

Problemy w leczeniu glejaków

W tym projekcie zajmiemy się przede wszystkim najczęstszym typem nowotworów mózgu - glejakami, które stanowią ok. 80% wszystkich guzów mózgu. Dzieli się je powszechnie na gwiaździaki i skądziaki, wywodzące się z różnych komórek glejowych. Glejaki I stopnia są bardzo rzadkie i zazwyczaj wyleczalne. Glejaki II stopnia są zwykle nazywane glejakami niskiego stopnia, glejaki III i IV stopnia - glejakami wysokiego stopnia. Częstość występowania guzów mózgu wynosi w Europie 4.8 na 100.000 w ciągu roku, a skądziaków - 0.4 [3], natomiast średni czas przeżycia pacjentów z glejakami wysokiego stopnia wynosi ok. roku, stwierdzając w brytyjskim badaniu [1] uznano je za najbardziej złośliwe nowotwory spośród 17. Nawet glejaki niskiego stopnia z bardzo małymi współczynnikami proliferacji zwykle są nieuleczalne. Pomimo stosowanych terapii, nowotwory te przekształcają się w bardziej agresywną, anaplastyczną postać. Glejaki niskiego stopnia mają ogromny wpływ na społeczeństwo tak e dlatego, e pojawiają się zwykle u młodych ludzi. Stąd są ważnym obiektem badań klinicznych i główną inspiracją dla naszych badań matematycznych.

W początkowej fazie rozwoju glejaka niskiego stopnia u większości pacjentów nie obserwuje się żadnych objawów poza drgawkami. Ze względu na znikome objawy i młody wiek chorych, celem leczenia jest nie tylko wydłużenie czasu przeżycia, ale również zminimalizowanie skutków ubocznych agresywnych terapii w taki sposób, by pacjent jak najdłużej zachował dobrą jakość życia. Decyzje kliniczne (kiedy i jak pacjent powinien zostać poddany resekcji, radio- lub chemioterapii) nie są ujednocnione i zależą od wielu czynników, takich jak położenie guza, preferencje pacjenta, jego wiek i zbadana jakość życia. Dlatego te odpowiednie dobranie czasu rozpoczęcia terapii i dawkowania leku lub naświetla wymaga starannego planowania, w którym mogłoby pomóc, nieistniejące aktualnie, planowanie terapii oparte o modele matematyczne.

Weryfikacja wielu możliwych schematów lub kombinacji terapii nie jest możliwa w testach klinicznych z powodów etycznych. Jednak e nawet gdyby te ograniczenia nie istniały, to takie testy byłyby niezwykle czasochłonne. Ze względu na długi czas rozwoju choroby u niektórych pacjentów, test kliniczny pojedynczej hipotezy dla glejaków trwa ok. 10 lat. Ponadto do tej pory nikt nie wyhodował linii komórkowej, która odtwarzałaby zachowania ludzkich glejaków u myszy lub szczurów. Dlatego badania tych nowotworów są bardzo wolne, nie wykazują znaczących postępów w ostatnich dekadach, z wyjątkiem technik umożliwiających dokładniejsze operacje minimalizujące zniszczenia obszarów mózgu istotnych ze względu na sprawowane funkcje.

Matematyka w onkologii

Modele matematyczne mogą być potężnym narzędziem w rozwiązywaniu medycznych problemów. Korzystając z modeli matematycznych można symulować kinetykę i dynamikę komórek nowotworowych, zmiany stężenia leku, przebieg terapii itp. Rezultaty mogą pomóc w znajdowaniu odpowiedniego momentu rozpoczęcia leczenia i sposobu jego dawkowania (w przypadku radio- i chemioterapii), a nawet w odkryciu nowych terapii [4]. Wierzymy, e modelowanie matematyczne może pomóc w personalizowaniu medycyny, będąc jej wyznacznikiem współczesnej medycyny.

Niestety rola matematyki w zrozumieniu zagadnień biomedycznych jest zazwyczaj dużo mniej znana niż w przypadku fizyki i nauk technicznych. Oczwistym powodem trudno ci w interdyscyplinarnych badaniach w tzw. onkologii matematycznej jest zupełnie inny rodzaj zdobywanej wiedzy w matematyce oraz biologii i medycynie. Modele matematyczne były i są niezrozumiałe dla większości naukowców zajmujących się naukami biomedycznymi, dlatego to matematyk zwykle musi posiadać wiedzę o najważniejszych procesach biologicznych.

Większość lekarzy zamiast twierdzić poszukuje badań stworzonych w celu poprawy leczenia i uważa, e współpraca z matematykami nie jest w ogóle potrzebna. Ponadto, w przypadku glejaków dodatkowym problemem jest brak dużych kohort pacjentów leczonych w ten sam sposób.

Naukowcy pracujący w obszarze onkologii matematycznej (czy biomatematyki w ogóle) zwykle prezentują jedną z dwóch postaw: albo uwyśla wiedzę biologiczną i/lub medyczną tylko jako źródło problemów matematycznych i nie zależymy na ich zastosowaniach, albo poszukują zagadnień najwyższej możliwej wagi dla badań biomedycznych oraz otwartych lekarzy, którzy weryfikowaliby, czy wyniki matematyczne mogą być przełożone na praktykę medyczną.

Jesteśmy zwolennikami drugiego podejścia, zgadzając się całkowicie, e współpraca między matematykami i lekarzami lub biologami może być pożyteczna dla każdego z tych dziedzin nauki. Prof. Cohen powiedział "Matematyka jest następnym mikroskopem biologii, tylko lepszym. Biologia jest następną fizyką matematyki, tylko lepszą" [2].

Modele matematyczne glejaków - perspektywy na przyszłość

Dotychczasowe modele matematyczne glejaków były zwykle oparte na znaczącej liczbie parametrów i wielkości komórkowych, spośród których niektóre są bardzo trudne (o ile w ogóle możliwe) do zmierzenia lub chociaż oszacowania, np. [6]. Jednak tylko użycie najprostszych modeli skutkowało postawieniem hipotez pożytecznych dla klinicystów, tak jak w [5]. Dlatego w tym projekcie będziemy zajmować się parametrycznymi modelami wzrostu nowotworów, które byłyby na tyle dokładne, eby odzwierciedlić obserwacje medyczne i na tyle proste, eby mogły być analizowane matematycznie.

Na podstawie danych od współpracujących z nami instytucji biomedycznych oraz danych z literatury skonstruujemy różnego rodzaju modele matematyczne opisujące rozwój i terapie glejaków. Przede wszystkim skupimy się na modelowaniu glejaków niskiego stopnia, które do tej pory prawie nie były badane przy użyciu modeli matematycznych. Nowotwory te mają prostsze charakterystyki komórkowe niż glejaki wyższych stopni (brak angiogenezy, dobry dostęp komórek do tlenu, mniej fenotypów komórek). Planujemy zbadać różne możliwe czynniki opisujące poruszanie się komórek nowotworu, zakładając np., e mózg jest o rodkiem porowatym. W takim przypadku będziemy próbować wyznaczyć analitycznie całkowitą masę guza i prędkość jego rozrostu. Będziemy rozwijać głównie modele radio- i chemioterapii, ale chcielibyśmy także badać efekt mniej standardowych terapii i terapii łączonych.

W tego typu badaniach analiza matematyczna jest zadaniem koniecznym, m.in. do tego, eby lepiej poznać dynamikę modelu i weryfikować poprawność rezultatów uzyskanych numerycznie. Sprawdzimy, czy skonstruowane modele są dobrze postawione i zbadaamy asymptotyki rozwoju, jak również postaramy się udowodnić dynamikę układu, która mogłaby być używana ze względu na możliwość zastosowania.

Zbadamy również, które parametry mają największy wpływ na zachowanie rozwoju modeli i zatem odpowiadają w

najwi kszy m stopniu za rozrost guza lub oporno na leczenie. Je li uznamy to za ciekawe i po yteczne, wykonamy tak e analiz matematyczn modeli skonstruowanych przez innych naukowców. Zweryfikujemy tak e przedstawione modele u ywaj c danych z współpracuj cych instytucji lub z dost pniej literatury.

Zale y nam na tym, by zaproponowane modele i rezultaty analizy matematycznej tych modeli wykorzysta do ulepszenia obecnych protokołów leczenia. Chcemy postawi hipotezy, które mog by pó niej sprawdzone przez lekarzy klinicystów i/lub biologów. Maj c modele, które oddaj charakterystyczne zachowanie si raka oraz dobrze przybli aj jego odpowied na leczenie, b dziemy mogli optymalizowa obecne protokoły terapii lub projektowa nowe. W szczególno ci, zamierzamy wyprowadzi odpowiednie wzory, które b d mogły pomóc w ocenie zło liwo ci nowotworów mózgu i doborze terapii. Je li mo liwe, przedstawimy hipotezy istotne w praktyce klinicznej

i sprawdzimy, u ywaj c narz dzi matematycznych, czy inne ni powszechnie schematy terapii mog prowadzi do lepszych rezultatów leczenia. Wierzimy, e wyniki dotychczasowych bada w modelowaniu glejaków i sugestie zaproponowane lekarzom przez dzaj

o powodzeniu w realizacji ww. zada .

Literatura

- [1] N. Burnet, S. Jefferies, R. Benson, D. Hunt, and F. Treasure. Years of life lost (yll) from cancer is an important measure of population burden – and should be considered when allocating research funds. *Br J Cancer.*, 92(2):241–245, 2005.
- [2] J. E. Cohen. Mathematics is biology’s next microscope, only better; biology is mathematics’ next physics, only better. *PLoS Biol*, 2(12):2017–2022, 2004.
- [3] E. Crocetti, A. Trama, C. Stiller, A. Caldarella, R. Soffietti, J. Jaee, D. C. Weber, U. Ricardi, J. Slowinski, and A. Brandes. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in europe. *European Journal of Cancer*, 48(10):1532–1542, 2012.
- [4] T. S. Deisboeck, L. Zhang, J. Yoon, and J. Costa. In silico cancer modeling: is it ready for primetime? *Nat Clin Pract Oncol.*, 6(1):34–42, 2009.
- [5] K.R.Swanson, R.C.Rostomily, and E. Alvord. A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle. *Br.J.Cancer*, 98:113–119, 2008.
- [6] L.Marcu and W.Harriss-Phillips. In Silico Modelling of Treatment-Induced Tumour Cell Kill: Developments and Advances. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012.