

Progetto 46 ODE

DINAMICHE CELLULARI DI UN TUMORE

1. INTRODUZIONE AL PROBLEMA

Recenti studi sulla biologia del cancro hanno suggerito l'ipotesi secondo cui i tumori avrebbero origine da un piccolo gruppo di cellule staminali tumorali (*cancer stem cells, CSC*) caratterizzato da due proprietà fondamentali:

- l'auto-rinnovamento, cioè la capacità di compiere un numero illimitato di cicli replicativi, che guida la nascita e la crescita del tumore;
- il differenziamento, cioè la capacità di specializzarsi in uno o più tipi cellulari.

Le cellule staminali tumorali sfruttano due possibili meccanismi di divisione cellulare:

- simmetrica, per generare due CSC identiche;
- asimmetrica, per generare due cellule diverse (una CSC e una cellula che intraprende la strada del differenziamento).

Le CSC costituiscono però solo un'esigua percentuale (1-5%) dell'intera massa tumorale. Essa è composta per la maggior parte da cellule a diversi stadi di differenziazione, maturate dalle stesse staminali per divisione asimmetrica.

Tuttavia, per la loro capacità di proliferare all'infinito, sono le CSC le responsabili dello sviluppo e del mantenimento nel tempo della massa tumorale, nonché della sua resistenza alle terapie anti-tumorali convenzionali, poco efficaci nel colpire questo specifico target cellulare.

Diversi fattori influenzano la dinamica delle popolazioni tumorali, ma due sono quelli più importanti:

Ruolo della nicchia staminale nel determinare il pattern di divisione delle CSC

La nicchia è il particolare ambiente di crescita delle CSC. Oltre a fornire molecole e nutrienti necessari per la sopravvivenza delle cellule staminali, la nicchia ha un ruolo fondamentale nel determinare il loro destino. Infatti il particolare pattern di divisione cellulare delle CSC è funzione del numero di nicchie e del numero di CSC da esse contenute: al crescere del numero di CSC, diminuisce la probabilità di divisione simmetrica a favore di quella asimmetrica secondo una legge non lineare.

Nel modello proposto, per semplicità di trattazione, si trascura questa dipendenza.

Effetto del percorso di trasduzione del segnale mediato da EGFR su proliferazione e apoptosi

Il legame di EGF, fattore di crescita dell'epidermide, con il suo recettore EGFR presente sulla membrana cellulare produce una cascata di trasduzione del segnale che regola la velocità di proliferazione, differenziazione e apoptosi cellulare.

Sulla base di queste considerazioni, si propone un modello matematico per descrivere la dinamica delle popolazioni cellulari di un generico tumore.

Fonte: Zhu X., Zhou X., Lewis M.T., Xia L., Wong S., 2011 *Cancer stem cell, niche and EGFR decide tumor development and treatment response: A bio-computational simulation study*. J. Theor. Biol. 269, 138-149.

Reperibile al link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153880/>

2. DESCRIZIONE DEL MODELLO MATEMATICO

Il modello matematico in questione descrive le dinamiche cellulari di un tumore utilizzando un metodo a compartimenti.

I compartimenti che costituiscono il modello sono le tre popolazioni cellulari in cui la massa tumorale può essere suddivisa:

- CSC = cellule staminali tumorali
- PC = cellule progenitrici
- TC = cellule differenziate terminali

Ognuno di questi compartimenti può essere suddiviso ulteriormente in sotto-compartimenti: in questo modello assumiamo di suddividere soltanto il compartimento delle cellule progenitrici in k sottocompartimenti.

La dinamica di queste popolazioni cellulari può essere descritta dal meccanismo schematizzato in Fig.1.

Le CSC si dividono, o simmetricamente per generare due CSC, o asimmetricamente per generare una CSC e una PC. Le PC precoci si dividono simmetricamente nelle PC tardive che possiedono minori capacità di differenziamento. Dopo k stadi di divisione (in questo modello assumiamo $k=7$), le PC tardive perdono la loro capacità di differenziamento e vanno ad aggiungersi al compartimento delle TC.

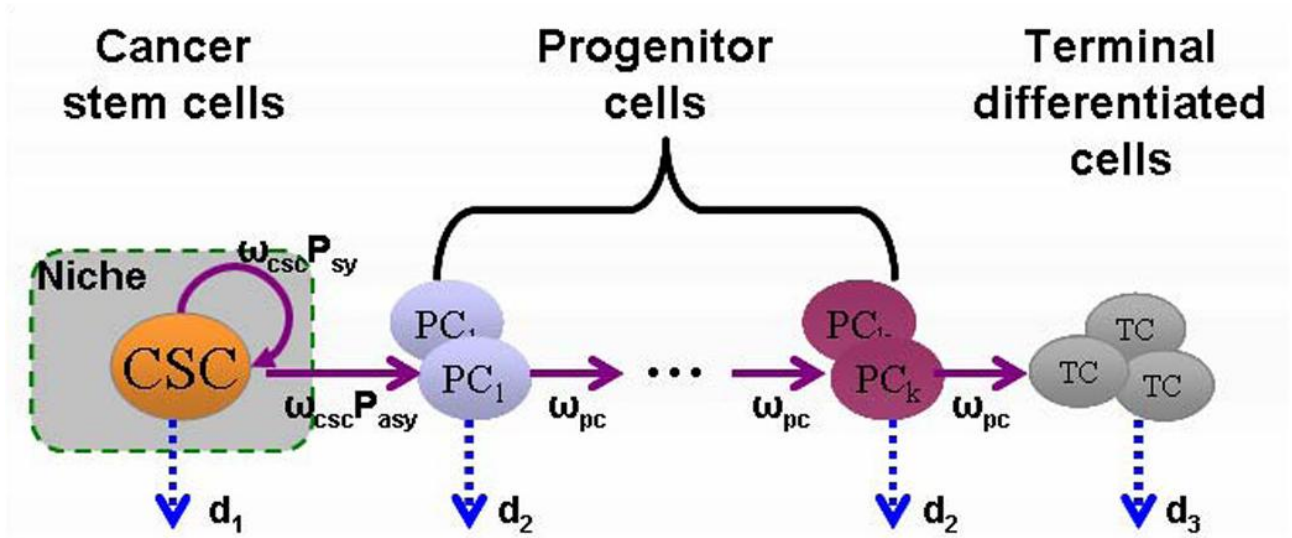


Fig.1

La dinamica di queste popolazioni cellulari può essere descritta da un sistema di 9 equazioni differenziali ordinarie (ODE) del primo ordine lineari a coefficienti costanti.

$$\frac{dN_{csc}}{dt} = P_{sy} * W_{csc} * N_{csc} - d_1 * N_{csc}$$

$$\frac{dN_{pc_1}}{dt} = P_{asy} * W_{csc} * N_{csc} - W_{pc} * N_{pc_1} - d_2 * N_{pc_1}$$

$$\frac{dN_{pc_i}}{dt} = 2 * W_{pc} * N_{pc_{i-1}} - W_{pc} * N_{pc_i} - d_2 * N_{pc_i} \quad (i = 2 \dots k)$$

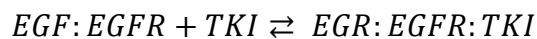
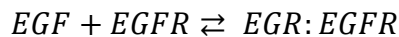
$$\frac{dN_{tc}}{dt} = D * N_{pc_k} - d_3 * N_{tc}$$

Dove N_{csc} = n° cellule staminali tumorali
 N_{tc} = n° cellule differenziate terminali
 N_{pc_i} = n° cellule appartenenti all'i-esimo sottocompartimento delle PC
 P_{sy} = probabilità di divisione simmetrica delle CSC
 P_{asy} = probabilità di divisione asimmetrica delle CSC
 $(P_{sy} + P_{asy} = 1)$
 W_{csc} = tasso di divisione cellulare delle CSC
 W_{pc} = tasso di divisione cellulare delle PC
 D = tasso di differenziamento dalle PC tardive alle TC
 d_1 = tasso di mortalità delle CSC
 d_2 = tasso di mortalità delle PC
 d_3 = tasso di mortalità delle TC
 k = n° sottocompartimenti delle PC

I tassi di divisione e morte cellulare dipendono dalla concentrazione del complesso EGF:EGFR, responsabile dell'attivazione della cascata di trasduzione del segnale che regola la proliferazione, il differenziamento e l'apoptosi cellulari.

In presenza di inibitori della tirosina chinasi (TKI) che si può combinare con il dominio intracellulare del recettore EGFR, questa cascata di segnale viene disattivata, indipendentemente dal legame di EGFR con EGF.

Il complesso EGF:EGFR è coinvolto quindi in due reazioni chimiche:



Poiché la velocità delle reazioni chimiche è molto maggiore rispetto al comportamento cellulare (es: proliferazione), consideriamo la concentrazione di EGF:EGFR in condizioni di equilibrio.

Per la legge cinetica di Michaelis-Menten si ottiene:

$$[EGF:EGFR] = \frac{[EGFR]_0[EGF]}{K_{m1} + [EGF]}$$

$$[EGF:EGFR:TKI] = \frac{[EGF:EGFR]_0[TKI]}{K_{m2} + [TKI]}$$

Dove K_{m1}, K_{m2} = costanti di Michaelis
 $[EGF]$ = concentrazione iniziale di EGF
 $[EGFR]_0$ = concentrazione totale di EGFR
 $[EGF:EGFR]_0$ = concentrazione iniziale del complesso EGF:EGFR
 $[TKI]$ = concentrazione iniziale di TKI

La concentrazione effettiva del complesso $[EGF:EGFR]$ responsabile dell'attivazione della cascata di segnali a valle è quindi:

$$[EGF:EGFR]_{eff} = [EGF:EGFR]_0 - [EGF:EGFR:TKI]$$

I tassi di proliferazione e mortalità cellulari sono legati alla concentrazione effettiva di $[EGF:EGFR]_{eff}$ dalle seguenti relazioni:

$$W_i = W_{max,i} \frac{[EGF:EGFR]_{eff}}{m_{half} + [EGF:EGFR]_{eff}} \quad (i = csc, pc)$$

$$d_i = d_{max,i} \frac{1}{1 + [EGF:EGFR]_{eff}/kd} \quad (i = 1,2,3)$$

Dove $W_{max,i}$ = massimo tasso di proliferazione
 m_{half} = numero di recettori occupati richiesti per generare metà della risposta massimale
 $d_{max,i}$ = massimo tasso di mortalità

k_d = costante per la soglia di repressione

REALIZZAZIONE in MATLAB del PROGETTO

Realizzare la soluzione in MATLAB del progetto utilizzando il seguente SET DI PARAMETRI

I parametri nel modello derivano da recenti dati sperimentali o da letteratura scientifica:

```
dmax1 = 0.003;      [/h]
dmax2 = 0.008;      [/h]
dmax3 = 0.05;       [/h]
kd = 1e7;
Wmax_csc = 0.0072;  [/h]
Wmax_pc = 0.0143;   [/h]
D = 0.0143;         [/h]
m_half = 1300;
Km1 = 2.5e-9;        [M]
Km2 = 2.5e-9;        [M]
L0 = 1.6e-9;         [M]
TKI = 1e-9;          [M]
EGFR = 210000;       [M]
k=7;
Psy= (0,1)
```

Come accennato in precedenza la probabilità di divisione simmetrica delle CSC è funzione non lineare del numero di nicchie e del numero di CSC. Per semplicità di trattazione fissiamo Ψ a un valore costante compreso tra 0 e 1 (si è scelto $\Psi=0.3$, valore per cui il sistema risulta asintoticamente stabile e dopo un breve transitorio iniziale il tumore regredisce fino a 0).

Calcolare se il sistema è stiff e risolvere adeguatamente.