

PATOLOGIA I TERAPIA

JANUSZ A. MADEJ

Wrocław

„*Ignis mutat res*” — ogień
przekształca materię

Teoria kancerogenezy jako skutek zaburzeń relacji między entropią a temperaturą

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 postaci (np. potencjał elektryczny, ruch) lub w energię kinetyczną (ciepło). Potencjalna energia cząsteczkowa ma wysoki stopień uporządkowania, natomiast kinetyczna energia cząsteczkowa ma charakter chaotyczny. W miarę zamiany energii potencjalnej na kinetyczną wzrasta jej nieuporządkowanie (4).

We wszystkich komórkach w procesach metabolicznych wytwarzane jest ciepło, przy czym komórki mogą być aktywne jedynie w wyrównanych warunkach temperatury (4). 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 (2).

Relacje współzawodnictwa między energią a entropią determinuje temperatura. W niskich temperaturach przeważa czynnik energii i tworzą się wówczas struktury niskoenergetyczne (niskoentropowe) i uporządkowane, np. kryształy (1). Wewnątrz tych struktur każda cząsteczka oddziałuje 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

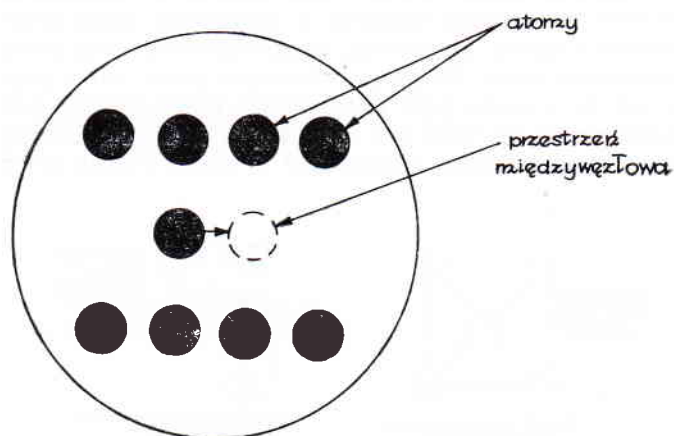
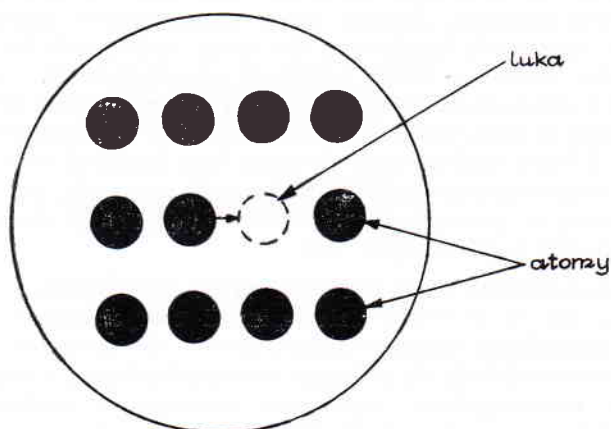
cząsteczkowy. Wzrasta znaczenie ruchu cząsteczek i zostaje zaburzona regularność kryształu. Przy wzroście temperatury najpierw substancja przechodzi w stan ciekły, a następnie w gazowy (3).

Ruch cząsteczki z jednego położenia równowagi na drugie 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 (11).

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 luki jest odwrotny do kierunku dyfuzji atomu (11) — ryc. 1 A. 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 (11) — ryc. 1 B.

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 (5).

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



Ryc. 1 A. Hipoteza lukowego mechanizmu dyfuzji atomów w komórce (wg 11 zmodyf.)

Ryc. 1 B. Hipoteza mechanizmu dyfuzji międzywęzłowej atomów w komórce (wg 11 zmodyf.)

mienie, 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 Φ i odpowiedniej siły F . Całkowita produkcja entropii przypadająca na jednostkę czasu będzie wynosiła $dS = d_i S/dt$; jest zatem sumą wkładów wniesionych przez poszczególne procesy, z których każdy jest wyrażony iloczynem ΦF .

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

$$dS = \frac{dQ_e}{dt} + \frac{dQ_i}{dt}.$$

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

$$d_i S = \frac{dQ_i}{dt} > 0.$$

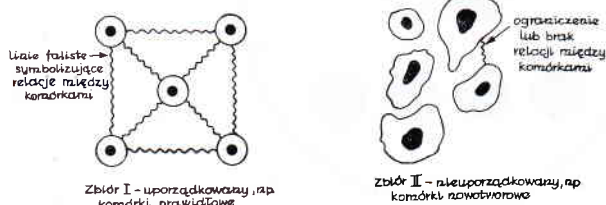
Przyczynami procesów nieodwracalnych w komórce są bodźce termodynamiczne, np. gradient temperatury czy potencjały elektryczne (2). Gradient temperatury w komórce powoduje przepływ składników. Kinetyczny stan równowagi ulega więc stale fluktuacjom (odchyleniom) to w jednym, to w drugim kierunku. W stanach dalekich od równowagi fluktuacje mogą wyraźnie rosnąć i wówczas układ może przejść do stanu mniej lub bardziej uporządkowanego z wytworzeniem struktur dysypatywnych (2). Energia tych struktur maleje, a istnienie ich zapewnia nieodwracalne i nadmierne rozproszenie materii i energii (8). W związku z tym układ dynamiczny w biofizyce może być przedstawiony dwójako:

— jako zbiór oddziaływujących na siebie punktów (np. komórek), gdzie linie faliste symbolizują wzajemne relacje między punktami, co odpowiada zbiorowi uporządkowanemu, np. komórkom prawidłowym (ryc. 2) oraz

— jako zbiór, którego każdy punkt (np. komórka nowotworowa) zachowuje się niezależnie od pozostałych, co odpowiada zbiorowi nieuporządkowanemu, np. komórkom nowotworowym (6) — ryc. 2.

Wymiana ciepła między organizmem a środowiskiem

Wymiana ciepła między organizmem a otoczeniem odbywa się różnymi drogami, a mianowicie przez przewodzenie ciepła, konwekcję, promieniowanie oraz przez parowanie wody. Energia pochłonięta przez ustrój prowadzi do wzrostu jego temperatury, który zależy od wartości tej energii, jak i od właściwości termoregulacyjnych organizmów żywych. Ustrój żywy



Ryc. 2. Dwutorowość biofizyczna układów dynamicznych (komórek)

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 (8).

Różnica temperatur jest sprawą ruchu ciepła i jeżeli ta różnica jest duża, to układ znajduje się w stanie dalekim od równowagi i pojawiają się prądy o pewnym uporządkowaniu. 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 dysypacja energii (2, 8).

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 $\Phi = \frac{\Delta Q_e}{\Delta t}$. Jeżeli $P_i = \Phi$ 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: $\Delta Q_z = cm \Delta t$, gdzie: e — ciepło właściwe i m — masa ciała. 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 Δt , wtedy:

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

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 płynność błon. Np. błony komórek zwierząt zmiennoceplnych (homoiotermicznych) są zdolne do funkcjonowania w szerokim zakresie temperatur, a zatem utrzymują swą płynność pomimo zmian 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 cząsteczek lipidowych do ilości nasyconych łańcuchów zachodzą dzięki regulacji enzymatycznej, np. wraz z obniżeniem temperatury wzrasta aktywność desaturazy w stosunku do długich łańcuchów tłuszczowych (11). Z kolei odpowiednią płynność błon komórek zwierząt stałocieplnych (poikilotermicznych) zapewnia, przynajmniej w pewnym stopniu obecność w błonie cholesterolu lub jego analogów (11).

Przedstawione dane upoważniają do postawienia pytania, czy u zwierząt stałocieplnych temperatura nie jest czynnikiem determinującym proces nowotworzenia, w przeciwieństwie do zwierząt zmiennoceplnych, u których kancerogeneza występuje niezmiernie rzadko? Utrzymanie niezależnej od otoczenia temperatury przez zwierzęta stałocieplne wymaga stałego równoważenia energii. A więc im niższa jest temperatura otoczenia,

tym więcej energii potrzebuje zwierzę stałocieplne, aby utrzymać niezmienną temperaturę ciała (17). Ilość wytworzonego ciepła, potrzebna do utrzymania stałej temperatury ciała u tych zwierząt, łączy się z nasilonymi przemianami ustrojowymi, które są 10-krotnie wyższe w porównaniu z przemianami u zwierząt zmiennocieplnych (4). Metaboliczny koszt utrzymania życia jest u stałocieplnych wysoki, gdyż ok. 80—90% energii pochodzącej z przemian oksydacyjnych jest zużywana na utrzymanie równowagi cieplnej (2). Zwierzęta stałocieplne płacą więc wysoką cenę za większą niezależność od temperatury otoczenia. Niezależnie od tego w każdej temperaturze otoczenia poziom przemiany materii u zwierząt stałocieplnych jest jednym z czynników układu sprzężeń zwrotnych, odgrywających rolę regulacyjną, czego nie obserwuje się u zwierząt zmiennocieplnych.

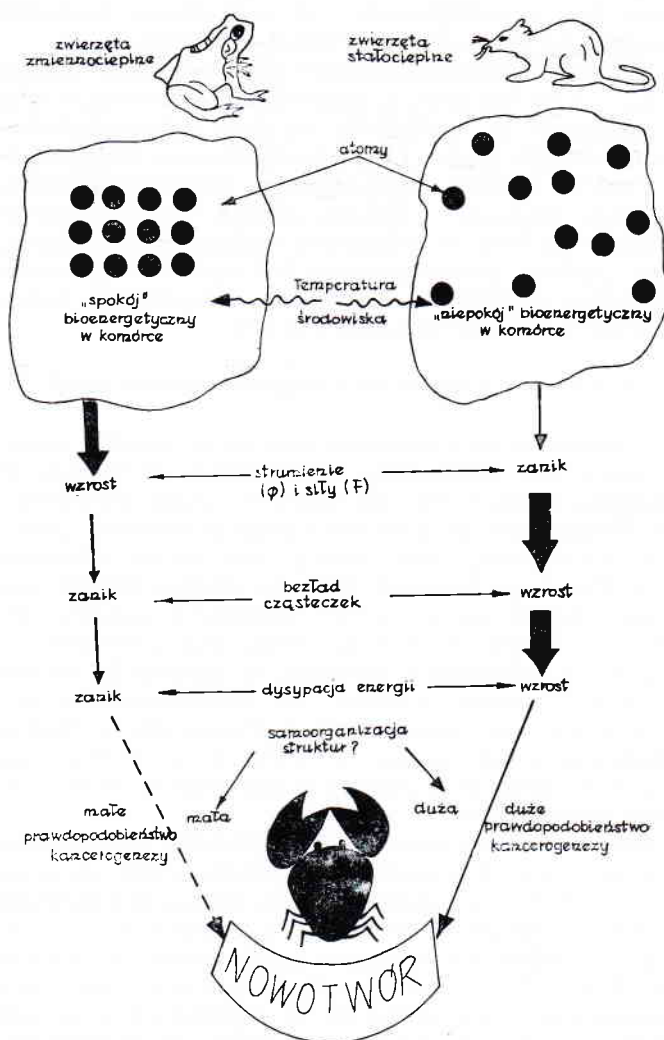
Podobnie różny charakter ma zależność między zużyciem tlenu przez te zwierzęta a temperaturą otoczenia. U zwierząt zmiennocieplnych zużycie O_2 przebiega podobnie jak w układach biologicznych *in vitro* i podwaja się zgodnie z prawem Van't Hoffa przy wzroście temperatury o $10^\circ C$ (283 K) — (4). Zużycie tlenu wzrasta u tych zwierząt wraz z temperaturą środowiska, a wzrost ten przebiega w sposób wykładniczy (17). Natomiast u zwierząt stałocieplnych zużycie tlenu obniża się liniowo do punktu krytycznego, po przekroczeniu którego proces ten odbywa się już prawie niezależnie od temperatury otoczenia.

Przy równowadze cieplnej, jaka istnieje u zmiennocieplnych strumienie i siły (Φ , F) mają prawdopodobnie tendencję do zanikania (duża stabilność układów). Natomiast u zwierząt 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. Zwierzęta 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 ich na różne mikrostanu, 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 (ryc. 3). 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:

a) wysoka specjalizacja komórek u zwierząt stałocieplnych pociąga za sobą potrzebę zwiększenia zawartości DNA w jądrze komórkowym. Np. jądra komórkowe jamochłonów zawierają ok. 10% DNA (zmiennocieplne) ok. 80% DNA w porównaniu z komórkami



Ryc. 3. Hipoteza kancerogenezy u zwierząt w oparciu o zaburzenia relacji między entropią a temperaturą

ssaków (100%). Jednocześnie należy podkreślić, że większość 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

b) ze względu na to, że suma czasu podziału komórki, tj. $S + G_2 + M$ (S — synteza, G_2 — czas poprzedzający mitozę M) jest stała u zwierząt stałocieplnych (10—14 godz. w komórkach ssaków), to długość całego cyklu zależy głównie od trwania okresu G_1 (9, 12, 13). Zależności tej nie obserwuje się u zwierząt zmiennocieplnych, a także w komórkach nowotworowych, które pozostają w fazie spoczynkowej G_0 i zawierają tetraploidalną ilość DNA, odpowiadającą komórkom fazy G_2 (14—16).

We wcześniejszej pracy zasygnalizowano (6), że 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). Biorąc jednak pod uwagę fakt, że proces nowotworowy jest zjawiskiem nieodwracalnym i dysypatywnym można znaleźć uzasadnienie dla twierdzenia, że temperatury opisanych układów nie wyrównują się (przynajmniej u zwierząt stałocieplnych). Przyrost entropii będzie większy od tego, który był spowodowany odwracalnym dodaniem ciepła dQ . Wykazano także (7), że komórki nowotworowe pozbywają się nadmiaru energii na zasadzie „błęd-

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

U zwierząt 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, przyrostu entropii, a także dysypacji nadmiaru energii, z czym zawsze musimy się liczyć w przypadku zwierząt stałocieplnych. Ten „spokój” bioenergetyczny jest być może głównym powodem niezmiernie rzadkiego występowania nowotworów u zwierząt zmiennocieplnych.

Samoorganizowanie się komórek nowotworowych

Przykładem samoorganizowania się w układzie biologicznym jest grupowanie się komórek, w którym to zjawisku podstawową rolę odgrywa „zegar chemiczny” (5). Grupowanie się komórek następuje wskutek „łamania” ich symetrii przestrzennej i nosi miano bifurkacji (10). 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 zawiadnięcie nowymi terenami (np. właściwość taką wykazują przerzuty nowotworowe). Uważa się, że migracja komórek jest reakcją na powstanie w ich otoczeniu gradientu stężenia kluczowej w tym procesie substancji, jaką jest cAMP (4, 5).

Grupowanie się komórek jest procesem porządkowania ich przez „fluktuacje”. W sytuacji braku pożywienia, czy bodźca patologicznego, np. bodźca onkogenego 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 „gałęzi termodynamicznej” i mamy wówczas do czynienia z powstaniem wspomnianego już pojęcia bifurkacji (10). Czulość stanów dalekich od równowagi na fluktuacje zewnętrzne to cecha prowadząca do samorzutnego organizowania się układu na zasadzie „dopasowywania” się do swego otoczenia. Niezależnie od tego komórki podlegają także licznym „fluktuacjom” produkowanym przez ich wewnętrzną aktywność.

Prostym przykładem samoorganizowania się jest populacja makrocząstek reprodukcujących się przez polimeryzację zachodzącą w obrębie układu zasilanego monomerami, np. monomerami A i B (9). 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 „błędu” 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 dominującymi gatunkami o monomerach A i B. Przeżywają wówczas wg Darwina osobniki „najlepiej przystosowane” (survival of the fittest) — (10).

Komórki embrionalne z różnych narządów zmieszane razem *in vitro* grupują się w oddzielnych miejscach według swego pochodzenia tkankowego, zgodnie z zasadą Virchowa — „omnis cellula a cellula eiusdem generis”. Mało tego; 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) — (11). 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.

Błądny 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.

Podsumowanie

W pracy przedstawiono hipotezę nasiloniej kancerogenności u zwierząt stałocieplnych w stosunku do zwierząt zmiennocieplnych w oparciu o zaburzenia w relacji między entropią (II zasada termodynamiki) a temperaturą. U zwierząt stałocieplnych jest duża niestabilność układu bioenergetycznego w związku z nieustanną walką z tworzącą się entropią, 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 u zwierząt zmiennocieplnych, w związku z wyrównywaniem się temperatur dwu układów, tj. ciała i otoczenia, mamy do czynienia z odwrotnymi, aniżeli wymienione zjawiskami i dużym „spokojem bioenergetycznym”, który być może jest powodem znacznego ograniczenia u nich kancerogenności.

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

Piśmiennictwo

1. Baras F., Nicolis G., Malek-Mansour M.: J. statist. Physics 32, 1, 1983.
2. Courbage M., Prigogine I.: Proc. natn. Acad. Sci. USA 2, 80, 1983.
3. Diehl H., Ihlefeld H., Schwegler N.: Physik für Biologie. Berlin, 1981.
4. Garay R. P., Lefever R.: J. theoret. Biol. 73, 417, 1978.
5. Leve M.: Natural History 89, 30, 1980.
6. Madej J. A.: Medycyna Wet. 47, 547, 1991.
7. Madej J. A.: Medycyna Wet. (w druku).
8. Misra B., Prigogine I.: Physica A 38, 1, 1979.
9. O'Connor N. T. J.: J. Path. 151, 185, 1987.
10. Prigogine I., George C.: Proc. natn. Acad. Sci. USA 80, 4590, 1983.
11. Przystalski S.: Fizyka z elementami biofizyki i agrofizyki. Warszawa, 1989.
12. Stetler-Stevenson M., Raffeld M., Cohen P., Cossman J.: Blood 72, 1811, 1989.
13. Stetler-Stevenson M., Crush-Stauton S., Cossman J.: J. natn. Cancer Inst. 82, 855, 1990.
14. Stoolman L. M.: Cell 56, 907, 1989.
15. Tötterman Th., Carlsson M., Simonsson B., Behgtsson M., Nilsson K.: Blood 74, 786, 1989.
16. Vosberg H. P.: Hum. Genet. 83, 1, 1989.
17. Wróblewski A. K., Zakrzewski J.: Wstęp do fizyki. Warszawa, 1984.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław