

**Eva Kamerer**

*MIKROKOSMOS EVOLUCIJE:  
JEDNA AKTUELNA FILOZOFSKA RASPRAVA<sup>1</sup>*

*APSTRAKT: Poslednjih godina vodi se rasprava o tome da li ideja darvinovskih populacija i selekciona objašnjenja vezana za ovu ideju mogu da igraju značajnu ulogu u objašnjenju neoplastičnih tvorevina. Prema jednom stanovištu, populacije kancerskih ćelija predstavljaju minimalne darvinovske populacije čije karakteristike nisu kompleksne adaptacije, dok zastupnici drugog stanovišta insistiraju na tome da karcinogeneza u velikoj meri odgovara evoluciji paradigmatičnih darvinovskih populacija u kojima se selekcija odvija na više nivoa. Cilj ovog teksta je da pokaže zašto koncepcija selekcije na više nivoa i evolucije kooperacije predstavlja vredan pristup u objašnjenju karcinogeneze.*

*KLJUČNE REČI: darvinovske populacije, kooperacija, karcinogeneza, selekcija na više nivoa*

„Ćelije raka rastu brže, adaptiraju se bolje.  
One su savršenija verzija nas samih.“  
Sidarta Mukardži

Kooperaciju smo navikli da asociramo sa ponašanjem, i to čovekovim. Biološki, tj. evolucionim pojam kooperacije, međutim, nije uvek vezan za oblike ponašanja, naročito ne svesnog. On podrazumeva isključivo odnos između specifičnih mehanizama i procesa, koje samo u najširem smislu možemo da nazovemo ponašanje, i adaptivne vrednosti organizma ili neke druge biološke strukture u kojoj se dati proces dešava. Ovakav pristup nije naročito problematičan kada je predmet posmatranja neki postupak, čak i kada je akter biće koje nije čovek i kome ne možemo da pripišemo svest

---

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

onako kako je to slučaj kod čoveka. Na primer, u situaciji kada šimpanze dele hranu, za njih možemo da kažemo da saraduju. Ovo je mnogo manje očigledno kada je reč o nekim drugim stvarima. Da pogledamo jedan sasvim drugačiji kontekst: višćelijski organizmi su evoluirali tako što su se udružili jednoćelijski organizmi. To je, svakako, podrazumevalo da se jednoćelijski organizmi odreknu svoje samostalnosti i funkcija koje su tu samostalnost omogućavale. Jednoćelijski organizmi su evoluirali u specijalizovane ćelije koje više ne mogu da se reprodukuju samostalno. Individualnost višćelijskih organizama, je, dakle, proizvod kooperacije kod koje je svaki sastavni deo podređen celini. Funkcionalnost pojedinačne ćelije se u tom kontekstu procenjuje s obzirom na njen doprinos adaptivnoj vrednosti organizma, a ne s obzirom na njenu sopstvenu adaptivnu vrednost.<sup>2</sup> Iako je navedeni kontekst neobičan, rekla bih da se zaključak nameće sam po sebi: za ovakve ćelije možemo da tvrdimo da saraduju. S druge strane, ćelija koja se prethodno ponašala kooperativno, može da prisvoji novi, nekooperativni način ponašanja. Ovde je reč, dakle, o jednom modelu, koji može da se upotrebi i za razumevanje specifičnih patoloških pojava, kao što je karcinogeneza, tj. nastanak raka. Postavlja se, naravno, pitanje da li je ovakav model nešto više od lepe slike. Cilj analize koja sledi je da pokažem kakva je eksplanatorna moć ovog modela i u kom smislu možemo da govorimo o procesima selekcije u slučaju karcinogeneze.

Još od Darwinovog *Postanka vrsta* (1859) naučnici i filozofi istrajno su pokušavali da princip prirodne selekcije formulišu na način koji bi dozvoljavao da se on primeni na različite domene, a ne samo na populacije živih organizama. Tako bismo, zapravo, princip prirodne selekcije primenjivali u objašnjenju promena u određenoj populaciji nezavisno od toga da li se ona sastoji od antilopa, kompjuterskih programa ili ćelijskih linija. Prema uobičajenoj savremenoj formulaciji, prirodna selekcija deluje u svakoj populaciji u kojoj postoji nasledna varijabilnost u adaptivnoj vrednosti (Lewontin 1970, 1). To znači da ako u populaciji postoje razlike između jedinki u pogledu osobina koje su relevantne za njihovo preživljavanje i razmnožavanje i ove osobine su nasledne, možemo da očekujemo da će populacija da evoluirala pod uticajem prirodne selekcije. Među stvarima koje se mogu činiti pogodnim da budu predmet delovanja prirodne selekcije kancer deluje kao prvoklasni kandidat: kod ove bolesti reč je o populaciji ćelija koje se umnožavaju deobom i između kojih postoji nasledna razlika u adaptivnoj vrednosti. U ovom slučaju, dakle, kancer posmatramo kao populaciju ćelija u analogiji sa populacijom jedinki i prirodnu selekciju koristimo da bismo objasnili karcinogenezu. Sa druge strane, za kancer se vrlo često kaže da možda ne predstavlja

---

2 U ovom tekstu se neću upuštati u rasprave o najadekvatnijem određenju adaptivne vrednosti. Rasprava o adaptivnoj vrednosti je isuviše razgranata da bi mogla da bude uzeta u obzir u ovoj analizi. Za potrebe moje analize dovoljno je razumevanje adaptivne vrednosti kao pojma koji izražava šanse organizma da dostigne polnu zrelost i da se razmnoži, tj. verovatan broj njegovih potomaka.

jednu jedinstvenu bolest, već skup različitih poremećaja u čijoj osnovi stoji poremećaj u deobi ćelija (Bertolaso 2009, 81). Jasno je, dakle, da je veoma komplikovano utvrditi regularnosti koje bi mogle da važe za svaku vrstu kancera. Zato je pitanje da li populacije kancerskih ćelija mogu da se tretiraju kao darvinovske populacije i u kojoj meri ova činjenica može da pomogne kod objašnjenja bolesti neoplazije od ogromnog značaja.

Moja analiza kretaće se u okvirima jedne specifične, aktuelne diskusije o darvinovskom modelu karcinogeneze, u kojoj, načelno, postoje dva polazišta: prema prvom, populacije kancerskih ćelija su darvinovske populacije samo u minimalnom smislu, pa je uticaj prirodne selekcije na njih zanemarljiv i ne može nam objasniti postanak raka (Germain 2012). Prema drugom, promene koje se zapažaju tokom karcinogeneze mogu se pripisati procesima prirodne selekcije zahvaljujući kojima nastaju kompleksne adaptacije (Lean, Plutynski 2016). U prvom delu analize baviću se idejom darvinovskih populacija na kojoj počiva mogućnost evolucionog objašnjenja raka i njenom vezom sa dominantnim modelom karcinogeneze. U drugom delu analize baviću se ograničenjima selekcionog, tj. adaptivnog objašnjenja. U trećem delu ću da iznesem predlog mogućeg daljeg pravca analize, koji se oslanja na ideje iznesene u Lean, Plutynski 2016. Moja teza je da samo značajnije vezivanje analize karcinogeneze za evoluciju kooperacije može da pokaže precizno kakva je snaga selekcionih objašnjenja ovog fenomena. Iako u literaturi ne postoji jedinstven stav oko terminologije, pa neki autori 'kooperaciju' i 'altruizam' koriste kao ekvivalentne, u analizi koja sledi pod kooperacijom podrazumevaću interakciju u kojoj obe ili više jedinki izvlače korist iz međusobnih relacija, za razliku od altruizma koji uključuje štetu za jedinku koja se altruistički ponaša.

## 1.

Naučno istraživanje raka datira od druge polovine 19. veka, ali se ono intenziviralo u poslednjih nekoliko decenija. Formulirano je nebrojeno mnogo hipoteza i modela koji, pre svega, treba da objasne nastanak raka, dakle, prvih nekoliko odsudnih koraka koji dovode do formiranja malignog tumora. Stanje u ovoj oblasti je veoma komplikovano, nepregledan broj podataka i veliki broj teorija skoro da onemogućavaju jasan pregled. Pritom jedna stvar pada u oči: nedostaje jedinstvena teorija koja bi mogla da objasni sve, ili barem veliki broj raspoloživih podataka (Weinberg 2014, 271). Štaviše, prilično je nejasan odnos između postojećih hipoteza. Neke možemo da tumačimo kao međusobno konkurentne, dok druge, zapravo, imaju toliko različito polazište da ih je teško svesti na zajednički imenilac i polazeći odatle analizirati. Darvinovsko polazište u objašnjavanju karcinogeneze nije naročito novo i može da se shvati na različite načine. Prvo, perspektiva organske evolucije može da bude od

značaja zato što pruža uvide u evoluciju ovog patološkog fenomena počev od daleke evolucione prošlosti i svedočanstva o procesima formiranja višećelijskih organizama u odnosu na koje rak može da se posmatra kao reverzna pojava. Ovde je reč o dijahronoj perspektivi koja može da nam pomogne da razumemo zašto jedna ozbiljna patološka pojava nije eliminisana delovanjem prirodne selekcije. O tome će ukratko biti reči na kraju ovog rada. Drugo, darvinovski pristup može da se shvati kao argument koji predstavlja sastavni deo većeg broja modela karcinogeneze koji su razvijeni poslednjih decenija. Ovo, rekla bih, vrlo skromno shvatanje prirodne selekcije nije u eksplanatornom pogledu naročito interesantno, i neće biti središnja tema moje analize. I, konačno, darvinovska selekcija može da se shvati kao model karcinogeneze koji, kao i većina modela, pruža jednu idealizovanu i, samim tim, parcijalnu sliku razvoja bolesti. U ovom smislu je darvinovska selekcija model koji konkuriše drugim modelima karcinogeneze i razmatra se relativno u odnosu na njih. Iako je reč samo o modelu, a ne i o jednoj obuhvatnoj teoriji, mislim da je njegova eksplanatorna snaga značajna i da stoga predstavlja vredan predmet analize. Zato ću darvinovski pristup u objašnjavanju karcinogeneze shvatiti upravo u ovom smislu i razviću ga u daljoj analizi. Naučnici i filozofi koji su uvereni u plodotvornost primene selekcionističkog obrasca na objašnjenje raka, neretko o neoplastičnim tvorevinama govore kao o „mikrokosmosu evolucije“. Slediću ovu intuiciju, koja, po mom mišljenju, vodi u dva različita pravca koja međusobno mogu da se dopunjavaju: prvo, tumori mogu da se objašnjavaju kao populacije ćelija koje zahvaljujući delovanju selekciju stiču adaptivne, maligne fenotipove, i, drugo, procesi koji dovode do formiranja malignih tumora su trag za rekonstrukciju postanka višećelijskih organizama (Davies, Lineweaver 2011, 1).<sup>3</sup>

Ako bismo pitanje kojim se bavimo želeli da izrazimo na jednostavan način, ono bi glasilo: da li pozivanjem na evoluciju putem prirodne selekcije možemo da objasnimo značajne aspekte raka, pre svega karcinogenezu? Iako, kao što sam rekla, darvinovsko polazište u teoriji raka nije novo, ono je u značajnoj meri nadograđeno poslednjih godina uvođenjem ideje darvinovskih populacija. Poznato je da je jedan od teorijski najznačajnijih elemenata Darwinove teorije evolucije tzv. populaciono mišljenje, dakle polazište u kojem se fenomeni organske evolucije objašnjavaju kao procesi na nivou populacije, a ne jedinke. Međutim, koncepcija darvinovskih populacija koja je razvijena poslednjih godina (Peter Godfrey-Smith, *Darwinian Populations and Natural Selection*, 2009), nema toliko za cilj da dalje razvija populaciono mišljenje, koliko da

3 Filozofi i biolozi obično različite aspekte darvinovskog pristupa strogo razdvajaju, i to je slučaj i u raspravi o kojoj govorim: prirodna selekcija se shvata isključivo kao princip koji bi trebalo da objasni nastanak raka, a ne i njegovo evoluciono poreklo (Germain, 2012). U ovom radu želela bih barem da naznačim zašto je produktivno ove dve perspektive razmatrati kao tesno povezane.

preciznije odredi uslove koji su neophodni za delovanje prirodne selekcije. Tako se darvinovska populacija određuje kao populaciju „koja je sposobna da evoluirala putem prirodne selekcije“ (Godfrey-Smith 2009, 6). Videli smo već da se očekuje da će jedna populacija evoluirati zahvaljujući delovanju prirodne selekcije ako postoji nasledna varijabilnost u adaptivnoj vrednosti. Istraživanja su, međutim, pokazala da postoje slučajevi u kojima su ovi uslovi ispunjeni, a ne dolazi do promene učestalosti osobina za koje bi se očekivalo da su selektovane, i obrnuto, da prirodna selekcija izaziva promene u populaciji, iako neki od uslova nije ispunjen. 'Darvinovske populacije' predstavljaju pokušaj da se izađe na kraj sa ovakvim problemima.

Tako se u analizi darvinovskih populacija ne postavlja samo pitanje prisustva ili odsustva navedenih uslova, već se kao bitan aspekt uvodi i stepen njihove ispunjenosti: postavljaju se pitanja stepena varijabilnosti u populaciji, tipa nasleđivanja osobina i njihovog adaptivnog karaktera. Jer, evolucija putem prirodne selekcije može, na primer, da bude onemogućena ukoliko je varijabilnost prevelika. U skladu sa ovim kriterijumima, razlikuju se paradigmatične i minimalne darvinovske populacije. Za populacije koje ispunjavaju samo uslove iz Luontinove definicije smatra se da su minimalne. U njima se može očekivati da će zahvaljujući prirodnoj selekciji da dođe isključivo do promene učestalosti osobine koja u datoj populaciji već postoji. Za razliku od toga, paradigmatične populacije su „sistemi koji omogućavaju proizvodnju novih i kompleksnih organizama koji su visoko adaptirani na okolnosti u kojima se nalaze“ (Godfrey-Smith 2009, 6). U paradigmatičnim populacijama delovanje selekcije izaziva pojavu kompleksnih adaptacija, odnosno pojavu novih povoljnih osobina, takozvanih evolucionih novina. Kod minimalnih darvinovskih populacija to nije slučaj: u njima se pokazuje izvesno dejstvo selekcije, ali ono ne dovodi do promena u populaciji za čije objašnjenje bismo morali da se pozovemo na princip prirodne selekcije. Reč je o tzv. prostim adaptacijama. Čini se da bi najjednostavnije bilo da populaciju kancerskih ćelija uporedimo sa minimalnom i paradigmatičnom darvinovskom populacijom, budući da postoje relativno precizni uslovi koje populacija treba da ispunjava da bi, makar privremeno, bila okarakterisana kao jedan od ta dva tipa. To, međutim, nije tako jednostavno, jer moramo da krenemo od nekih opštih karakteristika kancera (*hallmarks of cancer*) čiji nastanak želimo da objasnimo. Trebalo bi da napravimo razliku između jednog trivijalnog procesa koji može da se uporedi sa prostim grupisanjem osobina, i procesa zahvaljujući kojem nastaje kompleksan sistem i da pokažemo da ova druga vrsta procesa deluje tokom karcinogeneze. U ovom trenutku takvu potvrdu možemo da dobijemo samo uspomoć modela koji pokazuju kako proces selekcije u slučaju raka može da proizvede kompleksan maligni fenotip. Da vidimo, dakle, kako pomoću ovih teorijskih oruđa možemo da analiziramo karcinogenezu.

## 2.

Stav prema kome karcinogeneza može da se tumači kao evolucionini fenomen, kao što sam već napomenula, nije sasvim nov. On potiče od modela klonalne selekcije u kojem se postanak i progres tumora vidi kao posledica diferencijalnog preživljavanja različitih ćelijskih linija. Model klonalne selekcije nastao je 70-ih godina 20. veka i otada je u mnogim aspektima menjan i nadograđivan. Prema osnovnom modelu, nastanak i razvoj kancera vezuje se za genetičke mutacije u ćeliji koja je prethodno bila normalna, za deobu ove mutirane ćelije, i konačno za nastanak populacije klonova u kojoj dolazi do daljih mutacija i koja se širi zahvaljujući delovanju prirodne selekcije. Dakle, tumor predstavlja tvorevinu nastalu evolucijom populacije koja vodi poreklo od prvobitno mutirane ćelije. Evolucija implicira da se uznapredovali tumor sastoji od međusobno različitih ćelijskih subpopulacija. Prema mišljenju naučnika koji kancer posmatraju u skladu sa principom klonalne selekcije, on se razvija putem stalnog ponavljanja procesa selekcije genetičkih varijacija „unutar adaptivnog pejzaža ekosistema tkiva“. (Greaves, Maley, 2012, 306) Drugim rečima, da bi napredovao, kancer mora da reši adaptivne probleme koje pred njega postavlja tkivo u kome se razvija: da izbegne uobičajene signalne puteve i uspostavi sopstvene, da koristi postojeće metaboličke puteve organizma kako bi obezbedio sopstveni rast itd. Ovaj model u potpunosti odgovara jednostavnoj shemi evolucije neke populacije jednoćelijskih organizama: od mutirane ćelije stvara se populacija tumorskih ćelija, u ovoj populaciji pojavljuju se mutacije, i one ćelije koje zahvaljujući mutacijama imaju selektivne prednosti postaju prethodnica nove subpopulacije. Dakle, selektuju se one mutacije, tj. ćelije koje omogućavaju progres tumora isto onako kao što se u populaciji organizama selektuju mutacije koje stoje u vezi sa karakteristikama sa većom adaptivnom vrednošću. Ove stupnjevite sekvence se razlikuju od tumora do tumora, budući da životna sredina određuje specifične selektivne pritiske. Ovakav pristup doveo je do uverenja da kancer poseduje „inherentno darvinovski karakter“ (Graves, Maley, 2012, 306).<sup>4</sup>

4 Na sličan način je darvinovski argument integrisan u još neke modele karcinogeneze, od kojih je najznačajniji hijerarhijski koji počiva na tezi o kancerskim matičnim ćelijama (*cancer stem cells*). Kancerska matična ćelija je entitet koji je postuliran po analogiji sa normalnim matičnim ćelijama koje postoje u organizmu i zadužene su za obnavljanje ćelija različitih tkiva. To je u okviru tumora mala populacija ćelija koje su nediferencirane, čijom asimetričnom deobom se proizvodi još jedna ista takva ćelija i tzv. opredeljena progenitorska ćelija od koje nastaju diferencirane ćelije. Kancerske matične ćelije bi trebalo da objasne zašto u tumorima postoje nediferencirane ćelije koje su otporne na terapiju i koje omogućavaju istrajni rast raka i njegovo metastaziranje. Razlika između matičnih, opredeljenih progenitorskih i diferenciranih ćelija prikazuje se kao hijerarhijska struktura, otuda potiče naziv modela. Detaljnije o vezi između darvinovskog pristupa i različitih modela karcinogeneze up. Bertolaso 2016, 32. i sl.

Diskusija koja se u poslednjih nekoliko godina vodi među filozofima biologije odnosi se upravo na ovaj poslednji stav, koji tvrdi da je kancer pojava koja suštinski ima darvinovski karakter. Iako ovaj stav deluje pomalo esencijalistički, reč nije o tome da kancer poseduje neku suštinu, već više o tome da je u pitanju pojava koja može da se objasni delovanjem prirodne selekcije. Polazeći od ovog stava, dakle, možemo da postavimo pitanje da li princip prirodne selekcije zaista predstavlja vredno eksplanatorno oruđe u ovom specifičnom kontekstu i da li selekciona objašnjenja nastanka raka donose neke značajne uvide koji mogu biti od teorijskog i terapijskog značaja. Ukoliko bi selekcija dovela do pojave kompleksnih adaptivnih svojstava ćelija/tumora, selekciona objašnjenja bi bila značajna. U suprotnom, ona bi se odnosila na nezanimljiva svojstva kancera koja nisu od značaja ni za njegovo objašnjenje ni za lečenje. Prvo pitanje koje se postavlja je šta su kompleksna adaptivna svojstva. Naučnici se skoro bez izuzetka slažu da među kancerskim ćelijama postoji selekcija: one sa većom adaptivnom vrednošću potiskuju one sa manjom, dakle postoji diferencijalno preživljavanje i reprodukcija. Pitanje je, međutim, da li to dovodi do evolucije adaptivnih novina, tj. da li se radi o kumulativnoj evoluciji u pravom smislu (Germain 2012, 787). Osnovna darvinovska shema organske evolucije pretpostavlja da zahvaljujući adaptivnoj razlici koja postoji u naslednim osobinama dolazi do nagomilavanja razlika među organizmima i, zahvaljujući tome, nakon izvesnog broja generacija, organizmi se u značajnoj meri razlikuju od svog početnog, predačkog stanja. Ovo je poznata gradualistička shema evolucije. Evolucionarne novine su rezultat laganog i dugotrajnog nakupljanja malih promena. U slučaju karcinogeneze, naš stav o eksplanatornoj važnosti principa prirodne selekcije zavisio bi, dakle, od mogućnosti da se promene akumuliraju u pojedinačnoj kancerskoj ćeliji, tj. u ćelijskoj liniji njenih klonova, što bi dovelo do nastanka potpuno oblikovanog malignog fenotipa koji poseduje sve relevantne odlike (Hanahan, Weinberg 2000). Samo ukoliko rak nastaje na ovakav način mogli bismo da tvrdimo da je opravdano da ga posmatramo kao paradigmaticnu darvinovsku populaciju. Barem je takav stav autora koji negiraju značaj selekcionih objašnjenja u kontekstu karcinogeneze (up. Germain 2012). Razmotrićemo zato malo detaljnije problem kompleksnih adaptacija.

Pitanje o granicama selekcionog objašnjenja nije formulisano tek u području modela karcinogeneze. O njemu se raspravlja decenijama u vezi sa individualnim osobinama. Dve standardne pozicije u ovoj raspravi su sledeće: 1. delovanjem prirodne selekcije možemo objasnimo zašto jedinka poseduje određenu osobinu (Neander 1988) i, 2. princip prirodne selekcije nam omogućava da objasnimo samo distribuciju date osobine u populaciji (Sober 1985). Ukoliko bi prva pozicija bila prihvatljiva, ona bi pružila znatnu podršku našem pravcu analize. Naime, nasuprot standardnom stanovištu prema kojem prirodna selekcija može da objasni zašto postoje jedinke sa određenom osobinom, ali ne i zašto određena jedinka poseduje datu osobinu, stanovište koje želim da branim ističe značaj objašnjenja koja se pozivaju na kumulativnu selekciju,

između ostalog i zato što „prirodna selekcija koncentriše genetičke kombinacije tako da razviće kompleksnih adaptacija postaje verovatnije“ (Neander 1988, 422). O čemu je ovde reč? Zamislimo da analiziramo delovanje selekcije kao da se ono sastoji od mnoštva koraka koji su međusobno kauzalno izolovani, poput bacanja novčića. U tom slučaju selekcija će voditi većoj učestalosti povoljnih mutacija i u svakoj generaciji ćemo imati specifičnu distribuciju osobina. Uobičajeno shvatanje selekcije je upravo ovakvo. Međutim, kada je u pitanju kumulativan proces selekcije koji za rezultat ima kompleksne adaptacije, pojedinačne sekvence nisu kauzalno nezavisne, i ishod buduće sekvence zavisi od rezultata prethodnih (Neander 1995, 584). Specifični konteksti, kao što je, recimo, slučaj interakcije gena, opravdavaju ovakvo predstavljanje selekcije. Jedan te isti gen u različitim genskim okruženjima ima različitu adaptivnu vrednost. Ako se on zahvaljujući mutaciji pojavi u genskom fondu u kojem već dominira gen u kombinaciji sa kojim on ima visoku adaptivnu vrednost, njegove šanse da se proširi u populaciji i da oblikuje odgovarajući fenotip biće znatno veće. Ukoliko se, međutim, ovaj gen nađe u drugačijem okruženju, u kojem ima, recimo, maladaptivno dejstvo, selekcija će ga eliminisati. Dakle, bar u nekim važnim slučajevima „selekcija čini više nego što je puka distribucija genotipova i fenotipova: *putem* distribucije postojećih genotipova i fenotipova ona igra važnu kauzalnu ulogu u određivanju koji će novi genotipovi i fenotipovi da se pojave“ (Neander 1995, 585). Utoliko je kumulativna selekcija različita od bacanja novčića, kod kojeg prethodni rezultati bacanja ne menjaju buduće ishode. Kumulativni efekti selekcije bi, prema ovakvom shvatanju, morali da budu veliki i da menjaju buduće ishode. Može se reći da prirodna selekcija „grupiše mutacije...oko adaptivnih tačaka u prostoru dizajna“ (Neander 1995, 586).<sup>5</sup> Tako osobine jedinki ne objašnjavaju samo mutacije i nasleđe, već i prirodna selekcija, jer ona, prema ovoj shemi, utiče na to koje će se postupne varijacije pojaviti. Prirodna selekcija, prema tome, može da objašnjava individualne osobine upravo zahvaljujući tome što se poziva na njihovu učestalost u predačkoj populaciji. Ova rasprava je dalje razvijana kod drugih autora, a klasifikacija objašnjenja koja bi mogla da budu u vezi sa principom prirodne selekcije je ponešto transformisana. Tako, možemo da razlikujemo objašnjenje distribucije (*distribution explanation*) i objašnjenje postanka (*origin explanation*) (Godfrey-Smith 2009, 42), koja u osnovi odgovaraju razlici koju sam prethodno razmatrala. Za našu temu je od prvenstvenog značaja da vidimo da li postoje neka načelna ograničenja u korišćenju prirodne selekcije kao eksplanatornog principa kada želimo da objasnimo poreklo neke osobine. Pitanje da li prirodna selek-

5 Sasvim je moguće da i neki uvidi do kojih je došla evolucionarna biologija razvića mogu da se tretiraju kao potvrda ove pozicije. Naime, u eksperimentima veštačke selekcije pokazalo se da specifičan selektivni pritisak može da dovede do ekspresije gena koji se bez ovakve selekcije ne ispoljavaju, i da se zahvaljujući tome kod jedinke pojavljuju kompleksne nove osobine koje su nasledne (up. Belyaev 1979, 307. i sl., Jablonka, Lamb 1995, 141. i sl.).



cija može da objasni zašto određena jedinka poseduje datu osobinu ispostaviće se kao sekundarno u odnosu na pitanje uloge prirodne selekcije kod prvog pojavljivanja te osobine (Forber 2005, 329).

Jedna od važnih poenti prethodne rasprave je da prirodna selekcija ne samo da može da objasni događaje na nivou populacije bez pozivanja na promene kroz koje prolaze članovi te populacije, već može da objasni i karakteristike jedinki polazeći od promena u populaciji (Neander 1995a, 71-72). U analizi kumulativne evolucije ponekad se govori o tzv. selektivnom stepenovanju: moguće je razlikovati populacije s obzirom na stupnjevite razlike između adaptivnih vrednosti alela koji su prisutni u populaciji. U situaciji kada u populaciji postoje genetičke kombinacije koje se međusobno razlikuju u pogledu svoje adaptivne vrednosti tako da imamo ne samo razliku između one kombinacije sa manjom adaptivnom vrednošću i one sa većom, već i nekakve prelazne stupnjeve, ishod delovanja prirodne selekcije diktiran je delovanjem više faktora. Naime, kombinacije koje su u pogledu adaptivne vrednosti prelazne predstavljaju kontekst koji omogućava da selekcija deluje kreativno i omogući pojavu nove osobine (Forber 2005, 332 i sl.). Ideja darvinovskih populacija evolucione fenomene prikazuje u ovakvoj perspektivi: naime, darvinovske populacije se razlikuju po tipu upravo s obzirom na stepen prisustva uslova koji su tradicionalno shvatani kao konstitutivni za delovanje prirodne selekcije, tj. „ponašanje sistema je određeno posebnim oblicima koje imaju varijacija, nasleđe i razlike u adaptivnoj vrednosti...” (Godfrey-Smith 2009, 39). To, drugim rečima, znači da specifičan kontekst koji data populacija predstavlja određuje da li će selekcionni procesi dovesti do evoluciono irelevantnih ishoda ili do pojavljivanja nove osobine.

Da vidimo kakve su implikacije rasprave o selekcionom objašnjenju za analizu karcinogeneze. Snažno selekciono objašnjenje oslanja se na mogućnost kumulativne evolucije: selekcija čuva i uvećava promene tokom generacija i na kraju dovodi do formiranja neke evoluciono nove osobine. Sećamo se da zastupnici stanovišta koje osporava važnost prirodne selekcije za objašnjenje karcinogeneze kao odsudan argument navode da kod kancera ne postoje kompleksne adaptacije, tj. evolucione novine (Germain 2012, 787). Kada to prevedemo u terminologiju prethodne rasprave, tvrdnja bi glasila da u slučaju karcinogeneze ne postoji kumulativna selekcija. Utoliko se čini da prirodna selekcija nije pogodan eksplanatorni princip kada je reč o karcinogenezi. Međutim, rekla bih da ova tvrdnja može da se dovede u pitanje. Jer, ako bismo pomenutu ideju o kauzalnoj važnosti distribucije genotipova i fenotipova za postanak i oblikovanje kompleksnih osobina preneli u područje karcinogeneze, pitanje da li kod kancera nalazimo kompleksne adaptacije moglo bi da se formuliše na specifičniji način: da li su relevantne promene do kojih dolazi na nivou jedne ćelije, tj. ćelijske linije, ili su njihove interakcije ono što je relevantno za objašnjenje ovog patološkog fenomena? Drugim rečima, u kojoj formi je najverovatnije da kod karcinogeneze dolazi do kumulativne evolucije? Biološki trivijalna činjenica da jedan te isti gen u

različitim genskim okruženjima ima različitu adaptivnu vrednost predstavlja dobar model za objašnjenje postanka kompleksnih bioloških struktura uopšte. Tako možemo da tvrdimo da će ćelija koja je prošla samo delimičnu transformaciju u pravcu maligniteta imati različite evolucione šanse, tj. adaptivnu vrednost u različitim okruženjima. Interakcije sa drugim ćelijama, i to ne samo sa onim koje nisu transformisane, već i sa ćelijama koje su takođe delimično transformisane, omogućiće kumulativnu evoluciju, tj. postanak kompleksnih adaptacija. Sledeći navod dobro ilustruje ideju koja stoji u osnovi ove analize: „Pretpostavimo da progresija tumora zahteva prisustvo tri genska produkta, nazovimo ih A, B i C. Jedna ćelija može da evoluirá tako da akumulira sve tri mutacije i time dostigne maligni fenotip. S druge strane, tri genska proizvoda mogu da se pojave nezavisno u različitim ćelijama, i one mogu genske produkte da dele kao zajednički posed. U ovom scenariju, maligni fenotip nastaje kao emergentno svojstvo nastalo iz skupa ćelija koje kooperiraju, a ne od jedne ćelije“ (Wodarz, Komarova 2014, 460-461). Drugim rečima, istinska eksplanatorna važnost principa prirodne selekcije u domenu karcinogeneze može adekvatno da se odredi samo ako se posmatra selekcija na više nivoa. Od važnosti, dakle, nisu samo fenotipovi pojedinačnih ćelija i njihovih potomaka, već ono što bismo mogli da nazovemo kolektivnim fenotipom koji je nastao specifičnom interakcijom, tj. kooperacijom jedinki koje čine datu populaciju. Matematički model koji polazi od ideje da rak može da evoluirá zahvaljujući zajedničkom korišćenju pojedinačnih genskih proizvoda pokazuje da je uloga prirodne selekcije u ovom procesu može da bude od temeljnog značaja.

### 3.

Jedan od najvećih izazova za razumevanje kancera je određivanje razlike između normalnih i kancerskih ćelija. Kao što smo znamo, kancerske ćelije nisu strani organizam, poput patogena, nego naše sopstvene ćelije koje su transformisane, ali samo u određenoj meri: one još uvek mogu da koriste uobičajene signalne puteve koje koriste normalne ćelije i mogu da se služe metaboličkim resursima kojima organizam raspoláže. Ono što bismo mogli da nazovemo 'stanje kancerske ćelije' još uvek predstavlja nepoznanicu i očigledno nije u potpunosti iscrpljeno određenjima koja Henahen i Vajberg navode u svom čuvenom tekstu (*The Hallmarks of Cancer*). Tako se kancerska ćelija shvata kao matična ćelija, kao dediferencirana ćelija, kao ćelija koja poseduje funkcije značajne tokom embriogeneze itd. Shvatanje ove razlike između normalne i kancerske ćelije otuda deluje kao najveći problem, i u teorijskom i u terapijskom smislu (Lineweaver et al. 2014, 827). Tako barem pretpostavljaju sva polazišta koja su fokusirana na pojedinačnu ćeliju i inicijalnu ulogu njene transformacije u genezi raka. Čak i tamo gde se o kancerskoj ćeliji govori u množini, uglavnom se podrazumeva da pojedinačna ćelija zahvaljujući nekim procesima (genetičkim mutacijama, epigenetičkim procesima itd.) treba da stekne novi,

maligni identitet koji se razlikuje od identiteta normalne ćelije, ali ne tako značajno da bi se radilo o stranom telu.

Analiza u prethodnom poglavlju omogućila nam je da uvedemo pretpostavku da mnogi fenomeni vezani za genezu raka koji ne mogu da se objasne polazeći od pojedinačne ćelije mogu da se objasne na nivou kolektiva koji čine tumorske ćelije. Time se akcentat diskusije premešta i rešenje problema granice selekcionih objašnjenja zavisi od pitanja uticaja selekcije na poreklo osobine. Sada se, dakle, postavlja pitanje da li tumor poseduje selekciono relevantna svojstva na nivou grupe ćelija, tj. većeg broja različitih ćelijskih linija<sup>6</sup>. Ovo je pitanje mogućnosti tzv. selekcije na više nivoa koja predstavlja proširenje izvorne teorije prirodne selekcije. Intuitivno je jasno da je biološki svet hijerarhijski organizovan. I ispod i iznad nivoa jedinke postoje mnogi nivoi organizacije: geni, ćelije, organi, sistemi organa, grupe organizama, vrste itd. Ne mogu se, međutim, svi ovi elementi shvatiti kao nivoi u hijerarhijskoj organizaciji. Ovde ne možemo da ulazimo u detalje rasprave o shvatanju biološke hijerhije, pa ću zato izneti samo osnovne ideje. Kako se, dakle, određuje kriterijum pomoću kojeg razlikujemo nivoe u hijerarhiji? Prvo što nam pada na pamet kao mogući odgovor je stepen složenosti, tj. jednostavnosti biološke strukture. Tako su ćelije jednostavnije od tkiva i organa koji su od njih sačinjeni, a ovi opet od organizma čiji su deo. Međutim, iako je stepen složenosti jedan od kriterijuma, on sam po sebi nije dovoljan. Uobičajena predstava o hijerarhijskoj organizaciji počiva na slici o „skupu ugneždenih jedinica (*nested units*)...gde svaka veća jedinica sadrži određeni broj manjih jedinica“ (Okasha 2006, 40). Na prvi pogled deluje da se u ovakvu sliku uklapaju i organi i sistemi organa koje organizam sadrži. Da bismo uneli red u razmišljanje o biološkoj hijerarhiji moramo preciznije da odredimo kakav je odnos između manjih jedinica i veće jedinice koja ih sadrži. Neki autori predlagali su interakciju između delova kao rešenje problema. Delovi, pritom, mogu da budu fizički povezani, kao ćelije u višećelijskom organizmu, ali ova veza može i da izostane. Takav slučaj imamo kod interakcije insekata u jednoj koloniji. Fizička povezanost je, dakle, sporedna. Međutim, i dalje nam može izgledati da je odnos između organa i organizma prvoklasni kandidat za hijerarhijsku strukturu. Strožiji kriterijum koji se pored interakcije uvodi je da entiteti na svim nivoima hijerarhije „budu homologni organizmima u slobodnom stanju, postojećim ili izumrlim“ (McShea 2001, 408). Ćelije i njihovi sastavni delovi sasvim očigledno zadovoljavaju ovaj kriterijum, naime, istorija života vezana je za velike prelaze u kojima je udruživanje samostalnih jedinica kao što su organele i ćelije u veće celine omogućilo nastanak višećelijskih, složenih organizama. S druge strane, organi kao što su srce ili bubreg (ili tkiva koja ih sačinjavaju) nikada nisu samostalno

6 Kancer je prvobitno shvatan kao homogen u genetičkom i fenotipskom pogledu. Tek kasnija istraživanja su potvrdila da je heterogenost kod tumora ogromna i da njen stepen i tip određuje razvoj bolesti. Većina današnjih modela karcinogeneze primarno pokušavaju da pruže objašnjenje ove činjenice.

mogli da opstanu u prirodi niti su mogli izdvojeno da se reprodukuju. Time su ovi nivoi organizacije eliminisani iz priče o biološkim hijerarhijama. Načelno, ova ideja počiva na specifičnom pristupu: složene tvorevine posmatraju se polazeći od evolucione istorije. Ovakav pristup dozvolio je dalje nijansiranje kriterijuma. Nije dovoljna samo interakcija između jedinica na nižem nivou, neophodno je da se u toku evolucije razvije nekakav mehanizam „koji redukuje konflikt da bi se smanjila kompeticija unutar grupe koja bi potkopala integritet celine“ (Okasha 2006, 42). Teorija selekcije na više nivoa zapravo tvrdi da selekcija može istovremeno da deluje na različitim nivoima biološke organizacije, i da ona ne mora nužno da deluje u istom smeru. Dakle, različiti nivoi selekcije mogu međusobno da budu i u konfliktu. Ipak, osnovna ideja je da događanje na jednom nivou može da bude efekat istovremene selekcije na nekom drugom, nižem ili višem nivou, pa je adaptivna vrednost jedinki na datom nivou određena konstelacijom na ovim drugim nivoima.

’Selekcija na više nivoa’ može imati dva značenja i zbog toga se obično govori o selekciji na više nivoa 1 i selekciji na više nivoa 2 (*multilevel selection 1, multilevel selection 2*, u daljem tekstu MLS1 i MLS2). Različite formulacije olakšavaju da se polazeći od datog ishoda razlikuje na kom nivou se odigravala selekcija. Naime, postoje slučajevi u kojima adaptivna vrednost jedinke zavisi od činjenice da je ona član određene grupe (MLS1), i oni drugi, u kojima postoji diferencijalno preživljavanje grupa zahvaljujući tome što one imaju različitu adaptivnu vrednost (MLS2). U ovom drugom slučaju postulira se postojanje kolektivnih karakteristika koje ne moraju da budu puki skup karakteristika sastavnih delova, tj. članova grupe. Selekcija na više nivoa je veoma raznolika, MLS1 i MLS2 su samo najjasnije izdvojeni tipovi ove selekcije. Nama se postavlja pitanje da li karcinogeneza predstavlja situaciju koja može dobro da se objasni nekim od ovih tipova. Sasvim je očigledno da selekcija na više nivoa drugog tipa eventualno može da se primeni na slučaj metastaze, kod koje jedna grupa ćelija proizvodi drugu grupu. Ova selekcija, međutim, takođe zahteva neke uslove za koje nije baš sasvim jasno da li ih metastaza ispunjava. U svakom slučaju, čini se opravdano da MLS2 izostavimo iz rasprave, budući da nas zanima karcinogeneza kod koje sasvim teško može da se govori o diferencijalnom preživljavanju grupa. Pažnju ćemo, dakle, usmeriti na selekciju na više nivoa prvog tipa, gde adaptivna vrednost jedinke zavisi od toga u kakvoj grupi se nalazi. I ovaj tip selekcije podrazumeva određene uslove: u njoj govorimo o karakteristikama jedinki koje sačinjavaju grupe i o promeni učestalosti jedinki sa određenim karakteristikama u datoj grupi. Promena učestalosti je, posredno, efekat činjenice da jedinka pripada određenoj grupi (Damuth, Heisler 1988, 410). U analizi će, dakle, od važnosti biti aspekt uticaja grupe, i to u drugačijem smislu nego što se to podrazumeva u poznatom modelu koji nastanak raka objašnjava poremećajem arhitekture tkiva. Pod grupom podrazumevaću grupu ćelija u kojoj je u svakoj ćeliji došlo do delimične transformacije koja sama po sebi ne može da dovede do razvoja bolesti. Tek „dinamika grupe“ može da objasni kako

nastaje jedinka, tj. ćelija sa novim, patološkim ponašanjem. Dakle, ako pretpostavimo da potpunu malignu transformaciju treba da objasnimo na nivou pojedinačne ćelije, uloga selekcionih modela nije velika. Međutim, ako zamislimo kontekst u kojem je u svakoj pojedinačnoj ćeliji došlo do različitih delimičnih transformacija, selekcija na više nivoa predstavlja pristup čiji značaj nije zanemarljiv, naročito ako imamo u vidu da mutacije nisu naročito česti događaji, pa je verovatnoća da se sve mutacije neophodne za karcinogenezu pojave u jednoj ćeliji prilično mala. Dinamika grupe ćelija mogla bi biti ključ za stvaranje jedinke sa novim identitetom, malignog tumora. Dakle, načelno „selekcija na jednom nivou može da uveća ili smanji učestalost osobine u populaciji, koja onda može da utiče na to šta selekciji stoji na raspolaganju na nižem ili višem nivou...“ (Lean, Plutynski 2016, 41). Prevedeno u terminologiju karcinogeneze, to znači da bi pojava mutacija na nivou pojedinačnih ćelija koje su povezane relacijom kooperacija mogla da obezbedi evoluciju populacije u pravcu formiranja malignog tumora. Pojava kompleksnog fenotipa kao što je maligni fenotip posledica je selekcije kod koje adaptivna vrednost pojedinačne ćelije zavisi od činjenice da se nalazi u specifičnoj grupi, u ovom slučaju u grupi ćelija koje su takođe delimično transformisane. Kada na karcinogenezu primenimo ovakvu analitičku shemu, sasvim je opravdano tvrditi da kooperacija između ćelija koje nisu maligne u pravom smislu „generiše društvo tumorskih ćelija“ (Crespi et al. 2014, 4).

Empirijski podaci prikupljeni u istraživanju raka jasno govore u prilog tome da i među ćelijama tumora postoji kooperacija<sup>7</sup>. Dakle, kada se formira tumor, različiti tipovi ćelija moraju da saraduju (Weinberg 2013, 258). Otuda za primenu selekcionog modela na karcinogenezu nije od središnjeg značaja pitanje da li u tumorskim ćelijama evoluiraju kompleksne adaptacije ili ne, već tip kooperacije koji je distinktivan u odnosu na uobičajenu ćelijsku kooperaciju u višećelijskom organizmu. Tumorske ćelije se uglavnom vide kao nekooperativne u odnosu na ostatak organizma, barem delimično, ali unutar njihove populacije postoji izvesna kooperativnost. Otuda se i karcinogeneza uobičajeno posmatra kao prekid kooperacije među ćelijama: tumorska ćelija je sebični element koji dovodi do poremećaja vitalnih procesa u organizmu. Iako je ova slika u nekim svojim elementima dragocena, ona je isuviše pojednostavljena. Prema ovoj slici, pobunjena ćelija, kako se ona često metaforično prikazuje, usmerena je na svoje sopstveno neograničeno umnožavanje. Ona je prevarant u kontekstu kooperativnih odnosa koji obezbeđuju koordinaciju i odvijanje osnovnih organizmičkih procesa. Međutim, kancerska ćelija zapravo nije autonoman element u punom smislu reči, ona mora da saraduje i sa normalnim ćelijama u organizmu i sa ostalim kancerskim ćelijama. Nastanak tumora je zato bolje shvatiti kao specifičnu transformaciju prvobit-

---

7 „Naišli smo na drugu formu kooperacije između subpopulacija tumorskih ćelija unutar tumora kada smo opisivali simbiozu između ćelije koja proizvodi mlečnu kiselinu i one koja je koristi“ (Weinberg 2013, 620).

nih socijalnih odnosa u organizmu. Drugim rečima, kancer se može konceptualizovati kao neka vrsta „socijalne disfunkcije“ (Axelrod, Pienta 2018). Koja je osnovna razlika u odnosu na tradicionalnu sliku karcinogeneze? Prema tradicionalnoj slici, jedan subklon treba tokom vremena da stekne sve kritične mutacije. Prema slici koja počiva na ideji o kooperaciji, različiti ćelijski subklonovi mogu uporedo da stiču različite mutacije, koje zahvaljujući međusobnoj kooperaciji ćelija dovode do razvoja čitavog tumorskog sistema (Axelrod et al. 2006, 13474). Dakle, pomalo paradoksalno, za razliku od tradicionalne slike gde je karcinogeneza obeležena prekidom kooperacije, a kao njena osnovna karakteristika se ističe prisustvo ćelija koje su nespecijalizovane, tj. nediferencirane, ova slika nudi tumačenje karcinogeneze kao procesa kooperacije. Važno je naglasiti da se ove dve hipoteze ne isključuju međusobno, ponekad imamo slučajeve koji više odgovaraju jednoj, a ponekad drugoj hipotezi. Pritom je hipoteza unutartumorske kooperacije eksplanatorno veoma moćna, ona pokazuje da u izvesnoj fazi tumorigeneze populacija ćelija može da bude maligna iako nijedna pojedinačna ćelija nije maligna.<sup>8</sup>

Setimo se modela koji je procese asociirane sa rakom prikazivao kao proizvod zajedničkog korišćenja genskih produkata pojedinačnih, delimično transformisanih ćelija. Lin i Plutinski ovaj model tumače isključivo kao MLS2 i zato ga posmatraju kao prikaz diferencijalnog preživljavanja grupa i vezuju ga za progresiju raka i metastaze: „Jednostavno rečeno, iz perspektive MLS2, kolektivi su uspešniji ili manje uspešni u svetlu svojstava na grupnom nivou: heterogenost ili podela rada u procesu širenja raka i metastaza“ (Lean, Plutynski 2016, 50). Ovaj model s pravom može da se tumači kao MLS2 kod koje je adaptivna vrednost grupe određena svojstvima grupe. To, međutim, ne mora da bude jedino značenje modela (up. Wodarz, Komarova 2014, 461), on je, zapravo, mnogo pogodniji ako se tumači kao MLS1. Kao što smo videli, u ovom slučaju situacija u kojoj se odvija selekcija specifična je po tome što je adaptivna vrednost svojstvo jedinke i što je ona (adaptivna vrednost) određena činjenicom da jedinka pripada određenoj grupi. Zamislimo dve grupe ćelija, od kojih bi jedna odgovarala navedenom modelu: u njoj bi neke ćelije proizvodile genski produkt A, neke genski produkt B, a neke genski produkt C. U drugoj grupi bismo imali sa određenom učestalošću ćelije koje proizvode genski produkt A, i, recimo, ćelije koje proizvode genski produkt *a* koji nije ni od kakvog značaja za karcinogenezu. Jasno je da bi u prvom slučaju bilo mnogo verovatnije da na nivou grupe dođe do razvoja malignog fenotipa, budući da bi zahvaljujući drugačijoj učestalosti relevantnih genskih produkata lakše došlo do pojavljivanja odgovarajućeg fenotipa. Modelovana situacija, po mom mišljenju, u potpunosti odgovara situaciji u kojoj pojavu kompleksne adaptacije

8 Poslednjih godina sprovode se istraživanja koja bi trebalo da objasne kako „kooperativne interakcije mogu da utiču na mnoge aspekte tumora da bi obezbedile kolektivne karakteristike koje su često novina“ (Tabassum, Polyak 2015, 475)

možemo da objasnimo pozivanjem na prirodnu selekciju. Ako model, s druge strane, tumačimo kao MLS2, što je takođe moguće, objašnjavaćka moć prirodne selekcije je mnogo manja, štaviše, postavlja se pitanje, da li je prirodna selekcija adekvatan objašnjavaćki princip. MLS2 podrazumeva da se menja učestalost različitih vrsta grupa u populaciji, što, po pravilu, uključuje međugrupnu kompeticiju oko zajedničkih resursa. Ako bismo pojavu metastaza objašnjavali na ovaj način, činjenica da primarni tumor i metastaze ne koriste iste resurse, pošto nisu delovi iste lokalne populacije, predstavljala bi veliki problem (up. Germain, Laplane 2017, 283). Drugim rečima, MLS2 u izvesnom smislu dovodi u pitanje opravdanost selekcionog pristupa objašnjenju kancera.<sup>9</sup>

Na kraju bih želela da kažem nekoliko reči o drugom aspektu evolucionog tumačenja karcinogeneze, o onom koji rak dovodi u vezu sa tzv. velikim tranzicijama u evoluciji tokom kojih su se od jednostavnijih bioloških struktura formirale kompleksnije. Teza o povezanosti između raka i evolucije višćelijske organizacije intuitivno je veoma uverljiva.<sup>10</sup> Ona je, međutim, potvrđena tek u novijim istraživanjima koja koriste veoma napredne tehnike: pokazalo se da je evolucioni postanak prvih ćelija, kao i višćelijskih organizama povezan sa pojavom gena čija disfunkcija igra značajnu kauzalnu ulogu u karcinogenezi (Domazet-Lošo, Tautz 2010). Istraživanje karcinogeneze kao povratka u evoluciono atavističko stanje omogućava da se i nastanak

---

9 Izvesna terminološka nesaglasnost između navedenog modela karcinogeneze i selekcije na više nivoa prvog tipa donekle zamagljuje ovu situaciju. Naime, u modelu ćelija koje kooperiraju maligni fenotip se tretira kao emergentno svojstvo proizašlo iz skupa ćelija. Deluje kao da nas ovaj model prećutno upućuje na selekciju na više nivoa drugog tipa. Međutim, to nikako nije slučaj, reč je samo o terminološkim razlikama. Jer, razlika između MLS1 i MLS2 nije u tome što se u drugom slučaju grupi pripisuju neka emergentna svojstva. Grupa, doduše, može posedovati i emergentna svojstva, ali, takođe njena svojstva mogu u potpunosti da se objašnjavaju svojstvima članova grupe. Taj aspekt nije kritičan za razumevanje razlike između prvog i drugog tipa selekcije na više nivoa. Takođe, u slučaju MLS1 govori se o kontekstualnim, a ne o emergentnim svojstvima. Dakle, „stvar nije u tome da li su neke karakteristike emergentne ili nisu, stvar je u relaciji između karakteristika i adaptivne vrednosti...” (Damuth, Heisler 1988, 418).

10 Značenje različitih hipoteza o evolucionom poreklu kancera detaljno je analizirano u knjizi *Anaerobioza i matičnost. Evoluciono paradigma (Anaerobiosis and Stemness. An Evolutionary Paradigm)*, 2016) Zorana Ivanovića i Marije Vlaški-Lafarž. Videti pogl. „Cancer Stem Cell Case and Evolutionary Paradigm“. Autori porede nekoliko hipoteza koje dovode u vezu organsku evoluciju i karcinogenezu: hipotezu prema kojoj kancer predstavlja evolucionu reverziju do najranijih stadijuma eukariotskih ćelija, hipotezu prema kojoj su kancerske ćelije atavizmi, tj. povratak na vrlo staro, pređačko stanje pre formiranja metazoa, i svoju hipotezu, prema kojoj bitne karakteristike kancerskih ćelija ne treba tumačiti kao raskid kooperacije sa normalnim ćelijama u organizmu, već kao matičnost, stanje koje je bilo karakteristično za evoluciono vrlo stare ćelije. Krucijalna razlika je u tome što takvu vrstu ćelija nalazimo i kod savremenih metazoa koje su zdrave (npr. matične ćelije koje su zadužene za hematopoezu) i što ove ćelije funkcionišu u uslovima drastično male koncentracije kiseonika (hipoksija).

multicelularnosti objašnjava polazeći od modela kooperacije: naime, ako neoplastične tvorevine predstavljaju povratak na evolucionni stadijum koji je prethodio evoluciji metazoa, razumna je istraživačka pretpostavka da bi proces karcinogeneze mogao da upućuje na važne momente u evoluciji kompleksnijih bioloških tvorevina. Prime-na modela kooperacije u cilju objašnjenja rasta kompleksnosti bioloških tvorevina skoro da je postala univerzalna: njime jednako zadovoljavajuće možemo da objas-nimo postanak višćelijskih organizama od jednoćelijskih, kao i nastanak genoma od jednostavnijih genetičkih elemenata. Intuitivno prihvatljiv, ovaj model ipak zavisi od rešavanja problema koji nisu zanemarljivi i koji su analizirani nezavisno od fenomena karcinogeneze. Jedan od njih je, svakako, problem stabilnosti kooperacije u popu-lacijama. Istraživanje je pokazalo da kooperacija svoju stabilnost duguje delovan-ju različitih mehanizama, tj. selekciji na različitim nivoima biološke organizacije. Ponekad kooperacija opstaje zahvaljujući tome što interesi jedinki zahvaljujući sarad-nji bivaju bolje zadovoljeni nego što bi to bio slučaj ako ne bi saradivale. Takođe, ako kooperacija kolektivu donosi dobit koja premašuje štete koje proizlaze iz podređivanja jedinke grupnim interesima, kooperacija može postati stabilno stanje i evoluirati. Zato konceptualizacija kancera kao oblika „nestabilnosti kooperacije“ (Frank 1998, 131) predstavlja, metaforično rečeno, ogledalo u kojem bi istraživači mogli da posmatraju kako su se tokom evolucije formirale kompleksne biološke tvorevine.

Eva Kamerer  
Filozofski fakultet  
Univerzitet u Beogradu

## Literatura

- Axelrod, R., Axelrod, D.E., Pienta, K.J. (2006), „Evolution of cooperation among tumor cells“, *PNAS* 103 (36), 13474-13479.
- Axelrod, R., Pienta, K.J. (2018), „Cancer as a Social Dysfunction – Why Cancer Research Needs New Thinking“, Published Online, American Association for Cancer Research, DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0013, 1-7.
- Belyaev, D. (1979), „Destabilizing selection as a factor in domestication“, *The Journal of Heredity* 70, 301-308.
- Bertolaso, M. (2016), *Philosophy of Cancer*, Springer, Dordrecht
- Crespi, B., Foster, K., Ubeda, F. (2014), „First principles of Hamiltonian medicine“, *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 369, 1-15.
- Damuth, J., Heisler, I.L. (1988), „Alternative Formulations of Multilevel Selection“, *Biology and Philosophy* 3, 407-430.
- Davies, P.C.W., Lineweaver, C.H. (2011), „Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors“, *Physical Biology* 8, 1-7.



- Domazet-Lošo, T., Tautz, D. (2010), „Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa“, *MBC Biology* 8:66, 1-10.
- Forber, P. (2005), „On the explanatory roles of natural selection“, *Biology and Philosophy* 20, 329-342.
- Frank, S. (1998), *Foundations of Social Evolution*, Princeton University Press, Princeton, New Jersey
- Germain, P.L. (2012), „Cancer cells and adaptive explanations“, *Biology and Philosophy* 27, 785-810.
- Germain, P.L., Laplane, L. (2017), „Metastasis as supra-cellular selection? A reply to Lean and Plutynski“, *Biology and Philosophy* 32, 281-287.
- Godfrey-Smith, P. (2009), *Darwinian Populations and Natural Selection*, Oxford University Press, Oxford, New York
- Graves, M., Maley, C.C. (2012), „Clonal evolution in cancer“, *Nature Review*, Vol. 481, 306-313.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000), „Hallmarks of Cancer“, *Cell*, Vol. 100, 57-70.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011), „Hallmarks of Cancer: The Next Generation“, *Cell* 144, 646-674.
- Ivanovic, Z., Vlaski-Lafarge, M. (2016), *Anaerobiosis and Stemness. An Evolutionary Paradigm*, Elsevier
- Jablonka, E., Lamb, M. (1995), *Epigenetic Inheritance and Evolution. The Lamarckian Dimension*, Oxford University Press, Oxford, New York
- Lean, C., Plutynski, A. (2016), „The evolution of failure: explaining cancer as an evolutionary process“, *Biology and Philosophy* 31, 39-57.
- Lewontin, R.C. (1970), „Units of selection“, *Annual Review of Ecology and Systematics*, Vol. 1, 1-18.
- Lineweaver, C.H., Davies, P.C.W, Vincent, M.D., (2014), „Targeting cancer’s weaknesses (not its strengths): Therapeutic strategies suggested by the atavistic model“, *Bioessays* 36, 827-835.
- McShea, D.W. (2001), „The hierarchical structure of organisms: a scale and documentation of a trend in the maximum“, *Paleobiology* 27 (2), 405-423.
- Neander, K. (1988), „What Does Natural Selection Explain? Correction to Sober“, *Philosophy of Science*, 55, 422-426.
- Neander, K. (1995), „Explaining Complex Adaptations: A Reply to Sober’s ‘Reply to Neander’“, *The British Journal for the Philosophy of Science*, Vol. 46, No. 4, 583-587.
- Neander, K. (1995a), „Pruning the Tree of Life“, *The British Journal for the Philosophy of Science* 46, 59-80.
- Okasha, S. (2006), *Evolution and the Levels of Selection*, Oxford University Press, Oxford, New York
- Sober, E. (1985), *The Nature of Selection: Evolutionary Theory in Philosophical Focus*, The University Chicago Press, Chicago
- Tabassum, D.P., Polyak, K. (2015), „Tumorigenesis: it takes a village“, *Nature Reviews*, Volume 15, 473-483.
- Weinberg, R (2013), *The Biology of Cancer*, Garland Science, New York and London
- Weinberg, R. (2014), „Coming Full Circle-From Endless Complexity to Simplicity and Back

Again“, *Cell* 157, March 27, Elsevier Inc., 267-271.

Wodarz, D., Komarova, N.L. (2014), *Dynamics of Cancer. Mathematical Foundations of Oncology*, World Scientific, New Jersey, London

Eva Kamberer

### **Microcosm of Evolution: One Current Philosophical Discussion (Summary)**

In recent years a discussion is ongoing about whether the idea of Darwinian populations and the principle of natural selection related to this idea can play a significant role in the explanation of neoplastic formation. According to one view, cancerous cell populations are only minimal Darwinian populations whose characteristics are not complex adaptations, while the advocates of the second point of view insist that carcinogenesis corresponds to a large extent to the evolution of the paradigmatic Darwinian populations in which selection acts at more than one level. The aim of this article is to show why the concept of multi-level selection and the evolution of cooperation represent a valuable approach in explaining the carcinogenesis.

KEYWORDS: Darwinian populations, cooperation, carcinogenesis, multi-level selection