School on Mathematical Modelling of Tumour Growth and Therapy

Toni Guillamón
Comitè Organitzador

Del 3 al 6 d'abril es va celebrar al CRM el curs avançat «School on Mathematical Modelling of Tumour Growth and Therapy» (vegeu `http://www.crm.cat/en/Activities/Curs_2017-2018/Pages/IRP-Biology-AC.aspx`), dins del programa intensiu de recerca en biologia matemàtica, que hi ha tingut lloc d'abril a juny de 2018. L'objectiu de l'activitat era mostrar els darrers avenços en modelització matemàtica del creixement de tumors i les seves teràpies. Si bé la base d'aquests models s'ha utilitzat profusament en biologia matemàtica en les darreres dècades, recentment ha experimentat un notable impuls provocat tant per l'accés massiu a dades com per l'aparició de nous avenços en la modelització i tractament analític de models de múltiples escales. El curs va ser impartit per quatre reconeguts especialistes en el tema: Helen Byrne (University of Oxford), amb el títol «Multiphase modelling in cancer», Vincent Calvez (École Normale Supérieure de Lyon), sobre «Mesoscopic modelling of propagation phenomena», Jean Clairambault (INRIA Paris-Rocquencourt Research Centre), sobre «From single-cell molecular to cell-populational phenotypically structured models to optimise cancer therapeutics», i Anna Marciniak-Czochra (Heidelberg University), sobre «Mathematical modelling of stem cell based systems: Hierarchical structures, clonal heterogeny and mutation-selection processes». Van particpar-hi una trentena d'investigadors, majoritàriament estudiants de doctorat. A continuació fem un breu resum dels seus continguts bàsics.

Modelització multifase en càncer

La professora Helen Byrne va obrir el seu curs parlant de problemes de frontera mòbil per modelar el creixement de tumors, tenint en compte les densitats i dinàmiques de nutrients i cèl·lules tumorals. Va presentar models simples que permeten la seva anàlisi matemàtica i, a més, una identificació clara dels factors de creixement. En una segona sessió, va dedicar l'atenció a estudiar el rol dels macròfags en l'evolució dels processos cancerosos, a través de models més complexos en què es modelen concentracions de cèl·lules tumorals, substàncies residuals, macròfags nutrients i quimioatraients. Els models resultants, expressats en equacions en derivades parcials, ja no són tractables analíticament, però ofereixen resultats numèrics prou interessants. Per exemple, permeten entendre les variacions de macròfags en diferents tipus de tumors o estudiar l'efectivitat de combinar la teràpia per macròfags amb la radioteràpia. Els models explicats per Helen Byrne també són útils per formular hipòtesis sobre les qualitats materials dels tumors i establir un marc multifàsic per investigar els efectes bioquímics, que es podria utilitzar en bioenginyeria de teixits. En la tercera sessió, el tema es va centrar en la influència de factors mecànics en el creixement tumoral, per mitjà de models bifàsics, estudiant la influència d'un flux en el moviment de les cèl·lules, amb l'objectiu d'identificar mecanismes que milloren l'agregació cel·lular. La darrera sessió es va dedicar a problemes oberts: estudi de l'aparició o desaparició de tumors (per reducció d'espai, emergència de noves subpoblacions, arribada de nutrients, etc.), mètodes numèrics eficients, creixement vascular de tumors, bioenginyeria de teixits (amb la intenció de desenvolupar estratègies de cultiu cel·lular *in vitro*), incorporació de les teràpies als models o eliminació i agregació de fases als models.

Models estructurats a diferents escales per optimitzar teràpies contra el càncer

El curs del professor Jean Clairambault va girar a l'entorn de la resistència als medicaments en poblacions de cèl·lules tumorals induïda per l'administració dels mateixos medicaments. Clairambault insereix el problema en un marc dinàmic adaptatiu que representa l'evolució fenotípica de les poblacions cel·lulars, i que permet seguir la distribució instantània i el comportament asimptòtic dels fenotips resistents als medicaments. La primera sessió es va dedicar a fer un repàs exhaustiu de models

d'evolució que han servit per entendre les teràpies contra el càncer en els darrers vint anys. Es va centrar especialment en models de cronoteràpia en poblacions cel·lulars estructurades per l'edat; és a dir, en problemes de control òptim amb l'objectiu de dissenyar l'administració de fàrmacs per reduir al màxim el nombre de cèl·lules tumorals. La segona sessió es va endinsar en problemes més concrets, com ara com controlar la divisió cel·lular mitjançant cronoteràpia amb medicaments contra el càncer, per entrar, en la tercera part, a presentar una perspectiva evolutiva del càncer i entrar de ple en el tema de la resistència (autoinduïda) als medicaments, tant pel que fa a la seva modelització com a les possibilitats d'optimitzar-ne el control terapèutic. Finalment, va presentar alguns reptes transdisciplinaris, però amb forta component matemàtica, en la modelització del càncer; qüestions que interessen a oncòlegs i a biòlegs cèl·lulars i evolucionistes, i que ens donen una idea de quines matemàtiques caldria desenvolupar per entendre i predir el control del càncer.

Modelització de sistemes basats en cèl·lules mare

La professora Anna Marciniak-Czochra va dividir el seu curs en tres parts fonamentals: (1) models d'hematopoesi (formació, maduració i pas a la sang dels diferents tipus de cèl·lules sanguínies) i emergència de leucèmies; (2) selecció i mutació en models d'evolució clonal; i, (3) discussió d'estructures discretes *versus* contínues. En la primera part, mostrà models que preveuen els mecanismes biològics involucrats en certs tipus de leucèmies: l'autorenovació de les cèl·lules mare, les transicions entre diferents estadis de diferenciació cel·lular, l'heterogeneïtat clonal dels càncers, les mutacions, l'acoblament de dinàmiques de cèl·lules sanes i cèl·lules cancerígenes, etc. En la segona part, es presentaren models bicompartimentals per estudiar l'emergència de l'heterogeneïtat clonal, l'impacte de teràpies clíniques i els processos de selecció. Els models confirmen la coexistència de diversos mecanismes de regulació. En aquest punt, Marciniak-Czochra va incidir en la influència dels mètodes bioinformàtics usats per tractar les dades que després s'utilitzen per modelitzar, un tema que deixa molt d'espai per al debat. En la darrera part, va confrontar els models compartimentals (equacions diferencials ordinàries) amb els models continus (equacions en derivades parcials) de diferenciació cel·lular. Com a conclusions generals, els models es poden usar per estudiar competició clonal i selecció en leucèmies i, a més, suggereixen que una autoregeneració creixent de les cèl·lules mare leucèmiques és un factor clau per explicar la resistència a les teràpies i una prognosi pobra.

Modelització mesoscòpica de fenòmens de propagació

El professor Vincent Calvez va encaminar la seva exposició cap a models mesoscòpics. El curs es va inicar amb un model de quimiotaxi, seguint les equacions de Keller-Segel, en què es modela el moviment esbiaixat de cèl·lules cap a una font química. Amb aquesta formulació es vol abordar la qüestió de si les cèl·lules arribaran a formar agregacions i fins a quin punt. En aquest context, Calvez també va revisar models simplificats amb moviment no esbiaixat més creixement poblacional, que donen lloc a l'equació de Fisher. La segona part del curs es va dedicar a explicar teoremes d'existència local per a models de percepció d'espai i de percepció de temps (és a dir, on se suposa que les cèl·lules «noten» les variacions de concentracions químiques, bé en l'espai o en el temps, respectivament). En casos especials de models de percepció de temps, es pot demostrar l'absència de solucions que explotin en temps finit, així com la fitació i definició per a tot temps de les solucions. Queden obertes qüestions com el decaïment exponencial en el supòsit de percepció d'espai i l'existència d'estats estacionaris en el cas de percepció de temps. Finalment, la darrera sessió es va dedicar a models cinètics de propagació i a l'estudi de l'evolució de la dispersió en fronts invariants.