

Matematyka i nowotwory

Urszula FORYŚ, Warszawa

Działanie systemu immunologicznego jest bardzo skomplikowane i, jak większość procesów biologicznych, nie do końca jeszcze zbadane i poznane. W pracy systemu immunologicznego bierze udział wiele składników, w tym różne populacje komórek i specyficzne białka. W modelowaniu tak skomplikowanych procesów wyróżnia się zazwyczaj dwie tendencje:

- budowanie prostych modeli, które w miarę łatwo poddają się (przynajmniej w podstawowym zakresie) analizie jakościowej, ale mogą precyzyjnie opisać tylko pewne, specyficzne procesy;
- budowanie modeli bardzo złożonych, składających się z dużej liczby równań, które starają się dokładnie odzwierciedlać mechanizmy wywołujące opisywane zjawiska, ale które siłą rzeczy, ze względu na swoją budowę, nie poddają się analizie wcale lub w bardzo ograniczonym stopniu i jedyne, co można w takim przypadku zrobić, to dostatecznie duża liczba symulacji komputerowych.

W przypadkach konkretnego modelowania ilościowego modele drugiego typu mogą być (i bywają) bardziej przydatne, ale jakościowo modele uproszczone są w stanie opisać te same zjawiska, zatem z analitycznego punktu widzenia są znacznie lepsze. W obu przypadkach możemy oczywiście używać różnego aparatu matematycznego. Najczęściej spotykane są modele formułowane w języku układów równań różniczkowych zwyczajnych lub cząstkowych, choć oczywiście są także modele stochastyczne.

Zajmiemy się najpierw sposobem budowania modeli za pomocą równań różniczkowych zwyczajnych. Sposób ten bazuje na klasycznym modelu Lotki–Volterry, który opisuje zachowanie dwóch populacji – drapieżcy i ofiary – w środowisku. Zmiana liczebności każdej z populacji odbywa się zgodnie z regułą:

$$\text{zmiana liczebności} = \text{rozrodczość (przyrost)} - \text{śmiertelność (ubytek)}$$

W przypadku modelu Lotki–Volterry oznaczmy przez $V(t)$ liczebność (zagęszczenie) populacji ofiar, a przez $P(t)$ liczebność drapieżców w momencie czasu t . Powyższa reguła dla obu populacji przyjmie postać:

$$\dot{V} = rV - aVP, \quad \dot{P} = abVP - sP,$$

co oznacza, że jeśli nie ma drapieżców, to liczba ofiar przyrasta liniowo (bez ograniczeń), ze stałym współczynnikiem wzrostu r , a jeśli nie ma ofiar, to drapieżcy giną (także liniowo) z powodu braku pożywienia. Jeśli w środowisku występują oba gatunki, to drapieżcy polują na ofiary, więc ofiar ubywa, a drapieżców przybywa, przy czym zakłada się, że oba procesy zachodzą proporcjonalnie do liczebności obu populacji (podobnie jak w fizyce liczba swobodnych zderzeń).

Większość tzw. modeli populacyjnych, w tym także modele walki systemu immunologicznego z nowotworem, mają swój rodowód w tym właśnie modelu, choć mogą opisywać rozrodczość lub śmiertelność za pomocą innych funkcji. Na przykład rozrodczość może być modelowana przy pomocy funkcji logistycznej, czyli zamiast czynnika rV w pierwszym równaniu wstawiamy $rV(1 - V/K)$, co odzwierciedla ograniczoną pojemność środowiska – liczba osobników nie może rosnąć w nieskończoność, ustala się na pewnym, optymalnym dla danego środowiska, poziomie. Można także rozpatrywać imigrację lub emigrację osobników, co zmienia odpowiednio rozrodczość lub śmiertelność. Przy modyfikowaniu funkcji opisującej oddziaływanie między dwoma populacjami, która w modelu Lotki–Volterry jest biliniowa, często stosuje się tzw. funkcje przełączenia. Są to funkcje ograniczone, najczęściej o wartości 0 na początku, monotonicznie dążące do pewnej maksymalnej wartości granicznej. Użycie takich funkcji motywuje się np. w reakcjach enzym – substrat (model Michaelisa–Mentena) wysyceniem reakcji. Podobnie w modelu populacyjnym możemy powiedzieć, że drapieżca nie jest w stanie zjeść w skończonym czasie nieograniczonej ilości ofiar, nawet jeśli jest ich w środowisku bardzo dużo. Używa się zatem zamiast funkcji wielomianowej VP funkcji wymiernej typu $VP/(1 + V)$.

Przyjrzymy się teraz dwóm prostym modelom [1, 2] nowotworów, które zbudowane są na podobnej zasadzie. W najprostszym przypadku rozpatrujemy dwie populacje – komórki nowotworowe $T(t)$ oraz efektywne komórki systemu immunologicznego (komórki efektorowe) $E(t)$. W obu modelach w bardzo podobny sposób opisuje się wzrost liczebności populacji komórek raka, przy czym jedyna różnica polega na użyciu funkcji wzrostu liniowego w modelu [1], a funkcji logistycznej w modelu [2]. Mamy zatem

$$\dot{T} = rT - kTE \quad \text{lub} \quad \dot{T} = rT(1 - bT) - kTE$$

odpowiednio, gdzie r jest współczynnikiem maksymalnego wzrostu nowotworu, a k oznacza liczbę wiązań pomiędzy komórkami nowotworowymi a efektorowymi, które prowadzą do zniszczenia komórek raka. W modelu [2] współczynnik $1/b$ odzwierciedla pojemność środowiska, czyli maksymalną liczbę komórek nowotworowych w organizmie. W sposób istotny różnią się natomiast funkcje opisujące zmianę liczebności komórek efektorowych w omawianych modelach. W modelu pierwszym:

$$\dot{E} = f(T) + g(E) - dE,$$

przy czym funkcja $f(T)$ opisuje stymulację systemu immunologicznego przez komórki nowotworowe, $g(E)$ odpowiada za autostymulację systemu, natomiast dE odzwierciedla skończoną długość życia komórek efektorowych. Funkcje f i g mają następującą postać:

$$f(T) = p \frac{T^u}{m^v + T^v} \quad \text{oraz} \quad g(E) = s \frac{E^n}{c^n + E^n},$$

gdzie $u \leq v$ i wszystkie stałe są dodatnie. Funkcja f może mieć różny przebieg w zależności od parametrów u, v (rys. 1).

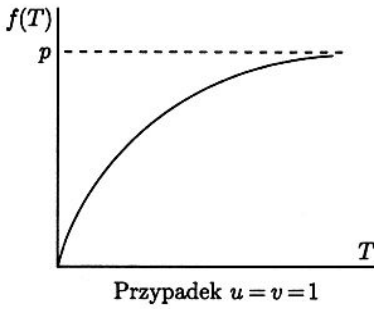
Funkcja g ma przebieg podobny do funkcji f (przypadek $n = 1$ odpowiada sytuacji $u = v = 1$, przypadek $n > 1$ – sytuacji $u = v > 1$).

W modelu [2] równanie na zmianę stężenia komórek efektorowych ma bardziej tradycyjną postać:

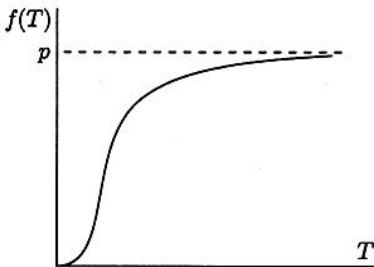
$$\dot{E} = s + p \frac{ET}{g + T} - mET - dE,$$

przy czym s oznacza normalny (bez stymulacji) napływ komórek efektorowych do miejsca lokalizacji nowotworu, drugi składnik prawej strony opisuje stymulację systemu w obecności komórek rakowych (funkcja przełączeniowa), m jest liczbą wiązań między komórkami efektorowymi a nowotworowymi, natomiast d odzwierciedla w tym przypadku nie tylko śmiertelność, ale także migrację.

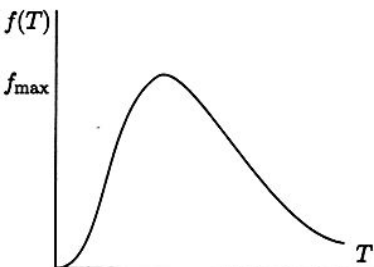
Trudno wyrokować, który z modeli jest lepszy, zarówno w przypadku dwóch zaprezentowanych wyżej, jak wielu innych istniejących (np. [5] i literatura tamże). Mimo różnic, w modelach [1, 2] można zaobserwować podobne efekty. W przypadku modelu [1] autorzy zwracają uwagę na możliwe paradoksalne wyniki szczepienia (obecnie coraz intensywniej bada się możliwości wykorzystania szczepień w walce z nowotworami). Przy pewnych układach parametrów podwyższenie poziomu komórek efektorowych może spowodować szybki wzrost liczebności komórek nowotworowych i tym samym śmierć chorego, podczas gdy bez ingerencji z zewnątrz stan dążyłby do punktu stacjonarnego, co oznacza utrzymywanie się liczby komórek raka na pewnym ustalonym poziomie (odpowiadające tym sytuacjom orbity układu zostały zaznaczone na rysunku 2). Podobnie w modelu [2] autorzy szczególnie podkreślają możliwość wystąpienia efektu wymknięcia się nowotworu spod kontroli organizmu, tj. przejścia przy nieznacznej zmianie parametrów bądź stężeń z obszaru o ograniczonej liczebności komórek rakowych do obszaru, gdzie ta liczebność wzrasta nieograniczenie. Oczywiście analogie w zachowaniu rozwiązań występują, gdy w modelach mamy np. taką samą liczbę punktów krytycznych o tym samym charakterze, natomiast dla omawianych modeli nie zawsze tak będzie. W modelu [1] może wystąpić aż 5 punktów krytycznych, podczas gdy w modelu [2] maksymalna liczba tych punktów wynosi 4. Niemniej jednak w wielu przypadkach zachowanie będzie analogiczne, bez względu na to, który model zastosujemy.



Przypadek $u = v = 1$

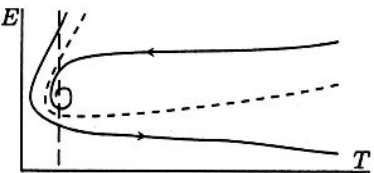


Przypadek $u = v > 1$



Przypadek $1 < u < v$

Rys. 1



Rys. 2

Drugim, chyba najpopularniejszym sposobem modelowania, jest rozważanie raka jako bryły, której objętość przyrasta dzięki dopływowi substancji odżywczych z zewnątrz, tzn. przez pobieranie ich z organizmu, w którym nowotwór wzrasta. Dla przykładu przyjrzymy się sposobowi modelowania tego zjawiska w pracach H. Byrne (np. [3, 4] i literatura tamże). Głównymi zmiennymi w tym modelu są $R(t)$ – promień nowotworu jako kuli oraz $s(r, t)$ – stężenie składników odżywczych, które dyfundują do wnętrza bryły. Zakładamy, że s spełnia równanie reakcji dyfuzji ze stałą $D_s = 1$ dla uproszczenia, przy czym składniki pokarmowe są konsumowane przez komórki nowotworowe ze stałą prędkością G . Ponieważ modelujemy wzrost raka, którego czas podwojenia objętości jest rzędu tygodni, a nawet miesięcy, natomiast zjawiska dyfuzji pożywienia zachodzą znacznie szybciej (skala w godzinach), to możemy przyjąć dla uproszczenia przybliżenie quasi-stacjonarne:

$$\frac{\partial s}{\partial t} = 0$$

i otrzymujemy bazowe równanie:

$$0 = \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{\partial s}{\partial r} \right) - G,$$

co oznacza, że konsumpcja i dyfuzja równoważą się. Prawo zachowania masy daje nam równanie wzrostu objętości nowotworu:

$$\frac{1}{4\pi} \frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right) = R^2 \frac{dR}{dt} = S - Q,$$

gdzie $S(t)$ oznacza proliferację (przyrost komórek), a $Q(t)$ – apoptozę (naturalny ubytek), przy czym:

$$S(t) = \int_0^{R(t)} a s r^2 dr, \quad Q(t) = \int_0^{R(t)} a \tilde{s} r^2 dr,$$

gdzie w najprostszym przypadku $\tilde{s} = \text{const}$ jest pewną stałą.

Omawiane zagadnienie należy do klasy zagadnień z ruchomym brzegiem. W modelu podstawowym zakłada się, że $s(R(t), t) = s_z$, czyli stężenie składników pokarmowych na powierzchni bryły jest stałe, równe stężeniu w organizmie. Dodatkowo zakłada się też, że $R(0) = R_0$ oraz $\frac{\partial s}{\partial r}(0, t) = 0$. Jest to model bazowy, w którym można uwzględnić różne inne zjawiska, np. wzrost części nekrotycznej nowotworu, czyli takiej, która obumiera z braku pożywienia (część ta może znajdować się w środku nowotworu w początkowej fazie wzrostu, gdy nowotwór nie wytworzy jeszcze naczyń doprowadzających pokarm do wewnątrz, a objętość bryły stała się już zbyt duża, aby pożywienie mogło dotrzeć do wszystkich komórek na drodze dyfuzji). W takim przypadku trzeba jeszcze w modelu dopisać dodatkowy czynnik ubytku przez nekrozę oraz rozpatrzyć dodatkowy promień $r_n(t)$ – wewnętrznej części nekrotycznej.

Przedstawione modele są bardzo uproszczone, ale mogą one odzwierciedlać pewne charakterystyczne zjawiska i w takim celu zostały stworzone. Wydaje się, że należałoby, naśladowując modele w fizyce, dążyć do pewnej unifikacji, gdyż w literaturze za dużo jest modeli, które różnią się w nieznacznym stopniu i nie wnoszą istotnych zmian w stosunku do modeli wcześniejszych. Na swojego autora czeka model, który byłby na tyle prosty, aby poddawał się analizie, ale na tyle ogólny, aby uwzględniał pewne charakterystyczne cechy innych modeli.

Literatura

- [1] Mayer, Zaenker i an der Heiden, *A basic mathematical model of the immune response*, Chaos 5 (1), 1995, 155–161.
- [2] Kuznetsov, Makalkin, Taylor i Perelson, *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis*, Bull. Math. Biol. 56 (2), 1994, 295–321.
- [3] Byrne, *The effect of time delays on the dynamics of avascular tumor growth*, Math. Biosci., 144, 1997, 83–117.
- [4] Byrne, *A comparison of the roles of localised and nonlocalised growth factors in solid tumor growth*, M3AS, 9 (4), 1999, 541–568.
- [5] Marchuk, *Mathematical models in immunology*, Optimization Software INC, New York, 1983 (oraz inne prace tego samego autora).