

C. STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Rak jest odpowiedzialny za ponad 8 milionów śmierci rocznie, co czyni go jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Kraje rozwinięte przeznaczają więc znaczną ilość środków na walkę z tą chorobą. Pomimo znaczących postępów, których byliśmy świadkami w ciągu ostatnich kilku dekad, nowotworom ciągle udaje się unikać nawet najbardziej wyrafinowanych metod leczenia. Z tej przyczyny rak stał się przedmiotem badań naukowców reprezentujących różnorakie dziedziny nauki — nie tylko biologów, lekarzy i biochemików, ale także matematyków.

Onkolodzy doświadczalni są zasypywani lawiną informacji. Postęp w dziedzinie technik pomiarowych znacznie ułatwił pozyskiwanie danych eksperymentalnych na temat procesów nowotworowych. Wydaje się, że naturalnym następnym krokiem w rozwoju onkologii jest skorzystanie z matematycznych, ilościowych metod. Co zaskakujące, autorzy artykułów w periodykach medycznych rzadko powołują się na równania, a onkologia nie zaczęła korzystać jeszcze w pełni z możliwości oferowanych przez aparat matematyczny. Głównym założeniem naszego projektu jest więc zaproponowanie metod matematycznych, które miałyby szansę znaleźć zastosowanie w warunkach klinicznych.

Matematycy są w stanie formułować modele, zazwyczaj przybierające postać układów równań różniczkowych. Równania różniczkowe wiążą funkcję, reprezentującą najczęściej pewną fizyczną wartość, z jej zmianami w czasie. Równania te mają na celu opis biochemicznych i fizycznych procesów, które zachodzą wewnątrz guza, takich jak podział komórek, mutacje oraz dyfuzja i efekty dostarczanych leków.

Uzbrojony w odpowiedni model onkolog mógłby teoretycznie przeprowadzić symulacje komputerowe, by przewidzieć zachowanie guza (np. tempo wzrostu lub prawdopodobieństwo metastazy) i odpowiednio zaplanować leczenie. Matematyczne modele mogą również być użyte do testowania hipotez dotyczących rozwoju nowotworu i wstępnie ocenić skuteczność różnych rodzajów leczenia.

W naszym projekcie skupimy się na zbadaniu matematycznych modeli, które opisują dwa zjawiska kluczowe z perspektywy planowania terapii przeciwnowotworowej — nabytą lekooporność oraz skomplikowane zależności obecne w przypadku stosowania terapii łączonej (tj. terapii antyangiogennej połączonej z chemioterapią).

Nabyta lekooporność jest procesem, w którym złośliwe komórki, w miarę postępu leczenia, wykształcają u siebie odporność na chemioterapię. Proces ten jest najczęściej tłumaczony charakterystycznymi dla komórek nowotworowych wysokimi tempami mutacji oraz proliferacji. Wstępne wyniki naszych badań sugerują jednak, że na nabytą lekooporność znacząco wpływa również konkurencja między komórkami nowotworowymi.

Komórki rakowe, podobnie jak makroskopowe organizmy, egzystują w środowisku o ograniczonych zasobach (np. tlen i glukoza), więc muszą konkurować ze sobą w celu przetrwania. Złośliwe komórki są modyfikowane przez mutacje, zatem można do nich zastosować zasady darwinowskiej ewolucji. Pod nieobecność cytotoksyny komórki wrażliwe na chemioterapię wygrywają konkurencję o zasoby z odpornymi komórkami. Guz zbudowany jest więc głównie z wrażliwych komórek i jego odpowiedź na chemioterapię jest satysfakcjonująca. Jednocześnie, gdy zastosowana zostanie terapia, to odporne komórki wygrywają konkurencję, ponieważ są lepiej przystosowane do egzystowania w nowych, nieprzyjaznych warunkach. Modelowanie matematyczne może przyczynić się do lepszego zrozumienia procesów odpowiedzialnych za lekooporność oraz pomóc w opracowaniu schematów terapeutycznych minimalizujących ten proces.

Drugie zjawisko odnosi się do bardzo obiecującej strategii terapeutycznej — terapii łączonej. Czynniki antyangiogenne są używane w celu blokowania rekrutacji naczyń krwionośnych przez nowotwór (angiogenezy), pozbawiając tym samym guza tlenu i składników odżywczych. Z terapią antyangiogenną wiązane były spore nadzieje, jednak jej efektywność w przedłużaniu życia pacjentów okazała się być znikoma. Dużo lepsze wyniki daje terapia antyangiogenna aplikowana wraz z chemioterapią. Te obserwacje są jednak wbrew intuicji — ograniczenie liczby naczyń krwionośnych powinno sprawić, że mniejsza ilość cytotoksyny dostaje się do guza, a więc zmniejszyć skuteczność chemioterapii.

Pojawiła się zatem hipoteza, że chociaż czynniki antyangiogenne zmniejszają liczbę naczyń krwionośnych, to polepszają jakość tych, które przetrwają (tzw. normalizacja naczyń krwionośnych). Ten rodzaj terapii może więc zaowocować polepszeniem jakości układu krwionośnego nowotworu, a więc jednocześnie podnieść skuteczność chemioterapii. By w pełni wykorzystać ten fakt niezbędne jest jednak bardzo precyzyjne dozowanie obu rodzajów leków. Sugeruje to, że sformułowanie opisu matematycznego procesów angiogenezy i normalizacji sieci naczyńniowej oraz jego analiza może pozwolić na ulepszenie schematów terapii łączonej.

Pokonanie nowotworu jest jednym z największych wyzwań stojących przed współczesną medycyną, jednak onkolodzy i biolodzy nie wykorzystują w pełni potencjału aparatu matematycznego. To może się zmienić, jeśli modele formułowane przez matematyków będą solidnie ugruntowane w hipotezach i danych klinicznych. W końcu w walce z rakiem wszystkie chwytły powinny być dozwolone.