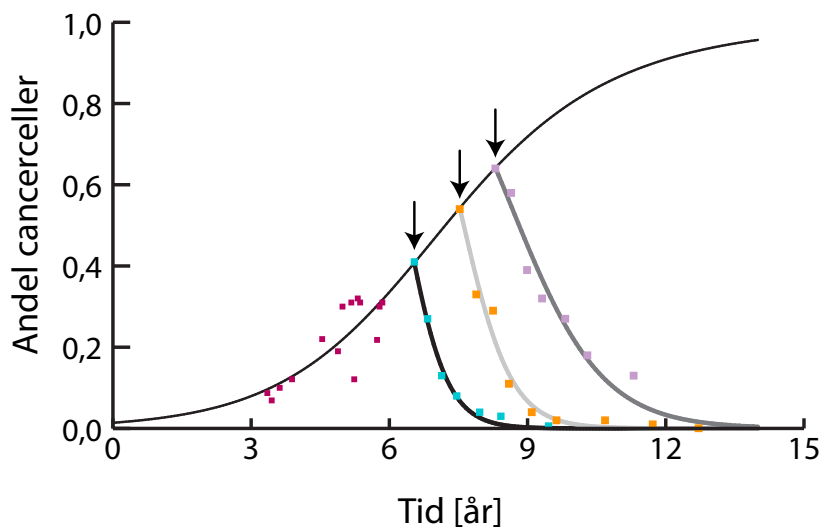


Matematisk modellering af cancer

Matematisk modellering af cancer

Der findes mange forskellige typer af cancer, og udviklingen af sygdommen afhænger af mange faktorer, blandt andet patientens immunforsvar. Derfor er det vanskeligt at forudsige forløbet af sygdommen hos den enkelte patient. I denne artikel kommer du til at høre om, hvordan matematisk modellering, specifikt det man kalder for mekanismebaseret matematisk modellering, kan hjælpe med at forudsige og forbedre behandlingen og hjælpe med udviklingen af nye behandlingsformer.

På Roskilde Universitet (RUC) arbejder en gruppe matematikforskere tæt sammen med læger om at udvikle modeller, så hospitalerne kan tilbyde bedre behandling og for at opnå en bedre forståelse af den komplekse og dynamiske udvikling, en cancer undergår. Matematik skal altså være med til at redde liv.



Figur 1. Data og forudsigelser fra en af de modeller, der arbejdes med på Roskilde Universitet. Modellen (fuldt optrukne kurver) sammenlignes med data (prikkerne) for en ubehandlet patient (de første 8 år) samt for tre patienter (forskellige farver) under behandling med stoffet interferon-. På 1. akse vises tiden i år, og på 2. akse ses brøkdelen af cancerceller i blodet.

Udarbejdet af:



Johnny T. Ottesen
Professor i matematik
Roskilde Universitet

Johnny har en ph.d. i matematisk fysik og har siden specialiseret sig i matematisk sundheds- og sygdomsmodellering, herunder matematisk modellering af immunsystemet, blodkredsløbet, diabetes, depression, cancer, m.fl. samt med komplekse systemers dynamik og parameterestimering.



Morten Andersen
Lektor i matematik
Roskilde Universitet

Morten benytter matematisk modellering og analyse til at undersøge reguleringsmekanismer for blodproduktion i kroppen og til at udforske, hvordan og hvorfor blodcancer opstår og udvikler sig.

Filmen er udarbejdet af firmaet Undervisningsfysik v. Søren Storm.

Filmen er en del af RUC's undervisningspakke: "Matematisk modellering af cancer", som findes på ruc.dk/undervisningspakke-modellering

Pakken består af en faglig film, en artikel, et opgavesæt, en SRP/SOP-øvelse, en workshop, et oplæg og en karriereprofil.



Om modellerne

De modeller, forskerne på Roskilde Universitet arbejder med, modellerer hvordan de forskellige celletyper, vi har i kroppen, stimulerer eller hæmmer hinanden. Interaktionerne i modellen bygger på kendskab til de underliggende biologiske mekanismer, man kender til, samt data fra rigtige patienter. Modellerne giver en *kvantitativ* forståelse af cancervæksten.

Cancerceller deler sig ofte hurtigere end normale celler. Men modelarbejdet viser, at det er alt for forsimplet at sige, at cancerceller vinder over sunde celler, blot fordi de deler sig oftere. Det er nemlig ikke blot de sunde celler og cancercellerne, der konkurrerer. Modellerne viser, at immunforsvaret også spiller afgørende ind. Den viden giver lægerne mulighed for at tænke i nye behandlingsformer. Et eksempel på sammenligning af modellen og data findes på figur 1.

Aktuelt undersøger matematikerne, hvordan forskellige behandlingsformer reducerer antallet af cancerceller ved kemoterapi, immunterapi, vaccination eller forskellige nye kombinationer af behandlinger. De matematiske modeller analyseres for at afsløre, hvilke udviklingsscenarier der kan forekomme, og under hvilke omstændigheder scenarierne vil ske. Analyserne øger vores viden om, hvilke faktorer der styrer udviklingen af cancer. En viden, der kan bruges ved planlægning af fremtidige behandlingsformer. Målet er, at man kan finde den bedste behandling skræddersyet til den enkelte patient.

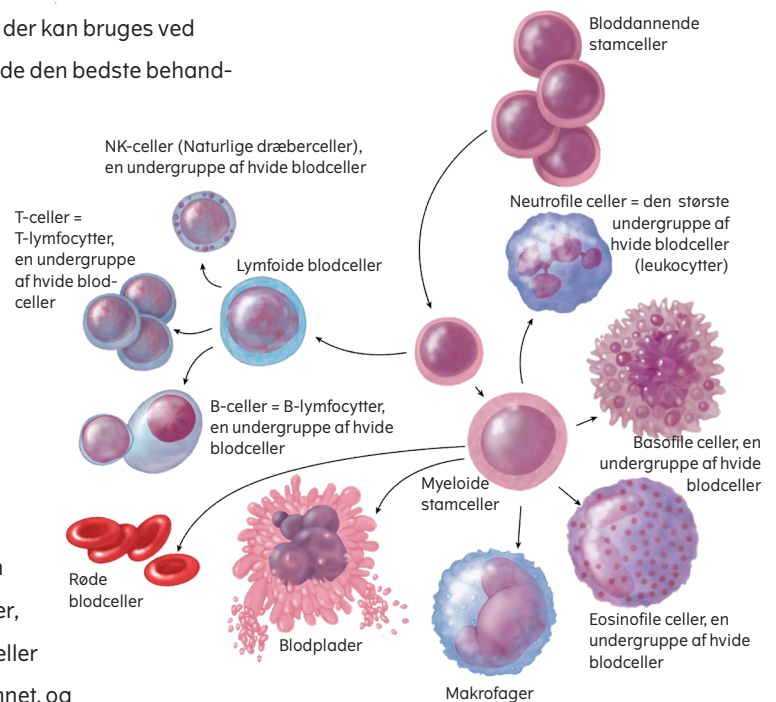
Hvad er blodcancer?

Man taler groft sagt om blodcancer hvis:

- Der er sket genetiske mutationer i stamcellerne og -
- Den muterede stamcelle udkonkurrerer de raske stamceller, det vil sige, at de på sigt overgår de raske celletyper i antal

Den præcise biologiske definition af cancer er noget mere teknisk, men ovenstående er tilstrækkelig til denne artikel. Blodet dannes i stamceller, der findes i knoglemarven. Herfra deler de sig og sender modne blodceller ud i blodkredsløbet. Tiden fra de muterede celler begynder at blive dannet, og til man ser symptomer, kan være meget varierende. Det er normalt først, når der er et meget forhøjet antal modne cancerceller i blodet, at sygdommen opdages. For eksempel kan et forhøjet antal blodplader føre til blodpropper.

Modne cancerceller er typisk ikke-funktionelle og kan altså ikke udføre den opgave, den raske celletype udfører. Cancerstamceller opfører sig på mange måder som raske celler, f.eks. producerer cancerstamceller nye cancerceller og dør ligesom normale celler. Men som før nævnt deler cancerstamcellerne sig ofte hyppigere end de raske celler og dør sjældnere.



Faktaboks. Bloddannende stamceller: I kroppen findes de bloddannende stamceller i knoglemarven. De deler sig til alle de forskellige typer celler, vi har i blodet, og en del af dem er vigtige aktører i immunsystemet (se figuren ovenfor). Hver kubikmillimeter blod indeholder ca. $5 \cdot 10^6$ røde blodceller og $7 \cdot 10^3$ hvide blodceller. Hvert sekund producerer de bloddannende stamceller 1-10 millioner nye modne celler, svarende til ca. 100 milliarder nye celler per døgn, som sendes ud i blodkredsløbet.



Ekspontiel cellevækst

Så længe tætheden af cancerstamceller ikke er for stor, kan man forvente, at de vokser eksponentielt. Som eksempel kan vi sige, at hver celle deler sig til to nye celler én gang i døgn. I så fald vil celledatallet efter 1 døgn blive $2^1=2$ gange startcelletallet, efter 2 døgn blive $2^2=4$ gange startcelletallet og efter 3 døgn $2^3=8$ gange startcelletallet. Generelt bliver celledatallet efter t døgn, 2^t gange startcelletallet. Den tid, der generelt går, før celledatallet fordobles, kaldes for fordoblingstiden. Hvis vi i stedet for at regne i døgn, regner i timer og fordoblingstiden nu kun er $T=12$ timer, så vil antallet af cancerceller efter t timer være givet ved $2^{t/12}$ gange antallet af celler ved start.

Eksempel 1: Beregning af cellevækst

Udtrykket $C(t) = C_0 2^{nt}$ beskriver celledatallet for en cancer som funktion af tiden t , hvor C_0 betegner celledatallet til tiden $t=0$, fordoblingskonstanten er $n = 1/T$ og fordoblingstiden er T . I dette eksempel er startcelletallet 3000 ved $t=0$ og fordoblingstiden 12 timer. Derfor fås:
 $C_0 = 3000$, $n = \frac{1}{12} [\text{timer}^{-1}]$ og $C(t) = 3000 \cdot 2^{t/12}$, hvor t måles i timer. Fordoblingstiden $T = 1/12 \approx 0,083$ timer.

Det er i øvrigt praktisk og helt almindeligt at udtrykke væksten ved hjælp af den naturlige eksponentialfunktion på formen: $C(t) = C_0 \exp(kt)$ hvor $k = n \cdot \ln(2)$ og fordoblingstiden er $T = \frac{\ln(2)}{k}$.

$$2^{\frac{1}{T}t} = \exp\left(\ln\left(2^{\frac{1}{T}t}\right)\right) = \exp\left(\frac{1}{T} \cdot t \cdot \ln(2)\right) = \exp\left(\frac{\ln(2)}{T} \cdot t\right). \text{ Sættes } k = \frac{\ln(2)}{T} \text{ får vi } T = \frac{\ln(2)}{k}.$$

Eksempel 2: Tyktarmskræft

Cancerceller af en bestemt type (CLD-1) er udtaget på en patient for at blive dyrket i laboratoriet under kontrollerede omstændigheder. Der er udført fire forsøgsrækker, hvor startcelletallene (til tiden 0) er forskellige, og der måles en gang hvert døgn over 4 døgn. I hver forsøgsrække tilføres løbende næring mm. til cellerne og cellerne forventes at kunne vokse uhæmmet, mens antallet måles.

I dette eksempel undersøger vi forsøgsrække 1: For at teste, om celledatallet følger en eksponentiel udvikling, kan man plotte de transformerede data $(t, \ln(C(t)))$, hvor t er tiden målt i timer, og C er celledatallet. $(t, \ln(C(t)))$ -grafens punkter forventes med tilnærmelse at ligge på en ret linje, hvis hypotesen er sand. Dette kan indses ved følgende omskrivning,

$$C(t) = C_0 \cdot \exp(kt) \Leftrightarrow \ln(C(t)) = \ln(C_0 \cdot \exp(kt)) = \ln(C_0) + \ln(\exp(kt)) = \ln(C_0) + kt.$$

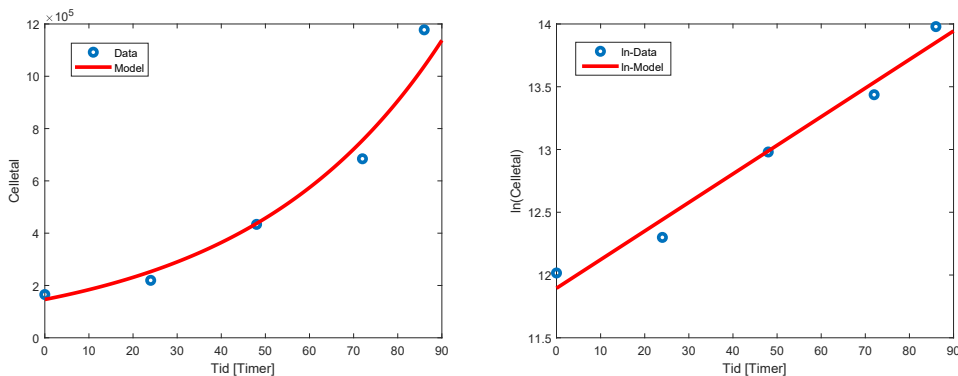
som viser, at væksten er eksponentiel, og $\ln(C(t))$ vil være en lineær funktion af t .

Tid (timer)	Forsøgsrække 1 (celletal)	Forsøgsrække 2 (celletal)	Forsøgsrække 3 (celletal)	Forsøgsrække 4 (celletal)
0	165422,3	119028,0	160167,0	183613,5
24	219628,5	249123,0	125821,5	177660,0
48	433706,1	368255,0	409878,3	394274,6
72	484508,0	542430,0	504462,0	665574,0
86	1177575,0	966189,0	866838,0	890526,0

Tabel 1. Cancercelletal målt til forskellige tidspunkter i laboratoriet. Der er fire forsøgsrækker.



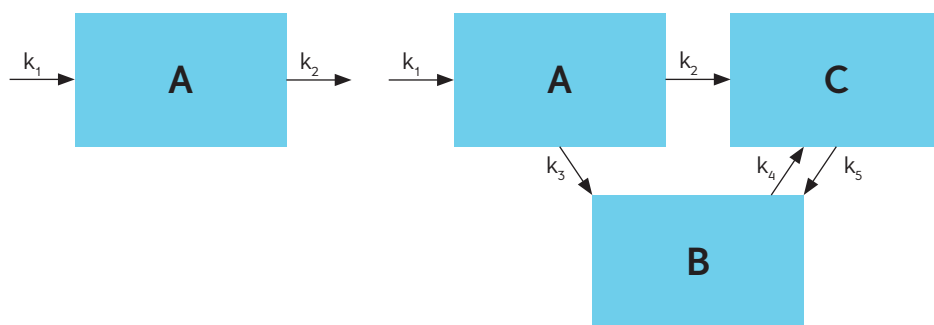
Vi kan bestemme hældningskoefficienten k og konstanten $\ln(C_0)$ (og dermed C_0) ved lineær regression. Med lineær regression fås $k = 0,0209 \text{ [timer}^{-1}\text{]}$ og $\ln C_0 = 11.9104$. Dermed bliver $C(t) = 1.481 \cdot 10^5 \exp(0,0209t)$ og fordoblingstiden bliver $T = 33.16$ timer.



Figur 2. Samme eksponentielle vækst plottet på lineær og logaritmisk 2.akse

Kompartimentmodeller

Den eksponentielle vækstmodel er en af de simpleste matematiske modeller, vi kender. Men virkeligheden er ofte mere kompleks og kan fx kræve brug af det, man kalder for kompartimentmodeller. En kompartimentmodel beskriver en størrelse, det kunne være antal celler eller volumen af vand i en sø over tid. Tager vi eksemplet med en sø, er størrelsen volumen af søen, mens der både løber vand til og fra søen.



Figur 3. Konceptuel beskrivelse af en kompartimentmodel. Kasserne repræsenterer størrelser, og pilene repræsenterer det flow, der er ind og ud af størrelsen. Til venstre en simpel model, med én størrelse, til højre en lidt mere kompliceret kompartiment model, hvor 3 størrelser er indbyrdes afhængige.

I figur 3 ses en oversigt over, hvordan to forskellige kompartimentmodeller konceptuelt kan opstilles. Som eksempel på en simpel model kan vi se på volumen af vand i en sø. Volumen kan beskrives ved et flow ind og et flow ud af søen, svarende til figur 3 til venstre. Her vil differentialkvotienten af søvandets volumen kunne beskrives som den mængde af størrelsen, der strømmer **Ind** per tid minus den mængde af størrelsen, der strømmer **Ud** per tid:

$$\frac{dC}{dt} = Ind - Ud$$

$Ind - Ud$ giver et udtryk for væksthastigheden, og kendes vandstrømmene Ind og Ud til ethvert tidspunkt, og den vandmængde der var ved et starttidspunkt, så kan vi beregne vandmængden C i søen til ethvert tidspunkt. Dette kaldes en differentiaalligning, hvor funktionen $C(t)$ er den ubekendte størrelse, som søges fundet.



Eksempel 3.

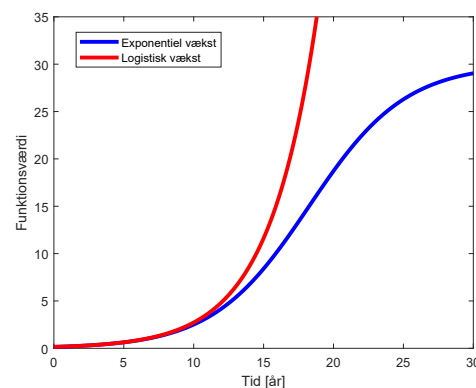
Differentialkvotienten af den eksponentielle vækstfunktion $C(t) = C_0 \exp(kt)$ opfylder at

$$\frac{dC(t)}{dt} = kC(t) \quad (1)$$

til ethvert tidspunkt t . I differentialligning (1) beskriver væksthastigheden, at størrelsen C til ethvert tidspunkt vokser proportionalt med C . Proportionalitetskonstanten kaldes den relative væksthastighed ($k = \frac{C'(t)}{C(t)}$). Den mængde der 'strømmer til per tidsenhed' er $kC(t)$, mens der ikke 'strømmer noget væk'.

Hæmmet cellevækst

Celler har i virkelighedens verden ikke mulighed for at vokse uhæmmet. Væksten af en celletype vil nemlig blive hæmmet, efterhånden som celletallet bliver større. Det kan for eksempel skyldes mangel på næring, men cellerne udskiller også toksiske stoffer, der hæmmer væksten af andre celler i nærheden. Jo flere celler, der er på et område, jo mere hæmmes væksten. Det kan udtrykkes matematisk ved, at vi erstatter den relative væksthastighed k i ligning (1) med funktionsudtrykket $r(1 - \frac{C(t)}{L})$, der altså aftager, når $C(t)$ vokser og nærmer sig L . Man taler om, at væksten (med en relativ væksthastighed r) bliver logistisk (med en bæreevne L). På figur 4 ses en logistisk vækst (blå kurve), som sammenlignes med den tilsvarende eksponentielle vækst (rød kurve). Bemærk, at de to typer vækst følges tilnærmelsesvist ad i starten, for så at afvige kraftigt fra hinanden senere, når væksten hæmmes.

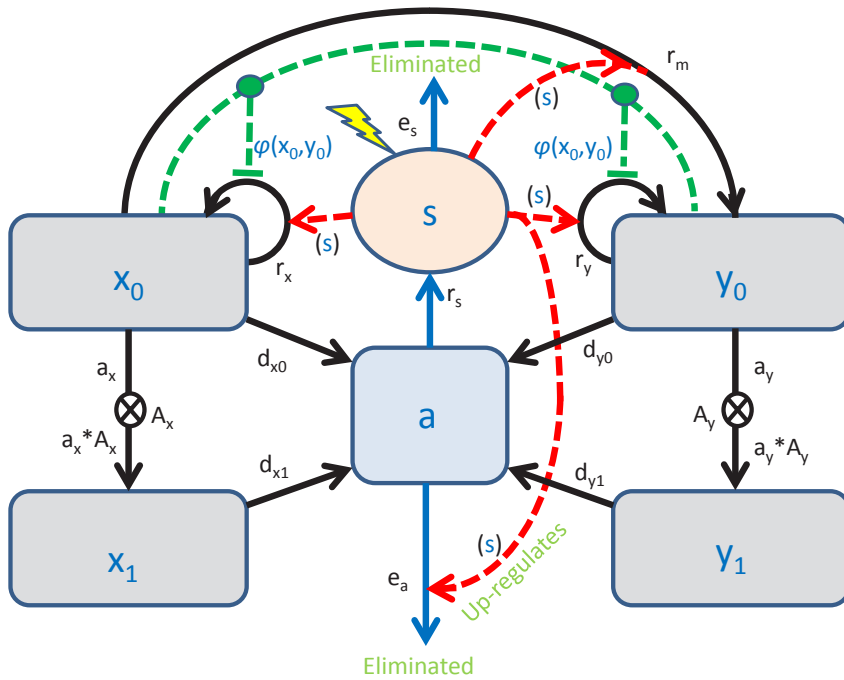


Figur 4. Sammenligning af eksponentiel vækst (med vækstrate 0,29 per år) og logistisk vækst (med vækstrate 0,29 per år og en bæreevne på $L=30$ millioner). Begge kurver begynder ved $A=0,15$ til tiden 0 år.

Mekanisembaseret matematisk modellering

Ovenstående introduktion til modellering af cancer er kun delvist baseret på de underliggende mekanismer for at holde matematikken på et relativt simpelt niveau. Men på Roskilde Universitet arbejder matematikerne med mere kompliceret mekanisembaseret matematisk modellering af cancer, og forskningen har især haft succes inden for blodcancer. På figur 5 ses det, man kalder for den konceptuelle model for en af de cancermodeller, der er udviklet af forskerne på Roskilde Universitet. Den konceptuelle model beskriver de mekanismer, der foregår biologisk set og giver et indblik i, hvor kompleks modellen skal være for at opføre sig realistisk. En konceptuel model er god at have, når man skal bevare overblikket i de sammenhænge, der er blandt de forskellige celletyper. Med modellen der viser, hvordan celletallet for cancer- og raske celler m.m. udvikler sig over tid, får vi en forståelse for, hvorfor udviklingen sker på netop på denne måde. Den konceptuelle model oversættes til en matematisk model, som herefter kan analyseres.





Figur 5. På figuren ses en konceptuel model for en specifik langsomt udviklende blodcancer. Her beskriver x_0 og y_0 antallet af hhv. raske- og cancerstamceller i knoglemarven, mens x_1 og y_1 beskriver de tilsvarende celletal i blodkredsløbet.

I modellen holdes også regnskab med antallet af døde celler (a) og aktiviteten af immunsystemet (s). Dette er de seks variable (funktioner af tiden), der opstilles differentialligninger for i modellen, og som det ses, påvirker de alle hinanden gensidigt. Den toksiske effekt, der i den logistiske vækstmodel blev repræsenteret af bæreevnen, repræsenteres her af den grønne stiplede linje (er en aftagende funktion af både x_0 og y_0).

De røde stiplede linjer viser forskellige effekter, som immunsystemet har, mens det gule lyn er ydre faktorer, som også påvirker immunsystemet, f.eks. rygning. For kompartmentet (kassen) betegnet x_0 kan antallet af celler reduceres per tid, ved at en celle muterer (med rate r_m) og bliver til en y_0 celle, ved at den dør (med rate d_{H_S}) og bliver til en død celle (a), eller ved, at den deler sig (med rate aH) til modne celler x_1 , hvorimod antallet øges per tid ved at en celle deler sig (med rate rH) til to nye stamceller.

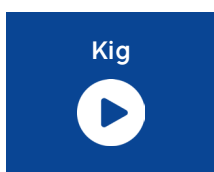
Bemærk at den egentlige selvfornyelsesrate ($rH s$) hæmmes jo flere stamceller, der er, og at inflammation øger denne selvfornyelsesrate. På figur 1 sammenlignes modellen med patientdata.

Forskningen og modellerne kaster hele tiden nye spørgsmål af sig: Hvornår skete den første mutation i patienten, og hvilke faktorer var afgørende? Hvordan udvikler sygdommen sig for den enkelte patient, og hvilken type behandling vil derfor være bedst? Skal man behandle tidligt eller sent i forløbet?

Forskerne har allerede svaret på en del af disse spørgsmål, og arbejder optimistisk videre. Nogle af resultaterne af forskningen har allerede ført til nye procedurer og behandlingsformer, som pt. afprøves på patienter, fx kombinationsbehandlinger og vacciner. Sideløbende med denne forskning, der tager udgangspunkt i blodcancer, foregår der også arbejde med at generalisere modellerne til andre typer af cancer, som eksempelvis brystcancer, tyktarmscancer og lungecancer.

Du kan få en ide om, hvordan forskerne bruger matematikken til at redde liv, ved at arbejde med det tilhørende **opgavesæt**.

På dirac.ruc.dk/cancitis/reduced/ReducedCancitis finder du en grafisk grænsebrugerflade, hvor du let kan arbejde med en af blodcancer-modellerne og på dirac.ruc.dk/cancitis/ finder du forskellige animationer, der viser, hvordan en cancer kan udvikle sig før, under og efter behandling. Her introduceres også kort faserumskonceptet for de, der vil tage hul på den mere avancerede matematiske del af medelleringsforskningen.



Du kan læse Mathematics på Roskilde Universitet

Hvis du synes, at emnet her er spændende, kan [Naturvidenskabelig Bachelor](#) være noget for dig. På Naturvidenskabelig Bachelor kan du fx læse [Mathematics](#) i kombination med [Molecular Biology](#) eller [Medicinalbiologi](#). Kandidatuddannelsen [Mathematical Bioscience](#) kan måske også have din interesse.

Sådan er studiet

På Roskilde Universitet er [Mathematics](#) en del af den [Naturvidenskabelige Bachelor](#). Det første år bliver du trænet i centrale naturvidenskabelige teorier, metoder og modeller på højeste niveau. På andet og tredje år specialiserer du dig i to fag. Det giver dig et stærkt fundament og gør dig til en dygtig matematiker, der samtidig kan tænke på tværs af de naturvidenskabelige fag.

Mathematics kan læses i kombination med ét af flg. fag:

- Bioprocess Science
- Computer Science (Datalogi)
- Environmental Biology
- Medicinalbiologi
- Molecular Biology
- Physics

Se mere om kombinationsmulighederne på: ruc.dk/bachelor/mathematics

Se mere på ruc.dk/kandidat/uddannelser

Sådan er din hverdag

Fra start til slut i studiet er du tæt på forskerne. Gennem dine projekt- og kursusvalg arbejder du videnskabeligt og kan være med til at skabe innovative løsninger på virkelighedens problemer. Dit projektarbejde kan måske indgå som en del af et større forskningsprojekt, eller du kan samarbejde med eksterne virksomheder og organisationer, hvis du har lyst til det.

På hvert semester arbejder du halvdelen af tiden med kurser inden for det naturvidenskabelige område. Nogle kurser er obligatoriske og giver dig den nødvendige faglige ballast. Men der er også kurser, du selv vælger efter interesse. Den anden halvdel af tiden arbejder du med et projekt.

Projektarbejdsformen skærper din evne til at analysere og samarbejde, og du kan samtidig fordybe dig i det, du finder fagligt interessant. Karrieremæssigt lærer du således at mestre en række af de færdigheder, erhvervslivet efterspørger allermost; evnen til at projektlede, samarbejde, kommunikere, nytænke og løse komplekse problemer.

Kig



Åbent Hus



Uddannelse



Karriere

