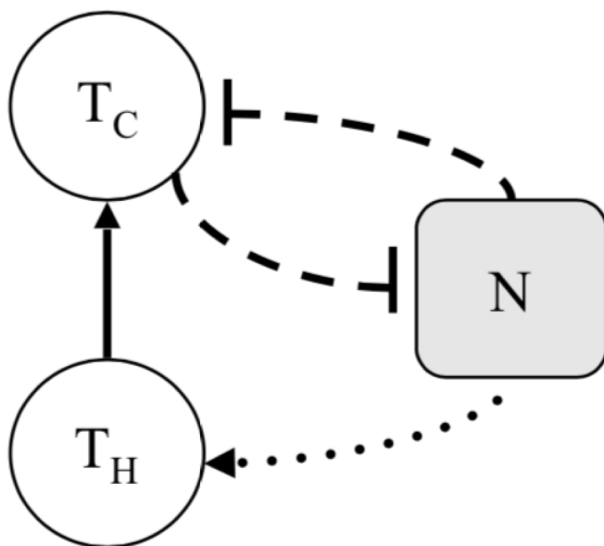


Matematisk modellering af dynamikken mellem T-celler og cancerceller

Mathematical modeling of the dynamics between T cells and cancer cells



Midtvejsevaluering

2. semester, forår 2019

Hus 27, Nat-Bach, RUC

Gruppe 18 - Cancer

Ilayda Dilara Pusat (65256)

Emira Havkic (65186)

Kimmie Britoft (66578)

Vejleder: Johnny Ottesen

Forord

Denne rapport er udarbejdet på Roskilde Universitet, Institut for Naturvidenskab og Miljø, af 2. semesterstuderende ved supervision af Johnny Ottesen. Rapporten opfylder semesterbindingen som skal bygge bro mellem teori, simulering, og eksperiment.

Rapporten dækker over et tværfagligt projekt mellem matematik og biologi, hvor vi undersøger leukæmisk sygdomsprogression, en cancertype, gennem matematisk simulering. Målet er at belyse, hvordan den matematiske tilgang til biologien kan danne et simplificeret overblik over komplekse processer, der foregår når kroppen udvikler cancer. Simuleringerne er baseret på en matematisk model, der generelt beskriver cancer, og rapporten tager udgangspunkt i dette.

Der skal lyde en stor tak til vores vejleder, Johnny Ottesen, for at være behjælpelig gennem hele processen, med alt fra biologisk baggrundsteori til programmeringen af simuleringen.

Vi vil også takke læge Anders Sørensen, for datasættet, hvilket er blevet brugt til at analysere vores problemstilling.

Vi har udarbejdet en ordliste med biologiske fagtermer, der indgår igennem hele rapporten, og der anbefales at man stifter bekendtskab til disse, før læsningen.

Vi ønsker Dem en god læselyst!

Abstract

Animal models and laboratory experiments are a vast and important part of scientific research, within the prevention and treatment of various diseases. The methods have created a number of ethical issues and major sources of error have been observed. Translation errors from animal models to humans have created problems, and it has been difficult to assess whether results from the laboratories have the same effect on humans. These sources of error have led to the development of alternative methods, including the usage of mathematical models. A mathematical model can, with correctly estimated parameters, form an overview of the dynamics of different diseases.

In 2018 more than 400,000 new leukemia cases were diagnosed globally and 700 new cases are diagnosed each year in Denmark. The cause of disease is unknown and occurs in all age groups. Patients' respond to medication differently and relapse is often seen after treatment.

In this report we simulate the disease Chronic Myeloid Leukemia, a subtype of leukemia. In leukemia, an increased production of defective white blood cells is observed, which retains the formation of healthy blood cells. The model used, is from a Ph.D thesis written by Heidi Jessica Dritschel, and parameters are adjusted according to values based on a dataset from Rigshospitalet based in Copenhagen, Denmark.

The essence of the report is to investigate the dynamics between leukemia and the immune system and furthermore the effects of a commonly used medication, interferon-alpha.

We discuss whether a mathematical model is credible and whether a true picture of reality can be described using the model. In addition, we will discuss the choice of medication and how these can be included in a model to investigate a possible and possibly more effective treatments.

Resume

Dyremodeller og laboratorieforsøg er en stor del af den naturvidenskabelig forskning, indenfor forebyggelse og behandling af diverse sygdomme. Metoderne har skabt en del etiske spørgsmål og store fejlkilder er blevet observeret. Translations fejl fra dyremodeller til mennesker har skabt problemer, og det har været svært, at vurdere om resultater fra laboratorierne, har samme effekt på mennesker. Disse fejlkilder har givet anledning til udvikling af alternative fremgangsmåder, herunder brug af matematiske modeller. En matematisk model kan ved rette estimeret parametre, danne et overblik over dynamikken i forskellige sygdomme.

På globalt plan var der diagnosticeret over 400.000 nye leukæmi-tilfælde i 2018, og der ses 700 nye tilfælde hvert år i Danmark. Årsagen til sygdom er ukendt, og kan opstå i alle aldersgrupper. Patienters respons på præparater er forskelligt, men der ses ofte et tilbagefald efter endt behandling.

Vi har i denne rapport valgt at simulere et sygdomsforløb af leukæmi, typen kronisk myeloid leukæmi. Ved leukæmi ses en øget produktion af defekte hvide blodlegemer, som tilbageholder dannelse af raske blodlegemer. Modellen, der anvendes, stammer fra en Ph.D afhandling skrevet af Heidi Jessica Dritschel, og parametre er justeret i henhold til værdier baseret på et datasæt fra Rigshospitalet.

Essensen i rapporten er, at undersøge dynamikken mellem leukæmi og immunforsvaret, samt se hvordan denne påvirkes ved tilføjelse af et hyppigt anvendt lægemiddel, interferon-alfa.

Vi diskuterer hvorvidt en matematisk model er troværdig, og om et sandt virkelighedsbillede kan beskrives ved brug af denne. Herudover vil vi diskutere valg af præparater, og hvordan disse kan inkluderes i en model, for at undersøge mulige, og eventuelt mere effektive behandlinger.

Ordliste

In vitro: In vitro kommer af latin og betyder “i glas”. Eksperimenter inden for biologi og lægevidenskab, som udføres uden for en levende organisme, oftest i glas, såsom reagensglas og kolber, er in vitro eksperimenter. Det modsatte af in vitro er, *in vivo*, som betyder “i liv” (fx dyreforsøg).

Hæmatopoietisk: Hæmatopoietisk er sammensat af 2 græske ord: hæma som betyder blod, og poiein, der betyder “at danne”. Hæmatopoietisk er derfor noget bloddannende, fx stamceller. De *hæmatopoietiske stamceller* giver ophav til blodets elementer.

Hæmatopoietiske stamceller: Alle hvide og røde blodlegemer differentierer fra hæmatopoietiske stamceller, der hovedsageligt findes i knoglemarven. Tidligt under differentiering af stamcellerne, deler de sig til myeloide eller lymfatiske (underklasser af blodlegemer) stamceller.

Granulocytter: Granulocytter er immunceller der indgår i det innate immunforsvar. Disse celler har vakuoler, som er cellens “depot” og er membranafgrænset fra resten af cellens indhold. Vakuolerne indeholder molekyler cellen kan udskille.

Monocytter: Monocytter er en undergruppe immunceller. Monocytterne er dendritcellerne og makrofager.

Dendritceller: Immuncelle, som er en del af det innate immunforsvar. Disse celler har lange “arme”, og hvis cellen støder på en fremmede celle, kan de fange denne og “æde” den.

Makrofager: Immuncelle som indgår i det innate immunforsvar. Disse celler er yderst vigtige, da de er i stand til at “æde” (fagocyterer) patogen, syge celler eller cellerester, fra en død celle.

Lymfocytter: Lymfocytter er betegnelsen for 3 immunceller: B-celler, T-celler og Natural killer cells. De to første nævnte indgår i det adaptive immunforsvar, mens Natural killer cells tilhører det innate.

Natural killer cells: Natural killer cells eller blot NK-celler, er en undergruppe immunceller som differentierer fra lymfocytter. Disse cellers særlige egenskab er, at de kan tvinge syge eller fremmede celler til at gå i apoptose (se ordliste)

Trombocytter: Blodplader som har betydning for blodets evne til at størkne ved blødning.

Antimikrobielle peptider: Peptider, der er en del af det innate immunforsvar. Disse peptider har antibiotiske egenskaber og kan bl.a. hæmme væksten af bakterier.

Patogen: Patogener er sygdomsfremkaldende bakterier

Antigen: Antigen er proteiner alle cellers overflade, også kroppens egne, udtrykker. Antigen er vigtige for immunforsvarets genkendelse af fremmede eller syge celler. Der findes forskellige antigen for alle typer patogen. Antigen på cancerceller dannes ud fra cellens DNA, og fordi alle typer af cancer dannes ud fra forskellige mutationer, har alle cancer-celle typer, et antigen, der varierer.

Fagocytosis: Når en immuncelle, fx en makrofag, "æder" en syg celle, patogen eller mikroorganisme. Man siger, at en celle er fagocytotisk.

Apoptose: Programmeret celledød (når en celle begår "selvmord")

Cytotoksisk: Når en celle har cytotoxiske egenskaber, betyder det, at de har evnen til at dræbe andre celler.

Cytokiner: Cytokiner er proteiner som celler producerer. Cytokiner er signal molekyler.

MHC-molekyler: Major Histocompatibility Complex molekyler er protein komplekser som sidder på cellers membran. Molekylerne præsenterer antigener, som medvirker aktivering af immunceller.

Peptid: Kort aminosyrekæde

TCR: står for T-celle-receptor. T-celler binder antigener med TCR. TCR sidder på T-cellens cellemembran.

APC, professional: Professional Antigen Presenting Cells er B-celler og dendritceller. De hjælper T-celler med aktiveringssignaler ved behov.

Cytopeni: Mangel på blodceller

Anæmi: Kategoriseres som blodmangel, hvor der er sket en reduktion af de røde blodceller der normalvis sørger for at fordele ilt rundt i kroppen.

Inversion: Her ses det, at rækkefølgen i et kromosomstykke er vendt om.

Telomer: Enderne på kromosomer, hvis længde afgør antal gange cellen kan dele sig.

1. Indledning	8
1.1 Semesterbinding	9
1.2 Problemformulering	9
1.3 Målgruppe	9
1.4 Metode	9
2. Teori	10
2.1 Stamceller	10
2.2 Leukæmi	11
2.3 Kromosom mutationer	14
2.4 Behandling af leukæmi	18
2.4.1 Interferon	19
2.5 Immunforsvaret	20
2.5.1 Innate immunforsvar	20
2.5.2 Adaptive immunforsvar	22
2.6 Matematisk model	25
2.7 Differentialligninger	26
2.7.1 Eksponentiel og logistisk vækst	26
2.8 Modellen	28
2.8.1 Ligning 1	30
2.8.2 Ligning 2	31
2.8.3 Ligning 3	32
3. Analyse	39
3.1 Data behandling	39
3.2 Tilpasning af løsning til datapunkter	40
3.3 Følsomhedsanalyse	48
3.4 Steady-state analyse	54
4. Diskussion	55
5. Konklusion	60
6. Litteraturliste	62
6.1 Bøger	62
6.2 Hjemmesider	62
6.3 Artikler	64
6.4 Figurliste	65
Bilag	66
MATLAB kode	66

1. Indledning

Menneskekroppen består af adskillige celler, som er kroppens byggesten. Celler har forskellige funktioner i kroppen, og er i stand til at dele sig via mitose. Celler kommunikerer med hinanden via signal molekyler, der bl.a. kan lede cellen til at begå "selvmord", kaldet apoptose. Derudover kan en celle modtage signaler, om at den skal dele sig. Disse funktioner er nødvendige for opretholdelsen af raske celler. Særlige mutationer, som er ændringer i cellens arvemateriale, kan lede til en ukontrolleret cellevækst (Foghsgaard et al., 2001). Cancer er en fællesbetegnelse for ondartet cellevækst. Ubehandlet cancer kan føre til døden, og kan opstå i alle væv og organer. Cellevæksten kan være lokaliseret, som enten en solid tumor eller spredt i kredsløbet, som ved leukæmi. Leukæmi, også kaldet blodkræft, er en ukontrolleret produktion af abnorme eller umodne hvide blodlegemer kaldet blastceller, der dannes fra de hæmatopoietiske stamceller i knoglemarven. (cancer.ca).

I 2018 diagnosticerede man 437.037 nye leukæmitilfælde, på globalt plan (American Institute for Cancer Research). I Danmark ses omtrent 700 nye tilfælde årligt, hvor 40-50 af tilfældene er hos børn (min.medicin.dk). Det er endnu ikke klarlagt, hvilke årsager der ligger til grund for udviklingen af leukæmi, men forskere mener at ioniseret stråling, særlige kemiske stoffer samt visse former for kemoterapi kan være årsag til sygdommen. (Kræftens Bekæmpelse).

For at skabe en forståelse for interaktionerne mellem molekyler og signalveje, er det nødvendigt at opnå en dybere indsigt i de komplekse systemer, menneskets biologi bygger på. Anvendelsen af matematisk modellering giver muligheden for at dykke ned i et kompliceret sygdomsspektrum som kunne omhandle cancer (Hans Peter, 2008).

I denne rapport anvender vi en matematisk model fra Ph.D afhandlingen af Heidi Jessica Dritschel (Dritschel, 2018). Modellen beskriver dynamikken mellem immunsystemet og tumorvækst. Der er anvendt datasæt fra Rigshospitalet fra en patient med leukæmi konstateret med CML-Philadelphia Negativ. Patienten er under behandling af interferon-alfa.

Målet er at se hvilken effekt immunterapi, i dette tilfælde interferon-alfa, har på det innate immunsystem, og hvilken betydning det muligvis kunne have for sygdomsudviklingen.

1.1 Semesterbinding

Semesterbindingen er samspil mellem teori, model, eksperiment og simulering i naturvidenskab. Vi vil i dette projekt se på samspillet mellem leukæmi og immunsystemet, og hvordan dette kan genskabes i en matematisk model. Den matematiske model, der simuleres i programmeringsværktøjet MATLAB, anvendes til at give en indsigt i sygdomsprogressionen hos en leukæmipatient. Til modellering af leukæmi har vi fået opgivet et datasæt fra Rigshospitalet, der beskriver en række blodværdier, hos en leukæmipatient, målt over en tidsperiode på 12 måneder.

I modellen ser vi også på, hvordan lægemidlet interferon-alfa påvirker sygdommen ved at tilføje parametre der forklarer dette.

1.2 Problemformulering

Hvilken indsigt i dynamikken af samspillet mellem cancerceller og immunsystemets T-celler giver en matematisk modellering?

1.3 Målgruppe

Målgruppen for denne rapport er 2. semester studerende, på den naturvidenskabelige bacheloruddannelse, med viden og interesse for matematik og biologi.

1.4 Metode

Tilgangen til projektet er delvist baseret på et litteraturstudie og delvist via MATLAB simulering.

Vores matematiske grundmodel stammer fra en Ph.D. afhandling af Heidi Jessica Dritschel (Dritschel, 2018), hvor vi til denne tilføjer parametre, estimeret ud fra biologiske teorier.

Teoriene vægter mest på det adaptive immunforsvar med fokus på T-celler og cancerceller samt

deres cellulære funktioner, herunder proliferation og apoptose. Viden hentes fra bøger, videnskabelige artikler og hjemmesider. Data fra Rigshospitalet bruges også.

I den matematiske model simulerer vi et program, med og uden parametre, der beskriver virkningen af interferon-alfa, der er et stof der stimulerer immunforsvaret til at bekæmpe cancerceller. I analysen kommer vi nærmere ind på relevansen af matematisk modellering af biologiske fænomener, og hvordan modelleringen kan bruges til bedre beskrivelse af leukæmisk kompleksitet.

2. Teori

2.1 Stamceller

I dette afsnit vil vi beskrive hvad stamceller er, hvilket skal anvendes til forståelse for leukæmi.

Mennesker og dyr består af forskellige celletyper, der er ansvarlige for vores eksistens.

Stamceller er en særlig gruppe celler, der er i stand til at producere specifikke celler, som er byggesten for væv og organer. Dens funktion er at genoprette beskadiget væv samt sørge for dannelsen af nye celler. Stamceller kan reproducere sig selv utallige gange gennem celledeling (mitose), hvor andre typer af celler stopper med at dele sig, efter et vist antal delinger (Hayat, 2012). Evnen til at dele sig utallige gange skyldes enzymet telomerase. Telomerase genopbygger telomere, der sidder på kromosomenderne, hvilket bliver afkortet ved hver celledeling.

Telomerase aktiviteten ses også i cancerceller, der bevirker en uhæmmet celledeling (Shay et al. 2001).

Stamceller kan primært inddeles i to klasser: embryonale stamceller og somatiske stamceller.

Embryonale stamceller er til stede allerede ved fosterudviklingen og deres funktion er, at opbygge alle organer og væv i fostret. Det er muligt for embryonale stamceller at danne hvilken som helst celletype, mens en somatisk stamcelle kun laver celler et specifikt sted. I knoglemarven produceres der stamceller, også kaldet de hæmatopoietiske stamceller. Disse stamceller er somatiske stamceller og laver kun blodlegemer. Stamceller kan udvikle sig til

mange forskellige celletyper, og når en stamcelle differentieres (deler sig), har hver dattercelle muligheden for enten at blive en stamcelle eller blive en anden type celle (progenitorceller). Progenitorceller i knoglemarven kan differentiere sig til alle typer blodceller, men de kan eksempelvis ikke blive til nerveceller.

En stamcelle kan dele sig på to måder: symmetrisk eller asymmetrisk. Ved en symmetrisk deling, deler stamcellen sig til to nye stamceller, som er identiske med den oprindelige celle. Ved en asymmetrisk deling deler stamcellen sig til en ny stamcelle og en celle, som differentieres til en progenitorcelle, der senere hen kan dele sig og blive til en moden celle. En moden celle indeholder proteiner, hvilket gør at den kan udføre specifikke opgaver i kroppen. De udifferentierede stamceller har få organeller, i deres cytoplasma, men indeholder mange mitokondrier der er med til at opretholde energien ved celledeling. Måden, hvorpå stamceller differentieres, er bestemt af hvilke signalproteiner der binder sig på stamcellernes overfladereceptorer. (Hayat, 2012).

I modellen skelnes der ikke mellem de forskellige typer stamceller, men dette afsnit er rettere baggrundsviden for forståelsen af hvor og hvordan canceren opstår.

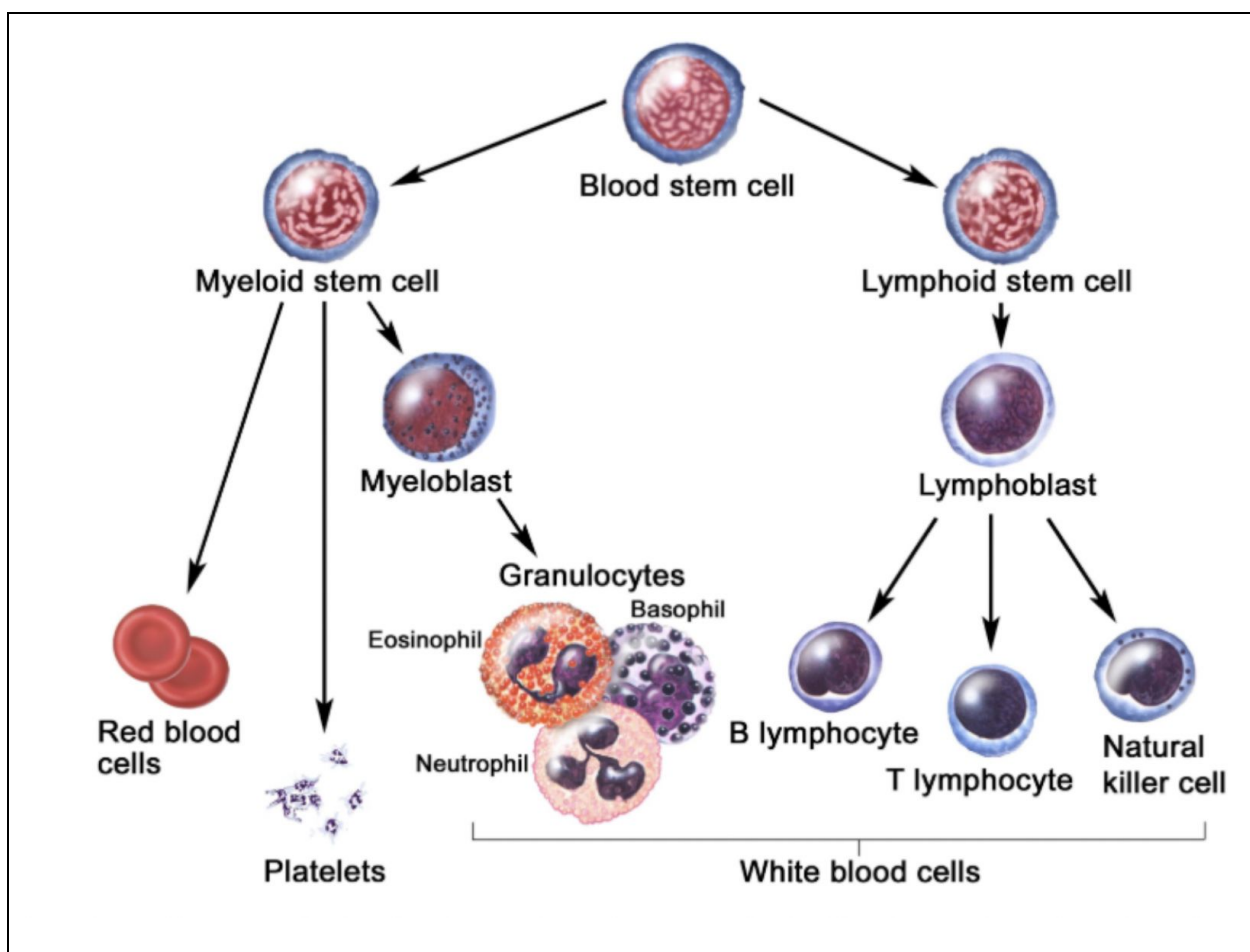
2.2 Leukæmi

I dette afsnit kommer vi ind på hvad leukæmi er, og hvordan man skelner mellem de forskellige typer for leukæmi.

Leukæmi defineres som blodkræft, der fører til en ukontrolleret produktion af umodne hvide blodlegemer (leukocytter) og en defekt funktion af hæmatopoietiske stamceller i knoglemarven. Det er muligt både for børn og voksne, at udvikle leukæmi og årsagen til sygdommen er uvis. Produktionen af blodlegemer finder sted i knoglemarven og består af: de røde blodlegemer som transporterer oxygen rundt i kroppen, leukocytter, der beskytter os mod patogener mikroorganismer og trombocytter (blodplader) der forhindrer blødning. I tilfælde af leukæmi producerer knoglemarven mange abnorme leukocytter, der kaldes blastceller. Som sygdommen skrider frem, forøges antallet af blastceller. Dette betyder at de normale celler mindskes i antal,

da det bliver svære for dem at overleve, hvilket i sidste ende føre til cytopeni. Symptomerne på leukæmi er anæmi, hvilket kommer af en reduktion af de røde modne blodlegemer, højere tendens til blødning, grundet en reduktion af trombocytter og tendens til flere infektioner, da antallet af modne leukocytter er faldende. Ligeledes ses der symptomer som smerter, ømhed, træthed, underernæring og feber. (Kræftens bekæmpelse, Leukæmi).

Knoglemarvens rolle er at producere to typer af stamceller: myeloid og lymfoid. Disse celler skal modnes og bl.a. blive til leukocytter, røde blodlegemer og trombocytter.



Figur 1 Myeloid stamceller differentieres i myeloid blastceller, røde blodlegemer og blodplader, mens lymfatiske stamceller vokser til lymfatiske blastceller, som igen udgør tre kategorier af hvide blodlegemer; B-celler, der producerer antistoffer, T-celler og NK-celler, der ødelægger tumorceller eller andre infektioner

Der findes fire hovedtyper af leukæmi og overordnet inddeles de i akut og kronisk. Forskellen på akut og kronisk leukæmi afhænger af hvor meget stamcellerne i knoglemarven modnes. Alt afhængigt af, om der er tale om mutation i myeloide eller lymfoide stamceller, opkaldes leukæmien efter dette. Ved akut leukæmi ses en voldsom vækst af umodne celler i knoglemarven, der skal behandles hurtigt, hvis patienten skal overleve. Cancer stamceller i kronisk leukæmi vil derimod delvis modnes. En af egenskaberne ved stamceller er, at de har længere levetid end andre celletyper. Denne egenskab kan nogle umodne celler i kronisk leukæmi tilegne sig, hvilket vil medføre, at de umodne cancerceller langsomt formerer og overtager de normale cellers plads. De hyppigst anvendte metoder, til at diagnosticere leukæmi, er først ved at foretage en blodprøve og derefter en knoglemarvsundersøgelse. Knoglemarvsundersøgelsen anvendes til at bestemme, hvilken af de fire typer leukæmi, der er tale om, ved at undersøge kromosomændringer (min medicin.dk)

2.2.1 Akut Myeloid Leukæmi (AML)

AML er den mest almindelige type af akut leukæmi, og ses både hos børn og voksne. Den kategoriseres i 8 forskellige undertyper, hvor forskellen mellem dem er baseret på, hvilke mutationer der er tale om og hvor modne cellerne er (American Cancer Society).

2.2.2 Akut Lymfatisk Leukæmi (ALL)

ALL er den mest almindelige cancertype hos børn, og optræder hyppigst hos børn. Sygdommen er progressiv og bliver behandlet med kemoterapi (American Cancer Society).

2.2.3 Kronisk Myeloid Leukæmi (CML)

CML er en kronisk sygdom som udvikler sig langsomt og forekommer hovedsageligt hos voksne. Sygdommen er karakteriseret ved en forøget dannelse af leukocytter, herunder granulocytter og kan med tiden ændres til akut leukæmi. Vores givnet datasæt fra Rigshospitalet kommer fra en patient med CML-Philadelphia Negativ (American Cancer Society).

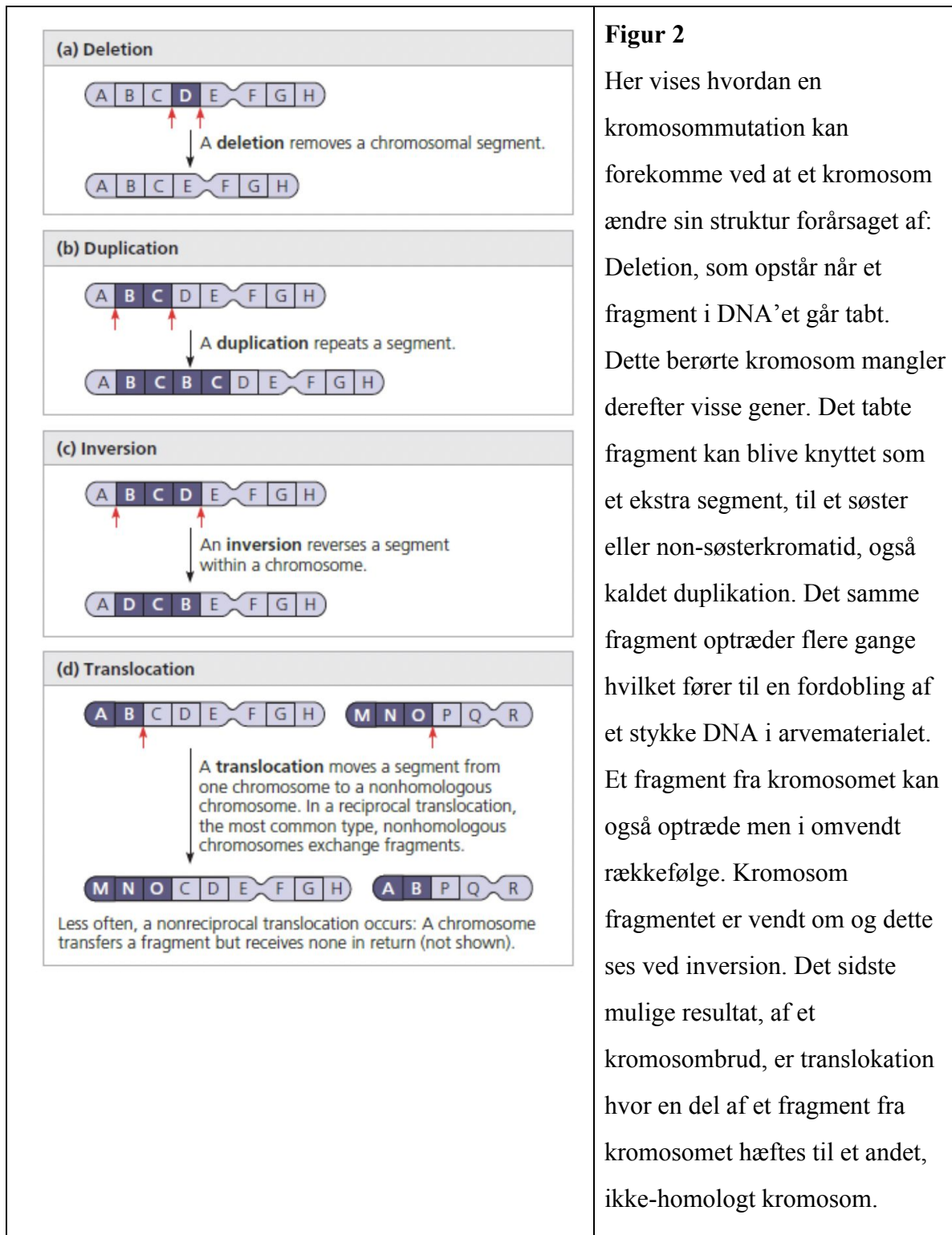
2.2.4 Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL)

CLL er den hyppigste form for leukæmi hos voksne og ses aldrig hos børn. Sygdommen udvikler sig langsomt, og starter fra de celler der normalvis modnes til specifikke leukocytter, kaldet lymfocytter. CLL adskiller sig fra de andre typer af leukæmi, da den genetiske mutation ikke kun forårsager ukontrolleret vækst af lymfocytter, i knoglemarven, men også påvirker det normale mønster af apoptose, hvilket fører til et øget antal af lymfocytter i blodbanen. (American Cancer Society)

2.3 Kromosom mutationer

Dette afsnit omhandler en gennemgang af kromosommutationer, der er med til at forårsage leukæmi. Der gennemgås JAK2 mutationen som vi ser i vores datasæt.

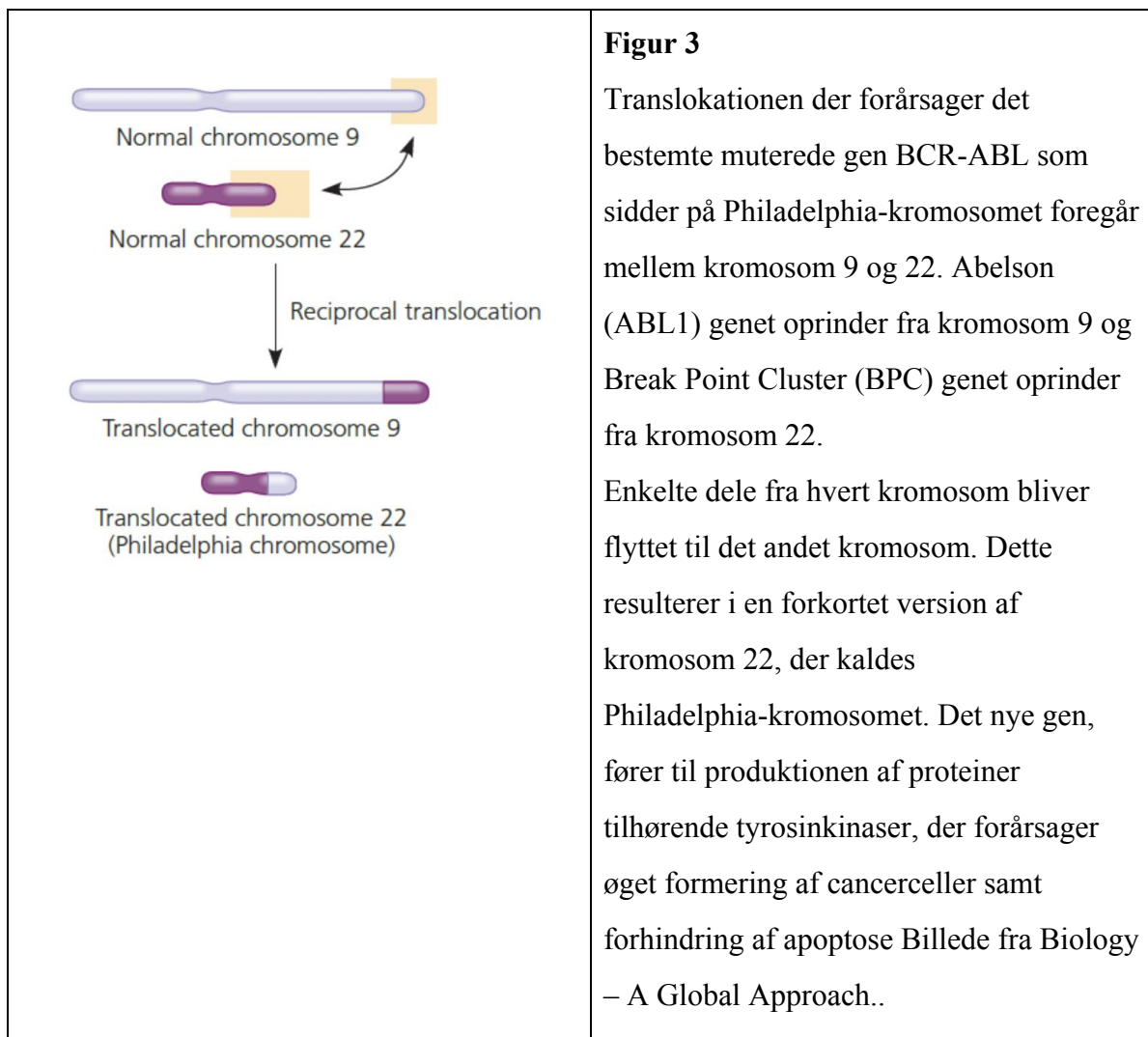
Cancer kan opstå i alle kroppens celler, og defineres som abnorme celler der vokser ukontrolleret grundet mutationer i DNA. En simpel mutation i en celle resulterer ikke nødvendigvis i cancer, da kroppen gennemgår mange mutationer gennem livet. Risikofaktorerne for cancer kan være UV-sollys, tobak, virusinfektioner mm. Normalt påvirker disse mutationer ikke vores metabolisme, da vores immunforsvar fjerner diverse celler, som er skadelige for kroppen. Cancer er hermed ikke en enkelt mutation, men en sum af flere mutationer placeret på specifikke gener, der styrer cellecyklussen. En cancercelle er en celle, der undgår de normale kontrolmekanismerne, der begrænser normal cellevækst. Under cellecyklussen gennemgår en normal celle flere trin, reguleret af diverse proteiner, der fortæller cellen om den skal replikeres eller ej. Her er der tale om gener også kaldet proto-oncogenes, der koder for proteiner, som stimulerer normal cellevækst og celledeling. Mutationer i proto-oncogenes, også kaldes oncogenes, fører til udviklingen af cancerceller, og herunder også leukæmi. Forskning har dog påvist, at kromosommutationer er hyppige ved leukæmi, og der skelnes ofte mellem de forskellige former for leukæmi ved at kigge på, hvilke kromosommutationer der er tale om (Campbell et al., 2018)



Figur 2

Her vises hvordan en kromosommutation kan forekomme ved at et kromosom ændre sin struktur forårsaget af: Deletion, som opstår når et fragment i DNA'et går tabt. Dette berørte kromosom mangler derefter visse gener. Det tabte fragment kan blive knyttet som et ekstra segment, til et søster eller non-søsterkromatid, også kaldet duplikation. Det samme fragment optræder flere gange hvilket fører til en fordobling af et stykke DNA i arvematerialet. Et fragment fra kromosomet kan også optræde men i omvendt rækkefølge. Kromosom fragmentet er vendt om og dette ses ved inversion. Det sidste mulige resultat, af et kromosombrud, er translokation hvor en del af et fragment fra kromosomet hæftes til et andet, ikke-homologt kromosom.

Ved mutationer forårsaget af inversion, og gensidige translokationer, er det genetiske materiale til stede dog organiseret forskelligt. Ved duplikation, deletion og ikke-gensidige translokationer, er det genetiske materiale forstyrret, da store segmenter enten mangler eller er til stede i mere end en kopi. Disse former for mutationer er betydeligt skadelige for organismen, og ved CML ses der en genetisk mutation i form af en translokation mellem 2 kromosomer, der opstår under celledeling (mitose) af myeloide stamceller i knoglemarven (Campbell et al., 2018).



Figur 3

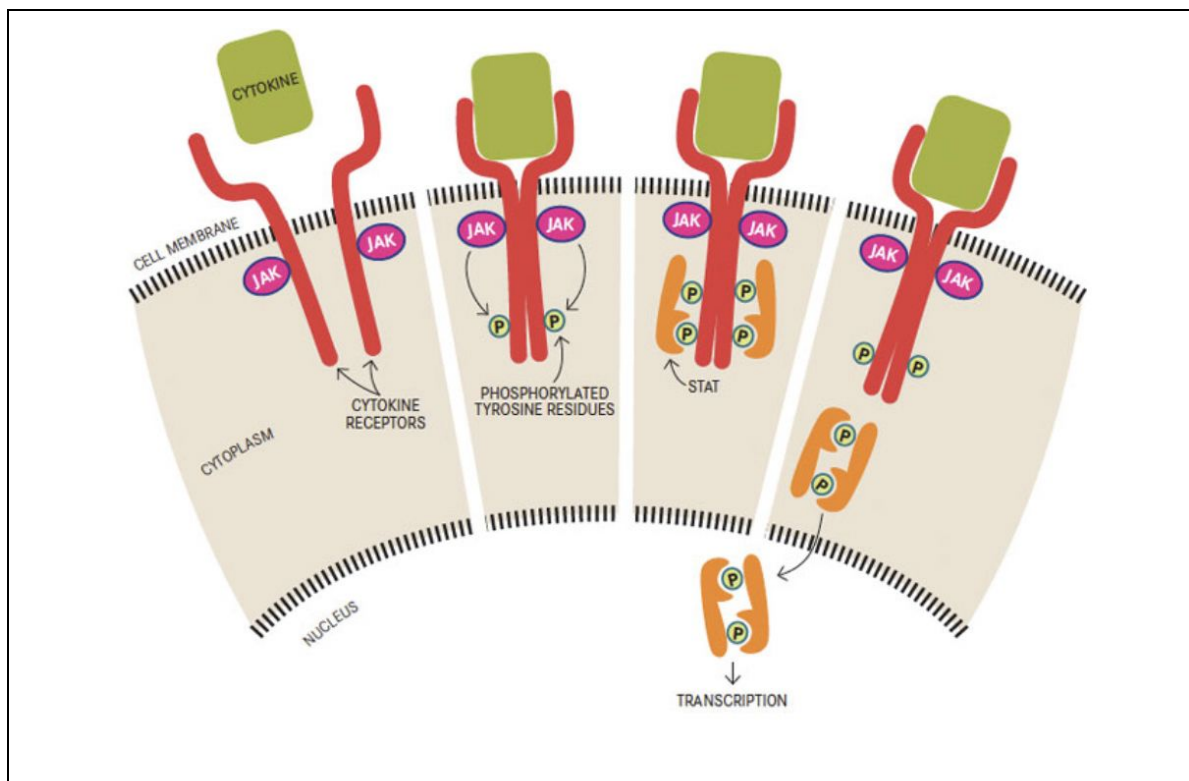
Translokationen der forårsager det bestemte muterede gen BCR-ABL som sidder på Philadelphia-kromosomet foregår mellem kromosom 9 og 22. Abelson (ABL1) genet oprinder fra kromosom 9 og Break Point Cluster (BPC) genet oprinder fra kromosom 22.

Enkelte dele fra hvert kromosom bliver flyttet til det andet kromosom. Dette resulterer i en forkortet version af kromosom 22, der kaldes Philadelphia-kromosomet. Det nye gen, fører til produktionen af proteiner tilhørende tyrosinkinaser, der forårsager øget formering af cancerceller samt forhindring af apoptose Billede fra Biology – A Global Approach..

Patienter med Philadelphia Negativ kan klassificeres, ved en mutation på genet som koder for JAK2. JAK2-genet er lokaliseret på kromosom 9.

På celleoverfladen er der receptorer, der aktiveres af cytokiner. Dette igangsætter en kaskade, der indebærer aktivering af Janus kinase (JAK). Der kendes fire forskellige enzymer i JAK-familien (JAK-1, JAK-2, JAK-3 og TYK-2). (McLornan, Percy, & McMullin, 2006).

Receptor tyrosinkinaser tilhører en større klasse af plasmamembran receptorer, som er enzymer der overfører en fosfatgruppe fra ATP til et andet protein, en proces kaldet fosforylering. JAK har en afgørende rolle for proteiner, der er involveret i en kaskade af reaktioner, der fører signaler fra cellens yderside til cellekernen. (McLornan et al., 2006)



Figur 4 Denne figur illustrerer JAK-STAT systemet. Cytokiner binder sig til deres receptorer på cellemembranen. Dette udløser aktivering af JAK som bliver fosforyleret og igangsætter en signalkaskade via signal transducer og activator of transcription (STAT). STAT-proteinerne fosforyleres hermed også og binder sig til hinanden, danner et par (dimer) som kan ses markeret orange på billedet. Dimeren bærer signalet ind i cellekernen, binder sig til DNA'et og forårsager transskription af gener.

JAK 2 er involveret i en bred vifte af funktioner, og kontrollerer herunder også produktionen af blodlegemer fra hæmatopoietiske stamceller. En mutation i genet, der koder for JAK2, udløser ukontrolleret celledeling, hvilket bidrager til udvikling af cancer. Studier har påvist, at JAK2 V617F er en mutation, der aktiverer kinaser. Denne mutation er påvist på patienter diagnosticeret med CML og AML (Levine et al., 2019). Dyremodeller, hvor man har undersøgt funktionen af JAK2, viser at JAK2 kontrollerer BCR-ABL-signaler i celler, hvor der er tale om CML (Samanta et al., 2010).

JAK2 kan derfor lede til leukæmi, og måden hvorpå antallet af cancerceller kan estimeres, hos leukæmipatienter, er ved at undersøge antallet af JAK2-muteret celler. I vores datasæt indgår JAK2 som en procentdel af det totale leukocytal, og vi antager derfor, at dette er proportionalt med antallet af cancerceller.

2.4 Behandling af leukæmi

I dette afsnit beskriver vi de forskellige behandlingsformer for leukæmi. Vi vil gerne beskrive udviklingsforløbet, med henblik på den givne behandling med interferon, og fremtidig behandlingsstrategi ud fra vores matematiske model.

Afhængigt af, hvilken form for leukæmi patienten lider af, tilpasses behandlingen efter dette. Ofte indgår kemoterapi som en del af behandlingen, men andre behandlingsformer såsom proteinkinasehæmmere eller immunterapi, er ligeledes vigtige behandlingsformer. Hvis der er tale om en progressiv form for leukæmi, hvor ovenstående behandlingsformer ikke er tilstrækkelige, kan en knoglemarvstransplantation blive foretaget. Her erstattes dele af patientens knoglemarv, med ny knoglemarv fra en rask donor. I vores datasæt behandles patienten med interferon alfa. Interferon-alfa hører under immunterapi, der udgør en række lægemidler, hvilket stimulerer kroppens eget immunforsvar. Kroppen bliver derved bedre i stand, til at angribe cancercellerne og svække cancerens evne til at forsvare sig mod immunforsvaret (American Cancer Society).

2.4.1 Interferon

Interferon (INF) er et naturligt forekommende protein der bliver syntetiseret og udskilt af kroppens immunceller. INF inddeles i tre klasser: alfa, beta og gamma. Hver klasse har en række delvis overlappende effekter på immunsystemets respons på canceren.

INF er cytokiner, der gør det muligt for celler at kommunikere med hinanden, og omfatter bl.a. interleukiner og interferoner. Kommunikationen mellem cellerne bruges til at aktivere immunsystemet, når kroppen udsættes for patogene mikroorganismer eller inflammation (Parkin and Cohen 2001).

INF har anti-vækst egenskaber og virker bl.a. som et anti-tumor molekyle. INF-alfa virker på T-celler, og kan igangsætte differentiering af T-celler. Når INF-alfa er aktiv i kroppen, har det en direkte effekt på Natural killer-celler (NK-celler) og makrofager, der selv danner INF-alfa. Ved cancer fremmer INF-alfa også aktivering af Major Histocompatibility Complex (MHC) der får canceren til at udtrykke antigener der genkendes af kroppens immunforsvar. Dette medfører aktivering af T-celler, der direkte kan angribe cancercellen. Når kroppens egne celler bliver syge, udskiller de interferoner, der stimulerer nærliggende celler til at producere væksthæmmende molekyler. Det er vigtigt at bemærke, at INF ikke dræber cancercellerne direkte men øger immunforsvarets evne til at respondere på cancercellerne, hvilket øger eliminationen af cancerceller. Grundet INF's virkning på immunforsvaret, og dermed canceren, er det blevet brugt som et anticancer behandlingsmiddel. Undersøgelser tyder på, at INF ikke virker særlig effektivt på mange cancertyper, men dog har en god virkning på leukæmi, især CML (Andrea et al. n.d.).

2.5 Immunforsvaret

I dette afsnit kommer vi ind på det innate og adaptive immunforsvar med særlig fokus på T-celler. T-celler spiller en vigtig rolle for det adaptive immunforsvar og teorien heraf skal hjælpe os med forståelsen af den matematiske grundmodel.

Immunsystemet er et komplekst netværk som bla. består af hvide blodlegemer kaldet leukocytter. Leukocytter, sammen med andre faktorer og entiteter såsom hud og slimhinder, er forsvarsmekanismer der beskytter kroppen mod et patogen og syge celler. Leukocytter dannes i knoglemarven fra en fælles stamcelle der giver ophav til granulocytter, makrofager og lymfocytter. Leukocytter er i konstant cirkulation, og migrerer mellem blod og lymfoid væske.

Overordnet er immunsystemet opdelt i to dele: det innate- og det adaptive immunforsvar.

Det innate immunforsvar, også kaldet det medfødte immunforsvar, består af en række hvide blodlegemer der bekæmper infektioner. Det adaptive immunforsvar (tillærte immunforsvar) består af specialiseret celler, T- og B-celler, der aktiveres via antigener.

Svækkelser i immunsystemet kan lede til alvorlige sygdomme og i værste fald, døden. (Dahlén et al., 2012).

2.5.1 Innate immunforsvar

Det innate immunforsvar, består af de allerførste forsvarslinjer, et patogen eller syg celle støder på. Vi vil i dette afsnit redegøre for de mest basale elementer tilhørende det innate immunforsvar, for at skabe et fundament, vi viderebygger på senere i rapporten.

Hud og slimhinder er immunsystemets første forsvarslinje. I tilfælde af et patogen passerer denne barriere, træder det innate immunforsvar til. Det innate immunforsvar kræver ingen tillæring og træder i kraft, hvis der er behov for det. Det innate immunforsvar består bl.a. af: granulocytter, monocytter og NK-celler samt antimikrobielle peptider. (Dahlén et al.,2012).

Granulocytter spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Der findes 3 forskellige typer af granulocytter: neutrofile, eosinofile og basofile. Neutrofile udgør et af de mest udbredte former for fagocytotiske celler i menneskekroppen. Neutrofile granulocytter er i konstant cirkulation gennem kroppens blodomløb, indtil de støder på et patogen. Neutrofile har en kort levetid og går normalt i apoptose efter 24-48 timer, de udgør dog omkring 60-80% af (cirkulerende) leukocytter. Primære funktion af neutrofile granulocytter er at indtage eller "æde" patogen. Andre fagocytotiske celler er makrofager, der modsat neutrofiler, både kan cirkulere og være permanent fastsiddende i organer eller væv. Fastsiddende makrofager findes især i milten og i lymfeknuderne (Dahlén et al., 2012).

Makrofager og dendritceller differentierer fra monocytter. Ligesom makrofager kan dendritceller (DC) også opsluge celler via fagocytose. Et kendetegn ved DC er, at den efter fagocytose udtrykker fragmenter af antigen, på celleoverfladen (Dritschel 2018). DC vandre hernæst til nærmeste lymfeknude, hvor antigenfragmenterne præsenteres for T-celler. Dette inducerer et immunrespons hvoraf T-celler, herunder T-hjælpe-celler (Th celler) og T-cytotoksiske-celler (Tc celler), indtræder proliferation for at udrydde celler, som udtrykker samme antigen (Foghsgaard et al., 2001).

Grundet DCs evne til at præsentere antigener kaldes den også Antigen Presenting Cells eller blot APC (Dritschel 2018).

Mange sygdomme stimulerer immunforsvaret. Ved *in vitro* eksperimenter opdagede man at NK-celler direkte kunne dræbe cancerceller uden forudgående kontakt (Dahlén et al., 2012). Et studie foretaget af University of Perugia og Stanford University viste effektiviteten af NK-cellers cytotoksiske egenskaber. En patientgruppe bestående af 4 CML, 4 AML, og 5 ALL blev udvalgt ud af 60 andre patienter med leukæmi og resultaterne var tydelige. NK-celler som man havde isoleret dræbte alle cellerne tilhørende AML og CML og 2 ud af 5 med ALL (Lowry and Zehring, 2017). NK-celler bemærker ændringer i cellemembraner på cancer-muterede celler,

hvorefter de igangsætter en apoptose af den syge celle. Dette respons hjælper med at formindske cancervæksten (Dahlén et al., 2012).

Der er ingen tvivl om, at det innate immunforsvar spiller en afgørende rolle for sygdomsudvikling hos mennesker. Det tætte sammenspil mellem immunsystemets celler etablerer et stærkt forsvar, der ved ubalance kan give anledning til en lang række sygdomme. Det innate immunforsvar er i tæt sammenspil med det adaptive immunforsvar. Det adaptive immunforsvar har en mere specifik og sofistikeret tilgang, i eliminering af cancerceller, hvilket der redegøres for, i følgende afsnit.

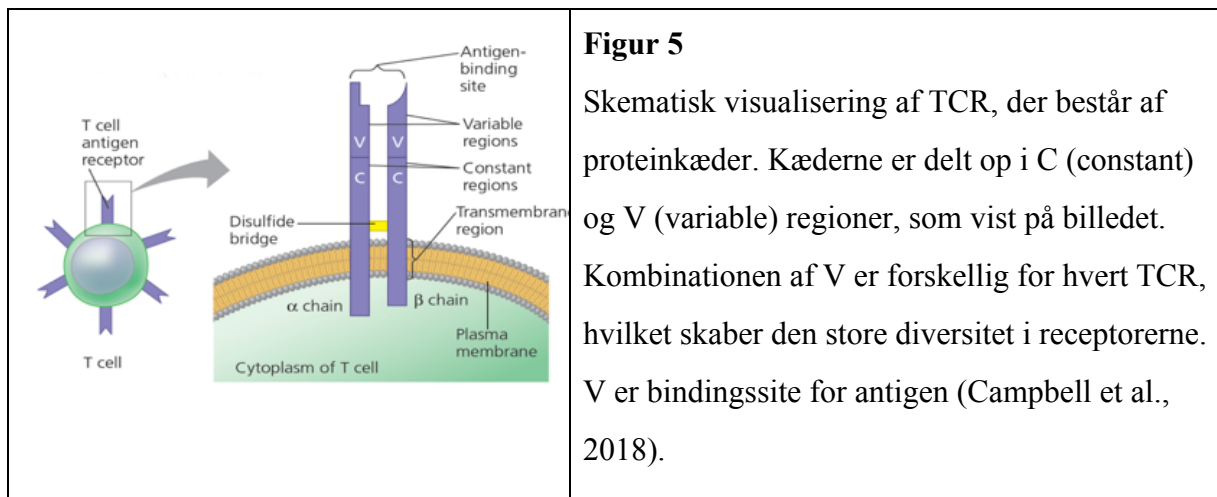
2.5.2 Adaptive immunforsvar

Det adaptive immunforsvar består af, T- og B-cellerne, men i dette afsnit afgrænses teorien til T-celler, da vores model tager udgangspunkt i disse.

Det adaptive immunforsvar udgøres af forskellige typer af T-celler der iværksætter et specifikt angreb. Karakteristika ved det adaptive er, at ovennævnte celler kun kan aktiveres, hvis et bestemt antigen identificeres af cellens overflade-receptorer, hvorefter der udløses et respons. En given T-celle producerer kun en bestemt type receptor, TCR og ved matchende antigen aktiveres cellen. Det specifikke respons betyder også, at der findes millioner af forskellige receptorer der produceres af immunforsvaret. (Campbell et al., 2018).

2.5.2.1 Genkendelse af antigen: T-celler

Receptorer på T-celler, TCR, består af to polypeptidkæder, et alfa og en beta-kæde, med transmembran C-region og et ekstracellulært bindingsite dannet ud fra polypeptidkædernes V-regioner.



Figur 5

Skematisk visualisering af TCR, der består af proteinkæder. Kæderne er delt op i C (constant) og V (variable) regioner, som vist på billedet. Kombinationen af V er forskellig for hvert TCR, hvilket skaber den store diversitet i receptorerne. V er bindingssite for antigen (Campbell et al., 2018).

Immunsystemet tolerer kroppens egne antigener, og reagerer derfor kun på fremmede eller ændrede celler, fx en cancercelle. TCR opsporer og binder til antigenfragmenter, som er præsenteret på overfladen af værtsceller. Fragmenterne præsenteres via MHC-molekyler. Disse molekyler er nødvendige for TCR's genkendelse af antigen (Campbell et al., 2018).

MHC-molekyler findes på alle celler (undtagen erythrocytter). Når en celle muterer til en cancercelle, producerer cellen cancer-specifikke intracellulære proteiner, antigen. Antigener indgår i en nedbrydningsproces, hvorved de omdannes til peptider. Peptiderne forbindes til MHC-molekylet, hvorefter de præsenteres for immunforsvaret. Fordi antigenfragmenterne er dannet ud fra muteret proteiner, anses de værende fremmede for immunforsvaret, der gør at de bliver genkendt af T-celler. (Dahlén et al., 2012).

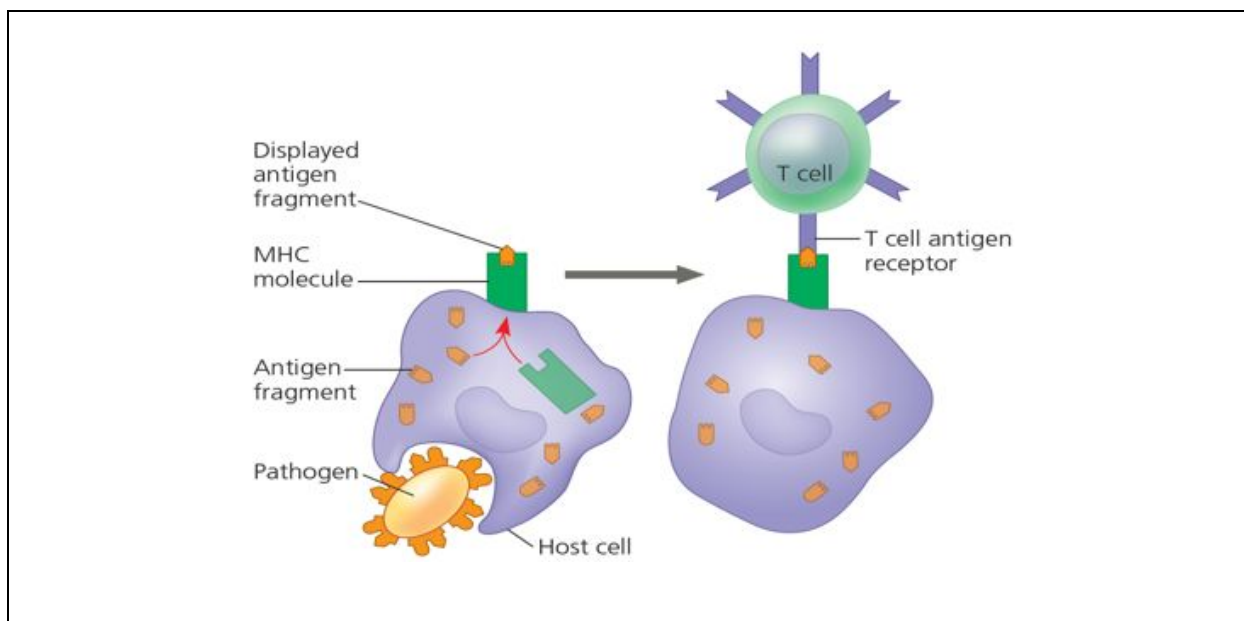
2.5.2.2 Aktivering af T-celler

Der findes forskellige undergrupper af T-celler. En Th celle kan ikke dræbe cancerceller, men er i stand til, via cytokiner, at aktivere Tc celler, som kan eliminere cancer. Som nævnt dannes T-celler i knoglemarven, og de vandre derefter op til brislen for at modne. På dette tidspunkt er T-cellen ikke blevet præsenteret for antigen, og kaldes derfor også naiv T-celle. Naive T-celler aktiveres bl.a. af APC'ere, som findes i lymfeknuderne, hvilket forgår når T-cellen binder sig på antigenfragmenterne. Herefter indtræder den naive T-celle proliferationsfasen, hvormed der dannes kloner af den. Differentiering i denne proces leder til, at nogle celler bliver effektorceller

der oftest har en kort levetid. Effektorceller består af: regulatoriske T-celler og Th- eller Tc celler, alt afhængigt af, hvilken T-celle der oprindeligt er tale om. Endvidere dannes der også huske T-celler. Huske T-celler lever i længere tid, i tilfælde af, det samme antigen som aktiverede proliferation, dukker op igen. I så fald deler huske T-cellen sig til nye effektorceller der kan bekæmpe antigenet. Hermed fås et hurtigere og forbedret respons (Dahlén et al.,2012). Aktivering af Tc celler er essentielt i bekæmpelsen af cancerceller, og dette indgår også i vores matematisk model, som vi redegør for, i senere afsnit.

MHC-molekyler signalerer til T-cellerne hvis modercellen er cancer-muteret (Dahlén et al.,2012) og laboratorieforsøg har vist at Tc celler, kan genkende og dræbe cancerceller. Tc celler dræber cancerceller, ved at udsende giftstoffer, herunder perforin som ødelægger cellemembranen. Derudover har Tc celler membranbundende ligander kaldet FAS-ligander. FAS-ligander binder sig til deres korresponderende receptorer, FAS-receptorer, som sidder på cellemembranen, herunder cancerceller. Ved interaktion mellem FAS-ligander og -receptorer, kan Tc celle igangsætte apoptose af cancercellen. Særlige mutationer i cancerceller gør at de selv bliver i stand til at danne FAS-ligander, som kulminerer i at cancercellerne angriber Tc celler, hvilket munder ud i apoptose af T-cellen. Andre T-celler, som genkender cancerceller er Th celler. Th celler igangsætter et indirekte angreb mod cancerceller, ved at signalerer til andre immunceller, fx Tc celler, om at de skal gribe ind, (Foghsgaard et al., 2001).

Visse mutationer i cancerceller fører dog til, at cancerceller kan “gemme” sig for immunforsvaret. Mutationerne nedregulerer MHC-molekyler på celleoverfladen og cellen undgår derfor præsentation af antigenfragmenter, og i så fald induceres der ikke et immunrespons. (Foghsgaard et al., 2001). Dog kan manglen på præsentation af antigenfragmenter grundet en nedregulering af MHC-molekyler, i nogle tilfælde aktivere NK-celler, der vil tvinge den syge celle til at gå i apoptose (Dahlén et al., 2012).



Figur 6 En værtscelle kan optage antigener fra patogen hvorefter disse nedbrydes til fragmenter. Fragmenterne udtrykkes på MHC-molekyler som T-celler opdager (Campbell et al., 2018). Når en celle bliver cancer muteret, producerer den selv antigen-proteiner som cellen nedbryder til peptider. Disse peptider interagerer med MHC-molekyler, og cellen kan nu præsentere antigenfragmenter for T-celler (Dahlén et al., 2012)

2.6 Matematisk model

Dette afsnit bruges til at præsentere matematiske modeller generelt. Dette vil vi bruge som grundsten, for beskrivelsen af vores model.

En matematisk model beskriver en situation eller en problemstilling fra virkeligheden, der ønskes at forstå. Her kan der være tale om mange forskellige typer problemstillinger, både naturvidenskabelige og samfundsmæssige. Belægget for brug af matematiske modeller kan være at se problemstillingen, ud fra en række parametre, som derefter kan forstås og fortolkes enkeltvis og til slut sættes sammen igen. Dette kan give en bredere forståelse af mekanismerne i en given problemstilling. Fra et biologisk aspekt, kan matematisk modellering bl.a. anvendes til at beskrive en populationsudvikling, et sygdomsforløb eller en bakteries vækstforløb.

I denne rapport, anvender vi matematisk modellering til at beskrive et sygdomsforløb med leukæmi.

2.7 Differentialligninger

Dette afsnit vil bruges til at forklare differentialligninger og brug af disse. Dette vil vi bruge, som grundsten for gennemgang af vores model.

En differentialligning beskriver hvordan noget udvikler sig over tid. En differentialligning er en ligning, hvor en ubekendt funktion og dens afledede indgår. Der findes forskellige typer af differentialligninger: f.eks. sædvanlig differentialligninger og partiel differentialligning. Den sædvanlige differentialligning betyder at differentialligningen afhænger af en variabel, hvorimod den partielle differentialligning afhænger af flere variable.

Når en situation beskrives med en differentialligning skyldes det, at man ønsker at beskrive noget dynamisk, det vil sige at hvordan det ændrer sig over tid.

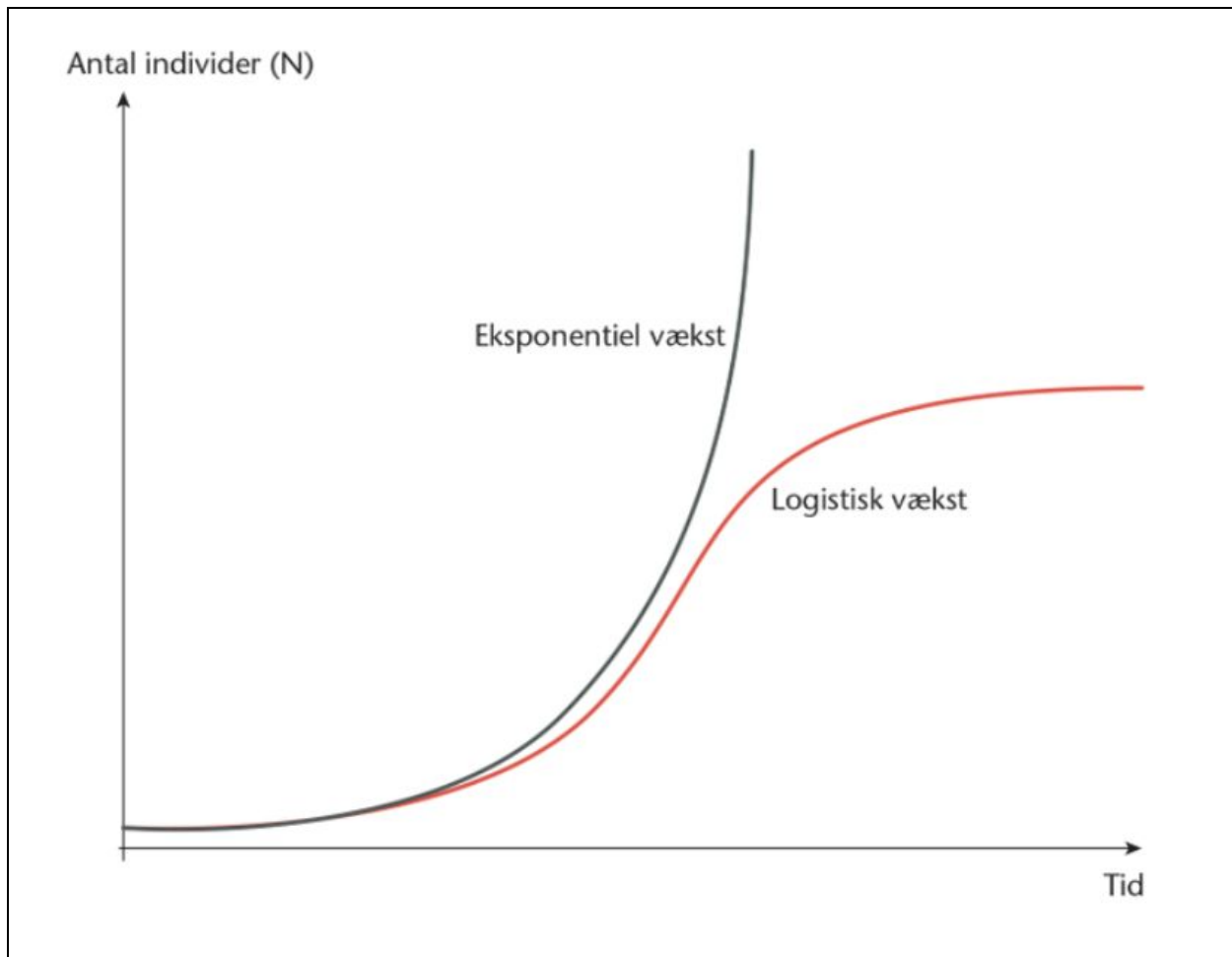
Når man taler om at løse en differentialligning betyder det, at man ønsker at finde den differentiable funktion, der gør at differentialligningen opfyldes. Sådanne funktion kaldes for løsningen til den givne differentialligning, på det område hvor den frie variabel betragtes, hvilket i vores tilfælde er $t > 0$.

2.7.1 Eksponentiel og logistisk vækst

Eksponentiel vækst er en type vækst, som vokser ubegrænset over tid eller går mod nul. Disse ligninger er af formen $f(x) = b * a^x$. Hvis $a > 1$ er der tale om ubegrænset vækst, hvorimod når $0 < a < 1$ går væksten mod nul.

Logistisk vækst adskiller sig fra eksponentiel vækst, ved logistisk vækst når et asymptotisk maksimum, også kaldet bærekapaciteten. Dette maksimum kan fx skyldes begrænset plads i kroppen, når man taler om fx sygdomsforløb eller det kan skyldes begrænset mængde mad i en population, hvis man ønsker at beskrive en populations vækst.

Det er netop pga denne begrænsning at den logistiske vækst, oftest passer bedre på beskrivelser af vækst i biologien.



Figur 7 På figuren ovenfor ses forskellen på logistisk og eksponentiel vækst, her ses den logistiske væksts bærekapacitet.

Kilde: <https://www.nucleus.dk/component/productfiguremanager/figuregroup/?id=40:Figurer%2031-60>

2.8 Modellen

Dette afsnit vil bruges til at gennemgå modellen fra den anvendte Ph.D afhandling. Dette vil være grundlaget for vores yderligere analyse senere i rapporten. I analysen modificeres modellen fra Ph.D afhandlingen.

Den model vi anvender i denne rapport stammer fra en Ph.D afhandling skrevet af Heidi Jessica Dritschel fra Oxford Universitet, St. Anne's college (Dritschel, 2018).

Teorien i denne Ph.D afhandling stammer fra tidligere offentliggjorte tekster, og det er denne teori der danner grundlaget for den videre udvikling af de anvendte differentialligninger.

I Ph.D afhandlingen (Dritschel 2018) beskrives hvordan disse differentialligninger bygger videre på grundlag af særligt to udgivet modeller, Kuznetsov og Robertson-Tessi. Der er en del fordele og ulemper ved begge modeller, den ene Kuznetsovs model, er meget simpel og tager ikke så mange parametre i betragtning. Dette gør den nemmere at arbejde med, men det betyder også, at den vil beskrive færre aspekter af virkeligheden. Hvorimod Robertson-Tessi er meget omfattende og tager højde for en langt større mængde parametre. Dette betyder at denne model er svær at arbejde med, da den indeholder mange variable, dog betyder det også at den vil være med præcis i sin fremstilling af virkeligheden, hvis de mange parameterværdier som indgår er kendte.

Heidi Dritschel forsøger derfor at finde en mellemvej mellem de to modeller - for herved at opnå bedre nøjagtighed, men samtidigt have en model man kan arbejde forholdsvis nemt med.

Parameter	Beskrivelse	Med dimensioner	Uden dimensioner	Enhed
γ	Tumor vækst rate	0.01 - 0.5	10	Dag ⁻¹
κ	Bære kapacitet	$10^9 - 2 * 10^9$	Indgår ikke	Antal celler
p	Sandsynlighed for at T celle overlever	0 - 1	0.5	Dimensionsløs
k	Rate for at T celler dræber tumor celler	$3.4 * 10^{-10} - 1.0 * 10^{-3}$	4.15	Antal celler ⁻¹ pr. dag ⁻¹
σ_H	Raten for infiltrering af tumor	0 - 0.063	0.5	Celler pr. dag ⁻¹
σ_C	Raten for infiltrering af tumor	$1.3 * 10^4$	Indgår ikke	Celler pr. dag ⁻¹
β	Vækst af Tc celler grundet Th celler	16	16	Antal celler ⁻¹ pr. dag ⁻¹
δ_H	Dødsrate for T _h	0.1	1.0	Dag ⁻¹
δ_C	Dødsrate for T _c	$2.0 * 10^{-3} - 1$	2.0	Dag ⁻¹
α	Rate konstant dannelse af T _h celler, afhænger af mængden af tumor celler	1.9	0.19	Dag ⁻¹
\tilde{N}	Tumor størrelse hvor immun undertrykkelse får betydning	$2 * 10^7 - 9.8 * 10^8$	Indgår ikke	Antal celler

Tabel 1: Disse værdier stammer fra Ph.D afhandlingen. Værdierne med dimensioner stammer fra tidligere udgivet litteratur på området. Vi vil senere gennemgå hvordan værdierne uden dimensioner beregnes.

For at modellere samspillet mellem immunsystemet og cancerceller, som udspringer af leukæmi, tager vi udgangspunkt i 3 differentialligninger, der stammer fra Heidi Dritschels Ph.D. afhandling (Dritschel 2018). Opstillingen af differentialligningerne, og dets komponenter, sker på baggrund af nogle biologiske argumenter. Der indgår eksempelvis nogle konstanter, der beskriver immuncelle-proliferation og -død. Disse konstanter er nødvendige, og vi antager at cancercellers vækst påvirkes af dette. Antagelsen er baseret på, at cancerceller indgår i interaktioner mellem Tc celler, der netop udløser ovennævnte tiltag. Differentialligninger beskriver ændringen af de afhængige variabler: N (antal cancerceller), Th eller Tc til ændringen af tiden, t.

2.8.1 Ligning 1

Tidligere studier har vist, at cancer progressionen kan beskrives gennem simple matematiske opstillinger, herunder logistisk vækst-modeller, som indgår i vores model.

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\gamma(1 - N/\kappa)N}_{\text{logistic growth}} - \underbrace{pkT_C N}_{\text{immune induced death}} .$$

Foroven ses den første differentiaalligning som indgår i vores model, ligning 1.

Denne ligning består af to led. Første led, som er en beskrivelse af logistisk vækst af cancerceller (N), betegnes bærekapaciteten ved κ - vel og mærke ved antagelsen af, at immuncellerne ikke er med i vækst-beskrivelsen. Enheden for κ er *antal celler*. Bærekapaciteten defineres som $0 < N(0) < \kappa$, hvor $N(0)$ er antal cancerceller til tiden. Når N er tæt på, eller lig med κ fortolkes det som at canceren ikke længere inducerer et immunrespons, det vil sige at cancercellerne ikke længere afhænger af immunsystemets respons.

Raten for væksten betegnes med γ og har enheden *1/dag*, og fortolkes antal cancerceller dannet pr. Dag. Cancer progression er dog mere komplekst end blot dét, det første led indikerer. Af denne grund introducerer vi et andet led. Andet led beskriver immunsystemets effekt på cancercellerne. Når cancercellerne igangsætter immun stimuli, antager vi at dette aktiverer de Tc celler, som i øvrigt indtræder proliferationsfase. Tc celler betegnes ved T_C i ligningen. Ved immunrespons opstår interaktioner mellem cancerceller og Tc celler. Raten, for at disse celler støder på hinanden, er proportional med antallet af cancerceller dannet. Dette indgår i ligning 1 som konstanten k der har enheden *1/(celler*dag)*. Vi antager at mødet mellem cellerne resulterer i cancercellers død, og sandsynligheden for hændelsen betegnes p . Der er dog en sandsynlighed for, at cancercellerne dræber/deaktiverer de Tc celler, og dette beskrives som $1-p$.

2.8.2 Ligning 2

Den næste ligning, ligning 2, som vi bruger i modellen ses her:

$$\frac{dT_H}{dt} = \underbrace{\sigma_H}_{\text{infiltration}} + \underbrace{\frac{\alpha \tilde{N} N T_H}{\tilde{N}^2 + N^2}}_{\text{proliferation}} - \underbrace{\delta_H T_H}_{\text{natural death}},$$

Denne ligning er en beskrivelse af T_H , og består af 3 led.

Første led er en konstant, σ_H , der beskriver tilstrømningen af T_H celler, til det cancer inficerede område, der ved leukæmi er i blodbanen (infiltration i ligningen). Enheden er *celler /dag*.

Andet led er forholdet mellem 4 parametre: alfa, \tilde{N} , N og T_H , der ultimativt beskriver dannelsen af nye T_H celler ved påvirkning af N . Det særlig interessante ved dette er, at leddets størrelse afhænger af antallet af cancerceller. I nedenstående gennemgår vi betydningen af alfa, \tilde{N} og T_H .

Ledet opstår på basis af at de hæmatopoietiske stamceller jævnligt danner naive T-celler, og er derfor en hyppig bestanddel i blodet. Ved antagelsen af at blodcirkulation er konstant, er der et konstant møde mellem cancerceller og naive T-celler. Dette betyder at når den naive T-celle støder på et antigen, som det på cancercellen, begynder T-cellen med at dele sig, bl.a til huske T-celler. Ydermere antager vi, at cancerceller kan hæmme reguleringen af immunrespons, og dermed proliferation af T_H cellerne der bevirker aktiveringen af de T_C celler. Vi inddrager en konstant, alfa, der er en beskrivelse af T_H cellerne, som deler sig med en rate der er afhængig af antallet af N . Enheden for alfa er *1/dag*.

Raten for dannelsen af cancerceller, N , defineres som en funktion til tiden. Når raten når sit maksimum er den afhængige variable \tilde{N} , hvor den uafhængige variabel er $\frac{1}{2} * \text{alfa}$. Det betyder at cancercellers deling er mest progressiv ved \tilde{N} . Raten henfalder når $N = \tilde{N}$. I

biologisk sammenhæng betyder dette at raten for dannelsen af cancerceller er nogenlunde stabil, og påvirkes ikke af immunceller.

Den naturlige dødsrate for Th celler er defineret δ_H af Th, og er 3. led i ligning 2. Enheden for den naturlige dødsrate er *1/dag*.

2.8.3 Ligning 3

I ligning 3 introduceres der ikke mange nye parametre, da de fleste iht. Th celler allerede er beskrevet. Ligning 3 er snarere en opsummering af ovenstående processer som indgår i samspillet mellem cancer- og immunceller.

Ligning 3, vist her, er baseret på 4 led og beskriver Tc cellers vækst.

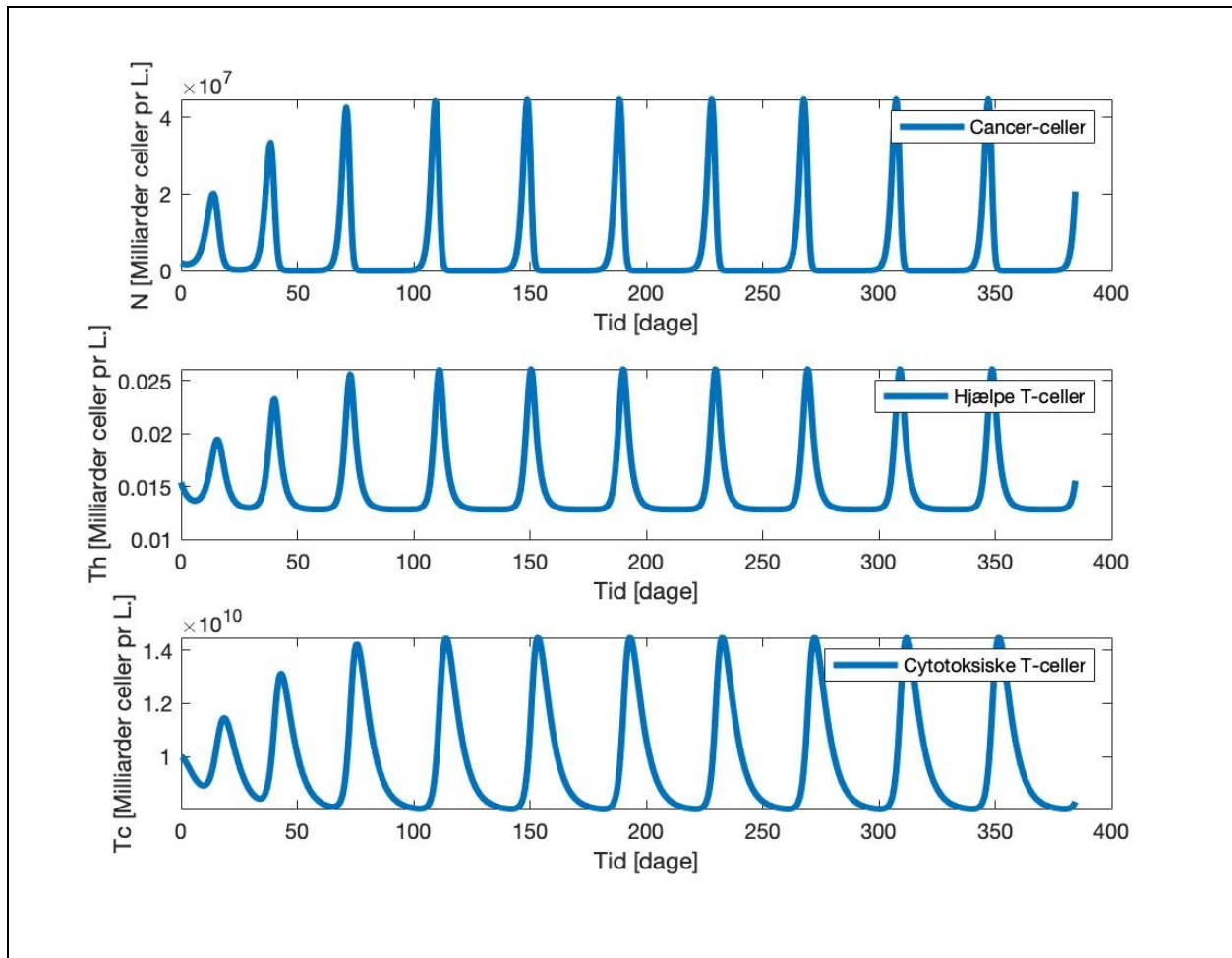
$$\frac{dT_C}{dt} = \underbrace{\sigma_C}_{\text{infiltration}} + \underbrace{\beta T_C T_H}_{\text{production}} - \underbrace{(1-p)k T_C N}_{\text{de-activation}} - \underbrace{\delta_C T_C}_{\text{natural death}} .$$

Det første led, beskriver tilstrømningen af Tc celler til det inficerede område (blodbanen), og befatter samme princip som det for Th celler.

Andet led er dannelsen af nye Tc celler, som afhænger af beta og Th celler. Th celler er væsentlig for proliferationen af Tc celler, og dette samspil beskrives af beta. For parametre i 3. led henviser vi til afsnittet om ligning 1.

Sammensætningen af parametrene i 3. led danner et udtryk for sandsynligheden af mødet mellem Tc celler og cancerceller, og at udfaldet heraf er død eller deaktivering af cancercellen eller Tc celler. Sidste led, i ligning 3, beskriver den naturlige dødsrate for de Tc celler. Enheden for den naturlige dødsrate af Tc celler er *1/dag*.

Det er vigtigt at pointere at immunsystemet består af en række forskellige celler som ikke er medtaget. Fx er regulatoriske T-celler ikke en del af modellen da dette ville gøre det yderst kompliceret. Immunsystemet er hermed komplekst og der gives kun et udsnit af, hvordan det muligvis kunne se ud fra et matematisk perspektiv.



Figur 8: Ovenstående grafer er vores model, som er simuleret i MATLAB. Graferne viser et adfærdsmønster af hhv. cancerceller (N), Th celler (Th) og Tc celler (Tc). Der ses at svingninger i N følges af Th, mens Tc følger svingninger i Th.

Figur 8 viser tre grafer for hhv. cancerceller (N), Th celler og Tc celler, målt i $\times 10^9/L$. Den uafhængige variabel er tid målt i dage, og beskriver dynamikken mellem cancer- og de nævnte T-celler. Graferne er en simulering baseret på vores model.

Alle tre grafer viser samme adfærd, og svingningerne ser, ved første øjekast, identiske ud. Dog er der en mindre forskydning, hvor N peaker før immuncellerne. Dette er tilfældet for hver periode. I takt med N-populationen stiger, ses en øget aktivitet af Th. Dette fortolker vi som et immunrespons, der derefter igangsætter aktiveringen af Tc.

Der ses også en forøgning af amplituderne af T-cellerne som følge af en stigning i N.

Vi ved ikke hvor længe patienten har haft leukæmi, vi kan dog se på grafen for N, at der er cancerceller korresponderende til en værdi af $\approx 0,02 \times 10^9$ celler pr. liter. Umiddelbart ser det ud til, at canceren de første par dage står stille, der medvirker Th's, og derfor også Tc's, fald i population. Herefter ses en tiltagende vækst af cancercellerne, og grafen for Th indikerer et respons, der bevirker aktiveringen af Tc.

Bemærkelsesværdigt er de respektive cellers til- og aftagelse. Vi fortolker den stigende vækst, der både ses på canceren og de to immunceller, som værende hurtig.

Konsekvensen af et hurtigt, og tilsyneladende effektivt immunrespons, resulterer i et drastisk fald i N, deraf de stejlt-faldende peaks. Th cellerne henfalder langsomt, mens henfaldelsen er endnu langsommere for Tc. Dette fortolker vi som en mekanisme der skal sørge for, at hele N-populationen er elimineret, som gør at T-cellerne har en langsom deaktivering.

Derudover ser vi at Th-populationen ikke går i nul, og som tidligere nævnt, indeholder blodet en konstant mængde af Th celler. Vi fortolker den konstante Th-population, mellem perioderne, som værende inaktive.

2.9.4 Dimensionsløs form

Vi ønsker at finde de dimensionsløse differentialligninger og variable parametre, da dette gør det muligt at sammenligne parametrene, da de derved opnår sammenlignelige størrelser.

Værdierne i den ovenstående tabel bruges til at beregne de dimensionsløse parametre. Dette gøres, i Ph.D afhandlingen på følgende måde; hvor hattene betegner de dimensionsløse og variable parametre:

Vi starter med at have ligningerne:

$$N' = \gamma * \left(1 - \frac{N}{\kappa}\right) * N - p * k * T_C * N$$

$$T_H' = \sigma_H + \alpha * \frac{\tilde{N} * N}{\tilde{N}^2 + N^2} * T_H - \delta_H * T_H$$

$$T_C' = \sigma_C + \beta * T_H * T_C - (1 - p) * k * T_C * N - \delta_C * T_C$$

Herefter defineres de dimensionsløse parametre, ud fra det originale parametre; de dimensionsløse parametre er mærket med hatte.

$$T_{C0} * \hat{T}_C = T_C \quad t_0 * \hat{t} = t \quad N_0 * \hat{N} = N \quad T_{H0} * \hat{T}_H = T_H$$

Disse indsættes i de originale differentialligninger og derved fås:

Ligningen for N :

$$\frac{N_0}{t_0} * \hat{N} = \gamma * \left(1 - \frac{N_0 * \hat{N}}{k}\right) * N_0 * \hat{N} - p * k * T_{C0} * \hat{T}_{C0} * N_0 * \hat{N}$$

$$\hat{N} = (t_0 * \gamma) * \left(1 - \frac{\hat{N}}{\left(\frac{k}{N_0}\right)}\right) * \hat{N} - p * (k * t_0 * T_{C0}) * \hat{T}_C * \hat{N}$$

Ligningen for T_H :

$$\begin{aligned} \frac{T_{H0}}{t_0} * \dot{\hat{T}}_H &= \sigma_H + \alpha * N_0 * \frac{\tilde{N} * \hat{N}}{\tilde{N}^2 + N_0^2 * \hat{N}^2} * T_{H0} * \hat{T}_H - \delta_H * T_{H0} * \hat{T}_H \\ &= \sigma_H + \alpha * \frac{\left(\frac{\tilde{N}}{N_0}\right) * \hat{N}}{\left(\frac{\tilde{N}}{N_0}\right)^2 + \hat{N}^2} * \hat{T}_H - \delta_H * T_{H0} * \hat{T}_H \\ \dot{\hat{T}}_H &= \left(\frac{t_0}{T_{H0}} * \sigma_H\right) + (\alpha * t_0) * \frac{\left(\frac{\tilde{N}}{N_0}\right) * \hat{N}}{\left(\frac{\tilde{N}}{N_0}\right)^2 + \hat{N}^2} * \hat{T}_H - (t_0 * \delta_H) * \hat{T}_H \end{aligned}$$

Ligningen for T_C :

$$\begin{aligned} \frac{T_{C0}}{t_0} * \dot{\hat{T}}_C &= \sigma_C + \beta * T_{H0} * T_{C0} * \hat{T}_H * \hat{T}_C - (1 - p) * k * T_{C0} * N_0 * \hat{T}_C * \hat{N} - \delta_C * T_{C0} * \hat{T}_C \\ \dot{\hat{T}}_C &= \left(\frac{t_0}{T_{C0}} * \sigma_C\right) + (t_0 * T_{H0} * \beta) * \hat{T}_H * \hat{T}_C - (1 - p) * (N_0 * t_0 * k) * \hat{T}_C * \hat{N} - (t_0 * \delta_C) * \hat{T}_C \end{aligned}$$

Udfra disse ligninger finder vi de dimensionsløse parametre til følgende;

$$\begin{array}{l} | \\ N_0 = \kappa \quad t_0 = \frac{1}{\delta_C} \quad T_{C0} = \frac{1}{k * t_0} = \frac{\delta_C}{k} \quad T_{H0} = \frac{1}{t_0 * \beta} = \frac{\delta_C}{\beta} \end{array}$$

Derefter finder vi et udtryk for t , T_H , T_C og N til følgende; og derefter isoleres de dimensionsløse parametre:

$$t = \frac{1}{\delta_C} * \hat{t} \Leftrightarrow \hat{t} = \delta_C * t$$

$$N = \kappa * \hat{N} \Leftrightarrow \hat{N} = \frac{N}{\kappa}$$

$$T_H = \frac{\delta_C}{\beta} * \hat{T}_H \Leftrightarrow \hat{T}_H = \frac{\beta}{\delta_C} * T_H$$

$$T_C = \kappa * \hat{T}_C \Leftrightarrow \hat{T}_C = \frac{T_C}{\kappa}$$

Derved fås følgende dimensionsløse differentiaalligningerne:

For ligning 1:

$$\dot{\hat{N}} = \left(\frac{1}{\delta_C} * \gamma\right) * (1 - \hat{N}) * \hat{N} - p(N_0 * t_0 * k) * \hat{N} * \hat{T}_C$$

$$\dot{\hat{N}} = \hat{\gamma} * (1 - \hat{N}) * \hat{N} - p * \hat{k} * \hat{N} * \hat{T}_C$$

For ligning 2:

$$\dot{\hat{T}}_H = \left(\frac{\sigma_H}{k} * \frac{\beta}{\delta_C^2}\right) + \left(\frac{\alpha}{\delta_C}\right) * \frac{\left(\frac{\tilde{N}}{N_0}\right) * \hat{N}}{\left(\frac{\tilde{N}}{N_0}\right)^2 + \hat{N}^2} * \hat{T}_H - \delta_H * \hat{T}_H$$

$$\dot{\hat{T}}_H = \hat{\sigma}_H + \hat{\alpha} * \frac{\hat{N} * \hat{N}}{\hat{N}^2 + \hat{N}^2} * \hat{T}_H - \delta_H * \hat{T}_H$$

For ligning 3:

$$\dot{\hat{T}}_C = \left(\frac{\sigma_C * k}{\delta_C^2}\right) + \hat{T}_H * \hat{T}_C - (1 - p) * (N_0 * t_0 * k) * \hat{T}_H * \hat{N} - \hat{T}_C$$

$$\dot{\hat{T}}_C = \hat{\sigma}_C + \hat{T}_H * \hat{T}_C - (1 - p) * \hat{k} * \hat{T}_C * \hat{N} - \hat{T}_C$$

Denne udregning kunne se anderledes ud, da man skal foretage nogle valg undervejs i beregningen, fx når man skal skrive udtrykkene for parametrene ovenfor, dog har vi truffet de samme valg som i Ph.D afhandlingen (Dritschel 2018) for at demonstrere beregningerne i denne. Denne omregning har to formål; for det første gør det, at parametrene er i sammenlignelige størrelser og for det andet ønsker man at reducere antallet af parametre, da dette gør arbejdet med differentiaalligningerne mindre komplekst.

Det er disse differentiaalligninger vi anvender til løsning af differentiaalligningerne, numerisk.

2.10 MATLAB kode

I dette afsnit gennemgås vores MATLAB kode. Denne kode bruges til at regne med modellen og er derfor en vigtig grundsten for den videre analyse.

Koden indeholder fire scripts med navnene; bp2, Data1, run_bp2 og RunImmuneCancerBatle_basic_WithData.

Det ene script, bp2, definerer differentialligningerne, og indlæser parametrene og de variable, der indgår i disse. Differentialligningerne i dette script er de dimensionsløse differentialligninger fra den dimensionsløse beregning ovenfor. Derudover har vi tilføjet en betingelse for N værdierne, antallet af cancerceller. Denne betingelse skrives i linje 18 og den fortæller at hvis antallet af cancerceller når under 0.5 celle, vil dette blive taget som 0.

Det andet script, Data1, indfører data punkterne fra datasættet fra Rigshospitalet. tdata beskriver tiden. Thdata beskriver antallet af Th celler. Tcdata beskriver antallet af Tc celler. Ndata beskriver antallet af cancerceller.

Det tredje script, run_bp2, løser og plote løsningen til differentialligninger sammen med data. Dette script starter med at nulstille alle figurer og tidligere indtastede værdier. Derefter kaldes Data1 scriptet, som tidligere beskrevet. Derefter defineres startværdierne for Ndata, Tcdata og Thdata. Herefter omregnes datapunkterne til dimensionsløse værdier. Dernæst defineres de dimensionsløse parametre, som vektorer.

Differentialligningerne løses ved hjælp af ODE45, en funktion indbygget i MATLAB. Programmet MATLAB benyttes i forbindelse med udarbejdelse af modellen, hvor der anvendes ODE45-koden der løser differentialligningerne. ODE er en forkortelse for den engelske betegnelse "Ordinary Differential Equations". Funktionen ODE45 sørger for at nedsætte problemer der ellers kan opstå, med begyndelses værdierne, for differentialligningerne. Den er opbygget således, at den illustrerer for hver fremskrivning af løsningsfunktionen, et gennemsnit af differentialkvotienterne, der er taget ud fra flere punkter i et interval. Løsningerne for

differentialligningerne gemmes i et array og benyttes til at frembringe de tilhørende grafer. Det er nødvendigt at estimere parametre for at få de ønskede grafer.

Derefter omregnes de dimensionsløse værdier tilbage til værdier med dimensioner i linje 55-58. Sidst gemmes løsningerne i Output, og figurer laves.

Det sidste script, RunImmuneCancerBattle_basic_WithData, er et samlet script, som både indlæser data, løser differentialligningerne og plotter graferne. Dette script blev oprettet, da vores andre tre scripts havde en fejl.

I linje 7-10 indlæses datapunkterne, som aflæst fra datasættet. I linje 14-46 defineres de dimensionsløse parametre for ligningerne uden behandling. Dernæst defineres startværdierne i linje 48-58. I linje 60-64 skrives beregningen for steady state ind. I linje 64-69 defineres parametrene med dimensioner. I linje 70-76 defineres det hvornår behandlingen begynder. Linje 80-84 regnes der tilbage til dimensioner. I linje 87-102 defineres effekten af behandlingen med INF. Derefter beregnes der tilbage til dimensioner i linje 104-111. Dernæst plottes figurene, dette gøres i linje 114-186. Linje 193-200 bruges funktionen ode45 til at løse ligningerne. I linje 204-219 skrives differentialligninger ind.

3. Analyse

3.1 Data behandling

I dette afsnit vil vi beskrive datasættet og behandlingen af datasættet fra Rigshospitalet.

Motivationen for analysekapitlet udspringer af et datasæt, der kommer fra Rigshospitalet.

Værdierne i datasættet er fra en patient med CML-Philadelphia Negativ, som er blevet behandlet med INF. Det vides ikke hvor længe patienten har haft leukæmi, men vi tager udgangspunkt i, at behandlingen med INF er påbegyndt ved dette datasæt. Datasættet spænder over en tidsperiode på 12 måneder, hvor 0 er den første måned, og hvor niende måned ikke er medtaget i datasættet. Data er baseret på blodprøvesanalyser, hvor der bl.a. er blevet målt på mængden af leukocytter, enheden for leukocytterne er $10^9/L$.

Leukocytter er de hvide blodlegemer og en abnorm forøgelse af disse celler ses ved leukæmi. Leukocytter består af forskellige celler og undergrupper. En særlig leukocytisk celle er lymfocytterne, også angivet i $10^9/L$, der er sammensat af forskellige undergrupper. En af undergrupperne er CD3+ (T-celler) som er i procentdel af lymfocytterne. CD3+ består af CD4+ og CD8+ der henholdsvis er Th- og Tc celler. Disse er angivet i procentdel af CD3+.

Der er også målt på antal JAK2 muteret celler, som står i procentdel af den totale leukocyt-population. Vi antager at JAK2-muteret celler svarer til antallet af cancerceller, og vi bruger følgende formel til at beregne antallet:

$$JAK2 = (N/\text{total leukocyttal}) * 100$$

3.2 Tilpasning af løsning til datapunkter

I dette afsnit vil vi forsøge at tilpasse parametrene i differentiallyigningerne, så differentiallyigningerne passer til datapunkterne. Og ud fra dette vil vi forsøge at udbygge modellen til at inddrage behandling med interferon, som patienten har modtaget.

For at simulere effekten af behandlingen med INF, ændrer vi på en række parametre i modellen.

Det gør vi ved at indføre en række nye parametre; k_1 , k_2 , k_3 og s_0 .

Vi starter med at definere N_d , T_{Cd} , T_{Hd} og t_d . Disse repræsenterer parametrene for de data tilpassede ligningerne;

$$N_d = k_1 * \hat{N}$$

$$T_{Hd} = k_2 * T_H$$

$$T_{Cd} = k_3 * T_C$$

$$\hat{t} = s_0 * t$$

Disse nye parametre sættes ind i ligningerne;

For ligning N_d :

$$N_d = k_1 * \gamma * \left(1 - \frac{N}{k_1}\right) * \frac{N_d}{k_1} - p * \left(\frac{\hat{k}}{k_3}\right) * N_d * T_{Cd}$$

$$N_d = \gamma * \left(1 - \frac{N}{k_1}\right) * N_d - p * \left(\frac{\hat{k}}{k_3}\right) * N_d * T_{Cd}$$

For ligning T_{Hd} :

$$T_{Hd} = k_2 * \hat{\sigma}_H + \hat{\alpha} * \left(\frac{\left(\frac{\hat{N}}{k_1}\right)}{\left(\frac{\hat{N}}{k_1}\right)^2 + N_d^2} \right) * T_{Hd} - \delta_H * T_{Hd}$$

For ligning T_{Cd} :

$$T_{Cd} = k_3 * \hat{\sigma}_C + \frac{1}{k_2} * T_{Hd} * T_{Cd} - (1 - p) * \frac{\hat{k}}{k_1} * T_{Cd} * N_d - T_{Cd}$$

Herefter indføres den nye t parameter, som tilpasser tiden:

For ligning N_d :

$$N'_d = s_0 * \gamma * \left(1 - \frac{N_d}{k_1}\right) * N_d - p * s_0 * \frac{\hat{k}}{k_3} * N_d * T_{Cd}$$

For ligning T_{Hd} :

$$T'_{Hd} = s_0 * k_2 * \hat{\sigma}_H + s_0 * \hat{\alpha} * \frac{\left(\frac{\hat{N}}{k_1}\right) * N_d}{\left(\frac{\hat{N}}{k_1}\right)^2 + N_d^2} * T_{Hd} - s_0 * \delta_H * T_{Hd}$$

For ligning T_{Cd} :

$$T'_{Cd} = s_0 * k_2 * \hat{\sigma}_C + \frac{s_0}{k_2} * T_{Hd} * T_{Cd} - (1 - p) * \frac{\hat{k} * s_0}{k_1} * T_{Cd} * N_d - s_0 * T_{Cd}$$

Det er netop disse differentialligninger vi anvender for at beregne de tilpassede grafer.

3.2.1 Effekten af de ændrede parametre

Vi beskrev betydningen af hhv. p og $(1-p)$ i teori afsnittet om modellen. Summen af disse værdier skal give 1, da disse beskriver sandsynligheden for, hvilken celle der overlever ved mødet mellem T_C og N cellerne. Efter indførelsen af de nye parametre opfyldes dette ikke længere, derfor omregnes hhv. p og $(1-p)$ til at opfylde dette. Vi indfører derfor en ny parameter P_0 :

Fra ligning 1 og 3 fås følgende udtryk;

$$\frac{p}{k_3} + \frac{(1-p)}{k_1} = p_0$$

Herefter erstatter vi \hat{k} med $\hat{k} * P_0$ og får:

$$p * \frac{\hat{k}}{k_3} = \frac{p}{k_3 * p_0} * \hat{k} * p_0 = \left(\frac{p}{k_3 * p_0} \right) * (\hat{k} * p_0)$$

$$(1-p) * \frac{\hat{k}}{k_1} = \frac{1-p}{k_1 * p_0} * \hat{k} * p_0 = \left(\frac{1-p}{k_1 * p_0} \right) * (\hat{k} * p_0)$$

Dette giver følgende udtryk:

$$\frac{p}{k_3 * p_0} + \frac{1-p}{k_1 * p_0} = 1$$

Da fås:

$$\left(\frac{p}{k_3 * p_0} \right) + \left(\frac{1-p}{k_1 * p_0} \right) = \left(\frac{p}{k_3} + \frac{1-p}{k_1} \right) * p_0 = 1$$

Ved indførelsen af disse nye parametre, beskrives sandsynligheden for at T_C cellerne dræber N cellerne, tidligere betegnet p , ved:

$$\frac{p}{k_3 * p_0}$$

Sandsynligheden for at N cellerne dræber T_C cellerne, tidligere betegnet (1-p), beskrives ved:

$$\frac{1-p}{k_1 * p_0}$$

Og reaktions/bindingsraten, tidligere betegnet k, beskrives ved:

$$\hat{k} * p_0$$

3.2.2 De ændrede parametre i koden

```
%%
INF =0; % 1 % OBS INF =0 (o treatment) or =1 (treatment)
par.k1 = 0.90+INF*(0.12 -0.90); % max=0.9; % min=0.12 % funct1=0.90+INF*(0.12-0.90)
par.k2 = 30.0+INF*(15.0 -30.0); % max=30; % min=15 % funct2=30.0+INF*(15.0-30.0)
par.k3 = 0.08+INF*(0.005-0.08); % max=0.08; % min=0.005 % funct3=0.08+INF*(0.005-0.08)
par.s0 = 0.40+INF*(0.001-0.40); % 0.2+INF*(0.001-0.2);
```

Figur 9: Figur er et screenshot fra vores kode i MATLAB. Dette udsnit viser parametrenes værdier, inden behandlingen med INF træder i kraft.

```
%% solution versus time with treatment
%
INF =1; % 1 % OBS INF =0 (o treatment) or =1 (treatment)
par.k1 = 0.90+INF*(0.12 -0.90); % max=0.9; % min=0.12 % funct1=0.90+INF*(0.12-0.90)
par.k2 = 30.0+INF*(15.0 -30.0); % max=30; % min=15 % funct2=30.0+INF*(15.0-30.0)
par.k3 = 0.08+INF*(0.005-0.08); % max=0.08; % min=0.005 % funct3=0.08+INF*(0.005-0.08)
par.s0 = 0.20+INF*(0.001-0.20);
```

Figur 10: Denne figur er et screenshot fra vores kode i MATLAB. Dette udsnit viser parametrenes værdier ved behandling med INF.

I koden har vi sat behandlingen til at træde i kraft på dag 22. Det ses i figur 9 og figur 10 at INF vil være lig 1 med behandling og 0 uden behandling.

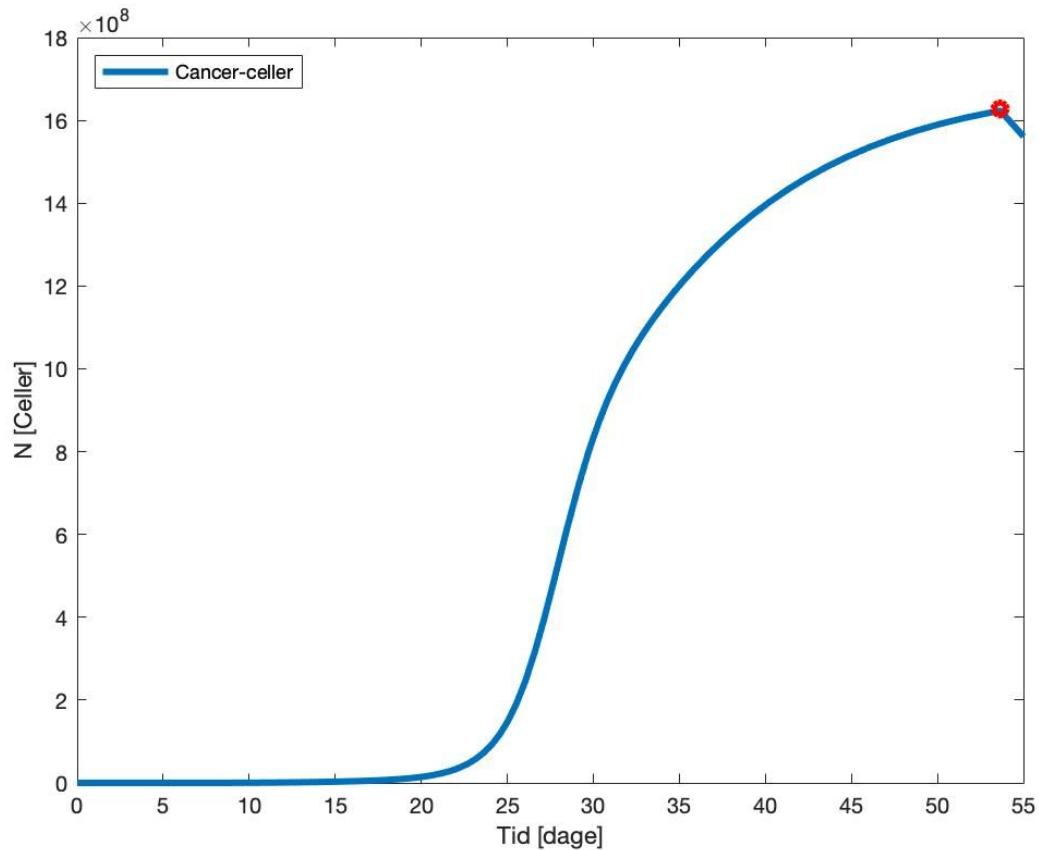
Parameter k_1 skal anses, som den tidligere brugte parameter κ (kappa), som betegner bærekapaciteten. Denne parameter sættes til at være $0.9+1*(0.12 - 0.9)$ dvs. 0.12 - hvor parenteser betegner det interval denne kan variere indenfor. Derudover ses det at denne parameter vil være 0.9 uden behandling, da INF vil være 0.

Parameter k_2 sættes til at være $30.0+1*(15.0 - 30.0)$ dvs. 15 - hvor parenteser betegner det interval den kan variere indenfor. Desuden ses det at denne parameter vil være 30.0 uden behandling, da INF da vil være 0.

Parameter k_3 sættes til at være $0.08+1*(0.005 - 0.08)$ dvs. 0.0050- hvor parenteser betegner det interval den kan variere indenfor. Desuden ses det at denne parameter vil være 0.08 uden behandling, da INF da vil være 0.

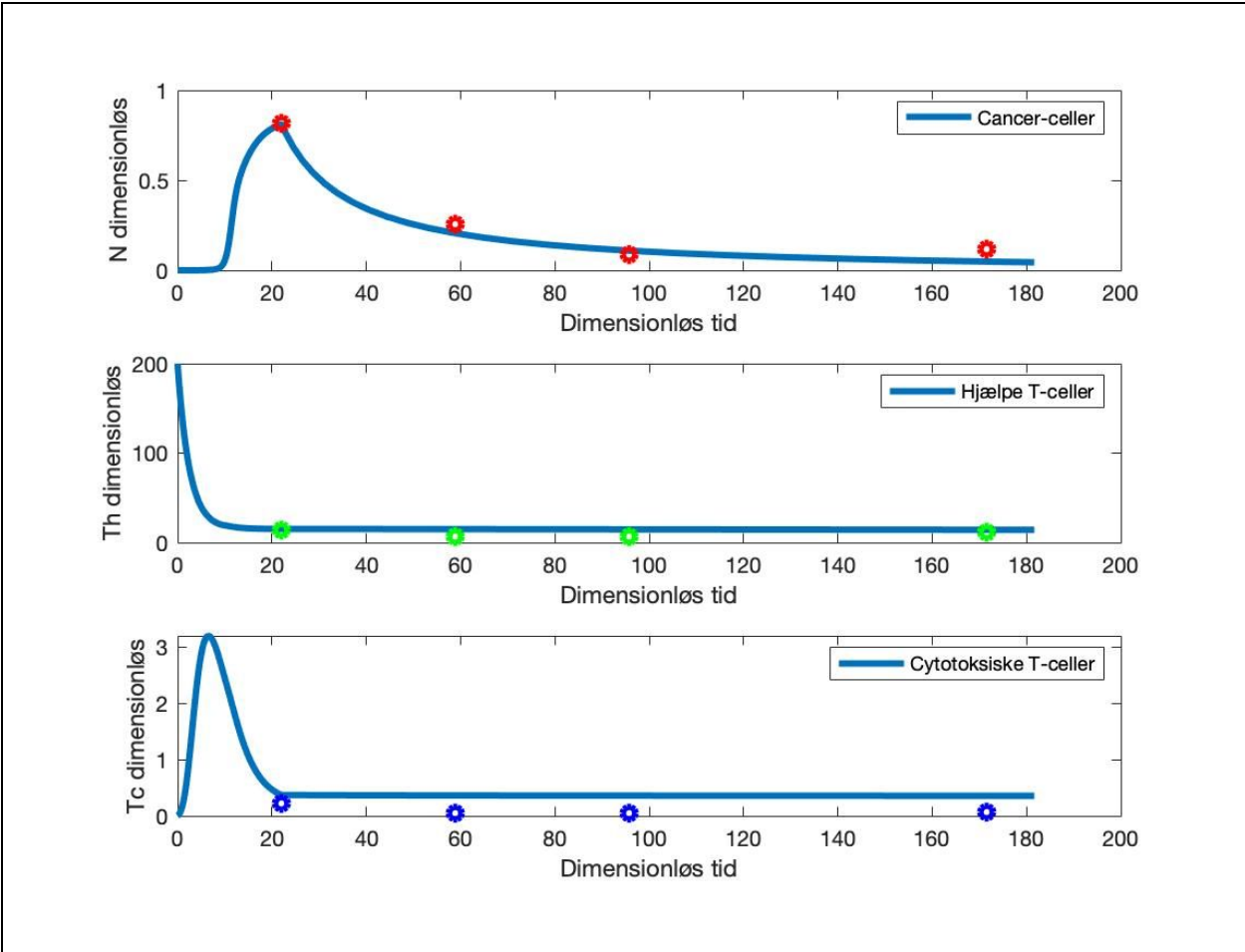
Parameter s_0 sættes til at være $0.20+1*(0.001 - 0.20)$ dvs. 0.0010- hvor parenteser betegner det interval den kan variere indenfor. Desuden ses det at denne parameter vil være 0.2 uden behandling, da INF da vil være 0.

3.2.3 Grafer for data af tilpasning

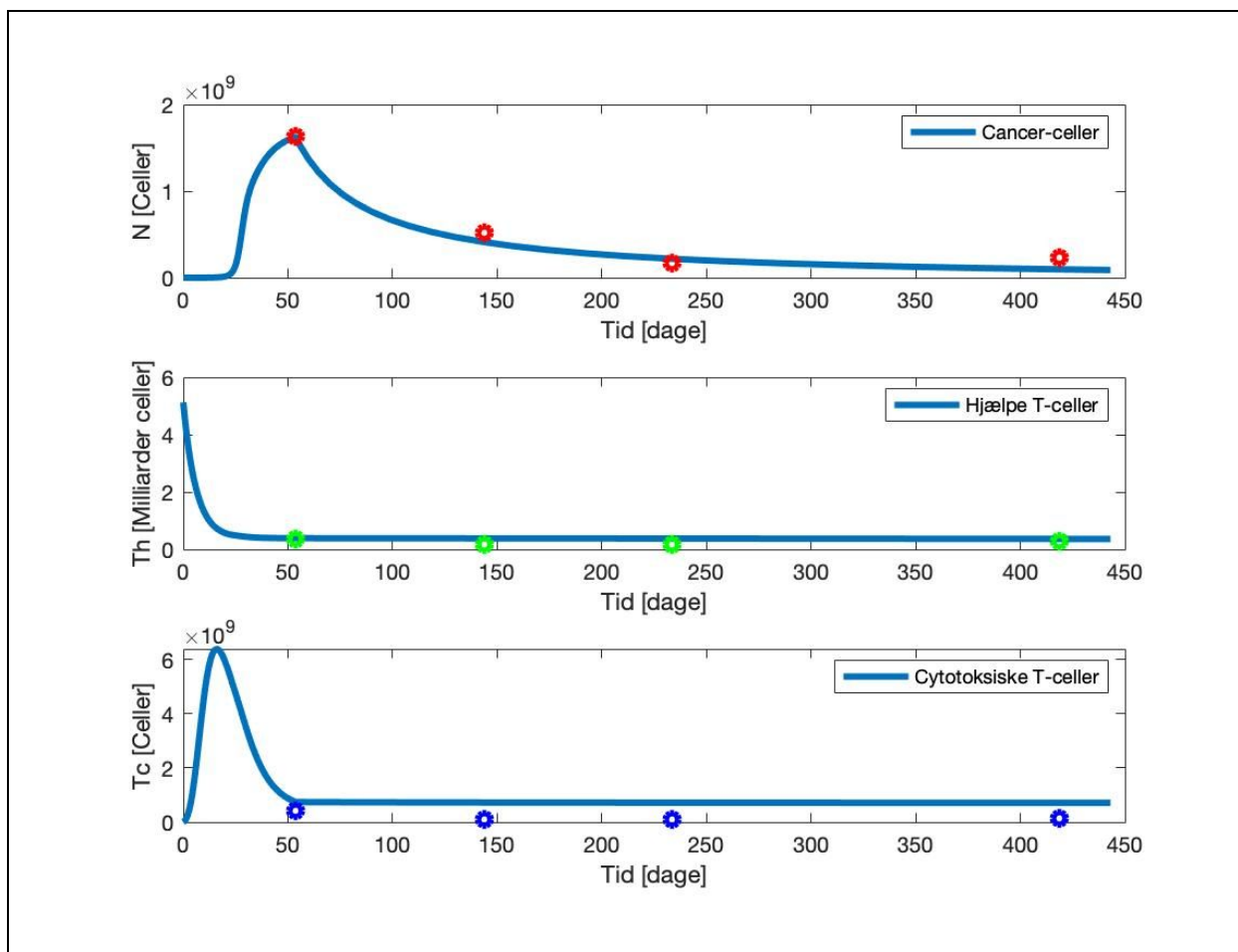


Figur 11: Figur 11 er en graf for cancerens vækst indenfor de første 55 dage. Grafen er baseret på data fra Rigshospitalet og er afledt fra JAK2 data. Omkring dag 54 når canceren et lokalt maksimum, som også er det første datapunkt.

Det ses på figur 11 at væksten for cancercellerne vil vokse tilnærmelsesvist eksponentielt i starten, inden immunsystemet reagerer på canceren. Dette skyldes at det første led i ligning 1 er eksponentiel vækst, som beskrevet i gennemgangen af ligning 1.



Figur 12: Her ses grafen for den dimensionsløse løsningen af differentialligningerne.



Figur 13: Her ses grafen for løsningen af differentialligningerne, med dimensioner.

På figur 12 ses graferne for de data tilpassede differentialligninger i dimensionsløs form og på figur 13 ses graferne med dimensioner. Ud fra disse ses samspillet mellem cancerceller, Th celler og Tc celler. Fordelen ved at omregne til dimensionsløs form er at alle tre grafer har samme skala på y-aksen, dette gør graferne mere sammenlignelige, da man ikke skal tage højde for forskellige størrelsesordner.

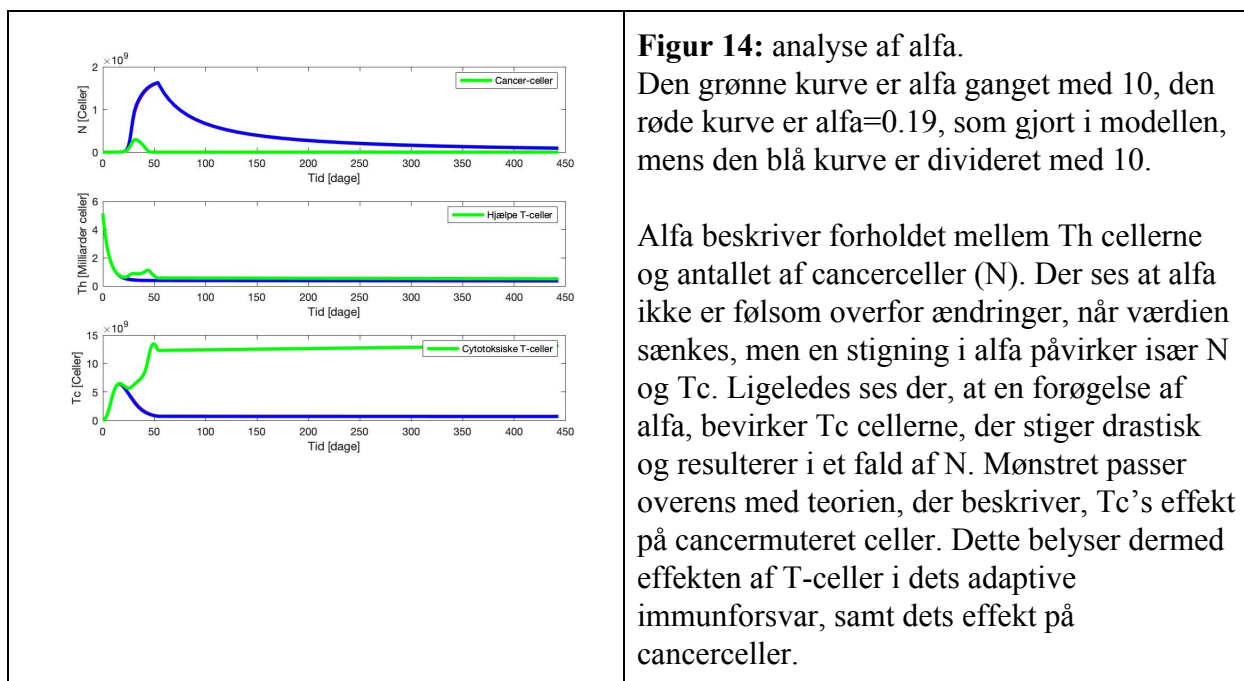
Vi antager at patienten har haft leukæmi inden dette datasæt er opgivet, dels fordi sygdommen skal konstateres og dels pga hvordan grafen starter. Mængden af Tc-celler og Th-celler er høj og kan sammenlignes med den oprindelige model, som ses i figur 8. Her ses der en interaktion mellem cancerceller og immunsystemets T-celler som viser udsving der ligner starten på figur 13. Ved aflæsning af grafen ses der en sammenhæng mellem Tc-celler og Th-celler, hvilket

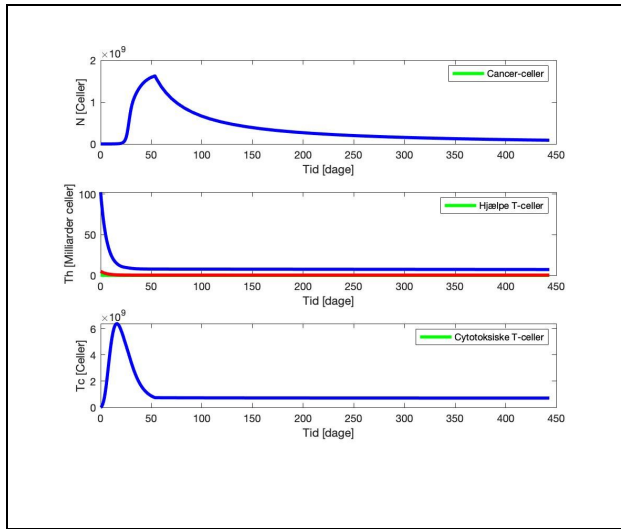
biologisk set stemmer overens med den givne teori. Interferon alfa er påbegyndt på dag 22 som udløser et fald af cancerceller på dag 54. Interferon alfa stimulerer immunsystemet således at Tc-celler aktiveres. Det ville have været optimalt, hvis mængden af Tc-celler havde fulgt med behandlingen af interferon alfa. Dette kan skyldes fejlkilder. Vi kan konkludere at virkningen af interferon alfa først ses efter noget tid.

3.3 Følsomhedsanalyse

I dette afsnit vil vi foretage en følsomhedsanalyse af parametrene i modellen med behandling med INF.

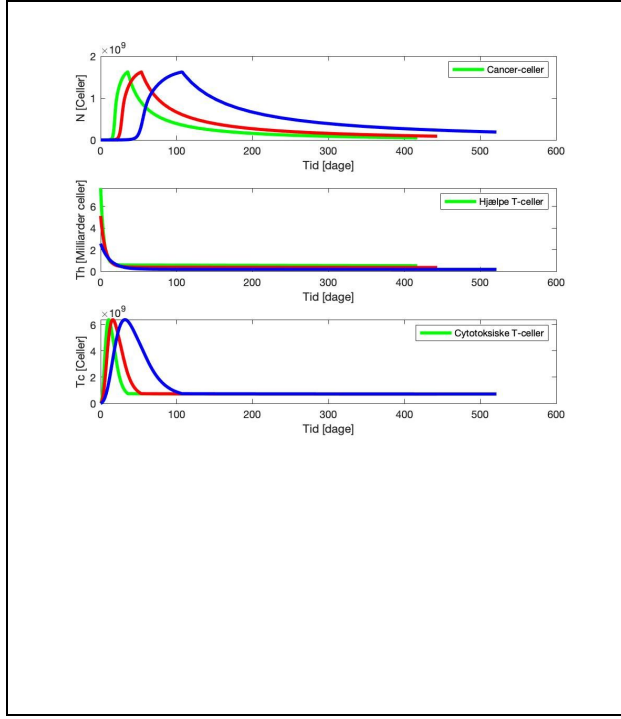
En følsomhedsanalyse bruges til at afgøre hvor følsomme parametrene er. Når man foretager en følsomhedsanalyse justerer man på et parameter ad gangen, for at se effekten af denne justering. Dette gøres to gange for alle parametre; en gang justeret op og en gang justeret ned.





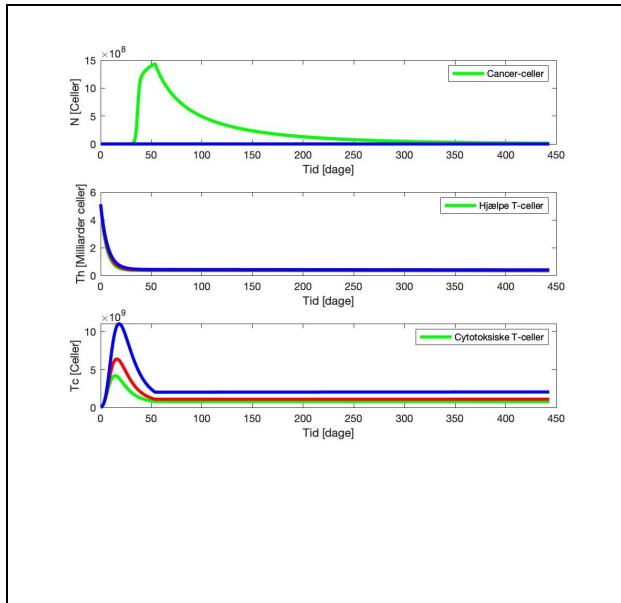
Figur 15: analyse af beta. Den grønne kurve er beta ganget med 20, den røde kurve er beta=16, som gjort i modellen, mens den blå kurve er divideret med 20.

En ændring i beta påvirker ikke N og Tc hvilket kan aflæses på graferne, mens en lavere værdi i beta ændrer betydeligt på Th-cellers aktivitet. Dette skyldes at beta parameteren udgår ved omregning til dimensionsløs form. Dog bruges beta til at omregne Th værdierne tilbage til dimensioner. Derfor påvirker beta kun Th.



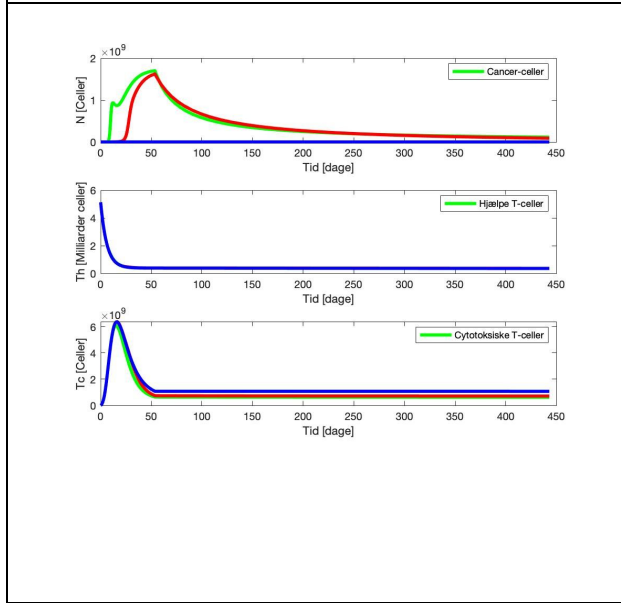
Figur 16: analyse af deltaC. Den grønne kurve er deltaC øget med 50%, den røde kurve er deltaC=0.41, som gjort i modellen, mens den blå kurve er sænket med 50%.

Ved aflæsning af grafen ses at en stigning i deltaC forskyder væksten af Tc cellerne, der gør at væksten begynder tidligere og aftager før, sammenlignet med den originale kurve. Omvendt ses det at en sænkning af delta c forskyder væksten af Tc cellerne, så denne vækst begynder senere og fortsætter længere. Der ses ikke en særlig ændring på grafen for Th. Graferne for cancercellerne (N) forskydes også, ligesom ved grafen for Tc celler. Denne effekt skyldes at deltaC beskriver dødsraten for Tc celler.



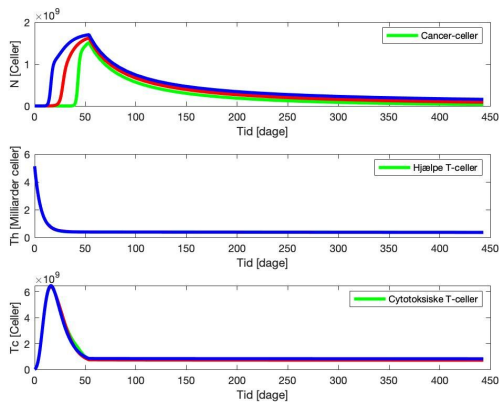
Figur 17: analyse af deltaH. Den grønne kurve er deltaH øget med 50%, den røde kurve er deltaH = 1, som gjort i modellen, mens den blå kurve er sænket med 50%.

Ved aflæsning af denne figur ses det at en øgning af deltaH resulterer i lang større antal cancerceller end ved både den originale og sænkningen. Derudover ses det at ved en øgning af deltaH sker der en forskydning af antallet af Tc celler, så denne bliver lavere. Omvendt ses der en forskydning opad, ved en sænket deltaH. Dette skyldes at deltaH beskriver den naturlige dødsrate for Th cellerne.



Figur 18: Gamma. Den grønne kurve er gamma øget med 50%. Den røde kurve er gamma sat til 10, som gjort i modellen. Den blå kurve er gamma sænket med 50%.

Ved aflæsning af grafen ses at en stigning i gamma resulterer i en stejlere vækstkurve for N. Omvendt ses en markant fladere vækstkurve ved sænkning af gamma. Disse to effekter resulterer i en ændring i forløbet for Tc celler. Da gamma beskriver vækstraten for cancercellerne forventes en effekt på vækst forløbet og derved også på forløbet for Tc celler, da disse er en reaktion på antallet af cancerceller.

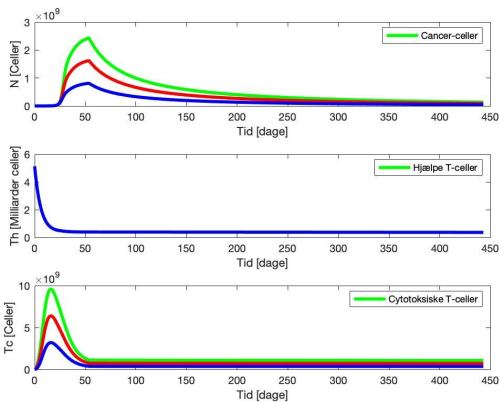


Figur 19: analyse for k . Den grønne kurve er k øget med 50%, den røde kurve er $k=0.41$, som gjort i modellen, mens den blå kurve er sænket med 50%.

På denne figur ses det at en øgning af k resulterer i en forskydning af cancercellernes vækst, så denne vokser stejlere og efter længere tid. Ved sænket k værdier ses en langsommere cancer vækst, der begynder før den originale kurve.

Derudover ses der ikke en særlig stor effekt på T_c cellerne.

Dette skyldes at k beskriver raten for at cancer cellerne og T_c cellerne mødes.

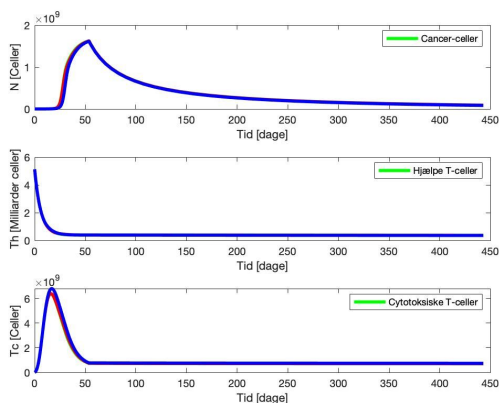


Figur 20: analyse af $Kappa$. Den grønne kurve er $Kappa$ øget med 50%. Den røde kurve er $Kappa$ sat til $2e9$, som gjort i modellen. Den blå kurve er sænket med 50%.

Ved aflæsning af denne figur ses en forskydning af grafen for cancercellerne, ved en øgning af $Kappa$. Det samme ses for graferne for T_c .

Omvendt ses en forskydning ned af, ved sænkning af $Kappa$.

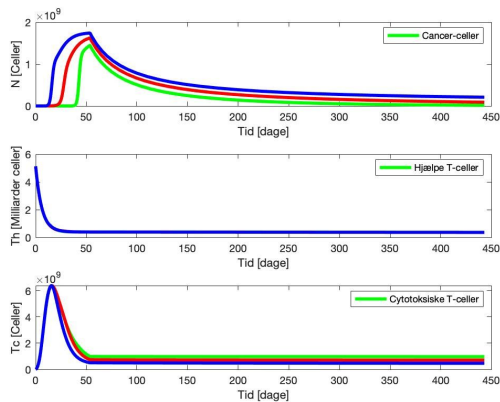
Dette skyldes at $Kappa$ er bærekapaciteten for den logistiske vækst af cancerceller.



Figur 21: analyse af $Ntilde$. Den grønne kurve er $Ntilde$ ganget med 100. Den røde kurve er $Ntilde$ sat til 0.04, som gjort i modellen. Den blå kurve er divideret med 100.

Ved ændring af denne parameter ses der ikke nogen stor effekt, hverken på T cellerne eller cancer cellerne.

Dette skyldes at $Ntilde$ defineres ud fra N .

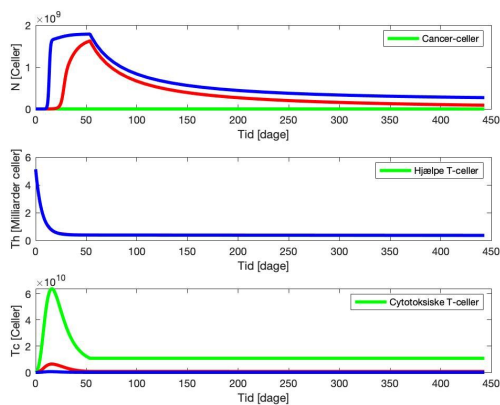


Figur 22: analyse af p . Den grønne kurve er p øget med 50%. Den røde kurve er $p=0.5$, som gjort i modellen. Den blå kurve er sænket med 50%.

Ved aflæsning af grafen ses at en stigning i p resulterer i stejlere vækst af cancerceller, dog når antallet af cancerceller ikke samme niveau, som ved de andre to kurver.

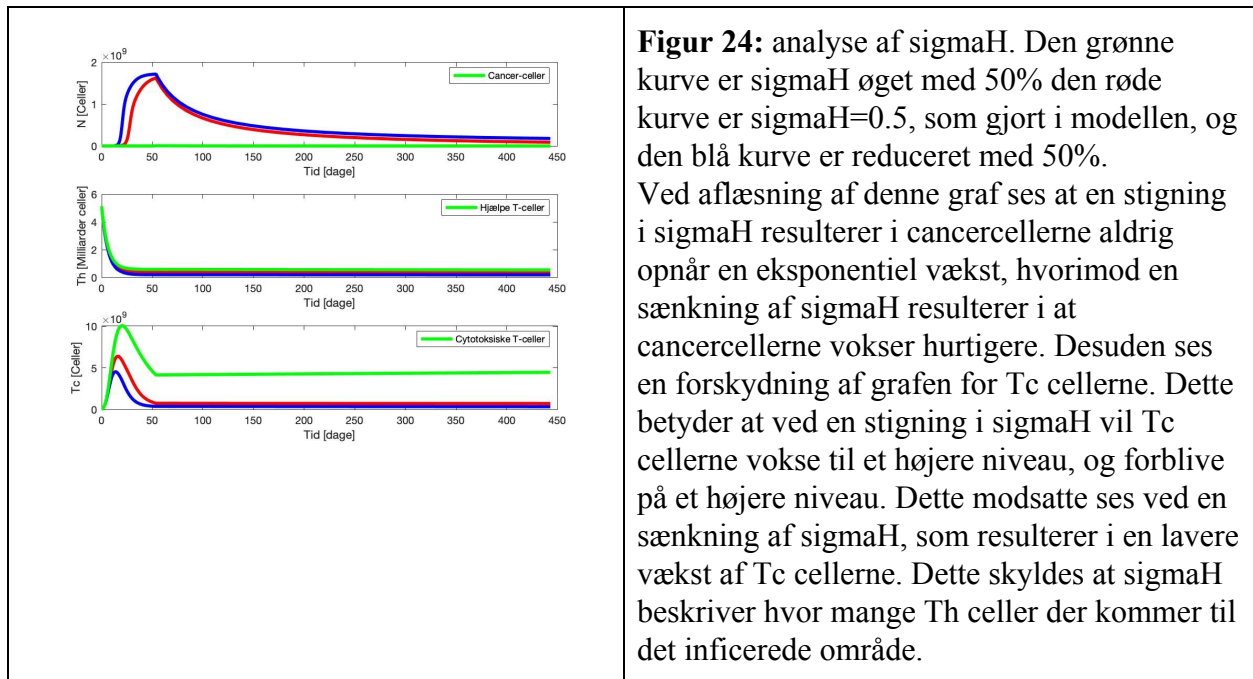
Der ses ingen effekt på T_h cellerne. På T_c cellerne ses en hurtigere aftagende effekt ved lavere p .

Dette skyldes at p beskriver sandsynligheden for at T cellerne dræber cancercellerne ved mødet mellem de to.



Figur 23: analyse af σ_C . Den grønne kurve er σ_C ganget med 10, den røde kurve er $\sigma_C=2.0$, som gjort i modellen, og den blå kurve er divideret med 10.

Ved aflæsning af grafen ses at en stigning i σ_C resulterer i cancercellerne aldrig opnår en eksponentiel vækst, hvorimod en sænkning af σ_C resulterer i at cancercellerne vokser hurtigere og i længere tid. Desuden ses en forskydning af grafen for T_c cellerne. Dette betyder at ved en stigning i σ_C vil T_c cellerne vokse til et højere niveau, og forblive på et højere niveau. Det modsatte ses ved en sænkning af σ_C , som resulterer i en lavere vækst af T_c cellerne. Dette skyldes at σ_C beskriver hvor mange af T_c cellerne der kommer til det inficerede område. Mængden af T_c celler påvirker dermed antallet af cancerceller, som resulterer i en påvirkning af T_c cellerne igen.



Ud fra denne følsomhedsanalyse ses det at ændringer i nogle af parametrene vil resultere i større ændringer af sygdomsforløbet;

Der ses, i figur 16 og 17, særlig stor effekt ved ændring af delta c og delta h, hvilket svarer til at ændre på dødsraten for hhv. Tc celler og Th celler.

Derudover ses der, i figur 23, stor effekt ved ændring af sigmaC, som beskriver de cytotoxiske T-cellers evne til at infiltrere/ankomme til det inficerede område.

Figur 18 viser effekten af en hæmning af cancercellernes vækst. Dette ville resultere i at antallet af cancercellerne aldrig bliver særligt højt, sammenlignet med den originale model.

Denne følsomhedsanalyse fortæller noget om, hvilke parametre man bør fokusere på i behandling af cancer og hvilke behandlingsmetoder man eventuelt kunne kombinere. Fordelen ved at lave en følsomhedsanalyse er, at der i første omgang kan undgås brug af dyremodeller. Det er muligt at anvende simuleringerne, fra følsomhedsanalysen, til at give et kvalificeret bud på en behandlingsstrategi. Dette giver mulighed for opstilling af nye hypoteser omkring behandling, hvilket kan verificeres eller falsificeres.

3.4 Steady-state analyse

I dette afsnit beskrives steady state og brugen af dette. Derefter findes steady state for modellen med patient data.

Steady state beskriver den naturlige ligevægt for differentiaalligningerne. Når et system er i steady state betyder det at værdierne, som beskriver ligningen, forbliver uændret over tiden, t. Dette er interessant, da ligevægtpunkterne fortæller hvordan ligningerne vil opføre sig; i hvilken retning de vil bevæge sig. Ligningerne vil bevæge sig mod steady state ligevægtpunkterne, da disse er stabile ligevægtpunkter.

Man finder steady state ved at lade differentialkvotienten være lig nul for hele systemet. Dette betyder at man sætter ligningerne lig nul og derefter isoler det udtryk man ønsker at finde steady state for.

I vores tilfælde sættes differentialkvotienten i ligning 1 lig nul og derefter isoleres T_{Cd} . Dette giver os et udtryk for T_{Cd} . Dernæst isoleres T_{Hd} i ligning 2, hvilket giver os et udtryk for T_{Hd} . Til sidst sættes disse to udtryk ind i ligning 3 og dennes differentialkvotient sættes lig nul, som ved de andre ligninger. Dernæst isoleres N, hvilket giver os et udtryk for N.

Vi ønsker at finde steady state for følgende differentiaalligninger;

$$N'_d = s_0 * \gamma * \left(1 - \frac{N_d}{k_1}\right) * N_d - p * s_0 * \frac{\hat{k}}{k_3} * N_d * T_{Cd}$$

$$T'_{Hd} = s_0 * k_2 * \hat{\sigma}_H + s_0 * \hat{\alpha} * \frac{\left(\frac{\hat{N}}{k_1}\right) * N_d}{\left(\frac{\hat{N}}{k_1}\right)^2 + N_d^2} * T_{Hd} - s_0 * \delta_H * T_{Hd}$$

$$T'_{Cd} = s_0 * k_2 * \hat{\sigma}_C + \frac{s_0}{k_2} * T_{Hd} * T_{Cd} - (1 - p) * \frac{\hat{k} * s_0}{k_1} * T_{Cd} * N_d - s_0 * T_{Cd}$$

Først sættes ligning 1 lig nul og T_{Cd} isoleres:

$$T_{Cd} = -\frac{\gamma \cdot (-k_1 + N_d) \cdot k_3}{k_1 \cdot p \cdot \hat{k}}$$

Derefter sættes ligning 2 lig nul og T_{Hd} isoleres:

$$T_{Hd} = \frac{k_2 \cdot \sigma_H \cdot (N_d^2 \cdot k_1^2 + N^2)}{N_d^2 \cdot k_1^2 \cdot \delta_H - \tilde{N} \cdot N_d \cdot \alpha \cdot k_1 + N^2 \cdot \delta_H}$$

Til sidst indsættes disse to udtryk ind i ligning 3:

$$s_0 * k_2 * \hat{\sigma}_c + \frac{s_0}{k_2} * \left(\frac{k_2 \cdot \sigma_H \cdot (N_d^2 \cdot k_1^2 + N^2)}{N_d^2 \cdot k_1^2 \cdot \delta_H - \tilde{N} \cdot N_d \cdot \alpha \cdot k_1 + N^2 \cdot \delta_H} \right) * \left(-\frac{\gamma \cdot (-k_1 + N_d) \cdot k_3}{k_1 \cdot p \cdot \hat{k}} \right) - (1 - p) \\ * \frac{\hat{k} * s_0}{k_1} * \left(-\frac{\gamma \cdot (-k_1 + N_d) \cdot k_3}{k_1 \cdot p \cdot \hat{k}} \right) * N_d - s_0 * \left(-\frac{\gamma \cdot (-k_1 + N_d) \cdot k_3}{k_1 \cdot p \cdot \hat{k}} \right)$$

Herved fås et udtryk med en variabel.

4. Diskussion

Naturvidenskabelige fag kan kombineres på kryds og tværs af hinanden, og i mange år har man anvendt biologi og matematik som en kombination. Forskningsarbejde, der tager udgangspunkt i disse to fag, giver en bedre forståelse for de forskellige aspekter af den biologiske verden. Dette er særdeles anvendt i cancerforskning, hvor man ønsker at simulere en given cancer i et individ. Målet er at redegøre for, hvilke faktorer der spiller en rolle, herunder immunsystemet og hvordan en mulig behandling kunne se ud. Derudover er det muligt at opstille andre problemstillinger, såsom hvorledes canceren udvikler sig. Normalvis ville den biologiske metode omhandle eksperimentelle forsøg eller datapunkter, som der tages udgangspunkt i. Den matematiske del består af udvikling af en model, og simulering af denne, som passer til datapunkterne. For at udnytte matematikkens evner til at lave modeller, som viser biologiske aspekter, er det vigtigt at forstå biologien, så den kan overføres til de givne parametre. Typisk ville disse parametre skulle estimeres, så data passer med modellen. Når dette er nået betragtes modellen som nyttig, og nye hypoteser kan opstilles. Dette kan gøres ved at ændre på parametrene yderligere og se, hvilken effekt dette ville udløse for modellen.

Anvendelse af disse fag kan give udfordringer og det er vigtigt, at tage hensyn til, at de udførte modeller kun kan give et generaliseret billede af, hvordan virkeligheden ser ud.

Ved at anvende matematik i biologien kan vi undlade eksperimentelle forsøg på dyr. Dette giver mulighed for at undgå spørgsmål om hvorvidt de anvendte forsøg er etisk korrekte. Derudover vil der være en besparelse på tid og penge, som kan anvendes til studier, hvor teknikken er, at regne sig frem til resultaterne.

De matematiske værktøjer kan være med til at beskrive kompleksiteten i biologien, og redegøre for hvordan et givet system ser ud. I vores projekt har vi anvendt en Ph.D afhandling, der tager udgangspunkt i anvendte modeller, der beskriver dynamikken mellem cancerceller og immunsystemet. Det har været et ønske at opstille en matematisk model for immunsystemet, når en given patient med leukæmi, CML, er i behandling med INF. Gennem differentiaalligninger har vi simuleret et forløb over tid, hvor vi følger udviklingen af cancerceller, Th og Tc celler, når der bliver behandlet med INF. Det essentielle er, at kunne opstille en model der i høj grad viser, hvordan kroppen reagerer på INF.

Modellen kan have visse usikkerheder, da alle processerne i kroppen ikke er medtaget. Det er vigtigt, at afgrænse gennem processen, og der vil altid være en risiko for at betydelige parametre frasorteres. Dette kan have betydning for modellen, og hvorvidt dette kan give et reelt billede af virkeligheden, for et givent system. Målet er, at parametrene stemmer overens med teorien, og i vores projekt tages der udgangspunkt i tidligere udgivet litteratur. Mange af parametrene er angivet i intervaller, hvor der efterfølgende er udvalgt en værdi indenfor det givne interval. I denne rapport har vi taget udgangspunkt i de valgte værdier fra Ph.D afhandlingen. Det kunne tænkes at disse værdier ikke er fakta, men rettere et kvalificeret bud indenfor det givne interval. Derved er det muligt at der findes fejlkilder i værdierne. Den oprindelige model tager udgangspunkt i videnskabelig teori og vi anvender den som en troværdig kilde. Dog er det vigtigt at der holdes en kritisk tilgang til Ph.D afhandlingen og modellen. I sidste ende er det for

omfattende at genskabe alle funktioner, som immunsystemet består af, da modellen vil blive yderst kompleks.

Anvendelsen af modellen og tilpasningen til datapunkterne er afgørende, da det skal resultere i et passende billede, af hvordan virkeligheden ser ud. Vores dataindsamling stammer fra en patient, som er under behandling med INF. Dette datasæt er mangelfuldt, og en del fejlkilder kan have været opstået ved aflæsning af datasættet. En forøgelse af mængden af datapunkter ville have givet et mere præcist billede af sygdomsforløbet. Indsamling af datasæt er sket hver 3. måned over et år og derved fås 4 brugbare prøver. Et fyldestgørende datasæt vil kræve at der var taget prøver oftere. Dette har ikke været muligt, da der er tale om en virkelig patient, hvor vedkommendes tilstand løbende skal vurderes. Derudover er der også et samfundsmæssigt aspekt i dette, da målingerne kræver tid og penge.

En anden måde, hvorpå der kunne opnås et mere virkelighedsnært billede, ville have været ved at observere patienten i mere end et år og derved få flere målinger. I vores projekt havde det været optimalt med flere datasæt, fra forskellige patienter med samme sygdomsbaggrund, og lignende resultater kunne anvendes i videre udarbejdelse og som forskningsgrundlag.

En anden fejlkilde, som er vigtig at pointere, er de målte celletal i blodet, da det er svært at måle dem præcist. Derudover kan der opstå fejl ved beregningen af cancercelle tal, da antallet af JAK2 muterede celler ikke er så let at finde. Der måles antal mutationer og ikke antal celler. Det er muligt at en celle kan indeholde mere end en mutation. Dette tages der ikke hensyn til i fortolkning af datasættet, eller vores rapport, og dermed kan beregningen af N være fejlagtig.

Vores model tager udgangspunkt i det adaptive immunforsvar. Der simuleres en model som viser hvorledes det adaptive immunforsvar bekæmper cancerceller. Der er ikke lavet en analyse på NK-cellerne og hvilken påvirkning de ville have haft på modellen. NK-celler spiller en vigtig rolle i immunforsvarets kamp mod cancerceller og består af en række forskellige funktioner, som hjælper immunsystemet med at udrydde uønskede celler i kroppen. NK-celler er cytotoxiske og kan udløse apoptose for cancerceller, men de påvirkes også ved respons fra cytokiner.

Sammenlignet med Tc celler, som skal aktiveres for at udløse deres funktion, er NK-celler hurtigere til at reagere og dræber cancercellerne direkte. Derudover kan de også genkende uønskede celler i kroppen. Alle raske celler udtrykker klasse 1 MHC-lignende molekyler på overfladen, hvilket beskytter dem fra NK-cellers aktivitet (Li and Sun, 2018).

Det er muligt at forudsige ud fra vores teori, at NK-cellerne ville have påvirket cancercellerne i vores model. Ved at tilføje et ekstra negativt led i ligning 1 kunne vi muligvis belyse NK-cellers indvirkning på sygdomsprogressionen.

Projektet har taget udgangspunkt i cancer typen leukæmi, hvor der ikke er tale om en decideret tumor. Vi antager at de samme principper er gældende for leukæmi, som for andre former for cancer, hvor der hovedsageligt er tale om en tumor. Sygdomsudviklingen kan have væsentlig betydning for udarbejdelsen af modellen, alt afhængigt af hvilken type cancer, der er tale om. Modellen ville være mere præcis, hvis den tog udgangspunkt i Philadelphia-negativ. Hvordan mængden af differentierede cancerceller stiger, kan være forskelligt fra de nævnte typer af leukæmi. På trods af de forskellige karaktertræk, anvendes der stadig samme behandlingsstrategi ved leukæmi, og endda også ved andre former for blodsygdomme, som hører under kategorien myeloproliferative sygdomme (Praksis, 2006). Projektet kan relateres til andre sygdomme og nye hypoteser kan opstilles. Derudover kan samarbejdet mellem biologi og matematik anvendes i andre sammenhænge, hvor problemstillinger kan løses ved kombination af disse fag.

Hydrea

Midler til behandling af CML har varieret gennem tiden, og man er løbende støt på forhåbningsfulde præparater. Præparater, herunder det kemoterapeutiske Hydrea har været et hyppigt anvendt behandlingsmiddel. Senere har man benyttet sig af signalmolekylet interferon-alfa, INF α , og tyrosin hæmmende præparater, såsom Imatinib. Imatinib har dog vist sig at være insuffICIENT, da stoffet ikke bekæmper hovedårsagen til udviklingen af sygdommen. Nogle forsker mener at tilbagefald hos Imatinib-behandlet patienter kan opstå af denne grund. Modsat bekæmper INF α særligt stamceller, der medvirker CML-progressionen, og behandling

med INFa har vist lovende resultater samt nedsat risikoen for tilbagefald.(Talpaz, Hehlmann and Quinta, 2013)

Hydrea er et celledræbende middel, som virker ved at slå celler ihjel, der deler sig hurtigt. Den hurtige celledeling indebærer også raske celler, der naturligt har en høj vækstrate. Disse celler er bl.a. hæmatopoietiske stamceller, og ved behandling med midler såsom Hydrea, ses et fald i leukocytter, hvilket kan øge risikoen for alvorlige infektioner (American Cancer Society). Kliniske fund, fra 1999, har vist positive udfald ved kombination af INFa og Hydrea hos patienter med CML. Resultaterne påpegede at kombinationen udmøntede kontrol over sygdommen samt at der kun blev observeret få bivirkninger. I forsøget medvirkede 30 CML-patienter, og alle responderede hurtigt på behandlingen. Inden for blot 5 dage lykkes det at få leukocytallet ned med 50%, og hos 66,6% af patienterne var der ingen målbare cancerceller, ved endt behandling.(Hatzimichael and Bourantas, 1999)

Disse kliniske fund er interessante, men det er vigtigt at pointere resultaterne kun dækker observationer af 30 patienter. Resultater baseret på flere patienter, ville derfor kunne give en bedre indsigt i hvorvidt kombinationen af INFa og Hydrea er nyttig for behandling af CML. Ved brug af kemoterapi følger en masse fordele og ulemper, og det er op til lægerne at vurdere om det giver mening, at behandle patienten med celledræbende medicin. Fordelene ved brug af Hydrea er dets evne til at dræbe celler. Problemet med Hydrea er, at det også angriber og dræber raske celler, og fjerner nødvendigvis ikke hovedårsagen til sygdommen. Ved leukæmi ønskes der at bibeholde så mange raske blodlegemer som muligt, samtidigt med at man sænker forhøjede blodværdier, der oftest ses hos patienterne. De høje blodværdier kommer af den abnorme dannelse af blastceller inde i knoglemarven(Leukemianet, 2014). Man er derfor interesseret i at mindske antallet af totalceller, da det forventes at dette også vil sænke blastcelleniveauet, . Ved sådanne tilfælde er det relevant at anvende Hydrea. For at opnå gode fremtidsudsigter er det vigtigt at yde mere end symptombehandling, som der ses ved Hydrea. Optimum ville være at eliminere dannelse af muteret stamceller, der er grund til oprindelsen af blastceller. Derfor kan

det være hensigtsmæssigt at inkorporerer INFa i patientens behandlingsforløb, eftersom medicinen bevirker celledød i CML-cellerne(Hatzimichael and Bourantas, 1999).

Brug af Hydrea og INFa i kombination virker til at høre til i fortiden. Mange forskningsartikler er baseret på resultater, før det tyvende århundrede. Det kunne tænkes at Hydreas alvorlige bivirkninger, som associeres med infektioner, har gjort at man har taget afstand. Et spændende forskningsområde kunne indeholde behandling med en kombination af Hydra og INFa. Hertil ville det være yderst interessant at opstille en matematisk model for leukæmi, der viser effekten af Hydrea og INFa i kombination og modellen kunne bruges til estimering af doser, således behandlingen er mest virkningsfuld.

5. Konklusion

Opgavens formål er, at belyse dynamikken mellem cancerceller og immunsystemet T-celler ved hjælp af matematisk modellering. Projektet har givet indsigt i hvordan brug af matematisk modellering kan give en ny forståelse for mekanismerne bag sygdomsbiologi. Parametre estimeret ud fra biologisk teori har gjort det muligt at følge et sygdomsforløb.

Immunsystemet er en meget komplekst størrelse, der gør det omfattende at modellere et virkelighedsnært billede, af hvilke interaktioner der sker mellem cancer og immunsystemet. Trods dette, kan en model, der afgrænses til kun at inkludere de mest essentielle elementer, være en god start til at danne grundlag for fremtidig forskning. Det er dog vigtigt at pointere, at matematisk modellering skal ses som et værktøj, til opstilling af nye hypoteser. Hypoteserne opstillet ved matematisk modellering kan ikke stå alene, da det er nødvendigt at anvende videnskabelig teori til at konkludere på disse.

Matematisk modellering kan illustrere nye behandlingsmetoder ved at inddrage parametre, som beskriver lægemidlers indvirkning på en given sygdom.

Brug af avanceret matematisk værktøj i den sundhedsfaglige sektor, kan udvide vores forståelse og tilgang til problemløsninger inden for humane sygdomme, og måske åbne dørene for en ny æra i forskning.

6. Litteraturliste

6.1 Bøger

Oral Microbiology & Immunology, 2012: Dahlén, Gunnar; Fiehn, N.-E.; Olsen, Ingar; Dahlgren, Ole. Kapitel 2.

Biology A Global Approach, 2018 ,11th Edition: Campbell, Nail A; Urry, Lisa A; Cain, Michael L.; Wasserman, Steven A.; Minorsky, Peter V.; Reece, Jane B.. s.356-359 + s. 436-442 + Kapitel 47.

Stem Cells and Cancer Stem Cells, Therapeutic Applications in Disease and Injury, 2011: Volume 1: Hayat, M.A. Kapitel 1,2 & 3.

Bogen om kræft, 2001: Foghsgaard, Lasse; Hulgaard, Egil; Clemmensen, Inge Haunstrup; Nielsen, Per Kim; Bühring, Otto. Kapitel 2, 6 & 10.

6.2 Hjemmesider

Canadian Cancer Society

Available at:

<https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/?region=bc>

Accessed: 22.05.2019

World Cancer Research Fund

Available at:

<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data?fbclid=IwAR30QFmTnwYPVO574qQ6wgbaR9sS-hDotb9j27V4YGadZNry0JvBRt5z58M>

Accessed: 22.05.2019

Min Medicin Available at:

<http://min.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/169>

Accessed: 23.05.2019

Kræftens bekæmpelse, Leukæmi

Available at:

<https://www.cancer.dk/leukaemi-blodkraeft/generelt-leukaemi/> Accessed: 02.04.2019

American Cancer Society, Information and resources about cancer.

Available at:

<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html> Accessed: 02.04.2019

Available at:

<https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>

Accessed: 02.04.2019

Available at:

<https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/what-is-cml.html>

Accessed: 02.04.2019

Available at:

<https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/what-is-cls.html>

Accessed: 02.04.2019

Available at:

<https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/chemotherapy.html>

Accessed: 02.04.2019

6.3 Artikler

- Andrea, M. De et al. (no date) 'No Title', pp. 1–12.
- Dritschel, H. J. (2018) 'Mathematical modelling of heterogeneity in tumour-immune cell interactions'.
- Fischer, H. P. and Ph, D. (2008) 'Mathematical Modeling of Complex Biological Systems', 31(1), pp. 49–59.
- Hatzimichael, E. C. and Bourantas, K. L. (1999) 'Combination therapy with interferon-alpha-2b and hydroxyurea in patients with chronic myelogenous leukemia', pp. 27–31.
- Leukemianet, T. E. (2014) 'Behandling af CML for patienter og pårørende', pp. 1–15.
- Levine, R. L. et al. (2019) 'Brief report The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia , but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia', 106(10), pp. 3377–3380. doi: 10.1182/blood-2005-05-1898.Supported.
- Li, Y. and Sun, R. (2018) 'Tumor immunotherapy : New aspects of natural killer cells', 6(8), pp. 173–196. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.02.
- Lowry, L. E. and Zehring, W. A. (2017) 'Potentiation of Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy : A Review of Literature', 8(September). doi: 10.3389/fimmu.2017.01061.
- Mclornan, D., Percy, M. and McMullin, M. F. (2006) 'JAK2 V617F : A Single Mutation in the Myeloproliferative Group of Disorders', 75(2), pp. 112–119.
- Parkin, J. and Cohen, B. (2001) 'An overview of the immune system', 357, pp. 1777–1790.
- Praksis, V. O. G. (2006) 'Nye molekylære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme', 2(april 2005), pp. 3299–3303.

- Samanta, A. et al. (2010) ‘Janus kinase 2 regulates Bcr – Abl signaling in chronic myeloid leukemia’, *Leukemia*. Nature Publishing Group, 25(3), pp. 463–472. doi: 10.1038/leu.2010.287.
- Shay, J. W. et al. (2001) ‘Telomerase and cancer’, 10(7), pp. 677–686.
- Talpaz, M., Hehlmann, R. and Quinta, A. (2013) ‘Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia’, (October 2012), pp. 803–812. doi: 10.1038/leu.2012.313.

6.4 Figurliste

Figur til forsiden: (Dritschel 2018)

Figur 1: University of Minnesota Physicians and University of Minnesota Medical,

Available at:

<https://www.mhealth.org/patient-education/cdr0000258006> Accessed: 18-04.2019

Figur 2: Campbell et al., 2018, s.253

Figur 3: Campbell et al., 2018, s.359

Figur 4: OncLive

Available at:

<https://www.onclive.com/publications/oncology-live/2011/july-2011/jak-stat-signaling-has-many-faces-inhibitors-offer-hope-in-rare-blood-cancers> Accessed: 02.04.2019

Figur 5: Campbell et al., 2018, s. 1105

Figur 6: Campbell et al., 2018, s. 1106

Figur 7: Steffensen, Elin., *Livets koder. Styling af liv.*, 2015, Eksponentiel og Logistisk vækst, figur 101, available at:

<https://www.nucleus.dk/component/productfiguremanager/figuregroup/?id=40:Figurer%2031-60>

Accessed: 26.05.2019

Bilag

MATLAB kode

Script - run_bp2.m

```
clear all  
close all
```

Data

```
Data1;
```

Parametre dimensionless

```
y = 10;  
b = 2.0*10^9;  
p = 0.5;  
k = 4.15;  
sh = 0.5;  
alpha = 2*1.9/10; % 0.19  
dc = 0.41;  
dh = 1;  
Ntilde = 0.04;  
sc = 2.0;  
beta = 16;  
kappa = 2e9;  
  
par(1) = y;  
par(2) = b;  
par(3) = p;  
par(4) = k;  
par(5) = sh;  
par(6) = alpha;  
par(7) = dc;  
par(8) = dh;  
par(9) = Ntilde;  
par(10) = sc;
```

```
par(11) = beta;  
par(12) = kappa;
```

Start værdier N, Th, Tc

Start værdier sat til data punkterne for N,Th og Tc

```
x0 = [Ndata(1)/kappa Thdata(1)*beta/dc Tcdata(1)/kappa];  
x0 = [0.001 0.6 5.0];
```

Solution time-span

```
tspan = [0 365]; % Dage  
tspan_hat = tspan*dc; % Laver dimension
```

Løse ligningerne

```
options = odeset('RelTol',1e-12,'AbsTol',1e-14);
```

```
[t,x] = ode45(@bp2,tspan_hat,x0,options,par);
```

```
% Omregner tilbage til dimensioner
```

```
t1 = t/dc;  
N1 = x(:,1)*kappa.*(x(:,1)>0.5/kappa);  
Th1 = x(:,2)*dc/beta;  
Tc1 = x(:,3)*kappa;
```

```
save('Output', 't1', 'N1', 'Th1', 'Tc1');
```

Semilogy plot

```
figure(1)  
subplot(3,1,1)  
semilogy(t1,N1,'r', tdata, Ndata,'or','linewidth',3)  
legend('N', 'Ndata');  
xlabel('Tid [Dage]')  
ylabel('Celle antal [Millioner]')
```

```

title('Tumor celler');

subplot(3,1,2)
semilogy(t1,Th1,'--b',tdata,Thdata,'or','linewidth',3)
legend('Th','Thdata');
xlabel('Tid [Dage]')
ylabel('Celle antal [Millioner]')
title('T hjælpeceller');

subplot(3,1,3)
semilogy(t1,Tc1,'g',tdata,Tcdata, 'or','linewidth',3)
legend('Tc','Tcdata');
xlabel('Tid [Dage]')
ylabel('Celle antal [Millioner]')
title('T cytotoksiske celler');

```

Almindeligt plot

```

figure(2)
subplot(3,1,1)
plot(t1,N1,'r', tdata, Ndata,'or','linewidth',3)
legend('N','Ndata');
xlabel('Tid [Dage]')
ylabel('Celle antal [Millioner]')
title('Tumor celler');

subplot(3,1,2)
plot(t1,Th1,'--b',tdata,Thdata,'or','linewidth',3)
legend('Th','Thdata');
xlabel('Tid [Dage]')
ylabel('Celle antal [Millioner]')
title('T hjælpeceller');

subplot(3,1,3)
plot(t1,Tc1,'g',tdata,Tcdata, 'or','linewidth',3)
legend('Tc','Tcdata');
xlabel('Tid [Dage]')
ylabel('Celle antal [Millioner]')
title('T cytotoksiske celler');

```

```
figure(3)
```

```
plot3(N1,Th1,Tc1);
```

Script - bp2.m

```
function dx = bp2(t,x,par)
```

Parametre

```
y = par(1);  
p = par(2);  
k = par(3);  
sh = par(4);  
alpha = par(5);  
dc = par(6);  
dh = par(7);  
Ntilde = par(8);  
sc = par(9);  
beta = par(10);  
kappa = par (11);
```

Variables

```
N = x(1)*(x(1)>0.5/kappa);  
Th = x(2);  
Tc = x(3);
```

Diff equations

```
dndt = y*(1-N)*N-p*k*Tc*N;  
dhdt = sh+((alpha*N*Th)/(Ntilde^2+N^2))-dh*Th;  
dcdt = sc+Tc*Th-(1-p)*k*Tc*N-Tc;
```

```
dx = [dndt; dhdt; dcdt];
```

Script - Data.m

Data - CD4 og CD8

```
tdata = [0 90 180 270 365];
```

```
Thdata = [0.3475472 0.17235855 0.17906184 NaN 0.28923843]; % Millarder pr. L
```

```
Tcdata = [0.4326608 0.106743 0.11546064 NaN 0.12544194]; % Milliarder pr. L
```

```
Ndata = [1.6272 0.51744 0.17424 NaN 0.23312]; % Milliarder pr. L
```

Script - RunImmuneCancerBatle_basic_WithData.m

```
% function []=RunImmuneCancerBatle(); NEED FOR MATLAB < 2016
```

```
% Basic with data
```

```
clear all;
```

```
close all;
```

```
tdata = [0 90 180 270 365];
```

```
Thdata = [0.3475472 0.17235855 0.17906184 NaN 0.28923843]; % Millarder pr. L
```

```
Tcdata = [0.4326608 0.106743 0.11546064 NaN 0.12544194]*1e9; % pr. L
```

```
Ndata = [1.6272 0.51744 0.17424 NaN 0.23312]*1e9; % pr. L
```

```
% Dimensionless parameter values directly
```

```
%
```

```
INF = 0; % 1 % OBS INF = 0 (o treatment) or = 1 (treatment)
```

```
par.k1 = 0.90+INF*(0.12 -0.90); % max=0.9; % min=0.12
```

```
par.k2 = 30.0+INF*(15.0 -30.0); % max=30; % min=15
```

```
par.k3 = 0.08+INF*(0.005-0.08); % max=0.08; % min=0.005
```

```
par.s0 = 0.40+INF*(0.001-0.40);
```

```
%
```

```
par.delta_C = 0.41; % (cell per day)
```

```
par.kappa = 2e9; % (cell)
```

```
par.beta = 16; % (per cell per day)
```

```
%
```

```
par.gamma_hat = 10;
```

```
par.p_hat = 0.5;
```

```
par.k_hat = 0.1*4.1;
```

```
%
```

```
par.sigma_H_hat = 0.5;
```

```
par.alpha_hat = 0.19;
```

```
par.Ntilde_hat = 0.04;
```

```
par.delta_H_hat = 1;
```

```
%
```

```
par.sigma_C_hat = 2.0;
```

```
%
```

```
parD.gamma = par.gamma_hat*par.delta_C;
```

```
parD.k = par.k_hat*par.delta_C/par.kappa;
```



```

parD.Ntilde = par.Ntilde_hat*par.kappa;
parD.sigma_C = par.sigma_C_hat*par.kappa*par.delta_C;
parD.sigma_H = par.sigma_H_hat*par.delta_C^2/par.beta;
parD.alpha = par.alpha_hat*par.delta_C/par.Ntilde_hat;
parD.delta_H = par.delta_H_hat*par.delta_C;

```

```
%
```

```
tdatamax = tdata(5)*par.delta_C;
```

```
%
```

```
Tend_hat = tdatamax+10;
```

initial conditions for dimensionless variables

```
% Guesses on the beginning
```

```
N0_hat = 1/par.kappa;
```

```
T_H0_hat = 200;
```

```
T_C0_hat = par.k3*par.sigma_C_hat / par.kappa;
```

```
init = [N0_hat, T_H0_hat, T_C0_hat];
```

```
DimensionalInitialConditions = [N0_hat*par.kappa, ...
                                T_H0_hat*par.delta_C/par.beta, ...
                                T_C0_hat*par.kappa];
```

solution versus time without treatment

```
YrearOfTreatmentStart = 22;
```

```
Tstart = 0;
```

```
Tslut = YrearOfTreatmentStart;
```

```
solUT = Batle( Tstart, Tslut, par, init); % Below
```

```
% Transforming bach to dimensional variables
```

```
%
```

```
Time = solUT.x/par.delta_C;
```

```
N = solUT.y(1,:)*par.kappa.*(solUT.y(1,:)*par.kappa>0.5);
```

```
T_H = solUT.y(2,:)*par.delta_C/par.beta;
```

```
T_C = solUT.y(3,:)*par.kappa;
```

solution versus time with treatment

```

INF = 1; % 1 % OBS INF = 0 (o treatment) or = 1 (treatment)
par.k1 = 0.90+INF*(0.12-0.90); % max=0.9; % min=0.12
par.k2 = 30.0+INF*(15.0-30.0); % max=30; % min=15
par.k3 = 0.08+INF*(0.005-0.08); % max=0.08; % min=0.005
par.s0 = 0.20+INF*(0.001-0.20);
%
YrearOfTreatmentStart = 22;
Tstart = YrearOfTreatmentStart;
Tslut = Tend_hat+YrearOfTreatmentStart;

initT = [solUT.y(1,end), solUT.y(2,end), solUT.y(3,end)];

solT = Batle( Tstart, Tslut, par, initT); % Below

sol.x = [solUT.x, solT.x];
sol.y = [solUT.y, solT.y];

% Transforming back to dimensional variables
%
Time = sol.x/par.delta_C;
N = sol.y(1,:)*par.kappa.*(sol.y(1,:)*par.kappa>0.5);
T_H = sol.y(2,:)*par.delta_C/par.beta;
T_C = sol.y(3,:)*par.kappa;

Tdata = tdata+YrearOfTreatmentStart/par.delta_C;

Plots


---


figure(1)
%
subplot(3,1,1)
plot(Time,N,'-r', 'linewidth',3) % Tdata,Ndata,'or',
xlabel('Tid [dage]');
ylabel('N [Celler]');
legend('Cancer-celler');
hold on
%
subplot(3,1,2)
plot(Time,T_H,'-r', 'linewidth',3) % Tdata,Thdata, 'og'

```

```

xlabel('Tid [dage]');
ylabel('Th [Milliarder celler]');
legend('Hjælpe T-celler');
hold on
%
subplot(3,1,3)
plot(Time,T_C, '-r', 'linewidth',3) % Tdata,Tcdata, 'ob'
xlabel('Tid [dage]');
ylabel('Tc [Celler]');
legend('Cytotoksiske T-celler');
hold on
% % figure(4)
% %
% subplot(3,1,1)
% plot(sol.x,sol.y(1,:), Tdata*par.delta_C,Ndata/par.kappa,'or', 'linewidth',3)
% xlabel('Dimensionløs tid');
% ylabel('N dimensionløs');
% legend('Cancer-celler');
% %
% subplot(3,1,2)
% plot(sol.x,sol.y(2,:), Tdata*par.delta_C, Thdata*par.beta/par.delta_C, 'og', 'linewidth',3)
% xlabel('Dimensionløs tid');
% ylabel('Th dimensionløs');
% legend('Hjælpe T-celler');
% %
% subplot(3,1,3)
% plot(sol.x,sol.y(3,:), Tdata*par.delta_C, Tcdata/par.kappa, 'ob', 'linewidth',3)
% xlabel('Dimensionløs tid');
% ylabel('Tc dimensionløs');
% legend('Cytotoksiske T-celler');
%
figure(5)
plot(Time,N, Tdata,Ndata,'or', 'linewidth',3)
xlabel('Tid [dage]');
ylabel('N [Celler]');
legend('Cancer-celler', 'location','NW');
xlim([0 55])

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

Batle function

```
function sol = Batle( Tstart, Tslut, par, init)
```

```

    opt = odeset('RelTol',1e-6,'AbsTol',1e-8);
    sol = ode45(@RHS,[Tstart Tslut],init,opt,par);

```

```
end
```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

Diff. eqs. function

```
function dz = RHS(~,z,par)
```

```
% In hat-variables
```

```

    N = z(1)*(z(1)>0.5/par.kappa);
    T_H = z(2);
    T_C = z(3);

```

```

    dN = par.s0*par.gamma_hat*(1-N/par.k1)*N - par.p_hat*par.s0/par.k3*par.k_hat*T_C*N;
    dT_H = par.s0*par.k2*par.sigma_H_hat +
par.s0*par.alpha_hat*(par.Ntilde_hat/par.k1*N/((par.Ntilde_hat/par.k1)^2+N^2))*T_H -
par.s0*par.delta_H_hat*T_H;
    dT_C = par.s0*par.k3*par.sigma_C_hat + par.s0/par.k2*T_C*T_H -
(1-par.p_hat)*par.s0/par.k1*par.k_hat*T_C*N - par.s0*T_C;

```

```
dz = [dN; dT_H; dT_C];
```

```
end
```