

Modelowanie synergii pomiędzy radioterapią i immunoterapią w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego u pacjentów z rozsiałym nowotworem

Opiekun naukowy: prof. Jacek Waniewski
Opiekun pomocniczy: dr Jan Poleszczuk

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN
Zakład IV Modelowania i Wspomagania Funkcji Narządów Wewnętrznych
Pracownia Modelowania Matematycznego Procesów Fizjologicznych

Badania na zwierzętach i próby kliniczne jednoznacznie wykazały, że pomiędzy radioterapią i immunoterapią występuje silna synergia. Wynika ona z faktu, że promieniowanie jonizujące może wyindukować w komórkach nowotworowych tzw. immunogeniczną śmierć komórkową, która stymuluje układ odpornościowy do działania i zwiększa pulę rozpoznawanych przez niego antygenów. Co najważniejsze, lokalnie wyindukowana odpowiedź układu odpornościowego propagowana jest przez cały organizm przy wykorzystaniu układu limfatycznego. Jednoczesne podanie immunoterapii, która działa tym lepiej im więcej antygenów jest rozpoznanych przez układ odpornościowy, w oczywisty sposób zwiększa całkowity efekt terapeutyczny. Pozostaje jednak wiele klinicznie istotnych pytań, które pozostają bez odpowiedzi, np.: 1) które ognisko nowotworowe poddać promieniowaniu, aby zmaksymalizować efekt terapeutyczny; 2) jaka dawka promieniowania jest optymalna do stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego; 3) jaka immunoterapia (z obecnie istniejących) najlepiej współgra z radioterapią. Celem proponowanej rozprawy doktorskiej jest stworzenie modelu/modeli matematycznych, które mogłyby pomóc opowiedzieć na przynajmniej część z powyższych pytań. Zakładamy, że modele wyrażone będą w postaci układów równań różniczkowych zwyczajnych opisujących populacje komórek nowotworowych oraz różne typy komórek układu odpornościowego (oddzielnie dla każdego ogniska przerzutowego). Każdy z tych układów będzie skomunikowany przy pomocy odpowiedniej macierzy przejścia z innymi układami w pozostałych ogniskach nowotworowych. Przed próbą odpowiedzi na poszczególne pytania model/modele zostaną najpierw skalibrowane z danymi eksperymentalnymi/klinicznymi przy wykorzystaniu odpowiednich metod optymalizacyjnych. Z przykładem modelowania synergii pomiędzy radioterapią i immunoterapią można zapoznać się w pracy Poleszczuka i in. "Abscopal Benefits of Localized Radiotherapy Depend on Activated T-cell Trafficking and Distribution between Metastatic Lesions" (dostęp ze strony <http://cancerres.aacrjournals.org>).