

Rolul întâmplării în patologia umană

The role of chance in human pathology

Prof. As. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

INTRODUCERE

În ianuarie 2015, doi cunoscuți oncologi americani, C. Tomasetti și B. Vogelstein (1), de la Johns Hopkins University, au publicat în prestigioasa revistă *Science*, un articol în care, bazându-se pe erorile întâmplătoare pe care molecula de ADN le poate suferi în timpul diviziunilor celulare, susțineau că majoritatea cancerelor, mai precis 65% dintre cazurile de cancer, sunt rezultatul unui ghinion. Desigur că se știa și înainte că în timpul replicării moleculei de ADN, adică în timpul copierii celor trei miliarde de nucleotide din care este formată molecula filiformă de ADN, pot să apară anumite erori. De asemenea, se știa și că noi avem niște mecanisme destul de performante de reparare a ADN, pentru studierea cărora Thomas Lindahl, Paul Madrich și Aziz Sancar (2) au primit premiul Nobel pentru chimie, tot în anul 2015. Dar, deși noi știm de mult că ADN-ul nostru poate suferi anumite erori întâmplătoare, continuăm să credem că majoritatea cancerelor sunt produse de niște factori obiectivi, cum ar fi radiațiile, inclusiv radiațiile solare, stresul oxidativ și numeroasele substanțe cancerigene, cum ar fi fumatul și aditivii alimentari sau unii hormoni cancerigeni, ca de exemplu hormonii estrogeni, care joacă un rol deosebit în cancerul de sân, mai ales la femeile care au un număr mai mare de receptori pentru estrogeni. Însă, C. Tomasetti și B. Vogelstein susțin totuși că 65% dintre cazurile de cancer sunt rezultatul unui ghinion determinat de erorile întâmplătoare pe care le poate suferi molecula de ADN.

Deși vedem în fiecare zi cancere pulmonare care apar la nefumători sau cancere de sân care

apar la femeile ce nu au nici genele BRCA1 și BRCA2 mutante, și nici un număr mai mare de receptori pentru estrogeni, încercăm, totuși, să le punem pe seama unor factori cauzali, cum ar fi poluarea, substanțele cancerigene și chiar unele medicamente, ignorând, probabil, rolul întâmplării, care, după cum susțin C. Tomasetti și B. Vogelstein, ar juca rolul principal.

Evident că această concluzie, venită din partea unor oncologi foarte apreciați, a șocat majoritatea oamenilor, care se vedeau privați de posibilitatea unei eventuale prevenții, pe care oricum mulți dintre noi le ignorăm atunci când fumăm, când mâncăm alimente cancerigene și stăm prea mult la soare. De aceea, epidemiologii au intervenit și au arătat că majoritatea cancerelor pulmonare survin totuși la fumători, că multe dintre cancerele de piele apar, totuși, pe suprafețele expuse la razele solare ș.a.m.d.

Organizația Mondială a Sănătății a considerat necesar să intervină printr-un comunicat publicat pe 13 ianuarie 2015, în care a arătat că majoritatea cancerelor nu apar din întâmplare. Adică, fără a exclude complet rolul întâmplării, Organizația Mondială a Sănătății a arătat că majoritatea cancerelor nu sunt rezultatul unui ghinion. Dr. Christopher Wild, directorul Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului, care este forul de specialitate al OMS în domeniul cancerului, a arătat că afirmațiile autorilor, care susțin că apariția cancerului este rezultatul unui ghinion, nu sunt absolut corecte. El aducea ca argument faptul că aceeași formă de cancer care este foarte frecventă într-o anumită populație, poate fi mai puțin frecventă în altă populație, așa cum se întâmplă în cazul cancerului de

Adresă de corespondență:

Prof. As. Dr. Adrian Restian, Membru titular al Academiei de Științe Medicale
e-mail: restian2003@yahoo.com

esofag, care este foarte frecvent la populația din Africa de Est și foarte rar la populația din Africa de Vest, ceea ce subliniază importanța factorilor de risc în apariția cancerului. C. Tomasetti și B. Vogelstein susțin totuși, pe baza unor studii statistice tot atât de convingătoare ca cele folosite de epidemiologi, că 65% dintre cancere apar spontan, din cauza erorilor absolut întâmplătoare care se produc în timpul replicării moleculei de ADN în procesul de diviziune celulară. Adică, majoritatea cancerelor nu au o cauză de care ne-am putea feri.

Fericit cel ce cunoaște cauza

Încă din cele mai vechi timpuri, oamenii și-au dat seama că diferitele fenomene care le influențau viața, trebuiau să aibă o cauză care să le producă. La început, ei credeau că fulgerele, inundațiile, seceta și bolile, care le curmau viața, erau produse de niște forțe divine. Dar când au constatat, de exemplu, că fulgerele sunt produse de o mare descărcare de electricitate și că efectele lor nefaste pot fi prevenite cu ajutorul unor paratrâznete, atunci au început să își dea seama cât de importantă este cunoașterea cauzelor fenomenelor. Pentru că, după cum spunea încă de acum 2000 de ani, poetul roman Ovidiu (3), care medita la Pontul Euxin, unde era exilat, „*fericit este cel ce cunoaște cauza*”.

Tocmai această tendință de a cunoaște cauza fenomenelor a reprezentat scopul fundamental al științei, deoarece oamenii de știință și-au dat de la început seama că numai prin cunoașterea cauzelor poate fi controlată evoluția fenomenelor. De aceea, atât Galileo Galilei, cât și Issak Newton și Rene Descartes, care sunt considerați fondatorii științei moderne, au pledat pentru descoperirea cauzelor, a legilor, a regulilor și chiar a formulelor matematice, după care se desfășoară fenomenele. Rene Descartes a descris chiar o metodologie pentru descoperirea adevărului, adică a cauzelor, iar Galileo Galilei spunea că legile naturii sunt scrise în limbajul matematicii. Unii autori susțin chiar că unele formule matematice, așa cum ar fi cele legate de legea gravitației, de legea conservării maselor, de legea conservării energiei și formulele câmpului electromagnetic, după care funcționează toate aparatele electrice din jurul nostru, au schimbat mersul omenirii (4).

Dar, descoperind cauzele fenomenelor, oamenii de știință au ajuns treptat, dar probabil prea repede, la concluzia că lumea aceasta minunată în care trăim este o lume deterministă, că ea este condusă de niște legi precise și că

aceste legi pot fi puse în ecuații matematice, cu ajutorul cărora s-au putut construi drumuri, poduri, mașini și avioane, care funcționează cu o precizie impresionantă. Cunoscutul astronom francez Piere-Simon de Laplace, spunea acum 200 de ani că dacă am dispune de toate datele necesare, am putea prevedea mersul universului până în cele mai mici amănunte, fără a mai avea nevoie de ajutorul lui Dumnezeu. Acest lucru nu s-a întâmplat însă, deoarece, după marile progrese pe care le-am înregistrat, constatăm acum că 96% din univers este format dintr-o materie întunecată despre care nu știm aproape nimic (5).

Deși podurile și mașinile, construite pe baza legilor și formulelor descoperite de oamenii de știință, funcționau foarte bine, la un moment dat, tot oamenii de știință au constatat că formulele lui Newton, cu ajutorul cărora ne descuțăm foarte bine în viața de fiecare zi, nu sunt chiar atât de precise după cum ni s-ar părea nouă. De exemplu, așa a arătat Albert Einstein că timpul și spațiul sunt foarte relative și că la viteze foarte mari formulele lui Issak Newton nu mai sunt atât de precise. Astfel, în fizica cuantică problema cauzalității fenomenelor a devenit și mai complicată. Chiar dacă a revoluționat fizica de la începutul secolului trecut, Albert Einstein credea, ca și Issak Newton, că lumea este deterministă, că toate fenomenele au o cauză obiectivă și că ele derivă unele din altele, lucru care în fizica cuantică nu mai este atât de adevărat.

Descoperirea cauzelor a reprezentat un mare progres

Este evident că după descoperirea cauzelor care produc sau, mai bine zis, produceau anumite boli, așa cum a fost scorbutul, pelagra, variola, ciuma, holera, febra tifoidă, tifosul exantematic sau gripa, oamenii de știință au reușit să prevină, să vindece, sau cel puțin să amelioreze bolile respective. Așa cum, de exemplu, deși scorbutul a fost observat încă din antichitate, la soldații și mai ales la marinarii care petreceau luni întregi pe mare și care sufereau de sângereări gingivale, de peteșii, de slăbire, de dureri articulare și uneori chiar mureau, a trebuit să treacă multă vreme până când s-a descoperit cauza și tratamentul acestor boli. Încă din 1497, plecând de la niște observații empirice, chiar fără a cunoaște cauza reală a acestor simptome, Vasco de Gama utiliza citricele pentru prevenirea și tratamentul acestor tulburări, iar astăzi se știe că acestea conțin foarte multă vitamina C. În 1536, exploratorul Jacques Cartier, folosind cunoștințele unor localnici, administra marinarii

săi un ceai de tuia, care i-a salvat de la moarte și care, ulterior, s-a dovedit că are 50 mg de vitamina C la 100 g. Chiar fără a cunoaște cauza precisă, marina engleză a introdus încă din anul 1700, citricele în hrana marinarilor. Dar cauza adevărată a scorbutului a fost descoperită abia în 1933, când Albert Szent-Györgyi și Charles Glen King au izolat pentru prima dată vitamina C, a cărei carență produce scorbutul, deoarece omul, spre deosebire de alte animale, nu poate sintetiza vitamina C. După descoperirea cauzei precise a bolii, foarte puțini oameni mai suferă azi de scorbut, o boală care omora acum câteva sute de ani foarte mulți oameni. Același lucru s-a întâmplat și cu pelagra și cu toate bolile infecțioase care reprezentau prima cauză de deces până pe la mijlocul secolului trecut.

De aceea, probabil că cel mai bun exemplu al modului în care descoperirea cauzelor a dus la progresul medicinei, este reprezentat de descoperirea cauzelor microbiene și virotice ale bolilor infecțioase. După cum se știe, epidemiile de boli infecțioase au fost descrise încă din antichitate, de când Tucidide descria, cu 400 de ani î.Hr., epidemiile care bântuiau Atena. Apoi, alți medici, așa cum ar fi Thomas Sydenham și Giovanni Morgani, au observat caracterul contagios al acestor boli. De exemplu, Ignatz Semmelweis, care conducea o clinică de ginecologie din Viena, a observat că numărul mare de cazuri de febră perperală era legat de lipsa măsurilor corespunzătoare de igienă. Toate aceste observații l-au condus pe Luis Pasteur la concluzia că unele boli pot fi determinate de niște microbi. Dar progresele evidente în combaterea bolilor infecțioase nu au fost posibile până când nu s-au descoperit cauzele lor precise. Adică până în 1874, când Hanssen a descoperit bacilul leprei, până în 1882, când Robert Koch a descoperit bacilul tuberculozei, până în 1883, când tot Robert Koch a descoperit bacilul holerici, în 1884, când Loeffler a descoperit bacilul difteric, în 1884, când Goffky a descoperit bacilul tifoid, în 1894, când van Esmen a descoperit bacilul bolului și a.m.d.

După decoperirea cauzelor concrete ale bolilor infecțioase, cercetătorii știau împotriva cui să își îndrepte eforturile lor și, nu după mult timp, au descoperit sulfamidele și antibioticele, care au schimbat radical structura morbidității și au crescut incredibil speranța de viață a omului contemporan.

Transferul patologiei umane de la nivelul organic la nivelul molecular

Dar nu toate bolile sunt produse de cauze externe. De aceea, încă din cele mai vechi timpuri, oamenii au constatat că unele boli sunt transmi-

se genetic, de la o generație la alta. Și după lungi căutări s-au descoperit cauzele genetice ale acestor boli. Încă din 1949, Linus Pauling a arătat că anemia falciformă este o boală moleculară, care ar putea avea o cauză genetică. În 1957, Vernon Ingram a arătat că modificarea hemoglobinei din anemia falciformă este determinată de înlocuirea valinei din poziția 6 a lanțului de hemoglobină, cu acidul glutamic. Iar în 1975 s-a constatat că această anomalie moleculară este determinată de înlocuirea adeninei de la nivelul codonului 6 al genei, care codifică beta-globina, cu timina. În felul acesta s-a demonstrat că o modificare moleculară de la nivelul genei poate determina o modificare moleculară a proteinei și apariția unei boli genetice. Plecând de la această descoperire, s-a ajuns la concluzia că o genă mutantă = o boală și a început să se caute genele mutante din diferite boli. S-au identificat peste 2.000 de gene mutante care produc niște boli foarte grave, cum ar fi coreea Huntington, sindromul Marfan, boala Gaucher, drepanocitoza, talasemia, retinopatia pigmentară, hemofilia, galacozemia, ho-mocisteinuria și multe altele (6).

Descoperirea acestor gene și a modificărilor enzimatică, imunitare, hormonale sau degenerative pe care le produc, a transferat treptat întreaga patologie umană de la nivelul organic la nivelul molecular. Astfel, chiar dacă nu cunoaștem încă prea bine cauza genetică care se află la baza bolilor cronice, noi cunoaștem astăzi mult mai bine substratul molecular al aproape tuturor bolilor cu care suntem confrunțați și ne apropiem destul de rapid de cauza epigenetică a acestor boli, ceea ce ne va oferi probabil noi posibilități de prevenire și tratament (7).

De la cauzalitate la probabilitate

Deși studiile familiale și, mai ales, studiile pe gemeni monoziгоți, au arătat că factorii genetici joacă un rol foarte important și în bolile cronice, totuși, căutându-se genele implicate în apariția bolilor cronice – cum ar fi hipertensiunea arterială esențială, diabetul zaharat, cardiopatia ischemică, astmul bronșic, boala Alzheimer, schizofrenia și cancerul, s-au găsit foarte multe gene suspecte și foarte mulți factori de risc, care uneori produc, iar alții nu produc boala respectivă. În hipertensiunea arterială esențială s-au descoperit peste 200 de gene suspecte, care uneori produc, iar alții nu produc boala. De exemplu, în timp ce unii autori au arătat că polimorfismul genei AGT, care codifică angiotensinogenul poate interveni în apariția hipertensiu-

nii arteriale esențiale (8), alți autori au arătat că polimorfismul genei AGT nu intervine în apariția și în evoluția hipertensiunii esențiale (9). Apoi, în timp ce unii autori au arătat că polimorfismul genei ACE, care codifică enzima de conversie a angiotensinei, poate interveni în apariția HTA (10), alți autori au arătat că polimorfismul genei ACE nu intervine decât la pacienții de sex masculin, nu și la cei de sex feminin (11). De asemenea, unii autori au arătat că polimorfismul receptorilor de angiotensină intervin în patogenia HTA (12), iar alți autori au arătat că polimorfismul receptorilor pentru angiotensină nu intervin în apariția HTA (13). Adică în cazul hipertensiunii arteriale esențiale s-au descoperit foarte multe gene suspecte care uneori produc, iar altele nu produc boala, ceea ce înseamnă că în cazul hipertensiunii arteriale, care este una dintre cele mai frecvente boli cronice, nu s-a putut descoperi o relație liniară între mutația unor gene și apariția bolii.

După descifrarea genomului uman s-a constatat că în genomul nostru se pot afla foarte multe gene potențial patogene, care să nu se manifeste clinic. Spre exemplu, H. Varmus (13) a arătat că noi avem în genomul nostru niște gene protooncogene, asemănătoare cu genele virusului care produce sarcomul găinilor, gene care intervin în diviziunea celulară și care dacă sunt activate pot duce la apariția cancerului. Toate acestea l-au determinat pe Craig Venter (14), conducătorul uneia dintre cele două echipe care au descifrat genomul uman, să spună atunci când și-a văzut propriul genom în care se aflau foarte multe gene potențial patogene, care nu se manifestau clinic, că pe lângă gene ar mai trebui să intervină ceva și acel ceva s-a dovedit a fi epigenetică, ce reglează activitatea genelor în funcție de nevoi. Treptat, s-au descoperit foarte multe modificări epigenetice, privind metilarea genelor și a histonelor, privind intervenția ARN noncodant, care intervine în reglarea posttranslațională a genelor ș.a.m.d. (15). Dar, cu toate că au reprezentat un mare progres, nici mecanismele epigenetice nu pot explica integral problema cauzalității bolilor cronice. Ele ne pot explica modul în care factori de risc influențează activitatea genelor prin intermediul mecanismelor epigenetice, dar nu ne pot explica precis modul în care mecanismele epigenetice realizează imprintingul genomic, adică modul în care embrionul își alege genele sale preferate din cele două șiruri de gene oferite de cei doi părinți, alegere de care va depinde propriul său destin genetic, adică propriul său destin patologic (16).

Probabilitățile subiective

Probabilitățile subiective sunt determinate de faptul că noi nu cunoaștem toate elementele care intervin în desfășurarea fenomenelor. Deși în bolile cronice nu există o relație liniară între modificările genetice și apariția bolilor respective, studiile familiale și, mai ales, studiile pe gemeni monoziigoți, au arătat că și în bolile cronice factorii genetici joacă un rol deosebit de important. Chiar dacă acest rol nu poate fi prevăzut cu precizie, el poate fi prevăzut totuși cu o anumită probabilitate, prin studii statistice. Adică, în loc de cauzalitatea genetică din bolile monogenice, în bolile cronice intervine o probabilitate genetică. Chiar dacă gemenii monoziigoți, care au aceeași informație genetică, nu fac cu precizie aceleași boli, totuși probabilitatea ca ei să facă aceste boli este foarte mare. După cum arată R. Plomin, dacă probabilitatea gemenilor dizigoți, care au o informație genetică diferită, să facă cardiopatie ischemică este de 15%, atunci probabilitatea ca gemenii monoziigoți, care au aceeași informație genetică, să facă cardiopatie ischemică ajunge până la 25%. În cazul diabetului zaharat probabilitățile sunt de 20% și de 65%. În cazul poliartritei reumatoide probabilitățile sunt de 10% și de 45%. În cazul tiroiditei Hashimoto sunt de 2% și de 50%. În cazul obezității sunt de 20% și de 70%. În cazul bolii Alzheimer sunt de 25% și de 55%. În cazul autismului sunt de 10% și de 60% ș.a.m.d.

Acest lucru înseamnă că, spre deosebire de relația de cauzalitate din bolile monogenice, în care moștenirea unei gene mutante produce cu necesitate boala respectivă, în bolile poligenice apare o relație de probabilitate. Astfel, dacă probabilitatea de a apărea un caz de schizofrenie în cadrul populației generale este de 1%, probabilitatea de a apărea un caz de schizofrenie în cadrul unei familii în care o rudă de gradul întâi, adică un părinte sau un frate, este bolnavă de schizofrenie, crește până la 9%. Dacă individul respectiv are un frate geamăn dizigot bolnav de schizofrenie, atunci probabilitatea crește la 17%. Iar dacă el are un frate geamăn monozigot bolnav de schizofrenie, atunci probabilitatea lui de a face schizofrenie crește până la 48%, acest lucru indicând că deși factorii genetici nu determină cu precizie apariția bolii, ei au totuși rol mai mult sau mai puțin evident în apariția bolii. Acest aspect este pus de obicei pe seama unor factori de mediu și a unor factori epigenetici, care uneori produc, iar altele nu produc boala respectivă.

Se poate spune astfel că intervenția unui număr foarte mare de factori interni și externi

transformă relația de cauzalitate într-o relație de probabilitate. De cele mai multe ori este vorba de o probabilitate predictibilă, adică de o probabilitate care poate fi calculată și chiar prevăzută cu o anumită aproximație. Cercetările au arătat că în spatele probabilităților predictibile se află, de obicei, niște parametri ascunși, care, dacă sunt căutați, pot fi descoperiți și chiar sunt descoperiți de multe ori de cercetători. Aceasta înseamnă că printr-un studiu din ce în ce mai amănunțit se pot descoperi uneori cauzele ascunse care produc variabilitatea fenomenelor respective. Evident că până la descoperirea acestor cauze ascunse se fac studii statistice cu ajutorul cărora reușim de obicei să descoperim cauzalitatea probabilistică de desfășurare a fenomenelor.

Deși este foarte utilă, această cauzalitate statistică se referă însă mai mult la o mulțime, decât la un individ. Din acest motiv ea face ca nici diagnosticul să nu poată fi stabilit cu o certitudine absolută și nici rezultatele tratamentului să nu poată fi prevăzute cu o exactitate absolută. De aceea, în pofida progreselor impresionante care s-au realizat, nici astăzi, în medicină, nu se poate vorbi de o exactitate absolută, așa cum se întâmplă în fizică sau în chimie, deoarece ghidurile sunt stabilite pe baza unor cercetări statistice, care, deși reușesc să aproximeze din ce în ce mai bine criteriile de diagnostic și tratament, nu sunt absolut precise pentru niciunul dintre bolnavii respectivi. De aceea, pentru aplicarea ghidurilor se apelează la experiența medicului și la personalizarea tratamentului în funcție de particularitățile inevitabile ale fiecărui bolnav. Tocmai datorită existenței unor relații de probabilitate, medicina a rămas și astăzi, după cum spunea William Osler, acum 100 de ani, o știință a nesiguranței și o artă a probabilităților.

Probabilitățile obiective

Probabilitățile obiective sunt determinate de faptul că unele fenomene se desfășoară absolut întâmplător. Cercetările științifice au arătat că pe lângă probabilitățile în spatele cărora se află niște parametri ascunși, dintre care unii au și fost descoperiți de medicina moleculară, în evoluția fenomenelor mai intervin și o serie întreagă de probabilități în care fenomenele nu au absolut nici o cauză. Aceste probabilități absolut întâmplătoare au dat o mare bătaie de cap cercetătorilor din biologie, din medicină și mai ales din fizica cuantică. Existența acestora, absolut întâmplătoare, l-au determinat pe Albert Einstein, laureat al premiului Nobel pentru descoperirea

efectului fotoelectric, care a avut un rol foarte important în dezvoltarea fizicii cuantice și care era un mare determinist, să spună că *Dumnezeu nu joacă zaruri*. Aceste probabilități absolut întâmplătoare l-au făcut pe Luis de Broglie (17), laureat al premiului Nobel pentru fizică cuantică, să vorbească despre anxietatea pe care o simțea atunci când auzea vorbindu-se despre probabilitatea fundamentală a fenomenelor din fizica cuantică. La aceste probabilități, care se produc absolut întâmplător în timpul diviziunilor celulare, se refereau de fapt C. Tomasetti și B. Vogelstein. Conform lor, o celulă stem poate suferi o astfel de eroare, absolut întâmplătoare, pe care o poate transmite succesoarelor sale, a căror diviziune celulară va scăpa de sub control, ceea ce va putea duce la apariția, absolut întâmplătoare, a unei tumori. Deși, după cum vedem, chiar și aceste erori întâmplătoare au nevoie de niște condiții suplimentare pentru a produce un anumit efect.

Despre existența unor fenomene absolut întâmplătoare a vorbit și Jaques Monod (18), laureat al premiului Nobel pentru genetică, atunci când s-a referit la hazard și necesitate în biologie. Chiar dacă mașinăria genetică are anumite legi, în funcționarea ei intervin, totuși, o serie întreagă de fenomene absolut întâmplătoare, cum ar fi crossing-overul din diviziunea meiotică, fecundarea și imprintingul genomic. După cum se știe, diviziunea meiotică urmărește să reducă la jumătate numărul de cromozomi pe care îl au celulele somatice, urmând ca viitorul organism să primească câte o jumătate din informația genetică pe care o au celulele somatice ale celor doi părinți. Toate celulele somatice au câte 46 de cromozomi, dintre care 23 sunt moșteniți de la mamă și 23 de la tată. Adică toate celulele somatice au, după cum a constatat Gregory Mendel încă de acum 150 de ani, câte două alele asemănătoare, moștenite de la cei doi părinți. Deși acestea conviețuiesc împreună în toate celulele noastre somatice, de obicei numai una din cele două alele, și anume alela dominantă, se va manifesta în fenotip.

În orice caz, pentru a transmite câte o singură alelă din cele două alele pe care le conțin celulele somatice, celulele sexuale vor trebui să-și reducă la jumătate numărul de gene și numărul de cromozomi. Dar în timpul procesului de producere a gameților, adică de reducere la jumătate a informației genetice de care dispun celulele somatice, se produce o recombinare genetică absolut întâmplătoare a genelor respective. După cum se știe, spermatozoidul, care va avea 23 de cromozomi, ia naștere din niște spermatogonii care au 46 de cromozomi, adică 23 proveniți de

la mamă și 23 proveniți de la tată. De aceea, în timpul profazei, cromozomii omologi ai spermatogoniei, adică cei 23 de cromozomi materni și cei 23 de cromozomi paterni se dispun paralel de-a lungul cromatidelor, formând sinapsa. În acest proces, cromatidele nesurori de pe cromozomii omologi se încrucișează, iar cromozomii omologi fac schimburi reciproce, absolut întâmplătoare, de fragmente egale de ADN. Astfel, o serie de gene de pe cromozomul matern pot trece, absolut întâmplător, pe cromozomul patern și invers, realizându-se așa-numitul proces de crossing-over. După ce s-a produs acest schimb absolut întâmplător al genelor din filiația maternă cu genele din filiația paternă, cromozomii omologi încep să se separe longitudinal. Apoi se formează fusul de diviziune și, în cele din urmă, cei doi cromozomi omologi care vor conține un material genetic în care se vor putea găsi atât gene din filiația maternă, cât și gene din filiația paternă a părintelui respectiv, se vor separa și vor da naștere unor celule sexuale care vor avea fiecare câte un material genetic diferit de celelalte celule sexuale. Același crossing-over se va produce și în cazul ovului. Acest lucru face ca viitorul copil să primească niște gene care să aibă o origine foarte îndepărtată în cadrul neamului sau chiar a populației din care provin cei doi părinți (19).

Toate aceste procese absolut întâmplătoare, pe care unii le-au denumit loterie genetică, au rolul de a transmite viitorului copil cât mai multă informație genetică, atât de pe linia bunicilor și a străbunicilor materni, cât și de pe linia bunicilor și a străbunicilor paterni. Dacă nu ar avea loc acest schimb genetic, absolut întâmplător, între cele două seturi de cromozomi, s-ar pierde foarte multă informație genetică dobândită cu greu și cu multe victime colaterale, de către înaintașii noștri (19).

Chiar dacă pentru a putea funcționa normal, viitorul copil va avea nevoie de un singur set de gene, el primește în urma fecundării două seturi de gene. De aceea, zigotul format în urma fecundației va trebui să aleagă, probabil tot întâmplător, încă din prima zi după fecundare, anumite gene de la mamă și anumite gene de la tată, prin așa-numitul proces de imprinting genomic (20). Prin intermediul acestui imprinting genomic, care are la bază niște mecanisme epigenetice, viitorul copil își va alege, probabil tot la întâmplare, destinul său, care devine astfel un destin epigenetic, deoarece plecând de la două destine genetice propuse de părinții săi, viitorul copil a ales prin combinarea genelor primite de la cei doi părinți, propriul său destin epigenetic.

În acest destin epigenetic se va afla rezistența sau predispoziția lui pentru anumite boli, pentru că aproape toate bolile au în cele din urmă o patogenie epigenetică (7).

Însă, ca și când aceste fenomene întâmplătoare nu ar fi suficiente pentru a complica intervențiile noastre în promovarea sănătății, pe lângă aceste fenomene fiziologice absolut întâmplătoare, apar și o mulțime de fenomene nefiziologice absolut întâmplătoare, cum ar fi mutațiile cromozomiale, mutațiile genetice și erorile de copiere a ADN, la care se referă C. Tomasetti și B. Vogelstein. După cum se știe, avem în genomul nostru peste 3 milioane de SNP (Single Nucleotide Polymorphism), adică de mutații singulare care joacă incontestabil un rol foarte important în patologia umană. De aceea se și caută o repartiție sau o hartă a SNP, specifică pentru diferite boli (22).

Efectul întâmplării depinde de condiții

Deși joacă un rol foarte important în patologia umană, concretizarea întâmplării depinde, în cele din urmă, de condițiile în care apare întâmplarea respectivă. De aceea, în cazul în care un eveniment produce cu necesitate un anumit efect fără a avea nevoie de niciun fel de condiții exterioare, atunci el ar putea fi considerat în mod evident drept cauza evenimentului respectiv. În cazul în care evenimentul respectiv are nevoie de foarte multe condiții, care la rândul lor au nevoie de foarte multe alte condiții, foarte variabile, atunci cauza devine doar probabilă, așa cum se întâmplă, de fapt, în medicină. Și cu cât cauza respectivă are nevoie de mai multe condiții exterioare, cu cât aceste condiții depind și ele de alte condiții exterioare, cu atât evenimentul respectiv nu va mai putea reprezenta o cauzalitate și va deveni tot mai puțin probabil. Iar atunci când același efect este produs de cauze foarte diferite, care au nevoie de condiții foarte numeroase, ce ar putea fi și foarte diferite, iar efectele respective vor putea produce la rândul lor diferite efecte în diferite condiții, așa cum se întâmplă în organismul uman, în cazul căruia toate elementele sunt legate între ele într-un sistem hiperintegrat, atunci problema cauzalității devine nu numai foarte personalizată, ci și foarte întâmplătoare (23).

Chiar B. Vogelstein (24) a arătat că pentru apariția cancerului nu este suficientă o singură mutație. De obicei, apariția cancerului începe cu mutația unei gene supresoare, a unei gene reparatoare a erorilor întâmplătoare pe care le poate suferi molecula de ADN. De exemplu,

aparitia cancerului de sân, precum și a cancerului de colon, începe de obicei cu mutația unor gene reparatoare. Dar pentru apariția cancerului mai este nevoie și de mutația unor gene care controlează diviziunea celulară ș.a.m.d. Adică, pentru ca o mutație absolut întâmplătoare să determine apariția cancerului, sunt necesare anumite condiții. Acest lucru este foarte important, deoarece dacă nu prea putem interveni în prevenirea unor erori absolut întâmplătoare, putem interveni asupra condițiilor ulterioare sau asupra înșiruirii unui lanț de erori întâmplătoare. Și, de fapt, acest lucru ar trebui să îl urmăm prin personalizarea stilului de viață, care să evite condițiile de care are nevoie o mutație absolut întâmplătoare pentru a duce la apariția cancerului. Dumnezeu a făcut legile deterministe pentru întregul univers, dar a făcut legile probabiliste pentru fiecare dintre noi, iar de modul în care respectăm aceste legi probabiliste, adică de modul în care vom evita factorii de risc, care uneori produc, iar alteori nu produc boala respectivă, va depinde în cele din urmă sănătatea noastră.

Cauzalitatea informațională

Nu trebuie să uităm însă faptul că sistemele biologice nu sunt numai niște sisteme fizice sau chimice, ci și niște sisteme informaționale, că

ele au luat naștere dintr-o informație genetică și că în ele informația, și nu substanța sau energia, joacă rolul cel mai important (25). Din aceeași substanță, adică din aceleași nucleotide, care sunt aranjate altfel, vor putea lua naștere organisme foarte diferite, deoarece în funcție de modul în care sunt aranjate, nucleotidele respective vor transmite o altă informație genetică. Acest lucru face ca în sistemele biologice să apară o cauzalitate informațională, care face ca un semnal – adică o substanță sau o energie purtătoare de informație, să nu determine, ci să declanșeze un efect ce va depinde nu atât de semnalul respectiv, cât de capacitatea destinatarului de a sesiza semnalul respectiv și de programul lui de funcționare. Noi am arătat că nu numai substratul molecular, cel pe care îl căutăm cu multă asiduitate, ci și informația, care se află în spatele moleculelor respective, poate să reprezinte un parametru ascuns al patologiei umane (26). Trebuie, totuși, să admitem că dincolo de cauzalitatea fizică, de cauzalitatea moleculară și de cauzalitatea informațională, există niște fenomene absolut întâmplătoare, care fac ca diagnosticalele, recomandările și prognosticele noastre să aibă doar o valoare statistică, pe care numai Dumnezeu o poate cunoaște cu exactitate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Tomasetti C., Vogelstein B.** Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, 347, 2015, 78-81
2. **Lindahl T., Madrich P., Sancar A.** Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry, Royal Swedish Academy of Sciences, 2015
3. **Ovidiu.** *Metamorfoze*, Editura Științifică, 1978
4. **Stewart O.** 17 ecuații care au schimbat lumea, *Paralela 45*, 2015
5. **TRIMBLE V.** Existence and nature of dark matter in the universe, *Annual Review of Astronomy and Astrophysics*, 25, 1987, 425-472.
6. **Chong J.X., Buckingham K.J., Jhangiani S.N.** The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities, *AJHG*, 2, 2015, 199-215
7. **Restian A.** Patogenia epigenetică a bolilor cronice, *Practica Medicală*, 3, 2016, 223-229
8. **Kunz R.** Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites, *Hypertension*, 30, 1997, 1331-1337
9. **Wang W.Y.** Exclusion of angiotensinogen gene in molecular basis of human hypertension: sibpair linkage and association analyses in Australian anglocaucasians. *Am J Med Genet*, 87, 1999, 53-60.
10. **Taittonen L.** Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, angiotensinogen gene polymorphisms, family history of hypertension and childhood blood pressure. *Am J Hypertens*, 12, 1999, 858-866
11. **Donnell C.J., Lindpainter K., Larson M.G.** Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study, *Circulation*, 12, 1998, 1766-72
12. **Wang W.Y., Zee R.Y., Morris B.J.** Association of angiotensin II type I receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin Genet*, 15, 1997, 31-34
13. **Varmus H., Harlow E.** Provocative Questions in Cancer Research, *Nature*, 481, 2012, 436-437
14. **Venter J.C.** *A Life Decoded: My Genome: My Life*, Penguin Grup, 2007
15. **Holliday R.** Epigenetics: A historical overview, *Epigenetics*, 2, 2006, 76-80
16. **Restian A.** Epigenetica, *Practica Medicală*, 4, 2010 237-243
17. **Broglie L.** *Certitudinile și incertitudinile științei*, Editura Politică, 1980
18. **Monod J.** *Hazard și necesitate*, Editura Humanitas, 1991
19. **Bernstein H.** Evolutionary origin of recombination during meiosis, *BioScience*. 60, 2010, 498-505
20. **Newman S.A.** The hazards of human developmental gene modification, *Blog Genetic watchdog*
21. **JO P.** The role of genomic imprinting in biology and disease: an expanding view, *Nature Reviews Genetics*. 15, 2014, 517-530.
22. **Nachman M.W.** Single-nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans, *Trends in Genetics*. 17, 2001, 481-485
23. **Restian A.** *Integronica*, Editura Științifică, 1990
24. **Vogelstein B.** Genetic alterations during colorectal-tumor development, *N Engl J Med*. 319, 1990, 525-32
25. **Restian A.** *Medicina cibernetică*, Editura Dacia, 1984
26. **Restian A.** *Patologia informațională*, Editura Academiei, 1977