

Nowotwory jako struktury odpowiadające fraktalom „nieskończonym” („nieśmiertelnym”)

JANUSZ A. MADEJ

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

Otrzymano 01.02.2024

Zaakceptowano 12.02.2024

Madej J. A.

Cancers as structures corresponding to “infinite” (“immortal”) fractals

Summary

It has been shown that the proliferation of cancer cells probably corresponds, as the cell proliferates, to “infinite” branching fractal (*fractus* – broken) structures. A cancer has an infinite number of such structures, compared to the finite number in blood vessels in a healthy body, but only until the macroorganism or the cancer itself dies. It can also be assumed that there is an “infinite fractality” of cancer cells in vitro because of the constant conditions of their culture and the absence of need for neoangiogenesis. Primary tumors and their metastases have a fractal outline (correlative CD) that is infinite, unpredictable, constantly growing, and non-stochastic, resulting from their development, progression, and “immortality”. Their fractality is non-linear, i.e. it speeds up, slows down, or may temporarily be stopped for many years. Determining the fractal size of a tumor can probably be used to assess the degree of its malignancy and thus improve therapy.

Keywords: fractals, blood vessels, cancer

W związku z tym, że klasyczna geometria nie pozwala na odtworzenie rzeczywistych kształtów w żywym organizmie, aktualnie posługujemy się pojęciem zwanym wymiarem fraktalnym. Zbiory układów fraktalnych (łac. *fractus* – złamany) organizmów żywych złożone są z nieregularnych pofałdowań powierzchni poszczególnych narządów, ich części oraz ich budowy molekularnej o wymiarach liczb niecałkowitych. Wszystkie narządy są zatem obiektami o ułamkowym wymiarze topologicznym i charakteryzują się samopodobieństwem, mimo różnego skalowania (1). Według Mandelbrota (cyt. 3), są one zbiorem, którego wymiar fraktalny jest większy od wymiaru topologicznego. Ich mniejsze fragmenty przypominają całość obiektu, którego przykładem jest kwiat kalafiora czy gałęzie drzewa. W przypadku fraktali samopodobnych pojęcie wymiaru samopodobieństwa można wyrazić wzorem:

$$W_f = \frac{\ln p}{\ln k},$$

gdzie W_f – wymiar samopodobieństwa, p – liczba kopii figury początkowej, k – odwrotność skali prawdopodobieństwa dla początkowej figury. Tym sposobem utworzono: teoretyczny zbiór Mandelbrota, którego brzeg jest fraktalem o wymiarze $W_f = 2$, krzywą nieskończoną Kocha, obrysowującą figurę przypominającą płatek śniegu, tzw. trójkąt Sierpińskiego, jak

również drzewo pitagoryjskie, złożone z kwadratów i trójkątów (wszystkie jako tzw. dziwołagi geometryczne). Składając trójkąty równoramienne można utworzyć drzewo symetryczne proste, a układając trójkąty różnoboczne – drzewo pochyle (4). Takie teoretyczne układy matematyczne znalazły pełne odwzorowanie w strukturach biologicznych, przy czym należy zaznaczyć, że fraktale trafiły do matematyki pierwotnie z nauk biologicznych, aby znów do nich powrócić, np. w badaniach chaosu deterministycznego, ruchów Browna czy tworzenia obrazów w grafice komputerowej – wszystko dzięki nowoczesnym metodom matematycznym (11). Tak więc matematyka fraktali odgrywa istotną rolę w badaniach nad regularnością i skomplikowaniem kształtów żywych organizmów, co ma szczególne znaczenie w patologii.

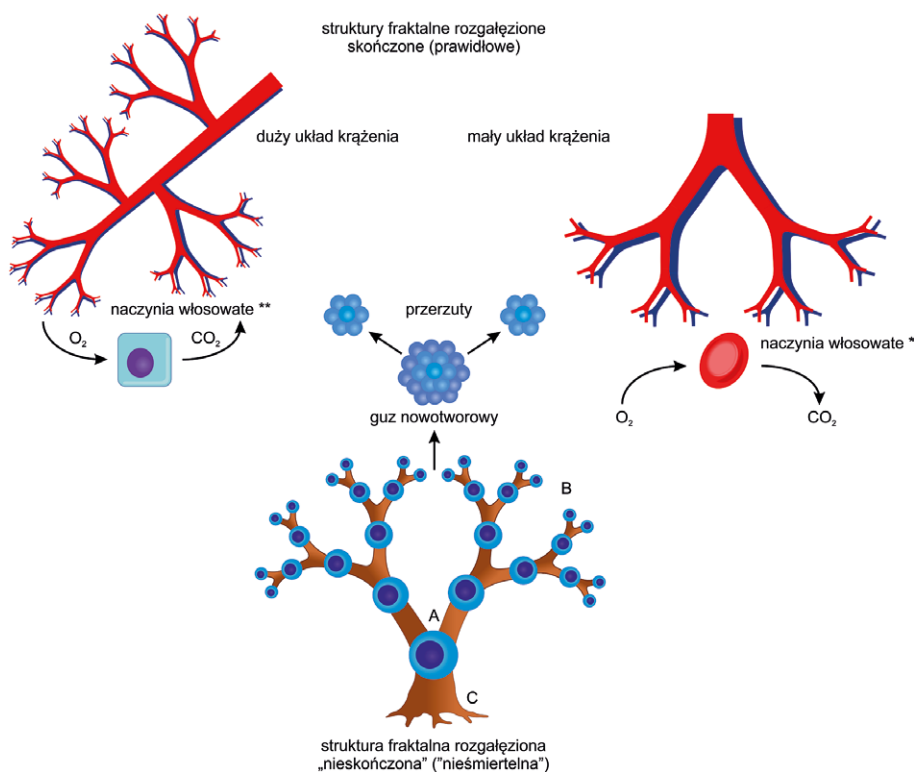
Wykazano, że struktury układów dyfuzji, transportu tlenu i substancji energetycznych w organizmach żywych, np. naczyń krwionośnych, drzewa oskrzelowego, kłębuszków i kanalików nerkowych czy drzewa dendrytycznego neuronów mózgu, nie mają charakteru liniowego i trójwymiarowej przestrzeni Euklidesa, lecz charakter fraktalnej struktury rozgałęzień (4). Podobnie fraktalami są powierzchnie komórek, łącznie wynoszące u ludzi > 70 ha, a nawet cząsteczki białek, zwłaszcza o powierzchni pofałdowanej, np. hemoglobina. Geometria fraktalna ww. układów gwarantuje

jednocześnie optymalizację wykorzystania przestrzeni zamkniętej we fraktalnej powierzchni organizmu, co zostało potwierdzone w trakcie procesu ewolucji. Szczególnie dobrym tego przykładem jest fraktalna struktura mikrokrążenia, która wpływa na niejednorodność lokalnego przepływu krwi i dyfuzji tlenu (11). Wymiar fraktalny D mikrokrążenia lub wymiar korelacyjny CD (correlation dimension) to liczba całkowita przekraczająca 1, np. dla naczyń włosowatych serca $D = 1,2$. Wymiar D jest zatem liczbą niecałkowitą pomiędzy 1 a 2, zależnie od narządu i jego stanu czynnościowego. W związku z tym, że rozgałęzień tych nie można dokładnie policzyć lub wiernie odtworzyć za pomocą odcinków prostych, Hausdorff zaproponował dla nich pojęcie D , a Mandelbrot – pojęcie wymiaru fraktalnego (11).

Struktury fraktalne w nowotworach

Rozplem komórek nowotworowych odpowiada prawdopodobnie strukturom fraktalnym „nieskończonym” rozgałęziających się w miarę proliferacji komórkowej (ryc. 1). Według Feigenbauma, punkty bifurkacji przypominają drzewo o coraz krótszych konarach zbliżających się do siebie, aż cały układ, przy kontynuacji podziału na dwa szeregi, odpowiada gęszczowi liści rozwidlonego drzewa (12). Stosunek długości pnia do długości jego rozgałęziających się konarów jest stały i osiąga liczbę nieokreśloną $4,669\dots$, podobnie jak liczba π , czyli jest stałą matematyczną prowadzącą przez bifurkację do chaosu (10). Niezależnie od tego jest liczbą skalującą się o cechach samopodobieństwa układu, czyli pozwala na rozpoznanie całej złożonej struktury z jednego tylko małego fragmentu, zawierającego obraz całości. Potwierdzono to w pracy, w której kierunek podziału komórek prawidłowych od punktu bifurkacji do chaosu deterministycznego nowotworu przybierał postać drzewa i jego rozgałęziających się konarów od $n = 2$ do $n = 32$ itd. (6). Przypomina to także ciąg matematyczny Fibonacciego u roślin. Młody pęd, wypuszczający corocznie nowe pędy, tworzy w kolejnych latach ciąg liczb naturalnych 1, 1 (II rok), 2 (III rok), 3 (IV rok), 5 (VI rok) $\dots$, z których każda, z wyjątkiem dwóch pierwszych, jest równa sumie dwu poprzednich: $a_n = 2 + a_{n-1}$ (8).

Nowotwór ma nieskończoną liczbę struktur odpowiadających fraktalom, w porównaniu do skończonej liczby takich struktur w naczyniach krwionośnych w ustroju zdrowym, z zastrzeżeniem, że liczba struktur w guzie nowotworowym może być ograniczona, np.



Ryc. 1. Nowotwór jako struktura odpowiadająca fraktalom nieskończonym i „nieśmiertelnym” (z zachowaniem samopodobieństwa)

Objaśnienia: * – o wymiarach liczb całkowitych $D = 1,15-1,20$; ** – $D = 1,2$, A – punkt bifurkacyjny guza nowotworowego; B – gęszcz liści w rozwidlonym drzewie; C – drzewo o coraz krótszych konarach

w momencie śmierci makroorganizmu lub obumarcia samego nowotworu (ryc. 1). Liczba fraktali w modelach matematycznych stale rośnie aż do nieskończoności, a jednocześnie, mimo że są coraz mniejsze, zawsze zachowują samopodobieństwo. W strukturach nowotworowych jest odwrotnie, gdyż rosnąca liczba komórek potomnych ma prawie identyczną wielkość, chociaż nabywa wiele innych cech heterogenności w zakresie budowy morfologicznej czy czynnościowej. Mówi się nawet, że nie ma dwu identycznych komórek nowotworowych, zwłaszcza w nowotworach złośliwych (12). Z kolei skończona liczba fraktali w organizmach żywych wynika z cech anatomicznych i fizjologicznych tych układów. Prawdopodobnie tylko nowotwory wyłamują się z tej reguły, gdyż stale proliferując „nieskończenie” tworzą struktury fraktalne typu rozgałęzionego. Można także przyjąć, że istnieje fraktalność „nieskończona” komórek nowotworowych *in vitro*, a to ze względu na stałe warunki hodowli, a także zbędność neoangiogenezy.

Drzewo jest samopodobne, gdyż małe jego gałązki są podobne do większych. Ten przykład tłumaczy, dlaczego mały fragment jest podobny do całości, a wycinek z tego fragmentu jest podobny do poprzedniego większego fragmentu i do całości, i tak w nieskończoność. W nowotworach prawdopodobnie także obowiązuje zasada samopodobieństwa, za wyjątkiem wielkości komórek, co wskazuje, że nowotwory, a zwłaszcza ich przerzuty, można uznać za struktury odpowiadające fraktalom „nieskończonym” („nieśmiertelnym”

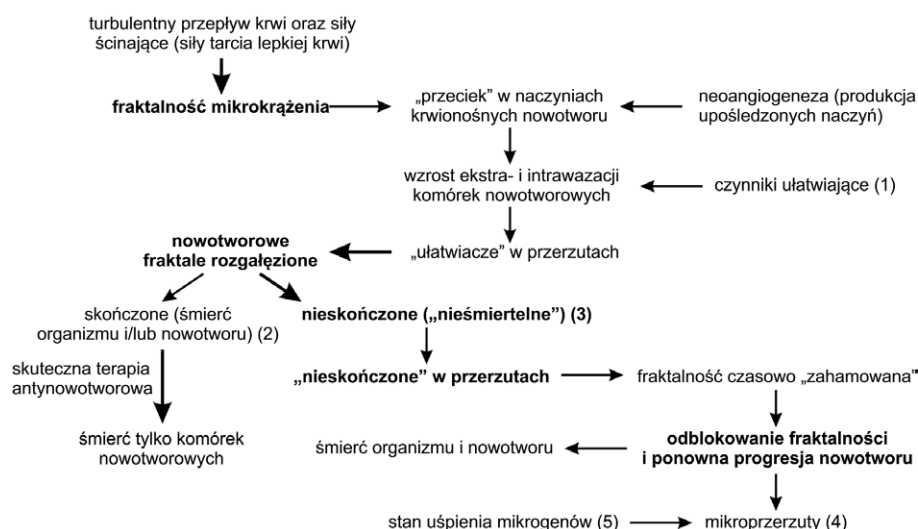
– immortalize). Samopodobieństwo pozwala ponadto na rozpoznanie całej złożonej struktury na podstawie jednego tylko fragmentu, tak więc nawet pojedyncze komórki nowotworowe powinny stanowić obraz całego guza pierwotnego. Znalazło to zastosowanie praktyczne w badaniach histo- i cytopatologicznych nowotworów (cytodiagnostyka eksfoliatywna i aspiracyjna, biopsja cienkoigłowa, biopsja celowana), immuno(cyto)histochemii, mikroskopii elektronowej, cytometrii przepływowej na ocenie molekularnej kończąc, gdzie na podstawie fragmentu tkanki, a nawet kilku komórek stawia się diagnozę mikroskopową.

Fraktalność naczyń krwionośnych a kancerogeneza

Należy przyjąć, że układy biologiczne w warunkach fizjologicznych są przykładem fraktali skończonych, tj. nie dzielą się w pojęciu anatomicznym w nieskończoność. U ludzi łączna długość układu krwionośnego wynosi ok. 100 000 km, z czego tętnic i żył jest ok. 40 000, a reszta to naczynia włosowate (11). To one łącząc się z żyłkami, tworzą układ zamknięty i krew powraca do serca. Wyjątkiem są naczynia włosowate chłonne oraz śledziona, która ma zarówno zamknięty, jak i otwarty typ krążenia krwi, dzięki specyficznej budowie swych zatok (8). Podobnie naczynia krwionośne szpiku kostnego mają budowę zatok, których ściany posiadają fenestracje, co ułatwia przechodzenie komórek do krążenia. Naczynia włosowate są wyścielone komórkami śródbłonna, których łączna powierzchnia jest znana i wynosi ok. 350 m², masa 1-2 kg i liczba ok. 6×10^{13} . Drobne naczynia włosowate mają wysoki moduł ścinania (high shear rate), co spowalnia przepływ krwi. Komórki śródbłonna mogą

także krążyć we krwi – CECs (circulating endothelial cells), jako wywodzące się z komórek prekursorowych szpiku kostnego – EPCs (endothelial progenitor cells), względnie jako złuszczone z naczyń krwionośnego (2). Komórki śródbłonna, zarówno te osiadłe, jak i komórki krążące CECs, uczestniczą w angio- i limfogenezie nowotworowej, przy czym do czynników proangiogennych zalicza się głównie VEGF, ponadto bFGF, HGF i PD – ECGF (5, 7). Komórki te po dotarciu do guza nowotworowego różnicują się i tworzą nową sieć naczyń nowotworu, co określa się mianem waskulogenezy. Z kolei mimikra waskulogenna to zjawisko, w którym komórki nowotworowe działają jak śródbłonek i tworzą struktury podobne do naczyń, np. w czerniaku (12).

Laminarny (warstwowy) przepływ krwi warunkuje aktywność eNOS, odpowiedzialnej za produkcję NO, który działa silnie rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń. W przypadku, gdy przepływ ten przekroczy prędkość krytyczną, określoną liczbą Reynoldsa ($Re = r \cdot \tilde{v} \cdot \rho / \eta$ (gdzie: r – promień w cm, $\tilde{v}$ – prędkość liniowa w cm/s, ρ – gęstość krwi, η – lepkość krwi w puazach), przechodzi on w ruch burzliwy (turbulentny) i powstają wiry, czyli struktury zorganizowane (11). Przepływ burzliwy jest w przybliżeniu proporcjonalny do pierwiastka kwadratowego gradientu ciśnień: $\Delta V \approx \sqrt{\Delta P}$ i można go matematycznie badać przy użyciu tzw. dziwnego atraktora, tj. skomplikowanej figury, najczęściej o ułamkowym wymiarze (fraktalu). Powstaniu wirów towarzyszy wzrost entropii i dysypacji energii $\Delta\phi/\Delta t$. Proces ten odbywa się wg zasad dynamiki nieliniowej, która leży u podstaw chaosu deterministycznego. Podobnie znamiona chaosu deterministycznego nosi także szereg



Ryc. 2. Wzrost fraktalności jako prawdopodobny kofaktor indukcji nowotworowej

Objaśnienia: 1 – np. autotransfuzja płynu z ECM do krwi; 2 – samoistne wycofanie się nowotworu (wyjątkowo tzw. okres latencji nowotworowej – nikłe przystosowanie się komórek nowotworowych i jednocześnie duża ich śmiertelność, np. w nowotworach bardzo złośliwych typu *melanosarcoma* czy *chorioepithelioma*; 3 – nowotwór złośliwy i niezłośliwy, a także *in vitro* w ustalonej linii komórkowej (linii nieśmiertelnej – immortalizowanej) (brak ograniczeń w hodowli, zbędna neoangiogeneza); 4 – aktywacja „uśpionych” komórek nowotworowych; 5 – regulacja przez geny supresorowe przerzutów, np. *NM23* i gen *MKK4*

deterministycznego nosi także szereg czasowy kolejnych cykli oddechowych, gdyż wpływają na nie zmiany z cykli poprzedzających (10). Przepływ burzliwy krwi zmniejsza integralność śródbłonna, co sprzyja intra- i ekstrawazacji komórek nowotworowych (ryc. 2). Cytotoksycznie na endotelium działają także wolne rodniki nadtlenkowe generowane przez leukocyty i makrofagi (niedotlenienie, odczyn zapalny) z powstaniem nadmiaru NO, który z kolei utlenia się do ONOO – (peroksyazotanu) i pochodnych hydroksylowych.

Istnieje także neoangiogeneza nie-nowotworowa, która ma miejsce na powierzchni siatkówki (retinopatia rozrostowa), na tęczówce (*rubeosis iridis*), jako błona cykliczna na naczyniówce, w ciałku szklistym oka, przy reparacji uszkodzonych naczyń w stanach silnego niedotlenienia oraz w procesach zapalnych (4). Wyjątkowo występuje angiogeneza

wgłobieniowa (intussusceptive angiogenesis) powstająca poprzez wpuklenie tkanki śródmiąższowej do światła istniejącego naczynia (tzw. kolumn tkankowych – tissue pillars). Z kolei proliferacja śródbłónka w małych rozgałęziających się naczyniach (limfadenopatia angioimmunoblastyczna) jest wynikiem hiperergii na niektóre antybiotyki, sulfonamidy czy insulinę. Z tego wniosek, że układ krążenia krwi, tak jak naczynia włosowate limfatyczne, które kończą się ślepo w tkankach, jest strukturą fraktalną rozgałęzioną, ale skończoną (zamkniętą). Podobnie jest z pęcherzykami płucnymi, których u ludzi jest ok. 300 mln o całkowitej powierzchni ok. 100 m² (10). Pęcherzyk ma skończoną wielkość, czyli średnicę ok. 300 μm i sąsiaduje z innymi pęcherzykami, mając wspólną ścianą (przegrodę międzypęcherzykową), w której są naczynia włosowate, będące końcowym rozgałęzieniem tętnicy płucnej. Całość ma charakter zamknięty i fraktalnie skończony. Wymiary fraktalne przepływu płucnego są liczbami niecałkowitymi w granicach 1,07-1,12 u różnych gatunków zwierząt. Podobnie obrys pęcherzyków płucnych ma charakter fraktalny, czyli jest liczbą niecałkowitą i zwiększa się wraz z wiekiem organizmu. Jednocześnie należy zaznaczyć, że wymiary fraktalne naczyń płuc i oskrzeli są do siebie zbliżone, ale nie identyczne. Podobnie jest z samopodobieństwem, gdyż mniejszy fraktal wcale nie jest identyczny jak większy, czyli tak jak wygląda to w teoretycznych modelach matematycznych. Wspólnym mianownikiem jest natomiast system rozgałęzienia się obu ww. układów. Z tego wniosek, że nowotwory są od nich bardziej fraktalne, gdyż liczba struktur fraktalnych jest nieskończona i to zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, co wynika z pojęcia „nieśmiertelności” komórek nowotworowych. Jedynym ograniczeniem dla nich jest brak substratów energetycznych lub śmierć samego żywiciela guza nowotworowego lub/i jego przerzutów (ryc. 2).

Wzajemna interakcja komórek CTCs i komórek endotelium poprzez zaktywowane szlaki sygnalizacyjne, zwłaszcza kinaz tyrozynowych, prowadzi do zmian m.in. ich cytoszkieletu, czyli zmian ich kształtu i ruchliwości, efektem czego jest ekstrawazacja komórek nowotworowych, przeciskających się między komórkami śródbłónka (migracja transśródbłonkowa). Towarzyszy temu duża aktywność makrofagów związanych z nowotworem TAM (tumor-associated macrophags), które „prowadzą” komórki nowotworowe do naczyń dzięki dwu receptorom, tj. CSF1 na makrofagach i EGFR na komórkach nowotworowych (9). Makrofagi łączą się z naczyniami przez EGF, który wiąże się z EGFR na komórkach nowotworowych. Te z kolei produkują CSF1, który może oddziaływać z receptorami CSF1 na makrofagach, prowadząc do wspólnej migracji w trakcie chemotaksji (12). Dokładny mechanizm ekstra- i intrawazacji komórek nowotworowych przedstawiono w monografii Pecorino (9). Poznano także mechanizm bezpośred-

niego wędrowania komórek nowotworowych przez komórki śródbłónka (migracja transśródbłonkowa transkomórkowa), chociaż nie jest on uznawany przez wszystkich autorów (14). Migracja ta odpowiadałaby transcytozie, czyli procesowi endocytozy, a następnie egzocytozy cząsteczek przenikających przez naczynia włosowate. Należy także wspomnieć, że naczynia nowo powstałe wskutek stymulacji nowotworowej są, w porównaniu z naczyniami prawidłowymi poskręcane i przeciekają, co ułatwia przejście komórek między ich endotelium. Efektem neoangiogenezy jest zatem produkcja upośledzonych naczyń, co manifestuje się m.in. ich nieuszczelnnością i tak średnica szczelin w naczyniach włosowatych wynosi od 100-800 nm (w naczyniach prawidłowych – 2-6 nm), co powoduje, że guzy nowotworowe charakteryzują się zwiększoną przepuszczalnością naczyń – EPR (enhanced permeability and retention) (13). W śródbłónku pojawia się białko endoglina, nieobecna w komórkach prawidłowych oraz rośnie ilość perlekanu, co ułatwia wiązanie FGFβ. Nie należy jednak przeceniać roli naczyń krwionośnych jako sita w przerzutach komórek nowotworowych osiedlających się w predylekcyjnych narządach, ale raczej upatrywać ich w cechach samych komórek metastatyzujących. Mają one bowiem na powierzchni cząsteczki białkowe i polisacharydowe podobne do tychże cząsteczek na powierzchni narządu, gdzie mają się osiedlić, na zasadzie klucz–zamek.

Niektóre nowotwory produkują inhibitory angiogenezy (angiostatynę, endostatynę) i po ich chirurgicznym usunięciu lub napromieniowaniu może dojść do aktywacji uśpionych komórek nowotworowych i angiogenezy. Tak powstają mikroprzerzuty, a opisane zjawisko nosi miano „oporności współtowarzyszącej” (12).

Obecność naczyń krwionośnych nie jest także warunkiem *sine qua non* dla rozwoju wszystkich nowotworów, a do takich wyjątków należy np. chłoniak pierwotnie wysiękowy, tj. rozwijający się w jamach ciała (body-cavity-based lymphoma) u ludzi przy okazji infekcji wirusem HIV i KSHV. Brak jest guza i komórki wolno pływają w jamie ciała, co określa się jako „naturalną hodowlę komórek nowotworowych” (12).

Wymiar fraktalny D1 mikrokrażenia lub jego uściślona wersja, czyli wymiar CD, jest liczbą niecałkowitą przekraczającą 1 i może mieć prawdopodobnie wpływ na szczelność komórek endotelium i różny stopień „przepuszczania” komórek nowotworowych. Takie naczynia (o ścianie nieciąglej) łatwo przepuszczają elementy morfotyczne krwi, np. w szpiku kostnym, śledzionie czy wątrobie, i to w obu kierunkach. Być może fraktalność mikrokrażenia jest jednym z głównych czynników intra- i ekstrawazacji komórek nowotworowych. Rolę wspomagającą odgrywają procesy filtracji i reabsorpcji płynu w naczyniach włosowatych, np. autotransfuzja, czyli przechodzenie płynu z ECM do krwi, za co odpowiada CFC (współczynnik filtracji włóscinkowej) lub odwrotnie, gdy płyn ucieka do

tkanek, np. w obręzkach. Tak więc nie tylko burzliwy przepływ krwi, zmniejszający integralność śródbłonna, lub siły ścinające, czyli siły tarcia lepkiej krwi w jej przepływie, ale także fraktalna budowa mikrokrążenia ułatwiają „wędrówkę” komórkom nowotworowym w intra- i ekstrawazacji, i są odpowiedzialne za onkogenezę.

Goldberger i wsp. (cyt. 3) zauważyli, że czas uderzeń serca (rytm zatokowy) u ludzi zdrowych jest nieznacznie różny, natomiast paradoksalnie idealny u chorych z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca czy w okresie przedzawałowym. Tak więc serce zdrowe ma większy stopień chaosu niż uszkodzone czy u ludzi starych, gdzie regularność jest większa, niemniej chaos deterministyczny jest cechą istot zdrowych o licznych wzajemnych oddziaływaniach wewnętrznych i sprzężeniach zwrotnych. Stąd spadek stopnia chaosu jest procesem patologicznym, świadczącym o osłabieniu adaptacji organizmu. Organizm żywy nie jest bowiem ergodyczny, ponieważ nie posiada dynamicznej stacjonarności.

Sokolov (cyt. 4) zaobserwował w mikroskopie sił atomowych, że komórki nabłonka szyjki macicy kobiet zdrowych *in vitro* nie mają fraktali. Fraktale pojawiają się natomiast na powierzchni komórek „nieśmiertelnych” i transformujących w kierunku komórek nowotworowych. Te ostatnie wędrując przez tkanki, walczą m.in. swymi powierzchniami z siłami tarcia innych komórek; niemniej ich rola w kancerogenezie nie jest ostatecznie wyjaśniona. Wiadomo tylko, że na powierzchni komórek przednowotworowych pojawiają się fraktale, a następnie zanikają.

Wykres fraktalny mikrokrążenia (naczyń włosowatych) i pęcherzyków płucnych jest liczbą niecałkowitą i ma charakter skończony, co wynika z ich budowy fizjologicznej (11). W warunkach patologicznych może on jednak ulec zmniejszeniu wskutek zaniku mikroarchitektury anatomicznej, co ma miejsce np. w mukowiscydozie czy chorobach obturacyjnych płuc. Natomiast w przerzutach nowotworowych wykres fraktalny obrysów ich komórek nie jest liczbą o wymiarze 1, ale jak każdy fraktal – liczbą niecałkowitą i prawdopodobnie zmienia się wraz z wiekiem, gdyż stale rośnie w stopniu wprost proporcjonalnym do upływu czasu, aż do momentu śmierci samego żywiciela. Wynika to prawdopodobnie z samej właściwości nowotworów, które są strukturami fraktalnymi „nieskończonymi” i „nieśmiertelnymi”. Komórki nowotworowe są naznaczone „piętnem kainowym” stąd stale proliferują, tworząc rosnący obrys fraktalny. Natomiast przy regresji nowotworu, co ma miejsce przy skutecznej jego terapii lub wyjątkowo samoistnie, mamy prawdopodobnie do czynienia ze spadkiem wykresu fraktalnego guza. Dochodzi wówczas do przerwania tzw. błędnego koła chorobowego, powstałego wskutek wzrostu odchylenia od homeostazy poprzez transformację sprzężeń zwrotnych w dodatnie.

Należy także dodać, że wymiar fraktalny D oblicza się metodą nieliniową za pomocą algorytmów lub wykorzystując zasady entropii. Ta ostatnia ulega bowiem wzrostowi wewnątrz komórki, a obniża się w jej otoczeniu dzięki błonie komórkowej, która oddziela te dwa środowiska. Odróżnienie entropijnych układów chaotycznych od stochastycznych (przypadkowych) jest powodem, dla którego w biologii ciągle dominują liniowe badania statystyczne, nie wymagające skomplikowanych technik obliczeniowych, do jakich należą bezsprzecznie algorytmy dynamiki nieliniowej. Nie zmienia to jednak faktu, że chociaż nowotwór może być aktualnie unieśmiertelny (zniszczony) dzięki nowoczesnej terapii, to strach przed nim pozostaje nadal nieśmiertelny.

Wnioski:

1. Nowotwory pierwotne i ich przerzuty mają obrys fraktalny (korelacyjny) nieskończony, nieobliczalny, stale rosnący i niestochastyczny, wynikający z ich rozwoju, progresji i „nieśmiertelności”. Fraktalność ich jest nieliniowa, czyli przyspiesza, zwalnia lub może ulec czasowemu zahamowaniu na wiele lat.

2. W nowotworach wielkość fraktalna struktur biologicznych jest odwrotnie proporcjonalna w porównaniu ze strukturami prawidłowymi.

3. Wyznaczenie wielkości fraktalnej nowotworu może prawdopodobnie posłużyć do oceny stopnia jego złośliwości biologicznej, zwłaszcza komórek macierzystych nowotworu, i tym samym usprawnienia terapii. Odpowiadałoby to systemowi medycyny opartej na faktach (evidence based medicine – EBM).

Piśmiennictwo

1. Brocek R., Wyrłki G.: Fraktale i ich zastosowanie. MINUT 2021, 3, 196-202.
2. Bryniarski K., Siedler M.: Immunologia. Wyd. 2 Edra Urban @ Partner 2023.
3. Goldenberger A. I., Amoral I. A. N., Hausdorff J. M., Ivanov P. Xh, Peng C. K., Stanley H. E.: Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. Proc. nat. Acad. Sci. 2002, 99, 2466-2471.
4. Kundrewicz J.: Fraktal i chaos. Wyd. WNT 2021, 5, 18-25.
5. Lund A. W., Medler T. R., Leachman S. A., Coussens L. M.: Lymphatic vessels, inflammation, and immunity in skin cancer. Cancer Discov. 2016, 6, 22-35.
6. Madej J. A.: Chaos deterministyczny drogą do kancerogenezy. Med. Weter. 2020, 76, 195-202.
7. Marrelli M., Conforti F., Statti G. A., Cachet X., Michel S., Tillequinn F.: Biological potential and structure – activity relationship of most recently developed vascular disrupting agents; an overview of new derivatives of natural combrestatin a – 4. Curr. Med. Chem. 2011, 18, 3035-3052.
8. Nowa encyklopedia powszechna. Tom IV, PWN, Warszawa 1997.
9. Pecorino L.: Biologia molekularna nowotworów w praktyce klinicznej. Edra Urban @ Partner, Wrocław 2018.
10. Sobocińska A. A., Czarnecka A. M., Szczylik C.: Mechanizmy angiogenezy w nowotworach. Post. Hig. Med. Dośw. 2016, 70, 1168-1182.
11. Traczyk W., Trzebski A.: Fizjologia człowieka w zarysie z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2007.
12. Weinberg R. A.: The Biology of Cancer. Garland Publishing 2006.
13. Wyckoff J. B., Wang Y., Lin E. Y., Li J., Goswami S., Stanley E. R.: Direct visualisation of macrophage – associated tumor cell intravasation in mammary tumors. Cancer Res. 2007, 67, 2649-2659.
14. Zhang H., Chen J.: Current status and future directions of cancer immunotherapy. J. Cancer 2018, 9, 1773-1785.

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