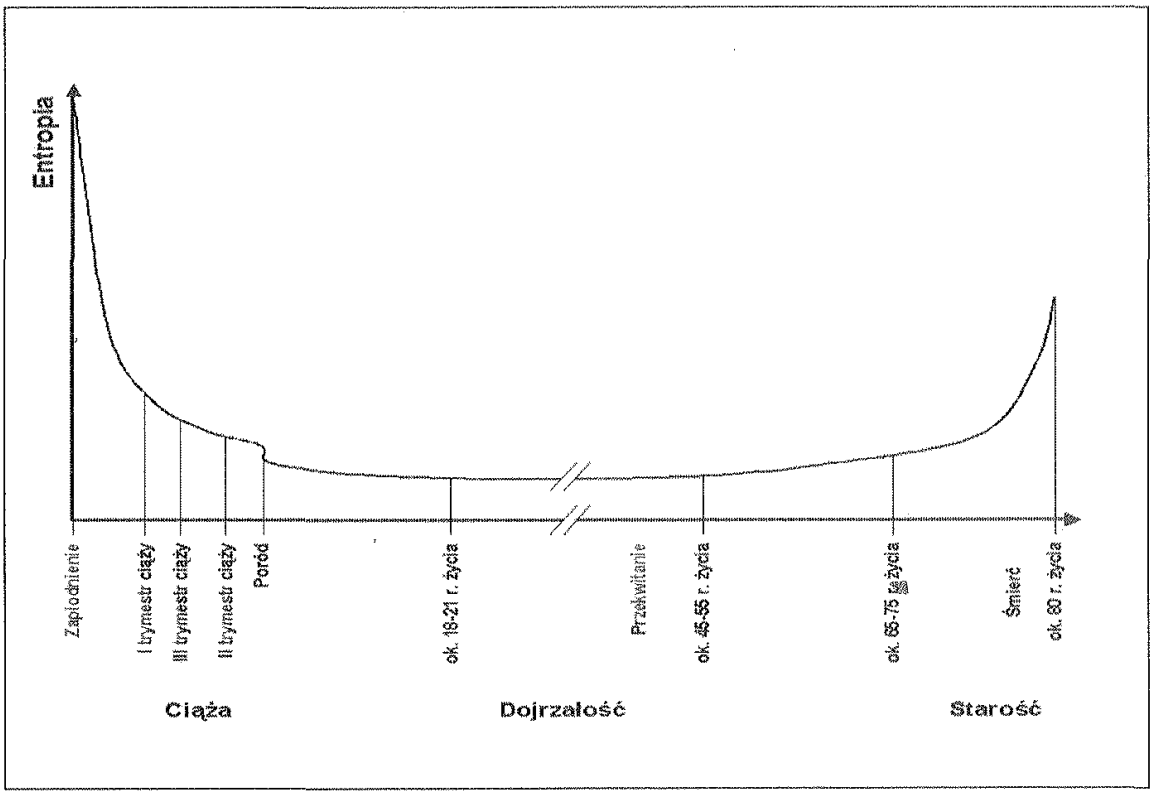
nych, chemicznych, temperatury, ciśnienia oraz otoczenia, a zaczyna się drugi etap od narodzin do dojrzałości. Z termodynamicznego punktu widzenia jest to dążenie do stanu stacjonarnego przy zadanych zewnętrznych stałych bodźcach, ale procesy termodynamiczne przebiegają jednak wolniej. Odbiciem intensywności tych procesów jest duża aktywność dziecka.

W okresie dojrzałości źródło entropii zaczyna kompensować jej przekazywanie otoczeniu i entropia organizmu przestaje w zasadzie ulegać zmianie. Utrzymuje się stan stacjonarny, tj. stan dynamicznej równowagi między tworzeniem entropii a jej wydzielaniem na zewnątrz, czyli minimum tworzenia i minimum wydzielania na zewnątrz oraz stan minimum dysypacji energii. Ten okres stabilności jest właściwym dla biologii rozmnażania i przekazywania życia następnym generacjom gatunku.

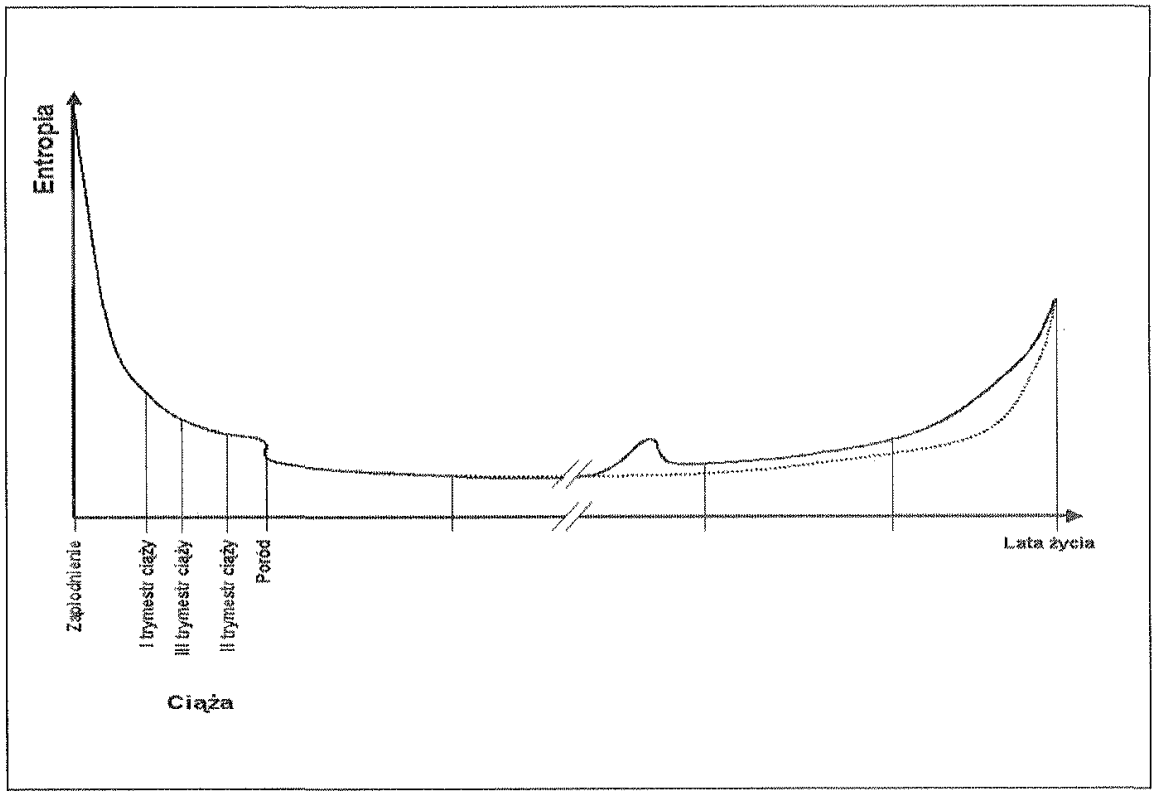
Wytrącenie organizmu ze stanu stacjonarnego powoduje intensyfikację procesów przywracających człowieka do stanu niezaburzonego, co wymaga zwiększenia procesów sprzęgających o źródle dodatnim, takich jak metabolizm i spalanie. Szybkość produkcji entropii jest miarą żywotności organizmu. Dla zachowania młodości należy więc zwiększać procesy metabolizmu prowokujące zwiększanie produkcji entropii i zarazem mobilizujące organizm do walki z nią, np. przez aktywność fizyczną. Wysiłek fizyczny wzmaga procesy transportu zwiększające z jednej strony źródło entropii, a z drugiej zapotrzebowanie na energię i materię w postaci pokarmów.

Najbardziej dynamiczny spadek entropii występuje w pierwszym trymestrze ciąży, w którym następuje rozwój poszczególnych układów życiowych człowieka. W pozostałych dwóch trymestrach spadek ten jest mniej zaznaczony, a moment porodu można przedstawić jako skokową zmianę entropii wynikającą z podjęcia przez noworodka własnych funkcji życiowych, następujących po odcięciu pępowiny. Do okresu pokwitania, a więc około 18-21 roku życia entropia maleje osiągając w przypadku zdrowego organizmu stan prawie stabilny trwający do okresu, w którym rozpoczyna się przekwitanie, a więc do około 45-55 roku życia. Od tego momentu rozpoczyna się stopniowy wzrost entropii, którego stopień zwiększa się wraz z upływem lat. Śmierć człowieka to gwałtowny wzrost entropii. Krzywa, opisująca entropię organizmu człowieka zdrowego przedstawiona jest na rycinie 1 wg A. Ślęzaka, A. Sieronia (1).

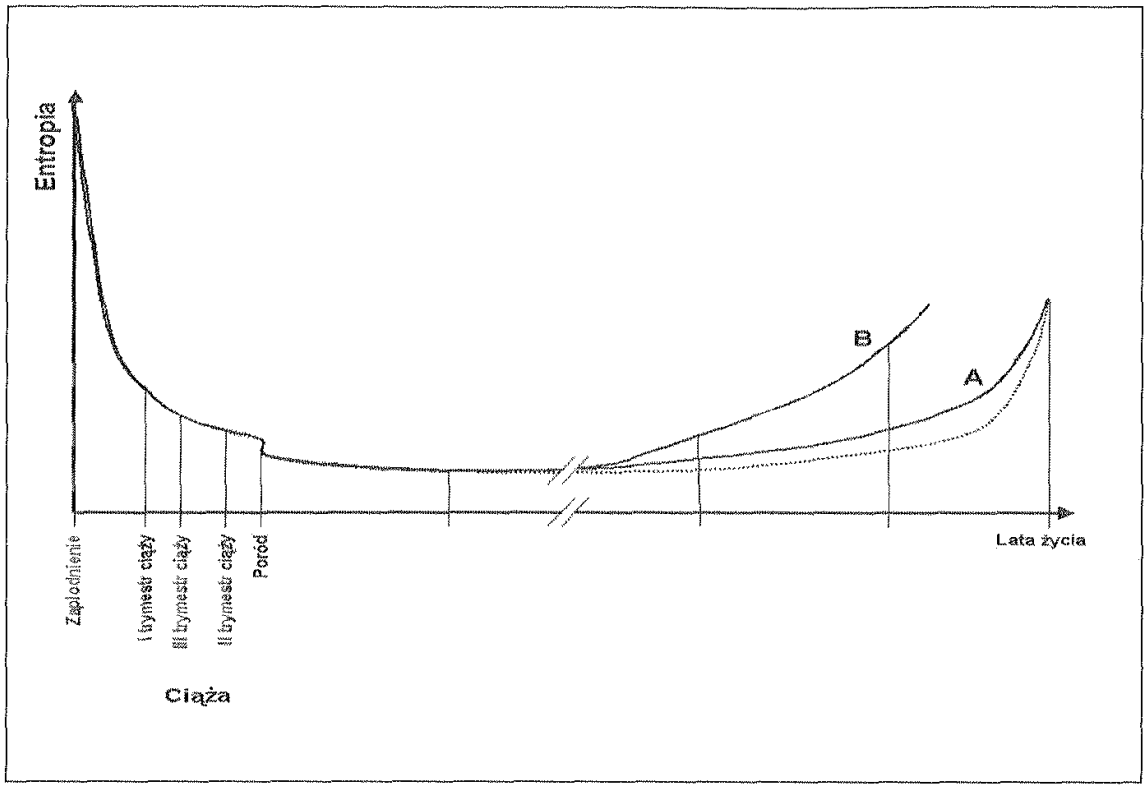
Każda patologia i upośledzenie stanu zdrowia zwiększa entropię, czyli pogarsza stopień uporządkowania układu otwartego do jakiego zalicza się także człowiek. Analizując entropię w stanach przednowotworowych, a także w różnych stadiach zmian rozrostowych nowotworów można zauważyć, że entropia organizmu żywego w każdym przypadku rośnie, lecz w zależności od skuteczności terapii lub braku leczenia, czas przeżycia pozostaje na tym samym poziomie lub się skraca. Rycina 2 przedstawia zmianę entropii w przypadku wyleczonego stanu przednowotworowego, natomiast na rycinie 3 przedstawiono zmianę entropii dla wybranych postaci nowotworów łagodnych. Na rycinie 4 przedstawiono zmianę entropii dla nowotworu złośliwego, leczonego sku-



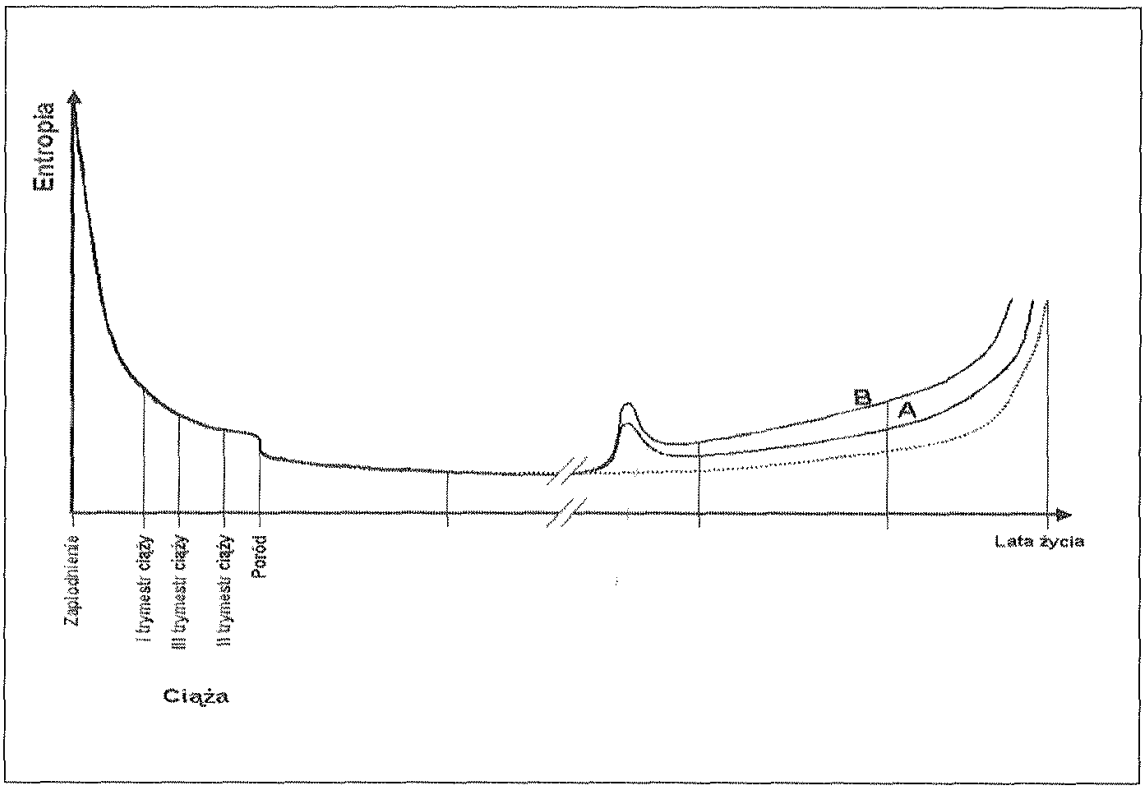
Ryc.1 Krzywa zmian entropii w różnych okresach życia dla człowieka zdrowego



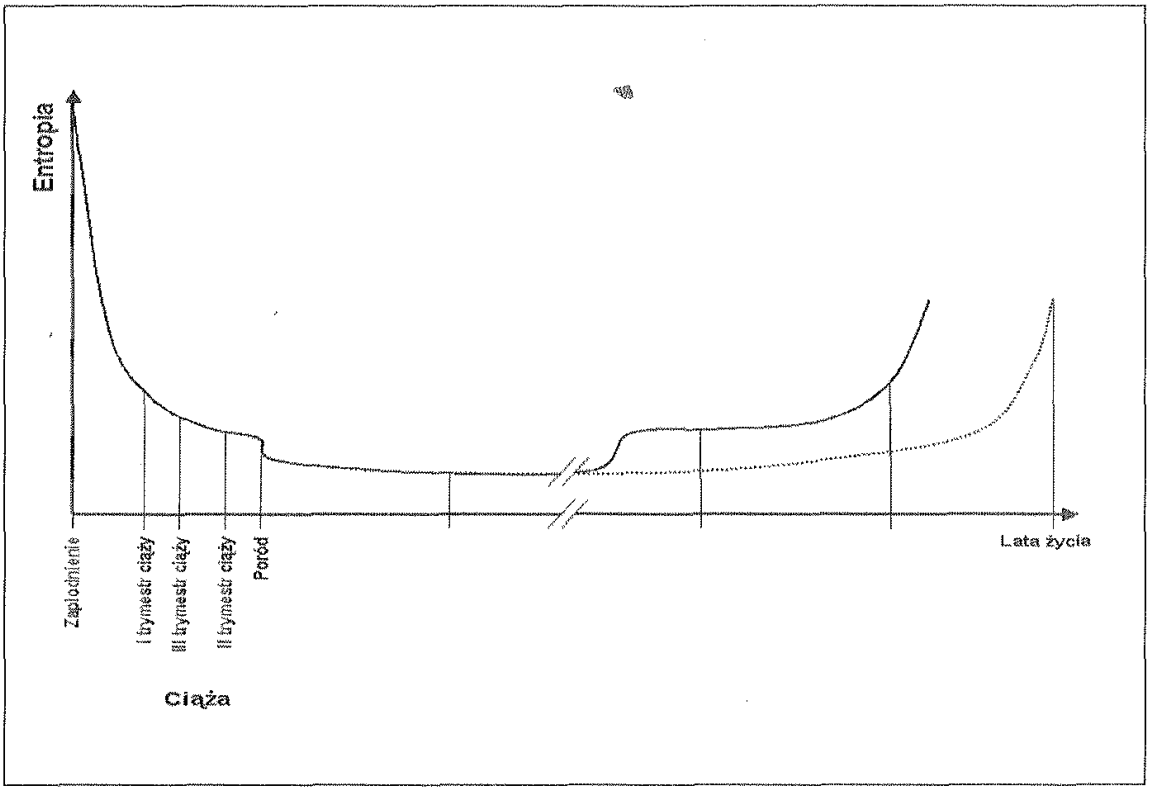
Ryc. 2. Krzywa zmiany entropii dla wyleczonego stanu przednowotworowego (linią przerywaną zaznaczono prawidłowy przebieg entropii dla zdrowego człowieka)



Ryc. 3. Krzywa zmiany entropii dla chorego z nowotworem łagodnym nieleczonym, klinicznie nieistotnym (A) oraz klinicznie istotnym (B).



Ryc. 4. Zmiana entropii dla leczonego nowotworu złośliwego, jeśli leczenie nie pozostawia trwałych skutków ubocznych (A) oraz ze skutkami ubocznymi (B).



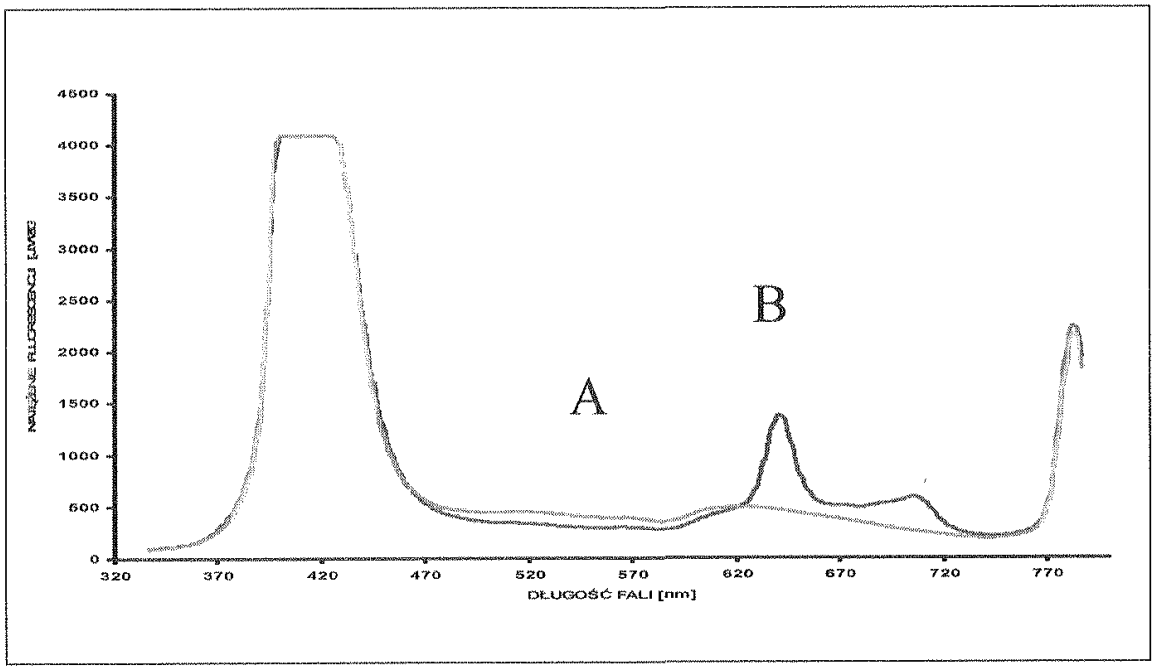
Ryc. 5. Zmiana entropii dla nowotworu złośliwego z rozsiewem nowotworowym.

tecznie za pomocą terapii fotodynamicznej, zabiegu operacyjnego oraz metod terapeutycznych niosących przejściowe lub trwałe skutki uboczne w pozostawionych tkankach, a więc terapię promieniami rentgena lub chemioterapię.

Na rycinie 5 przedstawiono zmianę entropii ilustrującą rozsiew nowotworowy. Każda forma terapii zastosowana w leczeniu nowotworu złośliwego wpływa w istotny sposób na zmianę entropii całego organizmu. Optymalną formą leczenia onkologicznego jest usunięcie ogniska nowotworowego nie tylko bez możliwości pogorszenia funkcjonowania organizmu, ale równocześnie przeprowadzenie tak terapii, aby w przyszłości nie mogła mieć wpływu na rozpoczęcie procesów dysypatywnych mogących zainaugurować nową transformację nowotworową. Taką formą terapii przy jej prawidłowym zastosowaniu jest terapia fotodynamiczna, której celem są tylko komórki nowotworowe bądź tkanka nowotworowa, bez istotnego wpływu na tkanki zdrowe.

2. Diagnostyka fotodynamiczna

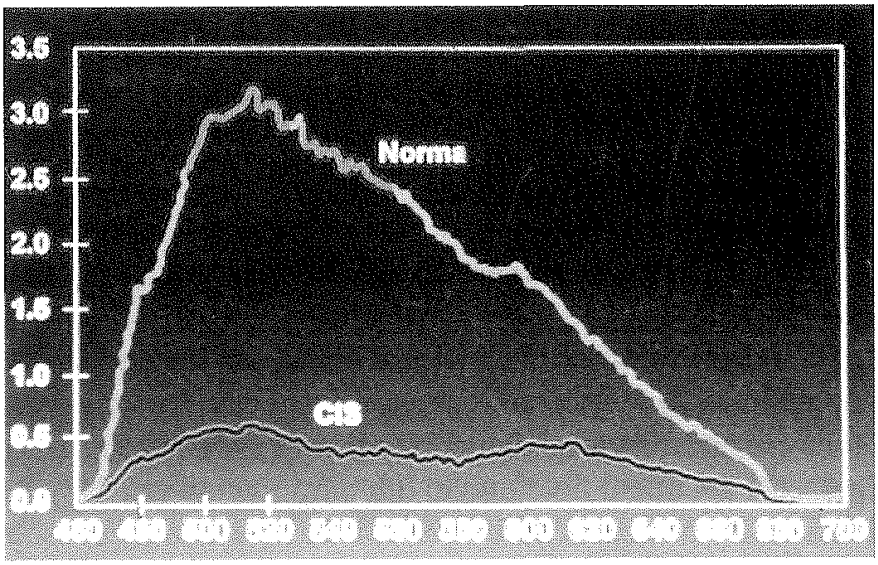
Istotą diagnostyki fotodynamicznej jest ocena widma emitowanego przez tkankę po uprzednim jej wzbudzeniu przez światło o relatywnie dużej energii. Dla uzyskania widma emisyjnego tkanki w zakresie światła widzialnego stosuje się jej wzbudzenie światłem fioletowym lub ultrafioletowym. Uzyskane w ten sposób widma emisyjne tkanek zdrowych różnią się w istotny sposób od widm emisyjnych uzyskanych z tkanek przednowotworowych, a także nowotworo-



Ryc. 6 Widmo emisyjne skóry zdrowej (A) oraz raka podstawnokomórkowego (B).

wych. Na rycinie 6 przedstawiono widma skóry zdrowej i skóry z rakiem podstawnokomórkowym. Różnice pomiędzy tymi widmami są charakterystyczne dla poszczególnych długości fal analizowanego spektrum. W przypadku tych krzywych zwracają uwagę różnice szczególnie widoczne dla poszczególnych długości fal w zakresie widma czerwonego.

Natomiast na rycinie 7 przedstawiono analizę spektralną prawidłowej śluzówki oskrzeli oraz raka odoskrzelowego z istotnymi różnicami w całym przebiegu analizowanego spektrum. W przypadku przeprowadzenia analizy spektralnej badanej tkanki można więc z dużym prawdopodobieństwem określić charakter badanej tkanki pod warunkiem jednak stworzenia wcześniej



Ryc.7 Widmo prawidłowej śluzówki oskrzela oraz raka oskrzela (cis).

określonej i sprecyzowanej tzw „biblioteki" spektralnej dla tkanek w różnym stopniu patologii. Uzyskane w ten sposób widma często nazywane są „biopsją optyczną", ponieważ w zbliżonym do stuprocencentowej pewności pozwalają na określenie charakteru tkanki. Tworzenie w wielu ośrodkach fotodynamicznych na świecie mapy spektralnej ludzkiego ciała, jest szczególnie istotne w przypadku zwłaszcza zmian znajdujących się w dużych ilościach, jak np. zmiany o charakterze pigmentowym na skórze lub zmiany o różnym stopniu nowotworzenia o charakterze polipów w jelicie grubym. Biorąc pod uwagę rozwój techniki komputerowej istnieje możliwość, że przy pomocy odpowiedniego oprogramowania, będzie szansa na prawie jednoczasowe przebadanie kilku milionów punktów ciała, zarówno w obszarze dwu- jak i trójwymiarowym dla przedstawienia tą drogą punktów szczególnie podejrzanych onkologicznie. Taka wskazówka może być pomocna do przeprowadzenia procedury złotego standardu, jakim jest wykonanie we wskazanym miejscu biopsji i oceny histopatologicznej.

Współcześnie znacznie częściej niż „biopsję optyczną" wykonuje się badania obrazowe, pozwalające na zobaczenie tkanek w dwu kolorach. Jeden z kolorów, np. zielony, przypisany jest do tkanki zdrowej, a drugi np. czerwony do tkanki patologicznej. Takie obrazy uzyskuje się poprzez odpowiednie oprogramowanie, w którym obraz z kamery przedstawiany jest we wspomnianych wyżej dwóch pseudokolorach. Pseudokolor (np. zielony) tkanki zdrowej jest pochodną transformacji widma spektralnego tkanki zdrowej, a pseudokolor (np. czerwony) - transformacji spektrum uzyskanego poprzez wzbudzenie tkanki patologicznej. Takie badanie nazywa się autofluorescencyjne. Jeżeli uzyskuje się obrazy, jak przedstawiono na rycinie 8 i 9, tylko poprzez wzbudzenie światłem o większej energii (fiolet lub ultrafiolet), czasem dla poprawy wizualizacji tkanki patologicznej wykorzystuje się fotouczulacze (str. 205-206). Substancje mające zdolność emisji światła, po wzbudzeniu światłem o większej energii w sposób selektywny lokują się w tkance patologicznej (nowotworowej). Tę formę obrazowania nazywa się często diagnostyką fotodynamiczną (ang. PDD-photodynamic diagnosis). Przykłady diagnostyki fotodynamicznej zarówno autofluorescencyjnej, jak i z wykorzystaniem fotouczulacza, przedstawiają ryciny 10 i 11.

Istotą diagnostyki onkologicznej jest również próba określenia stopnia złośliwości nowotworu. W przypadku diagnostyki fotodynamicznej podjęto próbę przypisania stopnia złośliwości do stopnia nasycenia fluorescencji tkanki patologicznej za pomocą jednostek względnych, np. Aparatura Xillix Canada pozwala na oszacowanie stopnia złośliwości badanych struktur patologicznych. Ryciny przedstawione poniżej przypisują konkretne liczby do określonego rejonu badanej tkanki i tym samym wskazują optymalne miejsce pobrania wycinka. W kierowanej przez A. Sieronia klinice aktualnie bada się możliwość uzyskania swego rodzaju krzywych izofluorescencji, które pozwolą na dokładne znalezienie punktu lub punktów o największej patologii. Przykłady takich obrazów znajdują się na rycinach 12-14 (str. 206-207).

Biorąc pod uwagę fakt związku stanu termodynamicznego z widmem emisyjnym tkanki i możliwości jego wykorzystania w „biopsji optycznej" w diagnostyce autofluorescencyjnej lub fotodynamicznej dla potrzeb medycyny-A. Sieroń opracował z własnym zespolem standardy diagnostyki autofluorescencyjnej i fotodynamicznej oraz terapii fotodynamicznej.

2.1. Diagnostyka autofluorescencyjna i fotodynamiczna – wskazania:

I. Schorzenia dermatologiczne:

1. Ocena fluorescencji klinicznie podejrzanych znamion skórnych.
2. Ocena fluorescencji zmian przednowotworowych i nowotworowych o mnogiej lokalizacji, wówczas gdy zmiany te klinicznie są podobne do zmiany pierwotnej, której charakter ustalono wcześniej histopatologicznie.
3. Weryfikacja wystarczającej dla zastosowania terapii fotodynamicznej akumulacji protoporfiryny IX opierająca się na analizie optycznej tkanki.
4. Określenie fluorescencji zmiany chorobowej o trudnej lokalizacji (narządy życiowo ważne, narządy zmysłów) uniemożliwiającej pobranie odcinka do badania histopatologicznego.
5. Określenie fluorescencyjnych zmian skórnych o niejasnym charakterze (podejrzenie rogowacenia słonecznego, choroby Bowena, raków podstawnokomórkowych i płaskonabłonkowych), nie kwalifikujące się do pobrania wycinka do badania histopatologicznego, a zakwalifikowane do leczenia fotodynamicznego paliatywnego.
6. Nieinwazyjna dalsza kontrola i obserwacja chorych po ujemnym wyniku badania histopatologicznego pobranego po zakończonym leczeniu fotodynamicznym.
7. Diagnostyka fotodynamiczna jako nieinwazyjna metoda oceny radykalności stosowanych innych metod leczenia (chirurgia, RTG terapia, krioterapia).
8. Diagnostyka nieinwazyjna zmian skórnych podejrzanych o charakter przerzutowy (rak sutka, gruczolakorak jelita grubego).

II. Schorzenia pulmonologiczne:

1. Pacjenci z objawami klinicznymi zdecydowanie sugerującymi raka odoskrzelowego, bez zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, z dodatnim badaniem cytologicznym plwociny w kierunku komórek nowotworowych oraz prawidłową bronchoskopią w świetle białym.

- **[klinika (+), Rtg (-), cytologia Neo (+), bronchoskopia „biała" (-)]**

2. Pacjenci z objawami klinicznymi zdecydowanie sugerującymi raka odoskrzelowego, bez zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, z ujemnym badaniem cytologicznym plwociny w kierunku BK oraz prawidłową bronchoskopią w świetle białym.

- **[klinika (+), Rtg (-), cytologia BK (-), bronchoskopia „biała" (-)]**

3. Pacjenci bez objawów klinicznych, z podejrzanym obrazem radiologicznym

i/lub bronchoskopowym oraz ujemnym badaniem cytologicznym w kierunku komórek nowotworowych.

- **[klinika (-), Rtg (±), cytologia Neo (-), bronchoskopia „biała" (±)]**

4. Pacjenci, u których suma wieku i paczkolat trwania nałogu jest równa lub przekroczyła 70.

- **[reguła 70]**

5. Pacjenci z potwierdzonym rakiem odoskrzelowym, u których przed zabiegiem chirurgicznym należy dokonać oceny stopnia zaawansowania klinicznego procesu nowotworowego

- **[stopniowanie]**

6. Pacjenci do zabiegu lobektomii lub pulmektomii z powodu raka płuc, u których istnieje podejrzenie wznowy w kikucie lub jest uzasadnione klinicznie sprawdzenie stanu histopatologicznego błony śluzowej.

III. Schorzenia przewodu pokarmowego:

1. Colitis ulcerosa:

- ponad 7-letni przebieg choroby przy zapaleniu całej okrężnicy lub 10-12-letni przebieg przy zapaleniu lewej połowy okrężnicy,
- badanie można przeprowadzić po uzyskaniu całkowitej remisji,
- badania co 1-2 lata

2. Polipy jelita grubego:

- stwierdzane w przeszłości płaskie zmiany (adenoma villosum i tubulovillosum),
- stwierdzane obecnie przy badaniu kolonoskopowym – co najmniej trzy płaskie zmiany gruczolakowate

3. Stan po częściowej resekcji jelita grubego z powodu raka, jeśli dodatkowo istnieją wskaźniki wznowy procesu nowotworowego (kliniczne, biochemiczne, obrazowe).
4. Rak jelita grubego – poszukiwanie guza synchronicznego.
5. Zespoły zwiększonego ryzyka genetycznego raka jelita grubego.

IV. Schorzenia ginekologiczne:

1. Patologiczny wynik wymazu cytoonkologicznego z szyjki macicy – **HSIL** (high stage intraepithelial lesions).
2. Stan po radykalnym zabiegu operacyjnym z powodu raka sromu z cechami makroskopowymi wznowy procesu chorobowego.
3. Liszaj twardzinowy (lichen sclerosus).
4. Liszaj twardzinowy z potwierdzoną dysplazją **(VIN I, VIN II, VIN III)** (vulvar intraepithelial neoplasia).
5. Udokumentowana infekcja **HPV** bez cech patologii w badaniu ginekologicznym i cytologicznym.
6. Udokumentowana infekcja **HPV** z potwierdzoną dysplazją **(VIN I, VIN II, VIN III).**

V. Schorzenia urologiczne:

1. Pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem ca in situ (krwiomocz bez ewidentnej przyczyny) i/lub cechy zapalenia pęcherza nie poddające się leczeniu przez co najmniej 3 miesiące.
2. Pacjenci po przezcewkowej elektroresekcji guza w celu:
   - weryfikacji doszczętności zabiegu,
   - znalezienia ewentualnych nowych lokalizacji guza lub wszczepów.
3. Kontrolne badania po terapii kombinowanej celem stwierdzenia ewentualnej wczesnej wznowy.

3. Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna opiera się na fakcie dodatkowego zaburzenia stanu termodynamicznego patologicznej (nowotworowej) tkanki poprzez selektywne wprowadzenie fotouczulacza do tkanek nowotworowych oraz jego wzbudzenie poprzez zadziałanie światłem o długości fali najbardziej absorbowanej przez fotouczulacz, a więc tzw. piku absorpcji. Warunkiem zaistnienia prowadzącej do zniszczenia tkanki nowotworowej reakcji fotodynamicznej jest współistnienie w tej tkance fotouczulacza, tlenu oraz zadziałanie światłem o wspomnianej określonej długości fali. Konsekwencją akcji fotodynamicznej jest wzbudzenie fotouczulacza oraz powstanie aktywnego tlenu singletowego. Uzyskany efekt działania skutkuje:

- bezpośrednim efektem cytotoksycznym poprzez destrukcję lub apoptozę komórek
- uszkodzeniem naczyń guza poprzez aktywację czynników proagregacyjnych
- odpowiedzią zapalną poprzez aktywację makrofagów i leukocytów
- odpowiedzią immunologiczną poprzez wzmocnienie obrony przeciwnowotworowej.

Ponieważ w tkankach dochodzi do silnego połączenia fotouczulacza z błonami komórkowymi i subkomórkowymi rozpoczęcie akcji fotodynamicznej skutkuje w pierwszej kolejności uaktywnieniem fotouczulacza i zniszczeniem błon komórkowych, co prowadzi do lizy komórki (nekrozy). Inną formą tej postaci akcji fotodynamicznej jest rozpoczęcie procesów apoptotycznych w komórce. W przypadku fotouczulaczy mających selektywne powinowactwo do naczyń uruchomienie kaskady fotodynamicznej rozpoczyna procesy prowadzące do uszkodzenia śródbłonka naczyń i uruchomienia procesów prowadzących do ich zamknięcia, co skutkuje zniszczeniem układu krwionośnego doprowadzającego krew do guza. Taką formę terapii przy wykorzystaniu fotouczulacza mającego szczególne powinowactwo naczyniowe o nazwie Toocad wprowadza się w terapii raka prostaty.

W ostatnim okresie w fotodynamicznej terapii nowotworów podkreśla się istotny wpływ uruchomienia procesów zapalnych z generacją wolnych rodni-

ków oraz uruchomieniem własnej reakcji immunologicznej organizmu przeciwko komórkom nowotworowym. Istotą terapii fotodynamicznej jest fotouczulacz. Liczba fotouczulaczy będących na rynku jest spora, natomiast w dalszym ciągu do podstawowych fotouczulaczy stosowanych w terapii fotodynamicznej należy kwas deltaaminolewulinowy oraz Fotofrin II. Fotofrin II jest preparatem dopuszczonym przez American Drug and Food Administration także do stosowania dożylnego. Współcześnie praktycznie każdy zjazd poświęcony diagnostyce i terapii fotodynamicznej przynosi nowe fotouczulacze, jak wspomniany Tookad, jednak te nowe fotouczulacze zwykle w niewielkim tylko stopniu znajdują szersze zastosowanie.

Najważniejszą rzeczą jest fakt bezpośredniego działania fotodynamicznego wybiórczo na tkankę nowotworową. Ma to istotne znaczenie, ponieważ umożliwia wykorzystanie tej formy terapii także jako leczenia estetycznego, np. w rakach podstawnokomórkowych skóry. Ważną rzeczą jest również fakt, że terapia fotodynamiczna może być stosowana wielokrotnie, ponieważ przy zachowaniu właściwego reżimu terapeutycznego nie dochodzi do powstania reakcji fotodynamicznej w tkankach zdrowych. Istotną z punktu widzenia całości terapii onkologicznej jest również możliwość stosowania terapii fotodynamicznej przed i po leczeniu chirurgicznym, przed i po leczeniu promieniami rentgena, a także przed i po, a nawet w trakcie leczenia cytostatycznego. Bezcenną możliwością oceny leczenia jest kontrola fotodynamiczna przedstawiona na ryc. 13 i 14.

Opracowane w kierowanej przez A. Sieronia Klinice wskazania do terapii fotodynamicznej, stosowanej najczęściej jako monoterapia lub w skojarzeniu z inną metodą leczenia, są następujące:

I. Schorzenia dermatologiczne:

1. Stany przednowotworowe skóry i śluzówek: rogowacenie słoneczne, choroba Bowena, leukoplakia.
2. Nowotwory skóry: raki podstawnokomórkowe (powierzchowne, wrzodziejące).
3. Inne: keloidy, necrosis lipoidea, alopecia areata, cheilitis actinica, condylomata acuminata, sarcoma Kaposi, mycosis fungoides, psoriasis.

LECZENIE NEOADIUWANTOWE: zmian nie kwalifikujących się do alternatywnych metod leczenia ze względu na lokalizację, rozmiar, wieloogniskowość, inwazyjność.

LECZENIE ADIUWANTOWE: nowotwory skóry: raki podstawnokomórkowe guzkowe po wcześniejszym „wyłuszczeniu" chirurgicznym zmiany (curetage) i następowym naświetlaniu loży zmiany chorobowej.

LECZENIE PALIATYWNE: wszystkie postacie nowotworów skóry nie kwalifikujące się do alternatywnych metod leczenia ze względu na zaawansowanie, lokalizację (okolice narządów zmysłów), rozmiary lub wieloogniskowość.

II. Schorzenia pulmonologiczne:

1. Wieloogniskowa dysplazja dużego stopnia.
2. Rak odoskrzelowy *in situ* u pacjenta, u którego istnieją bezwzględne przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii.
3. Leczenie paliatywne raka odoskrzelowego obturującego oskrzela główne i/lub tchawice.

III. Schorzenia przewodu pokarmowego:

1. Rak przełyku niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii.
2. Rak jelita grubego jako leczenie z następowym zabiegiem chirurgicznym.
3. Eradykacja dysplazji w przełyku Barretta.

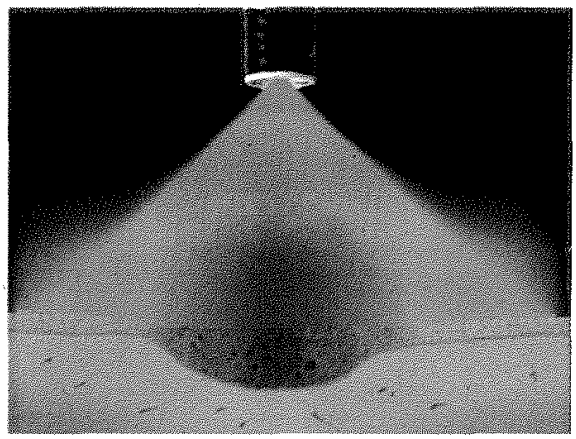
IV. Schorzenia ginekologiczne:

1. Liszaj twardzinowy (lichen sclerosus).
2. Liszaj twardzinowy z potwierdzoną dysplazją (VIN I).
3. Zmiany sromu o typie VIN I.
4. Wznowa miejscowa nowotworu sromu nie kwalifikująca się do ponownego leczenia operacyjnego (zły ogólny stan zdrowia pacjentki lub lokalizacja zmiany np. w pachwinie, cewce moczowej) lub brak zgody pacjentki na leczenie operacyjne.

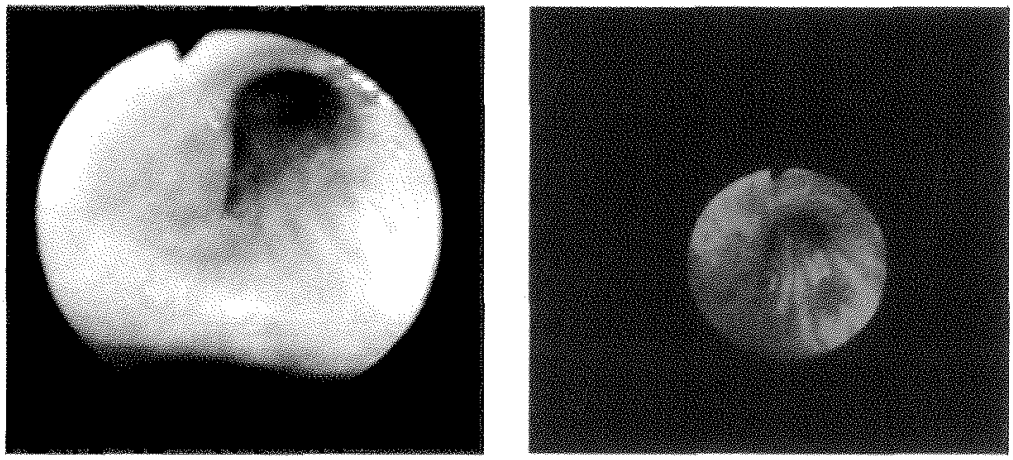
V. Schorzenia urologiczne:

1. Dysplazja i inne stany przedrakowe u pacjentów po zakończonym leczeniu TCC.
2. Rak przejściowokomórkowy (TCC) niezależnie od G, guzy nie większe niż pT2.

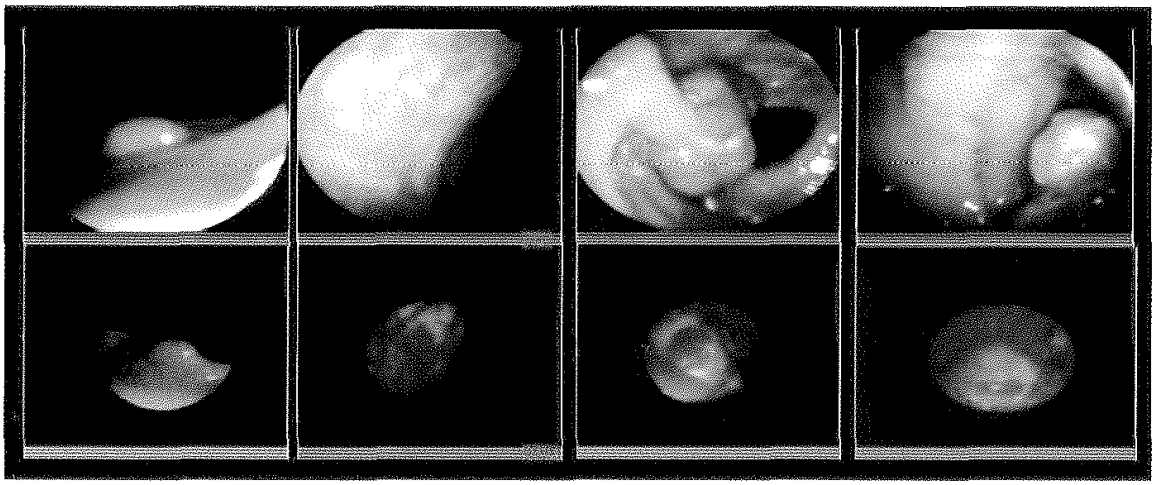
Ostatnie lata – to także rozwój terapii fotodynamicznej w schorzeniach nieonkologicznych. Mimo, że jest to dziedzina stosunkowo nowa, to coraz częściej pojawiają się doniesienia o możliwości stosowania tego typu leczenia w terapii bakteryjnych i grzybiczych stanów zapalnych miejsc dostępnych światłu oraz w chorobach układowych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, czy łuszczycy. Biorąc pod uwagę przesłanki termodynamiczne terapii fotodynamicznej, ta droga leczenia wykorzystująca akcję fotodynamiczną wydaje się mieć istotną przyszłość (1-4).



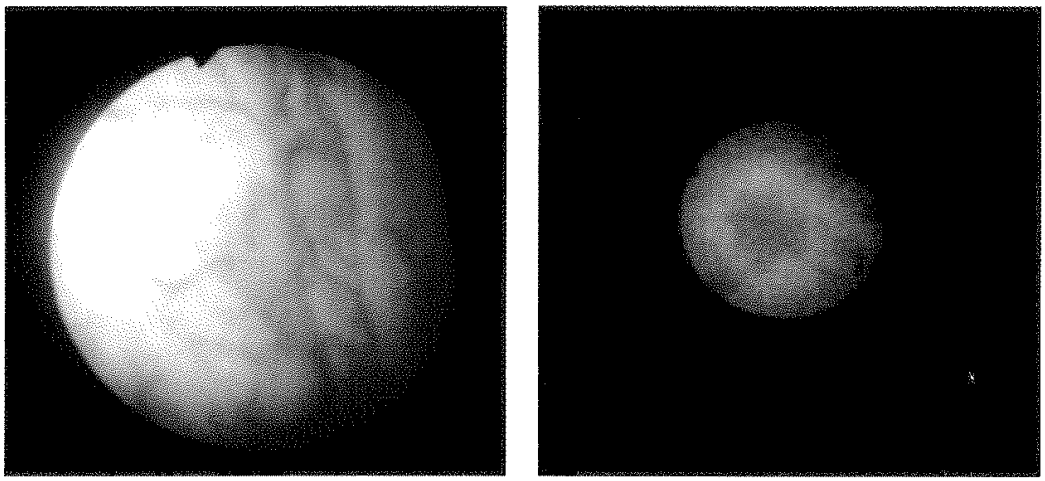
Ryc.8 Schemat autofluorescencyjnych obrazów tkanek: kolor zielony-tkanka zdrowa, kolor czerwony tkanka patologiczna



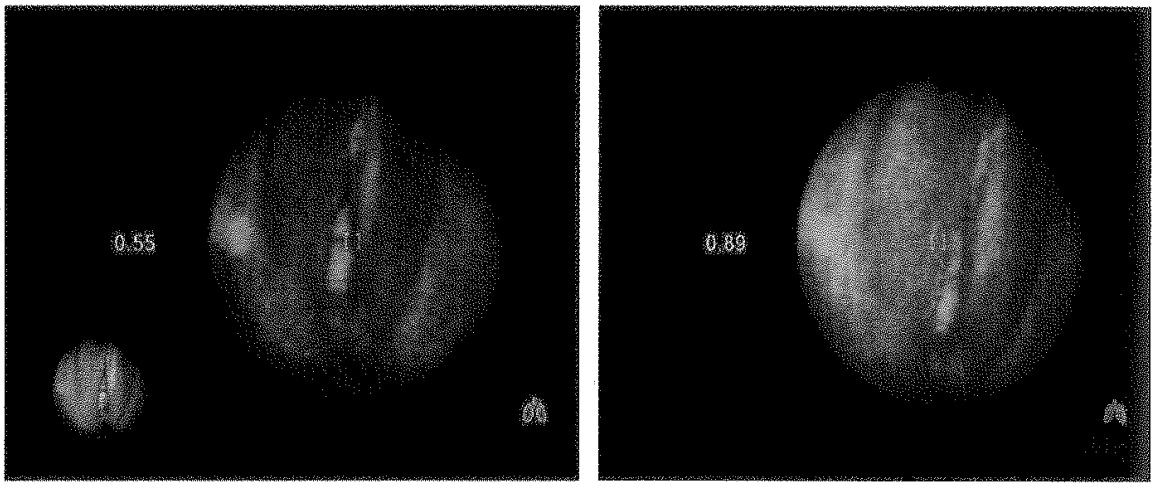
Ryc.9 Obrazy autofluorescencyjne śluzówki oskrzela-po stronie prawej widoczna zmiana o charakterze dysplastycznym

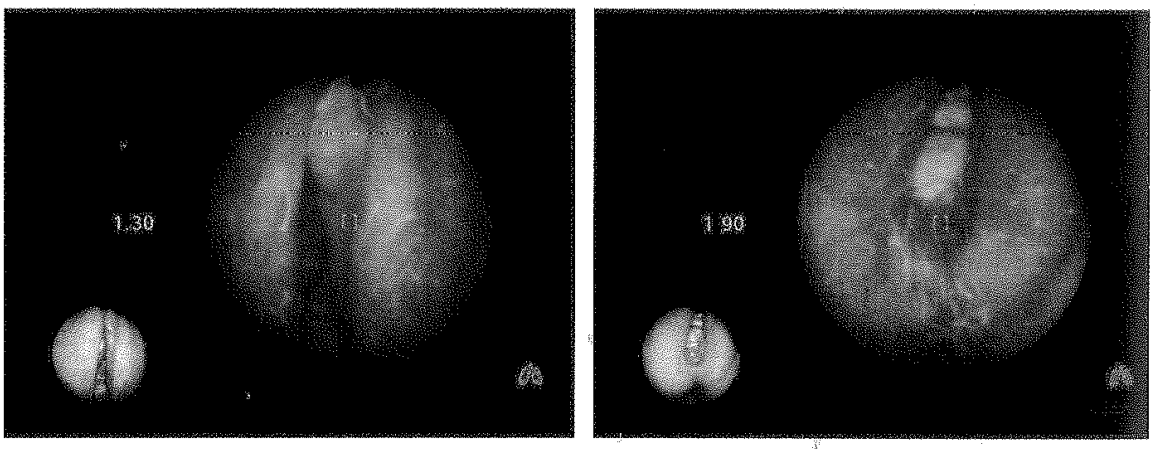


Ryc.10 Obrazy autofluorescencyjne uzyskane w jelicie grubym - idąc od lewej: polip hyperplastyczny, dysplazja niskiego stopnia, dysplazja wysokiego stopnia, rak

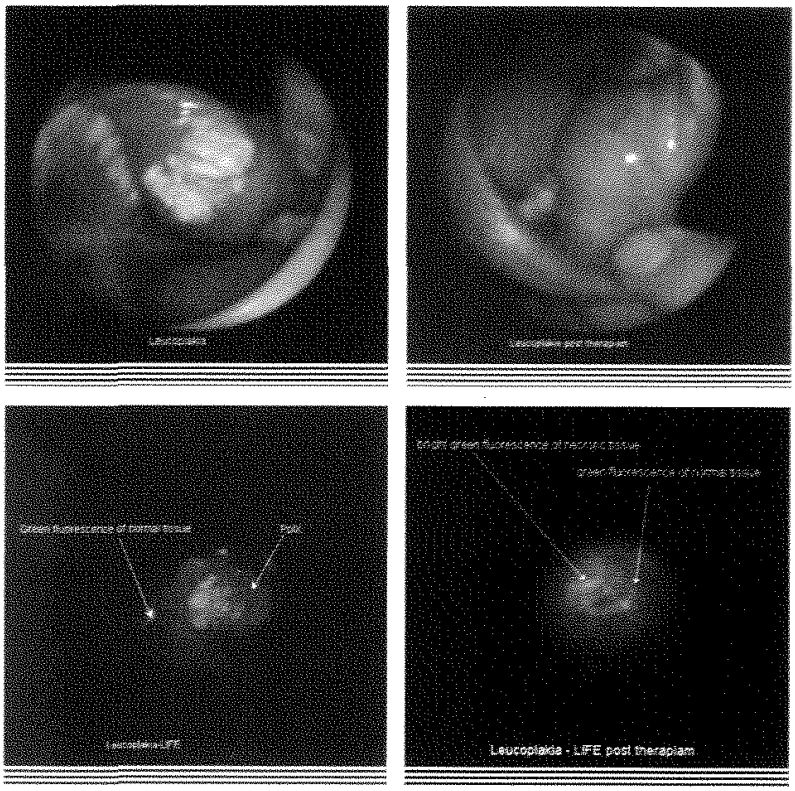


Ryc.11 Badanie z fotouczulaczem pęcherza moczowego pokazujące śluzówkę pęcherza moczowego dla wznowy raka z komórek przejściowych

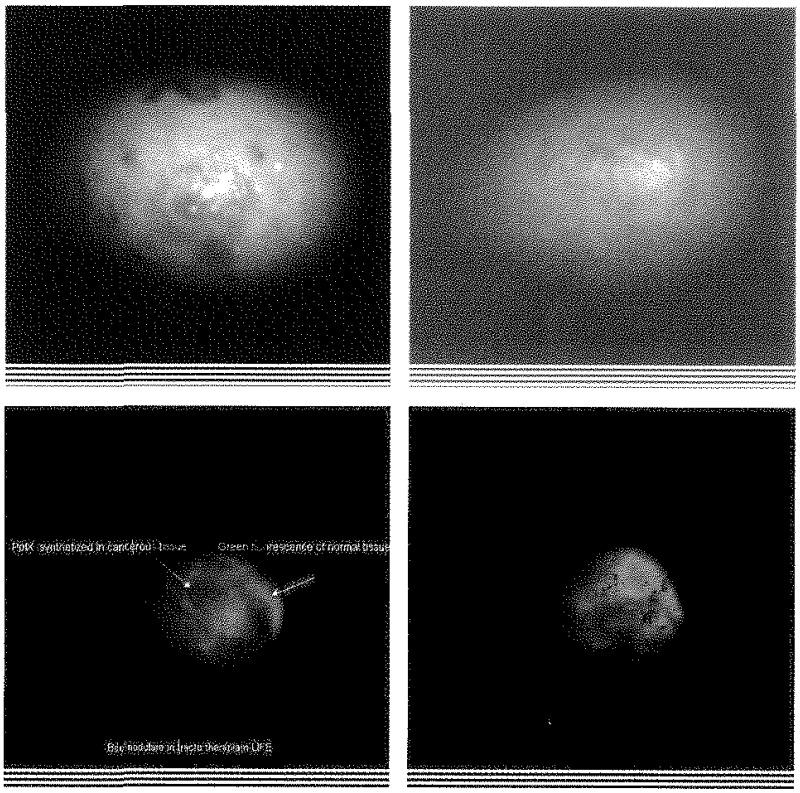




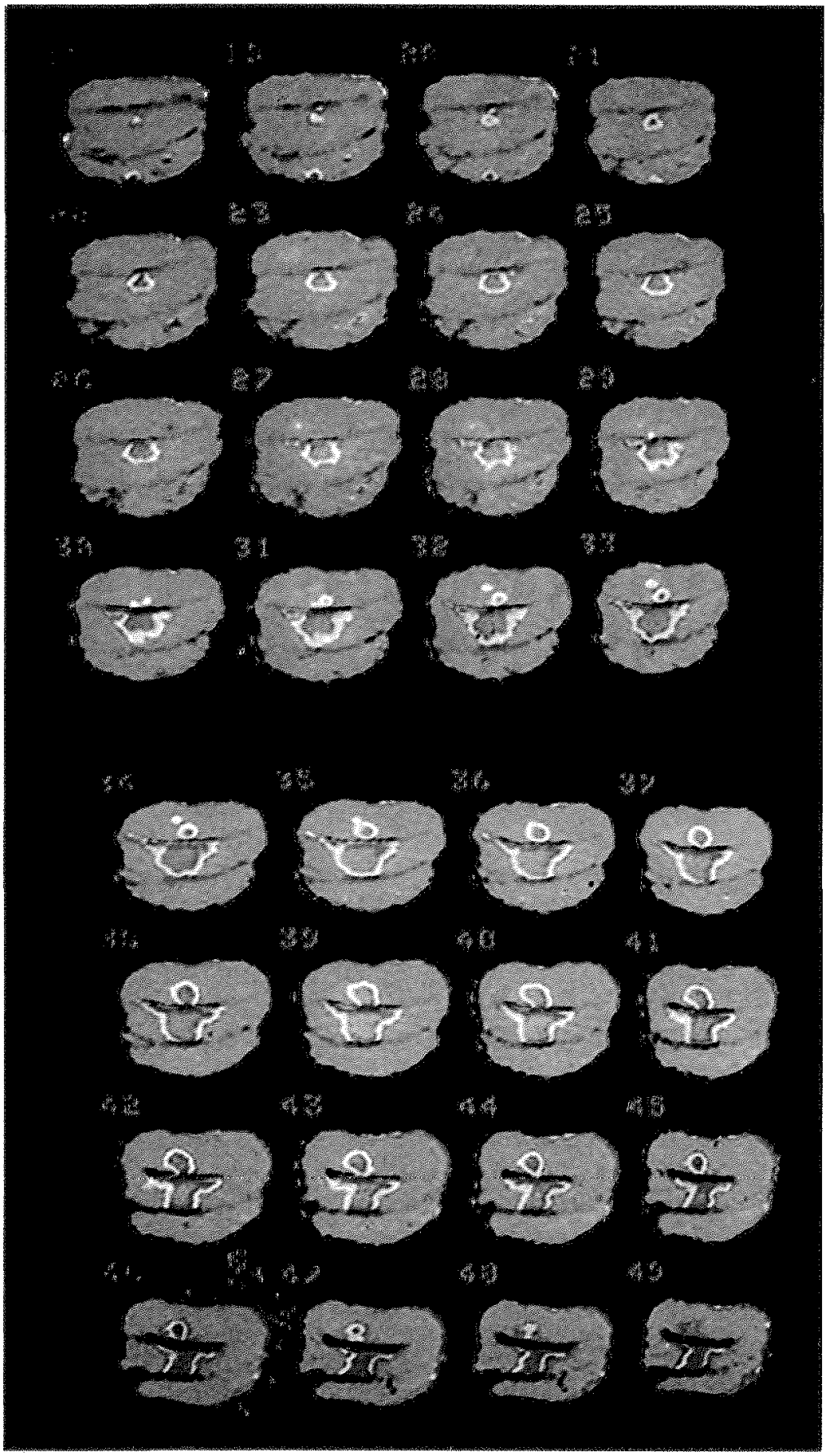
Ryc. 12 Zmiany stopnia wysycenia fluorescencji patologii sromu umożliwiające poprzez ocenę liczbową określenia optymalnego miejsca do badania histopatologicznego



Ryc.13 Efekty leczenia leukoplakii śluzówki jamy ustnej w świetle białym i poprzez ocenę diagnostyką fotodynamiczną – po stronie lewej w pionie stan przed leczeniem, po stronie prawej stan po leczeniu



Ryc.14 Efekty leczenia raka podstawnokomórkowego skóry w świetle białym i poprzez ocene autofluorescencji – po stronie lewej w pionie stan przed leczeniem, po stronie prawej w pionie stan po leczeniu



Seryjne obrazowanie raka i stanów przedrakowych za pomocą prototypowego aparatu (1980 r.) magnetycznego rezonansu jądrowego jako metody diagnostycznej przed wprowadzeniem PET-u

4. Termodynamiczne aspekty Pozytronowej Emisyjnej Tomografii (PET)

Połączenie cząstki materii z identyczną cząstką antymaterii powoduje zniknięcie, czyli anihilację materii z jej adekwatną energetycznie zamianą na dwa kwanty promieniowania elektromagnetycznego. Zjawiskiem wykorzystywanym w medycynie jest reakcja:

$$e^- + e^+ \rightarrow 2\,\gamma$$

gdzie e^- to elektron, a e^+ to pozyton, czyli elektron mający ładunek dodatni, a symbol gamma oznacza promieniowanie elektromagnetyczne krótsze od Rtg. Powstałe w ten sposób promieniowanie elektromagnetyczne o ściśle określonej energii umożliwia uzyskiwanie za pomocą odpowiednich technik obrazowania miejsc, gdzie występują tego typu zjawiska. Umożliwia to uzyskanie obrazów morfologicznych o zróżnicowanym stopniu intensywności promieniowania uzyskanego w procesie anihilacji elektronów. Najczęściej w tej technice obrazowania stosowane są urządzenia specjalnie przystosowane do badań PET, jak dwugłowicowe gammakamery ogólnego zastosowania, a także coraz częściej specjalne połączenia gammakamery dla PET oraz tomografu komputerowego (PET/CT). Umożliwia to powiązanie obrazu strukturalnego z obrazem funkcjonalnym. Wizualizacją struktur po wprowadzeniu do szlaków biochemicznych znakowanych izotopów emitujących pozytony można badać czynność tkanek ze zmianami miejscowej entropii w stanach przednowotworowych, nowotworowych, czy innych funkcji czynnościowych organizmu.

W onkologii technika PET odnosi się głównie do zwiększonego zużycia energii w miejscu proliferacji komórkowej, a więc zwiększonego zużycia glukozy oraz wzrostu syntezy białek. Nie wykorzystuje się jeszcze rutynowo w tych badaniach wzmożonej syntezy DNA. Zmianę statusu termodynamicznego ocenia się poprzez badania metabolizmu glukozy opierając się na znakowaniu jej izotopem ^{18}F, a badania protein – znakowanym węglem ^{11}C implantowanym do tyrozyny lub metioniny. Aktualnie wiadomo, że zastosowanie oceny stanu termodynamicznego poprzez określenie procesów metabolicznych techniką PET umożliwia: monitorowanie procesu leczenia, co jest szczególnie przydatne w ocenie skuteczności leczenia cytostatycznego, różnicowanie wznowy choroby nowotworowej, rozpoznanie odległych przerzutów czy wreszcie różnicowanie guzów co do stopnia ich złośliwości na łagodne i złośliwe.

W ostatnim okresie postępy w obrazowaniu PET/CT mięśnia sercowego pozwalają nie tylko na określenie stopnia niedokrwienia, określenia strefy zawału, żywotności strefy okołozawałowej, ale także na określenie stopnia niewydolności mięśnia sercowego. Ta metoda obrazowania zwiększa więc armamentarium metod monitorowania procesu terapii niewydolności serca

z możliwością określenia czasu, w którym powinno rozważyć się możliwość przeszczepu serca.

W sposób szczególny podkreśla się szerokie perspektywy badania PET w schorzeniach neurologicznych. Dotyczy to nie tylko badań związanych z onkologią układu nerwowego, ale także przy użyciu izotopu ^{18}F wykorzystuje się PET do badań choroby Parkinsona zarówno jako badanie diagnostyczne, jak i informacyjne przy postępowaniu leczniczym. Badanie przydatne jest też w definiowaniu chorób, w których entropia maleje, a więc otępiennych, co umożliwia wnioskowanie o postępie m.in. choroby Alzheimera, a z drugiej strony pomaga także w poszukiwaniu i diagnostyce ognisk odpowiedzialnych za występowanie padaczki.

Podsumowując można powiedzieć, że zawsze występujące w patologii żywego organizmu zmiany entropii są w ostatnim okresie czasu przekładane na informacje kliniczne zarówno umożliwiające postępowanie diagnostyczne jak i pozwalające na śledzenie procesu terapii. Przedstawione przykłady wykorzystania i zrozumienia wiedzy na temat entropii w procesach diagnostyki i terapii - medycyna fotodynamiczna oraz standardowe już badanie PET są dowodem na nową jakość współczesnej medycyny wykorzystującą klasyczną wiedzę termodynamiczną.

PIŚMIENNICTWO:

1. A. Ślęzak, A. Sieroń: Zarys termodynamiki medycznej. Wyd. alfa–medica press, Bielsko Biała 1998.
2. A. Sieroń (red.): Zarys fotodynamicznej diagnostyki i terapii nowotworów. Wyd. alfa-medica Press, Bielsko Biała 1997.
3. H. Podbielska, A. Sieroń, W. Stręk red. : Diagnostyka i terapia fotodynamiczna. Wyd. Urban and Partner, Wrocław 2004.
4. B. Pruszyński (red.): Radiologia. Wyd. PZWL, 2006, Warszawa

VI

PRAWDA I MITY O RAKU

1. Choroby nowotworowe w ujęciu medycznej termodynamiki

Nowotwory i choroby nowotworowe jako zdarzenia czasoprzestrzenne są statystycznie uwarunkowane, co tłumaczy ich różnorodność i konieczność termodynamicznej ich interpretacji, by nowocześnie im zapobiegać i przyczynowo, a nie tylko objawowo leczyć. Onkologia, jak każdy dział medycyny zajmujący się etiologią, rozpoznawaniem, patomechanizmem i leczeniem chorób – stanowi tylko część ogólnej wiedzy ludzkiej, której wszystkie znaczące osiągnięcia muszą być wykorzystane w ochronie zdrowia człowieka. Chodzi przy tym o korzyści nie tylko z praktycznych odkryć m.in. L. Pasteura, W. C. Roentgena, A. Einsteina, M. Smoluchowskiego, W. K. Heisenberga, B. Skarżyńskiego, M. Mazura, K. Wojtyły i I. Prigogine'a. Niestety właśnie z braku i/lub powolnej adaptacji tych wiadomości wciąż niezadowalający jest postęp w onkologii klinicznej. Odpowiedzialność za to ponoszą nie tylko lekarze, ale przede wszystkim redaktorzy czasopism i podręczników medycznych, których moralnym obowiązkiem jest śledzenie całej, zwłaszcza z zakresu nauk podstawowych - wiedzy ogólnej, ponieważ analiza przekazywanych przez nich treści wskazuje zbyt często na pomijanie bieżącego, zwłaszcza krajowego piśmiennictwa i na wyjątkowość współczesnych opracowań z zakresu medycznej termodynamiki, usiłowanie tłumaczenia efektów nowoczesnych technik, np. fotodynamicznych czy nanotechnologicznych według nieadekwatnych im uogólnień teoretycznych oraz pomijanie zasady *primum non nocere* nie tylko w profilaktyce, ale nawet w leczeniu choroby nowotworowej.

Każda choroba nowotworowa ma wiele uwarunkowań i odmian z powodu niepowtarzalnej tożsamości powodujących ją nowotworów, których przyczyna należy do uniwersalnych i naturalnych zjawisk, to znaczy samoorganizujących się struktur dysypatywnych. Wymaga to nie tylko wczesnego rozpoznawania, ale i przyczynowego leczenia już stanów przednowotworowych coraz lepiej wykrywanych nowoczesnymi sposobami opartymi na kwantowej termodyna-

mice (lasery, fotodynamika, magnetyczny rezonans jądrowy, nanotechnologia genetyczna, itp.).

Rozpoznawanie choroby nowotworowej opiera się na stwierdzeniu u człowieka nowotworu jako obcej mu tkanki uformowanej w guz *(tumor)* i/lub w postaci rozproszonych komórek atypowych, czyli różnych od właściwych komórek, typowych dla każdego indywidualnego wielokomórkowego organizmu. Nie można rozpoznać tej choroby bez takiego stwierdzenia, ale zasadnicza trudność polega na tym, że zbyt często wiele dolegliwości, a nawet objawów chorobowych łączy się z istnieniem nowotworu dopiero w zaawansowanym etapie jego rozwoju. I odwrotnie, wielu śmiertelnym objawom i dolegliwościom przypisuje się etiopatogenezę nowotworową tylko dlatego, że w trakcie sekcji zwłok wykryto tkanki nowotworowe. Dzieje się tak zwłaszcza u ludzi zmarłych w zaawansowanym wieku z powodu niewydolności np. układu sercowo-naczyniowego, oddechowego czy pokarmowego. Zbyt często *ex post* zmienia się z tego powodu kwalifikację przyczyny zgonu dla celów statystycznych, ponieważ potocznie nowotwór utożsamia się z choroba nowotworową, a nie z jej przyczyną.

Wyniszczenie nowotworowe przez całe wieki nadawało złowrogie piętno pełno objawowej i na tym etapie śmiertelnej chorobie, a samo słowo: „rak" nadal przeraża. Do niedawna nie rozumiano całej złożoności etiologii chorób nowotworowych, które są efektem naturalnego zjawiska samoorganizacji. Śmiertelnie groźne klony takiej komórki mogą się rozmnażać tylko u *a priori* i to z wielu najrozmaitszych powodów chorego, a zwłaszcza u starzejącego się człowieka. Nowotwór jako struktura rozpraszająca materię i energię w swoim otoczeniu oczywiście nasila już istniejące w nim dolegliwości i objawy, aż wreszcie staje się dominującą przyczyną wyniszczenia ustroju.

Ogólny stan ludzkiej wiedzy decyduje o poziomie medycyny jako nauki i równocześnie sztuki dbania o zdrowie i życie człowieka. Przełomowym wydarzeniem w jej rozwoju okazało się skonstruowanie mikroskopu, co pozwoliło dostrzec budowę komórkową organizmów, a jego kolejne udoskonalenia umożliwiły oglądanie nawet struktur subkomórkowych. Wprowadzenie do medycyny komputerów stało się podstawą epoki biologii molekularnej i równocześnie pomostem do badania stanu zdrowia człowieka dosłownie na poziomie atomowym, z użyciem nowoczesnej technologii. Technologiczny postęp obnażył jednak zaległości medycyny w równoczesnych śledzeniu zmian strukturalnych i czynnościowych. Na poziomie atomowym nie da się stosować odwiecznego podziału objawów i dolegliwości na uwarunkowane organicznie lub czynnościowo. Współczesnych medyków niepokoi nawet samo utożsamianie materii z energią, jako zmiennych w słynnym równaniu A. Einsteina, dzięki czemu zbudowano roboty i statki kosmiczne, a szpitale mogły zaopatrzyć się w nowoczesne instrumentarium na czele z tomografią komputerową jako najwyższą formą obrazowania struktur organizmu. Promienie rentgenowskie, podobnie jak i ultradźwięki w powszechnie używanych ultrasonografach przechodzą

i/lub odbijają się od badanych struktur w zależności od rodzaju składników i ich budowy. Niestety, morfologiczne myślenie objęło także ocenę wyników badań pacjentów za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego, który uwzględnia przede wszystkim zmiany energetyczne atomów tworzących ustrój człowieka. Z tych dwóch rodzajów określania lokalizacji i wielkości nowotworów, pierwszy wykorzystuje różnice w przepuszczalności przez badane struktury promieni rentgenowskich, ultradźwięków, czy po prostu światła. Drugi zaś polega nie tylko na trójwymiarowym zobrazowaniu nowotworu o wymiarach milimetrowych w dowolnej części organizmu, ale na jednoczesnym oznaczaniu w nim stężenia interesujących nas związków chemicznych i biochemicznych w ciągle zmieniających się obrazach dowolnych części organizmu w czasie rzeczywistym, a dodatkowo na automatycznym ich zarejestrowaniu. Dlatego właśnie lekarze muszą zmienić własne wyobrażenie o budowie i funkcjonowaniu wielokomórkowych organizmów na dosłownie bezpośredni udział wszystkich razem tworzących je atomów. Atomy wodoru w osoczu czy płynie mózgowo-rdzeniowym, a także w powietrzu pęcherzyków płucnych lub w treści trawionego pokarmu w jelitach rezonują jednakowo w zależności od otaczających je atomów i jonów, a nie od utrwalonych tylko w umysłach medycznych podziałów komórkowych, tkankowych lub narządowych. Rozważania te nie prowadzą do zmiany morfologicznie opisywanych dotąd faktów, ale do konieczności ich współczesnej interpretacji, co można przedstawić na przykładzie apoptozy jako tylko pierwotnie morfologicznie opisanego zjawiska powolnego obumierania komórek, a spopularyzowanego jako „zaprogramowana śmierć". Widoczną w mikroskopie fragmentację jądra i cytoplazmy początkowo tłumaczono usunięciem wody zamiast złożonym procesem najpierw zanikania funkcji, a później struktur subkomórkowych organelli w procesie fizjologicznego kresu istnienia komórki.

Poznanie ludzkie jest tylko aktualnym zbliżeniem naszego rozumienia zjawisk przyrody, opartym na stale wzbogacającej się wiedzy człowieka. Prostego chłopa egipskiego przerażało zaćmienie Słońca, ale wykształceni kapłani wykorzystywali je do sprawowania i utrwalania władzy, chociaż nie znali ani przyczyny, ani mechanizmu tego zjawiska. Wiedzieli tylko o powtarzalności zaćmień Słońca i Księżyca w stałych odstępach czasu. Okres ten określali pojęciem: *saros,* co oznacza po prostu 6585,32 dnia. Dalszy postęp onkologii może sprawić, że ktoś po wiekach powie to samo o stosunku samoorganizujących się struktur dysypatywnych do nowotworów, co aktualnie czynimy oceniając związek pomiędzy *saros* a zaćmieniami. Ważna jednak jest przede wszystkim aktualna użyteczność współczesnych pojęć, tym bardziej jeśli nie tylko tłumaczą zastane fakty, ale pozwalają na teoretyczne przewidywanie skutków naszych postępowań, wynikających właśnie z właściwego zrozumienia tych pojęć.

1.1. Społeczne struktury dysypatywne

Wiele najbardziej rewelacyjnych odkryć nie tylko zdumiewa swoją naturalną prostotą, ale zarazem rozczarowuje z powodu wcześniejszego nie dostrzeżenia oczywistych faktów, których nie tylko nie potrafiono odpowiednio nazwać, ale wręcz z braku wiedzy nie dopuszczano nawet myśli o możliwości ich rozwiązania. Znakomitą ilustracją tego są właśnie powszechnie występujące w przyrodzie struktury dysypatywne, za których matematyczne i fizyczne opisanie w 1977 roku Ilya Prigogine otrzymał Nagrodę Nobla. Tymczasem od dawna obserwuje się je na co dzień, tylko nie nazywa ich po imieniu. Na przykład członkowie mafii stanowią grupę społeczną (układ), która znajduje się w stanie dalekim od panujących prawnie stosunków ekonomiczno-społecznych, określanych mianem równowagi społecznej, a ponieważ stale są narażeni na działanie wymiaru sprawiedliwości, muszą być lepiej zorganizowani niż reszta społeczeństwa.

Wprowadzenie prohibicji pozbawiło sensu życia stosunkowo niewielką i zupełnie nie zorganizowaną część nałogowych alkoholików, ale zdecydowanych za wszelką cenę zdobyć alkohol. Produkcja i dystrybucja alkoholu wbrew prawu i pod groźbą wysokich kar nie tylko okazała się bardzo dochodowym interesem, ale przede wszystkim doprowadziła do powstania gangów i mafii przez samoorganizację osób, których poglądy na społeczną szkodliwość alkoholu różniły się od większości ludzi, szczególnie tych wprowadzających określone zakazy prawne. Tak zaczął się nowy układ społeczny i rozpoczął swój własny rozwój wśród dotychczasowej populacji ludzkiej. Wreszcie skończyła się prohibicja, ale pozostała prostytucja, hazard, narkomania, handel bronią itd., a ludzie winą za to chcą obarczyć wyłącznie mafie zamiast także samych siebie.

Członkowie mafii pracują efektywniej (z mniejszą produkcją entropii) niż ludzie przeciętni, bo obowiązuje ich np. bezwzględne posłuszeństwo, tajemnica stanu wewnętrznego i praca zewnętrzna dla całej mafii, stała opieka i pomoc nie tylko czynnym członkom tego zrzeszenia, ale też i ich rodzinom. Wreszcie decydujący głos ma przywódca, określany mianem „ojca chrzestnego". Jego słynna „propozycja nie do odrzucenia" sprawia wrażenie niemal prośby, ale bardzo łagodnie wypowiedziane słowo czy zdanie faktycznie ma sprawczą moc. To nie tylko rozkaz, to zarazem uzyskanie spodziewanego efektu... pod groźbą śmierci! Przeciętny człowiek też wielokrotnie wydaje polecenia, zanosi prośby, rozkazuje czy perswaduje, tylko zbyt często niewiele z tego zostaje spełnione. Tymczasem nawet niepozorny z wyglądu człowiek, a tylko specjalnie ubrany w odpowiedni płaszcz i kapelusz, by od razu rozpoznawać w nim mafiozo – uzyskuje większy posłuch. Po prostu to samo słowo czy zdanie ma zupełnie inne oddziaływanie pomiędzy pozostającymi w równowadze osobami (układami) aniżeli miedzy ludźmi, z których jedni z nich żyją w stanach dalekich od równowagi społeczno-ekonomicznej. Członek mafii z założenia jest w takim stanie i mafia musi dbać o to, by społeczeństwo czuło strach przed jej bezwzględnymi

metodami. Pozostawanie w stanie dalekim od społecznej praworządności - jest bezwzględnie koniecznym warunkiem istnienia i działalności mafijnej, ale w przyrodzie nic nie ginie. W społeczeństwie musi pewna określona część pracy ludzkiej być bezużyteczna przez naturalną dążność przyrody do chaosu, do stałej produkcji entropii. Ponieważ lepiej zorganizowana od reszty ludzi mafia produkuje przeciętnie mniej entropii, musi więc zwiększać jej produkcję w swoim otoczeniu przez jego dezorganizację materialną i psychiczną, by utrzymać ogólny dodatni bilans przyrostu entropii wśród wszystkich razem ludzi.

Samoorganizowanie się grup społecznych jest naturalnym zjawiskiem, tak jak odwiecznie i nawet najbardziej sprawiedliwie i uczciwie wybierana mniejszość musi rządzić większością. Na szczęście Natura i pod tym względem wytyczyła granice tolerancji, właśnie w postaci społecznych struktur dysypatywnych, których samoorganizacja jest tym łatwiejsza i powszechniejsza im stan umysłów poszczególnych ludzi jest bardziej oddalony od uświadomionych i osiągalnych przez człowieka optymalnych warunków życia na danym etapie rozwoju całej ludzkości. Dzieje się tak wówczas, gdy rozwój społeczno-ekonomiczny osiągnie stan, w którym obowiązujące przepisy czy normy współżycia znajdują się daleko od faktycznego stanu równowagi społeczno-ekonomicznej. Wówczas w wielu miejscach takiej populacji istnieją warunki do samoorganizacji nowych struktur społecznych. Łatwo zaś obejmują one całe społeczeństwo, ponieważ zgodnie z drugą zasadą termodynamiki istnieją podstawy do ich powstania. Tak właśnie spontanicznie powstawały ostatnio w Polsce zrzeszenia ludzi, które utworzyły trzon organizacji „Solidarność", a w 1956 r. Rewolucyjne Komitety i samorządy robotnicze w zakładach pracy. W tym ostatnim przypadku właśnie homeostaza społeczna, pojmowana jako zdolność do zachowania względnie stałego stanu równowagi społeczno-ekonomicznej usiłuje zmienić istniejącą nadbudowę teoretyczną. Dzieje się to na ogół gwałtownie, jeśli nauka nie dostarczy wcześniej przekonywujących argumentów dla pokojowego dostosowania się do poziomu osiągniętych dóbr materialnych i duchowych społeczeństwa. Doświadczenie uczy jednak, że w samej nauce, a zwłaszcza w nauczaniu zbyt często brakuje skuteczności społecznego działania. Człowiek łatwiej akceptuje skutki przeżytego doświadczenia niż wnioski wynikające z teoretycznych rozważań. Najbardziej zaś trafiają do jego wyobraźni przykłady z życia podobnych mu osób.

1.2. Psychiczne struktury dysypatywne

Stan wewnętrzny człowieka warunkuje stałość i specyficzność jego zachowań oraz przebieg procesów psychicznych. Chorobowe zaburzenia osobowości mogą przebiegać w zakresie: 1) bliskorównowagowym - i wówczas określane są jako nerwice, oraz 2) dalekim od równowagi - określanym jako psychozy, będące typowymi psychicznymi strukturami dysypatywnymi. Medyczna termodynamika wyjaśnia wieloprzyczynowość tych ostatnich chorób, ich indywi-

dualny przebieg, częste objawy w postaci braku samokrytycyzmu, niezdolności do kontaktów społecznych oraz występowania halucynacji i urojeń, a nieraz naprzemiennego występowania okresów podniecenia i depresji. W przeciwieństwie do osób cierpiących na nerwice, chorzy z psychozą nie wykazują chęci poddania się leczeniu, po prostu nie mają subiektywnego poczucia choroby.

Na przykładzie najlepiej poznanej psychozy - schizofrenii najwyraźniej uwidacznia się brak w nowych strukturach dysypatywnych historii, tj. poczucia przeszłości. Chorzy mają tylko własną historię. Schizofrenik w swej strukturze psychicznej jest autentycznie sam, niepowtarzalny, a przez to trudny do sklasyfikowania, bo wszelkie próby podziałów nie uwzględniające termodynamicznej istoty chorób budzą zastrzeżenia. Podział np. według przyczyn: psychozy pourazowe, infekcyjne, intoksykacyjne, miażdżycowe, starcze itp. z koniecznym uzupełnieniem o psychozy endogenne (tzw. samoistne, czyli powstałe bez uchwytnych przyczyn) – oznacza mniej lub więcej logiczne uszeregowanie zdarzeń, które poprzedziły pojawienie się psychozy, i niewiele więcej. Każde z wymienionych zdarzeń może być przysłowiową kroplą zmieniającą dotychczasowy stan psychiczny człowieka.

Psychiczny stan dysypatogenny jest punktem bifurkacyjnym, w którym człowiek ma jeszcze poczucie swej tożsamości, ale także zagrożenia i to przede wszystkim swego stanu wewnętrznego. Co więcej, człowiek w takim stanie często zwraca się o pomoc, paradoksalnie czasem prosząc nawet o pomoc w popełnieniu samobójstwa, gdyż nie przewiduje w żadnym wypadku pomyślnego rozwiązania własnych problemów. Niestety dość często dochodzi do samobójstwa! Ratunek przed śmiercią może przyjść także przez samoorganizację stanu psychicznego w nową strukturę dysypatywną. Chory dzięki utożsamieniu się np. z potężnym bohaterem czy wręcz z jakimkolwiek przedmiotem zostaje „wyzwolony" ze swej nierozwiązywalnej w swym dotychczasowym mniemaniu historii. Staje się np. królem lub cesarzem, i na tym koniec. Na pewno jest to bardzo złożony proces, a jego rozwiązanie jest w danych warunkach jednym z możliwych rozwiązań, które nie zawsze muszą jednak odbiegać od postaw uznawanych powszechnie za normalne, choć zupełnie różne od osobowości indywidualnego człowieka z okresu przed zachorowaniem. Schizofrenia jako psychiczna struktura dysypatywna ma oczywiście cechy wspólne z analogicznymi strukturami fizykochemicznymi czy społecznymi, a także z rakiem jako biologiczną strukturą dysypatywną.

Podobnie jak w odniesieniu do raka, przez wiele lat nie można było rozwiązać problemu schizofrenii, a wiele teorii raczej komplikowało rozpoznanie, przyczyny, prognozy i leczenie chorób psychicznych. Prowadzono spory na temat przyczyn organicznych i czynnościowych, zanim przyjęto obie te możliwości. Zastanawiano się, czy schizofrenia jest zbiorem zespołów chorobowych czy jedną samodzielną jednostka chorobowa? Nie brakowało też twierdzenia o bakteryjnym pochodzeniu psychoz. Zaczęto myśleć o ich toksynach, wreszcie zwrócono uwagę na zaburzenia czynnościowe, co było związane z rozwojem

psychoanalizy. W końcu wydano miliardy dolarów na badanie choroby, która jako jednolita jednostka nozologiczna nie istnieje!? Codziennie jednakże hospitalizuje się takich chorych z rozpoznaniami różnie nazywanych chorób psychicznych, chociaż z różną częstotliwością w porównywalnych ze sobą międzynarodowych ośrodkach klinicznych. Wymienia się ogromną liczbę czynników odpowiedzialnych za powstanie choroby, począwszy od uwarunkowań genetycznych aż do wysiłków związanych z poszukiwaniem własnej drogi życia przez zbyt niezależne osoby. Nawet dwa powszechne kryteria - zaburzenia myślenia i zerwanie kontaktu z otoczeniem nie zawsze są łatwe do stwierdzenia, bo nielogiczne myślenie może np. łączyć się z brakiem elementarnego wykształcenia. Ostatecznie każdy krąg kulturowy wytworzył swoją własną definicję choroby psychicznej, własną odpowiedź na pytanie, kto jest „obłąkany"?

Nie ulega żadnej wątpliwości, że kultura społeczeństwa odgrywa decydującą rolę w określaniu odchyleń od stanów normalnych. Nie oznacza to jednocześnie, że tylko kultura determinuje te stany. Przecież ludzie upośledzeni w rozwoju psychicznym są wytworem nie tylko danej kultury. Wprowadzono wreszcie pojęcia socjalizacji, jako węższe od pojęcia kultury współżycia społecznego. Chodzi między innymi o ocenę ludzi - na szczęście w małym odsetku przypadków - nie akceptowanych przez społeczeństwo z tej prostej przyczyny, że ich zachowanie nie jest tolerowane społecznie. Na drugim biegunie pozostają problemy indywidualnego człowieka, w których on sam może być równocześnie przedmiotem i podmiotem, czyli typowa sytuacja rozdwojenia jaźni - własnego „ja", które jest zarazem obce i własne! Wyjaśnienia przyczyny psychoz nie dały też badania pośmiertne (anatomopatologiczne) ani przyżyciowe oznaczenia fizjologiczne i biochemiczne. Przeprowadzone w latach trzydziestych badania wykazały, ze dziecko urodzone z małżeństwa, w którym jedno z rodziców jest chore na schizofrenię ma 16% „szans" na zachorowanie, ale gdy chorują oboje, prawdopodobieństwo to wzrasta aż czterokrotnie. Przy bliźniakach jednojajowych wynosi ono aż 86%, ale przy dwujajowych jest ponad pięciokrotnie mniejsze. Nie wyklucza to jednak związków, które łączą schizofrenię z zachowaniami kryminalnymi, samobójstwami, prostytucją, nędzą i zboczeniami seksualnymi, nie ma bowiem możliwości określania wyraźnej granicy miedzy chorobami psychicznymi a zaburzeniami zachowania. Wreszcie zrodził się społeczny ruch pełnego zrozumienia dla odmiennych zachowań ludzi psychicznie chorych. Najistotniejszą pomoc mogą im nieść członkowie ich rodzin lub najbliższej społeczności.

Im niższy poziom socjalno-ekonomiczny otoczenia, tym większa zachorowalność na psychozy. Istotne są czynniki genetyczne, metaboliczne, wrodzone i konstytucyjne, a następnie zaburzenia życia rodzinnego, zaburzenia hormonalne, brak więzi macierzyńskiej i wpływy kulturowe. Ostatecznie decyduje fakt, że człowiek jest równocześnie twórcą i odbiorcą swojej najogólniej pojętej kultury, kompleksu związków i zależności pomiędzy nim a otoczeniem będąc blisko lub daleko od równowagi z naturalnymi stanami rodzinnymi, sąsiedzki-

mi, religijnymi, oświatowymi i państwowymi. To one nakładają się na czysto biologiczne i dziedziczne właściwości organizmu. Dopiero współudział wielu tych czynników może doprowadzić do zupełnie nowych stanów osobowości, tzn. psychoz. Wystarczającą ich przyczyną jest właśnie psychiczny stan dysypatogenny, a więc podobnie jak w nowotworach biologiczny stan dysypatogenny komórek.

1.3. Nowotwory jako naturalne zjawisko

Porównując społeczne, psychiczne i biologiczne struktury dysypatywne łatwo dostrzec identyczne dla wszystkich tych struktur sposoby ich samoorganizowania się pod wpływem najróżnorodniejszych czynników i uwarunkowań, ale w odniesieniu do człowieka niemal jednakowych. Tak objawia się prostota przyrody w rozwiązywaniu najrozmaitszych wydawałoby się spraw tymi samymi mechanizmami. Podobnie człowiek z nieco ponad dwudziestu tylko liter alfabetu potrafi ułożyć niepoliczalną liczbę słów. Nowotwory jako naturalne zjawisko biologiczne samoorganizują się zgodnie z prawami termodynamiki w każdym żywym wielokomórkowym organizmie niezależnie od interpretacji nowotworzenia według jednej z dotychczasowych teorii (ekologicznej, genetycznej, mutacyjnej, wirusowej itd.) czy wszystkich razem, opisujących to zagadnienie z różnych punktów widzenia. Zawsze oprócz opisu zmian strukturalnych (materialnych) należy przy tym ustosunkować się do nierozłącznych z życiem procesów energetycznych.

Najważniejszą obiektywną przeszkodą we współczesnym zrozumieniu istoty nowotworów i związanych z nimi chorób jest zwyczajny brak wiadomości na temat struktur dysypatywnych i wiedzy ogólnej, pozwalającej na rozstrzyganie czy tylko popularyzowanie spraw nowotworowych. Zamiast dostrzegania jakościowej różnicy w stosunku do wszystkich pozostałych chorób ciągle pokutuje chęć przedstawiania neogenezy przez analogię do innych chorób, gdzie łatwo wskazać na wirusową, bakteryjną, chemiczną czy fizyczną przyczynę. Subiektywnych trudności można się dopatrywać w utracie przez część badaczy przeświadczenia o celowości dalszych badań, skoro własne płaszczyzny dociekań np. morfologicznych (anatomicznych), fizjologicznych, biochemicznych, immunologicznych czy ekologicznych zawiodły wobec termodynamicznego etapu w rozwoju współczesnej medycyny. Czasami dochodzi negacja lub jedynie pozorna fascynacja nowymi, niestety koniecznymi do opanowania dziedzinami wiedzy, które z różnych powodów trudno już samemu dostatecznie zgłębić.

Nie bez znaczenia jest też konieczność publicznego rozliczenia się z olbrzymich nakładów finansowych, jakich społeczeństwo nie szczędzi na badania i zwalczanie nowotworów. Stąd zbyt często wiąże się przesadne nadzieje z nowymi odkryciami, jak to np. zdarzyło się z onkogenami. Najpierw miały one wywoływać, później tylko uwarunkowywać kancerogenezę, by w końcu okazać się naturalnymi składnikami organizmu, regulującymi jego funkcjo-

nowanie. Okazało się wreszcie, że to nie obecność onkogenu, ale właśnie brak normalnego genu zwiększa zapadalność na pewne nowotwory, np. oka u dzieci. Znowu bardziej sprawczą siłą okazało się samo zaburzenie równowagi genomu komórkowego niż jego nadmiar w postaci onkogenów lub niedobór z powodu braku normalnych genów. Na szczęście stanowi to marginalny aspekt działalności naukowej, można powiedzieć nawet, że jest jej entropią.

Rozpoznanie choroby nowotworowej przestało być synonimem wyroku śmierci, ponieważ co trzeci pacjent zostaje obecnie wyleczony w porównaniu z co piątym w poprzednim stuleciu i to jeszcze przed termodynamicznym rozwiązaniem tajemnicy raka. Niemniej wobec ogólnego wzrostu populacji i przedłużenia średniej życia coraz więcej ludzi umiera z powodu nowotworów. Dłuższe bowiem życie oznacza większą liczbę ludzi, u których po przekroczeniu piątej dekady życia znacznie częściej powstają nowotwory. Samo jednak kryterium śmiertelności z powodu raka dotyczy głównie przypadków śmierci w podeszłym wieku, co przecież może nastąpić z wielu innych przyczyn, nie zawsze zresztą dobrze zdefiniowanych. Dlatego porównywanie onkologicznych statystyk jest utrudnione z powodu ich odmienności czy nawet celowego pomijania w nich pewnych faktów, zwłaszcza związanych z zatrudnieniem ludzi, skoro z zestawień tych jednoznacznie wynika wzrost zachorowalności w krajach o największym uprzemysłowieniu w stosunku do ich powierzchni i zaludnienia. Rzadko zgon następuje w kilka tygodni czy miesięcy od momentu wystąpienia objawów. Jeżeli człowiek umiera w ciągu trzech lat po pojawieniu się choroby nowotworowej, to nie zawsze wiadomo, czy zmarł on w podeszłym wieku z powodu raka czy innej choroby, która mogła nie być spowodowana procesem nowotworowym.

Najbardziej racjonalną oceną przeżywalności chorych na raka jest porównywanie ich przeżycia ze śmiertelnością całej populacji w danej grupie wiekowej. Jeżeli chorzy umierają w tym samym wieku co ich rówieśnicy, którzy nie zachorowali na raka - to znaczy, że zostali wyleczeni. 25% mężczyzn i około 40% kobiet chorych na raka umiera z przyczyn nie związanych z nowotworami i o tym należy pamiętać przy ocenie uwarunkowań powstawania nowotworów przez czynniki, które częściej i wcześniej zabijają organizm niż może w nim rozwinąć się rak z ich współudziałem.

1.4. Nałogi a nowotwory

Na zwiększenie zachorowalności na nowotwory wpływa palenie tytoniu, szczególnie u kobiet i młodzieży, ponieważ tytoń jest w pierwszym rzędzie czynnikiem w ogóle skracającym życie. Ważny jest przy tym rytm i wczesne rozpoczęcie palenia, zwłaszcza przed dwudziestym rokiem życia. Pięciokrotnie częściej umierają wcześniej ludzie palący niż niepalący, przy czym wykazano zależność również od liczby wypalanych papierosów: 10 papierosów dziennie zwiększa śmiertelność o 40%, która podwaja się przy 20, a potraja przy paleniu

więcej niż 40 papierosów dziennie. Rak wśród palaczy nie jest wcale najczęstszą z przyczyn ich śmiertelności, którymi są rozpoczynając od najczęstszych w kolejności: zawały serca, choroba naczyń wieńcowych, rak oskrzeli, wylewy domózgowe, rak krtani, przewlekłe zapalenie oskrzeli, i jego komplikacje, wrzody żołądka i dwunastnicy, choroby wątroby (zwłaszcza marskość, szczególnie gdy do palenia dołączy się nadużywanie alkoholu), wreszcie wypadki będące skutkiem palenia papierosów np. zaczadzenie spowodowane zapaleniem pościeli czy wyposażenia mieszkania od ostatniego wieczornego papierosa. Właśnie o tej kolejności nie wolno zapominać, skoro nałóg palenia bardziej zagraża człowiekowi śmiercią niż nowotwór, z którego można go jeszcze wyleczyć. Podobnie alkohol zwiększa liczbę i to głównie nowotworów jamy ustnej, przełyku, gardła i wątroby. Połączenie obu tych nałogów jest wyjątkowo zgubne dla zdrowia i życia człowieka. Z punktu widzenia ekonomicznego społeczeństwo ponosi o wiele większe koszty związane ze zlikwidowaniem skutków nałogów, niż uzyskuje korzyści z monopolu tytoniowego i spirytusowego.

Oddziaływanie psychogenne dymu tytoniowego wydaje się bardzo niewielkie w przeciwieństwie do w pełni udokumentowanego szkodliwego wpływu jego składników na metabolizm człowieka i dlatego z reguły pomija się znaczenie natychmiastowego odczucia samouspokojenia po zapaleniu papierosa. Tymczasem zarówno tlenek węgla, jak i nikotyna według M. Węgrzyna ograniczają także inteligencję człowieka poprzez hamowanie pobierania, przetwarzania i wysyłania informacji, co sprowadza myślenie do ograniczonych i opornych na perswazję wyobrażeń i decyzji. Palacze uwzględniają tylko aktualnie dla nich atrakcyjne możliwości i jeżeli już raz postąpią w jakiś sposób, to następnie reagują podobnie. Na przykład człowiek wykonujący rzeczy budzące wewnętrzny sprzeciw sięga po papierosa i tak zanika niechęć. Dlatego nawet ubodzy ludzie wydają pieniądze na papierosy, żeby nie myśleć o wielu sprawach, a zająć się tym, co aktualnie jest możliwe do zrealizowania, a najprościej to zapalić papierosa. Palą niezadowoleni ze swej sytuacji, bo mają rozterki, bo tak musi być, skoro niewiele potrafią zrobić, a w końcu po papierosie wydaje się, że i tak więcej zrobić się nie da.

Oprócz słów na zachowanie każdego człowieka wpływ mają feromony, których wysoka zawartość energetyczna sygnału powoduje zmiany bez udziału jego świadomości, ponieważ nie towarzyszą temu równoczesne refleksje i emocje. Zawsze natomiast działają w koincydencji z bodźcami zapachowymi, słuchowymi i wzrokowymi, a ich receptorami są gruczoły płciowe i błony śluzowe na całej powierzchni ciała. Produkcja feromonów łączy się odmiennym u każdego człowieka mechanizmem regulacji termicznej, co u kobiet ma szczególne znaczenie w okresie owulacji i miesiączkowania. Feromony wytwarzają się same, gdy zachodzi potrzeba pozbycia się przez organizm nadwyżek energii, co nawet usiłowano wykorzystywać w celach militarnych.

2. Mity o przyczynie raka

Pierwszym i podstawowym mitem jest przekonanie, że raka powoduje jakiś jeden czynnik i wystarczyłoby go tylko poznać, aby uwolnić ludzkość od tej choroby. Nawet stan dysypatogenny komórek jako wystarczająca przyczyna samoorganizowania się nowotworów może być i najczęściej jest wywoływany wieloma czynnikami, przy czym decydujące znaczenie ma stan zdrowia całego organizmu. Mitem jest również przeciwne stanowisko, że wszystko powoduje raka, skoro ponad 80% badanych substancji chemicznych uznano za kancerogenne (!?). Rak nie jest też chorobą zaraźliwą i nie może być przekazany drogą pocałunku, współżycia seksualnego, kaszlu czy kataru. Gdyby nowotwory były wywoływane np. wirusami, jak to na szczęście coraz mniej uczonych utrzymuje, to olbrzymi postęp w zwalczaniu chorób zakaźnych powinien już dawno rozwiązać problem takiej przyczyny chorób nowotworowych. Eksperymenty świadczące o możliwości transformacji nowotworowej pod wpływem wirusów przyczyniły się do olbrzymiego rozwoju wirusologii i rzeczywiście przez dziesiątki lat można było mówić o samodzielnej teorii wirusowej powstawania raka. Sytuacja taka trwała do lat pięćdziesiątych ubiegłego stulecia, kiedy to okazało się, iż kwasy nukleinowe, z których zbudowane są wirusy, nie są prostymi związkami nukleotydów, lecz jednymi z najbardziej złożonych tworów przyrody. Wyjaśnienie budowy wirusów i ich bezpośredniego związku z kwasami dezoksyrybonukleinowymi i rybonukleinowymi doprowadziło do opisania prostych oligorybo- czy dezoksyrybonukleotydów, które wbudowane w genom komórki mogą nadawać jej cechy komórek nowotworowych. Prysnął więc mit zakaźności raka wśród ludzi, a pokazany został mechanizm działania związków nukleinowych, w tym także wirusów. Pozostało jeszcze oczywiście ważne zagadnienie sposobu ich dotarcia do wnętrza komórek. W wypadku wirusów odbywa się to niewątpliwie przez zakażenie i jest to istotny etap warunkujący powstawanie nowotworów, ale po pierwsze - nie jedyny, a po drugie – nie bezpośrednio przyczynowo związany ze skutkiem nowotworzenia.

U wielu osób na świecie wykazano obecność w organizmie tzw. onkogennych wirusów, a mimo to nie dochodzi u nich do rozwoju nowotworów i w konsekwencji do choroby nowotworowej. Zsyntetyzowane oligonukleotydy, które wymuszają transformacje i nowotworzenie komórek w hodowli, musiałyby być uznane nie za część nowotworowego mechanizmu wzrostu i rozwoju, ale za przyczynę tego zjawiska. Wreszcie, jeśliby wirusy miały być przyczyną raka, to dlaczego przywry w chorobach pęcherza nie miałyby być uważane za przyczynę raka w teorii biologicznej nowotworów. Liczba osób zakażonych tymi pasożytami czy bakteriami jest o wiele większa aniżeli liczba osób, które faktycznie chorują z powodu nowotworów. Ale nawet w tych rzadkich wypadkach, w jakich wykazano obecność wirusa, jak w pewnych nowotworach jamy ustnej, chłoniaka Burkitta, raka wątroby czy szyjki macicy - przede wszystkim czynniki środowiskowe i ogólny stan organizmu warunkują nowotworzenie.

Rak nie jest chorobą dziedziczną, poza zupełnie wyjątkowymi przypadkami związanymi z dziedziczeniem bądź też brakiem dziedziczenia pewnych genów, co zaburzając stan wewnętrzny komórek ułatwia samoorganizowanie się nowotworów. Rak piersi, żołądka, okrężnicy lub płuc - może czasem wystąpić częściej w pewnych rodzinach. Uwarunkowania genetyczne odgrywają w tym tylko częściową rolę, ponieważ w grę wchodzą również czynniki środowiskowe, sposób życia, a zwłaszcza odżywianie się, nadużywanie leków czy narkotyków. Raka nie powoduje też uderzenie czy skaleczenie. Jeżeli w miejscu urazu pojawił się nowotwór, to raczej świadczy, że był on tam już wcześniej tylko nie rozpoznany. Zbieżność taka jest czysto przypadkowa. Natomiast wiadomo, że są pewne promienie, zwłaszcza X, które powodują częstsze występowanie nowotworów. Nikt nie zna granicy przy jakiej dawka promieniowania jest jeszcze bezpieczna i dlatego należy unikać każdej zbędnej dawki. Dotyczy to również środków chemicznych, co w wypadku chorób przemysłowych z powodu częstszej ekspozycji na znane czynniki ułatwiające powstanie nowotworów jest uregulowane odpowiednimi przepisami.

Najbardziej absurdalnym zachowaniem jest unikanie zabiegów mających na celu postawienie ostatecznego rozpoznania. Całkowicie błędne jest zbyt powszechne także przekonanie o szybszym rozprzestrzenianiu się nowotworów poddanych operacji, a czasem nawet tylko biopsji, podczas gdy usunięcie każdej ilości tkanki nowotworowej jest dla organizmu pomocne. Podobnym mitem jest istnienie samodzielnych środków do leczenia nowotworów innych niż chirurgia, radioterapia, chemio- i immunoterapia oraz fototerapia.

Nowotwory są jednymi z najlepiej uleczalnych chorób chronicznych i przewlekłych. W niektórych krajach nie liczy się już do statystyk medycznych raka skóry, z wyjątkiem *melanoma*, oraz wczesnych raków szyjki macicy *in situ*, ponieważ wystarczająco wzrosło wykrywanie tych całkowicie uleczalnych nowotworów. Przeżywalność powyżej 5 lat od rozpoznania choroby nowotworowej zwiększa się z każdym rokiem, co odpowiada uratowaniu od śmierci milionów ludzi na całym świecie. I to jest właśnie najważniejsze zwycięstwo nad każdym z osobna rakiem, ponieważ zmniejsza negatywne skutki tego naturalnego zjawiska przyrodniczego.

3. Samoobrona przed nowotworami

Z naturalnej istoty nowotworów wynika przede wszystkim konieczność zapobiegania ich powstawaniu, a dopiero później decydujące jest wczesne rozpoznanie i ich leczenie. Podstawową zasadą w zapobieganiu nowotworom jest dbałość o zachowanie pełni zdrowia wraz z samokontrolą stanu organizmu, a zwłaszcza konsultacja u lekarza w razie stwierdzenia takich objawów, jak:

1. zgrubienie tkanek - guzek;
2. nie gojące się owrzodzenia;
3. krwawienie z otworów naturalnych (niefizjologiczne);

4. nieprawidłowe wydzielanie i wydalanie produktów metabolizmu (upławy, zaparcia itp.);
5. zaburzenia czynności narządów (chrypka, trudności w połykaniu, bóle itp.);
6. zmiana koloru i wzrostu znamion i brodawek oraz
7. zmiany w normalnym funkcjonowaniu przewodu pokarmowego.

Z całym naciskiem należy od razu podkreślić, że w zdecydowanej większości wypadków te objawy i dolegliwości nie dotyczą spraw nowotworowych, ale o tym rozstrzygnąć może tylko lekarz! Symptomów tych nie można lekceważyć dlatego, że mogą naprowadzić na wczesne, a więc tak bardzo decydujące rozpoznanie choroby nowotworowej.

Znając uwarunkowania zagrożenia nowotworowego należy wzmacniać siły obronne swojego organizmu przez najszerzej pojętą własną biologiczną odnowę i ochronę środowiska poprzez stałe podnoszenie poziomu oświaty zdrowotnej i bezwzględne przestrzeganie przez wszystkich czystości środowiska. Należy przechodzić regularne kontrolno-profilaktyczne badania, które nie mogą jednak nosić pejoratywnego piętna „badań przeciwrakowych". Człowiek poddawany testom na ewentualne wykrycie komórek rakowych czy już większych zmian nowotworowych podlega stresom psychicznym i dlatego o profilaktyce chorób nowotworowych należy pamiętać przy każdej wizycie u lekarza.

Wreszcie trzeba upowszechniać metody samokontroli czy samobadania, jak to ma miejsce w wypadku zapobiegania u kobiet nowotworom piersi. Postęp w diagnostyce i terapii doprowadził do tego, że guzy nie przekraczające średnicy 2 cm są już wyleczalne. Zajęcie węzłów chłonnych pachowych znacząco zmniejsza tę szansę. Warto podkreślić, że tylko w jednym przypadku na kilkanaście stwierdzonych guzów rzeczywiście mamy do czynienia z nowotworem. Medycyna stosuje w rozpoznawaniu specjalną technikę zwaną mammografią, która pozwala stwierdzić m.in. mikrozwapnienia w gruczołach piersiowych, z których znowu tylko 1/3 dotyczy guzów złośliwych. Najlepszą okazała się jednak metoda wykrywania małych guzków o średnicy poniżej 1cm przez dokładne obmacywanie piersi. Większość tych nowotworów jest wykrywana właśnie przez kobiety, a ze względu na łatwość badania gruczołów piersiowych odpowiedzialność za wczesne wykrycie ponoszą tak lekarze, jak i same kobiety oraz ich partnerzy. Niestety one same opóźniają zgłoszenie się do lekarza głównie z obawy przed potwierdzeniem rozpoznania oraz konsekwencjami leczenia, które do niedawna rzeczywiście sprowadzało się do usunięcia całej piersi. Dziś medycyna rozporządza na szczęście metodami mniej drastycznymi.

Przy oglądaniu piersi należy zwracać uwagę na wszelkie nowo pojawiające się nierówności, opadnięcia lub wypukłości ich zarysu w czasie ruchu ramion, a nawet na niewielkie obrzmienia, nacieczenia i stwardnienia skóry oraz miejscowe zmiany jej zabarwienia. Na szczęście rak sutka rośnie wolno, podwojenie jego objętości następuje po kilku miesiącach, zaś podwojenie jego średnicy trwa przeciętnie dwa razy dłużej. Samodzielne badanie piersi przez kobiety

absolutnie nie upoważnia ich do stawiania rozpoznania, jakkolwiek jest ważnym elementem nadzorowania własnego zdrowia. Piersi należy badać bezpośrednio po zakończonej miesiączce, ponieważ zawierają one w naturalnym stanie liczne drobne twory gruczołowe, charakteryzujące się tym, że ich masa ulega zmniejszeniu albo nawet całkowitemu zanikowi właśnie po miesiączce.

Wczesne wykrywanie nowotworów, jak każdej innej choroby - jest podstawowym warunkiem skutecznego wyleczenia. Powstająca zmiana nowotworowa dowodzi, że organizm własnymi siłami nie potrafił usunąć pojawiającego się raka, ale jego siły obronno-naprawcze zdołały jeszcze zlokalizować zaistniałe niebezpieczeństwo. Pozwala to na skorzystanie z pomocy lekarskiej dla usunięcia zmiany nowotworowej, które jako poważne ostrzeżenie można porównać z wyleczeniem człowieka z zawału serca. Jest to po prostu poważne ostrzeżenie organizmu. Trudno się wtedy przyzwyczaić do myśli o osiągnięciu granicy własnej sprawności, ale od czegóż rehabilitacja i przykłady ludzi, którzy zmieniwszy swój tryb życia, nawet przy rozległych zawałach serca - dożywają późnej starości. Dlatego chory musi się przede wszystkim zmobilizować psychicznie i należy opanować obawę przed rakiem, ponieważ z powodu przesadnego strachu przed ewentualnym rozpoznaniem raka ludzie odwlekają wizytę u lekarza, zamiast zacząć postępować rozsądniej, skoro wielu może zachorować w przyszłości na raka, a niepokój trzeba uznać za jedną z podstaw mądrości ludzkiej, a nie powód do nieuzasadnionych zmartwień.

4. Życie z własnym rakiem

Minęły na szczęście czasy, kiedy nie znano przyczyny nowotworu i nie było metod wczesnego rozpoznawania i skutecznego leczenia oraz nie wierzono w możliwość samouleczalności nowotworów. Humanistyczny aspekt medycyny wyraża się właśnie tym, że potrafi człowiekowi przyjść z pomocą także w sferze psychicznej.

Nie można zapominać, że dla człowieka z nowotworem zmienia się jego życie zarówno wewnątrz rodziny, jak i na zewnątrz. Niekiedy otoczenie zaczyna unikać chorego, co dzieje się zresztą z najrozmaitszych przyczyn łącznie z irracjonalną obawą przed zakażeniem. Ale czasem dzieje się tak i dlatego, że zdrowe otoczenie nie chce choremu sprawiać przykrości tym, że wie o jego chorobie, lub przypominać, że wszyscy są zdrowi, a jemu los odebrał tę radość. Chorzy powinni utrzymywać możliwie częsty kontakt z otoczeniem. Należy szukać kontaktu z innymi ludźmi będącymi w podobnej sytuacji i nie bać się mówić o swoich dolegliwościach i problemach. Największym niebezpieczeństwem jest zamknięcie się w sobie i całkowite odseparowanie od społeczeństwa. Trzeba nauczyć się na nowo przyjmować wizyty i pokazywać ludziom, że życie toczy się dalej. Najważniejszy jest jednak powrót do pracy, do zajęć, gdyż praca daje człowiekowi najwięcej satysfakcji, stanowiąc dla niego nie tylko źródło dochodów. Czasem trzeba dokonać zmiany swoich zainteresowań czy możliwości zawodowych.

Chory i rodzina muszą się nauczyć żyć razem w nowej sytuacji. Najlepszą ucieczką przed przykrymi myślami jest właśnie jak najszybsze przywrócenie możliwie normalnych relacji rodzinnych. Chorzy na raka, którzy mają coś do załatwienia lub mają gdzie pójść, lżej znoszą przeciwności losu i żyją dłużej. W każdej sytuacji celem postępowania powinien być powrót pacjenta do stylu życia nie ograniczonego przez chorobę i jej leczenie. Przy ocenie efektów nie można brać pod uwagę samego leku czy metody terapii, ponieważ podstawową sprawą jest nie tylko zasięg choroby, ale zdrowie „wyjściowe" pacjenta przed zachorowaniem. Wobec udowodnienia naturalnego występowania nowotworów pieniądze wydatkowane na odkrywanie nowych metod leczenia oraz wyszukiwanie przyczyn nowotworów należy przeznaczyć raczej na szukanie metody prewencji, na drugim miejscu powinna się znaleźć wczesna diagnostyka, a dopiero na trzecim leczenie. Podobnie postąpili światli ludzie przed paroma wiekami z innymi chorobami, jak tyfus, gruźlica, malaria czy cholera.

Medycyna jako wiedza człowieka o człowieku wraz z integralnie z nią złączoną umiejętnością jej wykorzystywania w pielęgnowaniu zdrowia, w leczeniu i rehabilitacji ludzi - jest najistotniejszym wskaźnikiem poziomu współczesnej kultury człowieka. Jej wartość jako wskaźnika polega przede wszystkim na równoczesnym uwzględnianiu każdego człowieka z osobna i wszystkich ludzi razem jako jednocześnie jej podmiotu i przedmiotu. Powszechność podmiotowości medycyny najlepiej ilustruje zawarte w jej definicji pojecie pielęgnowania, które jest dla każdego oczywiste i samo przez się zrozumiałe w chorobie, natomiast o wiele mniej dostrzegane w zdrowiu. Pielęgnowanie bowiem oznacza wykonywanie czynności, które każdy człowiek powinien i mógłby wykonywać sam, gdyby miał odpowiednią w tym zakresie wiedzę, umiejętność i możliwości.

Współczesne pojęcia medyczne muszą być zgodne z aktualnym stanem wiedzy ogólnej, ponieważ chodzi zarówno o ich właściwe rozumienie, jak i posługiwanie się nimi tak, by nie wprowadzać ludzi w błąd i nie hamować postępu. Medycyna obejmuje bowiem nie tylko najogólniej pojętą służbę zdrowia, ale także każdego człowieka z osobna. Ponadto, jak w żadnej innej dziedzinie życia człowieka słowo ma też sprawczą moc czynu, a czasem jest jedynym, a w dodatku jakże często skutecznym lekarstwem.

5. Rak bez tajemnic

Odkrycie tajemnicy raka jest jednym ze zwycięstw umysłu ludzkiego na drodze zrozumienia i opanowywania przyrody. Tajemnicza choroba okazała się skutkiem powstania i rozwoju w wielokomórkowym organizmie nowotworu, który w pierwszym etapie swego istnienia jest czynnikiem mobilizującym miejscowe mechanizmy naprawczo-obronne do przywrócenia zagrożonym komórkom i tkankom ich normalnego fizjologicznego stanu i jednocześnie stanowi dla reszty organizmu sygnał o grożącym mu niebezpieczeństwie. Nie zlikwidowany utrzymuje się w miejscu powstania dostatecznie długo bez powo-

dowania dolegliwości i tylko medycyna może jeszcze w porę przyjść z pomocą organizmowi, który sam nie mógł zlikwidować nowotworu. Właśnie te dwa pierwsze etapy nowotworzenia były zbyt mało poznane, by walka z rakiem mogła być częściej zwycięska. Dopiero postęp ludzkiej wiedzy w drugiej połowie XX wieku, a zwłaszcza fizyki z jej zasadami termodynamicznymi pozwolił zaliczyć nowotwory do podstawowych mechanizmów istnienia i przekazywania przez komórki życia będącego podstawą całej biologii.

Natura rządzi się prostymi prawami i wykorzystuje często w różnych procesach te same mechanizmy, które człowiek w biologii rozróżnia jako wzrost, rozwój, różnicowanie, nowotworzenie itp. W każdym z wymienionych procesów oprócz białek biorą udział kwasy dezoksyrybonukleinowe i rybonukleinowe jako istotne nośniki informacji genetycznej, ale ich życiowe własności mogą się przejawiać tylko dzięki jednoczesnemu współuczestnictwu w komórkach zupełnie pozbawionych życia cząsteczek wody, kwasów fosforowego czy mlekowego oraz atomów najróżniejszych pierwiastków, jonów i wolnych elektronów. Decydujące znaczenie w tym mają tak elementarne nawet czynniki, jak np. odległości i kąty nachylenia pomiędzy składnikami biologicznych struktur, ich ruch i jego szybkość, stan powierzchni itd. Do żyjących komórek i ich wytworów w organizmie dostają się zarówno podobnie zbudowane mikroorganizmy, w tym mające czasem niemal identyczną z poszczególnymi ich genami budowę niektóre wirusy, jak i najrozmaitsze związki nieożywione i ciała obce. Wszystkie wymienione czynniki razem pod wpływem zmian temperatury, ciśnienia i najrozmaitszego promieniowania modelują czynności komórek także w nowotworzeniu, ale podstawowe pytanie nie polega na tym, jak to się dzieje, ale dlaczego?

Prawdziwość każdej teorii polega na tym, że tłumaczy ona i przewiduje więcej faktów niż te, na których podstawie powstała. Wiarygodność ta musi być sprawdzona przede wszystkim w zakresie dyscypliny, z której się wywodzi zanim jej uogólnienia zostaną zastosowane do innych dziedzin wiedzy. Termodynamiczne wyjaśnienie istoty nowotworów zostało sprawdzone na niezaprzeczalnym gruncie fizycznym, jakim jest zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego oraz reakcji fotodynamicznej tkanek.

Jądra atomów pewnych pierwiastków (np. wodoru, fosforu, sodu) zachowują się jak maleńkie magnesy o przypadkowym ukierunkowaniu, niewiele sobie robiąc z ziemskiego pola magnetycznego. Natomiast w organizmie umieszczonym w stałym i dostatecznie dużym, ale zupełnie bezpiecznym i nieszkodliwym polu magnetycznym – jądra te ustawiają się równolegle lub przeciw równolegle do kierunku tego pola. Z kolei zastosowanie dodatkowego i pulsującego pola elektromagnetycznego w postaci fal radiowych odpowiadających magnetycznemu rezonansowi jądrowemu (4 MHz dla wodoru, 146 MHz dla fosforu itd., bo każdy pierwiastek ma tę wartość odmienną) powoduje, że rezonując jądra atomowe przechwytują energię i zmieniają swój stan dynamiczno-przestrzenny. Po zlikwidowaniu pulsującego pola elektromagnetycznego wracające do po-

przedniego stanu jądra atomów oddają przyjętą energię w postaci tych samych fal radiowych. Trwanie tego zjawiska - zwanego czasem relaksacji magnetycznego rezonansu jądrowego - zależy od stanu równowagi rezonujących jąder z otoczeniem. Im ten czas dłuższy, tym stan jest bardziej oddalony od równowagi. Całe to zjawisko można łatwo zobrazować przez jego porównanie do dźwięków strun fortepianu lub piszczałek organów rezonujących tylko na określony dźwięk kamertonu.

Czas relaksacji nukleomagnetycznego rezonansu komórek w tkance nowotworowej jakiegoś narządu jest z reguły najdłuższy i maleje do wartości charakterystycznych dla danego narządu w miarę ich oddalania się od nowotworu. Czas ten charakteryzuje szybkość z jaką rezonujące jądra atomowe osiągają równowagę w stosunku do siebie i otoczenia. W stanach równowagi z otoczeniem osiągają ją szybciej niż w stanach bliskich, a tym bardziej dalekich od równowagi. Dzięki temu zjawisku bezpośrednio od jąder atomowych można uzyskać informacje, w którym miejscu organizmu się znajdują i czy są w tkance prawidłowej, chorobowo zmienionej, nowotworowej lub obumarłej. Tak biofizyka w medycynie burzy wszelkie bariery historycznie rozdzielające fizykę, chemię i biochemię.

Zmiany czasu relaksacji należą do najwcześniejszych oznak czynnościowych i to zanim pojawią się uchwytne przemiany biochemiczne czy fizjologiczne, a następnie morfologiczne. Jeśli zacisnąć gałązkę naczynia wieńcowego serca, to najpierw wystąpią zmiany fizyczne dotyczące koloru i kurczliwości niedokrwionej części serca oraz czasu relaksacji magnetycznego rezonansu jądrowego. Tak powstały zawał serca można zobaczyć w obrazach trójwymiarowych i tak szybkie mogą być tylko odczucia niepokoju, lęku czy bólu. Jeśli jednak przywrócimy ukrwienie w ciągu 5 minut, to obraz zawału zniknie bezpowrotnie. Po prostu zniknie czynnościowy obraz zawału, który musiałby trwać co najmniej 15 minut dla jego potwierdzenia przez transmisyjny mikroskop elektronowy, 30 minut - przez mikroskop elektronowy, a 4-6 godzin przez zwykły mikroskop świetlny i to w dodatku po pobraniu z serca wycinków!

Termodynamiczne ujęcie organizmu sprowadza komórkową teorię R. Virchowa o budowie ustroju z poziomu jądra komórkowego do właśnie jądra atomowego. W tym zrozumieniu organizm jako układ otwarty ma określoną materię i energię oraz nadal składa się z szeregu wyróżnionych komponentów: narządów, tkanek, komórek, dużych i małych cząsteczek, wody, pojedynczych atomów i jonów, ale uchwytna informacja między nimi osiągnęła bezpośrednio poziom jąder atomowych. Po raz pierwszy dzięki klinicznie uchwytnym sygnałom magnetycznego rezonansu jądrowego dosłownie *de novo* oczywistą stała się prawda, że w rzeczywistości człowiek zbudowany jest z atomów, chociaż przez swoje zmysły spostrzega tylko kolor, rozmiary, ruch, smak, konsystencje czy zapach części organizmu. Niestety, morfologiczne struktury - jako najlepiej zrozumiałe - na zbyt długo zdominowały medycynę pomimo olbrzymiego postępu wiedzy o trudniej uchwytnych procesach energetycznych i dynamicznej

przecież istocie przyrody. Olbrzymią zaletą techniki magnetycznego rezonansu jądrowego jest także możliwość rozpoznawania stanów dysypatogennych, które innymi metodami o wiele później dają się stwierdzić jako stany przedrakowe.

Termodynamiczna teoria nowotworzenia stała się punktem wyjścia dla immunologicznego zwalczania śródnabłonkowej neoplazji (nowotworzenia) szyjki macicy u kobiet. Samoorganizowanie się nowotworów ma miejsce w stanach dalekich od równowagi, ale równocześnie powstały nowotwór może trwać i dalej się rozwijać tylko w takich, z reguły śmiertelnych warunkach dla dotychczasowych komórek i tkanek. Można wyobrazić sobie, że z różnych powodów część szyjki macicy o stałej konsystencji ulega wielkiemu rozwodnieniu. Tworzące ją dotychczas komórki znajdują się w stanach coraz bardziej dalekich od fizjologicznej sytuacji wyjściowej i w końcu- obrazowo przedstawiając - zaczynają się topić jedna po drugiej. Na szczęście zjawisko samoorganizowania się struktur dysypatywnych jest uniwersalne i co prawda tylko jedna na milion takich komórek może nauczyć się pływać, przybierając nową strukturę i dając początek klonowi „pływających" komórek. Tak nowotworzenie ratuje życie niedoszłym topielcom! Metody leczenia nowotworów starają się właśnie wyłowić i zniszczyć takich obrazujących raka pływaków. Z samej jednak istoty powstawania struktur dysypatywnych wynika, że można ten sam skutek osiągnąć przez usunięcie nadmiaru wody, czyli przez zmianę środowiska. W tej sytuacji pozostałe jeszcze przy życiu nie zmienione komórki mogą dalej żyć, ale te nowe przystosowane tylko do pływania musza zginąć, bo dla nich normalizacja stanu szyjki oznacza oddalenie od optymalnego stanu wewnętrznego ich gałęzi termodynamicznej. Właśnie w ten sposób można leczyć ludzi, a zaczęło się od zgłoszenia się do kliniki kobiety w wieku 45 lat, u której specjalista ginekolog na podstawie pobranych rozmazów pochwowych i badania kolposkopowego rozpoznał śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy, co zostało w pełni potwierdzone klinicznie. Tylko pacjentka kategorycznie odmówiła biopsji, tj. pobrania do weryfikacji histopatologicznej wycinka z dobrze widocznej na szyjce zmiany. W ponad 90% przypadków taka biopsja nadal jest konieczna do ostatecznego postawienia rozpoznania, jeżeli badania nie wykonuje lekarz doskonale wyszkolony w kolposkopii. W zaistniałej sytuacji nie pozostało nic innego, jak zastosować szczepionkę, która podana domięśniowo trzy razy co dwa tygodnie prowadzi do normalizacji stanu szyjki macicy i pochwy. Po upływie sześciu tygodni nie tylko na stałe unormowały się wyniki rozmazów cytologicznych, ale nawet badaniem kolposkopowym nie można było wskazać miejsca, z którego bez trudności jeszcze parę tygodni wcześniej należałoby pobrać wycinek zgodnie z obowiązującymi zasadami lekarskimi. Obecnie ten rodzaj immunopotencjalizacyjnego leczenia wczesnych etapów powstawania raka szyjki macicy jest już metodą z wyboru u niepłodnych kobiet. W taki sposób termodynamiczna interpretacja przyrody nie tylko została potwierdzona, ale przede wszystkim wskazała medycynie nowe możliwości w pokonywaniu raka.

Rak jest zjawiskiem naturalnym i dlatego najskuteczniej można go pokonywać naśladując i wykorzystując sprawdzone przez miliony lat zjawiska przyrody. Tym łatwiej to przychodzi, im więcej wiemy, im większe mamy doświadczenie nawet w tak pozornie odległych dziedzinach wiedzy, jak magnetyczny rezonans jądrowy i immunopotencjalizacja sił naprawczo-obronnych organizmu. Korzystać można przy tym nawet z codziennych ludzkich doznań. Na przykład każdy człowiek unika bólu, będącego rzadziej objawem choroby niż sygnałem o wystąpieniu zaburzeń, które mogą dopiero doprowadzić do utraty zdrowia, a nawet śmierci. Mimo to, pewnych jego rodzajów specjalnie się nie lękamy, bo każdy z własnego doświadczenia dobrze wie, że np. ból głowy przemija. Natomiast nigdy się go nie lekceważy, bo po prostu tego nie da się zrobić, jeśli ból istnieje. Taką właśnie postawę należy przyjąć również w stosunku do raka jako także zjawiska naturalnego, jakkolwiek niebolesnego na początku swego rozwoju. On też ostrzega, także najczęściej przemija likwidowany siłami organizmu, a dopiero nie leczony staje się poważnym problemem, bo taka jest jego przyroda.

6. Nowotwór i choroba nowotworowa jako przyczyna i skutek

Pojawienie się pierwszych komórek nowotworowych jest lokalnym zjawiskiem i równocześnie sygnałem, że ustrój jako całość nie zlikwidował miejscowych zagrożeń życia jego komórek. Niebezpieczeństwo pełnoobjawowego zachorowania nie dotyczy samej masy nowotworowej, ale przede wszystkim ma podłoże energetyczne, co wymaga zasadniczej zmiany strategii w walce z nowotworami i chorobami nowotworowymi, określanymi wspólnym mianem rak i wiążącym się z tym słowem powszechnym lękiem. Dlatego człowiek musi na nowo nauczyć się wykorzystywać w tym postępowaniu swój unikalny system psychiczno-emocjonalny. Wiara czyniąca cuda w medycynie nie może pozostawać tylko przenośnią, skoro procesy psychiczne bezpośrednio oddziaływują na niewyobrażalnie aktywne już w femtogramowych dawkach (10^{-15}g) hormony podwzgórzowe. To oddziaływanie psyche na całą regulację neurohormonalną i immunologiczną powinno uzmysłowić ludziom podobnie pozorną przepaść między materią i tożsamą z nią energią w oddziaływaniach różniących się ogromnym współczynnikiem Einsteina c^2 (rzędu 9^{10}). Nowotwór bowiem bardziej niszczy swoje otoczenie energetycznie niż materialnie. W chorym organizmie, bo już oddalonym od swojego należnego z racji wieku równowagowego stanu wewnętrznego – rak nie tylko czerpie dodatkowo energię do powiększania swej masy, ale jednocześnie w reszcie organizmu (tzw. w swoim otoczeniu) dokonuje dysypacji materii i energii. Sam produkując mniej entropii niż komórki pierwotne musi ją zwiększać w całym ustroju człowieka.

Komórki raka powstają w wyniku procesu stochastycznego i ich statystycznie uwarunkowany stan wewnętrzny jest tylko jednym z wielu możliwych do samoorganizacji w niepowtarzalnym biologicznym otoczeniu pierwotnych

komórek chorego człowieka. Tak samo wyglądające i o tej samej masie komórki mogą znacznie różnić się energią swego metabolizmu, w wyniku czego lekarz bez jej pomiaru nie może nawet w przybliżeniu stawiać prognozy przebiegu choroby, ale przy bardzo złym rokowaniu niejednokrotnie dochodzi do wyleczenia dzięki oddziaływaniom psychiczno-emocjonalnym chorego na jego własny metabolizm. W 1981 roku w Polsce po raz pierwszy opisano możliwość materialno-energetycznego badania i rejestrowania stanu całego organizmu za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego w ruchomych ambulansach na wzór objazdowych rentgenowskich badań ludności w zwalczaniu gruźlicy, ale wówczas nie przewidywano ewentualności oceny na tej drodze procesów psychicznych, co obecnie stało się już praktyką w naukach czysto humanistycznych. Czas więc najwyższy, by i lekarze na tej podstawie zmienili swoją strategię w zwalczaniu raka pomimo osiągnięcia znaczących postępów w leczeniu poszczególnych rodzajów chorób nowotworowych, które można znacznie wcześniej wykrywać i skuteczniej leczyć.

Największym rozczarowaniem w walce z rakiem okazało się odkrycie jego termodynamicznej przyczyny w postaci naturalnego przyrodniczego zjawiska jako samoorganizujących się struktur dysypatywnych. Ta czysto biofizyczna przyczyna raka nie może zniknąć, tak jak istnienie równie naturalnych np. piorunów i to pojawiających się nawet z jasnego nieba. Społeczeństwo dzięki prognozom meteorologicznym znacznie ograniczyło skutki tego niebezpiecznego zjawiska, a człowiek buduje coraz to lepsze piorunochrony, ale pomimo postępu wiedzy nadal nie zawsze potrafi racjonalnie zachowywać się w czasie burzy. W walce z rakiem pozostaje więc cała nadzieja w wykrywaniu i/lub opóźnianiu mechanizmów prowadzących do pojawienia się stanów dysypatogennych, dobrze już znanych jako stany przedrakowe oraz we wzmacnianiu naturalnej obrony chorego organizmu przed istniejącymi i/lub rozwijającymi się w nim nowotworami m.in. drogą immunopotencjalizacji za pomocą szczepionek w rodzaju Gardasilu czy Gynatrenu. Bardzo istotne znaczenie ma także profilaktyka, prewencja i właściwe leczenie u poszczególnych ludzi takich patologicznych zdarzeń i chorób, których przebycie statystycznie znamiennie zwiększa występowanie u tych osób określonych nowotworów, jak na przykład predysponujący do raka szyjki macicy krwotok położniczy, poród przedwczesny, brak laktacji czy zespół podwzgórzycy pociążowej, młodzieńczej lub po odchudzaniu.

W ocenie efektów walki z rakiem nadużywa się uniwersalnej i dotyczącej wszystkich bez wyjątków chorób zasady, że o wyniku leczenia decyduje jak najwcześniejsze rozpoznanie i to w ich najbardziej początkowej fazie, by w ten sposób usprawiedliwiać brak znaczących postępów leczenia w zaawansowanych stadiach onkologicznych. Przemilczanie dostępnych informacji o naturalnej etiopatogenezie nowotworów jest przyczyną jatrogennych i mediogennych ich uwarunkowań przez np. zbyt długie i agresywne leczenie przewlekłych i zakaźnych chorób lub propagowanie jako bezpiecznych środków farmaceutycznych o podwyższonym ryzyku onkologicznym, a dla eliminowania nałogów

posługiwanie się samym pojęciem raka, przez co utrwala się i niebezpiecznie znacznie nasila ludzki strach w momencie postawienia takiej diagnozy. Wręcz niedopuszczalne jest usuwanie narządów tylko dlatego, że istnieje statystycznie zwiększone ryzyko rozwinięcia się w nich nowotworu niezależnie od metod sugerujących tylko taką możliwość, podczas gdy dzięki osiągnięciom kwantowej termodynamiki i teorii względności zbudowano tomografy, m.in. wykorzystując w nich magnetyczny rezonans jądrowy do równoczesnego badania stanu materialnego i energetycznego dowolnej części i całego organizmu człowieka. Odkrycie uniwersalnego zjawiska samoorganizacji struktur dysypatywnych pozwoliło wyjaśnić dlaczego różne czynniki mogą warunkować powstanie jednego tylko rodzaju nowotworu i odwrotnie – najróżniejsze rodzaje nowotworów może wywołać jedna wystarczająca przyczyna, tj. stan dysypatogenny. Ta przyczyna jednoznacznie tłumaczy też niepowtarzalną tożsamość każdego z osobna nowotworu powstającego w równie niepowtarzalnym biologicznie ustroju oraz brak możliwości samodzielnego rozwoju nowotworów poza organizmem, w którym powstają. Wreszcie lekarz może obserwować nowotwory, stany przed nowotworowe i prawidłowe tkanki dosłownie na poziomie rezonujących jąder atomowych, co ma decydujące znaczenie dla rozpoznawania oraz zachowawczego i operacyjnego leczenia nowotworów pod warunkiem dostosowania do tych technologicznych osiągnięć odpowiadającego im medycznego już rozumowania termodynamicznego, które w Polsce ma już stuletnią tradycję dzięki opublikowaniu w 1906 r. przez Mariana Smoluchowskiego podstaw teorii kinetycznej materii i procesów stochastycznych, m.in. prawa znanego obecnie jako twierdzenie fluktuacyjno-dysypacyjne Einsteina-Smoluchowskiego oraz konstruktywnej roli termicznych fluktuacji w optymalizacji funkcjonowania układów życiowych i w rozpraszaniu światła, tzn. zjawiska opalescencji.

Współodkrywca struktury podwójnej helisy DNA w 1953 roku oraz współinicjator i pierwszy koordynator (1989-1992) projektu poznania genomu człowieka James D.Watson otrzymał w 1962 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny razem z FHC. Crickiem i M. Wilkinsenem. Ostatnio w książce „DNA – pasją mojego życia" (Amber 2000) przypomniał, że w latach 70-tych ubiegłego stulecia Amerykanie bez osiągnięcia końcowego rezultatu poświęcili 10 miliardów dolarów na realizację badań nad rakiem przez dwie konkurujące ze sobą grupy badaczy o odmiennych bezpośrednich celach, z których „jedna pragnęła go wyleczyć, a druga zrozumieć". Sam w 1974 roku uważał, że jego „długo okresowym celem jest zaledwie zrozumienie raka, a nie jego wyleczenie". Lata 1945-1965 uznał za rewolucyjne przekształcenie biologii z nauki opisowej w potężną naukę analityczną przez wykorzystanie skłonności biologów do analizy opisowej, jeśli nauczy się ich podstaw współczesnej fizyki i chemii. Tymczasem wcześniej mimo zawieruchy wojennej Polak B. Skarżyński i Niemiec H. von Euler-Cheplin już w latach 1941-1945 w Europie wydali dzieła podsumowujące biochemie nowotworów i słusznie wskazywali m.in. na znaczenie genów w kancerogenezie, rozumianych przez nich bardziej nowocześnie

niż zredukowanych aktualnie tylko do sekwencji nukleotydów. Nasza książka nawiązuje bezpośrednio do ogólnobiologicznych osiągnięć i tradycji naukowych Uniwersytetu Jagiellońskiego w 100. rocznicę zapoczątkowania nowoczesnej biochemii przez Leona Marchlewskiego (kierownik Katedry w l. 1906-1946).

Mając własne doświadczenie w zachowawczym i operacyjnym leczeniu oraz radioterapii nowotworów łącznie z użyciem radu, przypominającego nam zasługi dla walki z rakiem M. Skłodowskiej-Curie – przedstawiliśmy odkrytą z polskim udziałem dysypatywną naturę raka, by każdy człowiek dla własnego dobra mógł zrozumieć uwarunkowania chorób nowotworowych i decydujące znaczenie w ich powstaniu i przebiegu własnego trybu życia wraz z dbałością o stan zamieszkałego przez ludzi środowiska. Przed samoorganizowaniem się nowotworów najskuteczniej zabezpiecza ludzi ich życie zgodne z autoteleologicznymi zasadami, tzn. w zgodności postępowania każdego człowieka z osobna z wyznawanymi przez niego i społecznie akceptowanymi wartościami etyczno-moralnymi.

Siłą życiową nauki i sztuki jest informacja i dlatego w medycynie samoedukacja stała się najważniejszym gwarantem poziomu zawodowego, ponieważ na każdym profesjonaliście ciążą dwa podstawowe obowiązki: kompetencji i udzielania aktualnej informacji. Przy kompetencji medycznej nie chodzi o formalne lub papierowe kwalifikacje, ale o rzeczywistą wiedzę i umiejętności jej praktycznego wykorzystywania, bo jeśli lekarz nie śledzi postępu w swej dziedzinie, to przestaje być specjalistą. Przede wszystkim nie można ciągle mylić doktryn, czyli zbioru poglądów i wyobrażeń indywidualnych osób czy grup interesów z rzeczywistością, czyli wiedzą. Na przykład nie można szczepionek przeciw wirusom lub bakteriom nazywać przeciwrakowymi, jeśli rzeczywiście nie są bezpośrednio skierowane na zniszczenie konkretnych nowotworów, podobnie jak samo słowo „rak" nie określa jednoznacznie czy chodzi o nowotwory czy o choroby nowotworowe. Strategię onkologiczną należy rozpoczynać od zrozumienia bezpośredniego przyczynowo-skutkowego związku nowotworu i choroby nowotworowej i niszczenia już tego związku, a nie działać dopiero na etapie zwalczania dolegliwości i objawów chorobowych. Przede wszystkim zaś ciężar walki trzeba przesunąć na zapobieganie oraz leczenie lokalnych i ogólnoustrojowych stanów przednowotworowych. Dysypatywna natura nowotworów pozwoliła też zrozumieć pozorne rozbieżności pomiędzy tymi dotychczasowymi poglądami na etio-patogenezę i skuteczność leczenia chorób nowotworowych, które zaledwie dysypatogenne czynniki uznawały za wystarczającą przyczynę neogenezy, ponieważ nie są one ostatnim członem omawianego związku, a tylko czynnikami mogącymi jedynie doprowadzać komórki do stanu dysypatogennego. Same zaś, jak np. wirusy czy bakterie mogą być wystarczające tylko do spowodowania specyficznych chorób zakaźnych. Transformacja nowotworowa komórki realizuje się bowiem na gruncie biofizycznego zjawiska samoorganizacji, w którym jednoznacznie rozróżnia się czynniki konieczne (dysypatogenne) od wystarczającej przyczyny, tj. stanu dysypatogennego całej komórki.

autonom.edu.pl